

medicine

העתיד כבר כאן

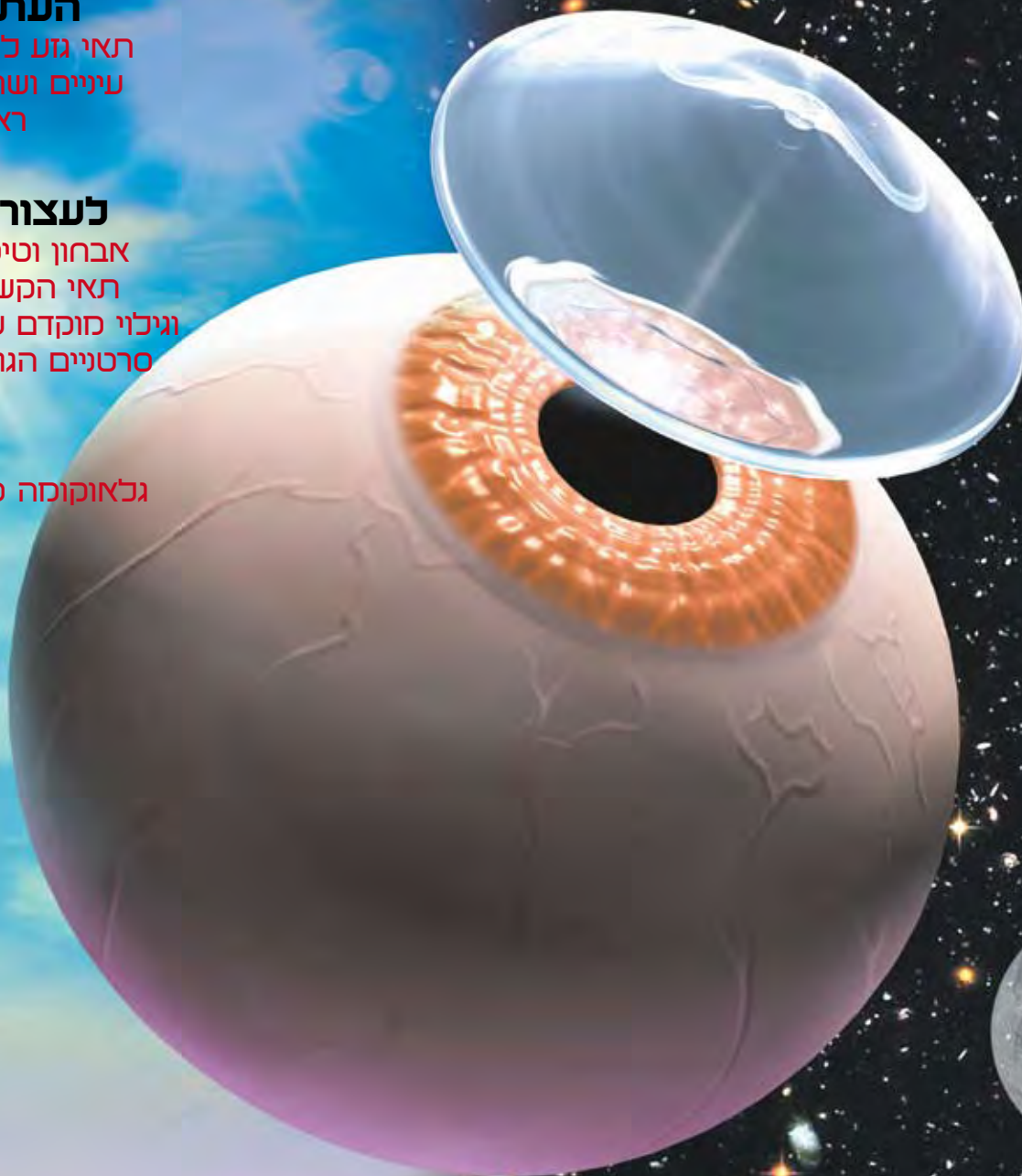
תאי גזע לטיפול במחלות
עיניים ושתלים במערכות
ראייה מלאכותית

לעצור את הגידול

אבחון וטיפול בקרציונות
תאי הקשקש בעפעפיים
וגילוי מוקדם של נגעים פרה-
סרטניים הגורמים למלנומה

מום מלידה

גלאוקומה מולדת, הטיפול
והמעקב



דבר העורכת

קוראים יקרים,



שוב זכיתי לערוך חוברת "מדיסין" בנושא רפואת עיניים. התמזל מזלי, כמו גם מזלם של רוב חופאי העיניים בדורנו, לעסוק ברפואת עיניים בתקופה שבה התפתחו פריצות דרך רבות ומהותיות ביותר בתחום. החוברת הפעם היא חוברת המוקדשת לנושאים ספציפיים, כאשר כל כתבה נכתבה על ידי מומחה "על" אחר בתחום רפואת העיניים. לשמחתי, מיטב מומחי העל ברפואת עיניים הסכימו לתרום לחוברת הראשונה, וכעת, גם לזו השנייה. שוב, גם כעת, יש בינינו רופאים רבים מומחים ומצוינים לא פחות שתקוותי היא כי יסכימו לתרום בהמשך. במחלקת העיניים של המרכז הרפואי תל אביב אנו פותחים מרכז לטיפול בבעיות ארוכה (שחלקן הגדול נובע מבעיות בלוטת התריס), שבראשו יעמוד האוקולופלסטיקאי ד"ר יגאל ליבוביץ, שהשתלם בתחום בארצות הברית ובאוסטרליה. אני בטוחה שתמצאו עניין בכתבתנו בנושא זה, המדגישה כמה מגבילה ומפריעה יכולה מחלה זו להיות ועד כמה ניתן היום לטפל בה. ד"ר ליבוביץ כתב גם כתבה הנוגעת לסרטן עורי מסוק – סרטן של תאי קשקש שעלול להתפשט גם בעור ואף לתוך הארובה ועל חשיבות הטיפול בו. ד"ר סטולוביץ, מנהל היחידה לרפואת ילדים ופזילה במרכז הרפואי תל אביב, כותב על ניתוחי פזילה, הניתוחים השכיחים ביותר בילדים. בהמשך הגיליון, מידע הנוגע לעין עצמה: ד"ר דוד ורסנו, מנהל שירות הקרנית במרכז הרפואי תל אביב, מסביר את אחיזים בנושא שכח, לכאורה פשוט אך למעשה מאוד מסובך של הטיפול בעין יבשה, מחלה שהיא ממש מגיפה בארצנו וגורמת להפרעה קשה בתפקוד. בהמשך מפרט ד"ר ורסנו על תחום, שלמעשה היה החלץ בו בישראל, של שיטות חדשות להשתלת קרנית, המאפשרות ביצוע ניתוח להשתלת קרנית בביטחון הרבה יותר גדול ובפחות סיכונים מאשר השיטות הקודמות. פרופ' שלמה מלמד, מומחה בינלאומי לגלאוקומה ומנהל המרכז לגלאוקומה על שם סם ורטנברג בתל השומר, מתאר טיפול בלייזר חדיש בגלאוקומה, הנקרא SLT ולו תוצאות מבטיחות בטיפול במחלה זו. פרופ' טובה ליפשיץ, מנהלת מחלקת העיניים במרכז הרפואי סורוקה ובעלת שם בתחום מחלות וניתוחי הקרנית והעדשה, מדווחת על עדשות ארטיזן לטיפול בהפרעות ראייה – תחום חדשני ביותר שאותו היתה הראשונה לאמץ בישראל. הוספנו מעט כתבות כמעט "מדעיות": פרופ' וינברג, מנהל מערך העיניים במרכז הרפואי רבין ובעל שם בינלאומי בטיפול במחלות רשתית, כותב על המנגנון לטיפול בתרופות אנטיאנגיוגניות, אחד הנושאים החמים ברפואת עיניים. עוד מפרי עבודתו של פרופ' וינברג תמצאו בכתבה מרתקת על טיפול בתאי גזע, מאת ד"ר ניצה גולדנברג, מנהלת המעבדה במחלקתו של הפרופסור נושא זה הוא אחד הנושאים החמים ביותר בטיפול במחלות עיניים ברמות שונות, ומחקרם של ד"ר גולדנברג ופרופ' וינברג בתחום בהחלט תורם להתפתחות. ומה עושים כשאפסה כל תקווה ואין סיכוי לשקם את התאים בעין עצמה? כאן אפשר להתחיל לדבר על ראייה מלאכותית. פרופ' יובל יסעור (בין המובילים בארץ ובעולם בתחום הרשתית מזה שנים רבות), ד"ר מיכאל ויסבורד (מתמחה במחלקת העיניים שלנו) ואנשי מדוזחים על הנושא הגובל לכאורה במדע בדיוני והוא ראייה מלאכותית. ולבסוף, ד"ר ויקי דאי מביאה כתבה מעניינת בנושא גידולים מלנוטיים בעין. זו כתבה ראשונה בסדרה אשר יבוא לה המשך בגיליון הבא. אני בטוחה שתמצאו במידע רב מערכתי חשוב זה כלי עזר שימושי בעבודתכם. הערות, הארות ותגובות יתקבלו בברכה לכתובת המערכת: info@f-media.co.il

שלכם,

פרופ' ענת לבנשטיין,

מנהלת מחלקת עיניים, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

מו"ל: פורום מדיה

עורכת: אסתר קטן

עורכת מדעית: פרופ' ענת לבנשטיין

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

מנהלת הפקה: מגי ליצ'י

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

דפוס: רבגון

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-6493666 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ

מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני,

אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע,

הנענים והדעות הכלולים במגזין הנם לאיפורמציה בלבד ואין

לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן

אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים

מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריות המלאה. בכל מקרה יש

להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנם באחריות המפרסמים

בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא

שלח את פרטיך, כולל כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח

6	אור לגויים טל דניאל חבקוק סיפורם של שני רופאים ישראלים שחזרו לאחרונה ממחנה עיניים באפריקה
12	לנטרל את ה-VEGF פרופ' דב וינברגר, ד"ר ענבל אבישר, ד"ר תמי לבנת הבסיס הביוכימי לשימוש בתרופות נוגדי VEGF בעין
16	ראייה מלאכותית - האם העתיד כבר כאן? פרופ' יובל יסעור, ד"ר מיכאל ויסבורד, ד"ר מיכאלה גולדשטיין, פרופ' ענת לבנשטיין המדע מתקדם לקראת פתרון לעיוורון: טכניקת ניתוחיות ושתלים במערכת הראייה
20	תאי גזע לטיפול במחלות עיניים ד"ר ניצה גולדברג-כהן, בת חן וויטל אברהם, פרופ' דב וינברגר פוטנציאל השימוש בתאי גזע בשימור תפקוד הרשתית
22	חידושים בניתוחי השתלת קרנית ד"ר דוד ורסנו DSAEK, גישה ניתוחית חדשה להשתלת קרנית
26	עין יבשה. מחלה ישנה, הגדרות חדשות ד"ר דוד ורסנו ההגדרות והמאפיינים של מחלת העין היבשה על פי דוח The DEWS מחודש אפריל האחרון
30	"עינינו אחת למעלה ועינו אחת למטה" ד"ר חיים סטולוביץ חידושים בתחום ניתוחי פזילה
32	קרצינומת תאי הקשקש בעפעפיים ד"ר יגאל ליבוביץ האפידמיולוגיה של הגידול, גורמי הסיכון, ההסתמנות הקלינית והטיפול
36	עדשות פאקיות לתיקון הפרעות רפרקציה פרופ' טובה ליפשיץ, ד"ר אסף קרץ השתלת עדשות תוך עיניות כטיפול בהפרעות קיצוניות ברפרקציה
40	גלאוקומה מולדת פרופ' ארנה גייר הטיפול התובעני בגלאוקומה מולדת וחשיבות המעקב לאורך החיים
46	לייזר טרבקולופלסטי סלקטיבי (SLT) פרופ' שלמה מלמד תוספת משמעותית לאפשרויות הטיפול המודרניות בגלאוקומה
48	מה בין נבוס חשוד למלנומה קטנה ד"ר ויקטוריה (ויקי) וישנבסקיה-דאי חשיבות הגילוי המוקדם של נגעים פרה-סרטיניים הגורמים למלנומה של הדמית והגופיף הסייליאר

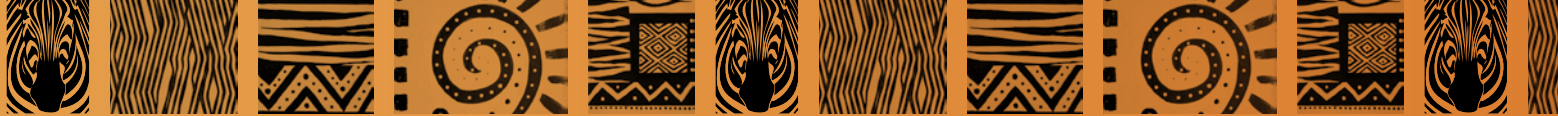




ד"ר זיידר עם בת שבט הטורקנה

ד"ר דוורה צרפתי
מבית החולים העמק
בעפולה וד"ר ניר
זיידר מבית החולים
רמב"ם בחיפה שבו
באמצע חודש יולי
מסחנה עיניים בקניה,
אליו יצאו בשליחות
מש"ב, המרכז לשיתוף
פעולה בינלאומי של
משרד החוץ. השניים
ניתחו וטיפלו במאות
חולים במשך 14 יום
וגם הספיקו ללמוד
על הפוליטיקה
העגומה של אפריקה,
ללמד את הצוותים
הרפואיים דבר או
שניים על עבודה
בתנאי שדה והתמודדו
גם עם איתני הטבע

טל דניאל חבקוק
צילומים: יורם בניטה



אור לגויים



על אף ההכנות המרובות והמידע שקיבלה, רק כשהגיעה למקום נוכחה ד"ר צרפתי שהמציאות עולה על כל דמיון. "אפילו במתחם האו"ם שבו שהינו היו תנאים קשים – לא היגיינה ולא ניקיון, לא מים חמים להתקלח – התקלחנו במים קפואים, ומזון עם חרקים בתוכו. למזלנו, לא היה חם מאוד, אז אחרי ההלם הראשוני, הסתגלנו מהר מאוד ובסופו של דבר מאוד נהנינו".

אל מחנות עיניים התוודעה ד"ר צרפתי בימים שהיתה עדיין מתמחה במחלקת העיניים של בית החולים העמק. "היתה במחלקה מסורת של רופאים, ובהם מנהל המחלקה היום, ד"ר ירון לנג, שהיו יוצאים במשלחות הללו לאפריקה. בחזרתם הם היו מספרים על הרשמים שלהם, וכבר כמתמחה צעירה, כששמעתי את הסיפורים על התנאים ועל העבודה, התעוררה בי הסקרנות. כדי לצאת למחנות הללו צריך להיות בדרגת מיומנות של מנתח עצמאי, אפילו יותר ממנתח עצמאי פה, כי שם נדרשת המון תושייה בשל התנאים הקשים, הרבה יותר מאשר בבית. כשהייתי עצמאית מספיק, ביקשתי להתנדב למשלחת כזו. בשנת 2004 יצאתי בפעם הראשונה לאנגולה, במשלחת שהיתה המכנס הראשון שלי עם אפריקה והותירה בי רשמים עזים. אני זוכרת את החששות לפני הנסיעה בשל תנאי האקלים, החום, הזיעה. אני די שברירית וחייבת מזג בחדר ניתוח כי אחרת יורד לי לחץ הדם, אבל למרבה הפלא, כל התנאים הקשים שם לא הפריעו לי. עשיתי סוויץ' וההתרגשות גרמה לזרימה מוגברת של אדרנלין. כך למשל, אם בארץ אישן רק שלוש שעות בלילה, למחרת אתפקד בקושי. אבל שם, למרות מיעוט שעות השינה, החום, הזיעה, התשישות, ההיגיינה הירודה, הזבובים והחרקים, תפקדתי מצוין. נסעתי אחר כך לבניין ולגינה המשוונית, ולכל נסיעה היה את הייחוד שלה".

גם עבור ד"ר זיידר הנסיעה האחרונה לא היתה הראשונה. "לא היו לי תכניות לקיץ וכיוון שהשם שלי נמצא במשרד החוץ, פנו אלי והסכמתי. הפעילות הזו, שמראה את הצדדים החיוביים של ישראל, היא מבורכת. אנו שומעים הרבה על הפליטים המגיעים ארצה והמחנה הזה סמוך לאזורי הקרבות בדרום סודאן ודראפוקר, לשם הפליטים נמלטים".

שני רופאים, 500 חולים, 60 ניתוחים

"במקום שאליו הגענו, אין רפואת עיניים, מסבירים שני הרופאים, 'רבים מהחולים הם עיוורים, כאשר אחד הגורמים לעיוורון באפריקה הוא טרכומה. אנחנו טיפלנו בטררכומה ובעיקר



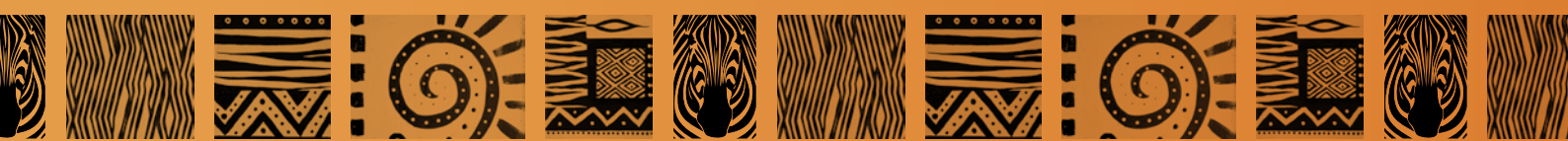
למרביתנו, גולת הכותרת של הקיץ תהיה מן הסתם החופשה השנתית, אבל לשני רופאי העיניים, ד"ר דרורה צרפתי מבית החולים העמק בעפולה וד"ר ניר זיידר מבית החולים רמב"ם בחיפה, יש סיפור אחר. השניים שבו לאחרונה ממחנה עיניים בקניה, שבו שהו במהלך חודש יולי ואליו יצאו בשליחות מש"ב, המרכז לשיתוף פעולה בינלאומי של משרד החוץ.

"אנו מקיימים מחנות עיניים במדינות עולם שלישי מזה עשרות שנים", מספר סמנכ"ל מש"ב, חיים דיבון. מש"ב הוא הגוף הלאומי המופקד על יישום מדיניות סיוע החוץ של מדינת ישראל במשימות הומניטריות. הפעם, בשל המצב בדראפוקר, הגיעה בקשה של נציגת וציבות האו"ם לפליטים לסייע לפליטים סודנים. ד"ר צרפתי וד"ר זיידר יצאו בראשית יולי למחנה קאקומה שבקניה, על ציר הנסיעה לסודאן, ממערב לאגם טורקאנה וכ-50 קילומטר מהגבול הסודני. המחנה, השוכן בסמוך לעיירה קאקומה, שבה כרבע מיליון איש, קיים מזה 15 שנה ומאכלס כ-75 אלף איש, בעיקר פליטים סודנים. החולים רוכזו במקום מבעוד מועד ושהו במחנה לפני הניתוח ואחרי. ד"ר יוסי ברק, מתאם פעילות מש"ב באפריקה שמושב בניירובי, סייע ותיאם את הסוגיות הכרוכות בפעילות זו מול נציגי נציבות האו"ם לפליטים ומטה מש"ב בארץ. בדסק האפריקני של מש"ב אומרים כי למחנות העיניים השפעה מיידית. האוכלוסיה סובלת מקטרקט אגרסיבי, ולעומת מדינות המערב שבהן מחלה זו היא עניין פוטט יחסית, שם אפילו ילדים סובלים ממנה עד עיוורון וזאת בשל שילוב של העדר היגיינה, תת תזונה, חול, אבק וזיהום.

לא היגיינה, לא מים חמים במקלחת

המחנה האחרון בקניה נולד, בעקבות בקשה לסיוע שהגיעה מהיואס אייד. ד"ר ברק נסע לבדוק את המקום, הציוד הוטס לניירובי והועבר במטוסי האו"ם לקאקומה.

"כשהגיעה הפנייה ממש"ב, הבנתי שזו תהיה משימה מסובכת, אפילו יחסית לאפריקה", מספרת ד"ר צרפתי. "חקרתי הרבה באינטרנט כדי להבין מה קורה שם, הבנתי שהתנאים קשים, אמרו לי עד כמה זה מסוכן, אך המצפון שלי לא נתן לי לסרב. כשמנהל המחלקה שלי, שדאג לשלומי, הרים גבה מול האפשרות שאסע, אמרתי לו שעברתי את השלב של ההתלבטויות, ולמרות שיש מצוקה של כוח אדם במחלקה שלנו, הוא הכיר בחשיבות המשימה ואישר את נסיעתי".



הכל – כירורגיה, חסימות מעיים, גניקולוגיה, אורתופדיה וכל מה שנוקה למקום. במחלקות נתקלתי בחולי איידס רבים, בחולים בתת תזונה, בילדים חולים. תוחלת החיים הממוצעת היא גיל 50 ולהערכתי, בגלל תנאי הרפואה.

"כשהיינו מגיעים בבוקר לבית החולים, בדרך כלל חיכו לנו עשרות חולים. עם החולים תקשרנו באמצעות מתורגמנים. את רוב הבדיקות עשינו בפנס במקום במנורת סדק, כדי לחסוך בזמן. כשמדובר בעשרות רבות של חולים, צריך להחליט מהר למי אפשר לעזור ולתת קצת ראייה ולמי לא. בעזרת הפנס יכולנו לראות את הרפלקס שמוחזר מהאישון. בסקירה ראשונית בחרנו את מי ננתח על פי המכשור שנמצא בידינו והידע הכירורגי. חלק גדול מהחולים נזקק להשתלת קרנית, אך לא היו לנו תרומות כאלו. אחרי הבדיקה היינו מתחילים לנתח עד לשעות הערב. נהוגה שם הפסקת צהריים ארוכה של שעתיים, שהצוות לא הסכים לוותר עליה, אבל עבדנו בכל הזדמנות שניתנה. בימי ראשון, שבהם בית החולים סגור, נסענו למחנה כדי לבדוק חולים. הפסקנו לעבוד

החולים שבו עבדנו לא היו גם כאלה. אדם כזה מוכשר לתפקיד במשך ארבע שנים וחצי. במערב, מדובר ב-12 שנות הכשרה של שבע שנות לימודים וחמש שנות הכשרה מעשית.

"ראיתי בתי חולים באפריקה בעבר", אומרת צרפתי, "אבל התנאים הפעם היו הרבה יותר קשים. לא היתה מיטת ניתוחים, רק מיטה רגילה, אחד המיקרוסקופים התקלקל כבר ביום הראשון, בחדר הניתוח היו חרקים וזבובים שטיפסו עליו ועל החולה. לא הגיעו לשם רופאים מתנדבים, והצוות לא ניתח בעבר ניתוחי עיניים. היינו מגיעים בבוקר ומגלים שאין חשמל כי אך אחד לא הפעיל את הגנרטור, וגם כשהיו מפעילים, היו הפרעות בזרם החשמל, אבל הצלחנו לייצר סדר בעבודה".

"בבית החולים במחנה האחרון", מספר ד"ר זיידר, "היה חדר ניתוח יחיד באזור כולו, ולכן באמצע ניתוח יכול היה להיכנס פתאום באופן דחוף ניתוח קיסרי. זבובים, עכבישים ואפילו עקרב שנכנס לבקר בחדר הניתוח היו חלק משגרת היומיום. לבית החולים יש רופא קנייתי אחד שעושה

בקטרקטה. במערב מדובר על תופעה המתרחשת בגיל 70 ומעלה, אבל באפריקה ראינו את זה באנשים הרבה יותר צעירים, בגילאי 40-50, אולי בשל קרינת השמש או תזונה לקויה. הקטרקטה מופיעה בצורה סימטרית בשתי העיניים. בעוד שבעולם המערבי מנתחים מיד, באפריקה הם פשוט מתעוורים וחיים מבלי לראות. בדקנו כ-500 חולים וביצענו כ-60 ניתוחים, בתנאים לא תנאים, עם צוות לא מיומן, כשהאחיות בחדר ניתוח לא מכירות ולא חוו ניתוחים בצורה כזו, כשהמזג לא מקרר וחם מאוד. מכלל 60 הניתוחים שביצענו, 15 היו ניתוחי עפעפיים ו-45 קטרקטה. הניתוחים נעשו בתנאים קשים: המיקרוסקופים הכירורגיים אינם ברמת המכשור שיש בארץ, הטכניקה שבה משתמשים כיום בארץ לרפואת עיניים כרוכה בעלויות גבוהות ואילו שם מנתחים בשיטות זולות שעבורנו הן נחלת העבר.

"בישראל", מוסיף זיידר, "יש רופאי עיניים רבים, אולם שם מדובר במצרך יקר מציאות. כמה מאנשי הצוות של רפואת עיניים הם טכנאים שמוסמכים לעשות ניתוחי קטרקטה, אבל בבית

מסורת מחנות העיניים - פסגת התחושה של תרומה וסיפוק

החלוץ בתחום הסיוע לרפואת עיניים היה פרופ' מיכאלסון מבית החולים הדסה, שהתחיל את הפעילות בסוף שנות ה-50. בית החולים הדסה היה הראשון שהכשיר צוותים של העולם השלישי לטיפול במחלות עיניים. מסורת מחנות העיניים של מש"ב החלה בשנת 94'. קודם לכן היה רופא עיניים שישב במלאווי במשך כארבע שנים והפעילות שלו מומנה על ידי היוגאס אייד האמריקאי. במסגרת הפעילות ההומניטרית חשבו במש"ב מה אפשר לעשות באפריקה על מנת להרים תרומה משמעותית, והגיעו, בהתייעצות עם ד"ר יוסי ברץ והשגרירים במקום, לרעיון של מחנות עיניים.

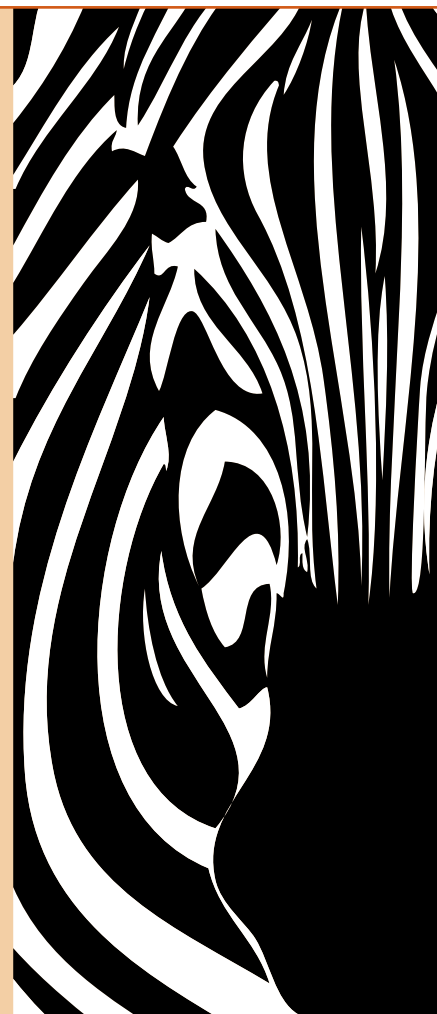
"הרופאים שאנו מגייסים לא עושים רווח מהפעילות שלהם. זו ציונות לשמה", אומרים שם. "בשנה אחת אנו יכולים לעשות מחנות כאלה במספר מדינות, אפילו מדינות שאין לנו יחסים איתן. עד כה, ב-13 שנה עשינו עשרות רבות של משלחות בקניה, באנגולה, בחוף השנהב, בורקינה פאסו, בטנזניה, באוגנדה, במוזמביק, בבנין, בקמרון ובצ'אד, במאוריטניה, במאלי, בגינאה המשוונית ובאתיופיה. בתי החולים רמב"ם והעמק, זיו בצפת ו-וולפסון בחולון שותפים מבחינת הרופאים, והם נענים מתוך תחושת שליחות. הרופאים יוצאים נשכרים בחוויות, כפרקטיקה ובתרומה".

במהלך המחנות מעבירים הרופאים גם הדרכה וייעוץ לצוותים המקומיים, לאחיות, לאחים ולרופא המסייעים. "הפעילות הזו היא 'אור לגויים' ולא רק כמטאפורה", אומרים בדסק האפריקאי של מש"ב. "אלה אנשים שגורר עליהם עיוורון אלמלא הפעילות הזו. הם לא יכולים בכלל להגיע לניתוח כזה, ואם יש אפשרות כזו, מדובר בהון תועפות".

כדי להקים מחנה עיניים, מזהים במש"ב את הצרכים בעזרת השגרירויות הנמצאות בבירות. בדרך כלל, השגרירים בבירות מציעים לשירי הבריאות או לגורמים הרלוונטיים במקום לקיים מחנה כזה, והזיומה נענית בברכה. מש"ב מפרסם בקרב הרופאים שעומד לצאת מחנה ומגייס את הרופאים המתנדבים. המקומיים מחליטים על האתר שבו הוא יוקם ומודיעים לאוכלוסייה איפה ומתי, ואז מתחילים לנהור למקום תושבים מהכפרים, מהערים ואפילו אנשי ממשל.

מש"ב רוכש ומטיס ציוד רפואי ומממן את הוצאת הרופאים, כרטיסי טיסה, ציוד רפואי, תרופות, כלי ניתוח ועדשות תוך עיניות להשתלה, מתוך כוונה לעשות הרבה ממעט. למרות שיש יוזמות של מדינות נוספות, מדובר בדרך כלל במבצעים בתוך בתי חולים מסודרים ולא כמו המחנות הישראליים.

"למרות שיש מדינות נוספות שעושות דברים דומים, לישראל יש כמה מאפיינים ייחודיים המאפשרים לפעול כפי שהיא פועלת", מבאר סמנכ"ל מש"ב, חיים דיבון. "הלוגיסטיקה של מבצע כזה היא מורכבת מאוד ומדובר במבצע כמעט צבאי. מה שמאפשר את זה הם הרופאים הישראלים, שבזכות ניסיון צבאי והתנסות בתנאי שדה, שבהם הם נאלצים לפעמים לתפקד, בשילוב עם יצר השליחות והרפתקנות, מסורת ואופי ישראלי, יוצרים הוויה מיוחדת. תמיד יש בעיות של הרגע האחרון שנפתרות בשל היכולת להתגמש ולאלתר וגם השגרירויות שלנו, שתמיד נרתמות לסייע, הן חלק מההצלחה. מדובר במסורת מפוארת שעם ישראל יכול לרוות ממנה נחת. הרופאים שיוצאים למשלחות הללו", מוסיף דיבון, "תמיד חוזרים עם התחושה, שלמרות שנים רבות של עבודה, ההתנדבות הזו היא פסגת התחושה של תרומה וסיפוק".





ד"ר זיידר וד"ר צרפתי בכניסה לבית החולים. "חדר ניתוח אחד ורופא אחד שעושה הכל"

דרושה מכונת הנשמה

שאשוב לעשות את זה, גם מתוך סקרנות וגם בשל התרומה להערכה לשפע שיש לנו כאן והתחושה הטובה שאפשר לעשות משהו עם הכישורים". ד"ר צרפתי מוסיפה: "תמיד חזרתי טעונה בחוויות מאוד מרגשות והרגשה עצומה של סיפוק. אחד הדברים המספקים ביותר הוא הפידבק של המטופלים. למרות שהאפריקנים אינם מבטאים את הרגשות שלהם בצורה מוחצנת, היו גילויים של הכרת תודה ובמיוחד במקרים של אנשים שאיבדו את הראייה בשתי העיניים. "אחד המקרים שריגשו אותי מאוד היה בגינאה המשוונית. הגיע אדם עיוור בשתי עיניו מובל על ידי אשתו בגלל ירוד בשתי העיניים, והיו לו חששות ביחס לניתוח. רק בעזרת המתורגמנית שאמרה לו שאין לו מה להפסיד, הוא הסכים לעשות את הניתוח. כמה ימים לאחר שעבר את הניתוח, באנו למקום לבדוק את המנותחים. האיש ראה אותנו ופסע לעברנו באופן עצמאי, נזהר לא לדרך בשלוליות. השניו הזה היה מרגש מאוד, כי יום קודם הוא היה אדם שאינו מסוגל ללכת לבדו ותלוי במישהו שיוביל אותו ולמחרת הוא היה עצמאי לחלוטין.

"אבל בסוף", מסכמת ד"ר צרפתי, "עם כל הסיפוק, יש תמיד תחושה שאני חוזרת הביתה לנוחות שלי ונוטשת אותם, כי אין מי שיעשה את מה שאנו עשויים. אני מנסה כעת להשיג להם ציוד רפואי ישר ובטוחה שזה יכול לעשות הבדל ענק עבורם. אין שם מכונת הנשמה ואם אדם זקוק להנשמה, מהפציעות או במהלך ניתוח, גורלו נחרץ. אם אשיג לפחות מכונת הנשמה, אהיה מאושרת."

הדלות שבה נתקלו זיידר וצרפתי במחנה האחרון היתה איומה. אחת הסיבות לה היא שיעורי האבטלה המגיעים עד 80 אחוז, כיוון שהפליטים אינם מורשים לעבוד בשל המשאבים המצומצמים במקום. "טיפלנו בפליטים מהמחנה ובתושבים המקום, בני שבט הטורקנה, שבט פראי נווד, שמתפרנס מגידול בקר", מספרת ד"ר צרפתי. "האנשים יחפים ובלויי סחבות. הם שואבים מים, אין מים זורמים ולכן הם לא מתקלחים וקורת גג היא מותרת. האזור הוא אזור מדברי מרוחק, וזו גם הסיבה לדעתי שממשלת קניה בחרה ליישב בו את הפליטים, רחוק ממקומות מגורים ותוך איסור על הפליטים לעזוב את המחנה או לעבוד. עבור חלק מהאנשים זו היתה הפעם הראשונה שהם ראו אדם לבן."

התושבים במחנה הפליטים, 70 אחוז מהם סודנים מדרום סודן וחבל דראפור, 17 אחוז מסומליה והשאר מאתיופיה, מאריתריאה, קונגו ועוד, מתקיימים מהקצבות של האו"ם ומפעילות של עמותות. במסגרת האוניטראקציה עם העובדים והפליטים, למדו שני הרופאים הישראלים על דקויות הסכסוך הפוליטי באפריקה, הרדיפות בין הנוצרים השחורים לשחורים המוסלמים, הנרדפים על ידי הערבים המוסלמים הלבנים, על השבטים ותת השבטים בסומליה ועל המלחמה ביניהם, ושמעו סיפורים מזעזעים על כפרים שנשרפו ותושביהם גורשו, על אונס, רצח וביזה. האם ישובו לאפריקה בעתיד? "קודם כל אני צריך להתאושש", אומר ד"ר זיידר, אבל ההתנדבות הזו מגוונת את השגרה ואני מניח

"יכול הסבל והעיוורון שיש באפריקה. המשימה שלנו היתה פחות מטיפה בים", אומר ד"ר זיידר, "אבל לעיוור שמחצב של אפס ראייה מגיע למחצב שבו הוא יכול לראות, להתמצא, להסתובב, לקרוא ולראות, זה עולם ומלואו"

רק כשלא היתה ברירה, למשל בגלל הפסקות חשמל תכופות."

מגורי הרופאים הישראלים מוקמו בנציבות לפליטים, במחנה של האו"ם. "דמייתי מחנה של עובדי או"ם אירופאים, אבל היו שם מעט מאוד לבנים, שני אמריקנים, יפנית ולבנוני אחד, עובדי נציבות הפליטים הממלאים קדנציה באפריקה, וכל השאר היו שחורים מקניה", מספר ד"ר זיידר. "גרנו בצריפים, ללא מים חמים וללא מיזוג אוויר. אכלנו בקפטריה רוחשת זבובים, ובקיצור, לא היו תנאים פנטסטיים. מזג האוויר שם מדברי, ולמזלנו, כשהגענו היו כמה ימים יחסית קרירים, 35-40 מעלות, תחילת החורף."

אבל אף אחד לא הכין את שני המתנדבים לשיטפון ששטף את מחנה האו"ם, שעיתו התמודדו בלילה השני להגיעם ובו נספו שתי אחיות מבית החולים, עובדות או"ם מדרום אמריקה בשנות ה-20 לחייהן. "בערב השני להגעתנו התחוללה דרמה", מספרת ד"ר צרפתי. ישבנו אחרי ארוחת הערב לשוחח עם ד"ר יוסי ברץ, ולפתע מישהו מהצוות בחדר האוכל אמר לנו, 'תלכו לחדרים שלכם, ירד קודם גשם'. לא הבנו על מה מדובר אבל כשהמים החלו לזרום, הלכנו לאיטנו לחדרים. לא תיארונו את ממדי השיטפון ואת המהירות שבה הוא יגיע. המשכנו לפטפט באזור החדרים בחשכה. בתוך זמן קצר נוצר אגם סביבנו ואז הגיעה מישהי וצעקה ש'יש לכם שתי דקות' ואחר כך 'עוד דקה'. לא הבנתי על מה הלחץ, ואז הגיעו המים לחדרים. הרמנו את המזוודות למיטה כדי שלא יירטבו, לקחנו תיק גב עם דרכון, כסף ומסמכים ובוססנו במים עד שהגענו לאזור יבש. בדרך אמרתי לעצמי שזה כבר עובר כל גבול ושאל המזוודה שלי נרטבת אני חוזרת הביתה מחה. הסתכלנו משתאים על האגם שנוצר מולנו, המים הגיעו לכמעט מטר גובה. יום קודם הכל שם היה יבש ולמחרת הנהר שצף וקצץ. הטרגדיה של האחיות שנספו היתה שהן היו במרחק נסיעה וכנראה בשל שיקול דעת מוטעה של הנהג, הן טבעו. זה היה מזעזע, אך למחרת בבוקר כבר המשכנו לעבוד."

הבסיס הביוכימי לשימוש בתרופות נוגדי VEGF בעין

פרופ' דב וינברג, ד"ר ענבל אבישה, ד"ר תמי לבנת

VEGF נמצא כמתווך העיקרי לנאוסקולריזציה תוך עינית, המושרית על ידי איסכמיה. בסקירה זו נתאר את האנגיוגנזה ואת הגורמים העיקריים המשתתפים בתהליך זה ונתמקד בטכניקות הטיפוליות לעיכוב תהליכים אלה.

חוסר חמצן כגורם העיקרי לנאוסקולריזציה בעין

הרטינה היא רקמה עצבית עם חילוף חומרים נמרץ וצריכת חמצן הגבוהה ביותר ליחידת משקל מכל רקמות הגוף. שני מקורות דם עיקריים ובלתי תלויים מזינים את הרטינה: כלי הדם הכורואידאליים והרטינליים. הכלים הרטינליים מספקים דם לשני השלישים הפנימיים של הרטינה, בעוד השליש החיצוני של הרטינה נשאר מבחינה פיזיולוגית א-ווסקולרי ומקבל את אספקת החמצן בדרך של דיפוזיה מכלי הדם של הכורואיד. בתנאים נורמליים, פרוליפריציה של תאי האנדותרל הבונים את כלי הדם של הרטינה היא זניחה והם אינם מניצים כלי דם חדשים, הודות לשיווי משקל שקיים בין פקטורים מעודדי אנגיוגנזה (דוגמת VEGF) ופקטורים מדכאים אנגיוגנזה דוגמת PEDF (Pigment epithelial derived factor). הפרעה באספקת חמצן לרטינה (איסכמיה, היפוקסיה) היא הגירוי הראשוני והעיקרי המוביל להפרה בשיווי המשקל ולעלייה בגורמים הפרואנגיוגניים בהם VEGF, אינטגרנים ופרוטאינאזות הגורמים לצמיחת

אנגיוגנזה הוא תהליך שבו צומחים כלי דם חדשים מתוך כלי דם קיימים. בעין, תהליך זה נובע לרוב ממצב של חוסר אספקת דם לאזורים שונים. יש לזכור שהתהליך של עירור הרקמה לצמיחת כלי דם חדשים הוא ביסודו תהליך נורמלי ונועד לזרז אספקת הדם לרקמה הסובלת ולהחיש את תהליכי ההבראה. בעין, בשל העובדה שמבנה כלי הדם שונה מרקמות אחרות, הכלים החדשים הצומחים הם כלים דולפים, מדממים וגורמים לפגיעה פונקציונלית בתפקוד העין עד עיוורון.

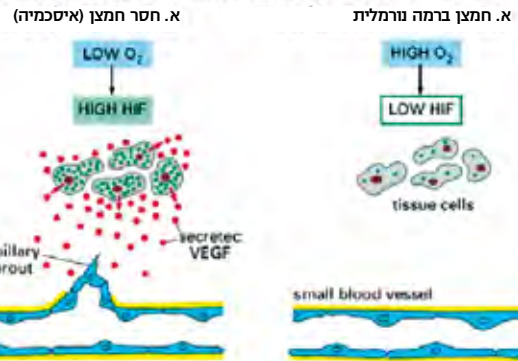
מחלות רבות מאופיינות בצמיחת כלי דם פתולוגיים בעין, ביניהן סוכרת, ניוון מרכז הראייה של הגיל המבוגר (AMD), חסימות כלי דם ברשתית ובכורואיד, רטינופטיה של הפגות, קוצר ראייה גבוה ומחלות דלקתיות שונות.

מצבים פתולוגיים אלה מאופיינים באיסכמיה של הרטינה ו/או הכורואיד, דימום בויטראוס, היפרדות של הרטינה שבעקבותיה צמיחת כלי דם פתולוגיים. לעתים צומחים כלי דם פתולוגיים בקשתית כביטוי לתהליך איסכמי בעין וגורמים לגלוקומה נאוסקולרית.

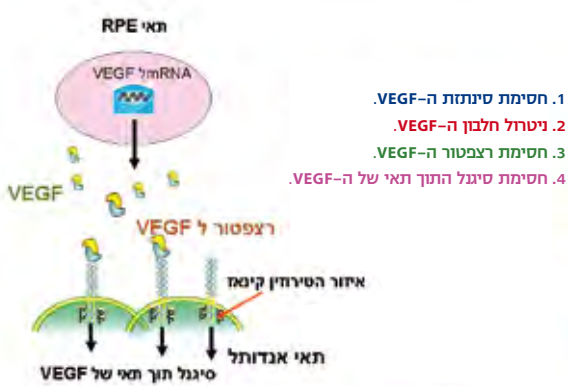
בשנת 1948 מיכלסון העלה השערה שקיים "פקטור X" המופרש כאשר הרטינה סובלת מחוסר חמצן, ומאוחר יותר אופיין פקטור זה כ-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

הבנת הבסיס הביוכימי המוביל לצמיחת כלי דם פתולוגיים בעין הביאה לפיתוח גישות טיפוליות שונות המנסות לעכב את השלבים השונים בתהליך, ובכולן המטרה לנטרל את ה-VEGF אם על ידי פגיעה בייצורו או פגיעה בפעילותו

עידוד אנגיוגנזה במצבים של חוסר חמצן



תמונה מס' 1. בתנאי חמצן נורמליים, רמתו של HIF בתאי RPE נמוכה היות שהוא מפורק במערכת היוביקיטין פרואטאזום. ירידה ברמת החמצן מובילה להצטברות HIF בתא, להפעלה של גנים ותרגום חלבונים פרואנגינליים, ביניהם VEGF, הפרשתם ועידוד הנצת כלי דם חדש מכלי דם קיים לכיוון אזור האיסכמיה



1. חסימת סיתות ה-VEGF.
2. ניטרול חלבון ה-VEGF.
3. חסימת רצפטור ה-VEGF.
4. חסימת סיגנל התוך תאי של ה-VEGF.

תמונה מס' 2. ארבעת השלבים העיקריים במסלול השריית אנגיוגנזה על ידי VEGF בעין, אליהם מופנות אסטרטגיות פיתוח תרופות אנטיאנגיוגניות

העברת סיגנל ה-VEGF לתאי האנדותרל ושלבי יצירת כלי הדם החדש

בעקבות זרחון של החלבונים השונים וזרחון של הרצפטור, חל שינוי במבנה החלבונים או שינוי ביעילות פעולתם. בדרך זו מועבר הסיגנל מחלבון אחד לשני ולתוך גרעין התא. קישור VEGF לאזור החוץ תאי של הקולטן מערער את הרצפטור ובעקבות זה חלה נדידה של רצפטורים בממברנה והתקבצות בצברים. המקטע התוך תאי של הרצפטור המכיל את הטירוזין קינאז מופעל והרצפטור עובר זרחון עצמוני וגם מתחיל לזרז חלבונים נוספים. שרירי הזרחון שנוספו למקטע התוך תאי של הרצפטור משמשים עוגן לקישור של חלבונים המצויים בתוך התא המתקבצים לאזור הרצפטור. בין החלבונים הללו נמצאים אנזימים בעלי פעילות של קינאזות או פוספטאזות, חלבונים שעתוק וכן חלבונים המשמשים מתאמים מרחביים. כעת מוגבר הסיגנל הראשוני על ידי מספר רב של מסלולים שמעורבים לגרעין התא. כאשר מגיע הסיגנל לגרעין התא משופעלים מספר גנים, ביניהם גנים המקודדים לאנזימים פרוטאוליטיים ממשפחת המטריקס מטאלופרוטאינאזות (MMP). אנזימים אלה מעכלים את הממברנה החיצונית של דופן כלי הדם ומפרקים את מרכיבי המטריקס החוץ תאי (ECM), ביניהם קולגן, למינין, פיברונקטין ופרוטוגליקאנים. במקביל מופעל סיגנל המורה לתאי האנדותרל לעבור חלוקה ופרוליפרציה והם נודדים דרך החורים שאותם פרוטאינאזות. נדידת תאי האנדותרל נעשית בהתאם למפל ריכוזי ה-VEGF כאשר הריכוז הגבוה מצוי באזור תאי RPE-ה שמפרישים את ה-VEGF והריכוז הנמוך

על ידי תאי דלקת המגויסים למקום ומפרישים גם VEGF.

הרצפטורים ל-VEGF

משפחת חלבוני ה-VEGF כוללת שישה גליקופורטאינים מופרשים המכונים VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, VEGF-G, VEGF-H, VEGF-I, VEGF-J, VEGF-K, VEGF-L, VEGF-M, VEGF-N, VEGF-O, VEGF-P, VEGF-Q, VEGF-R, VEGF-S, VEGF-T, VEGF-U, VEGF-V, VEGF-W, VEGF-X, VEGF-Y, VEGF-Z, VEGF-AA, VEGF-AB, VEGF-AC, VEGF-AD, VEGF-AE, VEGF-AF, VEGF-AG, VEGF-AH, VEGF-AI, VEGF-AJ, VEGF-AL, VEGF-AM, VEGF-AN, VEGF-AO, VEGF-AP, VEGF-AQ, VEGF-AR, VEGF-AS, VEGF-AT, VEGF-AU, VEGF-AV, VEGF-AW, VEGF-AX, VEGF-AY, VEGF-AZ, VEGF-BA, VEGF-BB, VEGF-BC, VEGF-BD, VEGF-BE, VEGF-BF, VEGF-BG, VEGF-BH, VEGF-BI, VEGF-BJ, VEGF-BL, VEGF-BM, VEGF-BN, VEGF-BO, VEGF-BP, VEGF-BQ, VEGF-BR, VEGF-BS, VEGF-BT, VEGF-BU, VEGF-BV, VEGF-BW, VEGF-BX, VEGF-BY, VEGF-BZ, VEGF-CA, VEGF-CB, VEGF-CC, VEGF-CD, VEGF-CE, VEGF-CF, VEGF-CG, VEGF-CH, VEGF-CI, VEGF-CJ, VEGF-CL, VEGF-CM, VEGF-CN, VEGF-CP, VEGF-CQ, VEGF-CR, VEGF-CS, VEGF-CT, VEGF-CU, VEGF-CV, VEGF-CW, VEGF-CX, VEGF-CY, VEGF-CZ, VEGF-DA, VEGF-DB, VEGF-DC, VEGF-DD, VEGF-DE, VEGF-DF, VEGF-DG, VEGF-DH, VEGF-DI, VEGF-DJ, VEGF-DL, VEGF-DM, VEGF-DN, VEGF-DO, VEGF-DP, VEGF-DQ, VEGF-DR, VEGF-DS, VEGF-DT, VEGF-DU, VEGF-DV, VEGF-DW, VEGF-DX, VEGF-DY, VEGF-DZ, VEGF-EA, VEGF-EB, VEGF-EC, VEGF-ED, VEGF-EE, VEGF-EF, VEGF-EG, VEGF-EH, VEGF-EI, VEGF-EJ, VEGF-EL, VEGF-EM, VEGF-EN, VEGF-EO, VEGF-EP, VEGF-EQ, VEGF-ER, VEGF-ES, VEGF-ET, VEGF-EU, VEGF-EV, VEGF-EW, VEGF-EX, VEGF-EY, VEGF-EZ, VEGF-FA, VEGF-FB, VEGF-FC, VEGF-FD, VEGF-FE, VEGF-FF, VEGF-FG, VEGF-FH, VEGF-FI, VEGF-FJ, VEGF-FL, VEGF-FM, VEGF-FN, VEGF-FO, VEGF-FP, VEGF-FQ, VEGF-FR, VEGF-FS, VEGF-FT, VEGF-FU, VEGF-FV, VEGF-FW, VEGF-FX, VEGF-FY, VEGF-FZ, VEGF-GA, VEGF-GB, VEGF-GC, VEGF-GD, VEGF-GE, VEGF-GF, VEGF-GH, VEGF-GI, VEGF-GJ, VEGF-GL, VEGF-GM, VEGF-GN, VEGF-GO, VEGF-GP, VEGF-GQ, VEGF-GR, VEGF-GS, VEGF-GT, VEGF-GU, VEGF-GV, VEGF-GW, VEGF-GX, VEGF-GY, VEGF-GZ, VEGF-HA, VEGF-HB, VEGF-HC, VEGF-HD, VEGF-HE, VEGF-HF, VEGF-HG, VEGF-HI, VEGF-HJ, VEGF-HL, VEGF-HM, VEGF-HN, VEGF-HO, VEGF-HP, VEGF-HQ, VEGF-HR, VEGF-HS, VEGF-HT, VEGF-HU, VEGF-HV, VEGF-HW, VEGF-HX, VEGF-HY, VEGF-HZ, VEGF-IA, VEGF-IB, VEGF-IC, VEGF-ID, VEGF-IE, VEGF-IF, VEGF-IG, VEGF-IH, VEGF-II, VEGF-IJ, VEGF-IL, VEGF-IM, VEGF-IN, VEGF-IO, VEGF-IP, VEGF-IQ, VEGF-IR, VEGF-IS, VEGF-IT, VEGF-IU, VEGF-IV, VEGF-IW, VEGF-IX, VEGF-IY, VEGF-IZ, VEGF-JA, VEGF-JB, VEGF-JC, VEGF-JD, VEGF-JE, VEGF-JF, VEGF-JG, VEGF-JH, VEGF-JI, VEGF-JJ, VEGF-JL, VEGF-JM, VEGF-JN, VEGF-JO, VEGF-JP, VEGF-JQ, VEGF-JR, VEGF-JS, VEGF-JT, VEGF-JU, VEGF-JV, VEGF-JW, VEGF-JX, VEGF-JY, VEGF-JZ, VEGF-KA, VEGF-KB, VEGF-KC, VEGF-KD, VEGF-KE, VEGF-KF, VEGF-KG, VEGF-KH, VEGF-KI, VEGF-KJ, VEGF-KL, VEGF-KM, VEGF-KN, VEGF-KO, VEGF-KP, VEGF-KQ, VEGF-KR, VEGF-KS, VEGF-KT, VEGF-KU, VEGF-KV, VEGF-KW, VEGF-KX, VEGF-KY, VEGF-KZ, VEGF-LA, VEGF-LB, VEGF-LC, VEGF-LD, VEGF-LE, VEGF-LF, VEGF-LG, VEGF-LH, VEGF-LI, VEGF-LJ, VEGF-LK, VEGF-LM, VEGF-LN, VEGF-LO, VEGF-LP, VEGF-LQ, VEGF-LR, VEGF-LS, VEGF-LT, VEGF-LU, VEGF-LV, VEGF-LW, VEGF-LX, VEGF-LY, VEGF-LZ, VEGF-MA, VEGF-MB, VEGF-MC, VEGF-MD, VEGF-ME, VEGF-MF, VEGF-MG, VEGF-MH, VEGF-MI, VEGF-MJ, VEGF-MK, VEGF-ML, VEGF-MN, VEGF-MO, VEGF-MP, VEGF-MQ, VEGF-MR, VEGF-MS, VEGF-MT, VEGF-MU, VEGF-MV, VEGF-MW, VEGF-MX, VEGF-MY, VEGF-MZ, VEGF-NA, VEGF-NB, VEGF-NC, VEGF-ND, VEGF-NE, VEGF-NF, VEGF-NG, VEGF-NH, VEGF-NI, VEGF-NJ, VEGF-NK, VEGF-NL, VEGF-NM, VEGF-NO, VEGF-NP, VEGF-NQ, VEGF-NR, VEGF-NS, VEGF-NT, VEGF-NU, VEGF-NV, VEGF-NW, VEGF-NX, VEGF-NY, VEGF-NZ, VEGF-OA, VEGF-OB, VEGF-OC, VEGF-OD, VEGF-OE, VEGF-OF, VEGF-OG, VEGF-OH, VEGF-OI, VEGF-OJ, VEGF-OK, VEGF-OL, VEGF-OM, VEGF-ON, VEGF-OO, VEGF-OP, VEGF-OQ, VEGF-OR, VEGF-OS, VEGF-OT, VEGF-OU, VEGF-OV, VEGF-OW, VEGF-OX, VEGF-OY, VEGF-OZ, VEGF-PA, VEGF-PB, VEGF-PC, VEGF-PD, VEGF-PE, VEGF-PF, VEGF-PG, VEGF-PH, VEGF-PI, VEGF-PJ, VEGF-PK, VEGF-PL, VEGF-PM, VEGF-PN, VEGF-PO, VEGF-PP, VEGF-PQ, VEGF-PR, VEGF-PS, VEGF-PT, VEGF-PU, VEGF-PV, VEGF-PW, VEGF-PX, VEGF-PY, VEGF-PZ, VEGF-QA, VEGF-QB, VEGF-QC, VEGF-QD, VEGF-QE, VEGF-QF, VEGF-QG, VEGF-QH, VEGF-QI, VEGF-QJ, VEGF-QK, VEGF-QL, VEGF-QM, VEGF-QN, VEGF-QO, VEGF-QP, VEGF-QQ, VEGF-QR, VEGF-QS, VEGF-QT, VEGF-QU, VEGF-QV, VEGF-QW, VEGF-QX, VEGF-QY, VEGF-QZ, VEGF-RA, VEGF-RB, VEGF-RC, VEGF-RD, VEGF-RE, VEGF-RF, VEGF-RG, VEGF-RH, VEGF-RI, VEGF-RJ, VEGF-RK, VEGF-RL, VEGF-RM, VEGF-RN, VEGF-RO, VEGF-RP, VEGF-RQ, VEGF-RR, VEGF-RS, VEGF-RT, VEGF-RU, VEGF-RV, VEGF-RW, VEGF-RX, VEGF-RY, VEGF-RZ, VEGF-SA, VEGF-SB, VEGF-SC, VEGF-SD, VEGF-SE, VEGF-SF, VEGF-SG, VEGF-SH, VEGF-SI, VEGF-SJ, VEGF-SK, VEGF-SL, VEGF-SM, VEGF-SN, VEGF-SO, VEGF-SP, VEGF-SQ, VEGF-SR, VEGF-SS, VEGF-ST, VEGF-SU, VEGF-SV, VEGF-SW, VEGF-SX, VEGF-SY, VEGF-SZ, VEGF-TA, VEGF-TB, VEGF-TC, VEGF-TD, VEGF-TE, VEGF-TF, VEGF-TG, VEGF-TH, VEGF-TI, VEGF-TJ, VEGF-TK, VEGF-TL, VEGF-TM, VEGF-TN, VEGF-TO, VEGF-TP, VEGF-TQ, VEGF-TR, VEGF-TS, VEGF-TT, VEGF-TU, VEGF-TV, VEGF-TW, VEGF-TX, VEGF-TY, VEGF-TZ, VEGF-UA, VEGF-UB, VEGF-UC, VEGF-UD, VEGF-UE, VEGF-UF, VEGF-UG, VEGF-UH, VEGF-UI, VEGF-UJ, VEGF-UK, VEGF-UL, VEGF-UM, VEGF-UN, VEGF-UO, VEGF-UP, VEGF-UQ, VEGF-UR, VEGF-US, VEGF-UT, VEGF-UY, VEGF-UZ, VEGF-VA, VEGF-VB, VEGF-VC, VEGF-VD, VEGF-VE, VEGF-VF, VEGF-VG, VEGF-VH, VEGF-VI, VEGF-VJ, VEGF-VK, VEGF-VL, VEGF-VM, VEGF-VN, VEGF-VO, VEGF-VP, VEGF-VQ, VEGF-VR, VEGF-VS, VEGF-VT, VEGF-VU, VEGF-VV, VEGF-VW, VEGF-VX, VEGF-VY, VEGF-VZ, VEGF-WA, VEGF-WB, VEGF-WC, VEGF-WD, VEGF-WE, VEGF-WF, VEGF-WG, VEGF-WH, VEGF-WI, VEGF-WJ, VEGF-WK, VEGF-WL, VEGF-WM, VEGF-WN, VEGF-WO, VEGF-WP, VEGF-WQ, VEGF-WR, VEGF-WS, VEGF-WT, VEGF-WU, VEGF-WV, VEGF-WX, VEGF-WY, VEGF-WZ, VEGF-XA, VEGF-XB, VEGF-XC, VEGF-XD, VEGF-XE, VEGF-XF, VEGF-XG, VEGF-XH, VEGF-XI, VEGF-XJ, VEGF-XK, VEGF-XL, VEGF-XM, VEGF-XN, VEGF-XO, VEGF-XP, VEGF-XQ, VEGF-XR, VEGF-XS, VEGF-XT, VEGF-XU, VEGF-XV, VEGF-XW, VEGF-XX, VEGF-XY, VEGF-XZ, VEGF-YA, VEGF-YB, VEGF-YC, VEGF-YD, VEGF-YE, VEGF-YF, VEGF-YG, VEGF-YH, VEGF-YI, VEGF-YJ, VEGF-YK, VEGF-YL, VEGF-YM, VEGF-YN, VEGF-YO, VEGF-YP, VEGF-YQ, VEGF-YR, VEGF-YS, VEGF-YT, VEGF-YU, VEGF-YV, VEGF-YW, VEGF-YX, VEGF-YY, VEGF-YZ, VEGF-ZA, VEGF-ZB, VEGF-ZC, VEGF-ZD, VEGF-ZE, VEGF-ZF, VEGF-ZG, VEGF-ZH, VEGF-ZI, VEGF-ZJ, VEGF-ZK, VEGF-ZL, VEGF-ZM, VEGF-ZN, VEGF-ZO, VEGF-ZP, VEGF-ZQ, VEGF-ZR, VEGF-ZS, VEGF-ZT, VEGF-ZU, VEGF-ZV, VEGF-ZW, VEGF-ZX, VEGF-ZY, VEGF-ZZ, VEGF-AA, VEGF-AB, VEGF-AC, VEGF-AD, VEGF-AE, VEGF-AF, VEGF-AG, VEGF-AH, VEGF-AI, VEGF-AJ, VEGF-AL, VEGF-AM, VEGF-AN, VEGF-AO, VEGF-AP, VEGF-AQ, VEGF-AR, VEGF-AS, VEGF-AT, VEGF-AU, VEGF-AV, VEGF-AW, VEGF-AX, VEGF-AY, VEGF-AZ, VEGF-BA, VEGF-BB, VEGF-BC, VEGF-BD, VEGF-BE, VEGF-BF, VEGF-BG, VEGF-BH, VEGF-BI, VEGF-BJ, VEGF-BL, VEGF-BM, VEGF-BN, VEGF-BO, VEGF-BP, VEGF-BQ, VEGF-BR, VEGF-BS, VEGF-BT, VEGF-BU, VEGF-BV, VEGF-BW, VEGF-BX, VEGF-BY, VEGF-BZ, VEGF-CA, VEGF-CB, VEGF-CC, VEGF-CD, VEGF-CE, VEGF-CF, VEGF-CG, VEGF-CH, VEGF-CI, VEGF-CJ, VEGF-CL, VEGF-CM, VEGF-CN, VEGF-CP, VEGF-CQ, VEGF-CR, VEGF-CS, VEGF-CT, VEGF-CU, VEGF-CV, VEGF-CW, VEGF-CX, VEGF-CY, VEGF-CZ, VEGF-DA, VEGF-DB, VEGF-DC, VEGF-DD, VEGF-DE, VEGF-DF, VEGF-DG, VEGF-DH, VEGF-DI, VEGF-DJ, VEGF-DK, VEGF-DL, VEGF-DM, VEGF-DN, VEGF-DO, VEGF-DP, VEGF-DQ, VEGF-DR, VEGF-DS, VEGF-DT, VEGF-DU, VEGF-DV, VEGF-DW, VEGF-DX, VEGF-DY, VEGF-DZ, VEGF-EA, VEGF-EB, VEGF-EC, VEGF-ED, VEGF-EE, VEGF-EF, VEGF-EG, VEGF-EH, VEGF-EI, VEGF-EJ, VEGF-EK, VEGF-EL, VEGF-EM, VEGF-EN, VEGF-EO, VEGF-EP, VEGF-EQ, VEGF-ER, VEGF-ES, VEGF-ET, VEGF-EU, VEGF-EV, VEGF-EW, VEGF-EX, VEGF-EY, VEGF-EZ, VEGF-FA, VEGF-FB, VEGF-FC, VEGF-FD, VEGF-FE, VEGF-FF, VEGF-FG, VEGF-FH, VEGF-FI, VEGF-FJ, VEGF-FK, VEGF-FL, VEGF-FM, VEGF-FN, VEGF-FO, VEGF-FP, VEGF-FQ, VEGF-FR, VEGF-FS, VEGF-FT, VEGF-FU, VEGF-FV, VEGF-FW, VEGF-FX, VEGF-FY, VEGF-FZ, VEGF-GA, VEGF-GB, VEGF-GC, VEGF-GD, VEGF-GE, VEGF-GF, VEGF-GH, VEGF-GI, VEGF-GJ, VEGF-GK, VEGF-GL, VEGF-GM, VEGF-GN, VEGF-GO, VEGF-GP, VEGF-GQ, VEGF-GR, VEGF-GS, VEGF-GT, VEGF-GU, VEGF-GV, VEGF-GW, VEGF-GX, VEGF-GY, VEGF-GZ, VEGF-HA, VEGF-HB, VEGF-HC, VEGF-HD, VEGF-HE, VEGF-HF, VEGF-HG, VEGF-HI, VEGF-HJ, VEGF-HK, VEGF-HL, VEGF-HM, VEGF-HN, VEGF-HO, VEGF-HP, VEGF-HQ, VEGF-HR, VEGF-HS, VEGF-HT, VEGF-HU, VEGF-HV, VEGF-HW, VEGF-HX, VEGF-HY, VEGF-HZ, VEGF-IA, VEGF-IB, VEGF-IC, VEGF-ID, VEGF-IE, VEGF-IF, VEGF-IG, VEGF-IH, VEGF-II, VEGF-IJ, VEGF-IK, VEGF-IL, VEGF-IM, VEGF-IN, VEGF-IO, VEGF-IP, VEGF-IQ, VEGF-IR, VEGF-IS, VEGF-IT, VEGF-IU, VEGF-IV, VEGF-IW, VEGF-IX, VEGF-IY, VEGF-IZ, VEGF-JA, VEGF-JB, VEGF-JC, VEGF-JD, VEGF-JE, VEGF-JF, VEGF-JG, VEGF-JH, VEGF-JI, VEGF-JJ, VEGF-JK, VEGF-JL, VEGF-JM, VEGF-JN, VEGF-JO, VEGF-JP, VEGF-JQ, VEGF-JR, VEGF-JS, VEGF-JT, VEGF-JU, VEGF-JV, VEGF-JW, VEGF-JX, VEGF-JY, VEGF-JZ, VEGF-KA, VEGF-KB, VEGF-KC, VEGF-KD, VEGF-KE, VEGF-KF, VEGF-KG, VEGF-KH, VEGF-KI, VEGF-KJ, VEGF-KK, VEGF-KL, VEGF-KM, VEGF-KN, VEGF-KO, VEGF-KP, VEGF-KQ, VEGF-KR, VEGF-KS, VEGF-KT, VEGF-KU, VEGF-KV, VEGF-KW, VEGF-KX, VEGF-KY, VEGF-KZ, VEGF-LA, VEGF-LB, VEGF-LC, VEGF-LD, VEGF-LE, VEGF-LF, VEGF-LG, VEGF-LH, VEGF-LI, VEGF-LJ, VEGF-LK, VEGF-LM, VEGF-LN, VEGF-LO, VEGF-LP, VEGF-LQ, VEGF-LR, VEGF-LS, VEGF-LT, VEGF-LU, VEGF-LV, VEGF-LW, VEGF-LX, VEGF-LY, VEGF-LZ, VEGF-MA, VEGF-MB, VEGF-MC, VEGF-MD, VEGF-ME, VEGF-MF, VEGF-MG, VEGF-MH, VEGF-MI, VEGF-MJ, VEGF-MK, VEGF-ML, VEGF-MN, VEGF-MO, VEGF-MP, VEGF-MQ, VEGF-MR, VEGF-MS, VEGF-MT, VEGF-MU, VEGF-MV, VEGF-MW, VEGF-MX, VEGF-MY, VEGF-MZ, VEGF-NA, VEGF-NB, VEGF-NC, VEGF-ND, VEGF-NE, VEGF-NF, VEGF-NG, VEGF-NH, VEGF-NI, VEGF-NJ, VEGF-NK, VEGF-NL, VEGF-NM, VEGF-NO, VEGF-NP, VEGF-NQ, VEGF-NR, VEGF-NS, VEGF-NT, VEGF-NU, VEGF-NV, VEGF-NW, VEGF-NX, VEGF-NY, VEGF-NZ, VEGF-OA, VEGF-OB, VEGF-OC, VEGF-OD, VEGF-OE, VEGF-OF, VEGF-OG, VEGF-OH, VEGF-OI, VEGF-OJ, VEGF-OK, VEGF-OL, VEGF-OM, VEGF-ON, VEGF-OO, VEGF-OP, VEGF-OQ, VEGF-OR, VEGF-OS, VEGF-OT, VEGF-OU, VEGF-OV, VEGF-OW, VEGF-OX, VEGF-OY, VEGF-OZ, VEGF-PA, VEGF-PB, VEGF-PC, VEGF-PD, VEGF-PE, VEGF-PF, VEGF-PG, VEGF-PH, VEGF-PI, VEGF-PJ, VEGF-PK, VEGF-PL, VEGF-PM, VEGF-PN, VEGF-PO, VEGF-PP, VEGF-PQ, VEGF-PR, VEGF-PS, VEGF-PT, VEGF-PU, VEGF-PV, VEGF-PW, VEGF-PX, VEGF-PY, VEGF-PZ, VEGF-QA, VEGF-QB, VEGF-QC, VEGF-QD, VEGF-QE, VEGF-QF, VEGF-QG, VEGF-QH, VEGF-QI, VEGF-QJ, VEGF-QK, VEGF-QL, VEGF-QM, VEGF-QN, VEGF-QO, VEGF-QP, VEGF-QQ, VEGF-QR, VEGF-QS, VEGF-QT, VEGF-QU, VEGF-QV, VEGF-QW, VEGF-QX, VEGF-QY, VEGF-QZ, VEGF-RA, VEGF-RB, VEGF-RC, VEGF-RD, VEGF-RE, VEGF-RF, VEGF-RG, VEGF-RH, VEGF-RI, VEGF-RJ, VEGF-RK, VEGF-RL, VEGF-RM, VEGF-RN, VEGF-RO, VEGF-RP, VEGF-RQ, VEGF-RR, VEGF-RS, VEGF-RT, VEGF-RU, VEGF-RV, VEGF-RW, VEGF-RX, VEGF-RY, VEGF-RZ, VEGF-SA, VEGF-SB, VEGF-SC, VEGF-SD, VEGF-SE, VEGF-SF, VEGF-SG, VEGF-SH, VEGF-SI, VEGF-SJ, VEGF-SK, VEGF-SL, VEGF-SM, VEGF-SN, VEGF-SO, VEGF-SP, VEGF-SQ, VEGF-SR, VEGF-SS, VEGF-ST, VEGF-SU, VEGF-SV, VEGF-SW, VEGF-SX, VEGF-SY, VEGF-SZ, VEGF-TA, VEGF-TB, VEGF-TC, VEGF-TD, VEGF-TE, VEGF-TF, VEGF-TG, VEGF-TH, VEGF-TI, VEGF-TJ, VEGF-TK, VEGF-TL, VEGF-TM, VEGF-TN, VEGF-TO, VEGF-TP, VEGF-TQ, VEGF-TR, VEGF-TS, VEGF-TT, VEGF-TU, VEGF-TV, VEGF-TW, VEGF-TX, VEGF-TY, VEGF-TZ, VEGF-UA, VEGF-UB, VEGF-UC, VEGF-UD, VEGF-UE, VEGF-UF, VEGF-UG, VEGF-UH, VEGF-UI, VEGF-UJ, VEGF-UK, VEGF-UL, VEGF-UM, VEGF-UN, VEGF-UO, VEGF-UP, VEGF-UQ, VEGF-UR, VEGF-US, VEGF-UT, VEGF-UY, VEGF-UZ, VEGF-VA, VEGF-VB, VEGF-VC, VEGF-VD, VEGF-VE, VEGF-VF, VEGF-VG, VEGF-VH, VEGF-VI, VEGF-VJ, VEGF-VK, VEGF-VL, VEGF-VM, VEGF-VN, VEGF-VO, VEGF-VP, VEGF-VQ, VEGF-VR, VEGF-VS, VEGF-VT, VEGF-VU, VEGF-VV, VEGF-VW, VEGF-VX, VEGF-VY, VEGF-VZ, VEGF-WA, VEGF-WB, VEGF-WC, VEGF-WD, VEGF-WE, VEGF-WF, VEGF-WG, VEGF-WH, VEGF-WI, VEGF-WJ, VEGF-WK, VEGF-WL, VEGF-WM, VEGF-WN, VEGF-WO, VEGF-WP, VEGF-WQ, VEGF-WR, VEGF-WS, VEGF-WT, VEGF-WU, VEGF-WV, VEGF-WX, VEGF-WY, VEGF-WZ, VEGF-XA, VEGF-XB, VEGF-XC, VEGF-XD, VEGF-XE, VEGF-XF, VEGF-XG, VEGF-XH, VEGF-XI, VEGF-XJ, VEGF-XK, VEGF-XL, VEGF-XM, VEGF-XN, VEGF-XO, VEGF-XP, VEGF-XQ, VEGF-XR, VEGF-XS, VEGF-XT, VEGF-XU, VEGF-XV, VEGF-XW, VEGF-XX, VEGF-XY, VEGF-XZ, VEGF-YA, VEGF-YB, VEGF-YC, VEGF-YD, VEGF-YE, VEGF-YF, VEGF-YG, VEGF-YH, VEGF-YI, VEGF-YJ, VEGF-YK, VEGF-YL, VEGF-YM, VEGF-YN, VEGF-YO, VEGF-YP, VEGF-YQ, VEGF-YR, VEGF-YS, VEGF-YT, VEGF-YU, VEGF-YV, VEGF-YW, VEGF-YX, VEGF-YY, VEGF-YZ, VEGF-ZA, VEGF-ZB, VEGF-ZC, VEGF-ZD, VEGF-ZE, VEGF-ZF, VEGF-ZG, VEGF-ZH, VEGF-ZI, VEGF-ZJ, VEGF-ZK, VEGF-ZL, VEGF-ZM, VEGF-ZN, VEGF-ZO, VEGF-ZP, VEGF-ZQ, VEGF-ZR, VEGF-ZS, VEGF-ZT, VEGF-ZU, VEGF-ZV, VEGF-ZW, VEGF-ZX, VEGF-ZY, VEGF-ZZ

כלי דם חדש המניצים מכלי דם קיימים.

ניטור רמת החמצן בתא ותגובה לשינויים ברמת החמצן נעשים בתא דרך חלבון הנקרא HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor-1). הבנוי משתי תת יחידות HIF-1 α ו-HIF-1 β . כאשר רמת החמצן בתא נורמלית, חמצן מחובר למולקולת ה-HIF-1 α ומורה למערכת היוביקיטין לפרק את מולקולת ה-HIF-1 α במסלול הפרוטאזום (תמונה 1). מכאן שבתנאים של חמצן תקין מולקולת ה-HIF-1 α נוצרת ומפורקת ואינה מצטברת בתוך התא. בהיפוקסיה, תהליך זה מעוכב, אלא מצטבר אינו נשלח לפירוק בפרוטאזום, אלא מצטבר בתוך התא (פרס נובל בכימיה לשנת 2004 ניתן לפרופ' הרשקו ופרופ' צחנובר מהטכניון על גילוי מערכת היוביקיטין והפרוטאזום). HIF-1 α נקשר ל-HIF-1 β ונוצר קומפלקס חלבוני (הטרודימרי) שהינו פקטור שעתוק. הגנים המגיבים ל-HIF-1 α מפעילים מסלולים שמטרתם להתמודד עם המחסור בחמצן, ביניהם גנים המעורבים בהתפתחות כלי דם (VEGF), גנים המעורבים במטבוליזם של גלוקוז ואנרגיה, גנים שקשורים במטבוליזם הברזל וגנים שקשורים בחלוקת תאים ובחיות תאים.

בעין, תאי האפיתל הפיגמנטריים (Pigment epithelial retinal) הם המקור העיקרי לפקטורים הפרואנגיוגניים (VEGF) וכן האנטיאנגיוגניים Pigment epithelial derived PEDF (factor), ולכן תאים חד שכבתיים אלה ממלאים תפקיד מרכזי בהתפתחות CNV. לבד מאיסכמיה הידועה כמשרה אנגיוגנזה יכולה להיווצר נאוסקולריזציה בתהליך המונע על ידי דלקת מקומית המפעילה תגובה חיסונית, הפרשה מוגברת של ציטוקינים ופקטורים מעוררי דלקת



הגישות השונות בבסיס הטיפול התרופתי האנטיאנגיוגני

הבנת הבסיס הביוכימי המוביל לצמיחת כלי דם פתולוגיים בעין הביאה לפיתוח גישות טיפוליות שונות המנסות לעכב את השלבים השונים בתהליך, ובכך למטרה לנטרל את ה-VEGF אם על ידי פגיעה בייצור או פגיעה בפעילות.

ארבעה אתרי פעולה עיקריים אליהם מכוונות התרופות האנטיאנגיוגניות היום (תמונה מספר 2):

- 1. חסימת סינתזה ה-VEGF או הרצפטור ל-VEGF** – חסימה זו נעשית על ידי עיכוב ברמת ה-mRNA. התרופות המפותחות בימים אלו מתבססות על עיכוב סינתזת mRNA תוך שימוש ב-small interfering RNA (siRNA). העיכוב יכול להיות מכוון נגד mRNA המקודד לחלבון ה-VEGF ואז תאי המטרה הם תאי ה-RPE שהם המקור העיקרי להפרשת VEGF בעין, או שה-siRNA יכול להיות מכוון כנגד ה-mRNA שמקודד לרצפטור ל-VEGF ואז רקמת המטרה היא תאי האנדותרל, המייצרים ומבטאים את הרצפטור.
- 2. נטרול חלבון ה-VEGF** – בקטגוריה זו נכללים נוגדים, חלבונים דמוי רצפטור או מבנים כימיים אחרים, הנקשרים לחלבון ה-VEGF ומונעים ממנו להיקשר לרצפטור.
- 3. חסימת הרצפטור ל-VEGF** – חסימת המקטע

מצוי בסמוך לאנדותרל. המשיכה הכימית הזו מאפשרת לכלי הדם המתפתח לצמוח לכיוון שבו ישנה עקה חמצונית.

בתהליך צמיחת כלי הדם החדש משתתפים שורה של חלבונים חוץ תאיים וטרנס ממברנליים השייכים למשפחת האינטגרנים או חלבוני הדבקה, שתפקידם לתמוך ולעגון את תאי האנדותרל המתרחבים. שלב סופי באנגיוגנזה הוא יצירת צינורות הדם וייצוב שלהם על ידי פריצטים ותאי שריר חלק.

פעולת VEGF כמגביר דלף של כלי דם

כלי דם פתולוגיים הצומחים בעין עלולים לגרום לדימום ובכך למנוע מעבר אור והרס המבנים ברשתית או דלף מכלים קיימים על ידי פגיעה במחסום דם רשתית.

VEGF זוהה לראשונה כ-VPF (vascular permeability factor) בשל יכולתו להעלות את חדירות דופן כלי הדם, דבר המוביל לדלף של חלבונים ומולקולות נוספות מחוץ לכלי הדם וליצירה של בצקת. התהליך הבצקתי סביב כלי הדם הפתולוגיים בעין לא מאפשר מעבר אור תקין ופוגע בראייה. תהליכים מסוג זה מתרחשים בבצקת מקולרית לאחר איסכמיה רטינית ודלף מ-CNV ב-AMD.

עלייה בפרמאביליות ובדלף מכלי הדם בעקבות עלייה ב-VEGF מיוחסת בחלקה להשפעה של VEGF על מערכת חלבונים האחראית לחיבור ההדוק בין תאים סמוכים המכונה Tight junction. בממברנת התאים קיימים מספר רב של חלבונים שתפקידם לחבר בין תאים סמוכים ולהפוך תאים בודדים לרקמה. מספרם של החלבונים המקשרים הללו גדול ככל שהרקמה צריכה להיות סגורה יותר בפני דלף ומעבר לא סלקטיבי של חלבונים ופקטורים שונים. כך נמצא שברקמות דוגמת Blood Brain Barrier או Retina Brain Barrier מספר חלבוני ה-tight junction גדול מאוד ומאפשר לרקמה לשמש גבול ומחסום מפני דלף.

השמירה על העין מפני דלף לא רצוי נעשית בעזרת שני מחסומים תאיים: האחד, חיבור בין תאי האנדותרל שבנויים באחיה צפופה והשני, שכבת ה-RPE, שגם היא אחוזה בקשרים רבים בין תאיים. נמצא כי עלייה ב-VEGF גורמת לזרחון חלבוני ה-Tight junction, ביניהם Zonula Occludens 1 (ZO1) ואוקולדין ולנדידת חלבוני ה-tight junction מהממברנה לאזור התוך תאי, ועל ידי כך להתרופפות החיבור הבין תאי ודלף מכלי הדם אל הרקמה שמסביב.

החוץ תאי של הרצפטור ל-VEGF מהווה יעד טיפולי חשוב בפיתוח תרופות אנטי אנגיוגניות. ההנחה היא שעל ידי חסימת אתר הקישור ל-VEGF, דהיינו הרצפטור, לא תתאפשר העברת אות מה-VEGF לתאי האנדותרל ולא יועבר אות ליצור כלי דם חדש.

4. חסימת הסיגנל התוך תאי של VEGF – קישור VEGF במקטע החוץ תאי של הרצפטור, המצוי על גבי תאי האנדותרל, מפעיל את האזור התוך תאי המכיל פעילות של טירוזין קינאז. העברת הסיגנל בתוך התא מתבצעת ברובה על ידי ריאקציות של זרחון חלבונים (כלל זרחון הרצפטור עצמו) שמשנים בכך את מבנם ופעילותם. מסלולים רבים מופעלים במקביל על ידי ריאקציות הזרחון המאפשרות הפעלה של גנים שמובילים לחלוקה, פרמאביליות, נדידת תאי אנדותרל וכדומה. בניסיון לעכב באופן ספציפי מסלולים בודדים בתוך מגוון פעילויות VEGF נעשה ניסיון לעכב זרחון של חלבונים ספציפיים במפל העברת הסיגנל. בתרופות אלו נכללים מעכבי טירוזין קינאז (Tyrosine kinase inhibitors), שזהו שלב ראשוני בסיגנל, וגם מעכבי קינאזות שפועלות על סרין תראונין דוגמת מעכבי פרוטאין קינאז C. כמו כן נעשה מאמץ לפתח חלבונים שייקשרו באופן ספציפי לאתרי זרחון על גבי הרצפטור ל-VEGF ויעכבו את הסיגנל הנפתח מאתר הזרחון.

גישה טיפולית נוספת לעצירת אנגיוגנזה שמושית על ידי VEGF מציעה שימוש בתרופות נוגדות דלקת. גישה טיפולית זו מתבססת על ההשערה שהגורם הראשוני לאנגיוגנזה היא דלקת מקומית המובילה לגיוס תאי דלקת ושחרור ציטוקינים אינפלמטוריים וליצירה מקומית של VEGF וצמיחת כלי דם פתולוגי. **לסיכום**, בסקירה זו הראינו את הבסיס הביוכימי של השלבים השונים המביאים לצמיחת כלי דם פתולוגיים בעין המושרים על ידי VEGF. הבנת הביוכימיה של תהליכים אלה מובילה לפיתוחם של תרופות אנטיאנגיוגניות רבות המנסות לנטרל את חלבון ה-VEGF או את פעילותו הביולוגית ועל ידי כך לעצור את צמיחת כלי הדם הפתולוגיים. מבין רקמות הגוף השונות ייתכן שהעין תשמש מודל לחקר ופיתוח תרופות אנטיאנגיוגניות עתידיות.

פרופ' דב וינברג, מנהל מערך עיניים, מרכז רפואי רבין. ד"ר ענבל אבישר, רופאה מתמחה, מערך עיניים, מרכז רפואי רבין. ד"ר תמי לבנת, PhD, חוקרת במסגרת עמליה בירון לחקר קרישת הדם, תל השומר

ראייה מלאכותית – האם העתיד כבר כאן?

מאמצי מחקר רבים מושקעים היום בפיתוח אמצעים מלאכותיים שיאפשרו שיפור הראייה בעיוורים. בעקבות מחקרים אלה לא ירחק היום שבו שתלי רשתית או שתלים באזורים אחרים של מערכת הראייה יתפסו את מקומם כחלק מהארסנל הטיפולי בחולים הסובלים מראייה ירודה או מעיוורון

פרופ' יובל יסעור, ד"ר מיכאל ויסבור, ד"ר מיכאלה גולדשטיין, פרופ' ענת לבנשטיין

"האדם הוא איש עיוור החולם שהוא יכול לראות"
(פרידריך כ. הבל)

ההתפתחות המיקרו-טכנולוגית הביאה ליצירת שלוש קבוצות עיקריות של שתלים אשר מטרתם היא שיפור חדות הראייה באופן מלאכותי: שתלי רשתית, שתלים קורטיקליים ושתלים המגרים את עצב הראייה. כולם נמצאים עדיין בשלבי מחקר מתקדמים, אך עדיין לא בשימוש קליני נרחב, ורובם בוצעו בחולי ר"פ. חולים אלה דיווחו על שיפור סובייקטיבי בבהירות, בקונטרסט, בתנועה, בצורה, בשדה הראייה ואפילו בחלק מהחולים ניכר שיפור בחדות הראייה.

שתלי רשתית מלאכותיים

מובן מאליו הוא כי השימוש בשתלי רשתית אפשרי אך ורק אם מסלולי הראייה דיסטלית לרשתית תקינים, כמו בר"פ ונמ"ג.

קיימים כיום שני סוגים עיקריים של שתלי רשתית: שתלים על-רשתיים ושתלים תת-רשתיים.

שתלים על-רשתיים – אביזרים אלה מושתלים על גבי הפנים הקדמיות של הרשתית, בין הזוגית לשכבת ה-Internal limiting membrane. ההשתלה נעשית במהלך ניתוח ויטרקטומיה.

שתל על-רשתית מקבל תשדורת של סיגנלים ממצלמה הנמצאת מחוץ לגלגל העין: הדמות נקלטת במצלמה החיצונית המחוברת למשקפיים, התמונה מעובדת על ידי מיקרו-שבב בתוך המצלמה, והסיגנל המעובד משודר באופן אלחוטי לשתל העל-רשתית, מה שגורם לגירוי של תאי גנגליון. הסיגנל מועבר דרך אקסונים לעצב הראייה, ומשם דרך המסלול האופטי העצבי לקורטקס הראייה. מקור האנרגיה בסוג שתל זה נמצא, כאמור, על פני המשקפיים. יתרונותיו של

מהארסנל הטיפולי בחולים הסובלים מראייה ירודה או מעיוורון.

הגורמים לעיוורון הם רבים ויכולים לנבוע מהפרעה במסלול מעבר קרני האור מהקדמית לרשתית, מפגיעה בעצב הראייה, מפגיעה במסלולי הראייה המובילים מהעין ועד לקורטקס הראייה ומפגיעת קורטקס זה בעצמו.

ניוון מקולרי גילי (נמ"ג, Age-related macular degeneration) הוא הגורם העיקרי לעיוורון ולראייה ירודה בעולם המערבי. מחלה זו פוגעת ביותר מ-30 אחוז מבני גיל 75 ומעלה, ועקב המגמה העולמית של הארכת תוחלת החיים, ברור כי מספר החולים במחלה יגדל בעתיד באופן משמעותי.

במחלה זו נפגעת הראייה המרכזית בגלל מחלת המקולה, לעתים באופן קשה ביותר, ועל אף הטיפולים האנטיאנגיוגנים החדשים המקובלים כיום, חולים רבים נותרים עם ראייה לקויה וחולים אחרים, בהם המחלה נכנסה כבר לשלב הצלקתי, אינם מתאימים לכל טיפול שהוא והם מתקשים להתמודד אפילו עם מטלות יומיומיות פשוטות בביתם ובסביבתם הקרובה.

רטיניטיס פיגמנטוזה (ר"פ, Retinitis pigmentosa) היא מחלה פחות שכיחה, אולם גם היא גורמת לעיוורון, פוגעת באוכלוסייה צעירה יותר, ולכן היא בעלת השפעה מכרעת לגבי איכות חייהם של הלוקים בה. גם היא בעלת משמעות סוציו-אקונומית כבדה לחולים עצמם ולחברה בכלל. אלו הן רק שתי דוגמאות למחלות רשתית קשות העלולות להיות חשוכות מרפא והזקוקות לפיתוח אמצעי טיפול חדשים.

על פי נתוני ה-NIH, בארה"ב בלבד, 2.7 אחוזים מהאוכלוסייה הבוגרת מעל גיל 40, שהם 3,298,000 איש, סובלים מעיוורון או מראייה ירודה (low vision), כאשר עיוורון מוגדר כראייה מתוקנת של 60/6 או פחות בעינו הטובה של אדם, ואילו ראייה ירודה מוגדרת כראייה מתוקנת של 12/6 או פחות בעינו הטובה.

על אף ההתקדמות הרבה בעשורים האחרונים בטיפול במחלות העיניים השונות, עדיין ניצבים רופאי העיניים במקרים לא מעטים חסרי אונים מול אנשים שאיבדו את מאור עיניהם. מצוקה זו דרבנה לקיום מחקרים רחבים ומעמיקים במרכזים שונים בעולם בתחום חדש יחסית, הלא הוא "הראייה המלאכותית". מטרת מחקרים אלה היא להביא לשיפור הראייה על ידי אביזרים מלאכותיים המושתלים בניתוחי עיניים.

ההתקדמות וההשתכללות בשנים האחרונות בטכניקות הניתוחיות ובאפשרויות המזעור של אביזרים שונים היוו קרש קפיצה גם בתחום זה, ובדומה למתרחש בניתוחי אף-אוזן וגרון, שם עוברים כיום מטופלים רבים השתלת שתל קוכלארי, המהווה תחליף פרוטטי לקוכלאה האנושית, כך ייתכן כי בעקבות מחקרים אלה לא ירחק היום שבו שתלי רשתית או שתלים באזורים אחרים של מערכת הראייה יתפסו את מקומם כחלק



לשתלים העל-רשתיים על מנת לגרום לערור של אותם תאי עצב, ולכן פחות יצירת חום ופחות הרס של רקמה מסביבם. החיסרון העיקרי הוא פגיעה בהזנה של הרשתית בגלל קיום מחסום מכאני בין הרשתית החיצונית לשכבת הדמית, ועקב טראומה בזמן ניתוח ההשתלה.

כפי שצוין לעיל, השתלים התת-רשתיים אינם זקוקים למקור אנרגיה חיצוני, אולם בחלק מהמחקרים נראה כי בתנאי תאורה שונים יש בכל זאת צורך במקור אנרגיה כזה. אי לכך פותחו שתלים "אקטיביים", לדוגמה שתל המקבל מקור אנרגיה על ידי קרניים אינפרא-אדומות המשודרות לתוך העין על ידי משרד ייעודי, וזאת על מנת לאפשר לשתל לתפקד לא רק בתנאי מעבדה סטרייליים, אלא גם בתאורות בעלות עוצמה משתנה, המאפיינות אורח חיים אנושי.

שתלים קורטיקלים

במהלך שנות ה-60 נעשו נסיונות שבהם הוצמדו אלקטרודות לקורטקס הוויזואלי על פני האונות האוקסיפיתליות של מטופלים עיוורים, וזאת דרך

ויטרקטומיה וביצוע רטינוטומיה, המאפשרת יצירת מקום להשתלה מתחת לרשתית.

השתל מורכב מלוחיות סיליקון דקות בקוטר של 2-3 מ"מ ובעובי של 50-100 מיקרון, הנושאות על פניהן אלפי פוטו-רצפטורים הקרויים microphotodiodes. המיקרו-אלקטרודות עשויות מזהב או מטיטניום והן מסודרות על פני לוחיות הסיליקון. כאשר סיגנל האור פוגע בהן, הן מתורגמות לסיגנל חשמלי המועבר לרשתית הנוירוסנסורית. אחד השמות המקובלים לסוג שתל זה הוא Artificial silicon retina (ASR).

מחקרים בבעלי חיים הראו כי השתל ממשיך לתפקד אפילו אחרי 30 חודשים, ומחקרים אחרים הראו כי לא היו שינויים היסטולוגיים במבנה הרשתית. עם זאת יש לציין כי בחלק מהמחקרים לאחר זמן ממושך הופיעה קורוזיה שפגעה בתפקוד המיקרו-אלקטרודות.

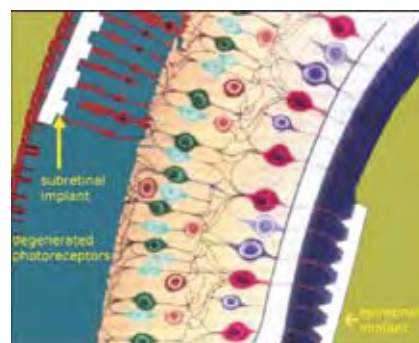
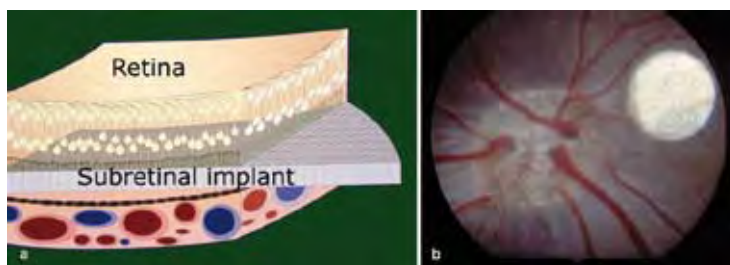
יתרונות השתלים התת-רשתיים הם בראש ובראשונה קיבוע טוב יותר לרשתית. מעבר לכך, הם קרובים יותר לתאי העצב של הרשתית ועל כן נדרשים זרמים חשמליים בעוצמות נמוכות יחסית

השתל העל-רשתית הם בכך שהגירוי מתחיל בשלב מוקדם מאוד בנתיב הראייה, עיבוד התמונה נעשה מחוץ לעין על פני מצלמה חיצונית, ועל כן איכות התמונה המתקבלת טובה יותר. כמו כן, השתל עצמו נמצא באזור הקדמי של הרשתית, ועל כן הכנסתו בניתוח קלה יותר ופחות טראומטית, ומאפשרת את החלפתו במקרה הצורך. חסרונות השימוש בשתל כוללים קושי בקיבוע טוב שלו על פני הרשתית, והעובדה שבזמן ערור תאי הגנגליון, מעוררים גם תאים סמוכים, מה שגורם לטשטוש התמונה.

עד כה נסיונות בכלבים ובארנבות הראו כי ההשתלה היא ברת ביצוע ולאחרונה דווח על נסיונות השתלה גם בבני אדם. מספר מטופלים הסובלים מר"פ, המוגדרים כ"עיוורים לחלוטין", דיווחו על תגובה חיובית במהלך השימוש בשתל.

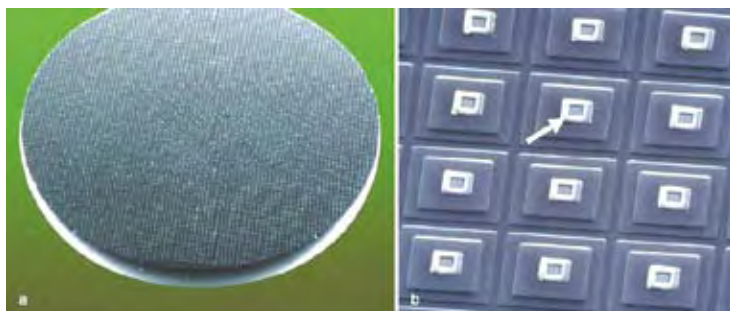
שתלים תת-רשתיים – האבזר התת רשתית מושתל בין שכבת הרשתית החיצונית לשכבת ה-Retinal pigment epithelium. קיימות שתי טכניקות ניתוחיות בהשתלה זו: גישה חוץ עינית שבה מוכנס השתל דרך חתך סקלרלי, לעומת שיטה תוך עינית, שבה השתל מוכנס באמצעות ניתוח

תמונה 3: מיקומו של שתל תת-רשתי באיור וכפי שנראה מתחת לפני הרשתית בצילום צבע

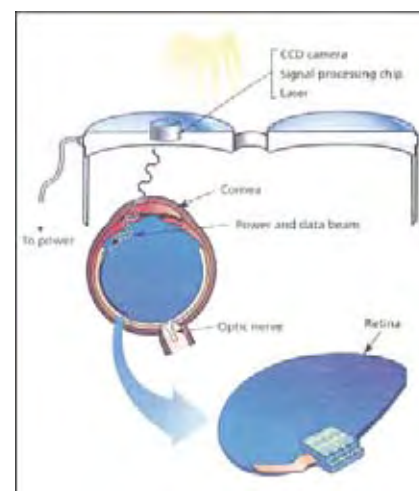
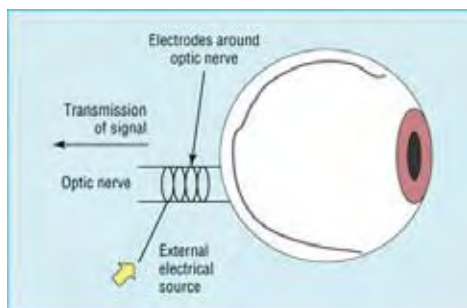


תמונה 1: מיקום השתלים העל-רשתיים בין הזוגית ושכבת ה-Internal limiting membrane ומיקום השתלים התת-רשתיים בין הרשתית הניורוסנסורית לשכבת ה-Retinal pigment epithelium.

תמונה 4: השתל התת רשתי מורכב מלוחיות סיליקון דקות, הנושאות על פניהן אלפי פוטו-רצפטורים הקרויים microphotodiodes. כאשר סיגנל האור פוגע בהן, הן מתורגמות לסיגנל חשמלי המועבר לרשתית הניורוסנסורית



תמונה 5: שתל המגרה את עצב הראייה: בשיטה זו מושתלות אלקטרודות סביב עצב הראייה, והן מגורות על ידי מקור מתח חיצוני



תמונה 2: שתל על-רשתי מקבל תשדורת של סיגנלים ממצלמה הנמצאת מחוץ לגלגל העין: הדמות נקלטת במצלמה החיצונית המחוברת למשקפיים, התמונה מעובדת על ידי מיקרו-שבב בתוך המצלמה, והסיגנל המעובד משודר באופן אלחוטי לשתל העל-רשתי

נמצא השתל שיאפשר שיפור משמעותי בחדות הראייה ובתפקוד של החולים בחיי היומיום. האתגרים העיקריים הניצבים כיום בפניהם של מפתחי השתלים כוללים בעיה באספקת מקור מתח לשתל, הימנעות מיצירת חום הורס רקמות, סיבוכים ניתוחיים ויצירת תבניות ראייה משמעותיות. כמו כן לא ברור עדיין אם השתלים יצליחו לשרוד ולתפקד לאורך זמן בעין אנושית. אף על פי כן, ההתקדמות הטכנולוגית העצומה של השנים האחרונות, הכוללת אפשרויות מזעור המוכרות לנו מחיי היומיום מתחומים אחרים ושיפור הטכניקות הניתוחיות, מהווה בסיס איתן להמשך מזרז של מחקרי השתלים, מה שמתבצע במספר מרכזים מובילים בעולם, בארה"ב ובאירופה.

פרופ' יובל יסעור, ד"ר מיכאל ויסבור, ד"ר מיכאל גולדשטיין, פרופ' ענת לבנשטיין, מחלקת עיניים, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

אלקטרודות סביב עצב הראייה והן מגורות על ידי מקור מתח חיצוני. נסיונות לגרות את עצב הראייה במטופלים עם ר"פ הראו כי גירוי כזה יוצר פוספנים בצבעים שונים באזורים שונים בשדה הראייה. שינוי אורך הגל המגרה ועוצמתו אפשר לשלוט בעוצמת ובתדירות הפוספנים. היתרון העיקרי של שיטה זו הוא בכך שאין צורך בניתוח חודרני לעין או לרקמות המוח, אולם מאידך עצב הראייה חייב להיות במצב בעל יכולת תפקודית תקינה, ועל כן שיטה זו עלולה להיות מושפעת ממצבים שונים הפוגעים בעצה הראייה, כמו גלאוקומה.

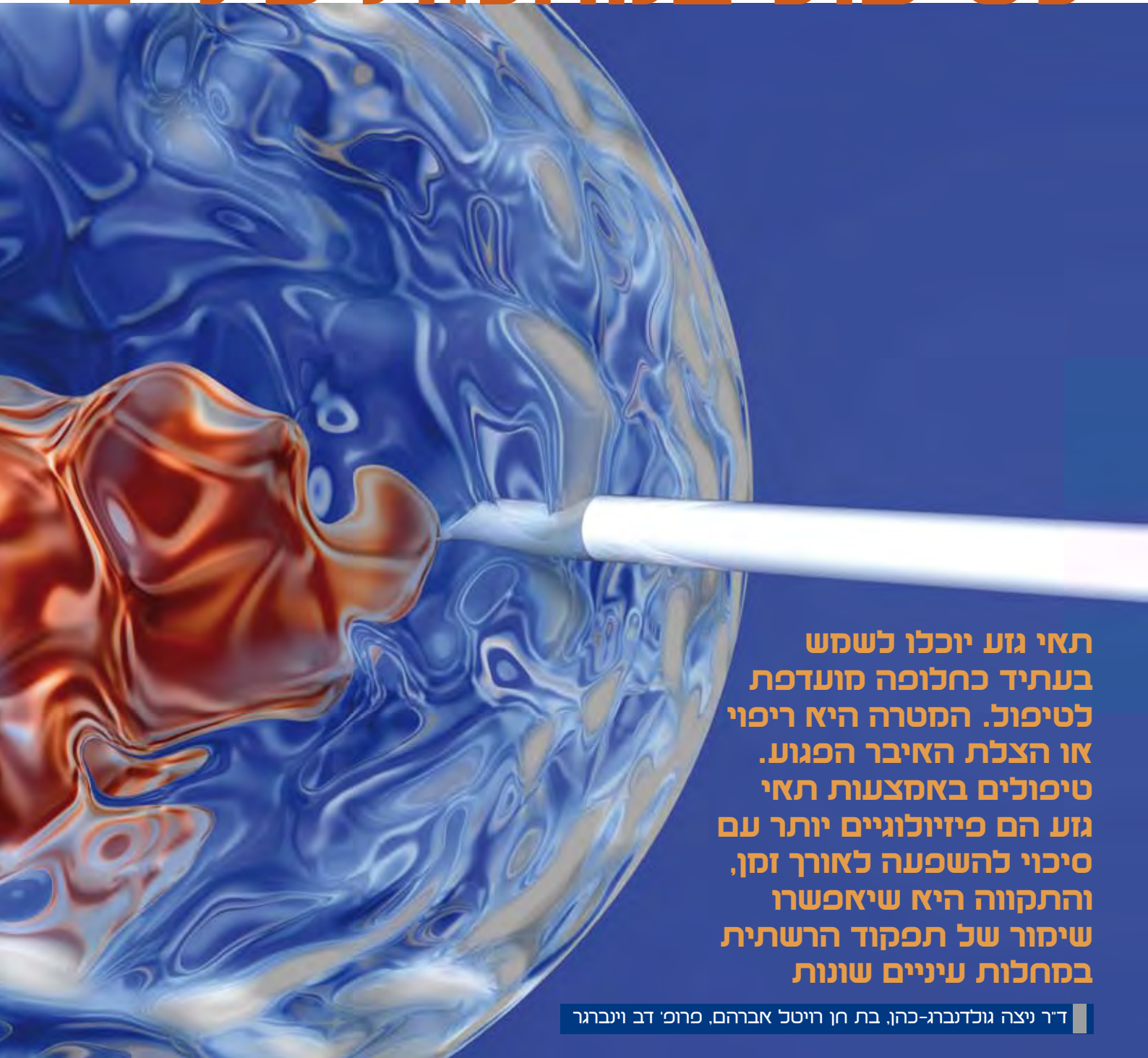
לסיכום, מאמצי מחקר רבים מושקעים היום בכיתות אמצעים מלאכותיים שיאפשרו שיפור הראייה בעיוורים, אך עדיין לא הושג השלב המאפשר שימוש קליני, ולא רק מחקרי. ברוב המחקרים הושג אמנם שיפור גם בראייה או בתחושת אור, אולם עדיין לא

חורים (burr holes) שנפערו בגולגולת לצורך זה בגישה אפי-קורטיקלית. המטופלים דיווחו על תחושת פוספנים, אולם מיקום האלקטרודות בסמוך לקרומי המוח גרם לכאב ולתחושת אי נוחות. השלב הבא בהתפתחות שתלים מסוג זה היה גישה תוך-קורטיקלית, שבמסגרתה הוכנסו האלקטרודות לתוך הקורטקס הוויזואלי, פרוצדורה שאפשרה להכניס פחות אלקטרודות וגם אפשרה עוצמת גירוי חשמלי נמוכה יותר, ולכן גרמה לפחות כאב. חסרונות שיטה זו נובעים מעצם הפרוצדורה החודרנית בניתוח עצמו ומהימצאות השתל באזור, אולם מבחינת הצלחת השיטה, הצליחו כמה מהמטופלים לבצע משימות פשוטות ולהזות אותיות גדולות.

שתלים המגרים את עצב הראייה

שתלים אלה זכו עד היום למאמץ מחקרי פחות מאשר השתלים שתוארו קודם. בשיטה זו מושתלות

שימוש בתאי גזע לטיפול במחלות עיניים



תאי גזע יוכלו לשמש בעתיד כחלופה מועדפת לטיפול. המטרה היא ריפוי או הצלת האיבר הפגוע. טיפולים באמצעות תאי גזע הם פיזיולוגיים יותר עם סיכוי להשפעה לאורך זמן, והתקווה היא שיאפשרו שימור של תפקוד הרשתית במחלות עיניים שונות

ד"ר ניצה גולדנברג-כהן, בת חן וויטל אברהם, פרופ' דב וינברגר

שימוש בתאי גזע מבטיח פיתוח גישות חדשות לתקון נזק ברקמה, על ידי התחדשות של הרקמה הנפגעת. המחקר האינטנסיבי בתאי גזע מעלה תקוות רבות לטיפול וחיידוש רקמה פגועה, במקומות שבהם טיפולים אחרים נכשלו. תאי הגזע מוגדרים כתאים בעלי יכולת התחדשות עצמית. תאי גזע מסוגים שונים מאופיינים ביכולת התמיינות נרחבת, אולם קיים ויכוח לגבי היכולת של תאי הגזע השונים לחדש את כל סוגי הרקמות בגוף. למרות שייתכן שהישועה תבוא מתאי גזע ממקור עוברי שנראים מבטיחים למדי, נראה שבכולנו מצויים תאי גזע גם בחיים הבוגרים.

תאי גזע נמצאו במספר רב של רקמות (מח העצם, אפיתל העור, מערכת העיכול והשרירים) ולאחרונה זוהו גם במוח ובעין. יש הבדלים בין תאי הגזע ברקמות השונות. יש תאים בעלי יכולת התמיינות למספר רב של סוגי תאים, בעוד שיכולתם של תאי גזע באיברים מסוימים כנראה מוגבלת להתמיינות אך ורק במסגרת הרקמה שבה הם נמצאים. קיים יתרון ברור באיתור ושימוש בתאי גזע שהופקו מבוגר, היות שניתן להשתמש בהם להשתלה עצמית.

העין היא איבר עצבי שמאופיין על ידי מערכת מורכבת מאוד של קשרים בין תאיים ושלוחות עצביות למוח. מחלות שונות כגון מחלות ניווניות של הרשתית, הפרעה באספקת הדם (איסכמיה) או לחץ תוך עיני מוגבר (גלאוקומה), עלולות לגרום לנזק בלתי הפיך של תאי העצב ולאובדן ראייה. טיפולים נויורופרוטקטיבים שונים נחקרו בניסיון לשמר את תאי העצב ועל ידי כך את הראייה. בין הטיפולים הללו נבדקו מתן גורמי גדילה, שימוש בציטוקינים ואימונו-מודולציה. מאחר שטיפולים אלה לא יעילים דיים בשימור הראייה, נוצר צורך ברור בשיטות טיפול חדשות.

הטיפול באמצעות תאי גזע הוא חדשני ומטרתו החלפת התאים המתים בתאים חדשים שיתמיינו במקום הנזק לאחר הזרקתם ויהיו תחליף לתאים שנפגעו. ההנחה היא שתאי גזע יאתרו את מקום הנזק, ינדדו לשם ויחליפו את התאים המתים תוך שחזור התפקוד העצבי. ייתכן שבעין הגישה הטיפולית המועדפת תהיה זו שתעודד את התמיינות התאים במקום הנזק עצמו (in situ) לאחר הזרקתם.

בסקירה זו נסרוק את התאים השונים שנחקרים, המודלים של מחלות עיניים בהם נוסו ורעיונות לשימושים עתידיים.

סוגי תאי גזע במודלים של מחלות עיניות

תאי גזע עובריים – תאים אלה מופקים בשלב הבלסטוציסט העוברי ובעלי יכולת התמיינות לכל תאי הגוף, כפי שמעיד עצם קיומו של כל אחד מאיתנו, כולל לכיוון יצירת תאי עצב. Meyer וחבריו

הראו שתאי גזע ממקור עוברי נקלטים בחולים עם מחלת רשתית ניוונית תורשתית. תאים אלה אף התמיינו לכיוון עצבי, כאשר בוצעה הכוונה להתמיינות לפני השתלת התאים. עיקר הקליטה של תאי גזע עובריים ממקור הומניים שהוזרקו לעין היתה בשכבות החיצוניות של הקולטנים ברשתית.

תאי גזע נירונים – ניתן להפיק מאזורים שונים במוח וכן מרשתית עוברית. תאים אלה הושטלו לרשתית חולה ונבדקה יכולתם להתמייין לכיוון תאי העצב של הרשתית. כאשר תאים פרוגניטורים נירונים שהופקו מהרשתית הוזרקו לחלל הזגוגית של עוברי תרגולת, הם נקלטו בשכבות המתאימות ברשתית המתפתחת. לעומתם, תאים פרוגניטורים נירונים שהופקו מאזור ההיפוקמפוס במוח נקלטו ברשתית חולה של חיה בוגרת, אך עברו התמיינות מוגבלת.

תאי גזע מוח עצם של בוגר – אינם גורמים לתגובה אימונית והזרקתם לדם אפשרית. בנוסף, אין בעיות אתיות בשימוש בהם. במח העצם אופיינו שתי קבוצות עיקריות של תאי גזע: תאי הגזע המזנכים שיוצרים את הרקמות התומכות, ותאי הגזע ההמטופוייטים שאחראים לייצור שורות הדם השונות. ניתן להבדיל בין סוגי התאים השונים בתהליך גדול בתרבות ובאמצעות סמנים שונים המבטאים על פני התאים.

מספר עבודות הראו שתאי גזע ממקור מח עצם יכולים להתמייין לכיוון עצבי כאשר הם בסמיכות בתרבות לתאים מהעין, מהאפיתל הפגמטרי של הרשתית (RPE). כאשר הוזרקו תאי גזע מזנכים ממוח עצם למכרסמים עם מחלה ניוונית של הרשתית, הם ביטאו סמנים של קולטנים או של תאי אנדוטל. בנוסף, היו עדויות שקליטתם של תאים אלה והתמיינותם ברשתית שיפרה את תפקוד הרשתית.

תאי גזע נודדים למקום הנזק ונקלטים ברקמה – בעבודות שונות נמצא שתאי גזע מגיעים לעין לאזור הנזק ולא נקלטים ברשתית תקינה. הנזק, לפיכך, מהווה גורם חשוב למשיכת וקליטת תאי הגזע, כנראה על ידי שינוי במיקור סביבה או הפרשת גורמי גדילה שמעודדים את ההישדרות והקליטה של התאים.

שימוש בתאי גזע במודלים שונים של נזק לרשתית

השימוש בתאי גזע נבדק במודלים שונים של נזק ברשתית, ביניהם ניוון של הרשתית, נזק מכאני, איסכמי, נזק מאפליקציות לייזר שיצרו כלי דם חדשים (ניאוסקולריזציה) ודימו על ידי כך מחלות רשתית של הגיל המבוגר, ובמודלים של גלאוקומה חדה או עליית לחץ תוך עיני כרונית ממושכת.

במודל ניווני של הרשתית נמצא כי קיימת קליטה של תאי גזע עובריים ממקור הומאני, כמו גם תאי גזע ממוח עצם של בוגר, לאחר שעברו הכוונה

ראשונית בתרבות לכיוון עצבי. תאים אלה נקלטו לרקמה המתנוונת בימים הראשונים של התהליך, לפני שאירע אובדן מלא של הקולטנים ברשתית, ואף התמיינו לכיוון עצבי כפי שנמדד באמצעות ביטוי חלבונים האופייניים לתאי הקולטנים (רודופסין).

גם במודלים של נזק מכאני (מעיקה של העצב או גירוד אזור מסוים ברשתית), תאי הגזע השתלבו והתמיינו לכיוון תאי תמיכה (גליה) ותאי עצב, ואפילו יצרו סינפסות. קליטת תאי הגזע לרשתית היתה גם בעלת השפעה מגנה (נוירופרוטקטיבית) על התאים הקיימים, והאטה את קצב ניוון תאי הגנגליון ברשתית מהמחלה הבסיסית.

שימושים עתידיים בתאי גזע ברפואת עיניים

תאי גזע ממקורות שונים יכולים לשמש בעתיד כחלופה מועדפת לטיפול. המטרה היא ריפוי או הצלת האיבר הפגוע. טיפולים באמצעות תאי גזע הם פיזיולוגיים יותר עם סיכוי להשפעה לאורך זמן, ותקווה שיאפשרו שימור של תפקוד הרשתית במחלות עיניים שונות.

קיימות שאלות רבות בנוגע להתנהגות תאי הגזע. על מנת לפתח שיטות ריפוי יעילות, יהיה עלינו ללמוד לכוון את התאים לאזור הנזק ולגרום להם להתמיינות הרצויה בתוך העין.

למרות שחלק נכבד מהמחלות הניווניות מתמשכות לאורך שנים, נראה שאותות הנזק אינם מספיקים להפעלה עצמית של תאי הגזע לצורך תיקון הרקמה.

בשלב ראשון יש לספק הוכחה שהתאים מזהים נזק, מגיעים ונקלטים באזור הפגוע. לאחר מכן יש לאתר גורמים ממיינים. בהמשך, מאחר שמספר התאים שמגיע ומתמייין אינו מספק, יש צורך למצוא דרך להגביר את הגעת התאים ליעדם ואת התמיינותם. בהמשך, לאחר שנגביר את ההתמיינות מבחינה מספרית, יהיה צורך לוודא שהשגנו תפקוד – עדיין לא ברור מהי יכולת התפקוד של תאים אלה ברשתית ובאם הזרקת תאי גזע תוביל בסופו של דבר לשימור הראייה. למרות שנראה כי תאי הגזע מוצאים את האזור הפגוע, נקלטים ומשתלבים ואף מראים סימני התמיינות, עדיין לא נמצא הטיפול לשימור או שחזור הראייה. ארוכה הדרך למציאת גורמי גדילה להכוונה מלאה של התאים למקום הנזק ולהפיכתם לתאים מתפקדים בצורה הטובה ביותר תחת בקרה.

ד"ר ניצה גולדנברג-כהן, בת חן רויטל אברהם – MSc, המעבדה לחקר העין ע"ש קריג, מכון מחקר רפואי פלדנשטיין, אוניברסיטת תל אביב, פרופ' דב וינברג, מנהל מחלקת עיניים, מרכז רפואי רבין, פתח תקוה, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב

בצקת בקרנית המשנית לכשל שכבת האנדותרל היא הסיבה השכיחה ביותר להשתלת קרנית בעובי מלא (Penetrating Keratoplasty, PK). טכניקת השתלת קרנית בעובי מלא הגיעה לאורך השנים לבשלות. יש לשיטה שיעור הצלחה גבוה מבחינת שיעור הקרניות הנותרות שקופות לאורך זמן לאחר הניתוח. עם זאת, שיקום הראייה נותר איטי והוא מוגבל על ידי שגיאות תשבורת גבוהות מכל הסוגים – שגיאות Sphere, צילינדרים גבוהים, ומה שבעבר נקרא Irregular astigmatism וכעת נקרא High order aberrations. שגיאות תשבורת אלו הן פועל יוצא מן הפעולה העיקרית של השתלת הקרנית: הנחת כפתור קרנית בעל קמירות מקורית לא ידועה, ותפירתו הידנית למקומו בתפרים שבהכרח אינם אחידים במבנה ובמתח שלהם. בשל מגבלות אלו ועל מנת להימנע מהן, פותחו

רקע היסטורי

Jose I Barraquer תיאר בתחילת שנות ה-50 של המאה הקודמת שיטה שבה השתיל שכבה אחורית של קרנית מתחת לשכבה קדמית שהוכנה באופן ידני. השכבה הקדמית הייתה דומה למדי ל-flap המיוצר בנייתו LASIK, אך בסיום הניתוח היא נתפרה להיקף, על גבי השכבה המושתלת, על מנת לשמור על שלמות העין. Culbertson תיאר ב-1998 פעולה דומה, שבה אכן השתמש במיקרוקרטום על מנת להכין את ה-flap הקדמי. תוצאת הניתוח הייתה מעודדת, שכן השכבה הקדמית איבדה את הבצקת שלה ונעשתה שקופה בשל פעולת האנדותרל המושתל. השם שניתן לפעולה היה Endothelial lamellar keratoplasty. באותה שנה, 1998, דיווח Melles על פעולה שונה מעט. הוא השתמש בחותך בגובלת, ודרכו הסיר שכבה אחורית של קרנית מארחת והחליף אותה

שנחשפה. שיטה זו זכתה כמובן לשם חדש: DSEK (Descemet stripping endothelial keratoplasty). הדרך שבה שיטת DSEK בוצעה בתחילה הייתה באמצעות חיתוך ידני של הקרנית המושתלת על מנת ליצור את השכבה האחורית שתושתל. מאוחר יותר הציע Gorovoy את השימוש במיקרוקרטום המותאם לכך, על מנת להסיר שכבה קדמית עבה מן הקרנית המושתלת, כך שתיווצר שכבה אחורית דקה, שפניה חלקים ומאפשרים החלמה טובה יותר לאחר ההשתלה. שיטה זאת נקראת DSAEK (Descemet stripping automated endothelial keratoplasty) והיא היום הטכניקה המתקדמת ביותר והנפוצה ביותר.

הכנת השתל

נטילת הקרניות מהתורם צריכה להיעשות כך שתישאר טבעת סקלרה ברוחב כ-2 מ"מ מן הלימבוס.

חידושים בניתוחי השתלת קרנית - DSAEK

ד"ר דוד ורסנו

תחום ניתוחי השתלת הקרנית בעובי חלקי מתפתח במהירות רבה בעשור האחרון ונעשה נפוץ מאוד בשנה-שנתיים האחרונות. העניין היחידי בתחום זה שבו ניתן להתנבא בביטחון הוא כי מה שנעשה עוד חמש או עשר שנים יהיה שונה בתכלית מהניתוחים שאנחנו רואים כמתקדמים היום

רקמה זאת משמשת לאחידת הקרנית לצורך החיתוך. המכשיר היחידי הנמכר כעת לשם ביצוע פעולת החיתוך מיוצר על ידי חברת Moria ונקרא Automated Lamellar Therapeutic Keratoplasty. הקרנית מונחת על גבי הלשכה הקדמית המלאכותית, נאחזת בחוזקה, ולחץ הנוזלים בה מוגדל מאוד. מיקרוקרטום המותאם למטרה יוצר חיתוך בעומק 350 או 400 מיקרון, כשקוטר האזור החתוך הוא 9.5 עד 10 מ"מ. לאחר הסרת המיקרוקרטום יחד עם שכבת הקרנית הקדמית, נותרת שכבה דקה של סטרומה אחורית בעובי 100 עד 200 מיקרון, ומאחוריה שכבת Descemet ותאי אנדותרל. הקרנית מונחת על גבי בלוך ועוברת חיתוך בעזרת Trephine לעיגול בגודל הנכון. כל אותה עת יש

בשכבה אחורית משתל. השם שניתן לפעולה זו היה PLK (Posterior lamellar keratoplasty). Terry שונה מעט את השיטה ופיתח אותה, כשהוא נותן לה הפעם את השם DLEK (Deep lamellar endothelial keratoplasty). למרות דיווחים על הצלחות בניתוחים אלה, השיטה נראתה קשה טכנית, ולא נתפשה כתחליף לשיטה המוכרת של השתלת קרנית בעובי מלא (PK). Melles המשיך לפתח את השיטה. הוא ניסה לשנות את השכבה האחורית שאותה מסלקים מן הקרנית המקבלת, כך שתהיה דקה ככל האפשר. לבסוף הגיע למסקנה שניתן לקלף את שכבת ה-Descemet בלבד מן הקרנית המארחת, ולהשתיל את השכבה האחורית של השתל אל מאחורי הסטרומה

במהלך העשור האחרון שיטות חדשות להשתלת קרנית. הן יועדו להשתיל באופן סלקטיבי רק חלק מן הקרנית: שכבה אחורית הכוללת את האנדותרל הבריאה. שיטות אלו הראו יתרונות תיאורטיים ומעשיים על פני השתלת קרנית בעובי מלא. השיטה החדשה ביותר, הנקראת DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty), היא שיטה נוחה יחסית לאימוץ ולימוד, ולפיכך מתקבלת במהירות על ידי מנתחי קרנית רבים בעולם. הדיווחים בכנסים מתארים הצלחות, אולם הספרות אינה מחזיקה מאמרים רבים בנושא. יצוין לפיכך מאמר סקירה של Culbertson משנת 2006 המסכם היטב את ההתפתחויות בנושא.

היתרונות העיקריים של DLEK/DSEK/DSAEK על פני PK הם החלמת ראייה מהירה יותר (שבועות או חודשים לעומת שנה או שנים). אניזומטרופיה מינימלית, אסטיגמטיזם מינימלי ועמידות טובה בהרבה לחבלה

בעולם מקפלים בשלב זה את השתל לשתיים לצורת Taco אסימטרי, ביחס של 40 אחוז מול 60 אחוז, כאשר האנדודתל מצוי בצד הפנימי. השתל מוחזק במלקחיים ומוחדר אל תוך הלשכה הקדמית. בהנחה מסוג זה, יש צורך לעקוב היטב אחרי כיוון הרקמה, שכן פתיחת השתל צריכה להתבצע בתוך הלשכה, באופן שהאנדודתל יהיה מכוון הרחק מן הקרנית המקבלת.

קיימות שיטות נוספות להחדרת השתל ללשכה. שיטה אחת דורשת העברת תפר בשולי השתל, העברת החוט על גבי מחט ישירה דרך החתך העיקרי אל צידה השני של הקרנית וגרירת השתל באמצעות החוט אל מעבר לחתך ולתוך הלשכה.

שיטה שלישית, שבה משתמש המחבר, היא להעביר מלקחיים תוך עיניים מסוג המשמש בעיקר בניתוחי רשתית, אל תוך העין בפתח הנעשה לשם כך, הוצאתם דרך הפתח העיקרי, אחיזה בשולי השתל וגרירתו בדרך זו אל מעבר לחתך ולתוך הלשכה.

בשלב זה יש לוודא שהשתל מצוי בלשכה כשהוא פתוח ושאינו הפוך, כלומר שהאנדודתל אכן מכוון כלפי מטה. מילוי הלשכה ב-BSS יכול לסייע בפרישת השתל, אם בשל שיטת ההחדרה לעין השתל

אחר שאינו חד. קיימת גם שיטה שבה משתמשים בקנולה Irrigating-Aspirating המחוברת למכונת Phacoemulsification על מנת לסלק את ממברנת ה-Descemet. למעשה, אין כלל ביטחון שסילוק שכבת ה-Descemet חשוב לתוצאות הניתוח מבחינת חדות ראייה או אחוזי כישלון, ויש לכן המותירים את השכבה במקומה לאחר "ניגוב" האנדודתל מעליה. המצב היחידי שבו מקובל לחשוב שחובה לסלק את שכבת ה-Descemet הוא כאשר יש Guttata העלולים לפגוע בחדות הראייה המושגת לאחר הניתוח.

הנחת השתל במקומו

להכנסת השתל יש להכין פתח בגודל 5 או 6 מ"מ בלימבוס. כמות קטנה של חומר ויסקואלסטי מסוג cohesive, כמו למשל Healon או Biolon, מונחת על פני האנדודתל של כפתור השתל. מרבית המתחים

להישמר מפגיעה באנדודתל באמצעות מכשירים, מייבוש או מהתקפלות לא מכוונת של הרקמה. חומר ויסקואלסטי מסייע להגן על האנדודתל בעת הנחת הקרנית על גבי הלשכה הקדמית המלאכותית.

הכנת הקרנית המקבלת

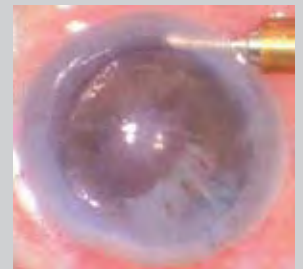
הקרנית המקבלת עוברת סימון בדיו בקוטר המיועד של השתל (לרוב 8 או 9 מ"מ). מכשיר הדומה לציסטוסטום מוכנס לתוך הלשכה. נפח הלשכה נשמר באחת מכמה דרכים: על ידי שימוש ב-BSS באינפוזיה, על ידי שימוש בחומר ויסקואלסטי מסוג שקל לסלק בשלמותו אחר כך כמו Healon, או על ידי שימוש בבוטת אוויר. שכבת ה-Descemet המצויה בשולי האזור המסומן נקרעת בטכניקה המזכירה קפסולוטומיה או קפסולורקסיס. כל שטח שכבת ה-Descemet המצויה בתוך האזור המסומן מקולפת באמצעות אותו מכשיר או במכשיר



3. הוצאת שיכבת הדסמט



2. קילוף שיכבת הדסמט



1. סימון משטח הקרנית



6. חיתוך השתל



5. לשכה קדמית מלאכותית



4. הרכבת המיקרוקרסום



9. השתל על גבי בוטת אוויר



8. משיכת השתל לתוך הלישכה



7. שתי שכבות הקרנית המופרדות

נטילת הקרניות מהתורם צריכה להיעשות כך שתישאר טבעת סכלרה ברוחב כ-2 מ"מ מן הלימבוס. רקמה זאת משמשת לאחיזת הקרנית לצורך החיתוך המכשיר היחיד הנמכר כעת לשם ביצוע פעולת החיתוך מיוצר על ידי חברת Moria ונקרא Automated Lamellar Therapeutic Keratoplasty

מוכנס כשהוא מקופל. שתל שנמשך לתוך הלשכה ללא קיפול נוטה להתיישר בלי שיתהפך, אלא אם המכשיר שבעזרתו הוא נמשך מסתובב באורח לא מתוכנן וגורם לגלגול שלו. בסיום ההכנסה ופרישת השתל, הוא כבר מצוי בלשכה, אולם הוא צף בתוך הנוזל ואינו צמוד לקרנית המארחת.

הצמדת השתל למקומו נעשית על ידי הזרקת אוויר ללשכה דרך אחד הפתחים, אל מתחת לשתל. בועת האוויר דוחקת את השתל למעלה ומצמידה אותו אל הסטרומה המארחת.

השתל לא נצמד תמיד למרכז הקרנית. הבאתו למיקום הנכון יכולה להיעשות על ידי מניפולציה בעזרת מכשירים בתוך העין, או על ידי החלקה של פני שטח הקרנית, אשר מזיזה באיטיות את השתל. בחלק מהמקרים נותרת שכבה דקיקה ובלתי נראית של נוזל בין השתל לקרנית, למרות שבועת האוויר נמצאת במקום ומחזיקה את השתל במקומו. שכבת השתל מסיבה זו יש מנתחים היוצרים באורח קבוע ארבעה פתחי דקירה בקרנית המקבלת, מעט מחוץ לגבול האישון, על מנת לנקז את הנוזל ולשפר את סיכויי ההצמדה.

בעת הצמדת השתל למקומו, האוויר ממלא את כל הלשכה או שכמעט את כולה. הסכנה המאיימת על העין במצב זה היא של יצירת pupillary block בועת האוויר לבין האישון, עם חסימה בזרימת נוזל הלשכה ועלייה חדה בלחץ התוך עיני. טיפת אטרופין ניתנת על מנת להרחיב את האישון ולהקטין את הסיכוי ל-pupillary block. קיצוץ היקפי נעשה בשגרה על ידי חלק מהמנתחים. במצב זה, אין צורך לנקז את האוויר מן הלשכה והוא ייספג לאיטו במהלך היממות הקרובות. אם יש רצון להימנע מקיצוץ וגם מטוקסיות לאנדותרל הנגרמת על ידי בועת האוויר, אפשר להוציא חלק מבעת האוויר או אף את כולה לאחר זמן. משך הזמן עד להוצאת הבעה משתנה בין שיטות ניתוח שונות ועל בין דקות ספורות (על שולחן הניתוחים) ועד שעות אחדות (בבדיקה במנותר סדק).

מעקב לאחר הניתוח

למחרת הניתוח נבדק המנותח. אם השתל צמוד בכל שטחו, גם במקומות שבהם אין בועת אוויר בלשכה, הרי שהקרנית עשויה להתחיל לאבד את הבצקת שבה. במצב זה ניתן להמשיך בטיפול בשילוב אנטיביוטיקה וסטרואידים ארבע פעמים ביום, בדומה לטיפול בהשתלת קרנית.

במידה שהשתל אינו צמוד, הרי שניתן לשקול הזרקת אוויר ללשכה על מנת להצמיד שוב את הבעה. ההזרקת יכולה להיות מיידית או כעבור ימים או שבועות אחדים. שתל שצמוד חלקית ניתן לעתים להצמיד היטב על ידי שימוש בפתחי הניקוז שנעשו בעת הניתוח בקרנית. מחט דקה המוכנסת לאותם פתחים יכולה לנקז את מעט הנוזל שנותר ולאפשר הצמדה טובה והחלמה גרילה.

ההחלמה האופטית יכולה להיות מהירה או איטית, כפי הנראה בקשר עם כמות תאי האנדותרל שנותרים על השתל לאחר הניתוח. התושבות נוטה להיות היפרמטרופית במעט יחסית למצב שלפני הניתוח. עם זאת, הימצאות חותך בגודל 5 או 6 מ"מ יכולה בהחלט לגרום לאסטיגמטיסם לכיוון או נגד כיוון ציר החותך.

תוצאות מדווחות בספרות

לפי הדיווחים הספורים בספרות, חדות ראייה המאפשרת תפקוד חלקי מתקבלת כמה שבועות לאחר הניתוח, תוך שהתושבות לא משתנה הרבה. חדות הראייה המקסימלית המושגת נראית כממונה ב-1 ו-2 שורות יחסית לחדות הראייה האופטימלית לעין. לפי Price, נראה שחדות הראייה האופטימלית המושגת ב-DSAEK (כאשר חיתוך השתל נעשה במיקרוקרקטום) מעט טובה יותר מזו המושגת ב-DSAEK (כאשר הדיסקציה בתורם נעשית ידנית). אין קשר סטטיסטי בין עובי הקרנית הסופי לבין שקיפות השתל או חדות הראייה, כך שנראה שעובי השתל אינו משמעותי לתוצאת הניתוח. דווח גם על ניתוח שבוצע על רקע של שתל מעובי מלא שנכשל, כך שגם כישלון ובצקת בשתל קרנית הם התוויה ל-DSAEK, כל עוד התושבות שהייתה לפני כשלון השתל הייתה סבירה.

תופעות לוואי וסיבוכים

הסיכון השכיח ביותר הוא אי הצמדות של השתל מיד לאחר הניתוח. סיכון זה מופיע ב-15 אחוז עד 30 אחוז מהמקרים. צבירת ניסיון מקטינה כנראה את שכיחות הסיכון. צבירת ניסיון כללי והבנה טובה יותר של הפרוצדורה ישפרו כנראה גם את עקומות הלימוד של מנתחים חדשים בשנים הבאות.

הטיפול בסיכון זה יכול להיעשות על ידי הזרקת בועת אוויר אל מאחורי השתל, יחד עם הקזת מעט נוזל לשכה. אם ניסיון התיקון נכשל פעמיים, יש לשער שלא נותר מספיק אנדותרל בשתל על מנת שיצליח להיצמד לקרנית המארחת על ידי פעולת שאיבה. אפשרות נוספת לכשלונות חוזרים היא היווצרות של ממבתת Descemet בקרנית המקבלת, המונחת כך שתכריע

להיצמדות. הפתרון במצב כזה של שני כשלונות בתיקון הוא החלפת השתל. לעתים יחזור המנותח על אותה פרוצדורה, אך לעתים יבחר המטופל לעבור השתלת קרנית בעובי מלא, בשל אכזבתו מהניתוח "החדש".

סיבוכים נוספים, שכיחים פחות, תוארו גם הם: עכירות באזור המגע בין הקרניות; היפרדות מאוחרת של השתל (לאחר הצמדה טובה בשבוע הראשון); תהליך דחייק שתל אנדותרליאית, כמו בהשתלת קרנית בעובי מלא; אפייתל באזור המגע בין הקרניות.

השוואה בין DSEK ל-DLEK ו-PK

היתרונות העיקריים של DSEK/DSAEK על פני PK הם החלמת ראייה מהירה יותר (שבועות או חודשים לעומת שנה או שנים), אניזומטרופיה מינימלית, אסטיגמטיסם מינימלי ועמידות טובה בהרבה לחבלה.

יתרונות נוספים לניתוח DSEK/DSAEK הם פשטות הניתוח (תלוי כמובן במקומו של המנותח על פני עקומת הלמידה של כל סוג ניתוח), משך קצר יותר של הניתוח, משך נמוך יותר של עין פתוחה (וכמובן פתיחה קטנה בהרבה מאשר ב-PK), פחות תלולות בצמיחה מחדש של אפייתל, אין אובדן תחושה בקרנית, וקלות ביצוע, במידת הצורך, של ניתוח חוזר.

החסרון הבולט של DSEK/DSAEK הוא השעור הגבוה של כישלון בהצמדת השתל לקרנית המארחת, גם אם הצמדה חוזרת קלה יחסית לביצוע ובעלת סיכויי הצלחה טובים. בהשוואה בין שיטות השתלת הקרנית בעובי חלקי, DSAEK היא הקלה ביותר לביצוע, DSEK קלה פחות ו-DLEK הקשה ביותר.

לסיכום, תחום ניתוחי השתלת הקרנית בעובי חלקי מתפתח במהירות רבה בעשור האחרון ונעשה נפוץ מאוד בשנה-שנתיים האחרונות. העניין היחיד בתחום זה שבו ניתן להתנבא בביטחון הוא כי מה שנעשה עוד חמש או עשר שנים יהיה שונה בתכלית מהניתוחים שאנחנו רואים כמתקדמים היום.

המחקר העתידי יכול להביא לשיפורים טכניים של שיטות הניתוח, כמו שיטות חיתוך והכנה פשוטות יותר, שיטות החדרה טראומטיות פחות, שיטות הצמדה בטוחות יותר.

המחקר העתידי יכול גם לשפר את הניתוחים בצעדים גדולים יותר, כמו ריבוי מחוץ לגוף של תאי אנדותרל עצמי והשתלתם מחדש בחולה, בטכניקה דמוית DSEK או אף כפעולה ליד מנותר הסדק.

והטוב מכל הוא שהמחקר העתידי יכול לייתר את כל הנושא. כבר היום ניתן לגדל במעבדה תאי אנדותרל קרנית. יחשוב הקורא כמה טוב יהיה כשנוכל לרשום לאדם הסובל מבצקת קרנית בשל Fuchs' endothelial dystrophy בקבוק של Corneal endothelium growth factor, ובכך נימנע מהצורך בניתוח.

ד"ר דוד ורסנו, מנהל שירות קרנית ועין חיצונית, מחלקת עיניים, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

עין יבשה.

מחלה ישנה, הגדרות חדשות

**מתעדכנים: מסקנות
דו"ח The DEWS
(אפריל 2007)
וההגדרות החדשות
למחלות עין יבשה**

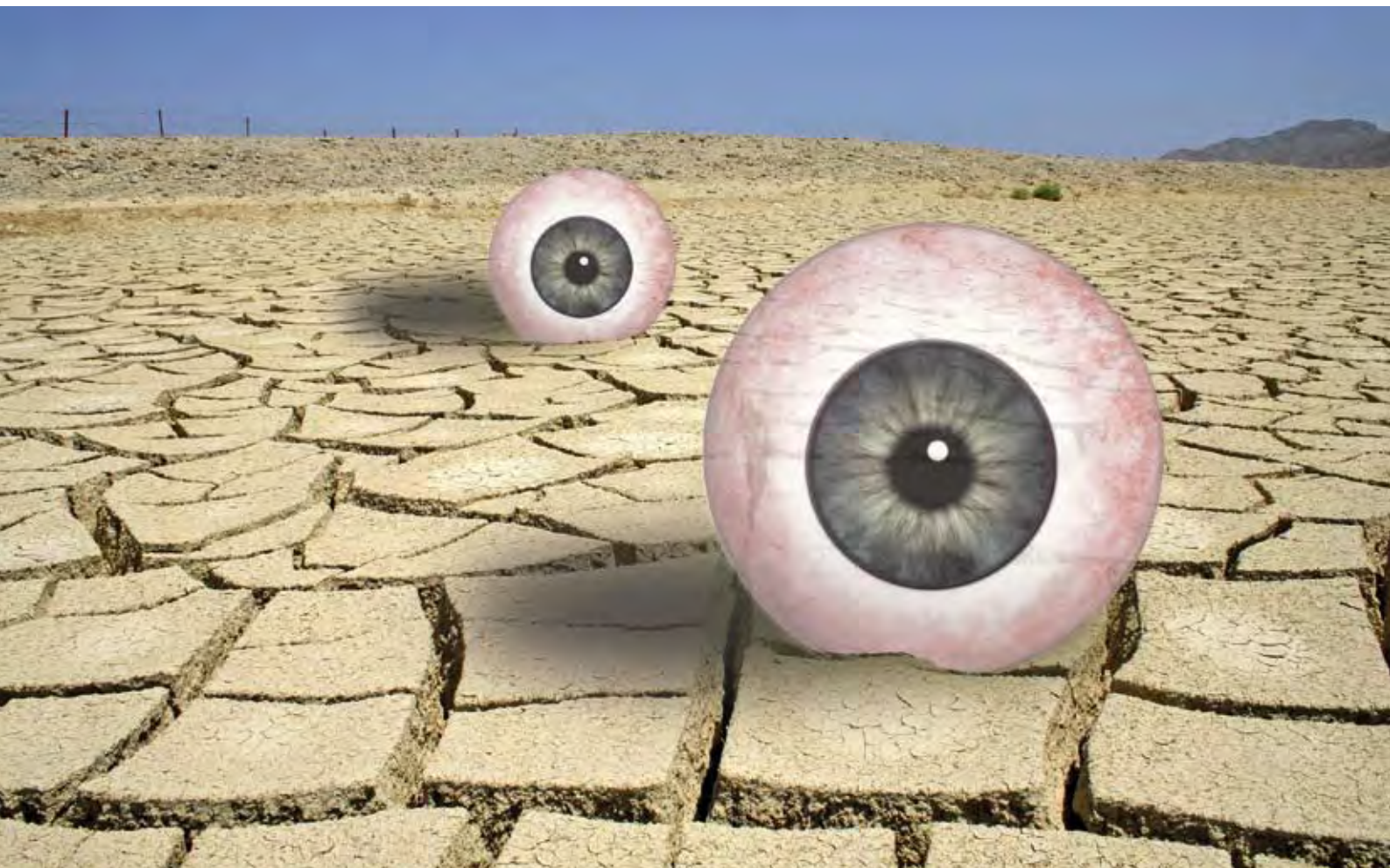
ד"ר דוד ורסנו

ה Michael A. Lemp נוצרה יוזמה חדשה. יוזמה זו נקראת The DEWS (International Dry Eye Workshop). לאחר מהלך ממושך פורסם באפריל 2007 דין וחשבון חדש, הן בעיתון Ocular Surface והן באתר ה-Tear Film & Ocular Surface Society (http://www.tearfilm.org/dewsreport). הדו"ח כולל מאות עמודים, אך כאן אנסה לסכם בקצרה את פרק ההגדרות והקליפיקציה של הדו"ח.

הגדרה

ההגדרה משנת 1995 היתה זו: "עין יבשה היא הפרעה של שכבת הדמעות עקב חסר בדמעות או

ה עין היבשה היא מחלה מתעתעת. היא נפוצה אך מאתגרת הן את הקלינאי במרפאתו והן את החוקר התיאורטי. בשנת 1994 התכנסה קבוצת עבודה (Workshop) בחסות ה-National Eye Institute האמריקאי וחברות מסחריות, ויצרה דין וחשבון שכלל הגדרות ומאפיינים של מחלת העין היבשה (CLAO) נ (32-21:221;1995). דו"ח זה שימש כבסיס למחקר וכמוצא משותף לדיון בנושא. לאורך השנים וגם בעשור האחרון חלו התפתחויות במידע באפידמיולוגיה, פתוגנזה, הסתמנות קלינית וריפוי. ביזמת Kazuo Tsubota ובתמיכת





אידוי יתר, הגורמת
זקן למשטח העין
שבין העפעפיים ומלווה
בתלונות של אי נוחות
בעיניים."

בעקבות ההתפתחויות בתחום, הוועדה הגיעה להגדרה חדשה: "עין יבשה היא מחלה מרובת פקטורים של הדמעות ומשטח העין שתוצאתה תלונות של אי נוחות, הפרעות בראייה וחוסר יציבות בשכבת הדמעות, עם זקן אפשרי למשטח העין. היא מלווה באוסמולריות מוגברת של שכבת הדמעות ודלקת של משטח העין."

קלסיפיקציה

הוועדה התייחסה לדו"ח משנת 1995 וגם לשתי קלסיפיקציות נוספות, ה-Triple Classification שפורסמה ב-2005 וה-Delphi Panel Report מ-2006.

התוצר הוא שיטת קלסיפיקציה בשלושה חלקים: החלק הראשון הוא אטי-פתוגנטי ומתאר את מגוון הסיבות לעין יבשה. החלק השני הוא לפי מנגנון ומתאר איך כל גורם לעין יבשה יכול לפעול במסלול משותף. החלק השלישי הוא סכימה, המבוססת על חומרת המחלה, הצפויה לתת בסיס רציונלי לטיפול.

קלסיפיקציה אטי-פתוגנטית

קלסיפיקציה זו היא גרסה מעודכנת של הדו"ח משנת 1995. ראשית, מתוארת השפעת הסיבה: השפעת הסיבה הפנימית, כולל קצב עפעוף נמוך (התנהגות; מסיבות נפשיות); מפתח עפעפיים גדול (תנחת מבט); השפעת הגיל; רמות אנדרוגנים נמוכות; ותרופות סיסטמיות (אנטיהיסטמינים; חוסמי ביתא; אנטי-ספזמודים; משתנים; כמה תרופות פסיכורופיות).

השפעת הסיבה החיצונית, כולל לחות נמוכה באוויר; מהירות רוח גבוהה; וסביבת עבודה. הגורמים העיקריים של עין יבשה נמצאים עדיין, כמו בקלסיפיקציה משנת 1955, בשתי קבוצות: מסיבות של מיעוט דמעות ומסיבות של אידוי.

עין יבשה מחסר דמעות מתחלקת לשתי קבוצות: עין יבשה מסוג Sjogren Syndrome, ועין יבשה שאינה מסוג Sjogren Syndrome.

בתוך Sjogren Syndrome Dry Eye, החלוקה היא לראשונית ומשנית.

תסמונת סיוגן ראשונית היא מחלה שבה בלוטות הדמעות והרק נפגעות בתהליך אוטואימוני. תסמונת סיוגן משנית כללת את סימני התסמונת הראשונית, אך יחד עם כך יש גם סימני מחלה אוטואימונית, כמו rheumatoid arthritis (השכיח ביותר), systemic lupus erythematosus, polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, systemic sclerosis, primary biliary sclerosis, or mixed connective tissue disease.

עין יבשה מחסר דמעות שאינה מסוג סיוגן מתחלקת לארבע קבוצות:

1. חסר של בלוטות הדמעות, בין אם ראשוני (בקשר עם גיל, מלידה; כחלק מדיסאטונומיה משפחתית), או משני (מהסנה של הבלוטה בדלקת; לימפומה; תאי T ב-AIDS; מחלת Graft versus host; הרס או ניתוק העצבוב של בלוטות הדמעות).

2. חסימת צינורות בלוטות הדמעות הנגרמת כחלק מתהליך הצטלקות בעפעפיים ובלחמיות (בטרומה); Cicatricial pemphigoid; Erythema multiforme; and mucous membrane pemphigoid; ובכוויות כימיות וכוויות (חום).

3. ירידה בהפרשת הדמעות בשל פגיעה בקשת הרפלקס, בין אם בחסימה תחושתית או מוטורית. חסימה תחושתית יכולה לבוע מסיבות מרובות, כולל מחלה הרפטית (סימפלס וזוסטר), ניתוחי קרנית (חתכי ניתוח ירוד גדולים, בהשתלת קרנית, ניתוחי רפרקציה (PRK, LASIK, RK)), מצב Neurotrophic keratitis (מפגיעה בעצב או בגנגליון V על ידי חיתוך, לחץ או הזרקת), טיפות הרדמה מקומיות, שימוש סיסטמי בחוסמי ביתא או בחומרים דמויי אטרופין, או סיבות אחרות הכוללות הרכבת עדשות מגע, סוכרת, הזדקנות או הרעלת trichlorethylene. חסימה מוטורית נובעת מפגיעה מרכזית בעצב.

4. תרופות סיסטמיות מקבוצות שונות, כולל אנטיהיסטמינים; חוסמי ביתא; אנטי-ספזמודים; משתנים; וכמה תרופות פסיכורופיות.

עין יבשה בשל אידוי מסיבות פנימיות – עין יבשה בשל אידוי מתחלקת לשתי קבוצות: עין יבשה בשל אידוי מסיבות פנימיות ועין יבשה בשל אידוי מסיבות חיצוניות.

עין יבשה בשל אידוי מסיבות פנימיות כללת ארבע קבוצות:

1. תפקוד לקוי של בלוטות Meibomian (תת ועודף הפרשה; חסימה; ראשוני או משני למחלות סיסטמיות או מקומיות; לסינדרומים מולדים או להרעלה ברטינואידים).

2. הפרעה במפתח העפעפיים (כמו בלט עין, מיופיה גבוהה, שינויים בעפעפיים לאחר ניתוחים בהם).

3. קצב עפעוף נמוך (במצבים מסוימים הכוללים ריכוז, כמו עבודה מול מסך וידאו, עבודה במיקרוסקופ; ובהפרעה אקסטרסירמדיאלית, כמו במחלת פרקינסון).

4. משימוש בתרופות (Accutane).

עין יבשה בשל אידוי מסיבות חיצוניות – עין יבשה בשל אידוי מסיבות חיצוניות כללת אף היא ארבע קבוצות:

1. הפרעה במשטח העין (חסר בויטמין A; טיפות עיניים וחומרים משמרים, טיפות הרדמה מקומיות).

2. שימוש בעדשות מגע.

3. מחלת פני השטח (כמו מחלת עיניים אלרגית. כל צורת עין יבשה גורמת לאובדן תאי Goblet וכך לתוספת גורם).

4. דלקת אלרגית של הלחמית.

קלסיפיקציה לפי מנגנון

יש מספר מנגנונים שיכולים לעורר, להעצים ולשנות את אופי מחלת העין היבשה לאורך הזמן. מנגנונים אלה הם היפראוסמולריות של הדמעות וחוסר יציבות של הדמעות. מנגנונים אלה מעורבים בגורמים השונים ומחזקים זה את זה.

היפראוסמולריות של הדמעות – זו נחשבת למנגנון המרכזי היוצר דלקת בפני שטח העין, זקן וסבל. כלל שהאידוי גבוה יותר, האוסמולריות של הדמעות תהיה גבוהה יותר. התוצאה היא שרשרת תהליכים ביוכימיים המביאה ליצירת ציטוקינים וחומרי דלקת אחרים, להפעלת תאי דלקת וליצירת זקן לתאי האפיתל ולתאי Goblet. הגירוי גורם להפעלה של יצירת דמעות, ככל שהיכולת קיימת, והגדלת קצב העפעוף. זקן יכול להיגרם לבלוטות הדמעות בשל הגירוי המתמשך, עד כדי "התשה" שלהן.

חוסר יציבות של הדמעות – לעתים, חוסר יציבות הדמעות יכול להיות הליקוי הראשון, בלי קשר להיפראוסמולריות קודמת של הדמעות. כאשר ה-TFBU (tear film break up time) קצר מהזמן שבין העפעופים, הרי שמשטח העין נחשף בצורה קבועה. כאשר הוא ארוך יותר, אך קצר מעשר שניות, עדיין הוא נחשב לא תקין.

קלסיפיקציה לפי חומרה

קלסיפיקציה זאת היא גרסה מותאמת של ה-Delphi Panel Report מ-2006.

מוגדרות ארבע רמות (1 עד 4) של חומרה. כל דרגה כוללת תיאור של סעיפים שונים: אי נוחות, חומרה ותכיפות; תלונות ראייה; אודם בלחמיות; צביעה בלחמיות; צביעה בקרנית (חומרה ומיקום); סימני קרנית ודמעות; עפעפיים ובלוטות Meibomian; TUBUT; ומבחן Schirmer לחמש דקות.

לסיכום: בשנים הבאות צפויים המחקרים המתפרסמים בנושא העין היבשה להתייחס לדו"ח זה ולהסתמך על שיטות הקלסיפיקציה שלו בתיאור ואכיוון קבוצות המחקר. שנים נוספות עוד יחלפו עד שמסקנות הדו"ח יחלחלו אל החיים הקליניים, בתבונות שלוו ובטיפולים החדשים שיגיעו ושאותם נוכל להציע לסובלים מן המחלה השכיחה והקשה להדברה הזאת, העין היבשה.

ד"ר דוד ורסנו, מנהל שירות קרנית ועין חיצונית, מחלקת עיניים המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

"עינינו אחת למעלה ועינינו אחת למטה"

ניתוח פזילה נחשב אצל אנשים מבוגרים כמו גם אצל ילדים לניתוח שיקומי ולא אסתטי. ד"ר חיים סטולוביץ סוקר ומדגים את החידושים בתחום ניתוחי הפזילה

ד"ר חיים סטולוביץ

חיזוק שריר, Resection – על ידי חיתוך חלק מהשריר וחיבור מחדש למקום חיבורו לגלגל העין, השריר נמתח ומתחזק (תמונה 6).

חידושים בניתוחי פזילה בשלושת העשורים האחרונים

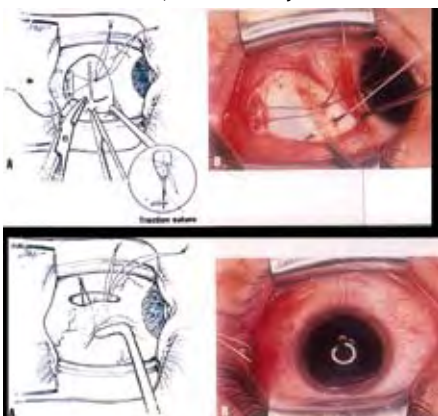
א. ניתוח המשנה את וקטור המשיכה של השריר רק בכיוון פעולת השריר, לעומת ניתוח רגיל הפועל על וקטור הכוח בכל כיווני מבט, ניתוח הנקרא – Faden operation (retroequatorial myopexy or posterior fixation suture) (תמונה 7).



תמונה 7. טכניקת תפר faden

ב. החלשה מקסימלית של פעולת שריר אלכסוני תחתון על ידי חיתוך העצב המעצב אותו.
ג. ניתוח שריר ממקום חיבורו לדופן העין תוך שמירת כלי הדם הקטנים המספקים דם לחלק הקדמי של העין.
ד. שימוש בהזרקת רעלן בטוליונים להחלשת פעולת השריר המתוח מדי.

ה. ניתוח שרירי העיניים עם תפרים המאפשרים התאמה וכוונון תוצאת הניתוח לאחר סיום הניתוח – Adjustable sutures. (תמונות 8, 9)



תמונה 8. טכניקת תפר התאמה

בהגיעו אל עיר כלשהי היה עושה חתך בלחמית העין הפוזלת וחודק את השריר שמתחתיו, סוגר את העין הלא מנותחת כדי שהעין המנותחת תישאר במרכז העין, ואז היה עוזב את העיר למקום הבא (תמונה 4).



תמונה 4. טכניקת הניתוח של ד"ר טיילור

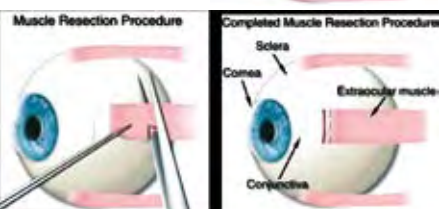
החולה המנותח, לאחר שהיה מוריד את הכיסוי מהעין הטובה, נשאר עם פזילה ולעיתים גרועה יותר. מאז חלו שינויים בהבנת מנגנון הפזילה ותוארו טיפולים שונים בשרירים העיניים: מהחלשה של פעילות השריר בצורות שונות ועד לחיזוק השריר שימוש במחטים, חוטי תפירה ושינויי מיקום תפירת השרירים לגלגל העין שינו את התוצאות בניתוחי תיקון פזילה במשך השנים לטובה.

בניתוחי תיקון פזילה משתמשים באופן עקרוני בטכניקות שונות כאשר המטרה להביא למרכז את העין הסוטה ממקומה על ידי ניתוח בעין אחת או שתי עיניים. העיקרון הוא להרפות שריר מתוח או לחזק שריר רפה.

דוגמאות לטכניקות ניתוחי יישור העין:

החלשת שריר, Recession – על ידי ניתוקו ממקום חיבורו לגלגל העין ותפירתו מחדש לגלגל העין אחורנית למקומו הראשוני, השריר המתוח נעשה רפה (תמונה 5).

תמונה 5. טכניקת החלשת שריר Recession



תמונה 6. טכניקת חיזוק שריר Resection

ופעת הפזילה – עיניים שאינן מקבילות – מוכרת לנו מזה אלפי שנים מאחר שהעיינים נראות למרחוק (תמונה 1).



תמונה 1. פזילה מולדת - איזטרופיה

כבר במקורותינו בתלמוד הבבלי יש אזכור של פזילה (מסכת בכורות, מ"ד/א): "עיני אחת למעלה ועינו אחת למטה ורואה את החדר ואת העלייה כאחת או שמדבר עם חברו ואמר לי רואה" (תמונה 2).



תמונה 2. "עיני אחת למעלה ועינו אחת למטה ורואה את החדר ואת העלייה כאחת או שמדבר עם חברו ואמר לי רואה" (מסכת בכורות, מ"ד/א)

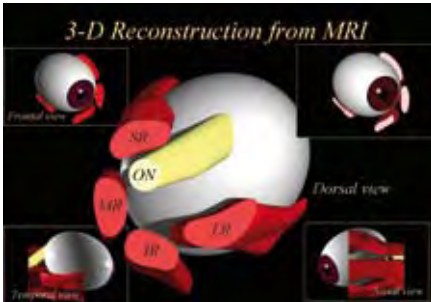
הרופאים בזמן העתיק הציעו טיפול בפזילה על ידי שיקויים שונים, הזדככות או דיאטה, אך ללא הצלחה. במאה השביעית הציעו טיפול במסכות שהסתירו חלק מהעין כדי להכריח את העין הפוזלת לחזור למרכז (תמונה 3).



תמונה 3. מסכות ששימשו לטיפול בפזילה במאה השביעית

ניתוחי פזילה באופן מעשי החלו בשנת 1739 על ידי גון טיילור, שהבין לראשונה כי פזילה נובעת מבעיה של שרירי העיניים. טיילור היה יותר שחקן מאשר רופא וניתוחיו לא היו מוצלחים. עליו סופר כי

בניתוח פזילה רגיל מרפאים מתח בשריר אחד ומקצרים או מותחים את השני. במקרה הזה, הפתולוגיה היא בגודל הפיז של העין המתבלטת בין השרירים ודוחקת את השריר העליון – SR והצדדי – LR לכיוונים למעלה ולמטה בהתאמה כך שאינם יכולים לפעול את פעולתם כמרמרים או מכינים את העין כלפי האחון (תמונה 19).



תמונה 19. הפתולוגיה בתסמונת העין הכבדה: השרירים המרים SR והשריר המסובב עין לכיוון האחון LR נמצאים הרחק זה מזה בגלל התבלטות גלגל העין הגדול והארור עקב קוצר ראייה

הניתוח שחודש במקרים אלה אינו דורש חיתוך השרירים אלא קיצורם אחד לשני על ידי תפר כפי שמופיע בתחתית התמונה הבאה (תמונה 20).



תמונה 20. תפר בשיטת הלאסו



תמונה 21. אחרי תיקון פזילה בשיטת תפר הלאסו

לסיכום, ד"ר קושור סיכם בשנת 2006 עבודות שנעשו משנת 1993/94 ואילך כי ניתוח לתיקון פזילה אצל אנשים מבוגרים גורם לשיפור בתפקוד הראייה התלת ממדית, שיפור בשדה הראייה, שיפור באינטראקציה פסיכוסוציאלית, שיפור ביכולת להתקבל לתעסוקה ושיפור הביטחון העצמי. לכן, ניתוח פזילה נחשב אצל אנשים מבוגרים כמו אצל ילדים לניתוח שיקומי ולא אסתטי.

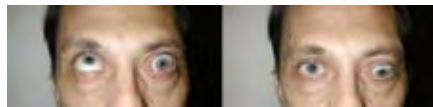
ד"ר חיים סטולוביץ, מומחה לרפואת עיניים לילדים ופזילה, מנהל השירות לרפואת עיניים לילדים ופזילה, מרכז רפואי תל אביב ובית החולים לילדים על שם דנה

תמונות לאחר הניתוח בשיטת פוסטר: הראש התיישר והעין הימנית זזה מעט לצד ימין (תמונה 14):



תמונה 14. אחרי תיקון פזילה שיתוקית בשיטת פוסטר

מחלת בלוטת התריס פוגעת בשרירי העיניים וגורמת לפזילה בגלל פעילות יתר של שרירים המושכים חזק את העין בעיקר כלפי מטה או לכיוון האף. השרירים המתוחים גורמים למשיכת עין אחת יותר מהשנייה והתוצאה היא פזילה וככל ראייה בלתי נטבל (תמונה 15).



תמונה 15. פזילה על רקע מחלת בלוטת התריס

בעבר החלישו את השריר המתוח מדי בלבד בצורה קבועה לפי זווית הפזילה. לאחרונה אנו עדים לשינוי מחשבתני כך שיותר חשוב לקבל אזור של עבודה משותפת זו עינית במבט ישר ובמבט כלפי מטה ולכן כיום מטרת הניתוח היא להשוות את תנועת שני גלגלי העיניים על ידי התאמת ההחלשה של השריר המתוח לפי תנועת העין הטובה יותר. תמונות אחרי הניתוח (תמונה 16):



תמונה 16. אחרי תיקון פזילה על רקע בלוטת התריס

ד"ר אלן סקוט חידש הזרקות חומר מאלחש לתוך השריר הגורם לחיזוק פעולת השריר ועל ידי כך תיקון הפזילה. זהו אותו ד"ר סקוט שהמציא את הטיפול בהחלשת שריר על ידי הזרקות רעלן הבוטולינום לתוך שריר. מכשור ניתוחי חדש מאפשר ניתוח בטוח יותר בעת החדרת המחט לדופן גלגל העין. לוו התוכנס את השריר חוברת תוספת שטוחה המגנה על דופן העין בעת העברת המחט בתוך השריר (תמונה 17).

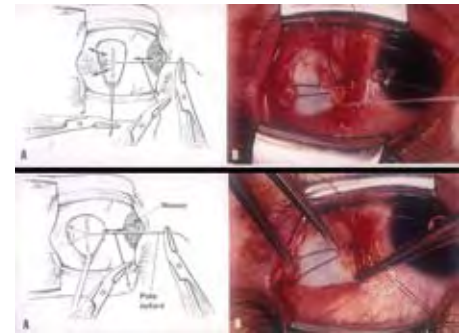


תמונה 17. מכשור חדש לניתוח פזילה

בשנים האחרונות נעשה שינוי בגישה למקרי פזילה בעיניים עם קוצר ראייה גבוה מאוד. במקרים אלה יש פזילה של העין כלפי האף והעין נוטה גם כלפי מטה ולכן הכינוי שלה הוא "תסמונת העין הכבדה" – (Heavy eye) תמונה 18.



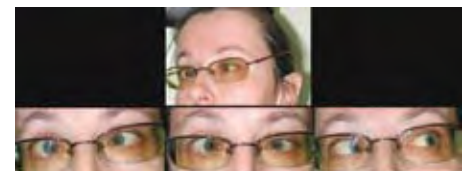
תמונה 18. תסמונת העין הכבדה



תמונה 10. שיתוק עצב קרניאלי מספר 6 מימין

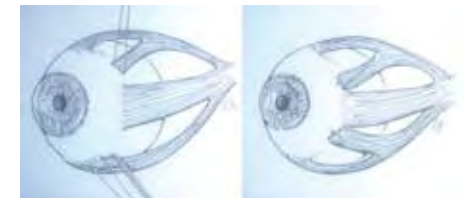
בשנת 2006, ד"ר גייטון חידש טכניקה של תפרי התאמה המתאימים גם לשריר אלכסוני עליון וטכניקה המאפשרת הוצאה בקלות של התפר המאבטח את תפר ההתאמה (תמונה 10).

חידוש נוסף: במקרה של שיתוק עצב גלגלני מספר 6, יש חוסר יכולת לסובב את העין לכיוון האחון ולכן העין פוזלת לכיוון האף. במקרה כזה לא ניתן לחזק את השריר מאחר שהוא לא יקבל פקודה מהמוח לפעול כי העצב משותק. הפזילה גורמת לככל ראייה ולתנועות ראש המוטטיות לכיוון השריר המשותק. לדוגמה, החולה הנראית בתמונות לפני הניתוח עם תנועות ראש – הפניה של הראש לצד ימין וחוסר יכולת להזיז את העין ימינה (תמונה 11).



תמונה 11. שיטת העתקת שרירים במקרה של שיתוק שריר

במקרים אלה מתגברים על בעיית הפזילה על ידי העתקת שרירים אחרים המשמשים בחלקם במקום השריר המשותק (תמונה 12).



תמונה 12. שיטת העתקת שרירים במקרה של שיתוק שריר

ד"ר פוסטר חידש בשנים האחרונות הוספת תפר בין השרירים המותקנים לשריר המשותק כדי להגביר את הפעולה של השרירים ולסייע בהבאת העין למרכז (תמונה 13).



תמונה 13. טכניקת תפר לחיזוק על שם פוסטר

קרצינומת תאי הקשקש בעפעפיים יכולה לא רק לחדור לארובת העין, אלא גם לשלוח גרורות ממושטות ולגרום לתחלואה ניכרת ואף לתמותה. בהיות ישראל מדינה עם אחוזי סרטן העור מהגבוהים בעולם, יש חשיבות רבה בהכרת גידול מסוכן זה. על האפידמיולוגיה של הגידול, גורמי הסיכון, ההסתמנות הקלינית ודרכי הטיפול

ד"ר יואל ליבוביץ

קרצינומת תאי הקשקש (קת"ק) של העור (Squamous cell carcinoma) היא גידול אפיתליאלי ממאיר החודר גם לשכבות העמוקות יותר של הדרמיס. הגידול שכיח יותר במבוגרים בעלי עור בהיר, עם היסטוריה של חשיפה ממושכת לשמש. מחקרים מראים כי השכיחות של גידול עורי זה עולה בשנים האחרונות בצורה דרמטית. בניגוד לקרצינומת תאי הבסיס (Basal cell carcinoma) השכיחה יותר, קת"ק בעפעפיים יכולה לא רק לחדור לארובת העין, אלא גם לשלוח גרורות ממושטות ולגרום לתחלואה ניכרת ואף לתמותה.

בהיות ישראל מדינה עם אחוזי סרטן העור מהגבוהים בעולם, יש חשיבות רבה בהכרת גידול מסוכן זה. בסקירה זו נציג את האפידמיולוגיה של הגידול, גורמי הסיכון, ההסתמנות הקלינית ודרכי הטיפול.

קת"ק היא הגידול השני בשכיחותו בעפעפיים אחרי קרצינומת תאי הבסיס, השכיחה יותר, פי עשרה עד 13. קת"ק מהווה כחמישה עד עשרה אחוזים מכלל גידולי העפעף הסרטניים, ושכיחותה נעה בין 0.092 ל-2.42 מקרים ל-100,000. שכיחות זו צפויה להמשיך ולעלות בעקבות חשיפה גדולה יותר לקרינה אולטרא-סגולה בעקבות פגיעה באוזון והזדקנות האוכלוסייה.

למרות שקת"ק בעפעפיים מופיעה בממוצע בעשור השביעי לחיים, הרי הגידול יכול להופיע בכל גיל. השכיחות בגברים גבוהה פי שניים עד שלושה יותר מאשר בנשים, כנראה על רקע חשיפה גדולה יותר לשמש בגברים במסגרת עבודתם.

קרצינומת



תאי הקשקש בעפעפיים

השלב הראשוני והחשוב ביותר בטיפול בחולים הוא מניעה. חולים עם סיכון מוגבר לפתח קת"ק צריכים להקפיד כל חייהם על מניעה מחשיפה לשמש, ביגוד מתאים ומסנני קרינה. בשל השונות הקלינית הרבה במקרים של קת"ק, כל נגע החשוד כגידול צריך להיבדק היסטולוגית. מטרות הטיפול לאחר מכן הן הוצאה שלמה של הגידול, שימור תפקוד ותוצאה קוסמטית מירבית

גורמי סיכון

גורמי הסיכון העיקריים להתפתחות קת"ק הם גוון עור בהיר וחשיפה כרונית לשמש. הדבר בא לידי ביטוי בסיכון מוגבר באוכלוסייה הלבנה, בייחוד אלה עם עיניים בהירות, שיער אדמוני או בלונדיני, וכאלה שהם בעלי נטייה לכוויות בחשיפה לשמש. לעומת זאת, הגידול נדיר יותר בשחורים, אסיאתים והיספנים. קרינה אולטרא-סגולה מסוג B היא הקרצינוגנית ביותר, ואלה שמקום עבודתם הוא תחת השמש הקופחת הם בסיכון מוגבר יותר. על כל 8-10 מעלות קו רוחב המקרבות לקו המשווה, יש הכפלה של שכיות קת"ק. גורמי סיכון אקסטריניזיים אחרים כוללים קרינה מייננת, חומרים כימיים וקרינה אולטא-סגולה ארוכת גל.

גורמים אינטריניזיים אחרים, פרט לגוון עור בהיר, כוללים נזק כרוני לעור (כיבים, כוויות, מחלות עור כרוניות), נזק אקטיני וקת"ק בעבר. 12-25 מהחולים עם קרטוזיס אקטיני (Actinic Keratosis) יפתחו קת"ק. לחולים עם קת"ק בעבר יש סיכון גדול פי שלושה לפתח קת"ק נוספת. מחלות עור גנטיות המהוות סיכון לפתח קת"ק כוללות, בין השאר, קסרודרמה פיגמנטוזום ולבקנות. דיכוי חיסוני, בפרט לאחר השתלת כליה או זיהום בנגיף ה-HIV, גם כן מגדילים את הסיכון לקת"ק פי חמישה עד 20 מאשר באוכלוסייה הרגילה.

הסתמנות קלינית

ברוב המקרים, קת"ק מופיעה כנגע נודולרי או פלאקואידי, לא כואב, עם שוליים לא סדירים ונטייה להתכייבות (תמונה 1). ספקטרום ההסתמנויות הקליניות יכול להיות רחב מאוד; החל מנגע קשקשי שטוח, נגע פפילומטוטי או נודולרי, ועד למסות גדולות ומכויבות (תמונה 2). קת"ק מופיעה בעיקר באזורים של חשיפה ישירה לשמש, עם נטייה גבוהה יותר לאזור ראש וצוואר. באזור הפריאוקולרי, הגידול שכיח יותר בעפעפיים התחתונים.

תחלואה ותמותה

פלישה לארובה – קת"ק עלולה לחדור לארובת העין בכשישה אחוזים מהמקרים (וזאת בניגוד ל-1.6-2.5 אחוזים ממקרי קרצינומת תאי הבסיס).

יש לחשוד בסיכון חמור זה במקרים של נגעים גדולים ומוזנחים ובמקרה של הופעת סימנים ארובתיים כגון בלט עין או הגבלה בתנועות העין (תמונה 3). חולים שעברו טיפולים קודמים בהקרנות וחולים עם הישנות של גידולים הם בסיכון מוגבר לסיבוכי מעין זה. בשל כך, בחולים עם גידולים פריאוקולריים גדולים או הישנות של גידולים, יש לטפל באופן אגרסיבי ומהיר על מנת למנוע פלישה לארובה, ובעקבותיה אובדן ראייה, פלישה למוח ואף מוות.

חדירה לעצבים (Perineural invasion) – קת"ק היא גידול נייטרופי, ופלישה לעצבים באזור הפריאוקולרי מסייעת בפיזור הגידול לארובת העין ולמוח על ידי שימוש בענפים של עצבים קרניאלים V ו-VII. פלישה לעצבים ניתן לראות ב-2.5-14 אחוזים ממקרי קת"ק בראש וצוואר ובארבעה עד שמונה אחוזים ממקרי קת"ק באזור הפריאוקולרי. פלישה לעצבים שכיחה יותר בגידולים גדולים (מעל 2 ס"מ), באזור ראש וצוואר, בהישנות של גידולים ובגידולים עם דרגת התמיינות נמוכה. ההסתמנות הקלינית של פלישה לעצבים היא אסימפטומטית ברוב המקרים, אך יכולה להיות מלווה באובדן תחושה, כאב או דקירה. הכאב, אם מופיע, יכול להיות חזק במיוחד לגרום למוגבלות רבה.

התקדמות של תאי גידול לאורך העצבים הסופרא-אורביטלים והאינפרא-אורביטלים לכיוון האפקס של הארובה עלולה לגרום לפטוזיס, שיתוק תנועות העין ועיוורון. התקדמות נוספת לכיוון הקברנוס סינוס והמוח עלולה לגרום למוות.

כיוון שהפרוגנוזה במקרים אלה היא גרועה ויש לעתים קרובות צורך לשלב טיפול בהקרנות, יש להקפיד על רמת חשד גבוהה לפלישה עצבית במקרי קת"ק פריאוקולריים.

גרורות – בניגוד לקרצינומת תאי הבסיס (BCC), קת"ק נוטה לשלוח גרורות בללוטות לימפה אזוריות ולאזורים רחוקים יותר על ידי פיזור לימפטי והמטוגני. הפיזור הלימפטי הוא נפוץ יותר ומתבסס על תעלות אנטומיות קיימות כך שגידולים לטרלים מתנקזים בללוטות לימפה קדמית לאוזן, וגידולים מדיאלים מתנקזים בללוטות הסובמנדיבולריות.

למרות ששיעור הגרורות מקת"ק של העור מגיע עד 20 אחוז בגידולים עם סיכון גבוה, מחקרים

אחרונים מציגים שיעור נמוך יותר של שני אחוזים עד עשרה אחוזים. שיעור הפיזור הגרורתי מקת"ק באזור הפריאוקולרי נע בין אפס ל-24 אחוז, בהתאם למחקרים שונים.

תמותה – התמותה מקת"ק של העור נעה בין 3.6 אחוזים ל-15 אחוז. למרות שאחוזי התמותה מהגידול הפריאוקולרי נעים בין אפס ל-40 אחוז, אין די סדרות גדולות בספרות שעליהן ניתן לבסס אחוזים מדויקים. התמותה במקרי קת"ק של העור נגרמת בעיקר במקרים של גידולים בסיכון גבוה וגידולים מוזנחים השולחים גרורות ממושטות.

גורמים פרוגנוסטיים

הישנות – לגידולים חוזרים יש שיעור גבוה פי שלושה להישנות נוספת ושיעור גבוה פי חמישה לשליחת גרורות, מאשר לגידולים ראשוניים.

גודל – לקת"ק של העור הגדולה משני ס"מ יש סיכון כפול להישנות וסיכון גבוה פי שלושה לשליחת גרורות בהשוואה לגידולים קטנים יותר. **עובי ועומק הגידול** – מחקרים שונים מצאו התאמה בין עובי ועומק קת"ק של העור והפוטנציאל הגרורתי. גידולים בעומק שעולה על ארבעה מ"מ נוטים יותר לשלוח גרורות (45 אחוז) מאשר גידולים שטחיים יותר (6.7 אחוזים).

מיקום – שיעור גבוה יותר של הישנות ופיזור גרורתי נמצאו בגידולים של הפנים, בייחוד באזור האוזניים, האף וסביב העיניים.

התמיינות היסטולוגית – מרבית מקרי קת"ק של העור מוגדרים כבעלי התמיינות גבוהה (well differentiated). בגידולים עם דרגת התמיינות נמוכה יותר (Moderately and poorly differentiated), הסיכון, כצפוי, להישנות ולשליחת גרורות הוא גבוה יותר.

חדירה לעצבים – מהווה גורם סיכון להישנות הגידול לאחר כריתתו, לפיזור גרורתי ולתמותה.

גרורות – כאשר יש גרורות מקומיות או מרוחקות בקת"ק של העור, הפרוגנוזה היא גרועה ואחוז התמותה בחמש שנים מגיע ל-75 אחוז.

דיכוי חיסוני – חולים מדוכאי חיסון נמצאים בסיכון גבוה יותר לגידולים אגרסיביים יותר, הישנות הגידול ושליחת גרורות.

גיל – מספר מחקרים הראו הישנות גבוהה יותר של קת"ק בחולים צעירים בהשוואה למבוגרים מעל גיל 60.

מין – הישנות גבוהה יותר של קת"ק נצפתה בגברים בהשוואה לנשים.

טיפול

השלב הראשוני והחשוב ביותר בטיפול בחולים הוא מניעה. חולים עם סיכון מוגבר לפתח קת"ק צריכים להקפיד כל חייהם על מניעה מחשיפה לשמש, ביגוד מתאים ומסנני קרינה. בשל השונות

או הקרנות אינם אפשריים. **כימותרפיה** – תרופות כימותרפיות כגון ציספלטין, דוקסורוביצין, בלאומיצין ומטורקסט יכולות לשמש כתוספת טיפולית בחולים עם גידולים גדולים או כטיפול ראשוני בחולים עם גידולים מרובים. מרבית קת"ק מגיבות לכימותרפיה. השילוב של כימותרפיה עם הקרנות משמש כטיפול בתמ"ק של ראש וצוואר ומראה תוצאות טובות בהארכת הישרדות חולים אלה.

טיפול במצבים מיוחדים

קת"ק עם מעורבות עצבית – יש לשקול שימוש בשיטת מוז לגידולים עם סיכון גבוה כגון קת"ק עם מעורבות עצבית, על מנת להשיג שוליים נקיים של הגידול והעצבים המעורבים. הקרנות פוסטאופרטיביות מומלצות בחולים אלה, גם אם המעורבות העצבית היא אסימפטומטית. בשל הטבע האגרסיבי של גידולים אלה, יש לבצע מעקב צמוד אחרי חולים אלו לתקופה של חמש שנים לפחות. הדמיה עם MRI היא כלי חשוב במעקב אחרי חולים אלה.

פלישה לארובה – כאשר קת"ק פולשת לארובה, יש צורך לבצע אקזטרזיה (כריתה שלמה של הארובה) עם בקרה מיקרוסקופית של השוליים באפקס של הארובה. יש לעתים לשלב טיפול בהקרנות במצבים של סיכון גבוה להישנות.

גרורות מקומיות ומרחוקות – חולים עם קת"ק והגדלה של בלוטות לימפה צריכים לעבור דיסקציה של הבלוטות המעורבות. כאשר קת"ק עורית שולחת גרורות, אפשרויות הטיפול כוללות דיסקציה של בלוטות הלימפה או כריתה כירורגית, הקרנות וכימותרפיה. למרות שרוב הקלינאים אינם מכנים חולים לביופסיה של בלוטות לימפה אזוריות שאינן מוגדלות, יש לשקול זאת בחולים עם גידולים בסיכון גבוה.

לסיכום: לקת"ק של העפעפיים והאזור הפריאוקולרי יש סיכון גבוה יותר לתחלואה ותמותה. מניעה על ידי חינוך של הציבור להקטנת החשיפה לקרינת השמש היא חשובה ביותר. כאשר מופיע הגידול, האבחנה הקלינית איננה תמיד חד משמעית ויש צורך בביצוע ביופסיה מהנגע החשוד. הטיפול צריך להיות מותאם לחולה ולסוג הגידול, וצריך לכלול בקרה טובה של השוליים המעורבים. במקרה של מעורבות פריאוקולרית, יש גם לבדוק מעורבות עצבים ובלוטות לימפה, להם יש חשיבות בפרוגנוזה של החולה.

ד"ר יגאל ליבוביץ, היחידה לאוקולופלסטיקה,

מחלקת עיניים, מרכז רפואי תל אביב

הסקירה נכתבה בשיתוף עם:

Dr Vanessa Limawararut, Prof. Tim Sullivan,

Prof. Dinesh Selva מאוסטרליה

הקלינית הרבה במקרים של קת"ק, כל נגע החשוד כגידול צריך להיבדק היסטולוגית. מטרות הטיפול לאחר מכן הן הוצאה שלמה של הגידול, שימור תפקוד ותוצאה קוסמטית מירבית.

את הטיפול יש להתאים למאפייני הגידול, דהיינו גודל, מיקום, דרגת התמיינות וכו'. גידולים המוגדרים כבעלי סיכון גבוה דורשים טיפול מהיר ואגרסיבי. המעקב הנדרש אחרי חולים אלו הוא לפחות חמש שנים כיוון ש-95 אחוז ממקרי ההישנות ושליחת הגרורות מתרחשים בתקופה זו.

כריתה כירורגית – כריתה כירורגית של הגידול, תוך כדי וידוא של נקיון השוליים על ידי שימוש בשיטת החתכים הקפואים (frozen sections) או שיטת מוז (Mohs micrographic surgery), מביאה לשיעור הגבוה ביותר של ריפוי. בשל הטבע הממאיר של קת"ק, מומלצת כריתה שלמה תוך וידוא מיקרוסקופי המזהה פיזור סמוי של הגידול מעבר לגבולות הקליניים. ללא שליטה על גבולות נקיים, שיעור ההישנות של קת"ק עורית מגיע עד קרוב ל-20 אחוז בגידולים ראשוניים. מומלץ לקחת שוליים תקינים של לפחות ארבעה מ"מ ואף שישה מ"מ בגידולים גדולים ומסוכנים יותר. בנוסף מומלץ לבצע גם כריתה של שומן תת עורי, כיוון שלפחות 30 אחוז מהגידולים חודרים לשכבה זו גם כן. מסדרות שונות עולה כי שימוש בשיטת מוז מוריד את שיעור ההישנות הגידול ל-1.9-3.9 בלבד.

הקרנות – טיפול בהקרנות יכול לשמש כאפשרות טיפולית בחולים שלא יכולים לעבור ניתוח מסיבות שונות. שיעור ההישנות בשיטת טיפול זו הוא כ-6.7 אחוזים בקת"ק בכלל, 12.5 אחוז בקת"ק בעפעפיים, ומגיע עד 50 אחוז בגידולים חוזרים או נרחבים.

למרות שהקרנות מביאות לאחוז ריפוי סביר, שיטה זו לא שולטת בשולי הגידול ועלולה לגרום לתופעות לוואי משמעותיות באזור העיניים, כגון נמק בעור, העפעפיים, קטרקט, רטינופטיה ופגיעה בעצב הראייה. בנוסף יש להימנע מהקרנות בחולים צעירים ובחולי קטרודרמה פיגמנטוזום בשל הפוטנציאל הקרצינוגני האפשרי.

הקרנות משמשות גם כטיפול אד'וונטי לאחר כריתה כירורגית של גידולים עם סיכון גבוה להישנות ובכאלה שהשוליים לא הוסרו במלואם. הקרנה יכולה לשמש גם טיפול פליאטיבי בגידולים מתקדמים עם פלישה לארובה וגרורות מפושטות.

קריותרפיה – טיפול בהקפאה עם קריי משמש בעיקר במקרים של גידולים קטנים, שטחיים ומוגדרים היטב, כאשר לא ניתן להשתמש בשיטות הטיפול האחרות. כאשר הגידול חודר עמוק יותר, הסיכוי לטפל בכולו נמוך יותר והדבר מתבטא באחוז הריפוי הנמוך של 75 אחוז בשימוש בשיטה זו בקת"ק של העפעפיים. שיטה זו גורמת גם לנזק קולטרלי גדול יותר (למשל, למיקום העפעף או נזק ישיר לדרכי הדמעות) ולכן יש להימנע משימוש בה אלא במקרים שכריתה ניתוחית



תמונה 1: מראה אופייני של קת"ק בעפעף תחתון



תמונה 2: קת"ק גדולה ומכויבת בעפעף תחתון



תמונה 3: קת"ק גדולה עם מעורבות ארובתית ממושטת הנראית גם בצילום CT

התקדמות של תאי גידול לאורך העצבים הסופרא-אורביטלים והאינפרא-אורביטלים לכיוון האפקס של הארובה עלולה לגרום לפטוזיס. שיתוק תנועות העין ועיוורון. התקדמות נוספת לכיוון הקברנוס סינוס והמוח עלולה לגרום למוות

עדשות פאקיות המקובעות בקשתית לתיקון הפרעות רפרקציה

פרופ' טובה ליכשיץ, ד"ר אסף קרץ

הפרעות ברפרקציה הן שכיחות ברפואת העיניים והניתוחים לתיקון הפרעות אלו הם מהפרוצדורות הנפוצות בעולם הרפואה בכלל. על אף שהשיטות מבוססות לייזר Excimer הן הפופולריות ביותר, הרי שכאשר מדובר בתיקון הפרעות קיצוניות כגון מיופיה גבוהה, היפראופיה גבוהה ואסטיגמטיזם גבוה, ובעיקר בשילוב עם קרנית דקה, ניתוחים אלה אינם מומלצים. השתלות עדשות תוך עיניות, ובמיוחד עדשות Iris-fixated, מהוות חלופה טובה

על ידי Kempen וחב', עולה כי שיעור הלוקים בהפרעות רפרקציה הוא מעל לשליש מהאוכלוסיה הבוגרת בעולם המערבי, כאשר רוב הלוקים סובלים ממיופיה.

קיימות שיטות רבות לתיקון הפרעות ברפרקציה. ניתן לחלקן לשיטות לא ניתוחיות ולשיטות ניתוחיות, כאשר השיטות הלא ניתוחיות הן הנפוצות ביותר וכוללות הרכבת משקפיים או עדשות מגע.

השיטות הניתוחיות לתיקון הפרעות ברפרקציה

השיטות הניתוחיות לתיקון הפרעות ברפרקציה הן מבין הפרוצדורות הניתוחיות הנפוצות ביותר בעולם הרפואה בכלל, ובארה"ב לבדה מבוצעים כיום מעל מיליון ניתוחי רפרקציה מדי שנה. שיטות ניתוחי הרפרקציה התפתחו עם השנים, והניתוחים המודרניים להפרעות רפרקציה כוללים כיום את

length) קצר מדי. התוצאה היא שקרני האור מתמקדות אחרי הרשתית, כך שאל הרשתית עצמה הן מגיעות כאשר הן עדיין לא ממוקדות וגם כאן הדמות המתקבלת היא מטושטשת. הפרעה זו באה לידי ביטוי בראייה לקרוב.

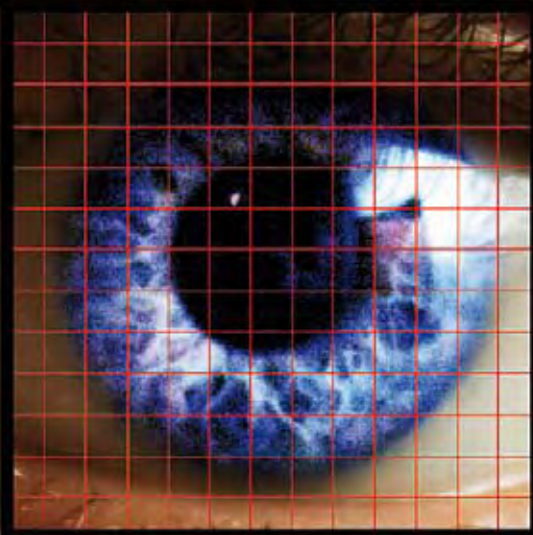
אסטיגמטיזם (Astigmatism) – הפרעה זו נגרמת בשל חוסר אחידות בשבירת קרני האור על ידי המערכת האופטית בעין, דהיינו בעיקר הקרנית והעדשה. במקום שכל קרני האור יישברו בצורה אחידה ויגיעו ממוקדות אל הרשתית, הרי שבציר מסוים שבירת קרני האור שונה מבציר האחר, דבר הגורם למיקוד קרני האור לפני או אחרי הרשתית באותו הציר. התוצאה היא טשטוש בראייה באותו הציר.

ליקויים ברפרקציה הן מההפרעות השכיחות ביותר ברפואת העיניים. מסקירה גדולה שפורסמה בעיתון Archives of Ophthalmology בשנת 2004

מונח הפרעות רפרקציה (תשבורת) מקובל לתאר שורה של הפרעות בראייה אשר המשותף לכולן היא העובדה כי קרני האור מגיעות אל מרכז הראייה שברשתית כאשר הן אינן ממוקדות.

שלוש הפרעות הרפרקציה הנפוצות הן: **קוצר ראייה (Myopia)** – הפרעה זו נגרמת בשל היות העין בעלת כוח אופטי חזק מדי, או לחלופין בעלת אורך (Axial length) ארוך מדי. התוצאה היא שקרני האור מתמקדות לפני הרשתית וממשיכות להתבדר הלאה בדרכן, כך שאל הרשתית עצמה הן מגיעות לא ממוקדות וממילא הדמות המתקבלת היא מטושטשת. הפרעה זו באה לידי ביטוי בראייה לרחוק.

רוחק ראייה (Hyperopia) – הפרעה זו הפוכה לקוצר הראייה ונגרמת בשל היות העין בעלת כוח אופטי חלש מדי, או לחלופין בעלת אורך (Axial



האפשרויות הבאות:

- ✦ ניתוחי לייזר Excimer עם מתלה קרנית (LASIK, INTRALASIK)
- ✦ ניתוחי לייזר Excimer על פני שטח הקרנית ללא מתלה – Surface Ablation (PRK, LASEK, EPI-K)
- ✦ השתלת עדשה משנית Phakic IOL
- ✦ Clear Lens Extraction
- ✦ ניתוחיים ייעודיים להיפראופיה (Conductive Keratoplasty, Thermal Keratoplasty)
- ✦ ניתוחים ייעודיים לתיקון אסטיגמטיזם בעיקר עקב קרטוקונוס ואקטזיה: השתלת טבעות לתוך הקרנית מהסוגים INTACS, Ferrara (פירוט כל אחת מצורות הניתוח חורג ממסגרת סקירה זו).
- במקרים הרגילים של קוצר ראייה ורוחק ראייה עם או בלי אסטיגמטיזם, ניתוחי הלייזר לתיקון הפרעות רפרקציה משיגים תוצאות טובות מאוד. יחד עם זאת, במקרים של קוצר ראייה או רוחק ראייה גבוהים, אסטיגמצייה גבוהה, או לחלופין במטופלים עם קרניות דקות יחסית למספר הדיאופטרים לשיוף, ניתוחי הלייזר טומנים בחובם סיכונים לא מבוטלים ואף אסורים לביצוע מחשש לסיבוכים קשים. בקוצר ראייה גבוה למשל, יש צורך בשיוף עמוק של רקמת קרנית. כתוצאה מכך, סיבוכים כגון חוסר יכולת לניבוי התוצאות (unpredictability), חזרה של ההפרעה ברפרקציה (regression), הופעת kerato-ectasia יאטרוגנית, סיבוכים הקשורים במתלה הקרנית, הופעת night glare ואובדן חדות ראייה, תוארו כולם במקרים

של ניתוחי לייזר לתיקון קוצר ראייה גבוה. ביצוע ניתוח תוך עיני, כגון clear lens extraction עם השתלת IOL, הוא אפשרות טיפולית סבירה במטופלים מבוגרים, אולם במטופלים צעירים הוא יגרם לאובדן היכולת לביצוע אקומודציה ולכן אינו מומלץ לאוכלוסייה זו.

לפיכך, האפשרות הנבחרת במקרים של הפרעות רפרקציה גבוהות, ובמיוחד במטופלים צעירים, היא השתלת Phakic IOLs.

לניתוחי לייזר Excimer יש חיסרון משמעותי נוסף אשר הולך וגדל בהיקפו עם התקדמות גיל המנותחים: חלק מהמנותחים המבצעים את הניתוח היום, כשהם עודם צעירים יחסית, יפתחו קטרקט במהלך העשורים הבאים. ידוע היום כי עדיין אין בנמצא נוסחה מדויקת אשר ביכולתה לחשב את כוח העדשה להשתלת (IOL) לאחר ניתוח לייזר שבו מבוצע שיוף של רקמת קרנית. הסיבה לכך היא שמדידת כוח הקרנית בדיאופטרים (קרטומטריה) המתבצעת במכשירים שונים, החל מאוטוקרטומטרים שונים דרך טופוגרפיה של הקרנית, אינה מדויקת ואינה מביאה בחשבון את השפעת שיוף הלייזר ואת השוני החדש שנוצר בין שטח הפנים הקדמי לבין שטח הפנים האחורי של הקרנית.

פרופ' אסיה פרסם סקירה מקיפה על כך בעיתון "העין" בשנת 2004, אולם גם לאחר כל החישובים נותרים מנתחי הקטרקט עם שורה של ערכי כוח סותרים ונאלצים לבחור את הערך של ה-IOL להשתלה על רקע נסיונם הקליני, שגיאות עבר

ובעיקר תחושת בטן. מובן מאליו כי בעייתיות זו איננה קיימת בניתוחי רפרקציה עם השתלת עדשה, כיוון שאין כל שינוי בעובי או במרקם הקרנית בניתוחים אלה.

סוגי עדשות משניות פאקיות

נחזור כעת לעניין העדשות הפאקיות לתיקון הפרעות רפרקציה. קיימים שלושה סוגים של עדשות משניות פאקיות:

- ✦ עדשות הנתמכות בזווית – Angle-supported anterior chamber lenses
- ✦ עדשות המושתלות בלשכה האחורית – Posterior chamber lenses
- ✦ עדשות המקובעות בקשתית – ICL - Implantable Collamer lens Iris-fixated lenses

עדשות הנתמכות בזווית, כגון עדשת Baikoff או עדשת Nuvita, עלולות לגרום לנזק למבנה הזווית ולכן לגלאוקומה. נוסף על כך, הן עלולות לגרום לאיבוד צורתו העגולה של האישון והפיכתו לאובלי. העדשות המושתלות בלשכה האחורית, עדשת STAAR Visian ICL, עלולות לגרום להופעת קטרקט וזאת בשל החשש מפני מגע עם העדשה הקריסטלינית, ובנוסף לפיזור פיגמנט וגלאוקומה.

Menezo וחב' תיאר בעיתון J Cataract Refract Surg בשנת 2004 השוואה בין שלושה סוגי עדשות פאקיות (217 עיניים) ומצאו כי בקבוצת המטופלים שבהם הושתלו עדשות פאקיות בלשכה האחורית, הופיע קטרקט מוקדם יותר לעומת בעדשת Artisan,

תיקון היפראופיה

גם בתיקון היפראופיה (Hyperopia) פורסמו עבודות המראות את יעילותה של עדשת Artisan. לדוגמה, Saxena וחב' פרסמו בשנת 2003 בעיתון Ophthalmology סדרה של 26 עיניים עם היפראופיה גבוהה (החל מ-3.0 D ועד +13.0 D), שעברו השתלת Artisan להיפראופיה. יותר מ-90 אחוז מהמטופלים השיגו את חדות הראייה שתוכננה לכני הניתוח ושמר עליה לאורך שלוש שנות מעקב.

תיקון אסטיגמטיזם

Guell וחב' תיארו בעיתון Am J Ophthalmol בשנת 2003 תוצאות מצוינות בתיקון אסטיגמטיזם (Astigmatism) גבוה (ממוצע של -3.5 D) בשימוש בעדשת Artisan טורית. מתוך 27 עיניים, כמעט 70 אחוז השיגו רפרקציה בתר ניתוחית מתוקנת של $D \pm 0.5$ וכמעט 100 אחוז השיגו רפרקציה מתוקנת של $D \pm 1.0$.

Alio וחב' תיארו בעיתון J Refract Surg בשנת 2005 את ניסויים בתיקון אסטיגמטיזם גבוה מהסוגים מיופי, היפראופי ומשולב (Mixed). בסך הכל נכללו 25 עיניים. התוצאות שהושגו הראו חדות ראייה לא מתוקנת של 15/6 ויותר בכמעט 100 אחוז מהמטופלים. בנוסף, 80 אחוז לערך המטופלים השיגו spherical equivalent בטווח של $D \pm 1.0$ מהרפרקציה המתוכננת. השימוש בעדשות Artisan טורית תואר בהצלחה מרובה גם לתיקון אסטיגמטיזם בעשרות מטופלים עם אסטיגמטיזם שאריתית גבוהה לאחר ניתוחי השתלת קרנית (Tahzib, Ophthalmology 2006; Nuijts, Ophthalmology 2004).

שימוש בעדשות לאפאקיה

השימוש בעדשת Artisan למטופלים אפאקיים תואר במספר עבודות. Guell וחב' תיארו בעיתון J Refract Surg בשנת 2004 סדרה של 16 עיניים אפאקיות שבהן הושלתה עדשת Artisan. במעקב של שלוש שנים הושג spherical equivalent ממוצע של -0.46 D, וקרוב ל-40 אחוז מהמטופלים ראו 12/6 ויותר. Lifshitz וחב' תיארו בעיתון J Refract Surg בשנת 2005 את השתלת העדשה בארבע עיניים של ילדים שסבלו מסובלוקסציה של העדשה הקריסטלינית. בכל הילדים הושגה spherical equivalent בטווח של $D \pm 1.0$ במעקב של שנה, ללא סיבוכים. השימוש בעדשות Artisan לאפאקיה (Aphakia) תואר גם לאחר ניתוח משולב של השתלת קרנית והסרת ירוד וכן לאחר ויטרקטומיה בשל dropped nucleus.

סיבוכים

כידוע עוד מהשתלות IOL בלשכה הקדמית לאחר ניתוחי הסרת ירוד, כל עדשה תוך עינית המושתלת בלשכה הקדמית מעלה באופן תיאורטי את הסיכון לאובדן תאי אנדותרל הקרנית. נושא זה נחקר ביסודיות עוד מתחילת השימוש בעדשות Artisan. בסיכום

האינדקציות להשתלת עדשת Artisan כוללות גיל מעל 18 שנה, קוצר ראייה אשר שמר על יציבות (שינוי של פחות מ-D1) במשך תקופה של 12 חודשים לפחות, העדר מחלות עיניות ומצב כללי סיסטמי טוב. התנויות הנגד כוללות, בין היתר, ספירת תאי אנדותרל מתחת ל-2,000 תאים/מ"מ, עומק לשכה קדמית קטן מ-2.6 מ"מ, קוטר אישון בחשיכה הגדול מ-7 מ"מ והימצאות פתולוגיות עיניות אחרות.

כיום קיימים דגמים של העדשה לתיקון מיופי, היפראופיה ואפאקיה, וכן קיימות עדשות טוריות לתיקון אסטיגמטיזם. עדשת Artisan נפוצה יחסית בשימוש מזה מספר שנים ומכאן ריבוי המחקרים הקליניים המתארים את השימוש בה.

תיקון מיופי

תיקון מיופי (Myopia) הוא עיקר השימוש בעדשה זו. שתי עבודות חשובות פורסמו בעיתון Ophthalmology המשוות בין השתלת עדשת Artisan וניתוח LASIK. El Danasoury וחב' פרסמו בשנת 2002 עבודה המשווה בין השתלת עדשת Artisan וניתוח LASIK ב-90 עיניים עם מיופי גבוהה מאוד (החל מ-9.0 D ועד -19.50 D). העיניים חולקו שווה בשווה בין הטיפולים באופן אקראי. בתום תקופת מעקב בת שנה, היו מדדי חדות ראייה לא מתוקנת (UCVA), חדות ראייה מתוקנת עם משקפיים (BCVA) ורגישות לקונטרסט (Contrast sensitivity) עדיפים בעיניים עם עדשות Artisan לעומת העיניים שבהן בוצע ניתוח LASIK. יתרה מכך, כמה מהמטופלים עברו השתלת עדשת Artisan בעין אחת וניתוח LASIK בעין השנייה, ומתוכם מעל 70 אחוז העדיפו את עדשת Artisan על פני ניתוח LASIK בעיקר בשל איכות ראייה טובה יותר. העבודה השנייה פורסמה באותה שנה על ידי Malecaze וחב' ועסקה ב-25 מטופלים עם מיופי גבוהה באופן בינוני (החל מ-8.0 D ועד -12.00 D). גם כאן היתה חדות הראייה המתוקנת (BCVA) ואיכות הראייה הסובייקטיבית גבוהה יותר בקבוצת ה-Artisan לעומת קבוצת ה-LASIK. עבודה נוספת של Benedetti וחב' שפורסמה ב-J Refract Surg בשנת 2005 הדגימה את בטיחות ויעילות השימוש בעדשת Artisan ב-93 מטופלים עם מיופי גבוהה מאוד (עד -23.0 D) לאורך שנתיים של מעקב עם יציבות בחדות הראייה בתום תקופת המעקב.

גם בארץ מקובל השימוש בעדשות Artisan לתיקון מיופי גבוהה. Lifshitz וחב' תיארו בעיתון International Ophthalmology בשנת 2004 קבוצה של 31 מטופלים עם מיופי גבוהה (עד -19.0 D) עם תוצאות מצוינות של חדות ראייה ויציבות בחדות הראייה. ביוני 2007 פורסמו בעיתון Ophthalmology תוצאות המעקב ב-89 מטופלים שעברו השתלת Artisan לתיקון מיופי. ה-spherical equivalent (SE) הממוצע היה $D0.7 \pm 1.0$. 70 אחוז מהמטופלים היו בטווח של $D \pm 1.0$ מהרפרקציה שאליה תוכננה ומעל 93 אחוז השיגו BCVA של 6/12 ויותר.

עדשה המקובצת בקשתית. לפיכך, הסוג השלישי של Phakic IOLs, דהיינו העדשות המקובצות בקשתית, מהווה את האופציה הטיפולית המועדפת על מנתחים רבים במקרי הפרעות רפרקציה גבוהות, ועליהן נרחיב בסקירה זו.

Artisan: Iris-fixated Phakic IOL

העדשה הנפוצה ביותר בשימוש מקבוצת העדשות המקובצות בקשתית היא עדשת Artisan מתוצרת חברת Ophtec BV, Groningen, The Netherlands. עדשת Artisan תוכננה על ידי Jan Worst לתיקון אפאקיה עוד ב-1978, אולם בשנת 1986 הוצג המודל הראשון שלה כעדשה פאקית לתיקון הפרעות רפרקציה. העדשה היתה ידועה בשמה הקודם - Worst Fechner Claw lens. לעדשה זו שני Haptics דמויי צבת (תמונות 1 א', 1 ב') אשר מיועדים לתפוס ביניהם רקמות קשתית וכן להתקבץ במקומם. בצורה זו, ה-Optic נמצא קדמית לאישון (תמונה 2).

תמונה 1א'. עדשת Artisan model 204 לתיקון מיופי, עם optic של 6 מ"מ



תמונה 1ב'. עדשת Artisan model 203 לתיקון היפראופיה ומיופי גבוהה, עם optic של 5 מ"מ



תמונה 2. המנח של עדשת Artisan על פני הקשתית



עדשות הנתמכות בזווית, כגון עדשת Baioff או עדשת Nuvita, עלולות לגרום למק למבנה הזווית ולכן לגלאוקומה. נוסף על כך, הן עלולות לגרום לאיבוד צורתן העגולה של האישון והפיכתן לאובלי. העדשות המושתלות בלשכה האחורית, עדשת STAAR Visian ICL, עלולות לגרום להופעת קטרקט וזאת בשל החשש מפי מגע עם העדשה הקריסטלינית, ובנוסף לפיזור פיגמנט וגלאוקומה

תוצאות של עשר שנים שתואר לעיל במיופיה, נצפה כי אובדן תאי האנדותרל הממוצע לאחר השתלת עדשת Artisan היה עשרה אחוזים לערך. עם הערכה כי אובדן כזה אינו נחשב כמשמעותי וייתכן שיקרה אף ללא התערבות ניתוחית. תוצאות דומות של אובדן עשרה אחוזים תאי אנדותרל תוארו גם על ידי Benedetti וחב' בעיתון J Refract Surg בחודש מאי השנה במעקב של חמש שנים על 49 עיניים.

גם בעבודתו של Guell שתוארה לעיל במקרי אפאקיה נצפה אובדן של 11 אחוז מתאי האנדותרל לאחר שלוש שנים. ראוי לציין כי ברוב העבודות נמצא כי אובדן תאי האנדותרל מתרחש בעיקר בשנה-שנתיים הראשונות, שלאחריהן מספר תאי האנדותרל מתייצב. כדי להקטין את הסיכוי לסיבוב זה מנחה חברת Optec, יצרנית העדשה, לא להשתיל את העדשה בעיניים עם פחות מ-2,000 תאים/מ"מ, או בעומק לשכה קדמית קטן מ-2.6 מ"מ.

סיבוב כגון דה-סטנציה של העדשה, המצריכה את החלפתה, תואר אך הוא נדיר. שינוי נוסף שתואר לאחר השתלת העדשה הוא הגבלה בהתרחבות האישון בציר האופקי (בכל תנאי התאורה). זאת, ככל הנראה בשל הגבלה מכאנית של הקשתית בציר זה. גם הופעת Glare אחרי הניתוח תוארה בחלק קטן מהמטופלים. מעניין לציין כי במקרים שבהם בוצעה אירידקטומיה גדולה מדי או לא מספיק פריפריית, לעתים תיתכנה תלונות של Glare רק בשל כניסת האור דרך הפתח בקשתית.

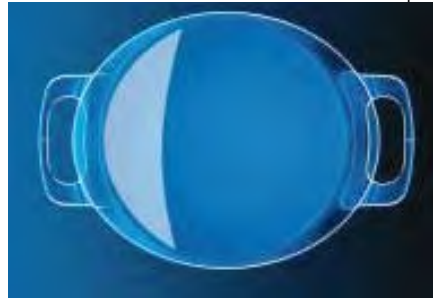
פרט לסיבוכים המיוחדים לניתוח זה, יש סיבוכים אפשריים בכל ניתוח תוך עיני עד כדי אנדופתלמיטיס, שתוארה גם היא לאחר ניתוח זה.

עדשת Artflex

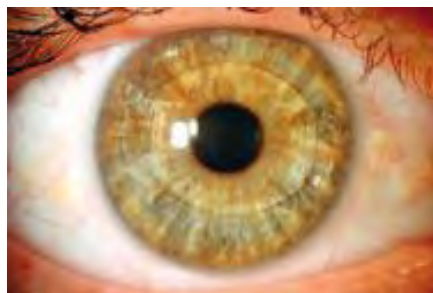
Artflex: Foldable Iris-fixed Phakic IOL. עדשת Artflex (תמונה 3) היא הדגם החדש ביותר של עדשות תוך עיניות פאקיות. עדשה זו היא פיתוח מתקדם יותר של העדשה הקודמת מסוג Artisan. בעוד שעדשת Artisan היא עדשה קשיחה שחייבה

ביצוע חתך יחסית גדול של 6 מ"מ ותפירת הקרנית, הרי שעדשת Artflex היא גמישה ומתקפלת, ומאפשרת את הכנסתה לעין דרך חתך קטן של 3.2 מ"מ, שאינו מצריך את תפירת הקרנית. גם עדשה זו מקובעת לקשתית באמצעות שתי "צבתות" (תמונה 4).

תמונה 3. עדשת Artflex לתיקון מיופיה עם opt



תמונה 4. המנח של עדשת Artflex על פני הקשתית



האינדיקציות להשתלת עדשת Artflex דומות לאלו של עדשת Artisan וכוללות גיל מעל 18 שנה, קוצר ראייה בטווח של מיוס 2 ועד מיוס 15 אשר שמר על יציבות (שינוי של פחות מ-1D) במשך תקופה של 12 חודשים לפחות, העדר מחלות עיניות ומצב כללי סיסטמי טוב (טווח כוח העדשות הקיימות בשלב זה הוא בין 2.00- לבין 14.50-). התוויות הנגד כלולות, בין היתר, ספירת תאי אנדותרל מתחת ל-2,000 תאים/מ"מ, עומק לשכה קדמית קטן מ-3.2 מ"מ (בניגוד לעדשת Artisan שבה הערך הוא 2.6 מ"מ), צילינדר הגדול ממיוס 2, קוטר אישון בחשכה הגדול מ-7 מ"מ, והימצאות פתולוגיות עיניות אחרות. נכון להיום, מיועדת עדשה זו לתיקון מיופיה בלבד.

מחקרים קליניים

מטבע הדברים, כיוון שעדשה זו היא חדשה יחסית, אין עדיין במצא מספר גבוה של מחקרים כמו בעדשת Artisan. Tehran וחב' פרסמו בעיתון Ophthalmology בשנת 2005 מעקב קצר טווח של שישה חודשים על 41 מטופלים עם מיופיה גבוהה-בינונית (ממוצע -8D) ואסטיגמטיס קל. בתום תקופת המעקב, יותר מ-80 אחוז השיגו חדות ראייה לא מתוקנת (UCVA) של 7.5/6 ויותר. מעל 90 אחוז השיגו

spherical equivalent בטווח של $\pm 0.5D$ מהרפרקציה המתוכננת. נצפה אובדן תאי אנדותרל של שני אחוזים בתום התקופה.

Coulet וחב' פרסמו השנה (2007) בעיתון JFr Ophthalmol תוצאות מעקב של שנתיים במטופלים שבהם הושתלה עדשת Artflex לתיקון מיופיה גבוהה במידה בינונית (החל מ-8.0D ועד 12.00D). כמעט 70 אחוז מהמטופלים השיגו חדות הראייה לא מתוקנת (UCVA) של 12/6 ויותר ומעל 30 אחוז השיגו UCVA של 7.5/6 ויותר.

מעניין לציין את עבודתם של Coulet וחב' שפורסמה בשנת 2006 בעיתון Am J Ophthalmol והשוותה במחקר פרוספקטיבי ואקראי בין השתלת עדשת Artisan בעין אחת ועדשת Artflex בעין השנייה לתיקון מיופיה גבוהה (החל מ-6.0D ועד 14.00D). סך הכל הושגו 31 זוגות עיניים. בתום מעקב של שנה, 77 אחוז מהמטופלים בקבוצת מושתלי עדשת Artflex השיגו חדות ראייה לא מתוקנת של 12/6 ויותר, וזאת לעומת 52 אחוז מהמטופלים בקבוצת מושתלי עדשת Artisan. הבדל זה נמצא כבעל מובהקות סטטיסטית ($p=0.033$). לא נמצאו הבדלים בין הקבוצות בשיעור אובדן תאי האנדותרל או בפרמטרים אחרים.

לסיכום, הפרעות ברפרקציה הן מההפרעות השכיחות ברפואת העיניים, והניתוחים לתיקון הפרעות אלו הם מהפרוצדורות הנפוצות ביותר בעולם הרפואה בכלל. על אף שהשיטות מבוססות לייזר Excimer הן הנפוצות ביותר נכון להיום, הרי שבמקרים רבים כאשר מדובר בתיקון הפרעות רפרקציה קיצוניות כגון מיופיה גבוהה, היפראופיה גבוהה ואסטיגמטיס גבוה, ובעיקר בשילוב עם קרנית דקה, ניתוחים מבוססי לייזר Excimer אינם מומלצים. השתלות עדשות תוך עיניות, ובמיוחד עדשות Iris-fixed, מהווה חלופה טובה במקרים אלה. מחקרים רבים מראים כי השימוש בעדשות אלו עדיף על ניתוח לייזר בתיקון מיופיה בינונית וגבוהה וכן מראה תוצאות מצוינות בתיקון היפראופיה, אסטיגמטיס ואפאקיה.

מדובר בניתוח הפך במידת הצורך, עם יתרון נוסף בעל משמעות רבה והוא הקלות בחישובי IOL להשתלה בביצוע ניתוח הסרת יחד בעתיד, יתרון שפותר בעיה קשה אשר בה נתקל כל מטופל שעבר ניתוח מבוסס לייזר Excimer. עדשות Artisan, ולאחרונה גם עדשות Artflex, נותנות את האפשרות לביצוע ניתוחים עם תוצאות מצוינות מבחינת חדות הראייה הלא מתוקנת (UCVA), תוצאות אשר ניתן לתכנן ולחזותן מראש בדיוק רב (Predictability), עם יציבות בחדות הראייה לאורך זמן ועם שיעור סיבוכים נמוך.

(רשימת ספרות מלאה נמצאת אצל המחברים)

פח' טובה ליפשיץ, מנהלת מחלקת עיניים, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה. ד"ר אסף קרץ, מחלקת עיניים, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה

גלאוקומה מולדת

פרופ' ארנה גייר

גלאוקומה מולדת (Congenital Glaucoma) היא אחת הסיבות העיקריות לעיוורון בילדים. המחלה נובעת מהפרעה בהתפתחות של זווית הניקוז בעין, שגורמת ללחץ גבוה בעין. הלחץ הגבוה גורם להתעכרות הקרנית ולהרס עצב הראייה שפוגעים בראייה. גלאוקומה מולדת אינה מלווה בפגמים מולדים אחרים בעין או בגוף שיכולים לגרום לגלאוקומה.

סיווג המחלה

הגלאוקומה המולדת מתבטאת בחומרה שונה ממחלה קלה אשר ניתנת לטיפול, עד למחלה קשה הגורמת לעיוורון מוחלט. חומרת המחלה קשורה לגיל שבו היא מופיעה ולכן כיום נהוג לסווג את הגלאוקומה המולדת על פי הגיל שהמחלה מתגלית. גלאוקומה ביילודים (newborn) היא זו המופיעה עם הלידה, גלאוקומה בתינוקות (infantile glaucoma) המופיעה מגיל חודשיים עד גיל שנתיים וגלאוקומה בצעירים (juvenile glaucoma) המופיעה מעל גיל שנתיים.

אפידמיולוגיה

שכיחות הגלאוקומה המולדת שונה בקרב אוכלוסיות שונות. בממוצע שכיחות המחלה היא 1:10,000 לידות. השכיחות עולה באוכלוסיות עם ריבוי נישואי קרובים. כך בערב הסעודית השכיחות היא 1:2,500 לידות ובחמישים צוענים 1:1,250 לידות. רוב המקרים הם דו עיניים, כ-80 אחוז מופיעים בשנה הראשונה לחיים, 25 אחוז מאובחנים עם הלידה ו-60 אחוז מאובחנים בששת החודשים הראשונים לחיים.

גנטיקה

רוב מקרי הגלאוקומה המולדת הם ספורדים. בין עשרה אחוזים ל-40 אחוז מהמקרים הם משפחתיים. ברוב המשפחות התורשה היא אוטוזומלית רצסיבית עם ביטוי קליני שונה. עד היום נמצאו כשמונה לוקוסים (אזורים בגנום העשויים להכיל גן חשוד) ומתוכם בכשלושה גנים נמצאו מוטציות הגורמות להופעת המחלה. הגן הנסרק ביותר הוא ה-CYP11B1, אשר נמצא בתוך הלוקוס GLC3A שבצטוכרום 18P450. בגן זה נמצאו מספר רב של מוטציות שונות הגורמות למחלה. החלבוניים בצטוכרום זה הם מונואוקסיגנאזות בעלי

תפקיד ראשוני בשפעול מטבוליזם של מולקולות זרות הנמצאות במחזור הדם כגון תרופות, וכנראה שחלק מהחלבונים הללו קשורים להתפתחות תקינה של העין. שני הגנים האחרים, אשר בהם נמצאו מספר קטן של חולים עם מוטציות הן הגנים MYOC ו-OPTN.

פתוגנה

גלאוקומה מולדת נובעת מהפרעה בהתפתחות הטרכולום או חוסר בשלות שלו. השינויים ההיסטופתולוגיים האופייניים בגלאוקומה המולדת כוללים אינסרציה גבוהה של הקשתית על פני הטרכולום המונעת חשיפה של הטרכולום ללשכה הקדמית, עיבוי של סיבי הטרכולום, דילול במספר הקוואלות באנדוול של תעלת שלם (Schlemm's canal) המצביע על זרימה מופחתת בתעלה והעדר מוחלט של התעלה הנובע מכגום חמור יותר בהתפתחות העין.

תסמינים

הסימנים הקליניים של גלאוקומה מולדת תלויים בגיל הופעת המחלה וחומרתה. לחלק מהילדים אין תסמינים ואחרים סובלים מסנוור וממצמוץ חזק. ביילודים הסימן הבולט הוא עכירות ממושטת של הקרנית אשר ניכרת מיד על ידי ההורים. בתינוקות המחלה מתבטאת בתסמינים של דמעת, סנוור ומצמוץ עז שהם משניים לבעיות בקרנית. לעתים הדמעת מפורשת כחסימה בדרכי הדמעות או דלקת לחמיתית, טעות שמביאה לאיחור באבחנה. בתינוקות אלה אפשר לראות עכירת ממושטת קלה בקרנית הנגרמת מבצקת שלה, או עכירות ממוקמות הנובעים מקרעים בממברת דשמוט הנקראים Haab's stria. סימנים נוספים הם קרנית גדולה ועין גדולה (buphthalmous) המופיעים כצמד. סימנים אלה נובעים מהלחץ הגבוה בעין המותח את רקמות העין הגמישות של התינוק.

גדילת העין יכולה להימשך עד גיל שלוש. בילדים גדולים המחלה מתגלית מאוחר כשההורים שמים לב להפרעות בראייה שנובעות מקוצר ראייה פרוגרסיבי ואסטיגמטיזם אשר נגרמים מהתארכות העין.

גלאוקומה מולדת היא אחת הסיבות העיקריות לעיוורון בילדים. חומרת המחלה קשורה לגיל שבו היא מופיעה וגילוי מאוחר שלה גורם לכגיעה קשה בראייה. ניתוחי גלאוקומה שיפרו מאוד את הסיכוי לשימור הראייה בחולים אלה, אך הטיפול הוא קשה ותובעני, ותינוקות הסובלים מגלאוקומה מולדת זקוקים לטיפול ולמעקב כל חייהם



גלאוקומה מולדת בעין שמאל. העין גדולה והקרנית עכורה כתוצאה מהלחץ הגבוה בעין

לחלק מהילדים אין תסמינים ואחרים סובלים מסנוור ומצמצום חזק. ביילודים הסימן הבולט הוא עכירות מפושטת של הקרנית אשר ניכרת מיד על ידי ההורים. בתינוקות המחלה מתבטאת בתסמינים של דמעת, סנוור ומצמצום עז שהם משניים לבעיות בקרנית. לעתים הדמעת מפורשת כחסימה בדרכי הדמעות או דלקת לחמיתית, טעות שמביאה לאיחור באבחנה

בדיקה קלינית

בדיקות עיניים במרפאה לרוב מספיקה כדי לאשר או לשלול אבחנה של גלאוקומה. בדיקה בהדרגה חייבת להיערך לפני כל ניתוח מתוכנן. האבחנה וההחלטה על הטיפול של גלאוקומה מולדת נקבעים על ידי כל המומחים הבאים:

שקיפות ועדל הקרנית – ביילודים, הקרנית היא בצורתית ועכורה בדרך כלל. בתינוקות וביילדים גדולים יותר הקרנית יכולה להיות שקופה או עם עכירות ממוקמות הנובעות מקרעים ברקמת דשמנט (Descemet's membrane). קרעים אלה הם אופייניים ונבדלים מהקרעים הנובעים מחבלה בלידה שגורמת לקרעים אנכיים. ביילודים, בעיקר הקשתית היא היפופלסטית והאישון מורחב, דרכ בולטת רקמת הפגמנט אפיתל של הקשתית (Ectropion uvea) והלשכה הקדמית עמוקה מאוד.

לחץ תוך עיני – מדידת הלחץ היא החלק הקשה ביותר בבדיקה. מדידה אמينة ניתן להשיג בילד ישן ובאלחוש העין בטיפות. מדידת הלחץ אינה אמينة בילד בוכה ובהדרגה כללית, מאחר שחומרי ההרדמה מורידים את הלחץ. בדיקת לחץ במכשיר גולדמן היא אמينة ביילדים גדולים. ביילדים קטנים המכשיר הטוב והאמין ביותר הוא טונומטר ע"ש פרקינס (Perkins tonometer). מכשיר זה הוא ידני ודומה למכשיר הגולדמן שנמצא בשימוש רחב על ידי רופאי העיניים ומאפשר למדוד את הלחץ בילד ששוכב בזרועות האם. מכשיר ידני נוסף הוא ה-tonopen, אולם הוא פחות מדויק. טונומטר Schiotz יעיל בתינוק שמתנגד לבדיקה ונותן הערכה גסה בלבד של הלחץ בגלל הבצקת בקרנית וגמישות הסקלרה (Scleral rigidity).

עיוטסקופיה (בדיקת זווית העין) – הבדיקה נעשית באמצעות עדשת מגע ע"ש Koepe ואפשרית רק כאשר הקרנית שקופה. הבדיקה נעשית בשיטה כאשר פנס צדדי מאיר את הזווית שנראית דרך משקפת מגדלת שהבודק מרכיב. הממצאים בזווית כוללים אינסרציה קדמית של הקשתית הפריפרית על פני הטרכולום, שמסתירה אותו, והעדר ה-iris processes.

עצב הראייה – בבדיקות קרקעית העין רואים שקעורית בדיסקה, שבילדים מופיעה במהירות כשהלחץ גבוה וקטנה כשהלחץ חוזר לנורמה. בעיניים עם קרנית עכורה אין אפשרות לראות את עצב הראייה.

אורך העין – אורך העין נמדד במכשיר אולטראסאונד. הלחץ הגבוה בעין גורם לגדילת העין ומהווה ביטוי לחומרת

המחלה ולמידת איוון הלחץ. מדד זה אמין יותר מבדיקת הלחץ התוך עיני. כך גדילת אורך העין מבדיקה לבדיקה מצביעה על לחץ תוך עיני גבוה ובלתי מאוזן גם בעיניים שהלחץ התוך עיני שנמדד בהדרגה נמצא תקין.

בדיקת אולטראסאונד של גלגל העין – בדיקה זו מאפשרת הערכה של החלקים האחוריים של העין כאשר הקרנית עכורה ולא ניתן לראות את הקרקעית.

טיפול תרופתי

הטיפול בגלאוקומה מולדת הוא קשה ותובעני. תינוקות הסובלים מגלאוקומה מולדת זקוקים לניתוח מיד עם גילוי המחלה. מטרת הניתוח היא להוריד את הלחץ בעין כדי למנוע נזק לעצב הראייה ולשאר רקמות העין. הירידה בלחץ המושגת בניתוח לא תמיד נמשכת לכל החיים ולכן החולים זקוקים למעקב במשך כל החיים.

תרופות להורדת הלחץ אינן יעילות בגלאוקומה מולדת. הטיפול התרופתי ניתן עד לניתוח או כשהניתוח נדחה מאחר שהילד אינו מתאים לניתוח או שאינו מסוגל לעמוד בהרדמה, אך בעיקר כשהניתוח נכשל או במקרים המאוזנים חלקית על ידי הניתוח. יעילות ותופעות הלוואי של התרופות שונות ביילדים מאשר במבוגרים, שלא מסוגלים לדווח עליהן.

מעכבי הקרבניק אנאידראז – דיאמוקס: תרופה זו נמצאת בשימוש השכיח ביותר ביילדים עם גלאוקומה מולדת. המינון הוא 10-15 מ"ג/ק"ג ליום. התרופה ניתנת כסיריפ המוסק מאבקו של התרופה. תופעות הלוואי העיקרית של הדיאמוקס ביילדים היא חמצת מטבולית שגורמת לתופעות כמו ירידה בתיאבון ועייפות יתר. ניתן להפחית תופעות אלו על ידי הורדת מינון התרופה. טיפות העיניים של מעכבי הקרבניק אנאידראז גורמות לפחות תופעות לזואי מאשר הכדורים, אבל הן גם פחות יעילות מהכדורים.

חוסמי בטא-טימולול – טיפות אלו מורידה ביעילות את הלחץ אבל גורמות לתופעות לזואי כגון קוצר נשימה וחופק נמוך. לק יש להשתדל להימנע מלמת טימולול. מחקרים הראו שריכוז הטימולול בדם ביילודים המטופלים בטיפות טימולול במינון של 0.25% הוא בערך פי 100 (34 ננו/מ"ל) מזה שבמבוגרים המטופלים בטימולול בריכוז של 0.5%. לק, בתינוקות מומלץ לתת טימולול במינון נמוך (0.25%) ובתדירות של פעם ביום. טיפות עם שילוב תרופתי של מעכבי הקרבניק אנאידראז עם חוסמי בטא (קחופט) נמצאו יעילות.

אנטיסטים אלפא סלקטיבים – ברימונידין (אלפאגן):

התרופה עוברת את ה-blood brain barrier וגורמת לתופעות לזואי כמו חופק איטי, ירידת ל"ד ודום נשימה (apnea). מחקר שבדק את בטיחות הברימונידין ביילדים מגיל שנתיים עד 16 שנה מצא שהתרופה גורמת לעייפות יתר ומידת הירידה בלחץ היתה כשבעה אחוזים, שהיא נחותה מזו במבוגרים. לכן, יש להימנע מלמת את התרופה ליילודים ולתינוקות.

אנאליס של פוסטגלנדין – לטנופרסט(קסלטן), טרופרסט (טרסטן), בימטופרסט (לומיגן): תרופות אלו מורידות את הלחץ ביעילות במבוגרים. אין דיווחים על יעילות התרופה בתינוקות וכן התרופה לא נמצאה יעילה בהורדת הלחץ ביילדים סביב גיל חמש.

מסחי אישון – פילוקרפיין: אינם יעילים בגלאוקומה מולדת.

טיפול ניתוחי

ניתוחי זווית: גוניטומיה – גוניטומיה הוא ניתוח הבחירה בעיניים עם גלאוקומה מולדת כאשר הקרנית היא מספיק שקופה כדי לראות את הזווית.

אופן הניתוח: בניתוח מונחת העדשה על פני העין, דרכה רואים את הזווית. הסכין מוחדרת דרך הקרנית לעין ומכוונת לזווית ואז מבוצע חתך היקפי בזווית ולבסוף מוציאים את הסכין מהעין. לניתוח כמעט ואין סיבוכים. דיומם לאחר הניתוח הוא ממצא שכיח וחולף בתוך מספר ימים. לעתים הדיומם הוא רב ואז יש צורך לנקות אותו מהעין בניתוח. בדיקות הזווית (גוניטוסקופיה) טרם הניתוח להערכת מצבה הכרחית כדי לחזות מראש את הצלחת הניתוח. אם רואים הפרעה בהתפתחות הזווית הכוללת אינסרציה קדמית של הקשתית והפרעה קשה בהתפתחות הטרכולום, אזי הצלחת הגוניטומיה תהיה קלושה.

תוצאות הניתוח מבחינת איוון הלחץ די טובות ומדווח על הצלחה כללית של כ-80 אחוז. ההצלחה היא קטנה יותר בעיניים שהגלאוקומה התגלתה עד גיל חודשיים ונובעת מפגיעה קשה בהתפתחות הזווית בהן. באחת הסדרות הגדולות שדיווחה על 335 עיניים שעברו גוניטומיה הגלאוקומה אוחזה בניתוח אחד ב-71 אחוז מהעיניים ובניתוח אחד או שני ניתוחים ב-94 אחוז מהעיניים. הישנות לחץ לאחר ניתוח מוצלח קורית ב-35 אחוז מהמקרים בגלאוקומה שהופיעה עם הלידה וב-16 אחוז ביילדים שהגלאוקומה התגלתה לפני גיל שישה חודשים. מבחינת התפקוד הראייתי, כ-50 אחוז השיגו ראייה של 15/6 או יותר וכן נמצאה שיחות גבוהה של

אנאיזומטרופיה ופזילה.

שיטה ניתוחית חדשה היא גוניוטומיה בעזרת אנדוסקופ. בנייתו זה האים את הזווית דרך האנדוסקופ ואין צורך בעדשת המגע כדי לראות את הזווית. לכן, בשיטה זו אפשר לבצע גוניוטומיה גם כשהקרנית עכורה, שאינה אפשרית בגוניוטומיה רגילה.

טרבקולוטומיה – הטרבקולוטומיה היא אלטרטיבה ניתוחית לגוניוטומיה וניתוח הבחירה כשהקרנית עכורה ואי אפשר לראות את הזווית.

אופן הניתוח: הרמת הלחמית, יצירת מתלה סקלרלי עם בסיס ללימבוס, ביצוע חתך רדיאלי בסקלה שמתחת למתלה עד לגיליו תעלת שלם, ההחדרת הטרבקולוטום לתעלה וסיבוב כלפי הלשכה ולתוך העין לכוניחית הדופן הפנימי של התעלה כדי לאפשר מעבר ישיר של הנוזל מהלשכה לתעלה. לאחר הסרת הטרבקולוטום, המתלה הסקלרלי והלחמית נתפרים למקומם.

תוצאות הניתוח מבחינת איון הלחץ והסיבוכים דומות לאלו של הגוניוטומיה. אחת הסדרות דיווחה על הצלחה של 92 אחוז בחמש שנים ו-82 אחוז בעשר שנים לאחר ניתוח טרבקולוטומיה בודד או ניתוחים חוזרים. בסדרה אחרת ההצלחה היתה 87 אחוז לאחר מעקב של ארבע שנים.

כאשר ניתוחי הזווית נכשלים עומדות לפני המנתח מספר אפשרויות הכוללות ניתוח סינוני עם או ללא תחפות ונגזרות הצטלקות, השתלת נקזים או דיכוי ייצור נוזל העין בלייזר.

טרבקולאקטומיה – בנייתו הטרבקולאקטומיה יוצרים פתח ניקוז חדש לנוזל העין, המייע שקיים כיום לגבי טרבקולאקטומיה בילדים עם גלאוקומה מולדת מבוסס על פרסומים רטרוספקטיביים של סדרות מקרים. עבודות אלו מצביעות על ההצלחה נמוכה של הטרבקולאקטומיה בילדים לעומת מבוגרים והיא נעה בין 35 אחוז ל-50 אחוז בתום שנה של מעקב. הסיבות לכשלון ניתוח זה בילדים הן עובי רקמת הטנון והריפוי המואץ של הפצע הניתוחי, הגורמים להצטלקות פתח הניקוז. שימוש בתחפות נוגדות הצטלקות כמו המיטומיציין שיפר את הצלחת הטרבקולאקטומיה בילדים לשיעור שבין 48 אחוז ל-95 אחוז שהיה תלוי בהגדרת ההצלחה, משך המעקב, גיל החולים וסוג הגלאוקומה. אולם, השימוש בתחפות אלו גרם לריבוי מקרים של זיהום הפצע הניתוחי שנע בין שבעה אחוזים ל-17 אחוז בתקופת מעקב של עד שלוש שנים ונגרם מהידקקות כר הסינון המופיעה כ-18 חודשים לאחר הניתוח ב-67 ל-30 מהמקרים.

אחת הסדרות הגדולות, שפורסמה על ידי רודריגס וחבריו (Rodrigues et al, 2004) על 91 ילדים עם גלאוקומה מולדת שעברו טרבקולאקטומיה עם או בלי מיטומיציין, מצאה כי השימוש במיטומיציין לא שיפר את הצלחת הניתוח אך גרם לריבוי זיהומים תוך עיניים. סדרה קטנה יותר (17 חולים), שפורסמה על ידי פרידמן וחב' (Freedman et al, 1999), מצאה כי טרבקולאקטומיה עם מיטומיציין מצליחה יותר בילדים מעל גיל שנה: 30 אחוז הצלחה בניתוקות עד גיל שנה לעומת 73 אחוז

הצלחה בילדים גדולים יותר. המסקנות מעבודות אלה הן: א. טרבקולאקטומיה בילדים עד גיל שנה מצליחה פחות מאשר בילדים גדולים יותר. ב. שימוש במיטומיציין אינו משפר את הצלחת הניתוח. ג. שימוש במיטומיציין מעלה את הסיכוי לזיהום בעין. בהתחשב בתוחלת החיים הארוכה של הילדים, שיעור סיכון זה ילך ויגדל.

השתלת נקזים (Glaucoma Drainage Devices) – הנקזים עשויים מצינורית המחוברת ללשכה הקדמית ומחוברת למאגר (שנקרא צלחת) היושב מתחת לרקמת הטנון מאחורי העין. נוזל הלשכה מתנקז דרך הצינורית אל החלל שבין המאגר והטנון ויוצר כר סינון אחורי הרחוק מהלימבוס. הנקזים הנפוצים בשימוש הם ה-Molteno, ה-Baerveldt Glaucoma implant, וה-Ahmed Glaucoma Valve. לשניים האחרונים יש שסתום המווסת את הניקוז ואמור למנוע תת לחץ בעין, שהוא אחד מסיבוכי הניתוח. בגלל כר הסינון האחורי שהנקזים יוצרים, הצלחת הניתוח אינה תלויה בלחמית סביב הלימבוס, שנותנה מצולקת מניתוחי הזווית הקדומים, וגם מפחיתה את הסיכוי לזיהום של, ולכן לנקזים יש יתרון תיאורטי על הטרבקולאקטומיה בילדים עם גלאוקומה מולדת אשר ניתוחי הזווית בהם נכשלו.

עבודות שהשוו טרבקולאקטומיה עם מיטומיציין להשתלת נקז בגלאוקומה מולדת לא נתנו תשובה חד משמעית איה מהניתוחים עדיף. סדרה אחת (Beck et al, 2003) עם מעקב של שש שנים מצאה הצלחה רבה יותר של הנקזים (53 אחוז) לעומת הטרבקולאקטומיה (19 אחוז), אך עבודה אחרת (American eye care project study, 2003) הראתה שלאחר תקופת מעקב של 18 חודשים, לשיני הניתוחים היתה הצלחה דומה (88 אחוז לנקזים ו-86 אחוז לטרבקולאקטומיה). הסדרות האחרות הדנות בהשתלת נקזים בילדים כוללות מגוון של גלאוקומות ואין ייחודיות לגלאוקומה מולדת ולכן קשה להסיק מהן מסקנות ברורות על הצלחת ניתוחים אלו במחלה זו. כל העבודות מציעות שההצלחה של ניתוח הנקז יורדת עם הזמן. כך ההצלחה בשנה הראשונה נעה סביב 80 אחוז, אחרי שנתיים ההצלחה היא 60 אחוז ו-60 אחוז אחרי ארבע שנים. שימוש במיטומיציין לא שיפר את הצלחת הניתוח. אין עדיפות לסוג מסוים של נקז.

סיבוכי הניתוח: הסיכון המיידי של הניתוח הוא תת לחץ הנובע מניקוז יתר ודורש התערבות מיידיית הכוללת סגירת הצינורית והזרקת חומר ויסקואלסטי (Healon) ללשכה הקדמית. כדי למנוע סיכון זה ניתן לקשור את הצינורית בזמן הניתוח עם חוט נסבך אשר נפתח כעבור חודש ומעבד את הניקוז עד ליצירת כר סינון. הסיבוכים המאחרים קשורים לצינורית וכוללים מגע של הצינורית בקרנית וחשיפה של הצינורית. מגע של הצינורית בקרנית נובע משינוי הגיאומטריה של העין לאחר הניתוח, המתאפשר בגלל גמישות רקמות העין של התינוק. סיכון זה דורש התערבות ניתוחית למיקום מחדש של הצינורית. חשיפה של הצינורית עלולה לגרום לזיהום תוך עיני ומחייבת ניתוח לכיסוי הצינורית.

דיכוי ייצור נוזל העין בלייזר - ציקלופוטוקואוגלציה

ציקלופוטוקואוגלציה הוא טיפול לייזר שמבוצע על מנת להרס את רקמת גוף העטרה (Ciliary body) במטרה להקטין את יצירת נוזל העין. מכשיר הדיוד לייזר הוא הלייזר הנפוץ ביותר לציקלופוטוקואוגלציה. טיפול זה אינו פולשני כי קרן הלייזר מועברת לגוף העטרה דרך דופן העין (הסלרה). בעיניים עם גלאוקומה מולדת קיים עיוות אנטומי ומיקום רקמת גוף העטרה שונה מזה שבעין רגילה, ולכן קרן הדיוד לייזר, שמכוונת לגוף העטרה בצורה עיוורת דרך דופן העין, לא תמיד פוגעת במטרה הרצויה. הצלחת ציקלופוטוקואוגלציה בלייזר הדיוד בגלאוקומה מולדת היא 50 אחוז בשישה חודשים עם 70 אחוז של טיפולים חוזרים. אובדן ראייה נצפה ב-20 מהעיניים.

שיטה אחרת של ציקלופוטוקואוגלציה היא ציקלופוטוקואוגלציה באנדוסקופ. בשיטה זו קרן הלייזר מכוונת ישירות על רקמת גוף העטרה שנראית דרך האנדוסקופ. ציקלופוטוקואוגלציה באנדוסקופ היא פרוצדורה ניתוחית ולכן היא מלווה בסיבוכים שהשכיח מביניהם הוא הפרדות רשתית.

הציקלופוטוקואוגלציה אינה אופציה טיפולית טובה לאחר שניתוחי הזווית נכשלו כי אם היא נכשלת, הברירות הניתוחיות האחרות אינן מצליחות. ציקלופוטוקואוגלציה גורמת לדלקת בעין, ששומתת את פתח הניקוז בטרבקולאקטומיה. השתלת נקז בעין שעברה ציקלופוטוקואוגלציה גורמת לסיכון הקשה של תת לחץ בגלל היצירה המוחתת של נוזל העין, שאינה מספיקה לייצב את העין כשקיים ניקוז יתר דרך הנקז. לציקלוקואוגלציה סיבוכים רבים שכוללים תת לחץ, היפרדות רשתית, אובדן ראייה והצטמקות העין (phtisis), מאחר שלא ניתן לתור את מספר הטיפולים הדרוש כדי לאזן את הלחץ. על כן, הציקלופוטוקואוגלציה היא ברירת מחדל אחרונה בטיפול בגלאוקומה מולדת.

לסיכום, גלאוקומה מולדת היא אחת הסיבות העיקריות לעיוורון בילדים. גילוי מאוחר של המחלה גורם לפגיעה קשה בראייה. ניתוחי גלאוקומה שיפרו מאוד את הסיכוי לשימור הראייה בחולים אלה. הטיפול במחלה הוא תובעני ודורש חפא עיניים שמתמחה בבדיקות ובניתוחים המיוחדים למחלה. הייריה בלחץ המושגת בניתוח לא תמיד נמשכת לכל החיים ואז יש צורך בניתוח חוזר. הלחץ הגבוה בעין בתקופה קריטית להתפתחות הראייה גורם להתפתחות עין עצלה. לכן, במהלך המעקב אחרי הניתוח לא מספיק לבדוק את הלחץ אלא צריך לטפל גם בעין העצלה על ידי משקפיים וסגירת של העין הטובה. הטיפול והמעקב אחרי הניתוח במשך כל החיים הכרחיים להשגת ראייה טובה ודורשים שיתוף פעולה של ההורים ובגיל מבוגר של החולים עצמם.

פרופ' ארנה גייר, מנהלת מחלקת עיניים, מרכז רפואי כרמל, חיפה

לייזר טרבקולופל כתוספת טיפולית

**ה-SLT מהווה תוספת משמעותית
לאפשרויות הטיפול המודרניות בגלאוקומה,
ועקב בטיחותו הרבה ויעילותו, יש מקום
לשקול טיפול ב-SLT גם כאופציה טיפולית
ראשונה במקרי גלאוקומה נבחרים**

פרופ' שלמה מלמד

נמוכה ביותר (בסביבות 1 מיליג'ול) ובזמן חשיפה אולטרא קצר של 3 ננו-שניות. פרמטרים אלה מאפשרים התמקדות במלנין של תאי הטרבקולום המשמשים כרומופורים, וכך תאים אלה בלבד מיורטים על ידי הלייזר.

יעילות ובטיחות ה-SLT

בעבודות של Alvarado מסן פרנסיסקו דווח לאחרונה שטיפול זה של ה-SLT בניסיון היה גורם להפרשה של Cytokines עם גיוס של מקרופגים, כאשר תאי האנדותרל של תעלת Schlemm נפתחים ומאפשרים זרימה טובה יותר של נוזל דרך המערכת וירידה בלחץ התוך עיני.

כתוצאה מכך, ה-SLT נחשב ללייזר "הומיאופתי" – הוא בעל מקדם בטיחות מקסימלי, אין היווצרות נקרוזיס קואגולטיבי ובגלל חוסר הצטלקות יש אפשרות למספר רב יותר של טיפולים בעין. עבודות קליניות

לבצע יותר משני טיפולים בעין.
3. האפקט של ירידת הלחץ התברר כזמני במספר רב של מקרים.

מנגנון הפעולה של ה-ALT מובן היום יותר, עקב עבודות שהראו שפעול של תהליכים ביולוגיים בעקבות הטיפול (ET AL 1989, 1990, Melamed). עלייה בפעילות הפאגוציטית של תאי הטרבקולום, דלקת ממוקמת עם גיוס מקרופגים לזירה וכן עלייה בפעילות אנזימטית של MMP – כל אלה חוברים יחד להגדלת זרימת הנוזלים דרך הטרבקולום וירידה בלחץ התוך עיני.

Latina השתמש במידע זה לפתח את ה-SLT – לייזר המטפל סלקטיבית אך ורק בתאים המכילים פיגמנט. הרעיון היה שאין צורך בגרימת נזק רב כל כך לטרבקולום כדי לקבל את האפקט הביולוגי הרצוי.

מדובר ב-Nd - Yaglaser - double frequency 532 ננומטר היורה פולסים באנרגיה

הטיפול בלייזר בגלאוקומה של הזווית הפתוחה מוכר לנו היטב עוד משנת 1978, כאשר WISE AND WITTER דיווחו על יעילות ארגון לייזר טרבקולופלסטי (ALT) במקרי גלאוקומה שלפני ניתוח טרבקולקטומיה.

המחקר הרב מרכזי GLT שבדק את יעילותו של ALT לעומת טיפול תרופתי הראה בבירור שגם כטיפול ראשוני בגלאוקומה, ה-ALT יעיל יותר מטיפול תרופתי, ולאחר תשע שנות מעקב העיניים שטופלו בלייזר הראו לחץ נמוך יותר ופחות נזק לעצב הראייה ושדה הראייה לעומת העיניים שטופלו תרופתית.

למרות יעילותו של ה-ALT, הטיפול כרוך במספר מגבלות:

1. ב-31 אחוז מהמקרים לפי ה-GLT, הלחץ עולה בשעות הראשונות לאחר הטיפול.
2. הטרבקולום נפגע על ידי הלייזר עם נזק קואגולטיבי המלווה בהצטלקות ולכן לא ניתן

סטי סלקטיבי (SLT) חדשנית לגלאוקומה

מעקב, ה-SLT והטיפול התרופתי הורידו את הלחץ ביעילות זהה. מחקרים נוספים התומכים בגישה של אפשרות הטיפול ב-SLT כטיפול ראשוני הם מחקריו של Mcgilraith (2006) שהראו, כמונו, ירידה של 30 אחוז בלחץ בעקבות SLT ומתן פרוסטגלנדין (Xalatan) בקבוצת הביקורת. מחקר נוסף הוא של Nagar ET AL (2005) שהראה הצלחה זהה של 80 אחוז בחולי גלאוקומה בשימוש ב-SLT לעומת טיפול ב-Latanop.

לסיכום, אם כן, ה-SLT מהווה תוספת משמעותית לאפשרויות הטיפול המודרניות בגלאוקומה. עקב בטיחותו הרבה ויעילותו, יש מקום לשקול טיפול ב-SLT גם כאופציה טיפולית ראשונה במקרי גלאוקומה נבחרים.

פרופ' שלמה מלמד, מנהל מרכז הגלאוקומה ע"ש סם רוטברג, מכון העיניים ע"ש גולדשלאגר, תל השומר, פרופ' מן המניין לרפואת עיניים, אוניברסיטת תל אביב

כי טיפול חוזר של SLT לאחר השלמת 360 מעלות בעבר מלווה בהורדת לחץ נוספות של 20 אחוז (!).

השימוש ב-SLT כטיפול ראשוני בחולי גלאוקומה

לאור העדויות הרבות המדווחות על יעילות רבה ובטיחות גבוהה, אנו פרסמנו את תוצאות המחקר שלנו על אודות השימוש ב-SLT כטיפול ראשוני בחולי גלאוקומה (Arch opht, Melamed, 2003). בעבודה זו עקבנו אחרי 45 חולים עם גלאוקומה בלתי מאוזנת שבהם בוצע טיפול ראשוני על ידי SLT. תוצאות המחקר הראו ירידה יפה בלחץ התוך עיני ב-30 אחוז לאחר 18 חודשי מעקב וללא סיבוכים מיוחדים. עבודתנו זו זכתה לפרסום רב ובעקבותיה הוחלט לבצע מחקר רב מרכזי בארה"ב וקנדה המשווה טיפול ראשוני ב-SLT לעומת טיפול תרופתי, בדומה ל-GLT. ב-IGS באתונה (2007), Katz וחבריו דיווחו לראשונה על תוצאות הביניים של מחקר חשוב זה. ה-SLT Med study הראה כי לאחר 18 חודשי

רבות על אודות יעילותו ובטיחותו של ה-SLT פורסמו בחמש השנים האחרונות. כל העבודות מצביעות על יעילות רבה בהורדת הלחץ בחולי גלאוקומה ומדגישות את בטיחותו הגדולה. Damji וחבריו דיווחו על ירידה של 6.5 מ"מ כספית לאחר שנתיים בחולי גלאוקומה קשים. תוצאות דומות של ירידת לחץ בין 20 אחוז ל-24 אחוז קודמים דווחו על ידי Larsson בשבדיה ו-Howe בבריטניה. Latina דיווח על ירידת לחץ של 17 אחוז בחולים עם טיפול מקסימלי שעברו כבר ALT שנוכשל.

גם בחולים עם זוויות צרות, כמו בסין ובמזרח אסיה, דווח שה-SLT יעיל לפחות כמו טיפול תרופתי לאחר חמש שנות מעקב. בכל העבודות, כמו, הודגשה בטיחותו של ה-SLT. עליות הלחץ לאחר הטיפול ירדו מ-31 אחוז ב-GLT ל-11-3 אחוז על פי עבודות שונות. עד עתה, לא נמצא ולו מקרה אחד של יצירת הידבקויות בזווית (PAS) לאחר SLT.

גם בנושא של טיפולים חוזרים של SLT, Nagar וחבריה מבריטניה דיווחו ב-IGS באתונה (2007)

למרות התקדמות המחקר והעמקת הידע הקליני הבסיסי והגנטי על המחלה, אחוזי התמותה של חולים הסובלים ממלנומה של הדמית והגופיף הסיליארי לא השתנו ב-50 השנים האחרונות: כ-50 אחוז מהם ימותו במעקב של עשר עד 15 שנים לאחר הטיפול. כיצד בכל זאת אפשר לפעול לגילוי מוקדם של נגעים פרה-סרטניים אלה?

ד"ר ויקטוריה [ויק] וישנבסקיה-דאי

גילוי מוקדם של נגעים חשודים וטיפול דפנסיבי מיידי הם הקונספטים הבסיסים, המוכרים והיעילים ביותר באונקולוגיה כללית. טיפול על פי קונספטים אלה, תוך הרחקה מוקדמת של נגעים חשודים, הביא בשנים האחרונות לשיפור ניכר בהישרדותם של חולים הסובלים מגידולי שד, מעי גס ומלנומה עורית. פעולות כגון קולונוסקופיה והסרה מוקדמת של פוליפים פרה-סרטניים במערכת העיכול או הרחקת נגעים חשודים בעור, מבוססות על קונספטים אלה. בקצה האופטלמולוגי של עולם האונקולוגיה, גילוי מוקדם וטיפול מיידי ללא מעקב להוכחת גדילה, הביאו, על פי אותם קונספטים, לשיפור משמעותי בפרוגנוזה של חולים עם רטינובלסטומה, רבדומיוסקרומה ואפילו חולים עם קרצינומה סבצאית (Sebaceous cell carcinoma) של העפעפיים. גם לחולים עם מלנומה של הקשתית פרוגנוזה טובה: רק עשרה אחוזים מהם יפתחו מטסטוזות במעקב של 20 שנה. נראה שגורל שונה צפוי לחולים עם מלנומה שמקורה בגופיף הסיליארי (Ciliary Body) או בדמית (Choroid). לחולים אלה פרוגנוזה גרועה. כ-50 אחוז מהם ימותו במעקב של עשר עד 15 שנים לאחר הטיפול. במחקר ה-COMS-28, במעקב של חמש שנים, שיעור התמותה מסיבה כלשהי (All cause) היה 19 אחוז; במעקב של עשר שנים שיעור התמותה עלה ל-35 אחוז; וב-15 שנות מעקב ל-43 אחוזי תמותה. שיעורי התמותה ב-15 שנות מעקב לא הושפעו מבחירת הטיפול לו

זכו החולים, ועמדו על 43 אחוז בקבוצת החולים שטופלו בברכטרפיה ו-41 אחוז בקבוצת החולים שטופלו באנוקלאציה. שיעורי התמותה ממלנומה מאושרת היסטופתולוגית: היו עשרה אחוזים בחמש שנים, 18 אחוז בעשר שנים ו-21 אחוז ב-12 שנה. מצער לומר כי למרות התקדמות המחקר והעמקת הידע הקליני הבסיסי והגנטי על המחלה, אחוזי התמותה של חולים הסובלים ממלנומה של הדמית והגופיף הסיליארי לא השתנו ב-50 השנים האחרונות. כיוון שמדובר בגידול שמקורו בתאים מלנוציטריים דומים לאלה של הקשתית, נשאלת השאלה מדוע קיים הבדל כה גדול בהישרדותם של חולים עם מלנומה של הקשתית בהשוואה לחולים עם מלנומה של הגופיף הסיליארי והדמית (להלן מלנומה אחורית). נראה כי באופן עקבי לחולים עם מלנומה אחורית גידול גדול יותר עם יותר תאים ממאירים בזמן הגילוי, בהשוואה לחולים עם מלנומה של הקשתית. לכן, ההשערה המקובלת היום היא שטיפול מוקדם במלנומה אחורית, כאשר היא קטנה ודומה בגודלה למלנומה של הקשתית, עשוי אולי לשפר את הפרוגנוזה של החולים. ניקח לדוגמה נגע מלנוציטרי בקוטר בסיס של 6 מ"מ ועובי 2.5 מ"מ. באופן מסורתי (Shields Arch Ophthalmol 2006), נגע בגודל כזה היה זוכה למעקב בלבד עד לתיעוד של צמיחה, לו מקורו היה אחורי (גופיף סיליארי או דמית). נגע דומה בקשתית היה ממלא כחצי מקוטר הקשתית ועל כן היה מטופל.



מה בין נבוס חשוד למלנומה קטנה?

נגע בעובי של 1.77 מ"מ מוקף נזל סב רטינלי, מכיל פיגמנט כתום ונוגע בעצב. החולה התלונה על פוטופסיה ועל כן הראתה כארבעה גורמי סיכון המסתכמים ב-51 אחוז סיכון לצמיחה (צילום מס' 1).

כמקובל באותם ימים, הוצע לחולה מעקב. שנה אחר כך, משתועדה צמיחה בגודל הבסיס ובעובי הנגע, בוצעה אנוקלאציה (צילום מס' 2). שמונה שנים מאוחר יותר החולה נפטרה בגיל 46 ממחלה מטסטטית.

מהם, אם כן, גורמי הסיכון המנבאים התפשטות מטסטטית (Shields Ophthalmology 1995, Shields Arch 2006)?

❖ שוליים אחוריים סמוכים לעצב הראייה.

❖ צמיחה מתועדת

❖ עובי גידול גדול בזמן האבחנה.

❖ נוכחות של סימפטומים ראייתיים הקשורים בגידול.

בנוכחות של גורם סיכון יחיד – חמישה אחוזים ישלחו גרורות.

בשני גורמי סיכון – עשרה אחוזים מהחולים ישלחו גרורות.

בנוכחות של שלושה גורמי סיכון – 15 אחוז, ובנוכחות של ארבעה גורמי סיכון – מעל 20 אחוז מהחולים יפתחו מחלה גרורתית.

על סמך נתונים אלה, הקבוצה מציעה לשקול טיפול בנוכחות שניים או יותר גורמי סיכון למטסטזיס.

ומשנשלחה גרורה כמה זמן ייקח לה להכפיל גודלה? מתברר כי בהעדף טיפול, הגרורה תכפיל גודלה ב-30 עד 220 יום.

מלמידת גודלן של גרורות בזמן אבחנתן ומאקסטרוולציה של נתוני צמיחתן,

נמצא כי רוב המיקרומטסטוזות נשלחות כחמש שנים קודם לגילוייה ואבחונה של המלנומה (Sebastian E Ophthalmology 2000).

לסיכום, מממצאים אלה ניתן אולי לומר כי לחולים עם מלנומה אחורית פרוגנוזה גרועה בשל איחור בגילוי המחלה הראשונית. כיצד, אם כן, נוכל לפעול לגילוי מוקדם של נגעים פרה-סרטניים?

To Find Small Ocular Melanoma, מומלץ לבצע צילום בסיס של נבוסים כורואידלים בעיקר אם הם גדולים או חשודים, ולהפנות לטיפול מוקדם בנוכחות של שנים או שלושה גורמי סיכון. כל אלה, בשילוב עם פיתוח עתיד של טיפולים ססטמים למיקרומטסטוזות עשויים אולי לשפר את הפרוגנוזה של חולים עם מלנומה של הגופיף הסיליארי והדמית.

ד"ר ויקטוריה (ויקי) וישנסקיה-דאי, המרפאה לגידולי עיניים ולמחלות אוטואימוניות של העיניים, מכן גולדשלגר לעיניים, בית חולים שיבא, תל השומר



צילום 2. שנת 1986. החולה עוברת אנוקלאציה בשל תיעוד צמיחה של הנגע. שנת 2002. החולה נפטרה ממטסטוזות



צילום 1. שנת 1985. 1.77 מ"מ עובי, נזל סוב רטינלי, פיגמנט צילום, שוליים סמוכים לעצב הראייה. תלונות על פוטופסיה. סה"כ: 5/4 גורמי סיכון לצמיחה = 51 אחוז סיכון לצמיחה

מהנגעים בסדרה שלהם גדלו במשך המעקב ושלושה אחוזים שלחו מטסטוזות.

על מנת לענות על השאלה הנ"ל הקבוצה חיפשה ומצאה גורמי סיכון קליניים לצמיחה ומשלוח גרורות (Shields et al, Ophthalmology 1995, Arch Ophthalmol 2006). חמישה גורמי סיכון זוהו כמנבאי צמיחה:

1. עובי גדול מ-2 מ"מ.
2. שוליים אחוריים סמוכים לעצב הראייה.
3. סימפטומטולוגיה ראייתית.
4. נוכחות של פיגמנט כתום על פני שטח הגידול.
5. נוכחות של נזל סוב רטינלי.

Carol Shields נתנה בהם "סימנים": To Find Small Ocular Melanoma
T Thickness-ל מעל 2 מ"מ.
F Fluid-ל סוב רטינלי.
S לסימפטומים ראייתיים.
O Orange pigment-ל.
M margins-ל סמוך לעצב הראייה.

אחוזי סיכון לצמיחה עתידית

ללא גורמי סיכון – ארבעה אחוזי סיכון לצמיחה עתידית.

גורם סיכון בודד – 36 אחוז סיכון לצמיחה עתידית (RR=1.9).

שלושה גורמי סיכון – 45 אחוז סיכון לצמיחה עתידית (RR=3.8).

ארבעה גורמי סיכון – 51 אחוז סיכון לצמיחה עתידית (RR=7.4).

חמישה גורמי סיכון – 56 אחוז סיכון לצמיחה עתידית (RR=14.1).

הקבוצה מציעה לשקול טיפול מוקדם עוד בטרם תועדה צמיחה בחולים עם מספר רב של גורמי סיכון לגדילה, שכן גדילה היא גורם סיכון משמעותי למשלוח גרורות.

במאמר המקורי הון בשאלה הנ"ל מובא מקרה קליני של בחורה בת 37 שהתקבלה למעקב בשנת 1985 עם

בעור נגע בגודל כזה היה נחשב למסוכן והיה זוכה להרחקה מיידית.

על היחס שבין נבוס למלנומה

נבוס נחשב לנגע פרה סרטני: KAVELA (Kivelä T, Ophthalmology 2006) מדווח שבסדרה בת 159 חולי מלנומה אחורית מפילונד, בשמונה אחוזים הגידול צמח מנבוס מתועד. כיוון שכ-50 אחוז מהחולים עם מלנומה לא ראו רופא עיניים בעשור שקדם לגילוי המחלה, משערים שבפועל אחד מעשרה או אפילו חמישה גידולים צומח מנבוס קודם.

הימצאותם של נבוסים באוכלוסיה הכללית הוערכה בסדרה של SINGH (Singh AD, Ophthalmology 2005) בכחמישה עד כשמונה אחוזים. אחוז הטרנספורמציה המצטבר לחיים מוערך באותה סדרה ועל פי KAVELA (Kivelä T, Ophthalmology 2006) כאחוז אחד. מדוע אם כן מצדיקים את המעקב בלבד? כיוון שהרחב הגדול של הנגעים אכן שפיר, כיוון שמדובר בממצא לא נדיר, וכיוון שהטיפול יכול להביא לאובדן ראייה.

בשל כל אלה ומשיקולי עלות-תועלת, יוצא שרק האופטלמולוגים מטפלים בנגעים עם פוטנציאל פרה סרטני על ידי מעקב בלבד במאה ה-21. עובדה שאיננה מתיישבת עם הקונספטים הבסיסיים שעליהם עומד עולם האונקולוגיה (אבחון מוקדם וטיפול מוקדם עוד קודם לטרנספורמציה לממאירות).

באיזה נבוס לטפל?

אם ברור לנו שחלק מהמלנומות צומחות מנבוס קודם, השאלה המתבקשת היא כיצד מחליטים באיזה נבוס יש לטפל?

שאלה זאת נבדקה על ידי הקבוצה של Shields (Shields et al, Ophthalmology 1995, Arch Ophthalmol 200), בסדרה בת 1,287 חולים עם נגעים מלנוציטיים קטנים (בעלי עובי קטן מ-3 מ"מ) שטופלו על ידי מעקב בלבד בין השנים 1970-1990 Wills eye hospital Philadelphia-18 אחוז