

גינקולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא גינקולוגיה | אוקטובר - נובמבר 09 | גיליון מס' 10

A Publication of The MEDICAL Group

האטה בגדילה תוך רחמית

מורכבות האטיולוגיה וחשיבות הזיהוי

34

פרוביוטיקה

טיפול בדלקת חיידקית של הלדן

10

שינוור פריון

השיטות להערכת רזרבה שחלתית
והטיפול לשינוור פריון

28

פגים

הטיפול במוגזיום להורדת
שיעור תסמונת שיתוק המוחין

40



קוראים יקרים,



גיליון זה של מדיסין נשים משקף את מורכבותה של רפואת הנשים, המצריכה חלוקה לתת התמחויות, כגון: בעיות פריון, מערכת המין והשתן, מיילדות, רפואת האם והעובר, אולטרסאונד, גינקולוגיה אונקולוגית, גיל המעבר ועוד. לכן, קידום רפואת הנשים, תוך עשיית שימוש במיטב הידע, הטכניקה והציוד העדכניים, הטמעת טכנולוגיות חדשות, הכשרת רופאים וביצוע מחקרים בסיסיים וקליניים, עומדים לנגד עינינו ומהווים בסופו של דבר מענה מיטבי ומקצועי למטופלות.

לצד המזור שמביאה איתה קידמת הרפואה, עולות ומתעוררות סוגיות רפואיות לא פשוטות, ובחברת זו תוכלו להיכנס לעובי הקורה בדיון בשני נושאים "חמים": ד"ר בר חוזר וקורא להתייחס לסכנות שבמתן הטיפול ההורמונלי לנשים בגיל המעבר בפרופורציה הנכונה. הוא מצר על כך כי הציבור עדיין מוזן מהתקשורת שבגינה הטיפול ההורמונלי נתפש כיום כמיותר ותסמיני גיל המעבר נחשבים למטרד שניתן לחיות איתו. הוא אינו מבטל את הסיכון המסוים שבנטילת טיפול הורמונלי, אלא מבקש לחדד את יחס התועלת-סיכון שיש בטיפול זה אל מול תוצאות המחקרים שזרעו בהלה בקרב ציבור הרופאים והנשים גם יחד.

סוגיה אחרת מעלה פרופ' בלר והיא הבעייתיות העולה מזמינות החיסון נגד סרטן צוואר הרחם לציבור הרחב. פרופ' בלר מציין כי עד כה לא נמצאה הוכחה מדעית מבוססת לפיה שני החיסונים הקיימים בשוק אכן מונעים את התפתחות הסרטן, אלא רק את השלבים הטרנס סרטניים ובקבוצת נשים ייחודית בלבד, ומעלה נקודות נוספות חשובות הנוגעות לאחריותנו כרופאים לתת את הטיפול המיטבי וההכרחי בלבד.

בתחום מערכת המין והשתן תוכלו לקרוא שני מאמרים מעניינים, האחד של פרופ' זיידמן, העוסק בשימוש בתכשירים פרוביוטיים דמויי לקטובצילים לטיפול באחת התופעות השכיחות בנשים, דלקת חידקית של הלדן, והשני של פרופ' רוז, העוסק בזיהום החיידקי הנפוץ ביותר בנשים, זיהום בדרכי השתן, אך הזרקור מופנה הפעם לתופעה בנשים קשירות. בתחום הפריון תוכלו לקרוא על השיטות להערכת רזרבה שחלתית ועל טיפולים לשימור פריון, במאמר שכתבו העמיתים ד"ר כהן, פרופ' עמית וד"ר פואד עזאם. לבסוף, בפרק המסכם חוברת זו ועוסק ברפואת האם והעובר, מעריכים פרופ' קופרמינץ וד"ר שיפטר את רמות הסכנה מחשיפה לקרינה בהריון ומביאים כלים להגנה על העובר; פרופ' בר ופרופ' גולן מציעים גם הם כלים ומודרי הערכה לזיהוי האטה בגדילה תוך רחמית; ד"ר פרליץ ופרופ' בן עמי ממליצים על טיפול במגנזיום סולפאט במקרים של לידה מוקדמת לפני שבוע 34 וזאת כדי להפחית את הסיכון להופעת תסמונת שיתוק המוחין לאחר הלידה, ואחרונה חביבה, ד"ר שנער, מתארת כיצד יש לנהל את לידתו של התאום השני.

כולי תקווה כי תמצאו בחוברת זו כלים יעילים לעבודתכם.

בברכה,

פרופ' יוסי לסינג, עורך מדעי

מונהל בית החולים לילודות ליס

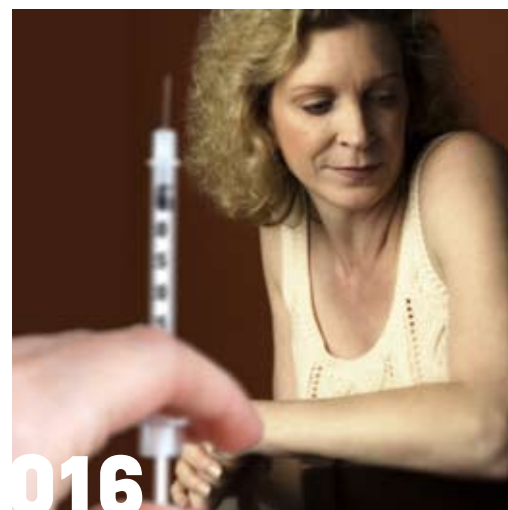
מרכז רפואי תל אביב

עורכת: אסתר קטן **עורך מדעי:** פרופ' יוסי לסינג **עיצוב גרפי:** רונן סאס **משתתפים:** עו"ד אברהם אלטלף, פרופ' עוזי בלר, פרופ' דניאל זיידמן, פרופ' ראול רוז, ד"ר עמוס בר, ד"ר שרי טל, ד"ר יוני כהן, פרופ' עמי עמית, פרופ' יוסף לסינג, ד"ר פואד עזאם, פרופ' מיכאל קופרמינץ, ד"ר דן שיפטר, פרופ' קובי בר, פרופ' אברהם גולן, ד"ר יורי פרליץ, פרופ' משה בן עמי, ד"ר שירי שנער **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** רותית בואנו **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מנהלת הפקה:** מני ליצי **מחלקת כנסים:** תמר בקר, טלי פיינרשטיין **מערכת:** פרום 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 מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין 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 במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. **אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך**

כלל כתובת לפקס: 03-6493667 **ט.ל.נ.**

- 006 חדשות ראשונות**
- 007 חוק ומשפט | עו"ד אברהם אלטלף**
פונדקאות בראי החוק
- 008 החיסון נגד סרטן צוואר הרחם - אמיתות, תקוות ואשליות | פרופ' עוזי בלר**
נתונים מחקריים וסוגיות עקב זמינות החיסון לקהל הרחב
- 010 פרוביוטיקה לטיפול בדלקת חידקית של הלדן | פרופ' דניאל זיידמן**
השימוש בתכשירים פרוביוטיים דמויי לקטובצילים בגינקולוגיה
- 013 זיהומים בדרכי השתן בנשים לאחר חידלון הווסת | פרופ' רואל רו**
סקירת מחקרים אפידמיולוגיים על גורמי הסיכון לנזקחות חיידקים בשתן בנשים קשישות
- 016 סטטיסטיקה והסיכון שבטיפול ההורמונלי בגיל המעבר | ד"ר עמוס בר**
טיפול הורמונלי ומניעת מחלות, בחינה מחודשת של המחקרים והסיכון התקשורתי
- 022 אוסטיאופורוזיס בנשים לאחר גיל המעבר | ד"ר שרי טל**
הערכה, טיפול והכרת היתרונות והחסרונות של התרופות השונות
- 028 שימור פריון. עבר, הווה ועתיד | ד"ר יוני כהן, פרופ' עמי עמית, פרופ' יוסף לסינג,**
ד"ר פואד עזאם
השיטות להערכת רזרבה שחלתית ועל טיפולים מוכחים ושאינם מוכחים לשימור פריון
- 032 חשיפה לקרינה בהריון | פרופ' מיכאל קופרמניץ, ד"ר דן שיפטר**
עד כמה מסוכנת חשיפה לקרינה בהריון ומה הם הכלים להגנה על העובר
- 034 האטה בגדילה תוך רחמית - מה חדש? | פרופ' קובי בר, פרופ' אברהם גולן**
IUGR (Intrauterine Growth Restriction), מורכבות האטיולוגיה וחשיבות הזיהוי
- 040 האם ניתן למנוע הופעת שיתוק מוחין בפגים | ד"ר יורי פרליץ, פרופ' משה בן עמי**
הטיפול במגמיום להורדת שיעור תסמונת שיתוק המוחין ביילודים פגים
- 042 ניהול הלידה של התאום השני | ד"ר שירי שנער**
העורמים בבחירת צורת הילוד לתאום השני וחשיבות אופן ניהול הלידה
- 046 מחקרים אחרונים**



מרכז סימולציה חדש בתחום המיילדות בבית החולים מאיר

בשנים האחרונות הפכו בדיקות האולטרסאונד לכלי אבחון עיקרי בתחום המיילדות. בקרב הנשים ההרות נתפש אבחון האולטרסאונד ככזה המסוגל לבצע זיהוי של מרבית הפתולוגיות המולדות. אחד האתגרים הקיימים בעולם הרפואה הוא למצוא את הדרך שבה ניתן לאמן בצורה איכותית את העוסקים בתחום וזאת תוך שימוש בתכנים ובכלים שיאפשרו לדמות מצבי אמת, לשמור על בטיחות המטופלת ועל איכות הטיפול הרפואי הניתן לה. צוות רב מקצועי של שירותי בריאות כללית, בראשותו של פרופ' רוני טפר, מנהל יחידת האולטרסאונד במחלקת נשים ויולדות במרכז הרפואי מאיר, היה הראשון שנתרם למשימה להקמתו של סימולטק – מרכז סימולציה המתמודד עם כל המורכבות הרבה הכרוכה בבדיקות אולטרסאונד. פרופ' טפר, לשעבר טייס קרב בחיל האוויר, גדל והתחנך במרכזי סימולציה תעופתיים וכמי שעוסק שנים רבות בפיתוח ובהמצאות בתחום רפואת הנשים, פיתח את מרכז הסימולציה המיילדותי.

לדבריו, "ישראל ידועה כמעצמה עולמית במעקב הריון. ההיקף, האיכות ומספר בדיקות ההדמיה בתחום המיילדות הנועשות בישראל לאישה ההרה הם מהגבוהים בעולם. הדרישה להתמקצעות בתחום האולטרסאונד והמחויבות להפחתת טעויות אנוש הובילו לפיתוח כלי סימולציה רפואית. היתרון הגדול בסימולציה רפואית הוא היכולת לחוות מצבים מציאותיים מבלי לחשוף את המטופלות לסכנות. כמו כן, מאפשרת הסימולציה הכשרה או אימון במגוון של מצבים קליניים, אמצעים טכנולוגיים מתקדמים וסביבה תואמת מציאות, שמציגים בפני המתאמן את חזקתיו וחולשותיו".

הצוותים שיתאמנו בסימולטק יתנסו במגוון תרחישים, החל מלקיחת תמונת מצב רפואית מהמטופלת, דרך תפעול מכשור ההדמיה, שיטות אבחון, מימוש הידע הרפואי ועד לשלב סיכום הבדיקה. לצד האימון על הסימולטור, המתאמנים פוגשים צוות שחקניות המגלמות נשים הרות (למעט הבטן וללא בדיקה פיזית) ממגזרים שונים באוכלוסייה, במצבים קליניים שונים, ביניהם ליקויים שונים בהתפתחות ההריון והעובר. השחקניות מדמות לרופאים המתאמנים נושאים בתחום התקשורת הבין-אישי: הסבר מקצועי ואמפתי על התפתחות בלתי תקינה של ההריון ודרכי ההתמודדות העומדות בפניהן, תקשורת בעת בדיקת מטופלות שאינן דוברות עברית, התמודדות עם התנגדות לקבלת טיפול ולהפך, התמודדות עם מטופלות שדורשות בדיקות רבות שלא לצורך, ועוד. באמצעות טכנולוגיות שפותחו במרכז, מבוצעות הדרכות ורענון של נהלים ובדיקות שגרתיות בעזרת אולטרסאונד במהלך הריון. התרחישים מתועדים במלואם בעזרת תצפיות הכוללות מערכות מולטימדיה משוכללות.

בכל יום אימון, יתנסה המתאמן במספר אירועים קליניים ובין-אישיים. הרופא המתאמן מקבל משוב לאחר כל התנסות ולומד על חזקתיו וחולשותיו בכל ההיבטים: התנהגותי, מקצועי ותפעולי. בסיום יום האימון הרופא מקבל המלצות וכלים לשיפור יכולותיו ומקבל שיקוף של ביצועיו הן מהשחקנית בכל הקשור לתקשורת הבין-אישית והן משוב על סמך תצפיות ועיבוד ממוחשב המנתח את ביצועיו, וכל זאת תוך שמירה על פרטיותו.

מרכז ללידה טבעית חדש בהדסה עין כרם

מרכז ללידה טבעית, ראשון מסוגו באזור ירושלים, נפתח בבית החולים הדסה עין כרם. המרכז מציע לילדות ליווי אישי של מיילדת לקראת הלידה ובמהלכה והתמודדות עם הכאב בשיטות אלטרנטיביות. המרכז מיועד לנשים בהריון בסיכון נמוך המבקשות ללדת לידה טבעית בהתערבות רפואית מינימלית. האישה והמיילדת מתכננות יחד את הלידה, קובעות את סוג התמיכה והטיפול הרצוי והמתאים לאישה באופן אישי.

מרפאה למוניעת לידות מוקדמות נפתחה במרכז הרפואי תל אביב

בבית החולים לים לילדות נפתחה לאחרונה מרפאה ייחודית מסוגה בארץ, מרפאה למוניעת לידות מוקדמות. נשים המטופלות במסגרת המרפאה עוברות בדיקה פשוטה (פיברונקטין) שיכולה לנבא בוודאות גבוהה ביותר התרחשות לידה מוקדמת בטווח של שבועיים.

הסיכון לסיכוכי פגות אצל היילוד עולה ככל שגיל ההריון בלידה נמוך יותר, ועל כן קיימת חשיבות רבה למוניעת לידות מוקדמות. מטרת המרפאה למוניעת לידות מוקדמות היא לרכז את הטיפול תחת קורת גג אחת. במסגרת המרפאה נבדקות נשים בסיכון ללידה מוקדמת ויקבלו ייעוץ והמלצות לכידור או טיפולים במטרה למנוע לידה מוקדמת. צוות המרפאה כולל רופאים שתחום עיסוקם הוא הריון בסיכון גבוה, לצד אחיות ועובדת סוציאלית. הביקור במרפאה הוא ללא תשלום ואינו דורש התחייבות מקופת חולים.

המרפאה מיועדת לנשים שילדו בעבר לפני שבוע 36 ולפיכך נמצאות בסיכון מוגבר ללידות מוקדמת בהריונות הבאים; נשים שבהריון הנוכחי הוגדרו בסיכון ללידה מוקדמת מסיבות שונות, כגון: צירים מוקדמים, קיצור צוואר הרחם או מומי רחם. נשים אלו יוכלו לקבל ייעוץ מעקב וטיפול על מנת להאריך את משך ההריון; וכן נשים בעלות מום מבני ברחם, בעיה במבנה צוואר הרחם או שעברו טיפול כירורגי קודם בצוואר הרחם, שיוכלו לקבל ייעוץ טרום הריוני.

מרכז חדש לטיפול באנדומטריוזיס במרכז הרפואי ברנול

בחדש האחרון נפתח במרכז רפואי כרמל מרכז רב תחומי וכלעדי באזור הצפון, ומזהבדרים בארץ לטיפול בנשים הסובלות מאנדומטריוזיס.

תופעת האנדומטריוזיס פוגעת בכעשרה אחוזים עד 15 אחוז מהנשים בגיל הפוריות ומגיעה לשיעור של 30-50 אחוז בנשים הסובלות מבעיות פוריות.

ד"ר רון אוסלנדר, מומחה הכללית ומנהל מחלקת נשים ויולדות בבית החולים כרמל, אומר כי למרות העלייה במודעות למחלה בארץ ובעולם, עדיין יש פער של שמונה-תשע שנים מתחילת הופעת הסימפטומים ועד לאבחנה. לדבריו, אבחנה מוקדמת היא המפתח לטיפול מוצלח ולמוניעת סיכוכים הקשורים באנדומטריוזיס, ולכן חשובה מאוד מודעות הרופאים והנשים לתופעה.

המרכז הרב תחומי החדש לטיפול באנדומטריוזיס של בית החולים כרמל נתן מענה מלא לנשים מכל הארץ ובכלל זאת לנשים מאזור חיפה, הקריות והצפון, הסובלות מתופעות ומתסמינים הנובעים מאנדומטריוזיס וגם מתופעות נלוות המופיעות בשכיחות גבוהה כמו שרירנים ומומי רחם. קהל היעד של המרכז הרב תחומי החדש כולל נשים הסובלות מהתסמינים וטרם אוכחנו, נשים שאובחנו וזקוקות לטיפול תרופתי או ניתוחי ונשים שכבר מקבלות טיפול למחלה וזקוקות לניטור ולהמשך טיפול.

למרות שכיחות המחלה, עד להקמת המרכז, לא פעל במחוז חיפה והקריות גוף שהציע את טווח הטיפולים הרחב הזה. הרופאים במרכז הרב תחומי החדש לטיפול באנדומטריוזיס עובדים בשיתוף פעולה עם יחידת האולטרסאונד, יחידת הפוריות ו-IVF וכן עם מרפאת הכאב של בית החולים כרמל. המרכז עובד עם מומחים מתחום הכירורגיה הכללית ואורולוגיה בעלי ניסיון בניתוחים אנדוסקופיים. בעתיד מתוכננים להשתלב במרכז גם מטפלים וטיפולים אלטרנטיביים. את המרכז מנהל ד"ר יובל קאופמן, רופא מומחה ומנתח בכיר ממחלקת נשים ויולדות במרכז רפואי כרמל.

פונדקאות בראי החוק

עו"ד אברהם אלטלף

התפתחות החיים יוצרת מצבים שונים אשר עלינו להתמודד גם מהבחינה המשפטית. בשנים האחרונות, עם התפתחות מדע הרפואה, התאפשר ביצוען של פרוצדורות רפואיות חדשניות אשר יש בהן לסייע לזוגות חשוכי ילדים להביא לעולם ילדים משלהם, גם אם לא בדרך הטבעית של הריון ולידה. אחת הדרכים הללו היא פונדקאות.

הליך הפונדקאות הוא פרוצדורה רפואית שבה נוטלים ביציות ומפריים אותן בזרע בתנאי מעבדה. לאחר הפריה, נוטלים מספר ביציות מופרות ומשתילים אותן ברחמה של אישה אחרת אשר נושאת עבור בני הזוג את ההריון עד ללידה. את יתר הביציות המופרות ניתן להקפיא לשימוש חוזר, במידה שההריון לא נקלט בפעם הראשונה או להריון נוסף. כיוון שהשאפה היא שכבר בטיפול הראשון ייקלט ההריון, מושתלות ברחמה של הפונדקאית מספר ביציות מופרות, דבר שגורם בהרבה מקרים להריון של תאומים ושלישיות ולעתים אף לפרוצדורה של דילול עוברי, כאשר ההריון הוא הריון מרובה עוברים.

באופן עקרוני ומהבחינה הרפואית, הליך הפונדקאות יכול להתאים למצבים שבהם אחד מבני הזוג או אף שניהם סובלים מבעיה רפואית המונעת מהם להיכנס להריון בדרך טבעית. לגבי האשה, הדבר יכול להיות רלוונטי כאשר אינה יכולה לשאת הריון בעצמה, למרות היותה בעלת ביציות תקינות, או אף במקרה שבו האשה אינה בעלת ביציות תקינות וגם אינה יכולה לשאת הריון בעצמה. ביחס לבעל, הליך של פונדקאות יכול להתבצע תוך שימוש בזרע שלו או כאשר גם הבעל סובל מבעיית פריה, ניתן מבחינה רפואית לבצע הליך של הפריית הביציות מזרע המתקבל מבנק הזרע, והביציות המופרות מושתלות ברחמה של אישה הנשאת עבור בני הזוג את ההריון.

על פי המצב החוקי בישראל ובשל מגבלות הנבעות גם מדרישות ההלכה היהודית, קיימים שני תנאים מקדמים הכרחיים כדי שניתן יהיה לאשר הליך שכזה. החוק קובע כי הליך של פונדקאות יכול להתבצע רק ביחס לבני זוג נשואים ותוך שימוש בזרע של הבעל. לגבי הביציות קובע החוק כי המגבלה היחידה היא שהביציות לא יהיו של האם הפונדקאית – האם הנשאת את ההריון. כלומר, ביחס לביציות ניתן לעשות שימוש בביציות של בת הזוג עצמה – האם המיועדת, או תוך שימוש בתרומת ביציות, אך כאמור לא ניתן לקבל תרומת ביציות מהאם הפונדקאית עצמה. החוק הרלוונטי לענייננו הוא חוק הסכמים לנשיאת עוברים (אישור הסכם ומעמד הילוד) התשנ"ו-1996 והוא קובע כי כל הליך כזה של הריון ייעשה אך ורק על פי הוראות החוק הזה.

על פי הגדרת החוק, ההורים אשר יהיו הוריו של הילד נקראים "הורים מיועדים" והאם הפונדקאית נקראת "אם נושאת". החוק מסדיר הן את היחסים שבין ההורים המיועדים לאם הנשאת והן את מעמדו של הילד הנולד כתוצאה מהליך זה.

על פי החוק, ההורים המיועדים חייבים להיות, כאמור, בני זוג נשואים, תושבי ישראל וניתנה חוות דעת רפואית הקובעת כי האם המיועדת סובלת ממגבלות רפואיות המונעות ממנה להרות באופן טבעי.

ביחס לאם הנשאת קובע החוק כי פרט למקרים חריגים, היא חייבת להיות פנויה (לא נשואה), לא קרובת משפחה של אחד מההורים המיועדים והיא חייבת להיות בת אותה דת של האם המיועדת.

כמו כן יש לוודא כי עצם קיומו של ההסכם אינו אמור לסכן את בריאותם של הצדדים או לפגוע בזכויותיהם, כאשר יש להתחשב גם בזכויותיו של הילוד אשר עתיד להיוולד במסגרת הליך זה.

מכוחו של החוק הוקמה ועדה אשר תפקידה לאשר את ההסכם בין ההורים המיועדים לאם הנשאת לאחר שנבחנו על ידיה כל התנאים הרלוונטיים, ולאשר להורים המיועדים ולאם הנשאת להתחיל בתהליך עצמו. הוועדה מורכבת משבעה חברים, בהם שלושה רופאים מומחים, שניים מתחום הגניקולוגיה והמיילדות והשלישי מתחום הרפואה הפנימית, פסיכולוג, עובד סוציאלי, משפטן ואיש דת, בהתאם לדתם של הצדדים להסכם.

בסמכותה של הוועדה לאשר או לא לאשר הסכמים כאלה. במשך הזמן ולאור הניסיון שנצבר, גובשו על ידי הוועדה מספר כללים, נוספים על אלה שנקבעו בחוק. בין היתר נקבע כי כדי לקבוע את מידת ההתאמה של הצדדים להליך, יש חשיבות לגיל ההורים המיועדים ולגילה של האם הנשאת. המטרה היא לא לאשר הליך כזה להורים מבוגרים מדי וכן לוודא כי האם הנשאת תהיה בגיל שבו הסיכונים האפשריים כתוצאה מהליך זה יהיו מינימליים ותוך שאיפה להליך ההריון תקין ובריא לאם הנשאת ולילוד. כמו כן, אם נושאת תהיה אם שילדה כבר לפחות ילד אחד שגילו למעלה משנה ולא ילדה יותר מארבעה ילדים. בנוסף, אם נושאת שכבר ילדה פעמיים במסגרת הליך כזה או שהגישה פעמיים מועמדות לוועדה ונדחתה, לא תאושר להליך נוסף. השלבים העיקריים לקראת קבלת אישור הוועדה לחתימה על הסכם לנשיאת עוברים הם:

1. הגשת בקשה לאישור ראשוני על ידי ההורים המיועדים. זאת כדי למנוע מצב שבו הורים עוברים את כל השלבים ונפסלים מחמת תנאים בסיסיים שלא מצריכים לעבור את כל השלבים הבאים.
2. אישור אדם נושאת על ידי ההורים המיועדים, או בכוחות עצמם, או באמצעות גופים מתווכים המתמחים בכך.
3. הגשת בקשה לוועדה על ידי ההורים המיועדים והאם הנשאת. במסגרת זו יש להגיש מסמכים שונים, לרבות ההסכם שעליו מעוניינים ההורים המיועדים והאם הנשאת לחתום ביניהם.
4. דיון בוועדה, כולל ראיונות אישיים של כל הצדדים, מתן הערות להסכם או בקשה להשלמת מסמכים שונים. אחת ממטרות הראיונות האישיים היא הערכה של כוונות הצדדים והיכולת שלהם לעמוד בהתחייבותיהם על פי ההסכם.
5. חתימה הצדדים על ההסכם בפני הוועדה עצמה וקבלת אישורה לתחילת התהליך עצמו.

משך הזמן לקבלת האישור הוא בין כמה חודשים לכחצי שנה והוא נגזר, בין היתר, מהזמן שלוקח להורים המיועדים לאתר את האם הנשאת.

חשוב להדגיש כי הוועדה בוחנת את ההסכם שבין הצדדים כדי לוודא שהזכויות של מי מהצדדים אינן מקופחות וכי משמעותיותו של ההסכם ברורות לכל הצדדים. במקרה כזה, כל אחד מהצדדים להסכם מיוצג על ידי עו"ד אחר שאף מאשר כי ההסכם הובן על ידי אותו צד וכי אותו צד מסכים לתוכנו של ההסכם.

ההסכם חייב לכלול, בין היתר, את הפרטים הבאים: התמורה המגיעה לאם הנשאת, קיומן של פוליסות ביטוח, הפקדת התמורה וכספים נוספים בידי נאמן של מי מהצדדים אינן מקופחות וכי משמעותיותו של ההסכם ברורות לכל הצדדים. במקרה כזה, כל אחד מהצדדים להסכם מיוצג על ידי עו"ד אחר שאף מאשר כי ההסכם הובן על ידי אותו צד וכי אותו צד מסכים לתוכנו של ההסכם.

זכותה של האם הנשאת לייעוץ פסיכולוגי ורפואי וחובת סודיות. בשלבי ההריון מלווה את הצדדים פקיד סעד ועל הצדדים למסור לו מידע בדבר מועד הלידה הצפוי והמקום המתוכנן ללידה. מיד לאחר הלידה, יש חובה למסור על כך הודעה לפקיד הסעד והילד עובר באופן מיידי למשמורתם של ההורים המיועדים בנכחותו של פקיד הסעד, שהופך בשלב זה להיות האפוטרופוס על הילוד. בתוך שבעה ימים מהלידה יש להגיש בקשה לבית המשפט כדי שיתן צו הורות לטובתם של הורים המיועדים וממועד מתן הצו הופכים ההורים המיועדים לאפוטרופוסים החוקיים של הילוד.

החוק עוסק גם במקרים שבהם האם הנשאת מבקשת לחזור בה מההסכמה למסור את הילוד לאחר הלידה להורים המיועדים. במקרה כזה עליה לפנות לבית המשפט בבקשה מתאימה, אולם ככל שההליכים המקדמיים נוהלו בדרך הנכונה, יקשה על האם הנשאת לחזור בה מהסכמתה ויהיה צורך להצביע על שנייה חריגים אשר מצדיקים מהלך כזה מצידה.

אברהם אלטלף, עו"ד ומגשר, מומחה בדיוני המעמד האישי



החיסון נגד סרטן צוואר הרחם אמיתות, תקוות ואשליות

מדוע ולמה זוכה החיסון נגד סרטן
צוואר הרחם לביקורת רבה למרות
שתפוצתו ושילובו למוערך הרפואי
היתה מוהירה ויעילה באופן בלתי רגיל?

פרופ' עוזי בלר

בחדש אוגוסט 2009 התפרסם מאמר בעיתון האיגוד הרפואי האמריקאי JAMA, אשר ביקר בחריפות רבה את גישת הארגונים הרפואיים לנתונים האובייקטיביים הקשורים לחיסון "המרובע" כנגד הוירוס HPV (qHPV). בעיקרו סיכמו החוקרים את כל תופעות הלוואי שפורסמו בהקשר לחיסון זה ואת

הנתונים הנכונים והעדכניים הקשורים למניעת סרטן צוואר הרחם. המחברים ביקרו בעיקר את מדיניות השיווק של יצרנית החיסון וכמו כן את אותם ארגונים וחברות רפואיות המשתמשים בחומר עיני שנמסר להם על ידי היצרנית, ללא כל ביקורת אחראית במתן המלצות שאינן מאוזנות כנדרש.

מדוע ולמה זוכה החיסון הנ"ל לכל כך הרבה ביקורת למרות שתפוצתו ושילובו למערך הרפואי היתה מהירה ויעילה באופן בלתי רגיל? על מנת להבהיר את התמונה, יש להדגיש מספר נקודות עקרוניות חשובות:

א. השאיפה והרצון להדביר ולמנוע התפתחות סרטן צוואר הרחם, שהיא מחלת מין זיהומית, הם מטרות ראויות וחשובות.

ב. תפוצת סרטן צוואר הרחם ממוקדת בעיקר בעולם השלישי וכל מאמץ להדביר המחלה חייב להתמקד באזורים אלה של העולם.

ג. הקשר שבין סרטן צוואר הרחם והדבקה בווירוס מזני ה-HPV הוכח לפני כשני עשורים ומוכר היטב לעוסקים בתחום.

ד. פיתוח החיסון לזנים האונקוגניים של HPV מהווה חידוש עם פוטנציאל גדול לשנות את התחלואה העולמית.

ה. נכון להיום ובמחקרים קליניים גדולי היקף, הוכחה בעיקר יכולתו של חיסון זה למנוע הדבקה בווירוסים הכלולים בחיסון בנערות ונשים שטרם נחשפו לו וכן להקטין תחלואה בתהליכים טרום-סרטניים בלבד, בצוואר הרחם. טרם הוכחה יעילות החיסון בהקטנת התחלואה בסרטן פולשני בצוואר הרחם.

ו. החיסון עשוי גם להקטין תחלואה בתהליכים זיהומיים באיברי המין (Condylomata) ולמנוע את אי הנחיות והטיפול הנלווים לזיהומים ונגעים אלה.

ז. תופעות הלוואי שדווחו ושוכחו בעקבות מתן החיסון אינן חורגות מתופעות שכאלו שנרשמו באוכלוסיית ביקורת ולפיכך אינן סוטות מהרצוי.

ח. בעיות הקשורות לנגישות לאוכלוסיית היעד לחיסון, עלויות ויעילות כלכלית, עדיין לא נענו באופן משביע רצון.

ט. אורכה של תקופת החיסון לאחר ההזרקה איננו ודאי, והצורך בהמשך בדיקות סריקה שגרתיות (Pap Smear) גם למחוסנות צריך להיות מוסבר לנערות ולנשים צעירות לפני נטילת החיסון.

י. בחישוב בסיסי של NNT (Number Needed to Treat) בישראל, בהערכות אופטימליות של יעילות החיסון, הרי שיש צורך לחסן 25 אלה נערות על מנת למנוע מקרה אחד של סרטן צוואר הרחם. עלות שכזו, גם במחירים הנמוכים ביותר, עולה על 30 מיליון שקל, למניעת מקרה אחד של סרטן צוואר הרחם.

בנוסף, בחודש פברואר 2009 פורסם בעיתון האמריקאי Obstetrics & Gynecology מאמר קצר, פרי עטי ועמיתי נאדים אבו רוסטום מבית החולים האונקולוגי Sloan Kettering בניו יורק. במאמר תיארו שני מקרים של בחורות צעירות אשר קיבלו חיסון למניעת סרטן צוואר הרחם, במסגרת המחקרים הקליניים שבוצעו, ולמרות זאת פיתחו, בטווח קצר יחסית ממתן החיסון, סרטן צוואר הרחם. המטרה העיקרית של תיאור שני המקרים הללו (לראשונה בספרות הרפואית) כפי שהובעה בהדגש במאמר היתה והינה להדגיש כי החיסון כנגד שניים עד ארבעה זנים של וירוס ממשפחת ה-HPV אינו מקנה הגנה מוחלטת ודאית מפני גידולים בצוואר הרחם. במאמר גם ביקשנו להבהיר כי עד כה לא נמצאה הוכחה מדעית מבוססת לפיה החיסונים הנ"ל (קיימים שניים בשוק) אכן מונעים את התפתחות הסרטן, אלא את השלבים הטרום סרטניים ובקבוצת נשים ייחודית בלבד.

מן הראוי להזכיר כאן כי סרטן צוואר הרחם הוא מחלה שכיחה ונפוצה בעיקר בעולם השלישי ובחברות סוציו-אקונומיות נמוכות, הגורמת לתחלואה ולתמותה עולמית בממדים של כחצי מיליון נשים בשנה.

נתונים מוחקריים

הקשר בין מגע מיני וזיהום צוואר הרחם בווירוסים ממשפחת ה-HPV (בעיקר זנים 16, 18) להתפתחות הסרטן זוהה לראשונה ואומת בסוף שנות ה-80 על

ידי החוקר הגרמני זור האוזר, שקיבל השנה את פרס נובל לרפואה על מחקריו בתחום זה. עם היוודע הקשר בין הזיהום בווירוס והתפתחות סרטן צוואר הרחם, נרתמו מספר חברות תרופות גדולות והשקיעו מאמץ חשוב בפיתוח חיסון שימנע את ההדבקה בווירוס הנ"ל וכן גם את התפתחותם של תהליכים טרום-סרטניים וסרטניים, בצוואר הרחם.

אין כל ספק שהמטרה והיעד שבחיסון ראויים לכל תקווה, תמיכה ועידוד. הצלחה בפיתוח חיסון שכזה עשויה להביא למניעתה של מחלה קשה וממארת במאות אלפי נשים בעולם בכל שנה. ואכן, במהלך חמש השנים האחרונות, מצטברים נתונים ממספר מחקרים קליניים גדולים ומתוכננים היטב אשר בדקו את יעילותם של שני החיסונים שפותחו והגיעו לשלבי הניסויים הקליניים המתקדמים.

מאמרים איכותיים פורסמו במיטב העיתונות הרפואית (NEJM, The Lancet) אשר דחו, משום מה, את מאמרו הנ"ל ובהם דווח כי החיסון מונע באופן משמעותי הדבקה בווירוסים HPV 16/18 בנערות ובנשים צעירות שלא נחשפו לוירוס שכזה בעבר. כמו כן הוכחה הפחתה משמעותית בהתפתחותם של תהליכים טרום-סרטניים בצוואר הרחם (CIN II-III) בנשים שלא נחשפו לוירוסים אלה טרם קבלת החיסון.

בנוסף, הוכח שיש הגנה חלקית או פחותה גם בנשים שנחשפו לוירוס (במגע מיני) טרם קבלת החיסון ונמצאה קבוצת הגיל המיטבית לביצוע החיסון שהיא נערות (ואף נערים) בגילאים תשע שנים עד 12 שנה. תופעות הלוואי שתוארו והוכחו מועטות וקלות למדי.

רשויות הבריאות בארצות הברית (FDA) ואף באירופה, באוסטרליה ועוד, החלו לרשום את החיסון בשנת 2006 ומאז נרשם החיסון בעשרות מדינות, כולל ישראל, וניתן כבר למיליוני נשים.

סוגיות הקשורות במתן החיסון בישראל

סוגיות רבות, מגוונות ומעניינות התעוררו בעקבות זמינותו של החיסון לקהל הרחב. צד המקום במאמר זה מלהתייחס, ולו במקצת, לסוגיות מורכבות אלו. אולם, מבחינת ההקשרים הייחודיים למדינת ישראל, ברצוני להדגיש את הנקודות הבאות:

1. התחלואה בסרטן צוואר הרחם בישראל היא מהנמוכות בעולם זה שנים רבות והמחלה אינה מהווה בעיה בריאותית לאומית ראשונה במעלה.
2. עלותו של החיסון גבוהה (גם במסגרת הביטוחים המשלימים) וצריכה להישקל ברמה הממלטית וברמת הפרט, לעומת טיפולי מניעה במחלות אחרות.
3. למרות הלחץ החברתי, הכלכלי והפופוליסטי המופעל להכנסת החיסון לסל הבריאות, על רשויות הבריאות בארץ לשקול בכובד ראש את היעילות והעלות של חיסון האוכלוסייה לעומת צרכים רפואיים נוספים הניצבים בפני מערכת הבריאות הישראלית ומגבלותיה התקציביות.
4. כפי שהובהר במקרים שהוצגו במאמר שהוזכר לעיל, גם נערות ונשים הנוטלות חיסון זה חייבות להמשיך בשגרה של בדיקה גינקולוגית שנתית, כולל משטח PAP, למרות שלכאורה חוסנו בפני המחלה.
5. לחיסון זה אין כל יעילות טיפולית בנשים אשר נדבקו בווירוס ה-HPV או חלו בתהליך טרום-סרטני בצוואר הרחם, אלא רק כתכשיר מניעתי.

לסיכום, לכולנו תקווה כי החיסון לא ייהפך לאשליה בלבד וכי בשנים הקרובות ניווכח שאכן באוכלוסייה המחוסנת, קטנות התחלואה והתמותה מסרטן צוואר הרחם באופן משמעותי. עד אז עלינו (רופאים, אחיות ושאר נותני ייעוץ רפואי) להדריך נשים להקפיד על שגרת הבדיקות המקובלת עד היום.

פרופ' עוזי בלר, גינקולוג אונקולוג, מנהל אגף נשים ויולדות במרכז הרפואי שערי צדק והמרכז לבריאות האישה של שירותי בריאות כללית בירושלים, פרופסור מן המניין באוניברסיטת בן גוריון, יו"ר החברה הישראלית לגינקולוגיה אונקולוגית

פרוביוטיקה בשינוש הגינקולוגיה

שינוש בתכשירים פרוביוטיים דמויי לקטובצילים לטיפול בדלקת חידקית של הלבדן

פרופ' דניאל זיידמן

הסיבה השכיחה ביותר לביקור נשים במרפאת הרפואה היא הפרשה לדנית חריגה או מוגברת. הפרשה זו אינה מעידה תמיד על בעיה, אך כאשר העורם לה הוא דלקת בלבדן, היא מלווה בדרך כלל בתסמינים נוספים כמו ריח, גיר וגידי באזור העריו, צריבה במתן שתן וכאב בעת קיום יחסים. בלבדן קיימת הפרשה נורמלית המורכבת בעיקר מריר המופרש מבלוטות המצויות באזור הפה החיצון של צוואר הרחם ומתפלטת שמופרש מדפנות הלבדן. הפרשות נוספות מקורן במבוא הלבדן ובפות, מבלוטות הברטולין ומבלוטות פארה-אורטליות. הבלוטות הללו פעילות בעיקר בעת קיום יחסי מין ומפרישות חומר מסך המקל את החידרה ללבדן. מקור נוסף להפרשה נורמלית הוא בלוטות חלב וזיעה הנמצאות בפות. במהלך המחזור החודשי ולקראת הבייץ, מתרבה ההפרשה של ריר צוואר הרחם. תקופה זו של המחזור הנשי מתבטאת בהתגברות הכמות והמימיות של ההפרשה הנרתיקית, ההפרשה לרוב רירית וצלולה ואינה מלווה בתלונות כגון; גירוי, צריבה או ריח בלתי נעים. כאשר תתבצע בדיקה מיקרסקופית או תרבית מהפרשות אלו, הן תמצאנה תקינות וללא מאפייני זיהום. הלבדן מכיל אוכלוסיה גדולה ומגוונת של חיידקים שמהווים חלק ממנגנוני ההגנה הטבעיים על אחד מפתחי הגוף העיקריים. הפלורה החיידקית הנורמלית של הלבדן כוללת חיידקים אנארוביים פקולטיביים, קוליפורמים וחיידקים אנארוביים אמיתיים. בנוסף, ניתן לבודד בלבדן גם מיקרואורגניזמים שאינם חיידקים, כולל קנדידה לבנה, מיקופלזמה הומיניס ואוריאפלזמה אוריאליטיקום.

מנגנוני ההגנה של הנרתיק

לנרתיק, בהיותו אחד הפתחים הטבעיים של הגוף, מספר מנגנוני הגנה חשובים מפני חדירת חיידקים פתוגניים. ראשית, קיים מחסום פיזי שכולל תאי אפיתל שחוסמים בעד חדירת מחוללי זיהום. שנית, למערכת החיסונית בלבדן תפקיד חשוב, בעזרת תאי חיסון, נוגדנים וחומרי טווח דלקתיים שמצויים בשפע בהפרשות הלבדן. שלישית, החומציות הנמוכה בלבדן פוגעת ומונעת התרבות של מחוללי מחלה וזיהומים. בנוסף, החיידקים בלבדן, ובעיקר הלקטובציליים, מסייעים לשמור על הפלורה הנורמלית ועל חומציות הנרתיק. למיקרופלורה הטבעית חשיבות רבה בשמירה על בריאות הלבדן. כאמור, תפקיד מרכזי יש ללקטובצילוס אצידופילוס (Lactobacilli acidophilus) שבין היתר מייצר מתסיסה של סוכרים חומצת חלב (לקטית) שמסייעת לשמור על pH-הנורמלי בלבדן (4.2 to 3.8), מייצר את Ecosystem של הלבדן, מייצר את החומר המחמצן Hydrogen peroxide ומדכא את גדילת החיידקים האנארוביים.

גורמים לזיהום בלבדן

כאשר מדובר בזיהום בלבדן, נמצא מספר מחוללים עיקריים הגורמים לדלקת:

1. וגיניזם חיידקי (דלקת חיידקית של הנרתיק) - BV.
2. פטוריות שמרים - קנדידה.
3. טריכומונאס.
4. דלקת שמקורה בצוואר הרחם.

מחקר שנערך בישראל מצא כי קנדידה היתה הגורם השכיח ביותר לדלקת בלבדן. קנדידה בודדה בתרבות ב-35 אחוז מהנשים עם תסמינים ו-15 אחוז מהנשים ללא תסמינים. דלקת חיידקית אובחנה ב-23 אחוז מהנשים וב-13 אחוז מהנשים ללא תסמינים, וטריכומונאס אובחן בשמונה אחוזים ובארבעה אחוזים מהנשים

ללא תסמינים (Dan M, et al. Isr Med Assoc J. 2003;5:629-32).

כמחצית מהמקרים של דלקת לדנית מקורם בזיהום חיידקי. הזיהום נגרם בדרך כלל כתוצאה משינוי בסביבה הטבעית של הנרתיק, המאופיינת על ידי חיידקים מסוג לקטובצילוס, והחלפתה בחיידקים אנארוביים.

יש מצבים לא זיהומיים שיכולים לתת תמונה המזכירה דלקת חיידקית בלבדן, כולל אודם וגיר בעריו. למשל, מגע עם חומרים שגורמים רגישות עורית (Contact dermatitis), תגובה אלרגית למוצרי היגיינה אינטימיים, ובנשים בגיל המעבר - חסר הורמונלי (Arophic vaginitis). במקרים אלה מומלץ לבודד מגע עם חומרים חדשים שאולי יצרו תגובה אלרגית, להימנע משימוש בפדים עם בושם ולהימנע מתכשירים קוסמטיים וסבונים. בנשים עם חסר הורמונלי, ניתן לשקול שימוש בשמן צמחי למניעת יובש או לתת טיפול הורמונלי חליפי, מקומי או סיסטמי, עם אסטרוגנים.

גורמי סיכון

גורמי סיכון לדלקת חיידקית של הלבדן כוללים יחסי מין עם בני זוג מרובים, שטיפות בנרתיק, הריון (שכיחות של 15-25 אחוז), טיפול אנטיביוטי ונטילת גלולות למניעת הריון. ידוע כי ניתן לאתר את המחלה גם בקרב נשים שאינן פעילות מינית כלל. בהתאם, לא ברור האם העלייה בשכיחות של דלקת חיידקית בלבדן קשורה לעצם קיום יחסי מין עם בני זוג רבים או לתדירות קיום היחסים. קיימת על כן סברה כי הבססה תכופה של הנרתיק, כזו הנגרמת בעקבות חשיפה חוזרת לזרמה הבסיסית בעת קיום יחסי מין תכופים, או שטיפות מרובות של הלבדן, מהווה את אחד מגורמי הסיכון החשובים לדלקת חיידקית של הלבדן.

אבחנה

אבחנה של דלקת חיידקית בלבדן אינה תמיד קלה, מאחר שמחצית מהנשים לא סובלות כלל מתסמינים. הסימן הטיפוסי ביותר הוא הפרשה עם ריח רחוק ("דגי"). הריח בולט במיוחד בעת המחזור ולאחר קיום יחסים, זאת מאחר שהורם הזרע בסיסים. מקור הריח הוא חיידקים אנארוביים שקשורים בדלקת בלבדן (Peptostreptococci, Bacteroides, Mobiluncus) שמשחררים אנזימים (Aminopeptidases) המפרקים חלבונים ומשחררים חומצות אמינו ודקרבוקסילזות, שמובילים ליצירת אמינים, שהם המקור לריח הרע שאופייני לדלקת חיידקית בלבדן.

גיר בעריו, שמאפיין זיהום פטרייתי, נדיר במקרים של דלקת חיידקית בלבדן, אך ייתכן בכ-15 אחוז מהנשים. ההפרשה הלבדנית הטיפוסית לדלקת חיידקית בלבדן דלילה, לבנה-חלבית או אפרפרה, הומוגנית ודבוקה על פני הרירית. בדרך כלל, אין אודם דלקתי בריריות הלבדן.

הקריטריונים המקובלים כיום לשם אבחנה של דלקת חיידקית בלבדן דורשים שלושה מתוך התנאים הבאים:

1. הפרשה אחידה, לבנה אפרפרה, לא דלקתית המכסה את דפנות הנרתיק.
2. נוכחות Clue cells בבדיקה של הפרשות תחת מיקרוסקופ. במחלה מתקדמת 20 אחוז מתאי האפיתל הם Clue cells.
3. pH של הלבדן מעל 4.5.
4. ריח רע של הפרשות מהנרתיק, כזה שמורגש בעיקר לאחר קיום יחסי מין.
5. תוספת של KOH להפרשות הנרתיק (Whiff test) משחררת ריח רע דמוי אמינים.

טיפול

מאחר שדלקת חידקית בלדן גורמת בדרך כלל תסמינים לא נעימים אך נסבלים, עולה לעתים השאלה מדוע בכלל לטפל בדלקת חידקית בלדן? המטרה של הטיפול נועדה בעיקרה להקל על התסמינים בלדן ולהפחית את סימני הזיהום. בנוסף, דלקת חידקית בלדן מהווה גורם סיכון לזיהומים באיברי הרבייה. מטרת הטיפול היא על כן גם להפחית את הסיכון של סיבוכים וזיהומים לאחר הפלה או ניתוח באגן, כמו כריתת רחם. כמו כן, נמצא שטיפול עשוי לתרום להפחתה של הדבקה בזיהומים אחרים, למשל HIV ומחלות אחרות המועברות במגע מיני. הטיפול בדלקת חידקית בלדן מכוון לפגיעה בחיידקים האנארוביים בלבד ולא בחיידקים הקטובציליים המהווים חלק מהסביבה הטבעית של הלדן. מקובל כיום להמליץ לכל הנשים עם תסמינים לקבל טיפול.

ההיסטוריה של הטיפול בדלקת חידקית בלדן כוללת מגוון עצום של טיפולים. החל משנות ה-60 של המאה הקודמת ניתנו טיפולים שונים בעלי יעילות דלה, כולל קרמים עם סולפה, ארטרומיצין וטרטראציקלין, וטיפול מקומי עם שטיפות Povidone-iodine. בשנות ה-70 ניתנו טיפולים קצת יותר יעילים עם אמפיצילין ואמוקסיצילין. בשנות ה-80 הוחל טיפול לא התווה רשומה עם מטרונידזול וקלינדרמיצין, מקומי ופומי. רק בשנות ה-90 אישר מינהל המזון והתרופות בארצות הברית (FDA) טיפול מקומי או פומי, עם מרשם בלבד ולמשך שלושה, חמישה ושבעה ימים, בעזרת מטרונידזול וקלינדרמיצין. לתרופות אלו יעילות טובה לטיפול בדלקת חידקית בלדן, אך הן כרוכות בתופעות לוואי. מטרונידזול, לדוגמה, עלול לגרום לבחילות, להקאות, לעוויתות בבטן ולטעם מטאלי לא נעים. בנטילה ממושכת מטרונידזול עלול לגרום לנירופתיה פריפרית. יש גם להימנע משתיית אלכוהול בעת וב-24 שעות לאחר נטילת מטרונידזול. בדומה, קלינדרמיצין עלול לגרום לבחילות, הקאות, שלשולים ופריחה בעור. סיכון נדיר של השימוש הפומי בקלינדרמיצין הוא Pseudomembranous colitis. קרם קלינדרמיצין בשימוש על בסיס שומני ועלול להחליש קונדומים מלטקס ודיאפרגמות.

בעשור האחרון מתגבר העניין בטיפול שאינו מערב שימוש באנטיביוטיקה בעזרת תכשירים פרוכיוטיים, כפי שפורט להלן.

לאחר מתן טיפול בדלקת חידקית בלדן, במידה שהתסמינים חולפים, אין צורך במעקב. אולם, הישנות של הזיהום שכזה והאשה צריכה לחזור לעתים על הטיפול. דלקת חידקית בלדן לא נחשבת ל"מחלת מין". כלומר, טיפול בכך הוגז אינו נדרש.

דלקת חידקית בלדן בהריון

דלקת חידקית בלדן מאובחנת ב-15 עד 25 אחוז מכלל הנשים ההרות. המרכז למניעת מחלות בארצות הברית (CDC), ממליץ לבדוק נשים בסיכון גבוה ללידה מוקדמת כבר בתחילת השליש השני להריון, להימנע דלקת חידקית בלדן, גם אם הן ללא תסמינים. קיימות עדויות מחקריות שמורות שטיפול מונע בנשים אלו מפחית, ככל הנראה, את הסיכון ללידה מוקדמת.

מטרת טיפול בדלקת חידקית בלדן בהריון היא להקל על התסמינים בלדן ולהפחית את סימני הזיהום. יתרה מזאת, נראה שטיפול בדלקת חידקית בלדן יכול להפחית את שיעור היארעות של סיבוכים חמורים בהריון, כולל כריואמניוניטיס, פקיעת קרום מוקדמת, לידות מוקדמות ואנדומטריטיס לאחר הלידה.

קיימת כיום מחלוקת ביחס להמלצה למתן טיפול אנטיביוטי מקומי במהלך ההריון. זאת מאחר שיש דיווחים שמורים כי ייתכן שטיפול אנטיביוטי מקומי (קרם קלינדרמיצין) בהריון עלול לעלות את שכחות הסיבוכים (פגות, זיהומים) עקב שינוי הפלורה הטבעית של הנרתיק. יש על כן רופאים רבים שנתרעים ממתן טיפול אנטיביוטי מקומי שגרתי בהריון למניעת דלקת חידקית בלדן.

תכשירים פרוכיוטיים

תכשירים פרוכיוטיים הם תוספי מזון שמכילים חיידקים ושמרים עם פעילות מועילה. לפי הגדרת ארגון הבריאות העולמי (WHO) מדובר ב"מיקרואורגניזמים חיים שכאשר הם ניתנים בכמויות מספקות, הם מקנים יתרונות בריאותיים למטופל". בשנים האחרונות התרחב במידה ניכרת הבסיס המחקרי שמורה על חשיבות התכשירים

הפרוכיוטיים בתמיכה ובשיקום הפלורה הטבעית של החיידקים במערכת העיסל. לאחרונה התעורר עניין רב בשימוש בתכשירים פרוכיוטיים דמויי לקטובציליים גם בגינקולוגיה. יש לזכור כי הקטובציליים הם החיידקים הדומיננטיים בנרתיק של נשים בריאות וביסלתם למנוע התרבות של מחוללי מחלה אחרים על ידי:

- ייצור חומצה לקטית מגלוקוז.
- ייצוב את ה-Ecosystem של הלדן.
- ייצור Hydrogen peroxide.
- דיכוי גדילת חיידקים אנארוביים.
- שמירה pH נורמאלי בלדן (4.2 to 3.8).
- הידבקות לדפנות הנרתיק וכך מניעה באופן תחרותי של התרבות של חיידקים אחרים.

מתן תוספת חיידקים פרוכיוטיים נועד על כן במידה רבה לחקות ולהשלים את פעילות הקטובציליים בלדן. התכשירים הפרוכיוטיים המקובלים ביותר בשימוש מכילים על כן חיידקים לקטובציליים שמייצרים חומצה לקטית. חיידקים אלה נמצאים בשימוש בתעשיית המזון שנים רבות, בגלל שהם הופכים סוכרים, כולל לקטוז בחלב ופחמימות אחרות, לחומצה לקטית. פעולה זו משמרת את המזון על ידי הפחתת ה-pH ומניעת קלקול המזון עקב התרבות חיידקים. מחקרים מישראל ומהעולם הראו כי אכילת יוגורט שמכיל לקטובציליים (Lactobacillus acidophilus) חיים עשויים לעלות את ריכוז החיידקים בלדן ולהפחית את היארעות לדלקת חידקית בלדן (Arch Fam Med.1996;5:593-6).

מחקרים מורים כי מתן פומי או וגטלי של תכשירים שמכילים חיידקים פרוכיוטיים, כמו הקטובציליים, יעיל בטיפול ובמניעת דלקת חידקית של הלדן, למרות שלא כל המחקרים תמכו חד משמעית בהשפעה יעילה (Clin Microbiol Infect.2007;13:657-64). מחקרים נוספים מצאו כי תוספת של חיידקים פרוכיוטיים לאחר מתן טיפול אנטיביוטי מונע חזרה של המחלה (BMC Women's Health.2008;8:3).

טיפול פרוכיוטי משמר את חומציות הנרתיק וכך מעכב גדילת חיידקים שחודדים לנרתיק. פתילות פרוכיוטיות לנרתיק פועלות כמחסום תוך היצמדות לתאי האפיתל, שמצפים את קירות רידית הנרתיק ובכך מונעים חדירה של מיקרואורגניזמים. הטיפול הפרוכיוטי שומר על הפלורה התקינה של הנרתיק ומונע התפתחות דלקת בנרתיק. פרוכיוטיקה מתאימה למניעה וגם לטיפול במצבים חדים על ידי העצמת גדילת של חיידקים "בראים", קרי לקטובציליים. הפרוכיוטיקה משפעת את מנגנוני ההגנה הטבעיים של הגוף תוך שיקום או שימור של המאזן העדין של חיידקים בנרתיק. מחקר חדש, אקראי וכפול סמיות, הראה כי ניתן לשקם את הפלורה הנורמלית של הלדן על ידי מתן של זנים פרוכיוטיים של לקטובציליים גם בנשים בגיל המעבר (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2008 Aug 11).

הטיפול הפרוכיוטי חשוב במיוחד עבור נשים הנטות לסבול מתסמינים חוזרים של דלקת בלדן, בייחוד בתקופה הטרומ וסתית. לטיפול הפרוכיוטי מספר יתרונות וחסרונות בעת טיפול בדלקת חידקית של הלדן. בין היתרונות ניתן למנות ניצול מנגנוני פעילות רבים, עמידות נדירה, הפחתה של החשיפה של המטופלות לאנטיביוטיקה, העברה של אנזימים חיידקיים, סבילות גבוהה ויחס תועלת-סיכון מצוין. החסרונות כוללים מספר גדל אך מוגבל של מחקרים מבוקרים, אפשרות תיאורית של העברת זיהום ובעיות של בקרת איכות בחלק מהמוצרים. עם זאת, נראה שהחשש העיקרי כיום הוא ביחס לזמינות בפועל של החיידקים החיים שמצויים בתכשירים הפרוכיוטיים.

לאחרונה משווקים גם בישראל מספר תכשירים פרוכיוטיים שמכונים לטיפול בדלקת חידקית של הלדן, למשל פתילות לטיפול מקומי בלדן (פלורדין), שמיוצרות בתנאים טכנולוגיים מתקדמים ומכילות ריכוז גבוה של מספר סוגים של חיידקים פרוכיוטיים. טיפול זה נחשב לבטוח בטיפול בנשים עם דלקת תסמינית חדה והן בטיפול מניעתי, מגיל עשרה ועד נשים מבוגרות, כולל בנשים הרות.

פרופ' דניאל זיידמן, יו"ר האגודה הישראלית לאמצעי מניעה, אחראי יחידת

המוחקר, אגף נשים ויולדות, מרכז הרפואי שיבא, תל-השומר והפקולטה לרפואה

ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

זיהומים בדרכי השתן בנשים לאחר חידלון הווסת

דלקת בדרכי השתן (UTI) היא הזיהום החיידקי הנפוץ ביותר בנשים. למרות שיעור ההיארעות הגבוה יותר של בקטריווריה בנשים קשישות, רוב המחקרים בנושא נעשו בנשים צעירות. לפניכם סקירת המחקרים האפידמיולוגיים שבדקו את גורמי הסיכון לנכחות חיידקים בשתן בנשים קשישות

פרופ' ראוול רז

מבוא

דלקת בדרכי השתן (UTI) היא הזיהום החיידקי הנפוץ ביותר בנשים צעירות וקשישות. למרות שיעור ההיארעות הגבוה יותר של בקטריווריה בנשים קשישות, רוב המחקרים בנושא UTI נעשו בנשים צעירות. פרק זה ידון במחקרים האפידמיולוגיים אשר בדקו את גורמי הסיכון להתפתחות בקטריווריה בנשים קשישות. בקטריווריה בקשישות קשורה עם שיעורי תמותה גבוהים, אולם ברוב המקרים בקטריווריה היא אסימפטומטית ולא מהווה גורם סיכתי למוות.

מחסור באסטרוגן משחק תפקיד חשוב בהתפתחות בקטריווריה. מספר מחקרים הדגימו יעילות אסטרוגן (פומי ורתיקי) במניעת UTI. אולם עד כה, יש מחלוקת בספרות בעניין זה ומחקרים אחרים לא הדגימו יתרון לשימוש באסטרוגן.

פרק זה יתמקד בנתונים המעודכנים לגבי שימוש באסטרוגן למניעת בקטריווריה בקשישות. העלייה המדאגה באורופתוגנים (uropathogens) אשר עמידים לתרופות (multidrug resistant) מחייבת מציאת אסטרטגיות חלופיות. אחת מהן היא השבת הפלורה עם לקטובציליים (lactobacilli) בעזרת פרוביוטיקה ואפשרות אחרת בעזרת מיץ חמוציות, מרכיב תחורתי אשר מעכב קישור חיידקים למוקוזה של מערכת השתן ולפיכך מוריד שכירות UTI.

זיהום בדרכי השתן (UTI) הוא הזיהום החיידקי השכיח ביותר בנשים. יש שלוש קבוצות של נשים עם UTI חוזר שניתן לחלק לפי גיל: נשים לפני תקופת חידלון הווסת, נשים בריאות לאחר חידלון הווסת, בגילאי 50-70 שנים אשר לא מצויות במסדות ולא עברו קטריזציה וקבוצת נשים קשישות מאושפזות במסדות, אשר לרוב מצויות עם קטטר.

בקטריווריה (bacteriuria), נוכחות חיידקים בשתן) נמצאת בשכיחות גבוהה יותר בנשים עם בעיה תפקודית לעומת נשים ללא פגיעה תפקודית, כאשר נוכחות עקשנית (פרסיסטנטית) של חיידקים בשתן שכיחה יותר בדירות בתי אבות, בעוד שנוכחות זמנית של חיידקים בשתן (transient bacteriuria) שכיחה יותר בנשים צעירות בריאות לאחר חידלון הווסת. רוב הנשים הקשישות עם נוכחות חיידקים בשתן הן אסימפטומטיות^{1,2} ואין צורך לטפל בהן באנטיביוטיקה.

בנשים צעירות ועד גיל העמידה, שכירות UTI > 5% ועולה עם הגיל.

במחקרים אפידמיולוגיים נמצא כי 15-20 אחוז מהנשים בגילאי 65-70 שנה יימצאו עם נוכחות חיידקים בשתן, לעומת 20-50 אחוז מהנשים מעל גיל 80 שנה.

למרות שיעור ההיארעות הגבוה של בקטריווריה בנשים לאחר חידלון הווסת (צעירות ובנשים לאחר חידלון הווסת שמצויות במסדות), רוב המחקרים על UTI נעשו בנשים צעירות. לפיכך, רוב גורמי הסיכון השכיחים ל-UTI בקרב נשים צעירות יותר ובריאות, כגון: יחסי מין תכופים, שימוש בקוטלי זרע, דיאפרגמה, שימוש בקונדומים, היסטוריה קודמת של UTI ושימוש לאחרונה באנטיביוטיקה, לא נבדקו בנשים בגיל העמידה ובנשים קשישות³.

זיהום בדרכי השתן (Urinary Tract Infection, UTI) הוא הזיהום החיידקי השכיח ביותר בנשים באופן כללי ובנשים לאחר חידלון הווסת באופן ספציפי. קיימות שתי קבוצות של נשים קשישות עם UTI חוזר (recurrent UTI) שיש להבחין ביניהן מבחינת גיל ומצב כללי: נשים צעירות לאחר חידלון הווסת בגילאי 50-70 שנים, אשר אינן מצויות במסדות (non-institutionalized) וללא קטטר, לעומת קבוצת נשים מאושפזות במסדות עם וללא קטטר.

בקטריווריה (bacteriuria), נוכחות חיידקים בשתן) נמצאת בשכיחות גבוהה יותר בנשים עם פגיעה תפקודית, אך באופן כללי מדובר בבקטריווריה אסימפטומטית. גורמי סיכון שקשורים ב-UTI חוזר בנשים קשישות לא תוארו בהרחבה בעבר. באנליזה רב משתנית נמצא כי אי נקיטת שתן, היסטוריה של UTI לפני חידלון הווסת ומצב לא סקטורלי קשורים באופן הדוק עם UTI חוזר בנשים צעירות לאחר חידלון הווסת.

מחקר אחר תיאר את שיעור ההיארעות וגורמי הסיכון לדלקת חריפה של כיס השתן (acute cystitis) בקרב נשים לאחר חידלון הווסת עם וללא סוכרת. מנבאים בלתי תלויים לזיהום שנמצאו היו טיפול באינסולין והיסטוריה של UTI בעבר. קשר גבולי נמצא עבור היסטוריה של שימוש בחודשים האחרונים בקרם אסטרוגן רתיקי, היסטוריה של אבנים בכליות ובקטריווריה אסימפטומטית. גורם חשוב נוסף בנשים לאחר חידלון הווסת הוא העדר אסטרוגן ותפקידו הפוטנציאלי בהתפתחות בקטריווריה.

יש לפחות שני מחקרים שמדגימים יתרון לשימוש באסטרוגן בטיפול ומניעת בקטריווריה חוזרת בקשישות. מחקר אחד מצא כי קרם אסטרוגן רתיקי מוריד את ערך pH מ 5.5 ± 0.7 ל 3.6 ± 1.0 , מחזיר התיישבות לקטובציליים ומוריד מספר מקרים חדשים של UTI. מחקר אחר דיווח על תוצאות דומות בעזרת טבעת אסטרוגן רתיקית. אולם, קיימת מחלוקת ותוצאות סותרות בספרות. למשל, יש מחקרים אשר מצאו כי נרות רתיקיים (pessary) שמכילים אסטרוגן פחות יעילים מאשר טיפול פומי במקורדנטין במניעת UTI בנשים לאחר חידלון הווסת. בשני מחקרים אחרים לא נמצא כל יתרון. למרבה הצער, יעילות שימוש באסטרוגן למניעת UTI בנשים לאחר חידלון הווסת נותרה במחלוקת.

מספר אסטרטגיות נבדקו להורדת השימוש באנטיביוטיקה במניעה וטיפול של UTI. שתיים מהן הן פרוביוטיקה ומיץ או קפסולות חמוציות. למרות שקיימים מספר מחקרים שמדגימים יעילות פרוביוטיקה וחמוציות בהורדת אפידורות UTI, אין עדות חותכת כי שיטות אלו יעילות במניעת UTI בנשים לאחר חידלון הווסת.

מבחינת התרופה האופטימלית, מינון ואורך טיפול ב-UTI בקשישות, אין מחקרים אשר משווים נתונים אלה עם הטיפול בנשים צעירות.

פוקסמן ושות' ערכו מחקר מקרה-בקה ובדקו את השפעת התנגדות בריאה היסטוריה מינית ורפואית על הסיכון ל-UTI בקרב נשים בגילאי 40-65 שנה. על פי תוצאות מחקר זה, פעילות מינית לא נמצאה קשורה עם UTI בקבוצת גיל זו, אך היסטוריה של UTI בשנה הקודמת, אובדן שתן, שימוש באנטיביוטיקה בשבועיים שקדמו וחשיפה לקור בשבועיים שקדמו נמצאו קשורים באופן חיובי עם UTI. בנוסף, שתיית מיץ חמוציץ ונטילת ויטמין C הגבוה באופן חלקי מפני UTI². מחקר מקרה-בקה השווה 149 נשים לאחר חידלון הווסת עם היסטוריה של UTI חוזר לעומת 53 נברקות ביקורת ללא היסטוריה של UTI שהותאמו לפי גיל. במסגרת המחקר נבדקו גורמי הסיכון בנשים בריאות, ללא קטטר, ושלא מצויות במסדות. שלושה גורמים נמצאו קשורים באופן מובהק ל-UTI חוזר: אי נקיטת שתן (41 אחוז מקבוצת המקרים לעומת תשעה אחוזים מנברקות הביקורת, $p < 0.001$), קיום ציסטוצלה (cystocoele, 19 אחוז לעומת 0 אחוז, $p < 0.001$) ונפח שתן שאריתי לאחר התרוקנות (28 אחוז לעומת שני אחוזים, $p < 0.000008$). בעזרת אנליזה רב משתנית נמצא כי אי נקיטת שתן ($p = 0.0009$; OR 5.79; 95% CI 2.05 – 16.42; $p = 0.0009$) היסטוריה של UTI לפני חידלון הווסת ($p < 0.003$; OR 4.85; 95% CI 1.7 – 13.84; $p < 0.003$) ומצב לא סקרטורי ($p = 0.005$; OR 2.9; 95% CI 1.28 – 6.25; $p = 0.005$) הם שלושת הגורמים הקשורים ל-UTI חוזר בנשים לאחר חידלון הווסת³.

ג'קסון ושות' בדקו את שיעור ההיארעות וגורמי הסיכון לדלקת חריפה של שלפוחית השתן (acute cystitis) בקרב נשים לאחר חידלון הווסת עם וללא סוכרת והשפעה האפשרית של אסטרוגן בנשים אלו.

לאורך תקופת מעקב של 1,773 שנות אדם, תועדו 138 מקרי UTI סימפטומטיים (היארעות 0.07 לשנת אדם). גורמים בלתי תלויים אשר מנבאים זיהום הם סוכרת תלוית אינסולין (95% CI 1.7-7.0) ו-UTI (יחס סיכון עבור שישה זיהומים או יותר = 6.9, 95% CI 3.5 – 13.6).

לעומת זאת, קשר גבולי נמצא עבור היסטוריה של שימוש בחודשים האחרונים בקדם אסטרוגן נרתיקי (יחס סיכון = 1.8, 95% CI 1.0 – 3.4) והיסטוריה של אבנים בכליות (יחס סיכון = 1.95, 95% CI 0.9-3.5). לא נמצא קשר בין דלקת חריפה של שלפוחית השתן לבין פעילות מינית, אי נקיטת שתן, לידות, השתנה לאחר קיום יחסי מין, יובש בנרתיק, שימוש במיץ חמוציץ, פלורת חיידקים בנרתיק ונפח שתן שאריתי בשלפוחית לאחר התרוקנות.

מור ושות' מצאו במחקרם כי קיום יחסי מין לאחרונה, כפי שתואר קודם בנשים צעירות, קשור באופן חזק ל-UTI בנשים בריאות לאחר חידלון הווסת⁵.

גורמי הסיכון החשובים ביותר ל-UTI הם גיל מבוגר, שהות במסדות, הימצאות קטטר שתן וידידה במצב תפקודי. הסיכון ל-UTI עולה דרמטית עם השימוש בקטטר.

נזכחות חיידקים בשתן נמצאה כמעלה תמונה בקשישים. במחקרים שנערכו באוכלוסיות יוונים, פינים ואמריקאים נמצא כי יש קשר בין UTI ללידה באריכות ימים⁸⁻¹⁰. קשישים עם UTI סבלו ממגוון מחלות שהן לא UTI שאפשר כי הגבירו את רגישות המטופלים לזיהומים ולתמונה. גורמים ושות' בדקו אוכלוסיית מטופלים קשישים והשוו את אריכות הימים שלהם ביחס לנזכחות חיידקים בשתן¹¹. לא נמצאה עלייה בתמותה במטופלים בריאים עם בקטריווריה. בקטריווריה כשלעצמה לא נמצאה כגורם סיכון לתמותה במטופלים עם תחלואה. נזכחות חיידקים בשתן נמצאה קשורה עם תמותה, אך לא היוותה הגורם למות.

גורם חשוב נוסף בנשים לאחר חידלון הווסת הוא החשיבות הפוטנציאלית של חסר אסטרוגן על התפתחות בקטריווריה. נשים לאחר חידלון הווסת מצויות לרוב עם סימפטומים של מערכת המין והשתן, למחציתן הפרעות במערכת המין והשתן ו-29 אחוז עם אי נקיטת שתן¹².

חידלון הווסת מאופיין בירידה מובהקת בהפרשת אסטרוגן מהשחלות, שלרוב מלווה באטרופיה של הנרתיק, המאופיין ביובש של הנרתיק, בגירוד, בכאב בזיום יחסי מין (dyspareunia) ובאי נקיטת שתן. התמונה לעתים דומה ל-UTI^{13,14}.

אסטרוגן מעודד את הפרוליפרציה (שגשוג) של לקטובצילים (lactobacillus) באפיתל הנרתיק, מוריד את רמת ה-pH ומונע קולוניזציה (התיישבות) של Enterobacteraceae בנרתיק, שהם הפתוגנים העיקריים במערכת השתן.

תרשים 1 מתאר את הקשר בין אסטרוגן והפלורה של הנרתיק וכן הפתופיזיולוגיה של זיהומים בדרכי השתן בקשישות¹⁵.

בנוסף, העדר אסטרוגן גורם לירידה בנפח שרידי הנרתיק, מה שמוביל לרפיח הליגנטיים (הרצועות) אשר מחזיקות את רצפת האגן והשלפוחית, ולפיכך להתפתחות צניחה של איברי האגן. קיקוביק ושות' מצאו כי שימוש בקדם נרתיקי הוריד את התלולות האורז-גניטיליות שקשורות עם אטרופיה נרתיקית.

מחקר מבוקר אחר, נרדומלי, כפול סמיות הראה כי טיפול באסטרוגן בנרתיק הוא בעל השפעה דרמטית על UTI חוזר בנשים לאחר חידלון הווסת. על פי תוצאות המחקר, נמצא כי שיעור היארעות UTI בנשים שקיבלו אסטרוגל נרתיקי ירד ל-0.5 מקרים לשנה בהשוואה ל-5.9 מקרים לשנה בנשים שטופלו בפלצבו. בנוסף, לאחר חודש של טיפול, לקטובצילים נמצאו ב-60 אחוז מהנשים בקבוצת הטיפול לעומת 0 אחוז מהנשים בקבוצת הביקורת, וה-pH ירד מ- 5.5 ± 0.7 לפני הטיפול ל- 3.6 ± 1.0 אחרי הטיפול¹⁷.

מספר שנים אחר כך, תוצאות דומות התקבלו במחקר של אריקסן, בעזרת שימוש בטבעת אסטרוגל בנרתיק¹⁸. במחקר זה, נשים בקבוצת האסטרוגל נמצאו עם ירידה מובהקת בתדירות הסימפטומים של מערכת המין והשתן, כמו יובש בנרתיק ואי נקיטת שתן מסתור ומדחפות, ולאחר 36 שבועות של מחקר, 45 אחוז מהנשים אשר קיבלו אסטרוגל היו חופשיות מ-UTI, בהשוואה ל-20 אחוז מהנשים אשר טופלו באיבן.

יש לציין כי נכון לעכשיו קיימת מחלוקת בספרות. לדוגמה, מחקר אחר הראה כי גרות נרתיקיים (pessary) המכילים אסטרוגל פחות יעילים מטיפול פומי במקרודנטין במניעת בקטריווריה בנשים לאחר חידלון הווסת. מחקר זה גם הדגים את כשלון הגרות הנרתיקיים המכילים אסטרוגל בשמירה על הלקטובצילים בנרתיק והורדת ה-pH בנשים אלו¹⁹.

ברואן ושות'^{10,3} העריכו את השפעת הטיפול ההורמונלי על תדירות UTI ובדקו מהם גורמי הסיכון הפוטנציאליים. במסגרת המחקר נאספו נתונים מתוך Study Health and Estrogen/Progesterone Replacement, מחקר נרדומלי, סמוי, שברק השפעת טיפול הורמונלי על מחלת לב כלילית בקרב 2,763 נשים לאחר חידלון הווסת בגילאי 44-79 שנה עם מחלת לב כלילית. תדירות UTI היתה גבוהה יותר בקרב הקבוצה שקיבלה טיפול הורמונלי (0.625 ± 0.002 אסטרוגן מצומד + 2.5 מ"ג מדרוקסי פרוגסטרון אצטט או איבן, לאחר 4.1 שנים בממוצע). ההבדלים לא היו מובהקים סטטיסטית.

גורמי סיכון מובהקים ל-UTI שנמצאו באנליזה רב משתנית היו: נשים סוכרתיות בטיפול (אינסולין $1.4 - 2.34$, 95% CI, OR 1.81); טיפול פומי (1.9 - 1.09, 95% CI, OR 1.44); בריאות ירודה (1.57 - 1.14, 95% CI, OR 1.34); גירוד בנרתיק (2.5 - 1.07, 95% CI, OR 1.63); ואי נקיטת שתן בשל דחיות (1.75 - 1.30, 95% CI, OR 1.51). מקרי UTIs בשנים שקדמו נמצאו קשורים עם UTI (8.92 - 5.91, 95% CI, OR 7.00) ועם מספר אפידורות של UTIs (24.02 - 14.27, 95% CI, OR 18.51).

בנוסף, על פי מחקר Heart & estrogen/progestin replacement study הטיפול ההורמונלי פומי לא הוריד את תדירות האירועים של UTI בהשוואה לקבוצת הביקורת. ג'קסון ושות' לא מצאו כי שימוש באסטרוגן נרתיקי או פומי הגן מפני UTI חוזרים⁴. לסיכום, יעילות אסטרוגן במניעת UTI בנשים לאחר חידלון הווסת נותרה

טבלה 1. גורמי הסיכון אשר נהווים פרהדיספוזיציה להתפתחות UTI בנשים בתלות בגיל¹

קבוצת גיל	גורם
15-50 שנה	יחסי מין; דיאפוגרמה/קוטל זרע; טיפול אנטי-מיקרובינלי; UTI קודם; היסטוריה אימונית של UTI, היסטוריה של UTI בילדות, מצב לא סקרטורי (Nonsecretor status), לא מופרש אנטיגן קבוצת דם לעוזי (גוף)
50-70 שנה	חסר אסטרוגן; ניתוח אוורגנטלי; אי נקיטת שתן; ציסטוצלה; נפח שתן שאריתי לאחר התרוקנות; מצב לא סקרטורי; UTI קודם
70 שנה >	קטטר; אי נקיטת שתן; ניתוח אוורגנטלי; ירידה בנפח נטולי; טיפול אנטי-מיקרובינלי

טבלה 2. סיכום ההתוויות והתוויות נגד לטיפול באסטרוגן ל-UTI¹

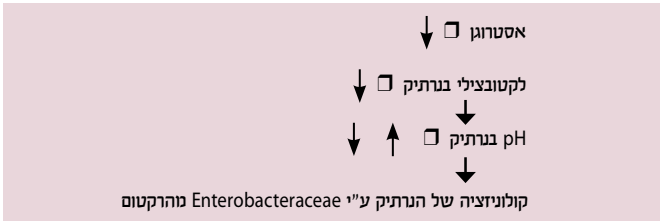
התוויות	
טיפול פומי	יתרונות
נשים צעירות לאחר חידלון הווסת	- למנוע סימפטומים של חידלון הווסת - למנוע אוסטיאופורוזיס - למנוע מחלת לב איסכמית - למנוע UTI
טיפול	יתרונות
נשים מעל גיל 60 שנה	- שיפור סימפטומים שקשורים לאטרופיה נרתיקית - שיפור אי נקישות שתן מודחפות (?) - למנוע UTI
התוויות נגד	
מוחלטות	יחסיות
- קרצינומה של רימת הרחם - קרצינומה של השד - מחלות טרומבואמבוליות - מחלת כבד	- ל"ד גבוה? - סוכרת? - אגנים בנים מוה?
קשיים בטיפול נרתיקי	
הגבלות פיזיות	
טרמור; השמנה; מצב לאחר שבץ מוחי; שיטיון; בעיות פסיכולוגיות; חיעון/התנהגות תרבותית	

במחלוקת. כיום, ההמלצה המקובלת לשימוש באסטרוגן (נרתיקי ולא פומי) היא בנשים לאחר חידלון הווסת, בעיקר כאלו עם זיהומים של חיידקים אורו-פתוגניים אשר עמידים למספר תרופות (multi-drug resistant), מה שמגביל את אפשרויות הטיפול ויעילות טיפול אנטי-מיקרוביאלי מניעתי ובנשים עם סימפטומים שקשורים באטרופיה נרתיקית³.

העלייה המדאיגה במספר אורו-פתוגניים אשר עמידים לתרופות מעלה את הצורך במציאת אסטרטגיות חלופיות. אחת מהן היא השבת הפלורה הנורמלית של הנרתיק בעזרת פרובייטיקה. אפשרות אחרת היא שימוש במרכיב אחר אשר מתחרה על הקשירה של חיידקים לקולטנים באפיתל דרכי השתן. למרבה הצער, אף אחת משיטות אלו לא נמצאה יעילה, אולם יש מספר עדויות ליעילות פרובייטיקה וחמוציות במניעת UTI.

רייד ושות'²¹ מצאו דרך למנוע זיהום של אורופתוגניים בעזרת לקטובצילוס in vitro ובעזרת מספר מחקרים קליניים הראו כי L-1 L. rhamnosus Gr-1 fermentum-RC מסוגלים להתיישב בנרתיק, שלב ראשון במניעת בקטריאוריה (רשימה ביליוגרפית).....

תרשים 1. מותאר את הקשר בין אסטרוגן והפלורה של הנרתיק וכן הפתופיזיולוגיה בדרכי השתן בקשיות¹⁵ (1a)



עדיין יש צורך ביותר מחקרים, בעיקר קליניים, כדי לקבוע תפקיד פרובייטיקה במניעת UTI.

אפשרות אחרת היא שימוש בחמוציות. מיץ חמוציות מכיל proanthocyanidin אשר יכול למנוע התיישבות (colonization) של E.coli במקורות הנרתיק ולהוריד תדירות בקטריאוריה²².

מקמורדו ושות'²³ השושו במחקר מבוקר רנדומלי בקרב קשיות את יעילות קפסולות חמוציות לעומת טיפול בטרימתופרימ (Trimethoprim) במניעת UTI. התקופה עד להופעת הישנות ראשונה של UTI לא היתה שונה בצורה מובהקת בין שתי הקבוצות. בנוסף, טרימתופרימ נמצא עם יתרון מועט, בהשוואה לחמוציות, במניעת UTI חוזר בנשים מבוגרות יותר אך גם נמצא עם יותר תופעות לוואי ומקרים של הפסקת טיפול.

אולם, רק מעט מחקרים קליניים נערכו ובקבוצות אוכלוסיה קטנות והטרונגיות נמצא יתרון לשימוש בחמוציות, מיץ או כמוסות, במניעת בקטריאוריה.

קיים רק מחקר אחד²⁴ אשר בדק את אוכלוסיות קשיות עם בקטריאוריה אסימפטומטית ומצא ירידה מובהקת בבקטריאוריה ופירוריה (Pyuria) בנשים אשר קיבלו מיץ חמוציות בהשוואה לנשים שקיבלו אינר. אולם, כיוון שאין צורך בטיפול בבקטריאוריה אסימפטומטית, לא ברור מהי החשיבות הקלינית של מחקר זה.

בסיכומי של דבר, בקטריאוריה באופן כללי ואסימפטומטית באופן ספציפי היא ממצא שכיח הן בנשים בריאות לאחר חידלון הווסת והן בנשים שמאושפות ממוסדות. גורמים אורולוגיים, כמו אי נקישות שתן, קיום דרגה כלשהי של ציסטוצלה ונפח שתן שארית לאחר התרוקנות, יחד עם UTI קודם ומצב לא סקרטורי, קשורים עם UTI חוזר באוכלוסיה זו.

מספר מחקרים הדגימו קשר בין בקטריאוריה לסוכרת ויחסי מין. תפקיד אסטרוגן פומי/ נרתיקי, יחד עם שימוש בפרובייטיקה ולקטובצילוס נותר במחלוקת.

פרופ' ראוול רז, מנהל היחידה למוחלות זיהומיות, המרכז הרפואי העמק, עפולה

- Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. J Infect Dis 2001; 183 (Suppl 1): S74-6.
- Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R, Kandula D, Sobel JD. Urinary tract infection among women aged 40-65: behavioral and sexual risk factors. J of Clin Epidemiol 2001; 54:710-718
- Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. CID 2000; 30: 152-156
- Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infections after menopause: A prospective study. Am J Med 2004; 117: 903-911
- Moore EE, Hawes SE, Scholes D, Boyko EJ, Hughes JP, Fihn SD. Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post-menopausal women. J Gen Intern Med 2008; 23(5): 595-9.
- Nicoll LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. Infect Dis Clin North Am 1997; 11:647-662
- Raz R - Stamm W. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infection, CID 1999 28: 723-5
- Dontas A, Kasviki-Charvati P, Papanayiotou P, Marketos S. Bacteriuria and survival in old age. N Engl J Med 1981; 304: 939-943.
- Nordenstam G, Brandberg A, Oden A, Svanborg-Eden C, Svanborg A. Bacteriuria and mortality in an elderly population. N Engl J Med 1986; 314: 1152-1156.
- Platt R, Polk B, Murdoch B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary tract infection. N Engl J Med 1982; 307: 637-642.
- Nordenstam G, Sundh V, Lincoln K, Svanborg A, Svanborg-Eden C. Bacteriuria in representative population samples of persons aged 72 - 79 years. Am J Epidemiol 1980; 111: 1176 - 1186.
- Prevalence of genitor-urinary symptoms in the late menopause. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63: 257-60.
- Haspels AA, Luisi M, Kocovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing

- oestriol. Maturitas 1981; 3:321-7
- Thomas TM, Plymat KR, Blannin J et al. Prevalence of urinary incontinence. Br Med J 1980; 281: 1243-5
- Raz R, Intravaginal estriol and the bladder. JAMA 1999; Chapter 24 pages 1-3, The millennium review 2000. The management of the menopause.]
- Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Milojovic S et al. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. Maturitas 1980; 2: 275-82
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med. 329(11): 753-6, 1993.
- Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1072-9
- Raz R, Colodner R, Rohana Y, Batino S, Rottensterich E, Wasser I, Stamm W. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. CID 2003; 36:1362-8
- Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B. Urinary tract infections in postmenopausal women: Effect of hormone therapy and risk factors.
- Reid G, Burton J. Use of lactobacillus to prevent infection by pathogenic bacteria. Microbes Infect 2002; 4(3): 319-24
- Raz R. Urinary tract infection in elderly women. Antimicrob Agents 1998; 10:177-179
- McMurdo T, McMurdo M.E.T., Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimetoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. J of Antimicrob Chemot. 2009; 63: 389-395.
- Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. JAMA 1994; 271:751-4.



הסיכון שבטיפול ההורמונלי בגיל המעבר.

סטטיסטיקה ופרופורציה

בנטילת טיפול ההורמונלי קיים סיכון מסוים, אלא שטיפול ההורמונלי עוזר לנשים הזקוקות לו. יש ליידע את המטופלות לגבי כל הסיכונים הכרוכים בכך ולהתייחס לפחדים הלא רציונאליים שמלווים את הטיפול בפרופורציה הנכונה

ד"ר עמוס בר

עד שנת 2030 ייבנסו קרוב ל-47 מיליון נשים לתקופת גיל המעבר. בשנת 2009 מגיע ממוצע הגיל של ילדי ה-Baby Boom לגיל 50. אובדן יכולת ייצור האסטרוגן על ידי השחלות, המתרחש עם הכניסה לגיל המעבר, יתבטא באוסף של תסמינים שהבולטים ביניהם הם גלי חום, הפרעות בשינה המלוות בהזעות ליליות, כאבי מפרקים, יובש נרתיקי ואובדן חשק מיני. 60-80 אחוז מהנשים יסבלו מתופעות ואזו-מוטוריות של גיל המעבר, שיימשכו כשנתיים עד חמש שנים. חצי מהן יתלוננו על תסמינים מטרידים ו-20-30 אחוז יסבלו מתסמינים קשים.

מחקר אקראי מבוקר (RCT) או מחקר תצפיתי - הבדלים

מחקרים תצפיתיים רבים הראו את יתרון הטיפול ההורמונלי והשפעתו החיובית על התופעות הקלימקטריות השונות כמו הוואז-מוטוריות, השינויים במצב הרוח, הפרעות השינה והיובש הנרתיקי ועל מניעה של אוסטיופורוזיס ומחלות לב. יתרונות אפשריים נוספים שנצפו היו שיפור באיכות החיים, שיפור בליכידו (בעיקר עם תוספת של אנדרוגנים), שיפור באיכות העור וקרבן לוודאי שגם מניעה של אלצהיימר וכן אפקט הגנתי על סחוסים ומפרקים. רוב המחקרים הראו עלייה קלה בשכיחות של סרטן השד, בעיקר בשימוש מעבר לחמש שנים. עלייה זו נחשבה לזניחה, במיוחד לאור העובדה שהיתה מלווה בירידה בתמותה מסרטן שד וביתרונות הרבים שנצפו בטיפול. הופעת תוצאות מחקרי RCT, ובעיקר מחקר ה-WHI, שינתה את הגישה לטיפול ההורמונלי וגרמה למהפך ביחס שבין יעילות-סיכון המלווים אותו. כאשר משווים תוצאות של מחקרי RCT למחקרי תצפית, מתברר שההבדלים ביניהם אינם כה גדולים. בסקירה השוואתית בין שני סוגי המחקרים (לא בתחום הגניקולוגי), בשנת 2000, נמצא במאמר ב-NEJM שקיימת התאמה של 89 אחוז בין תוצאות המחקרים התצפיתיים למחקרי ה-RCT. ואכן, גם בניתוח הראשוני של ה-WHI לא נמצאו הבדלים משמעותיים מאלה שכבר ידענו בעבר. ההבדל העיקרי בינו לבין המחקרים התצפיתיים הקודמים היה העלייה בשכיחות המחלות הקרדיווסקולריות.

אין ספק שלהורמונים יש השפעה משמעותית על המערכת הקרדיווסקולרית. במשך השנים הראו המחקרים התצפיתיים השפעה מיטיבה של הטיפול ההורמונלי על המערכת. מאידך, במאמרי ה-RCT נצפתה השפעה רעה על

המערכת הזו, בעיקר עקב הנזק הראשוני, ובהמשך נצפתה הטבה. ההרעה הראשונית יכלה לנבוע ממתן מינונים גבוהים לנשים בגיל מבוגר, מינונים שאינם מתאימים לגילן. ההטבה בהמשך, יתכן שנצפתה עקב ההשפעה המיטיבה שיש לאסטרוגן על הסינדרום המטבולי כגון סוכרת, תנגודת לאינסולין וכפי שנראה לאחרונה, גם מניעת הצטברות הרוכד הטרשתי בכלי הדם. בעיה זו נמנעת במחקרים התצפיתיים מאחר שהנשים במחקרים אלה משמעותית צעירות יותר ומקבלות לפיכך מינון הורמונלי שתואם לגילן.

ככלל, צריך לזכור שמחקרים תצפיתיים מתייחסים בצורה נכונה ומתאימה יותר "לעולם האמיתי" מאשר מחקרי RCT. קבוצת הנשים שמקבלות טיפול במחקרים התצפיתיים היא אוכלוסייה שלרוב קרובה יותר לכניסה לגיל המעבר ומכאן בהכרח צעירה יותר וכן סובלת מתסמיני גיל המעבר, דבר שלא קיים כמעט במחקרי RCT דוגמת ה-WHI. מאידך, המידע שהיה לנו, לא היה מגיע להבנה עמוקה יותר לולא פורסם מחקר ה-WHI. ההבנה שנטילת ההורמונים בגיל מבוגר מזיקה וכי קיים כנראה חלון הזדמנויות במתן טיפול כזה סמוך לכניסה לגיל המעבר, לא היתה ברורה לנו ללא מחקרי ה-RCT.

למרות החשיבות הרבה שכולנו מייחסים למחקרי ה-RCT, נראה שלא ניתן לזלזל ולבטל את המחקרים התצפיתיים ועם כל הבעייתיות שלהם, הם כנראה ימשיכו לספק לנו בצורה ברורה יותר מידע על הנזק הקיים ברישום תרופה לאוכלוסייה הזקוקה לה מאשר מחקר שמתבצע על אוכלוסייה נבחרת עם תרופה נבחרת אחת, כפי שקורה במחקרי ה-RCT.

הסטטיסטיקה ובעייתיות המחקרים

מאחר שאין ספק שבשימוש ממושך מגנים ההורמונים על המערכת הקרדיווסקולרית, נראה שבהשוואת ה-WHI למחקר האחיות, שהוא המחקר התצפיתי הגדול והארוך ביותר שנערך בארצות הברית בנושא הטיפול ההורמונלי וכן לקבוצת הנשים הצעירה במחקר ה-WHI עצמו, ההבדלים בתוצאות נובעים מהפרש הזמן שעבר מכניסת הנחקרות לגיל המעבר בתחילת הטיפול (מה שמכונה היום חלון ההזדמנויות) ומאורך המעקב.

ד"ר טרודי בוש, שהיתה אחת האפידמיולוגיות המפורסמות במאה הקודמת, אמרה בזמנו: "אנו מגיעים לאמת רק לאחר שאנו מנהלים מספיק מחקרים מתאימים. אין מצב שבו מחקר אחד או תכנית מחקר בודד יקבלו מוטפול על האמת". מה באמת קרה בשנת 2002 כאשר מחקר בודד, טוב וחשוב ככל שיהיה, קיבל

את המונופול הזה והפך בין לילה לסיט הגדול ביותר של הנשים הרופאים כאחד וגרם לשינוי כה משמעותי בחשיבה הרפואית שלנו?

כאשר אנו דנים במחקרים אפידמיולוגיים (וה-WHI היה כזה) צריך לזכור קודם כל שמחקר אפידמיולוגי מראה על קיום או על אי קיום קשר סטטיסטי בין חשיפה לתוצאה. מחקר אפידמיולוגי לכשעצמו אינו מוכיח את הסיבה. מצד שני, כשאנו דנים במחקרים תצפיתיים, חשוב לזכור שהמידע שנאסף ברוב המחקרים נקבע על ידי החוקרים ואי הכללה של משתנים חשובים יכולה להטות את התוצאות. מחקרים קטנים מדי, על מנת לאתר את האפקט הנחקר, יכולים להיות בלתי "עילים", ומאידך מחקרים גדולים לא מחפשים על תכנון לקוי ומידע בלתי מספק, הם רק מגדילים את הבעיה. בנוסף, אין כמעט אפשרות להימנע מדעות קדומות והטיה של התוצאות במחקרים אפידמיולוגיים.

את כל אלה צריך להביא בחשבון כאשר אנו מעריכים תוצאות, במיוחד במקרים שבהם הסיכון היחסי קטן מ- $RR=2.0$. תוצאות מחקר יכולות להתפרסם לפי רצון החוקר ולגורר תגובות בהתאם. לדוגמה, כאשר יש סיכון יחסי של $RR=1.5$ ניתן להציג את התוצאה בדרכים שונות:

- החשיפה מעלה את הסיכון ב-50 אחוז.
- החשיפה מעלה את הסיכון מ-10 ל-10,000, ל-15 ל-10,000.
- תוספת של חמישה מקרים נוספים ל-10,000 מהווה עלייה בסיכון ב-0.05 אחוז.
- החשיפה נושאת סיכון של 1:2,000.
- אם אדם חולה במחלה, יש סיכוי של 66 אחוז שהמחלה אינה קשורה לחשיפה, ו-33 אחוז סיכוי שהיא קשורה לחשיפה.
- החשיפה גרמה להופעת 1,000 מקרים נוספים ב-14 השנים האחרונות. מכאן, שאותו מחקר ואותה תוצאה יכולים להתפרסם בצורות שונות. אין ספק, שעלייה בסיכון של 50 אחוז נתפשת על ידי האוכלוסיה כסיכון נוראי, בעוד שעלייה בסיכון של 0.05 אחוז נחשבת לדבר זניח שאפשר לחיות איתו. מכאן, שהצגת התוצאות במושג "סיכון יחסי" (Relative Risk) יכולה להיות מטעה ואין כמו מחקר ה-WHI להדגים זאת.
- תסמיני גיל המעבר אינם "אי נוחות" בלבד. גלי החום לא רק מפריעים לתפקוד היומיומי - מחקרים ערכניים מראים על נזק אפשרי לנירונים במוח בזמן גל החום. מספר גדול של מחקרים על חשיבות השנה הריצה מצביע על כך ששנה מקוטעת, כפי שקורה לאישה עם הזעות לילה למשל, קרוב לוודאי שלא רק גורמת לאישה להיות עייפה, עצבנית ובעלת תפקוד לקוי ביום שלמחרת, אלא גם לתחלואה משמעותית בהמשך חייה. היובש הנרתיקי והירידה בליבידו משפיעים קשות על המערכת הווגית ואילו אובדן הקולגן בעור והזדקנותו המוקדמת אינם מוסיפים לביטחון העצמי.
- הטיפול ההורמונלי היום, בניגוד לגלולות למניעת הריון, דורש "תפירה" נפרדת לכל אישה. הרופא צריך להיות בקי בהבדלים בין מנופאזה כיורוגית לזו הטבעית ובין מנופאזה מוקדמת לבין זו שמגיעה בזמן הצפוי. עליו להיות בקי בסוגי הפרוגסטגנים השונים והשפעותיהם; בהבדל המשמעותי שיש בין טיפול פומי ועורי; בהבדל שבין מתן פרוגסטרון ציקלי או ממושך; בהבדלים שיש לטיפולים השונים על סמיכות השד ומשמעותו; בהבדל שבין מתן פרוגסטגן בדרך פומית, עורית, או מתן ממוקד יותר ישירות לרחם באמצעות התקן המשחרר לבונורגסטורל, וכן בקי בהשפעה החיובית שיכולה להיות במקרים מסוימים לתוספת טיפולית של אנדרוגנים או של תרופות מקבוצת ה-SSRI. מכאן אפשר להבין את הבעייתיות שיש למחקרים שבהם מקבלות כל הנשים טיפול זהה, דבר שלעולם לא קורה אצל רופא המתמחה בגיל המעבר.

מוניעת נוחות, השפעת הנודיה והסיכון התקשורית

כיום, המרכיב של מניעת מחלות, שהיה מרכיב מרכזי בטיפול בנשים עד שנת 2002 ובאופן אישי אני מאמין כי יחזור בעתיד, כמעט אינו קיים. הרוב

המוחלט של הנשים מקבלות היום טיפול עקב תלונות הקשורות לגיל המעבר. למרות זאת, אחוז הנשים שנטולות היום הורמונים עומד על עשרה אחוזים בלבד, מה שמראה שנשים רבות פוחדות לקחת את הטיפול ומעדיפות להמשיך לסבל. מצב כזה כמעט שאינו קיים בתחומים רפואיים אחרים והציבור נוהר לרופא לקבל מזור לסבלו.

התחום החדש ביותר ברפואה כיום הוא הרפואה המגדרית והיא אולי זו שתעזור לנו בעתיד להבין טוב יותר את ההבדלים בין גבר לאישה. הגוף הנשי ללא ספק זקוק לאסטרוגן, ולכן בכל איבר מאיברי האישה, למעט הטחול, יש קולטנים לאסטרוגן.

כיצד ניתן להסביר את העובדה שנשים מוכנות לקבל ברפואות אנטי אייג'ינג סדרות של טיפולים מפוקפקים ובלתי בדוקים, לקחת תוספי מזון שאין עליהם שום מידע ולהסתכן בניתוחים פלסטיים והזרקות של רעלנים לעור, אך חוששות להמשיך ולקבל אותו הורמון שתרם להן כה רבות במשך כל חייהן, מגיל הווסת הראשונה ועד כניסתן לגיל המעבר?

גיל המעבר נתפש כתהליך טבעי ורגיל בחיי האישה, ולא כאנדוקרינופטיה. מצד שני, הפסקת ייצור האסטרוגן אינה רק מצב של אי נוחות ותופעות ואז-מוטוריות. יש לו תפקיד והשפעה על עלייה בתחלואה עתידית, מעבר לזו שמתרחשת עם העלייה בגיל. אנו יודעים היום שהסיכון לפגיעה בצפיפות העצם וכן לתחלואה הקרדיוסקולרית קשור בעיקר למספר השנים שחלפו מגיל הפסקת הווסת, ולא רק לגיל הכרונולוגי של האישה. התפישה של גיל המעבר כ"תהליך טבעי" מוסיפה לכך שטיפול ההורמונלי חליפי נתפש באמצעי התקשורת כמותרות. מנסים לעתים לשייך לטיפול אופי סקסיסטי - רופאים נתפשו במדיה כמי שמנסים להפוך כל אישה בגיל 50 לייצור חולה, כחלק מהגל האנטי-החברתי שקיים כלפי חברות התרופות הענקיות שמצטיירות כשולטות בכלכלה העולמית וממריצות את הרופאים לתת טיפולים "מיותרים". בניגוד ללידה, למשל, שאף פעם לא תימדד ביחסי סיכון-תועלת, הטיפול ההורמונלי נתפש כמיותר ותסמיני גיל המעבר נתפשים כמטרד שניתן לחיות איתו, לעומת הסיכון לחלות במחלות שאנשים מתים מהן, גם אם סיכון זה אינו גבוה.

מדוע, אם כך, הגיבו עולם הרפואה והנשים בקיצוניות למחקר ה-WHI לעומת התגובה הפשוטה למחקר ה-HERS שפורסם כבר ב-1998 והראה תוצאות דומות? תוצאות מחקר ה-WHI פורסמו קודם כל במדיה הפופולרית לפני הגעתן לציבור הרופאים והשימוש בסיכון יחסי במקום בסיכון אבסולוטי יצר קרקע פוריה ונוחה להתקפה התקשורתית המאסיבית נגד הטיפול ההורמונלי. כל פיסת מידע שלילית זכתה לכתורות מובלטות, כאשר היתרונות שנראו מיד עם פרסום המחקר, כגון ירידה בסיכון לתסמונת מטאבולית, הגנה על העצם והגנה נגד סרטן המעי הגס, לא זכו להתפרסם כלל וכלל.

המאמר משנת 2002 ב-JAMA שבו נכתב שיש סיכון משמעותי למחלות לב, זכה לפרסום ניכר, אך מעטים שמו לב שבאותו עיתון פורסם ב-2003 שהסיכון למחלות קרדיוסקולריות עולה רק במעט וב-2007 נכתב בו כבר שהסיכון למחלה עלה עם הגיל ושבעצם לא נמצאה תוספת סיכון סטטיסטית משמעותית לטיפול עצמו בקבוצת הגיל הצעירה.

מחקר חשוב שפורסם ב-NEJM והראה ירידה דרמטית ברובד הטרשתי תחת טיפול באסטרוגן בלבד, כמעט ולא אוכזר, וניתוחי מחקר ה-WHI בהמשך, שהצביעו על סיכון נמוך ויתרונות ברורים למתן הטיפול לנשים צעירות, כמו גם מחקרים נוספים שהראו ירידה בתמותה הכללית אצל נשים שנטולות טיפול, גם הם לא אוכזרו מספיק.

תפקיד הרופא ומעמדו בחברה נמצאים בירידה. המדיה הפופולרית משתלטת על חיינו, כל דבר תרופתי נתפש כשלילי וכל דבר "טבעי", בין אם נחקר ובין אם לא, נתפש מיידית כחיובי. הרופא, טוב ככל שיהיה, סובלני וסבלני כאחד, מתקשה לשכנע אישה לקחת טיפול אם אמש, בתכנית הטלוויזיה של אופרה ווינפרי, נאמר אחרת. הנשים מגיעות אלינו, הרופאים, עם דפים גוורים מעיתונים ועם פיסות מידע מהאינטרנט שחלקן אינטרסנטיות ולא מדויקות, ואנחנו נאלצים להתמודד עם פן חדש ברפואה, פן שאותו לא לימדו אותנו בבית

בריווחים שהגיעו מסן אנטוניו, שם הדגישו בדצמבר 2008 באופן דרמטי שטיפול הורמונלי מכפיל את הסיכון לסרטן שד בתוך חמש שנים והוא שוב את הירידה בשכיחותו בתוך זמן קצר מאוד לאחר הפסקת הטיפול. אנו רואים בכל המאמרים עלייה קלה בסיכון במשתמשות וירידה מהירה ביותר של הסיכון לאחר הפסקת הטיפול.

בסך הכל, אין בריווחים אלה כל חדש, אך אם נחבר ממצאים אלה לעובדה שלנשים תחת טיפול הורמונלי יש גידולים פחות אלימים, נוכל להבין שבמחקרים אפידמיולוגים אלה הטיפול שימש כזרז לגידולים קיימים ולא ייצר גידולים חדשים. בהפסקת הטיפול הפסיקו גידולים קטנים להתפתח, לפחות באופן זמני, וזו כנראה הסיבה שיש ירידה בגילוי סרטן השד מהר מאוד לאחר הפסקת הטיפול.

השאלה החשובה היא כמה מגידולים אלה באמת יפסיקו להתפתח וימוגרו על ידי המערכת החיסונית של האישה וכמה מהם יגדלו לאט יותר ויתגלו בהמשך. רק העתיד יבהיר האם ל-WHI והפחד שהוא זרע בנשים יהיה מחיר כבד בעוד כמה שנים, כשמספר רב יותר של גידולים עם דרגת ממאירות גבוהה יותר יתגלו בשלבי מחלה מתקדמים יותר.

במחקר ה-WHI נמצאה בקבוצת ה-CEE/MP עלייה של 24 אחוז בסיכון לסרטן שד. אכן נשמע מפתח, לרופאים ולנשים כאחד. הבעייתיות בפרסום נובעת משימוש בסיכון יחסי לעומת סיכון אבסולוטי: מעשית, הסיכון לחלות בסרטן שד עלה בשמונה נשים. מ-33 ל-41 נשים על כל 10,000 מטופלות בשנה. על הסיכון הזה אמר החוקר הראשי במחקר ה-WHI שהסיכון לחלות בסרטן שד עלה "בצורה מאד משמעותית". בפועל, מדובר בעלייה של 0.08 אחוז. האם על זה ניתן להגיד "עלייה משמעותית בסיכון" מאחר שה-CI היא 1.01-1.54? כל שניתן לומר הוא שאם נטפל ב-1,000 נשים למשך חמש שנים, ייתכן שארבעה מקרים נוספים של סרטן שד ינבעו מהשימוש בתרופה.

נוכח רק שבקבוצת הנשים שטופלו באסטרוןגן בלבד היו שבעה מקרים פחות של סרטן שד, אבל מפני שה-CI=1.01-0.59, ירידה זו נמצאה ללא משמעות סטטיסטית (ירידה זו לא לוחטין נראתה במחקר האחיות, אך שם היתה בעלת משמעות סטטיסטית).

הסיכון היחסי לחלות בסרטן שד

להיוולד ממין נקבה, מעלה את הסיכון לסרטן שד ל-RR=183. עישון סיגריות מעלה את הסיכון לסרטן ריאות ל-RR=26. אלה הם סיכונים משמעותיים שעליהם אין עוררין. הסיכון לסרטן השד תחת הורמונים, RR=1.24, אינו שונה מהסיכון הסביבתי לסרטן כזה, שיש לנשים רבות.

הגורם	סיכון יחסי RR
מין=נשים	183
וסת ראשונה > 12	1.5-1.2
לדת ילד ראשון > גיל 30	1.2-3.5
גיל מעבר > 55 שנה	2.0
סרטן שד בגשפחה	2.6
BMI < 35	1.65
שתיית אלכוהול < 3 יחידות ליום	1.38

נסקור מספר מאמרים אפידמיולוגים, שפורסמו בעיתונות רפואית מכובדת, על הקשר בין מצבים בחיי היומיום והסיכון לחלות בסרטן שד:

ב-2006 פורסם ב-Arch Int Med חלק ממחקר האחיות, על 90,659 נשים ובו נמצא שיש עלייה של 42 אחוז, RR=1.42, בסיכון לסרטן שד באכילת מנה אחת של 57 גרם בשר אדום ליום. הסיכון עולה ל-97 אחוז, RR=1.97, כאשר אוכלים מעל מנה וחצי ביום.

בשנת 2005 פורסם ב-Int J Cancer מאמר שהראה שאכילת צ'יפס פעם בשבוע

הספר לרפואה והוא הסיכון התקשורתי.

התקשורת אוהבת סנסציות, וכמו שבעל המכה את אשתו יזכה בכותרות אך זה שנותן לה חיובק ונשיקה לא יזכר כלל, כך, למרבה האבסורד, קורה בתחום הרפואי. כל יתרונות הגלילות למניעת הריון נמוגו לאחרונה ביום שבו נפטר שתי נשים לאחר שימוש בהן. תרופה או טיפול אמורים לעזור ולכן פרסום העובדה שהם עוזרים אינו מהווה עניין חדשותי ולא מוזכר כלל. העובדה שיש סיכון, מזערי ככל שיהיה, תגרום לכותרות ענק מפחידות.

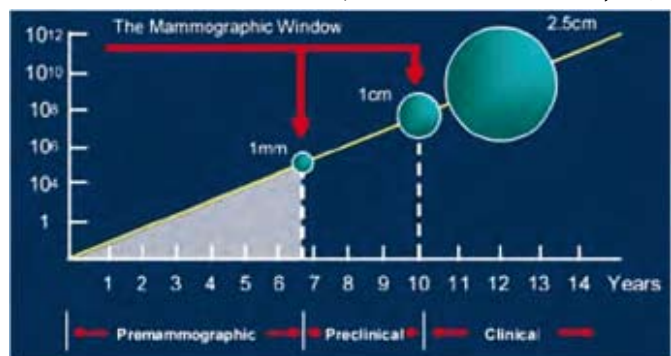
הרופא חשוף גם הוא למדיה ומקבל עשרות טלפונים אחרי כל מאמר סנסציוני שמתפרסם. הוא חי היום, למרבה הצער, בעולם של רפואה מתגוננת המפחדת מהפן המשפטי. לעתים אין לנו, הרופאים, את הכוח הנפשי להתמודד עם המדיה, עם הרוקח שמעוות את פניו בראותו מרשם להורמונים ועם דעת הציבור שרואה בהורמונים טיפול מסוכן, ועל כן נעדיף לעתים את המוצא הקל.

הרפואה הופכת ליותר ויותר ממוקדת. מספר המאמרים שמתפרסם בכל תחום הוא רב וכפי שקשה למי שלא מתעסק בפירון בצורה מעמיקה לקרוא כל מאמר בתחום (למרות שכולנו מתעסקים בפירון עד לדרגה מסוימת), כך קשה למי שאינו מתמחה בתחום גיל המעבר, לעקוב אחרי כל המאמרים המתפרסמים בנושא. בעיה נוספת היא שגם כשיש לנו את כל הידע, קשה מאוד לשכנע והדבר לוקח זמן רב, זמן שלרובנו אין בשפע.

טיפול הורמונלי וסרטן השד

למרות שאחוזי התמותה ממחלה קרדיוסקולרית בנשים גבוהים משמעותית מהסיכון לחלות מכל סוגי הסרטן גם יחד, יאמרו רוב הנשים שסרטן השד הוא גורם התמותה העיקרי בנשים וגם המפחיד ביותר שקיים. מבט קרוב בביווגיה של סרטן השד יבהיר לנו שחולפות כשבע שנים עד שניתן לגלות תא סרטני אחד בממוגרפיה, ושלוש שנים נוספות עד שניתן לחוש בו במישור קליני. לאור זאת, האם בכלל אפשר לומר שטיפול הורמונלי גורם לסרטן שד במחקר שנמשך חמש שנים?

גרף 1. קצב ההתפתחות והגילוי של סרטן השד



Wertheimer et al JAMA 1986 255:1311

גם אם הגוף היה מצליח להילחם בהצלחה בחלק מהגידולים הקטנים שלא היו מגיעים לידי גילוי, ברור שההורמונים הם במקרה הגרוע ודומים, Promotor, ולא אלה שגורמים להופעת הסרטן, Initiator. זו גם כנראה הסיבה לכך שסרטן שד המתפתח תחת טיפול הורמונלי הוא פחות קטלני. עובדה: למרות גילוי היתר של סרטן שד, אחוז התמותה לאחר עשר שנים נמוך יותר אצל נשים שמטופלות בהורמונים.

נקודה נוספת שמאשרת את התיאוריה הזו היא דווקא מחקר ההמשך לאחר הפסקת הטיפול ההורמונלי בקבוצת ה-WHI, שפורסם לאחרונה. המאמר מראה שיש ירידה ברורה בשכיחות סרטן השד לאחר הפסקת הטיפול ההורמונלי בהשוואה לקבוצת האינרובניגוד למה שחשבונו, ללא שינוי בתדירות הממוגרפיות שבוצעו. הירידה בין השנים 2001-2005 היתה של שלושה אחוזים ובעיקר בגידולים עם קולטנים חיוביים לאסטרוןגן. ירידה דומה נצפתה

לסיכום, בכל יום בחיינו אנו נאלצים להחליט החלטות בנושאים שיש סיכון בצידם. נסיעה ברכב היא מצב מסוכן, שימוש בטלפון סלולרי הוא אולי מסוכן, הריון ולידה הם המצבים המסוכנים ביותר שאישה חווה במהלך חייה. בחיי היומיום יש אחר גובה של תאונות שנגרמות בבית ומדי יום מספקת לנו הטלוויזיה מידע על גורם סיכון נוסף שקיים במאכלים שונים שאנו צורכים.

לגבי חלק מהמידע נעשה חישוב מושכל אם כי לרוב ההחלטה היא אוטומטית. אינני מכיר אדם אחד שחושב פעמיים ושוקל סיכון מול תועלת לפני הכניסה למכונית ואני לא מכיר אם אחת שמנעה מביתה להיות דיילת אוויר עקב הסיכון המוגבר לסרטן. מנגד, כשמדובר ברפואה, מתחילות המטופלות שלנו לרוב את המשפט בשאלה: "דוקטור, תגיד לי, יכול להיות איזשהו סיכון ב...". מאחר שעל שאלה כזו ניתן לענות רק ב"כן", כל סיכון מזערי שאותו נציין יוצא מפרופורציה.

אין לנו ספק שבטגטית טיפול הורמונלי קיים סיכון מסוים. כיום, ההבנה שלנו את הסכנות האלו גדולה יותר ואנחנו גם יודעים למזער אותן. אנו מורידים כל הזמן את מינון הטיפול בהתאם לגיל המטופלת וצרכיה. אנו נותנים יותר טיפול הורמונלי דרך העור בשנה הראשונה, דבר שמוריד את הסיכון לתופעות טרומבואמבוליות שקיימות יותר בשנה זו. אנו לומדים להשתמש בצורה מושכלת יותר בסוגי הפרוגסטגנים הרבים שעומדים לרשותנו ולהתאימם לצורכי המטופלות.

אין ספק, שהטיפול ההורמונלי עוזר לנשים הזקוקות לו. הוא משפר את איכות חיייהן ומפחית את התסמינים המטרידים הקיימים, זאת בנוסף ליתרונות המניעתיים שיש לו בנושא הקרדיווסקולרי ובבריאות העצם. יש ליידע את המטופלת על כל הסיכונים הכרוכים בטיפול, אך יש גם לדעת לשים את הפחדים הלא רציונאליים שמלווים את הטיפול בפרופורציה הנכונה, בדיוק כפי שאנו עושים כל יום במסגרת תפקידינו כרופאים.

ד"ר עמוס בר, רופא נשים ממוחה, מנכ"ל שירותי בריאות, חבר ועד האיגוד הישראלי לגיל המעבר

על ידי ילדות לפני היותן בנות חמש העלתה את הסיכון שלהן לחלות בסרטן שד לפני גיל 60 ב-27 אחוז, $RR=1.27$. בשנת 2004 נמדד ב-JAMA הקשר בין שימוש באנטיביוטיקה במהלך שמונה שנים והקשר לסרטן השד. נמצא שיחסית למי שלא השתמשה כלל באנטיביוטיקה, שימוש של 1-50 יום העלה את הסיכון ב-45 אחוז, $RR=1.45$. שימוש של 51-100 יום העלה אותו ל- $RR=1.53$ (לסיכון זה תגיע כל אישה שהשתמשה שבוע אחד בשנה באנטיביוטיקה במשך שמונה שנים) ושימוש של 101-500 הראה סיכון של $RR=1.68$.

בשנת 2005 פורסם ב-BMJ מאמר שהראה שנשים שמאליות הן בסיכון יותר מכפול לחלות בסרטן שד לפני גיל המעבר. סיכון זה לא נראה לאחר הכניסה לגיל המעבר.

בשנת 2007 פורסם ב-Br J Cancer מחקר על 50 אלף נשים בגיל המעבר, לפיו אכילה של רבע אשכולית ויותר ביום הביאה לעלייה בשכיחות סרטן השד של 30 אחוז, $RR=1.30$. הסיכון היה ללא קשר לכך אם האישה נטלה או לא נטלה טיפול הורמונלי חלופי. למזלן של חובבות האשכוליות, במחקר על 114,504 נשים שפורסם בפברואר השנה ב-Cancer Causes Control, נמצא שאכילת אשכוליות לא מעלה כלל את הסיכון לסרטן שד.

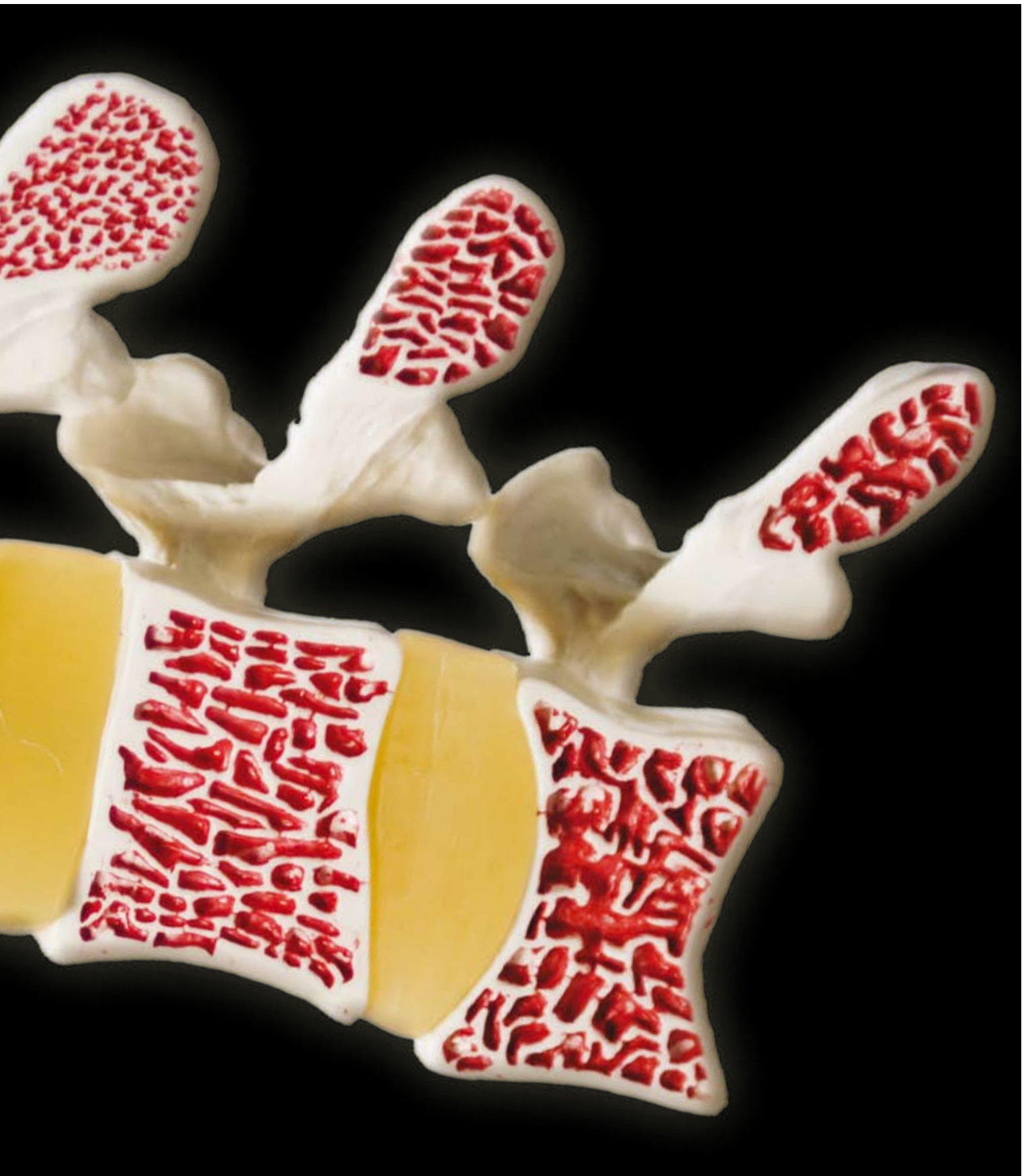
בשנת 2006 פורסמה מטה-אנליזה ב-J Travel Med שהראתה סיכון של $RR=2.13$ לחלות במלנומה ועלייה בסיכון של 41 אחוז, $RR=1.41$, לחלות בסרטן שד אצל דיילות אוויר.

יש מחקרים רבים נוספים שסוקרים את הקשר בין הסיכון לסרטן שד ועבודה בקטיף, שימוש בשמיכה חשמלית, במגורים בעיר לעומת הכפר, בשתיית אלכוהול בסופי שבוע לעומת כל השבוע ועוד. השאלה היא האם מחקרים אלה, שזכו לפרסום בעיתונות הרצינית ביותר, היו צריכים בכלל להתבצע? ואם אנו דוחים את הקשר בין המחלה למחקרים אלה וטוענים שהם חסרי משמעות, מדוע עלייה של $RR=1.24$ בסרטן השד בנטולת CEE/MP נתפשת כסיכון משמעותי, כאשר בעצם הוא אינו שונה בהרבה מהסיכונים הסביבתיים שנסקרו ובכל מקרה הוא זניח?

.....(רשימה ביליוגרפית).....

1. Benson K, Hartz A. A comparison of observational studies and randomized control trials. N Engl J med. 2000 Jun 22;342(25):1878-86
2. Taubes G, Epidemiology faces it's limits Science 1995;269, 164-9
3. Nananda F et al. The discrepancy between observational studies and randomized trial of menopausal hormone therapy: did expectations shape experience. Ann Intern Med 2003;139:923-929
4. The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. Lancet;2009;373, 1233-1235
5. ניר עמדה של האיגוד הישראלי לגיל מעבר אוגוסט 2007
6. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes, Obesity and Metabolism 8 2006 538-554
7. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA, Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. Obstet Gynecol. 2001 Sep;98(3):498-508. Review
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the 9. Women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33
- Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomised controlled trial. JAMA 2004;291:1701-12.
10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML.: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297:1465-1477.
11. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators.. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2006;166:357-365.
12. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE.. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2006;21:363-366.
13. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT; WHI Investigators. WHI investigators : Effects of conjugated equine

- estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA. 2006 Apr 12;295(14):1647-57.
14. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2003 Dec 10;46 Suppl 1:S57-S16.
15. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE.. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2004;19:791-804
16. Henderson VW : Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. Neuroscience. 2006;138(3):1031-9. Epub 2005 Nov 28. Review.
17. 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):355-69; quiz 370-371.
18. Manson JE et al. Estrogen therapy and Coronary-Artery calcification. N engl J Med 2007;356:2591
19. Monroe K R et al. prospective study of grapefruit intake and risk of breast cancer in postmenopausal women: the Multiethnic cohort study. Brit J Cancer(2007) 97,440-445
20. Velicer CM et al. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. Jama. 2004;291(7):8270835
21. Lieske B. Left handedness and breast cancer: should left handed premenopausal women be screened? BMJ. 2005 Oct 29;331(7523):1024
22. Pelucchi C, Franceschi S, Levi F, Trichopoulos D, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C. Int J Cancer. 2003 Jul 1;105(4):558-60.
23. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, Willett WC Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women.. Arch Intern Med. 2006 Nov 13;166(20):2253-9.
24. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer: a contrary thought Menopause. 2008 Mar-Apr;15(2):393-400. Review.
25. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al, for the WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med 2009;360:573-587. Level of evidence: I.



אוסטיאופורוזיס בנשים לאחר גיל המעבר. הערכה וטיפול

זמינותן של תרופות חדשות לטיפול באוסטיאופורוזיס
נואפשרת הגנה יעילה מפני שבירים וסיבוכיהם. מונון הטיפולים
התרופתיים הקיימים כיום מצריך הכרת היתרונות והחסרונות
של התרופות השונות והבאה בחשבון של מכלול הנתונים
הרלבנטיים לצורך בחירה מושכלת של הטיפול בחולה

אוסטיאופורוזיס היא מחלת שלד שכיחה מאוד,
המתאפיינת בפגיעה בחוזק העצם, שחושפת את החולים
לסיכון מוגבר לשברים. השברים האוסטיאופורוטיים
מלווים בכאב ובירידה באיכות החיים ובעלייה משמעותית
בתחלואה ואף בתמותה. נשים לאחר גיל המעבר נמצאות
בסיכון גבוה להתפתחות אוסטיאופורוזיס ולשברים הקשורים
בה. עם הזדקנות האוכלוסייה, ממדי המחלה ונזקיה הפכו אותה
לאחת הבעיות הגדולות בתחום בריאות הציבור. בעבר, המחלה
נחשבה לבלתי נמנעת ויחסה לחולים עם שברים בצוואר הירך
ואו בחוליות.

ב-15-20 השנים האחרונות, בד בבד עם זמינות טכנולוגית
להערכה כמותית של צפיפות העצם, התפתחה אבחנה טרם
קלינית ואנו עדים להתקדמות בולטת במניעה, באבחנה
ובטיפול במחלה. כמו כן הועמקה ההבנה בכיולוגיה של העצם
ובפתופיזיולוגיה של אוסטיאופורוזיס.

אפידמיולוגיה של אוסטיאופורוזיס ושבירים

המידע על האפידמיולוגיה של אוסטיאופורוזיס בישראל הוא
מוגבל. בארצות הברית מעריכים שאחת מארבע נשים מעל גיל
55 סובלת מאוסטיאופורוזיס. כ-35 אחוז מהן צפויות לסבול



משבר לפני הגיע לגיל 70 וכ-60 אחוז צפויות לסבול משבר במהלך חייהן. מעל גיל 70, יותר ממחצית מהנשים סובלות מאוסטיאופורוזיס. מעל 40 אחוז מהנשים בגיל 80 יעברו לפחות שבר אוסטיאופורוזי אחד. נמצא, שפחות מ-25 אחוז מהחולות לאחר שבר אוסטיאופורוזי כלשהו מופנות לטיפול, כך שקיימת עדיין תת הערכה וטיפול במחלה.

שכיחות השברים האוסטיאופורוזיים עולה עם הגיל. כל השברים שכיחים יותר בנשים. השברים השכיחים הטיפוסים לאוסטיאופורוזיס הם שברי חוליות, שבר צוואר הירך ושבר רדיוס דיסטלי (שורש כף היד). שברים נוספים כמו בהומרוס (כתף), באגן, ובצלעות, אינם נדירים.

שבר צוואר הירך הוא השבר הבעייתי ביותר מבחינת תמותה ותחלואה בקשישים. הוא גורם ליותר ימי אשפוז מאשר מחלות שכיחות כמו התקפי לב, סוכרת ומחלות ריאה ומכאן גם עלותו הגבוהה. פחות משליש מהחולים יחזרו למצב תפקודי קודם וביתר תהיה ירידה בנפח עצם ונכות, וכתוצאה מכך ירידה באיכות החיים ועלייה בתחלואה. התמותה בתוך השנה הראשונה לאחר השבר היא כ-20 אחוז. שכיחות שבר צוואר הירך עולה באופן אקספוננציאלי עם הגיל – השכיחות מוכפלת עם עלייה של חמש שנים בקבוצת הגיל.

שברים בחוליות הם שברי דחיסה. שני שלישים מהם אינם סימפטומטיים, כנראה בשל התפתחות הדרגתית שלהם. השברים עלולים לגרום לכאבים, לעיוותים ולאיבוד גובה. עלולה להתפתח קיפוזיס גבית הגורמת, בנוסף לבעיה אסתטית, להפרעה במערכת העיכול ובמערכת הנשימה, לדיכאון ולעלייה בתמותה. בנשים לאחר שבר בחוליה יש סיכוי לחוות שבר נוסף בחוליה בשנה הקרובה פי חמישה מנשים ללא שבר. כמו כן נמצא ששבר בחוליה מעלה סיכון לשבר צוואר הירך.

פתופיזיולוגיה

ברקמת העצם מתנהל כל החיים תהליך של שחלוף (Turnover) שבו עצם זקנה מוחלפת בעצם צעירה. כל זה קורה בתהליך עיצוב מחדש (Remodeling) שבו הרס ויצירת עצם פועלים בצמוד. הכוחות המנוגדים האלה פועלים ביחידה אנטומית זמנית הנקראת אתר ספיגה (Bone remodeling unit). בכל יחידה כזו יש ספיגת עצם על ידי האוסטיאוקלסטים והחלל הנוצר מתמלא בעצם חדשה על ידי האוסטיאובלסטים.

במהלך הגדילה קיים מאזן חיובי וקיימת יותר בנייה מאשר פירוק. במהלך שלושת העשורים הראשונים לחיים נצברת מסת עצם ומגיעה לערכה המרבי הנשמר עד לעשור הרביעי. בתהליך המביא לאוסטיאופורוזיס, ההרס עולה על הבנייה, כך שהחלל הנוצר אינו מתמלא על ידי עצם חדשה: הצטברות החסרים הקטנים האלה מביאה לאובדן הדרגתי של עצם – קורית העצם נעשות דקות עד שהן נהרסות.

קצב השחלוף נקבע על ידי מספר אתרי הספיגה המופעלים במרחב. קצב השחלוף בעצם ספוגית גדול פי שישה מאשר בעצם קליפתית. לכן, בעצם ספוגית (המהווה 20 אחוז מהשלד) מתרחש 80 אחוז מהשחלוף. בתהליך האוסטיאופורוזיס נפגעים קודם אזורי שלד בעלי שחלוף מהיר כמו חוליות וקצות עצמות ארוכות, צלעות, ומכאן המיקום האופייני לשברים אוסטיאופורוזיים.

מסת עצם בכל זמן נתון נקבעת על ידי מסת העצם המרבית פחות האיבוד המצטבר של מסת העצם. איבוד מסת העצם המתרחש עם הגיל הוא תהליך אוניברסלי הכולט יותר בנשים. נשים במהלך חייהן מאבדות בממוצע כ-40 אחוז ממסת העצם. גברים מאבדים שני שלישים מכמות זו. בנשים ניתן להבחין בשלושה שלבים של איבוד עצם: שלב פרמנופאוזלי – החל מגיל 40 מתחילה ירידה איטית קלה במסת העצם; שלב פוסטמנופאוזלי – כחמש עד עשר שנים לאחר הפסקת מחזור הווסת קיימת ירידה מואצת במסת העצם המיוחסת למחסור באסטרוגן ובהמשך חזרה לאיבוד האיטי.

את הירידה במסת העצם המתרחשת עם הגיל מלווים שינויים במבנה המיקרוסקופי של העצם, הפוגעים אף הם בחוזק העצם ותורמים באופן עצמאי לסיכון בשברים. תהליך איבוד העצם בנשים מורכב יותר והרסני יותר לחזק

העצם. השינויים הכמותיים והאיכותיים גורמים לעצם להיות שבירה אף בנכחות טראומה קלה. רוב השברים האוסטיאופורוזיים מתרחשים כתוצאה מנפילה מגובה עמידה ובנכחות עצם שבירה. שכיחות נפילות ושכיחות אוסטיאופורוזיס עולות עם הגיל ושילוב זה אחראי להתרחשותם של רוב השברים.

הגדרת המחלה וסיווגה

הגדרת מחלת אוסטיאופורוזיס, כפי שנקבעה על ידי הוועדה הבינלאומית האחרונה לאוסטיאופורוזיס בשנת 1993 היא: מחלת שלד סיסטמית המתאפיינת על ידי מסת עצם נמוכה עם שינויים במבנה המיקרוסקופי של רקמת העצם, הגורמים לעלייה בסיכון לשברים.

ארגון הבריאות העולמי קבע תקן כמותי להגדרות המתבססות על בדיקת צפיפות העצם בשיטת DEXA (Dual-Energy X Rays Absorptiometry). ההגדרות מתייחסות לצפיפות העצם הנמדדת ביחס לממוצע שאי מסת העצם בנשים צעירות לבנות (גיל 20-40), T-Score: הבדיקה נחשבת לתקינה עד לסטיית תקן אחת מתחת לממוצע זה; ירידה של בין 1-2.5 סטיות תקן מתחת לממוצע זה נחשבת לאוסטיאופניה; ירידה מתחת ל-2.5 סטיות תקן נחשבת לאוסטיאופורוזיס; קיום שבר אוסטיאופורוזי מגדיר את המחלה כאוסטיאופורוזיס חמור. חשוב לזכור כי אוסטיאופורוזיס וחלק מהשברים אינם מתבטאים דרך תסמינים ולכן נחוצה סריקה תקופתית שגרתית לאבחון המחלה באוכלוסייה של נשים לאחר גיל המעבר.

אבחון מעבדתי

צפיפות מסת העצם (BMD) (Bone Mass Density) היא גורם סיכון עיקרי לשברים אוסטיאופורוזיים, ומוערכת כאחראית ל-75 אחוז מחוזק רקמת העצם. לכן, מדידת מסת העצם כמדד יחיד מהווה היום מדד מנבא אמין ביותר לחיזוי שברים. בכל ירידה של סטיית תקן אחת מתחת לממוצע, מוכפל הסיכון לשבר. קיימת הסכמה לכיצד בדיקת צפיפות עצם בכל הנשים מעל גיל 65 ובנשים צעירות יותר אחרי גיל המעבר באם יש גורמי סיכון, כמו שבר קודם, סיפור משפחתי ונכחות מצב רפואי הגורם לאוסטיאופורוזיס משנית. בדיקת צפיפות העצם משמשת לצורך אבחנה ולצורך מעקב אחרי יעילות הטיפול אחת לשנה-שנתיים. חסרונה של בדיקת צפיפות העצם טמון בכך שהיא אינה משקפת גורמים אחרים המשפיעים על חוזק העצם, כמו גורמים אנטומיים מבניים וגורמים הקשורים באיכות העצם. במספר מחקרים נמצאו שברים בנשים עם אוסטיאופניה. בכ-30 אחוז מהנשים עם שבר צוואר הירך ובכ-50 אחוז עם שברים מחוץ לחוליות נמצאה צפיפות עצם מעל 2.0 סטיות תקן לפי T-Score.

ממצאים אלה של שברים אוסטיאופורוזיים בנכחות צפיפות עצם שלא בתחום אוסטיאופורוזיס מדגישים את הצורך בהערכת גורמי סיכון נוספים. גורם סיכון נוסף לשבר הוא קצב איבוד העצם. מדד לגורם סיכון זה מתקבל בבדיקת מעבדתית לסמני עצם, המשמשת לניטור יעילות הטיפול. רמה מוגברת של סמני עצם כביטוי לשחלוף מהיר של עצם מהווה מדד עצמאי לסיכון לשברים בנשים לאחר גיל המעבר. בדיקה זו משמשת אמצעי עזר לאבחנה ובעיקר למעקב, המאשר תגובה לטיפול: הפחתה ברמת הסמנים בתוך שלושה עד שישה חודשים מתחילת הטיפול מנבאה עלייה בצפיפות העצם כעבור שנה.

הערכה קלינית

בחולים המאובחנים על סמך צפיפות עצם נמוכה (אוסטיאופורוזיס או אוסטיאופניה), או בחולים עם שבר, יש לחפש גורמי סיכון וסיבות משניות לצורך הערכה והתאמת הטיפול.

בהערכת החולים יש להתחיל עם אנמנזה רפואית וחפוש גורמי סיכון. גורמי הסיכון לאוסטיאופורוזיס ולשברים הם בחלקם תורשתיים ובחלקם סביבתיים. נשים לאחר גיל המעבר מהוות אוכלוסייה בסיכון להתפתחות אוסטיאופורוזיס והיא רעוּת שברים. גורמי סיכון נוספים כלולים מסת עצם נמוכה, שבר קודם,

טיפול תרופתי

במהלך העשור האחרון פותחו מספר תרופות שנמצאו יעילות בהפחתת שברים ובעלות פרופיל בטיחותי משופר, שהביאו ליחס סיכון-תועלת חיובי. רוב התרופות הוכחו כיעילות בהפחתת שברים בחוליות אך לגבי כמה מהן אין הוכחות מספקות להפחתת סיכון לשברים מחוץ לחוליות ובידך. התרופות מספקות הגנה מואצת מפני שברים. בחירת התרופה לחולה תיעשה תוך התחשבות בנתונים הרלבנטיים כמו גיל, גורמי סיכון ומחלות הרקע.

תוספת סידן וויטמין D מומלצת לכל הנשים מעל גיל 50 ובמיוחד לנשים עם אוסטיאופורוזיס וגורמי סיכון לשברים. מחקרים הראו שתוספת של ויטמין D, במינון של 700 IU ומעלה ליום, הביאה להפחתת היארעות שברים. כמו כן, הוכחה יעילותו של מתן ויטמין D למניעת נפילות.

טיפול הורמונלי (HT) באסטרון לבד או בשילוב עם פרוגסטרון הוכח כמפחית שברים בכל האתרים במחקרים רבים, כולל מחקר אקראי מבוקר של WHI (Women Health Initiative). היות שהמנגנון הפיזיולוגי הדומיננטי באיבוד מסת העצם ואוסטיאופורוזיס במעבר למנופאוזה הוא החוסר באסטרון הגורם לפירוק מואץ של העצם, טיפול הורמונלי בשלב זה של החיים נראה הגיוני. החששות מתופעות לוואי, כפי שעלו ממחקר ה-WHI, התבררו כמגוונות לאחר ניתוח חוזר של הנתונים.

ההשפעה המיטיבה של הטיפול ההורמונלי קטנה יותר, כאשר הטיפול מתחיל לאחר גיל 60.

לטיפול ההורמונלי יתרונות נוספים ידועים מלבד השפעתו על מסת העצם. בנוסף, לאחרונה ישנם דיווחים על השפעת הטיפול ההורמונלי למניעת אוסטיאוארתריטיס. טיפול הורמונלי משפיע גם על יציבה ושווי משקל, המשפיעים משמעותית על אפשרות של נפילה שבעקבותיה יוצר שבר אוסטיאופורוזיס. נראה, שלמתן טיפול הורמונלי בסמוך למנופאוזה יש יעילות בהפחתת הסיכון למחלות לב וכלי דם. תופעות הלוואי של הטיפול ההורמונלי, כולל סרטן השד, לא מתרחשות בדרך כלל בשנים הראשונות לטיפול בנשים במנופאוזה ולכן טיפול זה יכול להתאים לנשים הנכנסות לשלב המנופאוזה ובמיוחד כאשר הן סובלות מתופעות ואזומוטוריות. מקובל שטיפול שמשכו ארבע שנים נחשב לטיפול עם פרופיל בטיחותי גבוה.

Raloxifen הוא הורמון סינתטי לא סטרואידי השייך ל-SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) ולו תכונות אגוניסטיות ואנטגוניסטיות לרצפטור לאסטרון ברקמות השונות. ה-Raloxifen מעכב פירוק עצם והוכחה יעילותו במינון יומי של 60 מ"ג בהפחתת שברים בחוליות בכ-40 אחוז בשלוש שנות טיפול. ירידה משמעותית של שברים בחוליות נצפתה כבר כעבור שנה. לא נמצאה עדות להפחתת הסיכון לשברים מחוץ לחוליות. לתרופה זו נמצאו יתרונות נוספים מחוץ לשלד, ויש להתחשב בהם כאשר מחשבים יחס סיכון-תועלת.

הביספוספונטים פועלים על ידי עיכוב בפירוק העצם. העדות הרבה ביותר להפחתת מהירה של שברים בנשים לאחר גיל המעבר נצפתה בטיפול בתרופות אלו. התרופות Risedronate ו-Alendronate הן אמינוביספוספונטים הנמצאים בשימוש מעל עשור. בארץ, התרופה Alendronate זמינה במינון יומי של 10 מ"ג ושבועי של 70 מ"ג והתרופה Risedronate במינון שבועי של 35 מ"ג, ולאחרונה קיים גם טיפול חודשי. תרופות אלו הוכיחו הפחתה של כ-50 אחוז בהיארעות שברים בכל האתרים במעקב של שלוש שנים. תופעות הלוואי העיקריות הינן תופעות גסטרואינטסטינליות. ירידה משמעותית בשברים קליניים בחוליות נצפתה כבר אחרי שישה חודשים בטיפול ב-Risedronate ואחרי כשנה בטיפול ב-Alendronate.

בנוסף ליעילותן הוכחה בטיחותן בשימוש ארוך טווח. במחקרים שעקבו עשר שנים אחרי נשים שטופלו ב-Alendronate ושבוע שנים ב-Risedronate נמצאה עלייה בצפיפות העצם בתקופה זו עם המשך דיכוי סמני שחלוף העצם לרמה בתחום התקין לנשים לפני גיל המעבר. כמו כן, לא נמצאה עלייה בהיארעות שברים בתקופת מעקב זו. בשל השפעתם על הפחתת

היסטוריה משפחתית של אוסטיאופורוזיס או שברים בקרובי משפחה מדרגה ראשונה, משקל גוף נמוך, תזונה לקויה (ובמיוחד צריכת סידן נמוכה), חוסר פעילות גופנית, עישון, צריכת יתר של קפאין, צריכת יתר של אלכוהול, חוסר חשיפה לשמש ונפילות חוזרות. לרוב, אוסטיאופורוזיס בנשים נגרמת כתוצאה מירידה בהורמוני המין לאחר הפסקת מחזור הווסת (אוסטיאופורוזיס פוסטמנופואלית), או כתוצאה מתהליך פיזיולוגי נורמלי המתרחש בשני המינים עם העלייה בגיל (אוסטיאופורוזיס סנילי).

לעתים יש סיבות משניות לאוסטיאופורוזיס ויש חשיבות לאבחון מצבים אלה, חלקם הפיכים, ולהימנע מטיפולים לא נחוצים. מצבים העלולים לגרום לאוסטיאופורוזיס משנית כוללים מחלות הורמונליות (כגון: היפרפריאדיזם, היפרפריאדיזם, תסמונת קושינג), מחלות מעי כרוניות הגורמות להפרעה בספיגה, Multiple Myeloma ו-Rheumatoid Arthritis, טיפול בתרופות ועוד. טיפול בתרופות, בעיקר טיפול בגלוקוקורטיקואידים, הוא הסיבה העיקרית לאוסטיאופורוזיס משנית בנשים ובגברים. נשים לאחר גיל המעבר קשישים נמצאים בסיכון הגבוה ביותר, עד 50 אחוז, ללקות בשברים תחת טיפול זה. טיפול בתרופות אנטיקובולסנטיות, כמו פנטאיין ופנוברביטל, גורם לירידה ברמת ויטמין D, כנראה דרך האצת פירוק בכבד.

חשוב לזכור שבדיקת צפיפות העצם בשילוב של הערכה קלינית ומעברית הן שקובעות את דרגת הסיכון לשבר. איגון הבריאות העולמי פתח מודל הערכה לקביעת סיכון מוחלט לשברים (FRAX) המתבסס על מכלול גורמי סיכון.

טיפול

מטרת הטיפול בגיל המבוגר היא מניעת שברים. מטרה זו מושגת על ידי הפחתה בגורמי הסיכון לשבר ואם יש צורך, על ידי טיפול תרופתי אקטיבי. בנשים ללא שבר, הערכה וקביעת הטיפול יעשו על סמך חומרת הירידה בצפיפות העצם ובהתחשב בכלל גורמי הסיכון הקיימים. בנשים שחוו שבר אוסטיאופורוזיס, על הטיפול להיות אינטנסיבי במטרה למנוע שברים נוספים בזמן הקצר ביותר.

טיפול לא תרופתי - תזונה נכונה חשובה לשמירת בריאות העצם וזו כוללת תזונה מועשרת בפירות וירקות (חמישה או יותר ביום), כמות חלבונים מספקת (הגבלה בחלבון מהחי) וצריכה מספקת של סידן וויטמין D. עם עליית הגיל קיימת בנוסף לצריכה מופחתת ירידה בספיגה אקטיבית של סידן. חוסר בוויטמין D שכיח באוכלוסייה המבוגרת. שילוב של חסרים אלה עלול לגרום להיפרפריאדיזם משני, שלו תפקיד חשוב בפתוגנזה של אוסטיאופורוזיס. מתן סידן וויטמין D הוכח כמפחית היארעות שברים בצוואר הירך ושברים אחרים מחוץ לחוליות.

מומלצת צריכה של 1,200 מ"ג סידן ו-400-800 IU ויטמין D ביום. לאחרונה יש עדויות שמינון יומי גבוה יותר של ויטמין D של 1,000-800 IU בנשים מעל גיל 65 יעיל יותר בשמירה על בריאות מרבית של העצם. עדיפה צריכת סידן מהמוזן, אך כאשר יש קושי בצריכה מספקת, מומלצת השלמה בתוספי סידן, וזהו המצב השכיח.

לחוסר ויטמין D יש גם השפעה על חוזק השרירים ולאחרונה מחקרים רבים הוכיחו קשר בין טיפול בויטמין D ומניעת נפילות בקשישים, שלה חשיבות גדולה במניעת שברים.

פעילות גופנית חשובה בשל השפעותיה החיוביות על בניית עצם. מומלצת פעילות גופנית נושאת משקל. נמצא שבנשים המקפידות על הליכה יומית קבועה, הסיכון לשברים קטן ב-30 אחוז. כמו כן יש חשיבות לפעילות גופנית במניעת נפילות.

מניעת נפילות היא טיפול בסיסי למניעת שברים. נפילות שכיחות בקשישים ויותר בנשים. ניתן להפחית את הסיכון לנפילות על ידי שינוי והפחתה של התרופות הניטלות, תיקון ליקויי ראייה ושמיעה, הערכה נירולוגית ופעילות גופנית לחיזוק היציבות. כמו כן יש חשיבות רבה להתאמת סביבת הבית, הידוק שטיחים לרצפה או הסרתם, התקנת מאחזים בחדרי הרחצה והשירותים, תאורה מתאימה ועוד. בקשישים מומלץ שימוש במגני ירכיים למניעת שברים בנפילה.

שברים בירך, הביספוספונאטים משמשים כיום כטיפול הבחירה ברוב החולים הקשישים. לאחרונה הועלה חשש שטיפול ממושך בביספוספונאטים עלול לפגוע בחוזק בעצם על ידי דיכוי יתר של פירוק העצם המביא להפחתה בשחלוף העצם. חשש זה נסמך על מחקרים בבעלי חיים ולא הוכח בבני אדם.



לאחרונה נוסף לשימוש בביספוספונאט הניתן דרך הווריד אחת לשנה, Aclasta, 5 מ"ג, שהוכח במחקר שנמשך שלוש שנים, כמפחית האירועות שברים באופן דומה לביספוספונאטים הניתנים דרך הפה. התרופה מאושרת כסל למטופלים הסובלים מתופעות לוואי מביספוספונאטים הניתנים דרך הפה ולא להא לה עם בעיות ספיגה. תופעת הלוואי של Aclasta היא תמונה דמוית שפעת קלה המופיעה בעיקר במתן זריקה ראשונה.

Calcitonin תוך נזולי במינון יומי של 200 IU הוכח כמפחית האירועות שברים בחוליות בטיפול של שלוש שנים. לא הוכח יעילותו בהפחתת האירועות שברים אחרים. לקלציטונין השפעה אנלגטית בנשים לאחר שבר חריף בחוליות ולכן נהוג לטפל בו במצב זה.

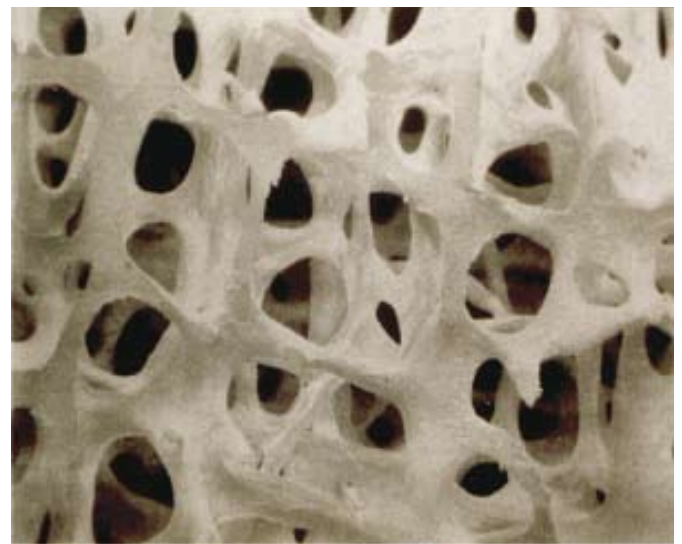
טיפול ב-PTH (1-34) - ריקומביננט של חלקיק של 34-1 של הורמון הפרתירואיד הניתן בזריקה תת עורית יומית. בניגוד לתרופות הקודמות הפועלות דרך מנגנון של עיכוב פירוק העצם, תרופה זו אנאבולית ופועלת על ידי העלאת שגשוג ופעילות האוסטיאובלסטים, המובילה לעלייה במסת העצם ולשיפור במבנה המיקרוסקופי של העצם הקליפתית והספוגית. נמצא כי טיפול במינון יומי של 20 מ"ג בנשים לאחר גיל המעבר עם צפיפות עצם נמוכה ושברים קודמים בחוליות, הפחית באופן משמעותי האירועות שברים בחוליות ומחוזן להן אחרי 21 חודשי טיפול. תרופה זו מאושרת לטיפול עד שנתיים בשלב זה. בהתחשב בעלותה הגבוהה של התרופה, היא משמשת היום לחולים בסיכון גבוה.

יש לזכור, שאין יחס ישר בין העלייה בצפיפות העצם או בהפחתה ברמת סמני שחלוף העצם לסיכון לשבר. לכן, אין להשוות בין התרופות השונות על בסיס שינויים אלה בלבד.

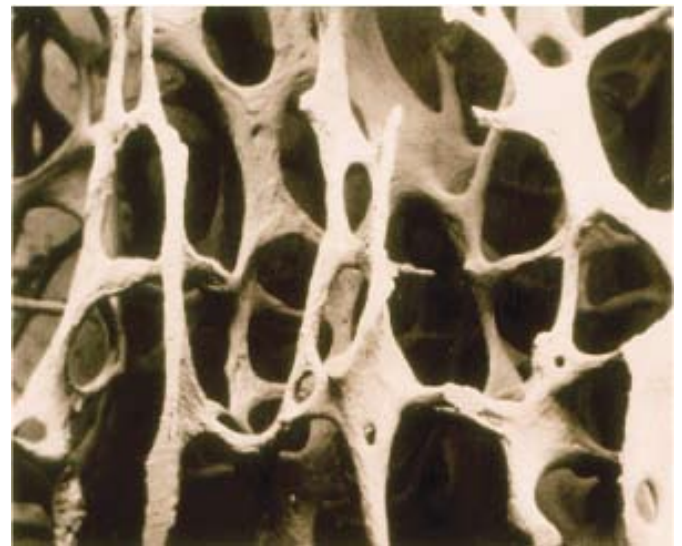
שילוב תרופות - אינו מקובל. לא הוכח יתרון לשילוב תרופות מעכבות עצם, ולעומת זאת, עלות השילוב גבוהה, מגדילה את הסיכוי לתופעות לוואי ולדיכוי יתר של שחלוף העצם. במחקר נמצא ש-Alendronate עיכב את ההשפעה האנאבולית של PTH כאשר ניתן בו בחדר, ולכן גם שילוב זה אינו מומלץ.

לסיכום, אוסטיאופורוזיס והשברים המלווים אותה מובילים לתחלואה משמעותית ולפגיעה באיכות החיים ואף לעלייה בתמותה. כמו כן, עלויות הטיפול במחלה ובסיכוייה הן גבוהות ביותר. נשים לאחר גיל המעבר מהוות אוכלוסייה בסיכון גבוה לחוות שברים ואפילו לפני ירידת מסת העצם לתחום האוסטיאופורוזיס. הערכה קלינית של גורמי הסיכון ומדרגים אובייקטיביים של צפיפות עצם נחוצים לאיתור החולים שיהיו מהתערבות טיפולית להפחתת התחלואה והתמותה. זמינותן של תרופות חדשות מאפשרת הגנה יעילה מפני שברים וסיכוייהם. מגוון ההיצע של טיפולים תרופתיים דורש הכרת היתרונות והחסרונות של התרופות השונות והבאה בחשבון של מכלול הנתונים הרלבנטיים לחולה לצורך בחירה מושכלת של הטיפול בו.

ד"ר שרי טל, מנהלת מחלקה לרפואה פנימית-גריאטרית ומנהלת מרפאת בריאות העצם, המרכז הרפואי קפלן, רחובות



עצם אוסטיאופורוטית



שברים בחוליות



שבר בעצם צוואר הירך



שימור פריון.

עבר, הווה ועתיד

טיפול לשימור פריון מיועד בעיקר לנשים בסיכון לפגיעה שחלתית עקב טיפול קרינת וכימותרפיה. אולם, הצורך בטיפול משמור פריון אינו מוגבל לנשים עם מחלה מומארת בלבד. מחלות שונות וניתוחים עלולים לפגוע ברקמה ובזרבה השחלתית, כמו גם מוגנות דחיית גיל הילודה המועלה את הסיכויים לאובדן כושר הפריון. על השיטות להערכת זרבה שחלתית ועל טיפולים מוכחים ושאינם מוכחים לשימור פריון

ד"ר יוני כהן, פרופ' עמי עמית, פרופ' יוסף לסינג, ד"ר פואד עזאם

באוקלוסיה הכללית. האטיולוגיות שונות וכוללות פקטורים גנטיים, Familial premature ovarian failure וגורמים סביבתיים כגון חשיפה לרעלים, קרינה ועישון. מחלות אגן שפירות הכוללות זיהומים, אנדומטריוזיס וגידולים שפירים מצריכות לעיתים ניתוחים נרחבים שעלולים לפגוע בצורה בלתי הפיכה ברקמת השחלה ולצמצם בצורה משמעותית את זרבת הזקיקים של האישה.

גיל האישה הוא אחד הגורמים המשמעותיים, אם לא המשמעותי שבהם, לניכוי פוטנציאל הפריון של האישה. המגמה הבולטת בשנים האחרונות של דחיית גיל הילודה מכניסה קבוצה משמעותית של נשים לסיכון לאובדן כושר הפריון ואי יכולת להרות כתוצאה מגיל מתקדם. ההוריה הרפואית לשימור פריון בקבוצה זו אינה חד משמעית ויש אף שיגדירו אותה כשנויה במחלוקת, אך ייתכן כי בעתיד הלא הרחוק נידרש לתת מענה גם להן. כתוצאה ישירה משכיחות המצבים הרפואיים הממאירים והשפירים, במקביל להתקדמות בשיטות הטיפול שפורטו, צפויה עלייה במספר הנשים בגיל הפריון אשר יסבלו מאי פריון ומכשל שחלתי מוקדם.

שיטות להערכת הזרבה השחלתית

קיימות מספר שיטות אבחנתיות לגילוי ולהערכה של הזרבה השחלתית, שהיא תוצאה ישירה של מספר הזקיקים התקינים בשחלות: מדידה של רמת FSH (Follicular stimulating hormone) בדם ביום השלישי למחזור. רמה תקינה היא מתחת ל-10 mIU כאשר רמה מעל 15 mIU מצביעה על זרבה שחלתית נמוכה, ברמה של מעל 20 mIU כמעט ואין סיכוי להשגת הריון. מקובל למדוד במקביל את רמת האסטרדיול (E2) כיוון שרמה גבוהה של אסטרדיול מצביעה על תפקוד שחלתי לקוי ויכולה למסך רמות גבוהות של FSH⁶. שיטות נוספות שנמצאות פחות בשימוש כוללות את Clomiphene citrate challenge test, מדידה של רמות Inhibin B ו-Mullerian inhibiting substance-1. תחום הנורמה של חלק מהבדיקות נרחב עם אחוז גבוה של תוצאות שווא שליליות וחיוניות, דבר המגביל את יכולת הניבוי והאבחון שלהן. רמות גבוהות של FSH אינן שוללות בהכרח אפשרות להריון ספונטני ואילו רמות תקינות לא מנבאות בהכרח זרבה שחלתית תקינה.

טיפולים לשימור פריון

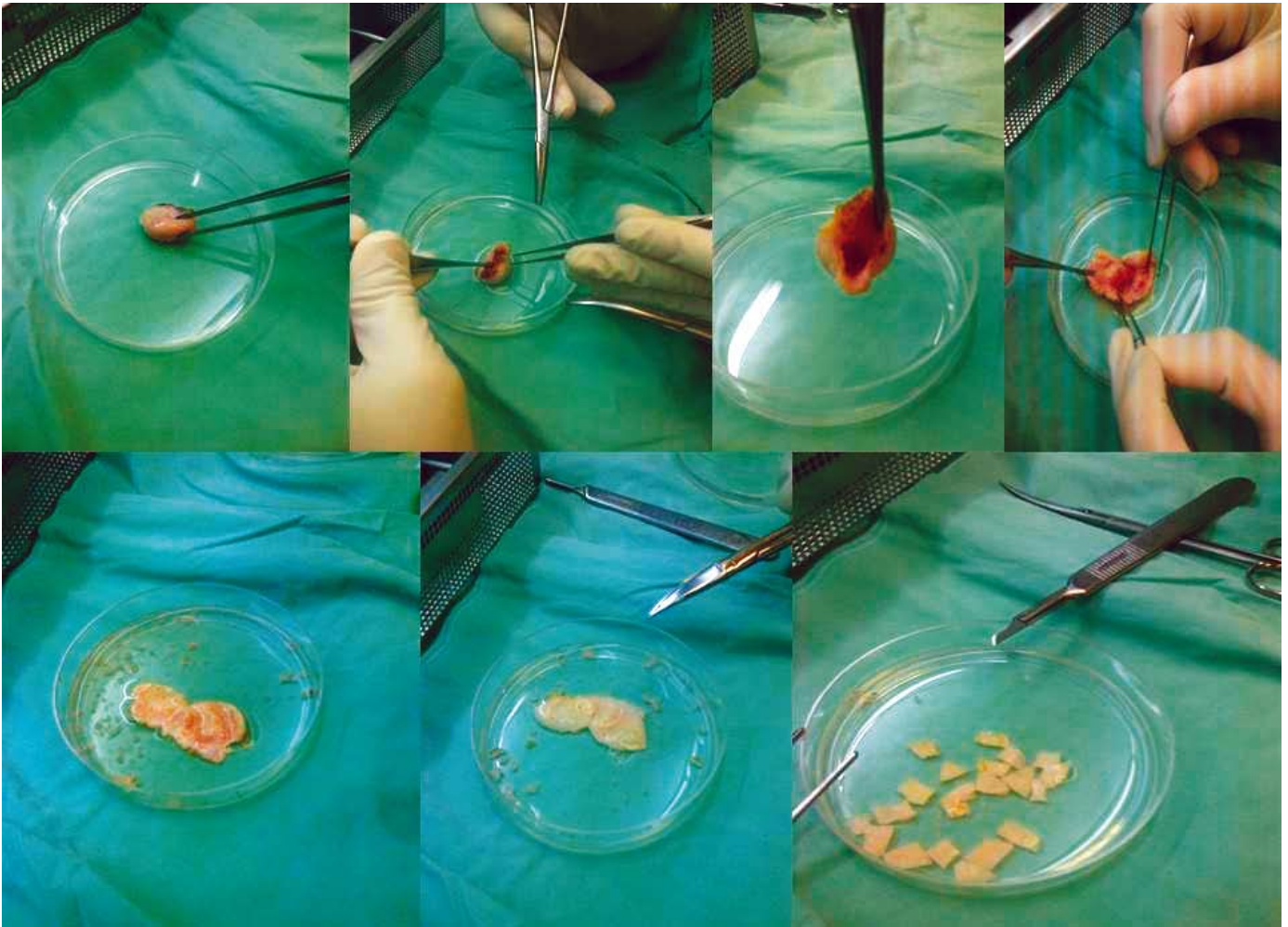
הטיפולים האפשריים לשימור פריון כוללים הקפאת עוברים, שמהווה כיום

ההתפתחות השחלתית העוברית מתחילה בשבוע 6-8 להריון עם סימנים ראשונים של התמיינות הגנדה לרקמת שחלה. בשלב הראשון מתחילה חלוקה מיוטית של Germ cells המגיעים לשישה-שבעה מיליון Oogonia בשבוע 16-20' ומהווים את מספר השיא של תאים אלה ברקמת השחלה. Oogonia הופכת לביצית בשבוע 11-12 להריון, תוך כניסה לחלוקה מיוטית ראשונה. הביצית נעצרת בשלב ה-Diplotene של החלוקה המיוטית הראשונה, המשך הבשלתה יתרחש רק בזמן גיוס הזקיקים לפני הביוץ. כבר בשלב התקופה העוברית מתרחש אובדן של Germ cells, כאשר בלידה נשארים מיליון עד שני מיליון Germ cells. תהליך אובדן הביציות נמשך ועם התחלת הבגרות המינית מספרן יורד ל-300 אלף עד 500 אלף¹. במהלך שנות הפריון של האישה יבייצו 400-500 ביציות עד לאובדן זרבת הביציות וכניסה לגיל הבלות. מאגר הביציות, בניגוד לזרע של הגבר, הוא מוגבל, נמצא בהפחתה מתמדת לאורך חיי האישה ואינו ניתן לחידוש.

ההתקדמות הרפואית וההצלחות בתחום טיפולי הפוריות (Assisted reproductive technology) הרחיבה את מעגל המטופלים וההוריות הקליניות אל מעבר לטיפול בזוג העקר. אחד התחומים שמתפתחים בשנים האחרונות הוא טיפול לשימור פריון המיועד לנשים בסיכון לפגיעה שחלתית בלתי הפיכה. ההתקדמות הרבה בגילוי וטיפול בסרטן גורמת לעלייה משמעותית בתוחלת החיים ובמספר הנשים בגיל הפריון שהחלימו מגידול סרטני. לפי הערכות, עד שנת 2010, אחד מכל 250 אנשים יהיה מטופל שהחלים ממחלה ממארת של גיל הילדות². כימותרפיה ובמיוחד Alkylating agents (busulfan, carboplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, ifosfamide, chlorambucil, cisplatin, thiotepa), השתלת מח עצם ורדיותרפיה כל-גופית מהווים גורמי סיכון משמעותיים לאי תפקוד שחלתי בעתיד. מינון גבוה של Cyclophosphamide או רדיותרפיה הובילו לכשל שחלתי כמעט בכל המקרים³. לפי עבודות אחרות הוערך כי הסיכוי לכשל שחלתי לאחר טיפול כימי יכול להגיע ל-92 אחוז ולאחר השתלת מח עצם רק 0.6 אחוזים מהנשים מסוגלות להרות ספונטנית⁴. 42 אחוז מהנשים שטופלו בתרופות ציטוטוקסיות בגילאים 13-19 יגיעו לבלות עד גיל 31, בהשוואה לחמישה אחוזים בלבד באוכלוסיה הכללית⁵.

הפגיעה בפוריות תלויה בסוג הטיפול, במינון, בגיל ובתפקוד האנדוקריני. הצורך בטיפול משמור פריון אינו מוגבל לנשים עם מחלה ממארת בלבד. אי תפקוד שחלתי מוקדם (Premature ovarian failure) מוגדר כבלות לפני גיל 40 או Hypergonadotropic amenorrhea המתרחש בעד 0.9 אחוזים מהנשים

תמונה 1. ניקוי וחיתוך קורטקס השחלה לאחר בריתתה בלפרוסקופיה ולפני הקפאה (צולם בבית החולים לילדות לוי, המרכז הרפואי סוראסקי תל אביב)



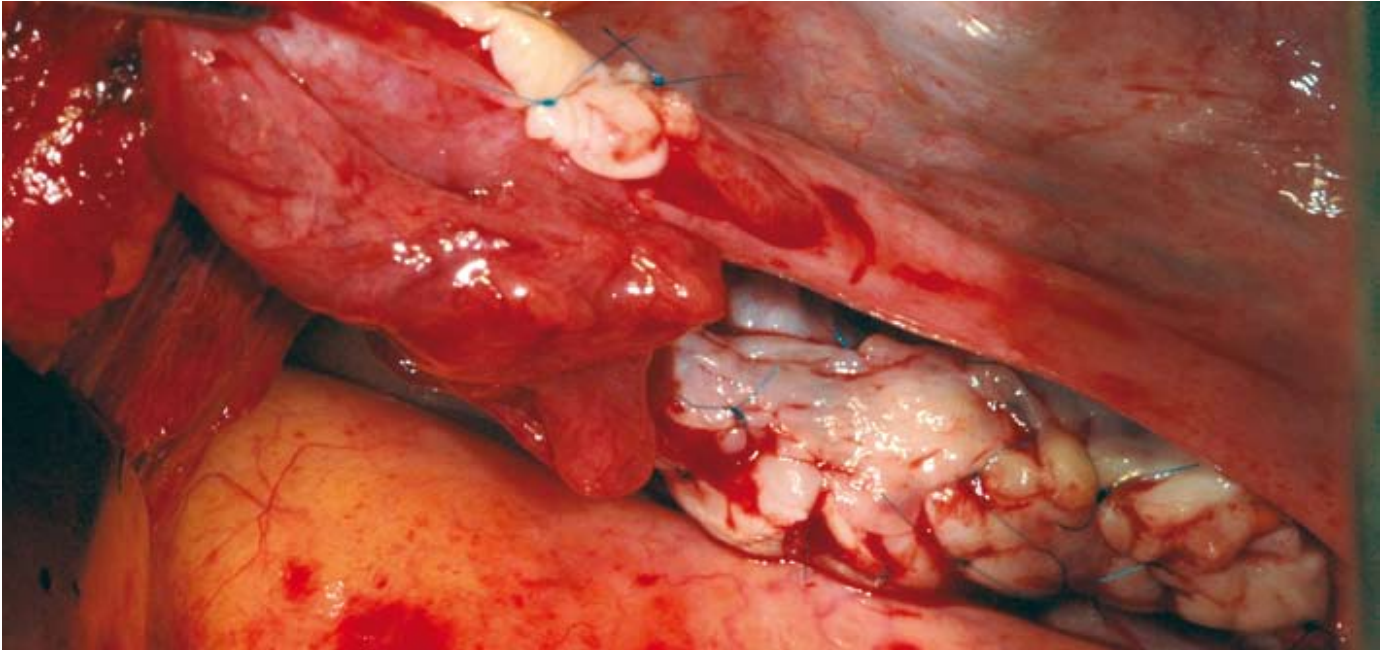
ידי שינוי טמפרטורה מבוקר, העלאת ריכוז הסוכרוז במדיום השימור, שימוש במדיום דל נתון וכיצוע ICSI (Intracytoplasmic sperm insemination) על מנת להתגבר על התקשות ה-Zona pellucida ולשפר את אחוזי ההפריה. Vitriification היא שיטה שנועדה למנוע היווצרות גבישי קרח בתהליך ההקפאה. בשיטה זו משרים את הביצית במדיום מיוחד המגבש את התא ומגן בזמן ההקפאה המהירה מפני יצירת גבישי מלח. שיעור ההפריה המדווח בשיטה זו מגיע במחקרים מסוימים לזה של ביציות שלא עברו הקפאה, וכמו כן דווח על הריונות ולידות לאחר שימוש בשיטה זו^{15,14}. שיטה חלופית להקפאת ביציות בשלות היא הקפאה של ביציות לא בשלות בשלב ה-Germinal vesicle. כאן הסיכון לפגיעה בשלד התא וסיבי הכישור נמוך יותר, אך יש צורך בהבשלה חוץ גופית (In vitro maturation) IVM של הביציות לפני שניתן להפרות אותן⁸. הבשלה חוץ גופית של ביציות היא שיטה נסיונית ובלתי מבוססת, ולפיכך, שיטת שימור פריון זו אינה ישימה בצורה נרחבת בשלב זה. לפי המלצות ה-American society for reproductive medicine שפורסמו ב-2008⁷, לאור הניסיון המועט בהקפאת ביציות והפשרתן, אין להציע הקפאת ביציות כשיטה מוכחת לשימור פריון אלא יש להתייחס להקפאת הביציות כאל שיטה נסיונית הנמצאת במחקר.

הקפאת רקמת שחלה

הקפאת רקמת שחלה מאפשרת טיפול שימור פריון מיידי ללא צורך בעיכוב הטיפול הכימותרפי, ישימה גם בילדות ואינה דורשת זרע של בן זוג או תורם.

את השיטה היחידה היעילה והמבוססת; הסטת השחלות מאזור הקרינה לנשים שעוברות טיפול קרינתי בלבד וטיפולים המוגדרים כנסיוניים עם טווח רחב של אחוזי הצלחה מדווחים: הקפאת ביציות, הקפאת והשתלת רקמת שחלה⁶. שאיבת ביציות לאחר השראת ביוץ, הפריית בורע בן זוג או תורם והקפאת עוברים היא השיטה המבוססת היחידה כיום לשימור פריון. המגבלות העיקריות של שיטה זו הוא הצורך בהשראת ביוץ ושאבת ביציות הדורשת כשבעים-שלושה של עיכוב בטיפול הכימותרפי, וכן הצורך בורע של בן זוג או תורם שאינם ישימים בילדות.

הקפאת ביציות בשלות בשלב ה-MII (Metaphase II) היא בעייתית מבחינה טכנית בשל גודלה של הביצית, תכולת המים שבה וסידור הכרומוזומים על מישור המטאפאזה⁷. לפיכך, קיים קושי רב בהקפאת ובהפשרת הביציות תוך שמירה על תפקודן לאחר מכן. מחקרים הראו כי רק כ-47 אחוז מהביציות שוורדות ושיעור הריונות לכל ביצית מופשרת עומד על 1.52 אחוז⁸. קבוצות אחרות דיווחו על שיעור הריונות כולל של 22-25 אחוז כאשר הסיכוי הריאלי להריון מכל ביצית מופשרת הוא כשלושה אחוזים^{10,9}. קיימות שתי סיבות עיקריות לתוצאות נמוכות אלו: התקשות של ה-Zona pellucida במהלך תהליך ההקפאה והפרעה לחדירת זרע, ופגיעה בכרומוזומים המסודרים על מישור המטאפאזה על ידי גבישי קרח הפוגעים בסיבי הכישור¹¹. לכן, ביציות אלו נמצאות בסיכון לאנאפלוידיות. בנתונים שנאספו על ילדים שנולדו לאחר שימוש בשיטה זו, לא נמצאו הפרעות כרומוזומליות, מומים או הבדלים במשקל או בשבוע הלידה^{12,13}. לפי מספר מחקרים, ניתן להקטין את מידת הנזק על



להריון ספונטני שהסתיים בלידה. חשוב לציין כי הביקורת העיקרית על דיווח זה היא כי לא ניתן לקבוע האם הביצית מקורה ברקמת השחלה המושתלת או ברקמת השחלה האטרופית.

ידוע כיום כי לאחר השתלה של רקמת שחלה מתרחש אובדן מסיבי - כ-50-65 אחוז ואפילו עד 90 אחוז - של Primordial follicles²³. הגורם לאובדן זה אינו תהליך ההקפאה-הפשרה אלא היפוקסיה של השתל בימים הראשונים לאחר ההשתלה. מחקרים בעכבר הראו כי הופעה של כלי דם ראשונים מתחילה ביום השלישי לאחר ההשתלה, כאשר השתל מקבל אספקת דם מלאה ביום השישי²⁴. מחקר זה גם הראה אפופטוזיס של רקמת שחלה וזיקים באזורים שלא קיבלו אספקת דם, בהשוואה לאזורים עם אספקת דם טובה שבהם נצפתה התפתחות של זיקים תקינים. מאמצים מחקריים רבים מושקעים בניסיון לצמצם את נזקי ההיפוקסיה ולשפר על ידי כך את תפקוד השתל. ישראלי וחבריו²⁵ תיארו כי השתלה ברקמת רגנולציה התגובתית לריפוי פצע משפרת את התפתחות כלי הדם הפונקציונליים בשתל ואת הישרדות והתפתחות הזיקים. כפי שתואר כבר, Donnez et al²⁶ השרו יצירת כלי דם חדשים באדם באמצעות יצירת חלון פריטונאלי באמצעות לפרוסקופיה שבעה ימים לפני ביצוע השתלת רקמת השחלה²¹.

בעיה נוספת של השתלת רקמת שחלה היא הסיכון של פיזור גרורותי לשתל ובהמשך החזרת תאי גידול לגוף המטופלת. הסיכון לפיזור גרורותי לשחלה תלוי בסוג הגידול הסיכון הגבוה ביותר הוא בלוקמיה, סיכון בינוני בנירובלסטומה ושד. הסיכון הנמוך ביותר בלימפומה, קרצינומה של הצוואר מסוג Cell, wilsms osteosarcoma squamous²⁷. להקטנת הסיכון מומלץ לבצע בדיקה היסטולוגית של רקמת השחלה. קשה מאוד להעריך את הסיכון האמיתי לשליחת גרורות לשחלות. לפי מחקרים שנעשו על סרטן שד, במידה שבדיקה פיזיקלית וסונר של האגן תקינים, הסיכון לגרורה בשחלה הוא מזערי²⁶. רוב הגרורות הנסחרות מקורן בסרטן שד מסוג Infiltrating lobar הנפוץ יותר בנשים לאחר גיל הפריין וגרורות לשחלות מתרחשות בשלב מתקדם יותר של המחלה. לפי Oktay וחבריו, בעבודה משותפת עם בית החולים Sloan Kettering Memorial Cancer Center²⁷, סרטן שד מסוג Invasive ductal בשלב קליני 1-3 אינו הוריתי נגד להקפאת רקמת שחלה והשתלתה בעתיד. חשוב גם לזכור את הגן BRCA-1 - בנשים עם סרטן שד ומוטציה בגן BRCA-1 עם מעורבות שחלתית ברורה או

בשל אובדן זיקים והישרדות נמוכה של הזיקים, אין זה מעשי לשמר רקמת שחלה מעבר לגיל 40²⁸. בטכניקת שימור פריין זו מבצעים כריתה של שחלה או מקטעי קורטקס של השחלה לפני הטיפול הכימותרפי או הקרינה, בדרך כלל בגישה לפרוסקופית (תמונה מס' 1). אין כיום הוריה לכריתת שתי השחלות במלואן אלא אם כן קיימת סבירות גבוהה מאוד לאי ספיקת שחלות מוחלטת²⁹. לאחר תהליך של ניקוי חלקי השחלה, מתחיל תהליך ההקפאה, כאשר הרעיון העומד מאחורי שיטה זו הוא כי זיקים פרימורדיאליים (Primordial follicles) עמידים יותר בפני הקפאה. בהמשך, בשעת הצורך ניתן לבצע השתלה של רקמת השחלה באזור האגן בסמיכות למיקום האנטומי של השחלה, סמוך ל-Infundibulopelvic ligament או על פני השחלה האטרופית (Orthotopic transplantatioc) (תמונה מס' 2). אפשרות אחרת היא השתלה באזור אחר כגון המרפק או דופן הבטן (Heterotopic transplantation). יתרונות ההשתלה במרפק, מעל ה-Brachioradialis fascia, הן שלא צריך הרדמה כללית לצורך ביצועה וניתן לנטר מקרוב את רקמת השחלה המושתלת. במידת הצורך, קל יותר להסיר את הרקמה המושתלת בהשוואה להשתלה Orthotopic³⁰.

לאחר השתלת רקמת השחלה מתחיל גיוס זיקים צעירים עם הופעה של Antral follicles, ירידה ברמות Inhibin A ועלייה ב-FSH (Follicle stimulating hormone)¹⁶. לפי המאמר של Oktay וחבריו, לאחר ההשתלה יש חלון הזדמנויות להשגת הריון שתלוי כמובן בתפקוד האנדוקריני של השתל ונע בין תשעה עד שלושה חודשים¹⁷⁻²⁰.

ההריון הראשון לאחר השתלת רקמת שחלה שנשמרה בהקפאה תואר על ידי Donnez וחבריו ב-2004²¹. מקטעים של רקמת שחלה נלקחו מאישה עם הודצקין לימפומה בשלב 4 והוקפאו. לאחר שהחלימה בוצעה לפרוסקופיה ראשונה שבעה ימים לפני מועד ההשתלה המתוכנן על מנת ליצור חלון פריטונאלי מתחת למיקום השחלה באמצעות קואגולציה, לצורך יצירת אזור של רקמת ריפוי העשירה בכלי דם, אשר תאפשר התפתחות מהירה של כלי דם חדשים לשתל. שבעה ימים לאחר מכן בוצעה לפרוסקופיה שנייה, במהלכה הושתלו פיסות מקורטקס השחלה לאחר שעברו הפשרה. חמישה חודשים לאחר ההשתלה, טמפרטורת הבסיס של הגוף, חידוש הדימום הווסטי וסונר אגן אישרו את חידוש המחזור החודשי והבייץ. מחודש חמישי עד תשיעי נצפה זיקי או גופיף צהוב בכל מחזור. 11 חודשים לאחר ההשתלה נכנסה המטופלת

סיכון גבוה לכך, אין לבצע הקפאה של רקמת שחלה.⁷

שיפור אספקת הדם וצמצום ההיפוקסיה של השתל נמצאים כיום בלב המחקר המנסה לשפר טכניקה טיפולית זו. כיום יש להתייחס להקפאת רקמת שחלה כשיטה נסיונית בשלבי מחקר ואין לפרסם או להמליץ עליה כשיטה לשימור פריין לנשים המעוניינות לזדות את מועד הקמת המשפחה.

הסטת רקמת השחלה נוסדה הקרינה

הקרינה לאזור האגן גורמת נזק בלתי הפיך לרקמת השחלה ולזקיקים ואף לרחם. אי תפקוד מוחלט של השחלה מתרחש במנות קרינה של 20 Gy בנשים מתחת לגיל 40 וב-6 Gy בנשים מבוגרות יותר.²⁸ לפי מחקר אחר, מנת קרינה של 4 Gy תגרום לאובדן של חצי מכמות הזקיקים.²⁹ Ovariopexy – הסטת רקמת השחלה משדה הקרינה – המבוצעת לרוב באמצעות לפרוסקופיה, יכולה לשמר את התפקוד השחלתי ב-60–100 אחוז מהמטופלות.³⁰ יש מקום לבצע ניתוח זה רק כאשר נעשה שימוש בקרינה בלבד ללא טיפול כימי.

שיעורי ההצלחה המדויקים של הסטת השחלה משדה הקרינה נעים מ-16 אחוז ל-90 אחוז בשל הבדלים בשדה הקרינה ואספקת הדם לרקמה.²⁷ בעבר הוצע להשתמש באנאלוגים של GnRH לצורך שימור פריין. הרעיון היה כי דיכוי הצייר ההורמונלי בין ההיפופזה לשחלה ימנע גיוס זקיקים שנחשפים לרעילות התרופות הציטוטוקסיות. שיטה זו אינה מוכחת ושנויה במחלוקת כיוון ש-90 אחוז מהזקיקים בשחלה נמצאים בשלב המנחה ואינם מבטאים רצפטורים ל-FSH.^{31,32} בנוסף, הזקיקים הפרימורדיאליים אינם זקוקים ל-FSH על מנת להתחיל את תהליך התפתחותם. נכון להיום אין הוכחות ליעילות שיטה זו ואין

(נשימה בינורית)

היא מומלצת לשימור פריין.²⁷

לסיכום, כיוון שאוכלוסיית הזקיקים בשחלות אינה מתחדשת ונמצאת במגמה מתמדת של הפחתה, חשוב לזהות מוקדם את אוכלוסיית הנשים שנמצאות בסיכון לאובדן מוקדם של התפקוד השחלתי. דירוג השיטות לפי עיילות קלינית מוכחת הוא בראש ובראשונה הקפאת עובריים, לאחר מכן הקפאת ביציות והקפאת רקמת שחלה.²⁷ למרות שחלק גדול מהשיטות הוא נסיוני, יש לנסות לתכנן בגישה רב תחומית הכוללת אונקולוגים, כירורגים ומומחים לפריין, וכמובן בשיתוף עם המטופלות, את הגישה הטיפולית המיטבית. חשוב להדגיש בפני המטופלות את האפשרויות הטיפוליות, את סיכויי ההצלחה, החסרונות והיתרונות של כל שיטה, תוך מתן הסבר על שיטות המוגדרות כנסיוניות. נכון להיום, יש עדיפות ברורה להקפאת עובריים כיוון שזוהי השיטה המוכחת והיעילה ביותר.

יש לשלב את הטיפול לשימור פריין כחלק בלתי נפרד מהטיפול במחלות ממאירות ובמצבים אחרים שעלולים להוביל לאובדן התפקוד השחלתי. מבחינה מחקרית, האפשרות להשגת פריצת דרך מצויה בהקפאת רקמת שחלה והקפאת ביציות. על המחקר העתידי להתמקד בחומרי הגנה ושימור במהלך ההקפאה, פרוטוקולים של הקפאה, שיפור טכניקות IVF ואספקת הדם וצמצום ההיפוקסיה של השתל.

ד"ר יוני בהן, פרופ' עמי עמית, פרופ' יוסף לסינג, ד"ר פואד עזאם, היחידה

להפריה חוץ גופית, בית החולים לים לנשים ויולדות, המרכז הרפואי סוראסקי,

תל אביב

1. Baker. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1963;158:417-33.
2. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. Med Pediatr Oncol; 33,29–33.
3. Sanders J, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R et al. Pregnancies following high-dose Cyclophosphamide with or without high-dose Busulfan or total body irradiation and bone marrow transplantation. Blood. 1996; 87,3045–3052.
4. Lutchman Singh K, Davies M and Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. Hum Reprod Update. 2005; 11,69–89.
5. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, Holmes GF, Holmes FF, Latourette HB, Meigs JW et al. Early menopause in long term survivors of cancer during adolescence. Am J Obstet Gynecol. 1992; 166,788–793.
6. Rogerio. Potential Options for Preservation of Fertility in Women. N Engl J Med 2005;353:64-73.
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. Fertil Steril. 2008;90(5 Suppl):S241-6.
8. Sonmezer M and Oktay K. Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update. 2004; 10,251–266.
9. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Rocchetta G, Venturoli S, Flamigni C. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. Hum Reprod 2001;16: 411-6.
10. Oktay K, Kan MT, Rosenwaks Z. Recent progress in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. Curr Opin Obstet Gynecol 2001;13:263-8.
11. Pickering SJ, Braude PR, Johnson MH, Cant A and Currie J. Transient cooling to room temperature can cause irreversible disruption of the meiotic spindle in the human oocyte. Fertil Steril. 1990; 54,102–108.
12. Cobo A, Rubio C, Gerli S, Ruiz A, Pellicer A, Remohi J. Use of fluorescence in situ hybridization to assess the chromosomal status of embryos obtained from cryopreserved oocytes. Fertil Steril 2001;75:354–60.
13. Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, De Cesare G, Giunchi S, Caracciolo D. Obstetric, perinatal outcome and follow up of children conceived from cryopreserved oocytes [Abstract]. Fertil Steril 2000;74(Suppl 1):S48.
14. Yoon TK, Chung HM, Lim JM, Han SY, Ko JJ, Cha KY. Pregnancy and delivery of healthy infants developed from vitrified oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. Fertil Steril 2000;74:180–1.
15. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. Hum Reprod 1999;14:3077–9.
16. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. Hum Reprod Update. 2006; 12(5):519-35.
17. Baird DT, Campbell BK, Souza C and Telfer EE Long-term ovarian function in

- sheep after ovariectomy and autotransplantation of cryopreserved cortical strips. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004; 113,55–59.
18. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. N Engl J Med 2000; 342:1919.
19. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. JAMA 2001;286:1490-3.
20. Oktay K, Buyuk E, Veeck L, et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004;363:837-40.
21. Donnez J and Dolmans MM Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Letter. Lancet. 2004; 364,2092–2093.
22. Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM and Gosden RG. Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantaion of autografts stored at -196°C. Endocrinology. 1999; 140,462–471.
23. Aubard Y, Piver P, Cognié Y, Fermeaux V, Poulin N and Driancourt MA. Orthotopic and heterotopic autografts of frozen-thawed ovarian cortex in sheep. Hum Reprod. 1999; 14,2149–2154.
24. Israely T, Dafni H, Nevo N, Tsafirri A and Neeman M. Angiogenesis in ectopic xenotransplantation: multiparameter characterization of the neovasculature by dynamic contrast-enhanced MRI. Magn Reson Med. 2004; 52,741–750.
25. Israely T, Nevo N, Harmelin A, Neeman M, Tsafirri A. Reducing ischaemic damage in rodent ovarian xenografts transplanted into granulation tissue. Hum Reprod. 2006;21(6):1368-79.
26. Curtin JP, Barakat RR, Hoskins WJ. Ovarian disease in women with breast cancer. Obstet Gynecol. 1994 Sep;84(3):449-52.
27. Oktay K, Sonmezer M. Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation, not just ovarian cryopreservation. Hum Reprod. 2004;19(3):477-80.
28. Lushbaugh C, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. Cancer 1976;37:Suppl 2: 1111-25.
29. Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. Br J Radiol 1989;62:995-8.
30. Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haeie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. Fertil Steril 2000;74:743-8.
31. Lass A, Sylve R, Abrams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, Winston RM. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. Hum Reprod. 1997;12(5):1028-31.
32. Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(11):3748-51.

חשיפה לקרינה בהריון

עד כמה מסוכנת חשיפה לקרינה בהריון ומה הם הכלים להגנה על העובר

פרופ' מייכאל קופרמניץ, ד"ר דן שיפטר

חשיפה לקרינה (מודעת או לא מודעת) בזמן הריון ידועה כגורם ללחץ נפשי כבר לנשים. החרדה עלולה לגרום לנשים לשקול הפסקת הריון גם כאשר אין כל סיבה אמיתית לכך. במאמר זה ננסה להציג את העובדות הנוגעות לנושא על מנת לתת לרופאים את הכלים הנחוצים לעזור לנשים להתמודד עם החששות ולקבל החלטות מושכלות בנושא כה רגיש.

יחידות

ברוב הספרים הדנים בנושא מופיעה יחידת הקרינה ראד. ראד היא כמות האנרגיה הנבלעת בחומר (ארג/גרם). כיוון שאנו דנים באפקטים ביולוגיים, יש להשתמש ביחידת הקרינה הביולוגית רם או ביחידה המקובלת היום בעולם, סיוורט. בקרינת רנטגן, מקדם ההמרה הוא אחד, כלומר 1 ראד מקביל ל-1 רם או 10 מיליסיורט, שהיא היחידה שבה נעסוק במאמר זה.

קרינה והריון

מחקרים שבוצעו בשורדים מהפצצה האטומית ביפן הראו באופן מוחלט כי חשיפה ברחם לקרינה במינון גבוה מעלה את הסיכון למיקרוצפליה, לפיגור שכלי ולעצירה בגדילת העובר. חשוב לציין כי קרינת הפצצה שונה כמובן מהקרינה המסוננת בבדיקות אבחנתיות. המרחק ממרכז הפצצה וגיל ההריון בזמן החשיפה היו קשורים ישירות לסיכונים אלה. הקבוצה הגדולה ביותר עם סיכונים אלה הייתה זו כאשר בזמן החשיפה הייתה האישה ב-15 השבועות הראשונים להריונה או מוקדם יותר. מיקרוצפליה ופיגור שכלי היו קשורים עם קרינה של 0.5 סיוורט או יותר, כאשר 0.2 סיוורט הייתה המנה הנמוכה ביותר שגרמה למיקרוצפליה. למרות שבבעלי חיים תוארו מספר מומים הקשורים לקרינה, הרי שבבני אדם תוארו בעיקר מיקרוצפליה,

פיגור שכלי ועצירה בצמיחה. במנות קרינה גבוהות מאוד אובחנו גם קטרקט, מיקודפתלמיה ואיברי מין בלתי תקינים.

יש לציין כי לפני השבוע השמיני להריון, או מעל 25 שבועות הריון, לא תועדה בבני אדם עלייה בסיכון לפיגור שכלי גם במינונים מעל 0.5 סיוורט.

בין השבועות 8-15 העובר רגיש ביותר לקרינה. הסיכון לפיגור שכלי במנת קרינה 0.1 סיוורט הוא ארבעה אחוזים, והוא עולה ל-60 אחוז עם קרינה של 1.5 סיוורט. אך כפי שמופיע בטבלה 1 לעיל, המנות האלו גבוהות פי עשרה עד מאה מהמנות המתקבלות מצילומים אבחנתיים.

התמונה העוברית הגבוהה ביותר כתוצאה מקרינה היא בשבוע הראשון לאחר ההפריה, למעשה מהביוץ עד היום של המחזור הצפוי. בתקופה זו העובר אינו רגיש למומים או לאפקטים אחרים של קרינה וחל הכלל של הכל או כלום. כלומר, אם העובר אינו מת, הוא צפוי להיות בריא. בתקופת יצירת האברים, הקרינה עלולה, כאמור, לגרום למומי מערכת העצבים ולפיגור בצמיחה. בתקופה העוברית, הקרינה עלולה לגרום לפיגור שכלי ולהשפעות על מערכת העצבים המרכזית.

מגבלות מנת קרינה

היחשפות למנת קרינה של פחות מ-50mSv בזמן ההריון לא הראתה שינוי בתוצאות ההריון בהשוואה לקבוצת ביקורת שנחשפה לקרינת רקע בלבד ברמה מוערכת של פחות מ-1mSv בזמן ההריון. מנה כזו אינה משפיעה על הפריין. על פי ה-US National Council on Radiation (NCRP) Protection), הסיכון לעובר גדל ברמות חשיפה של יותר מ-150 mSv.

הסיכון להפלה או לפגיעה בעובר כתוצאה מחשיפה למנות פחותות מ-50 mSv הוא זניח ביחס לסיכון הרגיל להפלה או ללידת עובר פגום בנשים שלא נחשפו כלל. כיוון שמרבית החשיפות הן ברמות נמוכות הרבה יותר, לרוב אין כל חשש ואין צורך לנקוט בפעולות מיוחדות.

מרבית החשיפות מבדיקות הדמיה הן ברמה הנמוכה בהרבה מרמת הסף של 50 mSv. ההערכה הכללית היא שכ-85 אחוז מהחשיפה הכוללת של האוכלוסייה לקרינה במהלך החיים נובעים מקרינת

טבלה 1. הערכת מנת קרינה מופעולות הדמיה

מנה mSv	בדיקה, אזור בגוף
צילום	
0.1	ידיים
0.1	רגליים
0.48-0.36	בריום, בליעה
6.2-3.5	ע"ש מותני
2.4-0.4	אגן
3.7-0.5	ירך
0.1	חזה (שני כיוונים)
2.5-2	בטן
14-3.6	אורוגרפיה
40-7	חוקן בריום
בדיקת CT	
0.5	ראש
4.5-1	חזה
26.2.4	בטן (10 חתכים)
	בטן ואגן
35	ע"ש מותני

הנתונים בטבלה 1 משקפים את מנת הקרינה לאם כתוצאה מהפעולות האבחנתיות שנעשו לה. מנת הקרינה לעובר כתוצאה מחלק מפעולות אלו מובאת בטבלה 2

טבלה 2. מנת הקרינה לעובר כתוצאה מבדיקה אבחנתית לאם

מנה mSv	סוג הבדיקה
0.26-15	צילום בטן
1.7	צילום ע"ש
0.01	צילום חזה
4	צילום אגן
2.1-0.11	צוואר ירך
40-0.31	ע"ש מותני
15-1.4	אגן
10.4-0.3	חוקן בריום
50-8	CT בטן
1.4-1	CT חזה
0.005	CT ראש
8.6-2	CT ע"ש
114-65	CT אגן
24-6	חוקן בריום
5.8-1	בריום מערכת עיכול עליונה
6.5	צנתור לב
0.1	צנתור מוח

(ורשימה ביבולוגיה)

רקע ורק כ-15 אחוז מהקרינה שהיא "מעשי ידי אדם" (הרוב המכריע, כ-97 אחוז מבדיקות CT).

קרינה ישירה לעובר מתרחשת כאשר העובר נמצא ישירות בשדה הקרינה (לדוגמה, צילום בטן). קרינה לא ישירה מתרחשת כאשר העובר אינו בשדה הקרינה אך קרינת פיזור מגיעה לבטן (תמיד ברמה נמוכה בסודי גדול מאשר הקרינה הישירה). כיוון שמנת הקרינה היא ביחס הפוך לריבוע המרחק ממקור הקרינה, הרחקה גדולה של העובר ממקור הקרינה תגרום לירידה גדולה במנה.

מנת הקרינה לעובר מצילום גולגולת, ראש, צוואר, חזה, ידיים ורגליים של האם היא נמוכה ביותר (פחות מ-0.1mSv). בשל מנת קרינה נמוכה בבדיקות אלו והמרחק מהעובר.

מכאן ניתן להבין שרק בדיקות מרובות של CT יכולות להגיע למנת קרינה משמעותית לעובר (מעל 50 מיליסיוורט). גם הקרינה בגובה רב של אלה הטסים הרבה היא זניחה.

עוד אנו רואים כי הצילומים האבחנתיים הרגילים כרוכים במנות קטנות מאוד של קרינה. לדוגמה, צילום חזה המבוצע מקרימה ומהצד - הצילום השכיח ביותר בהריון - כרוך במנת קרינה של 0.1 מיליסיוורט בלבד, כמעט מאית מהמנה המקסימלית המותרת בהריון. צילום בטן כרוך במנת קרינה של 2 מיליסיוורט. פילוגרפיה תוך ורידית כרוכה בקרינה שעלולה לעובר 10 מיליסיוורט ולכן מומלץ לעשות בהריון צילום בודד לאחר הזרקת חומר הניגוד (Single shot). כפי שמציגה הטבלה, מנת הקרינה בזמן בדיקת בריום אנמה משתנה לפי זמן הפעולה. כך גם לגבי צנתור לב ומוח. בבדיקות ה-CT המודרניות, אזורים שאינם מוקרנים ישירות נחשפים לפחות קרינה. כך למשל CT שמבוצע כדי לשלול תסחיף ריאתי (ספירל CT) שהוא הרבה יותר מדויק לאבחנה, גורם לפחות קרינה מאשר ביצוע פעולה אבחנתית בחשד לתסחיף ריאה של Ventilation perfusion הנמדד עם טכניקות מסומן ועם קסנון. חשיפתו של העובר בשניהם היא זניחה. CT ראש הוא ה-CT השכיח ביותר בהריון, בנשים עם רעלת הריון, חשד לדמם מוחי וכדומה. הקרינה המגיעה לעובר היא נמוכה ביותר.

CT בטן המבוצע לעתים לאבחנה של דלקת התוספתן אינו מקובל בדרך כלל בנשים הרות אך אם הוא מבוצע, מנת הקרינה הממוצעת לעובר היא כ-25 מיליסיוורט ואילו לנפגעי טראומה - 25-32 מיליסיוורט. למרות שמנות אלו גבוהות יחסית, הן אינן פוגעות בעובר ואינן מצדיקות הפסקת הריון.

תופעות לוואי

אפקטים מאוחרים של קרינה עלולים להופיע שנים לאחר הלידה. קיים ויכוח אם צילומים אבחנתיים מעלים את הסיכון ללוקמיה בילדים והנתונים התומכים בכך הם

מעטים. לדוגמה, עלייה בסיכון ללוקמיה בילדים שנחשפו ברחם לקרינה בזמן צילומים של האגן, שהיו נהוגים בעבר למדידת האגן. אבל הסיכון קטן ביותר - 1:2,000 באלה שנחשפו לעומת 1:3,000 באלה שלא נחשפו. ההערכה היא סיכון תמותה מסרטן של 1:1,700 לכל חשיפה של 10 מיליסיוורט. כאמור, קיים ספק רב לגבי הנתונים.

קיים גם ויכוח לגבי מחקרים שהראו כי אם האב חשוף לקרינה, למשל במקום העבודה לפני ההריון, עולה הסיכון ללוקמיה בילד.

אולטרסאונד אינו יוצר קרינה וכמותו אינה מוגבלת בהריון.

MRI אינו יוצר קרינה ומותר בהריון שימוש בחומר ניגוד (גדוליניום) אך הוא אינו מומלץ בטרימסטר הראשון.

בחיפה ליותר מ-150 מיליסיוורט בטרימסטר השני והשלישי, או ליותר מ-50 בטרימסטר הראשון, כאשר אז הסיכון גבוה יותר למומים נירולוגיים, יש לשקול את סיום ההריון.

כפי שראינו, מרבית הצילומים האבחנתיים הם בטוחים בהריון בכל טרימסטר ואין צורך לסיים את ההריון. מכל מקום, מובן שכאשר ניתן להוריד את כמות הקרינה לעובר, כגון על ידי כיסוי הבטן, חשוב לבצע זאת.

מיפויים שונים על ידי חומרים רדיואקטיביים משחררים רמות קרינה שונות. לדוגמה, במיפוי מוח בטרימסטר הראשון, הכמות שתגיע לעובר (רחם) היא 8.8 מיליסיוורט ובמיפוי עצם בטרימסטר הראשון עם טכניקות, מנת הקרינה היא 4.6 מיליסיוורט. במיפוי בלוטת התריס מנת הקרינה נמוכה יחסית, אך מיפוי לאחר השבוע ה-12 עם יוד רדיואקטיבי לאחר שבלוטת העובר נוצרה, יביא למנת קרינה משמעותית של 1.3 סיוורט לבלוטת ולהרס הבלוטה.

לסיכום: 1. חשיפה לקרינה בצילומים אבחנתיים אינה גורמת נזק לעובר. קרינה של פחות מ-50 מיליסיוורט אינה גורמת נזק, מומים או הפלות.

2. כאשר יש צורך בפעולות אבחנתיות ויש חשש מקרינה מרובה, ניתן להשתמש ב-MRI ובאולטרסאונד.

3. אולטרסאונד ו-MRI אינם כרוכים בשום תופעות לוואי לעובר.

4. כאשר נעשים צילומים מרובים, יש להתייעץ עם מומחה קרינה לחישוב מנת הקרינה שהגיעה לעובר.

5. שימוש באיזוטופים של יוד רדיואקטיבי אסור בהריון.

6. חומרי ניגוד ל-MRI אינם גורמים נזק לעובר ויש להם תועלת אבחנתית. שימושם בהריון ייקבע על פי התועלת הפוטנציאלית מול הסיכון הפוטנציאלי לעובר. מדובר בעיקר בשימוש בגדוליניום בטרימסטר ראשון אך אין כל בעיה בשימוש בו בטרימסטר שני או שלישי.

פחפ' מיכאל קופרניץ, מנהל היחידה להריון בסיכון

גבוה, בית החולים לילדות ע"ש לייס. ד"ר דן שיפער, מנהל

שיחתי הקרינה, מנחם הקרינה, המרכז הרפואי תל אביב

1. National Council on Radiation protection and Measurements (NCRP) - Report No. 054 - Medical Radiation Exposure of Pregnant and Potentially Pregnant Women.
2. National Regulatory Commission (NRC), 1999 - Biological Effects of Radiation.
3. Valentin J, Editor, Annals of the ICRP, Publication 84: Pregnancy and Medical

Radiation, International Commission on Radiological Protection, Volume 30, No. 1. Tarrytown, New York: Pergamon, Elsevier Science, Inc., 2000.
4. Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. Br J Radiol. 1999 Aug;72(860):773-80. PMID: 10624343

האטה בגדילה תוך רחמית נוה חדש?

אבחון האטה בגדילה תוך רחמית, מורכבות האטיולוגיה וחשיבות הזיהוי

פרופ' קובי בר, פרופ' אברהם גולן

תיהי האטה בגדילה תוך רחמית (Intrauterine Growth Restriction) IUGR מהווה אתגר חשוב במיילדות מודרנית כיוון שהיא תופעה שכיחה (חמישה עד עשרה אחוזים מכלל ההריונות) וכרוכה בסיכון מוגבר לתמותה ותחלואה בטווח הקצר והארוך ואף לסיבוכים במערכת הלב וכלי הדם בגיל המבוגר (תיאוריית Barker). ההאטה בגדילה מהווה תת קבוצה לקבוצה הטרוגנית של עוברים הקטנים לגיל ההריון, הקשורה לאטיולוגיות שונות, שיטות ניהול ההריון שונות ופרוגנוזה שונה ממקרה למקרה.

באבחון האטה בגדילה תוך רחמית עלינו לוודא את גיל ההריון המתבסס בעיקר על מדידות באולטראסאונד בשליש הראשון או השני להריון. יש לזהות עובר קטן לגיל ההריון לפי הערכת משקל סטטוגרפית מתחת לאחוזון 10 לעקומת גדילה נורמלית של אוכלוסיה ישראלית.

את הגורמים להאטה בגדילה תוך רחמית ניתן לחלק לאימהיים, עובריים ושלייתיים. בהאטה בגדילה חמורה ומוקדמת, יש להעמיק את בירור האטיולוגיה.

בפגיעה מוקדמת נצפה להתפתחות של האטה בגדילה סימטרית וכאשר יש הפרעה וסקולרית שביטויה הוא אי ספיקה שלייתית, תפתח האטה בגדילה מאוחרת מסוג אסימטרי. מודל היפוקסמיה-אסידמיה או קומפנסציה-דה-קומפנסציה מתאים להאטה בגדילה תוך רחמית עם מרכיב וסקולרי דומיננטי ומתבסס על עקרונות הדופלר.

בהאטה בגדילה תוך רחמית יש לתזמן את מועד הילוד לנקודת הזמן האופטימלית מבחינת שבוע הריון, המהווה את המשתנה החשוב ביותר לתוצאות ההריון ולפני הופעת סימנים של אסידמיה כדי להפחית מחד את שיעור התמותה התוך רחמית ומאידך את שיעור התמותה והתחלואה המשניים לפגות.

ההאטה בגדילה מהווה תת-קבוצה לקבוצה הטרוגנית של עוברים הקטנים לגיל ההריון

(Small for Gestational Age - SGA), הקשורה לאטיולוגיות שונות, שיטות ניהול ההריון שונות ופרוגנוזה שונה ממקרה למקרה.

קביעת גיל הריון

כדי לאבחן האטה בגדילה תוך רחמית, בראש ובראשונה עלינו לוודא את גיל ההריון. בקביעת גיל הריון ידוע שהסתמכות על מועד הווסת האחרון אינה מדויקת מעבודות שהשוו את גיל ההריון להריונות הפריה חוץ גופית. בעוד שאחוז השגיאה היה גבוה (שלושה שבועות) כשגיל ההריון הסתמך על וסת אחרון, ההערכה הסטטוגרפית הצביעה על אחוזי שגיאה נמוכים (ארבעה ימים). לכן יש להסתמך בקביעת גיל הריון על מדידת גודל העובר באולטראסאונד במידה שהפער בין גיל הריון לפי אולטראסאונד ולפי הווסת האחרון הוא שבוע או יותר, CRL (Crown Rump Length) בשליש הראשון של ההריון, ובסוף שליש ראשון ותחילת שני על פי מדידות של איברי העובר כ- HC (Head Circumference) ושילוב של מספר פרמטרים [FL (Femur Length), AC (Abdominal Circumference), HC]. ככל שגיל ההריון מאוחר יותר, אחוז השגיאה גדל ומדידות באולטראסאונד משקפות את גודל העובר ולא את גיל ההריון.

אבחון SGA & IUGR

ההגדרה הקלאסית של האטה בגדילה תוך רחמית היא כשל של העובר להשיג את פוטנציאל הגדילה שנקבע לו מלכתחילה. כיוון שקשה לאבחן כשל זה של העובר, כאשר דנים ב-IUGR נעזרים בהגדרת העובר הקטן לגיל הריון (SGA). לצורך זה יש להסתמך על עקומות גדילה של אוכלוסיה נורמלית. קיימות מספר עקומות גדילה: כאלו המבוססות על משקלי לידה וכולו המבוססות על הערכה אולטראסונוגרפית, עקומות גדילה בינלאומיות ועקומות גדילה ארציות. עקומות הגדילה המבוססות על הערכה אולטראסונוגרפית נעזרות בהערכת משקל סטטוגרפית (Estimated Fetal Weight - EFW) מחושב על פי נוסחאות מקובלות (כגון Shepard + Hadlock). הנכון ביותר יהיה להיעזר בעקומות גדילה מתוקנות (Customized) המתקנות את אחוזוני הגדילה של העובר בהתאם לתנאי רקע של האישה כגובה ומשקל, מוצא אתני ומשקלי

לידה בעבר². עקומות אלו, שחושבו בארצות כגון שבדיה, אנגליה ואוסטרליה, התבררו כמהימנות ביותר לחיזוי אבחנה אמיתית של IUGR כיוון שבאבחון IUGR על סמך עקומות אלו יש חשיבות קלינית רבה בזיהוי המקרים הבעייתיים וניתן לדייק בחיזוי שיעורי התמותה והתחלואה של ילודים אלה³. כיוון שאין עקומות גדילה מתקנות המתייחסות לאוכלוסיה ישראלית, ברירת המחלל תהיה שימוש בעקומות גדילה של אוכלוסיה ישראלית. יש בנמצא שלוש עקומות גדילה ישראליות, אך המגמה המסתמנת היא שימוש בעקומות של שאול דולברג וחבריו, שחושבו על סמך נתונים של 780 אלף ילודים⁴. אין מן הנמנע שבאבחון נכון של IUGR יש להתחשב בנתוני הרקע האימהיים. ברוב המאמרים בספרות מגדירים SGA לצורך אבחון IUGR על פי הערכת משקל אולטרסונוגרפית או משקל הלידה מתחת לאחוזון 10 לעקומת גדילה. ניתן גם להחמיר בהגדרה לעוברים מתחת לאחוזון 5 או 2.5, אך אז נאבד את רגישות הבדיקה על חשבון עלייה בסגוליות. ניתן אף להיעזר באבחון SGA & IUGR במדידת היקף הבטן (הגדרת סף של AC מתחת לאחוזון 2.5 עד אחוזון 5). IUGR ניתן לאבחון על פי שבירת אחוזוני גדילה. זיהוי שבירת אחוזוני גדילה מתאפשר על ידי לפחות שתי מדידות בהפרש מינימלי של עשרה ימים ביניהן. אבחון שבירת אחוזוני גדילה מחייב מעקב גדילה צמוד, הערכות חוזרות של מצב העובר תוך רחמית לצורך תזמון אופטימלי של הילוד. על כך יש פחות נתונים בספרות ולכן הגישה המעשית מתבססת על אבחון עובר קטן לגיל ההריון⁵.

SGA & IUGR ביור

ביור האטיולוגיה – הגישה הנכונה בהאטה בגדילה תוך רחמית היא לרכז את מירב המאמצים בתת הקבוצה הבעייתית שלה צפייה פרוגנוזה של יותר תמותה ותחלואה, ובקבוצה זאת להקדיש את מירב המאמצים באבחון נכון, בחיפוש אטיולוגיה וניהול זהיר של ההריון כדי להגיע לאופטימום לגבי תזמון ואופן הלידה.

מנגנוני גדילה נורמליים ואבנורמליים – את גדילת העובר ניתן לחלק לשלושה שלבים: עד שבוע 20 להריון מתבצע תהליך מיטוזה מהירה, עלייה במספר התאים וקצב הגדילה עומד על כחמישה גרם ליום. בין שבוע 20 ל-28 להריון מתבצע תהליך היפרפלזיה והיפרטרופיה וקצב הגדילה עומד על כ-15-20 גרם ליום. משבוע 28 להריון מתבצע תהליך גדילה מהיר בגודל התא עם הצטברות רקמת שומן ורקמת חיבור וקצב הגדילה עומד על כ-30-35 גרם ליום, שלב שבו העובר צובר את מירב משקלו. המנגנון השולט בווסת קצב הגדילה הוא הגנום העוברי בשלבים המוקדמים של ההריון אך בשלבים המאוחרים מיתוספים גורמים כתזונה, גורמים סביבתיים והשפעות הורמונליות. לכן התזמון שבו נוצרת ההפרעה בגדילת העובר מהווה מדר חשוב בחומרת ההאטה בגדילה, בסיבה להאטה בגדילה (שלא ניתן לגלות תמיד), בסוג ההאטה ובפרוגנוזה שניתן להעריך לבני הזוג. כאשר הפגיעה תהיה מוקדמת, נצפה להתפתחות של האטה בגדילה סימטרית בשלב של חלוקת התא, העובר יראה גדילה לאורך זמן באחוזון קטן מ-10, ללא שינוי ביחס היקף ראש לבטן.

יש להתייחס ביתר חומרה לעוברים עם האטה מואצת בגדילת הראש ואז יש צורך בבידור מיוחד הכולל אנטומיה מפורטת של המוח (באמצעות אולטראסאונד ו־או MRI), במיוחד כאשר היקף הראש קטן ביותר משתי סטיות תקן לגיל ההריון, ואז יש לשלול מיקרוצפליה ו־או תסמונת. הפגיעה המוקדמת תתבטא בפגיעה בגנום והיא עלולה להיות משנית למום מבני, כרומוזומלי או גנטי, או לחשיפה מוקדמת לנוק ויראלי (CMV לדוגמה), טוקסי (אלכוהול לדוגמה) וכדומה.

כאשר הפגיעה תהיה מאוחרת, תתפתח האטה בגדילה מסוג אסימטרי בשלב גדילת התאים ואז נצפה לגדילה תקינה של העובר עד לשלב ההפרעה שמעבר לו תוצר שבירת אחוזוני הגדילה לכיוון אחוזון מתחת ל-10, יחד עם עלייה ביחס בין היקף הראש להיקף הבטן, תופעה הנקראת Head Sparing Effect. ההפרעה המאוחרת עלולה להיות משנית להפרעה וסקולרית הן על רקע מחלת כלי דם אימהית והן על רקע אידיופטי, והתוצאה תתבטא באי ספיקה שלייתית.

בחלק ניכר מהמקרים לא תיווצר תמונה קלאסית של האטה בגדילה סימטרית או אסימטרית אלא תמונה מעורבת (Mixed Type). לדוגמה, עובר עם הפרעה כרומוזומלית ידגים תבנית האטה בגדילה סימטרית, אך ברגע מסוים תיווצר אי ספיקה שלייתית על רקע אברציות כרומוזומליות של השליה המלוות באופן טיפוסי הפרעה כרומוזומלית של העובר, ואז תתווסף האטה בגדילה אסימטרית.

בחלוקה של תת הקבוצה הבעייתית של האטה בגדילה, מקובל להתייחס ל-25 אחוז מהמקרים כאל הפרעה שמקורה בעובר (מום כרומוזומלי או מבני או חשיפה למזהם) וב-75 אחוז מהמקרים הפרעה שמקורה סביבתי הקשורה למחלה אימהית, שיבוש ממקור שלייתי או הפרעה סביבתית (חשיפה לטוקסינים וכדומה). גם בחלוקה של הפרעה שמקורה בעובר (אינטרינסי) או מקורה בסביבת העובר (אקסטרינסי), יש להבדיל בין מצב פתולוגי למצב תקין, כיוון שלעיתים יש חפיפה קלינית המקשה על ההבדל. לדוגמה, עובר קטן לגיל ההריון מסיבה אינטרינסי יכול להיות משני למוצא אתני (אם ילידת הודו, שם המשקל הממוצע הוא 2,600 גרם), שהוא מצב נורמלי, לעומת הפרעה כרומוזומלית שהיא מצב פתולוגי. חפיפה קלינית קיימת גם בגורמים האקסטרינסיים לעובר קטן לגילו: מחלה וסקולרית אימהית הגורמת אי ספיקה שלייתית, מצב פתולוגי לעומת אם החיה בתנאי גובה, מצב פיזיולוגי.

טבלה מס' 1 מסכמת את הסיבות להאטה בגדילה תוך רחמית כאשר חלוקה נוספת היא לגורמים אימהיים, עובריים ושלייתיים. ככל שתמונת ההאטה בגדילה חמורה יותר ומוקדמת, יש מקום להעמיק את בידור האטיולוגיה.

המורכב הגנטי בהאטה בגדילה

רוב הגנים האוטוזומלים מקודם מהתבטאות אלילים של שני ההורים. מכלל הגנים של תהליך ההטמעה (Imprinting) בעובר, עלול להתבטא רק אלל של אחד ההורים בחלק קטן של המקרים, וקיימות לכך מספר דוגמאות קליניות (טרטומה מבטאת גנום אימהי והריון מולרי גנום אבהי). תופעה זאת, הנקראת UPD (Unipaternal Disomy), תוארה לראשונה בעכברים, מהווה תופעה שכיחה לחשיפת הטמעה בבני אדם ותורמת בכ-50 אחוז לאנאפלואידיה בתאי מין. למעשה, תופעת ה-UPD מהווה מנגנון פיזיולוגי לתיווך הריח עם טריוזומיה ומטרתה להיפטר מעודף כרומוזומלי, כאשר התוצאה עלולה להיות ביטוי הומוזיגוט מאותה גמטה. הביטוי השכיח לכך יהיה בשליה שבחלקה שונה כרומוזומלית מן העובר, תופעה המכונה CPM (Confined Placental Mosaicism). למשל, נוכחות טריוזומיה 16 בשליה קשורה להאטה בגדילה ובמקרים אלה יש לברר גם קרייטיפ עוברי.

ככלל, UPD ממקור אבהי קשור להאטה בגדילה ו-UPD ממקור אימהי קשור לעודף גדילה. תיאוריה זאת של HAIG⁶ נתמכת בתסמונות קליניות שבהן הוכח ביטוי יתר גנטי ממקור אבהי והאטה בגדילה כמו בתסמונת Silver-Russel, בניגוד לתסמונת הכרוכה בגדילת יתר Beckwith-Wiedemann שבה נמצא ביטוי יתר גנטי אימהי⁷. לכן, הערכה כרומוזומלית במקרי האטה בגדילה תוך רחמית מהווה חלק חשוב בבידור.

בסדרה גדולה של האטה בגדילה של עוברים מתחת לאחוזון 10 לעקומת גדילה נמצאה אברציה כרומוזומלית ב-19 אחוז מהמקרים⁸. בנוסף לטריוזומיות השכיחות, נמצאו הפרעות כרומוזומליות נוספות כ-Deletions, Duplications ו-Ring Chromosomes, שאותן לא תמיד ניתן לגלות באנליזה רגילה של מי שפיר ולא בבדיקת FISH ממי שפיר, המוגבלת לטריוזומיות שכיחות ולכרומוזומי המין.

במידה שהוחלט על בידור כרומוזומלי של האטה בגדילה תוך רחמית, יש עדיפות לדיקור חבל השורר לדם עוברי על פני דיקור מי שפיר, כי אז התשובה היא מלאה יותר ומהירה יותר. לתשובה מהירה יש חשיבות במקרים אלה שבחלקם מאובחנים מאוחר ובחלקם דורשים ילוד בתוך זמן קצר עקב הידרדרות במצב העובר. ניתן אף לשלוח דגימת מי שפיר למרכז המבצע סדרת בדיקות גנטיות לאיתור האטיולוגיה של IUGR (Signature Genomic Chip).

גורמים עובריים	גורמים אימהיים	גורמים שלייתיים
הפרעות כרומוזומליות	מחלה כרונית (קרדיו-וסקולרית)	הפרדות שליליה כרונית
מומים מולדים מולטיפקטוריאליים (מבניים, תסמונות)	אם במשקל, גובה ומוצא אתני קטנים	אוטמים שלייתיים
הריון מרובה עוברים	תת-תזונה, חוסר עליה במשקל	שליית פתח
זיהומים (Torches, Parvo Virus)	צריכת חומרים מזיקים עישון, אלכוהול, סמים	אי ספיקה שלייתית
הפרעה בהטמעה גנטית (Aberrant Genomic Imprinting, Unipaternal Disomy)	הריון בתנאי חיים בגובה רב הפרעה היפוקסית	שלייה קטנה
מחלה וסקולרית כרונית		
פרה-אקלמפסיה		

בתחלואה לטווח הקצר ולטווח הארוך ובשכיחות יתר של מחלות קרדיוסקולריות בגיל המבוגר. שיעור תמותת ילודים מגיע ל-79 אחוז בעובר קטן לגילו ביחס ל-61 אחוז בעובר מתאים לגילו בשבוע 24-25 ולשבוע אחוזים ביחס ל-4.2 אחוזים בשבוע 30-31 בהתאמה, לפי נתוני פגייה ארציים מישראל⁹. כלומר, סיכון יחסי לתמותה בילוד קטן לגילו עומד על 1.9 היחס לעובר מתאים לגילו בכל שבוע ההריון.

שיעורי התחלואה המיידית גם הם גבוהים יותר בילודים קטנים לגילם ביחס למתאימים לגילם; סיכון יחסי ל-RDS (Respiratory Distress Syndrome) 1.09, סיכון יחסי ל-BPD (Bronchopulmonar Dysplasia) 1.66 ול-ROP (Retinopathy Of Prematurity) 1.86⁹. נתונים אלה שוללים את הגישה בעבר, לפיה ילודים קטנים לגיל הריון עמידים יותר בפני סיכונים. נהפוך הוא, ילודים אלה יקבלו יותר טיפול בסטוראידים לכשלות ריאתית במהלך ההריון, ובקבוצה זאת יש להקפיד הקפדה יתרה על טיפול זה.

חשיבות גדולה יותר מיוחסת לתחלואה לטווח הארוך בילודים קטנים לגיל הריון; תוצאות עברות ארוכות טווח עד גיל עשר, הכוללות תוצאות מבחנים קוגניטיביים, מראות כי בילודים אלה שכיחות יתר של הפרעות בגדילה והיקפי ראש קטנים יותר, הפרעות קוגניטיביות ותבחיני IQ ירודים יותר, הפרעות מוטוריות והפרעות למידה בסדר גודל כללי של כעשרה אחוזים מוגבלות פיזית, חמישה אחוזים עיכוב התפתחותי וכ-30 אחוז הפרעות קלות ובהתאם לגיל ההריון בלידה^{10,11}. גם שכיחות שיתוק מוחין גבוהה יותר במשקלי לידה נמוכים ומגיעה לסיכון יחסי פי ארבעה עד שישה בילודים בשבועות 32 עד 42 ביחס לילודים במשקל תקין¹² ולסיכון יחסי נמוך יותר בשבועות הריון מוקדמים יותר.

התיאוריה ע"ש Barker¹³, המבוססת על נתונים אפידמיולוגיים ועל מודל חיות מעבדה, מצביעה על קשר ברור בין תחלואה קרדיוסקולרית בגיל המבוגר כיתר לחץ דם וסוכרת, פגיעה באיברי מטרה כמחלת לב איסכמית ושבץ, לבין משקלי לידה נמוכים. ההנחה מתבססת על מודל ה-Thrifty Phenotype שבו סביבה תוך רחמית עוינת יוצרת תת תזונה המאלצת את העובר לעבור שינויי התאמה לסביבה שבה שיוכל לשרוד. שינויים אלה כוללים התאמה קרדיוסקולרית, המשנה את תכונות כלי הדם (ראו מודל קומפנסציה/דה-קומפנסציה בהמשך), מפחיתה את מספר הנפרונים הכלייתיים ומובילה ליתר לחץ דם בגיל מבוגר, לשינוי במטבוליזם כבדי שיוכל לדיסליפידמיה ולשינוי בציר היפותרמיה (Glucose Intolerance) הטיפול, אדרגל שיוכל לאי סבילות לסוכרים (Glucose Intolerance) שיתבטא בסוכרת מסוג 2.

פתופיזיולוגיה של האטה בגדילה תוך רחמית

ההאטה בגדילה מהווה קבוצה הטרוגנית הקשורה לאטיולוגיות שונות, שיטות ניהול הריון שונות ופרוגנוזה שונה ממקרה למקרה, ולכן לא ניתן להתוות פתופיזיולוגיה משותפת לכל המקרים. גם כאשר המרכיב הוסקולרי דומיננטי הוא יכול להיות חלק מתמונה מעורבת כמו במום כרומוזומלי. ניתן לגבש תבנית פתופיזיולוגית המתבססת על הפרעה וסקולרית שלייתית, אך גם בזאת הביטוי

המרכיב הוסקולרי בהאטה בגדילה

כאשר יש הפרעה וסקולרית שביטוייה הוא אי ספיקה שלייתית, תתפתח האטה בגדילה מסוג אסימטרי בשלב מאוחר יחסית, יחד עם Head Sparing Effect. אולם, גם בעובר עם הפרעה כרומוזומלית, שיתאפיין בהאטה בגדילה מוקדמת ובתבנית סימטרית, עלולה להיווצר אי ספיקה שלייתית על רקע אברציות כרומוזומליות של השליה, המלוות באופן טיפוסי הפרעה כרומוזומלית של העובר (תופעת ה-CPM), כדי ליצור תמונה קלינית מעורבת. גם עוצמת ותזמון ההפרעה הוסקולרית השלייתית יכולים להשתנות מבחינת דרגת החומרה. למשל, הפרעה וסקולרית מוקדמת תוביל לכשל בהשרשה ולהפלה נדחית. הפרעה בסוף השליש הראשון להריון (שבוע 14-16) תמנע התפתחות תקינה של השליה שתוביל לאיסכמיה שלייתית המהווה את הבסיס הפתופיזיולוגי להתפתחות IUGR אידיופטית על רקע וסקולרי ובמגענו דומה להתפתחות פרהאקלמפסיה. בחלק מהמקרים תתפתח בנוסף לתסמונת האימהית האטה בגדילה. הפרעה מאוחרת בתפקוד השלייתי לאורך זמן תיצור האטה מאוחרת בגדילה, לעתים אף בסמוך למועד הלידה.

האטה בגדילה בהריון מרובה עוברים

האטה בגדילה עלולה להתרחש גם בהריון מרובה עוברים. כאשר נוצר פער בגדילה בין עוברים בהריון תאומים (Discordant Twins) יש לוודא אם אחד מהעוברים מפתח האטה בגדילה תוך רחמית, מתחת לאחוזון 10 לעקומת גדילה נורמלית מותאמת להריון תאומים⁴. יש הבדל גדול בהריון תאומים עם שק כוריון משותף ושק מי שפיר נפרדים (Monochorionic Biamniotic Twins) או תאומים עם שק כוריון ושק מי שפיר נפרדים (Bichorionic Biamniotic Twins). בתאומים עם שק כוריון משותף, האטה בגדילה יכולה להופיע בצורת תסמונת TTTs (Twin To Twin Transfusion) ולכן יש ניהול נפרד (ראו פרק הריון מרובה עוברים). לעיתים יכולה להתפתח האטה בגדילה תוך רחמית באחד מהעוברים בתאומים מונוכוריוניים על רקע הפרעה וסקולרית דיסטלית ואז לא יהיו הסימנים האופייניים ל-TTTs אך יכולה להיווצר תלות בין העוברים עקב כוריון משותף.

שונה התמונה בתאומים עם שק כוריון נפרד שבהם עלולה להתפתח האטה בגדילה של אחד העוברים ללא תלות בעובר השני. תוצאות הריון יהיו בדומה להריון של עובר אחד. האטה בגדילה של אחד העוברים מתבטאת בעלייה בתמותה תוך רחמית ולאחר הלידה בעלייה בתחלואה לטווח הקצר ולטווח הארוך ובשכיחות יתר של מחלות קרדיוסקולריות בגיל המבוגר ביחס לעובר התקין.

בכל מקרה, ניהול האטה בגדילה תוך רחמית בעובר אחד מתוך תאומים מונוכוריוניים או ביכוריוניים הוא מורכב יותר כי יש להתחשב במצבו של העובר התקין, בעיקר בהחלטה לגבי תזמון הלידה בגיל הריון צעיר.

המשמעות הפרוגנוסטית של האטה בגדילה

האטה בגדילה מתבטאת בעלייה בתמותה תוך רחמית ולאחר הלידה בעלייה

Table 1. Birth weight distribution of the 787,710 infants born in Israel between 1993 and 2001 who were included in the study

Gestational age (wk)	No. of observations	Mean $\pm$ SD birth weight (g)	Minimum birth weight (g)	Maximum birth weight (g)	50th percentile
22	37	570 $\pm$ 87	500	860	530
23	119	588 $\pm$ 79	360	800	570
24	247	666 $\pm$ 118	500	1,200	650
25	363	758 $\pm$ 134	490	1,240	750
26	580	854 $\pm$ 151	500	1,410	850
27	664	955 $\pm$ 201	480	2,080	960
28	857	1,071 $\pm$ 239	340	1,960	1,060
29	1,037	1,232 $\pm$ 303	530	2,750	1,210
30	1,454	1,420 $\pm$ 361	490	2,950	1,390
31	1,943	1,587 $\pm$ 400	560	2,990	1,540
32	3,139	1,857 $\pm$ 533	500	3,810	1,740
33	4,009	1,999 $\pm$ 497	550	3,800	1,940
34	6,957	2,203 $\pm$ 497	670	3,900	2,150
35	11,589	2,430 $\pm$ 491	600	4,650	2,380
36	20,665	2,647 $\pm$ 481	890	5,000	2,620
37	40,406	2,867 $\pm$ 468	1,000	6,290	2,850
38	84,655	3,071 $\pm$ 444	900	6,750	3,060
39	146,903	3,228 $\pm$ 425	900	6,740	3,210
40	256,036	3,355 $\pm$ 425	930	6,870	3,340
41	141,625	3,451 $\pm$ 420	910	6,510	3,440
42	52,940	3,512 $\pm$ 435	1,020	6,700	3,500
43	8,818	3,465 $\pm$ 468	1,280	6,220	3,450
44	2,667	3,407 $\pm$ 454	1,610	5,750	3,400

כיתר לחץ דם הריוני/ סוכרת הריון. יש לוודא משקלי לידה בהריונות קודמים, עישון, שימוש בתרופות/ אלכוהול/ סמים, מצב סוציאקונומי, הפרעות במבנה הרחם כגון: מומים, שרירנים, הידבקויות תוך רחמיות. יש לתשאל לגבי בדיקות שנעשו עד כה במהלך ההריון כגון ברור סרולוגיה אימהית מתחילת ההריון (TORCH, VDRL), שקיפות עורפית, חלבון עוברי, סקירות מערכות, דיקור מי שפיר, בדיקות לאבחון סוכרת בהריון, מועד אבחון IUGR/SGA, ניסיון לבנות עקומת גדילה ומיקום ותקינות השליה.

השלמת הבירור על פי אטיולוגיה משוערת תיעשה בדיון על כל מקרה לגופו כתכנית לזיהוי בעיה מבנית בעובר (מום לבבי/ מערכת העיכול/ מערכת שתן וגניטליה) על ידי ביצוע שקיפות עורפית, סקירות מערכות ואקו-לב עובר במידת הצורך, זיהוי בעיה כרומוזומלית על פי שקיפות עורפית + סמנים ביוכימיים וסקירת מערכות וייעוץ גנטי בשאלה של בירור קריטיפ מלא והצורך בדיקור מי שפיר או חבל השורר.

בחדש למקור זיהומי יש לבצע סרולוגיה ל-TORCH, VRDL, PARVOVIRUS¹⁹, ולעתים אף לברר עדות לזיהום בדיקור מי שפיר. בחדש למקור אימהי, יש לאבחן ולטפל במחלת רקע אימהית כגון: איוון לחץ דם, איוון סוכרת, איוון תרופתי של מחלות כרוניות/ התלקחויות, בירור תסמונת Anti APLA (Anti Phospholipid Antibodies), השלמת דופלר עורקי הרחם - Uterine artery Early diastolic notch של (Fetal well being) או תנגודת לזרימה מוגברת (עלייה ב-PI).

המטרות שעלינו להציב בפנינו בניהול IUGR הן: אבחון מצב היפוקסמיה, החלטה לגבי ילוד במצב אסידמיה והימנעות מתוצאות הריון פחות טובות כתוצאה מהידרדרות תוך רחמית במצב העובר. לשם כך עלינו להשתמש בכלים העומדים לרשותנו לצורך הערכת מצב העובר תוך-רחמית (Fetal well being): NST, BPP, הכולל הערכת כמות מי שפיר - AFI (Amniotic Fluid Index) EFW ו- לצורך הערכת גרילה.

הקליני יהיה תולדה של עוצמת ותזמון ההפרעה. הפרעה בסוף השליש הראשון להריון (שבוע 14-16) תמנע התפתחות תקינה של השליה שתוביל לאיסכמיה שלילית המהווה את הבסיס הפתופיזיולוגי להתפתחות IUGR אידיפתית על רקע וסקולרי ובמנגנון דומה להתפתחות פרהאקלמפסיה. גם כאן נוכל למצא את המאפיינים של פגיעה מסיבה לא ידועה (גנטית? דלקתית? אימונולוגית?) היצרת הפרעה בשגשוג וחדירה של תאי טרופובלסט לעומק המיומטריום לעורקי הרחם הספירלים והחלפת תאי האנדותרל הוסקולרי האימהיים. כתוצאה מכך, אותם כלי הדם לא יעברו שינוי תכונות המאפשרות התאמה לדרשה הוסקולרית המתגברת של יחידת רחם-שליה-עובר. בשלב מאוחר יותר בהריון ייווצרו שינויים איסכמיים שיובילו לשפעול ולנזק לתאי האנדותרל ולשפעול ביתר של המערכת הדלקתית, מערכת טסיות הדם והקרישה. בהתבסס על הפרעה וסקולרית ובשימוש במשתנים קליניים, עקרונות שיטת הדופלר והבנת הפתולוגיה השלייתית, ניתן לגבש את מודל ההפרעה הוסקולרית ב-IUGR, שניתן להיעזר בו בניהול מקרים:

מודל ההיפוקסיה-היפוקסמיה-אסידמיה או מודל הקומפנסציה-דה-קומפנסציה עוברית⁵ - מודל זה מתאים לתת קבוצת האטה בגדילה תוך רחמית עם מרכיב וסקולרי דומיננטי, כזה שיתבטא בהפרעה בתכונות זרימה בדופלר מערכת עורקית ו/או ורידית של העובר. הפרעה בדופלר נמצאת במתאם להפרעה משמעותית שלילית, וכפי שנמצא במחקרים, במצבים אלה ניתן לזהות חסימת כלי דם שליליים ביותר מ-70 אחוז משטח השליה. זאת תת קבוצה בדרגת חומרה גבוהה שהעוברים בה עלולים להידרדר במהרה ולכן יש צורך בהשגחה צמודה.

חסימת כלי דם בשליה יוצרת תנגודת גבוהה לזרימה בחבל הטבור, המתבטאת בירידה במרכיב הדיאסטולי עד כדי העדר זרימה דיאסטולית (AEDV (Absent End Diastolic Velocity) בעורק הטבורי (Umbilical artery). זהו שלב ההיפוקסמיה המהווה שלב מוקדם שבו יכול העובר לעמוד תוך כדי תהליכי פיצוי הכוללים בעיקר שינויים במערכת העורקית שלו (Arterial Redistribution). העובר משפר את זרימת הדם המוחית ויוצר את תופעת Head Sparing. תבנית זרימת הדם ב-MCA (Middle cerebral artery) המתאפיינת בדרך כלל בתנגודת גבוהה לזרימה משתנה, לתנגודת נמוכה עם ירידה ב-PI (Pulsatility Index). במקביל וכחלק מתהליך הפיצוי, ניתן לזהות עלייה יחסית בתנגודת בכלי דם עורקיים כלייתיים ובטניים ללא שינוי במערכת הוורידית.

כאשר התנגודת השלייתית מוסיפה להיות גבוהה, בשלב מאוחר "מתעייף" העובר ומתקשה במנגנוני הפיצוי. זהו שלב דה-קומפנסציה או האסידמיה שיכול להיווצר בין שבוע ימים ל-14 יום מהשלב המוקדם. העובר מאבד את יכולת הוויסות העורקית ואז תופיע עלייה בתנגודת ב-MCA (עלייה ב-PI) עם עלייה בתנגודת הוורידית, בעיקר ב-Ductus venosus. בשלב סופי תופיע פולסציה ב-Umbilical vein. העלייה בתנגודת הוורידית משקפת מצב שבו העובר מתקשה לעמוד בתנגודת השלייתית המוגברת ומפתח כשל לבבי, ומכאן הדרך להידרדרות נוספת שתתבטא ב-NST (Non Stress Test) וב-BPP (Biophysical Profile) קצרה. בשלב מאוחר זה, בדרך כלל עלולה להופיע החמרה בתנגודת השלייתית שתתבטא בזרימה דיאסטולית הפוכה בעורק הטבור (היפוך זרימה דיאסטולית, REDV - Reverse End Diastolic Velocity). בעבודה השוואתית אכן נמצא שתוצאות ההריון מבחינת תמותה ותחלואות ילודים היו טובות פחות בקבוצה עם עלייה בתנגודת ורידית ביחס לקבוצה עם תנגודת ורידית תקינה¹⁴.

ניהול נקרה של האטה בגדילה תוך רחמית

כדי לאמת את ההאבחנה ולחקור את המרכיב האטיולוגי, יש באנמנזה מכוונת לוודא את גיל ההריון, סוג ההריון (ספונטני, IVF), גיל אימהי, מוצא, משקל לפני הלידה, עלייה במשקל במהלך ההריון, משקל וגובה של האב, מחלות אימהיות כמחלות רקע כרוניות וסקולריות, מומים (כגון מומי לב) ומחלות במהלך ההריון

יותר. מצד שני, במקרים הקשים יותר, עם מרכיב וסקולרי דומיננטי והפרעה בתבניות זרימה ברופלר, במיוחד שיש צורך בתזמון לידה, יתקשה העובר הספציפי לעמוד בתהליך לידה עקב רזרבה שלילית מופחתת, ולכן שיעור הניתוחים הקיסריים יגבר.

מוניעת האטה בגדילה

סטטיסטית, רוב מקרי האטה בגדילה בעולם, ובעיקר בעולם השלישי, הם תוצאה של תת תזונה. במקרים אלה שיפור בתזונה, בתנאי החיים ובאיכות הטיפול הרפואי עשוי למנוע חלק גדול מהמקרים. לעומת זאת, קבוצת ה-IUGR על רקע אידיופטי היא קשה למניעה כי ברוב המקרים התפתחות אי ספיקה שלילית היא במנגנון לא ברור. נסיונות לטיפול מונע באספירין במינון נמוך בקבוצה זאת די נכשלו. לעומת זאת, ניתן למנוע חלק מהמקרים בנכחות מחלת רקע אימהית על ידי איזון מצב האם. לדוגמה, איזון יתר לחץ דם כרוני, שימוש בטיפול מונע משולב (אספירין במינון נמוך ו-LMWH - APLA. Low Molecular Weight Heparin) בתסמונת.

הקשר בין IUGR וטרומבופיליה מולדת אינו חד די מכדי להמליץ על בירור וטיפול מונע בכל מקרה, אך יש מקום לשקול בירור ואף טיפול מונע (LMWH) + אספירין במינון נמוך במקרים קשים, חוזרים ומוקדמים של IUGR, ובנכחות טרומבופיליה משמעותית מעברתית.

מחקר עתידי

להבנת ההפרעה השליטתית ניתן לגשת מכיוונים שונים:

1. הבנת המנגנון המולקולרי/ גנטי של האטה בגדילה תוך רחמית והקשר להתפתחות השליה.²
2. מחקרי דופלר-זרימה על תת קבוצות של האטה בגדילה להבנת המרכיב הווסקולרי.⁵
3. הבנת הפתולוגיה השליטתית על ידי הערכה היסטולוגית של הממצאים השליטתיים עם חלוקה לממצאים ממקור וסקולרי/ אינפלמטורי אימהי או לממצאים וסקולריים/ אינפלמטורים עובריים.¹⁶
4. הבנת התפתחות האטה בגדילה בעזרת מודל מתמטי/ הנדסי של מערכת אם/שליה/ עובר.¹⁷

פרופ' קובי בר, מנהל יחידת אם-עובר, פחפ' אברהם גולן, מנהל אגף נשים וילדות, המרכז הרפואי וולפסון, חולון

הערכת דופלר של עורק טבורי למדידת יחס סיסטולה לדיאסטולה, המבטא תנגדות שלילית, מהווה חלק חשוב בהערכת מצב העובר. במידה שעורך זה תקין, ניתן להסתפק בבדיקה זו. במידה שהעורך פתולוגי (AEDV, או קרוב לכך), יש לבצע הערכה וסקולרית מלאה של העובר בדופלר הכוללת: Middle cerebral artery, Ductus venosus, Umbilical vein. האטה בגדילה תוך רחמית עם זרימה פתולוגית בעורק טבורי (קרוב להעדר ועד העדר זרימה דיאסטולית) ו/או שינוי ב-NST או BPP פתולוגי מחייב אשפוז, מתן צלסטון והערכות לילוד. בשאר המקרים, יש צורך במעקב במרפאת רפואת האם והעובר עם שימוש באולטראסאונד, NST, דופלר בתדירות התלויה בחומרת IUGR, בין פעמיים לשבוע עד אחת לשבועיים.

תזמון הלידה (Timing of delivery)

יש לנסות לתזמן את מועד הילוד לנקודת הזמן האופטימלית מבחינת שבוע הריון המהווה את המשתנה החשוב ביותר לתוצאות ההריון ולפני הופעת סימנים של אסידמיה, על מנת להפחית מחד את שיעור התמותה התוך רחמית ומאידך את שיעור התמותה והתחלואה הפרינטלית משניים לפגות. עדיין קיימת מחלוקת בספרות לגבי תזמון לידה אופטימלי בהאטה בגדילה תוך רחמית לגבי עוברים עם עלייה בתנגדות ורידית בגיל הריון צעיר. יש כאלה שגורסים ילוד, לעומת המצדדים בניהול שמרני לשיפור בבשלות. לעומת זאת קיימת הסכמה שכאשר יש הידרדרות במצב העובר המתבטאת ב-NST או ב-BPP פתולוגיים, יש לילד את העובר. עיקר הבעייתיות נוצרת בגילאי הריון צעירים כאשר העובר הוא על גבול החיות (שבוע 23-26), שבהם ככל החלטה הפרוגנוזה של העובר חמורה ויש לידע את בני הזוג על כך.

מחלוקת לגבי תזמון הלידה קיימת בשבועות מתקדמים יותר (שבוע 34 עד המועד) בקבוצת האטה בגדילה קלה יותר ללא הפרעה בזרימת הדם בחבל השורר, והצורך בהשראת לידה נדון בכל מקרה לגופו. העבודה היחידה בספרות הדנה בתזמון הלידה בהאטה בגדילה תוך רחמית היא מחקר ה-GRIT.¹⁵ במחקר זה 588 עוברים עם האטה בגדילה התו בצורה אקראית לילוד מיידי או לניהול שמרני. בניתוח תוצאות הילודים בגיל שנתיים, אמנם לא נמצא הבדל בשיעור תמותה ונכות בין הקבוצות, אך בקבוצת העוברים מתחת לשבוע 31 להריון, נמצאו תוצאות הריון טובות יותר בקבוצת הניהול השמרני (חמישה אחוזי נכות) לעומת קבוצת הילוד המיידי (13 אחוזי נכות). עבודה זאת מחזקת את הגישה השמרנית בהאטה בגדילה תוך רחמית, בעיקר סביב שבוע 31 להריון.

לגבי אופן הלידה, אין מדובר בניתוח קיסרי בכל המקרים. יש לזון בכל מקרה לגופו ולאפשר לידה נרתיקית ו/או השראת לידה במקרים הקלים והמאוזנים

..... (רשימה ביבליוגרפית)

1. Manning FA. General principles and applications of ultrasonography. In: Creasy RK, Resnik R, editors. Maternal-fetal medicine: principles and practice. Philadelphia: Saunders, 2004
2. McCowan LME, Harding JE, Stewart AW. Customised birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. BJOG. 2005; 112: 1026-1033
3. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. Lancet 1992; 1;339(8788): 283-287
4. Dollberg S, Haklai Z, Mimouni FB, Gorfien I, Gordon ES. Birth weight standards in the live-born population in Israel. Isr Med Assoc J 2005; 7(5): 311-314
5. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. Semin Perinat 2004; 28: 67-80
6. Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development; a parent tag of war. Trends Genetics 1991; 7: 45-49
7. Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction-genetic causes and consequences. Semin Fetal Neonat Med 2004; 9: 371-378
8. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Ob Gyn 1993; 168: 547-555
9. Regev R, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B; Israel Neonatal Network. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. J Pediatr 2003; 143: 186-191
10. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very pre-

- mature small for gestational age infants: the first nine years of life. BJOG 1998; 105: 162-168
11. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcome of very low birth weight. New Eng J Med 2008; 358: 1700-1711.
12. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single birth: European collaborate study. Lancet 2003; 362: 1106-1111
13. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. Eur J Epidemiol 1995; 25: 457-463
14. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. US Obstet Gyn 2002; 19: 140-146
15. The GRIT study group. Infant well being at 2 years of age in the growth restriction intervention trial (GRIT): multicentred randomized controlled trial. Lancet 2004; 364: 513-520
16. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Wand S, Golan A, Bar J. Placental Vascular Lesion Differences in Pregnancy Induced Hypertension and Normotensive Fetal Growth Restriction. 29th Annual Scientific Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, San Diego, CA, USA, 2009.
17. Luria O, Bar J, Kovo M, Golan A, Barnea O. Estimation of the hemodynamic status of the growth-restricted fetus by mathematical modeling of Doppler ultrasound signals. Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress, 2009.

האם ניתן למונע הופעת שיתוק מוחין בפגים?

סקירת מוחקים מובילים בנושא הטיפול במוגזיזם להורדת שיעור תסמונת שיתוק המוחין ביילודים פגים, שנולדו לפני 34 שבועות הריון

ד"ר יורי פרליץ, פרופ' משה בן עמי

שיתוק מוחין (Cerebral palsy) הוא תסמונת המאופיינת בפגיעה מוחית המובילה לפגיעה מוטורית, לשינוי בתנוחת הגוף ולמגבלות בתנועתיות של האדם הפגוע¹. שיתוק מוחין הוא הסיבה המובילה לנכות קשה בעלת השלכות רפואיות, רגשיות וכלכליות משמעותיות². לידה מוקדמת מהווה גורם סיכון משמעותי להופעת תסמונת שיתוק המוחין ושבוע ההריון בלידה נמצא ביחס הפוך לשכיחות ולחומרת התסמונת³.

בשנים האחרונות, כשליש ממקרי שיתוק המוחין מתרחשים בתינוקות שנולדו בלידה מוקדמת מאוד⁴. החל משנת 1995, מספר מחקרים תצפיתיים דיווחו על ירידה בשיעור מקרי שיתוק המוחין לתינוקות אשר אמהותיהם טופלו סמוך ללידתן במגנזיום סולפאט בהוריה של טיפול טוקוליטי או מונע פרכוסים ואשר נולדו בשבוע הריון מוקדם מאוד⁵⁻⁷. תוצאות מחקרים אלה היו סותרות. כלומר, חלקם הראה ירידה משמעותית בשיעור הופעת שיתוק המוחין וחלקם לא הצביע על מגמה זו. כדי לנסות ולהגיע למסקנות חד משמעיות בנושא חשוב זה, בוצעו בשנים האחרונות חמישה מחקרים פרוספקטיביים, מבוקרים, שכללו מספר גדול של מקרים⁸⁻¹². ביוני השנה פורסמה מטה-אנליזה של חמשת מחקרים אלה¹³. במאמר סקירה זה נסכם את המחקרים המובילים בנושא הטיפול במגנזיום להורדת שיעור תסמונת שיתוק המוחין ביילודים פגים ונסה להגיע למסקנות בנושא חשוב זה.

מאפייני המחקרים

שני מחקרים בוצעו בארצות הברית^{12,8}, מחקר אחד בכל אחת מהמדינות צרפת¹¹, אוסטרליה/ניו זילנד⁹ ומחקר ה-MAGPIE¹⁰, מחקר רב מרכזי בינלאומי אירופאי¹⁰. כל המחקרים היו כפולים סמיות, בעלי שיטת רנדומיזציה ממוחשבת ובעלי ענף פלצבו. בכל המחקרים נכללו יילודים שנולדו בגיל הריון קטן מ-34 שבועות הריון (34) שבועות-970 יילודים, 33 שבועות-688, 32 שבועות-2,444,

30 < שבועות-1,255 יילודים). הריונות מרובי עוברים נכללו בכל המחקרים. האטיולוגיות המובילות ללידה מוקדמת היו לידה מוקדמת מסיבה לא ידועה או לאחר פקיעת קרומים מוקדמת. במחקר ה-MAGPIE¹⁰ נכללו יולדות עם פרה-אקלמפסיה בלבד שילדו לאחר אינדוקציה או בניתוח קיסרי. ההגדרה והמאפיינים לאבחנת תסמונת שיתוק המוחין נקבעו בפירוט בארבעה מחקרים⁹⁻¹². רופא ילדים קבע את האבחנה של תסמונת שיתוק המוחין בכל המחקרים, בגיל בין 18 חודש ל-24 חודש (גיל מתוקן) של היילודים. מינון ההעמסה, האחזקה והפסקת המגנזיום סולפאט שונה במחקרים השונים. העמסת המגנזיום נעה בין 4 ל-6 גרם ומנת האחזקה - 1-3 גרם לשעה. התרופה ניתנה עד ללידה, עד 24 שעות לאחר הלידה, ובמידה שלא התרחשה לידה לאחר 12 שעות, הופסקה. ממוצע הטיפול הכולל במגנזיום היה 4-50 גרם¹³.

התוצאות העיקריות

סך הכל דווחו שיתוק מוחין, תמותה ותחלואת יילודים ותינוקות ל-5,357 תינוקות ב-4,796 לידות מוקדמות פחות מ-34 שבועות הריון. הסיכון ללידת תינוק שיפתח תסמונת שיתוק מוחין נצפה נמוך באופן משמעותי בקבוצת היולדות שטופלו במגנזיום סולפאט בהשוואה לקבוצת היולדות אשר לא טופלו (3.9 אחוזים לעומת 5.6 אחוזים; 0.55-0.88 CI, 0.69; 95% RR). מספר היולדות בסיכון ללידה מוקדמת שיש לטפל כדי למנוע מקרה אחד של שיתוק מוחין הוא 52-154 (95% CI). הסיכון הנמוך ביותר לשיתוק מוחין נצפה בתת קבוצה של שלושה מחקרים (3,981 תינוקות) שכללו יולדות אשר טופלו בגיל הריון קטן מ-32 שבועות ובתת קבוצה של ארבעה מחקרים שבהם מינון המגנזיום הממוצע הכולל היה גבוה מ-4 גרם. לא נמצאו שינויים מובהקים סטטיסטית בהופעת תסמונת שיתוק המוחין בתת קבוצה של שני מחקרים שבהם היולדות טופלו במגנזיום במינון ממוצע כולל של 4 גרם או פחות או בגיל הריון צעיר

יקטן מדי שנה בכ-30 אחוז (620 תינוקות). יש לטפל ב-52 ילדות לפני 34 שבועות הריץ כדי למנוע מקרה אחד של שיתוק מוחין.

סיכום מחקר הקובץ 2009

ממחקר עדכני שפורסם על ידי הקובץ השנה ואשר כלל בסך הכל 6,145 תינוקות שנכללו במחקרים פרוספקטיביים, כפולי סמיות ומבוקרים שבדקו את השפעת הטיפול במגנזיום על התחלואה הנירולוגית, הסיקו המחקרים שהטיפול במגנזיום מוריד את שיעור התחלואה בשיתוק מוחין ב-32 אחוז (RR 0.68, 95% CI 0.54-0.87), שיעור מובהק סטטיסטית¹⁵. בסיכום תוצאות ארבעת המחקרים שבהם ניתן המגנזיום בהוריה ספציפית להגנה ניירולוגית, נצפתה ירידה מובהקת סטטיסטית של תמותה העוברים או התינוקות בקבוצת הטיפול (RR 0.85; 95% CI, 0.74-0.98). יש לציין כי רוב התינוקות שנכללו בסקירת הקובץ נכללו גם במאמר סקירה זה.

סיכום ומסקנות

קיימות הוכחות משכנעות מאוד שמגנזיום סולפאט אשר ניתן לילדות בסיכון גבוה ללידה מוקדמת לפני 34 שבועות הריץ מוריד את הסיכון להופעת שיתוק מוחין בדרגה בינונית וקשה בכ-30 אחוז. ההוכחות המשמעותיות ביותר לירידה בשיעור שיתוק המוחין היו בקבוצת הילדות שטופלו בהוריה ספציפית למניעת פגיעה ניירולוגית (ולא כחלק מהטיפול בלידה מוקדמת או למניעת פרכוסים). מתן המגנזיום לא שינה את שיעור תמותת התינוקות, עובדה השוללת את מות התינוקות עם שיתוק מוחין קשה כסיבה אפשרית לירידה בשיעור שיתוק המוחין הכולל בקבוצת הטיפול.

מתן הטיפול במגנזיום לא גרם לתופעות לוואי משמעותיות לאמהות, או לתינוקות עד גיל שנתיים, פרט לנטייה לשיעור גבוה יותר של אנטרוקוליטיס נמקית, וזאת ללא משמעות סטטיסטית. לא נצפה שיעור גבוה יותר של תמותת אמהות או תינוקות עד שנתיים מהלידה בקבוצת הטיפול לעומת קבוצת הביקורת.

על סמך תוצאות עבודת המחקר ומאמרי הסקירה המופיעים בספרות, יש מקום להציע טיפול במגנזיום סולפאט במקרים של לידה מוקדמת לפני שבוע 34 כדי להפחית את הסיכון להופעת תסמונת שיתוק המוחין לאחר הלידה. עם זאת, יש לזכור כי שיתוק מוחין הוא תסמונת עם מספר רב של אטיולוגיות וכי הטיפול במגנזיום סולפאט לא יכול כמובן למנוע את הופעתה בכל המקרים.

לדעתנו, רופאי החברה לרפואת האם והעובר והחברה לנאטולוגיה צריכים לדון יחד ולהביע עמדה בנושא חשוב זה.

או שווה ל-30 שבועות הריץ. בשלושה מחקרים (4,387 תינוקות) תואר הקשר בין חומרת תסמונת שיתוק המוחין והטיפול במגנזיום. חומרה בינונית וקשה אירעה משמעותית פחות בקבוצת הילדות אשר טופלו במגנזיום סולפאט מאשר בקבוצת הביקורת, מספר הילדות לטיפול להורדת רמת החומרה מבינונית/קשה לקלה ללידה אחד - 74 (2.1 אחוזים לעומת 3.2 אחוזים; RR 0.64; 95% CI, 0.44-0.92). הסיכון לפתח שיתוק מוחין בדרגה הקלה היה נמוך ב-26 אחוז בקבוצת הטיפול במגנזיום לעומת קבוצת הביקורת, אך ללא מובהקות סטטיסטית (RR; 0.74 95% CI, 0.52-1.04). לא נצפה שינוי בשיעור התמותה הכללי של התינוקות מתחת לגיל שנתיים בקבוצות הטיפול והפלצבו (15.1 אחוז לעומת 14.8 אחוז; RR 1.01; 95% CI, 0.89-1.14).

תוצאת השילוב בין תמותה והופעת שיתוק מוחין היה נמוך במעט בקבוצת הטיפול בהשוואה לקבוצת הביקורת (19.0 אחוז לעומת 20.4 אחוז) ללא מובהקות סטטיסטית.

בהריגות תאומים, לא הושגה משמעות סטטיסטית בהורדת שיעור שיתוק המוחין עם טיפול במגנזיום (RR; 95% CI, 0.27-1.92 0.73).

התוצאות המשניות

ילודים - לא נצפו תופעות לוואי בשיעור גבוה יותר בין שתי הקבוצות, פרט לאנטרו-קוליטיס נמקית אשר תוארה בשיעור גבוה יותר אך ללא משמעות סטטיסטית בקבוצת הטיפול (7.1 אחוזים לעומת 5.9 אחוזים; RR 1.23; 95% CI, 0.98-1.54).

איחור או חוסר תפקוד מוטורי גם בגיל שנתיים היה נמוך, מובהק סטטיסטית בקבוצת התינוקות שטופלו במגנזיום סולפאט (שלושה מחקרים, 4,387 תינוקות, 2.6 אחוזים לעומת 4.2 אחוזים; RR 0.6; 95% CI, 0.43-0.83). המספר המינימלי לטיפול בכדי למנוע חוסר תפקוד מוטורי גם ללידה אחד - 53. לא נצפו שינויים מובהקים סטטיסטית במשתנים אחרים הקשורים להתפתחות ניירולוגית בין שתי הקבוצות, כגון התפתחות מנטלית, פסיכומטורית, עיוורון וחירשות.

אימהות - שיעורי תמותה אימהית, דום לב או נשימה, בצקת ראות, דיכוי נשימתי, דימום מוגבר לאחר הלידה ושיעור הניתוחים הקיסריים היו דומים בין קבוצת הילדות שטופלו במגנזיום בהשוואה לקבוצת הביקורת. בקבוצת הטיפול נצפתה עלייה של כ-50 אחוז בשיעור טכיקרדיה ותת לחץ דם, ותופעות לוואי נוספות כתוצאה מהטיפול במגנזיום.

המשמעות הכלכלית של הטיפול

האגודה האמריקאית לתסמונת שיתוק המוחין מעריכה שכ-8,000 תינוקות נולדים מדי שנה בארצות הברית עם שיתוק מוחין, וכרבע מהם (2,000) נולדים לפני שבוע 34 להריג¹⁴. לכן, במידה שכל הילדות שילדו לפני 34 שבועות הריץ יקבלו טיפול במגנזיום סולפאט, מספר התינוקות שיתפתחו שיתוק מוחין

..... (רשימה ביבליוגרפית)

1. Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. Dev Med Child Neurol 2005;47: 571-6.
2. Kuban KCK, Leviton A. Cerebral palsy. N Engl J Med 1994;330:188-95.
3. Cummins SK, Nelson KB, Grether JK, Veile EM. Cerebral palsy in four northern California counties, births 1983 through 1985. J Pediatr 1993;123:230-7.
4. Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. Pediatrics 2002;110:1220-5.
5. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics 1995;95:263-9.
6. Hauth JC, Goldenberg RL, Nelson KG, DuBard MB, Peralta MA, Gaudier FL. Reduction of cerebral palsy with maternal MgSO4 treatment in newborns weighing 500-1000 g. Am J Obstet Gynecol 1995;172:419.
7. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. JAMA 1996; 276:1805-10.
8. Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? Lancet 1997;350:1517-8.
9. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate

- given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2669-76.
10. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie trial: a randomized trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia: outcome for children at 18 months. BJOG 2007;114:289-99.
11. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, et al; PREMAG trial group. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized controlled PREMAG trial. BJOG 2007;114:310-8.
12. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med 2008;359:895-905.
13. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and meta-analysis. AJOG 2009;200:595-609.
14. United Cerebral Palsy. Press room. Vocabulary tips. Cerebral Palsy - Facts & Figures. Available at: http://www.ucp.org/ucp_generaldoc.cfm/1/9/37/37-447. Accessed Jan. 20, 2009.
15. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD004661.

ניהול הלידה של התאום השני

במהלך הלידה והתקופה הפרינטאלית התאום השני חשוף לסיכויי תחלואה ותמותה גבוהים יותר מאשר התאום הראשון. על הגורמים בבחירת צורת הילוד הרצויה של התאום השני וחשיבות אופן ניהול הלידה





ד"ר שירי שנער

תיאור מקרה: בת 30, בהריונה הראשון בשבוע 36 ו-7/3 ימים, בהריון תאומים די-אמניוטים די-כוריונים, התקבלה לבית החולים לצורך אינדוקציה בשל IUGR של התאום השני. הסיבוכים שהציגה אישה זו במהלך ההריונה היו כדלקמן:

1. סוכרת סוג 2, בלתי מאוזנת על ידי דיאטה.
2. השמנה מורבידית עם BMI>35 ומצב לאחר (Laparoscopic gastric banding) ב-2003.
3. יל"ד, חשוד ליל"ד כרוני, עם ערכי ל"ד שנעו בין 130-140/90 במהלך ההריונה.
4. סטאטוס GBS חיובי.
5. כאמור, הריון תאומים דיכוריונים, דיאמניוטים עם IUGR של התאום השני. ב-US שבוע 36 ביום קבלתה נצפו:
תאום A, מצג ראש, שליה אחורית, BPP 10/10, הערכת משקל 2,558 גרם (32%).
תאום B, מצג עכוז, שליה קדמית, BPP 10/10, הערכת משקל 2,050 גרם (>10%), היקף ראש >3%, היקף בטן >5%.
לאור נתונים אלה, צורת הילוד הרצויה נדונה בכובד ראש על ידי הרופא המיילד וצוות רופאי יחידת ההריון בסיכון. בשיתוף ובהסכמת המטופלת, הוחלט

על ניסיון ילוד וגינאלי של שני התאומים עם ניסיון ל-Complete breech extraction של התאום השני.

תוצאות: תאום A, זכר, משקל 2030 גרם, אפגר 9/9, נולד בשעה 10:29 בבוקר.

תאום B, זכר, משקל 1,770 גרם, אפגר 9/8, נולד בשעה 10:30 בבוקר. שני התאומים הועברו במצב טוב לפגייה לצורך השגחה ושחרורו יחד עם אמם לביתם כעבור חמישה ימים.

דיווח מקרה זה, בפרט בעידן שבו עולה השכיחות של הריונות תאומים, מעלה שאלות מהותיות לגבי ניהול לידת תאומים וצורת הילוד האופטימלית עבור התאום השני.

אפידמיולוגיה של הריונות תאומים

מתחילת שנות ה-90 ועד היום מסתמנת עלייה מתמדת ועקבית בשיעורי לידות תאומים. ב-2005 נרשמו 32.2 לידות תאומים מתוך 1,000 לידות חי. הריון תאומים מעצם הגדרתו הוא הריון בסיכון גבוה וזאת בשל עלייה בשיעורי לידות מוקדמות, משקלי לידה נמוכים ותחלואה ותמותה גבוהים יותר לטווח קצר וארוך (עד פי חמישה מילוד יחיד בחודש החיים הראשון), בעיקר בשל סיבוכי פגות. לפיכך, ברור כי יש חשיבות עליונית לא רק למעקב האדוק אחרי הריון תאומים אלא גם לאופן ניהול הלידה.

תמותה ותחלואה של התאום השני

לאחר לידת התאום הראשון, משתנה המצב ברחם, כך שהתאום השני חשוף לתחלואות פוטנציאליות חרושות, הכוללות:

1. Prolapse של חבל הטבור.
2. היפרדות שליה חלקית או מלאה.
3. היפוקסיה (אחריות) לעד 75 אחוז ממקרי התמותה הפרי-נטאלית (Smith ושות', 2002).
4. אספיקסיה (Wen ושות', 2004).
5. ניטור בעייתי.
6. בשל כך, בתאום השני שכיחים יותר ציוני אפגר נמוכים, המשקפים מצוקה עוברית.

שני מחקרים מקבילים מקיפים שביצעו Smith ושות' (1985-2003) מצביעים על הקשר בין שיעורי התמותה של התאום השני לעומת הראשון, לבין צורת הילוד: בילוד וגינאלי נצפתה עלייה בשיעורי התמותה של התאום השני בשל אנוקסיה ואו טראומה במהלך הלידה פי ארבעה עד פי חמישה לעומת התאום הראשון, ובניתוח קיסרי עד פי שניים יותר מהתאום הראשון. כן נמצא כי העלייה בשיעורי התמותה הפרינטאלית בתאום השני איננה תלויה במצג שלו (Wang ושות', 2006).

לא רק התמותה אלא גם התחלואה גבוהה יותר בתאום השני. שיעורי התחלואה של התאום השני (הכוללים RDS, ספסיס, אספיקסיה וטראומה במהלך הלידה) הם בקורלציה ישירה לגיל ההריון, כך שלפני שבוע 37 הם מוערכים ב-11.3 אחוז לעומת שבעה אחוזים בתאום הראשון (RR=1.62) ומשבוע 37 ואילך פוחתים במידה ניכרת, אך עדיין גבוהים באופן מובהק סטטיסטית מאלה בתאום הראשון - 3.3 אחוזים לעומת 1.3 אחוז, בהתאמה (RR=2.6) (Armson ושות', 2006).

Herbt & Kullen (2008) השוו בין התאום השני, שנולד בניתוח קיסרי (במצג עכו-ראש), לתאום השני שנולד בלידה וגינאלית (תאום ראשון במצג ראש) ומצאו כי בניתוח קיסרי, הסיכוי לציון אפגר >7 בחמש דקות הוא נמוך יותר (p<0.001) כמו גם הסיכוי לתמותה נאונטאלית (p<0.0014). הברל זה בשיעורי התמותה מתקיים רק עד שבוע הריון >34, ומעבר לשבוע זה אין הבדל בתמותה בין שתי צורות הילוד. בניגוד לכך, עבור התאום הראשון אין הבדל בתחלואה ובתמותה כפונקציה של צורת הילוד לאורך כל ההריון. השוואה שנעשתה בין ילוד בניתוח קיסרי מתוכנן לילוד וגינאלי מתוכנן של

תאומים משבוע 35, עם תאום ראשון במצג ראש, לא מצאה הבדלים בתחלואה (שהוערכה על פי משתנים של pH>7, אפגר >4, שיעורי העברה לפגייה, שיעורי חזה-אוויר ושברים) של התאום השני. לפיכך, Schmitz ושות' (2008) הסיקו כי ילוד וגינאלי מתוכנן של תאומים משבוע 35 הוא אופציה בטוחה, לפחות כמו ניתוח קיסרי מתוכנן. Peaceman ושות' (2009) הסיקו מסקנות דומות: בהשוואה בין ילוד וגינאלי לניתוח קיסרי מתוכנן משבוע 30 להריון נמצא כי בתאומים במצג ראש-ראש אין הבדלים בשיעורי התחלואה והתמותה של התאום השני בשתי צורות הילוד. עם זאת, בתאומים במצג

ראש-לא ראש, ילוד וגינאלי בכל זאת מעלה את שיעורי התחלואה של התאום השני, וזאת ללא קשר להבדלי המשקל בין התאומים.

לאור האמור דלעיל, האם ילוד קיסרי בתאומים הוא בעל יחס עלות-תועלת נמוך? על פי Meyer (2006), בהריון תאומים >36 שבועות, כדי למנוע מקרה אחד של תמותה נאונטאלית, יש לבצע 272 ניתוחים קיסריים. בהריון תאומים <=36 שבועות יש לבצע 1,222 ניתוחים קיסריים כדי למנוע מקרה אחד של תמותה, או 97 ניתוחים קיסריים כדי למנוע מקרה אחד של תחלואה משמעותית.

ילוד משולב - Combined Delivery route - ילוד משולב (ילוד וגינאלי של התאום הראשון ולאחרי ילוד בניתוח קיסרי של התאום השני) נבדק בהשוואה לניתוח קיסרי מלא של שני התאומים ונמצא כי אמנם יש עלייה בשיעורי אנדומטריטיס וספסיס של הילוד בילוד משולב, אך אין עלייה בשיעורי התחלואה המשמעותית (אפגר <3, HIE IVH, pH<7) או בשיעורי מוות בתאום השני בצורת ילוד זו (Alexander ושות', 2008).

Delivery Interval - פרק הזמן החולף בין ילוד התאום הראשון לשני הוא משתנה משמעותי בניבוי הפרוגנוזה של התאום השני. לאחר ילוד התאום הראשון, מצבים כדוגמת Prolapse של חבל הטבור, היפרדות שליה והיפוקסיה וסגירה של צוואר הרחם (Clamping down) עלולים להרע מאוד את מצבו של התאום השני. לפני עידן הניטור העוברי, ההמלצה המיילדותית היתה לא לחרוג מפרק זמן של 15 דקות בין ילוד התאום הראשון לילוד השני. כיום, הודות ליכולות הניטור, ניתן להמתין תקופות ארוכות יותר, כל עוד העובר איננו מאותת על מצוקה (NRFHS) ואין המלצה על מרווח זמן אופטימלי (Bsar ושות', 2009).

בחירת שיטת הילוד

הגורמים המשפיעים על קבלת ההחלטה כיצד לילד אישה עם הריון תאומים הם:

- מצג העובר הראשון.
- גיל ההריון.
- הערכת המשקל של העוברים.
- זמינות ה-US בזמן אמת.
- יכולת ניטור מתמשך נפרד של שני העוברים.
- מיומנות הרופא המיילד.

טבלה 1. מציג תאומים על פי שכיחותם:

שכיחות (%)	מצג
53-40	Vertex A – Vertex B
37-27	Vertex A –Nonvertex B
23-20	Nonvertex A

ניהול הלידה של תאומים במצג ראש-ראש - תאומים במצג ראש-ראש נולדים בלידה וגינאלית בעד 73 אחוז מהמקרים ובניתוח קיסרי בעד 19 אחוז מהמקרים (Robinson ושות', 2004). בפחות מעשרה אחוזים מהמקרים ילוד שמתחיל כוגינאלי עבור התאום הראשון מסתיים בניתוח קיסרי עבור התאום השני בשל מצוקה עוברית, היפרדות שליה, Prolapse של חבל הטבור או מלפרונטציה (20 אחוז מהעוברים ישנו את המצג שלהם לאחר ילוד של התאום הראשון). הסיכוי

לידות העכוז הוגינאליות. התוצאה היא שרופאים שידעו לילד עכוז בעבר רכשו פחות ניסיון בילוד שכזה החל משנת 2000, ואילו רופאים חדשים כלל לא למדו באופן מעשי כיצד לילד עכוז. לפיכך, מספר הרופאים שמנסים ומרגישים בטוחים בביצוע Complete breech extraction הוא קטן. לאור זאת, ילוד בניתוח קיסרי של תאומים, כאשר השני במצב עכוז, הופך לשכיח יותר ויותר.

ילוד אסינכרוני

בהריונות תאומים מונוכריונים עם פגות קיצונית עולה השאלה, האם לבצע ילוד אסינכרוני, דהיינו: ילוד של התאום הראשון וילוד התאום השני לאחר פרק זמן לא מוגדר. המטרה כאן היא לשפר את הפרוגנוזה של התאום השני בהארכת תקופת ההרות ברחם. היסטורית, פרק הזמן הארוך ביותר בין ילוד שני התאומים היה 72 יום (Mashiach ושות', 1981). היום מראים מחקרים כי דחיית ילוד (Delayed Delivery) התאום השני לתקופה של עד שלושה שבועות משפרת את הפרוגנוזה של התאום השני כאשר התאום הראשון נולד בשבועות 22-23, אך לא לאחר שהוא מוגדר כבר-חיות (Oyelese ושות', 2005). יחד עם זאת, יש מחקרים המראים כי היתרון עבור התאום השני מושג גם כאשר התאום הראשון נולד עד שבוע 30 להריון (Zhang ושות', 2003) וכי היתרון מובהק גם בהארכת ההריון ביומיים בלבד.

ניהול ילוד אסינכרוני מחייב קשירה גבוהה של חבל הטבור לאחר ילוד התאום הראשון ושכיבה ממושכת של האם בבית חולים, תוך ניטור קפדני, הן אחרי זיהום אימהי והפרעות במנגנוני הקרישה האימהיים והן אחרי מצב העובר.

טרם ברור מקומם של טוקוליטיקה ואנטיביוטיקה מניעתיים, סטרואידים להבשלה ריאתית ו-Cerclage צווארי בילוד אסינכרוני.

לסיכום, התאום השני חשוף לסיכויי תחלואה ותמותה במהלך הלידה והתקופה הפרינטאלית גבוהים יותר מהתאום הראשון, ללא קשר למצב שלו. בבחירת צורת הילוד הרצויה של התאום השני, יש להימנע מביצוע היפוך חיצוני בשל שיעור סיכוכים גבוה. ילוד וגינאלי של תאומים במצב ראש-ראש הוא אופציה בטוחה לפחות כמו ילוד בניתוח קיסרי מתוכנן. עבור תאומים במצב ראש-עכוז, ניתן לשקול ביצוע Complete breech extraction בידיים של רופא מיילד מיומן ומנוסה.

ד"ר שירי שנער, בית החולים לים לנשים ויולדות, המרכז הרפואי סוראסקי, תל אביב

מלמלפרונטציה מחייב הימצאות US בזמן אמת בעת הילוד. **ניהול הלידה של תאומים, כאשר הראשון איננו במצב ראש - עובר תאום ראשון** שהוא במצב שונה מראש, צורת הילוד המומלצת היא בניתוח קיסרי. זאת משום שהאלטרנטיבה - היפוך חיצוני (ECV) - קשה עד כמעט בלתי אפשרית. בנוסף, תאום שני במצב ראש עלול לחסום את יציאת ראשו של התאום הראשון במצב עכוז על ידי תנועת כיפוף פשוטה או לגרם ל-Locking (מצב שבו ראשו של התאום הראשון נחסם בכניסתו לאגן על ידי סנטרו של התאום השני) ב-0.1 אחוז מהמקרים.

ניהול הלידה של תאומים במצב ראש-שאינו ראש - כאשר התאום הראשון הוא במצב ראש והשני איננו במצב ראש, יש שלוש אפשרויות ילוד:

היפוך חיצוני של התאום השני ולאחרי ילוד וגינאלי - שיעורי הצלחה נמוכים של עד 63 אחוז, עם נסיגות בלתי מוצלחים המסתיימים בשיעורים גבוהים של ניתוח קיסרי דחוף או Breech extraction. סיכוכי ההיפוך החיצוני כוללים מצוקה עוברית, prolapse של חבל הטבור והפרדות שליה.

ילוד וגינאלי מלא - על ידי Assisted/complete breech extraction או Internal podalic version. Complete breech extraction הוא אופציה רק כאשר משקלו של התאום השני נע בין 1,500 ל-3,500 גרם. היות שקשה להעריך באופן מדויק משקלים נמוכים, ההערכה המשקלית צריכה לנוע בין 2,000 ל-3,500 גרם.

ילוד בניתוח קיסרי של שני התאומים.

טבלה 2. שיעורי הסיכוכים בהיפוך חיצוני מלא של התאום השני

לעומת Complete Breech Extraction

Fetal distress	Cesarean delivery	Method of delivery
18%	42%	External version
0.5%	2%	Breech extraction
37 (5-278)	29 (11-74)	OR (CI 95%)

על פי Robinson ושות', 2004, מתוך Bsat ושות', 2009

מהתכונות בטבלה זו עולה כי Complete breech extraction היא אופציה בטוחה יותר מהיפוך חיצוני ונטה במידה פחותה יותר להסתיים במצוקה עוברית ובצורך בניתוח קיסרי דחוף.

מיומנות הרופא המיילד

גורם משמעותי ביותר בבחירת צורת הילוד של התאום השני הוא מיומנות של הרופא המיילד. מאז פרסום מסקנותיהם של Marry Hannah ושות' (2000) לגבי צורת הילוד האופטימלית של עובר יחיד במצב עכוז, פחתו

- Alexander JM, Leveno KJ, Rouse D, Landon MB, Gilbert SA, Spong CY, Varner MW, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Gabbe SG; Cesarean delivery for the second twin. Obstet Gynecol. 2008 Oct;112(4):748-52.
- Armson BA, O'Connell C, Persad V, Joseph KS, Young DC, Baskett TF. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin. Obstet Gynecol. 2006;108(3 Pt 1):556-564
- Bsat F, Healy A, Markenson G. Intrapartum Management of the Second Twin. www.femalepatient.com, 2009
- Hannah ME, Hannah WJ, Hodnett ED, Chalmers B, Kung R, Willan A, Amankwah K, Cheng M, Helewa M, Hewson S, Saigal S, Whyte H, Gafni A; Term Breech Trial 3-Month Follow-up Collaborative Group. Outcomes at 3 months after planned cesarean vs planned vaginal delivery for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. JAMA. 2002 Apr 10;287(14):1822-31.
- Herbst A, Källén K. Influence of mode of delivery on neonatal mortality in the second twin, at and before term. BJOG. 2008 Nov;115(12):1512-7.
- Mashiach S, Ben-Rafael Z, Dor J, Serr DM. Triplet pregnancy in uterus didelphys with delivery interval of 72 days. Obstet Gynecol 1981; 58:519
- Meyer MC. Translating data to dialogue: how to discuss mode of delivery with your patient with twins. Am J Obstet Gynecol. 2006 Oct;195(4):899-906.
- Oyelese Y, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Delayed interval delivery in twin pregnancies in the United States: Impact on perinatal mortality and morbidity. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(2):439-444.

- Peaceman AM, Kuo L, Feinglass J. Infant morbidity and mortality associated with vaginal delivery in twin gestations. Am J Obstet Gynecol. 2009 Apr;200(4):462.e1-6.
- Robinson C, Chauhan SP. Intrapartum management of twins. Clin Obstet Gynecol. 2004; 47(1):248-262.
- Schmitz T, Carnavalet Cde C, Azria E, Lopez E, Cabrol D, Goffinet F. Neonatal outcomes of twin pregnancy according to the planned mode of delivery. Obstet Gynecol. 2008 Mar;111(3):695-703.
- Smith GC, Fleming KM, White IR. Birth order of twins and risk of perinatal death related to delivery in England, Northern Ireland, and Wales, 1994-2003: retrospective cohort study. BMJ. 2007 Mar 17;334(7593):576.
- Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Birth order, gestational age, and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. BMJ. 2002; 325(7371):1004
- Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Dobbie R. Mode of delivery and the risk of delivery-related perinatal death among twins at term: a retrospective cohort study of 8073 births. BJOG. 2005 Aug;112(8):1139-44
- Wen SW, Fung Kee Fung K, Oppenheimer L, Demissie K, Yang Q, Walker M., Neonatal mortality in second twin according to cause of death, gestational age, and mode of delivery. Am J Obstet Gynecol. 2004 Sep;191(3):778-83.
- Zhang J, Hamilton B, Martin J, Trumble A. Delayed interval delivery and infant survival: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(2):470-476.

מחקר ישראלי חדש נומלין לא ליטול תרופות הנגדות חומצה פולית במהלך הריון

מומחים למקצועות הבריאות מעודדים כיום נשים ליטול תוסף מזון של חומצה פולית או לאכול מזון המועשר בחומצה פולית בתקופות של תכנון ההריון ובמהלך ההריון, מאחר שקיימות עדויות ברורות שהחומצה פולית מורידה את הסיכון למומים של העובר בצינור העצבי וייתכן גם של מומים נוספים. אולם, חשיפה לנוגדי חומצה פולית בטרימסטר הראשון להריון (עד השבוע 12 להריון) - תרופות הנגדות או המפחיתות את הפעילות של חומצה פולית - מעלה את הסיכון למומים מולדים ביותר מפי שניים. כך קובע מחקר עומק ישראלי שנמשך כעשור, התפרסם לאחרונה ב-British Journal of Clinical Pharmacology ובוצע על ידי חוקרים מאוניברסיטת בן גוריון בנגב והמרכז הרפואי סורוקה.

צוות החוקרים, שכלל אפידימילוגים, רופאי ילדים, פרמקולוגים קליניים וגניקולוגים, בחן לידות והפלות מסיבות רפואיות במחוז הנגב מ-1998 ועד 2007. המחקר כולל 84,832 תינוקות שנולדו במהלך עשר השנים הללו ובחן את ההשפעה של שתי קבוצות של תרופות במהלך ההריון המונעות את הפעילות של החומצה הפולית בגוף:

קבוצה אחת של תרופות המונעות מהחומצה הפולית להפוך לצורתה הפעילה וכללה את התרופות טרימתופרים, סולפזון ומטותרקסאט. בקבוצת התרופות השנייה נכללו תרופות הידועות כמורידות את הריכוז של החומצה הפולית בדם וברקמות באמצעות מנגנונים שונים, תרופות לטיפול באפילפסיה: קרבמזפין, פניטואין, למטרטיג'ין, חומצה ואלפרואית, פירמידון ופנוברביטל.

תרופות המחקר הצביעו על כך שחשיפה לנוגדי חומצה פולית בטרימסטר הראשון להריון יותר ממכפילה את הסיכון למומים בעובר, והסיכון למומים בצינור העצבי כמו שדרה שסועה (בלט של עצבי חוט השדרה עקב פתח בחוליה אחת או יותר בעמוד השדרה) ומומים במוח העובר, גבוהים פי שש בקרב נשים שנטלו תרופות נוגדות חומצה פולית, בהשוואה לנשים שלא נטלו.

"לאחר בחינת הנתונים, הסקנו כי חשיפה לנוגדי חומצה פולית בטרימסטר הראשון להריון מעלה את הסיכון למומים בצינור העצבי, למומי לב ולמומים במערכת השתן של העוברים", אומר פרופ' גורדישר, רופא ילדים ופרמקולוג קליני מסורוקה ופרופ' אמריטוס באוניברסיטת בן גוריון בנגב. החוקרים ממליצים לרופאים המטפלים להשתדל להימנע, במידת האפשר, ממתן תרופות אלו לנשים השוקלות הריון.

סיכוי גבוה ללידה שלילית בהריון עם התקן תוך רחמי

התקן תוך רחמי הוא שם כולל להתקנים קטנים וגמישים, העשויים פלסטיק ונחושת ולעיתים הורמונליים, המוחדרים לרחם האישה דרך תעלת צוואר הרחם. בהימצאם בתוך חלל הרחם, הם מונעים הריון. יעילות התקן תוך רחמי היא 98 אחוז.

במחקר שנערך על ידי חוקרים מהחטיבה למיילדות וגניקולוגיה בסורוקה ובו נבדקו נתונים לגבי 141,843 לידות יחיד שהתרחשו בסורוקה בין השנים 1998-2007, נמצא כי הריון עם התקן תוך רחמי מהווה גורם סיכון משמעותי לתוצאות לידה שליליות.

במחקר נעשתה השוואה בין שלוש קבוצות: הריונות של נשים עם התקן תוך רחמי (ההתקן נשאר במהלך כל ההריון), נשים שהרו עם התקן תוך רחמי אשר הוסר בתחילת ההריון וקבוצה שלישית ששימשה כקבוצת ביקורת - נשים שהרו ללא התקן.

תוצאות המחקר הראו כי התקן תוך רחמי שנותר או הוסר במהלך ההריון היווה גורם סיכון עצמאיים ללידה מוקדמת ולדלקת של קרומי השליה (כוריאומוניטיס), כאשר הסיכון גבוה יותר בהריונות בהם נותר ההתקן התוך רחמי במהלך ההריון.

המחקר הוצג לאחרונה בכנס המרכזי בעולם ברפואת אם-עובר שנערך בסאן-דייגו, ארצות הברית (Society of maternal-fetal medicine).

לדברי פרופ' אייל שיינר, רופא בכיר בחטיבה למיילדות וגניקולוגיה בסורוקה וממבצעי המחקר: "תוצאות שליליות נצפו בקרב הנשים שהרו עם ההתקן וההתקן נשאר במהלך ההריון, תוצאות ביעניות נצפו בקרב נשים שהרו עם התקן שהוסר בתחילת ההריון או במהלכו והתוצאות הטובות ביותר נצפו בקרב נשים שהרו ללא התקן בכלל. חשוב שנשים שהרו עם התקן תוך רחמי תהיינה מודעות לסיכונים בהריון כזה, וכן שעליהן להיות מנהלות כהריון בסיכון גבוה ולהיות במעקב הריון בהתאם".

השימוש בתרופות לצרבת בהריון, מקבוצת חוסמי H2, נמצא בטוח

תרופות מקבוצת חוסמי H2 כמו פאמוטידין, סימטידין, וראניטידין, המשמשות לטיפול בצרבת, נמצאו בטוחות לשימוש בהריון ואינן מעלות את הסיכון לתינוקות. כך נמצא במחקר עומק ישראלי על בסיס בדיקה של מספר גדול מאוד של הריונות במשך עשור, שממצאי פורסמו בימים אלה על ידי כתב העת The Journal of Clinical Pharmacology.

צרבת היא תופעה שכיחה מאוד במהלך ההריון וסובלות ממנה בין 30 אחוז ל-80 אחוז מהנשים ההרות. לרוב היא חמורה ושכיחה יותר בחודשי ההריון האחרונים. השימוש בתרופות מקבוצת חוסמי H2 הוא מהטיפולים הרווחים ביותר לטיפול בצרבת או בהחזר תוכן מהקיבה לושט. המחקר, שבדק את בטיחות תרופות מקבוצת חוסמי H2 ובמיוחד פמוטידין לטיפול בצרבת, בוצע במחלקה לאפידימילוגיה והערכת שירותי הבריאות מהפקולטה למדעי הבריאות באוניברסיטת בן גוריון בנגב. בטיחות השימוש בתרופות מקבוצת חוסמי H2 נבדקה באמצעות קישור מאגרי מידע ממוחשבים במשך תקופה של עשר שנים. המאגרים הממוחשבים כללו מידע על ניפוקי תרופות לנשים הרות משירותי בריאות כללית במחוז הדרום ומידע על ההריון, הלידה והילוד מבית החולים סורוקה.

הקשר שבין נטילת חוסמי H2 במהלך ההריון לבין מומים מולדים ותוצאות בלתי רצויות לעובר ולילוד נבדק תוך נטרול משתנים העלולים להשפיע על התוצאות (מערפלים) כמו למשל גיל האישה בעת הלידה, סוכרת או עישון במהלך ההריון.

החוקרים מציינים כי בתקופת המחקר נולדו 84,823 ילודים לאמהות משירותי בריאות כללית במחוז הדרום, מתוכם 1,148 (1.4 אחוז) נחשפו תוך-רחמית לחוסמי H2 בשליש הראשון להריון. חשיפה תוך רחמית לחוסמי H2 לא נמצאה כגורם סיכון משמעותי למומים מולדים, למשקל לידה נמוך, לפגות ולמוות סביב הלידה. כך למשל נמצאו שיעורים דומים של מומים מולדים בקרב ילודים שנחשפו תוך-רחמית לחוסמי H2 (5.7 אחוזים) ובקרב ילודים שלא נחשפו (5.3 אחוזים). כמו כן נמצא שיעור דומה של מומים גם לגבי הפלות של עוברים שובצו מסיבות רפואיות.

ממצאי מחקר זה, הכולל מספר גדול מאוד של הריונות, מאשרים את בטיחות השימוש בחוסמי H2 לטיפול בצרבת במהלך ההריון ברמה גבוהה של ביטחון. המחקר בוצע, כאמור, במחלקה לאפידימילוגיה והערכת שירותי הבריאות מהפקולטה למדעי הבריאות באוניברסיטת בן גוריון בנגב, בשיתוף החטיבות למיילדות ולרפואת הילדים והשירות הסוציאלי של המרכז הרפואי סורוקה ומחוז הדרום של שירותי בריאות כללית, והיחידה לפרמקולוגיה של בית החולים לילדים בטורונטו קנדה (The BeMORE collaboration). המחקר התבצע כחלק מעבודת הדוקטורט של הסטודנט אילן מתוק, בהנחיית החוקרים הראשיים האפידימילוגית ד"ר עמליה לוי ורופא הילדים ופרמקולוג קליני פרופ' רפאל גורדישר.