

גינקולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא גינקולוגיה | מרץ 2010 | גיליון מס' 11

A Publication of The MEDICAL Group



30

סמנים סונוגרפיים
לתסמונות כרומוזומליות

תסמונת המעי הרגיש והפרעות גינקולוגיות
הקשר בין IBS והפרעות תפקודיות
בבטן התחתונה לתחלואה גינקולוגית

48

שליה נעוצה
המגנטון, גורמי הסיכון, דרכי האבחנה
והטיפול בסיבוך השכיח

36

הריון במחלת כליה כרונית
הסיכונים לאם ולעובר והאתגר הרפואי
בטיפול במושתלות כליה טרום הריון

09

דבר העורך

קוראים יקרים,



ניהול הריון וניהול לידה הם מיומנויות מורכבות הדורשות מקצועניות, ידע רב, ניסיון וזהירות. גיליון זה של מדיסין נשים מציע בפניכם הרפואים מבחר מאמרים העוסקים ברפואת האם והעובר, הכרוכה בלא מעט סיכונים וסיכונים. האחיות היא כפולה, שכן הטיפול הוא עבור שני פציינטים, האם והעובר, שאותו היא נושאת ברחמה.

הגיליון נפתח במאמר המרתק בנושא מרווח בין הריוני מאת ד"ר גריסר-גרנבסקי ופרופ' סמואלוב. לפרק זמן זה יש השפעה על תוצאות ההריון ושמירה על מרווח אופטימלי עשויה לשפר סיכונים אימהיים סביב הלידה וסיכונים היילודים. הכותבים מתארים את השפעת המרווח הבין הריוני, הקצר והארוך, על תחלואה ותמותה אימהית ועוברית ועל מהלך וצורת הלידה.

בפרק הדן בנושא סיכונים מיילדותיים בהריון, תוכלו לשאוב ידע רב ממאמרו של פרופ' בר, המתאר אוכלוסיית סיכון בהריון - חולות במחלת כליה כרוני, הדורשות תשומת לב מיוחדת וקפדנית טרום ההריון ובעת ההריון עצמו. פרופ' בר מתאר את האתגר הרב בטיפול בחולות אלו ואת הסיכונים לאם ולעובר. תופעה שכיחה הרבה יותר היא סוכרת הריונית, המאובחנת בקרב חמישה עד עשרה אחוזים מכלל הנשים ההרות. ד"ר הדר ופרופ' הוד כותבים על הקריטריונים לאבחון התופעה ועל השפעתה על האם והעובר. ד"ר סידני בן שטרית מתאר את הגורמים לפרה-אקלמפסיה, תסמונת שמופיעה בקרב שלושה עד חמישה אחוזים מהנשים בהריון ועלולה להוביל לסיכון דרמטי של אקלמפסיה המלווה בתמותה גבוהה. הוא מציג את המדדים ליתר לחץ דם בהריון, המהווה גם הוא גורם סיכון לתחלואה ולתמותה לאם ולעובר.

בעת ההריון עוברת האישה בדיקות רבות, חלקן כרוך בחשיפה לקרינה, מה שמעורר לא פעם דאגה לשלומה של העובר מצד האם לעתיד. קריאת הרגעה בנושא זה עולה ממאמרם של פרופ' קופרמניץ וד"ר שיפטר, הכותבים על השפעתם של צילומים אבחנתיים ומיפויים שונים באם על העובר ומציגים טבלת חישוב מנות קרינה למניעת מומים ביילוד.

הדאגה לשלמות העובר ולהתפתחותו ברחם מוצגת גם במאמרם של שירלי בן עמי ופרופ' בן עמי, המסבירים את משמעות הסמנים הסונוגרפיים בשליש השני להריון וחשיבות הסמנים בודדים לאבחון תסמונות כרומוזומליות ובעיקר תסמונת דאון. ד"ר ינון ופרופ' סיון כותבים על הפיגור בצמיחה התוך רחמית ומציגים במאמרם כי קרוב ל-10,000 עבודות בנושא זה פורסמו בספרות הרפואית אך למרות האינפורמציה הרבה בנושא, יש עדיין בלבול וחוסר אחידות בכל מה שקשור להגדרה ולניהול של הריונות עם IUGR. הם תורמים מצידם גישה אבחנתית וטיפולית בהריונות אלה.

תקופת ההריון המורכבת מסתיימת בסופו של דבר בחדר הלידה, אך העבודה לא תמה עוד. סיכון מיילדותי מוכר ששכיחותו עולה בשנים האחרונות וצפויה לעלות עוד הוא שליה נעוצה. לרוב, שליה נעוצה אינה מראה אותותיה בהריון והסימן הראשון הוא דימום מוגבר בשלב השלישי של הלידה, השלב שבו אמורה שליה תקינה להיפרד מהרחם. על הגורמים לתופעה, אבחונה ודרכי הטיפול בה כותבות פרופ' הוכנר וד"ר אש ברודר.

הפסיכיאטרית המומחית לבריאות האישה ד"ר דולב מעלה נדבך נוסף בטיפול בנשים בהריון - הסיכון בנטילת תרופות. היא מתארת במאמרה את הדילמות המתעוררות סביב הסיכונים הקיימים בנטילת טיפול תרופתי אנטי דכאוני בעת ההריון ולאחריו, בתקופת ההנקה, ומציגה את הסיכון לפגיעה ביילוד אל מול התועלת הנגזרת מנטילת תרופה זו לאם ואת דרך קבלת ההחלטות בטיפול בהרה הדכאונית והפסיכוטית.

עבודתו של רופא הנשים אינה מסתכמת בהריון ולידה. גינקולוגים נדרשים גם לדעת לאבחן תופעות ובעיות שאינן בהכרח מתחום הגינקולוגיה ולדאוג להעביר המטופלות להמשך בירור וטיפול. בפרקו השני של גיליון זה מתאר פרופ' ספרבר את התחלואה הכפולה והקשר בין IBS, הפרעות תפקודיות בבטן התחתונה ותחלואה גינקולוגית. ד"ר קופרניק מסב את תשומת ליבנו לתופעה המופיעה באחוז אחד מהנשים לפני גיל 40 - מנופאוזה מוקדמת ספונטנית, המצריכה התייחסות מיוחדת וטיפול השונה מזה הניתן למנפאוזה רגילה. תופעה גילאית ידועה ומוכרת אחרת היא אוסטיאופורוזיס של גיל המעבר. פרופ' ברי קפלן מציין את ערכי הצפיפות המגדירים אוסטיאופורוזיס ומדגיש את חשיבות עיתוי האבחון למניעת שברים אוסטיאופורוטיים.

לסיום, כולי תקווה כי המידע הרב מערכתי המובא בגיליון זה יהיה לכם לעזר בעבודתכם.

בברכת חג חירות שמח,
פרופ' יוסי לסינג, עורך מדעי
מנהל בית החולים לילדות לים
מרכז רפואי תל אביב

עורכת: אסתר קטן **עורך מדעי:** פרופ' יוסי לסינג **עיצוב גרפי:** מאיה פרי **משתתפים:** ד"ר סוריה גריסר-גרנבסקי, פרופ' ארנון סמואלוב, פרופ' יעקב בר, ד"ר ערן הדר, פרופ' משה הוד, ד"ר סידני בן שטרית, ד"ר סידני בן שטרית, ד"ר ציפי דולב, פרופ' מיכאל קופרמניץ, ד"ר דן שיפטר, ד"ר יואב ינון, פרופ' איל סיון, שירלי בן עמי, פרופ' משה בן עמי, ד"ר אפרת אש ברודר, פרופ' דרורית הוכנר-צלניק, ד"ר גדעון קופרניק, פרופ' ברי קפלן, פרופ' עמי ספרבר **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** רותית בואנו **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מנהלת הפקה:** שירה אביסור **מחלקת כנסים:** תמר בקר, ענת שוורץ **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 **דוא"ל:** info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות לפרומו מדיה בע"מ אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגוין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרפואים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. **אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך מול כתובת**

לפקס: 03-6493667 **טל.ח.**

- 006 מרווח בין הריוני | ד"ר סורנה גריסרו-גרנובסקי, פרופ' ארנון סמואלוב**
השפעת מרווח בין הריוני קצר וארוך על תחלואה ותמותה אימהית ועוברית ועל מהלך וצורת הלידה
- 009 הריון במחלת כליה כרונית | פרופ' יעקב בר**
הסיכונים לאם ולעובר במחלת כליה כרונית והאתגר הרפואי בטיפול במושתלות כליה טרום הריון
- 014 חידושים באבחון ובטיפול בסוכרת הריונית | ד"ר ערן הדר, פרופ' משה הוד**
סוגיית הגישה האבחנתית להגדרת סוכרת הריונית
- 018 הגישה הטיפולית ליתר לחץ דם בהריון | ד"ר סידני בן שטרית**
התסמינים, גורמי הסיכון ודרכי הטיפול ביתר לחץ דם בהריון ובפרה-אקלמפסיה
- 020 תרופות פסיכותרופיות בהריון | ד"ר ציפי דולב**
טיפול תרופתי נוגד דיכאון בהריון והסיכונים הקיימים בנטילת התרופה, בהחלפתה ובעת ההנקה
- 024 חשיפה לקרינה בהריון | פרופ' מיכאל קופרמניץ, ד"ר דן שיפטר**
השפעתם של צילומים אבחנתיים ומיפויים שונים באם על העובר וחישוב מנות קרינה למניעת מומים ביילוד
- 026 פיגור בצמיחה התוך רחמית | ד"ר יואב ינון, פרופ' איל סיון**
הגדרה וניהול הריונות עם IUGR והמלצה לגישה אבחנתית וטיפולית
- 030 סמנים סונוגרפיים לתסמונות כרומוזומליות | שירלי בן עמי, פרופ' משה בן עמי**
משמעות הסמנים הבודדים השונים לתסמונת דאון כאשר הם מתגלים בשליש השני להריון
- 036 שליה נעוצה - קטסטרופה מיילדותית מאיימת | ד"ר אפרת אש ברודק, פרופ' דרורית הוכנר-צלניקר**
המנגנון, גורמי הסיכון, דרכי האבחנה והטיפול בשליה נעוצה
- 040 המשמעות הקלינית של מנופאוזה מוקדמת | ד"ר גדעון קופרניק**
הצורך בהתייחסות מיוחדת ובטיפול תרופתי דינמי ב-POF, מצב מיוחד השונה ממנופאוזה רגילה
- 044 אוסטיאופורוזיס של גיל המעבר - אבחון ומניעה | פרופ' ברי קפלן**
ערכי הצפיפות המגדירים אוסטיאופורוזיס, דרך האבחון ומניעת שברים אוסטיאופורוטיים
- 048 תסמונת המעי הרגיש והפרעות גינקולוגיות | פרופ' עמי ספרבר**
הקשר בין IBS, או הפרעות תפקודיות אחרות בבטן התחתונה, לתחלואה גינקולוגית



מרווח בין הריוני

למרווח בין הריוני יש השפעה משמעותית על תחלואה ותמותה אימהית ועוברית ובאופן עקיף וישיר גם לגבי מהלך וצורת הלידה. בשל האפשרויות הקיימות כיום לשלוט על המרווח הבין הריוני, לתוצאות השליטה יש משמעות לבריאות הציבור וכן השפעות דמוגרפיות וכלליות

ד"ר סורנה גריסרו-גרנובסקי, פרופ' ארנון סמואלוב

ל ידת תינוק מהווה אבן דרך בחיי כל משפחה ומשפיעה על כל תחומי החיים לטווח קצר וארוך. שאיפת כל מערכת בריאות היא להבטיח שהריון יסתיים בצורה הטובה ביותר גם מבחינת העובר וכמובן מבחינת האם. תוצאות הריון תלויות במספר גורמים גנטיים, סביבתיים וחברתיים-כלכליים. תוצאות הריון לא רצויות דוגמת לידה מוקדמת, ילוד במשקל נמוך, מומים מולדים, תמותה סב לידתית של תינוקות ותמותה ותחלואה אימהית קורים בשיעורים שונים בעולם. לדוגמה, לידה מוקדמת מתרחשת בכ-12.7 אחוז מהלידות בארצות הברית ובכשמונה אחוזים באירופה ובמדינת ישראל. הנטל הבריאותי של פגים בארצות מפותחות עובר את הנטל של מומים מולדים. בארצות הברית, רבע מעלות האשפוזים במחלקת היילודים הוא בשל פגים ויילודים במשקל נמוך¹. התחלואה הקשה הרב מערכתית מהווה נטל על היילוד ומשפחתו. למרות התקדמות הידע הרפואי והאמצעים לטיפול, עדיין קיים קושי רב בזיהוי קבוצות בסיכון. הפועל היוצא הוא מניעה וטיפול. בנוסף לכל האמור, קיים קושי ניכר ביכולת להשפיע על תוצאות הריון לא רצויות באוכלוסיות נרחבות.

חשיבות המרווח הבין הריוני

המרווח הבין הריוני (מב"ה) נסמך על ידע עתיק יומין וצופן בחובו השפעה משמעותית הן באשר לתחלואה ותמותה אימהית, תחלואה ותמותה עוברית ובאופן עקיף וישיר גם לגבי מהלך וצורת הלידה. בשל האפשרויות הקיימות כיום לשלוט על המרווח הבין הריוני, לתוצאות השליטה יש משמעות לבריאות הציבור וכן השפעות דמוגרפיות וכלליות.

הגדרות מקובלות בנושא המרווח הבין הריוני (מב"ה):

birth to birth interval < - המרווח בין שני מועדי לידה, חי או מת: בהגדרה זו לא נכלל הריון שהסתיים בהפלה ולכן תיתכן הארכה של המרווח.

birth to conception interval < - המרווח מלידה עד תחילת ההריון הבא: הגדרה שלא תלויה בתוצר ההריון אך לעומת זאת מחייבת תיארוך הריון מדויק.

interpregnancy interval < - המרווח בין תחילת הריונות עוקבים: כולל

אפשרות של הפלות המטעות לכיוון הארכת המרווח.

interoutcome interval < - המרווח בין שני סימני הריון ללא קשר לתוצאה, כולל הפלות².

השפעת מב"ה קצר

השאלה המעניינת מהי השפעת מרווח בין הריוני קצר על תוצאות ההריון, נענית על ידי מחקרים מאיכויות שונות ומאזורים שונים בעולם. כולם קושרים בדרך זו או אחרת את הקשר בין לידה מוקדמת, ילודים במשקל נמוך ומוות עוברי מוקדם למרווח בין הריוני קצר. במדינות המפותחות, בשל קיום מסד נתונים מאורגן ולעתים ממוחשב, אמינות ונכונות התוצאות המיילדות סבירה, אך יש עבודות מאזורים שבהם אין כלל מרשם אוכלוסין ושם קיימים ספקות לגבי אמינות המידע. באזורים אלה מקור הדיווחים הוא מדגימות של ארגון הבריאות העולמי.

לידה מוקדמת (לפני שבוע 37) - מחקר שבדק 842,289 לידות יחיד בולדניות ממוצא מקסיקני בארצות הברית מצא שמב"ה פחות מ-18 חודשים מהווה סיכון יתר ללידה מוקדמת³ (OR1.47 95% CI 1.3-1.65). תוצאות דומות נמצאו ב-435,327 נשים באוכלוסיה לבנה בארצות הברית, כאשר מב"ה פחות משישה חודשים העלה הסיכון ללידה מוקדמת ב-20 אחוז⁴ ואילו באוכלוסיה שחורה השפעת מב"ה ניכרת יותר באותו מרווח קצר, הפעם של תשעה חודשים, באותו מעמד סוציאקונומי (משפחות חיילים אמריקאים)^{5,6}. באוכלוסיה ממוצא אירופאי דווח גם על סיכון יתר ללידה מוקדמת במב"ה של פחות משישה חודשים (OR1.5 95% CI 1.3-1.7), פי 2.2 יותר מאשר במב"ה של 18-23 חודשים⁷. המעניין במחקרים אלה הוא שהמרווח המינימלי המשותף הוא כשישה חודשים ואילו האופטימלי הוא 18-24 חודשים וסדר הגודל של הסיכון דומה מאוד⁸⁻¹⁰.

משקל לידה נמוך - במב"ה קצר משישה חודשים עולה הסיכון ליילודים במשקל לידה נמוך בין 30 ל-50 אחוז בכלל הגזעים לעומת מב"ה סביב 24 חודשים^{5,11}. חשוב לזכור כי תצפית זאת מוציאה מכלל חשבון פגות.

תמותה סב לידתית - מב"ה קצר מעלה הסיכון לתמותה עוברית ותינוקות

עד פי 20, ללא קשר למומים מולדים ובאופן בלתי תלוי לגורמי סיכון נוספים כמו מצב חברתי-כלכלי, מצב משפחתי, הרגלי עישון ואופן הילוד¹⁴⁻⁷. במדינות נכשלות ומתפתחות קיים סיכון הריוני גבוה ושם שיעור התמותה האימהית והסב לידתית גבוה במאות אחוזים לעומת מדינות המערב. בעיית המב"ה הקצר משמעותית עוד יותר.

במחקר שנערך בבנגלדש על 14,500 לידות במשך 20 שנה נמצא שמב"ה קצר מ-36 חודשים מעלה תמותה לידתית תוך רחמית עד גיל שנה ואילו מב"ה קצר מ-24 חודשים מעלה בנוסף גם תמותה סב לידתית. במב"ה שבין שישה חודשים ל-14 חודש חלה גם עלייה בשיעור לידות מת פי 2.3. ההשפעה של מב"ה קצר נצפתה גם באוכלוסיה זאת בכל השכבות החברתיות, מצבי הוולדנות ורמות ההשכלה².

יש לציין שמב"ה קצר מהווה גם סיכון אימהי. נמצא קשר בין מב"ה קצר משישה חודשים לעומת 18-23 חודשים לסיכון מוגבר לתמותת האם, דימום בשליש האחרון של ההריון, חוס לאחר הלידה ואף יתר לחץ דם לסוגיו^{12,15}.

השפעת מב"ה ארוך

מב"ה ארוך נחקר פחות ומדווח לעיתים נדירות במחקרים. מב"ה מעבר לחמש עד שבע שנים גם מהווה סיכון יתר ללידה מוקדמת וילוד במשקל לידה נמוך. במקרים שאכן מדווח, קשה להפריד סיכון זה מהשפעת גיל האם ומחלות רקע נוספות⁴.

מב"ה וניתוח קיסרי

היבט ייחודי של מב"ה הוא הסיכון לקרע רחם ולסיבוכים נוספים בניסיון לידה, לאחר ניתוח קיסרי. מחקר רב מרכזי בארצות הברית בחן שאלה זו בניתוח תוצאות ניסיון לידה לאחר ניתוח קיסרי (VBAC) בין השנים 1995-2000, בהגדרתם טווחי מב"ה קצרים כל שישה חודשים וארוכים מעבר ל-60 חודשים. מב"ה הוגדר כפרק הזמן שבין הניתוח הקיסרי לבין תחילת ההריון שלאחר מכן. נמצא שסך שיעורי קרע רחם היה 0.9 אחוז, שתואם הסיכון בספרות ב-VBAC. מב"ה פחות משישה חודשים היה קשור בסיכון מוגבר לקרע רחם באופן משמעותי (OR 2.6, 95% CI 1.21-5.82). בנוסף נמצא כי בקבוצת המב"ה הקצר (שישה חודשים) היתה גם תחלואה אימהית קשה סביב הלידה וצורך בעירוי מוצרי דם. לא נמצא סיכון דומה במב"ה ארוך. מעניין כי מב"ה ארוך לא היווה גורם מגן בפני קרע רחם באוכלוסיה שנחקרה¹⁶.

מב"ה במדינת ישראל

מחקר שבוצע לאחרונה בישראל בחן את השפעת מב"ה על תוצאות שונות של ההריון: לידה מוקדמת, משקל ילוד נמוך, מוות ניאונטלי מוקדם ומומים מולדים¹⁷. המחקר בוצע בסיוע נרחב של יחידת המחשוב של משרד הבריאות, תוך שימוש בנתוני האוכלוסיה הישראלית שמתקבלים מחדרי לידה של המרכזים הרפואיים בתחום מדינת ישראל. היתרון הגדול של מחקר זה הוא אחידות הנתונים על ההריון והלידה, בנוסף לכך ש-98 אחוז מהלידות במדינת ישראל מתרחשות במסגרת בית חולים.

במחקר נבחנו כל הילדים שנולדו בין השנים 2000-2005 לאותה אם שבעברה לפחות לידה אחת. נכללו רק לידות יחיד ומב"ה הוגדר כפרק הזמן שבין לידה עד תחילת ההריון הבא. המב"ה חולק למרווחי זמן של שישה חודשים. נבנו מודלים סטטיסטיים אשר הביאו בחשבון נתונים דמוגרפיים כמו גיל אם, מוצא אתני, ולדנות, שנות חינוך פורמלי של האם כמדד למצב חברתי-כלכלי ומצב משפחתי. כמו כן נבדקו גורמי הטיה בעבר המיילדותי כמו סיפור של לידה מוקדמת בעבר, ילוד במשקל נמוך ולידה במשקל גבוה לגיל הריון.

נמצא שבמדינת ישראל, שיעורי הלידות המוקדמות, ילודים במשקל נמוך,

מוות ניאונטלי מוקדם ומומים מולדים הם 8.01 אחוזים, 0.11 אחוז ו-1.81 אחוז, בהתאמה. המב"ה הממוצע נמצא 27.78 אחוז חודשים (95% CI בין 27.71-27.84 חודשים). מב"ה קצר של אפס עד שישה חודשים מעלה את הסיכון לכל אותן תוצאות הריון לא רצויות לעומת המרווח האופטימלי שבין 12 ל-23 חודשים. למשל, הסיכון בשיעור היחסי (OR) ללידה מוקדמת הוא 1.23 (95% CI 1.17-1.30), ללידה במשקל נמוך - 1.14 (95% CI 1.09-1.19), למוות ניאונטלי מוקדם - 1.14 (95% CI 1.04-1.24) ולמומים מולדים - 1.14 (95% CI 1.4-1.24).

גם באוכלוסיית ישראל מב"ה ארוך של יותר מ-60 חודשים מהווה סיכון ללידה מוקדמת וליילוד במשקל נמוך. כאשר נבחן המוצא האתני של האמהות, נמצא שבאוכלוסיה הערבית במב"ה הקצר שבין אפס לשישה חודשים, יש תוספת סיכון של 28.7 אחוז לגבי המומים המולדים. בנוסף, אמהות עם פחות מ-12 שנות לימוד נמצאו בסיכון יתר ללידה מוקדמת וליילוד במשקל נמוך, ללא קשר למוצא האתני.

היות שבמחקרים שונים נמצא שהשפעת מב"ה קצר היא בעיקר בתקופת החיים הראשונה והיא פוחתת בהמשך, נבנה מודל סטטיסטי חדש. המודל המיוחד בחן מב"ה בין שני ההריונות הראשונים אצל אותה אם, לעומת מודל סטטיסטי שחישב ולדנות כגורם הטיה כללי בנוסף לשאר גורמי ההטיה. זווית ההסתכלות המיוחדת לא שינתה את התוצאות ואף הרחיבה המב"ה בסיכון ל-11 חודשים.

תוצאות המחקר האחרון בארצנו מאשרות כי במב"ה קצר יש סיכון גבוה ללידה מוקדמת, לליילוד במשקל לידה נמוך ולמוות ניאונטלי מוקדם. המעניין שבבחינת הסיכון המוגבר למומים מולדים, נמצא הקשר עד מב"ה של 12 חודשים, ולמוצא האתני הערבי - משקל יתר. ייתכן אמנם שבאוכלוסיה זו יש יותר נישואי קרובים ופחות פנייה לאבחון טרנס לידתי. עובדה מעניינת היא שאמהות מהמגזר הערבי צעירות יותר. למשל, רק 0.6 אחוז מהאמהות היהודיות הן פחות מגיל 20, לעומת חמישה אחוזים מהאמהות הערביות. חשיבות המב"ה הקצר יותר בתחילת גיל הפוריות הודגשה במחקרים קודמים. זאת רק דוגמה להעצמת גורם סיכון, מב"ה קצר, על ידי גורמים תרבותיים, דתיים ואתניים.

מחקרים ממקורות שונים בעולם מדווחים על תופעות דומות, למרות חסרונות בשיטת המחקר בחלק מהעבודות. מדווח שיש יתרון במב"ה בין 12 ל-24 חודשים ויש יסיון במב"ה קצר או ארוך, תופעה המכונה, על פי ייצוגה הגרפי, "J curve"^{12,18}. ייתכן שהתופעה עוברת מודולציה על ידי גורמים גיאוקונומיים אך כנראה בבסיסה היא ייחודית באופן אנטרופומורפי למין האנושי וייתכן שיש לה יתרונות אבולוציוניים. שוני גיאוקונומי רק משנה במקצת את טווח מב"ה האופטימלי בין מדינות המפותחות, 23-18 חודשים, לבין המדינות המתפתחות, שלושה עד חמישה חודשים, אך משאיר את חשיבות המב"ה כגורם עצמאי יחיד לתוצאות ההריון לגבי האם והילוד. כפי שנכתב במקורותינו: "לכל זמן ועת לכל חפץ תחת השמים: עת ללדת ועת למות..." (קהלת ג' א').

סיבות אפשריות להשפעת המרווח הבין הריוני

נסינות לבניית השערה אחת להסבר התופעה לא צלחו וכיום קיימות מספר תיאוריות, חלקן מבוסס על נסינות בעלי חיים בלבד.

תיאוריית החסר התזונתי (המוחלט או היחסי)¹⁹ - חסר תזונתי עלול להתרחש במהלך מחזור הפוריות טרום ההריון, בהריון, בהנקה ובהריונות שמסתיימים בהפלה. בארצות המפותחות קשה למצוא חסר תזונתי יסודי. לא כן הדבר במדינות מתפתחות, למרות התאמת גוף האם בחילוף החומרים והטיה לצורך תמיכה בהריון. יותר מפתח ההנחה של חוסר תזונתי במיקרואלמנטים דוגמת אבץ, נחושת, מגנזיום, ברזל, חומצה פולית ויוד, או שילוב חסרים אלה הבולט ביותר במב"ה קצר²⁰⁻²⁵.

קיים קשר בין חסר תזונתי לתוצאות הריון לא רצויות, אך למעט ההשפעה

חזרה לרמה רצויה בהריון נוסף במב"ה קצר. בדומה, נקשר מב"ה בירידה של DHEA ו-DHEAS לאחר לידה ראשונה עם תוצאות הריון ירודות לאחר מב"ה קצר²⁷.

תיאוריות אנטומיות – מבוססות על "ריפוי" חלקי; הסתגלות נמוכה (loss of vascular remodelling) של כלי דם בדצידואה, פגיעה בהשרשה בהריונות עם מב"ה קצר ועלייה בהפרדות שליה ושליית פתח, הגורמים לתוצאות הריון לא רצויות^{28,29}.

לסיכום, אין ספק כי למב"ה השפעה על תוצאות ההריון: שלילית – בעיקר כשהוא קצר, אך כנראה גם כשהוא ארוך במיוחד. שמירה על מב"ה אופטימלי, 12–24, עשויה לשפר את הסיכויים האימהיים סביב הלידה וסיכויי היילודים. באותה מידה, שמירה על המב"ה המומלץ יכולה להוות אמצעי זול ונגיש לשיפור התוצאות הסב לידתיות באוכלוסייה כללית. ייתכן שבאוכלוסיות בסיכון יתר חשיבותו אף עולה.

פרופ' ארנון סמואלוב, מנהל המחלקה למיילדות וסיבוכי הריון.

המרכז הרפואי שערי צדק. ד"ר סוריה גריסר גרובוסקי, מנהלת יחידת סיבוכי הריון, המרכז הרפואי שערי צדק

המיטיבה של תוספת חומצה פולית על שכיחות מומים, לא הוכחה היעילות של התערבות תזונתית על ידי ויטמינים ומיקרואלמנטים כמיטיבה את תוצאות ההריון. ייתכן שחסר מסוג זה משקף גם העדר מודעות, השכלה ירודה, אי זמינות שירותי רפואה וחוסר אפשרות כלכלית להשיגם. כמו כן, יש להביא בחשבון השתייכות לאוכלוסייה ספציפית ולאזור גיאוגרפי אשר בעצם מבטאים פולימורפיזמים גנטיים האחראים ליכולת קליטה של ערכי תזונה שונים. תיאוריות החסר התזונתי והשפעתה על ריפוי פצע עומדת ביסוד ההסבר לסיכון יתר לקרע רחם בניסיון לידה לאחר ניתוח קיסרי בהריונות עם מב"ה קצר.

תיאורית התחרות – תיאוריית התחרות מכוונת לגורמים חברתיים: השפעות התנהגותיות בין צאצאים הנובעות מתחרות על משאבים חומריים, זמן איכות עם הורים. ככל שהמב"ה קצר יותר, פוחתת יכולת ונכונות מצד ההורים להשקיע בגישה לשירותי רפואה ובטיפול סב לידתי המוכר כמשפר תוצאות הריון. תיאוריה זו מקבלת תוקף ממחקרים המראים שההשפעה השלילית של מב"ה קצר על ההריון מחוזקת אם ההריון הקודם הסתיים בלידת חי לעומת הפלה²².

השלכות תוצאות נסיונות מעבדתיים – מחקרים המראים את חשיבות הפיקוח על חלבוני התכווצות השרירי ואי חזרתם לרמה הבסיסית כאשר מב"ה קצר²⁶, רמות נמוכות של חומצות שומן חיוניות בסוף ההריון ואי

..... {רשימה ביבליוגרפית}

1. Rushing S, Ment LR. Preterm birth: a cost benefit analysis. *Semin Perinatol*. 2004;28:444-450.
2. Zilberman B. [Influence of short interpregnancy interval on pregnancy outcomes]. *Harefuah*. 2007;146:42-47, 78.
3. Fuentes-Afflick E, Hessol NA. Interpregnancy interval and the risk of premature infants. *Obstet Gynecol*. 2000;95:383-390.
4. Zhu BP. Effect of interpregnancy interval on birth outcomes: findings from three recent US studies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89 Suppl 1:S25-33.
5. Ekwo EE, Moawad A. The relationship of interpregnancy interval to the risk of preterm births to black and white women. *Int J Epidemiol*. 1998;27:68-73.
6. Rawlings JS, Rawlings VB, Read JA. Prevalence of low birth weight and preterm delivery in relation to the interval between pregnancies among white and black women. *N Engl J Med*. 1995;332:69-74.
7. Smits LJ, Essed GG. Short interpregnancy intervals and unfavourable pregnancy outcome: role of folate depletion. *Lancet*. 2001;358:2074-2077.
8. Basso O, Olsen J, Knudsen LB, Christensen K. Low birth weight and preterm birth after short interpregnancy intervals. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:259-263.
9. Brody DJ, Bracken MB. Short interpregnancy interval: a risk factor for low birth-weight. *Am J Perinatol*. 1987;4:50-54.
10. DeFranco EA, Stamilio DM, Boslaugh SE, Gross GA, Muglia LJ. A short interpregnancy interval is a risk factor for preterm birth and its recurrence. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:264 e261-266.
11. Erickson JD, Bjerkedal T. Interpregnancy interval. Association with birth weight, stillbirth, and neonatal death. *J Epidemiol Community Health*. 1978;32:124-130.
12. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *Jama*. 2006;295:1809-1823.
13. Fedrick J, Adelstein P. Influence of pregnancy spacing on outcome of pregnancy. *Br Med J*. 1973;4:753-756.
14. Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. The influence of interpregnancy interval on the subsequent risk of stillbirth and early neonatal death. *Obstet Gynecol*. 2003;102:101-108.
15. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Breman R, Brockman SC, Rosas-Bermudez A. Effect of the interpregnancy interval after an abortion on maternal and perinatal health in Latin America. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89 Suppl 1:S34-40.

16. Stamilio DM, DeFranco E, Pare E, et al. Short interpregnancy interval: risk of uterine rupture and complications of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2007;110:1075-1082.
17. Grisaru-Granovsky S, Gordon ES, Haklai Z, Samueloff A, Schimmel MM. Effect of interpregnancy interval on adverse perinatal outcomes--a national study. *Contraception*. 2009;80:512-518.
18. Zhu BP, Le T. Effect of interpregnancy interval on infant low birth weight: a retrospective cohort study using the Michigan Maternally Linked Birth Database. *Matern Child Health J*. 2003;7:169-178.
19. Winkvist A, Rasmussen KM, Habicht JP. A new definition of maternal depletion syndrome. *Am J Public Health*. 1992;82:691-694.
20. Feinleib M, Beresford SA, Bowman BA, et al. Folate fortification for the prevention of birth defects: case study. *Am J Epidemiol*. 2001;154:S60-69.
21. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28:680-689.
22. King JC. The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr*. 2003;133:1732S-1736S.
23. Meijer WM, Werler MM, Louik C, Hernandez-Diaz S, de Jong-van den Berg LT, Mitchell AA. Can folic acid protect against congenital heart defects in Down syndrome? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006;76:714-717.
24. Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD, et al. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population. *Epidemiology*. 2007;18:362-366.
25. Soto-Moyano R, Fernandez V, Sanhueza M, et al. Effects of mild protein prenatal malnutrition and subsequent postnatal nutritional rehabilitation on noradrenaline release and neuronal density in the rat occipital cortex. *Brain Res Dev Brain Res*. 1999;116:51-58.
26. Cao J, Kitazawa T, Takehana K, Taneike T. Endogenous prostaglandins regulate spontaneous contractile activity of uterine strips isolated from non-pregnant pigs. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2006;81:93-105.
27. Gay J. Theories regarding endocrine contributions to the onset of labor. *JOGN Nurs*. 1978;7:42-47.
28. Aplin JD. The cell biological basis of human implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14:757-764.
29. Byrne B, Morrison JJ. Preterm birth. *Clin Evid*. 2004;1903-1922.

הריון במחלת כליה כרונית

על הסיכונים לאם ולעובר בשלושה סוגי מחלת כליה כרונית ועל האתגר הרפואי בטיפול במושתלות כליה המטופלות בתרופות אימונוסופרסוריות, התורמות מחד לאפשרות להרות אך מאידך עלולות להזיק להריון

פרופ' יעקב בר

לפני כ-20 שנה אסרו על חולות כליה כרוניות להרות, אך בשנים האחרונות התברר שחל שיפור משמעותי בתוצאות ההריון בנשים עם תפקוד כלייתי סביר (ערך קריאטינין בדם נמוך או שווה ל-1.4 מ"ג ל"ד) וערכי לחץ דם (ל"ד) מאוזנים. לעומת זאת, תוצאות ההריון טובות פחות בנשים עם תפקודי כליה ירודים יותר וערכי ל"ד לא מאוזנים, הן מבחינת הסכנה להידרדרות מואצת בתפקודי הכליה במהלך ההריון או כתוצאה מההריון והן מבחינת עלייה בסיכוכי הריון כגון רעלת הריון (Preeclampsia), האטה בגדילה תוך רחמית (IUGR - Intrauterine Growth Restriction), לידה מוקדמת ושיעור הפלות ספונטניות ויזומות גבוה. כתוצאה מכך, בתת קבוצה זאת הריון כרוך בשיעורי תמותה ותחלואה מוגברים באם ובעובר/ ילוד ובעיקר בשל פגות. לכן, בקבוצת הנשים עם תפקודי כליה ירודים יותר וערכי ל"ד לא מאוזנים, לא נמליץ על הריון. יש לציין שגם בקבוצת הנשים עם תפקוד כלייתי סביר וערכי ל"ד מאוזנים, מדובר בהריון בסיכון הדורש צוות מימון הכולל רופא נשים מומחה לרפואת האם והעובר, נפרולוג המתמחה גם בטיפול ביתר ל"ד (ל"ד), בחולה הסוכרתית עם מחלת כליה משנית אנדוקרינולוג מומחה לסוכרת ורופא העיניים המומחה לטיפול ברטינופתיה, ובמושתלת הכליה מומחה להשתלות, ורופא ילודים המתמחה בבעיות פגות ובטיפול נמרץ ביילוד.

ניתן לחלק את מחלת הכליה הכרונית לשלוש קבוצות עיקריות: 1. מחלת כליה ראשונית (גלומרולונפרטיס וכדומה). 2. מחלת כליה משנית למחלה סיסטמית (סוכרת, 3. SLE - Systemic Lupus Erythematosus). מושתלת הכליה המטופלת בתרופות אימונוסופרסוריות.

בתוצאות מחקר ארוך טווח במרכז רפואי בודד בארץ, שכלל נשים משלוש תת הקבוצות, נמצאו אכן הבדלים בין הנשים עם תפקוד כלייתי סביר וערכי ל"ד מאוזנים ובין נשים עם תפקודי כליה ירודים יותר וערכי ל"ד לא מאוזנים. בקרב 89 חולות כליה בקבוצת הנשים עם תפקוד כלייתי סביר וערכי ל"ד מאוזנים ו-112 הריונות שלהן נמצאו תוצאות הריון מוצלחות (הריון מוצלח הוגדר כילד חי ובריא בגיל שנתיים וללא הידרדרות בתפקוד הכלייתי האימהי) ב-98 אחוז מהחולות במחלת כליה ראשונית, ב-96 אחוז בחולות במחלת כליה משנית לסוכרת וב-89 אחוז במושתלות כליה. לעומת זאת, שיעור הריון מוצלח ירד ל-50-66 אחוז בקבוצה עם תפקודי כליה ירודים יותר וערכי ל"ד לא מאוזנים (1).

מחלת כליה ראשונית

קיימות סיבות רבות להתפתחות מחלת כליה ראשונית וביניהן גלומרולונפרטיס, IgA נפרופתיה, מחלת כליה פוליציסטית ואחרות (טבלה מס' 1), אך קרוב לוודאי שהמהלך הטבעי של מחלת הכליה בהריון מושפע יותר מהתפקוד הכלייתי לפני ההריון ומנוכחות ל"ד ופחות מהאבחנה הספציפית של מחלת הכליה. למרות תוצאות הריון טובות בקבוצה עם אי

קיימות סיבות רבות להתפתחות מחלת כליה ראשונית וביניהן גלומרולונפרטיס, IgA נפרופתיה, מחלת כליה פוליציסטית ואחרות (טבלה מס' 1), אך קרוב לוודאי שהמהלך הטבעי של מחלת הכליה בהריון מושפע יותר מהתפקוד הכלייתי לפני ההריון ומנוכחות ל"ד ופחות מהאבחנה הספציפית של מחלת הכליה. למרות תוצאות הריון טובות בקבוצה עם אי

Table 1. Chronic Renal Disease and Pregnancy

Renal Disease	Effects
Chronic glomerulonephritis and focal glomerular sclerosis (FGS)	Increased incidence of high blood pressure late in gestation but usually no adverse effect if renal function is preserved and hypertension is absent before gestation. Some disagree, believing coagulation changes in pregnancy exacerbate disease, especially immunoglobulin A (IgA) nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, and FGS.
IgA nephropathy	Some cite risks of sudden escalating or uncontrolled hypertension and renal deterioration. Most note good outcome when renal function is preserved.
Chronic pyelonephritis (infectious tubulointerstitial disease)	Bacteriuria in pregnancy and may lead to exacerbation.
Reflux nephropathy	In the past, some emphasized risks of sudden escalating hypertension and worsening of renal function. Consensus now is that results are satisfactory when preconception function is only mildly affected and hypertension is absent. Vigilant screening for urinary tract infections is necessary.
Urolithiasis	Ureteral dilatation and stasis do not seem to affect natural history, but infections can be more frequent. Stents have been successfully placed and sonographically controlled ureterostomy has been performed during gestation.
Polycystic kidney disease	Functional impairment and hypertension are usually minimal in childbearing years.
Diabetic nephropathy	No adverse effect on the renal lesion. Increased frequency of infections, edema, or preeclampsia.
Systemic lupus erythematosus	Prognosis is most favorable if disease is in remission 6 or more months before conception. Some authorities increase steroid dosage in immediate postpartum period.
Periarthritis nodosa	Fetal prognosis is poor. Associated with maternal death. Therapeutic abortion should be considered.
Scleroderma	If onset during pregnancy, there can be rapid overall deterioration. Reactivation of quiescent scleroderma can occur during pregnancy and postpartum.
Previous urologic surgery	Depending on original reason for surgery, there may be other malformations of the urogenital tract. Urinary tract infection is common during pregnancy, and renal function may undergo reversible decrease. No significant obstructive problem, but cesarean delivery might be necessary for abnormal presentation or to avoid disruption of the continence mechanism if artificial sphincters or neourethras are present.
After nephrectomy, solitary and pelvic kidneys	Pregnancy is well tolerated. Might be associated with other malformations of the urogenital tract. Dystocia rarely occurs with a pelvic kidney.

Reprinted from Davison JM, Lindheimer MD. Renal Disorders. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. Maternal-fetal medicine principles and practice. 5th ed. Philadelphia (PA): Saunders; p. 901-23. Copyright © 2004, with permission from Elsevier.

הקצר כאשר מתכננים הריון. לתרופות ממשפחת Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACE-I) או ממשפחת Angiotensin Receptor Blocker יש חשיבות רבה במניעת הדרדרות כלייתית ובטיפול ביתר לחץ דם בקבוצת הסוכרתיות עם נפרופתיה דיאבטית. תרופות אלו הכרחיות לייצוב הכליה בחולות אלו לטווח הארוך כי נמצא שהשימוש בהן מאריך את חיי ואיכות חיי חולות הסוכרת ודוחה ליותר מ-20 שנה בממוצע את ההידרדרות הכלייתית⁹. גם לטווח הקצר, נמצא שהורדת שיעור הפרוטאינוריה, כתוצאה

קלה. רק אז ניתן להכין אותן בקפדנות בתקופה של לפחות שלושה חודשים לפני הריון מתוכנן⁸. ההכנה כוללת:

1. איוון קפדני של סוכרת - למרות שעדיין אין עבודות מבוקרות בנושא, יש להמליץ על משאבת אינסולין במקום הזרקות מרובות של אינסולין.
2. בדיקה תקופתית במרפאת עיניים כדי לטפל בלייזר במידה שכבר הופיעה רטינופתיה פרוליפרטיבית.
3. לרמת הפרוטאינוריה יש משמעות רבה בפרוגנוזה לטווח ארוך ולטווח

Table 2. Effect of Blood Pressure and Renal Deterioration (Alone or Together) on Nonsuccessful Obstetrics Outcome (ie, Fetal Mortality)

	Hypertension (%)	Renal Deterioration (%)	Both (%)
Absent throughout pregnancy	6	7	7
Present at some time during pregnancy	12	12	19
Present and managed from first trimester	10	—	13
Present from first trimester and not managed	50	40	55
Present only during third trimester	8	9	10

Estimated from Cunningham et al, 1990⁵; Abe, 1996¹⁷; Jones and Hayslett, 1996²; Jungers et al, 1996¹⁸; Jungers et al, 1997¹⁵; Jungers and Chauveau.¹⁹

Reprinted from Davison JM, Lindheimer MD. Renal disorders. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. Maternal-fetal medicine: principles and practice. 5th ed. Philadelphia (PA): Saunders; p. 901–23. Copyright © 2004, with permission from Elsevier.

בין אלו שהיו לבין אלו שלא¹³. אין ספק שהשימוש בתרופות אימונוסופרסוריות אפשר את תהליך קבלת השתל גם בנשים בגיל הפוריות ועל ידי כך ההריון נעשה בר ביצוע. ככל שחל שיפור בסוג התרופות האימונוסופרסוריות מבחינת יעילות ותופעות הלוואי, תפקוד השתל הכלייתי האריך והשתפר אף הוא. אם כן, התרופות האימונוסופרסוריות תורמות בעקיפין לאפשרות להרות, אך השפעתן על ההריון עלולה להיות מזיקה^{14,15}. בזאת נוכחים לדעת כאשר משווים תוצאות הריון במושתלות כליה ביחס לחולות כליה עם תפקודי כליה דומים ואשר אינן מטופלות בתרופות אימונוסופרסוריות¹⁵.

לתרופות אימונוסופרסוריות חשיבות רבה במניעת דחיית שתל ולכן במושתלות איברים בכלל וכליה בפרט, לא ניתן להפסיק טיפול באלו המתכננות הריון. לעומת זאת יש לשאוף למינון מינימלי ולכן יש להקפיד על תקופת המתנה של לפחות שנתיים בין מועד ההשתלה להריון שבה יתייצב השתל ויאפשר הורדת מינון התרופה האימונוסופרסורית בהתאם לכל מקרה לגופו. תרופות כאימורן (AZA), פרדניסון, ציקלוספורין A וטקורלימוס הן בשימוש הנרחב ביותר והצטברה אינפורמציה לגבי תופעות לוואי ביחס להריון. רוב המומים המולדים תוארו בחיות מעבדה ובמינונים גבוהים ופחות, אם בכלל, בבני אדם ובסדרות מבוקרות יותר. לעומת זאת, עלייה בלחץ דם, לידה מוקדמת ובעיקר, האטה בגדילה תוך רחמית, דווחו בבני אדם. לא ניתן לאפשר הנקה ברוח התרופות עקב הופעתן בחלב אם.

תרופות אימונוסופרסוריות בשימוש במושתלות כליה המתכננות הריון והשפעתן

AZATHIOPRINE (AZA), אימורן - AZA והמטבוליט הפעיל שלו 6-Mercaptopurine (6-MP) מהווים אנלוגים פורינים המעורבים בסנתזה של Ribonucleosides Adenine & Guanine. נגזרות אלו פועלות בעיקר על תאים מתחלקים במהירות כמו לימפוציטים מסוג T, ובנוסף להיותן תרופות ציטוטוקסיות, הן גם מרכאות את המערכת החיסונית במינון גבוה ובעלות יכולת אנטי דלקתית במינון נמוך. AZA משמש כתרופה אימונוסופרסורית במושתלות כליה ובמחלות אוטואימוניות אחרות. תרופה זאת, המונעת דחיית שתל והתלקחות מחלה אוטואימונית, משפרת באופן עקיף את הסיכוי להריון בחולות אלו ולכן, כדי למנוע תופעות אלו, יש להמשיך טיפול בתרופה במהלך ההריון. התרופה חודרת מבעד השליה בעילות נמוכה.

לגבי נתונים בבני אדם, אין מחקרים מבוקרים, אך יש תיאורי מקרים שכללו 117 ילודים לאמהות שטופלו בתרופה בשלבים שונים של הריון. לא נמצאו מומים משמעותיים מולדים ב-112 ילודים (96 אחוז) שנחשפו לתרופה

מטיפול בתרופות אלו למשך שלושה עד שישה חודשים, הובילה לתוצאות הריון טובות ביחס לנשים שלא עברו הכנה כראוי⁸. יש לזכור שתופעות אלו אסורות לשימוש בהריון ולכן יש לוודא בקפדנות את מועד תחילת ההריון ומיד להפסיק את התרופה. בעוד שהאפקט הטרטוגני של התרופה אינו מבוסס דיו¹⁰, אין ספק ששימוש בתרופה עלול להוביל לכשל כלייתי של העובר בשלבים המאוחרים יותר של ההריון.

4. המחלה של המאה ה-21, השמנת יתר, תסמונת מטבולית ותנגודת מוגברת לאינסולין, לא פסחה על החולות בסוכרת מסוג 1, עד כדי כך שהיום ניתן להגדירן כ-mixed type שפירושו שילוב כשל של הלבלב עם תנגודת מוגברת לאינסולין, כאשר שילוב זה מאיץ את התקדמות המחלה והופעת מרכיבי כלייתי מוקדם מהצפוי¹¹. לכן, בהכנת האישה הסוכרתית להריון יש להתייחס למרכיב זה ולהמליץ כבר כהכנה להריון על שינוי אורחות חיים כהורדה במשקל בשילוב עם פעילות גופנית. במחקר שפורסם לאחרונה נמצא שעורף משקל ($BMI > 25$) הווה מדד להופעת סיבוכי הריון בחולות עם סוכרת מסוג I ודרגות שונות של נפרופתיה¹² (טבלה מס' 4).

טיפול אימונוסופרסורי והריון במושתלת כליה

מאז 1958, אז תואר לראשונה הריון מוצלח במושתלת כליה, דווח בספרות על אלפי הריונות בחולות אלו וזאת כתוצאה מחזרה לתפקוד תקין של מערכת הרבייה במושתלות כליה בגיל הפוריות. מתוך כ-3,000 השתלות כליה המבוצעות בישראל, רובן (כ-2,000) מתבצעות במרכז הרפואי רבין ולכן באופן טבעי רוב מושתלות הכליה נמצאות במעקב ואף יולדות במרכז רפואי זה. בין השנים 1983 ו-2010 כ-60 נשים מושתלות כליה הרו וילדו במרכז הרפואי רבין. מספר זה של נשים והעובדה שחל רישום מדויק לצורכי מעקב של מושתלות כליה במסגרת Collaborative Transplantation CTS (Study) אירופאי שמרכזו בהיידלברג, גרמניה, מאפשרים עם השנים ניתוח תוצאות הריון במושתלות כליה והעמקת הבנת הקשר שבין הריון ושתל כלייתי. הריון במושתלת כליה מהווה עדיין אתגר רפואי עקב שיעור הסיבוכים (תמותות ותחלואות ילודים), לידה מוקדמת והאטה בגדילה תוך רחמית, ובנוסף, במצבים מסוימים הריון יוכל להאיץ את תהליך הידרדרות השתל.

השאלה האם הריון מגדיל את הסיכון לדחיית כליה מושתלת העסיקה את הקהילה הרפואית זמן רב, לאור העובדה כי ההריון מגביר את העומס על הכליה בשל עלייה ב-glomerular filtration rate וב-plasma flow. אולם, עד כה לא היתה לשאלה זו תשובה מבוססת בספרות. לאחרונה, על פי ממצאי מחקר שהסתיים במרכז הרפואי רבין לאחר 15 שנות מעקב במושתלות כליה, לא נמצא הבדל בשיעורי חיות ודחיית שתל

Table 3. Pregnancy Prospects for Women With Moderate and Severe Chronic Renal Disease

Problems in Pregnancy (%)	Successful Obstetric Outcome (%)	Problems in Long Term (%)	End-Stage Renal Failure Within 1 Year (%)
90 (81–97)	84 (65–93)	50 (30–57)	15 (10–23)

Values are means, with ranges in parentheses. Data are from 107 women in 125 pregnancies from Jones and Hayslett, 1996²; Jungers and Chauveau, 1997.²⁰

Reprinted from Davison JM, Lindheimer MD. Renal Disorders. In: Creasy RK, Resnik R, and Iams JD, editors. Maternal-fetal medicine principles and practice. 5th ed. Philadelphia (PA): Saunders, p. 901-23.2. Copyright © 2004, with permission from Elsevier.

טבלה 4. נתוני רקע של חולת סוכרת עם נפרופתיה, עם וללא סיבוכי הריון¹²

Table I. Demographic characteristics of patients with type-1 diabetes and diabetic nephropathy with and without pregnancy complications.

	Non-complicated	Complicated	p
N	15	31	–
Maternal age (years)	31.8 ± 4.5	31.2 ± 4.6	0.66
Duration of diabetes (years)	18.0 ± 8	19.7 ± 7.3	0.47
Pre-pregnancy HbA1C (%)	7.1 ± 1.5	7.5 ± 1.8	0.54
HbA1C at time of delivery (%)	6.5 ± .099	6.8 ± 1.0	0.35
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	24.3 ± 3.3	27.9 ± 5.6	0.027
Weight gain in pregnancy (kg)	12.4 ± 3.8	10.6 ± 4.3	0.14
Pre-existing HTN* (%)	12/15 (80%)	26/31 (89%)	0.09
Pre-pregnancy counselling (%)	9/15 (60%)	21/31 (67%)	0.07
Pre-pregnancy creatinine level (mg/dl)	1.08 ± 0.2	1.11 ± 0.1	0.17
Diabetic retinopathy (%)	8/15 (53%)	10/31 (32%)	0.17
ACE inhibitor treatment	4/15 (26%)	11/31 (33%)	0.81
Well controlled (%)	7/15 (46%)	14/31 (45%)	0.32

ACE, anti converting enzyme.

*Hypertension diagnosed prior to pregnancy.

גלוקוקורטיקואידים, הקורטיזול, תוארו מספר השפעות על עוברים ובעיקר בחיות מעבדה ובמינון גבוה, פי עשרה עד פי אלף ממינון מקובל בבני אדם. היצרות של הדוקטוס ארטריזוס¹⁸, שינוי התנהגות ואוריינטציה אנדרוגנית בנקבות¹⁹, היפוספדיאס וחיך שסוע, בסיכון יחסי פי שלושה עד חמישה, תוארו בעכברים ובמינונים גבוהים²⁰. האטה בגדילה, ולדות קטנים ומוות תוך רחמי תוארו אף הם בעכברים. לעומת זאת, בבני אדם, ככל שהמחקר מבוקר יותר (מקרה-בקר), לא נמצאו מומים משמעותיים או הפרעות התפתחותיות בגיל מאוחר²¹. חיך שסוע, לעומת זאת, תואר רק בסדרות טטנות²². האטה בגדילה תוארה גם בחיות מעבדה וגם בבני אדם^{23,24}. לפי

במהלך השליש הראשון להריון. מתוך 34 סדרות בספרות, ההתוויות לטיפול כללו מושלתות כליה וכבד, אך נכללו גם נשים עם מחלת כליה כרונית, מחלות דלקתיות של המעי ומחלות אוטואימוניות אחרות כ-SLE¹⁶. פרטנית, לגבי מושלתות כליה שטופלו במינון שבין 1–2 מ"ג לק"ג משקל גוף, שיעור המומים המולדים נע בין 0 ל-11.8 אחוז כ-27 דיווחים קליניים. המומים שנצפו לא נמצאו כספציפיים וכללו את מערכת העצבים, לב, פנים, שלד ואיברי מין. קשה לבודד את השפעת התרופה כיוון שהאמהות צרכו תרופות נוספות, בחלקן אימונוסופרסוריות וסבלו אף מאי ספיקה כלייתית, יתר לחץ דם ומחלות נוספות.

BAR וחבריו¹⁵ ניסו לבודד את השפעת התרופות האימונוסופרסוריות על ידי השוואת 48 ילודים חיים מ-73 הריונות במושלתות כליה שטופלו עם AZA בשילוב עם פרדניזון, ציקלוספורין וטקורלימוס ל-48 ילודים ל-41 אמהות עם מחלת כליה ראשונית שלא טופלו בתרופות מדכאות חיסון. תוצאות ההריון השוו בתקופה הפרגנטיבית ובטווח ארוך יותר (שנתיים עד שבע שנים לאחר הלידה). לא נמצא הבדל בשיעור מומים מג'ורים והפרעות מורפוגנטיות קלות בין שתי הקבוצות. לעומת זאת, בקבוצת מושלתות הכליה נמצאה עלייה בשיעור לידה מוקדמת, האטה בגדילה תוך רחמית ואשפוז ביחידת טיפול נמרץ ילודים. ניתן להסיק מתוצאות מחקר זה שאמנם ילודים למושלתות כליה אינם בסיכון מוגבר למומים מולדים, אך ייתכן שהשימוש במדכאי חיסון קשור לסיבוכים המיילדותיים שצוינו.

גם בעבודה ברישום תוצאות הריון במושלתות כליה של ה-National transplantancy pregnancy registry¹⁷, שכיחות מומים מולדים לא עלתה בקרב 314 ילודים. לעומת זאת, קיימים דיווחים נוספים של תופעות לוואי לא סרטוגניות כעלייה בתמותה סאב-לידתית, האטה בגדילה ולידה מוקדמת, סיבוכים המטולוגיים כריכוז מוח עצם המתבטא באנמיה, טרומבוציטופניה ולימפומניה, ואף נטיית יתר לזיהומים חיידקיים, ויראליים ופטרייתיים. בכל אופן, חשוב להדגיש שברוב המקרים, ילודים אלה נחשפו לתרופות נוספות, כך שקשה לבודד את השפעת ה-AZA מתרופות אחרות וממחלת האם.

מעט מאוד מחקרים בדקו תוצאות הריון לבת זוג של גבר שטופל ב-AZA לפני ההריון. נמצאה עלייה בשכיחות הופעת שברי כרומוזומים Rearrangements-1 נצפתה בלימפוציטים של מושלתי כליה שטופלו ב-AZA. אותם שינויים כרומוזומלים תוארו ביילודים לאמהות שטופלו ב-AZA. קיים מידע מוגבל וויכוח לגבי אפשרות השפעת התרופה על הזרע. יש הממליצים באלה המתכננים הריון להפסיק טיפול בגבר לשלושה חודשים בתנאי שהוא ברמיסה. ניתן לחדש טיפול לאחר שהאישה הרתה או אם חלה התלקחות של המחלה. ההמלצה לבצע דיקור מי שפיר להערכה כרומוזומלית לאישה או גבר שטופלו ב-AZA שנויה במחלוקת כיוון ששברים בכרומוזומים ביילודים היא תופעה חולפת בתקופה של חמישה חודשים עד 32 חודש.

Prednisone, פרדניסון - פרדניסון מהווה גלוקוקורטיקואיד שהגזרת הפעילה שלו, פרדניסולון, נוצרת בכבד. בדומה לגזרת הטבעית של

למרות שקשה לבודד את השפעת התרופה ממחלת הרקע הוסקולרית האימהית ותורפות אחרות התורמות להאטה בגדילה, לציקלוספורין כנראה ערך מוסף (49 אחוז שיעור האטה בגדילה במטופלות ציקלוספורין A ביחס ל-38 אחוז במושתלות ללא התרופה)²⁹. קיים בכל זאת חשש להיווצרות אימונוסופרסיה כרונית ביילודים לאמהות שטופלו בציקלוספורין A ולכן מומלץ מעקב ארוך טווח לשלילת היווצרות גידולים במהלך החיים. לגבי הנקה, ההמלצה היא לא להניק בשל החשש להשפעות לא רצויות על מטבוליזם תאי ביילודים²⁵.

Tacrolimus-Prograf, טקרולימוס - טקרולימוס משתייך לקבוצת המקרולידים המיוצרים מסטרפטומיצין. בהתבסס על מודל חיה ותיאורי מקרה בבני אדם, לא נמצאה עלייה בשיעור מומים מולדים. לעומת זאת, תוארו לידה מוקדמת, היפוקלמיה של היילוד ויתר לחץ דם. תוארה פגיעה בהריון בעכברים שטופלו במינון של 1.37 מ"ג לק"ג לעומת שיפור במינון של 0.17 מ"ג לק"ג³⁰. בבני אדם תיאורי מקרה מדווחים על עלייה בלחץ דם, פרהאקלמפסיה, לידה מוקדמת והאטה בגדילה³¹. יש להימנע מהנקה עקב הופעת התרופה בחלב אם.

פרופ' יעקב בר, מנהל יחידת רפואת האם והעובר, אגף נשים ויולדות, המרכז הרפואי וולפסון, חולון

המלצת האקדמיה האמריקאית לפדיאטריה, ניתן לאפשר הנקה במטופלות בפרדניסון²⁵. ככלל, במושתלת כליה רצוי להגיע למינון פרדניסון יומי מתחת ל-15 מ"ג כדי לצמצם את תופעות הלוואי. BAR וחבריו אף הצביעו על תוצאות הריון מוצלחות יותר במושתלות כליה שטופלו במינון מתחת ל-10 מ"ג¹⁴. זאת הסיבה שממליצים למושתלת כליה תקופת המתנה של שנתיים בין השתלה להריון. בתקופה זאת השתל מתייצב ואז מינון התרופות האימונוסופרטריות ככלל, ופרדניסון בפרט, מורד¹⁴.

Cyclosporine A, ציקלוספורין A - תרופה זאת מוחלפת בהדרגה על ידי תרופות אחרות עקב תופעות הלוואי הקשות שלה, אך עדיין משמשת כטיפול מקובל במושתלות כליה המתכננות הריון. ציקלוספורינים מהווים מטבוליטים ממקור פטרייתי, מתוכם רק ה-A נמצא בשימוש קליני. התרופה עוברת את השליה ורמתה בדם העובר מגיעה ל-30 עד 64 אחוז מדם האם²⁶.

גם כאן תוארו מספר השפעות על עוברים של חיות מעבדה ובמינון גבוה לזמן קצר (25 מ"ג לק"ג ליום אך לא ב-10 מ"ג לק"ג ליום), בעיקר תופעות טוקסיות ופחות מומים מולדים כגון נזק כלייתי לטובולי פרוקסימאלי, האטה בגדילה, ולדות קטנים ומות תוך רחמי²⁷. ב-15 מ"ג לק"ג ליום נמצאו השפעות על מערכות המטופייטיות בעוברי עכבר²⁸. לעומת זאת, בבני אדם לא נמצאו מומים משמעותיים או הפרעות התפתחותיות בגיל מאוחר, אך תוארה האטה בגדילה תוך רחמית התלויה, קרוב לוודאי, במינון התרופה.

..... (רשימה ביבליוגרפית)

1. J. Bar, Z. Ben-Rafael, A. Padoa, R. Orvieto, G. Boner, M. Hod. Prediction of pregnancy outcome in subgroup of patients with underlying renal disease. Clin Nephrol 53: 437-444, 2000.
2. Trevisan G, Ramos JG, Martins-Costa S, Barros EJ. Pregnancy in patients with chronic renal insufficiency at Hospital de Clinicas of Porto Alegre, Brazil. Ren Fail 2004;26:29-34.
3. Bar J, Orvieto R, Shalev Y, Peled Y, Pardo Y, Gaftor U, et al. Pregnancy outcome in women with primary renal disease. Isr Med Assoc J 2000;2:178-81.
4. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency [published erratum appears in N Engl J Med 1997;336:739]. N Engl J Med 1996;335:226-32.
5. Holley JL, Bernardini J, Quadri KH, Greenberg A, Laifer SA. Pregnancy outcomes in a prospective matched control study of pregnancy and renal disease. Clin Nephrol 1996;45:77-82.
6. Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, Houillier P, et al. Pregnancy in women with impaired renal function. Clin Nephrol 1997;47:281-8.
7. Davison JM, Lindheimer MD. Renal disorders. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. Maternal-fetal medicine principles and practice. 5th ed. Philadelphia (PA): Saunders; 2004. p. 901-23.
8. J. Bar, R. Chen, A. Schoenfeld, J. Yahav, Z. Ben-Rafael, M. Hod. Pregnancy outcome in IDDM patients with diabetic nephropathy treated with ACE inhibitors before pregnancy. J Ped Endoc Metab 12: 659-665, 1999.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-1462.
10. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-51.
11. Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: testing the 'accelerator hypothesis'. Diabet Med 2005;22:144-151.
12. Y. Yogeve, R. Chen, A. Ben-Haroush, M. Hod, J. Bar. Maternal overweight and pregnancy outcome in women with Type-1 diabetes mellitus and different degrees of nephropathy. J Matern Fetal Neonatal Med 2010.
13. Rachamimov, A. Ben-Haroush, C. Wittenberg, E. Mor, S. Lustig, U. Gaftor, M. Hod, J. Bar. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival. A single center experience. Transplantation 81, 660-664, 2006
14. J. Bar, B. Fisch, C. Wittenberg, I. Gelerenter, G. Boner, M. Hod. Prednisone

- dosage and pregnancy outcome in renal allograft recipients. Nephrol Dial Transplant 12: 760-763, 1997
15. J. Bar, B. Stahl, M. Hod, C. Wittenberg, J. Pardo, P. Merlob. Is immunosuppressive therapy in renal allograft recipients teratogenic? Amer J Med Gen 116: 31-36, 2003
16. Polifka, Friedman. Teratology 65: 240, 2002
17. Armenti. Transplantation 57: 502, 1994
18. K. Momma, S. Nishiara, Y. Ota. Constriction of fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. Pediatrics Research 15: 19-21, 1981
19. M. Reinisch et al. Prenatal exposure to prednisone permanently alters fighting behavior of female mice. Pharmacology Biochemical Behavior 12:213-216, 1980
20. B. Walker. Induction of cleft palate in rats with anti-inflammatory drugs. Teratology 4: 39-42, 1971
21. SL. Carmichael, GM. Show. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. American Journal Medical Genetics 86: 242-244, 1999
22. L. Park-Wyllie, P. Mazzotta, A. Pastuszak. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology 62, 385-392, 2000
23. M. Reinisch et al. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. Science 202: 436-438, 1978
24. M. Perti, D. Howard, J. Repke, DW. Goldman. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987-1991 update. American Journal Reproductive Immunology 28: 188-191, 1992
25. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. Pediatrics 108: 776-787, 2001
26. SM. Flechner et al. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. American Journal Kidney Disease 60, 1985
27. RJ Mason et al. Cyclosporine-induced fetotoxicity in the rat. Transplantation 39: 9-12, 1985
28. R. Rezzani et al. Cyclosporine and pregnancy in the rat. Transplantation 63: 164-167, 1997
29. B. Bar Oz et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. Transplantation 27: 71, 1051-5, 2001
30. DE Farley et al. The effect of two new immunosuppressive agents, FK506 and didemnin B, in murine pregnancy. Transplantation 52: 106-110, 1991
31. AJ. Davison et al. National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): pregnancy outcome of female renal transplant recipients maintained on tacrolimus. Hypertension in Pregnancy 21:8 (Suppl 1), 2002

חידושים באבחון ובטיפול בסוכרת הריונית

בשנים האחרונות קיימת עלייה בהיארעות של סוכרת הריונית בקרב נשים. למרות שנים של מחקר בתחום הסוכרת ההריונית, עדיין יש נקודות מחלוקת לגבי חשיבותה הקלינית, ביניהן נמצאת הגישה האבחנתית להגדרת סוכרת הריונית

ד"ר ערן הדק, פרופ' משה הוד

מוגבר של תחלואה אימהית, יחד עם שיעורי תחלואה ותמותה מוגברים לעובר וליילוד, זאת בהשוואה להריונות אצל נשים לא סוכרתיות. התחלואה האימהית כוללת, בין היתר, שיעור רב יותר של ניתוחים קיסריים, רעלת הריון וסוכרת מסוג 2 המופיעה עד שנים לאחר הלידה. תמותה ותחלואה פרינטלית ונאונטלית מוגברות אף הן וכוללות, בין היתר: משקל תינוק גבוה בלידה, טראומה בלידה, פרע כתפיים, רמות סוכר נמוכות לאחר הלידה, פוליציטמיה וצהבת של היילוד.

החידוש המשמעותי ביותר בתחום הסוכרת ההריונית בשנים האחרונות הוא פרסום תוצאותיו של מחקר HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), ב-2008 New England Journal of Medicine.

ההגדרה המקובלת לסוכרת הריונית היא אי סבילות לפחמימות, אשר החלה או אובחנה לראשונה במהלך הריון¹. נוכחות של סוכרת הריונית כרוכה בשיעור



מלבד התחלואה המיידית, קיימות גם משמעותות לטווח רחוק, הנובעות, כלל הנראה, מחשיפה לסביבה תוך רחמית עתירת סוכר ואינסולין. התחלואה ארוכת הטווח של ילדים לאמהות סוכרתיות כוללת, בין היתר, סיכון יתר לסוכרת והשמנה בהמשך החיים.

שכיחות סוכרת הריונית ושכיחות של סוכרת מסוג 2 בכל אוכלוסיה נתונה חופפות זו לזו ושתייהן נמצאות בעלייה חדה בשנים האחרונות.² סוכרת הריונית מאובחנת בקרב חמישה עד עשרה אחוזים מכלל הנשים ההרות, בעוד שסוכרת קדם הריונית (מסוג 1 או סוג 2) קיימת אצל אחוז אחד מכלל הנשים ההרות. לפיכך, במדינת ישראל הברוכה ביותר מ-140 אלף לידות בשנה, ניתן לצפות ל-7,000 נשים הרות שיסבלו מסוכרת במהלך ההיריון. השכיחות של סוכרת הריונית ושל הסיבוכים הכרוכים בה תלויה למעשה בהגדרה של מהם ערכי הסוכר הנורמליים במהלך ההיריון.²

קריטריונים לאבחון סוכרת הריונית

הגדרות הסף לאבחון של סוכרת הריונית פורסמו לראשונה לפני יותר מ-40 שנה באחת מעבודות המפתח בתחום הסוכרת על ידי Mahan-1 O'sullivan.³ החיסרון המשמעותי של הקריטריונים הללו היה שהם התבססו על ערכי סוכר שנבדקו שלא בהריון, כאשר מטרתם העיקרית הייתה לחזות את הסיכון להתפתחות סוכרת אימהית מסוג 2 בעתיד. ההגדרות הללו, על אף היותן מקובלות מאוד, נתונות במחלוקת, בעיקר משום שאין להן התאמה וקשר ישיר לפרוגנוזה, בין אם אימהית או עוברית. קיימים קריטריונים נוספים, למשל מאת



ארגון הבריאות העולמי, אשר מגדירים מהי אי סבילות לגלוקוז ומהי סוכרת, אך גם קריטריונים אלה נגזרים מתוך מחקרים על אוכלוסיה שאינה בהריון ומבוססים על העמסת סוכר של 75 גרם.⁴

בישראל של היום, האבחנה של סוכרת הריונית נעשית ברוב המקרים על ידי בדיקת סקר שכרוכה בהעמסת סוכר של 50 גרם בשבועות 24-28, כאשר ערך חיובי (מעל 140 מ"ג/ד"ל) דורש ביצוע העמסת סוכר של 100 גרם. קבלת שני ערכים גבוהים בהעמסת הסוכר המלאה, על פי הספים שהוצעו על ידי Coustan-1 Carpenter¹⁹, מצביעה על נוכחותה של סוכרת הריונית.

לאור כל זאת, ברור כי אחת מנקודות המפתח בגילוי מוקדם ובאבחנה של סוכרת הריונית היא לקבוע מהו סף הסוכרת, כלומר מהם ערכי הסוכר האימהיים אשר מעבר להם ברור כי קיים סיכון המועבר אל העובר ואו היילוד. קביעת ערך הסף הזה הייתה נותרה נקודה בעייתית, זאת לאור העדר של סטנדרטים אחידים המבוססים על ראיות הקושרות בין רמות הסוכר לבין דרגות הסיכון האימהי והעוברי. כמו כן, חוסר הידע לגבי השפעתם של גורמים מסיחים שונים על תוצאות ההריון, כגון גיל אימהי, משקל, יתר לחץ דם, סוכרת הריונית בעבר ומקורוניה בעבר⁵⁻⁷, הסחה על ידי המטפל אף היא בעייתית, משום שעצם הציפייה לסיבוכים, עלולה להוביל להתערבויות מיותרות.⁸ מחקרים קודמים הראו כי הקריטריונים הנוכחיים עלולים להוביל לאבחנה בחסר של סוכרת⁹⁻¹⁴. כמו כן, מספר מחקרים התערבותיים הדגימו כי טיפול, אשר שם לו למטרה השגה של ערכי סוכר נמוכים יותר מהמקובל בהגדרות הסף כיום, מוביל לתוצאות פרינטליות טובות יותר¹⁵⁻¹⁶.

מסקנות מחקר HAPO

לא רק הסף לעצם האבחנה של סוכרת הוא שנוי במחלוקת, אלא גם אספקטים יסודיים נוספים בסוכרת הריונית נותרו ללא מענה, כגון האם נדרשות בדיקות סקר¹⁷, מהו העיתוי המיטבי ובאיזו שיטה יש לאבחן סוכרת הריונית¹⁸⁻²¹ ומהי אסטרטגיית הטיפול הטובה ביותר, בהיבטים של תועלת מול סיכון, לאם ולתינוק¹⁵⁻¹⁶. נכון להיום, לאחר חמש סדנאות בינלאומיות בנושא סוכרת הריונית, אין קונצנזוס ואין קווים מנחים המתווים את האבחנה והטיפול בסוכרת, בהתבסס על תוצאות אימהיות ומיילדותיות כתוצאות סופיות²².

כדי לענות על כמה משאלות היסוד הללו, בוצע מחקר ה-HAPO. מדובר במחקר אפידמיולוגי, פרוספקטיבי, תצפיתי, רב מרכזי וסמוי. המחקר נערך באוכלוסיה מגוונת מבחינה תרבותית ולאומית, במגוון מדינות שונות. המחקר תוכנן על מנת למצוא האם, ובמידה שקיימת, מהי הקורלציה בין סיבוכי הריון שונים לרמות הגלוקוז האימהיות, גם כאשר רמות הגלוקוז הן מתחת לסף האבחנה לסוכרת, על פי ההגדרות המקובלות כיום. תוצאות המחקר אמורות להוות את הבסיס הראייתי המוצק לקביעתם של קריטריונים אבחנתיים וטיפוליים, המבוססים על פרוגנוזה, אשר בבסיסה הקורלציה בין רמות הסוכר ולבין התוצאות הפרונטליות. השערת המחקר הייתה כי היפרגליקמיה הריונית, אפילו כאשר היא מתחת לערכי הסף המקובלים להגדרת סוכרת, תהיה בקורלציה לסיכון מוגבר לתחלואה אימהית, עוברית ונאונטלית²³.

הצוותים הרפואיים שהשתתפו במחקר, הגיעו מבין 15 מרכזים רפואיים מובילים בעולם, בתשע מדינות שונות, וביניהם שני מרכזים ישראליים – המרכז הרפואי ע"ש רבין והמרכז הרפואי סורוקה. גויסו למחקר נשים מתאימות, שהביעו הסכמה מדעת, בין השנים יולי 2000 לאפריל 2006. כל אישה המשתתפת במחקר, בגיל הריון הקרוב ככל הניתן ל-28 שבועות (ובטווח של שבועות 24-32), מילאה שאלון סטנדרטי כדי לענות על פרטים דמוגרפיים והיסטוריה רפואית, נבדקה למדידת משקל, גובה ולחץ דם. עם הגיוס למחקר, נלקחה בדיקת דם עבור רמות הגלוקוז בצום ואחריה בוצעה העמסת סוכר של 75 גרם, כאשר בדיקות דם לרמת גלוקוז נלקחו שעה ושעתיים לאחר העמסת הסוכר. בנוסף, דגימת סוכר אקראית נוספת נלקחה בשבוע 34-37 להריון, על מנת לזהות סוכרת הריונית שהחלה מאוחר בהריון. הצוות המטפל והנשים המשתתפות במחקר לא היו מודעים לתוצאות בדיקות הסוכר, אלא אם: ערכי הסוכר בצום היו

כססם כל קפלי העובר שהם מעל אחוזון 90 או אחוז שומן בגוף מעל 90 אחוז). קיים קשר מובהק סטטיסטית בין ערכי הגלוקוז, בכל שלבי העמסה הסוכר, לבין רמות C-Peptide בדם חבל הטבור ומסת השומן ביילוד. התבנית דומה לזו שנצפתה עבור הקשר בין ערכי הגלוקוז למשקל הלידה מעל אחוזון 90 והיתה נכונה גם עבור מסת הגוף נטולת השומן²⁵. התוצאות הללו מלמדות כי קיים קשר בין ערכי הסוכר האימהיים לבין מסת השומן ביילוד, שהמתווך ביניהם עשוי להיות אינסולין עוברי. תוצאות אלו למעשה מאשרות לראשונה את התיאוריה של Pederson²⁶, שהנחה כבר לפני כ-50 שנה. על פי התיאוריה הזו, גלוקוז אימהי, העובר דרך השליה, גורם להפרשת אינסולין עוברי, אשר פועל לגדילת העובר וצבירת שומן ביילוד²⁵. יחד עם זאת, ייתכן שקיימים בטווח עוד גורמים מלבד גלוקוז ואינסולין, אשר פועלים כמתווכים של קביעת משקל העובר ומסת השומן בטווח²⁷⁻²⁸.

לסיכום, מחקר ה-HAPO מדגים כי ערכי הסוכר בצום ולאחר העמסה סוכר של 75g נמצאים בקורלציה לתוצאות אימהיות, עובדות ואונטוליות בהריון וכי מדובר בקשר שהוא ביחס ישר. לערכי הסוכר יש קשר ברור לתוצאות ההריון, גם כאשר הערכים הם מתחת לסף הסוכרת המקובל כיום לאבחנת סוכרת הריונית. למעשה, אין ערך סף שהוא חד וברור, אלא מדובר ביחס ישר מתמשך בין ערכי הסוכר לתוצאות ההריון. התוצאות הללו מספקות כעת את התשתית הראייתית על מנת לפתח קווים מנחים אחידים ובינלאומיים לסיווג ואבחנה של סוכרת. על בסיס התוצאות הללו, נראה כי יש מקום להפחית את ערכי הסף המקובלים עבור אבחנת סוכרת כיום. לאור זאת, נדרשת עבודה בינלאומית של כלל החברות הקבוצות העוסקות באבחון סוכרת, ומיד עם סיומה יפורסמו קריטריונים חדשים לאבחנת סוכרת הריון אשר מתבססת על ערכים בצום ולאחר העמסה סוכר של 75 גרם לשם אבחנה של סוכרת הריונית.

ד"ר ערן הוד, פרופ' משה הוד, היחידה לרפואת האם והעובר, בית החולים לנשים על שם הלן שניידר, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה, הפקולטה לרפואה על שם סאקל, אוניברסיטת תל אביב.

מעל 105 מ"ג/ד"ל, ערכי הסוכר שעתיים לאחר העמסה היו מעל 200 מ"ג/ד"ל, ערכי הסוכר האקראי היו מעל 160 מ"ג/ד"ל או עם ערך סוכר כלשהו היה מתחת 45 מ"ג/ד"ל - בכל המקרים הללו נחשפו התוצאות בפני הרופא המטפל והובאו בחשבון בטיפול. רק נשים שתוצאותיהן נותרו סמויות ושלא עברו כל בדיקת סוכר מחוץ למסגרת המחקר נכללו בניתוח הנתונים הסופי. בדיקת דם מחבל הטבור נלקחה בעת הלידה על מנת למדוד את ערכי הסוכר ורמות של החומר C-Peptide (כמודד חליפי לרמות אינסולין בנסיוב). מעקב ההריון, אופן ומועד הלידה, כמו גם המעקב אחרי היילוד, נהלו בהתאם לנהלים המקובלים, בכל אחד מהמרכזים המשתתפים. מידע לגבי מהלך הלידה, משכב הלידה ומצב התינוק נאספו מהתיקים הרפואיים של כל יולדת. בפרק זמן של ארבעה-שישה שבועות לאחר הלידה, נשלח שאלון למשתתפות במחקר על מנת לקבל מידע המשכי לגבי האם התינוק²⁴.

סך הכל נאספו במחקר נתונים לגבי 23,316 נשים שהשלימו את כל פרוטוקול המחקר ושתוצאותיהן נותרו סמויות עד לסיומו. תוצאות המחקר מרגימות כי קיים קשר ישר בין רמות עולות של סוכר בצום, כעבור שעה ושעתיים לאחר העמסה סוכר של 75g לבין ארבעת התוצאות העיקריות שהוגדרו במחקר והם: משקל לידה מעל אחוזון 90, רמות C-Peptide בדם חבל הטבור מעל אחוזון 90, שיעורי ניתוחים קיסריים והיפוגליקמיה קלינית ביילוד. למרות שקיימת קורלציה מובהקת ומשמעותית עבור שני התוצאות האחרונות, הרי שהיא איננה חזקה כפי שיש עבור הקורלציה לשני התוצאות הראשונות. קיימת גם קורלציה חיובית בין רמות עולות של גלוקוז בדם לבין חמישה תוצאות משניים שהוגדרו במחקר והם: לידה מוקדמת, פרע כתפיים או טראומה בלידה, אשפוז היילוד ביחידה לטיפול נמרץ, צהבת ליילוד ורעלת הריון. תיקונים עבור פרמטרים מסוימים - המרכז המשתתף, אינדקס מסת גוף אימהית, לחץ דם, משקל, ולדות, מין העובר ושייכות אתנית - אמנם הפחיתו את עוצמת הקורלציה, אך הן נותרו מובהקים וברי תוקף גם לאחר התיקון²⁴.

ניתוח נתונים נוסף בדק גם את הנשאל של מסת רקמת השומן אצל היילוד. מתוך סך כל הנשים אשר השתתפו במחקר, רמות של C-Peptide היו קיימות עבור 19,885 ילודים ומדידה של קפלי עוד עבור 19,389 ילודים. באמצעות המדידות הללו נבדק הקשר בין ערכי הגלוקוז לבין מסת השומן אצל היילוד (אשר הוגדרה

..... {רשימה ביבליוגרפית}

National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:1039-1057.
Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21:Suppl 2:B161-B167.
O'sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes. 1964;13:278-85.
Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006
Jarrett RJ. Reflections on gestational diabetes mellitus. Lancet 1981;2:1220-1.
Hunter DJS, Keirse MJNC. Gestational diabetes. In: Chalmers I, Enkin M, Kierse M, eds. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford, England: Oxford University Press, 1989:403-10.
Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia: maternal characteristics and infant complications. Obstet Gynecol 1985;66:158-61.
Coustan DR. Management of gestational diabetes mellitus: a self-fulfilling prophecy? JAMA. 1996 Apr 17;275(15):1199-200.
Jensen DM, Damm P, Sorensen B, et al. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2001;185:413-9.
Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. Diabetes Care 2002;25:1619-24.
Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987;157:758-63.
Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadiq G, Yao JFF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995;172:607-14.
Sermer M, Naylor CD, Gare DJ et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1995;173:146-56.
Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. N Engl J Med. 1986 16;

315(16):989-992.
Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352: 2477-2486.
Landon MB, Thom E, Spong CY et al. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network randomized clinical trial in progress: standard therapy versus no therapy for mild gestational diabetes. Diabetes Care 2007;30:Suppl 2: S194-S199.
U.S. Preventive Services Task Force: Screening for gestational diabetes: Recommendations and rationale. Obstet Gynecol 2003;101:393-5.
National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28:1039-1057.
Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144:768-773.
Harlass FE, Brady K, Read JA. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:564-568.
Catalano PM, Avallone DA, Drago NM, Amini SB. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:874-881.
Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2007;30 Suppl 2:S251-60.
HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Intl J Gyn Obstet 2002;78:69-77.
HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358:1991-2002.
The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. Diabetes 2009; 58: 453-459.
Pedersen J. Diabetes and Pregnancy. Blood Sugar of Newborn Infants. Thesis. 1952:230.
DiCianni et al (12) reported that maternal triglyceride levels were also strongly correlated with fetal growth
Freinkel N: Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. Diabetes 29:1023-1035, 1980.

הגישה הטיפולית ליתר לחץ דם בהריון

יתר לחץ דם בהריון ופרה-אקלמפסיה כרוכים בתחלואה קרדיוסקולרית ולכן קיימת חשיבות רבה לגילויים המוקדם. על התסמינים, גורמי הסיכון, דרכי הטיפול ותקוות לעתיד

ד"ר סידני בן שטרית

יתר לחץ דם (140/90 מ"מ/כ"מ מעלה) מופיע אצל חמישה עד שמונה אחוזים מהנשים ההרות! ומהווה גורם סיכון מוגבר לבריאות העובר ולתחלואה קרדיוסקולרית באם. יש להבדיל בין מצב של יתר לחץ דם כרוני לפרה-אקלמפסיה (Pre-Eclampsia) שהיא תסמונת הריונית רב מערכתית שעלולה להוביל בסוף התהליך למצב חמור של אקלמפסיה (Eclampsia) עם פרכוסים מוחיים ותמותה גבוהה אצל האם.

יש מספר סוגים של יתר לחץ דם בהריון:

- יתר לחץ דם כרוני (Chronic Hypertension) – לחץ דם מעל 140/90 מ"מ/כ"מ הקיים לפני ההריון או מאובחן לפני שבוע 20 להריון.
- פרה-אקלמפסיה, אקלמפסיה (Pre-Eclampsia, Eclampsia) – לחץ דם מעל 140/90 מ"מ/כ"מ המופיע לאחר השבוע 20 להריון ומלווה בפרוטאינוריה (מעל 500 גרם ליממה), ונעלם ברוב המקרים בתוך 42 יום מהלידה. אקלמפסיה היא מצב של פרכוסים מוחיים באישה עם פרה-אקלמפסיה וללא סיבה אחרת למצב זה.
- פרה-אקלמפסיה המתווספת ליתר לחץ דם כרוני (Pre-Eclampsia Superimposed Upon Chronic Hypertension) – עלייה פתאומית של לחץ דם (מעל 140/90 מ"מ/כ"מ) באישה הסובלת מיתר לחץ דם כרוני ומאוזן מלווה בפרוטאינוריה (מעל 500 מ"ג/ליממה).
- יתר לחץ דם הריוני (Gestational Hypertension) – עליית לחץ דם (מעל 140/90 מ"מ/כ"מ) המופיע אחרי השבוע 20 להריון, ללא סימני פרה-אקלמפסיה במהלך סוף הריון ולאחר לידה.

פתופיזיולוגיה של פרה-אקלמפסיה (Pre-Eclampsia)

פרה-אקלמפסיה היא תסמונת רב מערכתית מסיבה לא ידועה המופיע אצל שלושה עד חמישה אחוזים מהנשים בהריון ומתאפיינת בעליית לחץ דם ובפרוטאינוריה לאחר שבוע 20 להריון¹. ב-0.05 אחוז מהמקרים מופיע סיכון דרמטי של אקלמפסיה המלווה בתמותה גבוה.

בבדיקה פתולוגית של שליות מנשים טוקסמיות ניתן לראות שינויים קלאסיים של טרשת עם אוטמים רבים, עורקים וארטריולות צרים ושקיעת פיברין. שינויים אלה מעידים על ירידה בזילוח לשליה. להתפתחות לא תקינה של השליה כתוצאה מאיסקמיה כרונית יש תפקיד מרכזי בפרה-אקלמפסיה, אולם הגורם הראשוני אינו ידוע עד כה².

בפרה-אקלמפסיה, התהליך של Pseudo-Vasculogenesis לא מתקיים. התאים הטרופובלסטיים (Trophoblasts) לא עוברים דיפרנציאציה (Differentiation) לפנוטיפ של תא אנדותרל (Endothelial Cell) כפי שקורה בהריון תקין. כתוצאה מכך, ה-Remodeling של העורקים הספירליים (Spiral) מתקיים באופן חלקי

בלבד ללא ואודילטציה מותאמת למצב של הריון³. שני גורמים פוטנציאליים הקשורים להתפתחות פרה-אקלמפסיה הם חוסר איזון של גורמים אנגיוגניים (VEGF / Angiogenic Factors) PIGF וה-sFlt1 (soluble Fms-like Tyrosine Kinase), כמו גם Autoantibody אנטיגן לסוג השני קולטן אנגיוטנסין 1 (AT1-AA)⁴⁻⁵.

VEGF הוא חלבון פרו-אנגיוגני (Pro-Angiogenic Factor) שיש לו תפקיד מרכזי בהתפתחות תקינה של פקעית הכליה (Glomerulus). חסר ב-VEGF-A אצל עכברים גורם ל-Glomerular Endotheliosis, שהיא פגיעה אופיינית כליתית בפרה-אקלמפסיה⁶. sFlt1 הוא החלק החופשי בדם של קולטן ממברנלי (Flt-1) ל-VEGF, השייך למשפחת Tyrosine Kinase Receptors.

sFlt-1 מעכב באופן סלקטיבי (Antagonist) את פעילות ה-VEGF וגם את זו של PIGF שהוא חלבון פרו-אנגיוגני נוסף הקיים בכמות רבה בהריון תקין. בפרה-אקלמפסיה קיימות רמות גבוהות של-sFlt1 הגורמות לעיכוב הפעילות הביולוגית של VEGF ושל PIGF⁴. נוסף על כך, VEGF מגביר את הייצור של NO Prostacyclins-1 ומהווה גורם חיוני לתהליך של Endothelial Cell Fenestration⁷.

לאחרונה נמצאה בשכיחות גבוהה מאוד נוכחות AT-AA בנשים הסובלות מרעלת הריון (קרוב ל-95 אחוז). נוסף על כך נמצאה קורלציה ברורה בין רמות ה-AT1-AA לדרגת חומרה של רעלת הריון⁸.

Endoglin הוא Co-Receptor של 1 & 3 TGFbeta המתבטא בצורה חזקה ב-Vascular Endothelial Cells וב-Syncytiotrophoblasts. הוא ידוע כחומר אנטי אנגיוגני (Antiangiogenic) המעכב התחברות של קפילרות בתנאי מעבדה (In vitro). יש לו תפקיד בויסות טונס של כלי דם דרך הפעלת האנזים האנדותרלי Nitric Oxide Synthase. בנוסף על כך, Endoglin מגביר את הביטוי של sFlt-1. חולדות בהריון המבטאות בצורה חזקה יחד Endoglin ו-sFlt-1 מפתחות תמונה דמוית פרה-אקלמפסיה עם הופעת פרוטאינוריה, יתר לחץ דם, סממנים של תסמונת HELLP ופיגור עוברי⁹.

דרגת חומרה של פרה-אקלמפסיה וגורמי סיכון

מקובל להבדיל בין צורה קלה לקשה של פרה-אקלמפסיה וחלוקה זו משפיע בפועל על מדיניות טיפולית. הסימנים המעידים על צורה קשה של פרה-אקלמפסיה:

- לחץ דם מעל 170/100 מ"מ/כ"מ.
- פרוטאינוריה מעל 5 גרם ליממה (או < 3+ ברגימת שתן).
- אולגוריה (מיעוט שתן מתחת ל-400 מ"ל ליום).
- הופעת תסמונת HELLP.
- בצקת ריאות.

- מעורבות של מערכת העצבים המרכזית (הפרעות ראייה ו/או שינוי במצב המנטלי).
- פיגור בהתפתחות עוברית.
- ירידה משמעותית בנפח מי שפיר (Oligohydramnios).

גורמי סיכון לפרה-אקלמפסיה:

גורמי סיכון הקשורים לאם: גיל מעל 40, השמנה ($BMI > 35$), פרה-אקלמפסיה בהריון קודם, סיפור משפחתי של פרה-אקלמפסיה, גילופר ומולטיפר, מחלות כרוניות - APLA, סוכרת, יתר לחץ דם כרוני, מחלת כליה, קרישיות יתר ומחלות אוטואימוניות¹⁰.

גורמי סיכון הקשורים להריון: הריון רב עוברי, Hydrops fetalis, מולדה בועית (Hydatiform mole).

גישה טיפולית

מניעת רעלת ההיון - התערבויות רבות הוצעו כדי למנוע הופעת פרה-אקלמפסיה אולם זוהו רק שתי התערבויות שהציגו אפקטים מינימליים.

מתן אספירין במינון נמוך (50-150 מ"ג ליום) עשוי להפחית את השכיחות לפרה-אקלמפסיה בעשרה אחוזים (RR:0.9, 95% CI: 0.84-0.97). לתוספת סידן יש השפעת קטנה באוכלוסיית עם צריכת סידן נמוכה (פחות מ-600 מ"ג ליום)¹².

טיפול - מטרת הטיפול היא לאפשר התפתחות תקינה של העובר עד הלידה בלי לסכן את האם, תוך מניעה של הופעת אקלמפסיה במקרים של פרה-אקלמפסיה. ברוב המקרים של גיל הריון מעל 35 שבועות וסימנים של פרה-אקלמפסיה קשה, הפתרון יהיה לידה.

בהופעת התסמונת לפני השבוע ה-35 להריון, ההחלטה תתקבל על ידי צוות רב תחומי לגופו של עניין.

בהופעה ראשונה של סימנים המחשידים לפרה-אקלמפסיה, רצוי לבצע הערכה ראשונית של האם ושל העובר במסגרת אשפוז, הכוללת:

1. המשך אשפוז במקרים של תסמונת קשה, יתר לחץ דם קשה או סימנים של התחלת לידה מוקדמת.
2. מעקב אמבולטורי ומנחה במקרים קלים או לחץ דם קל (מתחת 150/100 מ"מ/כ"), ללא תסמינים קליניים.

במקרים של לחץ דם מתחת 150/100 מ"מ/כ מלווה בסימנים קליניים, במצב של פרה-אקלמפסיה ובמקרים של לחץ דם מעל 150/100 מ"מ/כ, יש להתחיל בטיפול תרופתי. בעדיפות ראשונה Alphamethyldopa או Labetolol. עדיפות שנייה תיתן לחוסמי תעלות סידן מסוג דיהידרופירידינים (Nifedipine).

במקרים של יתר לחץ דם קשה (מעל 170/110 מ"מ/כ), יש לאשפוז את החולה ומטרת הטיפול סביב לידה היא לאזן לחץ דם סביב ערכים של 100-150/90-100 מ"מ/כ. מומלץ להשתמש ב-Hydralazine או ב-Labetolol במתן תוך ורידי

במקום ראשון. אפשרות נוספת היא שימוש ב חוסמי תעלות סידן מסוג דיהידרופירידינים (Nifedipine).

במצב של פרה-אקלמפסיה קשה, מניעת פרכוסים תושג על ידי מתן Magnesium Sulfate תוך ורידי.

תרופות אסורות - אין להשתמש בתרופות מסוג ACE-Inhibitors או ARBs במהלך ההריון עקב חשש מפגיעה כלייתית אצל העובר. יש להימנע ממתן משתנים מחשש לירידה בפרפוזיה לשליה.

טיפול עתידי

רעלת הריון כונתה המחלה של התיאורית, אבל ההתקדמות האחרונה בנוגע לפתוגנזה של ה-Phenotypes הקליניים עשויה להוביל לחיזוי, טיפול ומניעה טובה יותר. התגלית האחרונה של שני גורמים פוטנציאליים הקשורים להתפתחות פרה-אקלמפסיה יצרה תקוות טיפוליות חדשות. נתונים אחרונים מצביעים על כך שרמות של sFlt-1 הן גבוהות משמעותית בחולות עם רעלת הריון, וכיטי יתר נסינו של sFlt-1 גרם ליתר לחץ דם, לפרוטאינוריה ול-Endotheliosis Glomerular, סימני שאופייניים לפרה-אקלמפסיה⁴. על סמך תפישה זו, מתן כרוני של VEGF 121 אצל חולדות הרות עם רמות sFlt-1 גבוהות שחזר את ה-GFR ואת ה-Effective Renal Plasma Flow לרמות בהריון תקין ופתר את בעיית יתר לחץ דם¹³.

לאחרונה נמצאה בשכיחות גבוהה מאוד נוכחות AT-AA בנשים הסובלות מרעלת הריון (קרוב ל-95 אחוז). בנוסף נמצאה קורלציה ברורה בין רמות ה-AT1-AA לדרגת חומרה של רעלת הריון⁸. הורקה של IgG or affinity-AT1-AA-purified AA מנשים הסובלות מפרה-אקלמפסיה לתוך עכברים בהריון גרמה להופעת יתר לחץ דם, לפרוטאינוריה, Glomerular Endotheliosis, IUGR ולעלייה ברמת sFlt-1¹⁴. התחלה של תופעות אלו נמנעה על ידי מתן AT1R-Antagonist¹⁴.

לסיכום, יתר לחץ דם בהריון ופרה-אקלמפסיה כרוכים בתחלואה קרדיוסקולרית ולכן קיימת חשיבות רבה לגילויים המוקדם. פיתוח תרופות חדשניות למניעה ולטיפול בפרה-אקלמפסיה מהווה אתגר לקהילה הרפואית. הבנה טובה יותר של התפתחותה של יצור ה-AT1-AA ואישור בבני אדם של תפקיד הטיפול ב-VEGF עשויים להוביל לפריצת דרך טיפולית בשנים הקרובות.

ד"ר סידני בן שטרית (MD), המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, המרכז

הרפואי מאיר כפר סבא, מסונף לבית הספר לרפואה ע"ש סאקלר,

אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

... (רשימה ביבליוגרפית)

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1- S22.
2. Page E. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. Am J Obstet gynecol 1939; 37: 291-293.
3. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest 1997; 99: 2152-2164.
4. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Liberman TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1(sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003; 111: 649-658.
5. LaMarca BB, Wallukat G, Linas M, Herse F, Dechend R, Granger JP. Atoantibodies to the angiotensin type 1 receptor in response to placental ischemia and tumor necrosis factor alpha in pregnant rats. Hypertension 2008; 52: 1168-1172.
6. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13: 9-15.
7. He E, Venema VJ, GU X, Venema RC, Marrero MB, Caldwell RB. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. J Biol Chem 1999; 274: 25130-25135.
8. Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia. Hypertension 2010; 55: 386-393.

9. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdelah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D' Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 2006; 12: 642-649.
10. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330: 565-571.
11. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative group. Antiplatelets agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patients data. Lancet 2007; 369: 1791-1798.
12. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 639-649.
13. Gilbert JS, Verzwylt J, Colson D, Arany M, Karumanchi SA, Granger JP. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 infusion lowers blood pressure and improves renal function in rats with placental ischemia-induced hypertension. Hypertension 2010; 55: 380-385.
14. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, Hicks MJ, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce preeclampsia in pregnant mice. Nat Med 2008; 14: 855-862.

תרופות פסיכורופיות בהריון



על טיפול תרופתי נוגד דיכאון בהריון והדילמות המתעוררות סביב הסיכונים הקיימים בנטילת התרופה, בהחלפתה ובנושא ההנקה

ד"ר ציפי דולב

ג', בת 38, נשואה ואם לילד, עורכת דין, חיה בקנדה זה עשר שנים, מטופלת בוולבותרין 300 מ"ג בשנתיים האחרונות, בעקבות דיכאון לאחר לידה. לפני כשישה חודשים הגיעה ג' עם משפחתה לארץ ופנתה להתייעצות כשהיא בשבוע השישי להריון. לג' לא היו דילמות לגבי נטילת תרופה בהריון, היא חששה יותר מהדיכאון שזכור לה כחוויה קשה. וולבותרין היא תרופה הנמצאת בשימוש שכיח בארצות הברית ובקנדה ורמת הסיכון בנטילתה במהלך ההריון וזה לרמת הסיכון של שאר התרופות מקבוצת ה-SSRI/SNRI והיא אף נמצאת בקטגוריה B (רוב התרופות הן בקטגוריה C) בטבלת רמת דירוג הטרטוגניות לפי ה-FDA. מינון התרופה הורד ל-150 מ"ג בשליש הראשון להריון ובשליש השני (שבוע 14) הועלה שוב המינון ל-300 מ"ג. ג' חשה בטוב ודאגותיה במהלך ההריון לגבי התרופה היו סביב נושא ההנקה העתידי דווקא, כיוון שוולבותרין אינה מומלצת לשימוש בהנקה עקב הימצאות אחוז גבוה יחסית שלה ושל המטבוליטים שלה העוברים לחלב אם (שני אחוזים עד חמישה אחוזים). האפשרות של החלפת תרופה במהלך ההריון לתרופה שניתן לקחת במהלך הנקה אינה מומלצת גם היא, עקב סיכון להחמרה במצבה של ג' במהלך השינוי.

ג' מייצגת אישה הנוטלת טיפול תרופתי נוגד דיכאון בהריון ואת הדילמות המתעוררות סביב הסיכונים הקיימים הן בנטילת התרופה, הן בהחלפת התרופה והן בנושא ההנקה.

האישה ההרה הסובלת מדיכאון חשה לרוב גם בושה ואשמה ומתקשה לפנות לכן לקבלת עזרה. רוב הנשים לא זקוקות לטיפול תרופתי ולעתים קרובות תספיק עזרה סביבתית תומכת או פסיכותרפיה.

הדילמה אם ליטול תרופות נוגדות דיכאון במהלך ההריון היא גדולה, המידע הקיים בנושא הוא יחסית דל ואינו ברור דיו וגם הרופאים אינם תמיד אחידים בדעתם.

התרופות נגד דיכאון עוברות את השליה בתהליך של דיפוזיה ויכולות להשפיע על העובר באחת משלוש דרכים: השפעה על מבנה האיברים (בשליש הראשון להריון); השפעה התנהגותית לטווח ארוך; סימפטומים ביילוד (בלקחת התרופות על ידי האם סמוך ללידה).

תרופות נוגדות דיכאון מקבוצת SSR/SNRI בהריון

התרופות מקבוצת SSR/SNRI הופצו לראשונה לשוק האמריקאי ב-1988 ופרוואק היתה התרופה הראשונה מתוך קבוצה זו. בהמשך נוצרו תרופות אחרות - סיפרמיל, סרוקסט, סיפרלקס - ובהמשך גם קבוצות נוספות SNRI (ונלפקסין, סימבלטה) ותרופות חדשות כמו וולבותרין, רמרון, מקבוצות אחרות.

לפני שנת 2005 לא היתה עדות לכך שנוגדי הדיכאון מקבוצות אלו גרמו לעלייה במומים בעובר מעל לאחוז אחד עד שלושה אחוזים - סיכון נורמטיבי

למומים באוכלוסיה הכללית. בשנים 2005 ו-2006 חברת התרופות GSK פרסמה דו"ח ובו ממצאים לעליית מומים קרדיאליים בעוברים לאמהות שנטלו סרוקסט (Seroxate) בשליש הראשון להריון (100/2) ביחס ל-100/1). סוג הבעיה הקרדיאלית לא דווח ויכול להיות שמדובר בבעיה קלה שהסתדרה מעצמה. ב-2006 הוציאו ה-FDA וה-ACOG אזהרות ביחס לשימוש בתרופה בהריון. אזהרות אלו גרמו לבלבול רב ולמידע סותר בין אמצעי התקשורת הרבים וגם בין הרופאים, ביחס לשימוש בכלל בתרופות נוגדות דיכאון בהריון.

מחקר פרוספקטיבי שנעשה על ידי MOTHERRISK, לאחר פרסום ההודעות, על 1,100 נשים שנטלו סרוקסט בשליש הראשון להריון, לא גילה עלייה בשכיחות מומים קרדיאליים בשימוש בסרוקסט.

במחקר גדול אחר שבוצעו על ידי מרכז זה וכלל 928 נשים שנטלו תרופות נוגדות דיכאון שונות בשליש הראשון להריון, לא מצא עלייה בשכיחות מומים קרדיאליים או אחרים בנטילת תרופות נוגדות דיכאון. יחד עם זאת, אנו עדים בשנים האחרונות למידע ביחס לשימוש בתרופות מקבוצת SSRI ובעיקר לסרוקסט עם אזהרות לגבי עלייה בתופעות של יתר לחץ תוך ריאתי, מומים קרדיאליים ותופעות גמילה למיניהן. כאמור, האינפורמציה בנושא היא לא רבה ולעתים אף סותרת ומבלבלת והעיתונות האמריקאית, בעיקר עיתוני הנשים, עוסקת בכך רבות.

כאמור, תרופות נוגדות דיכאון הנמצאות כיום בשימוש הן לרוב מקבוצות SSR/SNRI ונמצאות בקטגוריה C בדירוג רמת הטרטוגניות לפי ה-FDA (טבלה מס' 1). רוב העבודות שפורסמו עסקו ב-Lustral ובפרוואק ולאחרונה מתרבות עבודות הנוגעות גם לתרופות סיפרמיל, סיפרלקס, וולבותרין, סימבלטה וולנפקסין.

טיפול בתרופה נוגדת דיכאון בהריון

העיקרון המנחה טיפול באישה הרה הנוטלת תרופה נוגדת דיכאון הוא להמשיך עם אותה תרופה ולא לשנות, גם אם אין מספיק דיווח על מידת בטיחותה, היות שהחלפת תרופה באחרת יכולה כשלעצמה לגרום להחמרה במצבה של האישה. במידה שהאישה מתכננת הריון וניתן לשקול החלפת תרופה, עדיף להחליף לתרופה שיש עליה יותר מידע.

ניתן להפחית את מינון התרופה בשליש הראשון להריון רק במידה שמצבה הקליני של האישה מאפשר זאת. המלצה נוספת, שקיבלה אישור ממחקרו האחרון של פרופ' אור-ני ב-2008, היא לבצע אקו-לב עוברי בחודש החמישי להריון.

שני אספקטים חשובים נוספים בטיפול באישה הנוטלת תרופות נוגדות דיכאון במהלך ההריון: 1. אופן קבלת ההחלטה על היחס בין סיכון לתועלת בטיפול בתרופות נוגדות דיכאון באישה ההרה. 2. מה אנחנו יודעים על התופעות הקליניות הצפויות לתינוק לאחר חשיפתו לתרופות נוגדות דיכאון ברחם.

סיכון-תועלת - אופן קבלת ההחלטות

האשה ובן זוגה אמורים לקבל יחד מידע ברור לגבי האבחנה, הסיכון לדיכאון נוסף בהריון (אם היו אפידוריות בעבר), הסיכון לחזרת דיכאון אם לא היה טיפול תרופתי ואפשרויות טיפוליות אחרות, לא-תרופתיות. אם האשה חוותה דכאונות בעבר, הסיכון לדיכאון חוזר ללא טיפול תרופתי הוא גבוה ומדובר על חזרה לרוב אחרי 21 שבועות, כאשר טיפול פסיכולוגי יכול לדחות את החזרה לאחר 54 שבועות.

נשים לא מודעות לעובדה שדיכאון לא מטופל בהריון משפיע לרעה על התפתחות העובר. סטס של האם בהריון קשור עם משקל לידה נמוך ועם בעיות בהתפתחות. עדיין רוב המידע קיים מבעלי חיים וידוע על הקשר בין סטס בהריון לבין הפלות, גודל עובר קטן, חוסר חמצן, משקל נמוך ולחץ דם נמוך ביילודים. במחקר על חולדות נמצא קשר בין סטס בהריון לבין הפרעות בהתפתחות וביכולת למידה בגורים.

חשובה גם מידת הרעילות של תרופות נוגדות דיכאון בהריון: אין עלייה במוות תוך רחמי לאור שימוש בתרופות נוגדות דיכאון, אין עלייה במומים מולדים ביחס לנשים שלא נוטלות תרופות ואין שינוי בהתפתחות ובמשקל התוך-רחמי.

התחום שעליו אין עדיין מספיק מידע הוא ההשפעות ארוכות הטווח על ההתפתחות העצבית של העובר וההשלכות על ההתנהגות.

לאחר שכל המידע נמסר לזוג, האשה ובן זוגה שוקלים את הנתונים באופן אינדיבידואלי. לדוגמה, יש נשים שאינן מוכנות לקחת שום סיכון הכרוך בהשפעת התרופה על התינוק ומוכנות לקחת סיכון לדיכאון לאורך ההריון, ולהפך. קבלת החלטה לגבי מה מסוכן יותר היא תהליך לא פשוט המורכב מנתונים אובייקטיביים וסובייקטיביים. בכל אופן, גם ההחלטה על אי נטילת תרופה וגם ההחלטה על נטילת תרופה נוגדת דיכאון בהריון אינן נטולות סיכונים.

תופעות קליניות ביילוד לאחר חשיפתו לתרופות נוגדות דיכאון ברחם

תופעות לוואי, הרעלה ואו גמילה בתינוקות הנולדים לאמהות שנטלו תרופות נוגדות דיכאון הן נושא מורכב שעדיין נלמד. במבוגרים הנוטלים תרופות נוגדות דיכאון, ידוע על שתי תופעות עיקריות אשר מהן ניתן להקיש לגבי תינוקות:

1. הרעלת סרטונין, המתאפיינת בשלושה אלמנטים עיקריים: תופעות מנטליות (אי שקט, בלבול, חרדה), תופעות אוטונומיות (שלשול, טקידרדיה, דיספנאה), תופעות נוירולוגיות (רעד, צמרמורת, נוקשות).

2. תופעות גמילה: לאחר הפסקה בנטילת התרופות, יופיעו תופעות לוואי בימים הראשונים ובממוצע יימשכו כעשרה ימים. מדובר לרוב בגמילה, הקאה, חרדה מוגברת, אי שקט, הפרעות שינה.

ואכן, בחלק מהתינוקות הנולדים לאמהות שנטלו תרופות נוגדות דיכאון ניתן לאבחן סימפטומים המתאימים להרעלה סרטונוגית או לתופעות גמילה.

עבודה שפורסמה ב-2008 ב-journal of clinical psychopharmacology מדווחת על אחוז גבוה יותר של סימפטומים הקשורים להרעלת סרטונין מאשר סימפטומים הקשורים לתופעות גמילה בתינוקות. היות שהמחקר נעשה בבית החולים, יכול להיות שתופעות גמילה הופיעו רק לאחר השחרור של התינוק לביתו.

תרופות אנטי פסיכוטיות והריון

נשים החולות בסכיזופרניה ונשים הסובלות ממחלה ביפולארית מטופלות בתרופות אנטי פסיכוטיות וזקוקות לטיפול באופן קבוע, היות שמדובר במחלות כרוניות.

בין אחוז אחד לשני אחוזים מהאוכלוסייה סובלים ממחלת הסכיזופרניה. רוב ההריונות של נשים הלוקות במחלה הם לא מתוכננים ואינם רצויים. הריונות אלה הם בסיכון גבוה בשל תזונה לקויה, שימוש באלכוהול ובסגריות ושימוש לא מבוקר בתרופות. בנשים עם סכיזופרניה היו יותר לידות מוקדמות, משקל ילוד נמוך ומרד אפר נמוך.

בין אחוז אחד לחמישה אחוזים מהאוכלוסייה סובלים ממחלה ביפולארית. גם בנשים הסובלות ממחלה זו נצפה שיעור גבוה של לידות מוקדמות

FDA Pregnancy Categories

טבלה 2

Category	Interpretation
A	Controlled studies show no risk : Adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate risk to the fetus.
B	No evidence of risk in humans: Either animal findings show risk, but human findings do not; or, if no adequate human studies have been done , animal findings are negative\$
C	Risk cannot be ruled out: Human studies are lacking , and animal studies are either positive for fetal risk or lacking as well. However, potential benefits may justify the potential risk.
D	Positive evidence of risk: Investigational or postmarketing data show risk to the fetus . Nevertheless, potential benefits may outweigh risks.
-	Contraindicated in pregnancy: Studies in animals or humans, or investigational or postmarketing reports, have shown fetal risk that clearly outweighs any possible benefit to the patient.

Physicians' Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics; 2001.

טבלה 3

Current Recommendations

- **Teratogenicity:**
 - Choice of antidepressant during pregnancy depends on many factors.
- **Neonatal Complications:**
 - No evidence that tapering antidepressants is safe, effective, or necessary.
- **Management in pregnancy:**
 - Use the lowest effective dose of medications and the fewest number of medications (as in non-pregnant patients).
 - Maintenance of euthymia is key

Moses-Kulko et al., 2005

טבלה 1. דירוג רמת הטרטוגניות בתרופות נוגדות דיכאון

Antidepressants and Teratogenicity

Tricyclics	>1200	Trazodone	58
Fluoxetine	>1600	Nefazodone	91
Citalopram	>1600	Bupropion	134
Paroxetine	> 800	Mirtazapine	50
Sertraline	>1200	MAOIs considered contraindicated based on animal data	
Venlafaxine	161		
Fluvoxamine	96		

1. Petrakis A, et al. JAMA. 1993;269:2246-2248.
2. Goldstein DJ. J Clin Psychopharmacol. 1995;15:417-420.
3. Chambers CD, et al. N Engl J Med. 1996;335:1010-1015.
4. McElhatton PR, et al. Reprod Toxicol. 1996;10:285-294.
5. Goldstein DJ, et al. Obstet Gynecol. 1997;89:713-718.
6. Ericson A, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1999;55:503-508.
7. Cohen LS, et al. Biol Psychiatry. 2000;48:996-1000.
8. Nulman I, et al. N Engl J Med. 1997;336:268-262.
9. Hendrick V, et al. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:812-815.
10. Alshuler LL, et al. Am J Psychiatry. 1996;153:592-596.
11. Hattang P, Spelman V. J Clin Psychopharmacol. 2005;25:56-75.

ומוות תוך רחמי, הקשורים במידה רבה לשימוש בתרופות שונות ולהזנה רפואית.

בשתי המחלות הכרוניות יש חשיבות רבה לשמירת מצב נפשי מאוזן במהלך ההריון, הן להריון עצמו והן לסיכון של תופעות פסיכיות לאחר לידה. המצב האידאלי בטיפול הוא לשמור על בריאותה של האם ולמנוע מהעובר תופעות טוקסיות. המידע הקיים מקורו אך ורק מאוסף של מקרים מרוחקים כיוון שלא ניתן, כמובן, לקיים מחקרים שבהם אישה הרה תתגרם לטיפול תרופה מסוימת.

ברור שממצאים אלה הם מוגבלים ולא מספקים.

העבודה הנוכחית שפורסמה ב-2009 (journal of psychiatric practice) נעשתה ב-hospital for sick children בקנדה, אחד המרכזים הגדולים בעולם המקבלים מידע לגבי שימוש בתרופות פסיכטרופיות בהריון ומידת הטרטוגניות שלהן. אתיחס למספר תרופות המוכרות בשימוש בארץ:

קבוצת התרופות האנטי פסיכיות השייכות לדור הראשון וקיימות כ-40 שנה, פועלות במנגנון חסימת רצפטורים ל-D2:

לדקסטי - מוכר גם בשימוש נגד הקאות. בקבוצה של 250 נשים שטופלו בגלל הקאות בהריון וטופלו בשליש הראשון להריון במינון נמוך, לא נצפתה עלייה במומים אצל תינוקות לאמהות שנטלו את התרופה בהריון. במינון גבוה יותר, בחולות פסיכיאטריות, כן נצפו תופעות גמילה בתינוקות.

הלידול - עבודה שנעשתה על 215 נשים שנטלו את התרופה בהריון לא מצאה עלייה במומים ביחס לקבוצת ביקורת. הלידול היא התרופה הנלמדת, הבטוחה ביותר והמומלצת לשימוש בהריון.

פרפן - עבודה אחרונה נעשתה על 63 נשים שנטלו את התרופה בשליש הראשון להריון ועל 166 נשים בשלב כלשהו בהריון. לא נמצאה עלייה באחוז המומים ביחס לקבוצת ביקורת.

קבוצת התרופות השייכות לדור השני שפותחו מאוחר יותר, במטרה להפחית את תופעות הלוואי שלהן ביחס לדור הראשון. תרופות אלו מאופיינות על ידי חסימה לא קבועה של D2 וכתוצאה מכך בפחות תופעות פרקסיטוניות ועליית פרולקטין. כתוצאה מכך, הן משמשות היום כבחירה ראשונה לטיפול בתופעות פסיכיות.

המידע על השימוש בתרופות אלו בהריון הוא לא רב. הדיווח האחרון של McKenna et al ב-journal of clin.psychiatry ב-2005, לא מצביע על שינוי במומים גדולים בעוברים בין קבוצת האמהות שנטלו תרופות לאלו שלא, אבל כן מצביע על משקל ילוד נמוך יותר ועל אחוז גבוה יותר של הפלות. נשים הנוטלות תרופות אנטי פסיכיות מהדור השני נוטות לעלות יותר במשקל בשליש הראשון להריון ונמצאות בסיכון גבוה יותר לפתח תסמונת מטבולית. תופעה זו שלעצמה מהווה גורם סיכון לאם ולעובר.

קלזופין - הראשונה מקבוצה זו שיצאה לשוק. לא נמצאו עד היום עדויות

למומים בתינוקות לאמהות שנטלו את התרופה. **ריספרידל -** מספר המקרים הידוע עד היום הוא קטן. מהידע המועט, לא ידוע על מומים.

זיפרקסה - גם במקרה זה מספר הדיווחים הוא לא רב וממה שידוע, לא נצפתה עלייה במומים.

תרופות מייצבות מצב רוח - ניתנות לנשים עם מחלה ביפולרית ולעתים לנשים עם דיכאון עמיד. בקבוצה זו נכללת התרופה הוותיקה ליתיום ותרופות אנטי אפילפטיות: טגרטול, למיקטל, חומצה ולפרואית, לרגקטיל. הסיכון לחזרת המחלה בהפסקת טיפול בנשים ביפולריות במיזבי מצב רוח הוא גדול, עד 85 אחוז בנשים שהפסיקו טיפול, לעומת 35 אחוז נשים שהמשיכו טיפול. כלומר, הסיכון טמון לאו דווקא בשימוש בתרופה כמו בסיכון לחזרת המחלה.

ליתיום הראה עלייה פי עשרה במומים קרדילים (epstein's anomaly). חומצה ולפרואית, לרגקטיל וטגרטול הראו שכיחות גבוהה של neural tube defects. הדיווחים עד עתה עודדו בעיקר את השימוש בלמיקטל כתרופה הפחות מסוכנת בהריון ואפשרות אחרת היא איזון על ידי תרופות אנטי פסיכיות. מאמר שהתפרסם ב-new England journal of medicine באפריל 2009 הראה קשר בין שימוש ב-valproic acid בהריון במינון שאינו גורם למומים מולדים בעובר, לבין הפרעות קוגניטיביות שנמדדו בגיל שלוש. לאור זאת, תרופה זו אינה מומלצת לנשים בהריון כקו ראשון.

לסיכום, חשוב לזכור כי הפסקת תרופות או מעבר לתרופות מהדור הראשון במהלך ההריון עלולים לגרום לתופעות גמילה ולתופעות פסיכיות המסכנות את האם והעובר.

תופעות קליניות שכיחות בתינוק שנחשף ברחם לתרופות אנטי פסיכיות הן בעיקר תופעות אקסטרופירמידליות (לחשיפה לדור הראשון). אין דיווחים על תופעות לאחר שימוש בדור השני.

לגבי תרופות נוגדות חרדה מקבוצת הבנוזיאופינים, הנטייה היא לחשוב שמדובר בתרופה "קלה". הממצאים מראים על פי שניים יותר בעיות של orofacial cleft, כך שבמקרה של חדרות עדיף לתת SSRI או טיפול התנהגותי קוגניטיבי.

אין ספק שנשים החולות במחלות כרוניות זקוקות לטיפול קבוע גם בהריון. חשוב להעלות את נושא הסיכון-תועלת בפני האישה וכן זוגה, וכשדנים במחלות כרוניות, האופציה להפסקת טיפול לא קיימת עקב הסבירות הרבה של חזרת המצב הפסיכיתי והחמרה במצבה של האם ובעקבות כך נזק לעובר.

ד"ר ציפי דולב, פסיכיאטרית, מומחית לבריאות האישה

..... {רשימה ביבליוגרפית}

1. Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes [published online ahead of print March 16, 2009]. Am J Psychiatry. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08081170
2. Gentile S, Bellantuono C. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of fetal major malformations: focus on paroxetine. J Clin Psychiatry. 2009;70(3):414-422
3. Ethical issues in perinatal mental health Miller LJ. Psychiatr Clin North Am. 2009 Jun;32(2):259-70.
4. Risk/Safety of psychotropic medication use during pregnancy Einarson A. Can J Clin Pharmacol. 2009 Winter;16(1):e58-65. Epub 2009 Jan 22. Review.
5. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. Am J Psychiatry. 2008;165(6):749-752. Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM: Selective

- reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn; reply of Chambers C, Hernandez-Diaz S, Mitchell AA (letter). N Engl J Med 2006; 354:2188-2190
7. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. Med J Aust. 2007;187:361-365.
8. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation, eighth edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2008.
9. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: A multicenter, prospective, controlled study. J Clin Psychiatry 2005;66:
10. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:193-8.

חשיפה לקרינה בהריון

השפעתם של צילומים אבחנתיים ומיפויים שונים באם על העובר וחשוב מנות קרינה למניעת מומים ביילוד

פרופ' מיכאל קופרמאן, ד"ר דן שיפטר

חשיפה לקרינה, מודעת או לא מודעת, בעת הריון ידועה כגורמת לחץ 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). כיון 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 מיליסיוורט, 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 לסיבוכים אלה. הקבוצה הגדולה ביותר עם סיבוכים אלה הייתה זו כאשר בזמן החשיפה הייתה האישה כ-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 אוכחתי גם קטרקט, מיקרופתלמיה 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 במנות קרינה 0.1 סיוורט הוא ארבעה אחוזים, והוא עולה ל-60 אחוז עם קרינה של 1.5 סיוורט. אך כפי שמופיע בטבלה לעיל, המנות האלו גבוהות פי עשרה עד מאה מהמנות המתקבלות מצילומים אבחנתיים.

התמותה 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 וזל הכלל של הכל או כלום. כלומר, אם העובר אינו מת, הוא צפוי להיות בריא. בתקופת יצירת האיברים, הקרינה עלולה, כאמור, לגרום למומי מערכת העצבים ולפיגור בצמיחה. בתקופה העוברית, הקרינה עלולה לגרום לפיגור שכלי ולהשפעות על מערכת העצבים המרכזית.

מגבלות מנת קרינה

היחספות 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 הפריה. על פי ה-NCRP (US National Council on Radiation Protection), הסיכון לעובר גדל ברמות חשיפה של יותר מ-150mSv.

הסיכון להפלה או לפגיעה בעובר כתוצאה מחשיפה למנות פחותות מ-50mSv 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 50mSv. רמות חשיפה מחלק גדול מבדיקות ההדמיה מפורטות בטבלה מס' 1. ההערכה הכללית היא שכ-85 אחוז מהחשיפה הכוללת של האוכלוסייה לקרינה במהלך החיים נובעים מקרינת רקע ורק כ-15 אחוז מהקרינה שהיא "מעשי ידי אדם" (הרוב

המכריע, כ-97 אחוז מבדיקות CT).
קרנה 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 בסדרי גודל מאשר הקרינה הישירה). כיוון שמנת הקרינה היא ביחס הפוך לריבוע המרחק ממקור הקרינה, הרחקה קטנה 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 מורכבות של CT יכולות להגיע למנת קרינה משמעותית לעובר (מעל 50 מיליסיורט). גם הקרינה בטובה רב של אלה הטסים הרבה היא זניחה.

עוד את רואים כי הצילומים האבחנתיים הרגילים כרוכים במנות קטנות מאוד של קרינה. לדוגמה, צילום חזה המבוצע מקדימה ומהצד - הצילום השכיח ביותר בהריון - כרוך במנת קרינה של 0.1 מיליסיורט בלבד, כמעט מאית מהמנה המקסימלית המותרת בהריון. צילום בטן כרוך במנת קרינה של 2 מיליסיורט. פלוגרפיה תוך ורידית כרוכה בקרינה שעלולה לעבור 10 מיליסיורט ולכן מומלץ לעשות בהריון צילום בודד לאחר הזרקת חומר הנגד (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 קסטן. חשיפתו של העובר בשניהם היא זניחה.

CT ראש הוא ה-CT השכיח ביותר בהריון, בנשים עם רעלת היריון, חשד לדמם מוחי וכדומה. הקרינה המגיעה לעובר היא נמוכה ביותר.

CT בטן המבוצע לעיתים לאבחנה של דלקת התוספתן אינו מקובל בדרך כלל בנשים

הרות אך אם הוא מבוצע, מנת הקרינה הממוצעת לעובר היא כ-25 מיליסיורט ואילו לנפגעי טראומה - 25-32 מיליסיורט. למרות שמנת אלו גבוהות יחסית, הן אינן פוגעות בעובר ואינן מצדיקות הפסקת ההריון.

מיפויים שונים על ידי חומרים רדיואקטיביים משחררים רמות קרינה שונות. לדוגמה, במיפוי מוח בטרומסטור הראשון, הכמות שתגיע לעובר (רחם) היא 8.8 מיליסיורט ובמיפוי עצם בטרומסטור הראשון עם טכניקות, מנת הקרינה היא 4.6 מיליסיורט. 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 סיורט לבלוטה ולהרס הבלוטה.

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, עליה 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 תמונה מטרסן של 1:1,700 לכל חשיפה של 10 מיליסיורט. 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 בטרומסטור הראשון.

בחשיפה ליותר מ-150 מיליסיורט בטרומסטור השני והשלישי, או ליותר מ-50 בטרומסטור 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.

לסיכום, 1. חשיפה לקרינה בצילומים אבחנתיים אינה גורמת נזק לעובר. קרינה של פחות מ-50 מיליסיורט 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 נעשו 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 בטרומסטור ראשון אך אין כל בעיה בשימוש בו בטרומסטור שני או שלישי.

פרופ' מיכאל קופרמניץ, מנהל היחידה להריון בסיכון גבוה,

בית החולים לילודות ע"ש ליס

ד"ר דן שיפטן, מנהל שירותי הקרינה, מכון הקרינה, המרכז הרפואי תל אביב

..... (רשימה ביבליוגרפית)

National Council on Radiation protection and Measurements (NCRP) - Report No. 054 - Medical Radiation Exposure of Pregnant and Potentially Pregnant Women.
National Regulatory Commission (NRC), 1999 - Biological Effects of Radiation.
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.
Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. Br J Radiol. 1999 Aug;72(860):773-80. PMID: 10624343

פיגור בצמיחה התוך רחמית (IUGR) - גישה אבחנתית וטיפולית

IUGR משנית לאי ספיקה שליתית היא סיבה מרכזית לתמותה ולתחלואה פרינטלית. אין בדיקה בודדת שעל פיה ניתן לקבוע את מועד היילוד האופטימלי של עוברים אלה וגם ניהול ההריונות, בעיקר בתקופת הפגות הקיצונית, הוא מורכב, בין היתר כי אין מחקרים אקראיים התערבותיים המאפשרים לקבוע קווים מנחים ברורים

ד"ר יואב ינון, פרופ' איל סיון

בין עוברים עם אברציה כרומוזומלית לעוברים תקינים. בהקשר זה חשוב לציין כי עוברים טריפלואידים הם באופן טיפוסי א-סימטריים והפרונטציה במקרים אלה יכולה להיות דומה ל-IUGR על רקע שליתית. לכן, יחס היקף ראש/היקף בטן אינו מדד שמסייע בהחלטה אם לבצע דיקור מי שפיר. באופן כללי ניתן לומר שכאשר יש תמונה ברורה של IUGR על רקע שליתית, אין הכרח לבצע דיקור מי שפיר, בעוד שכאשר יש ממצאים כמו ריבוי מים או העדר הפרעות בדופלר, או כאשר העובר מתחת לאחוזון 3, יש לשקול בחיוב דיקור מי שפיר. המאפיינים הסונוגרפים המאפיינים IUGR על רקע שליתית מופיעים בטבלה 1. שילוב של ממצאים אלה צריך להעלות חשד ל-IUGR על רקע שליתית. היקף בטן מתחת לאחוזון 5 מנבא IUGR שליתית עם רגישות של 98 אחוז אך ערך מנבא חיובי (positive predictive value-PPV) של 37 אחוז בלבד. כאשר מוסיפים למדדי הביטחון הפרעה בוריומטר בעורך הטבורי, ה-PPV עולה ל-80-60 אחוז (גוף מס' 1 מסכם את הגישה לאבחון של עובר עם IUGR).

ניטור של עובר עם IUGR

הניהול של הריון עם IUGR על רקע שליתית תלוי בגיל ההריון ובחומרת המחלה השלייתית. הניטור העוברי של הריון עם IUGR מבוסס על מוניטור של הדופק העוברי (NST), מוניטור עוברי ממוחשב (computerized cardiotocography), פרופיל ביופיזיקלי ובריקות דופלר של המערכת העורקית והוורידית של העובר. כל אחד מאמצעי הניטור הללו מעריך באופן עצמאי תגובות קרדיוסקולריות והתנהגותיות של העובר להיפוקסמיה. השימוש בכל אחד מאמצעי ניטור אלה באופן מבודד הוא בעל ערך מוגבל, אך השילוב של כולם מאפשר הערכה טובה יותר של העובר ה-IUGR ומאפשר לקבל החלטה מושכלת לגבי המועד האופטימלי ליילוד. המטרה היא לנסות לאתר התקדמות מהיפוקסמיה לחמצת עוברית, היות שחמצת עוברית מנבאת תמותה ותחלואה אחרי לידה.

הערכת הדופק העוברי - המרכיבים של הדופק העוברי כפי שהם באים לידי ביטוי ב-NST מושפעים מפקטורים רבים, כולל הבשלות של המערכת העצבים המרכזית של העובר, גיל ההריון, כמות מי שפיר, סטטוס אימהי ותרופות. בנוסף, יש שונות רבה בין רופאים בצורה שבה הם מפרשים את המוניטור, גם כאשר משתמשים בקווים מנחים ברורים. ניטור ריאקטיבי תקין מעיד על העדר היפוקסמיה, בעוד שניטור לא ריאקטיבי הוא ממצא לא ספציפי במיוחד במצבים של IUGR, כאשר יש עיכוב בבשלות מערכת העצבים. כתוצאה מכך, ב-60 אחוז מהעוברים עם IUGR לפני שבוע 32, הניטור העוברי אינו ריאקטיבי. פיתוח של מערכת ממוחשבת שמנתחת את הניטור של הדופק העוברי (cCTG)

פיגור בצמיחה התוך רחמית (IUGR) הוא כשל בהשגת פוטנציאל הגדילה התוך רחמית. האיגוד האמריקאי לגינקולוגיה ומיילדות (ACOG) הגדיר IUGR כעובר עם הערכת משקל של מתחת לאחוזון 10 לגיל הריון, היות שהתמותה והתחלואה הפרינטלית עולות כאשר משקל הלידה הוא מתחת לאחוזון זה. התמותה הפרינטלית עולה פי שמונה כאשר משקל הלידה מתחת לאחוזון 10 ופי 20 כאשר המשקל מתחת לאחוזון 3. בנוסף לכך, ההשלכות של IUGR לא מסתיימות בלידה או בילדות ועולות להתבטא גם בחיים הבוגרים. Barker ושות' תיארו קשר בין משקל לידה מתחת לאחוזון 10 והתפתחות מאוחרת יותר בחיים של יתר לחץ דם, היפרליפידמיה, מחלת לב קורונרית וסוכרת. קרוב ל-10,000 מאמרים בנושא של IUGR פורסמו בספרות הרפואית אך למרות מספר רב של מאמרים, יש בלבול וחוסר אחידות בכל מה שקשור להגדרה ולניהול של הריונות עם IUGR. רבים מהמאמרים בנושא לא הבדילו בין עוברים קטנים "נורמלים" (constitutional small) שלרוב הם בעלי פרונטציה מצוינת (עבורם משתמשים במונח small for gestational age - SGA) לבין עוברים שקטנים באופן פתולוגי (IUGR), מה שמקשה עוד יותר להסיק מסקנות מהספרות הרפואית.

אבחון מדויק, ניטור נכון והחלטה מושכלת לגבי מועד יילוד של העובר ה-IUGR עשויים לשפר את תוצאות בהריונות אלו.

אבחון והערכה

האבחנה המבדלת של IUGR כוללת אי ספיקה שליתית, הפרעה כרומוזומלית, סינדרום גנטי, זיהום וירלי או עובר קטן ללא פתולוגיה (constitutionally small fetus). לנוכח אבחנה מבדלת זו, ההערכה הראשונית של העובר ה-IUGR צריכה לכלול סקירת מערכות מדוקדקת, ביומטריה עוברית, הערכה של כמות המים ובריקות דופלר. כאשר IUGR הוא על רקע שליתית, היקף הבטן הוא בדרך כלל המדד הראשון שיבטא פער בגדילה. ממצאים של מיעוט מי שפיר והפרעות בדופלר גם כן מכונים לאי ספיקה שליתית כגורם ל-IUGR. לעומת זאת, ממצא של ריבוי מים בנוכחות עובר קטן יכול להעיד על הפרעה כרומוזומלית או על זיהום עוברי.

אחת השאלות החשובות שעולות כחלק מההערכה של עובר עם IUGR היא באילו מקרים יש צורך להמליץ על ביצוע דיקור מי שפיר? בעבודה של Snijders ושות' על 458 עוברים עם IUGR, שיעור האברציות הכרומוזומליות בעוברים שה-IUGR היה מבודד ללא אנמליות נוספות היה שני אחוזים. שיעור האברציות הכרומוזומליות עלה אם היו מומים נוספים, ריבוי מים והעדר עדות להפרעה בוריומטר. נוכחות של עובר סימטרי או א-סימטרי לא סייעה להבדיל

נועד לפצות על חוסר האחידות בפירוש של ה-cCTG. NST מאפשר אינטרפרטציה אוניברסיטית של הדופק העוברי והערכה מדויקת של הוריאביליות לטווח קצר (STV). ירידה בוריאביליות לטווח קצר מתחת ל-3.5 מילי-שניות נחשבת למוד שמנבא חמצת בעובר שהוא IUGR. בהקשר זה חשוב לציין שה-FDA טרם אישר את השימוש ב-cCTG לשימוש קליני בהריונות מתחת לשבוע 32.

מדדים ביופיזיקליים – הפרמטרים הביופיזיקליים של טונוס, תנועות גוף ותנועות נשימה מושפעים גם כן מהתפתחות מערכת העצבים המרכזית, פקטורים אימהיים ורמת החמצון. בהיפוקסמיה מתקדמת, המדר הראשון שייעלם יהיה תנועות נשימה, אך זה יכל להופיע על פני טווח רחב של PH. בהמשך ייעלמו תנועות גוף וטונוס ובאופן טיפוסי הם ייעלמו בערכי PH של 7.1, ועל כן העדר תנועות גוף וטונוס מנבא היטב חמצת עוברית.

דופלר – עלייה בתנגודת בזרימה בעורקי הרחם (Mean pulsatility index > 1.45) והופעת notching שבוע 18-22 מעידות על הפרעה בחיריה של הטרופובלסט לעורקים הספירליים ומנבאות התפתחות של סיכונים שלייתיים בהמשך ההריון כגון רעלת הריון, IUGR ומות עובר תוך רחמי.

במודר בעוברי יש ירידה בזרימה הדיאטולית בעורק הטבורי ועליה בתנגודת לזרימה כאשר 30 אחוז מכלי הדם של הוילי השלייתיים הם אבנורמלים. הידרדרות למצב של העדר גל דיאטולי (AEDV) או היפוך גל דיאטולי (REDV) בעורק הטבורי מתרחשת כאשר 60-70 אחוז מכלי הדם השלייתיים נזוקים.

את התנגודת בזרימה בעורק הטבורי יש לתאר במודר שנקרא PI (Pulsatility Index), שנוסחתו: זרימה סיסטולית פחות זרימה דיאטולית חלקי הממוצע – ככל שהתנגודת עולה, ה-PI עולה.

מטה-אנליזה של מספר עבודות רנדומליות מבוקרות הראתה שהשימוש בדופלר של עורק טבורי יכול לשפר את התוצאות הפרינטליות בהריונות בסיכון גבוה. ההערכה של הסיקולציה המוחית, ובמיוחד של ה-MCA (middle cerebral artery), מאפשרת לקבוע אם קיימת חלוקה מחדש (רה-דיסטריבוציה) של זרימת דם לכיוון המוח, שמתרחשת בתגובה להיפוקסיה העוברית. ערכי PI נמוכים מתחת לשתי סטיות תקן לגיל הריון מעידים על חודילטציה ועל ירידה בתנגודת לזרימה המוחית. את הזרימה המוחית המוגברת בתגובה לאי ספיקה שלייתית ניתן גם לבטא על ידי מודר שנקרא Doppler ratio - CPR cerebroplacental, שהוא היחס בין PI ב-MCA ל-PI בעורק הטבורי ולמעשה משקף רה-דיסטריבוציה של הזרימה המוחית. מדר זה מושפע גם מעלייה בתנגודת לזרימה השלייתית וגם מירידה בתנגודת לזרימה המוחית.

טבלה 1. ממצאים סטטיסטיים ב-IUGR על רקע שליית

הערכת משקל מתחת לאחוזון 10
היקף בטן מתחת לאחוזון 5
עלייה בתנגודת בעורקי הרחם (PI ממוצע מעל 1.45) ± NOTCHING
עלייה ב-PI בעורק הטבורי
ירידה ב-PI ב-MCA
ירידה ב-cerebroplacental Doppler ratio
מיעוט מי שפיר

טבלה 2. סימנים להחמרה באי ספיקה שלייתית

העדר/היפוך גל דיאטולי בעורק טבורי
עלייה ב-PSV ב-MCA
העדר/היפוך גל a בדוקטוס ונוזוס
פולסציות בווריד הטבורי
מיעוט מי שפיר
פרופיל ביופיזיקלי אבנורמלי
ירידה ב-STV ב-cCTG
האטות מאוחרות בניטור העוברי

ה-CPR בדרך כלל יורד אחרי שמופיעה עלייה ב-PI של העורק הטבורי ולפני שמופיעה ירידה ב-PI של ה-MCA והעדר גל דיאטולי (AEDV) בעורק הטבורי. לאחרונה Mari ושות' הראו שהזרימה הסיסטולית המקסימלית ב-MCA (MCA-PSV) עולה בעוברים שהם IUGR ומנבאת תמותה פרינטלית באופן מדויק יותר מ-MCA-PI. בשלב ראשון יש ירידה ב-MCA-PI וכאשר חלה החמרה במצב העוברי, יש עלייה ב-MCA-PSV. ממש לפני הדה-קומפנסציה העוברית, יש עלייה ב-MCA-PI וירידה ב-MCA-PSV. העלייה ב-MCA-PSV ב-IUGR איננה משנית לאנמיה אלא כתוצאה מאוטורגולציה מוחית משנית להיפוקסמיה והיפרקפניה עוברית.

השינויים המוקדמים שמופיעים כתוצאה מאי ספיקה שלייתית כוללים עלייה בתנגודת בעורק הטבורי (עלייה ב-PI) ו-Brain sparing (עלייה ב-CPR), ירידה ב-PI של ה-MCA. השינויים המאוחרים כוללים העדר/היפוך גל דיאטולי בעורק הטבורי והפרעות בזרימות הוורידיות שמבטאות הפרעה בתפקוד הלבבי. הפרעות בזרימות הוורידיות כוללות ירידה בזרימה בדוקטוס ונוזוס כגון הסיסטולה של העלייה (גל a), עד כדי העדר גל a או היפוך גל a ובהמשך הופעת פולסציות בזרימות של הווריד הטבורי.

כאשר ההפרעות בזרימה כוללות עלייה בתנגודת בעורק הטבורי ו-Brain Sparing עם זרימות תקינות בדוקטוס, עדיין אין הופעה של חמצת עוברית. הופעה של הפרעה בזרימות הוורידיות מנבאת חמצת עוברית ברגישות וסגוליות של 70-90 אחוז. ירידה ב-Brain sparing, CPR והעדר גל דיאטולי בעורק טבורי מעידים על עלייה בסיכון להיפוקסמיה ללא חמצת, כל עוד מודי הדופלר הוורידיים תקינים. הפרעה במודי הדופלר הוורידיים מעלה את הסיכון לחמצת.

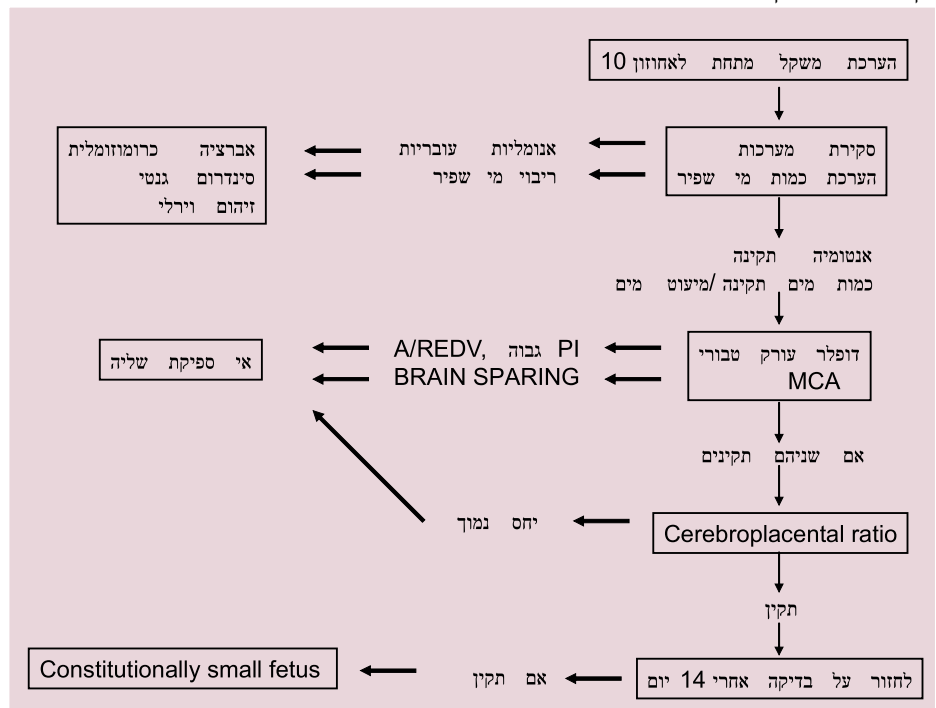
ניטור משולב – הניטור של עובר ה-IUGR מבוסס על שילוב של הערכת זרימות דופלר במערכת העורקית והוורידית, פרופיל ביופיזיקלי ומוניטור עוברי (NST) (הסימנים שמעידים על החמרה במחלה השלייתית מפורטים בטבלה מס' 2).

ההידרדרות העוברית מתרחשת בדרך כלל בסדר קבוע שקשור לגיל ההריון ולדרגת ההיפוקסמיה. אם הדופק העוברי היה ריאקטיבי, או בשלב ראשון הניטור ייעשה לא ריאקטיבי. בשלב הבא, תנועות נשימה נעלמות ואחר כך יש היעלמות של תנועות גוף וטונוס. שינויים אלה, בדרך כלל, מלווים בירידה הדרגתית בכמות של מי השפיר. ממצא נוסף שמופיע בשלב מאוחר הוא הופעה של האטות מאוחרות בדופק העוברי.

בעובר ה-IUGR לפני שבוע 30-32, הפרעות בדופלר מקדימות את ההידרדרות במודים הביופיזיקליים. בעבודה של Hecher ושות' שכללה 93 מקרים של IUGR, כמות המים וה-PI בעורק הטבורי היו המדדים הראשונים שנעשו לא תקינים. אחר כך הופיעה ירידה בוריאביליות לטווח קצר (STV) של הדופק העוברי על פי cCTG וב-MCA-PI ובסוף הופיעו הפרעות בזרימה בדוקטוס ונוזוס. בעוברים שנולדו לפני שבוע 32, התמותה הפרינטלית היתה גבוהה יותר אם היתה הפרעה גם ב-STV וגם בזרימות בדוקטוס.

Baschat ושות' עקבו בעזרת הערכות חוזרות של דופלר ופרופיל ביופיזיקלי אחרי 236 עוברים עם IUGR עם תנגודת מוגברת בעורק הטבורי, כאשר 44 מהם יולדו עקב פרופיל ביופיזיקלי לא תקין. רוב המקרים חלה קודם החמרה בזרימות בעורק הטבורי ובהמשך בדוקטוס ונוזוס בממוצע של ארבעה ימים לפני שחלה הפרעה בפרופיל ביופיזיקלי. שניים-שלושה ימים לפני הלידה היתה ירידה בתנועות נשימה וביום הלידה היתה ירידה בתנועות גוף וטונוס. מסקנת המחברים היתה שברוב מקרי ה-IUGR יש תבנית קבועה של ההידרדרות כאשר קודם יש החמרה בזרימות העורקיות והוורידיות ובהמשך מופיעה הפרעה בפרופיל הביופיזיקלי.

בהופעה של העדר/היפוך גל דיאטולי בעורק הטבורי, יש להתמקד בזרימות בדוקטוס כדי להעריך קצב החמרת המחלה. כשיש הפרעה בזרימות בדוקטוס עד כדי העדר או היפוך גל a, ההחמרה בפרופיל הביופיזיקלי של העובר עולה להופיע בתוך 24 שעות.



ב-IUGR שמופיע מוקדם (לפני שבוע 34), הפרעות ברופלר של העורקים הטבוריים הן שכיחות. ב-IUGR שמתמקן בסמוך למועד (late IUGR), בדרך כלל הזרימות בעורק הטבורי תקינות והעדות היחידה לאי ספיקה שלילית בעובריים אלה תהיה ירידה בתנגדות בורימות ב-MCA. במקרים של late IUGR רה-דיסטרבוציה יכלה לקרות בנכחות זרימות תקינות בעורק טבורי ושכיחה יותר כאשר העובר הוא א-סימטרי עם יחס היקף ראש/היקף בטן גבוה. השוואה של late IUGR עם ירידה ב-MCA-PI לכאלה ללא הפרעה ב-MCA העלתה שהרינונות אלה מסתיימים מוקדם יותר (36.4 לעומת 38.8) ושיעור הניתוחים הקיסריים אצלם גבוה יותר. לכן, ב-IUGR, גם כאשר הדופלר של העורקים טבוריים תקין, חשוב לבדוק את הזרימות ב-MCA ולראות אם יש עדות ל-Brain sparing.

מתי לילד

ההחלטה על מועד היילוד תלויה מצד אחד בסיכון העוברי התוך רחמי לעומת הסיכון הנאותלי שנובע מסיכויי הפגות. ב-IUGR במועד הסיכון הנאותלי הוא נמוך ביותר ועל כן הסף ליילוד צריך להיות נמוך בעובריים אלה. לא קיימים מחקרים פרוספקטיביים רנדומליים שבהם את השאלה של מועד יילוד ב-IUGR במועד. עם זאת, כשל הסיכון לתמותה תוך רחמית, רב המומחים מסכימים שב-IUGR בסמוך למועד יש ליילד סביב שבוע 37. קריטריונים ליילוד במקרים אלה יכללו עדות לבשלות ריאתית, העדר גרילה של העובר, מיעוט מי שפיר, פרופיל ביופיזיקלי לא תקין והעדר גל דיאסטולי בעורק טבורי.

ההחלטה על יילוד היא יותר מורכבת כאשר מדובר ב-IUGR שמופיע מוקדם, לפני שבוע 34. במקרים אלה, מצד אחד תיתכן הידרדרות מהירה, ומאידך קיימים סיכויי הפגות שהינם גבוהים יותר בפגים שפיתחו IUGR בהשוואה לפגים שהם במשקל תקין לגיל הריון. לעובריים שהם IUGR לפני שבוע 26 ומתחת למשקל של 600 גרם, שיעורי הישרדות קטנים מ-50 אחוז. ככלל אצבע, עד שבוע 29, כל יום נוסף ברחם משפר את שיעורי ההישרדות בשני אחוזים.

מעקב ארוך טווח הראה עלייה בשיעור התחלואה הנירולוגית משנית לפגות כאשר מיילדים עוברים אלה מוקדם מדי. לרוע המזל, אין עבודות אקראיות התערבותיות וכנראה שגם לא יהיו כאלו שקובעות באופן ברור מהם הקריטריונים להתערבות באותם עוברים עם IUGR מוקדם.

ה-GRIT STUDY היה מחקר פרוספקטיבי אקראי שכלל מעל 500 הריונות עם IUGR שבהם היתה לרופא המטפל התלבטות האם ליילד מיד או להמתין. הנשים חולקו אקראית ללידה מיידית לעומת דחיית הלידה עד שהרופא המטפל חשב שצריך ליילד. לא נמצאו הבדלים בין הקבוצות מבחינת תוצאות בטווח המידי (תמותה פרינטלית), אם כי יילוד מידי היה קשור יותר בתמותה נאותלית בעוד שדחיית הלידה עלתה בשיעור גבוה יותר של תמותה תוך רחמית. מעקב התפתחותי בגיל שנתיים אחרי הילדים ממחקר זה העלה ששיעור הילדים עם מוגבלות בעקבות יילוד בשבועות 24-30 היה גבוה יותר בקרב הקבוצה של היילוד המידי בהשוואה לקבוצה של היילוד המאוחר. המסקנה ממחקרים אלה היתה שהארכה בטוחה של הריונות עם IUGR מוקדם עשויה להקטין את שיעור התמותה והתחלואה הפרינטלית. חשוב לציין שבמחקר זה, בחלק גדול

טבלה 3. הצעה לפרוטוקול לניהול הריונות עם IUGR באשפוז

תיאור ההפרעה בזופלר	NST	BPP	Doppler	יילוד
עורק טבורי PI > 3 SD	2 ביום	3 בשבוע	עורקיים 2 בשבוע	שבוע 37 אם יש עדות ל-Brain MCA-1 sparing
עורק טבורי AEDV	2 ביום	1 ביום	עורקיים כל יום ורידים 2 בשבוע	שבוע 32-34
עורק טבורי REDV	3 ביום	2 ביום	עורקיים כל יום ורידים 3 בשבוע	שבוע 30-32
דוקטוס ונוזוס העדר/היפוך גל a	4 ביום	2 ביום	עורקיים ורידים כל יום	שבוע 28-29

לאחרונה, Turan ושות' דיווחו על שלושה סוגים של IUGR עם מאפיינים שונים של הידרדרות:

קבוצה 1 – קבוצה של אי ספיקה שלילית קלה שבה ההפעות ברופלר מוגבלות לעורק הטבורי ול-MCA. ההפרעה בזרימות בעורק הטבורי מופיעה בשבוע 32 אך ה-PI לא עולה בקבוצה זו מעל שלוש סטיות תקן מהממוצע. מקרים אלה יולדו בממוצע בשבוע 35.

קבוצה 2 – קבוצה של אי ספיקה שלילית פרוגרסיבית שבה ההפרעה בזרימות בעורק הטבורי הופיעה בממוצע בשבוע 29 וה-PI היה מעל שלוש סטיות תקן מהממוצע. בהמשך בקבוצה זו הופיעו הפרעות בזרימה ב-MCA, AEDV/REDV בעורק הטבורי והפרעות בזרימה בדוקטוס ויילדו בממוצע בשבוע 33.

קבוצה 3 – קבוצה של אי ספיקה שלילית מוקדמת וחמורה עם הפרעה חמורה בזרימות בעורק הטבורי לפני שבוע 27 עם התקדמות מהירה (בממוצע שבועימים) להפרעה בזרימות הוורידיות ויילדו בממוצע בשבוע 30.6.

מהמקרים לא התבצע מעקב דופלר ושלרבע מהעוברים במחקר זה היו זרימות תקינות בעורק הטבורי, כך שיתכן שכמה מהעוברים במחקר היו SGA. ההחלטה על יילוד צריכה להתבסס על מדדי הדופלר בתחנות השונות, הפרמטרים הביופיזיקליים והמוניטור ותוליה בגיל ההריון. הצעה לפרוטוקול של ניהול הריונות עם IUGR באשפוז מתוארת בטבלה מס' 3. בשלבים מוקדמים של ההריון, כאשר חשוב מאוד לנסות ולהאריך את ההריון, יש להמתין עם היילוד עד הופעה של העדר/ היפוך גל a בדוקטוס 1/ או פרופיל ביופיזיקלי לא תקין. קלינאים רבים מחשיכים היפוך זרימה דיאסטולית בעורק טבורי (REDV) כהתוויה ליילוד אחרי שבוע 30-32 והעדר גל דיאסטולי בעורק טבורי (AEDV) כהתוויה ליילוד אחרי שבוע 32-34. הצורך ביילוד של הריונות עם IUGR ו-REDV בעורק טבורי לפני שבוע 32 איננו חד משמעי ותלוי, בין היתר, במדדים הנוספים ובנסיבות הקליניות. בהריונות עם הסתמכות של IUGR אחרי שבוע 34, הסיכון הנאוונטלי הוא קטן והסף ליילוד צריך להיות נמוך

כאשר בדרך כלל יש לתכנן את היילוד לשבוע 37-38. לסיכום, IUGR משנית לאי ספיקה שלילית היא סיבה מרכזית לתמותה ולתחלואה פרינטלית. אין בדיקה בודדת שעל פיה ניתן לקבוע את מועד היילוד האופטימלי של עוברים אלה, וההחלטה על יילוד צריכה להתבסס על מספר מדדים כולל מוניטור, פרופיל ביופיזיקלי ודופלר וכמובן שהיא תלויה בגיל ההריון. ניהול הריונות אלה, במיוחד בתקופת הפגות הקיצונית, הוא מורכב, בין היתר היות שאין מחקרים אקראיים התערבותיים שמאפשרים לקבוע קווים מנחים ברורים. עם זאת, חשוב שכל מחלקה תבנה לעצמה פרוטוקול שבמסגרתו יתבצע הניהול והמעקב של הריונות עם IUGR.

ד"ר יואב נינו, רופא בכיר ביחידה להריון בסיכון גבוה; פרופ' איל סיון, מנהל היחידה להריון בסיכון גבוה, אגף נשים ויולדות, המרכז רפואי שיבא, תל השומר

..... {רשימה ביבליוגרפית}

1. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2000;68:175-85.
2. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol 2004;191:481-7.
3. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986;1:1077-81.
4. Mari G, Picconi J. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. Semin Perinatol 2008;32:182-9.
5. Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. Semin Perinatol 2008;32:194-200.
6. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. Bjog 2004;111:1031-41.
7. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1993;168:547-55.
8. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. Am J Obstet Gynecol 2000;182:154-8.
9. Devoe L, Golde S, Kilman Y, Morton D, Shea K, Waller J. A comparison of visual analyses of intrapartum fetal heart rate tracings according to the new national institute of child health and human development guidelines with computer analyses by an automated fetal heart rate monitoring system. Am J Obstet Gynecol 2000;183:361-6.
10. Pardey J, Moulden M, Redman CW. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. Am J Obstet Gynecol 2002;186:1095-103.
11. Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol 1996;87:969-74.
12. Vintzileos AM, Fleming AD, Scorl WE, Wolf EJ, Balducci J, Campbell WA, Rodis JF. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. Am J Obstet Gynecol 1991;165:707-13.
13. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:31-8.
14. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1055-60.
15. Alfrevic Z, Neilson JP. The current status of Doppler sonography in obstetrics. Curr Opin Obstet Gynecol 1996;8:114-8.
16. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:240-5.
17. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:124-7.
18. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffers A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 1999;180:750-6.
19. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29:310-6.
20. Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables that affect the middle cerebral artery peak

- systolic velocity in fetuses with anemia and intrauterine growth restriction. Am J Perinatol 2007;24:501-5.
21. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and utero-placental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. Am J Obstet Gynecol 1990;162:115-20.
22. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:401-10.
23. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. Am J Obstet Gynecol 2004;191:277-84.
24. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:41-7.
25. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. Semin Perinatol 2008;32:274-80.
26. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:564-70.
27. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:571-7.
28. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol 2005;106:1240-5.
29. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:140-6.
30. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;32:160-7.
31. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:209-12.
32. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. Obstet Gynecol 2007;109:253-61.
33. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. Bjog 2003;110:27-32.
34. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. Lancet 2004;364:513-20.
35. Mari G, Hanif F. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver. Clin Obstet Gynecol 2007;50:497-509.
36. Marsal K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23:857-70.

סמנים סונוגרפיים לתסמונות כרומוזומליות



משמעות הסמנים הבודדים השונים לתסמונת דאון כאשר הם מתגלים בשליש השני להריון

שירלי בן עמי, פרופ' משה בן עמי

בדיקת אולטרסאונד לאבחון טרום לידתי של מומים מברצת באופן נרחב בעולם בכלל ובישראל בפרט. אחת ממטרות הבדיקה היא לגלות סמנים של תסמונת דאון ולבצע בדיקת קרייטיפ לאוכלוסיה הנמצאת בסיכון גבוה.

סמנים רבים תוארו בספרות, כמה מהם משמעותיים יותר וחלקם פחות. הסמנים המשמעותיים הם עיבוי עורף, מעיים אקוגניים, קיצור הזרוע, חסר או קיצור עצם האף. הסמנים שאינם משמעותיים כסמנים בודדים הם קיצור הירך, מוקד אקוגני בלב, כיסית של הכורואיד פלקסוס, הרחבת אגן הכליה, עורק טבורי יחיד. סמנים שאין עליהם מספיק מידע כדי לקבוע את משמעותם הם מרווח הסנדל בכף הרגל, זווית עצמות האגן, גודל האוזן, ברכיפליה, תת התפתחות של העצם האמצעית של הזרת ואחרים.

בכל אישה יש לחשב את הסיכון הסופי להפרעה כרומוזומלית ולתת לה להחליט על ביצוע בדיקת הקרייטיפ בהתאם לנתונים שנמסרו לה. החישוב צריך להתבסס על גיל ומכלול הבדיקות שהאישה עברה (שקיפות עורפית, סקר ביוכימי בשליש ראשון ושני וסקירת מערכות).

אימץ גישה זו עשוי להפחית את מספר הבדיקות הפולשניות המיותרות, להפחית את מספר ההפלות ולהעלות את יכולת האבחון של תסמונת דאון.

בדיקת העל-קול לזיהוי סמנים לתסמונות כרומוזומליות

בדיקת העובר בעל-קול בשליש השני של ההריון מאפשרת זיהוי של מומים מבניים, הפרעות בגדילה וממצאים שיכולים לסייע באבחון של עוברים עם קרייטיפ לא תקין ובעיקר תסמונת דאון. ממצאים בעל-קול, אשר פרט לכך שהם מעלים את הסיכון לבעיה כרומוזומלית, הם אינם בעלי משמעות קלינית ונקראים סמנים (markers). בניגוד למומים מבניים, רובם הגדול של העוברים עם הסמנים יהיו בריאים.

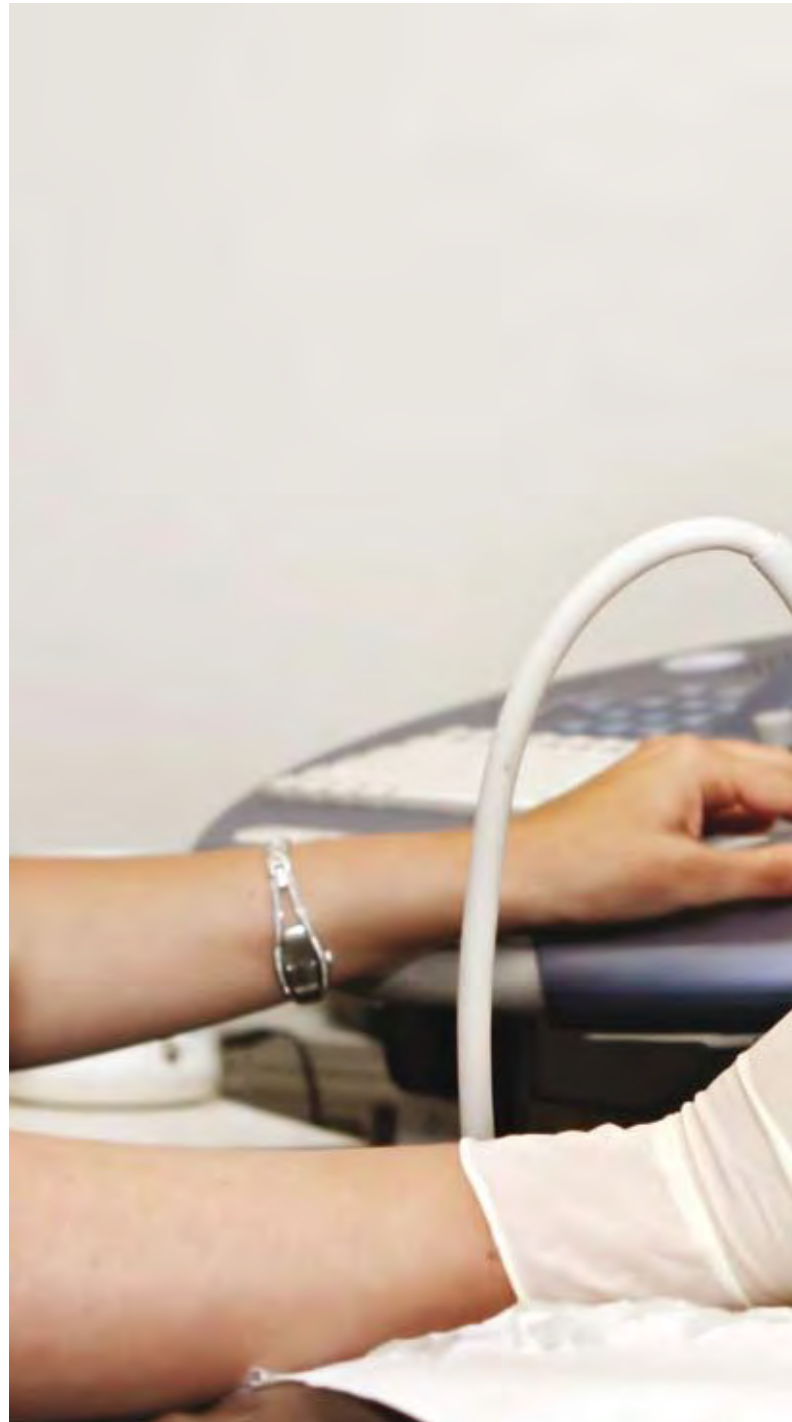
בשני העשורים האחרונים תוארו סמנים רבים כמעלים את הסיכון לתסמונת דאון. לכל סמן רגישות שונה באבחון תסמונת דאון ולרוב הסמנים אין משמעות רבה כאשר הם מתגלים כסמן יחיד. יש סמנים ששייכותם באוכלוסיה הבריאה כה גבוהה, עד שלאחרונה קיימת נטייה לחשוב שהם מהווים שונות (variant) של הנורמה ולא מעלים כלל את הסיכון לבעיה כרומוזומלית כאשר הם מתגלים כממצא בודד.

בשנים האחרונות, עם השימוש ההולך וגובר בסמנים של השליש הראשון (שקיפות עורפית וסמנים ביוכימיים), ערכם של הסמנים בעל-קול של הטרימסטר השני הולך ויורד, בעיקר בגלל הרגישות הנמוכה שלהם. בסקירה זו נדון בסמנים השכיחים ונסקור את הספרות העדכנית הדנה במשמעות הסמנים השונים כאשר הם מתגלים כסמנים בודדים.

עיבוי עורף

בנאסרף וחב'¹ תיארו לראשונה ב-1985 את הקשר בין עיבוי עורף בשבועות 15-22 ותסמונת דאון. עורף בעובי 6 מ"מ ומעלה נחשב לא תקין ונמצא בארבעה אחוזים מהעוברים עם תסמונת דאון וב-0.1 אחוז מהעוברים עם קרייטיפ תקין. עיבוי העורף נחשב לסמן היחיד הרגיש והסגולי ביותר לתסמונת דאון².

מכפלת הסיכון של עיבוי עורף (Likelihood Ratio) לתסמונת דאון היא גבוהה ולפי עבודות שונות עומדת על עשרה אחוזים עד 17 אחוז^{3,4,5}, הרגישות - 0.04,



הסגוליות - 0.99 וערך ניבוי חיובי - 2.4-5.3 אחוזים.

ביצוע המדידה - המדידה מתבצעת בחתך של הראש הכולל את ה-Cavum septum pellucidum, Cerebral peduncles וההמיספרות של המוח (תמונה מס' 1). המדידה מתבצעת מהגבול החיצוני של העור ועד לגבול החיצוני של העצם האוקסיפטלית⁶. ביצוע המדידה בחתך נמוך מדי ב-Posterior fossa עלול לגרום לעיבוי עורף מדומה והמדידה צריכה להתבצע בחתך הכולל בתוכו את החלק העליון של המוח כדי למנוע בדיקות כוזבות חיוביות⁵. במקרים שבהם נמצא עיבוי עורף לאחר שקיפות עורפית תקינה בשליש הראשון, יש לחשוב גם על סיבות נוספות פרט לתסמונת דאון (יכול להיות סימן ראשון ל-Hydrops).

העבודה הראשונה של בנאסרף, שבה נקבע הערך של 6 מ"מ כגבול העליון של עיבוי עורף תקין, ביצעה בשנות ה-80 במכשיר על-קול בטני. בישראל מקובל לבצע סקירת מערכות מוקדמת במתמר על-קול לידני, שבאמצעותו ניתן להדגים את איברי העובר באופן ברור ומדויק יותר. בעבודה של בן עמי וחב⁷ נמצא שהערך הממוצע של עיבוי העורף בשבועות 14-16, בבדיקה במתמר לידני, הוא 2.2 מ"מ, ובתוספת של שתי סטיות תקן, הערך העליון של הנורמה הוא 3.2 מ"מ. ממצאים דומים דווחו במאמרים נוספים⁸.

ניהול ההריון עם עיבוי עורף כממצא יחיד - עיבוי עורף נחשב לסמן המשמעותי ביותר לתסמונת דאון ומהווה הוריה לביצוע בדיקת קרייטיפ, סקירת מערכות ואקורדיוגרפיה עוברית. במידה שהבירור תקין, רצוי לעקוב כדי לוודא שעיבוי העורף אינו סימן ראשון להתפתחות Hydrops בעתיד.

מעיים אקוגניים

הממצא בהקשר לתסמונת דאון תואר לראשונה על ידי נייברג וחב^{9,10} ב-1990. המעיים נחשבים לאקוגניים כאשר הם נצפים לבנים ובאקוגניות דומה לזו של עצם. יש מידה רבה של סובייקטיביות בהערכת ממצא זה. חשוב לשים לב לכך שבמכשירי העל-קול המודרניים, בעיקר בשימוש באופציה הנקראת Harmonic, המעיים נטים להיראות לבנים יותר וזה יכול לגרום לאבחנות כוזבות חיוביות רבות יותר⁵. כמו כן, אין להשתמש במתמר לדני לאבחנת מעיים אקוגניים ויש להתייחס לממצא עד שבוע 24 (תמונה מס' 2).

הטכניקה שבה משתמשים לאבחנה במקרה של חשד נעשית בחתך שבו רואים את המעיים ועצם האגן ומורידים בהדרגה את עוצמת ה-Gain במכשיר. אם המעיים נעלמים מהתמונה והעצם עדיין נראית, לא מדובר במעיים אקוגניים, ובמידה שכל הפרטים בתמונה נעלמים ועדיין אפשר לראות את המעיים ואת

העצם, ניתן לבסס את האבחנה.

שיחות הממצא: כאחוז אחד. בערך ל-35 אחוז מהעוברים עם ממצא זה תהיה פתולוגיה כלשהי¹¹.

גורמים שנמצאו קשורים למעיים אקוגניים:

דימום בשליש ראשון יכול להתלוות בבליעת דם על ידי העובר ולגרום למראה הלבן של המעיים. דימום בשליש ראשון אינו שולל, כמובן, סיבות נוספות למעיים אקוגניים¹².

אנומליות כרומוזומליות מתגלות בשני אחוזים עד תשעה אחוזים מהמקרים של מעיים אקוגניים. הסיבה במקרים אלה למעיים אקוגניים ייתכן שקשורה בירידה בתנועות המעיים התורמת לעלייה בצמיגות המקונוס.

שיעור הסיכון ללייפת כיסיתית (Cystic fibrosis) הוא כשני אחוזים. עלייה בצמיגות המקונוס במצב זה היא הסיבה להגברת האקוגניות של המעיים^{12,13}.

זיהום עוברי על ידי ציטומגלווירוס וטוקסופלזמה נמצא קשור עם מעיים אקוגניים עקב הסתיידות ובצקת בדופן המעי.

האטה בגדילה תוך רחמית נמצאה קשורה עם מעיים אקוגניים¹⁴. סיבה אפשרית לכך במצב זה היא איסכמיה כתוצאה מהפחתה של זרימת הדם למעיים והופעת בצקת בדופן המעיים.

שיעור התמותה הפרינאטלית הקשורה עם סמן זה היא כשמונה אחוזים. מכפלת הסיכון (Likelihood Ratio) לתסמונת דאון של סמן זה לפי עבודות שונות היא שלושה עד שבעה אחוזים (מקובל יותר כשישה-שבעה אחוזים), הרגישות - ארבעה אחוזים, סגוליות - 99 אחוז וערך ניבוי חיובי - שני אחוזים^{3,4,5}.

ניהול הריון עם מעיים אקוגניים כממצא יחיד:

בירור אנמנוזה של דימום.

סרולוגיה לזיהומים כגון ציטומגלווירוס, טוקסופלזמה ואחרים.

בירור לבני הזוג לנשאות ללייפת כיסיתית (Cystic Fibrosis).

חישוב הסיכון לתסמונת דאון על פי הסיכון הבסיסי ותוספת הסיכון עקב נוכחות סמן זה. אם הסיכון גדול מ-1:380, יש להמליץ על דיקור מי שפיר. בביצוע הדיקור, פרט לקרייטיפ, בהתאם לתוצאות הבירור, יש לבצע בדיקות נוספות לזיהומים וללייפת כיסיתית. לכן מומלץ להשלים את הבירור לפני הדיקור.

יש להמליץ על מעקב גדילה אחת לחודש.

לסיכום, הממצא תלוי בהערכה סובייקטיבית, מהווה וריאנט נורמלי לפחות ב-50 אחוז מהמקרים והאבחנה צריכה להתבצע עד שבוע 24 ובמתמר בטני בלבד.

תמונה 2. חתך רוחבי בבטן האמצעית מדגים מעיים אקוגניים



תמונה 1. טכניקת המדידה של עיבוי העורף



עצם זרוע קצרה

אחד המאפיינים של ילדים עם תסמונת דאון הוא קומה נמוכה וקיצור של החלק הקריבי של העצמות הארוכות (זרוע וירך). סיבות נוספות לעצם זרוע קצרה: תורשה, האטה בגדילה תוך רחמית וגמדות. אין אחדות בהגדרה של סמן זה. ההגדרה היותר מקובלת היא יחס בין האורך המרדור לאורך הצפוי קטן מ-0.9. האורך הצפוי נקבע על פי נוסחה הכוללת בתוכה את אורך הקוטר הבין רקתי (BPD)¹⁵.
($0.8492 \text{ BPD} - 0.8492$) = אורך זרוע צפוי. הגדרה נוספת היא אורך מתחת לאחוזון 16.25.

מכפלת הסיכון (Likelihood Ratio) של סמן זה היא 4.1-7.5 לפי מחקרים שונים. הרגישות - 0.09, סגוליות - 0.97, ערך ניבוי חיובי - 1.1-2.4 אחוז^{5,4,3}.

ניהול היריון עם עצם זרוע קצרה:

יש לחשב את הסיכון לתסמונת דאון על פי הסיכון הבסיסי ותוספת הסיכון של סמן זה.

אם הסיכון מעל 1:380, יש להציע דיקור מי שפיר.

מעקב גדילה ומדידת עצמות ארוכות שבועיים-שלושה שבועות מאוחר יותר והמשך הניהול בהתאם לממצאים.

עצם ירך קצרה

אין אחדות בהגדרה של עצם ירך קצרה. ההגדרות המקובלות הן:

יחס של ערך מרדור לערך צפוי קטן או שווה ל-0.91, כאשר הערך הצפוי מחושב על פי הנוסחה הבאה: $0.9028 \text{ BPD} \times 9.3105$.

יחס קוטר בין רקתי (BPD) לאורך עצם הירך גדול מ-1.5 סטיות תקין.

אורך עצם ירך קצרה מאחוזון 16.25.

מכפלת הסיכון (Ratio Likelihood) של עצם ירך קצרה - 1.0-2.7, הרגישות - 0.16, הסגוליות - 0.96, ערך ניבוי חיובי - 0.9-0.4 אחוז^{5,4,3}.

ניהול ההיריון הוא כמו במקרים של עצם זרוע קצרה. מקובל לחשב את הסיכון המשוקלל על פי מכפלת סיכון של 1.5.

"כדור גולף" (מוקד אקוגני) בלב

מוקד אקוגני נגרם משקיעה של סידן בשריר הפילירי, בדרך כלל במסתם הדו צניפי ולעתים במסתם התלת צניפי¹⁷ (תמונה מס' 3). הממצא קיים באחוז אחד עד 20 אחוז מהאוכלוסייה לפי עבודות באוכלוסיות שונות^{18,19}. מחקרים הצביעו על קשר אפשרי עם תסמונת דאון²⁰⁻²³. סמן זה אינו כרוך בהפרעה כלשהי בתפקוד הלב ואינו נחשב כמעלה סיכון למום לב²⁴.

אחת העבודות הראשונות²¹ שהצביעה על הקשר בין מוקד אקוגני לתסמונת דאון בוצעה בנשים בהריון בסיכון גבוה לתסמונת דאון (על פי גיל או סקר

ביוכימי). לאחרונה התפרסמו מספר מחקרים המעלים ספקות רבים לגבי משמעות הממצא. נייברג וחב²⁵ מצאו מכפלת סיכון (Likelihood Ratio-LR) של 1.5 וביומלי וחב²⁶ מצאו LR של 1.4. שתי העבודות היו ללא משמעות סטטיסטית. שני מאמרים שכללו 21,839 נשים^{27,28} הסיקו שמוקד אקוגני אינו מהווה סמן לתסמונת דאון בנשים בסיכון נמוך. ברדלי וחב²⁹ מצאו שלושה מקרים של טריזומיה ב-176 נשים עם מוקד אקוגני בלב. בשניים מתוך השלושה נצפו ממצאים פתולוגיים נוספים באולטרסאונד. רק במקרה אחד מתוך 141 נשים עם מוקד אקוגני כממצא יחיד, נמצאה טריזומיה, אך האשה היתה בת 38. המחברים הסיקו שבנשים מתחת לגיל 35, מוקד אקוגני כממצא יחיד אינו מעלה סיכון לטריזומיה.

בעבודה זו, בניגוד ליעוץ שניתן, 30 אחוז מהנשים צעירות מגיל 35 ביצעו דיקור מי שפיר.

מודל אנליטי בנשים מתחת לגיל 35 המבצעות דיקור מי שפיר בגלל מוקד אקוגני כממצא יחיד מצא שעבור כל מקרה של תסמונת דאון יהיו 2.8 הפלות כתוצאה מהדיקור³⁰. במודל זה, מכפלת הסיכון (LR) שהובאה בחשבון היתה 4, שהיא גבוהה מאוד ביחס למקובל. מספר ההפלות היה עוד יותר גדול אם היה נלקח LR נמוך יותר.

הדיווחים על מוקד אקוגני בחדר ימין ועל מוקדים אקוגנים מרובים הם מעטים ועל מספרים קטנים מאוד ולכן לא ניתן להסיק מסקנות ממחקרים אלה.

מכפלת הסיכון (LR) לתסמונת דאון של סמן זה היא 1.1-2.8 לפי עבודות שונות, רגישות - 0.11, סגוליות - 0.96, ערך ניבוי חיובי - 0.4-0.9 אחוז^{5,4,3}.

שתי גישות לניהול ההריון באישה עם מוקד אקוגני:

1. הגישה המקובלת היא לדווח על הסמן ולבצע חישוב מחדש של הסיכון המשוקלל לתסמונת דאון. התוצאה נמסרת לאישה/בני הזוג, עם הסבר שאין הצדקה באוכלוסייה בסיכון נמוך לבצע דיקור מי שפיר כאשר יש מוקד אקוגני כממצא יחיד. גישה זו גורמת לחרדה רבה וכמו שנאמר לעיל, כ-30 אחוז מהנשים מבצעות דיקור מי שפיר ולחלק מהן נגרמת הפלה כתוצאה מדיקור מיותר. גישה זו גורסת שזכות המטופל לדעת את כל המידע, אך היא אינה מביאה בחשבון את המסקנות של מרבית המאמרים מהשנים האחרונות.

2. הגישה האחרת מתבססת על כך שבאוכלוסייה בסיכון נמוך מוקד אקוגני אינו מעלה את הסיכון לתסמונת דאון וכי יש להתייחס אליו כאל שונות (וריאנט) של הנורמה ולא כאל ממצא לא תקין ולכן, כלל אין לדווח על הממצא. גישה זו התקבלה בקונצנזוס של החברה האוסטרלית לאולטרסאונד מיילדותי וגניקולוגי³¹ והיא תורמת להפחתת חרדה ומיותרת ולהפחתה במספר הבדיקות הפולשניות. לצערנו, האווירה המדיקו-לגלית בישראל אינה מאפשרת לנקוט בגישה זו ללא גיבוי רשמי של נייר עמדה של החברה לאולטרסאונד והאיגוד הגניקולוגי.

תמונה 4. כיסייה של הכורואיד פלקסוס



תמונה 3. מוקד אקוגני בחדר שמאל



טבלה 1. מכפלות הסיכון של הסמנים השונים על פי מחברים שונים

מחבר	שיעור עורף	זרוע קצרה	ירך קצרה	פיאלקטזיה	מעיים אקוים	חוקר אקוים בלב	סקירת מערכת תקינה
Nyberg	11	5.1	1.5	1.5	6.7	1.8	0.36
Bromley	12	6.0	1.0	1.3		1.2	0.2
Smith	17	7.5	2.7	1.9	6.1	2.8	
Nicolaides	9.8	4.1	1.6	1.0	3.0	1.1	0.79

כיסית של הכורואיד פלקסוס (Choroid Plexus Cyst)

כיסית של הכורואיד פלקסוס (כ"פ) הן ממצאים הנגרמים מלכידת נוזל שנוצרת בין הבליטות האפיתליות של הכורואיד פלקסוס. הממצא נצפה באחוז אחד עד שלושה אחוזים מהאוכלוסיה הבריאה³². ככ"פ מתחת 5 מ"מ לא צריכות להיות מדווחות לדעת חלק מהמחברים. לעתים קרובות רואים מספר רב של חללים קטנים מ-5 מ"מ בכורואיד פלקסוס ויש להתייחס לכך כאל מבנה ספוגי או "כתמי" שאינם משמעותיים^{33,34} (תמונה מס' 4).

ככ"פ אינה מעלה סיכון לטריומיה 21 וקשור עם טריומיה 18. ל-30-50 אחוז מהעוברים עם טריומיה 18 יש ככ"פ. נוכחות של כיסית זו צדדית והיעלמותן בהמשך ההריון אינן משפיעות על הסיכון. מאמרים שפורסמו בשנים האחרונות מעלים ספקות רבים לגבי המשמעות של ככ"פ כמצא יחיד. מתוך 366 מקרים של ככ"פ כמצא יחיד לא היה אף מקרה של טריומיה³⁵. בעבודה אחרת, מתוך 38 מקרים של טריומיה 18, ל-19 היה ככ"פ, אך באף לא אחד מהם היה זה הממצא היחיד³⁶. במאמר נוסף מ-2004, מתוך 1,060 מקרים של ככ"פ כמצא יחיד, לא היה אף מקרה של טריומיה 18. במאמר שהתפרסם ב-Medicine Journal of Ultrasound ב-2004, העורכים מביעים דעה שלאור הנתונים העדכניים אין צורך לדון בממצא זה עם המטופלות ויש להתייחס לממצא כאל שונות (וריאנט) תקינה. אולם, יש גם הגורסים שחייבים לדווח על הממצא בניגוד למחקרים בשנים האחרונות, עבודות משנות ה-90 מצביעות על עלייה בסיכון לטריומיה של פי שלושה עד פי תשעה מהסיכון הבסיסי.

ניהול היריון עם ככ"פ (ראו דיון בפרק על מוקר אקוים). כיון שמדובר בסיכון לטריומיה 18 (לא כמצא יחיד), רצוי להתייחס לערך נמוך של HCG, שכידוע מעלה סיכון לטריומיה 18. יש מעבדות שמחשבות גם את הסיכון לטריומיה 18 על פי הסקר המשולש.

הרחבת אגן כליה - פיאלקטזיס

אגני הכליה נמדדים בקוטר הקדמי שלהם ואין אחידות דעים לגבי הגבול העליון של הנורמה, שנע בין 4 מ"מ ל-5 מ"מ בעבודות שונות. שכירות התופעה משתנה, כמובן, עם הערך שנקבע כגודל הנורמה.

בורנשטיין וחב³⁷ דיווחו בעבודתם על 671 מקרים עם פיאלקטזיה ומצאו עלייה משמעותית בסיכון לטריומיה במקרים שבהם היו ממצאים סטטוגרפיים נוספים או במקרים שהסקר הביכומי של שליש שני היה לא תקין. כמצא יחיד הוא לא העלה את הסיכון לטריומיה באופן משמעותי.

הממצא מעלה את הסיכון להידרונפרוזיס ו-REFLUX לאחר הלידה. רגישות הממצא בזיהוי תסמונת דאון היא 0.02 והסגוליות - 0.99. מכפלת הסיכון LR לפי עבודות שונות - 1.9-1. במטה-אנליזה של סמית בינדרמן⁴ נמצאה אמנם מכפלת סיכון LR של 1.9, אך הדבר לא היה משמעותי סטטיסטית. לסיכום, כמצא יחיד, פיאלקטזיה אינה מעלה את הסיכון לטריומיה.

ניהול היריון עם הא"כ כמצא יחיד:

יש להסביר לאישה את הצורך במעקב אולטרסאונד כדי לאבחן התקדמות להידרונפרוזיס. בדיקת המעקב הבאה לגודל האגנים, לפי מאמרים שונים, צריכה להתבצע בשבועות 32-36. לדעת המחברים, רצוי לבצע את בדיקת הביקורת הבאה כחודש לאחר הבדיקה שבה התגלתה הרחבת האגנים, כדי לבדוק אם יש קצב שינוי מהיר ולאחר מכן לבצע את הבדיקה הבאה בשבועות 32-36. אם קצב השינוי מהיר, מומלץ לעקוב אחת לשבועיים עד ארבעה שבועות. בדרך כלל, בדיקות אלו לא ישנו את מהלך ההריון אלא אם מדובר בהרחבה זו צדדית

שמתקדמת מהר, ואם מופיע גם מיעוט מים, יש לשקול יילוד קרוב למועד (35-37 שבועות).

אין צורך לדון בנושא של הפרעות כרומוזומליות כי לא הוכחה עלייה משמעותית בסיכון לטריומיה.

עורק טבורי יחיד

עורק טבורי יחיד (עט"י) הוא המום השכיח ביותר של חבל הטבור ונמצא בשכיחות של 0.5 אחוז עד חמישה אחוזים מההריונות.

עט"י כמצא בודד אינו מעלה את הסיכון לאברציות כרומוזומליות אך קשור במידה רבה למומים מבניים בעובר, בעיקר מומי לב, שלד וכליות. מקובל לחשוב שעט"י כרוך בסיכון גבוה יותר להאטה בקצב הגדילה התוך רחמית, אך עבודות חדשות שוללות קשר זה ושוללות את הצורך במעקב גדילה של העובר³⁸.

ניהול היריון עם עורק טבורי יחיד:

סקירת מערכת ואקוקרדיוגרפיה עוברית.

אין אינדיקציה לבדיקת הקריוטיפ.

למרות הנכתב לעיל, עדיין מקובל לבצע מעקב גדילה בשליש השלישי להריון, עד שמחקרים נוספים לשניים שהתפרסמו לאחרונה ישללו את הצורך בכך.

עצם האף

תת התפתחות או חסר עצם אף בטרימסטר הראשון והשני קשורים עם עלייה בסיכון לטריומיה 21. מאמרים שונים השתמשו בהגדרות שונות לאבחנה של תת התפתחות של עצם האף. אודיבו וחב³⁹ דיווחו בעבודתם שיהס של קוטר בין רקתי (BPD) לעצם האף גדול מ-11 הוא ההגדרה הטובה ביותר לתת התפתחות עצם האף בהקשר עם טריומיה, עם מכפלת סיכון (LR) של 3.1, רגישות של 46 אחוז, סגוליות - 85 אחוז וערך חיזוי חיובי - ארבעה אחוזים. מכפלת הסיכון של חסר מוחלט של עצם האף בשליש השני היא 23, מה שהופך סמן זה לאחד החשובים ביותר בשליש השני. דרושים מחקרים נוספים שיבדקו את הרגישות, הסגוליות וערכי הניבוי החיוביים והשליליים ויעריכו את ההגדרה הטובה ביותר של חסר או תת התפתחות של עצם האף.

סמנים נוספים

יש רשימה ארוכה של ממצאים נוספים שתוארו בהקשר עם אנומליות כרומוזומליות, כגון: תת התפתחות של העצם האמצעית של הזרוע, מרווח הסנדל ברגל, זווית שונה של עצמות האגן, גודל האוזן וברכיפלחיה. כמה מהדיווחים על סמנים אלה כוללים רק דיווחי מקרים או סדרות קטנות ולכן אין להשתמש בהם כסמנים לאנומליה כרומוזומלית, אלא אם יופיעו מחקרים גדולים יותר.

למי להמליץ על בדיקת הקריוטיפ לאחר גילוי סמנים בשליש שני?

שתי גישות עיקריות מתייחסות לסוגיה זו:

גישת הניקוד - בגישה זו כל סמן מקבל ניקוד 1 או 2. אם העובר צובר שתי נקודות, יש הצדקה לביצוע בדיקת קריוטיפ לעובר. על פי גישה זו, הסמנים המקבלים שתי נקודות הם עיבוי עורף ומום מבני. הסמנים האחרים מקבלים נקודה אחת. גיל מעל 35 מקבל תוספת של נקודה אחת וגיל מעל 40 תוספת של שתי נקודות. חסרונה של גישה זו הוא בחוסר ההתייחסות לתוצאות הסמנים הביכומיים.

מתגלים ולכן כמה מהמקרים שנחשבו בעבר לממצאים בודדים כללו מקרים שהיו להם ממצאים נוספים שלא התגלו והיום כן מתגלים.

רבות מהנשים מגיעות לבדיקה בשליש השני לאחר שביצעו סקר בשליש הראשון הכולל שקיפות עורפית ובדיקות ביוכימיות ולכן, חלק מהמקרים של אנומליות כרומוזומליות מתגלה כבר בשליש הראשון והמשמעות של הסמנים בשליש השני קטנה.

בעידן זה של זכות לקבלת כל המידע, יהיה קשה לאמץ את הגישה האוסטרלית של אי דיווח על ממצאים לא משמעותיים אשר גורמת להקטנת החרדה, להפחתה בבדיקות פולשניות מיותרות ולמניעת הפלות שנגרמות מבדיקות אלו. דרישה כזו צריכה להגיע מארגוני הנשים ולהיות מעובה בניירות עמדה של החברה הישראלית לאלטרסאונד במיילדות וגניקולוגיה ושל האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה.

שירלי בן עמי, D.M, אוניברסיטת סמלוויס, בודפשט, הונגריה. פרופ' משה בן עמי, מחלקת נשים ויולדות, בית החולים פוריה, הגליל התחתון והפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט, הטכניון, חיפה

חישוב לפי מכפלת הסיכון הבסיסי – כמו שהוצג במאמר זה, לכל סמן יש מכפלת סיכון (Likelihood Ratio) שונה. יש לחשב את הסיכון הסופי על ידי מכפלת הסיכון הבסיסי (שמחושב על פי גיל או גיל + סקר ביוכימי בשליש ראשון או שני, או על ידי הבדיקה הכוללת – Integrated Test) ב-LR של הסמנים שנמצאו. במידה שהסיכון המתקבל גדול מ-1:380, יש להמליץ על דיקור מי שפיר. חסרונה של גישה זו הוא שונות רבה בין LR של הסמנים במאמרים שונים (טבלה מס' 1).

לסיכום, במאמר סקירה זה הבאנו את המידע העדכני ביותר בנושא הסמנים הסטנוגרפיים של השליש השני להריון. יש שינוי מהותי בהתייחסות לסמנים בין המאמרים בשנות ה-80 וה-90 לבין המאמרים של השנים האחרונות. ההבדל מתבטא בהפחתה של משמעות חלק מהסמנים כסמנים יחידים. הדברים אמורים בעיקר לגבי מוקד אקוגני בלב, כיסית של הכורואיד פלקסוס, פיאלקטזיה ועורק טבורי יחיד.

יכולים להיות מספר הסברים לשינוי זה:

השיפור באיכות המכשירים, ברזולוציה ובאפשרויות ההדמיה השונות, בנוסף לעלייה במיומנות מבצעי הבדיקות, גורמים לכך שיותר מומים ויותר סמנים

..... {רשימה ביבליוגרפית}

Benacerraf BR, Brass BA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 151: 1078-1079.

Brayan Bromley, Beryl R. Benacerraf. The Genetic Sonogram Scoring Index. *Seminars in Perinatology*, 2003; 27(2): 124-129.

David A. Nyberg, Vivienne L. Souter. Use of Genetic Sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome. *Seminars in Perinatology*, 2003; 27(2): 130-144.

Rebecca Smith-Bindman, Wylie Hosmer, Vickie A, Feldstein et al. Second-Trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome. *JAMA*, 2001; 285(8): 1044-1055.

Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: Thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. *Australian Radiology*, 2007; 51:218-225. [Review].

Gray DL, Crane JP. Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171: 1282-1286.

Kathleen E. Bradley, Thomas S. Santulli, Kimberly D. Gregory et al. An isolated intracardiac echogenic focus as a marker for aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192: 2021-2028.

Manotaya S, Tanawattanaen S, Uerpaiojir B et al. nomogram of nuchal fold thickness of Thai fetuses. *J Med Assoc Thai*, 1998;81(4):297-300.

Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA et al. Prenatal sonographic findings of Down syndrome: review of 94 cases. *Obstet Gynecol*, 1990; 76:370-377.

Persutte WH. Second trimester hyperechogenicity in the lower abdomen of two fetuses with trisomy 21: is there a correlation? *J Clin Ultrasound*, 1990; 18: 425-428.

Sepulveda W, Sebire NJ. Fetal echogenic bowel: a complex scenario. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002; 16: 510-514.

Sepulveda W, Hollingsworth J, Bower S et al. Fetal hyperechogenic bowel following intra-amniotic bleeding. *Obstet Gynecol*, 1994; 83: 947-950.

Muller F, Dommergues M, Aubry MC et al. Hyperechogenic fetal bowel: An ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 508-513.

Sepulveda W, Reid R, Nicolaidis P et al. Second-trimester echogenic bowel and intraamniotic bleeding: Association between fetal bowel echogenicity and amniotic fluid spectrophotometry at 410 nm. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174: 839-842.

Benacerraf BR, Neuberger D, Frigoletto FD Jr. Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down syndrome. *Obstet Gynecol*, 1991; 77: 223-227.

Johnson MP, Michaelson JE, Barr M et al. Combining humerus and femur length for improved ultrasonographic identification pregnancies at increased risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 1229-1235.

Brown DL, Roberts DJ, Miller WA. Left ventricular echogenic focus in fetal heart: pathological correlation. *J Ultrasound Med*, 1994; 13: 613-616.

Rebarber A, Levey KA, Funai E et al. An ethnic predilection for fetal echogenic intracardiac focus identified during targeted third trimester ultrasound examination: a retrospective review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2004; 4: 12.

Tran SH, Caughey AB, Norton ME. Ethnic variation in the prevalence of echogenic intracardiac foci and the association with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005; 26: 158-161.

Sepulveda W, Cullen S, Nicolaidis K et al. Echogenic foci in the fetal heart: a

marker of chromosomal abnormality. *BJOG*, 1995; 102: 490-492.

Bromley B, Lieberman E, Laboda L et al. Echogenic intracardiac focus: a sonographic sign for fetal Down syndrome. *Obstet Gynecol*, 1995; 86: 998-1001.

Manning E, Ragavendra A, Sayre C et al. Significance of fetal intracardiac echogenic foci in relation to Trisomy 21: a prospective sonographic study of high risk pregnant women. *Am J Radiology*, 1998; 170: 1083-1084.

Bromley B, Lieberman E, Shipp T et al. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med*, 1998; 17: 127-131.

Simpson JM, Cook A, Sharland G. The significance of echogenic foci in the fetal heart: a prospective study of 228 cases. *Ultrasound Obstet Gynaecol*, 1996; 8: 225-228.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A et al. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*, 2001; 20: 1053-1063.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD et al. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*, 2002; 21: 1087-1096.

Coco C, Jeanty C. An isolated echogenic heart focus is not an indication for amniocentesis in 12,672 unselected patients. *J Ultrasound Med*, 2004; 23:489-496.

Anderson N, Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003; 21: 354-358.

Bradley KE, Santulli TS, Gregory KD et al. An isolated intracardiac echogenic focus as a marker for aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192: 2021-2028.

Caughey AB, Lyell DJ, Filly RA et al. The impact of use of the isolated intracardiac focus as a screen for Down syndrome in women under the age of 35 years. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 185: 1021-1027.

Bethune M. Management options for echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts: A review including Australian Association of Obstetrical and Gynecological Ultrasonologists consensus statement. *Australian Radiology*, 2007; 51: 324-329. [Review].

Benacerraf BR, Harlow B, Frigoletto FD Jr. Are choroid plexus cysts an indication for second-trimester amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 162:1001-1006.

Chitty LS, Chudleigh P, Wright E et al. The significance of choroid plexus cysts in unselected population: results of a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998; 12: 391-397.

Walkinshaw S, Pilling D, Spriggs A. Isolated choroid plexus cysts- the need for routine offer of karyotyping. *Prenat Diagn*, 1994; 14: 663-667.

Coco C, Jeanty P. Karyotyping of fetuses with isolated choroid plexus cysts is not justified in an unselected population. *J Ultrasound Med*, 2004; 23: 899-906.

Yeo L, Guzman ER, Day-Salvatore D et al. Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features. *J Ultrasound Med*, 2003; 22: 581-590.

Bornstein E, Barnhard Y, Donnenfeld A et al. The risk of major trisomy in fetuses with pyelectasis: the impact of abnormal maternal serum screen or additional sonographic markers. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196: e24-e26.

Bombrys AE, Neiger R, Hawkins S et al. Pregnancy outcome in isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol*, 2008; 25(4): 239-242.

Odibo AO, Sehdev HM, Sproat L et al. Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. *J Ultrasound Med*, 2006; 25: 437-441.

שליה נעוצה - קטסטרופה מיילדותית מאיימת

שליה נעוצה היא סיבוך מיילדותי מוכר ששכיחותו עולה בשנים האחרונות וצפויה לעלות עוד יותר במקביל למגמת העלייה העולמית בשיעורי הניתוחים הקיסריים. על המנגנון, גורמי הסיכון, דרכי האבחנה והטיפול בבעיה

ד"ר אפרת אש ברודר, פרופ' דרורית הוכנר-צלניקר

הגדרה

שליה נעוצה היא שלייה שאינה נפרדת מן הרחם כולה או בחלקה, בשל השרשה לא תקינה וחריגה של ה-Placental VILLI לשריר הרחם ללא תיווך של דצידואה. קיימות דרגות חומרה שונות של שלייה נעוצה בהתאם לעומק חדירת השליה לתוך שריר הרחם ולאיברים שכנים. כאשר השליה באה במגע שטחי עם שריר הרחם, מדובר ב-Placenta Accreta; כאשר השליה חודרת עמוק יותר לתוך שריר הרחם היא נקראת Placenta Increta; וכאשר השליה עוברת את שריר הרחם, כלל שכבת הסרוחה, היא נקראת Placenta percreta. במצב זה השליה יכולה לחדור לאיברים סמוכים, בדרך כלל לשלפוחית השתן¹ (תמונה מס' 1).

שליה נעוצה היא אחת הקטסטרופות המיילדותיות הקשות ביותר ושכיחותה עולה בשנים האחרונות. שלייה נעוצה מתבטאת בקושי בהיפרדות השליה מהרחם לאחר הלידה, המוביל לטווח רחב של הסתמנויות קליניות, החל מצורך בהפרדה ידנית של השליה המסתיימת ללא דימום חריג וכלה בדימום מסיבי המוביל, במקרים הקיצוניים, להידרדרות המודינמית ולמוות. שלייה נעוצה היא אחת הסיבות העיקריות לכריתת רחם דחופה במהלך לידה. בסקירה זאת נתייחס למנגנון, גורמי הסיכון, דרכי האבחנה והטיפול בתופעה זאת.



מנגנון

תהליך ההשרשה של הריון צעיר ברחם מתחיל בימים חמש-שבע להפריה וכולל התמקמות, היצמדות ובהמשך חדירה של תאי הטרופובלסט לרחם האימהי. הרס המשתית הבין תאית, בעיקר על ידי מטלופרוטאינוז, מאפשר את חדירת התאים העובריים דרך שכבת האפיתל והממברנה הבאזלית. תאי הציטוטופובלסט מחליפים את תאי האנדומטרל האימהי ברפנות העורקים הספירליים של הרחם בעומק של כשליש משריר הרחם.

תהליך החדירה מוגבל על ידי חומרים שונים, בכללם ציטוקינים המופרשים מלימפוציטים באנדומטריום וכן מיצירת הרצידואה - השכבה המפרידה בין ההריון והרחם ומתפתחת בהשפעת אסטרוגן ופרוגסטרון.²

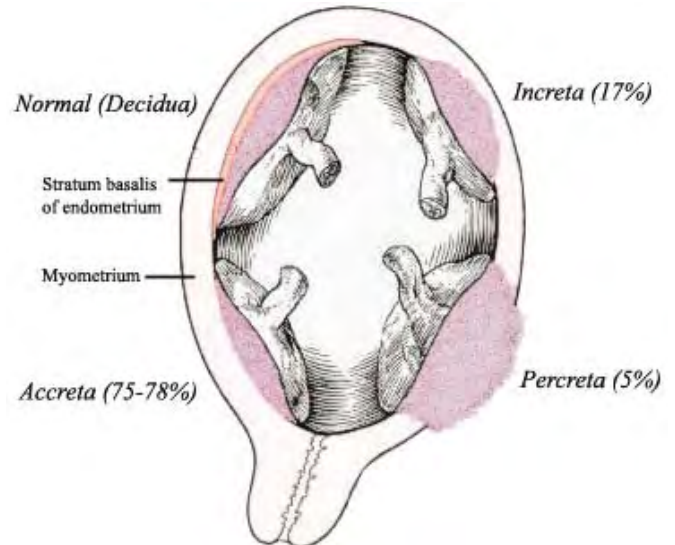
תהליך ההשרשה משלב, אם כן, חדירה לרחם על מנת ליצור יחידה המאפשרת מעבר מבוזק של חומרים וזרימת דם מהאם לעובר ולהפך, ומצד שני מגביל את חדירת השליה כדי לשמור על שלמות הרקמות המערכות האימהיות. האיזון בין כוחות מנוגדים אלה חיוני להשרשה תקינה.

בהריונות שבהם מתפתחת שליה נעוצה יש בעיה בהשרשה הגורמת לשליה להשתרש בקרבה ישירה לשריר הרחם, ללא תיווך תקין של רצידואה. המנגנון עדיין אינו מובן לאשורו - התיאוריות המקובלות תומכות בגורם מכאני ובגורם ביולוגי כאחראים להשתרשות הבלתי תקינה.

הגורם המכאני - גורם הסיכון הידוע המשמעותי ביותר להיווצרות שליה נעוצה הוא ניתוח קיסרי קודם. קיימת שכיחות גבוהה של שליה נעוצה לאחר ניתוחים קיסריים, כאשר מקום ההשרשה הוא בצלקת הניתוחית ברחם. ההנחה היא שקיימת בעיה מכאנית באזור ההשרשה הפגוע לאחר החלמה מניתוח קודם והיא גורמת להינעצות השליה. תמיכה נוספת בגורם המכאני היא העובדה שיש יותר שליות נעוצות בחלק התחתון של הרחם שבו יצירת הרצידואה מופחתת בהשוואה לחלקים אחרים של הרחם כמו בסיס הרחם וחלקי העליונים.

הגורם הביולוגי - ידוע עם זאת כי שליה נעוצה מתפתחת גם במקרים רבים שבהם לא קיים חתך ניתוחי קודם או טראומה אחרת לשריר הרחם ולכן יש להניח שקיימים גם גורמים אחרים שפגיעה, עודף או חסר שלהם מביא להשרשה שאינה תקינה. במחקר שערכנו בדקנו ביטוי של פקטורים הידועים כקשורים לחדירת הטרופובלסט כמו HLAG, מטאלופרוטאינוז וחלבון VICKS בשליות נעוצות שלא בהקשר לניתוחים קודמים ברחם. בשליות אלו לא מצאנו ביטוי יתר של פקטורים אלה בטרופובלסטים בהשוואה לשליות נעוצות עם גורם מכאני

תמונה 1. שליה נעוצה בדרגות חומרה שונות.



המקור - en.wikipedia.org, בהרשה

ברור, מה שמביא אותנו להניח שהבעיה אינה בחדירות יתר של הטרופובלסט אלא בתהליכים הקשורים ביצירת הרצידואה המפרידה בין השליה והרחם.^{3,4} במרבית המקרים הגורם המכאני הוא האחראי להיווצרות שליה נעוצה. יחד עם זאת, במקרים לא מעטים הגורם הביולוגי הוא השחקן העיקרי ויש מצבים לא נדירים שבהם ההסבר לנעיצותה של השליה מצוי בשילוב שני הגורמים גם יחד.

היארעות

שכיחות התופעה המדווחת בספרות שונה בעבודות השונות ומושפעת גם מהקריטריונים לאבחנה של שליה נעוצה - חלק מהמחקרים מתבססים על אבחנה קלינית בעוד שאחרים מתבססים על אבחנה היסטופתולוגית. הטווח המופיע בספרות הוא 0.001-0.9 אחוז. במחקרים שנעשו ב-15 השנים האחרונות, השכיחות הממוצעת היא 0.3 אחוז לעומת שכיחות ממוצעת של 0.03 אחוז במחקרים שבוצעו ב-40 השנים שקדמו להם. עלייה זאת מוסברת בעיקר בעלייה של גורמי הסיכון לשליה נעוצה ובפרט עלייה בשיעור הניתוחים הקיסריים.^{5,6}

במחקר שביצענו במחלקתנו, בדקנו שכיחות שליה נעוצה שנחשדה קלינית והוכחה באופן היסטולוגי בשנים 2004-2009. מצאנו שיעור של 1.67 מקרים ל-1,000 לידות, כלומר 0.17%.

גורמי סיכון

גורם הסיכון המשמעותי ביותר לשליה נעוצה הוא ניתוחים קיסריים בעבר, כאשר המצב המחשיד ביותר לנכחות שליה נעוצה בהריון לאחר ניתוח קיסרי בעבר הוא קיומה של שלית פתח או שליה המכסה את הצלקת הניתוחית. ככל שמספר הניתוחים גדול יותר, הסיכון לשליה נעוצה עולה. גם בנשים עם שלית פתח לאחר ניתוחים קיסריים נמצא שכלל שמספר הניתוחים עולה, עולה הסיכון לשליה נעוצה⁸ (תרשים מס' 1).

גורמי סיכון בלתי תלויים משמעותיים נוספים שנמצאו קשורים להימצאות שליה נעוצה הם שלית פתח גם ללא נוכחות של ניתוח קיסרי בעבר וגיל הילדת. ככל שהילדת מבוגרת יותר, הסיכון לשליה נעוצה עולה^{9,10}. קשר פחות בולט תואר גם לגבי עלייה בשכיחות התופעה בנשים ולדניות ולאחר גרידות וניתוחים רחמיים בעבר כדוגמת כריתת שרירין¹¹⁻¹⁴. כמו כן, בנשים שבהן נמצאו רמות גבוהות של free beta-hCG I-1 ו-AFP בסקר לתסמונת דאון בשליש השני להריון, נמצאה, בנוסף לפתולוגיות שליתיות אחרות, שכיחות גבוהה יותר של שליות נעוצות¹⁵.

במחקר שנערך במחלקתנו נמצאה שכיחות מוגברת של שליה נעוצה בנשים שעברו טיפולי הפריה חוץ גופית⁷.

אבחנה

אבחנה טרום לידתית - אבחנה טרום לידתית של שליה נעוצה מבוססת על ממצאים אופייניים בבדיקת על-שמע או בבדיקת MRI. סקירת על-שמע מכוונת, במטרה למצוא סימנים לשליה נעוצה, נעשית כאשר יש גורמי סיכון לשליה נעוצה כמו במצבים של שלית פתח או שליה קדמית נמוכה לאחר ניתוח קיסרי¹⁶.

סימנים מחשידים לשליה נעוצה הם הפרעה ברציפות ושלמות השכבה ההיפואקואית המייצגת את שריר הרחם באזור המפריד בין השליה לשלפוחית שתן או לאיברים חיצוניים לרחם, פגיעה בשלמות שלפוחית השתן והימצאות לקונות שליתיות - אגמים ורידיים באזור החשוד. שימוש בדופלר עוזר לאבחנה על ידי זיהוי הלקונות השליתיות, עושר כלי דם באזור השלפוחית וסררות שריר הרחם ונוכחות מערכת ורידית תת שליתית מפותחת.

כשבדיקת על-שמע מכוונת מבוצעת בנשים בעלות סיכון גבוה לשליה נעוצה, האבחנה היא ברמת רגישות וספציפיות גבוהה (82 אחוז, 96 אחוז, בהתאמה)¹⁷. עובי שריר הרחם באזור ההשרשה הקטן מ-1 מ"מ נמצא קשור אך פחות רגיש



Silver, RM, Landon, MB, Rouse, DJ, et al. Maternal Morbidity Associated With Multiple Repeat Cesarean Deliveries. *Obstet Gynecol* 2004; 107:1226

במחצית השנייה של ההריון כאשר שלייה נעוצה מלווה שליית פתח. לרוב, הסימן הראשון לשלייה נעוצה הוא דימום מוגבר בשלב השלישי של הלידה, השלב שבו אמורה שלייה תקינה להיפרד מהרחם.

בשלב זה מסתמן קושי בהפרדת השלייה וכולה או חלקה נשאר צמוד לרחם ללא מישור הפרדה ברור. נוכחות חלקי שלייה ברחם מונעת את התכווצות התקינה והתוצאה היא דימום בלתי פוסק. חומרת הדימום מושפעת מעומק החדירה של השלייה לשריר הרחם, גודל החלק היחסי הנעוץ מתוך השלייה ומצבים מיילדותיים נוספים שאינם קשורים לשלייה ומפריעים לכיווץ הרחם ולעצירת הדימום. במקרים הקלים, השלייה, או חלק ממנה שנשאר ברחם, מופרדת באופן ידני בהצלחה וללא התפתחות דימום משמעותי. במקרים חמורים יותר, ההסתמנות הקלינית עלולה להופיע בדרגות חומרה שונות, החל מאובדן דם המצריך מתן תוצרי דם, התפתחות DIC, הפרעה בפרפוזיה לרקמות חיוניות, היווצרות הצורך בכריתת רחם, קיפוח המורדני ההולך ומחמיר ועלול להסתיים במוות.

שלייה נעוצה היא הסיבה השכיחה לכריתת רחם דחופה במהלך לידה^{22,23}. בשלייה נעוצה החודרת לאיברים סמוכים, הסיכויים עלולים לכלול גם פגיעה באיברים שכנים, כגון שלפוחית שתן ולולאות מעי, המחייבת לעתים צורך בכריתה חלקית או מלאה של האיברים המעורבים.

מניעה

כיום אין בידנו כלים למנוע את התפתחותה של שלייה נעוצה. הבנת הפתופיזיולוגיה בעתיד תאפשר אולי מניעה ראשונית. עד אז, המאמצים צריכים להיות מופנים לאבחנה המוקדמת על מנת לצמצם את הנזקים העלולים להיגרם במקרים שבהם עולה חשד לשלייה נעוצה.

האבחנה בבדיקת על-שמע היא פשוטה יחסית ולא חודרנית ולכן יש חשיבות מכרעת להערכת גורמי הסיכון והכוונתן של הנשים הנמצאות בקבוצת סיכון להימצאות שלייה נעוצה לבדיקת על-שמע בשאלה ממוקדת.

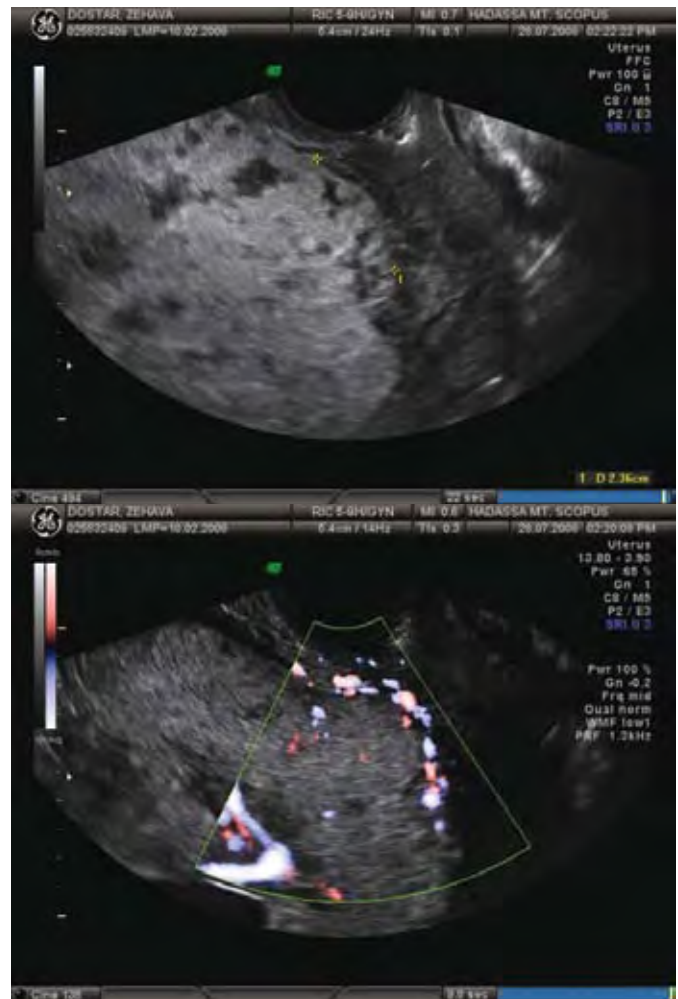
אבחנה מוקדמת של שלייה נעוצה יכולה לצמצם את הסיכויים הנגרמים ממנה על ידי תכנון מראש של ניתוח אלקטיבי, תוך הכנת האישה, הצוות והמכשור המתאים. לעתים, כשמדובר בשלייה נעוצה בעלת פוטנציאל חודרנות גבוה המתגלה בשלבים מוקדמים בהריון, מומלץ על הפסקת ההריון.

טיפול

הטיפול בשלייה נעוצה תלוי בחומרת החדירה, היציבות ההמורדינמית של האישה ותכנון הפוריות שלה. כשמתעורר חשד גבוה לשלייה נעוצה, מתוכנן, כאמור, ניתוח קיסרי אלקטיבי בהיערכות מיוחדת הכוללת צוות מנתחים המיומן בדיסקציה אגנית, הכנת תוצרי דם ופקטורי קרישה, היערכות לחסימת כלי דם ומוכנות לכריתת רחם ואיברים סמוכים לפי מידת החדירה.

לפני הניתוח ניתן לאישה ולמשפחתה הסבר מקיף על הניתוח, על הסיכויים

תמונה 2. שלייה נעוצה בעל-שמע. לפני הניתוח הקיסרי בוצעה הערכה על-קולית שהעלתה חשד גבוה לשלייה נעוצה. האבחנה הקלינית אושרה במהלך הניתוח הקיסרי ולכן בוצעה כריתת רחם. האבחנה אושרה היסטולוגית



לקיום שלייה נעוצה¹⁸.

סימנים מוקדמים לשלייה נעוצה ניתן לראות בעל-שמע כבר בשליש הראשון להריון. במספר עבודות תוארה הימצאות של שק הריון בחלק התחתון של הרחם קרוב לצלקת הניתוחית (ולא באזור הפונדוס כפי שנצפה בדרך כלל בהריון תקין), בנשים שמאוחר יותר אובחנה אצלן שלייה נעוצה¹⁹.

גם MRI יעיל באבחנה של שלייה נעוצה ובמקרים של ספק מבוצעות שתי הבדיקות. בדיקת MRI יעילה בזיהוי שלייה נעוצה גם במקום שכיח פחות ובזיהוי ואפיין החדירה לרקמות שכנות²⁰ (תמונה מס' 2).

אבחנה היסטופתולוגית – לאחר הלידה נעשית האבחנה של שלייה נעוצה על פי קריטריונים הסטולוגיים המוכחים תאחיזה בין ה-villi השלייתיים לשריר הרחם. הימצאות סיבי שריר רחם בשכבה הבזאלית של השלייה מאבחנת שלייה נעוצה כאשר יש עדות קלינית לכך, אך הימצאותה ללא קליניקה מתאימה אינה בהכרח אבחנתית. שינויים היסטופתולוגיים נוספים המאפיינים שלייה נעוצה נמצאו בכלי הדם הרדיאלים הגדולים והקשתיים^{1,21}.

הסתמנות קלינית וסיכויים

שלייה נעוצה אינה מראה, בדרך כלל, אותותיה בהריון, למעט אפשרות של המטוריה במקרה של שלייה נעוצה החודרת לשלפוחית השתן, או הופעת דמם

שלב ראשון : הערכה החייאת נזלים, חמצן, קטטר שתן אבחנה מבדלת מעבדה - ספירת דם, תפקודי קרישה, הזמנת תוצרי דם
שלב שני: טיפול ישיר טונוס - מסאז' רחמי, לחץ ידני, תרופות לכיווץ הרחם קרישה - תקון הפרעות בקרישה, מתן פקטורי קרישה רקמה שארית - הפרדה ידנית, גרידה טראומה - זיהוי ותיקון קרעים בנרתיק, זיהוי קרע ברחם
שלב שלישי: אם הדמם לא נעצר טיפול מקומי - לחץ על הרחם, שיטות לטמפונדה תוך רחמית, וזופרסין, אפשרות לאמבוליזציה טיפול סיסטמי - תוצרי דם
שלב רביעי: התערבות כירורגית תפירת קרעים, קשירת כלי דם, כריתת רחם
שלב חמישי: אם הדמם ממשיך לאחר כריתת רחם אמבוליזציה Packing בטני

הצפויים ועל האפשרות לכריתת רחם ופגיעה באיברים סמוכים מעורבים, צורך בתוצרי דם, אשפוז והחלמה ממושכת.

במהלך הניתוח, לאחר פתיחת הבטן, מתבצעת הערכה לגבי חדירות השליה הנעוצה וקשר לאיברים סמוכים והמצאות כלי דם קולטרלים. לאחר חילוף היילוד, ניתן לעבור מיידידת לכריתת רחם ללא הפרדת השליה, במקרים שבהם יש אבחנה טרום לידתית מבוססת ואין מקום לשימור פוריות עתידית. במקרים שבהם האבחנה מבוססת פחות או שנראה שאפשר יהיה להימנע מכריתת רחם, ניתן לנסות להפריד את השליה, להניח תפרים המוסטטים במטת השליה המדממת ולהחליט האם יש צורך בכריתת רחם. במקרים אלה שכיח השימוש באמצעים להפחתת זרימת הדם לרחם, כמו קשירת עורקי הרחם.

..... [רשימה ביבליוגרפית]

1. Khong TY, The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic. J Clin Pathol 2008;61:1243-1246
2. Speroff L, Fritz MA, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th edition, CH. 7 p. 233-58
3. Hochner-Celnikier D, Prus D, Matanis M, Yisraeli J, Yagel S, Goldman-Wohl D. Pathogenesis of placenta accreta is not related to over-invasiveness of the trophoblast. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004, 191(6):292
4. Hochner-Celnikier D, Matanis M, Prus D, Goldman-Wohl D S, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Yagel S. Trophoblast invasion in placenta accreta. Journal of the Society for Gynecologic Investigation , 2004,11(2):432
5. Bencaiova G, Burkhardt T, Beinder E Abnorma placental invasion experience at 1 center. J Reprod Med. 2007 Aug;52(8):709-14.
6. ACOG committee opinion. Placenta accreta. Number 266, January 2002.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists, Int J Gynaecol Obstet. 2002 Apr;77(1):77-8
8. Esh-Broder E, Ariel I, Abas-Bashir N, Bdoiah Y, Celnikier-Hochner D, Placenta accreta is associated with IVF pregnancies, SGI Annual Meeting, Orlando 2010, poster presentation.
9. Silver, RM, Landon, MB, Rouse, DJ, et al. Maternal Morbidity Associated With Multiple Repeat Cesarean Deliveries. Obstet Gynecol 2006; 107:1226.
10. Miller, DA, Chollet, JA, Goodwin, TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:210.
11. Wu, S, Kocherginsky, M, Hibbard, JU. Abnormal placentation: Twenty-year analysis. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1458.
12. Kastner ES, Figueroa R, Garry D, Maulik DEmergency peripartum hysterectomy: experience at a community teaching hospital. Obstet Gynecol. 2002 Jun;99(6):971-5.
13. Fox H. Placenta accreta, 1945-1969. Obstet Gynecol Surv 1972;27:475-90
14. You WB, Zahn CM. Postpartum hemorrhage: abnormally adherent placenta, uterine inversion, and puerperal hematomas. Clin Obstet Gynecol. 2006 Mar;49(1):184-97.
15. Jacques SM, Qureshi F, Trent VS, Ramirez NC. Placenta accreta: mild cases diagnosed by placental examination. Int J Gynecol Pathol. 1996 Jan;15(1):28-33.
16. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, Chiu TH, Hsu JJ, Hsieh TT Risk factors for placenta accreta. Obstet Gynecol. 1999 Apr;93(4):545-50.
17. Comstock CH Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Jul;26(1):89-96
18. Chou, MM, Ho, ES, Lee, YH. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15:28.
19. Chou, MM, Ho, ES, Lee, YH. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15:28.
20. Comstock, CH, Lee, W, Vetrano, IM, Bronsteen, RA. The early sonographic appearance of placenta accreta. J Ultrasound Med 2003; 22:19.
21. Dwyer BK, Belogolovkin V, Tran L, Rao A, Carroll I, Barth R, Chitkara U renal diagnosis of placenta accreta: sonography or magnetic resonance imaging? J-Ultrasound Med. 2008 Sep;27(9):1275-81.
22. Khong TY, Werger AC, Myometrial fibers in the placental basal plate can confirm but do not necessarily indicate clinical placenta accreta. Am J Clin Pathol 2001;116:703-8.
23. Glaze, S, Ekwilanga, P, Roberts, G, et al. Peripartum hysterectomy: 1999 to 2006. Obstet Gynecol 2008; 111:732.
24. Zelop, CM, Harlow, BL, Frigoletto, FD Jr, et al. Emergency peripartum hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:1443.
25. Dubois, J, Garel, L, Grignon, A, et al. Placenta percreta: balloon occlusion and embolization of the internal iliac arteries to reduce intraoperative blood losses. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:723.
26. Kidney, DD, Nguyen, AM, Ahdoot, D, et al. Prophylactic perioperative hypogastric artery balloon occlusion in abnormal placentation. AJR Am J Roentgenol 2001; 176:1521.
27. Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ: Conservative management of abnormally invasive placentation. Obstet Gynecol Surv2007 62:529-539.

יש מספר תיאורים של החדרת קטטר לעורקים ההיפוגסטרים או לעורקי הכסל הפנימיים דרך צנתור רטרוגרדי של העורקים הפמורלים לפני הניתוח או במהלכו, על מנת להקטין את אובדן הדם במהלך הניתוח. ניפוח הבלון בזמן כריתת הרחם מאפשר ניתוח "נקי" מדימומים ומהיר יותר. הפרוצדורה אינה נטולת סיכונים^{24,25}.

לאחרונה התפרסמו מספר עבודות על טיפול שמרני בשליה נעוצה. הטיפול השמרני כולל השארת חלקי השליה שאינם ניתנים להפרדה בתוך הרחם, עם או בלי אמבוליזציה מקדימה של עורקי הרחם או שימוש במטרוטקסט. ולאחר מכן מעקב שמרני. לאחר תקופה של מעקב מתבצע ניסיון להוצאה ידנית של השליה, או ניתוח, כאשר באופן טבעי יש הפחתה בגודש כלי הדם באגן. היתרונות בטיפול שמרני הם הפחתת הסיכונים הקשורים בניתוח מורכב ושמירת הפוריות. בסקירה של מספר עבודות נמצא שיעור הצלחה בטיפול השמרני של 48 מתוך 60 נשים. כשלון השיטה התבטא בדרך כלל בהמשך דימום נרתיקי שהצריך התערבות. הסיכון השכיח היה זיהום רחמי שטופל אנטיביוטית²⁶.

במקרים שבהם לא היה חשד קודם לשליה נעוצה והיא אובחנה קלינית תוך כדי הלידה, המקרה מנוהל בדרך כלל לפי סדר הפעולות המקובל בדמם לאחר הלידה (תרשים מס' 2). מתן מכווצי רחם, לחץ מכאני, פקטורי דם וקרישה ורק כשכלו כל הקיצין - כריתת רחם דחופה.

לסיכום, שליה נעוצה היא סיבוך מילדותי מוכר ששכיחותו עולה בשנים האחרונות וצפויה לעלות עוד יותר במקביל למגמת העלייה העולמית בשיעורי הניתוחים הקיסריים. הערכות מוקדמת תורמת לצמצום הסיכונים. יש להפנות את מירב המאמצים לאבחון מוקדם של הריונות עם שליה נעוצה ולהבנת המנגנון כי בכך טמון המפתח לאפשרות של מניעה ראשונית.

ד"ר אפרת אש ברודר פרופ' דרורית הוכנר-צלניק, מחלקת נשים ויולדות, בית החולים האוניברסיטאי הדסה הר הצופים, ירושלים

המשמעות הקלינית של מנופאוזה מוקדמת

POF (Premature menopause) הוא מצב מיוחד ושונה ממנופאוזה רגילה ולכן מצריך התייחסות מיוחדת הכוללת טיפול תרופתי דינמי

ד"ר גדעון קופרניק

המושג "מנופאוזה מוקדמת" (Premature menopause) מתאר מצב של אמנופאוזה, עלייה ב-FSH וירידה בהורמוני המין אסטרוגן, פרוגסטרון וטסטוסטרון, לפני גיל 40. דיון זה עוסק במנופאוזה מוקדמת "ספונטנית", לא כתוצאה מכריתת או מטיפולים אנדוקרניים. המצב שכזה למדי ומופיע בכאחוז אחד מהנשים.

היום כבר ברור, שלא מדובר במצב בלתי הפיך של פרופיל ההורמונלי מנופאוזה כמו במנופאוזה פיזיולוגית, אלא במצב אחר ובמחלה אחרת. לכ-50 אחוז צפויה מעין התאוששות השחלה וחזרה לתפקוד עד ביצנים עם אפשרויות להריון. יש אפילו דיווח על חזרה למחזוריים ציקליים לאחר שמונה שנות אמנופאוזה¹.

ביופסיה, אם היא נעשית על שחלה כזו, מראה זקיקים פעילים לעומת שחלה מנופאוזה שבה התמונה ההיסטולוגית היא של שחלה אטרטית. יש, לכן, קושי בהגדרת המצב. כיוון שהמושג מנופאוזה מוקדמת אינו מתאים, הוצעו שמות אחרים כמו POF (Premature Ovarian Failure) או היפוגונדוטרופית אמנופאוזה אחרים. השם שמסתבר כנכון מכילם הוא Ovarian Insufficiency, המתאר אותו מצב גם בגילאים צעירים מאוד. קיים גם קושי באבחנה, כך, למשל, ארבעה חודשי אמנופאוזה עם פרופיל ההורמונלי מנופאוזה, אינם תמיד נכונים.

יש לזכור את האפקט הפסיכולוגי של המצב על המטופלת שלכאורה נכנסת למנופאוזה בגיל צעיר ולכן, יש להסביר לה בצורה מדויקת את המצב. ערכי FSH מעל 2-2 מספקים. אין צורך בביסוס לדמם את המטופלת בפרוגסטרון, כי רמת ידממו עם פרופיל ההורמונלי מנופאוזה. העובדה שחלק גדול מהנשים הללו יכול לחזור למחזור סדיר יכולה לעזור בהסבר.

הקשר בין POF לסטרס נפשי ידוע². המצב הושווה לידיעה על מוות במשפחה, תחושת אובדן, יחד עם התופעות הקלימקטריות החודשות, שיכולות ליצור תחושות של צער קיצוני, אשמה ובושה. גם לנשים בגיל המתאים - 50 - קשה לקבל את המצב ההורמונלי החדש ובצעירות מורגש הקושי הרבה יותר. צריך להתייחס בהצעות הטיפוליות לאובדן הפוריות, לתדמית הגוף, להזדקנות פתאומית, ליחסי מין, לדחייה מצד בן הזוג, לקנאה ולמשמעותיות הבריאותית המאוזנת.

הדגשת האופציות הטיפוליות כמו החשיבות של הטיפול ההורמונלי, על מנת למנוע את התופעות הקלימקטריות המיוחדות, לשמור על תדמית הגוף ולמנוע את הסיכונים המאוזנים, יכולה לעזור בהבנה שהבעיה ההורמונלית, כשהיא מטופלת בצורה נכונה, לא תשפיע משמעותית על איכות החיים. נושא הפוריות נותר הנקודה הבעייתית והאתגר העיקרי בהסבר למטופלת. צריך להדגיש, שיש אמנם מקום לבידוד המצב אבל הסיכוי לקבל אבחנה מדויקת הוא קטן. רוב המקרים הם אידיופטיים.

בדרך כלל יש פגור באבחנה משום שברור ש-POF לא תמיד מתבצע בכל הופעת אמנופאוזה אצל אישה צעירה. לכן, כראי להדגיש שכל אמנופאוזה אצל נשים צעירות, מעבר לשלושה מחזוריים רגילים, מצדיקה בירור.

הבירור המומלץ

אין כל דרך, לא אנמנסטית ולא מעבדתית, לצפות להופעת POF. הפסקת המחזור

יכולה להיות פתאומית ויכולה להופיע מיד אחרי לידה והפסקת הנקה או הפסקת נטילת גולות למניעת הריון. בכל מקרה של אמנופאוזה לאחר לידה, צריך לברר לכיוון POF. סיפור משפחתי של POF יכול להגיע עד 28 אחוז³. הדבר יעזור בייעוץ לגבי הפרוגנזה ומעורבות של בני משפחה נוספים.

האבחנה המעבדתית היא רטרוספקטיבית ולא ניתן לדעת מי תישאר מנופאוזה ולמי יחזור התפקוד השחלתי. בדיקת קריטייף יכולה לעזור בנושא זה, בעיקר בנשים מתחת לגיל 35 עם קומה נמוכה. נוכחות פרגמנט של כרומוזום Y חשובה ואפשר לשלול סינדרומים משפחתיים.

על הבירור לכלול:

אנמנזה מדויקת ובדיקה פיזיקלית, אשר צריכות לשלול סיבות משניות להפרעות במחזור עורך אנדרוגנים, מחלות סיסטמיות כמו בעיות בתפקוד בלוטת התריס ואדרנל, בעיות אכילה כמו עלייה או ירידה פתאומית במשקל. מחלות אוטואימוניות כמו היפותירואידים, השימוט, אדיוסן, סוכרת, SLE, ראומטואיד ארטריטיס וסידרוגן. גם מצב של אוטופרייט אוטואימונית יכול לגרום ל-POF ואז יש גם סיכוי של ארבעה עד חמישה אחוזים לאי ספיקת אדרנל.

בדיקה פיזיקלית לשינויים אטרופיים בנרתיק, טונוס רצפת האגן ואיברי האגן יחד עם בדיקת שר, בלוטת התריס ומצב העור.

סונוגרפיה של השחלות, שתרגים נוכחות זקיקים ותעוזר בהערכת הפרוגנזה.

בדיקת מעבדה תכלול רמות TSH, FSH, LH, E2 ופרולקטין. בדיקות anti Mullerian hormone-1 Inhibin B עוזרות בהערכת הרורכה השחלתית. רמת נמוכה של Inhibin B מעידה על חסר שחלתי עוד לפני העלייה ב-FSH. רמת אסטרוגן מעל 50pg/mL או LH גדול מ-FSH מוכיחה נוכחות זקיקים מתפקדים. רמות ה-FSH וה-E2 אינן קבועות ומראות פלוקטואציות כמו במנופאוזה פיזיולוגית.

המשמעות הקלינית של המצב נוגעת לסימפטומים, להשפעה על מחלות כרוניות ועל הפוריות. בפוריות לא נדון בסקירה זו.

סימפטולוגיה

הסימפטומטולוגיה של POF שונה במקצת מזו של המנופאוזה הפיזיולוגית. נשים אלו מדווחות על מגוון רחב יותר של סימפטומים פיזיים ופסיכולוגיים. בנוסף לסימפטומים הטיפוסיים של המנופאוזה, מתלוננות הנשים הללו על יותר מתח וחרדה, דיכאון, רגישות יתר, תוקפנות וסטרס פסיכולוגי. בנוסף, נמצאה אצל נשים אלו ירידה בהערכה עצמית וסיפוק עצמי⁶. מחקר נוסף שבדק את ההשפעות הפסיכולוגיות של POF⁷, מצא עלייה בבעיות פסיכולוגיות וירידה בהרגשה הכללית.

נשים אלו נמצאו סימפטומים של חסר אנדרוגנים הרבה יותר מאשר בנשים במנופאוזה פיזיולוגית רגילה ובדומה לנשים שעברו כריתת שחלות, ירידה בהרגשת האנרגיה ובעיקר ירידה משמעותית בליבידו ובתפקוד המיני. ככל הנראה, נשים אלו סובלות לא רק מחסר אסטרוגן אלא גם מחסר אנדרוגנים בגלל אטרופיה של

קורטקס השחלה. נמצאה ירידה משמעותי בייצור האנדרוגנים מהשחלה בנשים עם POF^{4,5}.

אנדרוגנים נחשבים לחלק מרכזי בתפקוד המיני של נשים וחסרונם יכול לגרום להופעת סימפטומים כמו ירידה בליבידו, ירידה בתגובה המינית (Responsiveness) או ירידה בריגוש. בנוסף, יכולים להופיע סימני חסר אנדרוגנים נוספים כמו ירידה באנרגיה, מצב רוח דיספורי וירידה בהרגשה הכללית (General well-being).

אין כנראה קשר ישיר בין רמות ההורמונים בפלזמה לבין הסימפטומטולוגיה אבל במספר מחקרים נמצאה רמה נמוכה משמעותית של אנדרוגנים ב-POF, בעיקר טסטוסטרון ואנדרוסטנדרין. לא נמצא הבדל ברמות DHEAS. למרות זאת, לא נמצאה הוכחה חותכת לקשר בין אנדרוגנים לתפקוד המיני⁷. ברור, לכן, שבתכנון הטיפול לנשים אלו, לחלק הפסיכולוגי יש חשיבות מרכזית.

לגבי מחלות כרוניות, בנשים עם POF יש תקופה ארוכה יותר של חסר אסטרוגני מאשר נשים במנופאוזה רגילה. זו, כנראה, אחת הסיבות לעלייה במחלות כרוניות של המנופאוזה. דווח על עלייה משמעותית בסיכון לאוסטיאופורוזיס בנשים עם POF⁹. ככל שגיל המנופאוזה צעיר יותר, הסיכוי לצפיפות עצם נמוכה בעתיד גבוה יותר. יש דיווחים רבים על כך ש-POF מלווה בעלייה משמעותית בשברים אוסטיאופורוטיים מאוחר יותר בחיים, בעיקר לפני גיל 70⁸. נמצאה גם עלייה בשכיחות מחלות לב בנשים אלו¹⁰.

כמו כן, נמצאה עלייה בתמותה מוקדמת, בדרך כלל על רקע קרדיווסקולרי¹¹. אחד ההסברים לכך הוא הפרעה בתפקוד האנדוקרין בנשים אלו. מטה-אנליזה משנת 2006¹² בדקה את כל הפרסומים לגבי גיל המנופאוזה ומחלות לב בשנים 1996-2004 והראתה עלייה קלה בסיכון למחלת לב: RR=1.38 CI 1.21-1.58. בתיקון לגיל ועישון לא נמצא הבדל. יש לציין שבאותה סקירה נמצא סיכון גבוה בהרבה למחלות לב בנשים שעברו מנופאוזה כיורוגית, RR=4.55 CI 2.56-8.01.

טיפול

חסרים מחקרים שבדקו באופן ספציפי את נושא הטיפול ההורמונלי והמנופאוזה המוקדמת. למרות זאת, מתגבשות בספרות המלצות טיפוליות המשלבות את הידע שתואר במאמר זה לידע הכללי על הטיפול ההורמונלי לנשים במנופאוזה:

« נושא התמיכה הפסיכולוגית הוא מרכזי בהתייחסות לאישה עם POF. אובדן הפוריות, תרומית הגוף והברשה משפיעים על איכות החיים לא פחות מהסימפטומים או מהמחלות הכרוניות.

« יש להעריך גורמי סיכון למחלות כרוניות כמו מחלות לב וכלי דם, אוסטיאופורוזיס ודמנציה.

« יש לשים דגש באנמנזה על הסימפטומים הרגילים של גיל המעבר ולהדגיש את אלה שיסלים לנבוע מחסר אנדרוגנים. מאלה, כדאי להדגיש את נושא התפקוד המיני.

« נייד העמדה האחרון של החברה האמריקאית למנופאוזה מדגיש שאין להתייחס באופן שווה להמלצות הטיפוליות בנשים במנופאוזה רגילה ולנשים עם POF. מדובר בשני מצבים שונים, עם גורמי סיכון שונים ולכן עם טיפול שונה.

« טיפול ההורמונלי במקרים אלה מומלץ כטיפול לטווח ארוך, לפחות עד גיל המנופאוזה. המינן הנדרש לשם מניעה מולטת של סימפטומים והגנה בפני אוסטיאופורוזיס ומחלות לב יכול להיות לפעמים גבוה מהמינן הרגיל. יש אפשרות להשיג את המטרות הטיפוליות בשימוש בגלולות למניעת הריץ. למרות שאין מחקרים לגבי משך הטיפול ההורמונלי ב-POF, ההמלצה היא לטפל לפחות עד גיל 50 ולשקול המשך טיפול לאחר מכן.

« טיפול מקומי לנרתיק נדרש גם הוא לתקופה ארוכה.

« הירידה בתפקוד המיני השכיחה אצל הנשים הצעירות הללו דורשת התייחסות מיוחדת. גם בשלב האנמנזה והבידור וגם בתוספת טסטוסטרון לתכנית הטיפולית. הסיכוי להצלחה גבוה עם מינימום תופעות לוואי. השיפור בתפקוד המיני יכול גם להשפיע בצורה חיובית ביותר על המצב הנפשי המיוחד של נשים עם POF. אמנם אין עדיין בארץ התוויה לטיפול בטסטוסטרון בנשים, אולם ניתן לתתו בעזרת טופס 129. מתן במינן המתאים משולל כמעט לחלוטין מתופעות לוואי

ומסיבוכים. לאותם סימפטומים שסיבתם ירידה ברמות הטסטוסטרון, מתן טסטוסטרון יעזור באופן משמעותי.

קיימים בארץ מספר תכשירים המכילים טסטוסטרון ויכולים לשמש כאפשרות טיפולית: ½ כדור פרובירון (25 מ"ג), כדור אנדרוסקון (40 מ"ג) ו-1/7 שקית אנדרוג'ל 50 ביום שניתן למריחה על עור המפשעות, רצוי בשעות אחר הצהריים, וליזיאל שבין המטבוליטים שלו גם מטבוליט אנדרוגני.

לגבי אוסטיאופורוזיס, ככל שהמנופאוזה מוקדמת יותר, הסיכון לשברים אוסטיאופורוטיים בהמשך החיים גבוה יותר. יש, לכן, להמליץ על אורח חיים מתאים, הכולל פעילות גופנית של כוח ולחץ יחד עם אספקת סידן של לפחות 1,200 מ"ג ביום, כולל אוכל, ותוספת של ויטמין D עד ל-1,000-1,200 יחידות ביום. כל אלה, בתוספת טיפול ההורמונלי מתאים, יכולים למנוע את הידרדרות איכות העצם. מומלץ לבצע בנשים אלו בדיקות לצפיפות העצם להערכת המצב ההתחלתי והתגובה לטיפול. אין גם מחקרים שבדקו את השפעת הטיפול ההורמונלי על הקבוצה הספציפית הזו. אין גם מחקרים שבדקו תכשירים אחרים למניעת הידרדרות העצם, כמו ביספוספונטים או רלוקסיפן בנשים אלו. כיום, עדיין לא ברור מהו משך הטיפול המותר בתכשירים אלה. אין דיווח על טיפול מעבר לעשר שנים. יש להתחשב בכך בשיקול הטיפולי, היות ש-POF הטיפול מכוון להיות ממושך.

ההשפעה המזיקה שיש למנופאוזה ובעיקר למנופאוזה מוקדמת על תפקוד הלב וכלי הדם מחייבת התייחסות שעיקרה אימוץ הרגלי חיים רלוונטיים: שמירה על משקל גוף, רמות ליפידים ופעילות גופנית. יש להוסיף לכך מעקב לחץ דם וסוכרת והפסקת עישון.

האפשרות של התאוששות השחלה קיימת עם אפשרות להריון בלתי צפוי. צריך, לכן, לשים לב להופעת תופעות לוואי של עודף אסטרוגנים כמו גודש בשדיים, דיכאון, דימומים חריגים והפרשה וגינלית רירית מרובה. מומלץ, לכן, להשתמש בגלולות למניעת הריץ או בטיפול ההורמונלי ציקלי שגורם לדימום חודשי. שינוי בצורת הדימום או היעלמותו מחשידים להריון.

צריך לזכור, שנושא המנופאוזה הכיורוגית לא נסקר כאן וגם הוא בעל משמעות שונה ממנופאוזה פיזיולוגית.

לסיכום, POF הוא מצב מיוחד ושונה ממנופאוזה רגילה. לפיכך, אין להתייחס באופן זהה לשני המצבים. שכיחות הסימפטומים והמעורבות של מצב חסר אנדרוגני מחייבת התייחסות. הבעיות הפסיכולוגיות בנשים אלו מחייבות התייחסות מיוחדת ולהפרעה בתפקוד המיני מקום חשוב בבידור ובטיפול. שכיחות המחלות הכרוניות של המנופאוזה גבוהה כנראה בנשים אלו. טיפול ההורמונלי סטנדרטי או גלולות למניעת הריץ, עם או בלי תוספת טסטוסטרון, מומלץ לפחות עד גיל 50. התאמת המינן, סוג התכשיר, צורת המתן והציפויים השונים, צריכה להיות דינמית במהלך שנות הטיפול. המלצות על הקפדה על אורח חיים מתאים חייבות להיות חלק מהטיפול.

ד"ר גדעון קופרניק, מרפאת גיל המעבר, המרכז הרפואי קפלן, רחובות ומרפאת רמת מרפא

..... (רשימה ביבליוגרפית)
1. Fertil Steril 1982;37:35-41
2. J Psychosom Obstet Gynaecol 2000;21:167-74
3. Mol Cell Endocrinol 2000;161:53-57
4. Gynecol Obstet Invest 1997;43:47-48
5. Gynecol Endocrinol 1998;12:23-28
6. J Psychosom Obstet Gynaecol 2000;21:167-174.
7. Menopause 2008;15:23-31
8. Menopause 2007 ;14:567-571
9. Obstet Gynaecol 1998;91:12-15
10. Lancet 1996;347:714-718
11. Clin Epidemiol 1999;52:303-307
12. Menopause 2006;13:265-279

אוסטיאופורוזיס של גיל המעבר - אבחון ומניעה

מהם ערכי הצפיפות המגדירים אוסטיאופורוזיס, מהי דרך האבחון, מדוע יש חשיבות לעיתוי וכיצד ניתן למנוע שברים אוסטיאופורוטיים?

פרופ' ברי קפלן

שנבנתה בשני העשורים הראשונים לחייה (מסת הצם המירבית, peak bone mass) ומשיעור דלדול העצם לאחר גיל המעבר. גורמי סיכון להתהוות אוסטיאופורוזיס לאחר גיל המעבר כוללים מרכיבים תורשתיים וסביבתיים וכן הימצאות אחד מהמצבים הרפואיים העלולים לגרום לאוסטיאופורוזיס שניוני. לכן, יש חשיבות רבה להכרת כל גורמי הסיכון למחלה, זיהויים וניסיון לצמצמם במידת האפשר.

הירדלות העצם, אוסטיאופורוזיס, שכיחה בנשים לאחר תקופת המעבר (מנופאוזה) מסיבות שונות והסיבה העיקרית היא מחסור באסטרוגן. לכן, אוסטיאופורוזיס מהווה בעיה בריאותית ממדרגה ראשונה לכל העוסקים בבריאות האישה. הצורה השכיחה ביותר של אוסטיאופורוזיס היא זו הפוגעת בנשים לאחר גיל המעבר. התהוותה של אוסטיאופורוזיס אצל אישה לאחר גיל המעבר מושפעת ממסת העצם



אבחון

אוסטיאופניה רנטגנית משקפת שלב מתקדם של אוסטיאופורוזיס, המוערך באיבוד של לפחות 30 אחוז ממסת העצם. האבחון הרנטגני של אוסטיאופורוזיס מושפע מטכניקת צילום הרנטגן ומשיפוט סובייקטיבי של המפענח. לא ניתן להשתמש בצילומי רנטגן לניטור התקדמות המחלה או התגובה לטיפול.

מדירת צפיפות העצם מהווה גורם מרכזי וחסר תחליף הן באבחון מדויק ומוקדם ככל האפשר והן בניטור תהליך האוסטיאופורוזיס. מסמך זה מתייחס לסוג המדידות, לשימוש במדידה לאבחון וקבלת החלטות טיפוליות ולהתוויות למדידה ראשונה וחוזרת. ההמלצות יכולות להשתנות בעתיד, בהתאם להתפתחויות בתחומי טכנולוגיות המדידה ואמצעי הטיפול.

קיימות כיום מספר שיטות למדידת צפיפות העצם. השיטה המקובלת ברחבי העולם כ-Gold standard (אבחון (קריטריונים להגדרת אוסטיאופורוזיס, ראו להלן) וניטור אוסטיאופורוזיס היא מדירת צפיפות העצם בעמוד השדרה המותני ובירך הקרבינית ("השלד המרכזי") בשיטת DXA. מדירת DXA בשלד המרכזי מהווה בסיס לקביעת הזכאות לטיפול תרופתי ולמעקב במימון ציבורי ("סל הבריאות") בישראל.

שימוש במדידת DXA מרכזי לאבחון אוסטיאופורוזיס

ארגון הבריאות העולמי (WHO) הגדיר את המצבים הבאים על סמך מדירת צפיפות העצם בשיטת DXA מרכזי והשוואת התוצאה לערך הממוצע של צפיפות העצם בנשים צעירות בריאות (מסת העצם המרכזית - "peak bone mass"):

«מצב תקין: צפיפות עצם בתחום השווה לסטיית תקן אחת מתחת ממוצע בגיל צעיר או הגבוה יותר (T score שווה או גבוה מ-1).

«אוסטיאופניה (מיעוט עצם): צפיפות עצם שבין סטיית תקן אחת לבין 2.5 מתחת לממוצע בגיל הצעיר (T score בין -1 לבין -2.5).

«אוסטיאופורוזיס (רדודל עצם): צפיפות עצם בתחום השווה ל-2.5 סטיות תקן מתחת לממוצע בגיל הצעיר או נמוך יותר (T score שווה או נמוך מ-2.5).

הערות:

«נוכחות של שבר אוסטיאופורוזי אופייני (שלא כתוצאה מחבלה משמעותית) מספיקה לאבחון אוסטיאופורוזיס ללא תלות בתוצאות בדיקת צפיפות העצם ולאחר שלילת סיבות משניות אחרות לשבר (כגון גידורות). עם זאת, למדידת צפיפות העצם נשמר התפקיד המרכזי ככלי ניטור.

«הנתונים התקנים בכל מכשירי ה-DXA בארץ, מהם נגזרים ערכי הצפיפות המגדירים אוסטיאופניה ואוסטיאופורוזיס, מבוססים על אוכלוסיה צפון אמריקאית לבנה (Caucasian). יש מקום לבדוק את התאמתם לקבוצות האוכלוסיה השונות בישראל על ידי קביעת בסיס נתונים מקומי.

«קביעת אבחנה של אוסטיאופורוזיס תיעשה על פי תוצאות המדידה בעמוד השדרה, בצוואר הירך או כלל הירך הקריבנית (total femur), הנמוך מבין שלושתם.

«שינויים ניוניים בעמוד השדרה, אשר שכיחותם עולה עם הגיל, גורמים להטיה כלפי מעלה (false elevation) של צפיפות העצם בחוליות. במקרים אלה עדיף להסתמך על מדירת צפיפות העצם בצוואר הירך.

«ניתן להשוות את הערך המתקבל במדידת צפיפות העצם גם לערך הממוצע של צפיפות העצם בנשים בריאות באותן גיל, תוך שימוש בסטיות תקן (Z score). Z score הנמוך מ-1, מראה על רדודל עצם מעבר לצפוי בגיל ומצדיק ביורד לצורך שלילת אוסטיאופורוזיס משנית (שימוש נוסף של Z score הוא בתקופת הילדות וההתבגרות, לפני השלמת בניית מסת העצם המידינית. בגילאים אלה אין משמעות להגדרות WHO הנסמכות על T score).

התוויות למדידה ראשונה של צפיפות העצם

קיימות שתי גישות לנושא. האחת גורסת שבהיות המנופאוזה גורם סיכון מרכזי להתהוות אוסטיאופורוזיס, יש מקום להציע את הבדיקה לכל אישה שמגיעה

למנופאוזה. משמעות הדבר היא, למעשה, שימוש במדידת צפיפות העצם ככלי סינון (screening) המוני.

הגישה האחרת, המקובלת כיום, גורסת שהיות שלא כל אישה מנופאוזית בהכרח תפתח אוסטיאופורוזיס, מן הראוי לכוון את מדידת צפיפות העצם לאותן נשים מנופאוזיות שיש להן לפחות אחד מגורמי הסיכון הבאים:

«שבר שלא כתוצאה מטראומה משמעותית.

«עדות בצילום רנטגן לשבר או הנמכת גוף חוליה, או ממצא המצביע על רדודל עצם (דמינרליזציה, ירידה במספר קוריות העצם, קליפת עצם דקה).

«אוסטיאופורוזיס ובעיקר שבר אוסטיאופורוזי בכוון משפחה מדרגת קרבה ראשונה.

«מנופאוזה לפני גיל 45 (טבעית או ייטרוגנית).

«מנופאוזה ללא טיפול הורמונלי, עם נכונות לקבל טיפול אנטי-אוסטיאופורוזי במידה שיימצא נחוץ.

«כל אישה מגיל 65, אף אם היא נוטלת טיפול הורמונלי תחליפי.

«משקל גוף ירוד (פחות מ-50 ק"ג או BMI < 19).

«צריכת סידן מועטה לאורך כל החיים (הימנעות מצריכת מוצרי חלב).

«מחלות או טיפולים כרוניים שונים המלווים בצפיפות עצם נמוכה, כולל אל-וסת משנית ממושכת (מעל שנה) בנשים בגיל הפריז.

התוויות למדידה חוזרת של צפיפות העצם

מדידה חוזרת עשויה לעזור בהחלטה על צורך בהתחלת טיפול תרופתי במקרים בלתי מטופלים וכן ללמד על הצלחה או על כשלון של טיפול תרופתי. השוואה אופטימלית בין בדיקות עוקבות אפשרית רק אם הבדיקות התבצעו בסוג מכשיר דומה ועדיף אף באותו מכשיר ממש.

תדירות הבדיקות החוזרות - ברוב החולים שאובחנו כאוסטיאופנים או אוסטיאופורוזיס, מומלץ על בדיקות מעקב אחת לשנתיים. כאשר צפויה ירידה מהירה (כגון בשנים הראשונות לאחר הפסקת המחזור) או עלייה מהירה (כעקבות טיפולים תרופתיים או סילוק גורם מוכר לאוסטיאופורוזיס). ניתן לחזור על המדידה לאחר תקופה קצרה יותר. במידה שנמדדה צפיפות עצם תקינה, ניתן לחזור על הבדיקה במרווחי זמן גדולים יותר.

הערכה קלינית של חולי אוסטיאופורוזיס

כאמור לעיל, האנמנזה, הבדיקה הגופנית ובדיקות המעבדה אינן רגישות דיין לאבחנת אוסטיאופורוזיס, אך הן מסייעות בביורד הסיבות לאוסטיאופורוזיס והגורמים העלולים להביא להחמרת המחלה, בהערכת הסיכון לנפילות ובבחירת הטיפול המתאים.

אנמנזה ובדיקה גופנית יכולים לספק מידע על:

«גורמי סיכון לרדודל עצם: סיפור משפחתי של אוסטיאופורוזיס, אירועי שברים בעבר, התנהגויות המשפיעות על בריאות העצם (כגון הרכב התזונה, רמת הפעילות הגופנית, מידת החשיפה לשמש, עישון וכו') וקיום מחלות או נטילת תרופות העלולות להזיק לעצם.

«קיום מצבים רפואיים המהווים הוראת נגד לטיפולים מסוימים, כגון severe reflux esophagitis, venous thromboembolism.

«הסיכון לנפילות: נפילות בעבר, הערכת התפקוד בחיי היומיום, הערכת בריאות כללית, שימוש בתרופות לשינה והרגעה ותורפות הגורמות לצניחת לחץ דם אורטוסטטית, כאשר המטופלת הקמה בלילה להטיל שתן עלולה ליפול.

«סמנים ביוכימיים של משק העצם מאפשרים להעריך באופן בלתי פולשני את קצב תהליכי בניית העצם והריסתה. למדידת הסמנים הביוכימיים יש שונות גדולה ועלותה יקרה, לכן עדיף להותירה בתחום מרפאות מומחים.

מניעה

מרכיבי אורח החיים:

במובן הרחב יותר, מניעת אוסטיאופורוזיס פוסט מנופאוזית כוללת גם שיפור

מסת העצם המירבית ושימורה, ולכן ניתן להכיל את ההמלצות, לפחות בחלקן, על ילדות, מתבגרות ונשים צעירות. הטיפול המונע מתמקד בגורמי סיכון הקשורים לאורח חיים וניתנים לשינוי, וביניהם מוקדם של מצבים רפואיים או תרופות העלולים להחיש את קצב דלדול העצם.

פעילות גופנית – תוך התמקדות בהתעמלות תחת משא. פעילות זו מעוררת את האוסטאובלסטים (התאים הבונים את העצם) וגם עוזרת בהגדלת מסת השרירים, אשר מביאים לגידול במסת העצם. כמו כן, הפעילות הגופנית עוזרת בשיפור שיווי המשקל.

מניעת נפילות – יש להבחין בין מניעת אוסטיאופורוזיס לבין מניעת שברים, הכוללת גם נקיטת אמצעים לצמצום שיעור הנפילות באוכלוסיה המתבגרת ומועור החבלה הנגרמת על ידי הנפילה, בעיקר לאגן, ולכן יש להסיר מכשולים מדרך בעיקר בלילה.

צריכת הסידן – בתקופה זו של חיי האישה הצריכה היומית המומלצת היא כ-1,500-1,000 מ"ג סידן. לא ניתן להשיג רמה זו במזון רגיל ולכן, בנוסף להקפדה על צריכת סידן במזון, יש ליטול תוספת סידן בכדורים במינון של לא פחות מ-500 מ"ג סידן ליום.

תוספת ויטמין D

לויטמין D יש תפקיד חשוב במשק המינרלים. ויטמין D מייצל ספיגת סידן וזרחן במעי ומשפיע על בריאות השלד והשריר. ויטמין D פעיל ברקמות נוספות רבות. חסר ויטמין D נפוץ באוכלוסיה בכלל ובמיוחד באוכלוסיה הבוגרת והקשישה, עקב ירידה בייצור האנדוגני בעור ותכולה נמוכה של ויטמין D בתזונה. רמה נמוכה של ויטמין D מגבירה סיכון לנפילות ולשברים. חוסר חמור מפריע להשקעת המינרלים בשלד לאוסטיאומלציה במבוגרים. חוסר ויטמין D עלול לגרום לחולשת שרירים ולכאבים בלתי ספציפיים בשלד ובשרירים ולחוקות מחלות כגון פיברומיאלגיה, תסמונת עייפות כרונית ואוסטיאוראטריתס. בעבודות אפידמיולוגיות נמצא קשר בין חסר ויטמין D לבין תחלואה מגוונת הכוללת מחלות אוטואימוניות, מחלות לב וכלי הדם והפרעות אנדוקריניות. ייתכן שיש לויטמין D חשיבות גם בעיכוב התפתחות גידולים שונים.

הערכת מצב הספיקה של ויטמין D נעשית על ידי מדידת רמת הגנרות 25 - הידרוקסי ויטמין D. ניתן להיעזר במדידת רמות בדם של סידן, זרחן, פוספטאזה בסיסית והורמון הפרתירואיד (PTH) במדידת הפרשת סידן לשותן במשך 24 שעות כדי להעריך את השפעתו הביולוגית של הויטמין. רמה מספקת של ויטמין D חשובה לתחזוקת רמות דם תקינות של סידן וזרחן ולמניעת הפרשה עודפת של PTH.

רמות ויטמין D בדם מסווגות לשלוש דרגות:

- ❖ חסר, Deficiency: פחות מ-10 נג' /מל', או 25 נמול' /ל'.
- ❖ חסר יחסי, Insufficiency: בין 10 ל-29 נג' /מל', או 25-74 נמול' /ל' (שני מצבי החסר נקראים גם Inadequacy).
- ❖ רמת תקינה: 30 נג' /מל' (75 נמול' /ל') ומעלה.

סיווג זה אינו גוזר מהתפלגות רמות ויטמין D באוכלוסיה. ערך סף תחתון רצוי של 30 נג' /מל' נקבע על פי השפעת ויטמין D על משק המינרלים והסיכון לנפילות. אין מידע מספק על מנת לקבוע רמות מיטביות לפעילות ויטמין D במערכות אחרות.

הצריכה היומית המומלצת לנשים במנופאזה היא 1,000-800 יחידות ליום. זהו מינון בטוח ואינו דורש ניטור רמת ויטמין D. מינון זה נמצא יעיל להאטת קצב דלדול רקמת העצם בגיל מבוגר ולהקטנת הסיכון לנפילות ולשברים.

יש לשקול מדידת רמת 25 - הידרוקסי ויטמין D במצבים חשודים לחסר משמעותי, כגון קשישים חוסים בבתי אבות, אוכלוסיות חרדיות, חולי אוסטיאופורוזיס ועוד, ויש לשאוף להגיע לרמה המומלצת של 30 נג' /מל' (75 נמול' /ל').

תיקון חסר ויטמין D צריך להיעשות על ידי תכשירי ויטמין D3

D3 - כולקלציפרול עדיף על פני D2 - ארגוקלציפרול) ולא באמצעות גזרות פעילות כגון 1 אלפא D3 או 1,25 דיהידרוקסיוויטמין D. כמו כן יש להיזהר בשימוש בתכשירים משולבים עם ויטמין A.

תיקון רמת ויטמין D מצריך לעיתים קרובות מינונים גבוהים מהמינון הבסיסי. ניתן לערוך בדיקת ביקורת להערכת מידת התיקון והתאמת מינון הויטמין לאחר שני חודשי טיפול עד ארבעה חודשי טיפול. לאחר השגת הרמה הרצויה, מומלץ להתמיד במינון האחרון ולנטר רמת סידן וויטמין D בדם פעם בשנה.

הקפדה על נטילה סדירה של 800-1,000 יחידות ויטמין D ליום מהמנופאזה ואילך מונעת בדרך כלל חסר קשה של ויטמין D ואינה מצריכה בדיקות מעקב כלשהן.

מתן טיפול באסטרונג (ET)

טיפול אסטרונגי הוא הטיפול המועדף לתסמינים של גיל המעבר. אצל נשים שלא עברו כריתת רחם, ראוי שטיפול הורמונלי יכלול שילוב של אסטרונג עם פרוגסטרון, בהתאם להמלצות הגניקולוגיות המקובלות.

מתן טיפול באסטרונג מעכב את תהליך דלדול העצם לאחר המנופאזה על ידי הפחתת תהליך ספיגת העצם (bone resorption), מפחית משמעותית היארעות שברי צוואר הירך ושברי עמוד שדרה בשיעור של כ-30 אחוז. הפסקת טיפול אסטרונגי כרוכה בדילול עצם.

מחקרים עדכניים הראו עלייה בגילוי סרטן השד בעקבות מתן טיפול אסטרונגי משולב עם פרוגסטרון לתקופה של חמש שנים או יותר. עלייה זו לא נצפתה בעקבות טיפול באסטרונג בלבד, ההשפעה של טיפול אסטרונגי על הסיכון למחלה קרדיוסקולרית תלויה במועד תחילת הטיפול בסמוך לגיל המעבר. טיפול אסטרונגי כרוך בסיכון מוגבר לתופעות תרומבואמבוליות ורידיות.

לא מומלץ כיום לטפל באסטרונגים למניעת מחלות כרוניות. מכל מקום, החלטה על טיפול אסטרונגי תחליפי צריכה להתקבל באופן פרטני, תוך שקילת היתרונות והחסרונות שבטיפול לאישה עצמה.

טיבולון: תכשיר סינתטי סטרואיד בעל פעילות הורמונלית משולבת - אסטרונגית, פרוגסטגנית ואנדרוגנית. בדומה לאסטרונג, מונע דלדול עצם בנשים לאחר המנופאזה.

פיטואסטרונגים: לאחרונה יש עניין ציבורי גדול באסטרונגים טבעיים ממקור צמחי - הפיטואסטרונגים. לחומרים אלה פעילות דמוית אסטרונג חלשה, כולל על העצם. עם זאת, אין עדות באשר למידת יעילותם במניעה או בטיפול של אוסטיאופורוזיס פוסטמנופאוזלית.

מניעה תרופתית

בנוסף ל-ERT, מותוות בישראל התרופות הבאות למניעת אוסטיאופורוזיס*:

אלדרונאט (במינון יומי של 5 מ"ג או במינון שבועי של 70 מ"ג), ריסדרונאט (במינון יומי של 5 מ"ג או במינון שבועי של 35 מ"ג, או במינון חודשי של יומיים במינון של 75 מ"ג) ורלוקסיפן (במינון יומי של 60 מ"ג). ניתן לשקול מתן תרופות לנשים פוסטמנופאוזליות אשר מדידת צפיפות העצם שלהן אבחנה אוסטיאופניה (T score בין -1 לבין -2.5), במיוחד אם יש להן גורם סיכון עיקרי לשברים, כגון סיפור משפחתי של שברים אוסטיאופורוטיים, איבוד עצם מואץ בבדיקות עוקבות (קצב שנתי של יותר משלושה עד חמישה אחוזים) או משקל גוף ירוד במיוחד או סיפור משפחתי של סרטן שד.

במידה שהמניעה אינה עוזרת או האישה נמצאת בבדיקה הראשונה במצב של אוסטיאופורוזיס, יש מקום לשקול טיפול תרופתי נוסף.

התרופות המוזכרות למניעה הן חלק מהתרופות המומלצות לטיפול.

פרופ' ברי קפלן נשיא האגודה הישראלית לגיל המעבר, חבר הוועד המנהל העמותה הישראלית לאוסטיאופורוזיס, סגן מנהל לענייני הקהילה, בית החולים לנשים, המרכז הרפואי רבין

תחלואה משותפת - תסמונת המעי הרגיש והפרעות גינקולוגיות

הקשר בין IBS, או הפרעות תפקודיות אחרות בבטן התחתונה, לתחלואה גינקולוגית, לרבות תפקוד מיני, כאב כרוני באגן, ניתוחים גינקולוגיים וההשפעה השלילית הפוטנציאלית של ניתוחים גינקולוגיים על תסמינים במערכת העיכול ותפקודה

פרופ' עמי ספרבר

ה IBS ותפקוד מיני - מחקרים אחדים דיווחו על שיעור גבוה של תפקוד מיני לקוי אצל חולי IBS, לרבות ירידה בחשק המיני⁶, כאבים בעת קיום יחסי מין^{8,7} והתגברות תסמיני IBS לאחר קיום יחסי מין. חולי IBS מדווחים על שיעור גבוה של הימנעות מקיום יחסי מין⁹. הפגיעה השכיחה ביותר בתפקוד המיני היא ירידה בחשק המיני. פס וחבריו דיווחו על ירידה כזו אצל 36.2 אחוז של הגברים ו-28.4 אחוז של הנשים עם IBS⁶.

תסמינים גינקולוגיים ותסמונות מעי תפקודיות - תסמינים גינקולוגיים שכיחים אצל חולות IBS. פריור וורוול בדקו 80 חולות רצופות שפנו למרפאת חוץ גינקולוגית באנגליה ומצאו ב-51 אחוז מהן¹⁰ תסמינים המתאימים ל-IBS. אצל חולות אלו נצפתה הימשכות של הכאבים באגן לאורך מעקב של 12 חודשים משמעותית יותר מחולות ללא תסמיני IBS. 92 אחוז מהנשים לא קיבלו אבחנה דפנייטיבית בתום הבירור במרפאה הגינקולוגית, אך אצל מיעוטן בלבד נמצאה עדות לפתולוגיה גינקולוגית.

IBS וכאב כרוני באגן (CPP) - יש שיעור גבוה של כאב באגן אצל נשים עם IBS. חולות IBS רבות עוברות בירור גינקולוגי, לרבות לפרוסקופיה, ללא ממצאים פתולוגיים. השכיחות של CPP אצל חולות IBS הוערך כ-14 אחוז⁸. השיעור של IBS אצל נשים עם CPP, כאבים בעת קיום יחסי מין ו/או דיסמנוריה, גבוה אף יותר עם טווח בין 48 אחוז ל-79 אחוז^{8,11}. זונדרון וחבריו¹² סקרו קרוב ל-4,000 נשים בקהילה ומצאו שמחצית הנשים עם CPP סובלות גם מ-IBS ו/או תסמינים גינטו-אוריינריים. הוגסטון דיווח ש-60 אחוז מהנשים עם CPP ובדיקה לפרוסקופית שלילית קיימו קריטריונים אבחנתיים ל-IBS¹³.

גינקולוגים צריכים להביא IBS בחשבון באבחנה המבדלת של CPP¹¹. אם רמת המודעות והחשד תהיה מוגברת אצל הגינקולוגים לגבי נשים המופנות לבירור CPP, ניתן יהיה לחסוך בבדיקות ובפרוצדורות בלתי נחוצות.

הקשר בין IBS לניתוחים גינקולוגיים

מחקרים הראו שחולי IBS עוברים ניתוחים באגן ובבטן בשיעורים גבוהים מהאוכלוסיה הכללית, ובייחוד כריתת תוספתן, כריתת כיס מרה, וכריתת רחם¹⁴⁻¹⁷. ברנס¹⁸ ערך מחקר רטרוספקטיבי שכלל 145 נשים עם IBS ו-63

הפרעות התפקודיות במערכות הגוף השונות מאופיינות על ידי סבל רב של הלוקים בהן ופגיעה קשה באיכות חייהם. בהעדר בדיקה אבחנתית ספציפית, האבחנה נעשית לרוב על בסיס צבר תסמינים אופייניים ובירור שאינו מעלה מחלות אחרות. קיימות הפרעות תפקודיות ברוב מערכות הגוף כגון: Fibromyalgia, Chronic fatigue syndrome, Migraine and tension headaches, Temporomandibular joint disorder/Myofascial pain syndrome, Post-traumatic stress disorder, Chronic pelvic pain, Interstitial cystitis/Female urethral syndrome, Multiple chemical sensitivities וחולים רבים סובלים משתי הפרעות ואף יותר.

תסמינים בלתי מוסברים הם תופעה נפוצה אצל חולים עם הפרעות תפקודיות של מערכת העיכול ונחשבים, לעתים קרובות, כביטוי לסומטיזציה^{2,1}. דוגמאות לתסמינים/תלונות בלתי מוסברים במערכות גוף שונות הן: כאב ראש, סחרחורת, דפיקות לב, כאב גב תחתון, קוצר נשימה, כאב שרירים, כאבים בהשתנה, עייפות, כאב במפרק הסנטר, יובש בפה, הפרעות שינה, כאב בעת קיום יחסי מין וירידה בחשק המיני.

וויטהד וחבריו³ מצאו שאצל 50 אחוז מחולי תסמונת המעי הרגיש (IBS) יש לפחות תסמין גופני אחד נוסף וחולים רבים מקיימים את הקריטריונים האבחנתיים של הפרעות תפקודיות נוספות כגון פיבורמיאלגיה, תסמונת העייפות הכרונית ועוד. בהשוואה לחולים עם IBS בלבד, חולים עם הפרעה תפקודית נוספת סובלים מחומרת תסמינים קשה יותר, שיעור גבוה יותר של פסיכו-פתולוגיה כגון דיכאון, חרדה, וסומטיזציה, פגיעה קשה יותר באיכות החיים ושיעור גבוה יותר של העדרויות מעבודה. מתברר שכש-IBS קיימת לצד הפרעות תפקודיות אחרות במערכת העיכול או מחוצה לה, השפעת התסמונת על צריכת שירותי בריאות ואיכות חיי החולים שלילית יותר בהשוואה לחולים עם IBS בלבד^{4,5}.

סקירת ספרות

להלן סקירת ספרות בסוגיות אלו והצגה ראשונית של מחקר דו לאומי שהושלם בשנת 2007 בישראל על ההתפתחות של IBS ו/או כאב בטן כרוני בעקבות ניתוחים גינקולוגיים אלקטיביים.

חולות עם קוליטיס כיבי ומצא ש-55.5 אחוז מהחולות עם IBS עברו כריתת רחם לעומת 18.5 אחוז מהחולות עם UC.¹⁹

לונגסטרת' וחבריו¹⁴ סקרו 89 אלף חברים בארגון בריאות בארצות הברית לגבי השיעורים של שישה ניתוחים נפוצים. הם מצאו שיעור פי שניים של כריתת רחם אצל חולות IBS בהשוואה לנשים שאין להן IBS.

בסקר קהילה באנגליה שבו השתתפו 1,718 נשים, שיעור כריתת הרחם הכללי היה 13.6 אחוז. בקרב נשים עם IBS השיעור היה 22.9 אחוז.¹⁶

הסיכון היחסי לכריתת רחם אצל חולות IBS היה 1.6 (בר סמך 95 אחוז 1.1-2.2) בהשוואה לנשים ללא IBS.

מחקר¹⁹ שנערך בקרב 172 נשים שעברו כריתת רחם עקב CPP ו-86 נשים שעברו לפרוסקופיה חוקרת לבירור CPP מצא כי 47.7 אחוז מהנשים שעברו לפרוסקופיה חוקרת ו-39.5 אחוז מהנשים שעברו כריתת רחם קיימו את הקריטריונים האבחנתיים של IBS. שנה לאחר הלפרוסקופיה החוקרת, הנשים עם IBS דיווחו על שיפור סימפטומטי מועט ועל מצב בריאות כללי גרוע יותר מהנשים שלא היו חולות IBS. אפילו בקרב נשים עם פתולוגיה גינקולוגית היתה השפעה שלילית של ה-IBS על תוצאות הניתוח.

לאור השיעור הגבוה של IBS מבין חולות הפונות למרפאות נשים עם CPP, לאור השיעור הגבוה של כריתת רחם אצל נשים עם IBS ולאור התוצאה הפחות טובה של ניתוחים גינקולוגיים אצל נשים עם IBS, הוצע שבירור מולטי-דיסציפלינרי של CPP, הכולל ייעוץ עם גסטרואנטרולוג, עשוי להפחית את השיעור של ניתוחים לכריתת רחם.

מדוע נשים עם IBS עוברות ניתוחים גינקולוגיים בשיעורים גבוהים ומה ניתן ללמוד מהקשר בין IBS לניתוחים אלה? יש כאן מעין שאלת "הביצה והתרנגולת". שיטות המחקר שהגו במחקרים הקודמים אינן מאפשרות לבחון את הקשר בזמן בין IBS לניתוחים. האם נשים עם IBS עוברות יותר ניתוחים בגלל התסמינים שלהן או האם הניתוחים מביאים להתפתחות IBS? האם הפרעות אחרות נובעות מניתוחים גינקולוגיים, כגון כאב בטן כרוני או שינוי בהרגל היציאה?

ההשפעות האפשריות של ניתוחים גינקולוגיים על מערכת העיכול

כריתת רחם עלולה להשפיע לרעה על תפקוד המעי או שלפוחית השתן, אם, לדוגמה, בעת הניתוח, מתיחה של איברי האגן או שינוי בעמדתם לאחר הסרת הרחם פוגעים בעצבוב האוטונומי ברצפת האגן.^{20,21}

תוצאות מחקר שנערך בשיטת המקרה-בקררה הדגימו נטייה אצל נשים לפתח עצירות בעקבות כריתת רחם.²² תוצאות מחקר פרוספקטיבי הצביעו על התפתחות של עצירות אצל חמישה אחוזים מהנשים שעוברות כריתת רחם.²³ פריר²⁴ עקב אחרי 205 נשים שהופנו לניתוח כריתת רחם. הנשים ענו על שאלונים לפני הניתוח ובחלוף שישה שבועות ושישה חודשים לאחר הניתוח. IBS אובחן אצל 22 אחוז מהמשתתפות במחקר. מביניהן חל שיפור בתסמיני IBS אצל 60 אחוז מהנשים או שהיו חופשיות לגמרי מתסמינים. אצל כ-20 אחוז מהנשים, תסמיני ה-IBS החמירו בעקבות הניתוח. אצל עשרה אחוזים מהנשים שלא דיווחו על תסמיני IBS לפני הניתוח, התפתח IBS בעקבותיו. במחקר זה לא היה קשר בין ההתפתחות של IBS לבין סוג כריתת הרחם, כריתת שחלות בו זמנית, או מתן אנטיביוטיקה לפני הניתוח. מחקר אחר לא מצא כל עדות להתפתחות IBS בעקבות ניתוח לכריתת רחם או להיעלמות התסמונת.¹⁹

על חלק מהמחקרים הללו נמתחה ביקורת בטענה שלא היתה קבוצת בקרה מתאימה (או בכלל), ובייחוד לאור המהלך המשתנה של תסמיני IBS לאורך

זמן.¹⁹ טיילור וחבריו²⁰ ערכו מחקר על 95 נשים ללא IBS שעברו ניתוח לכריתת הרחם בהשוואה לקבוצת בקרה. הנשים שעברו ניתוח דיווחו לאחר מכן, בשיעורים גבוהים מקבוצת הבקרה, על ירידה בתדירות היציאות, יציאות קשות יותר ונטייה להשתמש בחומר משלשל. הן דיווחו גם על שיעור גבוה יותר של התייעצויות אצל רופאים בגלל עצירות.

במחקר מקרה-בקררה היטון וחבריו²⁵ בדקו 1,058 נשים, ביניהן 79 שעברו כריתת רחם בעבר. אלו שעברו כריתת רחם בעבר דיווחו על יציאות קשות בתדירות נמוכה, נפיחות הבטן ותחושה של חוסר התפנות מלאה. על פי הערכת החוקרים, זמן המעבר במעי הגס היה מוארך אצלן. בקבוצה זו נצפתה גם נטייה לשיעור גבוה יותר של כאב בטן ו-IBS, אבל הבדלים אלה לא הגיעו לידי מובהקות סטטיסטית, קרוב לוודאי עקב העדר עוצמה סטטיסטית מספקת.

לפחות שלושה מחקרים שתוצאותיהם פורסמו בספרות חקרו קשר אפשרי בין תסמינים לשינויים פיזיולוגיים לאחר כריתת רחם. הראשון הוא פרשת המקרה של אישה עם הפרעת תנועתיות בסגמא וזמן מעבר מעי גס מוארך בעקבות כריתת רחם רדיקלית.²⁶

רו וחבריו²⁷ בדקו 31 נשים עם זמן מעבר מעי מוארך ללא תגובה לטיפול ומצאו שהמצב הזה התפתח אצל 45 אחוז מהנשים לאחר כריתת רחם. כל הנשים בקבוצת המחקר ו-22 נשים בקבוצת הבקרה עברו בירור מקיף שכלל בדיקת התנועתיות ברקטו-סיגמה, מנומטריה, פרוקטומטרוגרם, EMG ופרוקטוגרפיה. לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין קבוצת הנשים עם עצירות אחרי כריתת רחם לבין קבוצת הבקרה. החוקרים הסיקו שאין הסבר מניח את הדעת להופעת עצירות בעקבות ניתוח לכריתת הרחם.

קלי וחבריו²⁸ בדקו פרמטרים פיזיולוגיים אנו-רקטאליים לפני ניתוח כריתת רחם וארבעה חודשים לאחר הניתוח בקרב 30 נשים רצופות. הם מצאו שאצל 17 נשים לא חל שינוי בהרגל היציאה בעקבות הניתוח, אצל תשע נשים היתה עלייה קלה בתדירות היציאות ואצל ארבע היתה ירידה קלה בתדירות.

הקשר בין ניתוחים גינקולוגיים לבין כאב בטן כרוני

כאמור, מרבית המחקרים שחקרו את הקשר בין ניתוחים גינקולוגיים ל-IBS, עצירות, כאב בטן וכדומה, סובלים ממגבלות מתודולוגיות. בהנחה שכאב כרוני עלול להיות תוצר של ניתוחים, פרקינס וקהל²⁹ קבעו שחשוב להקפיד על הנקודות הבאות בעת תכנון מחקר שנועד להעריך תוצא זה:

א. איסוף מידע מקיף לפני הניתוח (נוכחות כאב, גורמי סיכון פיזיולוגיים ופסיכולוגיים להתפתחות כאב כרוני).

ב. פירוט מלא לגבי מהלך הניתוח.

ג. אפיון הטיב והעוצמה של כאב פוסט-אופרטיבי והטיפול שניתן לכאב.

ד. תקופת מעקב של 12 חודשים לכל הפחות, עם נקודות מעקב ביניים.

לאחרונה הושלם מחקר חמש-שנתי ישראלי-אמריקאי (בתמיכת הקרן הדו לאומית ארצות הברית-ישראל, ה-BSE) שהקפיד על עקרונות אלה בחקירת השאלה האם IBS או כאב בטן ממושך נובעים מניתוחים גינקולוגיים ואם כן, מהם גורמי הסיכון להתפתחות זו? במחקר השתתפו 132 נשים שעברו ניתוח גינקולוגי אלקטיבי (קבוצת המחקר) וקבוצת בקרה מקבילה של 123 נשים שפנו למרפאה גינקולוגית ולא עברו ניתוח. לנשים לא היה כאב כרוני בבטן או באגן, לא היה IBS והן לא עברו את הניתוח בגלל התוויה של כאב.³⁰

ההכללה של ניתוחים אלקטיביים בלבד אפשרה לחוקרים ליצור פרופיל של כל משתתפת בשתי הקבוצות (משתנים סוציו-דמוגרפיים, פסיכו-סוציאליים וקליניים) לפני הניתוח (קבוצת המחקר) או כנתוני בסיס (קבוצת הבקרה). קבוצת המחקר עברה הערכה מדי יום בשבועיים הראשונים לאחר הניתוח

בעקבות כריתת רחם. 31 מבין החולות שעברו ניתוח גינקולוגי אלקטיבי, 58 עברו כריתת רחם והן הושו ל-123 נשים בקבוצת הבקרה. תוצאות הניתוח הסטטיסטי הראו שאין כל הבדל בין המנותחות לקבוצת הבקרה בהתפתחות של עצירות תפקודית, תדירות היציאות, מרקם הצואה, הצורך להתאמץ ליציאה, תחושת חוסר התרוקנות מלאה, או הצורך לפינוי דיגיטלי של צואה. כן נמצא עלייה משמעותית בנשים עם כאב בטן כרוני בקבוצת המנותחות לעומת קבוצת הבקרה (16.7 אחוז לעומת 3.6 אחוזים, $P=0.008$). זהו המחקר הפרוספקטיבי המבוקר הראשון שבדק שאלה זו והתוצאה היתה חד משמעית. דהיינו, אין התפתחות של עצירות כרונית אחרי כריתת רחם, אך יש התפתחות של כאב בטן כרוני.

לסיכום, היות שייתכן כי יש חפיפה ובלבול בין תסמינים שמקורם במערכת העיכול לאלה שמקורם במערכת הגינקולוגית, נשים עוברות לעתים בדיקות מיותרות שניתן היה למנוען עם דרגת מודעות וחדש מתאימים. לחולי IBS יש שיעורים גבוהים של תפקוד מיני לקוי ושיעורים גבוהים של ניתוחים גינקולוגיים, בייחוד כריתות רחם. ההשפעות השליליות הפוטנציאליות של ניתוחים גינקולוגיים על מערכת העיכול ראויות למחקר נוסף ומעמיק, בייחוד לאור ההשלכות הקליניות האפשריות. בהקשר זה, בירור מולטי-דיסציפלינרי של חולות עם הפרעות באזור האגן יכול לשפר את התהליך האבחנתי ואת הטיפול הנובע ממנו.

פרופ' עמי ספרבר, המכון לגסטרואנטרולוגיה, המרכז הרפואי תל אביב, הפקולטה למדעי הבריאות אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע

וכעבור שלושה ו-12 חודשים. קבוצת הבקרה עברה הערכה בכניסה למחקר ובתום שלושה ו-12 חודשי מעקב.

למחקר לא היה כוח סטטיסטי לענות על השאלה האם IBS מתפתחת כתוצאה מניתוחים גינקולוגיים אלקטיביים. יחד עם זאת, שלוש נשים ללא תסמינים לפני הניתוח פיתחו IBS לאחריו, ממצא המצביע על האפשרות שקשר כזה אמנם קיים.

לעומת זאת, היה הבדל משמעותי (סטטיסטי וקליני) בשיעור כאב בטן כרוני ממושך כש-15.3 אחוז בקבוצת המחקר פיתחו כאבים כאלה בהשוואה ל-3.6 אחוזים בקבוצת הבקרה. ניתוח רב-משתני הראה שגורמים פסיכוסוציאליים ניבאו את ההתפתחות של כאב בטן ממושך לאחר הניתוח, אך לא היה קשר מנבא למשתנים סוציודמוגרפיים או קליניים לרבות סוג הניתוח, משך זמן הניתוח, כמות האנלגטיקה שניתנה לאחר הניתוח, או סיבוכים במהלך הניתוח או לאחריו (דימום, זיהום, פגיעה באיברים סמוכים). הגורמים הפסיכוסוציאליים שניבאו את התפתחות כאב הבטן הממושך היו: הציפייה לקושי בהתאוששות מהניתוח, תחושה ירודה של יכולת שליטה, תחושה של חולי מתמיד וכישורי התמודדות ירודים.

על פי התוצאות של מחקר מבוקר זה יש התפתחות של כאב בטן ממושך לאחר ניתוחים גינקולוגיים אלקטיביים. משתנים פסיכוסוציאליים ניבאו התפתחות זו, אך לא גורמים דמוגרפיים או קליניים. תוצאה זו מרמזת שאפשר לייחס את התפתחות הכאב הממושך בבטן להגברת האות האפרטני (באמצעות תשומות קוגניטיביות ורגשיות) ורישומו במרכזים עליונים, יותר מאשר לנזק הפריפרי של הניתוח עצמו.

פרוטוקול המקרה אפשר גם לבדוק את השאלה אם עצירות מתפתחת

..... {רשימה ביבליוגרפית}

1. North CS, Downs D, Clouse RE, et al. The presentation of irritable bowel syndrome in the context of somatization disorder. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:787-95.
2. Miller AR, North CS, Clouse RE, Wetzel RD, Spitznagel EL, Alpers DH. The association of irritable bowel syndrome and somatization disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13:25-30.
3. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002; 122:1140-56.
4. Sperber AD, Atzmon Y, Neumann L, et al. Fibromyalgia in the irritable bowel syndrome: studies of prevalence and clinical implications. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3541-6.
5. Markowitz M, Harris W, Ricci JF, et al. Comorbid conditions in patients with irritable bowel syndrome: data from a national IBS awareness registry. *Gastroenterology* 2001; 120(Suppl 1):105.
6. Fass R, Fullerton S, Naliboff B, Hirsh T, Mayer EA. Sexual dysfunction in patients with irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia. *Digestion* 1998; 59:79-85.
7. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, et al. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27:37-40.
8. Walker EA, Katon WJ, Jemella R, Alfrey H, Bowers M, Stenchever MA. The prevalence of chronic pelvic pain and irritable bowel syndrome in two university clinics. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1991; 12(suppl):65-75.
9. Corney RH, Stanton R. Physical symptom severity, psychological and social dysfunction in a series of outpatients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 1990; 34:483-91.
10. Prior A, Whorwell PJ. Gynaecological consultation in patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; 30:996-8.
11. Longstreth GF. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Survey* 1994; 49:505-7.
12. Zondervan KT, YUDKIN PL, VESSEY MP, et al. Chronic pelvic pain in the community - symptoms, investigations, and diagnoses. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1149-55.
13. Hogston P. Irritable bowel syndrome as a cause of chronic pain in women attending a gynaecology clinic. *Br Med Bull* 1987; 294:934-5.
14. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004; 126:1665-73.
15. Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* 2000; 87:1658-63.

16. Kennedy TM, Jones RH. The epidemiology of hysterectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Int J Clin Pract* 2000; 54:647-50.
17. Sperber AD, Friger M, Shvartzman P, et al. Rates of functional bowel disorders among Israeli Bedouins in rural areas compared to those who moved to permanent towns. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:342-8.
18. Burns DG. The risk of abdominal surgery in irritable bowel syndrome. *S Afr Med J* 1986; 70:91.
19. Longstreth G, Preskill DB, Youkeles L. Irritable bowel syndrome in women having diagnostic laparoscopy or hysterectomy. Relation to gynecologic features and outcome. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1285-90.
20. Taylor T, Smith AN, Fulton PM. Effect of hysterectomy on bowel function. *BMJ* 1989; 299:300-1.
21. Carlson KJ. Outcomes of hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:939-46.
22. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ, Jr. The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994; 83:556-65.
23. Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:611-20.
24. Prior A, Stanley KM, Smith AR, Read NW. Relation between hysterectomy and the irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut* 1992; 33:814-7.
25. Heaton KW, Parker D, Cripps H. Bowel function and irritable bowel symptoms after hysterectomy and cholecystectomy--a population based study. *Gut* 1993; 34:1108-11.
26. Vierhout ME, Schreuder HW, Veen HF. Severe slow-transit constipation following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1993; 51:401-3.
27. Roe AM, Bartolo DC, Mortensen NJ. Slow transit constipation. Comparison between patients with or without previous hysterectomy. *Dig Dis Sci* 1988; 33:1159-63.
28. Kelly JL, O'Riordain DS, Jones E, Alawi E, O'Riordain MG, Kirwan WO. The effect of hysterectomy on ano-rectal physiology. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13:116-8.
29. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiol* 2000; 93:1123-33.
30. Sperber AD, Blank Morris C, Greemberg L, Bangdiwala SI, Goldstein D, Sheiner E, et al. Development of abdominal pain and IBS following gynecological surgery: a prospective, controlled study. *Gastroenterology*. 2008;134:75-84.
31. Sperber AD, Morris CB, Greemberg L, Bangdiwala SI, Goldstein D, Sheiner E, et al. Constipation does not develop following elective hysterectomy: a prospective, controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(1):18-22.