

גינקולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא גינקולוגיה | מרץ - מאי 09 | גיליון מס' 9

A Publication of The MEDICAL Group

הלכה למעשה

התמודדות עם מטופלות
חרדיות, רבנים ופוסקים

12

קרוב לאמא

מעורבותו של רופא
המשפחה במעקב הריון

16

איזה מין עובר

אבחון גנטי טרום ההרשה ברחם
וכלים לאבחון מדויק של מין העובר

24



דבר עורך



קוראים יקרים,

גיליון מס' 9 של מדיסין נשים עוסק בחלקו הראשון בנושאים מיילדותיים שונים, החל מאבחון גנטי טרום השרשתי, דרך קביעת מין העובר, עבור בתופעת ההריון הצווארי, חקר מעבר חומרים ותרופות דרך השליה וכלה במעקב אחרי הריונות תאומים.

חלקו השני של הגיליון מציג מספר תופעות בריאותיות ספציפיות לנשים, שאיתן מתמודדים העוסקים בבריאות האישה. האבחון והטיפול במגוון הבעיות הנשיות דורשים לא פעם הכרה ושימוש בדיסציפלינות שונות ושילוב שלהן. אולם, למרות שבשנים האחרונות גברה המודעות לבעיות בריאות ספציפיות של נשים ולצורך הגובר והולך באבחון ומתן טיפול רפואי הולם עבורן, עדיין המציאות היא שהידע שהרפואה המודרנית צברה על אפידמיולוגיה של מחלות אצל נשים הוא מצומצם מזה שהיא צברה על גברים. פרופ' גלזרמן, בראשית הגיליון, מחדד את הצורך בהעלאת המודעות לחשיבות הרפואה המגדרית, ולא רק מן הצד הנשי.

גופן של נשים וצורכיהן הרפואיים שונים בתכלית מאלה של גברים, מעבר להבדלים שבין מערכות הרבייה שלהם. לדוגמה, על קצה מזלג, נשים מתעוררות מהר יותר מהרדמה, סימני מחלות הלב אצלן שונים והן נוטות יותר לסבול מדכאוניות ומבעיות שינה. למרות זאת, כאמור, קיים חלל גדול בידע שלנו על ההבדלים בין המינים. המיעוט היחסי של הידע המדעי על נשים מגביל את ההבנה בכל הנוגע לצורכי הבריאות הייחודיים שלהן. עובדה זו מובילה גם להטיה על בסיס מגדר במדיניות הציבורית ובהכשרה של כוח אדם רפואי. הטיה זו משתקפת, בסופו של דבר, באיכות הטיפול והשירותים שמקבלות נשים.

עובדות אלו מדגישות את חשיבות הכשרת רופאי המשפחה בנושאים הקשורים לבריאות האישה. רופאי המשפחה נמצאים, במקרים רבים, במגע תכוף עם נשים ולכן מוטלת עליהם האחריות להיות בעלי הידע הנדרש לאבחון בעיות הקשורות לבריאות האישה. בעניין זה ראו מאמרה של ד"ר סייג על מפגשיו ותפקידיו של רופא המשפחה ביעוץ טרום הריוני ובמעקב אחרי האישה ההרה. אולם כאמור, לא רק בהריון. קיימים היבטים רפואיים נוספים הקשורים לתחום בריאות נשים הנוגעים למניעה, אבחון מוקדם וכן טיפול בבעיות כרוניות. מודעות של רופאי המשפחה לבעיות אלו יכולה לסייע לנשים רבות. יש לנסות ולקדם דרכים שונות להכשרת רופאי המשפחה בתחום בריאות האישה. מאמרו של פרופ' יפה מעלה סוגיה נוספת שאיתה מתמודדים רופאי משפחה ונשים במרפאות הקהילתיות ובבתי החולים, והיא המפגש עם הקהל הדתי/ חרדי הכרוך לא פעם בהתערבות רבנית ופוסקי הלכה. פרופ' יפה מציג מודל לגישור על הפערים החברתיים והתרבותיים, כדי להביא לשיפור ולקידום הטיפול בקהל המטופלות הדתיות/ חרדיות ולאפשר לרופאים לעשות את עבודתם נאמנה.

כולי תקווה כי תיהנו גם הפעם מקריאת המאמרים, שישמשו אתכם ככלי נוסף ומעשיר בעבודתכם.

בברכה,

פרופ' יוסי לשיני

עורך מדעי

מנהל בית החולים לילדות ליס

מרכז רפואי תל אביב

עורכת: אסתר קטן **עורך מדעי:** פרופ' יוסי לשיני **עיצוב גרפי:** רונן סאס **תמונות שער:** shutterstock
משתתפים: פרופ' מרק גלזרמן, פרופ' חיים יפה, ד"ר שלומית סייג, ד"ר אמיר הדר, פרופ' יוסי לשיני, פרופ' אלכס סימון, פרופ' נרי לאופר, ד"ר עודה מרואן, פרופ' יעקב בורשטיין, ד"ר מירל קוב, פרופ' אברהם גולן, ד"ר בכרי חסן, ד"ר שפרה זהר, ד"ר ויקטוריה קפוסטיאן, ד"ר סמי ניטצקי

מו"ל: פורום מדיה בע"מ **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** רונית בואנו **מנהלת הפקה:** מגי ליצ' **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מחלקת כנסים:** יעל קורח, תמר בקר
מערכת: פורום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב **טל.** 03-7650500 **פקס.** 03-6493667 **כתובת למשלוח דואר:** מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב 61534
דוא"ל: info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות **לפורום מדיה בע"מ** אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנמנים והדעות הכלולים במגוין 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 באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוין הנם 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.נ.**

חדשות ראשונות	006
נשים הן לא גירסה מוקטנת של גברים פרופ' מרק גלזרמן	010
חשיבות ההכרה במחיצות רפואת המגדר	
הרופא, הרב והמטופלת הדתייה פרופ' חיים יפה	012
פערי תרבות ואמונה במפגש בין הרפואה והדת	
מעקב הריון ורופא המשפחה ד"ר שלומית סייג	016
על תפקידו של רופא המשפחה ביעוץ טרום הריוני, במעקב אחרי האישה ההרה ועל ההבדלים במעקב הריון ברפואת משפחה וברפואת נשים	
הריון צווארי ד"ר אמיר הדד, פרופ' יוסי לסינג	020
תיאורי מקרה, אבחנה מبدלת והצעה לגישה טיפולית	
אבחון טרום השרשתי למחלות שמתבטאות בגיל מבוגר פרופ' אלכס סימון, פרופ' נרי לאופר	024
טכנולוגיית PGD והסוגיות האתיות הנלוות לה	
בן או בת ד"ר עודה מרואן, פרופ' יעקב בורנשטיין	028
בדיקות אולטרסאונד לקביעת מין העובר וממצאים סונוגרפיים מספיקים לדיוק האבחון	
השלילה ההומאנית ד"ר מיכל קובו, פרופ' אברהם גולן	034
מודלים מעבדתיים לחקר מעבר חומרים ותרופות דרך השליה	
תאומים דיסקורדנטיים ותסמונת העירוי מתאום לתאום ד"ר בכרי חסן, ד"ר שפרה זהר	038
תאומים דיסקורדנטיים בהריון ביכוריאלי והתחלת התפתחות תסמונת העירוי מתאום לתאום בהריון מונוכוריאלי	
שימוש בשתלים לניתוחי רצפת האגן ד"ר ויקטוריה קפוסטיאן	042
השימוש ברשתות סינתטיות בניתוחים משקמי רצפת האגן ובחירת השתלים	
לכל אחת הדליה שלה ד"ר סמי ניטצקי	046
איזה טיפול עדיף - ניתוח, לייזר, קצף או טיפול שמרני?	
מחקרים אחרונים	050



בדיקה וייעוץ רפואי חנים לנשים משבוע 39 להריון במיון יולדות של המרכז הרפואי וולפסון

אגף נשים ויולדות של המרכז הרפואי וולפסון יצא במהלך ייחודי, לפיו כל אישה בהריון, החל מהשבוע ה-39, יכולה להיבדק ולקבל ייעוץ רפואי חנים, ללא צורך בהפניית רופא או טופס 17, במיון יולדות של וולפסון, כולל מוניטור של העובר ואולטרסאונד במידת הצורך.

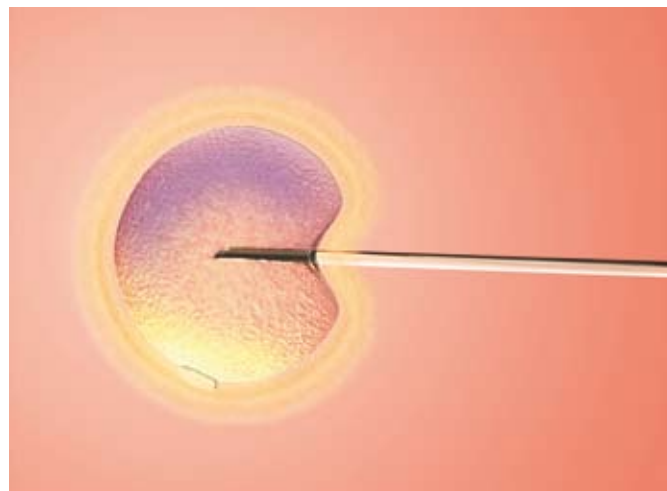
פרופ' אברהם גולן, מנהל אגף נשים ויולדות בולפסון, הסביר כי המעקב הרפואי אצל נשים הרות בשלבים האחרונים של ההריון חייב להיות צמוד יותר, כדי למנוע בעיות סמויות שלעיתים מופיעות בסוף ההריון ועלולות להיות להן תוצאות חמורות. היוזמה באה כדי לסייע לנשים להוריד מהמתח והלחץ ולאפשר להן ליהנות מייעוץ מקצועי של המומחים בולפסון.

ד"ר יצחק ברלוביץ, מנהל המרכז הרפואי וולפסון, אמר כי זוהי החלטה של בית החולים, שבאה להקל על נשים בשבועות האחרונים להריון ולתת בימים אלה שירות חשוב לציבור גדול בחנים, ללא קשיים ביורוקרטיים וללא התלבטויות כלכליות. ד"ר ברלוביץ הוסיף כי הוא מאמין שיוזמה זו תתרום רבות לכריאות הנשים ההרות ולילדיהן לעתיד.

גידול במספר הנשים שמעוניינות לתרום ביציות לישראליות, בעקבות המשבר הכלכלי הכבד במזרח אירופה

בעקבות המשבר הכלכלי הכבד במזרח אירופה, חל גידול חד במספר הנשים שמציעות לתרום ביציות לישראליות. ד"ר איליה בר, יו"ר המרכז הרפואי לפוריות ומראשוני העוסקים בישראל בתרומות ביציות בחו"ל, אומר שהתגמול הכספי שמקבלת התורמת ואשר מסתכם בכאלף יורו למחזור טיפול, מפתה מאוד בתקופה שבה השגת עבודה הפכה למשימה קשה במדינות מזרח אירופה, כמו גם בשאר העולם.

זהו פתרון מהיר לגיוס כסף מזומן, שמתיר לתורמת זמן פנוי בשפע. רוב תורמות



הביציות הן נשים שכבר הרו בעצמן וזקוקות לכסף כדי לפרנס את משפחותיהן. מתחילת המשבר גדל המאגר של הנשים התורמות, כך שניתן לבצע ביתר קלות את ההתאמה בין התורמות לתרומות.

ד"ר בר אמר שביצוע הטיפולים במזרח אירופה או קפריסין הפך להליך פשוט יחסית, אבל הוא בכל זאת פשרה מיותרת שנובעת ממגבלות החוק הישראלי. "יש להצטער על כך שהממשלה אינה מאפשרת לנשים בישראל לתת תרומות ביציות עם או בלי תגמול כספי. אנו נתקלים באינסוף מקרים של נשים שרוצות לתרום ביציות לאחיות או לידידות ובמקרים אנושיים אחרים. איננו יכולים למלא משאלות אלו והנשים שזקוקות לתרומות נאלצות לטוס במהלך טיפולי הפוריות, להוציא כספים רבים ללא סיבה ולהעביר את ימי המתח הרחוק מבתיהן".

החוק הקיים, מסביר בר, מתיר רק למי שנמצאת בעצמה בטיפול פוריות לתרום ביציות לאחרות, אולם מטבע הדברים נשים אלו מעוניינות לשמור את הביציות לצרכיהן כעת או בעתיד ואינן ששות לתרום אותן לאחרות. "יש לקוות שהמדינה תסיר מגבלות אלו ותאפשר לזוגות שעוברים טיפולים לעשות זאת בארץ בצורה נעימה ונוחה ללא טרטורים ועלויות כספיות מיותרות. המסלול שעוברים הזוגות קשה גם כך מבחינה פיזית ונפשית ואין שום סיבה להכביד עליהם לשווא", אומר ד"ר בר. "נשים רבות מוצאות ערך מוסף בקבלת תרומה מבית משפחה או חברה קרובה וחבל שמונעים זאת מהן".

ממשלת רומניה החליטה לחסן 110 אלף ילדות בגילאי 10-11 בסרווריקס למניעת סרטן צוואר הרחם

ממשלת רומניה הכריזה על החלטתה לכלול את החיסון החדש למניעת סרטן צוואר הרחם, הנקרא סרווריקס (Cervarix) בתכנית חיסוני השגרה הלאומית, במסגרתה יינתן החיסון לכ-110 אלף ילדות בגילאי 10-11 בבתי הספר היסודיים ברחבי המדינה. מטרת התכנית היא להילחם בשיעור התחלואה והתמותה מסרטן צוואר הרחם, הנגרם על ידי נגיף הפפילומה האנושי, כחלק ממדיניות בריאות הציבור ברומניה.

כל נערה שפעילה מינית עלולה להידבק בנגיף הפפילומה והסיכון לזיהום מתמשך מהנגיף עולה עם הגיל. על פי נתוני הערכה עולמית, כ-80 אחוז מהנשים יידבקו בנגיף הפפילומה במהלך חייהן, כאשר כ-50 אחוז מזיהומים אלה ייגרמו כתוצאה מהנגיפים מהזנים שעלולים לגרום לסרטן צוואר הרחם. הנגיף עלול להשפיע על הרקמה של צוואר הרחם ולהביא להתפתחות יבלות ולשינויים טרום סרטניים. בעקבות תהליך שינוי זה, עלול להתפתח סרטן.

חיסון של הילדות ברומניה כנגד הנגיף יהווה כלי מניעתי יעיל בשיעור של עד כ-80 אחוז נגד סרטן צוואר הרחם. התכנית תחל בחודשים הקרובים ותימשך כשלוש שנים. סרווריקס, המיוצר בחברת התרופות גלקסו סמית קליין, (GlaxoSmithKline), נבחר על ידי משרד הבריאות הרומני הודות לציונים הגבוהים שניתנו לו בעקבות מכרז שערכה ממשלת רומניה.

לאחרונה הכריז גם המכון הלאומי לחיסון של ממשלת הולנד על החלטתו לכלול את החיסון החדש למניעת סרטן צוואר הרחם במסגרת תכנית חיסוני השגרה הלאומית לשנת 2009. במסגרת התכנית יינתן החיסון לכ-350 אלף ילדות ונערות הולנדיות ברחבי הולנד, החל מהמחצית הראשונה של שנת 2009.

ראשית יינתן החיסון לילדות בגיל 12 בבתי הספר ובהמשך גם לנערות בגילאי 13 עד גיל 16, במטרה להקטין את הסיכון לחלות בסרטן צוואר הרחם. גם ממשלת אנגליה וממשלת צרפת הכריזו לאחרונה על החלטתן לכלול את את החיסון במסגרת תכנית חיסוני השגרה הלאומית, אשר יינתן לילדות בגילאי 12 עד 13 בבתי הספר כחלק מסל שירותי הבריאות הלאומיים. בישראל מוצע סרוויקס במסגרת הביטוחים המשלימים של קופות החולים במחיר של כ-333 עד 383 שקל למנת חיסון. הסרוויקס מיועד לחיסון נערות ונשים בגילאי עשר עד 45, לעומת החיסון הקיים כיום בשוק המותאם כיום לנשים עד גיל 26 בלבד.

בית החולים לנשים בבילינסון משיק אמת שירות

לאחר שנתיים מאומצות של חשיכה, גיבוש והטמעה, הושקה בבילינסון "אמת השירות של בית החולים לנשים".

האמנה היא פרי יוזמתו של פרופ' מרק גלדורמן, מנהל בית החולים לנשים בבילינסון, אשר הוביל יחד עם ברכה גל, מנהלת הסיעוד, תהליך רחב שבו השתתפו כל אנשי צוות בית החולים לנשים – רופאים, אחיות, מיילדות, כוחות עזר, סניטרים ומזכירות. על פי האמנה, הם מתחייבים להעניק לאישה המאושפזת שירות רפואי, סיעודי ומנהלי מיטבי, הקשבה מלאה לרצונותיה ומענה הולם לצרכיה, תוך שמירה על כבודה. האמנה גובשה בליווי אפרת בנארי ממחלקת פיתוח משאבי אנוש של בית החולים וגליה רובינשטיין, יועצת ארגונית.

תהליך גיבוש האמנה החל בשנת 2006 וכלל שלבים שונים, ביניהם סקרי שביעות רצון למאות מטופלות, הגדרת רמת השירות שאליה יש לשאוף, חשיבה משותפת וניסוח של תוכן האמנה, בשיתוף מנהלי מחלקות ואחיות אחראיות והטמעת שינויים בהתאם.

האמנה מחולקת למספר תחומים: מקצועיות ברפואה, מתן מידע ואיכות השירות. 450 אנשי צוות בית החולים לנשים מתחייבים לפעול על פיה, לעדכנה ולוודא את יישומה בעזרת כלים מתאימים.

במסגרת האמנה מתחייב הצוות, בין השאר, להתעדכן מקצועית לשם שיפור איכות הטיפול המקצועי; להזדהות בפני המטופלת ובני משפחתה; לספק מידע מובן ומפורט על דרכי האבחון, הטיפול המוצע, מטרות, הסיכונים הכרוכים בו ויתרונותיו בהשוואה לטיפולים חלופיים; לקיים את המפגש הרפואי והסיעודי עם המטופלת בסביבה ראויה ונינוחה, ללא אפליה, תוך שמירה מלאה על כבודה ופרטיותה.

יש לציין כי אמנת שירות דומה נחתמה כבר בשנת 2004 בבית החולים לים לילדות.

הוסטל לנערות חשתקמות מהפרעות אכילה יפתח בצפון

לראשונה בישראל ייפתח בצפון הוסטל עבור נערות הסובלות מהפרעות אכילה ונמצאות בשלב ביניים של המחלה. מדובר בפרויקט בשם "צידה לדרך" שיזמה פרופ' יעל לצר, מנהלת המרפאה להפרעות אכילה ברמב"ם, בשיתוף עם המחלקה למפעלים מיוחדים במוסד לביטוח לאומי, שיממן חלק ארי בפרויקט, ובאישור משרד הרווחה. כיום לא קיימת בארץ מסגרת ציבורית המספקת

תמיכה למשתקמות בשלבי החלמה מתקדמים וזקוקות למסגרת מעבר בכדי למנוע הידרדרות במצבן.

הפרויקט, שילווה בתמיכה ובהדרכה של צוות המרפאה ויתופעל בעזרת מפעל המתמחה בהפעלת הוסטלים (עמותה ללא מטרות רווח), יעלה 3.5 מיליון שקל לשלוש השנים הקרובות, פרק הזמן שבו יוערכו הישגיו ויעילותו. עלות הפרויקט תמומן על ידי ביטוח לאומי (2.5 מיליון שקל), על ידי תורם (תרומה מהקהילה) שישותף בסכום של חצי מיליון שקל ועל ידי המשתקמות שתשתתפה בסכום סמלי כל חודש. אגודת ידידי רמב"ם תומכת בפרויקט עד שיימצא תורם. במימון שוטף של הפרויקט משותף גם משרד הבריאות, שיתקצב חלק מהטיפול לפי מספר המשתתפות בו. הביטוח הלאומי גם יממן מחקר מיוחד שייסקור את התקדמות הפרויקט עצמו. יש לציין כי הביטוח הלאומי הקים בשנה שעברה הוסטל למשתקמות מהפרעות אכילה בהרצליה, אך ההבדל בין ההוסטל בהרצליה לזה שיוקם בצפון הוא שההוסטל הצפוני מיועד לנערות ששיקומן טרם הושלם והן עדיין בסיכון גבוה לסגת למצב של הפרעות אכילה. ההוסטל בהרצליה מיועד לנערות ששיקומן הושלם.

לדבריה של פרופ' לצר, פרויקט "צידה לדרך" הוא פריצת דרך חברתית ברמת שיקום הלוקים בהפרעות אכילה בישראל: "במידה שהפרויקט יצליח בתום שלוש השנים שהוקצבו לו, משרד הבריאות מתחייב לשנות את החוק ולהכיר בהפרעות אכילה כזכאיות לסל שיקום בדומה לכל הלוקים בהפרעות נפשיות ופיזיות בישראל".



נשים הן לא גירסה מוקטנת של גברים

במשך שנים הניחה הרפואה שנשים הן פחות או יותר גירסה מוקטנת של גברים וטיפול בהן באופן כמעט זהה. ההכרה בהבדלים המשמעותיים מובילה כעת להתפתחותה המואצת של רפואה מבוססת מגדר

פרופ' מרק גלזרמן

נשים הן גירסה מוקטנת של גברים, פרט לכך שיש להן איברי מין שונים ויכולת להרות – כך מתוארים לרוב ההבדלים המהותיים בין גברים לנשים. ומבחינת הרפואה המודרנית, בכל הנוגע להתפתחות מחלות שונות ותגובות לטיפולים, אין הבדל בין גברים לנשים. המציאות שונה לחלוטין.

במחקר מקיף שפורסם כבר לפני כעשור, התברר נתון מדהים: שני שלישים מהמחלות הפוגעות בשני המינים, גברים ונשים, נחקרו בגברים בלבד, וגם רוב התרופות נוסו על גברים בלבד. כתוצאה מכך, חלק גדול מאוד מהטיפול בנשים מתבסס על ידע שנרכש באמצעות מחקר בקרב גברים, ובעזרת תרופות שיעילותן הוכחה על גברים בלבד – בהנחה שלמין האדם אין חשיבות בהקשר זה.

ואולם, בשנים החולפות ניתן לזהות סוגיות ראשונות של שינוי בגישה זו – לא רק באבחון מחלות אלא גם בפיתוח תרופות ייחודי לנשים. כעת ייתכן כי בעשור הקרוב יתחולל שינוי אמיתי: אל רפואת הנשים המוכרת לנו, זו שעוסקת ברבייה, בהריון, בלידה ובמחלות הקשורות לאיברי המין של האישה, תצטרף גם "רפואה לנשים", רפואה מגדרית המכירה בשוני של כל מערכות הגוף של האישה.

אני ואיבי

אם אמנם קיימים הבדלים משמעותיים בין המינים בכל הנוגע למערכות הגוף, למהלכי מחלות ולתגובות לטיפולים שונים, הרי שקיימת כאן בעיה בקנה מידה אדיר, שרק היום אנחנו מתחילים להבין את היקפה. כך לדוגמה, מערכות החיסון המיועדות להגן על הגוף מפני חיידקים, נגיפים ורעלים שונים מאבדות לעתים את ההבחנה בין "אני" ו"איבי", ותוקפות את הגוף עצמו. כתוצאה מכך מתפתחת שורה ארוכה של מחלות, הנקראות מחלות אוטואימוניות. שכחותן של רוב המחלות האלו גבוהה הרבה יותר בקרב נשים מאשר בקרב גברים. ייתכן שהסיבה לתגובות יתר של המערכת החיסונית אצל נשים היא שבאופן בסיסי מערכת זאת פעילה יותר אצלן (להבדלים במערכת ההורמונלית יש בוודאי קשר לדבר, אלא שזה אינו מסביר מדוע מצב החולות במחלות חיסוניות מסוימות,

כמו טרשת נפוצה, נוטה להשתפר בזמן הריון, ואילו באחרות, כמו זאבת, הוא נוטה להחמיר).

נשים גם יכולות להגיב באופן שונה מגברים לחיסונים: לפני שנים אחדות פותח חיסון להרפס. עד מהרה התברר שעל גברים החיסון הזה לא משפיע, בעוד שלנשים הוא יעיל. למרות זאת, כאשר אנחנו מתחסנים נגד מחלות שונות, נשים וגברים מקבלים בדיוק אותה תרופה ובאותו המינון. דוגמה אחרת: מוחם של גברים ונשים שונה במובנים רבים. נשים מייצרות, למשל, הרבה פחות סרוטונין, חומר שידוע כנוגד דיכאון. ואמנם, דיכאון שכיח בקרב נשים הרבה יותר מאשר בקרב גברים.

אחת השיטות הטיפוליות המומלצות היום מבוססת על תרופות המעלות את רמות הסרוטונין בדם. מתברר שתרופות אלו יעילות יותר אצל נשים, ואילו תרופות הפועלות באמצעות מנגנון אחר, כמו אימיפראמין, יעילות יותר בקרב גברים. בכלל, יש הבדלים רבים בתגובותיהן של נשים לתרופות בהשוואה לתגובות הגברים. אחת הסיבות לכך היא מערכת ה-P450, שאחראית לסילוקן של רוב התרופות מהגוף.

מערכת זו פועלת באופן יעיל הרבה יותר אצל נשים. כתוצאה מכך, תרופות רבות כמו אנטיביוטיקות מסוימות, סטרואידים, תרופות נגד יתר לחץ דם וואליום, הניתנות במינון זהה לגבר ולאישה, מסולקות מגוף האישה הרבה יותר מהר ועל כן עלולות להשפיע פחות.

לעומת זאת, תרופות מסוימות שבטיחותן הוכחה אצל גברים נמצאו מסוכנות לנשים. ב-1998 הוצאה תרופה אנטי-אלרגית מהשוק בארצות הברית, אחרי שהתברר שהיא עלולה לגרום להפרעות קצב לב מסוכנות עד קטלניות בקרב נשים. גם לשינויים ברמות ההורמונים במהלך המחזור נודעת השפעה רבה על יעילותן של תרופות שונות. כך למשל, במחצית השנייה של המחזור עולה רמת ההורמון פרוגסטרון. הורמון זה מגביר עוד יותר את פעילות מערכת סילוק התרופות ומשפיע בכך מאוד על יעילותן של תרופות נגד סוכרת, דיכאון, אסתמה ואף אפילפסיה.

לדוגמה, נשים הסובלות מאפילפסיה ומטופלות בתרופות מסוימות חוות ריבוי

התקפים לפני הווסת. אם מתעלמים מההבדלים בפזיולוגיה בין נשים וגברים, הפתרון יהיה להחליף תרופה או להוסיף תרופות אחרות, אך כאשר מתייחסים לצד המגדרי של הרפואה, ייתכן שכל הנדרש לקראת הווסת הוא להעלות במקצת את מינון התרופות. ואולם, במציאות היומיומית המוכרת לנו, מתי בכלל נשאלה אישה שהתלוננה על החמרה במחלתה שאלה לגבי השלב של המחזור שבו היא נמצאת?

ומהי הסיבה לכך שרוב המחקר בתרופות נעשה בעיקר על גברים? ההסבר שלפיו זוהי תוצאה של שליטה גברית רבת שנים במדע ובמחקר אינו מופרך לגמרי, אך ייתכן שדווקא השאיפה להגן על נשים היתה הסיבה לאי הכללתן במחקרים. במילים אחרות, האפליה שנוצרה, מקורה בכונה טובה: בעקבות ניסוי בתרופות שהשתתפו בו נשים הרות שילדו תינוקות פגועים, הפסיקו למעשה לפני כ-50 שנה לשתף נשים במחקרים קליניים, וב-1977 הוציא מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA), המבקר ניסויים קליניים, הוראה המחייבת להימנע מלהכליל נשים בניסויים כאלה.

ההוראה הווסת רשמית רק לפני תשע שנים, בעקבות חקיקה המחייבת לכלול גם נשים במחקרים קליניים. הממשלה הפדרלית בארצות הברית אף יסדה משרד מיוחד לצורך הטמעת החוק, ומשרד הבריאות שם מתנה היום דיון על תרופות בהכללת נשים במחקר.

האם כל זה שינה באופן משמעותי את גישת החוקרים? בעיתון המדעי היוקרתי NEJM פורסמו 442 עבודות מחקר קליניות בשנים 1994-1999. יותר מ-75 אחוז מעבודות אלו התבססו, שוב, על ניסויים בקרב גברים בלבד. זאת ועוד, כיוון שהמחקר הקליני, ובמיוחד המחקר לפיתוח תרופות, אורך שנים רבות, הרי שהיום אנחנו עדיין מבססים את השימוש בתרופות על "דע ישן". כלומר, רוב התרופות הנמצאות בשימוש ומיונן מתייחסים לממוצע גברי (גבר שמשקלו 75 ק"ג), ללא כל התייחסות למינון של הנוקל להן.

מצא את ההבדלים

כאמור, אין מדובר רק בצורך בהתאמת מינון התרופה למשקלו של המטופל. השפעת תרופה תלויה בגורמים נוספים רבים, כמו ספיגתה בגוף, רמות השפעתה וכיצד התרופה מסולקת מהגוף. בכל המנגנונים האלה יש הבדלים מהותיים בין המינים. חלקם מוסבר במערכות ההורמונליות השונות, חלקם בסיבות גנטיות והשאר פשוט בלתי ידוע. תרופות הניתנות דרך הפה, למשל, יכולות להשפיע על גבר ואישה באופן שונה, מחמת מערכת עיכול הפועלת באופן שונה. מידת החומציות בקיבה אצל נשים פחותה (למעט במהלך המחזור), קצב התרוקנות קיבתן איטי יותר באופן משמעותי והמזון עובר את מערכת העיכול הנשית באיטיות רבה יותר. הרכב המרה שונה ואפילו הרכב הרוק וקצב הפרשתו שונה בין המינים.

לכן, תרופות שונות הנלקחות דרך הפה משפיעות חזק יותר על נשים, ולו רק מן הסיבה שמשך הזמן הניתן לספיגתן ממושך יותר. מצד שני, ייתכן כי השוני בתפקוד מערכת העיכול הוא הסיבה לשכיחות רבה יותר של אבני כיס מרה אצל נשים ולעובדה ששכיחות תסמונת "המעי הרגיו" גבוהה אצל נשים פי שישה מאשר אצל גברים.

קיים גם שוני בהרכב אנזימים בקיבה, אותם חומרים הנחוצים לפירוק הנוזלים והמוצקים. כך למשל, פירוק אלכוהול בקיבה של גברים יעיל פי חמישה מאשר אצל נשים, על כל המשתמע מכך, אולם מערכת אנזימים מיוחדת האחראית על פירוק רוב התרופות פועלת באופן יעיל יותר אצל נשים. מדוע, אם כן, לטיפול באותה בעיה, גבר ואישה מקבלים (לרוב) אותה תרופה ובאותו מינון?

ידוע שלנשים סף גירוי נמוך יותר ורגישות גבוהה יותר לכאב מאשר לגברים, אך קיימים מעט מאוד מחקרים שבדקו את השוני בתגובת המינים למשככי כאבים. בכל זאת ידוע כי נשים מגיבות יותר למשככי כאבים שהם נגזרות של אופיואידים, וגברים לעומתן מגיבים יותר לתרופות מקבוצה המוגדרת כ"לא סטרוידאלית". למרות זאת, מרשמים למשככי כאבים והוראות היצרן, המופיעים בכל אריזת תרופות, מתעלמים לחלוטין מהבדלים אלה.

שכיחות שבץ רבה יותר בקרב גברים מאשר בקרב נשים, אבל הוא קטלני יותר בנשים מאשר בגברים. כך גם באשר להתקפי לב. שנים רבות רווחה דעה כי התקפי לב בקרב נשים נדירים וכי נשים "מוגנות" באופן יחסי מאירועים כאלה. התצפית הזאת נכונה, אך רק עד גיל המעבר. עם התארכות תוחלת החיים, נולדה מציאות חדשה. היום, התקפי לב ומחלות כלי דם מהווים את גורם המוות העיקרי בקרב נשים, ויותר נשים מתות מהם מאשר מכל מחלות הסרטן גם יחד. ממאה גברים העוברים התקף לב, 24 אחוז ימותו בתוך שנה. בקרב נשים, שיעור זה הוא כמעט כפול.

הסבר אחר הוא שעד גיל המעבר, בהתחלת העשור השישי לחייהן, נשים נהנות מ"הגנה" מאירועי לב. כלומר, אלה יופיעו אצל נשים מבוגרות יותר מגברים. אבל זו אינה הסיבה היחידה לחומרה היתרה של התקפי לב בקרב נשים. הסימנים להתקף לב הנלמדים בבתי ספר לרפואה נחקרו בגברים ולא בנשים. רבים מכירים את התיאור הקלאסי של התקף הלב, המופיע בכל ספרי הלימוד: כאב פתאומי בחזה השמאלי המקריין ליד שמאל. זאת אכן התמונה הטיפוסית בקרב גברים. אך אצל כמעט 25 אחוז מן הנשים העוברות התקף לב, הסימנים שונים לחלוטין: במקום דקות, האישה תתלונן במשך שעות על קוצר נשימה, עייפות, זיעה ועל כאב עמום שמקריין ללסת, לאו דווקא לכתף או ליד שמאל. לא מפתיע אפוא ששילוב בין דעות מיושנות (לגבי שכיחות התקפי לב בקרב נשים) וחוסר ידע לגבי השוני בסימפטומים עלול לעכב את האבחנה באופן מסוכן. אחת מכל ארבע נשים המגיעות למיון עם סימנים של התקף לב נשלחת הביתה! וגם כשנשים מטופלות בגלל התקף לב, מתברר שחלק לא מבוטל מהתרופות להמסת קרישי דם וייצוב אי סדירות בקצב פעילות הלב יעילות פחות בקרב נשים ובחלקן אף מחזירות את מצבן.

בצדק הועלתה המודעות לגבי סרטן השד בקרב האוכלוסייה. אנחנו עדים להתקדמות מרשימה של הליכים אבחנתיים וטיפוליים, אך כבר לפני 20 שנה יותר נשים מתו מסרטן הריאה מאשר מסרטן השד. הסיכון אצל נשים – המעשנות אותו מספר סיגריות ביום כגברים – לחלות בסרטן הריאה, גבוה ב-70 אחוז מאשר בקרב גברים, וזה קשור רק חלקית להיות הריאות שלהן קטנות יותר. לתופעה זו יש גם הסבר גנטי.

לא רק נשים נפגעות מהעדר רפואה מגדירית. יש גם מחלות שהידע המדעי לגביהן נצבר כמעט אך ורק בקרב נשים. שכיחות דילול העצם אצל נשים מבוגרות עולה על 50 אחוז אך גם כ-20 אחוז מהגברים סובלים מהמחלה. אחת מתשע נשים תחלה בסרטן השד ורק אחד מאלף גברים, אך לגבי שתי המחלות, אין בידינו אפילו די ידע כדי לקבוע מה הם ערכי מעבדה נורמליים אצל גברים, כי כל עבודות המחקר נעשו בקרב נשים בלבד. התעלמות מהשוני במערכות הגוף בין גברים לנשים עלולה להוביל לאבחנות מוטעות, לתת-טיפול או לטיפול יתר. אותן מחלות תוקפות נשים וגברים, אבל לעתים קרובות מהלך המחלה וסימניה שונים, וכך גם התגובה לטיפול.

לסיכום, הצעדים הראשונים לקראת אימוץ הרפואה המגדירית כבר נעשו. בסוף שנות ה-90, ד"ר מריאן לגטו יסדה באוניברסיטת קולומביה מרכז לחקר תחום זה. בתחום המיילדות המודרנית, התפתח מודל יעיל ומתפקד למופת של הרפואה המגדירית. כיום, אין חולק על כך שמחלות כמו יתר לחץ דם, סוכרת, מחלות אוטואימוניות למיניהן ואפילו בעיות כירורגיות "מתנהגות" אחרת ודורשות שיטות טיפוליות אחרות, כאשר אישה נמצאת בהריון. עכשיו יהיה עלינו להפנים שהשוני מתבטא לא רק בגלל הריון, אלא מעצם העובדה שמדובר במין אחר, באישה.

(מאמר זה מוקדש למורי וחברי הקיר, ד"ר דינו ברנשטיין ז"ל, שנפטר מסרטן השד שאובחן מאוחר מדי)

פרופ' מרק גלזרמן, מנהל בית החולים לנשים במרכז הרפואי רבין, ראש החוג למיילדות וגניקולוגיה, אוניברסיטת תל אביב



הרופא, הרב והמטופלת הדתייה

המפגש בין הרפואה והדת מעמיד קשיים בפני הרופא מחד
והרב מאידך, כאשר המטופלת נמצאת בתווך. זה הוא מפגש בין
תרבויות והשקפות עולם שונות, המעורר את הצורך למצוא דרך
שביל זהב שיהיה מקובל ואפשרי לכל הנוגעים בדבר

פרופ' חיים יפה

היהדות הרבתה לעסוק ברפואה, במחלות ובקשר בין החולה למשפחה ולקהילה. פרופי ליבוביץ ז"ל¹, בכתבו על תולדות הרפואה בירושלים, מצטט את הרמב"ם שכתב: "ביקור חולים מצווה על הכל, אפילו גדול מבקר את הקטן ומבקרים הרבה פעמים ביום וכל המוסף, הרי זה משוכח ובלבד שלא יטריח. וכל המבקר, כאילו לקח חלק מחוליו והקל מעליו. וכל שאינו מבקר, כאילו שופך דמים"².

נכון יהיה להניח כי קיום מצווה זו של ביקור חולים וטיפול מסור של המשפחה שימש לאורך מאות שנים מעין תחליף לבית חולים כמוסד ציבורי. על פי ההלכה היהודית, אין ביקור חולים מצטמצם בשיחה ובעידוד החולה. יש לטפל בו ממש. מצווה זו והתא המשפחתי והחברתי היו מאוד מפותחים בין היהודים בימי התלמוד וימי הביניים. לכן, לא הורגש הצורך מצד החברה בהקמת מוסדות ציבוריים כאלה ואחרים שישמשו כמקום אכסניה לחולים ופגועים.

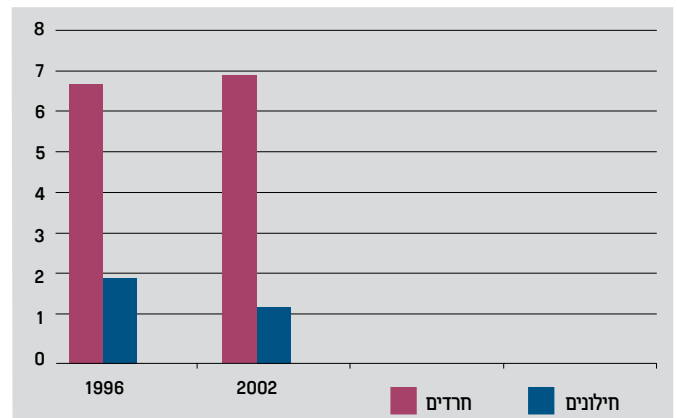
התפתחות הרפואה, גידול האוכלוסיה היהודית, ריבוי צרכיה והחופש היחסי לו זכתה, מביאים את הקהילה הספרדית בלונדון להקים בית חולים יהודי ראשון בשנת 1747. ההמשך היה בארץ ישראל תחת השלטון העות'מאני. בעיר העתיקה בירושלים מוקם בשנת 1855 בית חולים האשכנזי ביקור חולים ובשנת 1879 בית חולים ספרדי, משגב לדרך. הקמתם של בתי חולים אלה נועדה בראש וראשונה למנוע מיהודים לקבל טיפול רפואי במוסדות נוצריים בעלי אופי מיסיונרי שהיו מפורזים לרוב בירושלים. בבתי החולים הנוצריים יכלו היהודים לקבל טיפול חינם אך מצוות היהדות לא נשמרו וצייד נשמות נעשה במוסדות אלה על מנת להעביר את היהודים על דתם.

עם קום המדינה בשנת 1948, חל שינוי משמעותי במערכת הבריאות. המערכת התפתחה והתאזמה עצמה לעידן המודרני של המאות ה-20 וה-21. מרכזים רפואיים התפתחו והתמקצעו בתחומים שונים ורבים. הדבר הביא למהפכה בתחומי טיפול שונים - בפריון, בהשתלות, בהמטולוגיה, באונקולוגיה, בקרדיולוגיה ועוד. התפתחויות המחייבות את האוכלוסיה החרדית להיעזר במרכזים אלה גם אם הם מנהלים ברוח חילונית.

במקביל להתפתחות הרפואה, חל שינוי דמוגרפי במספר החרדים ובאופן פיזורם במדינה. משקלם היחסי עלה ולצרכיהם הייחודיים במפגש עם המערכת החילונית יש הר גדול הרבה יותר (טבלה 1). מ-1996 עד 2002 עלה במעט (שבעה אחוזים) קצב הגידול באוכלוסיה החרדית אך קצב הגידול באוכלוסיה החילונית קטן בצורה משמעותית, כמעט בחצי, משני אחוזים לשנה לאחוז אחד בלבד. נטייתן של אוכלוסיות חרדיות ודתיות להתקבץ לאזורי מגורים הומוגניים מתחדדת באזורים מסוימים את שאלת האינטראקציה בין הציבור הזה לבין הממסד הרפואי החילוני. טבלה 2 ממחישה את הרוב הדתי בירושלים לעומת מיעוט בערים חיפה ותל אביב.

הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה הגדירה 42 אזורים סטטיסטיים, חרדיים, ש-33 מהם עירוניים. 17 בירושלים, 12 בכני ברק, שניים באשדוד, אחד בנתניה ואחד בבית שמש. בירושלים רבתי בלבד קיימים 18 אזורים סטטיסטיים המוגדרים כחרדיים. אם נוסיף להם את אזורי בית"ר, אלעד ומודיעין עילית, נקבל אוכלוסיה גדולה מאוד המקבלת את שירותיה הרפואיים בירושלים. דבר זה מגביר עוד יותר את מספר החרדים והדתיים שאיתם הרופאים באים במגע.

טבלה 1. קצב הגידול באוכלוסייה החרדית בהשוואה לחילונית



טבלה 2. מידת הדתיות בשלוש הערים הגדולות באזרחים

מידת דתיות	עיר: ירושלים	חיפה	תל אביב
חרדי	24	2	2
דתי	21	4	3
מסורתית	34	30	34
חילונית	21	63	61

טבלה 3. דעת תורה - קל לקבל

צניעות	טבלה 4. דעת תורה - הקושי לקבל
• ייחוד	• בזבז כספי המערכת
• הלכות נידה	• טיפולי פוריות בניגוד למקובלות רפואיות
• הדרגתיות בביצוע בדיקות בירור עקרות	• הפריה תוך רחמית (IVF) ללא הוריה מתאימה
• בדיקות סקר בהריון	• עיכוב בביצוע ניתוח קיסרי בשעת הצורך
• סיור בביצוע טיקות מערכות בהריון	

המספר הגדול והולך, ריכוז האוכלוסייה וחיי קהילה מפותחים הגבירו את נחישות אוכלוסייה זו לקבל רפואה שתבוצע על פי ההלכה היהודית. כאזרחים במדינתם, תביעה זו מופנית למדינה, קרי לבתי החולים ולרופאים שאינם בהכרח שייכים למגזר שלהם. הרצון והצורך לקבל רפואה על פי דרכם בלבד כל כך חזקים, עד כדי הקמת בתי חולים משלהם: לניאדו בקריית צאנז, מעייני הישועה בבני ברק ובעתיד הקרוב אושר וכבר מתוכנן בית החולים של חסידות גור באשדוד. מכל זאת נובע כי אוכלוסייה מסוכדת זו, הן במעמדה והן בגודלה, גם אם היא שונה מהחילונים, היא בעלת זכויות לגיטימיות. זוהי אוכלוסייה שאת דרכיה צריך ללמוד, לכבד ולרכוש את אמונה. זאת בכדי שציבור אחיד ומאוחד זה יוכל לקבל את שירותי הרפואה המתקדמים ביותר. הדרך היחידה להשגת מטרה זו היא מציאת שביל זהב בין תפישת העולם הרפואית והחרדית.

גורם המחלוקת בין הממסד הדתי לבין הממסד הרפואי

גורם חשוב ביצירת המחלוקת בין הממסד החרדי/ דתי לבין הממסד הרפואי חילוני הוא מיקומה המרכזי של ההלכה היהודית בחיי האוכלוסייה החרדית/ דתית. ההלכה עבור הציבור החרדי/ דתי היא אבן פינה, אבן בוחן, מורה נבוכים לכל החלטה הנלקחת במהלך החיים. ללא כל קשר האם ההחלטה היא כבודת משקל או פעוטת ערך, אם היא קשורה לחיי יומיום או לעניינים רפואיים. כדי להדגיש את חשיבות ההלכה בתפישת עולמם של הדתיים, די לבחון את דבריהם של שני אישים, אישיות חילונית ואישיות חרדית. שרת החינוך עד לאחרונה, הגברת יולי תמיר, אמרה: "הממסד הדתי יטיב לעשות אם יורה למאמניו לפעול על פי הכלל של 'דינא דמלכותא דינא', אחרת ימצאו עצמם מנודרים מכלל

האזרחים הדמוקרטים".

לעומתה, מתייחס לנושא זה הרב גיסר, רב היישוב עופרה: "אם כתוצאה מטעות טראגית נגיע לנקודה בה יילחץ האדם הדתי לקיר ויצטרך להכריע בין תורה לבין חוק - הוא יבחר בתורה, משום שהיא הבסיס להשקפת עולמו". גם השרה תמיר וגם הרב גיסר לא התייחסו בדבריהם לנושאים רפואיים. אך ניתן להקיש ממה שאומר הרב גיסר כי עבור הציבור הדתי, ההלכה היא הדרך היחידה ללכת בה והשמירה על דרך זו היא מבחינת ייהרג וכל יעבור.

מהות ההלכה

ההלכה היא דין תורה, שולחן ערוך של יעשה ולא יעשה. דברים הכתובים שחור על לבן. כל רב צעיר ומתחיל יכול לומר מהו דין תורה, מהן מצוות עשה ואל תעשה. אך בנוסף לשולחן ערוך זה, מסתמך הציבור החרדי והדתי על גוף נוסף של חכמים, גדולים בתורה שהם פוסקי דעת תורה. הם מורי הדרך של הציבור ותפקידם לבאר ולפרש את ההלכה תוך הכנסת שיקולים ציבוריים ומוסריים במטרה לאפשר לציבור שלהם להיעזר בהתקדמות המדע והרפואה, בלי לפגוע בציווי ההלכה.

דוגמאות לכך ניתן למצוא בנושאים כגון נסיעה בשבת. הנסיעה בשבת אסורה. הכנסת נושא פיקוח נפש מאפשרת לתת היתר לרופא להגיע לחולה. אך זה לא מספיק. אם יגיע הרופא, הוא יישאר כל השבת ולא יחזור לביתו. רופא מלכתחילה לא ירצה לצאת למסע כזה שישאיר אותו בבית החולים או בביתו של החולה. כדי להביא לכך שרופא לא יסרב לקריאה בשבת, אפשרו להם גדולי הדור לא רק להגיע לחולה אלא גם לחזור ממנו.

נושאים נוספים שהעסיקו את גדולי התורה הם טיפולי ההפריה החוץ גופית, תרומת ביציות ופונדקאות. במשך שנים לא מעטות התלבטו פוסקי הדור האם ניתן הלכתית לאשר פעולות אלו. הבעיות שעמדו בפני הפוסקים היו קשורות בעיקר לטעויות בהחלפת ביציות, זרעונים ועוברים בין מטופלות. טעויות שעלולות להביא לפגיעה בנושאי יחסין ולגרום למזמורות ולגילוי עריות. הצורך להיעזר בטכניקות רפואיות אלו הביא להתחלת תהליך שהלך והתגלגל בין גדולי הדור במשך שנים, עד שנמצא הסידור שגם הרופא חילוני כדתי יוכל לתת את הרפואה הזו והמטופלת החרדית/ דתית תוכל לקבלה מבלי שתפגע השקפת עולמה.

הטיפול בנושאים אלה ורכים אחרים אינו פשוט עבור פוסקי ההלכה. הם מבחינת מדרון תלול, ובמדרון תלול, קל מאוד לאבד שליטה, במיוחד כאשר ההיתרים ניתנים בקלות ולכן הפוסקים, גדולי התורה, נוהגים בשמרנות רבה, בוחנים את הדברים לעתים במשך שנים, עד למציאת הדרך לתת היתר.

הרופא המטפל חייב להבין כי המטופלת החרדית/ דתית לעולם תפנה לרב, לפוסק, לגדול בתורה, בכדי שיבחן את הדברים הנאמרים לה על ידי הרופא לאורה של ההלכה. המטופלת סומכת לחלוטין על הרב שהתשובה שתיתן לה תהיה הטובה ביותר עבורה. התשובה תראה לה את הדרך הנכונה ביותר מבלי לפגוע בציווי ההלכה.

לא מעט פעמים ולעתים גם בצדק מבחינתנו כרופאים, קשה לנו להתמודד עם החלטתו של הרב כאוטוריטה נוספת בתחום המומחיות שלנו. מצוקה זו יכולה להביא את הרופא, לעתים, לאמירות מזלזלות בסמכות התורנית. הכעס המתעורר הוא מובן, היות שהאחריות המוטלת על הרופא היא עצומה. אך עלינו להבין ולהפנים כי אין מדובר בפגיעה אישית וכי המטופלת החרדית, שקיום ההלכה הוא בנפשה, תקבל תמיד את דעתו של הרב. גם אם בסוף הדרך יתברר שבמקרה הספציפי עצתנו, דרכנו, היתה הנכונה ודרכו של הפוסק לא פתרה את בעייתה, אמונתה ברב לא תתערער.

הרופאים מתמודדים עם הבעיות הללו יום יום. בעבודתם, הם נתקלים בדרישות מצד האוכלוסייה החרדית/ דתית, חלקן מובן וקל לקבלן ואחרות שקשה לקבלן (טבלאות 3-4). קל לקבל דרישות כמו לבדוק את המטופלת תוך שמירה על צניעותה, מניעה מייחוד, שמירה על הלכות נידה, הדרגתיות בביצוע הבדיקות, חוסר עניין בבדיקות סקר בהריון וסירוב לביצוע סריקת מערכות בשבוע 20

להריון. לעומת הדרישות שאותן קל לקבל, יש דרישות של הציבור החרדי שקשה להשלים עימן, כגון בזבז כספי מערכת על ידי טיפולי פרויקט בניתוח למקובלות הרפואיות, ביצוע בדיקות מיותרות או מניעת ניתוחים קיסריים הנדרשים לשיקול דעתו של המיילד.

תופעת מרוץ שליחים

קושי נוסף במערכת היחסים שבין הרופא לרב היא תופעת "מרוץ שליחים". כאשר מטופלת נזקקת להחלטה דחופה ולאישור מידי לפעולה רפואית זו או אחרת מאישיות רבנית, מועברת האינפורמציה הרפואית לרב בדרך תחתית. מה שנאמר לאישה על ידי הרופא, עובר לבעל שמעביר לגבאי, שמעביר לרב מחזיר לגבאי, שמעביר לבעל שמוסר לאישה, שמחזירה לרופא. העברה זו לכשעצמה מספיקה בכדי לעוות דברים, לייצר דו שיח של חירשים ולהכניס אי דיוקים. אם נסיף לכך את חוסר הבנת הדברים שנאמרו, תוספות סובייקטיביות של המטופלת והבעל יחד עם מאווייהם והפעלת מניפולציות כאלו ואחרות, נקבל קצר תקשורת שלעיתים עלול להיות הרה גורל.

לדוגמה, הרופא רוצה לסיים מיידית בניתוח קיסרי לידה מתמשכת שאינה מתקדמת, למרות פתיחת צוואר גדולה וצירים סדירים. הבעל, שמבקש את ברכתו של הרב, מחסיר מהרב את המידע כי בעברה של אשתו ניתוח קיסרי. הרב, שאינו מודע לגורם סיכון זה, מורה לבעל לומר לרופא להמתין שעה נוספת – שעה שהופכת להיות הרה גורל.

לפיכך, חייבים הרופא והרב לשאוף ליצירת קשר בלתי אמצעי. טלפון ישירות לרב, או מכתב שייכתב על ידי הרופא ויועבר לרב. הדבר דורש מהרופאים לקבל את הרב לא כמתחרה על אוטוריטה אלא כבעל סמכה בכוח הדת לפציפיטת הדתית, שאותה מעסיקה ההשלכה ההלכתית של ההחלטה הרפואית.

דוגמה לדרך שבה הממסד החרדי/ דתי והממסד הרפואי מצאו דרך לפעול יחד כדי לאפשר לחולות לקבל טיפול נחוץ ונדרש, ניתן לראות בפעולות הפוריות, IVF. כדי לבצע פעולות של הזרקה זרע תוך רחמית (IUI), שאיבת ביציות, הפרייתן והזרזת עוברים לרחם, דורש הממסד הרבני השגחה מטעמו על פעולות אלו, והדבר מתבטא בכניסה של משגיחות ומשגיחים מטעם הממסד החרדי לפעולות המעבדה ולחדר הניתוח. השגחה של נשים או גברים, שאינם אנשי צוות רפואי, על פעולות חירי הניתוח והמעבדות, תוך שהם מעורבים בעשייה הרפואית, מעלה בעיות של חשיפה לסודיות רפואית ומוסיפה סיכון לגרימת זיהומים. התגובה הראשונה של הרופאים המטפלים היא התנגדות נחרצת. אולם, כאשר הנרש לובן בין שני הצדדים, הבינו הרופאים שמדובר בבעיות דתיות קיומיות. עבור הציבור הדתי/ חרדי, האפשרות שיוחלפו בשגה עוברים בין נשים או שיוחלף זרע שלא במתכוון, מהווה בעיה קיומית עקרונית, שמעורבים בה נושאי יחסין, ממזרות וגילוי עריות. בחזקת ייהרג ולא יעבור. הממסד הרפואי הבין כי במידה שלא יאפשר לציבור זה השגחה מטעם, יוותר הציבור הדתי על טיפולים חשובים אלה.

תפישתנו כמטפלים שהמשגיחות "שומרות עלינו בגלל חוסר אמון" צריכה לעבור שינוי. הממסד הדתי/ חרדי רוצה פיקוח אך ורק אצל אותם מטפלים שבהם דווקא יש לו 100 אחוזי אמון. הממסד הדתי יודע שאם האמון ברופא ובצוות אינו מלא, גם מאה משגיחות לא תעזורנה. הבנה של עקרונות אלה תעזור לרופאים המטפלים לקבל את ההשגחה בטיפולי הפוריות לא כעלבון וכמקור למתח ולתסכול אלא מתוך הבנה שהדברים באים מצורך הלכתי ודווקא מתוך אמונה במטפלים.

בבית החולים ביקור חולים בירושלים למשל, שבו אחוז המטופלים הדתי עולה על 80 אחוז, נוצר מערך קבוע של משגיחות מטעם מכון פרע"ה. משגיחות אלו עוברות הדרכה והכוננה ומהוות עין נוספת השומרת שכל תהליך ההפריה יתבצע ללא טעויות.

רשלנות רפואית (mal practice)

בעבר, במקרים של רשלנות רפואית לא נהגה החברה החרדית לתבוע נזיקין

מהרופאים. הרופא התקבל כשליח, ופגיעות וכשלים שקרו התקבלו כגזירה משמיים. כיום, השתנתה הגישה של החברה החרדית. מסיבות חברתיות, כלכליות ואחרות, מברילים החרדים בין קבלת הדין האישי, דין שנגזר מידי שמיים, לבין העובדה שאם הרופא התרשל – עליו לשלם. זכותו של כל אדם שחש שנגרם לו עוול, לתבוע. הרופאים למדו להיות עם זה בכל הקשור לאוכלוסיה החילונית: הצוותים הרפואיים פיתחו רפואה מבוקרת ומתגוננת, פרוטוקולים לטיפולם שונים נכתבו והחתמות על הסכמות מדעת לפעולות שונות הופעלו. עם זאת, לא נתנו הרופאים דעתם לשינוי הלך הרוח בכל הקשור לתביעות רשלנות רפואית בחברה החרדית.

דוגמה לשינוי מגמה בחברה החרדית ניתן לראות בכל הקשור לבדיקות סקר בהריון. במשך שנים וגם היום מסרבות המטופלות החרדיות להיעזר במהלך ההריון בבדיקות עור ובסקירות שונות לגילוי מומים ופגמים גנטיים בעובר. סיכום זה נובע מתוך השקפת עולם האומרת, שגם אם יימצא פגם מבני או גנטי בעובר, לא תתבצע כל פעולה שתפגע בעובר. לאור זאת, קיימת נטייה אצל הרופאים לוותר על הצגת האפשרות לבצע בדיקות סקר אלו בפני האישה החרדית. בנוסף, כאשר כבר נמצא פגם כזה או אחר, לא מביאים הרופאים בפני האישה ובעלה את האפשרות המופיעה בחוק, לפנות לוועדת-על ולבצע הפסקת הריון, גם כאשר העובר הגיע לשלב מעברלגבול החיות. הציבור החרדי לא היה מבצע המתת עובר והפסקת הריון אם היו מוצעים לו, אך למרבה האירוניה תובע את המטפלים לאחר לידת ילד פגוע בטענה כי הרופא לא הביא לידיעתם את האפשרות להפסקת הריון מעבר לגבול החיות.

פסק דין של כב' השופט דרורי בנושא זה התפרסם לאחרונה. פסק הדין עוסק בנושא ההולדה בעולה בחברה החרדית. משפחה חרדית טענה כנגד הרופאים כי כאשר התברר בתחילת השליש האחרון להריון כי העובר פגוע בצורה קשה, הם לא יידעו אותם שהמחוקק מאפשר במקרה כזה לבצע המתת העובר והפסקת הריון, גם כאשר העובר הוא בר חיים. במשפט זה הרופא טען להגנתו, כי היות שמדובר במשפחה חרדית, היה ברור לו כי המשפחה לא תבצע המתת העובר ולכן לא מצא טעם ליידע אותם על אפשרות המתת העובר והפסקת ההריון. השופט בפסק דינו קבע נחרצות כי אל לו לרופא להחליט עבור המשפחה. מחובתו להעמיד בפניהם את כל האפשרויות הטיפוליות גם אם הוא משוכנע שלא היו ממששים את האפשרות. ההורים, ורק הם, יחליטו האם לבצע פעולה זו או אחרת או להתעלם מהמצאים.

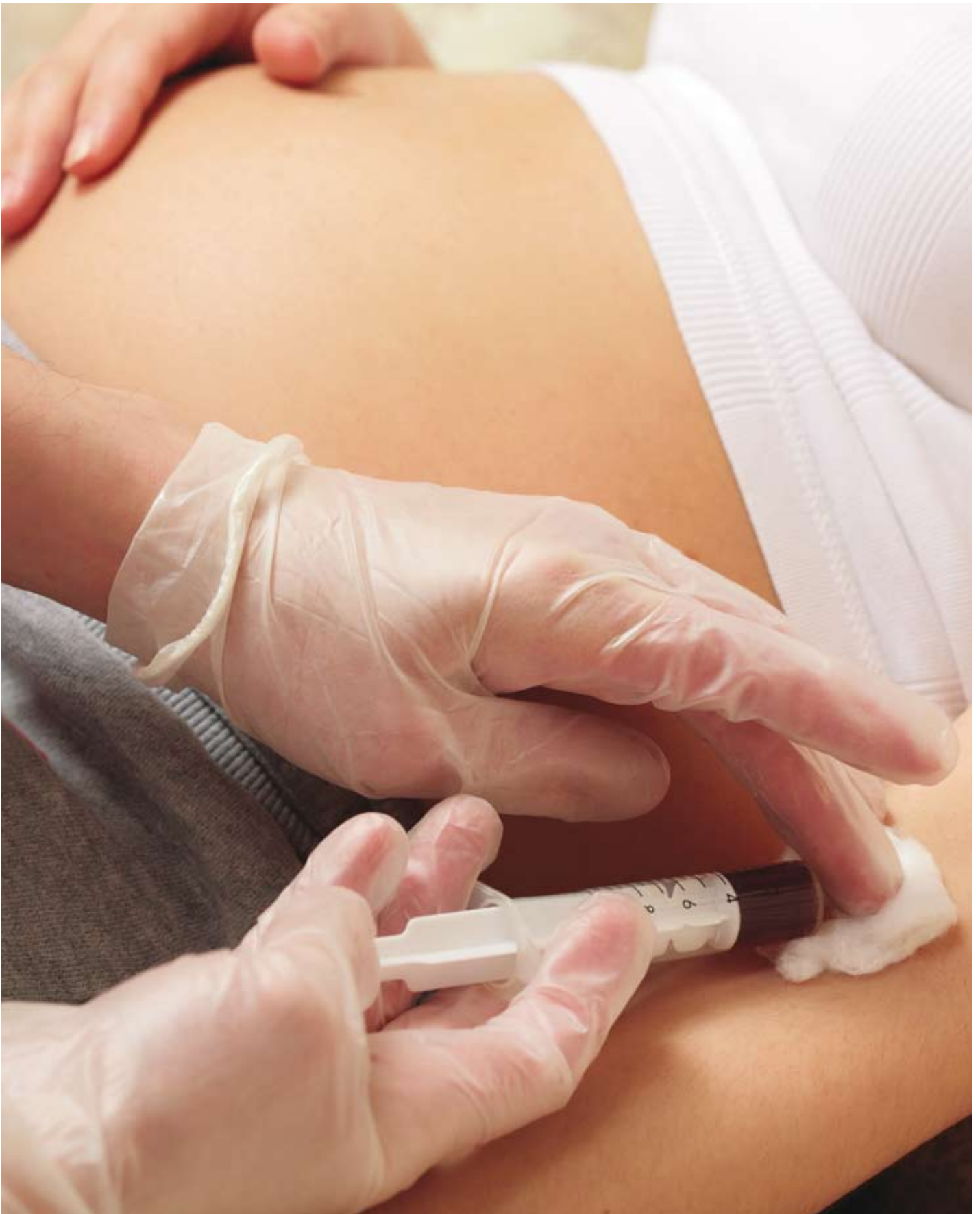
המסקנה הנובעת מפסיקה זו קשורה לרופאים ולמטופלות החרדיות גם יחד. בפנינו עומדת החובה הרפואית והאנושית לספק ולתעד בכתב לכל המטופלות באשר הן את מרב האינפורמציה מתוך כבוד לזכותן לדעת, לאפשר להן לדון בינן לבין עצמן ולהחליט עם פוסקי ההלכה שלהן כיצד ינהגו במקרה זה או אחר.

לסיכום, מערכת היחסים בין הרופא החילוני למגזר החרדי והדתי היא מקום מפגש של תרבויות שונות. לדתיים, ההלכה וההליכה בדרכה הן מבחינת ייהרג וכל יעבור. אצל הרופאים, הדאגה לחולה, הרצון לטפל בצורה הטובה ביותר ובאמצעים החדשים ביותר, הם ערכים עליונים. גם הרופאים וגם הממסד החרדי/ דתי מכוונים לאותה מטרה שהיא טובת המטופלים. כדי להשיג זאת, יש לעשות הכל כדי למנוע התנגשות בין העולם החרדי לעולם הרפואי. הדרך לכך יכולה להיות מושגת אך ורק מתוך פתיחות, כבוד הדדי וליבון משותף של הנרשאים הנמצאים במחלוקת.

פרופ' חיים יפה, מנהל מחלקת נשים ויולדות, בית החולים ביקור חולים, ירושלים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. תולדות בני החולים היהודיים בירושלים
שם המחבר: פרופ' יהושע לייבוניץ;
מקור המאמר: ספר אסיא ב', עמ' 199-204 (1981)
2. התבטא, הלכות אבל פרק יד



מעקב הריון ורופא המשפחה

על תפקידו של רופא המשפחה ביעוץ טרום הריון, במעקב אחרי האישה ההרה, באיתור ובמניעת מחלות ובעיות בהריון ובהכנה ללידה, הנקה והורות ועל ההבדלים במעקב הריון ברפואת משפחה וברפואת נשים. סקירה

ד"ר שלומית סייג

מתפתחות נטו יותר לחוש אכזבה ממינוע מפקשים. מעקב הריון על ידי רופא משפחה או אחות היה קשור לשביעות רצון טובה יותר בהשוואה למעקב רופא הנשים. יעילות המעקב נמצאה ללא הבדל משמעותי בין הקבוצות.⁵

תפקיד רופא המשפחה ביעוץ טרום הריון

היעוץ הטרום הריוני הוא חלק מרצף טיפולי באישה הבריאה, רצף העובר מהטיפול בילדה, בנערה המתבגרת ובאישה הצעירה, ייעוץ לאמצעי מניעה עד ללידתי במהלך ההריון. היעוץ הטרום הריוני הוא הזדמנות לשיחה בנושא שיפור הבריאות של האם לעתיד ותינוקה; ייעוץ והדרכה בנושא תזונה נכונה, מתן חומצה פולית, פעילות גופנית, הפסקת עישון ושימוש באלכוהול וסמים, חשיפה לטרטוגנים ותרופות קבועות או מזדמנות. רופא המשפחה, המכיר את האישה היטב, יכול להעריך את הסיכון בהריון: גיל מבוגר או צעיר מאוד, חשיפה לאלימות, ניצול מיני, מחלות זיהומיות, חיסוני אדמת, אבעבועות רוח וצהבת, מחלות מין, איידס וטוקסופלסמה, הימצאות מחלה כרונית כאסטימה, הפרעה פרכוסית או מחלת לב. כמו כן ניתן להעריך גורמי סיכון גנטיים דרך תשאול והיכרות עם בני המשפחה.¹

איגוד רופאי המשפחה האמריקאי מרגיש את תפקיד רופא המשפחה ביעוץ הטרום הריוני, בתגובה לפרסום המלצות המרכז לבקרת מחלות (CDC) האמריקאי בנושא. ההמלצות כלולות עידוד של תכנון המשפחה, הגברת מודעות לחשיבות הבריאות טרום ההריון, הכללת ייעוץ טרום הריוני בביקורי הרפואה המונעת, התערבות וטיפול טרום הריוני במצבי סיכון, התערבות מניעתית אינטנסיבית לאחר הריון עם תוצאה רעה, בדיקה יזומה על ידי הרופא לפני כניסה להריון, כיסוי ביטוחי לבדיקת טרום הריון בנשים מעוטות אמצעים, פיתוח תכניות לקידום בריאות טרום הריונית, מחקר וניטור השיפור בתחום. כל ההמלצות, פרט לשלוש האחרונות, שהן המלצות המיועדות למתכנני השירות ברמה ארצית ואזורית, ניתנות ליישום בעבודתו היומיומית של רופא המשפחה. ההתערבות הטרום הריונית שהוכחו מחקרית כיעילות לשיפור תוצאות ההריון הן:

- תוספת 400 מק"ג ליום חומצה פולית מביאה להפחתת היארעות מומים בתעלה העצבית ביילוד.
- חיסון אדמת מגן מהופעת תסמונת אדמת מולדת הכרוכה במומים מרובים.
- איזון סוכרת באם מביא להפחתה משמעותית בהיארעות מומים מולדים ביילוד. באם סוכרתית לא מאוזנת הסיכון לעובר בעל מום הוא פי שלושה מהאוכלוסייה.
- איזון רמת אלטרופקסין באם עם תת תריסית מגן מפני הפרעות בהתפתחות הנירולוגית של היילוד.
- חיסון דלקת כבד גניפית B בנשים בסיכון מונע העברת המחלה לעובר וכן מפחית היארעות כשל כבד, שחמת, סרטן הכבד ומוות מדלקת כבד גניפית באם.

בתחילת ההתמחות ברפואת המשפחה הגעתי למרפאה כפריית שבה נעשה מעקב ההריון על ידי רופאי משפחה ואחיות המרפאה. מאחר שהתלבטתי בתחילה בין התמחות ברפואת נשים לרפואת המשפחה, היה זה עברי שילוב מאתגר ומספק מקצועית. כיום, במרחק זמן של כשני עשורים, עדיין מתבצעים מעקבי הריון על ידי רופאי משפחה במרפאה שלנו. האחיות העובדות במרפאה הן שותפות משמעותיות במעקב ההריון ומנהלות למעשה את היום היום והמעקב אחרי ביצוע המלצות משרד הבריאות למעקב הריון. הריון הוא תהליך ביולוגי נורמלי, תקופת חיים משמעותית במעגל חיי האישה והמשפחה. מטרת מעקב ההריון היא שמירת הבריאות הגופנית והנפשית של האם והעובר בתוך משפחתה ובחברה שבה היא חיה. כמו כן, כולל מעקב ההריון פעילות מניעה וסקירה לבעיות העוללות להתעורר במהלך ההריון. קיים קשר הדוק בין תקשורת טובה רופא-מטופלת והמשכיות הקשר הטיפולי במהלך ההריון לבין תוצאות תקינות, ולכן רופא המשפחה הוא שמתאים למשימה ביותר. הגישה אל ההריון כתהליך טבעי פיזיולוגי תואמת לפילוסופיה של רפואת המשפחה. רופא המשפחה, לפי גישה זו, מעניק טיפול ולידתי המשכי בכל שלבי החיים ולכל המשפחה, ולכן מתאים לתפקיד הלידתי והמעקב בתקופת ההריון. בפרק הנרחב הדין בהריון ולידה, באחד הספרים המעודכנים ברפואת משפחה, יש התייחסות לנושאים נוספים הקשורים בהריון: תת פוריות, אמצעי מניעה, הריון במתבגרות, סיכויי הריון, הנקה וכן הריון לא רצוי והפסקות הריון.² במדינות רבות בעולם נערך מעקב ההריון על ידי רופאי המשפחה. בקנדה יש אזורי התיישבות המרוחקים עד 400 ק"מ ממרכזים רפואיים שניוניים. באזורים אלה חסרים רופאי נשים. אין פלא כי פותחה תכנית הכשרה נרחבת ברפואת נשים, מעקב הריון ולידות, המיועדת לרופאי משפחה.³

האם יש עדיפות למעקבי הריון הנעשים על ידי רופא נשים לעומת רופא משפחה? על שאלה זו ניסו לענות מספר מחקרים. בסקוטלנד נעשתה השוואה במחקר רב מרכזי ב-1,765 נשים. נבדקו מדדי איכות במעקב ההריון ושביעות רצון בקבוצת הנשים שטופלה על ידי רופאי נשים בהשוואה לרופאי משפחה. לא נמצאו הבדלים בכל המדדים בין שתי הקבוצות.³ בעבודה נוספת מארצות הברית נערכה עבודה רטרוספקטיבית השוואתית לגבי תוצאות מעקבי הריון שבוצעו על ידי רופאי משפחה לעומת רופאי נשים. לא היה הבדל בין הקבוצות בדרגת הסיכון של ההריון. כלומר, רופאי משפחה ניהלו גם מעקבי הריון בסיכון גבוה. בלידות שנוהלו על ידי רופאי משפחה היו פחות חתכי דופן ולידות מכשירניות ויותר לידות נרתיקיות, יותר לידות נרתיקיות לאחר חתך דופן בלידה קודמת ויותר שימוש בוואקום לעומת לידות שנוהלו על ידי רופאי נשים.⁴

קבוצת קוקראן מ-2001 בדקה את השפעתן של תכניות מעקב שונות מבחינת מספר המפגשים במהלך ההריון ונותן השירות על שביעות הרצון של המטופלות. נבדקו עשרה מחקרים שכללו כ-60 אלף נשים. שבעה מחקרים בדקו את השפעת מספר המפגשים ושלושה את השפעת נותן השירות על שביעות הרצון. לא נמצא קשר בין מיעוט מפגשים במהלך ההריון לתוצאות ההריון, אולם נשים במדינות

- סקירה ואיתור נשאות HIV מאפשרים מתן מידע וטיפול מוקדם ומשפיעים על תכנון ותזמון מועד ההריון.
- סקירה וטיפול במחלות מין מונעים הריון חוץ רחמי, אי פוריות וכאב אגן כרוני. כמו כן הם מאפשרים מניעת מחלה בעובר, מות עובר, פיגור שכלי ועיוורון.
- החלת וורפריין לאנטיקוגולנט לא טרטוגני ימנע מומים מולדים.
- התאמת הטיפול נוגד הפרוכסידים לתרופות בעלות השפעה פחות טרטוגנית.
- מניעת הריון תוך שימוש באיזוטרטינואין תמנע חשיפה מזיקה ומומים מולדים בעובר.
- הפסקת עישון לפני ההריון יכולה למנוע לידה מוקדמת, משקל לידה נמוך ונזקים נוספים לעובר.
- הגבלת השימוש המופרז באלכוהול תמנע תסמונת אלכוהול ביילוד ומומים מולדים.
- טיפול בהשמנת יתר לפני ההריון יקטין את הסיכון למומי התעלה העצבית, לידה מוקדמת, סוכרת, ניתוח בחתך דופן, יתר לחץ דם ומחלה טרומבואמבולית באם.
- שתי המלצות פשוטות לרופא המשפחה מוצעות במאמר. האחת, לשאול כל אישה בגיל הפוריות האם היא מתעתדת להרות בשנה הקרובה. השנייה, להסביר לכל אישה על הקשר בין התנהגות בריאות ומצב הבריאות על ההריון ועל השפעת ההריון על מצב הבריאות.⁶
- ד"ר ריסקין-משיח, רופאת נשים העוסקת במעקב הריון בסיכון גבוה, כתבה ב-2004 כי ייעוץ טרום הריוני הוא סוג של רפואה מונעת המבוסס על שלושה מרכיבים עיקריים: הערכת גורמי סיכון, קידום בריאות והתערבות. מאחר שרוב הנשים בישראל פונות לרופא הנשים כשהן כבר בהריון, הרי שתפקיד רופא המשפחה הוא חשוב ביותר. ד"ר ריסקין מחלקת את תחומי ההערכה הטרומם הריונית לחמישה תחומים:
- היסטוריה רפואית ותורפית** – דוגמה בולטת היא סוכרת, שבה הוכח מעל לכל ספק כי איזון טרום הריוני הוא יעיל וכדאי.
- היסטוריה משפחתית וגנטית** – הימצאות מחלות תורשתיות או מומים במשפחה תאפשר זיהוי מוקדם של נשאות למחלות גנטיות קשות, מה שיאפשר הכנת הזוג וליווי מתאים במהלך ההריון.
- היסטוריה מיילדותית** – אישה שעברה שלוש הפלות או יותר, יש להפנות לבירור הפלות נשנות הכולל ביצוע קרייטיף לבני הזוג, בירור טרומבופיליה, צילום רחם ובירור אנדוקריני. לידות מוקדמות, רעלת הריון, היפרדות שליה ולידת ילודים קטנים לגיל ההריון מגבירות את הסיכון לסיכון דומה בהריונות הבאים.
- אורח חיים והרגלים** – הדרכה להפסקת עישון, אלכוהול וסמים, תזונה נכונה – נטילת תוספת חומצה פולית 400 מק"ג ליום, שמירה על משקל גוף תקין, שימוש בחגורת בטיחות בנהיגה, מניעת חשיפה לחומרים כמו ממיסים אורגניים, מתכות כבדות כמו עופרת וכספית, חומרי הדברה חקלאיים, הדבקה בדלקת כבד נגיפית B או CMV.
- חיסונים וזיהומים** – יש לברר קבלת חיסון לאדמת ואם לא ניתן, יש לחסן לפני ההריון. עגבת, מחלה שלא נעלמה מארצנו, מומלץ לבדוק לפני ההריון ולטפל בהתאם. HIV, מומלץ לבדוק בנשים בסיכון כמו צרכניות סמים, זונות ועולות מאפריקה. הוכח כי טיפול לפני ובמהלך ההריון מונע הדבקה העובר. אבעבועות רוח במהלך הריון עלולה להיות מחלה קשה ופוגעת בעובר. מומלץ לחסן לפני ההריון בנשים שלא חלו בעבר. חיסון לדלקת כבד נגיפית B מומלץ לפני הריון.
- אין כיום המלצה לבדיקה טרום הריונית ל-CMV וטוקסופלסמה. לנשים בסיכון להדבקה, כגון נשים המטפלות בילדים קטנים ותינוקות או מטפלות בחתול, מומלץ לבדוק מצב חיסוני טרם ההריון. כמו כן, מומלץ להדריך נשים לפני ההריון להימנע מאכילת בשר לא מבושל ומגע עם צואת חתולים למניעת הדבקה בטוקסופלסמה.⁷

רופא המשפחה פוגש נשים צעירות לא מעט. הן יבואו לחדש מרשם לגלולות למניעת הריון, הן יבואו לטיפול במחלות כרוניות כמו אסטמה, תת פעילות בלוטת התריס או אפילפסיה. הן ישתפו אותנו באירועי חיים כמו סיום לימודים, נישואין, נסיעה לחו"ל. הזדמנויות רבות יש לנו כרופאי משפחה ליזום שיחה על הכנה להריון ולשלב בשיחה המלצות רפואיות והנחיות לקידום בריאות כמפורט לעיל.

מעקב הריון

במהלך ההריון, רוב הנשים בארץ יפנו למעקב הריון על ידי רופא נשים, אולם חלקן יצעה שרופא המשפחה יעקוב אחרי ההריון בשל הנוחיות, ההיכרות רבת השנים, האמון ומסיבות אחרות.

בהנחיות הקליניות של כח המשימה הישראלי בנושא קידום בריאות ורפואה מונעת 2008, מוקדש פרק מכובד למעקב הריון בנשים ללא גורמי סיכון, הכולל המלצות לייעוץ טרום הריוני ופירוט בדיקות השגרה במהלך ההריון:

מומלץ להיפגש עם רופא חמש פעמים במהלך ההריון, לבצע בדיקות חודשיות עם אחות וכן לבצע שתי בדיקות על-קול עובר.⁸ בפגישה הראשונה בתחילת ההריון, בשבוע הריון 8-12, מומלץ לבצע או להפנות להדמיית על-קול עוברי. יש לוודא מיקום ההריון ברחם והימצאות דופק עוברי וכן הערכת גיל ההריון. מומלץ לדון עם האישה על מהלך ההריון הרצוי לה ולכן זוגה. יש להסביר כיצד נעשה מעקב ההריון השגרתי, מהן הבדיקות המוצעות לאישה ואילו בדיקות קיימות ומקובלות בארץ שאינן ממומנות על ידי משרד הבריאות. מומלץ מאוד להיעזר בהמלצות כתובות. קיים ספרון מעקב הריון ב"שירותי בריאות כללית" ובו פירוט כל המלצות למעקב הריון, כולל כל בדיקות הסקר הניתנות בתשלום, כגון בדיקת שקיפות עורפית ובדיקות חלבון עוברי מורחבות. כדאי להמליץ לקרוא את הספרון ולהתייעץ לפני החלטה על בדיקות בתשלום. רופא המשפחה, המכיר טוב את המטופלת הן מבחינת מחלות במשפחתה והן מהפן הסוציו-אקונומי, הוא הכתובת הטבעית לדיון מורכב זה.

בפגישה בשבוע 17-20 יש לדון עם האישה על תוצאות התבחין המשולש או ניקור מי השפיר.

בפגישת המעקב בשבוע 24-28 על הרופא לוודא ביצוע העמסת 50 גרם סוכר, לדון בתשובות סריקת עובר ולהמליץ על מתן נוגדנים נגד D לנשים שהן RH שליליות. בכל מפגשי מעקב ההריון יש לבדוק עלייה במשקל, לחץ דם, בצקת, שתן בסטיק לנטריות חלבון, סוכר ואצטון. מומלץ לשאול את האישה לגבי מצב רוחה והרגשתה הכללית, שיתוף בן הזוג בחוויות ההריון, תזונה, פעילות גופנית ונטילת תרופות בהריון. יש לוודא ביצוע בדיקות הדם והשתן המומלצות בהריון וכן נטילת תכשיר חומצה פולית ומשכשכ 12 תכשיר חומצה פולית + ברזל.

בשבוע 32-36 להריון יש להעריך את גרילת העובר ולודא מצב עובר. ההריון הוא תקופת חיים מיוחדת. אישה הרה נמצאת בסיכון גבוה מהרגיל להתפתחות דיכאון. שיעור האירועות דיכאון לאחר לידה בארץ הוא 23 אחוז וכשני שלישים מהנשים עם דיכאון לאחר לידה נמצאו בתהליך דכאוני כבר בזמן ההריון. על הרופא והאחות לתשאל את האישה ההרה באופן יזום בנושא דיכאון.⁹

נשים הרות נמצאות בסיכון מוגבר לחוות אלימות. בסקר לזיהוי אלימות נגד נשים ברפואה ראשונית באנגליה נמצא כי שיעור האירועות אלימות כלפי נשים שהרו בשנה האחרונה הוא 25 אחוז, לעומת 15 אחוז בנשים שלא הרו בשנה האחרונה. המלצת הכותבים היא ליזום סקירת נשים בהריון, למרות שתוצאות סקרים בנושא האלימות במשפחה לא הוכחו כיעילות לזיהוי ואיתור אלימות במשפחה.¹⁰

חלק מתפקידו של רופא המשפחה במעקב ההריון הוא לוודא שהאישה תשקול בחיוב הנקה. אין צורך לפרט את כל תחומי הבריאות שבהם יש יתרון לתינוקות יונקים ואמהות מיניקות. תכניות לעידוד הנקה נמצאו כהתערבות היחידה היעילה ביותר בזמן ההריון להעלאת שיעור ההנקה. מכל ארבע נשים שהשתתפו בסדנה לעידוד ההנקה, אישה אחת הניקה שלושה חודשים או יותר.¹¹

מקרה לדוגמה

זוג צעיר ובריא, הריון ראשון. האישה ביצעה סקר מורחב לזיהוי הסיכון לתסמונת דאון, הכולל בדיקת על-קול לשקיפות עורפית עוברית + בדיקת דם ל-BETA HCG חופשי + PAPP-A בשליש ראשון וכן תבחין מרובע הכולל בדיקת דם לתבחין משולש (חלבון עוברי, בטא HCG ואסטריול) + אינהיבין A- בשליש השני. התוצאה המתקבלת כנתון סטטיסטי - הסיכון ללידה ולד עם תסמונת דאון חושב 1:20,000. בתקופה שבה אירע המקרה, לפני כארבע שנים, תשובת התבחין המשולש התקבלה במכתב נפרד ממשרד הבריאות. הסיכון לתסמונת דאון לפי התבחין המשולש בלבד (רמת החלבון העוברי, בטא HCG ואסטריול) היה 1:350. יש לציין שיכולת הניבוי של בדיקת ה"סקר המורחב" לגילוי תסמונת דאון הוא כ-94 אחוז, לעומת יכולת הניבוי של בדיקת "התבחין המשולש", העומדת על כ-70 אחוז בלבד.

הזוג פנה אלי בפעם הראשונה בהריון בשבוע 18 עם שתי התשובות בידיהם, בבקשה לאשר בדיקת ניקור מי שפיר. הסבר מלא של הנתונים הסטטיסטיים ומשמעותם, אשר ניתן גם על ידי וגם על ידי היועץ הגנטי, לא שכנע את הזוג ובסופו של דבר בוצע ניקור מי שפיר.

ממקרה זה ניתן ללמוד על חשיבות מתן המידע בשלב מוקדם של ההריון, על חשיבות הבנת המידע על ידי המטופלים ועל מקומו של רופא המשפחה כמסביר, מכיל ושומר סף. ייתכן שהבנה טובה של משמעות בדיקת "הסקר המורחב" היתה עוזרת לזוג להחליט שלא לבצע בדיקת ניקור מי השפיר, או, לחלופין, היתה מביאה לווייתור מודע על ביצוע "הסקר המורחב".

המשפחה המעורב במעגל חיי מטופלי.

בסקר ראשוני בין רופא משפחה בישראל עולה כי רופא משפחה מעורבים במידה מסוימת בטיפול ובמעקב נשים הרות. יש צורך בסקר נרחב יותר לכיור עמדות רופא המשפחה בנושא חשוב זה.

לאור חשיבות הנשא לבריאות הציבור, נראה כי יש מקום לחיזוק ההדרכה והלמידה בנושא הכנה להריון ומעקב ההריון בקרב המתמחים ברפואת המשפחה בישראל.

אסיים בתיאור מודל למעקב הריון במרפאה כפריית לרפואת המשפחה בישראל: אישה המעוניינת במעקב הריון במרפאה תופנה לרופא המשפחה שלה. על-קול ראשון ייעשה במרפאה על ידי רופא הנשים, טכנאי או רופא משפחה המיומן בביצוע בדיקת על-קול. האחות מבצעת זימון למעקב הריון, מזמנת לבדיקות מעקב חודשיות ולבדיקת רופא ומוודאת ביצוע בדיקות המעקב השגרתי. רופא משפחה פוגש את האישה על פי נוהל משרד הבריאות ומזין לפניית נוספות לפי הצורך. סקר לאבחון דיכאון בהריון מתבצע על ידי האחיות באופן שגרתי. רופא משפחה מפנה לבדיקות סריקת העובר, דיקור מי שפיר לפי הצורך ובדיקות נוספות בתיאום עם מרפאה מקצועית באזור. רופא נשים המבקר אחת לשבוע במרפאה מייצע במקרים של סיכון להריון או בעת התלבטות הצוות.

ד"ר שלומית סייג, המחלקה לרפואת המשפחה, בית הספר לרפואה ע"ש רפפורט, הטכניון, חיפה ושירותי בריאות כללית, מחוז חיפה וגליל מערבי

במדינות כמו ארצות הברית, קנדה, אנגליה, אוסטרליה וניו זילנד, שבהן נעשה מעקב הריון על ידי רופא משפחה, נצפית בעשור האחרון ירידה בהשתתפות רופא משפחה במעקב הריון. שיעור ההתמחות בקנדה ברפואת משפחה, הכוללת מעקב הריון ויילוד במסגרת ההתמחות, ירד מ-18 אחוז ב-2001 ל-13 אחוז ב-2004. שיעור המומחים הצעירים מ-35 שנה העוסקים במיילדות ירד אף הוא מ-26 אחוז בשנת 2001 ל-18 אחוז ב-2004. הסיבה המובילה היא פגיעה באיכות החיים של הרופא. סיבות נוספות לידידה היא הפרעה לשגרת עבודת המרפאה, עלייה בתשלומי הביטוח המקצועי וחשש מתביעות משפטיות, חוסר הכשרה וחוסר ניסיון במעקב הריון. ההתייחסות להריון ואל לידה כאל מחלה ושימת דגש על הפתולוגיה ומניעת סיבוכים גורמות להתרחקות רופא משפחה מהמקצוע. באירופה קיימת נטייה גוברת להשתמש בשירותי מיילדות ומוצע מודל מעקב הריון משותף על ידי מיילדת ורופא משפחה^{12,13}.

בסקר פילוט אינטרנטי שבוצע בפורום של רמב"ם (פורום רופא משפחה) ופורום המחלקה לרפואת המשפחה בחיפה, נשאלו ארבע שאלות:

1. האם אתם עושים שיחת הכנה להריון.
2. האם אתם לוקחים חלק במעקב ההריון ואיך.
3. האם אתם משתתפים במעקב הריון חלקי - ייעוץ תרופתי, טיפול במחלות חריפות וכרוניות בהריון.
4. האם אתם חושבים שרופא משפחה צריך לבצע מעקב הריון.

מבין 22 העונים לשאלון, 19 דיווחו כי הם משוחחים עם נשים לפני ההריון בהזדמנויות כמו אישה אחרי נישואין או מטופלת חדשה, אחרי חתונה או כשהילד הראשון בן שנה. רופא משפחה ממליצים על נטילת חומצה פולית ויש המפנים לייעוץ גנטי. רופאים נענים לבקשת אישה הפונה אליהם לייעוץ ומספרת שהיא מתכננת הריון. 13 מבין 22 הרופאים שענו על השאלון לוקחים חלק במעקב הריון. לרוב, מעקב ההריון מתבצע על ידי רופא נשים אך רופא משפחה מפנים לבדיקות שגרה, על-קול, ומתייחסים לתוצאות בדיקות דם ושתן. 20 מ-21 העונים על שאלה 3 נטלים חלק בטיפול בנשים הרות - טיפול במחלות כרוניות וחריפות במהלך ההריון, ייעוץ תרופתי, הכנה להנקה. לרוב ניתן הייעוץ כייעוץ מזדמן ולא במסגרת מעקב מסודר. 17 מ-20 העונים לשאלה 4 ענו כי רופא משפחה צריך להיות מעורב במעקב ההריון. רופא משפחה מעלים חששות מביצוע מעקב ההריון: חוסר ידע מספיק, חוסר ניסיון, כפילות למעקב המתבצע ממילא אצל רופא הנשים, עומס רב במרפאה, אחוז גבוה של קשישים. רופא משפחה מעוניינים להיות חלק מהצוות המטפל באישה ההרה.

לסיכום, נראה כי בישראל כמו בכל העולם, מעורבים רופא משפחה בטיפול ובמעקב בנשים הרות. קיימת עדות מחקרית לכך שאין הבדל משמעותי באיכות הטיפול ושיעורי רצון המטופלות במעקב הריון רופא משפחה לעומת רופא נשים. מעורבות רופא המשפחה היא משמעותית ביותר בייעוץ ובהכנת הזוג לפני ההריון, והתערבות וההכנה נמצאו כיעילות במניעת סיבוכים רפואיים לאם ולעובר. במהלך ההריון, לרופא המשפחה תפקיד חשוב בטיפול במחלות חריפות, איוון מחלות כרוניות, איתור מוקדם וטיפול בדיכאון, חרדה ואלימות במשפחה. הכנה להורות ועידוד להנקה הם בין תפקידיו החשובים של רופא

..... (רשימה ביבליוגרפית).....

1. Oxford Textbook of Primary Medical Care. R. Jones 2004 Oxford University Press P. 913-916
2. Joint position paper on training for rural family practitioners in advanced maternity skills and cesarean section, CJRM 1999
3. Should obstetricians see women with normal pregnancies? A multicenter RCT of routine antenatal care by general practitioners and midwives compared with shared care led by obstetricians. BMJ 1996 Mar 2;312(7030):554-9
4. Perinatal outcomes: a comparison between family physicians and obstetricians. Deutchman ME et al. J Am Board Fam Pract. 1995
5. Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. Villar J et al. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4):CD000934
6. National recommendations for pre-conception Care: The essential Role of the Family Physician. Dunlop AL. J Am Board of Fam Med 2007

7. ייעוץ טרנס הריני - לכל. שלומית ריסקין-משיח, הרפואה כרך 143, חוברת 1, 2004
8. המלצות כח המשימה הישראלי בנושא: קידום בריאות ורפואה מונעת, בעריכת פרופ' חיה טנגנין. איגוד רופאי המשפחה, ההסתדרות הרפואית בישראל 2008
9. Postpartum depression in an Israeli cohort: demographic, psychosocial and medical risk factors. Glasser et al, J Psychosom Obstet Gynecol 2000
10. Identifying domestic violence: cross sectional study in primary care. J Richardson et al BMJ Vol 324 2 Feb. 2002
11. The Effectiveness of Primary Care Based Interventions to promote Breastfeeding. Systematic Evidence Review and Meta-Analysis for the US Preventive Services Task Force. Guise JM et al. Annals of Fam Med 1:70-78 2003
12. Duty to deliver, producing more family medicine graduates who practice obstetrics. McDonald S, Can Fam Phys Vol 53 Jan 2007 13-14
13. General practitioners and their role in maternity care. T. Wieggers, Health Policy Vol 66 Issue 1 P 51-59 2003



הריון צווארי

שני דיווחי מקרה והצעה לגישה טיפולית

ד"ר אמיר הדד, פרופ' יוסי לסינג

דיווח מקרה 1: בת 26 פנתה למיון נשים עקב אי נחות בבטן תחתונה במשך עשרה ימים. בנסיף, דיווחה על דימום נרתיקי קל שהחל ביום הגעתה למיון. ידוע על וסת סדירה, כל 26-28 יום, הנמשכת ארבעה עד חמישה ימים. עקב איחור במועד הווסת האחרונה, ביצעה בדיקת הריון ביתית שהיתה חיובית. ללא היסטוריה מיילדותית נוספת. בדיקה גופנית הדגימה סימנים חיוניים תקינים עם לחץ דם 118/83 ודופק של 83 פעימות בדקה. בדיקה גניקולוגית היתה תקינה פרט לדמם נרתיקי קל.

בבדיקות דם נמצאו המדדים הבאים: המוגלובין 13.6 g/L, טסיות 262000/mm³ ותפקודי קרישה תקינים. הרמה בסרום של β hCG היתה 2797 mU/ml. בסונאר טראנסוואגנילי הודגם שק הריון קטן ממוקם בצוואר הרחם. האישה אושפזה במחלקת נשים. לאחר שלושה ימים הרמה בסרום של β hCG היתה 4098 mU/ml. בסונאר טראנסוואגנילי חוזר הודגם שק הריון עם שק חלמון ממוקם בצוואר הרחם. לא הודגם קוטב עוברי.

דיווח מקרה 2: בת 39 הופנתה למיון לאחר שאובחן בסונאר הריון צווארי התואם לשבעה שבועות הריון. היסטוריה מיילדותית של ההרה כללה שלוש הפסקות הריון יזומות בגרידות, הפלה ספונטנית אחת ושתי לידות נרתיקיות ללא סיבוכים. בדיקה גופנית הדגימה סימנים חיוניים תקינים עם לחץ דם 124/86 ודופק של 85 פעימות בדקה. בדיקה גניקולוגית היתה תקינה.

בבדיקות דם נצפו הנתונים הבאים: המוגלובין 14.1 g/L, טסיות 303000/mm³ ותפקודי קרישה תקינים. הרמה בסרום של β hCG היתה 16239 mU/ml. בסונאר טראנסוואגנילי הודגם שק הריון המכיל עובר תואם לשישה שבועות הממוקם בצוואר הרחם. דופק עוברי לא הודגם.

רקע: הריון צווארי הוא צורה נדירה של הריון חוץ רחמי שבו ההריון מושרש בתעלה האנדו-צריקאלית. הריון צווארי תואר לראשונה ב-1817 וכונה בשמו ב-1860.¹

שכיחות: השכיחות המדווחת היא 1/9,000 לידות.² הריון צווארי מהווה פחות מאחוז אחד מכלל ההריונות מחוץ לרחם.³

גורמים: הסיבה אינה ידועה. נדידה מואצת של הביצית המופרית דרך הרחם, שינוי ביכולת ההשרשה של רירית הרחם ונזק לתעלה האנדו-צריקאלית יכולים להיות גורמים תורמים.⁴ גורמי הסיכון שתוארו תומכים בהסבר זה וכוללים גרידות בעבר,⁴ שימוש בהתקן תוך רחמי וזיהומי אגן.⁵ מספר מחקרים אחרונים הציעו שכיחות מוגברת של הריון צווארי בנשים שעברו הפריה מחוץ לרחם.⁶ הריון מחוץ לרחם מתרחש ב-0.1 אחוז מההריונות שהושגו על ידי הפריה מחוץ לרחם ומהווה 3.7 אחוזים מהריונות מחוץ לרחם הנגרמים לאחר הפריה מחוץ לרחם.⁷

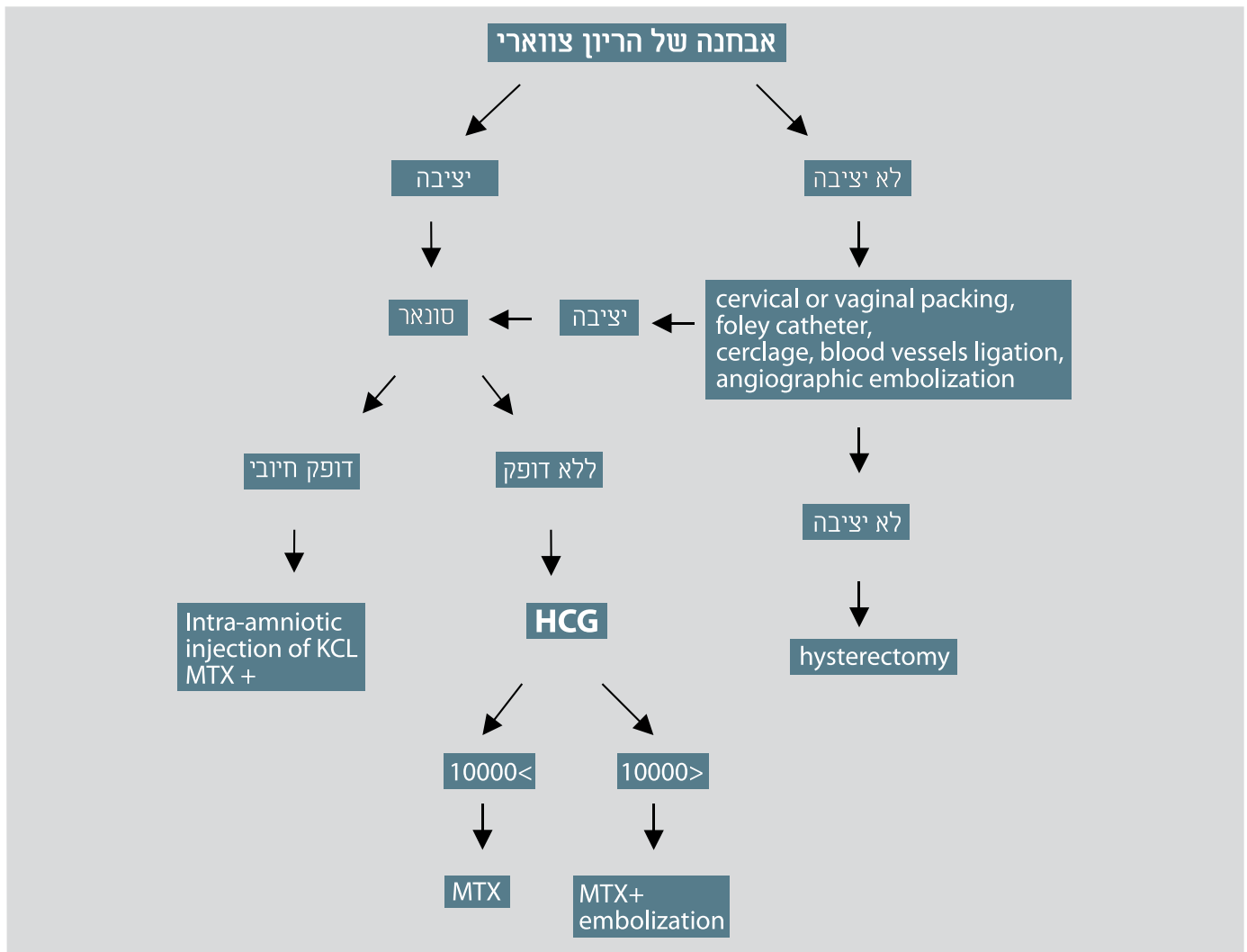
קליניקה: דימום נרתיקי ללא כאב בשליש ראשון של ההריון הוא סימן מאפיין של הריון צווארי.² חשוב לחשוב על אפשרות של הריון צווארי בחולות עם תמונה זו כיוון שאבחנה מוקדמת קריטית לשם מניעת סיבוכים וטיפול מוצלח, כפי שיתואר בהמשך. קיימים גם דיווחים על חולות שפנו עקב כאבי בטן תחתונה והתכווצויות.

בדיקה גופנית התומכת בהריון צווארי כוללת צוואר רך, מוגדל מאוד באופן יחסי לרחם - מצב המכונה "שעון חול", פה חיצוני של הצוואר מעט פעור עם דימום מתוכו. לעתים ניתן להדגים מעבר לפה החיצוני הפתוח נגע צווארי כחול או סגול.²

אבחנה: האבחנה של הריון צווארי מבוססת על בדיקת סונאר נרתיקי. הקריטריונים הסונוגרפיים לאבחנה של הריון צווארי כוללים^{9,8,1}:

1. שק הריון מוקף בטבעת אקוגנית הממוקם בתעלה הצווארית.
 2. פה פנימי של הצוואר סגור.
 3. חדירה טרופובלסטית לרקמה האנדו-צריקאלית.
- אבחנה סונוגרפית של הריון צווארי נכונה ב-87.5 אחוז מהמקרים.² Magnetic resonance imaging יכול לעזור במקרים הקשים לאבחנה, אך אינו משמש בשגרה באבחון הריון צווארי.¹⁰





טיפול

המצב ההמודינמי של האישה מתווה את אופן הטיפול הראשוני בה (ראה תרשים 1).

באישה לא יציבה, תתבצע אחת מהפעולות הבאות:

1. טמפונדה^{12,1} על ידי:

א. packing של הנרתיק או הצוואר.

ב. פולי קטטר - הכנסת פולי קטטר מעבר לפה החיצוני ומילוי הבלון להשגת המוסטאזיס. יש להשתמש בפולי קטטר עם בלון 30 מ"ל שיכול להכיל עד 100 מ"ל.

טמפונדה לרוב תבוצע לאחר טכניקות טיפול אחרות (כמו גרידה של הצוואר) הגורמות לדימום.

2. הפחתה של אספקת דם לאזור הצוואר^{13,1} באמצעות:

א. תפר צווארי.

ב. קשירה של כלי דם גדולים, כולל עורקים צוואריים, עורקי הרחם ועורקי האליאק הפנימי.

ג. אמבוליציה באנגיוגרפיה (יפורט בהמשך).

הפחתה באספקת הדם להריון צווארי שימושית בהכנה לטיפול ניתוחי כדוגמת גרידה, או בשילוב עם כימותרפיה.

אבחנה מובדלת: האבחנה המובדלת העיקרית היא בין הריון צווארי לבין הריון תוך רחמי הנמצא בתהליך של הפלה כאשר חומר ההריון לא עבר דרך הפה החיצוני של הצוואר^{9,8,1}.

קיימים שני קריטריונים סונוגרפיים נוספים המבדילים בין שני המצבים הללו: 1. The "sliding sign", כאשר האדם שמבצע את הבדיקה לוחץ על צוואר הרחם עם המתמר, שק הריון בתהליך הפלה מחליק כנגד תעלת הצוואר. תנועה זו לא תימצא בהריון צווארי מושרש.

2. הדגמה של זרימת דם פריטופובלסטית פעילה לחומר ההריון דורשת שימוש ב-color Doppler US.

אם האבחנה עדיין בספק, יש לבצע סדרת בדיקות סונוגרפיות במהלך מספר ימים במטרה להבדיל בין הפלה מתוך הרחם והריון צווארי או לשקול בדיקת MRI¹.

אבחנה מובדלת נוספת כוללת הריון בצלקת של ניתוח קיסרי קודם. יש לשקול אבחנה זו אם שק ההריון ממוקם בסגמנט תחתון קדמי של הרחם וחלל הרחם והחלל האנדוצריביקאלי ריקים¹¹.

פוריות לאחר הריון צווארי: קיימות מספר עבודות המקשרות בין הריון צווארי קודם ועלייה קטנה בשכיחות של הריונות מחוץ לרחם ולידות מוקדמות בהריונות הבאים^{2,1}.

3. כריתת רחם ראשונית תבוצע בדימום חזק, עקשני, שלא ניתן לשליטה.
באישה יציבה, טיפול דיפניטיבי יינתן לאחר בדיקת סונאר וקביעת גיל ההריון ונוכחות אי נוכחות דופק עוברי. הטיפול כולל:

1. הוצאה כירורגית של הטרופובלסט על ידי:
א. גרידה - לפני הכימותרפיה שתואר בהמשך, היה זה הטיפול הזמין היחיד שאפשר שימור פריון באישה. הסכנה העיקרית בפעולה היא דימום. גרידה באינדקציה זו הסתיימה בחמישית מהחולים בכריתת רחם^{12,14}.
מספר דיווחים תיארו שימוש בגרידה להסרת הריון צווארי ללא דופק שהודגם בסונאר לאחר כימותרפיה¹.

ב. כריתת רחם כאשר ההרה יציבה תתבצע כאשר הריון צווארי אובחן בשליש שני או שלישי של ההריון. כמו כן, תישקל בנשים שאינן מעוניינות בפריון בעתיד (ובעיקר אם קיימת פתולוגיה רחמית נוספת) בכדי למנוע עידוי דם וניתוח חירום¹.

2. טיפול תרופתי - כימותרפיה סיסטמית - אין קריטריונים לבחירת מועמדות מתאימות לטיפול תרופתי במצב של הריון צווארי, פרט לאישור כי החולה יציבה המודינאמית. החומר הסיסטמי השכיח ביותר בשימוש הוא מטטרקסט. הניסיון בשימוש של מטטרקסט לטיפול בהריון צווארי הוא מוגבל. בספרות קיימים פרוטוקולים שונים לשימוש במטטרקסט (מתן סיסטמי חד פעמי או רב פעמי של מטטרקסט, הזיקה מקומית לתוך שק ההריון של מטטרקסט או שילובים של השיטות)¹⁵. לאחרונה מתווספים דיווחי מקרה התומכים בשימוש בפרוטוקול ארוך הכולל מתן רב פעמי של מטטרקסט 1 מ"ג/ק"ג לתוך השריר לסירוגין עם "הצלה" ("rescue") של חומצה פולינית 0.1 מ"ג/ק"ג. שיעור ההצלחה של טיפול זה הוא 80 אחוז לערך במחקרים שונים¹⁴. נראה כי מטטרקסט יעיל יותר ככל שגיל ההריון צעיר יותר¹.

תופעות לוואי המיוחסות לטיפול במטטרקסט הן מינימליות וכוללות דיכוי מח עצם, הפרעות במערכת העיכול ועלייה זמנית ברמת אנזימי הכבד¹. בהריונות מתקדמים יותר, כאשר קיימת פעילות לב עובר, ניתן לשלב מתן מטטרקסט עם הזיקה מקומית של פוטסיס כלוריד לתוך מי השפיר או לב העובר כדי לגרום למות מיידי וכך להאיץ את ספיגת ההריון, שיכולה לקחת מספר חודשים¹⁵.

כפי שהוזכר, אחת הדרכים להתמודד עם דימום נרתיקי כבד בנוכחות הריון צווארי היא אמבוליזציה באנגיוגרפיה. אמבוליזציה של עורקי הרחם הוצעה כשיטה יעילה בטיפול בהריון צווארי באינדקציות הבאות^{17,16,2}:

1. לפני ביצוע ריקון ניתוחי של הריון צווארי למניעת דימום.
2. שליטה על דימום שהתרחש לאחר ביצוע ריקון ניתוחי של ההריון.
3. בשילוב עם טיפול תרופתי.

השיטה כוללת צנתור והחדרה של ג'לפואם לכלי הדם המסוים שגורם לחסימה זמנית (שבועיים-שישה שבועות) שלו ומאפשר התפתחות של דם קולטרילים.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

התפתחות זרימת הדם הקולטרלית מתחילה להתפתח בתוך שעות מהפעולה, ולפיכך הריקון הניתוחי צריך להיעשות בסמוך לאמבוליזציה, בטווח של עד 24 שעות. אין דיווחים על איסכמיה של הרחם כתוצאה משיטה זו. בכל אופן, תזונה של החומר המשמש לאמבוליזציה לסעיף האחורי של העורק ההיפוגסטרי תוארה ויכולה לגרום לצליעה שלרוב חולפת^{17,16,2}.

דיווח על תיאורי המקרים

דיווח מקרה 1: החולה היתה יציבה ולפיכך הוחלט על התחלת טיפול תרופתי. הוחל טיפול במטטרקסט 1 מ"ג/ק"ג לסירוגין עם מתן לויקורין 0.1 מ"ג/ק"ג. לאחר עשרה ימים וחמש מנות של מטטרקסט ולויקורין לסירוגין, הרמה בסרום של βhCG היתה 582 mU/ml. סונאר טראנסוואגלי הראה כי שק ההריון נעלם. דיווח מקרה 2: החולה היתה יציבה ולכן נבחר טיפול תרופתי במטטרקסט. בדומה למקרה הקודם, הוחל טיפול במטטרקסט 1 מ"ג/ק"ג לסירוגין עם מתן לויקורין 0.1 מ"ג/ק"ג. לאחר שתי מנות של מטטרקסט ולויקורין לסירוגין, הרמה בסרום של βhCG היתה 27877 mU/ml. סונאר טראנסוואגלי הדגים שק הריון המכיל עובר תואם לשבעה שבועות וחצי הממוקם בצוואר הרחם. דופק עוברי הודגם. בשל עלייה מהירה ברמת βhCG והופעה של דופק עוברי, הוחלט על ביצוע גרידה. לפני ביצוע הריקון הניתוחי של ההריון הצווארי, הוכנה ההרה עם צנתר בכל אחד מעורקי הרחם ללשם ביצוע אמבוליזציה מיידי במידה שחל דימום חזק. הגרידה הסתיימה ללא דם חריג ולפיכך לא היה צורך בביצוע אמבוליזציה. בדיקה פתולוגית של החומר שהוצע מהצוואר בגרידה אישרה כי מדובר בחומר הריוני. רמת βhCG התאפסה לאחר ארבעה שבועות. כחודשיים וחצי לאחר הגרידה הופיעה וסת תקינה.

לסיכום, בנשים עם הריון צווארי שאינן יציבות המודינאמית, המטרה הראשונית היא ייצוב האישה. בנשים היציבות המודינאמית, ההמלצה היא טיפול תרופתי - מטטרקסט סיסטמי בפרוטוקול ארוך לבד או בשילוב עם טיפולים נוספים בהתאם לנסיבות.

הוצגו שני מקרים שבהם הפעילות והיעילות של מטטרקסט היו שונות. במקרה הראשון מטטרקסט היה יעיל, בעוד במקרה השני - לא. השוני ביעילות הוא, ככל הנראה, תוצאה של רמות βhCG שונות המשקפות פעילות טרופובלסטית אחרת. מכאן, למרות שמטטרקסט פחות חודרני, פעילותו מוגבלת למצבים מסוימים. ברמות βhCG נמוכות מטטרקסט הוא כלי יעיל בטיפול בהריון צווארי. בכל אופן, ברמות βhCG גבוהות יש לשקול שילוב עם טיפולים נוספים כולל הסרה ניתוחית של ההריון עם הכנה או ביצוע אמבוליזציה מניעתית של עורקי הרחם למניעת דימום אפשרי.

ד"ר אמיר הדר, מחלקת נשים, בית החולים לילדות ע"ש ליס, פרופ' יוסי לסינג, מנהל בית החולים לילדות ליס, מרכז רפואי תל אביב

1. Lawrence ML, Claire LW. Cervical ectopic pregnancy-diagnosis with endovaginal ultrasound examination and successful treatment with methotrexate. Arch Fam Med. 2000; 9:72-77
2. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. Obstet Gynecol Surv. 1997; 52:45.
3. Marcovici I, Rosenzweig BA, Brill AI, Khan M, Scommegna A. Cervical pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 1994;49:49-55.
4. Shinagawa S, Nagayama M. Cervical pregnancy as a possible sequela of induced abortion. Am J Obstet Gynecol. 1969;105:282-284.
5. Dicker D, Feldberg D, Samuel N, Goldman JA. Etiology of cervical pregnancy. J Reprod Med. 1985;30:25-27.
6. Weyerman PC, Verhoeven ATM, Alberda AT. Cervical pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. Obstet Gynecol. 1989;161:1145-1146.
7. Karande VC, Flood JT, Heard N, et al. Analysis of ectopic pregnancies resulting from in-vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod 1991;6:446.
8. Jurkovic D, Hackett E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996;8:373.
9. Hofmann HM, Urdl W, Hofler H, et al. Cervical pregnancy: case reports and current concepts in diagnosis and treatment. Arch Gynecol Obstet. 1987;241:63.

10. Bader-Armstrong B, Shah Y, Rubens D. Use of ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of cervical pregnancy. J Clin Ultrasound. 1989;17:283-286.
11. Wang YL, Su TH, Chen HS. Laparoscopic management of an ectopic pregnancy in a lower segment cesarean section scar: a review and case report. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12:73.
12. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. Obstet Gynecol Surv. 1996;52:45-59.
13. Kung FT, Lin H, Hsu TY, et al. Differential diagnosis of suspected cervical pregnancy and conservative treatment with the combination of laparoscopy-assisted artery ligation and hysteroscopic endocervical resection. Fertil Steril. 2004; 81:1642.
14. Jurkovic D, Hackett E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996;8:373-380.
15. Yao M, Tulandi T. Practical and current management of tubal and non-tubal ectopic pregnancies. Current Problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility. 2000;23:89.
16. Hansch E, Chitkara U, Mcalpine J, El-sayed Y, Dakw MD, Razavi MK. Pelvic arterial embolization for control of obstetric hemorrhage: a five year experience. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:1454.
17. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Cervical ectopic pregnancy. Radiology. 1994;191:773-775.

אבחון טרום השרשתי למחלות שביטויין בגיל מבוגר

היכולת להקדים את האבחון הגנטי לשלבים מוקדמים של העובר עוד טרום ההשרשה ברחם, בטכנולוגיית PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis), מייצרת סביבה לא מעט סוגיות אתיות, ביניהן סוגיית אבחון מחלות והפרעות שונות אשר מתבטאות קלינית בגיל מבוגר. סקירה



פרופ' אלכס סימון, פרופ' נרי לאופר

בשנים האחרונות חלה התקדמות רבה ביכולת האבחון של מחלות תורשתיות באדם.

כיום נהוג לזהות את הפגמים הגורמים למחלות רבות על ידי בחינת תאים עובריים הנדגמים במהלך ההריון בטרמיסטר הראשון או השני, באמצעות דגימת סיסיליה או בדיקת מי שפיר, ובמידה שנמצא כי העובר שנבדק חולה, מומלצת הפסקת הריון.

אחד הפיתוחים בתחום הביולוגיה המולקולרית והגנטיקה הוא היכולת להקדים את האבחון הגנטי לשלבים מוקדמים של העובר עוד טרום ההשרשה ברחם, PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis). בתהליך זה מתבצעת הפריה חוץ גופית, העוברים המתקבלים בתהליך עוברים דגימה של בלסטומרים ועל תאים אלה מבצעים בדיקה גנטית לברר אם מקורם מעובר חולה, נשא הפרעה גנטית או בריא. בהתאם לתוצאה מבצעים את ההחלטה אילו עוברים להחזיר לחלל הרחם לקבלת הריון של עובר בריא. בחירתם והחזרתם לרחם של עוברים תקינים בלבד חוסכות את הצורך בהפסקות הריון של עוברים הנגועים במחלות גנטיות קשות, המאובחנות בשיטות הקונבנציונליות שהוזכרו לעיל.

תהליך האבחון בעוברים בשלב טרום השרשה מתבסס מחד על היכולת לדגום תא בודד מעובר שעבר מספר קטן של חלוקות מבלי לפגוע בחיוניותו של העובר, ומאידך על המיומנות הדרושה בביצוע האבחנה הגנטית על תא יחיד ברמת רגישות גבוהה¹.

דגימת תאי עובר ושיטות האבחון

על מנת לאפשר אבחון טרום השרשה, על האישה לעבור טיפול בהפריה חוץ גופית. במהלך הטיפול מתקבלות ביציות שאותן מפרים בתאי זרע ולאחר ההפריה, מתפתחים עוברים. האבחון הגנטי יכול להתבצע החל משלב הביצית הבשלה עד לשלב שבו העובר התפתח לכדי בלסטוציסט (איור 1). הביציות, כמו גם העוברים בתחילת התפתחותם, עטופות ב-zona pellucida (המעטפת השקופה). על מנת לדגום את הגופיף הקוטבי (polar body) מהביצית או את תאי העובר, יש צורך תחילה לגרום לפתח במעטפת זו. את הפתח ניתן לבצע באמצעים של המסה כימית או על ידי קרן לייזר. לאחר גרימת הפתח ניתן, על ידי פיפטה, לשאוב את התאים לבדיקה גנטית. מהעובר ניתן לדגום עד שליש ממספר הבלסטומרים שבו מבלי לפגום ביכולת שאר מקבץ התאים הפלורופוטנטיים להתפתח לכדי עובר והריון תקינים.

בהתאם להפרעה הגנטית הנבדקת, התאים שנדגמו מועברים לאבחון בשיטות הבילוגיה המולקולרית, כגון FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) או כזו המבוססת על PCR (polymerase chain reaction).

כאשר ההפרעה הגנטית מקורה במוטציה נקודתית על פני הגן, בין אם המחלה רצסיבית או דומיננטית, מקטע הגן (המכיל שני אללים) החשוד כפגום עובר האדרה (אמפליפיקציה) בשיטת ה-PCR ולאחר קבלת תעתיקים רבים של אותו מקטע ניתן לבצע אנליזה גנטית באם המוטציה קיימת או שלא, ובכך לקבוע באם התא הנבדק מקורו מעובר בריא, נשא או חולה.

כאשר ההפרעה הגנטית מקורה בתבנית כרומוזומים לקויה כגון חשד לאנאופלוואידיה, טריזומיה או טרנסלוקציה בלתי מאוזנת של הכרומוזומים, אזי מפעילים את שיטת ה-FISH. בשיטה זו משתמשים בגלאים פלואורסנטים ספציפיים הנקשרים אל הכרומוזום המתאים ובאמצעות מיקרוסקופ פלואורסנטי ניתן לזהות את הגלאי. נוכחות הגלאי מעידה על נוכחות הכרומוזום שאליה הוא נקשר. קיימים גלאים פלואורסנטים למגוון כרומוזומים וניתן בבדיקה אחת של התא הנבדק לזהות חסר או עודף כרומוזומים. כך גם ניתן לקבוע את מין העובר באמצעות גלאים פלואורסנטים לכרומוזומי X או Y.

ההתוויות לשימוש באבחון טרום השרשתי

אוכלוסיית המטופלים שתוזקק לסוג זה של אבחון עוברים הם זוגות שאחד מבני הזוג חולה במחלה דומיננטית וצאצאיהם בסיכון של 50 אחוז לרשת את הגן הפגום, זוגות ששניהם נשאים של גנים רצסיביים וצאצאיהם בסיכון של 25 אחוז להיות חולים, או כאלה אשר תבנית הכרומוזומים של ילדיהם עלולה להיות בלתי מאוזנת (טבלה 1).

קבוצה אחרת של מטופלים שהוצע כי היא עשויה להפיק תועלת משימוש בשיטת טיפול זו היא נשים בגיל מתקדם שאצלן סיכויי ההפלה גבוהים עקב השרשה של עוברים פגומים מבחינה גנטית. בטיפול המוצע, המכונה PGS (Preimplantation Genetic Screening), ניתן יהיה להחזיר לרחם רק עוברים תקינים ובכך למנוע השרשה של עוברים בלתי תקינים המובילים בסופו של דבר להתפתחות הפלה. עבודות מחקר שפורסמו לאחרונה מעידות על כך כי אין בטיפול זה כדי להעלות את שיעור לידות החי לעומת טיפול הפריה חוץ גופית רגילה בקבוצה זו².

גם נשים שאצלן קיים סיפור של הפלות חוזרות שסיבתן אינה ברורה עשויות למצוא פתרון לבעייתן באבחון טרום השרשה. במקרים אלה, ייתכן שההפלות החוזרות נובעות מהשרשה עוברים פגומים. בחירה מוקדמת של עוברים שאינם נושאים הפרעה גנטית תשפר את סיכויי ההישרדות של ההריון.

בשיטת האבחון טרום ההשרשה, ניתן גם באופן ודאי לקבוע את מין העובר. כיום קיים היתר לבצע בחירה של מין העובר מסיבות רפואיות בלבד, כגון: מחלת ההמופילה שבה האם היא נושאת את הגן הפגום אך היא בריאה בעוד בנה עלול לרשת ממנה גן זה ולחלות במחלה. במקרים אלה ייחזרו לחלל הרחם עוברים ממין נקבה בלבד.

בחירת מין העובר מסיבה שאינה רפואית, מה שמכונה בקשה "לאיזון משפחתי

של הצאצאים", עוררה ויכוח אתי נרחב בארץ ובעולם. אבחון מסוג זה נאסר בארצות אירופה ואילו בארץ, נושא בחירת מין העובר שלא לצורך רפואי נדון על ידי הוועדה של האקדמיה הלאומית הישראלית בשיטות עם נציגים ממשד הבריאות. הוועדה המשותפת המליצה שלא להתיר את בחירת מין היילוד שלא לצורך רפואי אלא במקרים חריגים במיוחד ובנסיבות מחמירות ביותר. ההיתר יינתן לאחר דיון בוועדה ארצית של משרד הבריאות ובתנאי שהוועדה השתכנעה כי לזוג שלו ארבעה ילדים מאותו המין קיים סיכון ממשי וניכר לפגיעה מהותית ומשמעותית בבריאות הנפשית של אחד מהם או של הילד העתידי להיוולד אם התהליך לא יבוצע. מאז פרסום חוזר מנכ"ל משרד הבריאות בשנת 2005, הוועדה אישרה טיפול זה ל-21 (20 אחוז) זוגות מתוך 103 שנדונו (http://www.health.gov.il/Download/pages/89233-1.doc).

אבחון טרום השרשתי למחלות שביטויין בגיל מבוגר

אבחון טרום השרשה לבחירת מין העובר מסיבה שאינה רפואית לא היה הנושא היחיד שעורר ויכוח אתי נרחב בעקבות היכולות הטכניות שהשיטה מציעה. דיון והתייחסות למשמעות המוסרית היו גם בנושא יצירת עוברים שיוכלו עם לידתם לתרום דם מחבל הטבור על מנת לטפל במחלה של אח או אחות הנזקקים להשתלת מח עצם³.

בדומה, עלה לדיון ציבורי ובקהילה הרפואית נושא בחירת עוברים שעם לידתם הם בריאים, אולם בהיותם נושאים בעיה גנטית, הם עלולים לפתח מחלות בגיל מתקדם יותר, כגון: מחלת הנטינגטון, סרטן שד, סרטן שחלה וסרטן המעי הגס. לאחר שיח נרחב, הרשות לאמבריולוגיה והפריה של האדם בבריטניה (HFEA) הרחיבה בשנת 2006 את ההתוויות של השימוש ב-PGD גם למחלות המתפתחות בגיל המאוחר (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis for late onset diseases).

דיון מקיף בנושא ההתוויות לשימוש ב-PGD נעשה בוועדה העליונה לביאתיקה רפואית בראשותו של פרופ' מישל רבל. דיון זה, שפורסם בחוברת, עוסק בין השאר בהיתר לשימוש בתהליך PGD למחלות שביטויין הקליני לאחר גיל הלידה.

(http://bioethics.academy.ac.il/hebrew/report3/s3/s3-h_frame.html) טבלה 2 מפרטת את המחלות שביטויין בגיל שלאחר הלידה ושניתן לבצע עבורן אבחון טרום השרשתי. אלו נחלקות לכאלו הבאות לידי ביטוי כמחלה נירודגנטיבית או מחלת ניוון שרירים, נשאות לגנים הטומנים בחוכן התפתחות סרטן (שד, שחלה, מעי גס) ומחלות המערכות את המערכת הקרדיוסקולרית. השיח הציבורי נסב סביב המוסריות במתן ההיתר לביצוע PGD למחלות אלו כאשר החשש מהמדרון החלקלק עומד בפני החברה. החשש הוא כי הרחבה הדרגתית של ההתוויות עלולה תגרום בסופו של דבר דרישה לבחירת תכונות אחרות כמו צבע עיניים, גובה, כשרון מוזיקלי או אינטליגנציה. בחירת תכונות כאלו היא תחילת תהליך של Eugenics - בחירת תכונות לשם שיבוח הגזע. טענות המתנגדים והמצדדים להחלת PGD למחלות המתפתחות בגיל המאוחר ניתנות לסכום בנקודות הבאות:

1. לטענת המתנגדים, צפויות שנות בריאות רבות לפני הופעת המחלה. האם מוצדק למנוע הריון כאשר צפויה תקופה לא מבוטלת של חיים בריאים? המצדדים ישיבו כי מחלה חמורה היא נוראה בכל גיל וכי המועקה הקשה של ההורים ומאוחר יותר של הפרט בודעו כי הוא עלול לחלות במחלה קשה, מצדיקה להשתמש בטכנולוגיה קיימת למנוע זאת.
2. ניתן לטעון כי תיתכן פריצת דרך בטיפול המחלה או מניעתה. לכן, היות שמדובר בביטוי קליני שיתפתח בעוד שנים לא מבוטלות, הרי שעם הזמן שיחלוף, ייתכן שיימצא מרפא למחלה. על כן, היכן ההצדקה למניעת הריון מסוג זה? לטענה זו המצדדים ישיבו, כי אין ביטחון כלל למציאת פתרון בעתיד וגם אם יימצא, ייתכן שהפתרון כרוך בסבל נוסף, נפשי ופיזי.
3. הטיפול מחייב הפריה חוץ גופית והאישה נוטלת סיכון בביצוע התהליך הכולל פעולה ניתוחית. ההצדקה לנטילת סיכון זה נראית פחותה יותר במקרה של מחלה המתבטאת מאוחר בחיים לעומת מחלה המופיעה מיד עם הלידה.

לראיה, בשאלון שהועבר לנשאות BRCA לגבי עמדתם לביצוע PGD למניעת הולדת ילד נשא של המוטציה, רק 34 אחוז מהמשיבות ענו שהיו בוחרות לעבור את התהליך. הטענה שכנגד תהיה כי הסיכון, אם קיים, הרי שהוא מזערי ולאחר מתן הסבר מפורט לגבי התהליך, יש להיעתר לבני הזוג שהחליטו כי נטילת הסיכון מצדיקה הולדת ילד שלא יחלה בעתיד ובכך עשו למען ילדם על מנת שיחסך ממנו הסבל של המחלה העתידה להתפתח.

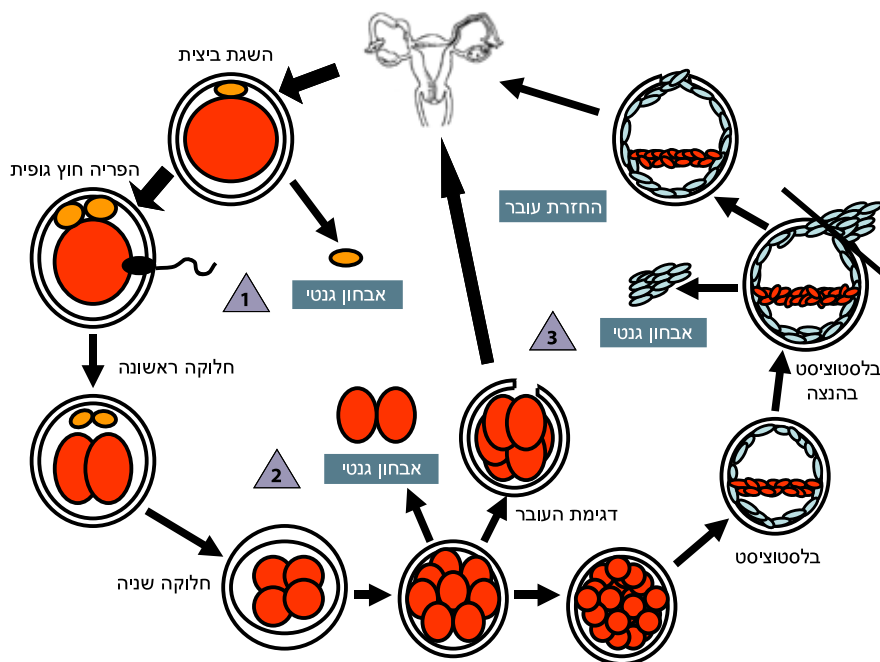
אחד המאפיינים של מחלות גנטיות המתבטאות בגיל מאוחר הוא כי לא ניתן לחזות בכולן את הופעתן או את מידת חומרתן. כך לדוגמה, מחלת הנטינגטון תתבטא ב-100 אחוז מנשאי המוטציה, כמו גם מחלת יעקב-קרויצפלד, שבסופן, לאחר תופעות נוירולוגיות קשות, יגרמו למות החולה. לעומתם, נשאות BRCA1 ו-BRCA2 עלולות לפתח סרטן שרירי של 50-80 אחוז וסרטן השחלה בסיכון של 20-50 אחוז. לא ניתן לחזות מי אמנם תחלה ומי לא, אך הסיכון בהחלט נחשב לגבוה עד כדי המלצות לכריתת שחלות מניעתית ואף כריתת שדיים מניעתית. יתר על כן, מעקב וטיפול מוקדם עשויים למנוע את המחלה בעוד למחלה כגון יעקב-קרויצפלד, הנטינגטון או אלצהיימר גנטי, אין יכולת ריפוי. גם חומרת המחלה לא תמיד ניתנת לחיזוי, Myotonic Dystrophy עלולה להתבטא בילדות ובחומרה קשה ובחולה אחר הביטוי עשוי להיות קל עם הופעה בגיל מבוגר. במקרה זה, קיים קשר בין מספר החזרות בבסיסים שבגן הגורמים להפרעה למידת חומרתה. לא ניתן לחזות מראש את מידת חזרת הבסיסים ולכן, גם לא את חומרת המחלה העלולה להתפתח. בדומה, Li-Fraumeni syndrome (מוטציה בגן P53) עלולה להתבטא בילדות בהתפתחות סרטן מוח או לויקמיה, או לבוא לידי ביטוי רק בגיל מאוחר כסרטן שד, או שלא לבוא לידי ביטוי כלל.

בישראל מקובל להמליץ על ביצוע הפסקת הריון בגלל רמת סיכון של חמישה אחוזים להיווצרות מחלה חמורה, מכאן שהיכולת למנוע מחלה כזו בהחלט מצדיקה ביצוע PGD. באם מביאים בחשבון גם את זכות ההורים להשתמש בטכנולוגיה קיימת להולדת ילד בריא ולמנוע ממנו את האפשרות או אף הסיכון (גם אם אינו 100 אחוז) לחלות בעתיד, ובהתחשב בחופש הפרט, לבחור לעצמו טיפול תוך נטילת סיכון במודע, הרי שנימוקים אלה, כפי שפורטו בחוברת שהוצאה לאור על ידי הוועדה הבין-אתית העליונה (ראה קישור אינטרנט לעיל), הביאו את הוועדה לאשר גם בישראל ביצוע PGD למחלות שביטויין מאוחר בגיל.

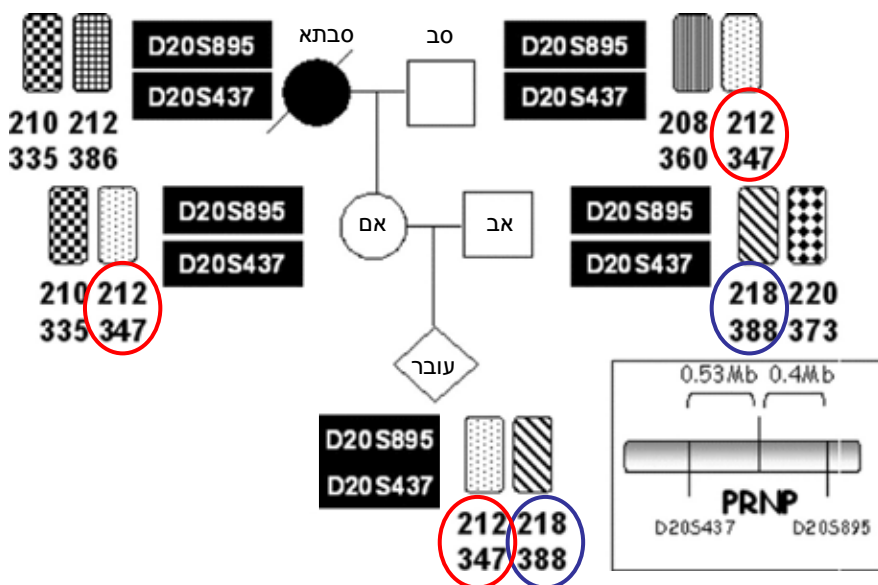
בבית החולים הדסה, בהתאם למסקנות הוועדה ולאור פניית נשים בבקשה לסייע להן במצוקתן, ביצענו טיפולים באבחון טרום השרשתי במקרים של מחלת יעקב קרויצפלד שסיבתה גנטית וכן החזרת עוברים שאינם נושאי מוטציה ל-BRCA, לבקשת בני הזוג.

מחלת יעקב קרויצפלד היא מחלה נוירודגנרטיבית הנגרמת על ידי פריון (חלבון פגום שכאשר בא במגע עם חלבון תקין, גורם לו להפך לפגום אף הוא ומכאן כושר

איור 1. ניתן לבצע אבחון גנטי טרום ההשרשה מביופסיה של הגופיף הקוטבי בביצית, מתאים של עובר בן 72 שעות הנמצא בשלבי התפתחות ראשוניים או מתאי טרופאקטודרם של עובר שהתפתח לבלסטוציסט



איור 2. PGD exclusion למחלת יעקב קרויצפלד. על סמך סננים פולימורפים, העוברים המוחזרים לרחם נושאים אללים שמקורם אינו מהפרט החולה (במקרה זה הסבתא), ללא צורך לבדוק את נוכחות המוטציה



טבלה 1. התוויות לביצוע אבחון גנטי טרום ההרשה

Application of PGD

- Preventing genetic disorders in couples at risk
- Reducing the risk of spontaneous abortions in couples carrying translocations
- Sex selection (Medical and Social)
- PGS:
 - Advanced maternal age
 - Recurrent abortion
 - Repeated implantation failure
 - Male infertility
- Preventing potential late onset diseases
- Treating a sick sibling needed BM transplantation

טבלה 2. מחלות והפרעות שונות אשר ביטויין הקליני בגיל המבוגר וניתן לבצע עבורן אבחון טרום ההרשה

ניוון שרירים ומחלות נירולוגיות ניווניות

3. Huntington's Disease
4. Jacob-Creutzfeld Disease
5. Myotonic dystrophy
6. Charcot Marie Tooth
7. Spinocerebellar ataxia
8. Limb-girdle muscular dystrophy
9. Oculopharyngeal muscular dystrophy
10. Fascioscapulohumeral dystrophy
11. Alzheimer's Disease

נטייה תורשתית למחלות ממאירות

3. BRCA1 and BRCA 2 carriers
4. Li-Fraumeni Syndrome (P53 mutation)
5. Familial adenomatous polyposis
6. Hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC)
7. Von Hippel Lindau Syndrome
8. Multiple endocrine neoplasia 1 and 2 (MEN1/2)

קרדיוסקולרי

3. Genetic Cardiomyopathy
4. Marfan Syndrome

"ההרבקה" של הפריק. הצטברותו של הפריק בתאי המוח גורם להסתמנות הקלינית. המחלה בעלת שלוש צורות העברה: זיהומית - יאטרוגנית (פחות מאחז אחד של החולים), אקראית (90 אחוז מהחולים) ותורשתית (חמישה עד עשרה אחוזים מהחולים). שכחות המחלה ביהודים ממוצא לובי היא פי 100 מאשר באוכלוסיה הכללית והיא נובעת מהעברה תורשתית של המחלה. מוטציה אופיינית ליורצי לוב, המכונה E200K בגן PrP שעל כרומוזום 20, גורמת ליצירת חלבון פגום - הפריק אשר מצטבר במוח וגורם לסימפטומטולוגיה של המחלה. ההעברה היא אוטונומאלית דומיננטית, כך שהסיכוי לחלות במחלה הוא 50 אחוז לצאצא של פרט חולה.

המחלה מתבטאת בדרך כלל בשנות ה-50 עם התפתחות שיטיון, הפרעות פסיכיאטריות, מיקולנוס, אטקסיה ולבסוף מוות המתרחש בתוך חצי שנה עד שנתיים. להרסה פנו מספר זוגות יוצאי לוב בבקשה לבצע אבחון טרום ההרשה להחזרת עוברים שאינם נושאים את המוטציה. כאשר ברור שהפרט שפנה לטיפול נושא מוטציה, מבצעים PGD לנוכחות המוטציה ומחזירים לחלל הרחם עוברים בריאים. אולם, כמה מהפונים אינם יודעים אם הם נושאים מוטציה (חולים) ואף אינם רוצים לדעת זאת בגיל צעיר, אך מבקשים כי ילדם ככל מקרה יהיה בריא. במקרה זה ניתן לבצע תהליך הנקרא PGD exclusion of (the disease) ⁶. בתהליך זה בודקים סמנים פולימורפים על האללים המתאימים של בני הזוג והוריהם ומחזירים לרחם עוברים שבוודאות אינם נושאים אף אלל שמקורו על פי הסמנים שנבדקו מאותו הורה (סב/ סבתא) חולה (איור 2). עד כה טיפלנו בחמישה זוגות שעברו 12 מחזורי טיפול PGD ובהם הושגו שלוש לידות ושתי הפלות.

כאמור, נשאיות לגן מוטנטי BRCA1 או BRCA2 עלולות לפתח סרטן שד במהלך חייהן בסיכון של 50-80 אחוז ואילו סרטן שחלה בסיכון של 20-50 אחוז. מעבר לעובדה והחרדה בחשש הקיים לחלות במחלות אלו, קיים גם הנטל הנפשי של הידיעה כי הם עלולים להעביר לצאצאיהם בסיכוי של 50 אחוז את ההפרעה הגנטית המאיימת להתפתחות סרטן. כמה מהנשים היו מבקשות לחסוך לצאצאיהן את החרדות וההתמודדות שאותן הן חוות בגלל נשאותם את המוטציה להתפתחות סרטן. בשנתיים האחרונות פנו להתייעצות למרפאה הגנטית בהרסה עשר נשים בגיל הפוריות נשאיות BRCA1/2 מתוך רצון לבצע PGD לקיום המוטציה והחזרת עוברים שאינם נושאים אותה. לאחר הסבר מקיף על התהליך, סיכנוי וסיכויי, שש מהזוגות החליטו לעבור את התהליך. עד כה, ארבע נשים ביצעו את האבחון, שניים מהן הרו וילדו, האחת תינוק יחיד והשנייה תאומים. לאחר דיון עם בני הזוג ולאור היבטים מוסריים העוסקים בזכויות העובר והילד, הוחלט כי במהלך ההריון ומיד אחריו לא תבוצע בדיקה לאימות האבחון טרום ההרשה ⁷.

לסיכום, PGD היא טכנולוגיה חדשנית המתפתחת במהירות ובעלת יכולת אבחונית מתקדמת הדורשת שיתוף פעולה בין צוותים מולטידיסציפלינרי גדולים.

יכולות השיטה מתרחבות במהירות בהתאם להתפתחות המהירה של שיטות האבחון בביוטכנולוגיה המולקולרית. למרות היותה כלי טיפולי מהמעלה הראשונה, הרי שהשיטה מייצרת פוטנציאל לבעיות אתיות והולכות ומתרחבות. ההערכה האתית, הדיון והשיח הציבורי מאפשרים להשתמש בה בצורה מושכלת כך שאיכות החיים של המטופלים וצאצאיהם תשתפר בצורה משמעותית.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Tsafir A, Shufaro Y, Simon A, Laufer N: Preimplantation genetic diagnosis. In: The embryo: Scientific discovery and medical ethics. Edited by Blazer S and Zimmer EZ. Published by Karger, Basel, pp166-201, 2005.
2. Fauser BC. Preimplantation genetic screening: the end of an affair? Hum Reprod. 23(12):2622-5, 2008.
3. Simon A, Schenker JG. Ethical consideration of intended preimplantation genetic diagnosis to enable future tissue transplantation. Reprod Biomed Online. 10(3):320-4, 2005.
4. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, Tur-Kaspa I, Kalakoutis G, Angastiniotis M, Verlinsky Y. Preimplantation diagnosis and HLA typing for haemoglobin disorders. Reprod Biomed Online. 11(3):362-70, 2005.

5. Menon U, Harper J, Sharma A, Fraser L, Burnell M, ElMasry K, Rodeck C, Jacobs I. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. Hum Reprod. 22(6):1573-7, 2007.
6. Meiner V, Weinberg N, Safran A, Israella L, Sagi M, Rosenmann H, Aizenman E, Abeiliovich D, Laufer N, Simon A. Preimplantation exclusion of embryos at risk for prion diseases. Neurology 66(4):607-8, 2006.
7. Sagi M, Weinberg N, Eilat A, Aizenman E, Werner M, Girsh E, Siminovsky Y, Abeiliovich D, Peretz T, Simon A, Laufer N. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) for BRCA1/2 - a novel clinical experience. Prenat Diagn 2009 (In press)

בן או בת

לקביעת מין העובר חשיבות בריאותית רבה, מעבר לסיפוק סקרנות ההורים. על קביעת מין העובר באמצעות אולטרסאונד בסוף הטרימסטר הראשון ובטרימסטר השני המוקדם והמאוחר, בגישה הנרתיקית או הבטנית וממצאים סונוגרפיים אחרים שיכולים לעזור ולהעלות דיוק אבחון מין העובר

ד"ר עודה מרואן, פרופ' יעקב בורנשטיין

קביעת מין העובר על ידי אולטרסאונד אפשרית ברוב ההריונות, אם כי בחלק מהמקרים ייתכנו קשיים בקביעת המין. אין לנסות לקבוע את המין לפני שבוע 12 מאחר שאחוז הטעויות אז גבוה מאוד. אחרי שבוע 13, קביעת מין העובר מדויקת ב-99 אחוז עד 100 אחוז מההריונות במידה שאין מומים של איברי המין החיצוניים.

אבחון מין העובר בטרימסטר השלישי ואמצע עד סוף טרימסטר שני מתבסס על הדגמה ישירה של איברי המין החיצוניים, הן זכריים והן נקביים, בעוד שבסוף הטרימסטר הראשון והטרימסטר השני המוקדם, אבחון מין העובר מבוסס על ה-Sagittal sign שהוא כיוון ה-Genital Tubercle – כיוון כלפי מעלה מצביע על עובר ממין זכר וכיוון כלפי מטה מצביע על עובר ממין נקבה.

ממצאים סונוגרפיים אחרים יכולים לעזור בקביעת מין העובר, במיוחד במקרים שבהם מתעורר ספק או חשד לקיום מומים, כגון נוכחות שק האשכים, קו האמצע של איבר המין הזכרי, הקווים שמבטאים את השפתיים הנקביות, ירידת האשכים לתוך שק האשכים, הדגמת הרחם וכיוון ומקור זרם השתן. אולטרסאונד תלת ממדי יכול לעזור באבחנה ובהדגמת מומים באיברי המין החיצוניים אך כשלעצמו בעל ערך נמוך באבחון מין העובר.

לקביעת מין העובר חשיבות רבה, מעבר לסיפוק סקרנות ההורים, כגון במקרים של מחלות הקשורות לכרומוזומי המין, קביעת סוג התאומים (מונו או דיזוגיטיים) ואבחון טרום לידתי של Testicular feminization syndrome¹, שלילת זיהום בתאים אימהיים בזמן ביצוע דיקור מי השפיר או דיגמט סיס שליה ובבירור

Ambiguous genitalia².

ב-1977, Stocker & Evens³ היו הראשונים שדיווחו על אבחון מין העובר בשימוש באולטרסאונד. בדיווח זה, החל משבוע 30 להריון, ניתן היה לאבחן מין העובר ב-124 מתוך 229 (54 אחוז) ההריונות עובר יחיד, בדיוק של 95.2 אחוז (100 אחוז בזכרים ו-89.7 אחוז בנקבות). מין עובר זכר נקבע על סמך הדגמת שק האשכים ואילו איבר המין הזכרי, בעוד מין נקבה נקבע כאשר לא הורגמו איברי מין זכריים⁽¹⁾. קביעה מוצלחת של מין העובר היתה תלויה במנח, במצג, במצב ובכמות מי השפיר, כאשר התנאים הטובים ביותר לקביעת המין היו: מנח אורכי, מצג ראש, גב העובר מונח לטרלית עם פלקסיה של הידיים וכמות מי שפיר תקינה.

עם התקדמות טכנולוגיית האולטרסאונד ושיפור הרזולוציה, מין העובר ניתן לקביעה לעתים החל משבוע 11. בסקירה זו נדון בקביעת מין העובר על ידי אולטרסאונד בסוף הטרימסטר הראשון ובטרימסטר השני המוקדם והמאוחר, בגישה הנרתיקית או הבטנית. כמו כן נדון בממצאים סונוגרפיים אחרים שיכולים לעזור ולהעלות דיוק אבחון מין העובר. בכל המאמרים המצוטטים, מין העובר הסופי נקבע על ידי בדיקה אחרי לידה או קריוטיפ בזמן ההריון ולכולם לא היו מומים באיברי המין החיצוניים אלא אם צוין אחרת.

קביעת מין העובר בסוף הטרימסטר הראשון ותחילת הטרימסטר השני

ה-Sagittal sign שתואר לראשונה על ידי Emerson⁴ וחב' הוא הסמן הסונוגרפי המקובל ביותר לקביעת מין העובר בשלבי ההריון המוקדמים. העובר נסרק בחתכים

סגטליים בקו האמצע. באזור העכוז הנסרק בחתך זה, ניתן לזהות בליטה שמייצגת את הדגמן או את איבר המין הזכרי. כאשר כיוון הבליטה כלפי מעלה, מין העובר זכר (תמונה 1) וכיוון כלפי מטה מבטא מין נקבה (תמונה 2). שימוש בסמן סונוגרפי זה אפשר לזהות מין העובר ב-71 אחוז (7/5) מהעוברים בשבוע 10 עד 11.9, אך האבחנה היתה נכונה ב-60 אחוז (5/3) בלבד. דיוק האבחנה עלה עם התקדמות גיל ההריון ל-75 אחוז, 100 אחוז, 98 אחוז ו-100 אחוז בשבועות 12-13.9, 14-15.9, 16-17.0 ו-18-20.4, בהתאמה. דיווחים רבים אחרים דיווחו על אבחון מין העובר בסוף הטרימסטר הראשון ותחילת השני (4-14) (ראו טבלה 1).

Dunn & Cunat⁵ לא הצליחו לאבחן מין העובר בהתבסס על הדמיה בחתכים אקסיאליים של הפרינאום בין השבועות 10-14, ב-16 מתוך 16 עוברים, בעוד Natsuyama⁶ דיווח על קביעת נכונה של מין העובר ב-85 אחוז (386/452) מהעוברים בשבועות 12 עד 14, בהתבסס על סמנים סונוגרפיים אחרים כגון המרחק ה-anogenital-ה-anoperineogenital. בכל אופן, שיטת מדידה זו לא דיווחה בעבודות אחרות.

בורנשטיין וחב' דיווחו שדיוק אבחון מין העובר על ידי אולטרסאונד נרתיקי עולה עם הניסיון, כך שבשנתיים הראשונות לשימוש באולטרסאונד נרתיקי, המין אובחן בדיוק של 76 אחוז ועלה ל-80 אחוז בשנתיים לאחר מכן בין השבועות 13-14 להריון, ובשבוע 15-16 הדיוק עלה מ-88 אחוז בשנתיים הראשונות לנסינים ל-96.7 אחוז בשנתיים לאחר מכן. בעבודה זו, מין זכר נקבע על סמך הדגמת מבנה דמוי כיפה (dome sign) המייצג שק אשכים (תמונה 3) בעוד מין נקבה נקבע על סמך הדגמת שניים או ארבעה קווים מקבילים (parallel lines) המייצגים את השפתיים הקטנות והגדולות (תמונה 4). סימנים סונוגרפיים נוספים בעבודה זו היו הדגמת קו אקוגני הנמשך מבסיס ועד קצה איבר המין הזכרי ומייצג קו האמצע של הפנים (תמונה 5) וכיוון הפאלוס העוברי (כלפי מעלה מייצג זכר וכלפי מטה נקבה).

Mielke⁸ וחב' דיווחו על 100 אחוז דיוק באבחון המין העוברי בין השבועות 11 עד 16 על ידי אולטרסאונד בגישה הבטנית. Benoit's⁹, בבדיקה רטרופסקטיבית של הנתונים שלו, דיווח שב-53.8 אחוז (210/390) מהעוברים בשבוע 12 ניתן להבחין באזור איברי המין החיצוניים וב-79.8 אחוז (150/188) מהעוברים בשבוע 13. הדיוק בקביעת המין היה 98.5 אחוז ו-100 אחוז בשבוע 12 ו-13, בהתאמה. Whitlow¹⁰ וחב' השתמשו בגישה הבטנית לאבחון מין העובר בין השבוע 11 עד 14 אך ב-26 אחוז מהמקרים שבהם לא הצליחו לאבחן מין העובר, השתמשו בגישה הנרתיקית. אפרת וחב'¹¹, בשימוש בגישה הבטנית בלבד, הצליחו לקבוע מין העובר בדיוק של 70.3 אחוז מהמקרים בשבוע 11, שיעור זה עלה ל-98.7 אחוז ו-100 אחוז בשבועות 12 ו-13, בהתאמה. בעבודה זו¹¹, מין העובר נקבע בהסתמך על הזווית בין ה-genital tubercle ובין קו העובר בעור הלומבוסקרלי, כך שאם הזווית היתה מעל 30 מעלות, מין העובר נקבע כזכר ופחות מ-30 מעלות, המין נקבע כנקבה. יש לציין בעוברים ממין זכר הזווית עלתה עם התקדם גיל ההריון¹¹. תוצאות דומות דווחו על ידי אפרת וחב'¹² לאחר שינוי קל בקריטריונים לקביעת המין, כך שכאשר הזווית היתה מעל ל-30, המין נקבע כזכר ובערך זווית פחות מ-10 מעלות, המין נקבע כנקבה, בעוד בערכים בין 10 ל-30 מעלות המין לא נקבע.

טבלה 1. קביעת מין העובר בסוף הטרימסטר הראשון והטרימסטר השני המוקדם

Criteria	Gestational Age (w ^d)	Sex Not Assigned	Accuracy(%)		
			Male	Female	Total
Sagittal sign	10-11 ⁶ 12-13 ⁶ 14-15 ⁶	2/7 (29%) 1/5 (20%) 5/15 (33%)			3/5 (60%) 3/4 (75%) 10/10 (100%)
Visualization of the Penis Scrotum or Labia	10-14 ⁶ 15-19 ⁶	16/16 (100%) 23/27 (85.2%)	0%	0% 3/3 (100%)	0% 1/1 (100%) 4/4 (100%)
See Text	12 13 14 15	??		56/67 (83.6%) 83/96 (86.5%) 73/84 (86.9%) 83/97 (85.6%)	43/52 (82.7%) 99/119 (83.2%) 68/80 (85.0%) 151/176 (85.8%) 63/73 (86.3%) 136/157(86.6%) 78/91 (85.7%) 161/188 (85.6%)
Sagittal Sign Dome Sign Labial Lines	First 13-14 Period 15-16 Second 13-14 Period 15-16	41/171 (24%) 17/139 (12%) 47/235 (20%) 18/546 (3.3%)		54/62 (87%) 68/71 (96%) 79/80 (98.7%) 233/233 (100%)	61/68 (90%) 115/130 (88.5%) 50/51 (98%) 118/122 (97%) 108/108 (100%) 187/188 (99.5%) 295/295 (100%) 528/528 (100%)
Penis and Scrotum Labial Lines Sagittal Sign	11 12 13 14 15 16	1/3 (33%) 8/16 (50%) 18/75 (24%) 6/40 (15%) 1/29 (3.5%) 0/4 (0%)	100% in all ages and for both sexes		
Sagittal Sign	12-12 ⁶ 13-13 ⁶	180/390 (46.2%) 33/188 (20.2%)		120/123 (97.5%) 69/69 (100%)	87/87 (100%) 207/210 (98.6%) 81/81 (100%) 150/150 (100%)
Penis Scrotum Labial lines Sagittal sign	11 12 13 14	31/76 (41%) 22/165 (13%) 13/155 (8%) 1/51 (2%)		10/15 (67%) 35/45 (78%) 66/74 (89%) 73/81 (90%)	25/30 (83%) 35/45 (78%) 57/69 (83%) 123/143 (86%) 50/61 (82%) 123/142 (87%)

והשפתיים אצל נקבות. טבלה 2 מראה שהדיוק בקביעת מין העובר בטרימסטר השני נע בין 92 אחוז ל-100 אחוז^{23-15,5}. בחלק מעבודות אלו, הדיוק בקביעת המין היה יותר גדול בנקבות^{23,20} ובחלקן בזכרים^{16,5}. עבודתו של Natsuyama⁶ אינה מופיעה בטבלה 2 מאחר שהוא השתמש בקריטריונים אחרים לקביעת המין כגון מדידת המרחק ה-anogenital והזווית ה-ischiogenital והצליח לאבחן מין העובר ב-99.9 אחוז מהעוברים, אך מדדים אלה לא דווחו בעבודות אחרות. בנוסף להדגמה ישירה של איברי המין, ניתן להיעזר בממצאים סונוגרפיים אחרים במיוחד במקרים שבהם קיים ספק לגבי המין. ממצאים אלה כוללים ירידת האשכים לתוך שק האשכים, גודל שק האשכים ואיבר המין הזכרי, הדגמת מקור וכיוון זרם השתן בעיקר בזכרים והדגמת הרחם בנקבות.

ירידת האשכים לשק האשכים – Brinholz⁷¹ דיווח שלפני שבוע 26 לא ניתן להדגים אשכים בתוך השק בעוד שאשכים הודגמו בשק ב-12.5 אחוז מהעוברים בשבועות 26-27.9 וב-60 אחוז בין השבועות 28-31.6 וב-85.7 אחוז בין השבועות 32-33.6 וב-94.7 אחוז לאחר מכן. אחריו וחב'²⁴ לא הצליחו להדגים

דיוק קביעת המין עלה עם העלייה בקוטר הדרו קודקודי (BPD) והגיע ל-100 אחוז בקוטר מעל 23 מ"מ בעוברים ממין נקבה ול-22 מ"מ בעוברים ממין זכר¹³. בעבודה זו השתמשו באולטרסאונד בגישה הבטנית או הנרתיקית כדי להגיע לחתכים סגסגיים מתאימים.

בעבודה לאורך זמן בהריונות לאחר הפריית מבחנה, מין העובר נקבע בדיוק של 100 אחוז החל מיום 69 לאחר ההפריה שמתאים לשבוע 11 ושישה ימים, המתאים לתאריך מחזור אחרון¹⁴. מין העובר נקבע בהסתמך על ה-sagittal sign על ידי אולטרסאונד בטני או נרתיקי. המין נקבע בדיוק של 100 אחוז בנקבות בגיל 65 עד 69 יום לאחר ההפריה ורק ב-46 אחוז בעוברים ממין זכר באותו גיל. עבודה זו כללה מספר נמוך יחסית של עוברים: 18 נקבות ו-14 זכרים.

קביעת מין העובר בטרימסטר השני

בניגוד לקביעת המין בטרימסטר הראשון, קביעת המין בטרימסטר השני מבוססת על הדגמה ישירה של איברי המין: שק האשכים והפין אצל זכרים

טבלה 2. קביעת מין העובר בטרמיסטר שני

Study	Year	Gestational Age	Sex Not Assigned	Accuracy		
				Male	Female	Total
5	1983	15-19 20-24	23/25 (92%) 21/70 (30%)	3/3 (100%) 25/25 (100%)	1/1 (100%) 21/24 (87.5%)	4/4 (100%) 46/49 (93.9%)
15	1980	25>	40/112(35.7%)			72/72 (100%)
16	1981	20>	17/393 (4.3%)	174/179 (97.2%)	197/197 (100%)	371/376 (98.7%)
17	1983	15>	258/855 (30%)	NS	NS	(99%)
18	1983	16>	101/367(27%)	NS (92%)	NS(93%)	248/266 (93.2%)
19	1983	16-18	0	NS	NS	100/100 (100%)
20	1987	16-20	19/115 (16.5%)	63/70 (90%)	26/26 (100%)	89/96 (92.7%)
21	1996	20	50/472 (10.6%)	NS	NS	408/422 (96.7%)
22	1996	14-20	73/843 (8.7%)	354/357 (99.2%)	417/418(99.8%)	765/770 (99.3%)
23	1990	13-19	9/100(9%)	51/57(89.5%)	33/34(97.1%)	84/91 (92.3%)

בעיות באבחון מין העובר

בעוברים בריאים ללא מומים באיברי המין החיצוניים ועל ידי שימוש בכלי העוז שצוינו לעיל, ניתן להגיע לאבחנה נכונה של מין העובר לאחר שבוע 13 כמעט ב-100 אחוז מהמקרים. אך עוברים עם מומים באיברי המין החיצוניים מהווים אתגר אבחנתי קשה.

רמזים לנוכחות מומים באיברי המין החיצוניים כוללים: אי יכולת להדגים את שלפוחית השתן³³, אבחון מין העובר כנקבה בטרמיסטר הראשון או השני המוקדם בהתבסס על ה-sagittal sign³⁴ ובשלב יותר מאוחר, הדגמת איברי מין זכריים³⁴, פער בגודל הפאלוס יחסית לגיל ההריון, עיקום או כיפוף של הפאלוס, יחסים אנטומיים לא תקינים בין שק האשכים לפלוס (phallus), העדר אשכים בשק בטרמיסטר השלישי והעדר מבנה אנטומי תקין של השפתיים או שק האשכים³⁵. יש לחשווד במומים באיברי המין החיצוניים במקרים בהם אין התאמה במין העובר הסטנדרטי לעומת המין כפי שנקבע לפי הקריטיים במי השפיר או סיסטי שליה^{37,36}.

Hypospadias - לעתים הרמו היחיד לקיום היפוספאדיאס הוא הדגמת genital tubercle מכיון כלפי מטה, מה שמעיד על עובר ממין נקבה בשבועות 13-16 ובשלב יותר מאוחר הדגמת איברי מין של זכר^{38,34}. הכיוון כלפי מטה של איבר המין הזכרי במקרים של היפוספאדיאס הוא כתוצאה מהווצרות "chordee", שהוא בעצם אטרזיה של הגוף הספוגי (corpus spongiosum) דיסטלית להיפוספאדיאס. ממצאים סטנדרטיים אחרים שיכולים לרמוז על קיום היפוספאדיאס כוללים: מורפולוגיה לא תקינה של של החלק הדיסטלי של הפין, שני קווים אקוגניים אורכיים שמייצגים שני הקפלים הלטרליים של שארית העורלה, כיפוף קדמי של הפין, זרם שתן שמקורו מהחלק הונטרלי של הפין^{39,30} וה-"tulip sign" כפי שתואר על ידי מייזר וחב⁴⁰ שמייצג בעצם את הכיפוף הפנימי של הפין עם שק האשכים החצוי. אולטרסאונד תלת מימדי יכול להדגים את הכיפוף הפנימי של הפין והיחס שלו לשק האשכים (תמונה 9). אישור סופי לקיום ההיפוספאדיאס ומיקומו ניתן להשגה על ידי הדגמת מקור זרם השתן (תמונה 10) בהשוואה להשתנה תקינה (תמונה 11 ו-12).

Epispadias, Bladder and Cloacal extrophy - במום מסוג אפיספאדיאס הפתח של האורטרה נמצא בצד הדורסלי של הפין ובמקרים קשים יותר, שני הצדדים של ה-genital tubercle לא מתאחים והפין למעשה חצוי לשניים. למום זה מתלווה לעתים bladder extrophy ובחלק מהמקרים ניתן לצפות בשתי בליטות מכוונות קרניאלית במקום מבנה פין תקין⁴¹. שכיחות ה-bladder extrophy הינה כ-1 מתוך 30,000 לידות חי. יש לחשווד במום זה כאשר נצפה בלט של מסה מהבטן התחתונה יחד עם אי יכולת להדגים שלפוחית שתן תוך בטנית בנוכחות כמות מים רגילה^{43,42,34,33}. Gerhart וחב⁴⁴ בסקירה רטרופסטיבית הגיעו למסקנה שהאבחנה היתה נכונה בשלושה מתוך 17 מקרים

אשכים בשק לפני שבוע 25. בשבוע 25 ל-30 אחוז מהעוברים היה לפחות אשך אחד בשק, כעשרה אחוזים שני האשכים היו בשק ובשבוע 26 ל-70 אחוז היה לפחות אשך אחד בשק ול-20 אחוז שני אשכים. החל משבוע 32 שני האשכים נראו בשק ב-97 אחוז מהעוברים.

גודל שק האשכים ואיבר המין הזכרי - אחריו וחב²⁴ בנו עקומות נורמה לגודל שק האשכים והראו שהוא גדל עם גיל הריון. גם אורך איבר המין הזכרי גדל עם גיל ההריון מ-6 מ"מ בשבוע 16 ועד 26.4 מ"מ בממוצע בשבוע 38 לפי עבודה אחת²⁵ ומ-3.9 מ"מ בשבוע 14 עד 23.8 מ"מ בשבוע 38 לפי עבודה אחרת²⁶. הרחם העוברי: סוריאנו וחב⁽²⁷⁾ דיווחו את הערכים הנורמליים של הקוטר הרוחבי והיקף הרחם בין השבועות 19-38 ומצאו שהקוטר הרוחבי של הרחם גדל מ-6 מ"מ בשבוע 19 ל-20 מ"מ בשבוע 38 בעוד היקף הרחם גדל מ-20.5 מ"מ בשבוע 19 ל-58.2 מ"מ בשבוע 38. בעבודה זו ל-40 מתוך 180 עוברים ממין נקבה לא הצליחו למדוד את הרחם כלל. Jounnic וחב²⁸ הראו ששימוש בטכניקת VCI (volume contrast imaging) מעלה את היכולת להדגמת הרחם כך שבאולטרה סאונד רגיל 42-47 אחוז מהעוברים בשבוע 20-22 ניתן להדגים את הרחם ושיעור זה עלה ל-82-87 אחוז בשימוש בטכניקת ה-VCI ובין השבועות 32-34 שיעור זה עלה מ-79-84 אחוז ל-95-100 אחוז בהתאמה. Glanc וחב²⁹ דיווחו על איבחון מדויק של מין העובר ב-98.8 אחוז מהעוברים בין השבועות 14-40 על ידי מדידת המרחק בין הדופן האחורי לשלפוחית השתן והקרי הקדמי של הרקטוס. אנליזה לינארית הראתה ששימוש בנוסחה: $M=0.26 * \text{שבוע ההריון} - 2.17$ עוזר לאבחן 100 אחוז מהזכרים (מתחת לקו) ו-99 אחוז מהנקבות (מעל לקו).

השתנה עוברית - Vijayaraghavan³⁰ דיווח על הדגמת השתנה עוברית גם בזכרים וגם בנקבות בשימוש באולטרסאונד רגיל וגם על ידי דופלר צבע. הדגמת מקור ההשתנה שימשה לאבחון שני עוברים עם היפוספאדיאס. שימוש ב-Power Doppler עזר לנו לאבחן שלושה עוברים עם היפוספאדיאס, בשניים מהם הורגם מקור השתן מבסיס הפין ובשלישי מאמצע הפין.

אולטרסאונד תלת מימדי - מנסיונו, שימוש באולטרסאונד תלת מימדי אינו מוסיף משמעותית לאבחון מין העובר, במיוחד בטרמיסטר הראשון ותחילת הטרמיסטר השני ולעתים יכול אפילו להטעות (תמונה 6). Benoit⁹ ואחרים^{31,32} הגיעו למסקנה שאכן התלת מימד אינו עוזר לאבחון מין העובר אך השימוש בחתכים (sectional planes) לעתים יכול לעזור על ידי הצגת החתך הסגסגלי האמצעי ביתר קלות ובכך לעזור לאבחון מין העובר. בטרמיסטר השני והשלישי התלת מימד יכול לעזור בהצגת איברי המין להורים בצורה יותר משכנעת (תמונות 7 ו-8). בחלק מהמקרים עם מומים באיברי המין החיצוניים, התלת מימד יכול להדגים את המום ולעזור להגיע לאבחנה, כפי שנדרן בהמשך.

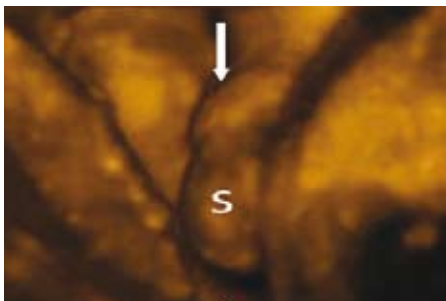
תמונה 3. ה-dome sign. החצים מסמנים את ה"כיפה" המייצגת את שק האשכים



תמונה 6. תלת מימד של עובר ממין נקבה. לא ניתן לקבוע בוודאות מין העובר לפי איברי המין החיצוניים (חץ)



תמונה 9. תלת מימד של עובר עם היפוספאדיאס בשבוע 22. החץ מדגים הפין הזכרי המשוך כלפי מטה. S מדגים שק האשכים



תמונה 12. השתנה תקינה בעובר ממין נקבה בדופלר צבע



תמונה 2. עובר ממין נקבה בשבוע 14. החץ מראה כיוון ה-genital tubercle כלפי מטה



תמונה 5. החצים מצביעים על קו האמצע באיבר המין של זכר בשבוע 15



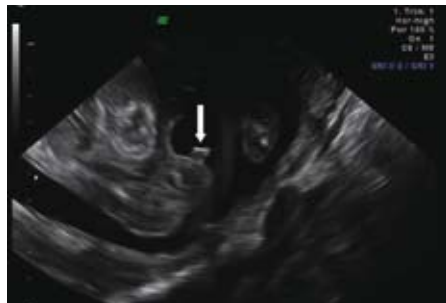
תמונה 8. איברי מין חיצוניים של נקבה בשבוע 32 בתלת מימד



תמונה 11. השתנה תקינה בעובר ממין זכר. זרם השתן מודגם ללא צורך בשימוש בדופלר צבע



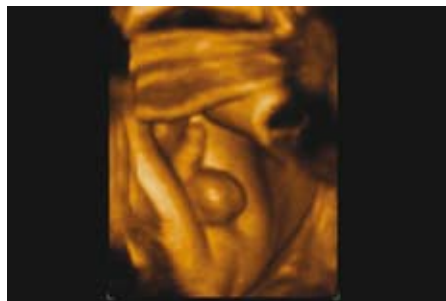
תמונה 1. עובר ממין זכר בשבוע 15. החץ מראה כיוון ה-genital tubercle כלפי מעלה



תמונה 4. החץ מצביע על ארבעת הקווים שמייצגים את השפתיים הקטנות והגדולות בנקבה



תמונה 7. איברי מין חיצוניים של זכר בשבוע 34 בתלת מימד



תמונה 10. השתנה של עובר עם היפוספאדיאס בדופלר צבע. הצבע מראה מקור זרם השתן מבסיס הפין



להדגים את השלפוחית בתוך הבטן בנוכחות חסר בדופן הבטן מתחת לטבור עם בקע טבורי או מבנים ציסטיים בדופן הבטן כאשר האחרון מייצג הישארות של ה-cloacal membrane^{46,45}. למצב זה מתלווים בדרך כלל מומים של הגפיים התחתונות, מנינגומיאלוצה ומומי כליות⁴⁶. Ambiguous genitalia - ניתן לחלק את האבחנה המבדלת של מצב זה לשלוש קבוצות גדולות:

חשודים. בעבודה זו⁴⁴ בליטה בבטן התחתונה נצפתה בשמונה מקרים, ופין קטן או משוך קדמית בשמונה מתוך 14 זכרים והרחבה של ה-iliac crest בשלושה מקרים⁴⁴. Cloacal extrtropy היא המקרה הקיצוני של ספקטרום זה ומייצגת בעצם אומפלוצלה עם שלפוחית שתן פתוחה כלפי חוץ יחד עם מומים של מערכת העיכול ואיברי המין³³. נדירותו של מום זה (1 ל-200,000 עד 400,000 לידות) גורמת לקושי רב באבחון טרום לידתי אך יש לחשוש בו כאשר לא ניתן

מומים של איברי המין. במידה שקיים ספק לגבי מין העובר, יש לבצע בדיקה נוספת כעבור שבועיים-שלושה על ידי בודק מנוסה באולטרסאונד.

מין העובר בטרימסטר השני והשלישי נקבע על סמך הדגמה ישירה של איברי המין החיצוניים ואין לקבוע מין עובר ממין נקבה על סמך היעדרות או אי יכולת להדגים איברי מין זכריים כגון שק האשכים אלא על סמך הדגמת מבנה השפתיים. הסמנים הסונוגרפיים שהוזכרו כגון: מודי שק האשכים והפין, איברי האגן, ירידת האשכים לתוך השק ומקור זרם השתן בדופלר צבע יכולים לעזור בקביעת המין הנכון של העובר. במידה שגם לאחר בדיקה על ידי בודק מנוסה לא ניתן לקבוע מין העובר, או במצבים בהם מתוכננת הפסקת הריון על סמך מין העובר בלבד, כגון במחלות גנטיות הקשורות לכרומוזומי המין, יש לאשר את מין העובר על ידי בדיקה פולשנית כגון דיקור מי השפיר.

ד"ר עודה מרואן פרופ' יעקב בורנשטיין, האגף לבריאות האישה, בית החולים האזורי לגליל המערבי, נהריה

Female pseudohermaphroditism, male pseudohermaphroditism ובעיות בהתמיינות של הגונדות⁴⁷. אבחון מצבים אלה קשה ולעתים איברי מין שנחשדו כ-ambiguous מתבררים לאחר הלידה כתקינים או כהיפוספאדיאס או כ-concealed penis^{48,49}. האבחנה המבדלת של מצבים אלה היא מעבר למטרת סקירה זו, אך שימוש מושכל בסמנים הסונוגרפיים שהוזכרו לעיל יכול להוביל לאבחנה הנכונה ברוב המקרים לפני הלידה.

לעתים גם במצבים אלה החשד עולה רק עקב אי התאמה במין העובר הסונוגרפי לעומת הקרייטיפ^{50,51}.

לסיכום, אין לנסות לאבחן מין העובר לפני שבוע 11. קביעת מין העובר מוטעית ב-30 עד 40 אחוז מהמקרים בין השבועות 11-12 בעוד שלאחר שבוע 13 קביעת מין העובר מדויקת בכ-100 אחוז מהמקרים בהעדר מומים באיברי המין.

ניתן להשתמש באולטרסאונד בגישה הנרתיקית או הבטנית אך במקרים קשים הגישה הנרתיקית יכולה להיות קלה יותר. במידה שמין העובר נקבע בהתבסס על ה-sagittal sign בלבד, יש לאשר מין העובר בשבוע מאוחר יותר כדי לשלול

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Stephens JD, Sherman S. Prenatal diagnosis of testicular feminization. *Lancet* 1984;2:1038
- Cooper C, Mahony BS, Bowie JD, Pope II. Prenatal ultrasound diagnosis of ambiguous genitalia. *J Ultrasound Med* 1985;4:433-436
- Stocker J, Evens L. fetal sex determination by ultrasound. *Obstet Gynecol* 1977; 50:462-466.
- Emerson DS, Felker RE, Brown DL. The sagittal sign: an early second trimester sonographic indicator of fetal gender. *J Ultrasound Med* 1989;8:293-297.
- Dunne GM, Cunat JS. Sonographic determination of fetal gender before 25 weeks gestation. *AJR* 1983;741-743.
- Natsuyama E. Sonographic determination of fetal sex from twelve weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:748-757.
- Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N et al. Early determination of fetal sex using transvaginal sonography: Technique and pitfalls. *J Clin Ultrasound* 1990;18:302-306.
- Mielcke G, Kiesel L, Backsch C et al. Fetal sex determination by high resolution ultrasound in early pregnancy. *Eur J Ultrasound* 1998; 7:109-114.
- Benoit B. Early fetal gender determination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:299-300.
- Whitlow BJ, Lazanakis MS, Economides DI. The sonographic identification of fetal gender from 11 to 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:301-304.
- Efrat Z, Akinfenwa O, Nicolaidis KH First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:305-307.
- Efrat Z, Perri T, Ramati E et al. Fetal gender assignment by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:619-621.
- Mazza V, Contu G, Falcinelli C et al. Biometrical threshold of biparietal diameter for certain fetal sex assignment by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:308-311.
- Mazza V, Falcinelli C, Paganelli S et al. Sonographic early fetal gender assignment: a longitudinal study in pregnancies after in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:513-516.
- Scholly TA, Sutphen JH, Hitchcock DA et al. Sonographic determination of fetal gender. *AJR* 1980;135:1161-1165.
- Shalev E, Weiner E, Zukerman H. Ultrasound determination of fetal sex. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:582-583.
- Brinholz JC. Determination of fetal sex. *N Engl J Med* 1983; 309:942-944.
- Plattner G, Renner W, John W et al. Fetal sex determination by ultrasound scan in the second and third trimesters. *Obstet Gynecol* 1983;61:454-458.
- Stephens JD, Sherman S. Determination of fetal sex by ultrasound. *N Eng J Med* 1983;309:984.
- Reece EA, Winn HN, Wan M et al. Can ultrasonography replace amniocentesis in fetal gender determination during the early second trimester? *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:579-581.
- Harrington K, Armstrong V, Freeman J et al. Fetal sexing in the second trimester: maternal preference and professional ability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:318-321.
- Meagher S, Davison G. Early second-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:322-324.
- Watson WJ. Early-second trimester fetal sex determination with ultrasound. *J Reprod Med* 1990;35:247-249.
- Achiron R, Pinhas-Hamiel O, Zalel Y et al. Development of fetal male gender: prenatal sonographic measurement of the scrotum and evaluation of testicular descent. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:242-245.
- Jhonson P, Maxwell D. Fetal penile length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:308-310.
- Zalel Y, Pinhas-Hamiel O, Lipitz S et al. The development of the fetal penis – an in utero sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:129-131.
- Soriano D, Lipitz S, Seidman DS et al. Development of the fetal uterus between 19 and 38 weeks of gestation: in utero ultrasonographic measurements. *Human Rep* 1998;14:215-218.
- Jouannic JM, Rosenblat J, Jacobs R et al. Contribution of three dimensional volume contrast imaging to the sonographic assessment of the fetal uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:567-570.
- GlancP, Umraniar S, Koff D et al. Fetal sex assignment by sonographic evaluation of the pelvic organs in the second and third trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2007;26:563-569.
- Vijayaraghav SB. Sonography of fetal micturition. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:659-663.
- Michalides GD, Papageorgiou P, Morris RW et al. The use of three-dimensional ultrasound for fetal gender determination in the first trimester. *Br J Radiol* 2003;76:481-451.
- Lev-Toaf AS, Ozhan S, Pertorius D et al. Three-dimensional multiplanar ultrasound for fetal gender assignment: value of the mid-sagittal plane. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:345-350.
- Wilcox DT, Chitty LS. Non visualization of the fetal bladder: aetiology and management. *Prenat Diagn* 2001;21:977-983.
- Borneshtien M, Riechler A, Zimmer EZ. Prenatal sonographic signs of possible fetal genital anomalies. *Prenat Diagn* 1995;15:215-219.
- Mandell J, Bromley B, Peters CA et al. Prenatal sonographic detection of genital malformations. *J Urol* 1995;153:1994-1996.
- Cheikhelard A, Luton D, Philippe-Chomette P et al. How accurate is the prenatal diagnosis of abnormal genitalia? *J Urol* 2000;164-984-987.
- Stephens JD. Prenatal diagnosis of testicular feminization. *Lancet* 1984;310:1038.
- Odeh M, Ofri E, Bronstein J. Hypospadias mimicking female genitalia on early second trimester sonographic examination: a case report. *J Clinic Ultrasound* 2008; 36:581-583
- Devesa R, Munoz A, Torrents M et al. Prenatal diagnosis of isolated hypospadias. *Prenat Diagn* 1998; 18:779.
- Meizner I, Mashiah R, Shalev J et al. The "tulip sign": a sonographic clue for in-utero diagnosis of severe hypospadias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:250.
- Zimmer E.Z, Bronshtein M. Fetal genitalia. In: Bronshtein M, Zimmer E, eds. transvaginal sonography of the normal and abnormal fetus. Parthenon publishing group. New York 2001, pp187-194.
- Mirk P, Calisti A, Fileni A. Prenatal sonographic diagnosis of bladder extrophy. *J Ultrasound Med* 1986; 5:291-293.
- Jaffe R, Schoenfeld A, Ovadia J. Sonographic findings in the prenatal diagnosis of bladder extrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:675-678.
- Gearhart JP, Ben CJ, Jeffs RD. Criteria for prenatal diagnosis of classical bladder extrophy. *Obstet Gynecol* 1995; 85:961-964.
- Meizner I, Levy A, Barnhard Y. Cloacal extrophy sequence: an exceptional ultrasound diagnosis. *Obstet Gynecol* 1995; 86:446-450.
- Austin PF, Homsy YL, Gearhart JP et al. The prenatal diagnosis of cloacal extrophy. *J Urol* 1998; 160:1179-1181.
- Meyers-Seifer CH, Charest N. Diagnosis and management of patients with ambiguous genitalia. *Semin Perinatol* 1992; 16:332-339.
- Smith DP, Felker RE, Noe HN et al. Prenatal diagnosis of genital anomalies. *Urology* 1996; 47:114-117.
- Naylor CS, Carlson DE, Santulli T et al. Use of three-dimensional ultrasonography for prenatal diagnosis of ambiguous genitalia. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1365-1367.
- Bretelle F, Salomon L, Senat MV et al. Fetal gender: antenatal discrepancy between phenotype and genotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:286-289.
- Ginsberg NA, Cadkin A, Storm C et al. Prenatal diagnosis of 46,XX male fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1006-1007

השליה ההומאנית

מודלים מעבדתיים לחקר מעבר חומרים ותרופות דרך השליה

ד"ר מיכל קובו, פרופ' אברהם גולן

השליה ההומאנית מקורה מתאי הטרופקטודרם של הבלסטוציסט המשתרש ברייית הרחם. במהלך התמינות השליה נוצרים סיסים השליה (chorionic villi) כאשר בתחילה אלה הם סיסים ראשוניים (primary villi) העשויים מתאי ציטוטרופובלסט וסינציטוטרופובלסט בלבד. בהמשך, הסיסים יתפתחו לסיסים שניוניים ועם הופעת כלי דם עובריים יהפכו לסיסים שלישוניים (tertiary villi). הממברנה המפרידה בין הדם האימהי לכלי הדם העובריים (כלומר, למדור העוברי) כוללת את האנדותרל של הקפילרה העוברית ואת הטרופובלסט, הכולל סטרומה של הווילוס, ציטוטרופובלסט וסינציטוטרופובלסט (תמונה מס' 1). שכבת הסינציטוטרופובלסט נוצרת מאיחוי של שכבת תאי ציטוטרופובלסט (תאי לנגדהאנס) החד גרעיניים, המונחות מתחת לסינציטום. תאי הציטוטרופובלסט "מתחברים" זה לזה ולסינציטוטרופובלסט על ידי דסמוזומים. צידה האפיקלי של הממברנה, בשכבת הסינציטוטרופובלסט, הוא פולרי בעל מבנה של מיקרוילי המגדילים באופן משמעותי את שטח הפנים (brush-border); זהו הצד הפונה ישירות אל הדם האימהי, ואילו הממברנה הבזלית (basal membrane) פונה לצד העוברי. בתחילת ההריון, עוביה של הממברנה היא כ-50-100 μm ובעקבות שינויים היסטולוגיים הכוללים ירידה בעובי ה-syncytium, הפחתה יחסית במספר תאי ציטוטרופובלסט וירידה ברקמת חיבור, עוביה פוחת עד ל-4-5 μm בסוף ההריון. במקביל, קיימת במהלך ההריון עלייה במספר קפילרות הדם וקרבן אל פני השטח, מבנה המאפשר בסיסים הטרימינלים מגע קרוב בין הדם האימהי לדם העוברי והעלאת יעילות הדיפוזיה ושחלוקת החומרים בין האם והעובר.¹

ניתן לחלק שליות של יונקים לשלושה סוגים עיקריים בהתאם למספר השכבות המתקיימות בין הדם העוברי והאימהי: 1. שליה המוכרואילית; 2. אנדורליתוכרואילית (כלב, חתול); 3. אפיתליוכרואילית (סוס, כבשה, חזיר). ההבדל במבנה השליות בין המינים השונים משפיע על הפיזיולוגיה ועל תפקוד השליות השונות.

בשליה ההומאנית מתקיים מחזור דם כפול, אימהי ועוברי. חומרים המגיעים מן הדם האימהי עוברים בדרך של דיפוזיה אל הדם העוברי. השליה ההומאנית היא מסוג המוכרואילי, כלומר הרקמה העוברית – כלי הדם העובריים נמצאים במגע ישיר עם הדם האימהי, הנמצא במרווחים שבין סיסים השליה, אך ללא מגע ישיר בין הדם האימהי לדם העוברי.²

תפקיד השליה

השליה מספקת חומרי הזנה וגזים לעובר המתפתח, מסייעת לו ליצור חומרים שונים, להיפטר מחומרי פסולת ומגינה עליו מחזירת גורמים זרים. בכך, השליה משמשת מעין "תחליף" למערכת העיכול, מערכת הנשימה, הכבד, הכליות, מערכת החיסון והמערכת האנדוקרינית. כאיבר הזנה, השליה אחראית על מעבר חומרים חיוניים מהאם לעובר המתפתח כגון גלוקוז, חומצות אמינו, חומצות שומן, מינרלים וויטמינים. השליה גם אחראית לחילוף של חמצן וחמצן דו חמצני בין מחזורי הדם האימהי והעוברי וכן לסילוק של תוצרי פסולת מטבולית מהעובר, כגון בילירובין. השליה משמשת כאמור גם כאיבר אנדוקריני ובהתאם מתקיים בה ייצור מוגבר של מגוון הורמונים סטרואידים (כגון אסטרוגן, פרוגסטרון) והורמונים פוליפפטידיים (כגון hCG, לקטוגן) החיוניים להמשך ההריון. יצירת הורמונים וחלבונים מתבצעת בשליה בכמות גדולה מאשר בכל איבר אנדוקריני אחר. תאי הטרופובלסט מייצרים גם חומרים בעלי פעילות חודילטטרית ואנטיטרומבוטית.²

אחד התפקידים החשובים והחיוניים של השליה הוא כמחסום המגן על העובר

מפני תרופות הנלקחות על ידי האם או מחומרים רעילים להם היא נחשפת. מעבר של תרופות דרך השליה יכול להתקיים במספר מנגנונים הכוללים: דיפוזיה פסיבית – השליה חדירה למולקולות הידרופוביות, בלתי מיוננות, בעלות משקל מולקולרי נמוך מ-600Da. המעבר תלוי במפל הריכוזים בין הדם האימהי והעוברי, בשטח הפנים ובעובי הממברנה. התכונות הפיזיקו-כימיות של החומר כגון מסיסות בשמן, קוטביות ומשקל מולקולרי ופרמטרים נוספים כמו קישור לחלבונים הדם האימהי ו-pH ברם העוברי והאימהי, משתתפים בקביעת שיעור המעבר דרך השליה. חמצן, פחמן דו-חמצני, מים, חומצות שומן, חומצות אמינו ואלקטרוליטים, עוברים באופן דיפוזי, אך גם גזים המשמשים כחומרי הרדמה חוצים במהירות את השליה בדיפוזיה פשוטה.

דיפוזיה "מזורזת" (Facilitative Diffusio) – מנגנון מעבר זה הוא תלוי נשא, מזוזו דרך הסינציטוטרופובלסט. בדרך זו עוברים בעיקר חומרים המצויים בריכוז נמוך ברם האימהי אבל חיוניים להתפתחות העובר. באופן פיזיולוגי, חומצה אסקורבית וברזל אינם מיוצרים על ידי העובר אך הריכוז שלהם הוא גבוה יותר ברם העוברי מאשר ברם האימהי וזאת בזכות המעבר הסלקטיבי והמזוזו את השליה. גם המעבר של גלוקוז מרם האם לעובר מלווה בחלבונים נשא הקרויים GLUT (Glucose Transport Protein). המעבר הדיפוזי-מזוזו (Facilitated Diffusion) מבטיח את נוכחות הגלוקוז החיוני לצמיחתו של העובר. מבחינת תרופות, זהו מנגנון מעבר משני עבור חלק מהתרופות. זהו מעבר תלוי נשא אך לא תלוי אנרגיה. המעבר מתרחש במורד מפל הריכוזי, יכול להיות מעוכב על ידי אנלוגים מבניים והוא בר רוויה. ניתן להניח שבעיקר תרופות בעלות דמיון מבני לתרכובות אנדוגניות עוברות במנגנון זה, לדוגמה גנציקלוויר, צפלקסין וגלוקוקורטיקואידים.¹

מעבר אקטיבי – מעבר כזה מתרחש באמצעות נשאים הממוקמים גם בצד האימהי וגם בצד העוברי של שכבת הטרופובלסט. המעבר יכול להתרחש נגד מפל הריכוזים ונגד המפל האלקטרוכימי והוא דורש אנרגיה לפעילותו. הוא תלוי נשא, בר רוויה ותחרותי. רוב התרופות שעוברות במנגנון זה יהיו בעלות מבנה הדומה לתרכובות אנדוגניות שונות העוברות את השליה באמצעות הנשאים השונים.

פינוציטוזה ופגוציטוזה – אלה הם תהליכים איטיים, בעלי משמעות מינורית על ריכוזי התרופה בעובר.¹

תפקיד הנשאים בהעברת תרופות דרך השליה

תפקידים המרכזי של הנשאים הוא לספק חומרי מזון לעובר ולסלק תוצרי פירוק מטבולי. אולם, תרכובות פרמקולוגיות שונות בעלות דמיון מבני לסובסטרטים אנדוגניים משתמשות גם הן בנשאים שבשליה. ניתן לחלק את מערכות הנשאים לכאלה שהם Efflux transporters ול-Influx/Efflux transporters. פעילותם היא פועל יוצא של מיקומם בשליה. נשא הממוקם בממברנה האפיקלית (brush-border membrane) יפעל להוצאת הסובסטרט למחזור הדם האימהי. לעומתו, נשא הממוקם בממברנה הבזלטרלית יוציא את הסובסטרט למחזור הדם העוברי. נשאים שהם Efflux כוללים את משפחת ה-ABC transporters: Pgp (Multidrug-associated Resistance Proteins), MRP (P-glycoprotein), BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). כולם משמשים להוצאת תרופות מהשליה. נשאים שהם Influx/Efflux יכולים לעבור בשני הכיוונים כתלות במפל הריכוזים. נשאים מסוג זה כוללים את הטרנספורטרים לנלקואידיים hENT1 ו-hENT2, monoamine transporters

amino, and organic cation transporters for folate, monocarboxylate transporters, and organic cation transporters.³¹

מודלים מעבדתיים לחקר מעבר תרופות

בשנים האחרונות יש עלייה מתמדת בצורך להשתמש בתרופות במהלך ההריון. קהילת החוקרים והציבור הרחב מפנים כיום את תשומת ליבם לסכנת האפשרויות שקיימות לעובר בעת חשיפה לחומרים רעילים ולתרופות, הן כטרומות למומים (teratogenicity) והן כרעילות לעובר (feto-toxicity). מסיבות ברורות מאליהן לא ניתן לבודד את השפעת התרופות על בני אדם ולכן חקר מעבר של תרופות דרך השליה הוא שלב הכרחי להבנת ההשפעה האפשרית שלה על העובר המתפתח. שימוש במודלים של בעלי חיים לחקר מעבר תרופות בשליה מקובל אך יחד עם זאת בשל הבדלים במבנה האנטומי ובתפקוד הפיזיולוגי בין השליות של המינים השונים, המסקנות וההשלכות מנסיונות על בעלי חיים אינן בהכרח מתאימות או נכונות לגבי בני האדם. במשך 25 השנים האחרונות פותחו מספר מודלים מעבדתיים המשתמשים בשליה ההומאנית לחקר מעבר תרופות/ חומרים דרך השליה.

תרבויות תאים – קיימות מספר אפשרויות לבצע תרבויות של תאים מהשליה: א. **תרבויות של פיסות שליה או אקספלנטים של סיסה שליה** (placental explants, tissue culture, tissue explants) – תרבית של פיסות/ אקספלנטים של שליה מאפשרת ללמוד על מעבר של חומרים/ תרופות, תפקוד אנזימי השליה ומטבוליזם של נוטריינטים וחומרים שונים. ניתן להפיק אקספלנטים משליות מהשליש הראשון של ההריון. במקרה כזה, המודל מאפשר חקר של תהליכי השתרשות הבלטוציסט, הדיפרנציאציה והפלישה של הטרופובלסט האקסטרווילואי. ניתן להשתמש באקספלנטים המופקים משליות מהריונות בריאים, מהשליש השלישי של ההריון. או ניתן לראות כיצד תנאים שונים משפיעים על תפקוד והישרדות הטרופובלסט, הן מיידית והן למשך תקופת תרבית התאים. לדוגמה, מודל זה שימש לבדיקת השפעת צורת הלידה (ניתוח קיסרי לעומת לידה רגילה) על רגישות הרקמה השלייתית לציטוקינים כמו TNF α , IL-1 β , IL-6 ואלו TNF α מווסת את ייצור הציטוקינים הללו. בנוסף, נמצא כי תהליך הלידה משנה את רגישות הרקמה ל-TNF α . אלו עבודות ראשונות המהוות בסיס למחקרים הבודקים את הקשר בין ייצור הציטוקינים על ידי השליה, תהליכי הלידה, לידה מוקדמת ותוצאות מיילדותיות.⁵⁴ ניתן להשתמש באקספלנטים המופקים משליות "לא בריאות", למשל מגנים הסובלות מרעלת הריון או לחלופין מהריונות עם האטה בצמיחה תוך רחמית (Intra-uterine growth restriction – IUGR) ולבודד את תפקוד הרקמה השלייתית לעומת אקספלנטים מגנים בריאות. לדוגמה, Merchant וחב' הראו כי ביטוי מופחת של מטאלופורטאינוזות באקספלנטים שהופקו מהריונות עם IUGR לעומת הריונות תקינים, ממצא התומך בהתפתחות השלייתית הלקויה ובתפקוד החסר שלה בהריונות עם IUGR.⁶

היתרון של מודל תרבית פיסות/ אקספלנטים של שליה הוא בכך שנשמר המבנה המיקרו-ארכיטקטוני של התאים וכן נשמרת התקשורת הבין-תאית והתקשורת הפרקרינית. תרומת תאי האנדותרל והתאים המזנכמליים שקיימים בשליה יכולה לבוא בחשבון כאשר משתמשים במודל שלייתי זה. תרביות אקספלנטים של שליה ניתן לשמר עד 11 יום. יחד עם זאת, יש לפקח קפדנית על אפשרות של נזק ופגיעה במיקרווילי, במיטוכונדריה או בממברנה הבולית.⁷

ב. מיקרוזומים של השליה (placental microsomes) – המיקרוזומים הם וזיקולות קטנות המופקות מהרטקולום האנדופלזמי החלק, לאחר שרקמת השליה עוברת תהליך של פירוק מכאני (homogenized). המיקרוזומים מכילים את אנזימי השליה העיקריים, אנזימי הציטוכרום – Cytochrome P450. מערכת זו של אנזימים מעורבת בתהליכי המטבוליזם בשליה.⁸ כפי שהוזכר, השליה מתפקדת כמחסום מפני תרופות וטוקסינים על ידי שימוש בנשאים מסוג efflux אך גם לאנזימים המעורבים במטבוליזם של אותן תרופות קיימת חשיבות רבה בהגנה על העובר המתפתח. יחד עם זאת, בחלק מהמקרים הפעילות האנזימטית

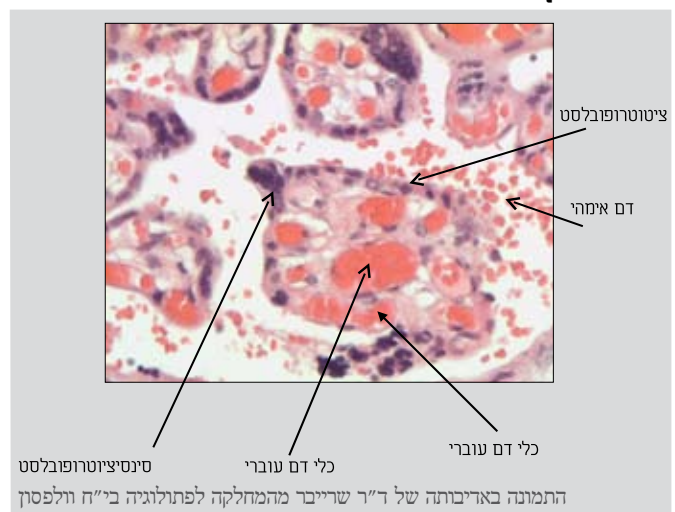
הזו יכולה דווקא לשפועל תרופות ולגרום להן להיות רעילות לעובר. מודל זה מאפשר לנו ללמוד בעיקר על מטבוליזם של תרופות על ידי השליה. לדוגמה, חקר השפעת השימוש הכרוני בסמים על תפקוד השליה נבדק במודל זה. הופקו מיקרוזומים משליות שנלקחו מגנים מכורות לסמים והשוו את תפקודם לאלה שהופקו מגנים בריאות.⁹ דוגמה נוספת, לאחרונה נמצא כי המטבוליזם של פרוגסטרון (17 hydroxy-progesterone caproate) על ידי מיקרוזומי שליות הוא איטי יותר מהמטבוליזם של הפרוגסטרון על ידי מיקרוזומים שהופקו מכבד.¹⁰

ג. וזיקולות של הממברנה הפלסמטית (plasma membrane vesicles) – וזיקולות אלו מופקות משטח המיקרווילי של הסינציטורופובלסט משליות במודל. וזיקולות אלו מאפשרות בידוד של ה-brush border מהממברנה הבולית ובכך מתאפשר חקר תפקוד הנשאים השונים בנפרד.¹¹ למשל, Ushigome וחב' בדקו במודל זה את התפקוד והפיזיולוגיה של הנשא Pgp והראו עיכוב במעבר של דיגוקסין ווינבלסטין תוך שימוש במעכבי הנשא כגון ורפמיל, ציקלספדין פרוגסטרון ואחרים.¹² החיסרון העיקרי בשימוש במודל זה לחקר תפקוד הנשאים בשליה מתבטא בהעדרם של פקטורים רגולטורים המשפיעים ברקמה השלמה על תפקודו של הנשא.

ד. תרביות תאים (cell culture models) – תרביות תאים אף היא שיטה המתאימה לחקר קיום מערכות נשאים ואנזימי מטבוליזם בשליה. ניתן לאפיין את התאים שניתן לבודד מתרחיף של רקמת שליה על פי חלבוני הציטוסקלטון שלהם, פעילות אנזימטית, ייצור הורמונים ואנטיגנים שונים. תאי ציטורופובלסט יכולים לעבור התמיינות בהיותם בתרבית, להתאחות וליצור שכבה פונקציונלית של ציטורופובלסט.¹³ קיימת חשיבות להוכיח שהתאים שבודדו מהשליה אכן תאי טרופובלסט וללא "זיהום" של תאים מסוגים שונים העלולים להשפיע על תוצאות הניסוי. תרבית תאי טרופובלסט מונוקלאריים שימשה לבדוק קינטיקה של dehydroepiandrosterone sulphate וכן את ה-uptake של יוני סידן והגדרת "שערי הכניסה" האחראיים לכניסת סידן בסינציטורופובלסט.¹⁴ מודל זה מאפשר ללמוד את האינטראקציה הקיימת בין נשאים ספציפיים ותרופות. לדוגמה, נבדק הביטוי והתפקוד של הנשא Pgp בתרבית תאי טרופובלסט וכן אילו תרופות או חומרים מווסתים את ביטוי בתרבית.¹⁵

מקור אחר לתרבית של תאים הם תאי כוריוקריניומה.¹⁶ ניתן לבדוק מעבר של חומרים או תרופות בתרבית מתאי כוריוקריניומה של שליה הומאנית (לדוגמה, JEG-1 BeWo, JAR). תאים אלה הם בעלי תכונות רבות המשותפות עם תאי הטרופובלסט מבחינת מורפולוגיה, סמנים ביוכימיים והפרשת הורמונים. Utoguchi וחב' הראו בתרבית של תאי BeWo כי המעבר של סוכסטרטים לנשא Pgp כמו דיגוקסין או ווינבלסטין, מהצד הבולטירלי של הממברנה לכיוון הצד

תמונה 1. חתך היסטולוגי בסיס שלישוני



טבלה 1. תרופות אשר המעבר השלייתי נבדק במודל פרפוזיה קוטילדון השליה

קטגוריה	חומר	מעבר (+/-)	מקורות
סמים	קוקאין	+	Malek et al 1995
	מורפין	+	Kopecky et al 1999
	ניקוטין	+	Pastrakuljic et al 1998
	מתאדון	+	Nekhayeva et al 2005
מעכבי HIV	Saquinavir	-	Forestier et al 2001
	AZT	+	Olivero et al 1999
אנטיביוטיקה	ציפרוקסין, Ofloxacin, levoofloxacin	+/-	Polachek et al 2005
	ואנקומיצין	-	Hnat et al 2004
	אמוקסיציקלין, פיפרצילין	-/+	Akbaraly et al 1985
אנטי-וירליות	אציקלוריר	+	Henderson et al 1992
אנטי-דכאון	אמיטרפטילין	+	Heikkinen et al 2001
אנטי-סוכרתיות	רחיגליטון	-	Holmes et al 2006
	גליבוריד	-	Boskovic et al 2003
	מטפורמין	+	Kovo et al
	אינסולין- ליספר	-	Holcberg et al 2004
אנטי-אפילפטיות	למוטריגין	+	Myllynen et al 2003
	Oxcarbazepine Carbamazepine	+	Pienimaki et al 1997
	חומצה ולפראית	+	Fowler et al 1989
	פניטואין	-	Dickinson et al 1989
מחלות לב	דיגוקסין	+	Schmolling et al 1997
יתר לחץ דם	הידראלזין	+	Magee and Bawdon (2000)
תרופות בשימוש בהריון	ריטודרין	+	Urbach et al 1991
	בטאמטזון	+	Kraczkowski et al 1989
תרופות הרדמה	לידוקאין	+	La-Kokko et al 1995
	רופיוקאין, בופיוקאין	+	Johnso et al 1999
	פנטאניל	+	Giroux et al 1997

(+) בניסוי נמצא מעבר שלייתי; (-) לא הודגם מעבר שלייתי או המעבר היה מועט ושוויון

נבדק במודל מעבדתי זה^{22,21}. בנוסף, ניתן לבדוק השפעה של חומרים אחרים על המעבר בשליה. למשל, נמצא כי אתגול מפחית משמעותית את המעבר של חומצה לינולאית בשליה²³. קיימות כמובן מגבלות למודל פרפוזיה השליה שיש להתייחס אליהן. המודל הזה מרמה מצב מטבולי סטטי בניגוד למצב המטבולי והדינמי של ההריון. השליה הנבדקת במודל זה מתקבלת לרוב מהריונות במועד ולכן האינטרפרטציה של הנסיונות לא בהכרח נכונה לגבי שליות לפני מועד. בנוסף, במהלך היילוד של השליה חלה טראומה לשליה שיכולה להשפיע על נכונות תוצאות הנסיונות בה.

ב. השפעת חומרים שונים על לחץ הפרפוזיה העוברי - השפעה של חומרים אנדוגניים שונים כגון אצטיל כולין, אפינפרין, היסטמין, סרטונין, פרוסטגלנדינים נבדקה על כלי הדם השלייתיים. האנדותרל של כלי הדם מושפע מחומרים אלה והוכח כי הם משפיעים ישירות על כלי הדם העובריים וגרימת וווקונסטריקציה. בנוסף, נמצא כי חלק מהחומרים הללו יכול לגרום לשחרר של NO או PGI₂, כך שבסופו של דבר האפקט הוא של ווודילטציה^{25,24}. Holcberg וחב'²⁶ הדגימו את ההשפעה הווקונסטריקטית שיש למקוונים על כלי הדם העובריים ואת האפקט המנוגד שיש לאינדומטצין, שהוכיל להורדה משמעותית בלחץ הבולי של כלי הדם בשליה.

ג. שחרור של סובסטרטים אנדוגניים לצד העוברי או האימהי של השליה - מודל פרפוזיה של קוטילדון השליה מאפשר חקר של ייצור חומרים על ידי השליה ושחרורם ל"סירקולציה" העוברית או האימהית. במודל זה הודגם ייצור של לפטין hCG (human chorionic gonadotropin) בעיקר לצירקולציה hPL (human placental lactogen), בעיקר לצירקולציה האימהית²⁷. ייצור מוגבר של ציטוקינים דלקתיים (TNF- α), בתגובה לירידה בלחץ הפרפוזיה העוברי, הודגם במודל זה, ולממצאים אלה קיימת חשיבות בהקשר האפשרי שבין פרפוזיה שלייתית וסיכויים נאונטליים מאוחרים²⁸.

סכימה של מודל פרפוזיה השליה מוצגת בתמונה מס' 2. שלמות וחיות השליה נבדקות במהלך נסיונות הפרפוזיה, תוך מדידה של נפחי הנוזל במאגרים וניטור אחרי "רלף" אפשרי של נוזל פרפוזיה מצד עוברי לאימהי (או להפך) ובמקביל שמירה על לחצי פרפוזיה בטווח של⁴⁰⁻⁷⁰ mmHg

ומעבר מספק של אנטיפירין (לפחות 20-30 אחוז). מודל זה הוא יחסית טכנית מורכב עם שיעורי כישלון גבוהים (נובעים בעיקר מדלף נוזל מהצד העוברי לאימהי), אבל זהו המודל המחקרי המשלב אפשרויות מחקר רבות העוסקות בתפקוד השליה, כולל ייצור והפרשה, מטבוליזם טרנספורט ותפקוד המוחסום השלייתי.

לסיכום, הבנת דרגת החשיפה האפשרית של העובר המתפתח לתרופות וטוקסינים היא בעלת חשיבות עליונה בטיפול התרופתי באישה ההרה. היות שאין אפשרות לנסות לבדוק נושא זה באישה ההרה עצמה, הנסיונות הנעשים במודלים המעבדתיים השונים, לחקר מטבוליזם וטרנספורט של תרופות, תורמים רבות להתפתחות הגישה הטיפולית הבטוחה יותר לנשים ההרות. קיימת חשיבות רבה להקים הנחיות ברורות לביצוע מחקרים כאלה לגבי כל תרופה ותרופה על מנת להבטיח בטיחות מקסימלית לאם ולעובר.

ד"ר מיכל קובן, מחלקת נשים ויולדות, פרופ' אברהם גולן, מנהל אגף נשים ויולדות, המרכז הרפואי וולפסון, חולון

האפיקלי, הוא מהיר יותר מאשר בכיוון ההפוך¹⁵. היתרון העיקרי של התאים הללו הוא ביכולתם להתחלק במהירות בהיותם בתרבות. חסרונם העיקרי הוא בספק הקיים באם תאים אלה אכן מבטאים אותם מרקרים כמו תאי השליה הבראים והמקוריים.

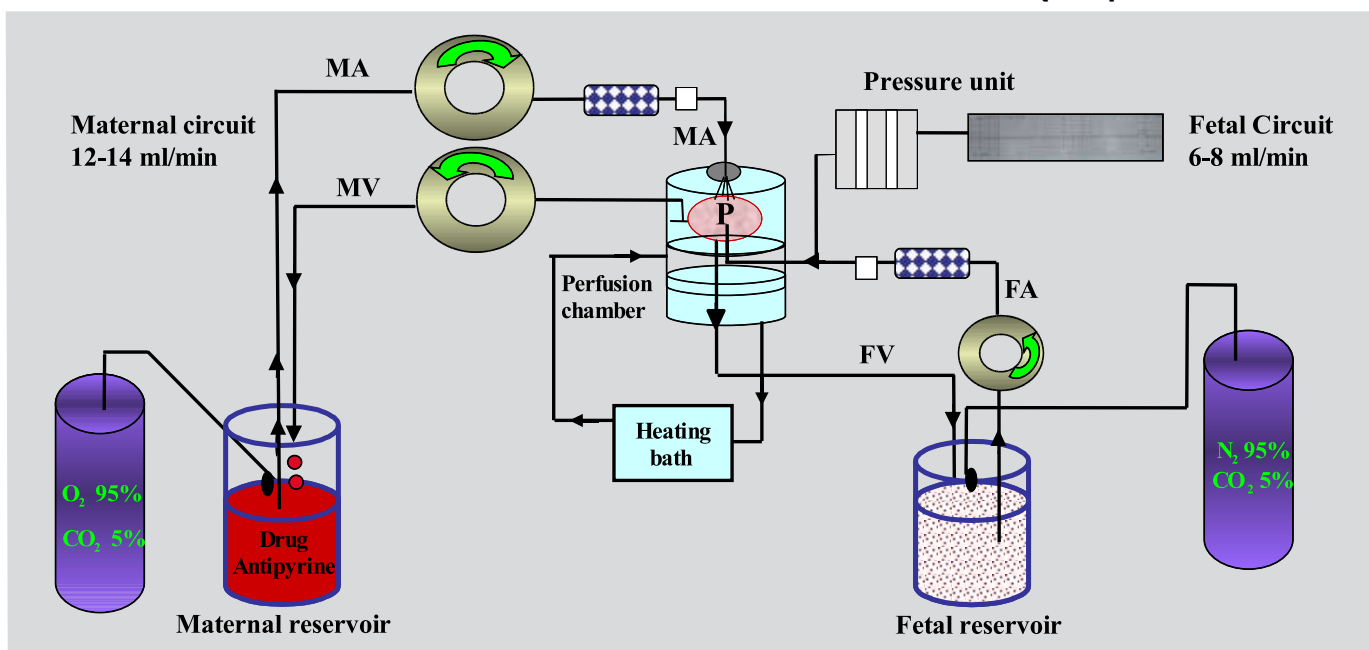
מודל פרפוזיה של קוטילדון השליה

השיטה היחידה ששומרת בשלמות על מבנה השליה היא מודל פרפוזיה ex-vivo של קוטילדון בודד. השיטה תוארה לראשונה ב-1967 על ידי Panigel וחב' ועברה בהמשך מודיפיקציות שונות על ידי Schnieder, Miller Brandes ואחרים¹⁷⁻²⁰. זהו המודל המחקרי היחיד המחקר פרמטרים חשובים הקיימים in-vivo כגון שמירה על שלמות המחסום השלייתי ושמירה על שני מחזורי צירקולציה/ פרפוזיה נפרדים, אימהי ועוברי.

מודל מחקרי זה משמש למספר מטרות:

א. מעבר חומרים/ תרופות בשליה - המידע שהופק מבדיקת מעבר חומרים ותרופות שונות באמצעות מודל פרפוזיה של קוטילדון השליה הוא רב. טבלה מס' 1 מתארת רשימה (חלקית) של תרופות שונות אשר המעבר השלייתי שלהן

תמונה 2. מודל פרפוזיה של קוטילדון השליה



נסיגות הפרפוזיה מתחילים עם קבלת השליה מיד לאחר לידה או מנתוח קיסרי. מצנתיים עורק עוברי (FA) ווריד עוברי (FV) המובילים לקוטילדון בודד ושלם ודרכם מזליפים נוזל שטיפה. לאחר קבלת סידקולציה עוברית מוצלחת, מונחת השליה בתא הפרפוזיה ובעזרת ארבעה-חמישה מחטים קהות המונחות במרווח האינטרווילוזי של אותו קוטילדון ומחקות את העורקים האימהיים (MA), מבססים את הסידקולציה האימהית. נוזל עורף מהמרווח האינטרווילוזי חוזר למאגר האימהי בעזרת קטטר "ווריד" (MV). הקוטילדון עובר פרפוזיה עוברית ואימהית בעזרת משאבות פריסטליות המקושרות למאגר אימהי או עוברי. מאגר אימהי מועשר ב-95% O₂/5% CO₂ ואילו המאגר העוברי מועשר ב-95% N₂/5% CO₂. לאחר פרק זמן של בקרה מוחלף נוזל השטיפה בשני המאגרים במידים מיוחד (M199). במהלך הניסוי מוסיפים למאגר האימהי אנטיפירין. זוהי תרכובת ליפופילית לא מיוענת העוברת בריפוזיה פשוטה ומושמת כביקורת חיובית לנסיגות הפרפוזיה. למאגר האימהי מוסיפים את התרופה הנבדקת. דגימות (של התרופה ואנטיפירין) מהצד העוברי ואימהי נלקחות ברווחי זמן קצובים וריכוזן נבדק.

1. Syme, M.R., J.W. Paxton, and J.A. Keelan, Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet, 2004. 43(8): p. 487-514.
2. Faber JJ, T.K., Placental physiology: structure and function of fetomaternal exchange. 1983, New York: Raven Press.
3. St-Pierre, M.V., et al., Mechanisms of drug transfer across the human placenta-a workshop report. Placenta, 2002. 23 Suppl A: p. S159-64.
4. Turner, M.A., S.A. Shaikh, and S.L. Greenwood, Secretion of interleukin-1beta and interleukin-6 by fragments of term human placental villi: signalling pathways and effects of tumour necrosis factor alpha and mode of delivery. Placenta, 2002. 23(6): p. 467-74.
5. Turner, M.A., S. Vause, and S.L. Greenwood, The regulation of interleukin-6 secretion by prostanoids and members of the tumor necrosis factor superfamily in fresh villous fragments of term human placenta. J Soc Gynecol Investig, 2004. 11(3): p. 141-8.
6. Merchant, S.J., et al., Matrix metalloproteinase release from placental explants of pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. J Soc Gynecol Investig, 2004. 11(2): p. 97-103.
7. Miller, R.K., et al., Human placental explants in culture: approaches and assessments. Placenta, 2005. 26(6): p. 439-48.
8. Myllynen, P., M. Pasanen, and O. Pelkonen, Human placenta: a human organ for developmental toxicology research and biomonitoring. Placenta, 2005. 26(5): p. 361-71.
9. Ostrea, E.M., Jr., et al., Effect of chronic maternal drug addiction on placental drug metabolism. Dev Pharmacol Ther, 1989. 12(1): p. 42-8.
10. Yan, R., et al., Metabolism of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate by hepatic and placental microsomes of human and baboons. Biochem Pharmacol, 2008. 75(9): p. 1848-57.
11. Smith, N.C., M.G. Brush, and S. Luckett, Preparation of human placental villous surface membrane. Nature, 1974. 252(5481): p. 302-3.
12. Ushigome, F., et al., Kinetic analysis of P-glycoprotein-mediated transport by using normal human placental brush-border membrane vesicles. Pharm Res, 2003. 20(1): p. 38-44.
13. Kliman, H.J., et al., Purification, characterization, and in vitro differentiation of cytotrophoblasts from human term placenta. Endocrinology, 1986. 118(4): p. 1567-82.
14. Moreau, R., et al., Calcium uptake and calcium transporter expression by

15. Utaguchi, N., et al., Functional expression of P-glycoprotein in primary cultures of human cytotrophoblasts and BeWo cells. Reprod Toxicol, 2000. 14(3): p. 217-24.
16. Sullivan, M.H., Endocrine cell lines from the placenta. Mol Cell Endocrinol, 2004. 228(1-2): p. 103-19.
17. Panigel, M., M. Pascaud, and J.L. Brun, [Radioangiographic study of circulation in the villi and intervillous space of isolated human placental cotyledon kept viable by perfusion]. J Physiol (Paris), 1967. 59(1 Suppl): p. 277.
18. Schneider, H., M. Panigel, and J. Dancis, Transfer across the perfused human placenta of antipyrine, sodium and leucine. Am J Obstet Gynecol, 1972. 114(6): p. 822-8.
19. Brandes, J.M., et al., A new recycling technique for human placental cotyledon perfusion: application to studies of the fetomaternal transfer of glucose, inulin, and antipyrine. Am J Obstet Gynecol, 1983. 146(7): p. 800-6.
20. Miller, R.K., et al., Human placenta in vitro: characterization during 12 h of dual perfusion. Contrib Gynecol Obstet, 1985. 13: p. 77-84.
21. Bourget, P., C. Roulot, and H. Fernandez, Models for placental transfer studies of drugs. Clin Pharmacokinet, 1995. 28(2): p. 161-80.
22. Myren, M., et al., The human placenta--an alternative for studying foetal exposure. Toxicol In Vitro, 2007. 21(7): p. 1332-40.
23. Haggarty, P., D.R. Abramovich, and K. Page, The effect of maternal smoking and ethanol on fatty acid transport by the human placenta. Br J Nutr, 2002. 87(3): p. 247-52.
24. Read, M.A., et al., Vascular responses to sodium nitroprusside in the human fetal-placental circulation. Reprod Fertil Dev, 1995. 7(6): p. 1557-61.
25. Clifton, V.L., et al., Adrenocorticotropin causes vasodilatation in the human fetal-placental circulation. J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81(4): p. 1406-10.
26. Holcberg, G., et al., Indomethacin activity in the fetal vasculature of normal and meconium exposed human placentae. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. 94(2): p. 230-3.
27. Linnemann, K., et al., Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(11): p. 4298-301.
28. Pierce, B.T., et al., Hypoperfusion causes increased production of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in the isolated, dually perfused placental cotyledon. Am J Obstet Gynecol, 2000. 183(4): p. 863-7.

תאומים דיסקורדנטיים ותסמונת העירוני מתאום לתאום

תאומים דיסקורדנטיים בהריון ביכוריאלי והתחלת התפתחות
תסמונת העירוני מתאום לתאום בהריון מונוכוריאלי הם שני
סיבוכים שכיחים בהריונות תאומים. בתחילת ההריון מהלכם
דומה אך בהמשך המצבים שונים מבחינת פתוגנזה, תוצאות
מיילדותיות ואופי ניהול ההריון

ד"ר בכרי חסן, ד"ר שפרה זהר

תאומים דיסקורדנטיים

הגדרה ושכיחות – תאומים דיסקורדנטיים מוגדרים כעוברים שיש ביניהם חוסר התאמה במשקל. אי התאמה במשקל התאומים מאובחן ב-15–25 אחוז מהלידות ללא קשר לכריוטיפי. הפער ביניהם, לפי חוקרים שונים, נע בין 15 אחוז ל-40 אחוז. יש שמחלקים דיסקורדנטיות לדרגות חומרה, כאשר פער של 20 אחוז נחשב לדרגה קלה ומתרחש ב-15–25 אחוז מהריונות תאומים ופער של יותר מ-25 אחוז נחשב לדרגה קשה ומתפתח בחמישה אחוזים מהריונות תאומים². הערכת הפער במשקלים יכולה להיעשות במספר דרכים: הערכת טרום לידתית על ידי הערכת משקל סונוגרפית לפי נוסחאות חישוב שונות (תוך כדי התחשבות באחוזי הסטייה בהערכה). החישוב נעשה עם שימוש במשקל העובר הגדול כאינדקס. באחת העבודות שהשוותה מספר נוסחאות להערכת משקל בתאומים דיסקורדנטיים (Shepard, Ong & Warsof, Hadlock2, Hadlock1) נמצאה נוסחת Hadlock2 כבעלת הדיוק הטוב מבין הנוסחאות, עם סטייה בהערכת משקל עד עשרה אחוזים³. מספר מחברים מתייחסים לדיסקורדנטיות לפי הבדלים בהיקף הבטן. פער מעל 20 מ"מ בין העוברים נחשב לדיסקורדנטי. Kalm et al מצאו שיחס של $AC\ ratio > 0.93$ בין היקפי הבטן בעוברים הוא מדד טוב להערכת תאומים דיסקורדנטיים⁴. השילוב של הערכת משקל, מדירות

גדילה דיסקורדנטית בתאומים כרוכה בעלייה בתחלואה ובתמותה פרינאטאלית ותלויה יותר בכריוטיפי מאשר בזיגוטיפי. בהריון תאומים מונוכוריאלי, שיעור ההפלות, מוות תוך רחמי, לידות מוקדמות, פיגור בגדילה תוך רחמית ומומים עובריים, הוא גבוה יותר מאשר בתאומים ביכוריאליים. סיבה עיקרית למוות תוך רחמי בהריון מונוכוריאלי היא התפתחות תסמונת העירוני מתאום לתאום. מות אחד התאומים כרוך בסיכון מוגבר למוות פתאומי (38 אחוז) או לנזק נוירולוגי קשה (46 אחוז) של העובר השני¹. מהסיבות הנ"ל, חשוב לאבחן את מספר השליות בתחילת ההריון.

מספר השליות קל לאבחון סונוגרפי בטרימסטר ראשון וקשה לאבחון ולפעמים בלתי אפשרי בטרימסטר שני ושלישי. כך המידע על מספר השליות בטרימסטר ראשון יעזור בחלק נכבד מהמקרים להבדיל בין תאומים דיסקורדנטיים בהריון ביכוריאלי לבין התחלת התפתחות תסמונת העירוני מתאום לתאום בהריון מונוכוריאלי, שני מצבים די שכיחים בהריונות תאומים, שמהלכם בהתחלת התפתחותם בטרימסטר הראשון הוא דומה אך בהמשך התוצאות הן שונות. בסקירה זו נדון בהגדרות, בפתוגנזה, בפרוגנוזה, בטיפול ובניהול ההריון בשני המצבים בנפרד.

היקף בטן וחישוב AC ratio מעלה את הדיוק בהערכת דיסקורדנטיות. בשנים האחרונות יש מחקרים ונסיונות למצוא שיטות לאבחון מוקדם (בטרימסטר ראשון) לצורך ניבוי התפתחות תאומים דיסקורדנטיים ותסמונת העירוי מתאום לתאום. במדידות CRL בשבועות הריון 11-14 מצא KALISH שהבדל של יותר משלושה ימים לפי CRL מגדיל פי שישה את הסיכון להתפתחות פער במשקל הלידה ביותר מ-20 אחוז⁵. עבודות נוספות מצאו סיכון מוגבר להתפתחות פיגור בגדילה תוך רחמית בעוברים, שהראו פער במדידות CRL בין תשעה אחוזים ל-15 אחוז בשבועות 10-14 להריון^{7,6}.

בבדיקת שקיפות עורפית באותם שבועות נמצא ששקיפות מוגברת לאחר העוברים (מעל לאחוזון 95) מגבירה את הסיכוי להתפתחות תסמונת העירוי מתאום לתאום. באותה עבודה לא נמצא קשר בין פערים במדידות CRL להתפתחות דיסקורדנטיות (sebire 1998). עבודות אחרות מצאו קשר בין שקיפות עורפית מוגברת למוות תוך רחמי⁸⁻¹².

לבדיקות בטרימסטר הראשון חשיבות לצורך אבחון מוקדם וטיפול בהתאם.

פתופיזיולוגיה

הסיבות לפער במשקלי התאומים אינן ברורות והן שונות בין הריונות מונוכוריאליים להריונות ביכוריאליים. בהריונות מונוכוריאליים הסיבות מיוחסות לאנסטומוזות בין כלי הדם בשליה, שגורמות להפרעה הימורדינאמית בין שני העוברים.

בהריונות ביכוריאליים יש מספר סיבות לאי התאמה במשקל התאומים:

1. לעוברים דיזיגוטיים יש פוטנציאל גנטי שונה, במיוחד אם הם ממין שונה, שיכול להסביר כארבעה אחוזים מפערי משקל בלידת תאומים¹³.
2. מיקום העוברים - העובר העליון הוא הקטן ב-62 אחוז מהתאומים הדיסקורדנטיים¹⁴.
3. השרשה השליה - השרשה תת-אופטימלית של אחת השליות גורמת לדיסקורדנטיות. לא נמצא קשר בין מיקום השליה (קדמי או אחורי) לדיסקורדנטיות¹⁵.
4. צפיפות ברחם.
5. שליות קטנות.
6. velamentous insertion.
7. חבל טבור עם עורק יחיד¹⁶.

פרט לסיבות שצוינו, דיסקורדנטיות יכולה להיווצר כתוצאה ממומים עובריים או בשל הפרעות כרומוזומליות גם בתאומים מונוכוריאליים וגם בתאומים ביכוריאליים.

מעקב

פער צמיחה בתאומים נחשב לגורם סיכון לתחלואה ולתמותה סב-לידתית וככל שהפער בין התאומים גדול יותר, הסיכון גדל - מצב הגורם לפעמים ללידור מוקדם של העוברים עם סיבוכי פגות גם לעובר הגדול.

תאומים דיסקורדנטיים יכולים להיות:

1. שני העוברים הם AGA (תאומים לגיל ההריון).
 2. אחד העוברים עם פיגור בגדילה התוך רחמית (SGA).
 3. שני העוברים עם פיגור בגדילה תוך רחמית.
- ההתייחסות לתאומים דיסקורדנטיים ללא TTTs שהם AGA שונה מהתייחסות לתאומים שאחד או שניהם עם פיגור בגדילה תוך רחמית (SGA).
- Blickstein בדק תוצאות של תאומים שנולדו במועד ומצא שדיסקורדנטיות כגורם יחיד, ללא פיגור בגדילה תוך רחמית, לא מהווה סיכון לתחלואה ותמותה מוגברת¹⁷. Rebecca לעומתו מצאה שדיסקורדנטיות כגורם יחיד מגבירה את הסיכון לסיבוכי הריון tachypnea of the newborn קלים כמו אשפוז היילודים ביחידה לטיפול נמרץ ביילוד, הצורך במתן חמצן ו-transient, אך אינה מהווה גורם לסיבוכים קשים¹⁸. Bronstein et al בדק 131 זוגות תאומים לקביעת גורמים משמעותיים לתחלואה ותמותה, ומצא כי דיסקורדנטיות כשהעוברים הם AGA

אינה מהווה גורם לתחלואה מוגברת¹⁹. Yinon et al, בעבודה על לידות מוקדמות של תאומים דיסקורדנטיים, מצא שפיגור בגדילה תוך רחמית מגביר את הסיכון פי 7.7 לתחלואה ניאונטאלית קשה לעומת תאומים AGA²⁰.

ברוב המחקרים, דיסקורדנטיות לא נמצאה כגורם ראשוני לתחלואה קשה²¹⁻²³, אם כי מספר מחקרים מדגישים עלייה בתחלואה קלה. הגורמים העיקריים בתחלואה בתאומים דיסקורדנטיים הם גיל ההריון בלידה ונכחות פיגור בגדילה תוך רחמית²⁴.

צמיחת עוברים בהריונות תאומים תואמת לצמיחת עובר יחיד עד השבוע³⁰⁻³², לאחר מכן יש עלייה איטית במשקל תאומים ביחס לעלייה במשקל של עובר יחיד. לכן, במעקב אחרי תאומים דיסקורדנטיים, חשוב לבדוק אם מדובר בפיגור בגדילה תוך רחמית של אחד העוברים או שהוא AGA לפי נמוגומות של תאומים.

נכחות תאום עם פיגור בגדילה התוך רחמית מצריכה מעקב צמוד כולל בדיקות אולטרסאונד חוזרות להערכת משקל, דופלר לבדיקת זרימות דם (בחבל טבור, MCA ו-DV) ומוניטור לדופק לב עוברי, אשפוז ויילוד במידת הצורך לפי חומרת המצב.

תאומים דיסקורדנטיים שהם AGA, לפי העבודות שהוצגו, לא נמצאו קשורים לתחלואה קשה. לא נראה שדיסקורדנטיות כממצא יחיד מצדיקה יילוד מוקדם שיכול לחשוף את התאומים לסיבוכי פגות, אך דרוש מעקב סונוגרפי צמוד לצמיחת העוברים.

תסמונת העירוי מתאום לתאום

תסמונת העירוי מתאום לתאום, TTTS (Twin to twin transfusion syndrome), היא אחד הסיבוכים האופייניים להריונות מונוכוריאליים ביאמניוטים. היא מתאפיינת במעבר דם בחיבורים בכלי הדם השלייתיים בין העובר התורם (donor) שנהיה קטן ואנמי, לעובר המקבל (recipient) שנהיה פוליצימי ויכול לפתח אי ספיקה לבבית והידרופס.

שכיחות התסמונת לפי סדרות שונות נעה בין חמישה אחוזים ל-15 אחוז מכל ההריונות המונוכוריאליים עם תמותה פרינאטלית גבוהה (60-100 אחוז), במיוחד ללא טיפול. התסמונת חמורה יותר ככל שהופעתה מוקדמת יותר בהריון.

פתופיזיולוגיה

האטיולוגיה לא ידועה, אך הימצאות חיבורים בכלי הדם השלייתיים בין העוברים הכרחית להופעתה. חיבורים כאלה נמצאים ב-95-98 אחוז מהשליות המונוכוריאליים²⁵, אך התסמונת מופיעה בחמישה אחוזים עד 15 אחוז מהתאומים המונוכוריאליים. במקרים נדירים ביותר יימצאו כלי דם משותפים בין שליות ביכוראליות ואפילו דיזיגוטיים ועל כך מעידה נכחות כימדות (chimera) בקבוצות הדם העובריים בתאומים אלה.

רוב חיבורי כלי הדם בשליה הם שטחיים, בעיקר מעורק לעורק או מווריד לוווריד, אך החיבורים הגורמים לתסמונת הם בדרך כלל אלה העמוקים מעורק לוווריד. עבודות שבדקו זרימות דם בחיבורים בין עורק לוווריד הראו שעובי החיבורים, יותר מכמותם, הוא הגורם העיקרי להתפתחות התסמונת²⁶. חיבורים מעורק לעורק עם זרימת דם דו-כיוונית מהווים גורם מגן והימצאותם בכמות מספקת עשויה למנוע התפתחות התסמונת.

בבסיס המנגנון של התפתחות TTTS מופיעה זרימת דם מעורק בעובר התורם דרך אנסטומוזות בשליה לוווריד בעובר המקבל. התורם סובל מהיפולמיה ומהיפוקסיה וכתוצאה מכך מפתח אוליגוריה ומיעוט מי שפיר, ואילו העובר המקבל יפתח היפרולמיה, פוליאוריה, ריבוי מי שפיר ופגיעה לבבית בדרגות שונות, ועם החמרת המצב, יפתח הידרופס עד מוות תוך רחמי.

הסיבה העיקרית למוות העובר המקבל היא פגיעה לבבית. מופיעה קרדיומיופטיה פרוגרסיבית, בדרך כלל הרחבה, היפרטרופיה מתחילה בחדר הלב הימני, ועם החמרת המצב, יש גם היפרטרופיה של החדר השמאלי, כאשר פגיעה במסתמים בין החדר לעלייה מימין ומשמאל היא שכיחה. בדרגת חמורה

בינונית, ב-71 אחוז מהעוברים תהיה פגיעה לבבית. טיפולים על ידי ניקוחים חוזרים ו/או צריבה בלייזר של חיבורים בשליה יביאו לשיפור הקרדיומיופטיה²⁷. velamentous insertion של השורר בשליה בתאומים מונוכוריאליים מעלה את הסיכון להתפתחות פער בגדילה פי 13 עד 46 אחוז²⁸.

אבחנה וחלוקה

בעבר האבחנה נעשתה לאחר הלידה לפי הקרטריונים הבאים:

1. עוברים מאותו מין.
 2. שליה מונוכוריאלית עם חיבורים בכלי הדם בשליה.
 3. הבדלי משקל מעל 20 אחוז בין העוברים.
 4. ריבוי מי שפיר בשק של העובר הגדול ומיעוט מי שפיר בשק של העובר הקטן.
 5. הבדל בערכי המוגלובין מעל 5 ג"ס/ר"ל בין העוברים.
- עבודות אחרונות הראו שאין הבדלים בערכי ההמוגלובין בעוברים שסבלו מ-TTTS בטרימסטר שני וזאת מדגימת דם שנלקחו מחבלי הטבור של העוברים הנ"ל. דרגות חמורות של התסמונת יכולות להופיע עוד לפני שיופיע הפער בגדילה.

בשנים האחרונות האבחנה נעשית על ידי הממצאים הסונוגרפיים הבאים:

1. הריון מונוכוריאלי.
 2. ריבוי מי שפיר באחד השקים - כיס ורטיקאלי מעל 8 ס"מ ומיעוט מי שפיר בשק השני - כיס ורטיקאלי פחות מ-2 ס"מ.
 3. הבדלים בעובי חבלי הטבור.
 4. הפרעות בתפקוד לבבי בעובר עם ריבוי מי השפיר.
 5. הפרעות בדופלר חבל הטבור.
 6. הבדלים בהערכות משקל (פחות ספציפי ממה שנחשב בעבר).
- באבחנה מובדלת של תסמונת העירוי מתאום לתאום: אי ספיקה שלילית, פיגור בגדילה בעקבות השרשה לא אופטימלית של השורר, זיהום תוך רחמי, ירידת מים מוקדמת של אחד העוברים, הפרעה כרומוזומלית או מום מבני באחד העוברים.
- אחת הקלסיפיקציות היותר מצוטטות בספרות היא של Quintero שמחלקת את התסמונת לפי דרגות חומרה:
1. ריבוי מי שפיר בעובר המקבל ומיעוט קיצוני של מי שפיר בעובר התורם, אך שלפוחית השתן נצפית בתאום התורם.
 2. ריבוי מי שפיר בעובר המקבל, מיעוט קיצוני של מים בעובר התורם (stuck donor) ושלפוחית שתן שלא מודגמת.
 3. ריבוי מי שפיר לעובר המקבל ומיעוט מי שפיר לעובר התורם, אם שלפוחית השתן של העובר התורם מודגמת או לא מודגמת, ובנוסף דופלר פתולוגי המתבטא באחד או יותר מהמצבים הבאים: א. חוסר זרימה דיאסטולית או זרימה הפוכה בעורק הטבור. ב. זרימה הפוכה ב-ductus venosus. ג. זרימה פולסטילית בווריד טבורי ללא קשר.
 4. נוכחות מיימת משמעותית או הידרופס באחד העוברים.
 5. מוות תוך רחמי של אחד העוברים.

לקלסיפיקציה הנ"ל יש ערך פרוגנוסטי אך לא עוקב, כך שאחד העוברים שנמצא בשלב 3 יכול למות מבלי שיתפתח הידרופס, שלב 4.

פגיעה קרדיראלית מופיעה ברוב העוברים המקבלים והיא נחשבת לסיבה העיקרית למוות ולתחלואה של עובר זה²⁹ ומהווה גם גורם סיכון לתחלואה ולתמותה של העובר התורם. במוות העובר המקבל, העובר התורם נמצא בסיכון דימום לעובר המת, עקב ירידה בתנודות בחיבורים בכלי הדם השלייתיים, מה שעשוי לגרום למוות פתאומי או לפגיעה ניורולוגית קשה.

הציע מודיפיקציה לקלסיפיקציה של Quintero על ידי בדיקת אקו-לב לעוברים לקביעת חומרת הקרדיומיופטיה (שנקבעת על ידי בדיקת המסתמים האטריוונטריקולריים וקביעת חומרת אי ספיקתם ועובי קירות חררי הלב ותפקודם). חשיבות המודיפיקציה היא בקביעת תכנית טיפולית ראשונית אופטימלית. Cincinnati מחלק את השלב השלישי של Quintero

לשתי תת קבוצות לפי חומרת הקרדיומיופטיה: קרדיומיופטיה קלה עד בינונית וקרדיומיופטיה קשה. קרדיומיופטיה בעובר שנמצאה בשלב 2 מעלה את חומרת המחלה לשלב 3, ובהתאם משפיעה על צורת הטיפול.

טיפול

יש מספר שיטות טיפוליות בתסמונת העירוי מתאום לתאום:

1. serial amnioreduction.
 2. microseptostomy של הממברנה בין שני התאומים.
 3. fetoscopic laser photocoagulation.
 4. selective fetocide by cord coagulation.
 5. טיפול תרופתי אימהי בדיגוקסין או באיננומטוצין.
- Amnioreduction** - ניקוח מי שפיר הוצע לראשונה לשימוש במטרה להפחית את כמות המים בעוברים שלהם ריבוי מי שפיר, כדי להקטין את הלחץ התוך רחמי ולמנוע לידה מוקדמת. נמצא כי הפחתת כמות מי השפיר משפרת את זרימת הדם האטרופולצנטרית. מספר עבודות בדקו הישרדות עוברים לאחר ניקוחים חוזרים. אחוזי ההישרדות לפי סדרות שונות נעו בין 37 ל-83 אחוז. אחוז ההצלחה תלוי בגיל הופעת התסמונת, בחומרתה ובמועד הופעתה.
- Microseptostomy** - בשיטה זו מבוצע חור בממברנה בין שני העוברים, על מנת לאפשר מעבר מי שפיר מהשק עם ריבוי המים לשק עם מיעוט מים. השיטה הוצעה כתחליף לניקוחים חוזרים. אחד הסיכונים בשיטה הוא גרימת חור גדול שהופך את ההריון מביאמניוטי למונואמניוטי, עם התחלואה והתמותה הכרוכות בכך. בעבודות שהשוו בין ניקוחים חוזרים לבין גרימת חור בממברנה, התוצאות היו דומות.

fetoscopic laser photocoagulation - בשיטה זו מחדירים פטוסקופ לשק עם ריבוי המים, מזוהים את כלי הדם שחוצים את הממברנה בין העוברים וצורכים אותם על ידי לייזר.

השיטה יעילה יותר מאחר שהיא גם מונעת מעבר דם מהעובר התורם למקבל ומונעת מעבר חומרים ואזואקטיביים שמהווים גורם מסייע להתפתחות התסמונת.

כיום יש שתי גישות לטיפול בלייזר: א. הגישה הלא סלקטיבית שבה צורכים את כל כלי הדם החוצים את הממברנה בין שני העוברים. החיסרון בגישה זו הוא שנצרכים גם כלי דם שאינם קשורים ל-TTTS, מצב שעשוי לגרום למוות התאום עקב אי ספיקה שלילית חריפה. ב. גישה סלקטיבית שהוצעה על ידי Quintero ולפיה מתבצעת צריבה של חיבורים מעורק לעורק ומווריד למווריד, ולא צורכים את כל כלי הדם שחוצים את הממברנה בין העוברים.

במחקר לא גנדומלי נמצא שאין הבדל משמעותי בהישרדות שני העוברים, אם הטיפול בוצע בניקוחים חוזרים או בצריבה עם לייזר (61 אחוז בקבוצה שטופלה עם צריבה בלייזר, לעומת 51 אחוז בקבוצה שטופלה בניקוחים חוזרים). אולם, כשמדובר בהישרדות של אחד העוברים, הטיפול בלייזר היה יעיל יותר (79 אחוז) לעומת הקבוצה שטופלה בניקוחים חוזרים (60 אחוז)⁴⁶. גם בעבודה של Quintero, שבדקה רטרוספקטיבית הישרדות בקבוצה שטופלה בניקוחים חוזרים (78 מטופלות) לעומת קבוצה שטופלה בצריבה עם לייזר (95 מטופלות), נמצא שלא היה הבדל משמעותי בהישרדות (64 אחוז לעומת 57 אחוז), אך באלה שהיו בשלב 4 (לפי Quintero) נמצא אחוז הישרדות גבוה משמעותית בקבוצה שטופלה בצריבה בלייזר (6.6 אחוז) לעומת הקבוצה שטופלה בניקוחים חוזרים (20.6 אחוז), מה שמביא אותנו למסקנה שבדרגות הקלות של התסמונת ניתן לבצע ניקוח מי שפיר שהיא פעולה קלה לעומת הטיפול בלייזר שהוא מסובך אך נותן תוצאות טובות יותר בשלב מתקדם.

במחקר רב-מרכזי שכלל הריונות תאומים עם תסמונת עירוי מתאום לתאום שהתרחשה לפני השבוע ה-26, חלק מהתאומים טופל על ידי ניקוחים חוזרים של מי שפיר וחלק אחר טופל בצריבה בלייזר, נבדקו הפרטים הבאים: הישרדות הפרניטאלית לפחות של עובר אחד; הישרדות בגיל שישה חודשים; הישרדות ללא נזק ניורולוגי בגיל שישה חודשים. המחקר הופסק טרם השלמתו כיוון

הנשים חייבות במעקב סונוגרפי ואקוקרדיוגרפי צמוד לאיתור החמרה במצב הלבבי או ההמודינאמי, שמצריך טיפול סלקטיבי עם צריכה בלייזר. לסיכום, תאומים דיסקורדנטיים ותסמונת העירוי מתאום לתאום הם שני סיכונים שכיחים בהריונות תאומים. שני המצבים שונים מבחינת פתוגנזה, תוצאות מיילדותיות ואופי ניהול ההריון. קביעת כוריוניסטי בתחילת ההריון על ידי אולטרסאונד היא חשובה ביותר כיוון שבהריונות ביכוריאליים התפתחות תסמונת ה-TTTS היא נדירה ביותר ולעומת זאת, בהריונות מונוכוריאליים שני העוברים הם בסיכון לתחלואה ותמותה מוגברת.

ניהול תאומים דיסקורדנטיים הוא שונה בתאומים שהם AGA לעומת תאומים שאחד מהם או שניהם SGA. רוב העבודות לא מצאו קשר לתחלואה קשה בתאומים דיסקורדנטיים ללא SGA, לכן יילוד מוקדם של תאומים אלה אינו מצדיק את הסיכונים הכרוכים בפגות גם לעובר הגדול. לעומת זאת, בתאומים דיסקורדנטיים שאחד העוברים הוא SGA, ההתייחסות להריון תהיה כמו להריון יחיד עם פיגור בגדילה התוך רחמית, תוך כדי התחשבות בגיל ההריון ובתאום השני.

תסמונת העירוי מתאום לתאום היא מחלה קשה שמתפתחת בחמישה אחוזים עד 15 אחוז מהריונות מונוכוריאליים וגורמת לתמותה פרינטאלית (90-100 אחוז) במקרים שאינם מטופלים. עד לאחריה, הטיפול השכיח המקובל במקרה של TTTS היה ניקוזים חוזרים של מי שפיר. העבודות האחרונות מוכיחות שטיפול בלייזר מעלה את אחוז ההישרדות התאומים הסובלים מדרגה קשה של תסמונת זו ומפחית גם את הסיכונים לנוק ניורולוגי בעוברים השורדים. פרט לכך נמצאה שגם בעוברים הסובלים מתסמונת זו בדרגה קלה עדיף הטיפול בלייזר. כל עוד לא נמצא טיפול אלטרנטיבי קל יותר, הטיפול המעקב בתסמונת העירוי מתאום לתאום רצוי שיהיה במרכזים גדולים שלהם אפשרויות טכניות לטיפולים ייחודיים בפטוסקופיה, צריכה עם לייזר, קשירת השורר או צריכתו.

ד"ר בכר חסן, רופא נשים-יולדות, בית החולים זיו, צפת. ד"ר שפרה זהר, מנהלת מחלקת נשים-יולדות, בית החולים זיו, צפת.

שעיבוד סטטיסטי בזמן העבודה הראה תוצאות טובות יותר משמעותית בקבוצה שטופלה על ידי לייזר. בעבודה זו נמצא שבקבוצה שטופלה בלייזר, אחוז ההישרדות של עובר אחד, לפחות עד 28 יום לאחר הלידה, היה גבוה משמעותית (76 אחוז), לעומת אחוז ההישרדות בקבוצת הניקוזים (56 אחוז). היארעות של (שישה אחוזים לעומת 14 אחוז). אחוז היילודים ללא נוק ניורולוגי בגיל שישה חודשים היה נמוך משמעותית בקבוצה זאת (31 אחוז לעומת 52 אחוז). בקבוצת הלייזר, גיל ההריון בלידה היה גבוה יותר ומשקלי העוברים של התורם וגם של המקבל היו גבוהים יותר.

להבדיל מעבודות קודמות, שהראו שלייזר אפקטיבי יותר בשלבי מחלה 3-4, עבודה זו הראתה שטיפול בלייזר הוא אפקטיבי יותר מניקוזי מי שפיר גם בשלבי מחלה מוקדמים 1-2, לכן סוג הטיפול לא אמור להיות מושפע מחומרת המחלה. מסקנת המחקרים מהעבודה הן שצריכת אנסטמיות בלייזר במקרים של TTTS, לפני שבוע 26, יעילה יותר כטיפול ראשוני מאשר ניקוזים חוזרים⁵⁰.

Fetoscopic cord coagulation – יש מרכזים המשתמשים בשיטה זו על ידי צריכה של השורר עם ביפולר או על ידי קשירתו. ההיגיון העומד מאחורי שיטה זאת הוא שעל ידי הקרבת אחד העוברים, נחסם הקשר הווסקולרי בין שניהם וכך נמנע מעבר דם וחומרים וזאקטיביים מעובר אחד לשני, מצב המגביר את הסיכונים להישרדות עובר אחד. שיטה זו יכולה להיות שימושית כאשר מוות של אחד העוברים הוא בלתי נמנע, ועל ידי קשירת חבל הטבור שלו יקטן הסיכון למוות העובר השני או לנוק ניורולוגי קשה.

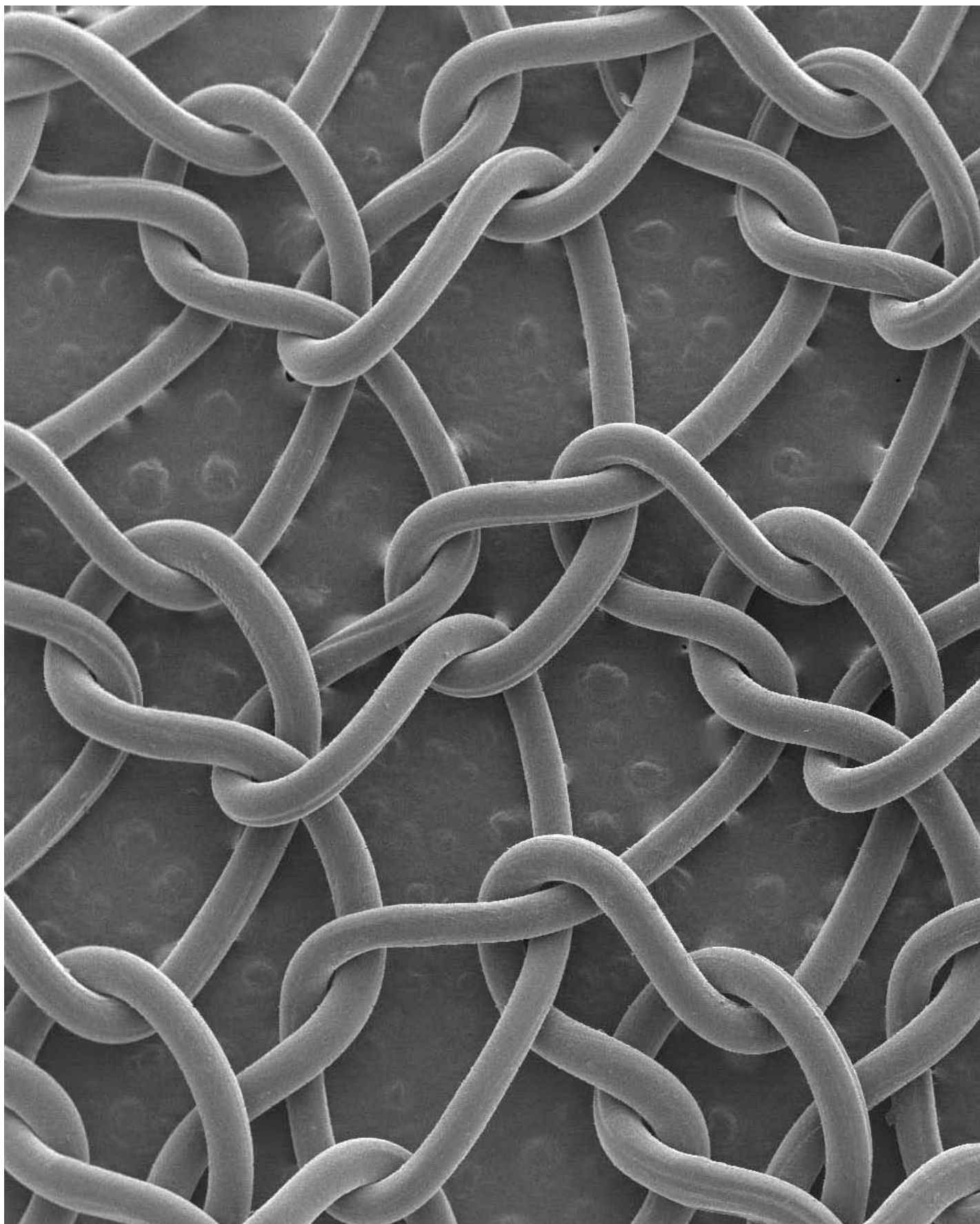
טיפול אימהי תרופתי ב-Digoxin-1 Indomed – לא נמצא יעיל כטיפול יחיד ב-TTTS.

Sequential treatment – גישה טיפולית המתבססת על גיל ההריון בעת הופעת התסמונת וחומרתה, מצב שנבדק על ידי זרימות בדופלר ושינויים באקו-לב עובר. כשהתסמונת מופיעה לפני או אחרי שבוע 24, אך אין פגיעה קרדיאלית בעובר המקבל, מתחילים טיפול בניקוזים חוזרים או בגרימת חור בממברנה בין העוברים. כשהתסמונת מלווה בשינויים קרדיאליים, או בהחמרה בזרימת הדם ואקו-לב עובר, הטיפול המועדף הוא צריכה בלייזר. לכן, כל

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Nicolides KH, Wegrzyn P. Multiple pregnancy at 11+0 – 13+6 weeks. *Ginekol*. 2006 Mar;77(3):175-83
2. Blickstein I, Kalish RB. Birthweight discordance in multiple pregnancy. *Twin Res*. 2003 Dec;6(6):526-31
3. C. Diaz-Garcia. Ultrasound estimation of fetal weight in twin pregnancies. *World congress on ultrasound in obstetric and gynecology*. OP16.07
4. Klam SL, Rinfret D, Leduc L. Prediction of growth discordance in twins with the use of abdominal circumference ratios. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jan;192(1):247-51
5. Kalish RB, Gupta M, Perni SK. Clinical significance of first trimester CRL disparity in dichorionic twins gestation; *Am J Obstet Gynecol* 191:1437,2004
6. Bartha JL, Ling Y, Kyle P, Soothill PW. Clinical consequences of first – trimester growth discordance in twins; *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Mar 1;119(1):56-9
7. Fareeduddin R, Rotmensch S, Mirocha J, Williams J. Discordance of first trimester crown-rump-length (CRL) measurement is a predictor of adverse outcome in dichorionic twins; *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;
8. Kagan KO, Gazzoni J, Sepulveda-Gonzalez G, Sotriadis A, Nicolides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 May;29(5):527-32
9. Casabuenas A, Wong AE, Sepulveda W. Nuchal translucency thickness in monochorionic multiple pregnancies: value in predicting pregnancy outcome. 888888888
10. Wee LY, Muslim I. Perinatal complication of monochorionic placentation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;19(6):554-60
11. Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin to twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Aug;10(2):82-5
12. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolides KH. Early prediction of severe twin to twin transfusion syndrome. *Human Reproduction* vol.15 no.9pp2008-2010,2000
13. Lanni R, Fusco D, Marincin C, Grimaldi V, Corchia C, Mastroiaco P. 1998. Birth weight discordance in twins: new definition and standard. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 76:37-40.
14. Nassar AH, Usta IM, Khalil AM, Aswad NA, Seoud MAF. 2003. Neonatal outcome of growth discordant twin gestations. *J Perinat Med* 31:330-336

15. Belogolovkin V, Engel SM, Ferrara L, Eddleman KA, Ston JL. Does sonographic determination of placental location predict fetal birth weight in diamniotic dichorionic twins. *J Ultrasound Med*. 2007 Feb;26(2):187-91
16. Victoria A, Mora G, Arias F. 2001. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol* 97:310-315
17. Blickstein I, Shoham-Schwartz Z, Lancet M. Growth discordancy in appropriate for gestational age, term twins. *Obstet Gynecol* 1988;72:582-4
18. Rebecca C. Amaru, Sreedhar Gaddipati. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome. 2004. *Obstet Gynecol*:103:71-76
19. Bronsteen R, Goyert G, Bottoms S. Classification of twins and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol* 1989: 74:98-101
20. Yoav Yinon, Michal J. Simchen. Growth restriction as a determinant of outcome of preterm discordant twins. *Obstet Gynecol* 2005;105:80-84
21. Appleton C, Pinto L, Centeno M, Clode N, Grasa LM. Near term twin pregnancy: clinical relevance of weight discordancy at birth. *J Perinat Med*. 200735(1):62-6
22. Kilik M, Aygun C, Kaynar-Tuncel E. Does birth weight discordance in preterm twins affect neonatal outcome? *J Perinatol*. 2006 May;26(5):268-72
23. Pongpanich W, Borriboonhirunsarn D. Prevalence and associated factors of discordant twins in Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2006 Mar;89(3):283-8
24. Hajric-Egic A, Micovic Z, Filimonovic D, Cirovic A. Twin transfusion syndrome – diagnosis and prognosis. *Srp Arh Celok Lek*. 2003 Jan-Feb;131(1-2):17-20
25. Machun GA. Why is it important to diagnose chorionicity and how do we do it. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2004 Aug;18(4):515-30
26. Barrea C, Alkazaleh F, Ryan. Prenatal cardiovascular manifestation in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction.
27. Hecher K, Plath H, Bregenzner T. Endoscopic laser surgery versus serial amniocentesis in the treatment of severe twin to twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1180:717-724,1999
28. Marie-Victoire Senat, Yves Ville et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44



שימוש בשתלים לניתוחי רצפת האגן

לאחרונה הולך וגובר השימוש ברשתות סינתטיות בניתוחים משקמי רצפת האגן. חומרים רבים הוכנסו לשימוש בהמלצת היצרנים ללא בדיקה קפדנית במחקרים ארוכי טווח על ההשפעה על החולות או על שיעורי ההישנות. המגוון הרחב של הרשתות הנמצאות בשוק, יחד עם מיעוט המחקרים האיכותיים, מקשים על ההחלטה על שימוש בשתלים ובחירת סוג הרשת. סקירה

ד"ר ויקטוריה קפוסטיאן

הפרעות בתפקוד רצפת האגן מהוות בעיה בריאותית נפוצה בקרב הנשים המבוגרות. כ-300 אלף נשים אמריקאיות נזקקות מדי שנה לטיפול ניתוחי עקב תפקוד לקוי של רצפת האגן. הסיכוי לעבור ניתוח עקב צניחה של איברי האגן או אי נקיטת שתן במהלך חיי האישה מגיע ל-11.1 אחוז. שיעור הניתוחים החוזרים הוא גבוה ומגיע לכ-30 אחוז¹. מכאן חשיבות רבה לשיפור טכניקות ניתוחיות על מנת להפחית את שיעור הכשלונות הכירורגיים והישנות של צניחה אגנית.

הגורמים האפשריים הקשורים בכשלונות הניתוחים המשקמים כוללים בחירה לא נכונה של המטופלות, טכניקה ניתוחית לקויה, בחירה בלתי תואמת של חומרי התפירה, או היוותרות גורמי סיכון לצניחה אגנית כגון לחץ תוך בטני מוגבר ומצבים של עצירות או שיעול כרוני.

מספר מחקרים הראו כי רקמות רצפת האגן שבהן נעשה שימוש בניתוחים משקמים הן עצמן פגומות ומוחלשות בנשים עם צניחה אגנית או אי נקיטת שתן. בקרב נשים לאחר חדלון וסת הסובלות מצניחה אגנית, נמצאה ירידה ביחס בין קולגן מסוג 1 לקולגן מסוג 3, אשר עלולה לפגוע בחוזק הרקמות האגניות. שינויים אלה ברקמת חיבור תורמים להישנות הצניחה האגנית לאחר התיקון. בניסיון להפחית את שיעור הכשלונות, החלו מנתחי רצפת האגן להשתמש בשתלים שונים, בדומה לתיקוני בקעים, לניתוחים לדניים. לאחרונה הולך וגובר השימוש ברשתות סינתטיות בניתוחים משקמי רצפת האגן. חומרים רבים הוכנסו לשימוש בהמלצת היצרנים ללא בדיקה קפדנית במחקרים ארוכי טווח על ההשפעה על התסמינים של החולות או על שיעורי ההישנות. המגוון הרחב של הרשתות הנמצאות בשוק, יחד עם מיעוט המחקרים האיכותיים, מקשים על ההחלטה על שימוש בשתלים ובחירת סוג הרשת.

קלסיפיקציה

השתלים מתחלקים לשתלים ביולוגיים ולשתלים סינתטיים. חלוקה נוספת היא לשתלים נספגים ובלתי נספגים (איור מס' 1). כמו כן, השתלים שונים זה מזה בהרכבם (מונופילמנטיים לעומת מולטיפילמנטיים) ובגודל הנקבוביות ברשת. היתרון הגדול של שתלים סינתטיים הוא העדר סיכון להעברת מחלות זיהומיות. כמו כן, רובם מיוצרים מחומרים בלתי נספגים, זמינים ויחסית cost-effective. סקירה זו תתמקד בשימוש ברשתות סינתטיות לתיקוני רצפת האגן.

סיכומים

הסיכומים הקשורים בשימוש ברשתות סינתטיות כוללים ארוזיות (בעיקר לרירית הלדן), התכווצות של הרשת העלולה לגרום לקיצור ולהיצרות הלדן, זיהומים, היווצרות נצור (פיסטולה) וכאבים שונים, לרבות דיספראנויה.

שיעור החשיפה של הרשתות (ארוזיות) תלוי בכל הנראה בסוג הרשת³, אם כי אף חומר אינו נטול סיכומים. שיטת השמת הרשת משפיעה גם היא על שיעור הארוזיות הלא רצויות. כמה מהמחברים מצאו קשר בין כריתת רחם בעת הניתוח המשקם לבין שיעור הארוזיות, אך במחקרים אחרים לא נמצא קשר דומה^{4,6}. הגיל מהווה גורם סיכון בלתי תלוי לחשיפת הרשת לנרתיק (מעל 70 שנה). לעומת זה, ציסטוצלה מתקדם מעל דרגה 2 (לפי קלסיפיקציה של בך-ווקר) נמצא מגן בפני הופעת הארוזיה⁷. קיים קושי בהשוואת התוצאות של מחקרים שונים מכמה סיבות:

1. העדר הגדרה מקובלת ואחידה של ריפוי אנטומי. ולכן "ריפוי" מוגדר לעיתים קרובות תוך שימוש בקני מידה שונים על ידי החוקרים. מצב זה מקשה על השוואת שיעורי הצלחה.
2. תוצאות תפקודיות כגון תפקוד מיני, תפקוד דרכי השתן ומערכת עיכול,

טבלה 1. רשתות סינתטיות בלתי נספגות חסווגות לארבעה סוגים בהתאם לגודל הנקבוביות ו-filamentous nature כחומר על ידי 2 Amid

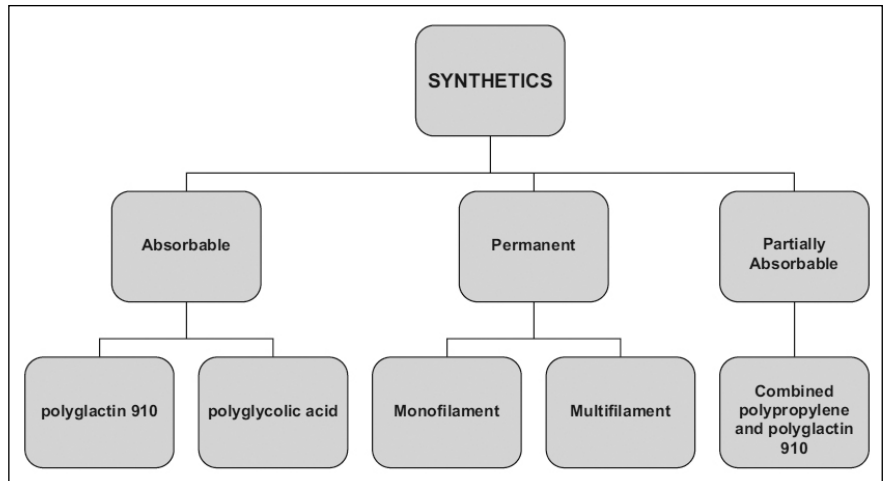


Table 1. Amid classification (1997)

Type I	Macroporous (pore size >75 µm) and monofilamentous
Type II	Microporous (pore size <10 µm) in at least 1 of its 3 dimensions
Type III	Macroporous material with multifilamentous or microporous components
Type IV	Submicronic pores (<1 µm)

Table 2. Anterior vaginal wall-cystocele repair (summary)

Mean Follow-up	3 - 38.4 months
Success rate	42%-100%
Vaginal erosion	0%-20%
De novo dyspareunia	2.9%-20%
De novo urgency	6.8%-26%
De novo urge incontinence	3.1%-14%
De novo SUI	3.1%-16%

Table 3. Posterior vaginal wall-rectocele repair (summary)

Follow-up	3 - 36 months
Success rate	78%-100%
Vaginal erosion rate	6.5%-30%
Dyspareunia	7.7%-69%

Weber et al חילק באופן רנדומלי 109 חולות לאחת משלוש קבוצות: קולפורפיה קדמית סטנדרטית, קולפורפיה קדמית עם שימוש ברשת פוליגלקטין 910 וקולפורפיה קדמית בשיטת ultralateral⁸. חציון זמן מעקב היה שנתיים ולא נמצא הבדל בתוצאות האנטומיות בין שלוש הקבוצות.

Sand et al חילק באופן רנדומלי 161 נשים לקולפורפיה קדמית עם וללא שימוש ברשת פוליגלקטין 910. הוא מצא סיכון נמוך יותר באופן משמעותי להישנות ציסטוצלה לאחר מעקב של שנה בקבוצת הרשת (25 אחוז לעומת 42 אחוז, $P=0.02$). תוצאות סותרות אלו נובעות ככל הנראה מהבדלים בטכניקה ניתוחית ובמשך המעקב.

קיים מחקר רנדומלי מבוקר אחד המשווה תוצאות תיקון קדמי עם וללא שימוש ברשת סינתטית בלתי נספגת עם תוצאות אנטומיות מעודדות. Hiltunen חילק באופן רנדומלי נשים לאחר חדלון וסת עם ציסטוצלה עד או מעבר לקרום הבתולין לקבוצה של קולפורפיה קדמית סטנדרטית ולקבוצה שבה נעשה שימוש ברשת פוליפרופילן מסוג 1. נשים מקבוצת הרשת נהנו משיעור נמוך יותר של הישנות בתום שנת מעקב (6.7 אחוזים לעומת 38.5 אחוז, $P<0.001$).¹⁰

שאר המחקרים שחקרו נושא זה שייכים לקבוצה של סדרות פרוספקטיביות או רטרוספקטיביות. תוצאותיהם מסוכמות בטבלה 2.

המדור האחורי – המידע הקיים בספרות אודות שימוש ברשתות סינתטיות בתיקונים של מדור אחורי הוא מוגבל מאוד. הרתיעה משימוש בחומר סינתטי באזור זה קשורה בחלקה בחשש מדיספראזיה וחשיפת הרשת. נוסף לכך קיים חשש מסיבוכים זיהומיים נוכח הימצאות גוף זר בקרבת החלחולת. אי לכך, שימוש ברשתות סינתטיות בתיקונים קדמיים ואפיקליים הוא נפוץ יותר. כמו כן, שיעור ההצלחה של תיקונים אחוריים סטנדרטיים גבוה יחסית (76-90 אחוז), נתון המעלה ספק בצורך בתוספת רשת בתיקוני רקטוצלה.

קיים מחקר רנדומאלי פרוספקטיבי אחד המעריך שימוש ברשת סינתטית נספגת בתיקון אחורי של הלדן. Sand et al⁹ חילק 132 חולות עם אנטרוצלה מרכזי ורקטוצלה לקבוצת תיקון סטנדרטי ולקבוצת תיקון תוך שימוש ברשת פוליגלקטין 910. לא נמצא הבדל בשיעור ההישנות כעבור

12 שבועות וכעבור שנה של מעקב בין שתי הקבוצות. שאר המחקרים אינם מבוקרים ומספקים תוצאות מעורבות המסוכמות בטבלה 3.

המדור האפיקלי – קיימות עדויות עקביות ומוצקות בספרות המצביעות על ניתוח ASC (abdominal sacral colpopexy) כשיטה היעילה והאמינה לתיקון צניחת כיפת הלדן. שיטת ה-ASC כוללת חיבור של רשת סינתטית בין כיפת הלדן לסקרום. קיימים נתונים מצוינים התומכים בשימוש ברשת סינתטית לתמיכה אפיקלית בתיקון בטני של צניחה אגנית. קיימים ארבעה מחקרים אקראיים מבוקרים המשווים ASC לתיקונים לדניים. מחקרים של Benson et al¹¹, Maher et al¹² ו-Lo and Wong¹³ השוו ASC עם vaginal sacrospinous ligament fixation, כאשר כל המחקרים האלה מראים תוצאות אנטומיות טובות יותר משמעותית עם ASC. ל-ASC נמצא גם יתרון על פני כריתת רחם לדנית עם תיקון דופן קדמי ואחורי של הנרתיק. Nygaard et al סקר 98 מחקרים אשר דיווחו תוצאות של ASC משנת 1966 עד 2004, ומצא

מדווחות רק בחלק מהמחקרים וברוב המקרים לא נעשה שימוש בשאלונים תקפים.

3. המידע בספרות אודות שימוש ברשתות סינתטיות בלתי נספגות הוא דל וברובו מורכב מסדרות רטרוספקטיביות קטנות עם מעקב קצר. הסדרות שונות זו מזו בסוג ובגודל השתלים, מיקום הקיבועים הלטרליים וסוג הקיבוע (תפרים לעומת הנחת רשת ללא מתח).

שלושת המדורים

ניתן לחלק את תיקוני רצפת האגן לשלושה מדורים אנטומיים: מדור קדמי הכולל תיקון ציסטוצלה, מדור אחורי הכולל תיקון רקטוצלה ומדור מרכזי או אפיקלי הכולל תיקון צניחת רחם או כיפת הנרתיק.

המדור הקדמי – פורסמו שלושה מחקרים רנדומליים מבוקרים המשווים תיקון קיר קדמי של הלדן עם וללא שימוש ברשת.

שיעורי הצלחה של 78-100 אחוז במעקב ממוצע של בין שישה חודשים לשלוש שנים¹⁴.

בניתוח ASC נעשה שימוש בחומרים שונים, כולל שתלים ביולוגיים וסינתטיים, עם שיעורי הצלחה וסיבוכים שונים. רשת פוליפרופילן נמצאה טובה יותר מ-cadaveric fascia lata שנה לאחר ניתוח, במחקר פרוספקטיבי אקראי (ריפוי אוביקטיבי 91 אחוז לעומת 68 אחוז, $P=0.007$)¹⁵. מספר רב של מחקרים נוספים תומכים בשימוש ברשת פוליפרופילן עם תוצאות אנטומיות טובות וסיבוכים מעטים.

סיבוכים של ASC – אחד הסיבוכים המדאיגים הוא ארוזיה של הרשת. בסקירות גדולות, שיעור הארוזיות נמצא בין 3.4 אחוזים לתשעה אחוזים, אם כי סוגי הרשתות וצורת קיבוען במחקרים אלה הם מגוונים מאוד. רוב המחקרים אשר בדקו שימוש ברשת סוג 1 מרווחים שיעורי ארוזיה נמוכים מאוד (0.5 אחוזים). יחד עם זאת, שימוש ברשת סוג 3 קשור בשיעור הארוזיות סביב שלושה אחוזים. סיבוכים נוספים כוללים אילוס וחסמת מעי דק (5.9 אחוזים). גורם הסיכון היחיד שנמצא קשור בהופעת אילוס הוא גיל מבוגר.

טכנולוגיות חדשות

למרות מעוט הנתונים, הולך ומתפשט שימוש בטכניקות זעיר-פולשניות לתיקון צניחה של איברי האגן, המערב שימוש בערכות להנחה לדנית של רשתות. ערכות אלו מאפשרות העברה עיוורת של מחטים דרך חתכים קטנים בעריה לתוך ischioanal fossa-obturator foramen-1 על מנת לסייע להנחת הרשת ללא מתח. המערכות הקיימות כיום כוללות Tunneller, Perigee IVS and Apogee, Avaulta ומערכת Prolift.

המערכת הראשונה שתוארה היא מערכת ה-Posterior IVS המשמשת לתיקון צניחה אפיקלית. שיעורי הצלחה שפורסמו במחקרים לא מבוקרים נעים בין 74 אחוז ל-98 אחוז במעקב של בין שבעה שבועות עד ארבע שנים וחצי. שיעור הארוזיות ללדן הוא 2.1 אחוזים עד 17 אחוז. כמו כן דווחו מקרים של פרפורציה וארוזיה של הרשת לחלחולת.

מערכת Perigee-Apogee משמשת לתיקון צניחה קדמית ואחורית. בסדרה יחידה שפורסמה בספרות מדווח שיעור הצלחה אנטומית של 93 אחוז, שיעור הארוזיות היה שלושה אחוזים, ללא סיבוכים משמעותיים נוספים¹⁶.

מערכת Prolift משמשת לתיקון קדמי ואחורי תוך שימוש ברשת פוליפרופילן מסוג 1. לאחרונה פורסמו מספר מחקרים לא מבוקרים שבדקו תוצאות של ניתוחי פרוליפט במעקב קצר טווח שנע בין חודשיים ל-19 חודשים. שיעורי

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

ההצלחה האנטומית נעו בין 6.8 אחוז ל-96 אחוז. כמו כן דווח על שיפור במדדי איכות חיים. יחד עם זאת, שיטת הפרוליפט אינה נטולת סיבוכים. שיעור הארוזיות לנרתיק נע בין שלושה אחוזים עד 17 אחוז באחד הדיווחים¹⁷. כמו כן דווח על פגיעה באיברים בכ-3.2 אחוזים ועל היווצרות המטומה בשני אחוזים מהמקרים. Lowman et al. דיווח על הופעה חדשה של דיספראוניה בכ-17 אחוז מהמקרים¹⁸. אי לכך, למרות התוצאות האנטומיות המעודדות של שיטה זו, דרושים מחקרים נוספים על מנת להסיק מסקנות ברורות לגבי יעילותה ובטיחותה.

נוכח התוצאות הסותרות בספרות על אודות יעילות ובטיחות השימוש ברשתות, פרסם לאחרונה Murphy מ-Society of Gynecologic Surgeons קורס מנחים לשימוש ברשתות¹⁹. לאחר סקירת ספרות סיסטמטית, המחבר הגיעה למסקנה ששימוש ברשתות סינתטיות בלתי נספגות במדור הקדמי יכול לשפר את התוצאות האנטומיות בהשוואה לתיקון סטנדרטי. יחד עם זאת, הסיבוכים האפשריים חייבים לבוא בחשבון ולהימסר למטופלות.

לסיכום, להפחתת שיעור הכשלונות יש חשיבות עליונה בניתוחי שיקום רצפת האגן. יחד עם זאת, דרושה הוכחה לכך שתוספת השתל אכן משפרת תוצאות אנטומיות ולפחות משמרת אם לא משפרת תפקוד של דרכי השתן, מעיים, תפקוד מיני ואת איכות החיים של המטופלות. הספרות העדכנית אינה ממלאת את הדרישות הללו.

בשעה שקיים הברל ברור בין החומרים הסינתטיים השונים, אף לא אחד מהם הוא מושלם. רוב המומחים בתחום בחוים ברשת מסוג 1 (macroporous monofilament) העשויה מפוליפרופילן. שימוש ברשתות סינתטיות בתיקוני ציסטוצלה יכול לשפר את התוצאות האנטומיות. שימוש ברשתות סינתטיות בצניחה של הקיר האחורי של הלדן הוא בעייתי יותר עקב הפרעות תפקודיות כגון דיספראוניה וכאבים. הבעייתיות נובעת גם עקב העדר הוכחות ברורות ליתרון בהשגת תוצאות אנטומיות.

ההחלטה על שימוש ברשת צריכה להתקבל על בסיס אישי, תוך הסבר של היתרונות והחסרונות למטופלת.

דרושים מחקרים פרוספקטיביים אקראיים עם מעקב ממושך על מנת להעריך את התוצאות האנטומיות והתפקודיות של התיקונים הלדניים המבוססים על שימוש ברשתות סינתטיות.

ד"ר ויקטוריה פקוסטיאן, רופאת נשים בכירה, מחלקת נשים ויולדות, בית החולים ברזילי

1. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 89:501-6.
2. Amid PK. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia*. 1997; 1: 15-21.
3. Hefni M, Yousri N, El-Toukhy T, et al. Morbidity associated with posterior intravaginal slingplasty for uterovaginal and vault prolapse. *Arch Gynecol Obstet*. 2007; 276: 499-504.
4. Marinkovic SP. Will hysterectomy at the time of sacrocolpopexy increase the rate of polypropylene mesh erosion? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008; 19: 199-203.
5. Stepanian AA, Miklos JR, Moore RD, et al. Risk of mesh extrusion and other mesh-related complications after laparoscopic sacral colpopexy with or without concurrent laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: experience of 402 patients. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15: 188-96.
6. Cundiff GW, Varner E, Visco AG et al. Risk factors for mesh/suture erosion following sacral colpopexy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 688. e 1-5.
7. Deffieux X, de Tayrac R, Huel C, et al. Vaginal mesh erosion after transvaginal repair of cystocele using Gynemesh or Gynemesh-Soft in 138 women: a comparative study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007; 18: 73-9.
8. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR, et al. Anterior colporrhaphy: a randomized trial of three surgical techniques. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185: 1299-1304.
9. Sand PK, Koduri S, Lobel RW, et al. Prospective randomized trial of polyglactin 910 mesh to prevent recurrence of cystoceles and rectoceles. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 1357-1362.
10. Hiltunen R, Nieminen K, Takala T et al. Low-weight Polypropylene mesh for

- anterior vaginal wall prolapse. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 455-462.
11. Benson JT, Lucente V, McClellan E. Vaginal versus abdominal reconstructive surgery for the treatment of pelvic support defects: a prospective randomized study with long-term outcome evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175: 1418-1421.
12. Maher CF, Qatawneh A, Dwyer PL, et al. Abdominal sacral colpopexy or vaginal sacrospinous colpopexy for vaginal vault prolapse: A prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:20-26.
13. Lo TS, Wang AC. Abdominal colposacropepy and sacrospinous ligament suspension for severe uterovaginal prolapse: a comparison. *J Gynecol Surg*. 1998;14: 59-64.
14. Nygaard IE, McCreery R, Brubaker L, et al. Abdominal sacrocolpopexy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol*. 2004; 104:805-823.
15. Culligan PJ, Blackwell L, Goldsmith LJ, et al. A randomized controlled trial comparing fascia lata and synthetic mesh for sacral colpopexy. *Obstet Gynecol*. 2005; 106:29-37.
16. Gauruder-Burmester A, Koutouzidou P, Rohne J, et al. Follow-up after polypropylene mesh repair of anterior and posterior compartments in patients with recurrent prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18: 1059-1064.
17. Pacquee S, Palit G, Jacquemyn Y. Complications and patient satisfaction after transobuturator anterior and/or posterior tension-free vaginal polypropylene mesh for pelvic organ prolapse. *Acta Obstet gynecol Scand*. 2008; 87: 972-4.
18. Lowman JK, Jones LA, Woodman PJ, et al. Does the Prolift system cause dyspareunia? *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 707.e 1-6.
19. Murphy M. Clinical Practice Guidelines on Vaginal Graft use from the Society of Gynecologic Surgeons. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(5): 1123-30.



לכל אחת הדליה שלה

לכ-41 אחוז מהנשים בגיל 50 יש בעיה ורידית. לכ-60 אחוז מהאוכלוסיה יש בעיית ורידים. האם מדובר בבעיה תפקודית או אסתטית ואיזה טיפול עדיף - ניתוח, לייזר או קצף לעומת טיפול שמרני

ד"ר סמי ניטצקי

ליות ורידים בגליים הן ביטוי לבעיה רפואית-תפקודית ולבעיה אסתטית הפוקדת כשליש מאוכלוסיית העולם¹ והשכיחות, מסתבר, עולה. דיווח של מוסדות הבריאות האמריקאיים, NIH, לשנת 2007 מצא כי בקרב 41 אחוז מהנשים בגיל 50 יש בעיה ורידית ולכ-60 אחוז מהאוכלוסיה יש בעיית ורידים².

דליות ורידים הטרידו את המין האנושי כבר לפני אלפי שנים והתיעוד ההיסטורי הראשון נמצא באקרופוליס שבאתונה, בצורת טבלת אבן מהמאה הרביעית לפני הספירה, המוקדשת לד"ר אמינוס (Aminos) היפוקרטס, אבי הרפואה, שהיה הראשון שקשר בין כיב ורידי (ulcus cruris) לבין דליות.

הוורידים בגליים סדורים בשלוש מערכות: המערכת העמוקה, המלווה את העורקים; המערכת השטחית, שמנקזת דם לתוך המערכת העמוקה, בעיקר במפשעה ובכרך; ומערכת של ורידים פרפורנטים, שמהלכם ניצב לציר הרגל. מאחר שהרגליים נמצאות מתחת ללב, הדם זורם בהן כביכול הפוך, מלמטה למעלה. משאבת שרירי השוק, הפועלת בצורה הפשוטה ביותר בעת הליכה, היא הדוחפת את הדם כלפי מעלה כנגד הגרביטציה. לאורכם של הוורידים, במרווחים של כעשרה ס"מ עד 15 ס"מ, נמצאים מסתמים חד כיווניים, המונעים מהדם לדלוף בחזרה (reflux). כאשר המסתמים תקינים, הדם זורם במערכת ללא כל בעיה. כאשר המסתמים אינם תקינים, זרימת הדם ללב ולריאות עדיין מתקיימת כסדרה, אך הדם דולף, ברגל, כלפי מטה ויוצר עודף דם ולחץ מקומי גדול יותר, שגורם להרחבת ולהתארכות הוורידים (venous hypertension). לאט לאט ובהדרגה מתבלטים הוורידים כלפי חוץ ודם דולף מתוך המערכת העמוקה אל השטחית. במשך הזמן, כתוצאה מהדליפה ההופכת להיות קבועה, המצב הולך ומחמיר. דליות ורידים הן הביטוי השכיח ביותר לאי ספיקה ורידית (דליות ורידים). מוצא השם דליות (Varices) הוא מיוונית ופירושו דמוי אשכול ענבים. הסיבות העיקריות לפגיעה במסתמים הן תורשה והריונות, או כפי שניסח זאת ויליאם אוסלר: "דליות הן תוצאה של בחירתנו הלא מוצלחת בסבא ובסבתא". סיבות נוספות הן טראומה מקומית, השמנת יתר או עמידה ממושכת בלי תנועה, מאמץ פיזי קשה או הליכה בנעלי עקב מחמירים. בנוסף, נמצא קשר גנטי בין דליות לבין כרומוזום 16q24 ווריאנט על הגן FOXO2.

תסמינים ותופעות

התלונות המתלוות לאי ספיקה ורידית הן: תחושת חום מקומי וגירוד ברגל, חוסר שקט של הרגליים, תחושת כבדות ועייפות (החולפות בהרמת הרגליים), נפחיות

וכאבים (בשל לחץ על עצבים סומטיים). התופעות הללו מחמירות בקיץ לעומת החורף, הן מחמירות בערב אחרי עמידה במשך כל היום ובזמן עמידה ממושכת ללא תנועה. אצל נשים הן מחמירות גם בימים הראשונים של המחזור.

חלק מהלוקים באי ספיקה ורידית פונה לרופא בשל חשש מהעמיד לבוא ובעיקר מפחד לא מבוסס מסכנת קטיעה. אצל 50 אחוז מהלוקים בדליות (אי ספיקה ורידית), במידה שלא יטופלו יפתחו בצקות, אקזמה, שקיעת המוסידרין בעור או דרמטיטיס. פחות מ-15 אחוז יפתחו סיבוכים של טרומבופלביטיס שטחית, דימום ובעיקר כיב ורידי (Ulcus cruris)^{3,4}.

עד לפני 15-20 שנה, האבחון היה מבוסס כמעט לחלוטין על הסתכלות של הרופא. כיום, האבחון מתבצע רק על ידי אולטרסאונד דופלקס, שבאמצעותו חייבים לאבחן ולמפות את כל הוורידים ברגל, התקינים והלא תקינים. באמצעות סריקת האולטרסאונד ניתן לאבחן אם והיכן נפגעו השסתומים בוורידים ולהציע את הטיפול המתאים בדיוק לאזור שבו יש בעיה.

קיימת קלאסיפיקציה בת 6 דרגות, של CEAP המגדירה את הדירוג הקליני ובו שש דרגות: דרגה 6 - החמורה ביותר, כיב פעיל. דרגה 5 - כיב לא פעיל. דרגה 4 - דליות גדולות. דרגה 1 - נימים^{5,4}.

טיפול

קיימות ארבע אפשרויות טיפוליות, האחת שמרנית (לא פולשנית) והיתר פולשניות: ניתוח, טיפול בלייזר וטיפול בהזרקת קצף.

טיפול שמרני (לא ניתוחי) - כולל הליכה מרובה להפעלת משאבת שרירי השוקיים. ההמלצה החשובה ביותר היא להימנע מעמידה ומשיבה ממושכת ללא תנועה. אם עומדים במקום אחד, יש להעביר משקל מרגל לרגל או ללכת במקום כדי להפעיל את שרירי השוק. אם יושבים זמן רב, למשל ליד מחשב, צריך להפעיל את הרגליים כמו דוושות, בדומה לדרך שבה היו מפעילים בעבר את מכונות התפירה הישנות. בנוסף, יש לגרוב גרביים אלסטיים המונעים סיבוכים והחמרה של המצב ומקלים על תופעת הבצקת.

יתרונות הטיפול: פשוט, זמין לכולם ומונע סיבוכים. אין כישלון. הנכשל הוא המטופל המפסיק לגרוב גרביים אלסטיים.

חסרונות הטיפול: הוא איננו מטפל בשורש הבעיה ואינו משנה את המצב, וכמובן, לא נוה לגרוב גרב אלסטי בקיץ החם⁶.

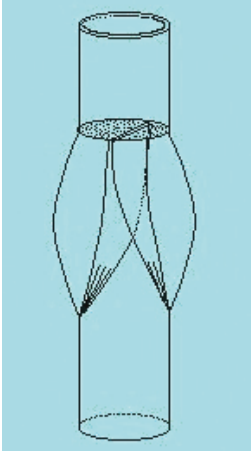
טיפולים פולשניים - המשותף לשלושת הטיפולים הפולשניים הוא הניסיון למנוע זרימת דם דרך מסתמים שאינם תקינים, על ידי כך שמבטלים את

תמונה 1



תבליט אבן שנמצא באקרופוליס ועליו תורה לד"ר אמינוס. על התבליט נראה וריד דלילית

תמונה 2



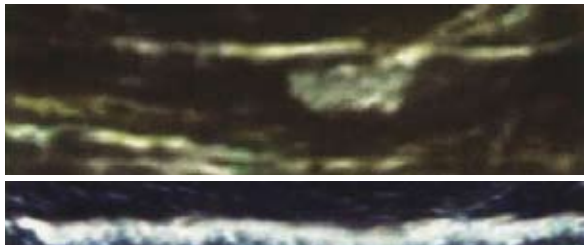
מסתם (הודו-צנפי) של מערכת הוורידים הנאפשר וזימת דם רק כלפי מעלה ומנוע דליפה כלפי מטה

תמונה 3



שליב הטיפול בגלי רדיו. משמאל לימין: האלקטרודה הביפולארית מובאת למקומה באזור הצמות הספט-פמורלי, נפתחת, נמשכת לאחור ומשאירה אחריה וריד מסוך שדפנו הפממית הרוסה

תמונה 4



טיפול בחורקת קצף. בחלק העליון, על מסך הדופלקס, נראה קצה המחט בתוך הווריד ומעט קצף מתחיל לצאת לחלל הווריד (קוטר הווריד שני הפסים הלבנים לכל אורך המסך). בחלק התחתון, על מסך הדופלקס, הקצף ממלא את חלל הווריד לכל אורך המסך. חשוב לשים לב שהווריד התסוך. כעת דפנותיו הן למעשה בקוטר הקצף לעומת קוטר הוריד פי שלושה במסך שמועל (הפסים הלבנים)

תמונה 5



משמאל דליה גדולת. בשולף הווריד ה-antero lateral, אלה ורידים קשים מאוד לניתוח. בשל הפיתולים הרבים (אין ציר ישר כמו סודי הספון הארוך), לא ניתן להעביר בהם סטרפר או לחלופין סוב ליוז או אלקטודה לטיפול בגלי רדיו ולכן קצה צורך במספר רב של חתכים סדגל. התמונה מימין מדגימה את גמר הטיפול לאחר חורקת קצף

המערכת השטחית ומזרימים את כל הדם ברגל דרך המערכת העמוקה. ניתן לעשות זאת ולהמשיך לתפקד, כי המערכת השטחית היא מעין מערכת דורבית. הווריד "הספון הארוך" (השורש הווריד הקדמי במערכת השטחית) הוא בדיוק הווריד שבו משתמשים למעקפים בלב ולמעקפים עורקיים ברגליים במחלה עורקית חסימתית. אולם, כדי להיות על הצד הבטוח לפני שמבצעים טיפול פולשני, חייבים לבצע בדיקת אולטרסאונד דופלקס לכל אורך הרגל ולבחון את כל המערכת הוורידית, הן השטחית והן העמוקה. זאת, כדי לאבחן שהמערכת העמוקה תקינה לחלוטין ולבדוק איזה חלק של המערכת השטחית אינו תקין. במקרה שבו המערכת העמוקה אינה תקינה (פחות מחמישה אחוזים מהאוכלוסיה), אסור לבצע אף לא אחד מהטיפולים הפולשניים המתוארים להלן.

ראוי לציין שבכל הטיפולים הפולשניים (ניתוח, לייזר וקצף) תיתכן פגיעה במערכת העמוקה בשיעור של עד שני אחוזים מהמקרים.

ניתוח – הטיפול הוותיק ביותר המבוצע כבר 103 שנה (Keller) הוא גם הטיפול הפולשני ביותר ומבוצע בהרדמה כללית או אפידורלית. לניתוח שלוש מטרות: א. סילוק הדליות ולמעשה ביטול ה-Reflux ויתר הלחץ הווריד. ב. תחלואה ורמת הישנות נמוכות ותוצאה קוסמטית משביעת רצון.⁷

הניתוח מתבצע על ידי חתך באזור המפשעה וחתך נוסף באזור הברך. תולשים את הווריד הספון הארוך על ידי תיל מיוחד (Striper). בשוק מוסיפים חתכים קטנים באזור של צבר דליות ותולשים מקומית גם אותן (Avulsion). הניתוח אורך כשעתיים.

יתרונות השיטה הם טיפול בשרות הבעיה ומניעת חלק ניכר מסיבוכי הדליות. הטיפול הוא מהיר ביותר ואם מסבירים למטופל/ת היטב לפני הניתוח מהו הצפי לעתיד, הם יהיו שבעי רצון. חסרונות הטיפול טמונים בשיטה המחייבת הרדמה כללית או אפידורלית, לא מומלץ לבצע ניתוח במקביל בשתי הרגליים וקצב ההחלמה הוא איטי. לאחר הניתוח יש לשכב בבית עם רגל חבושה וניתכן בצקת ופגיעה עצבית. כמו כן, הוורידים חוזרים, כאילו גדלים מחדש, בשיעור של כ-50 אחוז לאחר חמש שנים. שיעורי הישנות גבוהים מאוד תוארו בנשים צעירות שהורו לאחר הניתוח. שיטת טיפול זו אינה מתאימה לגיל מאוד מבוגר בשל הצורך בהרדמה.

הסיבה להישנות הדליות היא מפאת אי טיפול בענפים נוספים שאינם תקינים ואי קשירת ענפי הווריד הספון הארוך לכל אורך הרגל. הגישה הניתוחית לענפים אלה תותיר את הרגל בצורה מאוד לא אסתטית ולכן כפשרה מעדיפים הישנות על פני צילוק מוגבר ורב. אבל שיעור ההישנות הגבוה אינו אינדיקציה לכשלון הניתוח כיוון שהמטרה העיקרית היא מניעת סיבוכים ולא אסתטיקה.

קיימות טכניקות ניתוחיות מעט שונות לבעיות ייחודיות לאורך הרגל, כמו אי ספיקה של פרפורנטים, אך אלו אינן בשימוש נרחב.

טיפול בלייזר (או גלי רדיו) – בשיטת טיפול זו מבצעים חתך באזור הברך, חושפים את הווריד הספון הארוך ולתוכו משחילים את הסיב האופטי של הלייזר (או האלקטרודות המופעלות על ידי גלי רדיו). החימום הפנימי גורם לכיווץ הווריד ולדנטורציה של החלבונים בדופנו. כיווץ הווריד והנוק לדופן מפחיתים את הסיכוי לרקנליזציה וזרימת דם מחדש בחלל הווריד. הפעולה מבוצעת לאחר הרדמה מקומית (הוצרת מעין מחסום חום) בירך שמטרתה בעיקר להרחיק את הווריד מהעור כדי למנוע כוויה. לאחר מכן, מפעילים את הלייזר (או הגנרטור הבי-פולארי של גלי הרדיו) שבעזרת האנרגיה שלו שורף את הווריד. הסיב, שקצהו ממוקם באזור החיבור הספט-פמורלי על ידי דופלקס, נמשך לכיוון הברך בקצב של כשלושה ס"מ לדקה, עד שהוא מוצא מאזור החתך בברך. הווריד נשאר צר ומכווץ ברגל אך אין בו וזימת דם^{8,9}. סיב הלייזר החדיריים (1320 nm) הם בעלי עוצמות חום נמוכות יותר ואילו מכשירי גלי הרדיו החדיריים מאפשרים פעולה מהירה יותר. ענפים קטנים ודליות בשוק מסולקים, בשתי השיטות, בחתך-דקירה ותלישה על ידי מסרגה (או וו) תחת הרדמה מקומית.

יתרונות השיטה הם שאין צורך בהרדמה כללית או אפידורלית (רק מקומית עמוקה), הטיפול ניתן לביצוע במקביל בשתי הרגליים, זמן ההחלמה קצר ובתוך יומיים-שלושה כבר ניתן ללכת. התוצאות אפילו יותר טובות מאשר בניתוח¹⁰.

חסרונות השיטה הם קושי מסוים בטיפול בשוק ובאזור הקרסול, שם קיים סיכון לכוויה בעור או לפגיעה בעצבים. תופעות הלוואי הן שעלול להישאר פס בצבע חום לאורך הרגל, שנעלם בתוך כמה חודשים. תיתכן המטומה, בצקת וכאב מקומי. חיסרון נוסף ומהותי הוא שהטיפול לא ניתן לביצוע לאחר ניתוח.

תמונה 6



שרידי הצבע החום לאחר כיווץ הווריד. זו הדיסקולורציה המופיעה לאחר טיפול ונעלמת בתוך שישה עד תשעה חודשים ב-90 אחוז מהמטופלים. במעט המקרים היא מתרת אך בצבע הרבה פחות סהר ובמובן פחות סלילת

תמונה 7



ממין: דליזת מאחור בגב (קשות לטיפול בניתוח, לייזר או גלי רדיו). משמאל: לאחר טיפול בקצף. אין צבע שארי

תמונה 8



כמו בתמונה 5 עם שרידי דיסקולורציה

תמונה 9



כמו תמונה 5, ללא שרידי דיסקולורציה

טיפול בקצף (הזרקת קצף מונחית דופלקס) - שיטת ביצוע זו מבוססת על תרופה, פולידוקאנול (סקלרוזין), באירופה וסטנדרט בארצות הברית, המסוגלת להרוס את הדופן הפנימי של הווריד ולסתום אותו כדי שלא יזרום בו דם. מהתרופה (למעשה דטרזנט) יוצרים קצף סמיך הדוחה את הדם ומאפשר זמן פעילות ארוך יותר על דופן הווריד מבלי שהתרופה תימחל ותישטף בדם. ההזרקה מבוצעת רק תחת אולטרסאונד, הקצף מוזרק לשורשים בעומק ולא לוורידים הנראים לעין, משם הוא מתפשט בווריד¹¹. זה איננו הטיפול האסתטי להזרקת נימים המוכר כבר שנים רבות. הקצף מוכן על ידי ערבוב התרופה עם אוויר (דרך ברוז תלת כיווני) והוא אחיד, סטרילי ובכל מיקרו-בועית קיים הריכוז ההתחלתי שנבחר. בריכוזים ובנפחים שונים ניתן לטפל בכל הוורידים¹².

הטיפול הוא ארוך יחסית ומתבצע, בממוצע, במשך חמש פגישות, עם מרווח של כחודש בין פגישה לפגישה. ניתן לטפל בכל הוורידים כולל ספנה, ענפיה והפרפורנטים. זה הטיפול היחיד שניתן לבצע גם אחרי כשלון טיפולי בניתוח או לאחר טיפול בלייזר או גלי רדיו, נחשב לטיפול זול, אמין וניתן לחזור עליו (אם יש צורך) בהצלחה.

הוריות נגד לטיפול הן רגישות לחומר המקצף, היריון והנקה, מחלה עורקית חסימתית וכן חוסר יכולת ללכת^{14,13}.

יתרונות השיטה הם שאין צורך בהרדמה ואין חתכים בכלל. אפשר לבצע במקביל בשתי הרגליים וניתן להגיע לכל הוורידים וענפיהם, גם לכאלה שלא ניתן להגיע אליהם בניתוח או בלייזר. ניתן לשלב גם טיפול אסתטי בשל מספר הפגישות ולא כמו בשאר הטיפולים הפולשניים, שמתבצעים בפגישה אחת. חסרונות השיטה טמונים במשך זמן הטיפול: זהו הטיפול האיטי ביותר (כחצי שנה). חיסרון נוסף הוא הופעת צבע (חום) המופיע בעור ונעלם לאחר מספר חודשים. הגושים הגדולים של הוורידים הופכים לקשים כאב ועלולים להכאיב (בסופו של דבר הם נעלמים) ובנוסף קיימת אפשרות לתחושת כאב אחרי הטיפול הראשון. לסיכום, מאחר שלכל טיפול יש יתרונות וחסרונות, המטופל צריך לבחור את הטיפול שמתאים לו ביותר. הרופא המטפל חייב להיות מעודכן בכל השיטות ולהסביר היטב את היתרונות והחסרונות של כל שיטה. הטיפולים החדשניים מבוצעים כיום במכוני פרטיים בלבד. במסגרת קופת החולים ניתן לבצע ניתוח או השתתפות ברכישת גרביים אלסטיים לטיפול הלא פולשני.

ד"ר סמי ניטצקי, מנהל היחידה לכירורגיה של כלי דם פריפריים, המחלקה לכירורגיה של כלי דם והשתלות, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. J Epidemiol Community Health 1999;53:149-153.
2. NHIS 2007.
3. Nicolaides AN. Investigation of chronic venous insufficiency: a consensus statement. Circulation 2000;102:E126-133.
4. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. J Vasc Surg 1995;21:635-645.
5. Rutherford RB, Padberg FT, Comorota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. J Vasc Surg 2000;31:1307-1312.
6. Goldman MP. Conservative therapy for venous disease. In: Fronek HS, ed. The fundamentals of phlebology: Venous disease for Clinicians. American College of Phlebology 2004:67-74.
7. Bergan JJ. Surgical procedures for varicose veins: axial stripping and stab avulsion. In: Bergan JJ, Kistner RL, eds. Atlas of venous surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1992:61.
8. Min RJ, Khilnani NM. Endovascular laser ablation of varicose veins. J Cardiovasc Surg 2005;46:395-405.
9. Morrison N. Saphenous ablation: what are the choices laser or RF energy. Semin Vasc Surg 2005;18:15-18.
10. Lurie F, Creton D, Eklof B. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in selected patient population (EVOLVE Study). J Vasc Surg 2003;38:207-214.
11. Cabrera G Jr, Cabrera-Garcia O, Gracia-Olmedo Domingues MA. Elargissement des limites de la sclerotherapie nouveaux produits sclerosants. Phlebologie 1997;50:181-188.
12. Tessari L. Nouvelle technique d'obtention de la sclero-mousse. Phlebologie 2000;53:129.
13. Guex JJ. Foam sclerotherapy: an overview of use for primary venous insufficiency. Semin Vasc Surg 2005;18:25-29.
14. Breu FX, Guggenbichler S. European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy. April 4-6, 2003. Tegernsee, Germany. Dermatol Surg 2004;30:709-717.

פולימורפיזם של CYP1B1 לא מעלה סיכון להתפתחות סרטן השד בלבנות

CYP1B1 הוא אנזים מפתח שמעורב במטבוליזם של אסטרוגן ועלול לקחת חלק בהתפתחות והתקדמות סרטן השד. מחקר בקרה חדש שפורסם ב-Epidemiology Biomarkers & Prevention בדק את הקשר בין הסיכון לסרטן השד לבין פולימורפיזם של נוקלאוטיד בודד בגן CYP1B1. אנליזות במחקר התבססו על 1,655 מקרים של סרטן השד ועל 1,470 נבדקות ביקורת, כולן לבנות.

על פי תוצאות המחקר, מתוך 8 הפלוטיפים שנבדקו, אחד (rs9341266) נמצא עם סיכון מוגבר לסרטן השד ($P_{trend} = 0.021$), למרות שקשר זה לא נשאר מובהק לאחר אנליזות סטטיסטיות נוספות. לדברי החוקרים, נמצאה השפעה מובהקת של הפלוטיפ ($P_{global} = 0.015$), עם שני קשרים מובהקים עבור 2 הפלוטיפים לא שכיחים אשר מהווים ארבעה אחוזים מהביקורות.

על פי תוצאות אלו ניתן להסיק כי שונות גנטית ב-CYP1B1 היא בעלת השפעה מינורית על רגישות לסרטן השד בקרב נשים לבנות.

מקור: Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention

BMI נמוך בקרב נשים עם הפרעות אכילה קשור בירידה בליבידו והימנעות מיחסי מין

מחקר חדש שפורסם ב-International Journal of Eating Disorders בדק את התפקוד המיני בקרב 242 נשים עם הפרעות אכילה. במסגרת המחקר הנשים תושאלו לגבי אינטימיות, ליבידו, חדרה מינית, מצב בן הזוג ויחסי מין.

על פי תוצאות המחקר, הממצאים השכיחים היו יחסי מין (55.3 אחוז), קיום בן זוג (52.7 אחוז), ירידה בחשק המיני (66.9 אחוז) ועלייה בחדרה מינית (59.2 אחוז).

בנוסף נמצא כי נשים עם אנוורקסיה נרבוזה מסוג מגביל (restricting) ומסוג מטוהר (purging) נמצאו עם שכיחות גבוהה יותר של ירידה בחשק מיני לעומת נשים עם בולימיה נרבוזה והפרעות אכילה לא מוגדרות (eating disorder not otherwise specified), באחוזים של: 75, 47.6, 39, 45.4, בהתאמה.

העדר יחסי מין נמצא קשור עם BMI נמוך יותר במהלך החיים וגיל מוקדם יותר של הופעת הפרעת האכילה; אובדן ליבידו עם BMI נמוך יותר במהלך החיים, מודעות אינטרוצפטיבית וחדרה, וחדרה מינית עם BMI נמוך יותר במהלך החיים. פגיעה בתפקוד מיני היתה גבוהה יותר בקרב נשים עם הפרעות אכילה לעומת מדגם נורמלי של נשים.

לאור תוצאות אלו, פגיעה בתפקוד מיני שכיחה בקרב נשים עם הפרעות אכילה. BMI נמוך קשור עם ירידה בליבידו, חדרה מינית והימנעות מיחסי מין.

מקור: International Journal of Eating Disorders

קליניקה לעומת MRI ככלי לקביעת שלב וחומרת צניחת איברי אגן בנשים

מחקר רטרוספקטיבי חדש שפורסם ב-International Urogynecology Journal השווה בין קווי הייחוס של PCL: MRI (pubococcygeal line) לעומת MPL (midpubic line) בקביעת שלב צניחת איברי אגן.

במחקר השתתפו נשים עם תלונות שקשורות ברצפת האגן שעברו MRI דינאמי בתקופה שבין ינואר 2004 לאפריל 2007. שני רדיווגים קבעו שיפוע ב-MRI עבור כל אחד מחלקי האגן (קדמי, אפיקלי, אחורי) לפי המקובל, בעזרת קווי ייחוס PCL ו-MPL. בשלב הבא תוצאות הרדיווגים הושוּוּ מבחינת קביעת שלב (staging) צניחת איברי אגן לפי הקליניקה לעומת קביעת שלב לפי הממצאים ב-MRI.

על פי תוצאות המחקר, 20 מטופלות נכללו. הסכמה בין קביעת שלב קליני לבין PCL staging היתה טובה בחלק הקדמי ($\kappa = 0.29$) אך לא בחלק האפיקלי ($\kappa = 0.03$) והאחורי ($\kappa = 0.08$). הסכמה בין קביעת שלב קליני לבין MPL staging היתה טובה בכל חלקי האגן: קדמי ($\kappa = 0.37$), אפיקלי ($\kappa = 0.31$), ואחורי ($\kappa = 0.25$).

לאור תוצאות אלו, קביעת שלב צניחת איברי אגן לפי ממצאים קליניים נמצאה בשיעור התאמה גבוה יותר ל-MPL משאר ל-PCL. אולם, אף אחד מקווי הייחוס לא נמצא בהתאמה מספיק טובה.

מקור: International Urogynecology Journal, in press

fesoterodine הוא טיפול יעיל ונסבל בנשים עם שלפוחית שתן רגיזה

מחקר חדש שפורסם ב-International Urogynecology Journal בדק את יעילות וסבילות fesoterodine בטיפול של נשים עם שלפוחית שתן רגיזה (overactive bladder, OAB).

במסגרת המחקר נכללו 1,548 נשים אשר חולקו רנדומלית לטיפול בפלצבו, 4 או 8 מ"ג fesoterodine, או 4 מ"ג tolterodine בשחרור ממושך, למשך 12 שבועות. נשים אשר השתתפו במחקר נתבקשו למלא יומן שלפוחית של שלושה ימים בתחילת המחקר, ובשבועות 2 ו-12 למחקר. בנוסף, הנשים נתבקשו לענות על שאלות בנוגע לתגובה לטיפול.

על פי תוצאות המחקר, בשבועות 2 ו-12 למחקר, בהשוואה לפלצבו, כל קבוצות הטיפול נמצאו עם שיפור משמעותי בחמשת המשתנים שנבדקו ביומן השלפוחית ובשיעורי התגובה לטיפול. בנוסף, 8 מ"ג fesoterodine נמצא יעיל מטיפול ב-4 מ"ג fesoterodine או 4 מ"ג tolterodine מבחינת שיפור אפיזודות אי נקטטה של דחפיות, ועלייה במספר הימים ללא אי נקטת שתן במהלך השבוע. תופעות הלוואי השכיחות שדווחו היו יובש בפה ועצירות, בדרגה קלה או בינונית. על פי תוצאות אלו, fesoterodine הוא טיפול יעיל ונסבל בנשים עם OAB.

מקור: International Urogynecology Journal, in press