

A Publication of The MEDICAL Group

רפואת נשים

MEDICINE

רבעון בנושא רפואת נשים | דצמבר 2007 | גיליון מס' 6

חומר מסוכן רגישות העובר לחומרים טרטוגניים

תעודת שחרור
חשיבות המעקב בתקופת
משכב לידה והסיבוכים
הנפוצים

תורשה וסרטן השחלות
הערכה גנטית והתערבות
רפואית להקטנת הסיכון
לתחלואה

הוועידה השנתית לבריאות הציבור

יום רביעי | 6 בפברואר 2008 | מלון הילטון | תל אביב

פרטים בעמ' 16-17

MEDICAL EXPO
תערוכות וכנסים רפואיים



דבר העורך



קוראים יקרים,

גיליון זה של מדיסין נשים נוגע הפעם לשלושה תחומי עניין בבריאות האישה. חלקו הראשון של המגזין עוסק בפוריות האישה ובכלים העומדים לרשותנו, הרופאים, לאבחון בעיות פיריון ולסיוע בהגשמת החלום להביא תינוק לעולם. ד"ר אסנת ריאל ממצה את נושא השמנת יתר בנשים ואת השפעותיו על פיריון ומאחר יותר על סיבוכי הריון; פרופ' דניאל זיידמן מפרט מהם התכשירים לגיוס זקיקים והשראת ביץ ומרחיב על יעילות התרופות, אופן המתן שלהן לנשים ותופעות הלוואי במהלך טיפולי פיריון, ואילו ד"ר יגאל וולמן ופרופ' אריאל יפו כותבים על יתרונות שיטת הידרוסונוגרפיה ככלי מעולה בבירור הזוג התת פורה.

עם ההריון עולה הצורך בשמירת בריאותם של ההרה והעובר. פרופ' אשר אור נוי מתאר בפרוטרוט בכתבה הפותחת גיליון זה את התקופות הקריטיות בהתפתחות העובר ורגישותו לחומרים טרטוגנים שעלולים לסכן את שלמותו.

לאחר הלידה, תקופת משכב הלידה מחייבת אף היא תשומת לב יתרה, ובמאמרו מצביע ד"ר מוטי דוליצקי על מסוכנותה של תקופה קצרה זו לבריאות היולדת, על שכיחות גבוהה של אשפוזים בטיפול נמרץ ועל העובדה כי לעתים הפתולוגיות הללו נסתרות מעיני הרופאים והיולדת משתחררת לביתה ללא טיפול הולם.

בחלקו השני של הגיליון מתאפשרת לנו הצצה אל יישום של טכנולוגיה חדשה בפיתוח ישראלי, המהווה אבן דרך משמעותית לטיפול לא פולשני במיומנות, כפי שמתארים ד"ר רונית מכטינגר וד"ר ירון רבינוביץ. באותו עניין מסביר ד"ר דוד סוריאנו כיצד ניתן לטפל בשרירים תוך ויתור על כריתת רחם, שהיא כה פופולרית במחוזותינו, תוך כוונה לשמר את הרחם ולמנוע מהאישה סבל מיותר הכרוך בביצוע הליך פולשני.

חלקו השלישי והאחרון של גיליון זה מוקדש לממאיריות בנשים: ד"ר עמירם ברעם כותב על הגורמים להתפתחות סרטן צוואר הרחם, התפתחות המחלה והסימנים הקליניים להימצאות השלב הטרנס סרטי; פרופ' עמי פישמן על תורשה של סרטן השחלה, כלים להערכה גנטית והתערבות רפואית להקטנת הסיכון לתחלואה וד"ר לימור הלפמן על תבחינים חדשים לגילוי מוקדם של סרטן השחלה.

כולי תקווה כי תמצאו במידע רב מערכתי חשוב זה כלי עזר שימושי בעבודתכם. הערות, הארות ותגובות יתקבלו בברכה לכתובת המערכת: info@f-media.co.il

פרופ' יוסי לשינג,

עורך מדעי, מנהל בית החולים ליס מרכז רפואי תל אביב

כל הסיכויים שמוזכרות לפורום מדיה בע"מ

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

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, סלל טענות, למקט: 03-6493667 טלח

סמנכ"ל רונית בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצ'ר

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

מו"ל פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל שלמה בואנו

עורכת: אסתר קטן

עורך מדעי: פרופ' יוסי לשינג

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

משתתפים: פרופ' אשר אור-נוי, ד"ר אסנת ריאל, פרופ' דניאל זיידמן, ד"ר יגאל וולמן, פרופ' אריאל יפו, ד"ר מוטי דוליצקי, ד"ר רונית מכטינגר, ד"ר ירון רבינוביץ, ד"ר דוד סוריאנו, ד"ר עמירם ברעם, פרופ' עמי פישמן, ד"ר לימור הלפמן, פרופ' ברי קפלין



דרושים/ות מתרגמים רפואיים

לאתר **The MEDICAL** - פורטל הרופאים בישראל מבית מגזין **MEDICAL** ו-**MEDICINE** הנמצא בהקמה דרושים/ות סטודנטים לרפואה/סטאזורים/רופאים לתרגום מאמרים רפואיים מאנגלית לעברית

קורח ניתן לשלוח למייל: info@themedical.co.il

6	חדשות ראשונות
8	טרטולוגיה והריון
	תרופות וגורמים אחרים העלולים להזיק לעובר, ובהנקה ובתקופת פוריות פרופ' אשר אור-נוי
15	השמנה, פוריות והריון בסיכון
	על בעיות הפריון וסיבוכי ההריון הנובעים מהשמנה ד"ר אסנת רזיאל
18	תרופה לפריון
	סקירת תרופות עדכנית לגיוס זקיקים והשראת ביוץ פרופ' דניאל זידמן
22	הידרוסונוגרפיה ככלי עזר בבירור הזוג התת פורה
	יתרונות שיטת ההדמיה ודרך ביצועה ד"ר יגאל וולמן, פרופ' אריאל יפו
24	משכב לידה - PUERPERIUM
	הפתולוגיות השונות בתקופת משכב הלידה ד"ר מוטי דוליצקי
28	MR-guided Focused Ultrasound
	על טכנולוגיה מתקדמת לטיפול בשרירים ד"ר רונית מכטינגר, ד"ר ירון רבינוביץ
30	אלטרנטיבות לכריתת רחם
	שומרים על הרחם ובוחרים באופציות לא ניתוחיות ד"ר דוד סוריאנו
34	שינויים טרום סרטניים בצוואר הרחם
	הגורמים להתפתחות סרטן צוואר הרחם והסימנים הקליניים להימצאות השלב הטרם סרטני ד"ר עמירם ברעם
42	תורשה של סרטן שחלות
	הערכה גנטית והתערבות רפואית להקטנת הסיכון לתחלואה פרופ' עמי פישמן
46	האופק שמעבר ל-CA-125
	סמנים חדשים לגילוי מוקדם של סרטן השחלה ד"ר לימור הלכמן
48	אוסטיאופורוזיס של גיל המעבר
	אבחון, מניעה וטיפול פרופ' ברי קפלן



48



8



34

גידול של כארבעה אחוזים במספר הבדיקות הגנטיות ב-2006

בשנים האחרונות ניכרת מגמת גידול במודעות לחשיבות הבדיקות הגנטיות. מגמה זו באה לידי ביטוי במספר ההולך וגדל של ההפניות לבדיקות, אשר עולה בקצב של כחמישה אחוזים לשנה.

בשנת 2006 בוצעו בישראל כ-144 אלף בדיקות גנטיות, גידול של 4.2 אחוזים ביחס לשנה הקודמת, כך עולה ממחקר מיוחד שערכה קבוצת BdiCoface. גידול נוסף ניכר גם במכירות הענף, שהסתכמו השנה ב-53.5 מיליון שקל, כ-3.9 אחוזים יותר מהשנה הקודמת. על פי כלכלני BdiCoface, הסיבות המרכזיות לגידול זה הן עלייה במודעות של הצרכנים לחשיבות הבדיקות הגנטיות מחד והתרחבות סל הבדיקות המוצעות בשוק מאידך. קיימות למעלה מ-130 מחלות תורשתיות המאפיינות אוכלוסייה יהודית בישראל ולמעלה מ-200 מחלות תורשתיות המאפיינות אוכלוסיות לא-יהודיות בישראל. ההמלצה לגבי הבדיקות הגנטיות המתאימות נקבעת בעיקר על בסיס מוצאם של בני הזוג. מבין כלל הבדיקות המבוצעות כיום, הנפוצות ביותר הן: סיסטיק פיברוזיס (26 אחוז), כרומוזום X השביר (24 אחוז) וטי-זקס (19 אחוז). הבדיקות הגנטיות נחלקות לשתי קבוצות עיקריות: בדיקות סקר, אשר נועדו לבחון את המטען הגנטי של זוגות ולאחר נשאים של גנים למחלות, ובדיקות אבחנתיות, המאפשרות אבחון מדויק של מחלות או מומים בעובר. כ-80 אחוז מסך הבדיקות המתבצעות הן בדיקות סקר וכ-20 אחוז הן אבחנתיות. עיקר הנבדקות בבדיקות הגנטיות הן נשים לפני או במהלך הריון הראשון. כלכלני BdiCoface בדקו ומצאו כי כ-80 אחוז מהנשים בהריון ראשון מבצעות לפחות בדיקה גנטית אחת (נשים בהריון שני ומעלה אינן נדרשות לערוך את מרבית הבדיקות בשנית, למעט מקרים שבהם קיימות מוטציות שלא נבדקו בעבר). חלק מהבדיקות הגנטיות המוצעות תלויות בגיל הילודת, אשר עומד היום בממוצע על 29.5. על פי רוב, הבדיקות האבחנתיות יערכו לנשים מעל גיל 30, כאשר מעל גיל 35 יש הכרח לבצען. מהמחקר עולה כי ב-2006, יותר מ-85 אחוז מהבדיקות האבחנתיות בוצעו עבור נשים מעל גיל 35. נתון מעניין נוסף העולה מהמחקר הוא כי מבין כלל הבדיקות הנערכות בשוק, כ-75 אחוז נערכות בשלבים שונים של הריון ורק 25 אחוז נערכות לפני הכניסה להריון. עם זאת, חלק ניכר מהבדיקות המבוצעות במהלך ההריון יכולות להתבצע גם לפני ונערכות במועדן רק עקב פנייה "מאוחרת" של הנבדקים ולא משיקולים רפואיים. פרט לבדיקת טי-זקס ולבדיקות מי שפיר וסיסי שלייה, המתבצעות ללא תשלום לנשים שהרו לאחר גיל 35, רוב הבדיקות כרוכות בהתחייבות כספית של הנבדק. מחירן הממוצע של מרבית הבדיקות נע בטווח של 200-500 שקל ונקבע תוך התחשבות במחירן שמפרסם משרד הבריאות אחת למספר חודשים.

כלכלני BdiCoface מצאו כי קיימים הבדלים משמעותיים במחירים בין המכונים הגנטיים הקיימים בשוק, אך מציינים כי למרות הבדלים אלה, לקוחות ענף הבדיקות הגנטיות הם בעלי רגישות נמוכה יחסית למחיר וזאת מפאת חשיבותו הגבוהה של הנושא עבור הנבדקים.



קרוב למאה חולות סרטן השד טופלו בהצלחה לאחר שנותו ללא מענה רפואי

קרוב למאה חולות סרטן השד בישראל, אשר לא הגיבו לטיפולים שקיימים בסל הבריאות, טופלו במהלך השנה בהצלחה וללא תשלום בתרופה ביולוגית חדשה, ממוקדת מטרה. התרופה, הנקראת טייקרב, תוקפת את התאים הסרטניים ועוצרת את המחלה במקום שבו טיפולים אחרים לא הועילו והחולות נותרו ללא מענה רפואי. הטיפול ניתן במסגרת פרויקט ייחודי, בו השתתפו חולות אשר נמצאו במצב קשה, בו הסרטן התפשט ושלה גרורות למוח או לכבד. הפרויקט נערך ביוזמת חברת גלקסו סמית קליין, אשר מימנה את הפרויקט בהיקף כספי כולל של כ-18 מיליון שקל.

ד"ר נאורה יעל החושן, מומחית סרטן השד במערך האונקולוגי המתמחה בסרטן השד במכון האונקולוגי במרכז הרפואי תל אביב על שם סוראסקי, מסרה: "טיפולתי במהלך ארבע השנים האחרונות במספר גדול של חולות עם סרטן שד גרורות שנכשלו בטיפולים אונקולוגיים רבים, כולל טיפול ב-Adriamycin ו-Taxol, חלקן היו במצב כללי ירוד. בחלק מהחולות, התגובה לטייקרב היתה מדהימה, אורך החיים שלהן הוארך ובנוסף איכות החיים שלהן במהלך הטיפול היתה טובה מאוד".

טייקרב פוגעת באופן ישיר רק בקולטני התא הסרטני ולא בתאים הבריאים. התרופה ניתנה באמצעות בליעה פעם אחת ביום, ללא אשפוז או עירוי במספר מרכזים רפואיים ברחבי ישראל וביניהם הרפואי שיבא בתל השומר, המרכז הרפואי קפלן ברחובות, המרכז הרפואי תל אביב, המרכז הרפואי הדסה בירושלים והמרכז הרפואי רמב"ם בחיפה. הפרויקט הושק בישראל לפני כשנה באישור מינהל המזון והתרופות של ארה"ב, FDA וסוכנות התרופות האירופאית, EMEA. כל הנשים אשר החלו את הטיפול ימשיכו לקבל את התרופה ללא תשלום כל ימי חייהן.

בחודש מרץ האחרון אישר ה-FDA בהליך מהיר במיוחד את התרופה ומיד היא הוגשה לרישום בישראל במשרד הבריאות ואף לחיוני סל התרופות 2008 בעלות כוללת של 20 מיליון שקל, בתקווה שתיכנס לסל התרופות החדש ותסייע ל כ-160 נשים מדי שנה.

דיכאון כגורם סיכון לאוסטיאופורוזיס בנשים

מחקר חדש מגלה כי רמת צפיפות נמוכה של מינרלים בעצם (BMD) שכיחה יותר אצל נשים בתקופת טרום גיל הבלות שסובלות מהפרעת דיכאון (MDD) מאשר אצל נשים בריאות. הסיכון שבדיכאון היה זהה לגורמי סיכון אחרים לאוסטיאופורוזיס, כמו עישון ובריחת סידן. המחקר התפרסם בגיליון נובמבר של "הירחון לרפואה פנימית".

פרופ' ג'ובאני סיה מצוות החוקרים אמר שהוא מקווה כי הממצאים יצביעו על הצורך לחייב נשים שלוקות בדיכאון לעבור בדיקה לצפיפות עצם. "המסר המעשי הוא שדיכאון הוא גורם סיכון לאוסטיאופורוזיס", אמר, "החידוש במחקר הוא שהנשים לא לקו בדיכאון חמור, אלא ביוני ובכל זאת הן סבלו מהידלדלות עצם ברמה חמורה ולכן יש להדגיש את חשיבות הבדיקה לכלל הנשים הסובלות מדיכאון, לא רק לאלו הסובלות מדיכאון קשה או ממושך".

דיכאון נחשב למחלה של מתח ממושך עם רמות מוגברות של הורמון המתח קורטיסול וכן חלבון ציטוקין שמופרש במערכת החיסונית. "החומרים הללו יעילים במלחמה במתח", אומר סיה, "אבל אם יש יותר מדי קורטיסול או ציטוקין, יש גם תופעות לוואי, אחת מהן היא הידלדלות העצם ולכן, יש לשאול את השאלה האם נשים בדיכאון סובלות מהידלדלות עצם".

המחקר בדק 89 נשים בגיל טרום הבלות (21 עד 45) עם דחיסות עצם נמוכה ודיכאון או היסטוריה של דיכאון וכן, 44 נשים בריאות בקבוצת הביקורת. הדיכאון נקבע לפי "חברת האבחנות והסטטיסטיקה של הפרעות נפשיות, מהדורה רביעית" (DSM), נשים התקבלו למחקר אם עמדו בקריטריון וסבלו מדיכאון בשלוש השנים האחרונות. דחיסות העצם נמדדה על ידי צילום רנטגן של עמוד השדרה, היך והזרוע. התגלה כי BMD נמוך נמצא באחוזים גבוהים יותר אצל נשים עם MDD לעומת הנשים בקבוצת הביקורת. "הידלדלות העצם היתה מהירה וחמורה", אמר ד"ר סיה.

בביטוי יתר של קולטן לגורמי צמיחה HER-2, המשפיע על צמיחה והתפתחות של התא הסרטני ולשליחת הגזרות ממנו. עד 25 אחוז מהגידולים הממאירים בשד בעולם מכילים קולטני HER-2 בכמות גבוהה. מהמחקר עולה כי 24 אחוז מן החולות היהודיות מאופיינות בביטוי יתר של קולטן זה, לעומת 39 אחוז מהחולות הערביות.

עוד עולה מהמחקר כי ממוצע גילן של נשים ערביות בעת האבחון הראשוני של המחלה הוא 49, לעומת ממוצע גילן של נשים יהודיות בזמן האבחון הראשוני של המחלה העומד על 59. הבדל של עשור בממוצע הגילאים בין המגזרים הוא משמעותי ביותר ואף קריטי לטיפול במחלה ולאחוז ההחלמה ממנה.

עוד עולה כי בעת האבחון הראשוני נמצא הגידול הסרטני אצל נשים ערביות בשלב מתקדם ומפותח יותר מבחינת התפשטותו בגוף מאשר בקרב הנשים היהודיות.

49 אחוז מהחולות היהודיות מאובחנות בשלב הראשון של המחלה, כאשר רק 19 אחוז מקרב החולות הערביות מאובחנות כבר בשלב זה. בשלבים השלישי והרביעי של המחלה מאובחנות 42 אחוז מקרב החולות הערביות לעומת 12 אחוז מהחולות היהודיות. גילוי בשלבים אלה של המחלה מקטין משמעותית את הסיכויים של החולות להירפא מן המחלה.

קיים גם הבדל משמעותי בין התמיינות (בשלות) שעוברים תאים סרטניים בקרב חולות ערביות וחולות יהודיות. 28 אחוז מגידולי סרטן השד במגזר הערבי מאופיינים בהתמיינות בדרגה 3 לעומת 12 אחוז נשים מהמגזר היהודי, כאשר במגזר היהודי 44 אחוז מגידולי סרטן השד מאופיינים בדרגה 1 לעומת 12 אחוז מהגידולים במגזר הערבי. ככל שהשינוי בתא גבוה יותר, כך יקשה לטפל בגידול הסרטני

בשד והסיכוי להחלמה של החולה יקטן. פחפי זידאן אומר כי תוצאות המחקר מראות כי ייתכן שיש צורך בשינוי הגישה לאבחון ממוגרפי לגילוי מוקדם של סרטן השד לנשים במגזר הערבי בגיל מוקדם יותר, מאחר שהבדיקה הנעשית כיום באופן ציבורי היא מעל גיל 50. לדבריו, יש מקום להסברה בקרב כל המגזרים לגבי שינוי אורח החיים בתחומים שהם בעלי השפעה ישירה על עלייה במקרי סרטן השד: שימוש בתחפויות המכילות הורמונים, תזונה שאינה בריאה, צריכת קלוריות גבוהה, השמנת יתר, פעילות פיזית, לידה והנקה.

המחקר נמשך עוד שלוש שנים, דחיסות העצם נמדדה כל שישה חודשים והנשים קיבלו טיפול קליני נגד דיכאון. ד"ר סירה עדיין מנתח את המידע שנאסף: "השלב הבא הוא לראות מה קורה להן במהלך הזמן", הוא אומר, "האם העצמות המשיכו להידלדל יותר מאשר בקבוצת הביקורת והאם מי שמדוכאת יותר סובלת מהידלדלות עצם חמורה יותר ממי שסובלת מדיכאון קל יותר. בינתיים, פסיכיאטרים צריכים לשקול לשלוח נשים שסובלות מדיכאון לבדיקת צפיפות עצם ורפאים פנימיים שראים נשים הסובלות מהידלדלות עצם צריכים לשקול האם הן סובלות מדיכאון - התופעה קיימת בשני הכיוונים".

האבחנה חשובה כי ניתן לטפל בתופעה באמצעות שינוי אורח החיים, תוספי סידן, הפסקת עישון, התעמלות וטיפול תרופתי. "הבדיקה זמינה, לא פולשנית ורמת הקרינה נמוכה", אומר סירה, "אין סיבה שלא לאבחן את זה".

מחקר: הנקה מפחיתה משמעותית את הסיכון לסרטן שד, גם בקרב יולדות בגיל מאוחר הנמצאות בסיכון גבוה יותר למחלה

מחקרים שנערכו בעבר מצאו כי ככל שעולה גיל האישה בעת הלידה הראשונה וככל שהיא יולדת פחות ילדים, עולה הסיכון לחלות בסרטן השד. מחקר משווה ראשון מסוגו בתחום, שנערך במחלקה לרפואה מונעת באוניברסיטת דרום קליפורניה, בשיתוף המחלקה לתזונה באוניברסיטת אוסלו, נורבגיה, בדק את הקשר בין מספר לידות, גיל בעת לידה ראשונה, הנקה וגיל בעת תחילת הווסת וסיכון לסרטן שד. החוקרים ניתחו עשרה מחקרים מבוקרים שנערכו בנושא ופורסמו בין השנים 1995-2006.

מניתוח תוצאות המחקר עולה כי בעוד גיל לידה מוקדם הפחית את הסיכון לסרטן שד רק בקרב חלק מהנשים שאובחנו עם סרטן שד הרגיש לטיפול הורמונלי (מדובר בכשני-שלישים מהחולות), הנקה ותחילת וסת בגיל מאוחר הפחיתו את הסיכון לסרטן בקרב כל אוכלוסיית המחקר, ללא הבדל ברגישות לאסטרוגן או פרוגסטרון.

"מחקרים מצאו כי כל לידה מפחיתה את הסיכון לחלות בסרטן השד הרגיש לטיפול הורמונלי ב-11 אחוז. כמו כן לנשים שילדו מאוחר בפעם הראשונה, יש סיכון מוגבר ב-27 אחוז לחלות בסוג סרטן זה. מספר הלידות או גיל האישה בעת הלידה הראשונה לא היה קשור לסיכון לסרטן שד שאינו רגיש לטיפול הורמונלי", מסרה מירי זיו, מנכ"ל האגודה למלחמה בסרטן.

מאידך, גיל מאוחר של קבלת וסת והנקה הפחיתו את הסיכון לחלות בשני סוגי סרטן השד - הרגיש והלא רגיש לטיפול הורמונלי. החוקרים הציעו הסבר אפשרי לכך, לפיו ידוע שהריון יוצר אפקט מגן מסרטן השד כי רמות הורמון האסטרוגן יורדות גם לאחר תקופה מסוימת לאחר ההריון וההנקה מאפשרת הגנה נוספת כי ייצור הורמון האסטרוגן מזדאק בזמן ההנקה. מתברר כי הנקה מפחיתה ואף מקזזת את הסיכון לסרטן שד גם בקרב נשים בסיכון גבוה יותר, שילדו לראשונה מעל גיל 25. כלומר, מדובר בהתנהגות שניתן במקרים רבים לאמץ להפחתת הסיכון המוגבר הקשור באורח החיים המערבי המודרני המאופיין בקבלת מחזור בגיל צעיר יותר - תופעה המושפעת מתזונה והעדף פעילות גופנית, ולידה בגיל מאוחר יותר.

המחקר פורסם בכתב העת האמריקאי לחקר סרטן השד Breast Cancer Research.

הבדלים ביולוגיים וסוציולוגיים בין תחלואת נשים ערביות ונשים יהודיות בסרטן השד

ממחקר חדש שערך פרופ' גימאל זידאן, מנהל המכון האונקולוגי במרכז הרפואי זיו בצפת, עולה כי קיימים הבדלים ביולוגיים וסוציולוגיים בין תחלואת נשים ערביות ונשים יהודיות בסרטן השד. במחקר עקב פרופ' זידאן במשך חמש שנים אחרי 500 נשים ערביות ויהודיות שחלו בסרטן השד וטופלו במרכז הרפואי זיו. המחקר הוא המשך למחקר קודם שערך פרופ' זידאן במחלת סרטן השד, שחקר וגילה עלייה של מאות אחוזים במקרי סרטן השד בקרב נשים מהמגזר הערבי ב-40 השנים האחרונות, לעומת עלייה של כ-60 אחוז במגזר היהודי ב-40 שנים האחרונות.

במחקר החדש נמצא כי ההבדל הביולוגי המשמעותי ביותר בקרב חולות סרטן שד ממגזרים שונים הוא בין המגזר הערבי והיהודי והוא מתבטא באמצעות שוני משמעותי



טרטולוגיה והריון

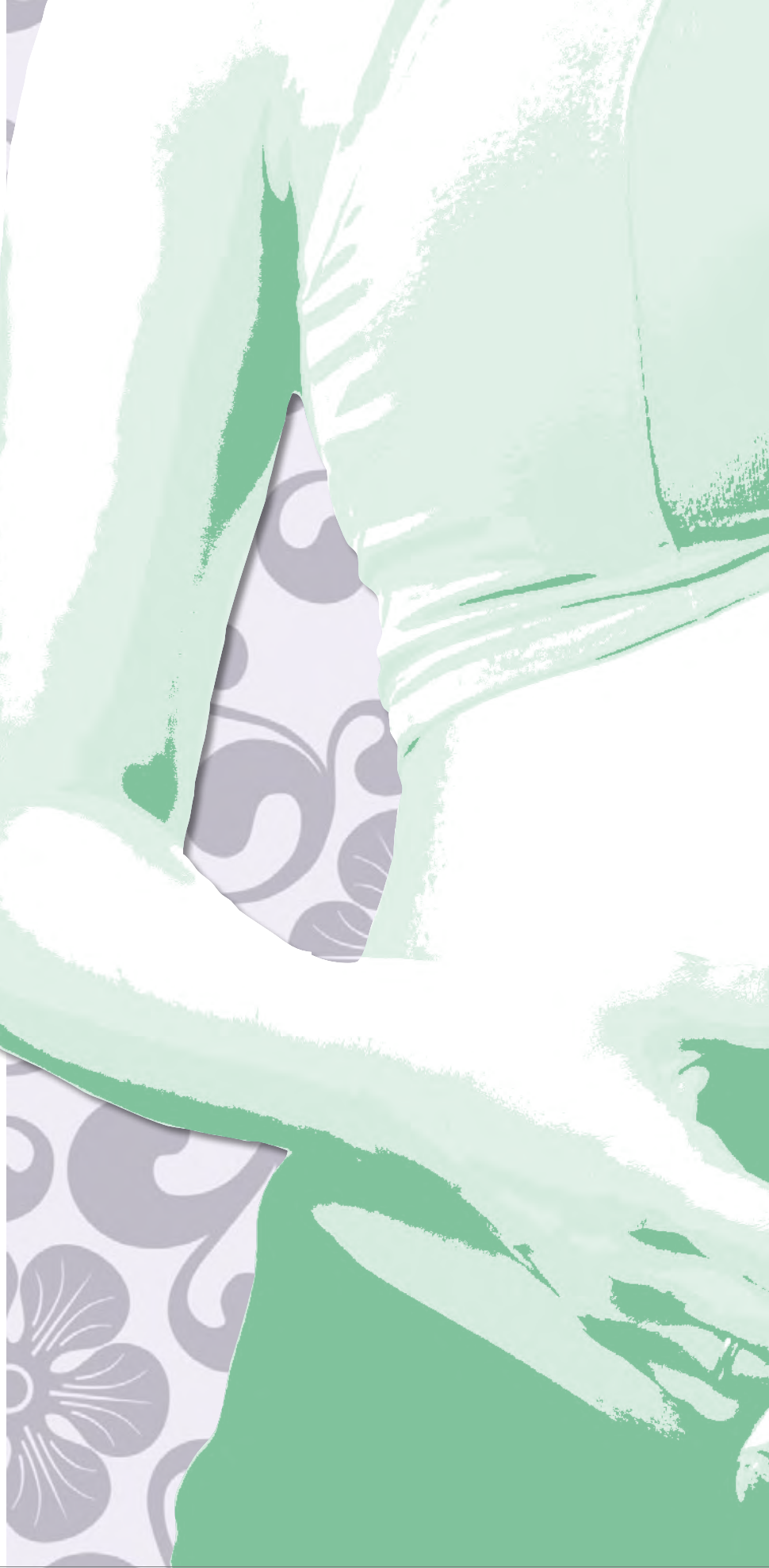


על תרופות וגורמים נוספים העלולים להזיק לעובר, ובהנקה ובתקופת פוריות

פרופ' אשר אור-נוי

טרטולוגיה כהגדרתה במילון הרפואי היא המדע העוסק בהתפתחות עוברית בלתי תקינה: היא עוסקת בלימוד הסיבות, המנגנונים והביטוי הקליני של מומים מולדים על רקע סביבתי ו/או גנטי המתבטאים בהריון או לאחר הלידה, בין אם הביטויים הם עיכוב בגדילה, מומים מולדים, מוות תוך רחמי או הפרעות תפקודיות. גורם טרטוגני הוא גורם אשר לאחר העברתו לעובר המתפתח עלול לגרום לו לזק. ייעוץ טרטולוגי הוא הייעוץ הניתן באשר לסיכונים אפשריים לעובר במהלך ההריון. מדובר בסיכונים אפשריים על רקע חשיפת האישה ההרה לתרופות, לחומרים כימיים שונים, לקרינה מייננת כמיונים גבוהים או למחלות זיהומיות ואחרות בהריון. הריון הוא מצב פיזיולוגי אשר בדרך כלל איננו מצריך שינויים באורח החיים של האישה, למעט הקפדה רבה יותר על תזונה מאוזנת ואורח חיים תקין. לכן, כעקרון, אין גם מקום לשינויים בהרגלי החיים והעבודה, אם כי רצוי להימנע ממאמץ גופני מופרז. ארגון הגינקולוגים האמריקאי פרסם לפני מספר שנים כללי התנהגות בעבודה לנשים בהריון. כללית, לדעתם, אין לשנות מהרגלי העבודה אך יש להימנע ממאמץ מוגבר במיוחד החל משבוע 20 להריון. נשים עלולות לעתים להיחשף לחומרים כימיים או לתרופות שבחלקם הקטן עלולים להזיק לעובר במידה שהם יחדרו לגוף האישה ההרה ויעברו לעובר דרך השליה.

באופן יחסי מעטים החומרים הכימיים והתרופות שנזקקו לעובר המתפתח הוכחו בבני אדם. כמעט שאין הוכחות על פוטנציאל לגרימת נזק לעובר בחשיפה תעסוקתית, מאחר שלרוב מדובר בחשיפה לכמויות קטנות שהן נמוכות בהרבה מהכמויות הניתנות לטיפול רפואיים, כיוון שליצרנים יש הנחיות מפורשות ומפורטות לגבי החשיפה המותרת בעת העבודה. החומרים העלולים להזיק לעובר המתפתח נקראים, כאמור, חומרים טרטוגניים. אין להסיק ממחקרים על השפעת חומרים טרטוגניים בחיות על בני האדם, מאחר שהמטבוליזם ורגישות העובר שונה בין בעלי חיים שונים לבין עצמם, כל שכן בין בעלי חיים לאדם.



רגישות העובר לחומרים הטרוגניים שונה בתקופות שונות להתפתחותו.

ההפריה מתרחשת לאחר הביוץ, המופיע לרוב כשבועיים לאחר הופעת המחזור. אצל נשים עם מחזור וסת לא סדיר מתרחשת ההפריה כשבועיים לפני הופעת המחזור הבא. בשלושת השבועות הראשונים לאחר ההפריה רגישות העובר לחומרים טרוגניים נמוכה יחסית, ובדרך כלל במידה שהוא נפגע הוא יתקן את הנזקים, או במקרה של נזק קשה, הוא יפסיק להתפתח ותתרחש הפלה מוקדמת. לאור זאת, חשוב שאישה אשר נחשפת באופן מתמשך לחומרים העלולים להיות מסוכנים לעובר תבצע בדיקות הריון מספר ימים לאחר האחרון בהופעת המחזור. בצורה כזאת יאובחן ההריון מספיק מוקדם והאישה תוכל להפסיק את החשיפה, אם יש בכך צורך, עוד לפני הופעת נזק אפשרי לעובר. אפשרות זאת קיימת במידה שזמן מחצית החיים של התכשיר קצר יחסית, והתכשיר מתנקה מהגוף בתוך ימים ספורים. מרבית התרופות הן בעלות משך זמן מחצית חיים קצר. כך ניתן להפסיק את הטיפול במידה שההריון מתגלה מספיק מוקדם, ולמנוע את הפגיעה הפוטנציאלית בעובר.

במידה שזמן מחצית החיים של החומר אליו נחשפים ארוך, מומלץ להפסיק את החשיפה מספר שבועות לפני הכניסה להריון. כלומר, בחשיפה לחומרים מסוג זה יש להשתמש באמצעי מניעה ולהפסיק את החשיפה לפחות חודש לפני הניסיון להרות (לתכנן את ההריון). הנזקים לעובר המתפתח יכולים להיות מגוונים. הנזק הקל ביותר הוא דיכוי של גדילת העובר ברחם והקשה ביותר הוא גרימת מוות תוך רחמי, המתבטא בהפלה ספונטנית מוקדמת או מאוחרת. בנוסף עשויים חומרים שונים לפגוע בהתפתחותם של איברים ספציפיים בעובר ולגרום ללידת תינוקות עם מומים מולדים. האיברים אשר נפגעים בשכיחות הרבה ביותר הם מערכת העצבים המרכזית (המוח), הלב ודרכי השתן (הכליות). מומים אלה יכולים לעתים להיות קשים ואף לגרום למוות בגיל צעיר.

התקופות הקריטיות בהתפתחות העובר ורגישותו לטרוגניים

0-16 ימים לאחר ההפריה – תקופה של "הכל או לא כלום", תקופה שבה עדיין לא קיים מחזור דם בעובר ואין עדיין התפתחות איברים. חשיפה בשלב זה אפילו לטרוגן ידוע, לא תגרום בדרך כלל לנזק בעובר. בנוסף, היות שבשלב זה העובר בנוי מתאים בעלי יכולת התחדשות מיוחדת, במידה שישנה פגיעה כלשהי בהתפתחות העובר, תאים אלו עשויים לתקן את הפגיעה. במידה

שהנזק בלתי הפיך, תתרחש הפלה טבעית. על כן, חשיפה בשלב זה עלולה לגרום להפלות. ידוע כי אחוז די גבוה של ההריונות מסתיים בהפלות ספונטניות בשלב מוקדם זה להריון, בשעה שלעיתים האישה אפילו איננה יודעת על הריונה. **17-60 ימים לאחר ההפריה** – התקופה שבה מתפתחים רוב האיברים העובריים, על כן חשיפה בשלב הזה של התפתחות העובר עלולה לגרום למומים מולדים רציניים באיברים הנמצאים בעת החשיפה בשיא התפתחותם. בנוסף, חשיפה בשלב זה עלולה לגרום למוות עובר. לעתים, בהתאם לחומר, החשיפה יכולה גם לגרום למומים קלים, לעיכוב גדילה ולשינויים בתפקוד מערכת העצבים. **שליש שני ושלישי של ההריון** – בתקופה זו, רוב האיברים של העובר כבר נוצרו ועל כן לא צפוי נזק טרוגני קלאסי לעובר. אולם חשיפות שונות עלולות לגרום למוות עובר, לעיכוב גדילה תוך רחמי, למומים בשיניים, באיברי החוש ובאיברי המין, וכן לשינויים התנהגותיים ולשינויים בתפקוד מערכת העצבים המרכזית (ירידה ברמות ה-IQ והפרעות התנהגות).

סוגי הגורמים הטרוגניים

גורמים טרוגניים המוכרים בני אדם הם רבים ומגוונים. עיקרם מתומצת בזאת: **גורמים פיזיקליים** – כגון קרינה מייננת (קרינת רנטגן וקרינה של חומרים רדיואקטיביים בכמויות גדולות, מעבר לכמויות הנהוגות בבדיקות הדמיה לצרכים רפואיים), היפוקסיה (ירידה בכמות החמצן המועברת מהאם לעובר) והיפרתרמיה (עלייה משמעותית בחום הגוף באם, מעל 39 מעלות צלזיוס לפחות למספר שעות ברציפות). **גורמים זיהומיים** – מדובר במחלות זיהומיות שונות אצל האם, הנגרמות על ידי וירוסים, טפילים או חיידקים. גורם המחלה צריך לעבור לעובר ולגרום אצלו להדבקה. חלק מגורמי מחלה אלה, במיוחד מספר וירוסים, עלולים לגרום לנזק קשה לעובר האדם. דוגמה לכך הוא וירוס האדמת המוכר מזה יותר מ-50 שנה כמזיק לעובר האדם או וירוס ציטומגלי. **מחלות אימהיות** – בדרך כלל גורמות מחלות אלו באם למעבר של חומרים שונים לעובר אשר יכולים להזיק לו. כך למשל במחלה התורשתית פנילקטונוריה (PKU). כאשר האם חולה ואיננה שומרת על דיאטה יכולות לעבור כמויות גדולות של החומצה האמינית פניל אלנין ולגרום לעובר לנזק מוחי. חומר זה אינו מזיק למוח של מבוגרים. **גורמים אימונולוגיים** – קיימות הפרעות חיסוניות שונות באם העלולות לגרום לנזק לעובר המתפתח כגון מחלות אוטואימוניות (מחלת כמו לופוס אריטמטוזוס ותסמונת אנטיפוספוליפידית), שבהן מתפתחים נוגדנים כנגד רקמות שונות. נוגדנים אלה עלולים לפגוע בעובר המתפתח ובשליה.

תופעות ידועות יותר הן חוסר התאמת דם בין האם לעובר, מעבר נוגדנים כנגד Rh או ABO דרך השליה והרס כדוריות הדם העובריות.

עקה חמצונית מוגברת – לעובר, בעיקר בחצי הראשון של ההריון (תקופת האורגנוגנזיס), יכולת נמוכה יחסית לנטרל נגזרות חמצן פעילות (רדיקלים חופשיים של חמצן). לכן, בכל מצב שבו יצירת נגזרות החמצן הפעילות מוגברת, עלול העובר להיפגע מאחר שנגזרות אלו עלולות לחמצן שומנים וחלבונים ולפגוע ב-DNA העוברי ובכך לגרום, בין היתר, מוות מוגבר של תאים עובריים. קרינת רנטגן בכמויות גדולות, שתייה מרובה של אלכוהול, היפוקסיה וסוכרת אצל האם הם מהגורמים המעלים את העקה החמצונית הן באם והן בעובר ולכן עלולים לגרום לנזק בעובר.

גורמים כימיים ותרופות

קבוצת חומרים זו זוכה למרב ההתעניינות בתחום הטרוטולוגיה, מאחר שהיא כוללת חומרים המשמשים בתעשייה, בחקלאות וכמובן ברפואה. עיקר ההתעניינות, מטבע הדברים, היא בתרופות ובהשפעתן האפשרית על העובר. בין החומרים הכימיים המוכרים כטרוגניים מצויים עופרת, מלחי כספית, חד תחמוצת הפחמן ורעלים שונים. בין התרופות הטרוגניות אנו מוצאים תכשירים אנטיאפילפטיים, תכשירים לטיפול בגידולים ממאירים, רטנואידים וחומרים אחרים, אך על כך עוד ידובר בהרחבה בהמשך. **פגיעות שליליות** – פגיעות אלו גורמות לליקוי בהעברת חמצן, חומרי מזון וחומרים חשובים אחרים לעובר המתפתח, ובעקבות כך לנזקים בעובר הכוללים הפרעות גדילה, מוות תוך רחמי ולעתים מומים מולדים. **גורמים באב הפוגעים בעובר** – בכך נחשדו עישון, חשיפה לחומרי הרדמה, סמים ותרופות מסוימות. חשיבותם כנראה משנית בשל העדר חשיפה ישירה של העובר, אלא אם כן מצויים ריכוזים גבוהים של חומר בנוזל הזרע וזה מועבר דרך הנרתיק לעובר. אפשרות אחרת היא כמובן פגיעה בתאי הזרע הגורמים לליקויים בהתפתחות העובר. כעיקרון, בעבודה עם חומרים כימיים ותרופות, תוך נקיטת אמצעי הזהירות המקובלים, אפשר להניח כי החשיפה היא לכמויות קטנות שאין בהן כדי לגרום לנזק כלשהו לעובר המתפתח. מאידך, יש מספר קטן של תרופות עם סיכון גבוה במיוחד לעובר, ועל כן, למרות אמצעי הזהירות, יש לשקול מניעת החשיפה התעסוקתית אליהן כאמצעי זהירות, שמא תתפתח בעיה כלשהי במקום העבודה, ואז האם והעובר ייחשפו למנות גבוהות מהמוותר. על כן רצוי להתייחס לחשיפה לחומרים אלה בהירות מרבית ולעתים להימנע כליל מלהיחשף אליהם. ה-FDA בארה"ב נוהג לחלק את התרופות



בעת חשיפת האם לתרופה, כאשר התקופה הקריטית הינה 27-40 יום לאחר ההפריה. כיום השימוש בתלדומיד זוכה לעדנה מחודשת בעיקר בשל תכונותיה האנטי דלקתיות והאנטי אימוניות. התרופה נמצאה יעילה בטיפול בצרעת ובמחלות אימונולוגיות שונות כמו מחלת בכצ'ט, מחלת השתל כנגד המקבל, טרשת נפוצה, איידס ועוד. לכן, יש להיות ערניים לגבי השימוש בתרופה בקרב נשים בגיל הפוריות. לאחרונה תואר בברזיל מספר מקרים של מומים בתינוקות שנולדו לנשים שטופלו בתלדומיד בהריון.

רטינואידים - הרטינואידים הם קבוצה של תרופות המופקות מחומצה רטינואית (ויטמין A), המשמשות לטיפול במחלות עור שונות. מאחר שהתרופות מקבוצה זו אינן קשורות לטיפול במחלות קשות ומסוכנות, רצוי להימנע מהשימוש בהן כל אימת שאישה מתכננת כניסה להריון.

ויטמין A בכמויות גדולות - כבר בשנות ה-50 נמצא קשר בין מתן ויטמין A במינונים גבוהים לבעלי חיים במהלך ההריון ומומים מולדים. המומים כללו מומים של מערכת העצבים המרכזית, גביים, לב ותימוס. בתחילה פורסמו בבני אדם דיווחי מקרים על מומים של מערכת דרכי השתן לאחר שימוש אימהי יומי של 25,000-40,000 יחידות ויטמין A, ומומים של מערכת העצבים המרכזית לאחר שימוש יומי במינונים של כ-150,000 יחידות. מומים אחרים (בפינים, חין, לב ואוזניים) נראו לאחר שימוש של 25,000 ויותר יחידות ביום. במחקר מבוקר אשר נעשה בקרב 22 אלף נשים, נמצא שויטמין A במינון של עד 10,000 יחידות ליום אינו מגביר את הסיכון למומים מולדים באדם. לכן, הסכנה היא רק בשימוש במינונים גבוהים, מהם יש להימנע בהריון. בויטמינים ותוספי המזון אותם נהוג לקחת בהריון, כמות הויטמין A היומית קטנה בדרך כלל מ-5,000 יחידות, ולכן אין בהם כל סיכון לעובר המתפתח.

איוטרטינואין (-13cis-retinoic acid)

איוטרטינואין הוא תכשיר נפוץ לשימוש לטיפול באקנה ובבעיות עור שונות. יצוין כי מלכתחילה, לאור ממצאים בחיות מעבדה, נחשדו תרופות אלו כטרטוגניות. ואמנם בשנות ה-80 המוקדמות הופיעו דיווחי מקרים ראשונים על הטרטוגניות האפשרית של איוטרטינואין, דפוס המומים היה זהה לאלה שנצפו בבעלי החיים. השימוש בתרופה זו במהלך ההריון עלול לגרום למומים שונים הכוללים הידרוצפלוס (הרחבת חדרי המוח עקב הצטברות נוזל) ומיקרוצפליה (היקף ראש קטן, לרוב עקב פגיעה במוח) וכן מומים באוזניים, בפינים ובגפיים. התקופה הקריטית היא בחשיפה בשבועות 3-5 לאחר

מומלץ לכל אישה אשר נוטלת ליתיום במהלך ההריון לבצע בשליש השני להריונה סקירת מערכות מורחבת בדגש על הלב וכן בדיקת אקו-לב עובר. כמו כן, מומלץ מעקב אחרי היילוד בימים הראשונים לחיים, בשאלה של תופעות לוואי חולפות בשל אפשרות לתופעת גמילת, במידה שהתרופה נלקחת בסוף ההריון

מקטגוריה X ו-D שיש להימנע מנטילתן בהריון במידה שהדבר אפשרי מבחינת בריאות האישה. יש גם לזכור כי במקרים רבים ניתן להחליף תרופה מזיקה לעובר בתרופה פחות מזיקה ובעלת אותה פעילות רפואית. רצוי, כאשר אישה לוקחת תרופה העלולה להזיק לעובר (כגון רבות מהתרופות נגד אפילפסיה), לתכנן את הכניסה להריון כדי להחליף, במידת האפשר, את התרופה לפני הכניסה להריון.

תרופות טרטוגניות

תלדומיד - התלדומיד שווק לראשונה בשנות ה-50 של המאה הקודמת, במדינות אירופה ובארה"ב, כתכשיר נוגד הקאות במהלך ההריון. למרות שיעור המומים הגבוה (20-30 אחוז) ההשפעה הטרטוגנית של התלדומיד נחשדה רק ב-1961 והיא תוארה במקביל בגרמניה ובאוסטרליה ואחר כך במדינות רבות אחרות, ובעקבות הפרסומים התכשיר הוצא מהשוק. דפוס המומים אשר יוחס לתלדומיד כלל מומים חמורים כמו העדר אפרכסות וחירשות, מומים בשרירי הפנים והעיניים, חוסר או היפופלזיה של האמה ו/או הזרועות, חוסר של גפיים תחתונות, מומי לב, מעיים, רחם וכיס המרה. סוג המום תלוי בשלב ההתפתחותי של העובר

השונות בהריון לקטגוריות לפי דרגת הסיכון התיאורטי או המוכח לעובר. החלוקה היא כדלקמן (1):

קטגוריה A: מחקרים בבני אדם ובחיות לא הראו סכנה כלשהי לעובר המתפתח.

קטגוריה B: מחקרים בחיות לא הראו נזק לעובר אך אין מידע בבני אדם, או שלמרות נזק אפשרי לעוברי חיות, הראו מחקרים בבני אדם שאין נזק.

קטגוריה C: אין מחקרים בחיות ובבני אדם, או שמחקרים בחיות הראו נזק ואין מספיק מחקרים בבני אדם כדי לשלול או לאשר נזק לאדם. מומלץ אז לטפל רק כאשר יש צורך רפואי ברוח חלק גדול מהתרופות החדשות שאין עימן ניסיון בבני אדם נכנס לקטגוריה זו.

קטגוריה D: יש נתונים בבני אדם על נזק אפשרי, אך התועלת מנטילת תרופות אלו מרובה מאחר שאין להן תחליף (למשל תכשירים אנטיאפילפטיים).

קטגוריה X: יש הוכחות ברורות לפעילות טרטוגנית בבני אדם ובחיות. במידה שהטיפול בהם אינו נדרש להצלת חיים או כטיפול במחלה קשה (כגון תרופות אנטי-סרטניות), אין להשתמש בהם בהריון. לכן יש, ככל האפשר, להימנע מחשיפה לחומרים אלה בהריון. באיחופה לא נהוגה חלוקה זו של התרופות לגבי שימושן בהריון, והחלוקה האמריקאית שנויה במחלוקת אפילו בין חוקרים אמריקאים מאחר שהיא מסתמכת יותר על המידה על המלצות היצרנים ואיננה מתעדכנת בזמן.

החלוקה לקטגוריות A-D, X מופיעה גם בספרות המקצועית על תרופות בהריון (1-3). יש לציין כי החלוקה של FDA היא חלוקה גורפת ואיננה מתחשבת בתקופת מחצית החיים של התרופה, זמן החשיפה בעת ההריון, משך החשיפה והכמויות שאליהן האישה נחשפת. כל אלה הם מרכיבים חשובים ביותר בהערכת מידת הסיכון לפגיעה בעובר בעקבות חשיפת האם בהריון. לכן נראה כי גם במקרה של טיפול בתרופות שבקטגוריה D (אותן יש לתת בהריון רק אם התועלת לאישה גבוהה ממידת הנזק הפוטנציאלי לעובר) יכולה האישה ההרה לקחת חלק לא מבוטל של התרופות והדבר תלוי בסוג התרופה, במינון ובשלב ההריון שבו נלקחת התרופה. יש להדגיש כי גם נשים מיניקות צריכות להימנע מחשיפה לחלק מהחומרים הכימיים והתרופות, שכן מרביתם עובר לחלב ועלול להגיע לתינוק היונק. היקף ההעברה לחלב תלוי בטיב החומר, ויש להתייחס לכל חומר בנפרד. עם זאת יש לציין כי נטילת חלק ניכר מהתרופות תוך כדי הנקה מותרת ואין סכנה לגרימת נזק לתינוק. אמצעי זהירות יעיל הוא לקחת את התרופה מיד בסיום ההנקה ולחכות שלוש-ארבע שעות לפני ההנקה הבאה. בהמשך מובאות מרבית הדוגמאות לתרופות

בעבר נקשר לשימוש בתלדומיד שיעור מומים גבוה. כיום השימוש בתלדומיד זוכה לעדנה מחדשת בעיקר בשל תכונותיה האנטי דלקתיות והאנטי אימוניות. התרופה נמצאה יעילה בטיפול בצרעת ובמחלת אימונולוגיות שונות כמו מחלת בכצ'ט, מחלת השתל כנגד המקבל, טרשת נפוצה, איידס ועוד. לכן, יש להיות ערניים לגבי השימוש בתרופה בקרב נשים בגיל הפוריות



ההפריה, כאשר בתקופה זו הסיכון המוחלט למומים מוערך בכשליש מכלל החשיבות. פרט לכן, חשיפה לאיזוטרטינואין מגבירה באופן ניכר את הסיכון להפלות ספונטניות כמו גם ללידה מוקדמת. בנוסף, איזוטרטינואין עלול לגרום גם להפרעה התפתחותית אשר נצפתה בכמחצית מהילדים אשר נחשפו לתכשיר תוך רחמית, גם כאשר לא נצפה מום אנטומי.

Etretinate - זהו תכשיר הניתן לטיפול בפסוריאזיס. התכשיר מאוחסן בגוף ברקמות שומן וזמן מחצית החיים שלו ארוך במיוחד, כאשר ניתן למצוא מטבוליטים של התרופה (acitretin) בדם, גם כשנתיים לאחר השימוש בה. דפוס המומים דומה לזה שתואר עם איזוטרטינואין עם מעורבות שכיחה יותר של מומי גפיים ושכיחות נמוכה יותר של מומי מערכת העצבים המרכזית, מומי לב, פנים ותימוס. המלצת החברה היא להימנע מניסיון להרות, לפחות שנתיים מתום הטיפול.

Acitretin - זהו אנלוג חומצי של Etretinate, אשר משמש בטיפול בפסוריאזיס, אולם שלא כמו Etretinate, חומר זה מתפנה הרבה יותר מהר מהגוף, ולכן התכשיר נחשב כתחליף ל-Etretinate. בתחילת שנות ה-90 נמצא ש-Acitretin יכול לעבור מטבוליזם ל-Etretinate, ולכן שימוש מתמשך בו עדיין מהווה מקור לדאגה בקרב נשים בגיל הפוריות. משחות רטיואידים במתן מקומי, ככל הנראה אינן טרטוגניות, אולם אין מספיק עדויות מן הספרות על הבטיחות של השימוש בהן במהלך ההריון, על כן רצוי להימנע מהשימוש בהן.

תרופות כימותרפיות

גידולים ממאירים במהלך ההריון הם נדירים יחסית. רוב התכשירים הכימותרפיים חוצים את השליה ועלולים לגרום לנזקים שונים בעובר, המתבטאים, בין היתר, בלוקופניה, טרומבוציטופניה (מיעוט כדוריות דם לבנות וטסיות דם) ולשטפי דם קשים בעובר המתפתח. השימוש בתרופות כימותרפיות בשליש הראשון להריון כרוך בתוספת סיכון משמעותית למומים מולדים בעובר וכן לשכיחות גבוהה של הפלות ספונטניות. שילוב של תרופות כימותרפיות מגביר סיכון זה באופן משמעותי. ככלל יש

לציין כי בקרב היילודים אשר נחשפו לכימותרפיה ברחם, לא נצפה סיכון מוגבר להופעת ממאירויות או תפקוד קוגניטיבי ונוירי- התפתחותי לקוי, כמו גם הפרעות פוריות.

להלן התרופות החשובות בקבוצה זו:

ציקלופוספמיד - תכשיר המשמש

בכימותרפיה וכמדאכ של מערכת החיסון. בחשיפה לציקלופוספמיד בשליש הראשון של ההריון נצפתה עלייה בשכיחות מומי שלד, חיר, גפיים ועיניים. שימוש בשליש השני והשלישי של ההריון לא הראה עלייה בשכיחות מומים אלה, אולם כן נצפתה פנציטופניה (מיעוט כדוריות דם) ועיכוב גדילה תוך רחמי. קיים גם חשש לעיכוב התפתחותי. במחקר אשר עקב אחרי נשים בגיל הפוריות בצוות הרפואי אשר הכינו את התכשירים הללו לשימוש ונחשפו בשוגג לכמויות משמעותיות של ציקלופוספמיד, נראה גם קשר להפלות מוקדמות.

נוגדי חומצה פולית - חומצה פולית חשובה בתהליך ההכפלה של חומצות גרעין, ולכן אנטגוניסטים לחומצה פולית (מעכבי האנזים דה- הידרופולאט רדוקטאז) יכולים לגרום להתפתחות לקויה של העובר. בנשים אשר נטולות תרופות אלו באופן קבוע, יש להמליץ על נטילת חומצה פולית במינון של 5 מ"ג ליום, החל מחודש לפני הכניסה להריון ובמהלך חודשי ההריון הראשונים. בין נוגדי החומצה הפולית החשובים נמצאים אמיונופטרין ומטורקסט. אמיונופטרין איננו בשימוש קליני כבר שנים רבות ולכן הוא לא יידון כאן.

מתורקסט - תרופה זו משמשת כטיפול נגד סוגי סרטן מסוימים ובשנים האחרונות גם כתרופה אימונוסופרסיבית. הטרטוגניות של מתורקסט במהלך ההריון נצפית כיום בעיקר כאשר נעשה שימוש בתרופה במינון גבוה לסיום הריונות שמחוץ לרחם, או כטיפול אנטי סרטני. המומים האופייניים ביותר לאחר חשיפה למתורקסט הם עיניים בולטות, אחזניים במנח נמוך, גשר אף רחב, מומים וחסרים בגפיים, כמו גם מומים של מערכת העצבים המרכזית כולל עיכוב התפתחותי ניכר. בשנים האחרונות הלך וגבר השימוש במינונים נמוכים של מתורקסט אשר ניתן, לרוב, 1-2 פעמים בשבוע כטיפול אימונוסופרסיבי למחלות אוטואימוניות שונות. המידע המצטבר בנושא מראה כי כנראה מתורקסט במינונים הנמוכים, במיוחד אם הוא לא ניתן מדי יום, איננו מזיק לעובר המתפתח. יחד עם זאת מומלץ בכל זאת להפסיק טיפול זה בהריון, במידה שהדבר אפשרי מבחינה קלינית.

תרופות אנטיאפילפטיות בהריון

מחלות פרכוסיות מופיעות בכחצי אחוז מהנשים ההרות. התקף אפילפטי במהלך ההריון הוא מצב מסוכן הן לעובר והן לאם. מצב זה יכול לגרום להיפוקסיה ולחמצת בעובר ולכן אף לגרום למות העובר. ההריון יכול לגרום לעלייה בתדירות ההתקפים האפילפטיים בשל ירידה של ריכוז התרופה

בדם האם, ועל כן יש חשיבות רבה במתן הטיפול האנטיאפילפטי בהריון. לעתים יש להתאים את המינון בהתאם לרמות בדם. תכשירים אנטיאפילפטיים רבים הם טרטוגנים בבני אדם, כאשר המנגנון הטרטוגני אינו ברור דיו. הטיפול הטוב ביותר באישה עם התקפי אפילפסיה יהיה שימוש בתכשירים אנטיאפילפטיים במינון האפקטיבי הנמוך ביותר, בשילוב עם חומצה פולית במינון גבוה (5 מ"ג). ידוע גם שבשילוב תרופתי של מספר תרופות אנטיאפילפטיות, שכיחות המומים עולה בהשוואה לשימוש בתכשיר יחיד. במידת האפשר אין להשתמש בתרופות אנטיאפילפטיות כטיפול במחלות נפש מאחר שבמצב זה ניתן לרוב להשתמש בתרופות אחרות שאינן מזיקות לעובר. להלן סקירה קצרה על התרופות האנטיאפילפטיות הנמצאות בשימוש נרחב.

Carbamazepine (Tegretol)

– משמשת כתרופה אנטיאפילפטית וכן כמייצבת מצב רוח, ולכן היא גם בשימוש פסיכיאטרי. נטילתה בשלב יצירת האיברים מעלה את הסיכון למומים מולדים בכלל (שלווה עד חמישה אחוזים) ולמומים של הצניור העצבי בפרט (0.5-1 אחוזים). חשיפה לתרופה זו במהלך ההריון עלולה לגרום לתסמונת אופיינית המתבטאת בשינויים אופייניים אם כי קלים יחסית במבנה הפנים. כמו כן היא מעלה את שכיחות מומי הלב, הגפיים, מערכת העצבים המרכזית שפה/א/חך שסועים. בנוסף, קיים גם חשש אצל מיעוט הילדים לעיכוב נזיר-התפתחותי לאחר הלידה.

Valproic acid – חומצה וולפרואית, משמשת כתרופה אנטיאפילפטית וכן כמייצבת מצב רוח. חשיפת העובר לחומצה ולפרואית בשליש הראשון של ההריון מעלה את הסיכון למומים מולדים בכלל ובשלווה עד שמונה אחוזים, ובאופן מיוחד מומים של הצניור העצבי (meningomyelocele) בשני אחוזים עד ארבעה אחוזים, הקיימים בעיקר באזור המותני צולבי (lumbosacral). בנוסף תוארה גם עלייה בשכיחות שסעים באזור השפה והחך, מומי לב וכלי דם גדולים ומומים של מערכת המין והשתן. יש תסמונת אופיינית לחשיפה זו הכוללת מצב גבוה, מפתח עיניים צר, אף ופה קטנים ואוזניים נמוכות. נראה כי בעיקר מינון של 1,000 מ"ג ומעלה מגביר את הסיכון למומים אלה, ומינונים קטנים יותר פחות מזיקים לעובר. בנוסף, יש עדויות מצטברות על עיכוב נזיר-התפתחותי במיוחד אצל הילדים שנולדו עם התסמונת האופיינית.

גנזרת הידנטואין (Phenytoin) – פניטואין היא תרופה אשר נמצאת בשימוש רחב ויעילה כטיפול ברוב סוגי הפרוסים. יילודים לאמהות אשר נחשפו לפניטואין במהלך ההריון הראו מספר

מומים מולדים בעיקר בלב ובכלי הדם הגדולים וכן שסעים בשפה ובחך ומומים של דרכי השתן. תוספת הסיכון למומים מולדים לאחר חשיפה במהלך ההריון מוערכת ככחמישה עד עשרה אחוזים. יש תסמונת עוברית אופיינית (תסמונת הידנטואין) הכוללת שינויים קלים במבנה הפנים (אף קצר וסולד, גשר אף נמוך, קפלים אפיקנטליים, שינויים במבנה ומנח האפרכסות ושפה עליונה ארוכה ודקה), תת התפתחות של קצות האצבעות והציפורניים, עיכוב גדילה תוך רחמי, מומי לב וכלי דם גדולים וכן פגיעה התפתחותית.

Phenobarbital – פנוברביטל היא תרופה ששייכת למשפחת הברביטורטים ונעשה בה שימוש למניעת פרוסים בחלק מהנשים עם אפילפסיה. במחקר אשר כלל 1,415 נשים אשר נחשפו לפנוברביטל בשליש הראשון להריון, נמצאה יילודים עלייה בשכיחות מומי הלב. במחקרים אחרים נראתה עלייה בשכיחות מומים באופן כללי (לב וכלי דם, שסעים בשפה ובחך), אולם שינויים אלה נצפו בעיקר בקרב יילודים לאמהות אשר השתמשו הן בפנוברביטל והן בפניטואין. נראה שהחשיפה בהריון לתכשיר זה גם עלולה לפגוע בהתפתחותם של חלק קטן של התינוקות לאחר הלידה.

Lamotrigine – למוטריגין הינו תכשיר אנטיאפילפטי חדש יחסית. הניסיון איתו בהריון בבני אדם מוגבל אך בסך הכל מרגיע וכאשר הוא ניתן כתרופה יחידה ובמינון עד 200 מ"ג ביום, לא נצפתה עלייה בשכיחות מומים מולדים. באחד ממרכזי הרישום של התרופה (registry) בארצות הברית, נראתה עלייה בסיכון לשסעים בשפה ובחך, אולם ממצא זה עדיין לא הובהר. מהנתונים הקיימים עד היום נראה כי לטיפול בלמוטריגין בהריון יש פחות סיכון למומים מולדים בהשוואה לטיפול בתכשירים האנטיאפילפטיים הוותיקים. אין מספיק מידע לגבי השפעה אפשרית על ההתפתחות.

תרופות המשמשות לטיפול פסיכיאטרי

ליתיום (Lithium carbonate) – תכשיר זה הוכנס לשימוש כטיפול בחולים במחלה מניה דפרסיה, במיוחד לשלב של המניה, לפני למעלה מ-50 שנה. ב-1968, הוקם בדנמרק מרכז רישום בינלאומי אשר עקב באופן רטרופקטיבי אחרי יילודים שנולדו לאחר חשיפה תוך רחמית לליתיום בשליש הראשון להריון. הסתמנה עלייה בסיכון למומי לב, בעיקר מום על שם אפשטיין (Ebstein's anomaly). מאידך, במחקרים אחרים אשר עקבו באופן פרוספקטיבי אחרי הרינונות אצל נשים שטופלו בליתיום, לא נמצאה עלייה כללית בסיכון למומי לב, אולם כן נצפו מקרים

בודדים של Ebstein's anomaly. כיום, הסיכון הנוסף למומי לב בעוברים לנשים אשר מטופלות בליתיום, מעבר לקיים באוכלוסיה הכללית, מוערך בפחות מאחוז אחד. עם זאת, מומלץ לכל אישה אשר נוטלת ליתיום במהלך ההריון לבצע בשליש השני להריונה סקירת מערכות מורחבת בדגש על הלב וכן בדיקת אקו-לב עובר. כמו כן, מומלץ מעקב אחרי היילוד בימים הראשונים לחיים, בשאלה של תופעות לוואי חולפות בשל אפשרות לתופעת גמילה, במידה שהתורפה נלקחת בסוף ההריון.

SSRIs – התרופות מקבוצה זו נמצאות בשימוש נרחב בפסיכיאטריה. בעבר נעשו מחקרים רבים לגבי הבטיחות של תרופות ממשפחת ה-SSRI במהלך ההריון ולא נמצאה עלייה בשכיחות מומים מעבר לשכיחות הבסיסית באוכלוסיה רגילה. לאחרונה היו מספר מחקרים אשר הראו על עלייה אפשרית בשכיחות מומי הלב בקרב יילודים לאמהות אשר נטלו בתחילת ההריון שתיים מהתרופות ממשפחה זו (FLUOXETINE, PAROXETINE). כיום לא ברור עד כמה יש למצא זה משמעות סטטיסטית. הממצאים נראו בעיקר בקרב נשים אשר עישנו עשר סיגריות ומעלה ליום במהלך השליש הראשון של ההריון. ממצאים אלה עדיין נמצאים בוויכוח ואינם חד משמעיים. אין לכן להתירחש לתרופות אלו כאל תרופות טרטוגניות ויש להמשיך לקחתן בהריון במידה שיש בהן צורך. בחלק מהתינוקות נצפות תופעות לוואי בימים הראשונים לאחר הלידה, אך הן חולפות בדרך כלל במהירות.

תרופות אחרות לשימוש פסיכיאטרי – התרופות הנמצאות כיום בשימוש פסיכיאטרי שייכות לקבוצות שונות כמו בנזודיאזפינים, פנוטיאזינים ותרופות אחרות, חדשות יותר. כעקרון יש לציין שאין כל עדות להשפעה טרטוגנית של תרופות אלו, למעט תופעות גמילה המופיעות בחלק מהתינוקות וחולפות לרוב אפילו ללא טיפול. אין מספיק מידע לגבי האפשרות לגרום לעיכוב נזיר-התפתחותי בילדים שנחשפו לתרופות אלו ברחם, אולם תוצאות מעט המחקרים הקיימים מעודדות מאחר ותופעות כאלו, בדרך כלל, לא נצפו. המסקנה העיקרית היא שיש להמשיך את הטיפול בתרופות בשימוש פסיכיאטרי במהלך ההריון, תוך התייעצות עם הרופא המטפל.

אלכוהול, עישון וחומרים ממכרים

ככלל, מרבית החומרים הממכרים עוברים לעובר ועלולים להזיק לו. יחד עם זאת, טיב הנזקים ועוצמתם תלוי בחומר שבו משתמשים ובכמויות אליהן נחשף העובר. חלק מהחומרים גם מעורר התפתחות של תסמונת גמילה, הדורשת לעתים התערבות רפואית משמעותית.

במחקר מבוקר אשר נעשה בקרב 22 אלף נשים, נמצא שויטמין A במינון של עד 10,000 יחידות ליום אינו מגביר את הסיכון למומים מולדים באדם. לכן, הסכנה היא רק בשימוש במינונים גבוהים, מהם יש להימנע בהריון

אלכוהול – ההשפעה של שתיית אלכוהול במהלך ההריון מגוונת ותלויה בגורמים שונים כמו כמות האלכוהול ותזמון צריכתו. חשיפה כרונית לכמות גבוהה של אלכוהול (שני גרמים אלכוהול נקי ליום לק"ג משקל גוף) בשלב יצירת האיברים כרוכה בסיכון משמעותי לתסמונת האלכוהול העוברית (fetal alcohol syndrome – FAS). תסמונת זו מאופיינת בעיכוב גדילה תוך רחמי, בהיקף ראש קטן, בתווי פנים אופייניים (גשר אף שטוח, מפתח עפעפיים צר, שפה עליונה דקה, לסת תחתונה קטנה), בפגיעה במערכת העצבים המרכזית וכן בפגיעה התפתחותית (פיגור שכלי ובעיות התנהגותיות). לעיתים מופיעים גם שפה וחיך שטועים ומומי לב כחלק מהתסמונת.

התסמונת המלאה מופיעה בפרטות מעשרה אחוזים מהעוברים החשופים לכמות זו של אלכוהול בחשיפה של העובר לכמויות בינוניות של אלכוהול בשליש הראשון להריון (שתיית מספר משקאות אלכוהוליים בכמות גדולה בשבוע, או שתייה חד פעמים של הרבה משקאות אלכוהוליים באותו האירוע – binge drinking) והופעת סימני שיכרות, יש תופעה הנקראת Fetal alcohol effects, המערבת הפרעות התנהגותיות, הפרעה בגדילה התוך רחמית וכן השפעות נוספות – התפתחותיות שליליות אך ללא שינוי הצורה האופייניים במבנה הפנים. תופעה זו שכיחה יותר מאשר התסמונת המלאה.

עישון סיגריות – סיגריות מכילות ניקוטין, CO, קדמיום ומספר רב של חומרים רעילים נוספים. לעישון במהלך ההריון יש השפעות מזיקות על העובר. ההשפעה העיקרית והעקבית של עישון היא עיכוב גדילה תוך רחמי, והתינוקות נולדים במשקל הנמוך בכ-200 גרם בהשוואה לילודים לאמהות לא מעשנות. הירידה במשקל גדולה יותר ככל שמספר הסיגריות היומי גבוה יותר. הפסקת העישון במהלך החצי השני של ההריון מבטלת השפעה זו. במרבית המחקרים לא נמצאה עדות לכך שעישון סיגריות מעלה את השכיחות למומים מולדים. עם זאת, חלק מהעבודות תומך בקשר חלש בין עישון בתחילת הריון לבין שטעים באזור החיך והשפה. במספר מחקרים נצפתה עליה בשיעורי סיבוכי ההריון בקרב נשים מעשנות. סיבוכים אלה כללו הרינונות מחוץ לרחם, הפלות ספונטניות, רעלת הריון, לידות מוקדמות, היפרדות שליה ומות עובר תוך רחמי. כמו כן יש יותר ויותר דיווחים על הפרעות נוספות – התפתחותיות בין ילדים שנולדו לאמהות מעשנות, בעיקר עלייה

בשכיחות הפרעות ריכוז וקשב וליקויי למידה.

קוקאין – בדיווחים שונים תוארה עלייה בשכיחות מומים מולדים בקרב ילודים לאמהות אשר עשו שימוש בקוקאין במהלך ההריון. מומים אלה כללו מומים במערכת המין והשתן, מומי לב, מומי גפיים ובעיקר מומים של מערכת העצבים המרכזית. פרט לכך, נמצא ששימוש בקוקאין בהריון מעלה את השכיחות של סיבוכי הריון כגון, הפלות, מות עובר תוך רחמי, לידה מוקדמת, פקיעה מוקדמת של קרומים, משקל לידה נמוך, היקף ראש נמוך, הפרדות שליה ויתר לחץ דם, וכן עלייה בהיארעות דימומים מוחיים בתקופה סביב הלידה וביילוד. יש גם עלייה בשכיחות מות עריסה. בחלק מהילודים נצפתה אף תסמונת גמילה לאחר הלידה ופגיעה נוירי-התפתחותית. יש לציין כי קיימות בעייתיות מתודולוגיות במחקרים אלה שכן, לא תמיד ניתן לייחס את המומים והסיבוכים המיילדותיים לשימוש בקוקאין, מאחר שאורח החיים של נשים הצורכות קוקאין כולל שימוש בחומרים ממכרים אחרים, תזונה לקויה, מעקב הריון חלקי, עישון וגורמי סיכון נוספים. הן האלכוהול בכמויות גדולות והן קוקאין מגבירים את העקה החמצונית בעובר. עלייה בעקה החמצונית נחשבת לאחד המנגנונים האחראיים לפגיעות בעובר.

הרואין – הרואין הוא אופיאט נרקוטי והשפעותיו דומות לאלו של מורפין. מרבית המכורים לסמים בארץ משתמשים בהרואין. בניגוד לקוקאין ולאכוהול, שימוש בהרואין ובאופיאטים אחרים, ככל הנראה, לא גורם לעלייה בשכיחותם של מומים מולדים. אולם, סיבוכי הריון כגון עיכוב גדילה תוך רחמי, לידה מוקדמת, משקל לידה נמוך, תופעות גמילה ומוות פרינאלי נמצאים בשכיחות גבוהה בקרב ילודים לאמהות אשר השתמשו בהרואין במהלך ההריון. כמו כן, בקרב ילודים שנחשפו להרואין בתקופה התוך רחמית נמצאה עלייה נכרת ביותר בשכיחות הפרעות ריכוז וקשב עם/ללא היפראקטיביות (ADHD). העלייה בשכיחות הפרעות אלו נצפתה גם אצל ילדים אשר גדלו בבתים שבהם ההורים המגדלים אותם אינם משתמשים בסמים, ומצבם הסוציאקונומי טוב (ילדים שנמסרו לאימוץ). קיימת גם הפחתה מסוימת ביכולת השכלית וביכולת הלמידה.

מריחואנה – המרכיב הפעיל במריחואנה (Tetrahydrocannabinol – THC) במינונים גבוהים הוא טרטוגן בבעלי חיים, אולם בבני אדם לא נמצא כל קשר בין חשיפה למריחואנה בהריון

לעלייה בשכיחות מומים מולדים, מה גם שברוב המחקרים לא נצפתה ירידה במשקל היילוד. יש לזכור כי לרוב השימוש במריחואנה אינו מתמשך, ולכן ההשפעה על העובר, אם היא אפילו קיימת, היא מועטה. לאחרונה התברר כי שימוש מוגבר במריחואנה בהריון מעלה באופן ניכר את שכיחותן של הפרעות ריכוז וקשב ואפילו גורם להפחתה מסוימת ביכולת השכלית.

חומרים מוטגניים

חומרים מוטגניים הם חומרים העלולים לגרום לשינויים ב-DNA ובכך להכניס שינויים גנטיים העלולים לגרום למומים מולדים. חלק מהחומרים הציטוטוקסים המשמשים כטיפול בגידולים הם חומרים מוטגניים בפוטנציה. כך גם קרינה מייננת וכן, כנראה, קרינה אולטרה סגולה (UV). ההשפעות של תכשירים מוטגניים אינן קשורות להריון אלא יכולות להיות במהלך החיים, וכאן מתעוררת הסוגיה של עבודת נשים וגברים עם חומרים אלה. רוב הנתונים על מוטגניות הם בתנאי מעבדה או בחיות מעבדה. מעטים מאוד הנתונים החד משמעיים בבני אדם. גם לאחר הפצצות האטומיות בהירושימה ונגסקי (בהם השתחררה כמות גדולה של קרינת גמה – קרינה מייננת) לא ניתן היה להוכיח עלייה בשיעורי מוטציות בבני אדם. אולם נמצא כי חלק מהחומרים המוטגניים גם גורמים, בתנאי מעבדה, לעלייה בשכיחות שברים כרומוזומליים, ולכן מקובל לעתים לבצע בדיקות כרומוזומים בעובר (במי השפיר) בהריון אצל נשים שנחשפו שנים לחומרים מוטגניים.

תכשירים הפוגעים בפוריות

הפגיעה בפוריות על ידי תכשירים אנטי-סרטיניים, קרינה מייננת וחומרים כימיים שונים, כולל (כנראה) מספר חומרי הדברה, שכיחה יותר בגברים מאשר בנשים והיא מוכחת רק בעקבות חשיפה למות גבוהות של החומרים. אין נתונים ברורים בקשר לחשיפה תעסוקתית אך הסיכון לפגיעה בפוריות בדרך כלל קטן ביותר בשל אמצעי הזהירות הנהוגים במקומות העבודה.

(רשימה ביבליוגרפית מלאה שמורה במערכת)

פרופ' אשר אור-נוי, המעבדה לטרטולוגיה, הפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, ומשרד הבריאות, ירושלים

השמנה, פוריות והריון בסיכון

ד"ר אסנת ריאל

השמנת יתר היא תופעה נפוצה בקרב נשים בגיל הפריור, באנגליה ובמדינות מערביות, חמישית מההריונות מתקיימים בנשים הסובלות מהשמנה¹. בעיות פריור רבות נובעות מהשמנה ונפוצות בקרב נשים הסובלות מעודף משקל: מחזור וסתי בלתי סדיר או נדיר, סיכון מוגבר לחוסר פריור, סיכון מוגבר בעת טיפול פריור, סיכון מוגבר להפלות וסיכויים מופחתים להצלחת טיפול פוריות. גם כשמושג ההריון המיוחל, השמנת יתר מביאה לשיעור מוגבר של סיבוכי הריון: עליית לחץ דם, התפתחות סוכרת הריונית, סיכון מוגבר למומים מולדים, סיכון מוגבר ללידת תינוקות במשקל גבוה ועליית הסיכוי לניתוח קיסרי. יתרה מכך, לתינוקות לאמהות שמנות סיכוי גבוה יותר להתפתחות השמנה בילוד כבר בתקופת הילדות וסיכוי גבוה להשמנה גם בגרות².

אחד המדדים המקובלים להערכה של עודף משקל והשמנה הוא מדדית מדד מסת הגוף, המכונה BMI (Body Mass Index), המתקבל מחלוקת המשקל בקילוגרמים לגובה במטרים בריבוע. ערכי BMI מעל 25 מוגדרים מעודף משקל, ערכי BMI מעל 30 נחשבים להשמנה וערכים מעל 35 נחשבים להשמנת יתר חולנית, שהיא השמנה קיצונית התורמת להתפתחות מחלות ולזוהן כגון: סוכרת, יתר לחץ דם, עודף שומנים בדם, מחלות לב, תשינה נשימה בשינה, כאבי גב ופרקים והפרעה ניכרת באיסות החיים³.

בישראל עולים שיעורי ההשמנה משנה לשנה ובסקרי משרד הבריאות נמצא כי 58.8 אחוז מאוכלוסיית הנשים בישראל סובלות מעודף משקל, משקל 25.8 אחוז סובלות מהשמנה עם ערכי BMI מעל 30 וכחמישה אחוזים סובלות מהשמנת יתר חולנית⁴. שיעור ההשמנה בקרב ילדות ונערות הוכפל ב-25 השנים האחרונות⁵ וכיוון שרוב הסיכויים שילדות אלו יגדלו להיות נשים שמנות, משמעות הדבר שצפויה להתפתח אצלן פגיעה בפריור.

השמנה ופריור

הקשר בין השמנה לזוהן פריור נובע בעיקרו מירידה במחזורי הביץ. אחת התסמונות השכיחות הקשורות להשמנה וירידה בפריור היא תסמונת שחלות פוליציטיות. תסמונת זו קיימת בארבעה עד שבעה אחוזים מכלל הנשים, אולם שכחותה עולה עד 61 אחוז בקרב נשים במשקל עודף⁶. נשים שמנות עם שחלות פוליציטיות סובלות יותר מחוסר ביץ⁷ המביא לפגיעה בפריור.

המנגנון העיקרי הגורם לחוסר ביץ בנשים שמנות נובע מתופעה של עמידות הרקמות לאינסולין. תופעה זו שכיחה בעיקר בנשים עם השמנה בטנית, המכונה השמנה בצורת תפוח⁸, ומלווה בשינויים הורמונליים המונעים מחזורי ביץ תקינים. אפילו בנשים שמנות

שמחזורי הביץ אצלן תקינים יש קושי גדול יותר להשגת הריון מבנשים בעלות משקל תקין⁹.

השמנה והריון בסיכון

הריון בנשים שמנות, בין אם הושג באופן טבעי או לאחר טיפול הפריה, כרוך בשיעור מוגבר של הפלות מוקדמות והפלות חוזרות¹⁰. הגורם לכך הוא הורמונלי ונובע מעמידות לאינסולין, המלווה ברמות גבוהות של אינסולין בדם¹¹ והשמנת יתר המלווה ברמות גבוהות של הורמון השומן לפטין¹².

השמנה גם גורמת לשיעור מוגבר של סיבוכים הריוניים באם הסללים לחץ דם לא מאוזן, סוכרת הריונית, התפתחות קרישי דם ותסחיבים, דלקות ושינויים במצב הרוח. גם שיעור הסיבוכים בעובר גבוה יותר, והם כוללים מצוקה עוברית, חוסר התפתחות עוברית, מצב לא תקין של העובר, ואף היתקעות הכתף בתעלת הלידה. כמו כן עולה הצורך בלידה מכשירית וניתוחים קיסריים¹³.

שיעור התפתחות מומים מולדים בעוברים לנשים שמנות עולה בכשבעה אחוזים לכל תוספת של נקודת BMI מעל ערכים של 25¹⁴. יכולת הדיוק של בדיקות האולטרסאונד בעת ההריון נפגעת בנשים שמנות, כך שבדיקה זו בשבועות 22-24 אינה מדויקת כבעשרה אחוזים מהנשים השמנות (15) וכך נמנע זיהוי מוקדם של מומים בעובר.

גם שיעור תמותת עוברים תלוי ב-BMI של האם ההריונית ועולה פי ארבעה בנשים שמנות. שיעורי לידה מוקדמת של כג גבוהים יותר בנשים שמנות בעיקר בשל מצבי פרה אקלמפסיה באם ויילד מוקדם. בקרב נשים הסובלות מהשמנה קיצונית, עם ערכי BMI מעל 40, אחת מתוך 121 נשים יולדות ולד מת¹⁶.

השילוב של סיכונים לאם ולעובר מחייב ירידה במשקל טרם הכניסה להריון, בין אם היא ספונטנית או בטיפולי הפריה. כדי לקיים הריון תקין ולהביא לעולם תינוק בריא מומלץ לעשות כל מאמץ להפחית את המשקל לפני תכנון ההריון.

נשים שמנות רבות פונות למרכזי פריור. הן מקקות לעתים ליותר מחוזרים של גירוי הורמונלי ליצירת זקיקים, אולם בסך הכל שיעורי הכניסה להריון לאחר שלושה מחוזרים בנשים שמנות עומדים על 41 אחוז בהשוואה ל-50 אחוז בנשים עם משקל גוף תקין¹⁷. נציבית עם כן ירידה קלה ביעילות טיפולי ההפריה בנשים שמנות, אולם יש להדגיש בפנייה דווקא את השיעור המוגבר של סיבוכים הריוניים הקשורים למשקל עודף. מומלצת מאוד ירידה במשקל לפני התחלת טיפולי פוריות למניעת סיבוכי ההריון.

ירידה במשקל אף של חמישה עד עשרה אחוזים ממשקל הגוף משפרת את ההגישות לאינסולין, מגבירה את מחזורי הביץ, משפרת את המאזן ההורמונלי בנשים עם שחלות פוליציטיות ומעלה את הסיכוי

להריון תקין (18). למרות נתונים אלה, נשים רבות מתעלמות מעצות הרופאים לרדת במשקל ובוחרות מרכז אחר לטיפול פוריות.

ירידה ריאלית במשקל ניתנת למימוש בתוך חצי שנה על ידי שינוי באורח החיים, הסלל שילוב של פעילות גופנית ודיאטה מאוזנת. נשים עם ערכי BMI מעל 30 ייהנו לעתים מירידה טובה יותר במשקל כשישלבן גם תרופות להרזיה כגון קסניקל או רדוקטיל.

ניתוחים להרזיה בשילוב סביבה תומכת ושינוי באורח החיים מסייעים לנשים הסובלות מהשמנה קיצונית לרדת באופן משמעותי במשקל, להרות, לקיים הריון ולידה תקינים וללדת תינוקות בריאים^{19,20}.

כך למשל מתארת הספרות המקצועית 35 נשים שסבלו מהשמנת-יתר קיצונית, ניסו להיכנס להריון באמצעות טיפולי פוריות ונכשלו. לאחר שעברו ניתוח להרזיה הצליחו לה-35 להרות²¹. במחקר אחר ילדו 40 אחוז מהנבדקות תינוקות במשקל לידה גבוה וחורג מהנורמה. לאחר שעברו ניתוח להרזיה וילדו ילוד נוסף, הצליחו 80 אחוז מהנשים ללדת תינוק במשקל לידה תקין²².

חוקרים אחרים, שבדקו שבעה מקרים של יתר לחץ דם הריוני וארבעה מקרים של סוכרת הריונית לפני ואחרי ניתוח להרזיה, גילו שכל הנשים שנבדקו וסבלו מאותן מחלות בזמן ההריון הראשון טרם הניתוח, הצליחו להחלים מהן לחלוטין בזמן ההריון השני, לאחר הניתוח להרזיה²³.

באופן כללי מסכמים החוקרים, הריון לאחר ניתוח לטיפול בהשמנת יתר הוא בטוח יותר מהריון אצל אישה שנותרה שמנה, אפילו אם הניתוח שעברה מביא באופן פוטנציאלי לחסרים תזונתיים²⁴.

לסיכום, השמנת יתר מביאה אמנם לפגיעה בפריור, בעיקר עקב ירידה במחזורי הביץ, אך ניתן לחב להתגבר על קשיים אלה באמצעים טיפוליים סטנדרטיים. דווקא הסיכונים לאם ולעובר מהווים פקטור חשוב יותר, שאין דרכים להתגבר עליו פרט לירידה במשקל, והוכח באופן חד משמעי כי ירידה במשקל לפני ההריון משפרת באופן משמעותי את תוצאותיו. לפיכך, מומלצים טיפולים יעילים ומוכחים לשינוי אורח החיים בשילוב עם תרופות להרזיה או ניתוחי הרזיה בקרב נשים שמנות, עוד לפני נסיונות הכניסה להריון. יש צורך לעודד טיפולים אלה להפחתה במשקל עוד בשלב תכנון ההריון ולהטמיעם במרכזי ייעוץ לטיפול בהשמנה ופריור.

(רשימה ביבליוגרפית שמוזה במערכת)

מאת ד"ר אסנת ריאל, כיורוגית, מומחית בניתוחי הרזיה, מנהלת מלב"י - המרכז לטיפול בהשמנת יתר, מקבוצת אסיא מדיקל, במתחם אסותא.

תרופה לכפיון

כרופ' דניאל זיידמן סוקר את רשימת התרופות העדכנית לגיוס זקיקים והשראת ביוץ. יעילות התכשירים, היתרונות, תופעות הלוואי ואופן המתן

כרופ' דניאל זיידמן

איקקלומין (Ikaclomin) קלומיפן ציטרט

אלו לא צריכות לעורר דאגה. כאבי בטן, בחילות והקאות או הפרעות בראייה הם נדירים מאוד אך מחייבים הפסקת הטיפול ופנייה לרופא המטפל.

השפעת האיקקלומין כנגד קולטני ההורמון אסטרוגן עלולה לגרום לירי צואר הרחם להיות מועט וצמיג ולירידת הרחם להיוותר דקה ופחות מוכנה לקליטת העובר. הרופא יוסיף לעתים תרופה שמכילה אסטרוגן (כמו פרוגינובה או אסטרופם) במטרה למנוע את הופעת תופעות הלוואי שנובעות מחסימת הקולטנים לאסטרוגן. לאור החשש מפני איכות ריר ירודה בעקבות הטיפול עם האיקקלומין, ניתן גם לבצע הזרעה במטרה לעקוף את צוואר הרחם. מאחר שהאיקקלומין גורם למספר זקיקים מוגדל להגיע לביוץ, קיים סיכון של כעשרה אחוזים להריון מרובה עוברים, כמעט תמיד תאומים. אין יותר הפלות או מומים בעובר לאחר טיפול עם איקקלומין. לאחר הטיפול שכיח שיוותרו בשחלות זקיקים גדולים שטרם נספגו, כלומר לעתים נוצרות ציסטות בשחלות בעקבות הטיפול. ציסטות אלו ייעלמו בתוך זמן קצר ללא כל טיפול. נוכחות של ציסטות לא גדולות (3-5 ס"מ) בשחלות אינה משפיעה על התגובה לטיפול ועל כן אינה מפריעה להמשך טיפול עם איקקלומין.

יעילות – כ-80 אחוז מהנשים יבייצו בעקבות נטילת איקקלומין וצפוי שכ-40 אחוז מהנשים יהיו בעקבות הטיפול. הסיכוי להריון לכל מחזור שבו הושג ביוץ מוערך בנשים צעירות ב-15-20 אחוז. מקובל לבצע שלושה עד שישה טיפולי איקקלומין לפני שעוברים לטיפול אחר.

גלוקופאג' או גלוקומין (Glucophage or Glucomin)

מטפורמין – תרופה שמשמשת בעיקר לוווסות רמות הגלוקוזה. התרופה פועלת בשלושה אופנים. ראשית, היא מפחיתה את כמות הגלוקוזה שמוצרת על ידי הכבד; שנית, היא מפחיתה את כמות הגלוקוזה שנפגת מהמזון בקיבה; ושלישית, היא מגבירה את רגישות הגוף להורמון אינסולין. השימוש העיקרי של התרופה הוא לטיפול בסוכרת קלה שאינה מחייבת מתן אינסולין. **למי ניתן?** לאחרונה הורחב השימוש במטפורמין גם לנשים עם הפרעה בביוץ על רקע שחלות פוליציסטיות. מסתבר שנשים אלו סובלות לעתים קרובות גם מהפרעה בחילוף החומרים שמתבטאת בחוסר רגישות לאינסולין. מחקרים מורים כי מתן מטפורמין מעלה את הסיכוי כי אישה עם

אחת מהתרופות הוותיקות ביותר, שמצויה בשימוש מוצלח כבר למעלה מ-40 שנה. פועלת על ידי חסימת הקולטנים לאסטרוגנים בבלוטת יתרת המוח, פעולה שמעוררת את הבלוטה במוח להפריש את ההורמון FSH, שמגרה את השחלה לגיוס זקיקים. כלומר, איקקלומין לא גורם באופן ישיר לביוץ, כי אם מגביר את התהליכים הטבעיים שמובילים לביוץ. **למי ניתן?** התרופה ניתנת לנשים שאינן מביצות או כאלו שאצלן יש מיעוט ביצנים. לעתים איקקלומין ניתן להגברת הביוץ גם אצל נשים עם אי פריון מסיבה לא מוסברת. איקקלומין יכול לסייע בדחיית מועד הביוץ עבור נשים דתיות, אצלן יש חשד כי הביוץ מקדים את מועד המקווה. **יתרונות** – יתרונות האיקקלומין נובעים מכך שהתרופה יעילה ובטוחה יחסית, ניטלת דרך הפה בטבילות, עלותה נמוכה והיא מחייבת מעקב פחות תכוף. בהתאם, מקובל כמעט תמיד להתחיל טיפולים בהשראת ביוץ על ידי מתן איקקלומין ורק אם הטיפול נכשל או נמצא לא מתאים, לעבור לטיפול עם זריקות להשראת ביוץ.

אופן מתן – בדרך כלל מתחילים את הטיפול ביום שלישי או חמישי למחזור (היום הראשון למחזור נחשב היום שבו מופיע דמם וסתי של ממש, לא הכתמות). מקובל להתחיל את הטיפול עם טבלית אחת או שתיים ליום במשך חמישה ימים. בהמשך ניתן לעלות את המינון עד ארבע-חמש טבילות ליום. התרופה ניטלת במשך חמישה ימים. מצפים שהביוץ יתרחש כשבוע לאחר, אך הטווח רחב, בין חמישה ימים עד 12 יום לאחר הכדור האחרון. בהתאם כדאי לקיים יחסי מין תכופים, פעם ביום או יומיים, במשך שבוע – מהיום החמישי שלאחר נטילת הכדור האחרון. מומלץ, לפחות בפעם הראשונה, לבצע מעקב אחרי מועד הביוץ, למשל בעזרת מדידת גודל הזקיקים באמצעות אולטרסאונד. הביוץ נוטה בטיפולים חוזרים של איקקלומין להתרחש בערך באותו מועד.

ניתן לחזור מדי חודש על הטיפול במידה שלא נותרו בשחלות לאחר הטיפול ציסטות בגודל משמעותי. **תופעות לוואי וסיבוכים** – האיקקלומין גורם לגירוי השחלות על ידי חסימת הקולטנים לאסטרוגן, אך בשל פעילותו זאת, שנוגדת את פעילות האסטרוגן, לאיקקלומין עלולות להיות גם השפעות לא רצויות. חלק מהנשים חשות רגישות בשדיים, אי נוחות בבטן וגלי חום. תופעות

שחלות פוליציסטיות שאינה מבייצת באופן סדיר תשוב לבייץ באופן עצמוני. נשים רבות עם עודף משקל מוצאות שקל להן לרדת במשקל תוך כדי נטילת התרופה, ולירידה במשקל במקרים אלה תרומה רבה להצלחת הטיפול.

אופן מתן – התרופה ניתנת במינון של טבליה אחת של 850 מ"ג מדי יום במשך שבוע, ואם אין תופעות לוואי משמעותיות, המשך טיפול עם שתי טבליות מדי יום. בעזרת בדיקות אולטרסאונד ו/או בדיקת פרוגסטרוון, מנסים לקבוע האם האישה החלה לבייץ. במידה שלאחר מספר חודשים לא התרחש ביוץ, ניתן להוסיף טיפול עם איקלומין ולאחר מכן גם זריקות להשראת ביוץ.

תופעות לוואי וסיבוכים – מטפורמין גורם לתופעות לוואי בכ-20 אחוז מהנשים, שעלולות לכלול אי נוחות בבטן, כאבי בטן עוויתיים, שלשולים ונחילות. מיעוט מקרי הנשים נאלץ להפחית את מינון התרופה או להפסיק את נטילתה בשל תופעות הלוואי הללו. סיבוכים חמורים לא דווחו בקרב נשים צעירות שנטולות את התרופה. למיטב ידיעתנו, התרופה אינה יוצרת מומים בעובר ולכאורה אינה מסוכנת לנטילה בהריון. עם זאת, הבטיחות בהריון עדיין אינה מוכחת ובעוד שיש רופאים שממליצים להמשיך את הטיפול גם בהריון בניסיון להפחית את הסיכון להפלה, הרי שהעמדה הרשמית היא שהתרופה אינה מומלצת לנטילה בהריון.

יעילות – מחקרים מורים שכשליש מהנשים עם שחלות פוליציסטיות יבייצו לאחר נטילת מטפורמין בלבד ו-90 אחוז יבייצו לאחר נטילת מטפורמין ואיקלומין.

גונל F (F Gonol) או פיורגון (Puregon)

תרופות סינתטיות שמכילות את ההורמון FSH. ייחודן בכך שהן מיוצרות באופן מלאכותי (רקומביננטי) במעבדה, ללא צורך במקור ביולוגי כמו שתן. שיטות הייצור מסבירות גם את מחירן היקר, אם כי בשנים האחרונות פער המחיר בין התכשירים הסנתטיים לביולוגיים כבר אינו גדול כבעבר. לתרופות אלו יתרון בזכות שיטות הייצור שמבטיחות תרופה נקייה יותר מחומרים ביולוגיים זרים.

אופן מתן – התרופה ניתנת מהימים הראשונים של המחזור, כזריקה תת עורית מדי יום. משך הטיפול והמינון שניתן מדי יום נקבע באופן אישי עבור כל אישה על פי גילה, משקלה, מבנה השחלות שלה ותגובתה לטיפולים בעבר. אצל נשים עם שחלות פוליציסטיות לדוגמה, יש להווג במשנה זהירות מאחר ששחלותיהן נוטות להיות רגישות במיוחד לגירוי השחלתי. הטפול בזריקות מחייב בדרך כלל מעקב קפדני אחרי התגובה השחלתית בעזרת מעקב זקיקים באמצעות אולטרסאונד ובדיקות דם לרמות אסטרוידל ופרוגסטרוון. בדרך כלל

המעקב מתחיל לאחר חמישה-שישה ימים של זריקות ונמשך מדי יומיים-שלושה. מרבית הנשים יבייצו כעבור שבועה ימים עד 14 יום של זריקות. גונל F משווק בעט חד פעמי שבזכותו המטופלת יכולה להזריק בקלות את התרופה בעצמה או בעזרת בן/בת זוג. העט משווק במינון של 300, 450 ו-900 יחידות. המטופלת יכולה לקבוע בעזרת כייל מספרי ברוך, לפי הוראות הרופא, את המינון שיחזק בכל פעם. עלות העט נקבעת על פי מספר היחידות שהוא מכיל, ולכן בדרך כלל העטים במינונים הנמוכים יותר מבטיחים פחות בזבזת של יחידות עודפות. לאחר תחילת השימוש בעט גונל F, אין צורך לשמור את העט במקרר, אך יש לסיים את השימוש בעט בתוך חודש. ניתן לשמור במקרר עט שנותר ללא שנפתח בארזיתו המקורית עד שנתיים. גונל F משווק גם באמפולות במינון של 75 יחידות, אך לאור הנוחות שבשימוש בעט שמחירו זהה, כבר כמעט לא משתמשים באמפולות שמחייבות מיהול של האבקה על ידי נוזל מדלל והזרקת בעזרת מזרק רגיל. פיורגון משווק עם עט רב פעמי נוזל להזרקת עצמית. המטופלת מחדירה לעט מחסנית חד פעמית שמכילה מינון של 300 או 600 יחידות. המטופלת יכולה לקבוע בעזרת כייל מספרי ברוך במרווחים של 25 יחידות, לפי הוראות הרופא, את המינון שיחזק בכל פעם. מחיר העט הרב פעמי נמוך.

עלות המחסנית של העט נקבעת על פי מספר היחידות שהיא מכילה. בכל מחסנית פיורגון יש מינון עודף של 137 יחידות. מכאן שבמחסנית של 300 יחידות יש למעשה 437 יחידות ואילו במחסנית של 600 יחידות יש 737 יחידות, וניתן לנצל את התוספת של התרופה שמצויה בכל מחסנית. מחסנית הפיורגון נשמרת בקירור בבית המרקחת אך ניתן לשמור אותה בטמפרטורת החדר (עד 25 מעלות) למשך שלושה חודשים. לאחר פתיחת המחסנית ניתן לשמור אותה למשך 28 יום. פיורגון משווק גם באמפולות של 50 או 100 יחידות, אך לאור הנוחות שבשימוש בעט, מעטות הנשים שבחרות כיום להשתמש באמפולות. מחיר העט או האמפולות הוא על פי מינון התרופה.

תופעות לוואי וסיבוכים – הזריקות להשראת ביוץ גורמות למספר ביציות להגיע לבשלות ולבייץ בו זמנית. בהתאם, הסיכון להריון מרובי עוברים, בעיקר תאומים, מגיע לכ-20 אחוז. סיכון משמעותי נוסף הוא גירוי יתר של השחלות, שיכול להתבטא בשחלות מוגדלות מאוד ומלאות בציסטות רבות, תפיחות רבה של הבטן, נוזל חופשי בבטן, קוצר נשימה, שלשולים וכאבי בטן. קיים לעתים מרווח צר בין מינון שגורם לתגובה השחלתית הרצויה זה שגורם לגירוי יתר שחלתי. שתייה מרובה ומעקב רופא חיוניים במקרה של חשד לגירוי שחלתי.

יעילות – גונל F ופיורגון נמצאות כבר שנים רבות בשימוש נרחב בישראל ובעולם, וכמעט באופן ודאי יובילו לגרימת ביוץ. אצל אישה שלא מבייצת כלל, מטרת הטיפול היא לגרום לביוץ של זקיק בודד. לעומת זאת, אצל נשים עם ביציות סדירים, מטרת הטיפול היא ליצור "סופר ביוץ" של מספר זקיקים וכך להעלות את הסיכוי להריון. הסיכוי להריון מותנה בגיל האישה, נתוני הזרע ובעיות פריון אחרות, אך הסיכוי להריון בכל מחזור הוא כ-20 אחוז, כך שלמעלה ממחצית מהזוגות ישיגו הריון לאחר שלושה מחזורי טיפול.

מנוגון (Menogon), מנופיוור (Menopur) או פרגונל (Pergonal)

תכשירים ותיקים שמכילים כמות שווה (75 יחידות בכל אמפולה) של ההורמונים FSH ו-LH. ההורמונים בתכשיר זה מופקים משתן של נשים בגיל הבלות, העשיר בהורמונים אלה. המנופיוור, בדומה למנוגון, מכיל גם כן LH ו-FSH אך מיוצר בטכנולוגיה מתקדמת ולפיכך נחשב לתכשיר "נקי" יותר מחומרים ביולוגיים, שעלולים לגרום לאדום ולגירוי מקומי באזור ההזרקת. כמה מקופות החולים מספקות את המנופיוור במחיר דומה למנוגון, בעוד שבאחרות התרופה יקרה בהרבה מאשר מנוגון. יש קופות שמאשרות שימוש במנופיוור במחיר נמוך רק עבור נשים שפיתחו תופעות לוואי מקומיות קשות למנוגון. פרגונל כבר אינו נמכר בישראל.

אופן מתן – התרופה ניתנת מהימים הראשונים של המחזור כזריקה תת עורית או לשריר מדי יום. משך הטיפול ומספר האמפולות שניתנות מדי יום נקבע באופן אישי עבור כל אישה על פי גילה, משקלה, מבנה השחלות שלה ותגובתה לטיפולים בעבר. אצל נשים עם שחלות פוליציסטיות לדוגמה, יש להווג במשנה זהירות מאחר ששחלותיהן נוטות להיות רגישות במיוחד לגירוי השחלתי. הטיפול בזריקות מחייב בדרך כלל מעקב קפדני אחרי התגובה השחלתית בעזרת מעקב זקיקים באמצעות אולטרסאונד ובדיקות דם לרמות אסטרוידל ופרוגסטרוון. בדרך כלל המעקב מתחיל לאחר חמישה-שישה ימים של זריקות ונמשך מדי יומיים-שלושה. מרבית הנשים יבייצו כעבור שבועה ימים עד 14 יום של זריקות.

תופעות לוואי וסיבוכים – הזריקות להשראת ביוץ גורמות למספר ביציות להגיע לבשלות ולבייץ בו זמנית. בהתאם, הסיכון להריון מרובי עוברים, בעיקר תאומים, מגיע לכ-20 אחוז. סיכון משמעותי נוסף הוא גירוי יתר של השחלות, שיכול להתבטא בשחלות מוגדלות מאוד ומלאות בציסטות רבות, תפיחות רבה של הבטן, נוזל חופשי בבטן, קוצר נשימה, שלשולים וכאבי בטן. קיים לעתים מרווח צר בין מינון שגורם לתגובה

אילו תרופות פירון כבר אין משוקות בישראל ומהו התחליף?

תרופה ששיווקה הופסקה = תחליף
כורגון = פרגניל
פרגול = מנוגון
מטרודין = גונל F או פיורגון
מטרודין HP = גונל F או פיורגון
ארגסט = אוטרסטון, ביפאסטון
פמולן = סראזט

(ההיפופיזה) של ההורמון מגרה הזקינים (FSH) והורמון ההצהבה (LH), שאחראים לגיוס הזקינים והתרחשות הביץ. בשלב שני, כעבור כשבועיים, לאחר שהבלוטה התרוקנה, נפסקת הפרשת ההורמונים הללו, ומחזור הביץ הטבעי מופסק באופן זמני כל עוד פעילות התרופה נמשכת.

אופן מתן – הטיפול ניתן בפרוטוקול "ארוך", שבו התרופות לגירוי השחלות ניתנות רק שבועיים לאחר תחילת מתן תרופת הדיכוי, או בפרוטוקול "קצר", כאשר מנצלים את השחרור של ההורמונים מבלוטת יותרת המוח מיד עם תחילת מתן התרופה (תופעה שקרויה התלקחות או flare-up). במקרה זה מתחילים את הזריקות להשראת ביץ כמעט במקביל למתן תרופות הדיכוי. הדקפכטיל או הדיפרטיל ניתנים כזריקה חד פעמית לזרוע השריר של 3.75 מ"ג (לעיתים קרובות מסתפקים במתן חצי או שני-שלישים מהאמפולה) או כזריקה יומית תת עורית במינון 0.1 מ"ג (לעיתים נותנים רק מחצית מהאמפולה מדי יום). את הדקפכטיל יש לשמור בקירור ואת הדיפרטיל בטמפרטורת החדר. הסופרפקט (בוסרלין) ניתן בהסנפה לאף, שש פעמים ביום, בחצי אחד (לפני ואחרי כל ארוחה) או שלוש פעמים ליום בשני הנחיריים (1-2 מ"ג ליום). הסינרל (נפארלין) ניתן בהסנפה יומית לאף פעמיים ביום, בחצי אחד (400 מ"ג) או שניהם (800 מ"ג).

תופעות לוואי וסיבוכים – מאחר שתורפות אלו "מדכאות" את הביץ, הרי ששימוש ממושך ללא מתן במקביל של תרופות להשראת ביץ עלול לגרום לתופעות זדמות לאלו שנצפות ב"גיל המעבר", כולל גלי חום, יובש בנרתיק ומצבי רוח. התופעה בולטת במיוחד במתן דקפכטיל חד פעמי במינון של 3.75 מ"ג, שהינה אמנם נוחה ביותר למטופלת, אך קשורה בדיכוי שיכול להתמשך שלושה חודשים ויותר. **יעילות** – כל עוד התרופות נלקחות לפי ההוראות, ביץ עצמוני נדיר ביותר.

"אנטגוניסטים" צטרטייד (Cetrotide) או אורגאלוטראן (Orgalutron)

תרופות אלו נותנות דיכוי מיידי של הפרשת ההורמון (LH) וכך הן מונעות (או "מדכאות") ביעילות רבה את הביץ העצמוני. השימוש בתרופות אלו נפוץ בעיקר בעת טיפולי הפריה חוץ גופית. השימוש בתרופות אלו קל יותר למטופלת בהשוואה

הפרגניל. מומלץ לקיים יחסי מין ביום מתן הפרגניל ובשני הימים שלאחר קבלת הזריקה. ניתן לתת פרגניל גם כתמיכה בגופיף הצהוב לאחר הביץ, בדרך כלל אמפולה אחת של 1,500 או 5,000 יחידות מדי כמה ימים.

תופעות לוואי וסיבוכים – קשורים בתרופות לגרימת ביץ שניתנו, כפי שתואר עבור מנוגון (ראו לעיל). מאחר שהפרגניל הוא למעשה הורמון ההריון, הרי שבדיקות הריון עשויה לצאת חיובית במשך עד 14 יום לאחר קבלת הריון, ואין טעם לבצע בדיקות הריון בפרק זמן זה.

יעילות – גרימת הביץ כמעט ודאית אם הפרגניל ניתן בעיתוי נכון.

אוביטרל (Ovitrelle)

תרופה שמכילה hCG סינתטי, כלומר הורמון ההריון ומיוצרת בשיטה של הנדסה גנטית. התרופה ניתנת, כתחליף לכורגון, לגרימת ביץ במסגרת טיפולי פירון והפריה חוץ גופית. אוביטרל מאוחסן בטמפרטורת החדר (עד 25°C) ואין צורך לשמור את התרופה בקירור.

אופן מתן – אוביטרל ניתן כזריקה תת עורית. המטופלת יכולה להזריק את האוביטרל בעצמה או בעזרת בן/בת זוג. נראה שיש פחות תופעות לוואי מקומיות בהשוואה לפרגניל. המינון המקובל לגרימת ביץ הוא אמפולה אחת או שתיים של 250 מ"ג. מחקרים מורים כי יעילותו של אוביטרל במינון 250 מ"ג (=6,500 יחידות) שווה ליעילותו של פרגניל במינון של 10,000 יחידות. אוביטרל ניתן בדרך כלל כאשר יש זקינים בקוטר של לפחות 18-20 מ"מ.

תופעות לוואי וסיבוכים – קשורים בתרופות לגרימת ביץ שניתנו, כפי שתואר עבור מנוגון (ראו לעיל). מאחר שהאוביטרל מיוצרת באופן סינתטי, הרי שהתכשיר הוא בדרגת טוהר וניקיון גבוהים בהשוואה לכורגון או לפרגניל, דבר שמתבטא במיעוט תופעות לוואי מקומיות באזור ההזרקה.

יעילות – גרימת הביץ כמעט ודאית אם האוביטרל ניתן בעיתוי נכון.

תרופות הניתנות למניעת ביץ עצמוני

"אגוניסטים" דקפכטיל (Decapeptyl), דיפרלין (Diphereline), סופרפקט (Superfact) או סינרל (Synarel)

תרופות אלו שזכו לשם הלא מלבב, תרופות "דיכוי", מונעות (או "מדכאות") את הביץ העצמוני. השימוש בתרופות אלו נפוץ בעיקר בעת טיפולי הפריה חוץ גופית, כאשר מעוניינים למנוע ביץ עצמוני לפני שאיבת הביציות, דבר שגורם בעבר לביטול של כרבע מכלל מחזורי הטיפול. התרופות פועלות על ההיפופיזה, שם הן בשלב ראשון דווקא מגרות את הבלוטה וגורמות לשחרור של ההורמון GnRH, שמעורר את השחרור מבלוטת יותרת המוח

השחלתית הרצויה זה שגורם לגירוי יתר שחלתי. שתייה מרובה ומעקב רפא חיוניים במקרה של חשד לגירוי שחלתי.

יעילות – תרופה ותיקה זו נמצאת כבר עשרות שנים בשימוש, וכמעט באופן ודאי תוביל לגרימת ביץ. היעילות דומה לזו של גונל F או פיורגון (ראו למעלה).

מטרודין (Metrodin) או מטרודין HP (HP Metrodin)

תרופה ותיקה שמכילה 75 יחידות בכל אמפולה של ההורמון FSH בלבד. מטרודין HP (Highly Purified) הוא תכשיר דומה למטרודין, אך "נקי" יותר מחומרים ביולוגיים שעלולים לגרום לאדם ולגירוי מקומי באזור ההזרקה. שתי התרופות מופקות משתן של נשים בגיל הבלות. תרופות אלו כבר לא נמכרות בישראל עקב החלפתן בתכשירים הסינתטיים של FSH, גונל F ופיורגון. **אופן מתן** – בזריקה תת עורית, מתן דומה לזו של מנוגון (ראו לעיל). תופעות לוואי וסיבוכים – בדומה לאלה של מנוגון (ראו לעיל). יעילות – דומה לזו של מנוגון (ראו לעיל).

לווריס (Luveris)

תרופה המכילה 75 יחידות של ההורמון LH בכל אמפולה ומיוצרת באופן סינתטי בעזרת שיטות של הנדסה גנטית. שילוב של לווריס עם גונל F או פיורגון מאפשר ליצור תכשיר שדומה למנוגון, בכך שהוא מכיל גם FSH וגם LH, אך הפעם מקור כל התרופות סינתטי, כלומר לא משתן של נשים בבלות. **אופן מתן** – ניתנת בזריקה תת עורית, כתוספת לגונל F או פיורגון. **תופעות לוואי וסיבוכים** – בשילוב עם גונל F, בדומה לאלה של מנוגון (ראו לעיל). **יעילות** – בשילוב עם גונל F, דומה לזו של מנוגון (ראו לעיל).

תרופות לגרימת ביץ

פרגניל (Pregnyl) או כורגון (Chorigon)

תרופות אלו מכילות את הורמון ההריון או גונדורופין כוריוני אנושי (מוכר יותר כ"בטא hCG") שבדרך משתן של נשים הרות. הורמון זה מופרש באופן טבעי על ידי העובר ומאוחר יותר על ידי השליה במהלך ההריון. להורמון ההריון פעילות דומה לזו של ההורמון ההצהבה (LH) שגורם לביץ במחזור הטבעי. התרופה משמשת לגרימת ביץ במסגרת טיפולי פירון והפריה חוץ גופית. את הפרגניל יש לשמור במקרה. כורגון כבר אינה משוקת בישראל. **אופן מתן** – הפרגניל ניתן כזריקה לשריר, בדרך כלל כאשר יש זקינים בקוטר 17-20 מ"מ. המינון המקובל לגרימת ביץ הוא אמפולה אחת או שתיים של פרגניל 5000 יחידות. הביץ מתרחש כ-36 שעות לאחר מתן

ל"אגוניסטים" הוורטיקס שתואר לעיל, אך מתן תרופות אלו דורש תזמון מדויק אם רוצים למנוע באופן מוחלט את האפשרות של ביוץ עצמוני.

אופן מתן – הטיפול מתחיל בדרך כלל או ביום השישי או השביעי למחזור, או כאשר נצפים זקיקים בקוטר של 12-13 מ"מ. הצטרטייד (צטרוליקס) ניתן כזריקה תת עורית של 3.0 מ"ג כל ארבעה ימים או כזריקה תת עורית במינון של 0.25 מ"ג שניתנת מדי יום. האורגלואטראן (גאנריליקס) ניתן מדי יום כזריקה תת עורית של 0.25 מ"ג.

תופעות לוואי וסיכונים – תופעות הלוואי קשורות בעיקר לגירוי מקומי באזור ההזרקה.

יעילות – כל עוד התרופות נלקחות לפי ההוראות, ביוץ עצמוני נדיר.

תרופות הניתנות לתמיכה בהריון

אוטרוגסטן (Uterogestan), אנדומטרין (Endometrin), קרינון (Crinone), גסטון (Gestone), ביפאסטון (Biphaston) או פרולוטון דפו (Proluton Depo)

תרופות אלו מכילות גזרות של ההורמון פרוגסטרון. הורמון זה קריטי להתפתחות ההריון. באופן טבעי הוא מופרש מיד לאחר הביוץ על ידי הזקיק שנותר בשחלה לאחר חריגת הביצית והופך להיות "גופיף צהוב". במסגרת טיפולי הפריה חוץ גופיף, מתן תרופות לדיכוי הביוץ העצמוני (ראו לעיל) עלול למנוע תמיכה מהגופיף הצהוב ולגרם לניוון מוקדם שלו, דבר שיגרם לחסר בהורמון פרוגסטרון שחיוני לתמיכה בהשרשת העובר.

אופן מתן – התרופות ניתנות בדרך כלל מיד לאחר הביוץ במשך שבועיים עד שמבוצעת בדיקת הריון. אם בדיקת ההריון שלילית, מפסיקים את התמיכה. כאשר בדיקת ההריון חיובית, מקובל להמשיך את הטיפול עוד מספר שבועות. כל תכשירי הפרוגסטרון שניתנים כתמיכה אינם מומלצים לנטילה בדרך זו. רובם עקב הספיגה הגרועה יחסית בנטילה בדרך זו. רובם מושמים בנרתיק לאור הספיגה הטובה לרחם בדרך זו. האוטרוגסטן הוא בצורת "פנינה" ומקובל להחדיר לנרתיק שלוש פעמים ביום, "פנינה" אחת במינון 200 מ"ג או שתי "פנינים" במינון 100 מ"ג. ניתן להשיג ביחידות הפריון מוליך שמקל את ההחדרה לנרתיק. האנדומטרין הוא בצורת פתילה במינון 100 מ"ג, ושמים בנרתיק פתילה אחת פעמיים ביום. נמכר עם מוליך להחדרה בנרתיק. הקרינון הינו בצורת גל המוחדר פעם אחת ביום לנרתיק. נמכר בריכוז של 8% עם מוליך להחדרה לנרתיק. הגסטון ניתן כזריקה במינון 50 מ"ג לתוך שריר העכוז פעם אחת ביום. מאחר שהתרופה על בסיס שומני, מומלץ לחמם מעט את האמפולה לפני ההזרקה ולעסות את אזור ההזרקה. ביפאסטון נלקח דרך הפה, שתי טבליות של 10 מ"ג ליום. הספיגה של גזרת הפרוגסטרון דרך הקיבה נראה פחות טובה מזו

של התרופות שניתנות דרך הנרתיק. הפרולוטון דפו ניתן כזריקה לתוך שריר העכוז פעם בשלושה ימים. **תופעות לוואי וסיכונים** – הפרוגסטרון, כאשר הוא ניתן בהזרקה מקומית כגסטון, גורם לעיתים נפיחות ולאדמומיות מלווה בכאב באזור ההזרקה. שימוש בתכשירים בנרתיק עלול לגרום לאי נוחות מקומית. הפרוגסטרון עצמו קשור בתופעות לוואי שונות כמו כאבי ראש, מלאות בחזה ועצירות.

ארגסט (Aragest)

תרופה שמכילה גזרת סינתטית של פרוגסטרון. הארגסט נלקח בטבליות דרך הפה, במינון של 5 מ"ג, פעמיים או שלוש ביום. הארגסט ניתן בדרך כלל לא כתמיכה בהריון צעיר, כי אם על מנת לגרום להופעת דימום דמוי "וסת" אצל אישה שלא בייצה ועל כן לא קיבלה מחזור תחליפיים לתכשיר יהיו אוטרוגסטן, פרימולוט-נור או ביפאסטון.

פרוגינובה (Progynova) או אסטרופם (Estrofem)

תרופות אלו מכילות אסטרוגן (אסטרוידול ואלראט). הן ניתנות להכנת הרירית להזדווגות עוברים מופשרים או עוברים שנתקבלו תרומת ביצית. לעיתים הן גם ניתנות לתמיכה לאחר החזרת עוברים בהפריה גיליה או בניסיון לעבות את רירית הרחם בעת נטילת איקלונמיין.

אופן מתן – התרופות ניתנות כטבליות דרך הפה, בדרך כלל במינון של 2 מ"ג פעמיים או שלוש ביום. מאחר שאסטרופם משוק בטבליות בשלושה מינונים שונים (1, 2, 4-1 מ"ג), רצוי תמיד לוודא מראש מהו המינון המדויק שעליו הורה הרופא. את האסטרופם ניתן גם להחדיר לנרתיק, משם הוא נספג היטב. **תופעות לוואי וסיכונים** – נטילת אסטרוגנים, גם בטווח הקצר, עלולה להיות מסוכנת בנשים עם גורמי סיכון לקרישיות יתר, למשל נשים מעשנות בנות 35 שנה ויותר או כאלו שבעבר חוו (או שקרובת משפחה מדרגה ראשונה חוותה) סיכון שנבע מהיווצרות קרישי דם.

אוביטרל (Ovitrelle) או פרעיל (Pregnyl)

הזכרנו כבר את התרופות הללו, שמכילות את הורמון ההריון (בטא hCG), בהקשר של גרימת ביוץ במסגרת טיפולי פריון והפריה חוץ גופית. אך ניתן גם לתת אוביטרל או פרעיל לאחר הביוץ כתמיכה בגופיף הצהוב, כך שהפרשת הפרוגסטרון, שחיונית להישרדות ההריון, תימשך מהגופיף הצהוב.

אופן מתן – לתמיכה בגופיף הצהוב לאחר הביוץ האוביטרל ניתן כזריקה תת עורית במינון 250 מ"ג, והפרעיל ניתן כזריקה לשריר במינון 1,500 או 5,000 יחידות, בדרך כלל כל שלושה או ארבעה ימים. לעיתים נותנים זריקה חד פעמית מספר ימים לאחר הביוץ. אם אוביטרל או הפרעיל ניתנו כתמיכה לאחר הביוץ, הרי שאין טעם לעשות בדיקת הריון לפחות כעשרה

ימים לאחר קבלת הזריקה. יש לזכור שמאחר שתורפות אלו הן למעשה הורמון ההריון, הרי שבדיקת הריון עשויה לצאת חיובית באופן מטעה במשך עד 14 יום לאחר קבלת הזריקה.

תופעות לוואי וסיכונים – מתן כוריוגן לאחר הביוץ עלול להגביר את הגירוי השחלתי. במקרים של תגובה ביצית חזקה, תוספת של אוביטרל או פרעיל לתמיכה עלולה להגביר את הסיכון להתפתחות גירוי יתר שחלתי.

יעילות – דומה לזו שמושגת על ידי נתינת תרופות המכילות גזרות של פרוגסטרון.

פרדניזון (Prednisone) או דקסאמתזון (Dexamethasone) אספירין, קרטיה, מיקרופירין

אספירין היא תרופה ללא מרשם שמשמשת לשיכוך כאבים ולהורדת חום. בטיפול פריון היא ניתנת במינון נמוך של 75 או 100 מ"ג ליום. האספירין במינון זה מפחית את דביקות הטסיות שאחראיות ליצירת קרישי דם. מטרת הטיפול, בנשים שחוו בעבר הפלות חוזרות, היא בעיקר למנוע יצירת קרישים בכלי הדם בשליה וכך למנוע הפלות. בנוסף, יש הסבורים שאספירין יכול גם לשפר את זרימת הדם לרירית הרחם, דבר שעשוי להועיל לנשים עם רירית רחם דקה. יש גם מחקרים שהראו שמתן אספירין יכול לכאורה לשפר את איכות הביציות על ידי שיפור זרימת הדם לזקיקים בשחלה. למרות מספר מחקרים מעודדים, יש להדגיש שמרבית המחקרים החדשים יותר לא הראו כי מתן אספירין משפר באופן משמעותי את הסיכוי של האישה להרות. למרות שנטילה של אספירין במינון נמוך נחשבת לבטוחה, היא אינה מומלצת לנשים עם היסטוריה של קיבה "רגישה", הפרעות קרישה ודימום או רגישות ידועה לאספירין.

גלולות למניעת הריון

Belara, Feminet, Gynera, Harmonet, Meliane, Mercilon, Microgynon, Minesse, Minulet, Ortho-cyclen, Yasmin

נשים רבות מוצאות את העובדה שרופא הפריון רשם להן גלולות למניעת הריון כמבלבלת וכמעט מבטיחה. אבל נטילת הגלולות מדכאת באופן יעיל ביותר את הביוץ הטבעי ומבטיחה הופעת דם דמוי ווסת גם אצל נשים שאינן מבייצות. על כן יש לגלולות תפקיד חשוב ושימושים רבים בתכנון הפרוטוקול התרופתי בטיפול פריון. הגלולות בדרך כלל ניתנות ברצף מדי יום במשך שבועיים או שלושה. הטיפול לא מתאים לנשים מעשנות בנות 35 שנה ויותר.

פרופ' דניאל זיידמן, יו"ר האגודה הישראלית לאמצעי מניעה, מנהל יחידת המחקר, אגף נשים וילדות, מרכז הרפואי שיבא, תל השומר

הידרוסונוגרפיה

ככלי עזר בבירור הזוג התת פורה

הידרוסונוגרפיה מהווה אלטרנטיבה מרפאתית מצוינת להיסטרוסקופיה בבירור הזוג התת פורה. על יתרונות שיטת ההדמיה ודרך ביצועה

ד"ר יגאל וולמן, פרופ' אריאל יפ

כך שניתן לסרוק את חלל הרחם לאורך ולחצב ביסודיות כדי לאתר שינויים בדופן. בסופה של הבדיקה מרוקנים את הבלון, שואבים את הסליין בחזרה למזרק תוך כדי שליפת הקטטר, דבר המאפשר את הדמיית האזור שמעל צוואר הרחם ואת תעלת הצוואר.

הבדיקה כולה נערכת כאשר האישה בהכרה מלאה תוך כדי שהיא מתבוננת במסך על מהלך הבדיקה. המטופלת יודעת שהיא יכולה להפסיק את הבדיקה בכל רגע לפי בחירתה. עובדה זאת משפרת מאוד את רמת שיתוף הפעולה והופכת את הבדיקה לקלה יותר.

שיטה זו תוארה לראשונה על ידי Randolph (et al in Fertil Steril) בשנת 1986 כשיטה להערכת חלל הרחם על ידי אולטרסאונד בטני בנשים מורדמות לפני פרוצדורה כירורגית. Randolph וחבריו מצאו שהשיטה מדויקת וטובה לאיתור שרירים ומיקומם, אולם השיטה בצורתה זו היתה מסורבלת מדי ולכן זנחה. השיטה הופיעה מחדש בשנת 1992 תוך כדי שימוש במתמר נרתיקי. מאז ועד היום הצטבר ניסיון רב בביצוע השיטה ופורסמו מאמרים רבים המתארים אותה.

יתרונות ההידרוסונוגרפיה על פני שיטות הדמיה אחרות

הקבוצה שלנו מצאה ב-JUM 1986 רגישות של 86 אחוז וסגוליות של 100 אחוז לשיטה כאשר זו הושוותה להיסטרוסקופיה בהרדמה, אולם השוני בין הממצאים בהיסטרוסקופיה היה בעיקר פוליפ קטן נוסף שלא הודגם בשלבי המחקר הראשונים מאחר שהיינו מסתפקים בפתולוגיה אחת.

כאשר השיטה הושוותה להיסטרוסקופיה מרפאתית נמצא על ידי חוקרים שונים שהיא טובה באותה המידה או יותר. לדוגמה, (Cicinelli E et al Obstet Gynecol, 1996) השוהו הידרונוגורפיה, סונוגרפיה תוך נרתיקית והיסטרוסקופיה ככלים להדמיית שרירים תת ריריים. הם סיכמו שהידרונוגורפיה היא השיטה המדויקת ביותר לאיתור שרירים, הערכת גודלם, מיקומם ושיעור הצמיחה לתוך החלל.

Timmerman et al וחבריו (American J Obstet Gynecol, 1998) השוו במחקר רנדומלי את היעילות של הידרונוגורפיה לעומת היסטרוסקופיה מרפאתית אבחנתית בהערכת חלל הרחם בנשים

שונות של רירית וחלל הרחם (כמו הידבקויות ולעיתים פוליפים של רירית הרחם). כמו כן, מיקומם המדויק של שרירים תוך קיריים או תת ריריים אינם ניתנים תמיד לאבחון על ידי הדימות הסונוגרפי הרגיל.

במקרים אלה היה נהוג לבצע היסטרוסקופיה אבחנתית. ביצוע היסטרוסקופיה מחייב חפא מיומן בביצוע היסטרוסקופיות ומכשור מדויק ויקר מאוד.

בדיקה הידרונוגורפית

הידרונוגורפיה היא שיטת דימות שבאמצעותה ניתן להדמות בצורה מדויקת את חלל הרחם על ידי הזלפה של תמיסה פיזיולוגית לחלל הרחם תחת דימות סונוגרפי נרתיקי. למרות היותה פולשנית, הבדיקה אינה מצריכה הרדמה או אלחוש כנגד כאבים, היא נוחה לביצוע ונמשכת מספר דקות.

הבדיקה מתבצעת כאשר האישה שוכנה פרקדן על גבי הכיסא הגינקולוגי. מחזירים את הספקולום ומחטאים את צוואר הרחם בתמיסת פולידין (במידה שלא קיימת רגישות ליוז). בעזרת מחזיק ספוג מחזירים אל תוך הרחם דרך הצוואר קטטר של 8 פרץ עם בלון המכיל מוליך קשיח מפלסטיק (Imex) (קיימים קטטרים שונים למטרה זו). את הבלון מקפיצים לנפח ב-1-2 מ"ל של תמיסה פיזיולוגית כאשר הוא מונח על הפה הפנימי של צוואר הרחם. ניפוח הבלון באזור הפונדלי של הרחם עשוי לגרום לכאב נע למטופלת.

מקבעים את הקטטר במשיכה לאחור על פני הפה הפנימי של צוואר הרחם, מסירים את המוליך ומזליפים 4-2 מ"ל של תמיסה פיזיולוגית (סליין) אל תוך חלל הרחם. יש להקפיד להזליף כמות מועטה של תמיסה פיזיולוגית מאחר שהזלפת כמות מרובה עלולה לגרום לתחושה לא טובה למטופלת ולצמרמורות.

בשלב זה הבלון מונע מהסליין לדלוף אל מחוץ לחלל הרחם דרך הצוואר ומותיר אותו בתוך הרחם,

ב יחור הזוג התת פורה מתחלק בדרך כלל לשני שלבים. בשלב הראשוני המוקדם נלקחת ההיסטוריה הרפואית של בני הזוג, מתבצעת בדיקה פיזיקלית, בדיקת אולטרסאונד וגילי להערכת איברי האגן, מתבצעת הערכה הורמונלית ואנדוקרינית, בדיקות בקטרילוגיות והערכת הגבר בשלב השני של הבירור עוברים לבדיקות ספציפיות יותר ופולשניות כמו היסטרוסקופיה, צילום רחם או לפרוסקופיה לפי הצורך.

הדימות הנרתיקי מהווה כלי חשוב ביותר בהערכת איברי האגן ולמעשה הפך לחלק בלתי נפרד מהבדיקה הגינקולוגית. דימות נרתיקי מספק הערכה מדויקת של איברי האגן. ניתן לקבל מידע מדויק לגבי הרחם, צורתו, מרקם השריר, צוואר הרחם ורירית הרחם. בנוסף ניתן להדמות את השחלות.

ברחם, ניתן להדמות מומי מבנה כמו רחם דו קרני או רחם דיילפי. ניתן להדגים שרירים, מיקומם וגודלם. בנוסף, בעזרת דימות תלת ממדי ניתן להדגים מחיצה תוך רחמית ולהבדיל אותה מרחם דו קרני, כך שנמנע הצורך בביצוע לפרוסקופיה כדי לאבחן בין רחם מחיצתי לרחם דיילפי. מעבר לכך, ניתן לאבחן את עובי המחיצה וגודלה המדויק.

הדימות הנרתיקי מדגים במדויק את רירית הרחם ומאפשר מעקב מדויק אחרי עובי הרירית, פרמטר חשוב ביותר במעקב השראת ביוץ. בנוסף, ניתן להדגים את תגובת צוואר הרחם לטיפול הפריון השונים.

בשחלות, ניתן להדגים את קוטר ומבנה השחלות. הדימות הנרתיקי מאפשר מעקב אחרי התפתחות הזקינים וניטור הביוץ. בנוסף, ניתן להדגים פתולוגיות שונות של השחלות כמו לדוגמה שחלות פוליציסטיות או גידולים ציסטיים או סולידיים.

בעוד שלגבי השחלות והרחם ניתן לקבל אינפורמציה מרובה על ידי הדימות הנרתיקי, לא כך הוא כאשר מדובר ברירית הרחם. בעוד שניתן לקבוע את עובי רירית הרחם בדיוק רב, לא ניתן לאתר פתולוגיות

יתרונות הידרוסונוגרפיה

- ❖ שיטה קלה ללימוד.
- ❖ אורכת זמן קצר.
- ❖ עלותה נמוכה.
- ❖ אין צורך באלחוש או הרדמה.
- ❖ השימוש בתמיסה פיזיולוגית מבטל את הסכנה של תגובה אלרגית.
- ❖ מאפשרת את ההדמיה הסימולטנית של קיר הרחם וחלל הרחם.
- ❖ מכשירי אולטרסאונד מצויים כיום ברוב מרפאות הנשים. עלות הוספת הקטטר וסליין נמוכה ביותר.

לאחר מאות רבות של מקרים שבוצעו ביחידתנו, לא נתקלנו במקרה של זיהום עקב הבדיקה.

תיאורי מקרה

א.ג., בת 41, נשואה, אם לשניים, פנתה לבירור עקרות משנית לאחר 14 חודשים של כשלון להרות. בעברה שתי לידות רגילות במשקלים 3,400 ו-3,750 גרם. פרט לכך, ללא כל ממצא פתולוגי בהיסטוריה הרפואית.

בבדיקה סונוגרפית תוך וגינלית הועלה חשד לפוליפ בתוך רחמי (תמונה 1) ונתאם תור להיסטרסקופיה ניתוחית. בהיסטרונוגרפיה הודגם חלל רחם תקין לחלוטין (תמונה 2).

בדיקה חוזרת לאחר המחזור הווסתי הראתה רירית רחם סדירה.

ד.ג., בת 28, נשואה, ללא ילדים. בעברה סיום הריון תאומים בשבוע 20 עקב אובדן שני העוברים לאחר דיקור מי שפיר. סיום ההריון נעשה בשיטת בואר ולאחר פליטת העוברים בוצעה גרידת בום. פרט לכך, ללא כל פתולוגיה בהיסטוריה הרפואית.

בהיסטוריה הגינקולוגית מחזוריים סדירים כל 30 יום שהפכו לאחר סיום ההריון מארבעה לשלושה ימי דמם עם כמות דמם מעט פחותה מאשר היה טרם סיום ההריון.

אולטרסאונד וגינלי הראה רירית רחם סדירה (תמונה 3). בבדיקת הידרוסונוגרפיה הודגמה הידיקות (תמונה 4) שהוסרה בהיסטרסקופיה.

ד.ת., בת 40, נשואה ואם לשניים, הגיעה לבדיקה לאחר שנה של נסיונות להרות ללא הצלחה. מחזוריים סדירים כל 30 יום. בעברה שתי לידות רגילות במשקלים 3,000 ו-3,250 גרם. שאר ההיסטוריה הרפואית תקינה.

בבדיקה הסונוגרפית רשם לרירית רחם סדירה (תמונה 5). בבדיקה הידרוסונוגרפית מודגם פוליפ אנדומטריאלי (תמונה 6), שהוסר בהיסטרסקופיה.

ד"ר יגאל וולמן, פרופסור אריאל יפו יחידת אולטרסאונד נשים בית החולים לילדות ליס, מרכז רפואי תל-אביב.

כך שבמקרים של שרירים תת ריריים ניתן לקבל אינפורמציה לגבי שיעור השריר הנעוץ בקיר ואת המרחק המדויק שלו מקיר מהסרחה.

בהיסטרסקופיה ניתן לאתר רק את החלק הבולט לחלל כאשר במקרים רבים אנו מביטים רק בקצה הקרוחון, כאשר רוב השריר למעשה נעוץ בדופן. הידרוסונוגרפיה תיתן לנו מידע מדויק במיקור אלה ותאפשר לבחור טוב יותר את דרך הטיפול בממצא. תזמון הבדיקה חשוב מאוד. הקבוצה שלנו הראתה (Obstet Gynecol Invest, 1999) שבנשים בגיל הפריור יש לבצע את הבדיקה מיד לאחר תום הדמם הווסתי בשלב השגשוגי המוקדם כאשר רירית הרחם דקה, מאחר שבבדיקה בשלב ההפרשתי של המחזור הביצתי, רירית הרחם מעובה וניתן במקרים מסוימים לטעות בקפליים של הרירית המשגשגת ולאבחן אותם כפליים.

בתקופת הבלות המטופלות בטמוקסיפן. הם סיכמו שההידרוסונוגרפיה הנרתיקית עשויה להיות אפקטיבית יותר ומקובלת יותר על ידי המטופלות ככלי לאיבון פתולוגיות תוך רחמיות מהיסטרסקופיה מרפאית אבחונתית.

(Saidi et al JUM 1997) השוו הידרוסונוגרפיה, סונוגרפיה תוך נרתיקית והיסטרסקופיה במקרים של דמם רחמי חריג. העלות הממוצעת של סונוגרפיה נרתיקית או הידרוסונוגרפיה היתה 195 דולר בעוד שעלות ההיסטרסקופיה היתה 675 דולר. הם סיכמו שההידרוסונוגרפיה היא אלטרנטיבה רגילה יותר מהיסטרסקופיה עם יחס חיובי של עלות-תועלת.

היתרון העיקרי של ההידרוסונוגרפיה על היסטרוסקופיה נעוץ בכך שההידרוסונוגרפיה מאפשרת את הדמיית קיר הרחם בנוסף לחלל,



תמונה 4. הידיקות תוך רחמית בהידרוסונוגרפיה



תמונה 1. רירית רחם עם חשד לפוליפ אנדו מטריאלי באולטרסאונד וגינלי



תמונה 5. רירית רחם סדירה באולטרסאונד וגינלי



תמונה 2. חלל רחם תקין לאחר הזלפת סליין



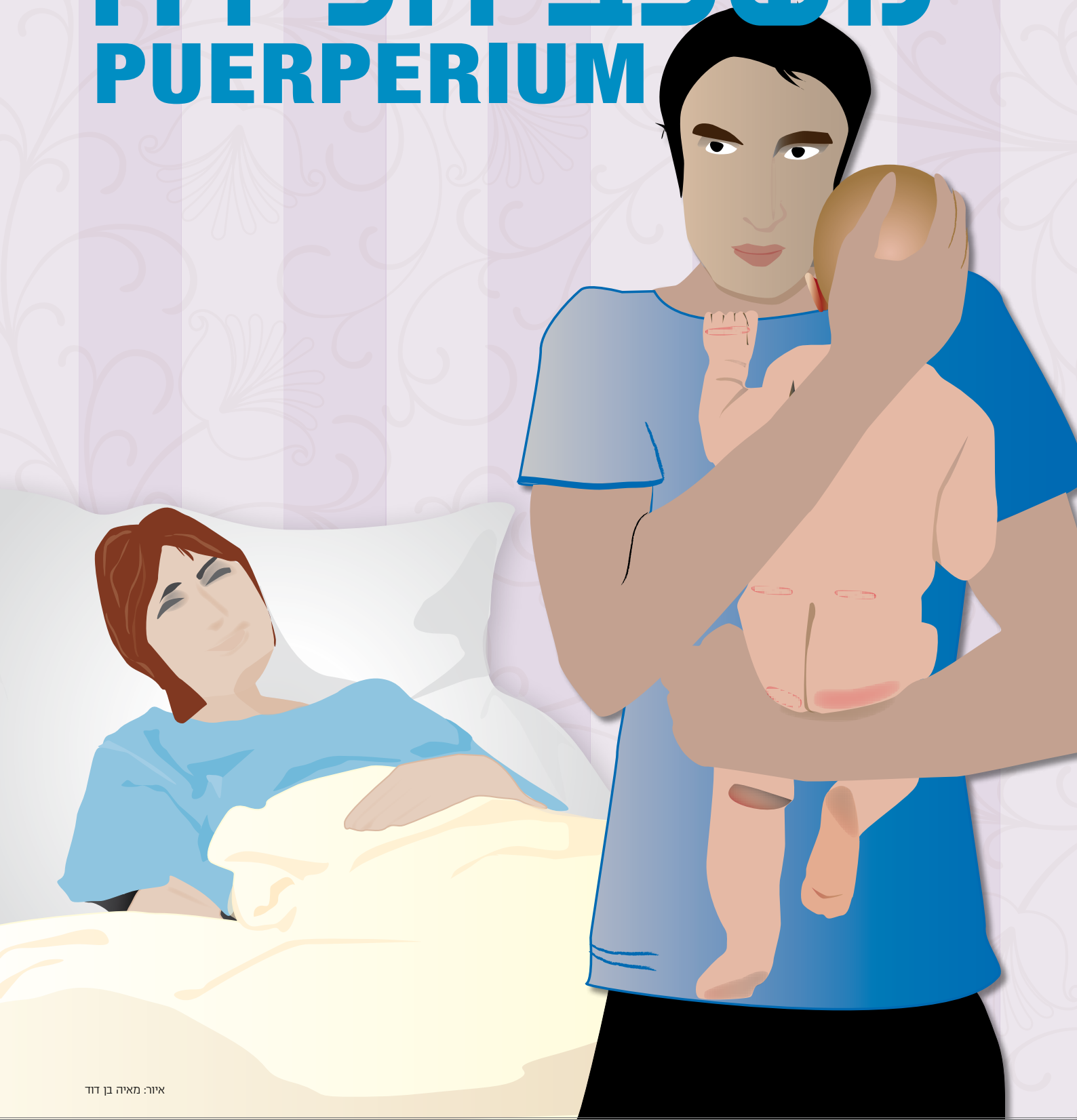
תמונה 6. פוליפ אנדומטריאלי בהידרוסונוגרפיה



תמונה 3. רירית רחם תקינה באולטרסאונד וגינלי

קשכב הלידה

PUERPERIUM



איור: מאיה בן דוד

התחלואה במשכב הלידה יכולה להיות קשה ומסכנת חיים והנתונים המצביעים על היארעות גבוהה של אשפוזים בטיפול נמרץ רק מחזקים עובדה זו. בנוסף יש לזכור שקיימת תחלואה מרומזת או נסתרת שעלולה להיעלם מעיני הרופאים. ד"ר דוליצקי סוקר את הפתולוגיות השונות

ד"ר מוטי דוליצקי

תחלואה שהחלה במהלך ההריון, כגון PET, אשר מציבה אתגר טיפולי וזקוקה למשטר טיפולים גם בימים הראשונים למשכב הלידה; תחלואה שהיא אופיינית במיוחד לתקופה שלאחר הלידה, כגון תהליכים טרומבוטיים, קרדיומיופטיה סב לידתית, ספסיס ותחלואות רצפת האגן.

בסקירה זו נתמקד בגורמי הסיכון לכל אחד מהסיבוכים הגורמים לתחלואי משכב לידה בעייתיים, כגון: הדיכוי החיסוני שהחל בהריון וממשיך גם במשכב הלידה; הדימומים הרחמיים והאנמיה המתלווה, המעכבים את תהליך ההחלמה במיוחד כאשר מדובר בזיהומים; הטראומה שעובר הגוף בלידה ומשפיע במיוחד על רצפת האגן; כמו גם סיבוכים נסתרים, כגון זיהום בצלקות הניתוחיות אשר מופיעים לאחר השחרור, טרומבוזיס אשר לא אובחן או הופיע לראשונה לאחר שחרור מבית חולים כאשר היולדת אינה נמצאת במעקב צמוד, או פגיעה בשריר הלבטור, אשר בחלק גדול מהמקרים הוא אסימפטומטי.

הסיבוכים במשכב הלידה ניתנים לחלוקה:

❖ **סיבוכים מילודותיים** – בעיקר PPH, מחלות לחץ דם שלעיתים מתחילות במשכב הלידה, אנדומטריטיס ובהמשך PUERPERAL SEPSIS ותחלואות רצפת האגן.

❖ **סיבוכי תרופות וסיבוכי קבלת דם** – MEDICAL COMPLICATIONS - VTE, PPCM.

❖ **סיבוכים כירורגיים** – דימומים, המטמוות, אבססים, זיהומים בצלקת הניתוחית, אילאוס.

❖ **סיבוכי הרדמה** – בעיקר כאבים במקום ההרדמה האזורית ו-POST PARTUM PUNCT. HEADACH.

כדי להדגיש את פוטנציאל התחלואה לאחר הלידה נדון במספר פתולוגיות אשר ייחודיות למשכב הלידה. הכוונה אינה לדון בכל תחלואי משכב הלידה ונושאים כדכאון לאחר לידה ותחלואה סביב ההנקה אינם מוזכרים.

משכב הלידה היא תקופה קצרה יחסית אך מכילה מכלול שינויים פיזיולוגיים בדרך חזרה של מערכות הגוף למצב הטרומ הריוני, יחד עם פתולוגיות במגוון רחב של מצבים מסכני חיים. נקודת ההתחלה של האם הצעירה בחלק לא מבוטל מהיולדות בימים הראשונים כוללת: כאבים בתחנות שונות: כאבי בטן בשל התכנסות הרחם, כאבים באפיזוטומיה, כאבים בשל הופעת טחורים, בעיקר חיצוניים, כאבי גב וכאבי ראש כסיבוכי ההרדמה האזורית ובנוסף כאבים בשדיים על רקע גודש ולאחר ניתוחים כאבים באזור הצלקות; דימומים והפרשות דמיות, הפרשות חלב מהשדיים; אצירת שתן ולעיתים בריחת שתן בדרגות שונות. 20 אחוז סובלות משארית שתן בצקות – לעתים אף מחריפות בימים הראשונים שלאחר הלידה; אנמיה בדרגות שונות; ומעל הכל – עייפות מתהליך הלידה וחוסר היכולת לנוח במחלקות יולדות עמוסות אורחים, כאשר הזמן מוקדש ליילוד.

היולדת אמורה להתגבר על כל התחלואים הנ"ל בדרך להסתגלות והתאמה לתפקודה החדש כאם וחזרה למסלול החיים הרגיל בהמשך. ספרי הלימוד אינם מקדישים תשומת לב מרובה למשכב הלידה והפרק הדן בכך מוצג בדרך כלל במספר עמודים, כאשר חלק מהסיבוכים אף אינו מוזכר.

העובדה שמתוך נשים הרות המגיעות ליחידה לטיפול נמרץ, 38 אחוז הן יולדות בתקופת משכב הלידה (LOUVENO-ARCH. OBST. 20 GYN) רק מדגישה כמה עלולים הסיבוכים להיות חמורים בתקופה זו.

סיבוכי משכב הלידה

סיבוכי משכב הלידה כוללים תחלואה כרונית שהחלה עוד לפני ההריון, שעשויה להחריף במהלך משכב הלידה, למשל, מחלות לב;

גורמי סיכון ל-PPCM

מחלות לחץ דם
שימוש בטוקוליזיס
הריון תאומים
ניתוחים קיסריים

גורמי סיכון ל-VTE

גיל 35 ומעלה
BMI מעל 30
VARICOSITY קשה
אימוביליזציה
מאורע טרומבוטי בעבר
סיכור משפחתי
טרומבופיליה מולדת/ נרכשת

גורמי הסיכון למחלת לחץ דם

סיכור עבר של PET \ HELL
טרומבופיליה מולדת \ נרכשת

גורמי הסיכון לדימום הניתנים לזיהוי

אימה:

PPH בעבר
דימומים במהלך ההריון
היפרדות שלייה
שליית פתח
שלייה נעוצה
השמנת יתר
טיפול אנטיקוגולנטי

עובר:

ילוד מקרזומי
הריון מרובה עוברים

גורמי סיכון לדימום הניתנים לזיהוי במהלך הלידה

אימה:

מחלת חום
לידה ממושכת
שלב שלישי מוארך
היפרדות שלייה
תסחיף מי שפיר
ניתוח קיסרי במיוחד דחוף
לידת מכשירים

עובר:

עודף מי שפיר
הריון מרובה עוברים
משקל ילוד מעל 4 ק"ג

גורמי הסיכון לספסיס

לידות בית
אנמיה
ירידת מים ממושכת
לידה ממושכת
מספר רב של בדיקות לידניות
ניתוחים קיסריים

גורמי סיכון לפגיעה ברצפת האגן

גיל מבוגר
לידות מכשירים
שלב שני מוארך
אפיזיטומיה
ילוד מעל 4 ק"ג
קרע בספינקטר

לשאלה מדוע עולה היארעות של VTE במשכב הלידה, אין תשובה ברורה, אך אנו משערים שמספר פקטורים גורמים לכך:

איבוד נוזלים
טראומה לשליה
זיהומים
ניתוחים קיסריים
לידת מכשירים
אימוביליזציה
PROTEIN-S אשר ממשיך להיות נמוך גם במשכב הלידה.

הרושם שלנו הוא ששיעור הטרומבוזיס במשכב הלידה גבוה יותר מאשר מתואר בספרות והסיבות הן: רוב הדיווחים כוללים גם ילדות אשר "חוו" טרומבוזיס לפני ההריון או במהלכו ומטופלות בתכשירים אנטיקוגולנטים וכמובן בקבוצה זו שיעור הטרומבוזיס נמוך יחסית.

חלק מהילדות מפתח אירועים טרומבובאמבוליים אשר לא מאובחנים במהלך הימים הראשונים לאחר הלידה או לחלופין מפתחות היולדות אירוע לאחר השחרור מבית החולים.

PE נחשב לאחת הסיבות המובילות לתמותה אימהית ומופיע יותר לאחר לידה מאשר במהלך ההריון. אולם, בעוד PE היא מחלה עם סימפטומים ברורים, הרי שבחלק מהמקרים של למשכב הלידה, המחלה היא כמעט מרומזת – מחלת חום לא גבוה או אי נוחות לא ספציפית אשר בהחלט יכולה להסתתר מעיניו של הרופא, והיולדת יכולה להשתחרר לביתה ללא הוראות טיפול וללא הכוונה לשירותי הרפואה בקהילה.

יש לזכור שאבחנה מبدלת של טרומבוזיס תוך גולגלתי היא POST DUREL PUNCT HEADACHE, שהוא סיבון הרדמתי שכיח למדי.

באשר לטיפול אנטיקוגולנטי, הקבוצה אשר טופלה במהלך ההריון תמשיך בטיפול לאחר הלידה למשך שישה שבועות או יותר, אך ביולדות אשר לא טופלו אך עונות לקריטריונים של גורם סיכון אחד או יותר, יש מקום לשקול טיפול אנטיקוגולנטי במהלך הימים הראשונים לאחר הלידה.

באשר לגרביים אלסטיים, אנו חייבים להיות ליברלים ולהמליץ לכל יולדת עם גורם סיכון על חבישה אלסטית לפחות בימים הראשונים. ניוד הוא אחד הנקודות שחשוב להקפיד עליהן גם ליולדות ללא גורם סיכון.

מחלות לחץ דם

מחלות לחץ הדם מתחילות בדרך כלל במהלך ההריון אך בחלק קטן מהמקרים הביטוי הראשוני למחלת לחץ דם כולל PET \ HELLP-1, שיכולים להופיע לראשונה לאחר הלידה. אין ספק שמחלת לחץ דם קשה בתקופה זו

התמותה בקבוצת היולדות היה גבוה – תשעה אחוזים – אשר התרחשה בדרך כלל בין ארבעה חודשים לאחר הלידה למספר שנים. בקבוצת היולדות בלטה העובדה שמחלת לחץ דם הופיעה ב-43 אחוז, הריון תאומים ב-13 אחוז ושימוש בטוקוליזיס ב-19 אחוז.

לכן, אנו חייבים להיות ערים לגורמי סיכון אלה ובמקרה של תלונה על קוצר נשימה, שאינה תלונה נדירה, לילדת שעברה ניתוח קיסרי, מחלת לחץ דם או שימוש בטוקוליזיס, יש לשקול ביצוע בדיקות אקו לב.

מחלות טרומבובאמבוליות VTE -

ללא ספק, אחת הפתולוגיות האופייניות למשכב הלידה אשר עלולה לגרום לתחלואה ולתמותה.

קרדיומיופטיה סב לידתית - PPCM

ה-PPCM מופיע בדרך כלל בחודש האחרון להריון או מספר חודשים לאחר הלידה ומהווה את אחד המצבים היותר מסוכנים במשכב הלידה. מאגר הנתונים הגדול בספרות פורסם על ידי אורי אליקיים וקבוצתו ב-CIRCULATION (2005) וכולל 123 יולדות אשר 100 מתוכן ענו לקריטריונים הקלאסיים של PPCM – אבחנה בין חודש לפני לידה או בתקופה שלאחר הלידה, ו-23 יולדות אשר אובחנו לפני השבוע ה-36.

93 אחוז בקבוצה הראשונה אובחנו לאחר הלידה ו-75 אחוז מתוכן במהלך החודש הראשון, כך ש-PPCM היא מחלה אופיינית מאוד למשכב הלידה. למרות שמדובר במחלה נדירה יחסית, שיעור

עלולה להיות גורלית, ואכן מחלות לחץ הדם הן מהסיבות המובילות לאשפוז יולדות ביחידות לטיפול נמרץ במהלך משכב הלידה.

במרץ 2006 הופיעה ב-EUR. J. OBST. GYN. REPROD. BIOL. עבודה רטרופקטיבית אשר בדקה 453 יולדות עם PET או HELLP. מטרת המחקר היתה לבדוק סיבוכים אימהיים במשכב הלידה. תהליכים זיהומיים (מחלת חם ואבססים) היו המובילים בסיבוכים – 71 יולדות (15.7 אחוז). הצורך במתן דם הופיע ב-26 יולדות (5.7 אחוזים).

הופיע הופיע בעשרה מקרים (2.2 אחוזים). VTE הופיע בשבעה מקרים (1.5 אחוזים), כמו גם פתיחת בטן חוזרת (1.5 אחוזים). לא היה מקרה של אי ספיקות כליות, בצקת ריאות ותמותה אימהית.

דימום לאחר לידה

דימום לאחר לידה, POSTPARTUM HEMORRHAGE-PPH, אחד מהגורמים הישירים לתמותה אימהית, במיוחד בארצות העולם השלישי (באפריקה, במיוחד בשהרה, תמותות אמהות על רקע דימום היא 100,000/300. רק לשם השוואה, בבריטניה תמותות אמהות על רקע דימום היא 100,000/8.5).

בלידה בריאה איבוד דם של 1,000 מ"ל עלול לגרום לעלייה קלה בדופק האימהי בלבד, אך כאשר איבוד הדם הוא מעל 1,500 מ"ל וקצב הדימום מהיר ומסיבי, יש מקום לטיפול מיידי.

חלק ניכר מהתחלואה ומהתמותה הקשורה ל-PPH הוא בשל העדר תובנה לחומרת איבוד הדם ותגובה טיפולית מאוחרת הן במתן מוצרי דם והן בפתיחת בטן חוזרת הנדרשת לעתים. נקודת המפתח היא הערכה נכונה של הדימום תוך מניעה HYPOPERFUSION במקורצירקולציה ולכן בחלק ניכר מהמקרים יש לערוך מוצרי דם תוך חיפוש אחרי הסיבה לדימום: אטוניה, טראומה גניטלית או פתולוגיה שללייתית.

אחד הסיבוכים היותר שכיחים ויותר מטרידים הוא המטומה תוך פריטוניאלית, בדרך כלל בעקבות ניתוחים קיסריים. בחלק מהמקרים ההמטומות נספגות אך בחלק לא מבוסס הן עלולות להיות מקור לתחלואת חום בשל תהליכים זיהומיים. במצבים כאלה יש לשקול ניקוז ההמטומה אשר ניתן להיעשות בהנחיית C.T לפחות בחלק מהמקרים.

דרכי פעולה בקבוצות סיכון ידועות: יולדות חייבות לעבור הערכה טרום לידתית באשר לחומרת האנמיה ובהתאם לטפל; לפני ניתוח יש לתת שני עירויים; עדיפות ללידה במקום שבו ניתן לערוך דם בסמוך לטיפול נמרץ; באם הדימום אקססיבי – אמבוליציה של עורקי הרחם או ניתוח לקשירת כלי הדם הגדולים; ייעוץ המטולוגי רצוי.

זיהומים

מחלות חום וספסים במשכב הלידה אינן נחלתן של מדינות מתפתחות ומופיעות בשיעור גבוה יחסית במדינות מפותחות. הסיבות השכיחות הן אנודמטריטיס, הפצע הניתוחי, דלקות בדרכי השתן וטרומבופלרטיס ספטית. הגורמים השכיחים הם בדרך כלל ליסטריה, E. COLI ו-GBS. יש לזכור שחלק מהזיהומים מתפתח ביממה השנייה והשלישית לאחר הלידה, כך שלעיתים היולדת עלולה להשתחרר לביתה ללא אבחנה וללא טיפול.

מחקר פרוספקטיבי של ה-NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH, אשר בדק יולדות לאחר שישה עד 12 שבועות לאחר הלידה, מצא שיעור נמוך אך קיים (חמישה אחוזים) של מחלות חום אשר ניתנות לייחוס ללידה. ואכן, יולדת החוזרת לבית חולים לאחר שחרור בשל מחלת חום או סימנים לזיהום בצלקת הניתוחית, אינה תופעה נדירה.

PUERPERAL SEPSIS – אחת המחלות הקשות במשכב הלידה אשר עלולה לגרום לתמותה מטרלית.

NECROTIZING FASCIITIS – זיהום המתפשט במהירות ברקמות רכות עם שיעור גבוה של תחלואה קשה ותמותה. הגורם הבקטריאלי יכול להיות פולימיקרוביאלי אך במשכב הלידה הגורם המוביל לפחות בישראל הוא STREP. GR. A. הזיהום יכול להתפשט באזור הפריניאלי לאחר לידה לידנית או באזור הצלקת הניתוחית.

לחצי דם נמוכים, אודם מתפשט, לעתים צלוליטיס וסימני נקרוזיס עבור כסימן מאוחר הם חלק מהסימנים.

במעבדה, ספירה לבנה גבוהה (בדרך כלל מעל 30,000) עם סטייה שמאלה. ב-C.T, עדות לאינפילטראציה של התת עור ועדות ל-GAS COLLECTION.

סוכרת נחשבת לקבוצת סיכון.

פעולה כירורגית מלאה של הטריה, טיפול אינטנסיבי ביחידה לטיפול נמרץ תוך מתן אנטיביוטיקה רחבת טווח וצוות מטפל רב תחומי, הם הצעדים הראשונים בדרך להצלחה טיפולית.

רצפת האגן ומשכב הלידה

תפקידה של רצפת האגן לשמור על תמיכה לרחם, הנרתיק, שלפוחית השתן והרקטום. בנוסף לוקחת רצפת האגן חלק חשוב בתפקוד השופכה לנקיטת שתן ומרכיב חשוב בתפקוד הסוגר הרקטלי ובשמירת השליטה על מתן צואה.

קרעים ונתקים בשריר הלבטור מתרחשים בהיארעות גבוהה מאשר חשבנו עד כה, ב-30 15 אחוז מהלידות, כשרק בחלק קטן מהמקרים קיימים סימפטומים.

הנתונים החדשים בתחום הם תולדה של חמש

השנים האחרונות, שבהן החלו להעריך את רצפת האגן ב-M.R.I., U.S., תלת ממדי ואנדו-אנלי. עדיין לא ידוע באם קיים ביטוי קליני מובהק בהמשך הדרך לאותן פגיעות בשריר החשוב ברצפת האגן.

סימני שאלה מופיעים בעבודתה של ROHNA KEARNEY (OBST. GYN 2006). אשר מצאה מתאם בין לידות לידניות לצניחת רצפת האגן, אך לא מצאה מתאם בין הלידות לאי שליטה אורינורית או פקלית. סימני שאלה מופיעים גם בעבודתו של ריכטר וקבוצתו (SEMINAR IN PERINATOLOGY 2006) אשר לא מצאו במעקב ארוך טווח הבדל בצניחת איברי האגן בין לידות לידניות וניתוחים קיסריים.

למרות סימני השאלה, בשל העובדה שילדות אשר פיתחו סימפטומים בהמשך חייהן היו אלו עם תחלואה נסתרת של קרעים בלבטור, יש מקום להמשך מעקב עם מדדים אובייקטיביים, M.R.I.U.S. תלת ממדי ו-U.S. אנדו-אנלי ומונומטריה אנלית כדי להוריד את שיעור התחלואה ביולדות עם גורמי סיכון.

לסיכום, אוכלוסיית היולדות, שהיא בדרך כלל צעירה ובריאה, עלולה לגרום לצוות המטפל לכבות את "החיישנים" במהלך משכב הלידה, אך חשוב לזכור שמעבר ליולדות שמגיעות עם תחלואה ללידה, קיימות פתולוגיות שבאות לראשונה לידי ביטוי במהלך ששת השבועות שלאחר הלידה ואולי כפי שחלק מהמאמרים מרמזים, במהלך תקופה ארוכה יותר.

התחלואה במשכב הלידה עלולה להיות קשה ומסכנת חיים והנתונים המצביעים על היארעות גבוהה של אשפוזים בטיפול נמרץ רק מחזקים עובדה זו. בנוסף יש לזכור שקיימת תחלואה מרומזת או נסתרת אשר עלולה להיעלם מעיני הרופאים, והיולדת עלולה להשתחרר לביתה ללא הדרכה וללא יצירת קשר עם המסגרת הרפואית הקהילתית.

הגישה הטיפולית חייבת להיות עדינה, מתחשבת מחד בשל אוכלוסייה רגישה ופגיעה אך דרוכה וחוקרת מאידך בשל מכלול הפתולוגיות, שחלקן, כאמור לעיל, מסכן חיים.

באם נזכור את גורמי הסיכון שאותם הדגשנו יתקצרו באחת הרפלקסים האבחנתיים, המדיקלים והכירורגיים ונוכל להשיג בסבירות גבוהה יותר את מטרותנו: לאפשר ליולדת הטרייה להתמסר לקשר החדש ולחזור במהירות לחיי השגרה.

ד"ר מוטי דוליצקי, מנהל מחלקת יולדות בבית חולים שיבא, תל השומר
(תודות לד"ר מני אלקלעי על עזרתו בהכנת המאמר)

MR

guided Focused Ultrasound

MR-guided Focused Ultrasound היא טכנולוגיה מתקדמת לטיפול בשרירים, המהווה אלטרנטיבה חשובה חדשה לטיפול בבעיה

ד"ר רונית מכטינגר, ד"ר ירון רבינוביץ

הניתוחית, הפעולה דורשת בין יום לארבעה ימי אשפוז בבית חולים ותקופת החלמה של שלושה עד שישה שבועות. כיום קיימת גם האפשרות לכריתת רחם בלפרוסקופיה. אפשרות זאת ניתנת לביצוע באם גודל הרחם, כלל השריר, אינו חריג באופן משמעותי. בגישה זאת הניתוח מסובך יותר למנתחים ודורש מיומנות גבוהה. מאידך, המטופלת יכולה להשתחרר לאחר כיממה או שתיים מבית החולים ולחזור למעגל החיים כבר בתוך שבוע עד שבועיים מהניתוח.

כריתת שרירים (מיומקטומיה) – כריתת השרירים בניתוח, תוך השארת האזורים הבריאים ברחם. כך נשמרת יכולת הפריור של האישה. כריתת השרירים בלבד לעיתים קרובות מהווה ניתוח מסובך יותר מאשר כריתת רחם ומלווה בסיכוי גבוה יותר לאיבוד דם בזמן הניתוח. הניתוח יכול להתבצע במספר גישות:

➤ **לפרוסקופיה:** לצורך כריתת שרירים הדורשת אשפוז והחלמה ממושכים יחסית.

➤ **לפרוסקופיה:** גם כאן הניתוח מסובך יותר למנתחים ודורש מיומנות גבוהה. בגלל הצורך בתפירת אזור כריתת השרירים, קיים חשש מסוים לאחר כריתת שרירים לקרע רחמי בהריונות עתידיים.

➤ **הסטרסקופיה:** מתאימה לשרירים שבולטים ברובם לחלל הרחם – סוב-מוקוליים, עד לגודל של כארבעה ס"מ. בגישה זאת מוחזר סוב אופטי דרך צוואר הרחם לחלל הרחם ועל ידי שימוש במכשור עדין ניתן לכווץ בהדרגה את השריר ולהוציא דרך צוואר הרחם. ניתוח זה מתבצע בהרדמה כללית, והמטופלת יכולה להשתחרר באותו יום לביתה.

➤ **אמבוליציה** – תהליך שבמהלכו מחזירים לעורקי הגפיים (יד/רגל) צנתר, המובל תחת שיקוף תסגן לאזור הרחם. לאחר איתור כלי הדם של השריר/הרחם, מחזקים חומרים החוסמים את כלי הדם.

אפשרויות הטיפול תלויות במספר גורמים, ביניהם: חומרת ותדירות הסימפטומים, שיקולי פוריות, גודל השרירים ומיקומם ביחס לדופן הרחם ולחלל הרחם, גיל האישה ורצונה לעבור פרוצדורה פולשנית. בדרך כלל נשים עם שרירים ללא סימפטומים קליניים, לא זקוקות להתערבות רפואית. נשים אלו הגישה הרווחת היא להמתין ולטפל רק במידה שחלה החמרת התסמינים או שינוי משמעותי בגודל השריר.

אפשרויות הטיפול

משככי כאבים למיניהם – יכולים להתאים לטיפול בכאב המופיע לסירוגין ובסימפטומים קלים. לעתים, במידה שהמטופלת סובלת מדימום מוגבר, ניתן לטפל בתכשירים "עוצרי דימום" כגון הקסקפרון.

טיפול אנטי-הורמונלי באנוניסטים של GnRH – יכול להאט או לעצור את גדילת השרירים על ידי מניעת ייצור ההורמונים השחלתיים שגורמים לגדילתו. במצבים בהם השרירים אכן תחת השפעה הורמונלית, הטיפול יכול לגרום להקלה זמנית של הסימפטומים (בעיקר הפסקת דימומים, הקטנת הכאב), אך השרירים בדרך כלל שבים וגדלים כאשר הטיפול נפסק ולעתים אף גדלים לממדים גדולים מאשר לפני הטיפול.

טיפול על ידי החדרת התקן תוך רחמי המכיל פרוגסטרון (Mirena) – טיפול זה יכול במקרים מסוימים הן להפחית באופן משמעותי את הדימומים והן לגרום לנסיגה בגודל השרירים.

טיפול ב-RU486 "מיפנין" – אנטי פרוגסטרון שבמינון נמוך מביא להקלה מסכטומטית קצרת טווח במיוחד בנשים הסובלות מדימום (Lethaby, 2007).

כריתת רחם (היסטרקטומיה) – הניתוח השכיח להסרת שרירים. הפרוצדורה יכולה להתבצע בדרך אבדומינלית, וגנילית או לפרוסקופית. ביחס לגישה

שרירים (מיומות) הם הגידולים השפירים השכיחים ביותר בנשים בגיל הפריור (30-50 אחוז). מקור הגידולים הללו הוא בתאי השריר של דופן הרחם. ביחס למיקומם בדופן הרחם הם מוגדרים כ-submucosal (מתחת לרירי הרחם ובולטים לכיוון החלל), intramural (ממוקמים בתוך קיר הרחם) ו-subserosal (בולטים לכיוון חלל הפריטונאום). מיקומם יכול להשפיע הן על תלונות שהשרירים גורמים והן על אופן הטיפול הנבחר.

התפתחות שרירים ברחם קשורה לפעילות הורמונלית, בעיקר אסטרוגנית אך גם פרוגסטיבית בעיקר ממקור שחלתי. על אף שהסיבה הישירה להתפתחות שרירים אינה ידועה, נמצאו מספר גורמי סיכון:

רקע גנטי – נשים שבמשפחותיהן קיימים שרירים נמצאות בסיכון גבוה יותר למיומות בהשוואה לאוכלוסייה הרגילה. למשל, בנשים שחורות בארה"ב היארעות השרירים גבוהה יותר מאשר אצל לבנות. **עודף משקל** – לנשים עם עודף משקל סיכון גבוה במעט לפתח שרירים בהשוואה לנשים בעלות משקל נורמלי.

לנשים שלא ילדו – סיכון גבוה יותר לפתח שרירים בהשוואה לנשים ולדינות.

כ-25 אחוז מהנשים סובלות מסימפטומים שונים כתוצאה מהשרירים. השכיחים מביניהם הם דימום חזק וממושך בעת הווסת, לעתים מלווה בקרישי דם, כאבי וסת, דימום בין ווסתי, לחץ על הבטן התחתונה, מתן שתן תכוף, כאבים בעת קיום יחסי מין וכאבים בגב התחתון. מיומות אף עלולות לגרום לאי פריור ולסיכוי היריון, בהתאם למיקומן ביחס לחלל הרחם.

קיימות כיום אפשרויות טיפול מגוונות בשרירים, הנוגות בין ניתוחים רדיקלים לטיפול תרופתי המספק הקלה חלקית ולזמן מוגבל.

הרקמה, שמפסיקה לקבל אספקת דם, מתנוונת ומצטמצמת בגודלה במקביל לשיפור בתלונות הקליניות. השיטה בשלב זה אינה מיועדת לנשים שרוצות להרות. סיבוכים רפואיים כוללים נזק לרקמת הרחם, נזק לשחלות ואף מנופאזה מוקדמת. חיסרון נוסף בשיטה: בעקבות ירידה בזרימת הדם לרקמת הרחם, עלולים להיווצר באזור האגן כאבים קשים, שמצריכים אשפוז וטיפול מונע כאבים בן מספר ימים.

אולטרסאונד ממוקד (MRgFUS) כטיפול לא פולשני בשרירים

מדובר בישום של טכנולוגיה חדשה שפותחה על ידי חברת אינטיטק הישראלית ומהווה אבן דרך משמעותית לטיפול לא פולשני במיומות. הטיפול מבוסס על טכנולוגיית אולטרסאונד ממוקד בשילוב עם MRgFUS (MRI). במהלך הטיפול באולטרסאונד ממוקד, החולה שוכבת בתוך סורק MRI, המספק תמונות תלת ממדיות של הגידול והרקמות הסובבות אותו ומאפשר הנוחיה מדויקת לגלי האולטרסאונד בדרך לרקמת המטרה. גלי האולטרסאונד מכווים לנקודת המיקוד בתוך הגוף, מעלים את הטמפרטורה שם ומביאים להריסת הרקמה מבלי לפגוע בשאר הרקמות הסמוכות. יכולת ההדמיה התרמית של סורק ה-MRI מספקת משווא בזמן אמת על הטמפרטורה שהושגה ברקמה במהלך הטיפול על מנת להבטיח שליטה בתוצאות הטיפול. לטיפול אישור של משרד הבריאות בישראל, אישור של ה-FDA (מינהל המזון והתרופות האמריקאי) וה-CE האירופאי והיא נמצאת בשימוש מסחרי בישראל, באירופה ובאסיה.

עד כה טופלו בטכנולוגיה זו יותר מ-3,000 נשים בכ-54 מרכזים בעולם. בארץ קיימת יחידת טיפול ב-MRgFUS בבית החולים שיבא, תל השומר. יחידה זאת הוקמה במיוחד לצורך יישום הטיפול החדשני ומשמשת כמרכז ללימוד השיטה ולבדיקת אפליקציות חדשות של שיטת טיפול זאת.

תופעות הלוואי שדווחו עד כה בטיפול בשרירים ב-MRgFUS מינימליות וכוללות ברובן כוויות קלות בעור, אי נוחות קלה באזור הבטן או חום למשך מספר ימים, שחלף ללא טיפול. בגלל היכולת לשלוט במדויק באזור ההרס, נפגעת בטיפול רק רקמת השריר ולא רקמת שריר הרחם הבריאה.

בשלב זה מתאימות לטיפול הקליני בשיטה זו נשים שסיימו את רצון בפריה. מגבלת רצון הפריה נובעת מהזהירות שנקטה בתחילת הדרך כאשר הטכנולוגיה עדיין לא הייתה מוכרת דיה. היום מדווחים בעולם כבר יותר מ-30 הריונות ויותר מ-15 לידות, רובן לידות וגילניות. בעקבות ניסיון טוב זה אישרה רשות הבריאות האירופאית את הטיפול לנשים שמעוניינות בפריה עתידי לפי שיקול הרופא המטפל. הרחבה דומה של האינדיקציה צפויה להתבצע בעתיד הקרוב גם במדינות אחרות.

בנוסף מתאימות לטיפול נשים במשקל קטן מ-110 ק"ג, שיש להן עד ארבעה שרירים בגדלים של 4-10 ס"מ, הנגשים לטיפול. בנשים עם שרירים גדולים יותר, נדון כל מקרה לגופו, וניתן לשלב טרם האולטרסאונד הממוקד גם מתן אגוניסטים של GnRH להקטנת השריר. לאחר הקטנתו ניתן לטפל בשריר ביתר יעילות וקלות. בנוסף, ניתן לטפל כיום (במסגרת פרוטוקול מחקר) בנשים עם אדנומיוזיס. עד אישור הטיפול הקליני ניתן לטפל היום בנשים המעוניינות בפריה עתידי גם כן במסגרת פרוטוקול מחקר.

הגישה וההכנה לטיפול היא כמו לפעולה כירורגית והתהליך מורכב ממספר שלבים: בדיקה במרפאה על ידי צוות גינקולוגים, הכולל אנמזה מפורטת, בדיקה גינקולוגית, US אבחנותי והסבר למטופלת אודות כל האפשרויות לטיפול בשרירים. ניתנת התייחסות מיוחדת לכימות הסימפטומים של הנשים הנגרמים כתוצאה מהשריר והמטופלת ממלאת שאלון להערכת איכות חיה (Quality of Life). במידה שעל סמך הנתונים נראה כי יש מקום לטיפול, המטופלת מחמת לבדיקת MRI. מבוצע MRI אבחנותי, הבודק את התאמת המטופלת לפרוצדורה ולאחר הערכה רטגולוגית, מתקבלת החלטה לגבי האפשרות לטפל. הקריטריונים להתאמה כוללים, בין היתר, את גודל השריר, מיקומו, מראהו, מעורבות של מחלות רחם אחרות (כגון פוליפים של הרירית, אדנומיוזיס, שינויים החשודים למאיריות).

במידה שה-MRI מראה את התאמת המטופלת ולאחר השלמת בדיקות כלליות, מתבצע הטיפול. בזמן הטיפול מבוצע תכנון מדויק של האזור המטופל ב-MRI, על מנת שקרי ה-US לא יעברו דרך מעיים, שלפוחית השתן או בסמוך לעצבים. טרם הטיפול מקבלת המטופלת תכשירים מרגיעים ומטשטשי כאב, והטיפול מבוצע כך שהמטופלת בהכרה מלאה. משך הטיפול הוא עד כשלוש שעות ותלוי בגודל השריר וביכולת להרוס כמה שיותר מנפח השריר. במידה שמדובר בשריר גדול מאוד, קיימת אפשרות כי יתואם עם המטופלת מראש או בגמר הטיפול טיפול FUS נוסף לשם השלמת הרס השריר.

מבוצע מעקב טלפוני/מרפאתי אחרי הסימפטומים של המטופלות, תוך הערכת הסימפטומים לפני ואחרי הפרוצדורה (QOL). המשך המעקב הגינקולוגי מבוצע על ידי הרופא המטפל בקהילה.

מחקרים תומכים

בשנים האחרונות התפרסמו מספר רב של מחקרים מכל העולם על הניסיון הטוב עם שיטת טיפול זאת. מחקר שהתפרסם בחודש דצמבר 2004 ב-American Journal of Radiology הראה כי אולטרסאונד ממוקד מונחה הדמיית MR יעיל בטיפול בשרירים (מיומות) ברחם אצל נשים, משפר

את איכות חייהן ומונע כריתות רחם. עבודה רב מרכזית שפורסמה ב-2006 Fertility Sterility על ידי סטיוארט, רבינוביץ ואח' סיכמה מעקב של שנה אחרי 109 נשים שטופלו באר"ב ובישראל. נכללו נשים פרה-מנופאזיות עם שרירים סמפטומטיים שסיימו את תכנית הפריה שלהן. הנשים עברו טיפול בודד באולטרסאונד ממוקד. יעילות הטיפול נבדקה על סמך שיפור בתסמינים הקשורים לשריר לאחר הטיפול, כפי שדווחו על ידי הנשים בשאלוני UFS-QOL. 79 אחוז מהנשים דיווחו על הקלה משמעותית בסימפטומים בתוך שישה חודשים מהטיפול ו-51 אחוז בתוך שנה.

Funaki ואח' פרסמו לאחרונה על ניסיון הטיפול ב-69 נשים. הנשים התבקשו למלא שאלונים הקשורים לאיכות חייהם לפני הטיפול ושישה עד 12 חודשים אחריו. משך המעקב הממוצע היה 15.4 חודשים (טווח 7-25 חודשים). טופלו נשים שעל פי MRI מקדים היו להן עד ארבעה שרירים. הגיל הממוצע של המטופלות היה 40.2 שנה (טווח 26-48 שנים). גודל השרירים שטופלו נע בין 3 ס"מ ל-14 ס"מ. לא דווח על תופעות לוואי במהלך הטיפול. סימפטומים אורגניים היו אלה שהשתפרו במהירות רבה. כחודש לאחר הטיפול דיווחו 55 אחוז מהנשים על שיפור מבחינת תכיפות ההשתנה, 36 אחוז מהמטופלות דיווחו על שיפור בנפחות הבטנית ו-30 אחוז סיפרו על שיפור בדימומים. מכלל המטופלות, רק שבע (10.1 אחוזים) פנו לטיפול חלופי לאחר MRgFUS בשל העדר שיפור בתלונותיהן – חמש נותחו ושתים נוספות הופנו לאמבוליציה. מחקר ראשוני שבוצע באותו מרכז הראה כי 28 אחוז מהנשים עברו טיפול אלטרנטיבי בתוך שנה.

ככלל ניתן לסכם את הניסיון המצטבר של כל המאמרים בכך שכ-70-80 אחוז מהנשים שעוברות את MRgFUS חוות הטבה ניכרת בתלונותיהן ואין זקוקות לטיפול אחר. הצלחת הטיפול תלויה באופן ישיר בנפח השריר שנוהרס בזמן הטיפול. ככל שהנפח גדול יותר, סיכויי ההצלחה גדולים יותר.

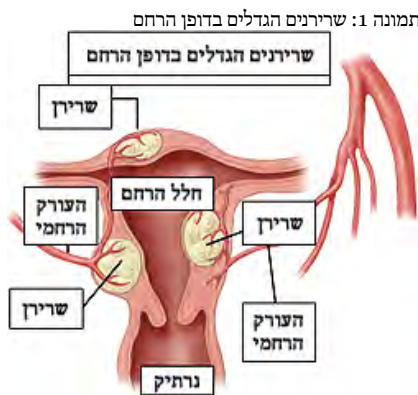
לסיכום, MRgFUS היא פעולה שמתבצעת כיום בהרבה מדינות בהצלחה. אחרי יותר מ-3,000 טיפולים שבוצעו עם אחוז סיבוכים נמוך ביותר (כאחוז אחד) ניתן לקבוע שפעולה זאת מצטרפת בהצלחה לטיפולים האחרים הקיימים לטיפול בשרירים. לאור האפשרות להרוס את השריר באופן מדויק בגישה אמבולטורית, ללא סבל משמעותי למטופלת עם מתן אפשרות לחזרה כמעט מיידי לנשים גליות, MRgFUS מהווה אלטרנטיבה חשובה לנשים הרבות הסובלות משרירים.

ד"ר רונית מכטינגר, ד"ר ירון רבינוביץ, אגף נשים וילדות, בית החולים שיבא, תל השומר

אלטרנטיבות לכריתת רחם

90 אחוז מכריתות הרחם מבוצעות לשם שיפור איכות החיים ולא תמיד הן כורח המציאות. מהן האופציות הלא ניתוחיות העומדות לרשותנו?

ד"ר דוד סוריאנו



תמונה 1: שרירנים הגדלים בדופן הרחם

שריר הרחם, מורכב מתאי שריר ורקמת חיבור ברחם. מדובר על הגידול השפיר השכיח ביותר בנשים ונמצא בכשליש מנשים בגיל הפריור ובכמחצית מהנשים בגיל 50. מיומה יכולה לגדול כגידול בודד וכמספר רב של שרירנים הגדלים ברחם. גודל השרירנים שונה ויכול להיות קטן מ-1 ס"מ ועד 30 ס"מ ולשקול מספר עשרות ק"ג.

צניחת רחם – מצב שפיר אשר מאפיין ירידת הרחם אל תוך הנרתיק. מצב זה נובע מהיחלשות הרצועות המחזיקות את הרחם ומהיחלשות רצפת האגן. כתוצאה בעיקר מלידות, בעיקר ממושכות, מכשירניות, השמנת יתר, עצירות כרונית, שיעול כרוני, מנופאזה ועוד. צניחת הרחם מלווה במקרים רבים בצניחת שלפוחית השתן (ציסטוצלה) והרקטום (רקטוצלה) לנרתיק. מצב זה גורם לתחושת גוש בנרתיק, הפרעות במתן שתן, הפרעה בקיום יחסי מין ולעתים הפרעה במתן צואה. ההחלטה על ביצוע כריתת רחם נעשית לאחר כשלון טיפול פיזיותרפי ולעתים לאחר כשלון שימוש בבסאר.

אנדומטריוזיס – מצב שפיר אשר גורם לכאבי אגן מתמשכים, ניתוחים חוזרים, כאבים עזים בקיום יחסים ובזמן הווסת. ההתוויה לכריתת רחם היא לאחר כשלון טיפולים שונים וחוזרים ורק לאחר השלמת תכנית הפריור.

סיבות נוספות – דימום מוגבר ולא סדיר לאחר כשלונות חוזרים של טיפול תרופתי וניתוחי, כאבי אגן כרוניים, דלקות אגן חוזרות ויצירת אבצס חצוצרתי שחלתי אשר לא הגיבו לטיפול אנטיביוטי. מצבי הצלחת חיים עקב דימום בלתי נשלט בזמן לידה או ניתוח קיסר.

רחם שרירי

כאמור, אחת הסיבות השכיחות ביותר לכריתת רחם היא גדילת הרחם והופעת תסמינים על רקע גדילת שרירנים. מרבית כריתות הרחם כיום מבוצעות עקב הימצאות שרירנים והתסמינים הנגרמים על ידם, בעיקר דימום מוגבר ותחושת גוש בטני הגורם ללחץ ולא נוחות. רחם שרירי אשר אינו גורם לתסמינים אינו מחייב כל טיפול בדרך כלל. יש תמיד להעריך במקרים אלה מהן האלטרנטיבות לכריתת רחם, בעיקר בנשים צעירות, נשים אשר מעוניינות בהמשך פריור או נשים המעוניינות בשימור הרחם.

כריתת רחם, הניתוח להסרה. כירורגית של הרחם, מהווה מוקד לדיון ומחלוקת מזה שנים. ניתוח לכריתת רחם הוא הניתוח השני בשכיחותו בתחום הגינקולוגי לאחר ניתוח קיסרי. בארה"ב, כ-700 אלף נשים עוברות ניתוח זה כל שנה. עד גיל 60, כל אישה שלישית בארה"ב איבדה את רחמה. שיעור הנשים בארה"ב העוברות כריתת רחם גבוה יותר מאשר שיעור הנשים באיחופה. שיעור הנשים האמריקאיות שעוברות כריתת רחם הוא כפול משיעור הנשים האנגליות וכי ארבעה משיעור הנשים השוודיות. יש מקומות שלא ממליצים על כריתת רחם בנשים עם רחם שרירי ללא תסמינים, בעוד שבארה"ב הסיבה השכיחה לכריתת רחם היא רחם שרירי.

מובן שיש סיבות רבות להבדל בשיעור כריתות הרחם במדינות שונות, ביניהן הבדלי תרבות, גישה רפואית, סוג המבטח, הסדרי התשלום ועוד, אך הרשם הוא כי שיעור הניתוחים בארה"ב גבוה מדי.

בישראל, הערכה היא כי כ-5,000 נשים עוברות כריתת רחם בשנה, מרבית כריתות הרחם מבוצעות בפתחת בטן. רק מיעוט מקרב הנשים מודעות לאפשרות של כריתת רחם בגישה לפחוסקופית, המונעת פתיחת בטן או לשלל האלטרנטיבות לכריתת רחם הקיימות, הכוללות ביצוע הסרת רירית הרחם על ידי היסטרוסקופיה וניתוחית, על ידי

כריתת שרירן בפתחת בטן, בהיסטרוסקופיה או בלפחוסקופיה, על ידי צנתור עורקי הרחם ועוד.

כעשרה אחוזים מכריתות הרחם מוצדקות באופן מוחלט וללא עוררין, אלו המבוצעים כטיפול בסרטן או במצבי סיכון חיים אחרים בתחום המיילדות. שאר 90 אחוז מכריתות הרחם מבוצעות לשם שיפור איכות החיים. לפיכך, רק נשים אשר סובלות מפגיעה קשה באורח החיים ולאחר טיפול שמרני שנכשל צריכות להיות מיעוזה לכריתת רחם. לכן, על המטופלת וחפא הנשים המטפל להכיר את כל התלונות, לנסות ולברר היטב האם סלן קשורות לרחם והאם אכן סלן יעלמו לאחר כריתת הרחם. בנוסף, יש להכיר את האלטרנטיבות לכריתת הרחם, את החסרונות והיתרונות של כל אופציה לפני קבלת החלטה.

סיבות שפירות שכיחות לכריתת רחם

רחם שרירי – שרירן (מיומה) הוא גידול שפיר של

השרירן נשאר בגודל קבוע בעוד שלאחרת השרירן גדל במהירות. ידוע כי שרירן תלוי בהפרשת אסטרוגן ולכן אופייני לגיל הפריור. נשים ממוצא אפרו-אמריקאי הן בעלות נטיית יתר לפתח שרירנים ובגיל צעיר יותר, וכן נשים בעלות משקל יתר נמצאות בסיכון מוגבר, כמו גם נשים שלא ילדו. ידוע על נטייה גנטית, משפחתית לגדילת שרירנים.

מרבית הנשים עם שרירנים אינן סובלות כלל מתסמינים, בדרך כלל מדובר בשרירים אשר אינם בולטים לחלל, או שרירנים קטנים מ-7 ס"מ. נשים אלו אינן זקוקות לטיפול.

התסמינים הקשורים לנוכחות שרירנים אינם אופייניים רק לשרירנים, ולכן בכל תלונה יש צורך בבירור ואבחנה לפני קביעת טיפול הם:

- ❖ דימום מוגבר ממושך מלווה בכאבי מחזור מוגברים
- ❖ דימום לא סדיר, דימום בין ווסתות
- ❖ תחושת מלאות בבטן תחתונה, אי נוחות ולחץ
- ❖ תחושת לחץ על שלפוחית השתן ורצון להתרוקן לעתים תכופות
- ❖ אי נוחות בעת קיום יחסים
- ❖ שרירנים עלולים להיות קשורים באי פריור, בהפלות חוזרות ובסיבוכי הריון

הרחם בנוי משלוש שכבות: החלק הפנימי נקרא רירית הרחם או האנדומטריום. מדובר על שכבה דקה אשר גדלה בהשפעת הורמוני המין ואחראית על השתרשות העובר ועל הופעת הדימום הווסת, החלק העיקרי דופן הרחם – המורכב כולו משריר הרחם, והשכבה החיצונית הסדוזה. שרירנים הבולטים

לחלל נקראים שרירים תת ריריים (סב-מוקוליים), השרירים הנמצאים בזכרן השרירית נקראים שרירים תוך דופניים (אינטרא-מוראליים) והשרירים הבולטים לחלל הבטן תת סרחיים. השרירים הבולטים לחלל (סב-מוקוליים) הם אלה האחראיים למרבית התסמינים.

שריר הוא גידול שפיר של שריר הרחם. יש גידולים לא שפירים של שריר הרחם, נדירים ביותר (כ-0.1 אחוז מכלל המקרים). לא ניתן על פי בדיקה גינקולוגית, בדיקת אולטרסאונד או על ידי בדיקות דם לאבחן מהו סוג הגידול באופן מוחלט, אך מוסכם כי שרירים אשר אינם גורמים לתסמינים ואינם גדלים בקצב מהיר, אינם דורשים טיפול.

רב השרירים מאובחנים במהלך בדיקה שגרתית. במהלך בדיקה גינקולוגית ניתן להתרשם משינוי בגודל הרחם, ממבנה לא סדיר, דבר המחשיד לנוכחות שריר. מקובל להגדיר את גודל הרחם על פי שבעות הריון. האבחנה מאוששת על ידי בדיקת אולטרסאונד בטני ונרתיקי. לעיתים יש צורך בהערכה נוספת על מנת לוודא כי מדובר בשריר ולא בממצא אחר (כגון אדנומיוזיס, ממצא שחלתי, פוליפ תוך רחמי ועוד). לעיתים רחוקות יש צורך בבדיקות הדמיה נוספות (CT, MRI).

הדרך המיטבית להערכת חלל הרחם ולדעת האם השריר בולט לחלל היא על ידי היסטרוסקופיה אבחנתית אשר מדגימה את השריר בנקל.

לא תמיד יש צורך בטיפול בשרירים. יש לברר היטב מהן תלונות האישה והאם יש קשר בין התלונות לבין השרירים. במידה שהאישה סובלת מדימום מוגבר או לא סדיר, יש לברר מהו מקור הדימום ולבצע הערכה מלאה, כולל פאפ ודיגמט רירית הרחם. לאחר הערכה מלאה, קבלת מידע שלם על עברה הרפואי והמיילדותי של האישה, על תלונותיה והפגיעה באיכות החיים, יש צורך בהערכת גודל הרחם, מיקום השרירים, גודלם ומספרם. רק בגמר הערכה מקיפה זו יוחלט על צורך בטיפול.

האלטרטיבות הטיפוליות בשרירים הנ:

מעקב בלבד – מרבית הנשים עם רחם שרירי אינן זקוקות לטיפול תרופתי או ניתוחי. שיעור הנשים באוכלוסייה שברחמן שרירי הוא גבוה ועולה עם הגיל. נשים אשר אינן סובלות כלל מתסמינים, שהשריר אינו גדל, או משנה את מראהו הסטוגרפי, אינן זקוקות לטיפול אלא למעקב בלבד.

טיפול תרופתי – הטיפול התרופתי נועד לשפר תסמינים, להקטין דימום, לתקן אנמיה עקב חסר ברזל או להקטין גודל השריר באופן זמני. אין בנמצא כיום טיפול תרופתי אשר גורם להיעלמות מוחלטת של השריר. לעיתים טיפול תומך זה מספק וניתן למנוע ניתוח בעיקר בנשים הקרובות בגיל לגיל הפסקת המחזור החדשי. לעיתים יש מקום לטיפול תרופתי לפני ניתוח לשם העלאת ריכוז ההמוגלובין לרמה מספקת לפני ניתוח או לשם הקטנת השרירים לפני ניתוח לכרסוקופי.

GnRHa (Gonadotropin-releasing hormone agonists) – הטיפול בשרירים על ידי תרופות הניתונות בהזרקה או בהספחה גורם לירידה משמעותית בהפרשת האסטרוגן על ידי השחלה, דבר המוביל להקטנת השרירים ולהקטנה עד הפסקת הדימום הווסטי. הטיפול ניתן פעם בחודש למשך שלושה-שישה חודשים, או במתן חד פעמי למשך שלושה חודשים. לאחר הפסקתו יש גיליה מחדשת של השרירים ולכן יכול להתאים בעיקר לנשים פרי-מנופאוזיות. תופעות לוואי אופייניות לגיל המעבר (גלי חום, הזעות לילה, שינוי במצב רוח וירידה בצפיפות העצם בשימוש ממושך). הטיפול מתאים לנשים הסובלות מדימום מוגבר בגיל המעבר, לנשים הסובלות מאנמיה קשה לשם הפסקת הדימום ולנשים עם רחם רב שרירים מוגדל מאוד המעוניינות בכריתת הרחם בגישה לכרסוקופית.

שימוש בהתקן מסוג מירנה – ההתקן המכיל הורמון בשם לוונורגסטל (levonorgestrel). הפרשת ההורמון גורמת לדיכוי רירית הרחם ולהקטנה משמעותית

בדימום הווסטי. ההתקן אינו מהווה טיפול בשרירים ומשמש כאמצעי מניעה בטוח, אך נשים רבות נמנעות בטיפול זה לפני החלטה על כריתת רחם.

גישות אכסריות לכריתת השריר

כריתת השריר (על ידי פתיחת בטן, בגישה לפרוסקופית או בגישה היסטרוסקופית) נעשית לאחר הערכה מקיפה, היכרות עם המטופלת ותלונותיה ומאפייני השריר, כולל מספר השרירים, מיקום, חדירה לחלל, ועוד. על ידי כריתת שריר בלבד משמרים את הרחם, את הפריון ולעיתים אף משפרים את היכולת להרות.

גישות אכסריות לכריתת השריר:

פתיחת בטן – כריתת שרירים בפתיחת בטן היא הדרך המקובלת מזה שנים להסרת שרירים. הגישה הזורשת פתיחת בטן הכרחית בעת כריתת שריר גדול (בדרך כלל מעל 7 ס"מ) ובעת נוכחות של מספר רב של שרירים. זו הגישה השכיחה לכריתת שרירים תוך דופניים או סוב סרחיים. בדרך זו ניתן לכוות מספר רב של שרירים ועם זאת לשמר את הרחם לשם השגת הריון ולשם מניעת דימום מוגבר. למעשה, אין הגבלה של גודל או מספר השרירים ונכרתו שרירים בגודל כולל של עשרות ק"ג. יש לזכור כי ניתוח זה אינו קל יותר, קצר יותר, או פשוט יותר מכריתת רחם ולעיתים קרובות דורש יותר מיומנות וניסיון. ניתוח זה דורש במרבית המקרים ביצוע ניתוח קיסרי לשם סיום הריון עתידי.

כריתת שריר לפרוסקופית – הגישה לפרוסקופית מונעת פתיחת בטן אך מתאימה להסרת שריר בדרך כלל עד 7 ס"מ, שרירי הבולט לחלל הבטן (תת סרחי) או תוך דופני ובעת נוכחות של שריר אחד או שניים, אך תלויה גם במיקום השריר ובגורמים נוספים. שרירים הבולטים לחלל אינם מתאימים לגישה זו ויש לברר האם ניתן להוציאם בגישה היסטרוסקופית. לפרוסקופיה הניתוחית נחשבת כיום לטיפול הבחירה במגוון רחב של ממצאים גינקולוגיים.

יתרונותיה המובהקים של לפרוסקופיה קשורים בעיקר למשך האשפוז הקצר והחלמה מהירה, הצורך המופחת במשככי כאבים וכמובן התוצאות הקוסמטיות המשופרות. בניתוח כריתת שריר יש יתרונות נוספים הקשורים בשיעור נמוך יותר של זיהומים תוך אגניים והידבקויות תוך אגניות. משך האשפוז הוא על פי רוב עד 24 שעות וההחלמה מהירה עם צורך מופחת במשככי כאבים.

כריתת שריר בפרוסקופיה מאפשרת שימור היכולת להרות. יתרה מכך, במחקרים שונים הראו כי כ-60 אחוז מכלל הנשים אשר סבלו מאי פריון ממושך, מסיבה לא ידועה וברחמן נמצא שריר מעל 5 ס"מ, הר, רחב במהלך ששת חודשים שלאחר הניתוח (ראה תמונות a-f).

כריתת שריר היסטרוסקופית – גישה זו מתאימה לכריתת שריר בודד הבולט לחלל הרחם בגודל < 4 ס"מ (אם כי לעיתים ניתן לכוות שריר גדול יותר או

תמונות 2 (א-ו). כריתת שרירי הבולט לחלל בהיסטרוסקופיה ניתוחית



הולאה החשמלית בפעולה



בעזרת לולאה חשמלית נכרת השריר



שרירי תת רירי הגדול מדפון עליונה של הרחם ומסירת את פיות החצוצרה



השריר בחלקי לאחר כריתתו המלאה



חלל רחם תקין, פיית החצוצרה השמאלית



חלל הרחם לאחר כריתת השריר בשלמותו

תמונה שלישית (א-ט). כריתת שרירן בלפרוסקופיה ניתוחית: צעד אחר צעד



א. כריתת שרירן פונדלי המכשירים המשתתפים אוחז, ביפולר ומספרים



ב. פתיחת הרחם ותפישת השרירן



ג. הוצאת השרירן בשלמותו בשלבים



ד. כמחצית מהשרירן מחוץ לרחם



ה. השרירן מוצא בשלמותו



ו. הרחם לאחר השמת מספר תפרים לסגירת הדופן



ז. השרירן הגדול מעל הרחם ניתן לזהות שחלה שמאלית (ראח חז)



ח. הרחם בסיום הפעולה



ט. חיתוך השרירן ע"י מורסלסור

מניעת פתיחת בטן בכריתת רחם

כריתת רחם לפרוסקופית – כריתת הרחם מבוצעת לאחר החדרת מכשירים דקים דרך מספר פתחים בבטן ועל ידי החדרת מצלמה אנדוסקופית המאפשרת לצוות לראות את המתרחש בבטן על גבי מסך מקרן. לאחר ניתוק הרחם מהרצועות המחזיקות אותו ומאספקת הדם, ניתן להוציא דרת הנרתיק ללא צורך בהרחבת הנרתיק. ההחלמה מהירה באופן משמעותי מההחלמה מפתוחות בטן ומעט מהירה יותר מזו שלאחר כריתת רחם נרתיקית. ניתן לבצע ניתוח לפרוסקופי בנשים אשר אינן מתאימות לניתוח לדי עקב גודל הרחם, מיקום השרירים, חשד להידבקויות תוך בטניות, חשד לאנדומטריוזיס, צורך בכריתת שחלות ועוד ועל ידי כך להימנע מפתוחות בטן.

לסיכום, לפני החלטה על כריתת רחם, יש להבין מהן הסיבות והתלונות שבעטין פנתה המטופלת, לכן יש להתעכב על האבחנה. נוכחות שרירן אינה ההסבר היחיד לתלונות המטופלת. באם היא סובלת מדימום מוגבר, יש לברר היטב ולשלוש סיבות נוספות לדימום המוגבר והאם יש דרכים נוספות לטפל בבעיה זו. יש לזכור גם כי העובדה ששרירים עלולים לגדול אינה סיבה מספקת להמליץ על ניתוח באישה חסרת תלונות.

יש להגדיר מהן האופציות הלא ניתוחיות לטפל בבעייתת. יש אלטרנטיבות נוספות ויש להציג את מעלותיהן וחסרונותיהן. לגבי שיטות כגון אבליציה של רירית הרחם בדרכים שונות, כריתת שרירן בהיסטרוסקופיה או בלפרוסקופיה, כריתת רחם בלפרוסקופיה או צנתור עורקי הרחם, ובוודאי כאשר מדובר בשימוש בגלי קול ממקודים, יש להכיר ולהציג את הניסיון שנצבר בשנים האחרונות.

קיימות כיום אלטרנטיבות שלא היו קיימות בעבר לכריתת רחם, לכן יש להציג את האלטרנטיבות השונות על יתרונותיהן ומגבלותיהן ולשאוף להתאימן להעדפות המטופלת.

ההחלטה על כריתת רחם חייבת להיעשות לאחר בחינת פרמטרים רבים. הגורמים שיש להביא בחשבון כלולים את גיל האישה, מצבה הבריאותי, עברה הרפואי, רצונה בהריונות נוספים, חומרת הסימפטומים, גורמי סיכון למחלות סרטן גינקולוגי בנוסף למאפייני הרחם, כגון מספר, גודל ומיקום השרירים וקצב גדילתם.

אנגיוגרפית על ידי הזרקת חלקיקים סיתטיים (mu 500–355 polyvinil alcohol particles) אטימת העורקים המזינים את הרחם. הטיפול נמצא כיעיל עם שיפור של 80–90 אחוז בדימום הווסתי, שיפור ניכר בתופעות הכאב והלחץ ויירדה של 60 אחוז בנפח הרחם והשרירים בתוך שישה עד תשעה חודשים. הסיבוכים כללים כאבים לאחר הפעולה ומאפיין הוא סיבוכ של חום וחולשה עשרה ימים עד 14 יום אחרי הפעולה אשר חולף מעצמו. יש חשש לירידה ביכולת הפיריון, על אף שדווחו היריונות לאחר הפעולה, וכן פגיעה בלתי הפיכה בתפקוד השחלות בשיעור קטן. התוויות נגד לפעולה: הריון, רצון להרות, זיהום רחמי או אגני, רגישות ליד ומלפורמציה של כלי דם.

Myolysis – שיטה זעיר פולשנית הנושית תחת לפרוסקופיה. בשיטה זו מפעילים אנרגיה חשמלית בליבת השרירן אשר גורמת לנמק ולהצטמקות השרירן. דרך אחת לפרוצדורה זו היא באמצעות שימוש בלייזר והשנייה באמצעות מחטים ביפולאריזציה שמחזירים לתוך מרכז המיומה בגישה לפרוסקופית. גישה נוספת היא הקפאת מרכז השרירן, cryomyolysis. שיעור הצלחת השיטות הללו נע בין 30 אחוז ל-50 אחוז בשיפור בסימפטומים ויירדה בגודל השרירים.

כיום מוצעת דרך נוספת דרכה ניתן לפגוע בפגיעה טרמית בשרירן, ללא התערבות כירורגית זאת על ידי שימוש בגלי קול ממקודים תחת הנחיית MRI (HIFU). נמצא כי שיטה זו בטוחה לשימוש, מלווה בשיעור שביעות רצון גבוה מצד המטופלות ובשיפור משמעותי בתסמינים, אם כי עם השפעה קטנה ומוגבלת על גודל השרירן. כיום, ביתניים כחלק

שרירן שחלקו נמצא בדופן הרחם). שרירן נתן רירי (סוב מוקחלי) הבולט לחלל גורם לעתים קרובות לדימום מוגבר ולעתים אף אי פיריון או סיבוכי הריון כגון הפלות חוזרות.

האבחנה כי אכן מדובר בשרירן הבולט לחלל מבוצעת על ידי בדיקת אולטרסאונד, בשילוב של היסטרוסקופיה אבחנתית, צילום רחם או הידרוסונוגרפיה.

בעזרת ההיסטרוסקופיה הניתוחית ניתן לכרות שרירן הבולט לחלל ללא צורך בפתיחת בטן וללא פגיעה ברחם. שרירן הבולט חבו לחלל בגודל עד 4 ס"מ הוא השרירן שקל יותר להסיר לעומת שרירן הבולט רק בחלקו לחלל וברובו נמצא בדופן הרחם, דבר שדורש מיומנות רבה ולעתים הסרה בשני שלבים. קיימת הסכמה כי הטיפול המיטבי לכריתת שרירן הבולט לחלל הוא ההיסטרוסקופיה הניתוחית.

אלטרנטיבות נוספות לכריתת רחם

הרס של רירית הרחם (אבליציה) – הרס רירית הרחם (אנדומטריום), על ידי כריתתה, חימומה או צריבתה, מוביל לירידה משמעותית בכמות הדימום הווסתי. אין זה טיפול בשרירים והוא אינו מתאים לנשים המעוניינות בפיריון ולנשים הסובלות מאנדומיוזיס. הפעולה, במרבית המקרים בגישה היסטרוסקופית, מבוצעת במסגרת אשפוז יום בהרדמה כללית עם החלמה מהירה.

צנתור עורקי הרחם וחסיתתם (אמבוליציה) – חסימה דו צדדית של עורקי הרחם בגישה

ד"ר דוד סוריאנו, סגן מנהל מחלקת נשים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

שינויים טרום סרטניים בצוואר הרחם

**מהם הגורמים
להתפתחות סרטן
צוואר הרחם? האם
זוהי מחלת סין?
האם יש גורם גנטי
לשכיחות הנמוכה של
סרטן צוואר הרחם
בקרב נשים יהודיות?
ד"ר עמירם ברעם
מביא את התשובות
לשאלות אלו ואחרות**

ד"ר עמירם ברעם

Oרטן הרחם הוא אחת המחלות הממאירות השכיחות ביותר בקרב נשים בעולם ומלווה באחוזי תמותה גבוהים. המחלה שכיחה יותר בארצות מתפתחות כמו בדרום אמריקה, דרום מזרח אסיה ואפריקה. נמצא כי יש שוני בשכיחות בקרב קבוצות סוציו-אקונומיות וקבוצות אתניות שונות. למשל, בנשים לבנות בארה"ב נמצא שיעור של 34/100,000 לעומת 94/100,000 בנשים שחורות וזאת בהשוואה ל-6/100,000 בנשים יהודיות בעולם ובישראל. נתונים אלה עוררו באופן טבעי את השאלה מדוע? העובדה שנשים יהודיות מאמינות בדתו של משה רבנו, בניגוד לנוצריות והמוסלמיות המאמינות בישו או במוחמד, לא צריכה לתת "חסינות" לצוואר הרחם מהתפתחות המחלה. מהנסיגות הרבים לענות על שאלה זו התגבשה הדעה שכנראה לא האמונה עצמה אלא שלמנהגים מסורתיים המלווים את האמונות השונות, כמו גם לגורמי סיכון אחרים וכן לפקטורים גנטיים שונים, יכולה להיות השפעה על השכיחות.

מנהגים מסורתיים

שני מנהגים מייחדים את היהודים בהקשר זה. לנשים – הנידה ולגברים – המילה. שכיחות סרטן צוואר הרחם בקרב נשים יהודיות אורתודוקסיות השומרות על מנהג הנידה נמוכה אף יותר מזו שבשאר הקבוצות האתניות בישראל. לכאורה, עובדה זו צריכה לחזק את ההשערה כי לנידה יש השפעה "מחסנת" על צוואר הרחם. אולם מחקרים שונים לא הצליחו להראות שיש הבדל בשכיחות המחלה בין נשים יהודיות בישראל לניו יורק. יתר על כן, לא היה הבדל בין הנשים היהודיות בשני המקומות הנ"ל לבין נשים לא יהודיות בניו יורק.

ראוי לציין בהקשר זה כי כיום, מרבית הנשים היהודיות בישראל לא שומרות על מנהג הנידה ולמרות זאת השכיחות בקרבן נשא נמוך. המחשבה שהמילה יוצרת סביבה "אנטומית היגיינית" יותר גרמה לכך שבעולם כולו, אחד מכל ארבעה אנשים עובר "מילה"

כיירורגית" בכוונה להקטין את הסיכוי לחלות במחלות מין שונות כמו גם בסרטן צוואר הרחם. מחקרים רבים בדקו את הקשר בין סרטן צוואר הרחם למילה. חלקם מצא שיש תרומה של מניעה וחלקם שולל קשר זה מכל וכל. הסיבה לחוסר הבהירות נובעת מהקושי להעריך את "מצב" "איכות" המילה. היות שמרבית "המילות" בארצות שונות מבוצעות על ידי רופאים בצורה כיירורגית ולא על ידי מוהלים מוסמכים, מתעוררת השאלה האם מדובר במילה חלקית או מלאה עם המשמעות שיש לכך על התוצאה הסופית. בעבודה מעניינת מלבנון המשווה בין נימולים מוסלמים (המבצעים את טקס המילה עד גיל 13) לבין נוצרים שאינם נימולים, לא נמצא שיש הבדל בשכיחות המחלה בקרב הנשים של שתי האוכלוסיות הנבדקות.

במאמר מערכת שפרסם לאחרונה העיתון הרפואי היוקרתי *The New England Journal of Medicine*, מגיע העורך למספר מסקנות, ביניהן: 1. אין הוכחה ודאית שביצוע המילה כניתוח שגרתי מקטין באופן ישיר את השכיחות של סרטן צוואר הרחם. 2. לנשותיהן של גברים נימולים, שבמהלך חייהם היו להם פחות משש בנות זוג שעמן קיימו יחסי מין, יש פחות סרטן של צוואר הרחם. 3. בקרב גברים נימולים יש באופן משמעותי ירידה בשכיחות מחלות המין המסורתיות (סיפיליס, זיבה, טריכומונס קלמדיה, הרפס ואחרות) כמו גם בוירוס ה-HPV (Human Papillom Virus). המסקנה שנובעת מנתונים אלה ואחרים היא שהמחלה קשורה בפעילות מינית.

הקשר בין פעילות מינית לסרטן צוואר הרחם

ההנחה שיש קשר בין הפעילות המינית של בני האדם להתפתחות סרטן צוואר הרחם הסיטה את התעניינות החוקרים מהנידה, המילה ומנהגים מסורתיים אחרים הקשורים בדת, אל גורמים הקשורים בקיום יחסי מין. עבודות אפידמיולוגיות שונות מצאו שיש מספר גורמים, חלקם בלתי

ישר וחלקם ישר, הקושרים את ההתנהגות המינית להתפתחות המחלה.

גורמים בלתי ישרים – גיל תחילת קיום יחסי המין, מספר בני הזוג ומשתנים נוספים: מחקרים רבים הצביעו על שכיחות גבוהה של סרטן צוואר הרחם בקרב נשים שהחלו לקיים יחסי מין מתחת לגיל 16. שכיחות המחלה היתה פי שניים גבוהה יותר מאשר בקרב נשים שהחלו לקיים יחסים לאחר גיל 20. השכיחות עולה ביחס ישר לעלייה במספר בני הזוג שאיתם היו לאישה יחסים מין (מעל שבעה פרטנרים) ושהיחסים עם כל אחד נמשכו לפחות חודשיים-שלושה ברציפות. לנאמר לעיל אפשר להוסיף גם נשים עם היסטוריה רפואית של מחלות באגן PID (Pelvic Inflammatory Disease), המשתייכות לשכבה סוציו-אקונומית נמוכה, מעשנות ונוטלות גלולות למניעת הריון.

ניתן להגדיר את המכנה המשותף לנשים שעונות על המשתנים הנ"ל תחת הכותרת "מתירנות מינית". ואמנם, אם ניקח זווית קבוצת ביקורת, הרי ששכיחות סרטן צוואר הרחם בקרב גבוהה פי שישה מאשר בקרב נשים שאינן עונות על הקריטריונים הנ"ל.

גורמים ישרים – הפרעה לתהליך המטפלסטי (metaplasia = התחדשות): מעבודות של פתולוגים על נפלים של עוברים נקבים מתברר כי נקודת המפגש שבין הרירית השטוחה המצפה את דפנות הנרתיק, לבין הרירית הבלוטית שמצפה את תעלת צוואר הרחם וחלל הרחם, משתנה בתקופות שונות של חיי האישה. בשלבים המוקדמים של החיים התוך רחמיים נמצאת נקודת המפגש הנ"ל על דופן הנרתיק. עם התקדמות ההריון מתכנסת נקודת המפגש אל סביב הפתח החיצוני של צוואר הרחם ובמקום שבו היתה רירית בלוטית מופיעה הרירית השטוחה. לתהליך השתנות זה קוראים מטאפלזיה (metaplasia) ומדובר בתהליך פיזיולוגי נורמלי. המטאפלזיה מתחילה בחיים התוך רחמיים של העובר הנקבי דרך תקופת הילדות, ההתבגרות, הפוריות עד המנופאזה, שבה נקודת המפגש מתמקמת אי שם במעלה תעלת צוואר הרחם, ובזה מסתיים התהליך.

מסתבר שבנקודת ההתבגרות המינית של הנערה (טווח הגילאים שבין תשע שנים ל-18 שנה) התהליך המטאפלסטי נמצא בעיצומו. אם בתקופה רגישה זו נחשפת הרקמה המטאפלסטית לגורם בעל יכולת מוטגנית או קרצינוגנית, אזי התהליך הפיזיולוגי המטאפלסטי מופרע ומוסט לכיוון הדיספלסטי (dysplasia), שהוא מסלול שיכול לגרום להתפתחותם של תאים טרום סרטניים ובהמשך לסרטניים. תצפית זו מסבירה את הקשר שבין מצב זה והגיל המקודם של תחילת קיום יחסי מין, כפי שצוין לעיל.

גורמים מזהמים – אם מדובר בפעילות מינית,

אזי גורמים מזהמים שונים המועברים ביחסי מין "הועלו על הכוונת" כגורמים אפשריים להתפתחות המחלה. בין הגורמים השונים נחשדו הטריכומונאס, הסיפיליס, הקלמידיה וההרפס וירוס HSV (type II). ואמנם, עבודות רבות בשנות ה-50 וה-60 של המאה ה-20 הראו כי לנשים עם סרטן של צוואר הרחם יש בבדיקות דם חוזרות רמות גבוהות של נוגדים לאחד או לכמה מהמזהמים הנ"ל. בעבודה הדנה בקשר של נשים יהודיות ו-HSV נמצאו רמות גבוהות של נוגדים ל-HSV בנשים עם סרטן של צוואר הרחם בהשוואה לנשים יהודיות בריאות. החוקרים הניחו שהשכיחות הנמוכה של סרטן צוואר הרחם בקרב נשים יהודיות נובעת כנראה מהעובדה ש-HSV נמצא בשכיחות נמוכה בקרב הנשים היהודיות. חולשתן של עבודות ישנות אלו היא בעובדה כי לא הוכח בהן הקשר הישיר בין הגורם הנחשד למחלה. העובדה שמצאו בדמן של נשים אלו רמות גבוהות של נוגדים להרפס ווירוס יכולה להיות משנית לנוכחות המחלה ואינה בהכרח הוכחה שזהו הגורם.

הקשר בין וירוס הפפילומה, HPV (Human Papilloma Virus), לסרטן צוואר הרחם

הקשר בין HPV למצבים פתולוגיים בבני אדם נצפה כבר על ידי המצרים והיוונים הקדמונים שתיארו מקרים של "יבלות" על העור שסביב איברי המין (אצל שני המינים). במרוצת השנים התברר כי במשפחת הפפילומה יש מעל 100 זנים. לזנים שונים יש ביטוי שונה בהתנהגות הביולוגית. לדוגמה, יבלות על אצבעות כף היד (palmer warts) או בגניטליה (ומוכרות בשם קונדילומה אקומינטה, condyloma acuminata) נגרמות על ידי וירוסים מזנים 6 ו-11 הנחשבים לוירוסים "לא אלימים". הזנים "הלא אלימים" מוגדרים כך משום שהם לא גורמים לתא הגנוע בוורוס להשתנות לתא טרום סרטני ובהמשך לסרטני. זאת בניגוד לזנים ה"אלימים", להם היכולת להפוך תא בריא לתא טרום סרטני ובהמשך לסרטני (השכיחים ביניהם הם הזנים 16 ו-18).

בניגוד לבדיקות שזיהו נוגדים של הרפס בדם, זיהוי ה-DNA של זני HPV בתוך גרעיני התאים הפגועים הוא הפעם הראשונה שלחוקרים יש הוכחה לקשר הישיר בין הגורם – הוורוס, לתוצאה – ההתמרה הסרטנית של התאים הגנועים.

ראוי לציין כבר בשלב זה של ההסבר, כי יכולת פוטנציאלית זו לא בהכרח מתממשת. יתר על כן, תהליך ההשתנות (שכאמור נקרא דיספלזיה, dysplasia) יכול להיות קצר, מספר חודשים ולעתים שנים. באחוז ניכר של המקרים הוורוסים "נעלמים" ספונטנית ללא כל טיפול.

כיצד גורם וירוס להתפתחות סרטן

בשני העשורים האחרונים של המאה ה-20, בעזרת טכניקות מתקדמות של ביולוגיה מולקולרית כמו PCR (Polymerase chain reaction), המאפשרות זיהוי ושכפול חומר גנטי, בשילוב עם "מחשבי על", נעשתה פריצת דרך בתחום הגנטי. בטווח המידי, שילוב זה הביא לפענוח הצופן הגנטי האנושי, עם השלכות רבות לעתיד בנושאים רבים כמו אבחון מחלות ופיתוח תרופות ספציפיות ויעילות יותר מהקיימות כיום. במקביל, נרכשה הבנה מעמיקה ורחבה יותר על מעגלי התפקוד השונים של התא והבנת מנגנוני הבקרה על תהליך ההתחלקות או המוות של התא.

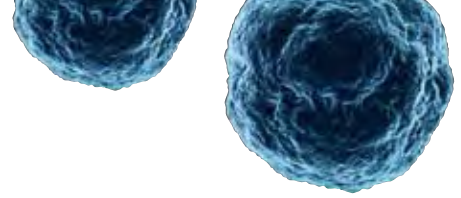
אחת התופעות הביולוגיות המאפיינות מחלה סרטנית היא התרבות בלתי מבוקרת של תאים. בכל תא בגוף יש מנגנוני בקרה המפקחים על המבנה והפעילות שלו. היה ומתגלית תקלה, התא מנסה לתקנה ולהחזיר לעצמו את היכולת להמשיך לתפקד במסגרת הרקמתית שאליה הוא שייך ולסיים את חייו בתום התקופה הקצובה לו מראש. במידה שניסיון זה אינו מצליח, נכנס לפעולה מנגנון ההשמדה העצמי, האפופטוזיס (apoptosis), שמסיים את חיי התא. רטנובלסטומה Rb ו-P53 הם מרכיבים תוך תאיים הקשורים במנגנוני הבקרה ותפקידם לשמש כבלם (מעצור) להתחלקות התא. במידה שתא של רירית צוואר הרחם נפגע מאחד הזנים האלימים של HPV, נוצרים בתא חלבונים (המוכרים כ-E6 ו-E7) המנטרלים את פעולת ה-Rb ו-P53. נוצר מצב שלמרות הפגם ב-DNA של התא, מנגנון האפופטוזיס לא נכנס לפעולה והתא יכול להתחלק ולהתרבות ללא בקרה.

באילו מהירות מתפתחת המחלה

תהליך ההתמרה מתא תקין לסרטני איטי מתרחש בשלבים ויכול להימשך מספר חודשים עד שנים.

השלב השקט, הסמוי – עם החשיפה, הוורוס נמצא על שטח הפנים של האפיתל השטוח שבנרתיק. במידה שיש חתך או פגם כלשהו ברצף האפיתל, הוורוס נכנס דרכו וחודר לתא בשכבה הבזאלית של האפיתל השטוח. לאחר חדירה ליציטופלזמה, המטען הגנטי הווראלי חודר לגרעין התא ונמצא בו באופן חופשי (epizomal). במצב זה אין כל ביטוי לנוכחות ה-DNA הווראלי בתא ואין כל סימנים קליניים להדבקה. מכאן שמו, השלב השקט או הסמוי (latent phase). שלב זה יכול להימשך תקופה קצרה (שבועות), מספר חודשים או שנים (עד עשר שנים ויותר).

שלב המעורבות – בנקודת זמן מסוימת, שאינו מבינים בדיוק מה גורם להופעתה (תלוי כנראה



באיכות התפקוד של המערכת החיסונית של האדם, במידת הפעילות של הווירוס וגורמים נוספים שאינם ברורים), ה-DNA הוויראלי מתקשר ל-DNA של התא המאכסן, מצב הקרוי אינטגרלי (integral). השתלבות זו מלווה בשינויים בפעילות של התא המאכסן, שבאה לידי ביטוי בהיווצרותם של חלבונים אונקוגנים (oncogenic proteins) שונים, חלקם לא דרוש ואף מזיק לתא. חלבונים אלה מתקשרים ל-Rb ול-P53 וגורמים לתא לאבד את היכולת לעצור את תהליך ההתחלקות. בהעדר מנגנון מוסר, התא יכול להתחלק ולהתרבות ללא בקרה ובכך נוצר אחד התנאים הראשונים להתפתחות מצב סרטני – התרבות בלתי מבוקרת של תאים.

הקשר לנשים יהודיות

ב-1998, Storey וחבריו תיארו כי ל-P53 יש מספר צורות שבהן הוא בא לידי ביטוי. באחת מהן יש בקודן 72 של P53 צירוף של שני נוקלאוטידים דומים: ארגנין/ארגנין (arg/arg) והשנייה – ארגנין/פרולין (arg/pro). מתברר שהצורה הומוזיגוטית של arg/arg היא "רגישה" ועמידה פחות להשפעות כמו זו של HPV. בהנחה שתצפית זו נכונה, צורה זו של P53 אמורה להימצא בשכיחות גבוהה יותר אצל נשים החולות בסרטן צוואר הרחם בהשוואה לנשים בריאות.

במרוצת אלפיים שנות הגלות מקובל היה שיהודים יתחתנו עם יהודים (החל במאות ה-19 וה-20 גברה הנטייה לנשואי תערובת ולהתבוללות). קיומו של מנהג זה אפשר קרוב לוודאי לשמר תכונות גנטיות (חיוביות ושליליות) בתוך הקבוצה. ואמנם, Arbel וחבריו הראו בעבודה רטרופקטיבית על קבוצה קטנה של נבדקות כי שכיחות צורה זו של P53 בקרב נשים יהודיות נמוכה יותר בהשוואה לחולות.

לאחרונה הסתיים ביחידה למחלות צוואר הרחם של האגף למיילדות וגinekולוגיה ע"ש ליס, במרכז הרפואי תל אביב, מחקר פרוספקטיבי שבו נבדקו הווריאנטים הנ"ל של P53 בקרב שלוש קבוצות של נשים יהודיות. האחת, נשים עם מחלה פולשנית של צוואר הרחם. השנייה, נשים עם שינויים טרום סרטניים בדרגה הגבוהה ביותר, CIN3 - Cervical Intraepithelial Neoplasia, והשלישית – נשים בריאות. התברר כי בקבוצת הנשים החולות ואלו עם CIN3 נמצא הווריאנט המאפשר מחלה (arg/arg) בשיעור של 63 אחוז ו-54 אחוז בהתאמה, בהשוואה ל-31 אחוז בלבד בנשים בריאות.

נתונים סטטיסטיים מובהקים אלה מחזקים את ההנחה כי השכיחות הנמוכה של סרטן צוואר הרחם בקרב נשים יהודיות יכול להיות, בין השאר, על בסיס תכונה גנטית.

הסיכון לפתח סרטן של צוואר הרחם קיים בקרב נשים פעילות מבחינה מינית וגדול יותר בקרב נשים מתירניות מאשר בנשים השומרות על חסגרת מונוגמית (או מיעוט של בני זוג) זאת מכפי שלאישה מתירנית יש סיכוי רב יותר להיחשף להשפעה של גורמים קרצינוגניים כמו HPV

סיכום התיאוריה בדבר התפתחות סרטן צוואר הרחם

מסיכום הנתונים הרבים שהובאו והצגתם בסדר כרונולוגי מתמשך, מתקבלת התמונה הבאה: סרטן צוואר הרחם מתפתח בגבול שבין הרירית השטוחה והבלטית הנמצאות בפתח החיצוני של צוואר הרחם. אזור זה "פגיע" מאוד ורגיש במיוחד בגיל ההתבגרות (10-18 שנים) עקב התהליך המטהפלסטי המואץ שחל בתקופה זו. הסיכון לפתח סרטן של צוואר הרחם קיים בקרב נשים פעילות מבחינה מינית וגדול יותר בקרב נשים מתירניות מאשר בנשים השומרות על מסגרת מונוגמית (או מיעוט של בני זוג). זאת מכפי שלאישה מתירנית יש סיכוי רב יותר להיחשף להשפעה של גורמים קרצינוגניים כמו HPV. השכיחות הנמוכה בקרב נשים יהודיות בהשוואה ללא יהודיות נובעת משתי סיבות: האחת, המילה גורמת לכך שבקרב בנימולים יש שכיחות נמוכה יותר של HPV ולכן החשיפה והסיכון להעברת הגורם קטנה. השנייה, כנראה שלנשים יהודיות יש מקדם ביטחון גנטי בדמות P53 יותר יציב, כנגד השפעות הזנים האלימים של נגיף ה-HPV.

האם מחלת סרטן צוואר הרחם היא מחלת מין? לאור ההסבר הארוך והמפורט הנ"ל, ניתן לומר – כן! סרטן צוואר הרחם הוא מחלה המועברת על ידי פעילות מינית ולכן היא עונה על הקריטריונים של "מחלת מין".

הסימנים הקליניים להימצאות השלב הטרומ סרטני

מרבית המקרים של סרטן צוואר הרחם (80-90 אחוז) מקורם ברירית השטוחה, לכן מקובל שאם לא מציינים אחרת, הכוונה לצורה היסטולוגית זו. **הגדרה** – בשלב הטרומ סרטני, המחלה מוגבלת לרקמה השטוחה (או הבלוטית) המצפה את צוואר הרחם ואין כל חדירה אל הרקמות הסמוכות. בהסתכלות על הצוואר בעין ללא אמצעי הגדלה, הצוואר נראה תקין לחלוטין.

הסימנים – בקרב כ-35 אחוז מהנשים אין כל סימן בעת העמדת האבחנה של שלב זה, אצל

כ-33 אחוז אחרות יש תלונה של הפרשה לידינית בעלת אופי כזה או אחר וכ-32 אחוז נוספות מתאוננות על תופעה של דמם לאחר קיום יחסי מין (בעוצמה ובתדירות משתנה). ברוב המקרים יש סיבות שגרתיות לתופעות הנ"ל (כמו דלקות שונות או אקטרופיון דלקתי בצוואר הרחם). מכאן הנטייה לחרות את הפנייה לרופא והעמדת אבחנה נדחית.

השלב החודרני – סרטני – (אין הכוונה במאמר זה לדון בהרחבה במחלה החודרנית).

הגדרה – בשלב זה המחלה חודרה את הממברנה הבזלית של האפיתל. מידת החדירה וההתפשטות תקבע את דרגת המחלה, את שיטת הטיפול והתוצאה.

הסימנים – הפרשה לדינית דמית עם או בלי קיום יחסי מין, דחיפות במתן שתן לעתים דמי (שטיפה של דמם מהלדן), כאב עמוק באגן או הפרעות משמעותיות במתן שתן או צואה נדירים והם ביטוי לחדירה לאיברים הנגועים (שלפוחית או רקטום). לעתים המחלה מתגלית בבדיקת PAP תקופתית או בהעדר כל סימן בהסתכלות על הצוואר בעת בדיקה גינקולוגית תקופתית.

אף אחד מהסימנים הנ"ל אינו חד משמעי ואינו יכול להצביע על הימצאות מחלה חודרנית. סיבות שפירות רבות יכולות להיות ברקע של כל אחד מהסימנים האלה ולכן יש להתייחס לכל סימן במידת הרצינות והספקנות. פנייה לרופא תקדם את האבחנה. ככלל, ככל שהמחלה מוגבלת יותר, קשת הסימנים תהיה מועטה.

איך מעמידים אבחנה

האבחנה נעשית בשלבים, בכל שלב משתמשים באמצעי אחר, והם:

✦ משטח צווארי PAP SMEAR, או לאחרונה בדיקה המכונה כאפ דק, משמשים לבדיקת סקר. תשובה חיובית אינה אבחנה אלא סיבה טובה להפניית האישה להמשך בירור לאישור או שלילת הממצא ב-PAP בבדיקה על ידי ביוספיה תחת בקרה קולפוסקופית.

✦ בדיקה קולפוסקופית, Colposcopy, עם או בלי ביופסיה מה-exo-cervix או דגימת תעלת הצוואר – Endo Cervical Curettage - ECC, במקרים שבדיקת ה-PAP מצביעה על אפשרות של מעורבות תאים גלנדולריים (AGUS).

✦ בדיקה לנוחות הזנים האלימים של HPV, HPV TYPING.

אילו בדיקות לזיהוי HPV קיימות ומהי משמעותן

שתי בדיקות נמצאות כיום בשימוש קליני. האחת מבוססת על זיהוי ה-DNA של הווירוס בשיטה אימונו-היסטוכימית בתכשיר של חברת Digene האמריקאית, בשם HC2 (Hybrid Capture type)

השינויים הטרנסקריפטיים מופיעים בגיל ממוצע של 32 שנה בעוד שהמחלה הפולשנית בגיל 45 שנה. אלו נשים צעירות שחלקן הגדול לא סיים או שעדיין לא התחיל את התכנון המשפחתי שלהן. לכן, כל גישה טיפולית חייבת להביא בחשבון את נושא שימור הפריין

(II). השנייה מבוססת על זיהוי ה-mRNA בטכניקת PCR של חברת NorChip הנוברגית.

מבחינה קלינית יש הבדל עקרוני בין שתי השיטות: בדיקת ה-HPV HC2 חיובית (+HC) פירושה שבבדיקה נמצא DNA של אחד מתוך 18 הזנים של High Risk HPV (HR) הנמצאים בקווקטייל. הבדיקה לא מציינת זן ספציפי. משמעות הדבר שבבדיקות עוקבות אין אפשרות לזוהא האם תשובה חיובית היא המשך של מצב קודם או מדובר בהדבקה חדשה בזן השונה מהקודם. יתר על כן, הימצאות HR HPV DNA בבדיקה לא אומרת דבר ביחס לפרוגנוזה של האישה. הווה אומר, האם לפנינו הדבקה חולפת שאמורה לעבור גרסיה ספונטנית (כמו שקורה אצל מרבית הנשים הצעירות עד גיל 30), או שמא זוהי הדבקה העלולה להתקדם לכיוון של שינויים טרנסקריפטיים בדרגה גבוהה, של CIN2-3, או שהמצב יישאר כמו שהוא והאישה תהיה נשאית של הווירוס. מאידך, לתשובה של HR HPV DNA שלילית (-HC) יש ערך ניבויי שלילי של 100 אחוז (negative predictive value). כלומר, הסיכוי שאישה עם HC- תפתח שינויים טרנסקריפטיים בצוואר הרחם בפרק זמן של שלוש השנים הקרובות שואף לאפס (בהנחה שאין הדבקה חדשה).

בדיקת ה-mRNA מאפשרת זיהוי של זן מסוים - type specific תכונה זו מאפשרת במקרים של בדיקת RNA חיובית (+RNA) לעקוב במדויק באיזה זן יש הדבקה, האם מדובר בזן בודד או שיש הדבקה במספר זנים שונים בו זמנית, האם יש הדבקה בזן חדש, או לחלופין, חלה היעלמות של הווירוס (ספונטנית או לאחר טיפול).

בדיקת +RNA מצביעה על מצב אינטגרטיבי של הווירוס. זאת אומרת שהווירוס עבר מהשלב הלטנטי לשלב שבו הוא לוקח חלק פעיל בחיי התא. הדבר בא לידי ביטוי בכך שהוא מייצר חלבונים (את E6 ו-E7) הפוגעים בתהליך האפופטוסיס ובכך התא נדחף לכיוון דיספלסיה. מכאן שלבדיקות +RNA יש משמעות קלינית פרוגנוסטית וביטוי להתקדמות (progression) של התהליך.

מה ניתן ללמוד מבדיקת HPV TYPING

בדיקות HPV DNA / RNA חיוביות אינן אינדיקציה לטיפול. הן מסווגות את הנשים הנבדקות לאלו שאינן בקבוצת סיכון ואלו שהן בסיכון לפתח CIN2-3. בדיקת +DNA מתרעה על נוכחות HR HPV DNA בבדיקה. אין בתשובה זו אפשרות לדעת את הזן הספציפי והאם זוהי הדבקה חדשה או ישנה.

לבדיקת DNA- יש ערך ניבויי שלילי של 100 אחוז. לעובדה זו חשיבות רבה במהלך המעקב אחרי מקרים נבחרים.

בדיקת +RNA יכולה להבדיל בין הדבקה חולפת (שבה בדיקת ה-DNA חיובית וה-RNA שלילית), לבין שלב מתקדם לכיוון של CIN2-3, שבו בדיקת mRNA נהיית חיובית.

החלטה על טיפול - בדרגות שונות של CIN תתקבל על בסיס היסטולוגיה ולא על לפי תוצאות של בדיקות HPV DNA / RNA חיוביות.

מתי כדאי לקחת בדיקת HPV TYPING

כדי להקטין את הצורך להפנות נשים לקולפוסקופיה וביופסיה, שברוב המקרים תהיה תקינה ולכן גם מיותרת, ניתן לבצע בדיקת HPV.

במקרים של ASC-US / ASC-H - בקבוצת ה-ASC-US / ASC-H יש בין עשרה אחוזים ל-30 אחוז נשים עם שינויים מסוג CIN2-3 שלא התגלו ב-PAP. מידת הסנטיביטיות והספציפיות של ציטולוגיה ו-HPV לזיהוי אותם מקרים היא 63 אחוז ו-97 אחוז, בהתאמה. לפיכך, בדיקת HPV TYPING (ולא חשוב באיזו שיטה) יכולה לשמש מסגרת אמינה לפני הפניית האישה לקולפוסקופיה וביופסיה שב-80 אחוז מהמקרים תהיה תקינה. מקרים אלה מופנים בדרך כלל לנוניציה. מידת הדיוק של קולפוסקופיה, שנחשבת לאמצעי הבחירה, יורדת עם הצטמצמות הממצאים הקולפוסקופיים החשודים שמהם ניתן לקחת את הביופסיה. לפיכך, במידה שנפנה לקולפוסקופיה וביופסיה את המקרים של +HPV נגלה את מקרי ה-CIN2-3 הסמויים, אך חבל שנאבד מקרים עם CIN2-3 (fals negative) ונחסך טיפול cone מיותרים. במקרים של PAP לא תקין וקולפוסקופיה בלתי מספקת וכן במקרים של LSIL עם קולפוסקופיה תקינה - גם בקבוצה זו של נשים יש בין עשרה אחוזים ל-15 אחוז מקרי CIN2-3 סמויים. בדיקת HPV TYPING חיובית תגלה את אותם המקרים שכדאי להפנותם לקוניזציה אבחנותית שעשויה להיות גם טיפולית.

במהלך המעקב לאחר ביצוע CONE - מעקב אחרי נשים שעברו CONE בשל CIN2-3 מתבצע בדרך כלל על ידי בדיקות PAP חוזרות בפרקי זמן משתנים. במקרים אלה תשובת PAP שלילית נחשבת "להחלמה" מצד האישה והרופא כאחד, ויש נטייה "להקל על המעקב" ולווח את פרקי הזמן שבין הבדיקות. מסתבר שמרבית החוזרות של CIN2-3 לאחר cone מופיעות במקרים שבדיקות PAP

הייתה שלילית בעוד שבמקביל בדיקת HPV חיובית. בנסיבות אלו אין להקל ויש צורך להמשיך מעקב קפדני אחרי האישה עד שבדיקות ה-HPV יהיו לנתונים.

טיפול במצבים טרנסקריפטיים

השינויים הטרנסקריפטיים מופיעים בגיל ממוצע של 32 שנה בעוד שהמחלה הפולשנית בגיל 45 שנה. אלו נשים צעירות שחלקן הגדול לא סיים או שעדיין לא התחיל את התכנון המשפחתי שלהן. לכן, כל גישה טיפולית חייבת להביא בחשבון את נושא שימור הפריין. על בסיס ההמלצות החדשות (consensus guidelines - histology, 2006) של החברה האמריקאית לפתולוגיה של צוואר הרחם וקולפוסקופיה, מוצע הסיכום הבא:

CIN1 - היות שבאחוז גבוה של נשים עם CIN1 הממצא חולף בעצמו בטווח של שנה שנתיים, יש רבים שנמנעים מטפול ומגבים את המעקב בבדיקה לנוכחות High Risk (HR) HPV typing. במידה שבדיקת ה-HPV חיובית ו/או לאחר מעקב של שנתיים הממצא לא חלף, מומלץ טיפול. הטיפול המועדף הוא הרס (ablation) של הרקמה הנגועה באחת מהשיטות המקובלות: קריטרפיה, אלקטרוקאוטרזציה, לייזר או קואגולציה קרה. כריתת הרקמה (excisional method) במקרה של CIN1 מקובלת במידה שצריך לשלול אפשרות של חדירה (micro invasion). ניתן לבצע זאת בכל אחת מהשיטות המקובלות של Loop Electrosurgical LLETZ - Large Loop Excision Procedure או Excision of the Transformation Zone או קוניזציה בעזרת סכין או לייזר.

כל אחת מבעלות טיפוליות אלו חייבת להיות תחת בקרה קולפוסקופית.

CIN2-3 - היות שבמקרה של CIN2-3 יש לשלול אפשרות של מחלה חודרנית סמויה והיות שמעורבות שולי החתך הכירורגי מלווה באחוזי חזרה גבוהים, אין להסתפק במקרים של CIN2-3 בהרס הרקמה אלא בביצוע כריתה excisional method באחת מהשיטות המקובלות שהוזכרו לעיל ומוכרת בשם cone biopsy. התשובה הפתולוגית של הממצא צריכה לענות על שתי שאלות אלו, מידת החדירה של הממברנה הבזאלית ומצב שולי החתך הכירורגי של ה-cone. כריתת רחם על רקע של CIN2-3 עשויה להיות רלוונטית במידה שמתקיים אחד או יותר מהמצבים הבאים; האישה סיימה את תכנון משפחתה. טיפולים קודמים נכשלו. יש אינדיקציות נוספות לכריתת רחם כמו צניחה, דימום בלתי סדיר על רקע של שרירים או שריתים גדולים ללא דמם.

ד"ר עמירם ברעם, מקים ומייסד של היחידה למחלות צוואר הרחם, בית החולים ליס, המרכז הרפואי תל אביב

להשתייך לקבוצת אוכלוסין שנמצאת בסיכון גבוה לסרטן שחלות על רקע תורשתי. התפתחות הפנוטיפ של הסרטן מוכתבת על ידי יחסי הגומלין המורכבים בין oncogenes, tumor-suppressor-genes ו-epigenetic factors. רק בחמישה עד עשרה אחוזים ממקרי הסרטן נמצא רקע של מוטציות בתאי הנבט (germline inherited genetic mutations). המונח "תסמונת

בסרטן שחלות ושד. סימני ההיכר של "תסמונת סרטן תורשתי" כוללים מספר גדול יחסית של מקרי סרטן במשפחה, גיל מוקדם באבחנה, אבחנה של ממאירות ראשונית נוספת באותה מטופלת או הופעה של סרטן שד דו-צדדי. המאפיינים האלה היו ידועים מזה זמן רב, אולם רק בשנים האחרונות זוהו חלק מהמוטציות שגורמים לנשאויות שלהם

יותר מעשור חלף מאז איתור הקשר בין נשאות של מוטציות על הגנים BRCA-1 ו-BRCA-2 לבין הסיכון לחלות בסרטן שד ובסרטן שחלות. התקדמות מרשימה חלה במהלך העשור האחרון במחקר הגנטי של סוגי הסרטן האלה. הידע שהצטבר משפיע על הגישה הקלינית לחולות, לבני ובנות משפחותיהן וכלפי קבוצת האוכלוסיה שבסיכון גבוה לתחלואה

תורשה של סרטן שחלות

את מי להפנות לייעוץ
אונקו-גנטי?

פרופ' עמי פישמן



סרטן תורשתי" (hereditary cancer) מתייחס לתורשה של מוטציות על גנים ספציפיים (מהסוג של germline mutations) שגורמת לעלייה משמעותית בסיכון לפתח סרטן בהשוואה לסיכון הקיים באוכלוסייה הכללית. הגיל הממוצע בעת האבחנה של הסרטן התורשתי צעיר בהשוואה לגיל בעת האבחנה של הסרטן שלא על רקע תורשתי (sporadic cancer). התורשה של המוטציות האלו היא בתבנית אוטוזומלית דומיננטית. לבני ובנות המשפחה שלא ירשו את המוטציות האלו (במשפחות שבהן אותה מוטציה) יש סיכון לסרטן בשיעור דומה לזה הקיים באוכלוסייה הכללית. יש להדגיש בהקשר לתורשה האוטוזומלית הדומיננטית שחצי מכלל בני המשפחה שהוגדרו עם נשאות של מוטציה כזו ירשו את הסיכון מצד האב. לכן, הערכת הסיכור המשפחתי מצד האם בלבד מזניחה חלק גדול מהנשים שבסיכון. הערכת הסיכון לקיומה של תסמונת סרטן תורשתי על סמך הסיכור המשפחתי בלבד, ללא מידע על מצב הנשאות של המוטציות, היא הערכה גסה עם שיעור טעות גבוה.

הגישה הקלינית האופטימלית לקבוצת הנשים שמוגדרת בסיכון מוגבר לתחלואה בסרטן שד ושחלות על רקע תורשתי לא נסמכת על תוצאות של מחקר פרוספקטיבי מבוקר. אולם, הנתונים בספרות מראים יתרון ברור לניהול המקרים על ידי צוות המתמחה בתחום האונקו-גנטי בגישה של individualized evidence-based prevention strategy.

תסמונות תורשתי של סרטן שד ושחלות

ההערכה היא שכ-35 אחוז מהמקרים של סרטן השחלות, כעשרה אחוזים מהמקרים של סרטן השד וחלק קטן ולא מוגדר במדויק מהמקרים של סרטן האנדומטריום קשורים ב-germline mutations. רוב המקרים של סרטן השחלות התורשתי קשורים בסרטן השד התורשתי ושייכים למכלול הנקרא HBOC (hereditary breast & ovarian cancer). חלק קטן יותר של המקרים של סרטן השחלות התורשתי קשור במכלול הנקרא HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) או Lynch-type II.

HBOC הוא המכלול הנפוץ יותר. המכלול הזה קשור ברוב המקרים לנשאות של מוטציות על הגנים BRCA-1 ו-BRCA-2. הגנים האלה בצורתם הנוורמלית מתפקדים כ-tumor suppressor genes, אולם בנוכחות מוטציה, התפקוד של החלבון מופרע והסיכון לסרטן עולה. מוטציות על הגנים האלה שכיחות בעיקר בקרב האוכלוסייה ממוצא אשכנזי (2.5 אחוזים). לנשאות של מוטציה על הגן BRCA-1 יש סיכון של כ-80 אחוז להיארעות של סרטן שד עד גיל 80 וסיכון של כ-45-50 אחוז לחלות בסרטן שחלות עד גיל 70. לנשאות של מוטציות על הגן

BRCA-2 יש סיכון של 35 אחוז להיארעות של סרטן שד עד גיל 80 והסיכון לסרטן שחלות הוא עשרה אחוזים עד 27 אחוז עד גיל 70.

צריך לזכור שבאוכלוסייה הכללית הסיכון לחלות בסרטן שד או בסרטן שחלות הוא 12 אחוז ו-1.5 אחוזים בהתאמה. הסיכון לסרטן השד גבוה בנשאות בעיקר בגיל צעיר. קרי, לנשאות של מוטציה על הגנים BRCA-1/2 יש סיכון של 35-50 אחוז לחלות בסרטן שד עד גיל 50, לעומת סיכון של שני אחוזים באוכלוסייה הכללית בקבוצת גיל זו. בנשים שקשורות לתסמונת של HBOC יש סיכון גבוה לפתח ממאירות ראשוניות נוספת והסיכון לחלות בסרטן שד-צדדי בנשאות הוא גבוה מאוד (50-64 אחוז). לחולות סרטן שד שהן נשאות של מוטציות על BRCA-1/2 יש סיכון גבוה כי עשרה לחלות גם בסרטן שחלות לעומת חולות בסרטן שד שאינן נשאות. אמנם זוהו עד כה מוטציות רבות על הגנים האלה, אבל במסגרת הביור האונקו-גנטי המבוצע בישראל, נבדקות בדרך כלל שלוש מוטציות שכיחות לאוכלוסייה האשכנזית ומוטציות בודדות וייחודיות שאופייניות לאוכלוסייה ממוצא פרסי, עיראקי ותימני. בחלק מהמקרים שבהם לא זוהתה אף אחת מהמוטציות השכיחות למרות סיכור משפחתי שמחשיד לתסמונת סרטן תורשתי, ניתן להמשיך באיתור מוטציות נוספות על ידי קביעת רצף ה-DNA.

hereditary non-polyposis) Lynch-type II/HNPCC (colorectal cancer) – מכלול של סרטן תורשתי שכולל מקרים של סרטן המעי הגס, סרטן האנדומטריום, סרטן השחלות וגם סרטן הקיבה וסרטן של דרכי השתן. רוב המקרים של

Lynch-type II/HNPCC מיוחסים למוטציות בגנים MSH2 or MSH6, MLH1. החלבונים המקודדים על ידי הגנים האלה פועלים כמעכבים של השתנות ממאירה על ידי תיקון מוטציות בגנים אחרים (mismatch-repair genes). DNA. בנשים השייכות למכלול הזה יש סיכון של 40-60 אחוז להיארעות של סרטן המעי הגס ו-42-60 אחוז לסרטן רירית הרחם. הסיכון לסרטן השחלות בהקשר של HNPCC הוא כ-12 אחוז עד גיל 70. אמנם, הסיכון הזה נמוך לעומת הסיכון הקשור במוטציות של BRCA-1/2 אולם הוא עדיין גדול פי עשרה מזה של האוכלוסייה הכללית. כמו בתסמונת של HBOC, גם ב-HNPCC יש סיכון גבוה (50 אחוז) לפתח ממאירות שנייה בחולות ששרדו את הממאירות הראשונה.

התערבות רפואית להקטנת הסיכון לתחלואה על רקע תורשתי

כדי להקטין את הסיכון לתחלואה בסרטן שחלות ושד שעל רקע תורשתי נדרשת התערבות רפואית שאותה ניתן לחלק לשני שלבים עיקריים:

א. הגדרת קבוצת הסיכון (ייעוץ אונקו-גנטי).

ב. התערבות קלינית.

הגדרת קבוצת הסיכון – הערכת הסיכון להשתייך למכלולים האלה של סרטן תורשתי מאפשרת לרופא המטפל לספק מידע פרטני בהגדרת רמת הסיכון של הנבדקת הספציפית. הגדרת הסיכון התורשתי מאפשרת "לתפוס" גישה קלינית מתאימה לסקירה ומניעה לכל נבדקת, במטרה להפחית את התחלואה הקשורה בסיכון התורשתי.

ה-ASCO (American Society of Clinical Oncology) וה-SGO (Society of Gynecologic Oncologists) גיבשו קריטריונים שמסייעים

טבלה 1.

נשים עם סיכוי גבוה מ-20-25 אחוז להשתייך לתסמונת סרטן תורשתי של מכלול ה-HBOC ולכן יש המלצה להפנות לייעוץ אונקו-גנטי:

- ❖ נשים עם סיכור אישי של סרטן שד ושחלות.
- ❖ נשים עם סרטן שחלות עם קרובת משפחה עם סרטן שד שאובחן בגיל >50 או עם סרטן שחלות שאובחן בכל גיל.
- ❖ נשים ממוצא אשכנזי עם סרטן שחלות שאובחן בכל גיל.
- ❖ נשים עם סרטן שד שאובחן בגיל >50 עם קרובת משפחה עם סרטן שחלות או סרטן שד.
- ❖ נשים ממוצא אשכנזי עם סרטן שד שאובחן בגיל >40.
- ❖ נשים עם קרובת/משפחה מדרגה ראשונה או שנייה שנמצאה/נשאית למוטציות על BRCA-1/2.

טבלה 2.

נשים עם סיכוי של כחמישה עד עשרה אחוזים להשתייך לתסמונת סרטן תורשתי של מכלול ה-HBOC ולכן הפנייתן לייעוץ האונקו-גנטי עשויה להיות בעלת ערך:

- ❖ נשים עם סרטן שד שאובחן בגיל >40.
- ❖ נשים עם סרטן שד דו-צדדי.
- ❖ נשים עם סרטן שד שאובחן בגיל >50 עם קרובת משפחה עם סרטן שד שאובחן בגיל >50.
- ❖ נשים עם סרטן שד או סרטן שחלות שאובחן בכל גיל ויש להן לפחות שתי קרובות משפחה עם סרטן שד.
- ❖ נשים בריאות שיש להן קרובת משפחה מדרגה ראשונה או שנייה עם אחד מהקריטריונים הנ"ל.

להגדרה של נשים שנמצאות בקבוצת סיכון להימנות על תסמונת של סרטן תורשתי. ההשפעה שיש להגדרת הסיכון על הנבדקות עצמה ועל קרובי משפחתה הובילו להמלצה להפנות ליעוץ אונקו-גנטי (ולשקול בדיקת דם לאיתור נשאות של המוטציות) את כל הנשים עם הערכה של לפחות 25-20 אחוז להיות בקבוצת סיכון. נראה שהיעוץ האונקו-גנטי יהיה בעל ערך גם לנשים עם הערכה של חמישה עד עשרה אחוזים להשתייך לקבוצת סיכון. הקריטריונים המפורטים בטבלאות 1-4 נועדו לסייע לזהות את הנשים שמשתייכות לקבוצות הסיכון האלו. צריך לזכור שיש קבוצות נשים נוספות שלא נכללות בקריטריונים אלה וגם אצלן צריך לשקול ייעוץ אונקו-גנטי.

מצבים שיכולים להיכלל בהגדרת סיכון נמוכות יותר הם: משפחות עם מספר נמוך של נשים במשפחה; משפחות עם מספר גדול יחסית של נשים שעברו כריתת רחם ו/או שחלות בגיל צעיר (מצב שעלול למשך זיהוי תסמונת סרטן תורשתי); משפחות עם ילד מאומץ.

התערבות קלינית לנשים בקבוצת הסיכון

הזמניות והיעילות של האמצעים להפחתת התחלואה צריכות לעלות לדיון עם הנבדקות שהוגדרה בקבוצת הסיכון לסרטן על רקע תורשתי. צריך לנהל את הדיון הזה גם עם נשים שכבר אובחנו עם סרטן, בגלל הסיכון המוגבר שלהן לפתח ממאירות שנייה.

האמצעים המקובלים להפחתת התחלואה בקבוצת הסיכון לסרטן תורשתי כוללים:

שינוי באורח החיים; בדיקות סריקה לגילוי מוקדם; טיפול כימי מונע (chemoprevention); ניתוח להקטנת הסיכון.

אמנם אין הוכחה ששינוי באורח החיים וביצוע כל בדיקות הסריקה לגילוי מוקדם הם אמצעי יעיל להפחתת תחלואה ותמותה, אולם הם נחשבים לאמצעי לא פולשני ובהיעדר טכניקות אחרות, הם מקובלים במסגרת הניהול הקליני של נשים שהוגדרו בקבוצת הסיכון. ההמלצה המקובלת היא לבצע בדיקה גינקולוגית, בדיקת אולטרסאונד וגילי ובדיקת CA-125 פעמיים בשנה. האמצעים שהוכחו כיעילים בהפחתת התחלואה בקבוצת הסיכון הם בדיקת MRI לגילוי מוקדם של סרטן השד וקולונסקופיה לגילוי מוקדם של סרטן המעי הגס.

למרות חילוקי הדעות על יעילות ה-chemoprevention בהפחתת הסיכון לסרטן השד, ניתן לשקול טיפול ב-selective estrogen receptor modulator (דוגמת טמוקסיפן) בנשים בקבוצת הסיכון. ליתר דיוק, טמוקסיפן נמצא יעיל בהפחתת הסיכון (ב-50 אחוז) לסרטן שד קונטרא-לטרי בנשאות של BRCA-1/2. הפחתת הסיכון לסרטן שד על ידי מתן טמוקסיפן לנשים בריאות

טבלה 3.

נשים עם סיכוי גבוה מ-20-25 אחוז להשתייך לתסמונת סרטן תורשתי של מכלול ה-Lynch-Type II/HNPCC, ולכן יש המלצה להפנות ליעוץ אונקו-גנטי:

נשים עם סיפור אישי של סרטן האנדומטריום או המעי גס שנכללות בקריטריונים הבאים (Amsterdam criteria): לפחות שלושה קרובי משפחה עם מחלות סרטן שקשורות במכלול של Lynch-Type II/HNPCC ולפחות אחד מהשלושה הוא קרוב מדרגה ראשונה של שני האחרים. עדות לכך שהסרטן מופיע בשני דורות לפחות.

לפחות אחד מהמקרים אובחן בגיל >50. נשים עם סרטן רירית הרחם וסרטן המעי הגס כשהראשון מביניהם אובחן בגיל >50. נשים עם סרטן שחלות וסרטן מעי גס כשהראשון מביניהם אובחן בגיל >50.

נשים עם סרטן רירית הרחם או סרטן המעי הגס עם עדות ל-mismatch repair defect או עדות אימונו-היסטוכימית ל-loss of expression of MLH1, MSH2, MSH6 or PMS2.

נשים עם קרובה/דרגה ראשונה או שנייה עם עדות ל-mismatch repair gene mutation.

טבלה 4.

נשים עם סיכוי של כחמישה עד עשרה אחוזים להשתייך לתסמונת סרטן תורשתי של מכלול ה-Lynch-Type II/HNPCC ולכן הפנייתן ליעוץ האונקו-גנטי עשויה להיות בעלת ערך:

נשים עם סרטן האנדומטריום או סרטן המעי הגס שאובחן בגיל >50.

נשים עם סרטן האנדומטריום או סרטן השחלות עם אבחנה נוספת של סרטן המעי הגס או סרטן אחר ממכלול ה-Lynch-Type II/HNPCC או שאובחן בכל גיל.

נשים עם סרטן האנדומטריום או סרטן המעי הגס שיש להן קרובה/משפחה מדרגה ראשונה עם סרטן השייך למכלול ה-Lynch-Type II/HNPCC.

נשים עם סרטן האנדומטריום או סרטן המעי הגס שאובחן בכל גיל ויש להן לפחות שני קרובי/משפחה עם סרטן השייך למכלול ה-Lynch-Type II/HNPCC שאובחן בכל גיל.

נשים עם קרובה/משפחה מדרגה ראשונה או שנייה שעונות על הקריטריונים הנ"ל.

(*)קרבת משפחה - דרגה ראשונה, שנייה ושלישית

לסיכום, נשאות של מוטציות ספציפיות על הגנים BRCA-1/2, MLH1 ו-MSH2 מהווה סיכון גבוה למספר סוגים של סרטן בנשים, עם סיכוי גבוה לתחלואה בגיל צעיר.

במכלולים של HBOC ו-Lynch type II/HNPCC, הנשאות של המוטציה מועברת בתבנית אוטוזומלית דומיננטית, ונשים עלולות לרשת את הסיכון הן מצד האם והן מצד האב.

הגדרת הסיכון והתערבות קלינית היא חשובה ורלוונטית לא רק לנבדקות בריאות אלא גם לאלו שכבר אובחנו עם סרטן, על רקע הסיכון לחלות בממאירות שנייה.

הערכה גנטית על סמך הסיפור המשפחתי היא חשובה ויכולה להצביע על אפשרות של תסמונת סרטן תורשתי, אולם רק בדיקה גנטית לאיתור המוטציות מאפשרת לאבחן בין נשות משפחה שאכן נמצאות בסיכון מוגבר לבין אלו שלא.

כריתת שחלות בנשאות של מוטציות על הגנים BRCA-1/2 מכחיתה את הסיכון לסרטן שחלות ב-95 אחוז. כריתת שחלות בנשאות מכחיתה את הסיכון לסרטן שד ב-50 אחוז.

הוכחה רק בנשאות של BRCA-2.

יש דיווחים סותרים על יעילות הגלולות למניעת הריון בהפחתת הסיכון לסרטן שחלות. קבוצה אחת דיווחה על יעילות הגלולות (הפחתת סיכון ב-60 אחוז) בנשאות של BRCA-1/2 בעוד שתוצאות של קבוצת מחקר אחרת לא אישרו את האפקט הזה. אין בספרות מידע על יעילות הגלולות בהפחתת הסיכון לסרטן שחלות בנשים המשתייכות למכלול ה-Lynch type II/HNPCC.

ניתוח לכריתת שדיים (prophylactic mastectomy) מפחית את הסיכון לסרטן שד בנשאות ב-90 אחוז. הניתוח מלווה בהשפעות רגשיות לא פשוטות ולכן מספר הנשים המבצעות אותו מוגבל.

ניתוח לכריתת שחלות - יש המלצה לניתוח הזה כאמצעי יעיל להפחתת הסיכון לסרטן שחלות. ההמלצה היא לבצע את הניתוח בנשים בקבוצת הסיכון מעל גיל 35 או לאחר סיום תכנית הפוריות שלהן. כריתת השחלות מורידה את הסיכון לחלות בסרטן השחלות בנשאות של BRCA-1/2 ב-95 אחוז. כריתת שחלות בנשאות מכחיתה את הסיכון לסרטן שד ב-50 אחוז אם הניתוח בוצע לפני גיל 40. אמנם אין תוצאות של מחקר מסודר על האפקט של כריתת שחלות בנשים הנכללות בתסמונת של Lynch type II/HNPCC אולם מקובל להמליץ על הניתוח הזה גם בקבוצת סיכון זו.

פרופ' עמי פישמן, מנהל מחלקת נשים ויולדות, בית החולים מאיר, כר סבא



סמנים חדשים לגילוי מוקדם של סרטן השחלה

ד"ר לימור הלפמן

סביר של מעל עשרה אחוזים צריכה הספציפיות של כל תבחין לעלות על 99.6 אחוז. 10. האבחון המוקדם הוא תהליך מתמשך ולא מאמץ נקודתי. אולם, למרות שסרטן השחלה עונה על סעיפים 1-6 להגדרת מחלה ראוית-סקר, הרי שלא קיימת בדיקת סקר מהימנה העונה על סעיפים 7-10.

תבחנים לגילוי מוקדם

לאחרונה נסקרו ב-Current Opinion in Obstetrics and Gynecology התבחנים הקיימים לגילוי מוקדם של סרטן השחלה. התבחנים נחלקים לשתי קבוצות עיקריות: **על-קול** – מאפיינים סונוגרפיים שונים של הממצא הטפולתי הכוללים את גודלו, עובי הדופן, קיומם של מחיצות, בפליציות או מרכיבים סולידיים בממצא, זרימת הדם בשחלה, וכן מאפיינים נוספים כגון נוכחות נוזל אגני או בטני. כתבחין יחיד, בדיקת העל-קול היא אמנם רגישה בזיהוי גידולים שחלתיים אך לוקה בספציפיות נמוכה מאוד – 1 אחוז בלבד, על פי ממצאים ראשוניים מה-PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial, ראו להלן).

תבחנים סרולוגיים – הסמן הנסיוני העיקרי בשימוש היום הוא CA-125, גליקופורטאין ממברנלי שתפקידו הביולוגי טרם הובהר. רמתו של CA-125 מוגברת ביותר מ-80 אחוז מהנשים עם ממאירות שחלתית מתקדמת, אולם ערכו כסמן לגילוי מוקדם של המחלה מוגבל מאוד. ניתן למצוא ערכים תקינים של החלבון בכ-50–40 אחוז מהנשים עם שאת שחלתית מוקדמת, ומאידך רמתו עולה במצבים שפירים רבים, החל מווסת, דרך אנדומטריוזיס וכלה בציסטות שחלתיות שפירות. שילוב תכונות בלתי מוצלח זה מקנה לו ערך ניבוי חיובי (PPV) של כעשרה אחוזים בלבד.

סמנים נוספים שנבדקו בהקשר זה כוללים CEA (carcinoembryonic antigen), OCA (ovarian cystadenoma antigen), LASA (lipid associated sialic acid) ו-CA15-3, kallikrein-2 ואחרים.

שילובים בין על-קול לתבחין סרולוגי – החל מעבודותיו של Jacobs (Lancet) 1988, נעשו עבודות רבות על סקירת אוכלוסיות לממאירות שחלתית על ידי שימוש בשילוב של בדיקת על-קול ורמות CA-125 בנסיוב. שילוב זה מגיע בדיווחים השונים לדרגת ספציפיות של יותר מ-99 אחוז וערך ניבוי חיובי של יותר מ-20 אחוז. שתי עבודות פרוספקטיביות גדולות בנושא זה נמצאות היום בעיצומן: ה-PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial), מחקר אמריקאי שאסף

במאום את שיטות הטיפול הקיימות. לצורך זה חסר מרכיב משמעותי אחד והוא תבחין יעיל לגילוי מוקדם של המחלה. ארגון הבריאות העולמי הגדיר את הקריטריונים לבדיקת סקר, או גילוי מוקדם, של מחלה כדלקמן (WHO):

1. המחלה הנסקרת מהווה בעיית בריאות אמיתית וחשובה.
2. קיים טיפול מקובל למחלה.
3. קיימים שיטות אבחון וטיפול זמינים.
4. קיים שלב לטני א-תסמיני ממוקד.
5. התפתחות המחלה, לרבות המעבר מהשלב הלטני לשלב המאובחן, מאופיינת היטב.
6. קיימת הגדרה ברורה לגבי זהות החולים שיפיקו תועלת מטיפול.
7. קיימת בדיקת סקר מתאימה.
8. הבדיקה מקובלת על האוכלוסיה הנבדקת.
9. עלות האבחון המוקדם והטיפול בחולים מאוזן בהשוואה לעלות האפשרית לטיפול רפואי ללא אבחון מוקדם. במקרה של סרטן השחלה, היות שמדובר במחלה נדירה יחסית באוכלוסיה הכללית, הרי שעל מנת להגיע לערך ניבוי חיובי

רטן השחלה הוא הקטלני בין שאתות מערכת המין הנשית. הוא גורם רק לשלושה אחוזים מכלל הגידולים הממאירים בנשים, אולם הוא הגורם החמישי לתמותה מממאירות בקרב נשים, אחרי גידולי הריאה, השד, המעי הגס והבלב (American Cancer Society 2007).

קיים פער משמעותי בין הפרוגנוזה של נשים שבהן מתגלה ממאירות שחלתית בשלב מוקדם של המחלה (שלב I-II על פי IGO, 60–90 אחוז הישרדות לחמש שנים) לבין אלו שבהן מתגלה הגידול בשלב מתקדם (שלב III-IV, 15–30 אחוז הישרדות לחמש שנים). בניגוד לממאירויות גניקולוגיות אחרות, תסמיני הגידול נוטים להיות בלתי ספציפיים ומופיעים מאוחר יחסית במהלך המחלה ומכאן כינויה, "המחלה הלוחשת" (the disease that whispers). כתוצאה מכך, מאובחנות החולות בשלב מתקדם של המחלה בכ-70 אחוז מהמקרים והפרוגנוזה היא גרועה. לאור נתונים אלה, ברור שאבחון מוקדם יותר ישפר באופן משמעותי תחלואה ותמותה ויזיל את הטיפול במחלה למערכת הבריאות, זאת מבלי לשנות

78 אלף נשים פוסטמנופאוזאליות, וה-UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) הבריטי על 200 אלף נשים בגילאים 50-74. תוצאות ראשוניות שפורסמו מתוך שתי העבודות דומות למעשה לדיווחיו של גייקובס.

בסקירה זו אתמקד בתבחינים סרולוגיים חדשניים אשר שמים להם למטרה לענות על הקריטריונים של בדיקת סקר כפי שהוגדרו על ידי ה-WHO, על מנת לאפשר גילוי מוקדם של סרטן השחלה באוכלוסיות בסיכון או באוכלוסיה הכללית, ולשפר באופן משמעותי את הפרוגנוזה של חולות אלו. בספרות מתוארות שתי גישות לאבחון מוקדם של ממאירות שחלתית המושתתות על סמנים סרולוגיים: תבחינים המבוססים על mass spectrometry ותבחינים המשלבים סמנים פרטניים שונים.

ספקטרומטריה - protein mass spectrometry

גישה מחקרית זו משתייכת לתחום ה-proteomics, תחום שמטרתו מיכוי כולל של חלבונים. מדובר בשיטה אנליטית המשמשת לניתוח מרכיביה החלבוניים של דגימה נתונה וסיווגם על פי מסה. בטכניקה זו, מיונים כל מרכיביה של הדגימה הנבדקת בשיטות שונות (electrospray ionization, matrix assisted laser desorption/ionization) ומופרדים על פי המסה שלהם (על פי רוב באמצעות time of flight analyzer, המפריד את היונים העוברים דרך השדה החשמלי בהתאם לזמן המעבר שלהם בשדה), כאשר הממצאים מוצגים בצורת ספקטרום גרפי. כל זיז בספקטרום מייצג חלבון עם יחס מסוים בין מטען למסה; גובה הזיז משקף את כמות אותו חלבון בדגימה שנבדקה.

העבודה המוכרת ביותר בנושא ספקטרומטריה בתחום ממאירות שחלתית היא עבודתם של Petricoin ועמיתיו (Lancet 2002), אשר זיהו הבדלים מובהקים בין הספקטרומים החלבוניים של דגימות נסיוב מנשים עם ממאירות שחלתית לבין אלה של נשים בריאות. הם השתמשו במערכת ניסוי מדורגת: בשלב ראשון, זיהו ההבדלים הספקטרומטריים בין קבוצה של 50 חולות לבין קבוצת ביקורת בת 50 נשים בריאות. זוהו 5-20 ערכי מפתח אשר מבדילים בצורה המיטבית בין דגימות מחולות לבין דגימות מקבוצת הביקורת. בשלב שני, נבדק הדגם הספקטרומטרי בסדרת דגימות ממוסכת של 50 חולות ו-66 ביקורות, ואלו סווגו על סמך ערכי המפתח שזוהו בשלב הראשון. החוקרים דיווחו על זיהוי ממאירות שחלתית על פי הדגם הספקטרומטרי בנסיוב בדרגות גישות ומובהקות של 100 אחוז ו-95 אחוז בהתאמה, ועם ערך ניבוי חיובי (PPV) של 94 אחוז תוצאות טובות בהרבה מאלו שהוצגו עד כה.

בהמשך הועלתה ביקורת נוקבת על העבודה על ידי קבוצות חוקרים אחרות, לרבות העדר reproducibility של התוצאות וכשלים טכניים הנובעים מרגישות הטכנולוגיה לשינויים בצורת הכנת הדגימות ועיבודן, בחירת החולות בעבודה והעיבוד הסטטיסטי של התוצאות. נדגיש למשל כי ערך הניבוי החיובי שמצינים החוקרים כ-94 אחוז תקף רק לגבי המצב המתקיים בעבודה, בו כ-50 אחוז מהנבדקות חולות, ולא לגבי מצב קליני אמיתי של אוכלוסיה כללית או אף אוכלוסיה בסיכון, שבהן שיעור הלוקות בממאירות שחלתית נע בין 1:2500 ועד עשרה אחוזים, בהתאמה. הערך החשוב יותר לגבי בדיקת סקר הוא הספציפיות, שבבדיקות סקר טובות צריכה לעלות על 99 אחוז. ערך זה נופל בדיווחיהם של פטריקוין ועמיתיו הרבה מתחת ליעד ומגיע רק ל-95 אחוז.

סמנים חלבוניים פרטניים

כאמור, סמנים חלבוניים שונים וביניהם CA-125, CEA ו-CA15-3 המוכרים ואחרים משמשים לזיהוי נשים עם ממאירות שחלתית. תבחינים המבוססים על שילובים שונים של נוכחותם/העדרם של סמנים אלה ואחרים בנסיוב החולות נבדקו באמצעות טכנולוגיות מגוונות, ביניהן ELISA, צ'יפים חלבוניים (antibody microarray chips) ועוד. נמצא כי שילובים כאלה מצליחים להגיע למאות רגישות וספציפיות גבוהות יותר מאשר CA-125 לבדו.

בולטת בתחום זה עבודתו של גיל מור (Gil Mor) מאוניברסיטת ייל בארה"ב, אשר תיאר ב-*Proceedings of the National Academy of Sciences* ב-2005 תבחין המבוסס על ארבעה חלבונים נסיוב: לפטין, פרולקטין, אוסטיאופונטין ו-IGF-II. מור ועמיתיו השתמשו במערכת ניסוי רב שלבית ובטכנולוגיות שונות לזיהוי ואימות תוצאותיהם. בשלב ראשון, זיהו 35 מתוך 169 חלבונים נסיוב שונים שבדקו באמצעות טכנולוגיות microarray, שרמתם שונה במובהק בין קבוצת חולות חדשות לבין קבוצת ביקורת. בשלב שני, בדקו קבוצת חולות עם מחלה חוזרת וזיהו בין 35 החלבונים הנ"ל שמונה שרמתם היתה עקבית גם בקבוצה זו, כאשר ההבדלים לעומת קבוצת הביקורת נשמרו. בשלב שלישי, בדקו את שמונת החלבונים בטכנולוגיית ELISA וזיהו ארבעה מתוכם בהם הודגם מתאם מלא בין תוצאות ה-microarray לבין תוצאות ה-ELISA, ואשר יחד יכלו להבדיל בצורה מושלמת בין דגימות מחולות לבין דגימות מקבוצת הביקורת. פרולקטין ואוסטיאופונטין מוגברים ואילו לפטין ו-IGF-II נמוכים בנסיוב החולות. בשלב הבא נבדקו רמות ארבעת הסמנים באוכלוסיה חדשה לחלוטין של 100 נשים עם ממאירות שחלתית בשלבים שונים ו-106 ביקורות בריאות. נקבעו ערכי סף (cut off) לכל הסמנים וניתן ציון (מ-0 עד 4) לכל דגימה

בהתבסס על ערכו של כל סמן, בטווח התקין (0) או הבלתי תקין (1). נמצא כי ציון של 2 ומעלה (דהיינו, שני סמנים הנופלים בטווח הבלתי תקין או יותר) מזהה 96 אחוז ממקרי הסרטן. בשלב הסופי, נבדקו 206 הדגימות האחרונות בנוסף ל-40 דגימות חדשות בצורה עיוורת, על מנת לאושש את ממצאי העבודה. נמצא כי התבחין המשולב מאפשר זיהוי חולות עם ממאירות ברגישות, ספציפיות וערך ניבוי חיובי (PPV) של 95 אחוז כל אחד. ערכו של התבחין המשולב עולה בהרבה על ערכם של כל אחד ממרכיביו בנפרד (מתוך Mor et al, Serum protein markers for early detection of ovarian cancer, PNAS 2005).

אחת החולשות של העבודה היא השימוש באותה אוכלוסיית נבדקות לפיתוח ערכי הסף של התבחין ולבדיקתם כערכים מנבאים (שני השלבים האחרונים במערכת הניסוי). חולשה נוספת היא סטטיסטית: החוקרים עצמם מצינים בדיון כי בדומה לממצאיהם של Petricoin ועמיתיו, גם כאן מצליח התבחין שהם מציעים להגיע לספציפיות של 95 אחוז בלבד, רחוק מ-99 אחוז הדרושים לבדיקת סקר כלל אוכלוסייתית במחלה נדירה כסרטן השחלה. הם מציעים להוסיף לבדיקה סמנים נוספים כגון MIF-1 ו-CA-125 המוכר על מנת לשפר את רגישותה ומובהקותה; עבודת ההמשך שלהם בנושא זה עתידה להתפרסם בקרוב, והובילה לפיתוח התבחין המסחרי OvaSix המוצע כבר בארץ.

בארץ, שבה נמצא ריכוז של אוכלוסיה בעלת סיכון מוגבר לסרטן השחלה, עולה הצורך בבדיקת סקר יעילה ומהימנה ביתר שאת. בעבודות המתוארות בסקירה זו מנותחים כלים חדשים העושים שימוש בטכנולוגיה מעבדתית מתקדמת ובאלגוריתמים ממוחשבים לזיהוי סמנים לממאירות שחלתית בנסיוב. אף אחד מהתבחינים המוצעים אינו מגיע לדרגת הרגישות והמובהקות המתאימות לבדיקת סקר במחלה ששכיחותה באוכלוסיה הכללית אינו עולה על 1:2500 בעולם, או 1:80 בארץ. עם זאת, הם מסמנים התקדמות ניכרת לעומת הכלים הזמניים היום, המבוססים על CA-125 בלבד. ככל הנראה נצטרך לשלב את התבחינים הסרולוגיים הללו, או אחרים שיפותחו, עם סריקת העל-קול המוכרת והזמינה, כפי שמרמזות תוצאותיהם הראשוניות של המחקרים הקליניים הגדולים שתוארו בארה"ב ובאנגליה.

סרטן השחלה ממשיך להוות אתגר אבחנתי וטיפולי מהדרגה הראשונה. אין ספק שבתחום זה, כבירים אחרים הקשורים בשאת שחלתית, עדיין לא נאמרה המילה האחרונה.

ד"ר לימור הלפמן, בית החולים ליס לילודות, המרכז הרפואי תל אביב

העלייה בתוחלת החיים של נשים בארץ אל מעבר ל-80 שנה גרמה לכך כי נשים אלו חיות שליש מחייהן בתקופה שאחרי גיל המעבר. מצב זה גורר אחריו תופעות שונות המתבטאות באזורי גוף שונים, בהתאם לאזורים שעליהם השפיע האסטרוגן בתקופת הפוריות. בנוסף לכך קיימים מצבי הזדקנות שונים, הנובעים מירידה דרמטית עד להפסקת הפרשת ההורמון אסטרוגן משחלות האשה. אחד הביטויים של מצב חוסר בהורמון אסטרוגן, בנוסף לביטויים הידועים של תופעות חומטריות של גיל המעבר, תופעות אורוגניטליות ותופעות קרדיווסקולריות, הוא הידלדלות מסת העצם וירידה באיכות וחוזק העצמות – מאוסטאופניה, שהינו מצב חוסר חלקי, עד לאוסטאופורוזיס, שהינו מצב חוסר רב במסת העצם, המלווה בסיכון לשברים.

אבחון

אוסטאופורוזיס היא מחלת עצם שכיחה ביותר באדם, המאופיינת בירידה במסת העצם ובהמעטה של המבנים הארכיטקטוניים המזעריים בעצם, אשר מגבירים את שבירות העצמות ומובילים לשברים. מספר השברים הקשורים באוסטאופורוזיס עולה עם הגיל ועם מספר השנים המלוות בחוסר באסטרוגן. שברים אלה גורמים לעלייה משמעותית בתחלואה ובתמותה.

בדיקת צפיפות עצם היא בדיקה בלתי חודרנית, חוזרה כ-80 אחוז מחוזק העצם והיא הבדיקה המועדפת לאבחון אוסטיאופורוזיס. תוצאותיה מנבאות את הסיכון לשבר. על מנת ליצור מכנה משותף בין הבדיקות, כדאי להימנע מלבצע אותן במכשירי צפיפות עצם שונים. תוצאות הבדיקה תתקבלנה כסטייה מהנורמה יחסית למטופלת צעירה בריאה בשיא מסת העצם שלה – ניקוד T, תוצאה המבטא את הירידה במסת העצם בעקבות חוסר האסטרוגן. כלומר, הביטוי להשפעת גיל המעבר על העצמות. מתקבלת גם תוצאה יחסית למטופלת בריאה בת גילה – ניקוד Z, אשר מבטא בנוסף להשפעת גיל המעבר הזהה לאישה בת גילה, גם את הצורך לבדוק מצבים אחרים העשויים להיות הגורמים לירידה זו במסת העצם (היפרפראטירואיד, מחלת פג'ס ועוד). הגדרות ארגון הבריאות העולמי לאוסטאופורוזיס (שלב לפני אוסטיאופורוזיס) הן: ירידה של צפיפות העצם (תכולת המינרלים בעצם, המבטאת בעיקר את ירידת הסיכון) של 1-2.5 סטיות תקן מהנורמה. אוסטיאופורוזיס מוגדרת כירידה של יותר מ-2.5 סטיות תקן בצפיפות העצם מהנורמה.

מניעת אוסטיאופורוזיס

הדרך הטובה ביותר למנוע ולטפל באוסטיאופורוזיס היא שינוי אורח החיים:

פעילות גופנית – תוך התמקדות בהתעמלות תחת משא. פעילות זו מעוררת את האוסטאובלסטים (התאים הבונים את העצם) וגם חוזרת בהגדלת מסת השרירים, שמביאים לגידול במסת העצם. מניעת נפילות – באוכלוסיה המתבגרת חשובה ביותר; יש להסיר מכשולים מזדקנים בעיקר בלילה. **צריכת סידן וויטמין D** – היתרונות של מתן סידן וויטמין D – מטה-אנליזה:

בעידן של ריבוי מחקרים אקראיים מבוקרים המדגימים את יעילות הטיפולים נוגדי פירוק העצם (פוסלן, אקטונל, אויסטה ועוד), שיפור במסת העצם והקטנת מספר השברים, נשארה עדיין אי בהירות לגבי יעילותה של תוספת קלציום וויטמין D, או שילוב של שניהם. אפילו מטה-אנליזות בנושא זה היו לא עקביות.

תוספות המזון חשובות בעיקר במקומות בהם התזונה לקויה.

TANG וחבריו ביצעו מטה-אנליזה של כל המחקרים המבוקרים המתועדים, סך הכל 29 מחקרים אשר כללו 52,625 נשים מעל גיל 50. איכות סקירה זו בכך שלא נכלל בה שום מחקר תצפיתי. מהתוצאות ניתן להסיק מסקנות גם לגבי המינונים המומלצים. באופן כללי, תוספת סידן או סידן משולב עם ויטמין D קשורה בהורדה יחסית של 12 אחוז בסיכון לשברים ($p=0.0004$) כאשר היא נלקחת

אבחון, מניעה וטיפול באוסטיאופורוזיס של גיל המעבר



הידלדלות העצם, אוסטיאופורוזיס, שכיחה יותר בנשים לאחר תקופת המעבר (מנופאזה) מאשר בגברים. לכן היא מהווה בעיה בריאותית ממדרגה ראשונה לכל העוסקים בבריאות האשה. כיצד לעבור בשלום את כל המהמורות, כיצד לאבחן, איך ניתן למנוע ומתי להפנות לטיפול תרופתי

פרופ' ברי קפלין

למשך כשלוש שנים וחצי.

היתרונות גדולים יותר בקבוצות הנמצאות בסיכון גבוה, מבוגרות יותר, שצריכת הסיידן שלהן היתה נמוכה בעבר, אולם עדיין קיימת יעילות בכל קבוצת הגיל מעל 50 שנה.

בהשוואה למינוים שונים של סידן, היעילות המרבית הופקה במינוים מעל 1,200 מ"ג סידן ליום.

אמנם בסל התוספים הגדול הקרייטן סידן וויטמין D לא היו מינוים מדידים, כאשר השתמשו במינוים של 800 יחידות בינלאומיות או יותר של ויטמין D הוכח יתרון נוסף.

מסקנת המחקרים היא שמתן סידן וויטמין D במינוים של לפחות 1,200 מ"ג סידן ו-800 יחידות ויטמין D משפר את צפיפות העצם ומקטין היארעות שברים באוכלוסיית מטופלים מעל גיל 50, ללא הבדל במין המטופלים.

מכאן ההמלצות: צריכת סידן בתקופה זו של חיי האישה תהיה כ-1,000-1,500 מ"ג סידן ליום. לא ניתן להשיג רמה זו במזון גריל ולכן בנוסף להקפדה על צריכת סידן במזון, יש ליטול תוספת סידן בכדורים במינון של לא פחות מ-500 מ"ג סידן ליום.

תוספת ויטמין D – בזכות קרני השמש מקבל הגוף גם ויטמין D החשוב לבניית העצם, אולם עקב ההימנעות מחשיפה לשמש מחשש לפגיעות ממאירות בעור, יש מקום לצרוך גם תוספת ויטמין D במינוים של 400-800 יחידות בינלאומיות ליום (רוב תכשירי הסיידן המצויים בשוק מכילים גם תוספת זו), החשובה בטיפול ובמניעת אוסטיאופורוזיס ויש לנטלה בכל מקרה, ללא קשר לסוג הטיפול שאותו נוטלים.

הימנעות מעישון ואלכוהול – חשובות להגנה בפני דרדר מסת העצם ובמניעת אוסטיאופורוזיס. כאשר מצב העצמות בבדיקת צפיפות עצם מדגים אוסטיאופורוזיס, יש לנקוט בכל אותם אמצעים אשר הומלצו במניעת אוסטיאופורוזיס ובנוסף לקבלת טיפול תרופתי בהתאם להמלצות הרפואיות.

טיפול תרופתי המונע פירוק עצם או טיפול הגורם לבניית עצם – המלצות מיוהל המזון והתרופות האמריקאיות, וכן נייר העמדה של העמותה הישראלית לאוסטיאופורוזיס בשילוב עם ה"ר", הן: למניעה וטיפול, טיפול הורמונלי חליפי (על פי המגבלות), ביספוספונטים, קלציתונין, ראלוקסיפן, פורטאו.

טיפול הורמונלי חליפי

הטיפול המונע העיקרי הוא ההורמונלי החליפי. מחקרים רבים (קצרי טווח וארוכי טווח, כולל מחקר ה-WHI), שבחנו בדיקות לצפיפות עצם כמבחן התוצאה, הראו יעילות משמעותית המתבטאת בעלייה משמעותית בצפיפות העצם ובמניעת שברים אוסטיאופורוזיים בכל עצמות השלד

בעקבות הטיפול ההורמונלי.

הגישה הטיפולית כיום למניעה ולטיפול באוסטיאופורוזיס גורסת שיש לשקול את היתרונות והחסרונות שבמתן טיפול הורמונלי חליפי לגבי כל אישה ולהגיע להחלטה יחד עם האישה. במידה שאין התוויית נגד מוחלטת וקיימות התוויית אחרות, כגון תופעות גיל המעבר לנטילת הטיפול, השימוש או אי השימוש בטיפול הורמונלי חליפי הוא החלטה אישית. החלטה זו יש לקבל על סמך תסמינים, גורמי סיכון ורצון המטופלת, והיא ניתנת לשינוי בהתאם להתקדמות המידע בספרות, רצון האישה, תרופות חדשות הנכנסות לשימוש ושקולים רפואיים. גיל המטופלת, בעיקר בטווח 45-60, הוא גיל חלון ההזדמנויות של הטיפול ההורמונלי מבחינות שונות (קרדיוסקולרית, מוח ואחרות).

ליואל (טיבלון) עוזר במניעת וטיפול באוסטיאופורוזיס מבחינת בדיקות צפיפות העצם בדומה לטיפול ההורמונלי החליפי ומיועד לנשים באותה תקופת גיל הסובלות גם מתופעות גיל המעבר. גיל המטופלת, בעיקר 45-60, הוא גיל שבו תהינה מיתרונותיו האחרים של הטיפול במניעת תופעות ראשוניות של גיל המעבר.

אויסטה (Raloxifene) יעיל במניעת שברים אוסטיאופורוזיים בעמוד השדרה. מחקרים אחרונים מצביעים כי הטיפול יעיל גם במניעת סרטן שד או הישנות סרטן (קביל אישור FDA למניעה ראשונית של סרטן שד, אך עדיין אין הנחיה של משרד הבריאות) ואינו גורם נזק ללב. עקב תופעת לוואי לתת רחוקות של גלי חום, הוא מתאים יותר לטיפול בגילאים 70-58, לאחר היעלמות הסימפטומים הראשוניים של גיל המעבר.

פוסלן אקטונל וביספוספונטים אחרים יעילים במניעה וטיפול הן בשברים בעמוד שדרה והן בשברים בעצם הירך. נטילתם גם מונעת תופעות בדרכי העיכול. הם מתאימים לטיפול בעיקר בגילאים 65 ואילך, בהם הסיכון לשברים בעצם הירך עוליים במידה ניכרת. יתרונם העיקרי בכך שפעילותם מהירה ונמצא כי הם מורידים את הסיכון לשברים בעמוד השדרה ומחזק לעמוד השדרה (בעצם הירך ובעצמות אחרות) בתוך שישה חודשים.

כיום ידוע שצפיפות עצם אינה מנבאת הורדת סיכון לשברים באופן מוחלט ויש להביא בחשבון מובאים נוספים כגון מיקרוארכיטקטורה ואיכות עצם. במחקרים עם אקטונל ופוסלן נלקחו ביופוסיות בתחילת מחקרים ובזמנים שונים במהלך המחקרים לאורך שנות הטיפול, וניתן לראות שמירה על מיקרוארכיטקטורה של העצם ועל איכות העצם.

הטיפול, שניתן בבליעה, ניתן בעבר בטיפול חד יומי וכלל הנחיות ונטילה מדויקות למניעת תופעות גסטרואינטסטינליות, הוחלף לטיפול חד שבועי מהסיבה שבמנגנון פעילות התכשירים נגרם אפופטוזיס של האוסטאוקלסט (התא המפרק את

העצם) אשר מעגל החיים שלו הוא שבועיים ועל כן חדירה אחת לשבוע למעגל החיים מספקת. גם בטיפול החד שבועי יש לנקוט בנטילה בצורה מדויקת למניעת אותן תופעות גסטרואינטסטינליות בלתי רצויות.

לאחרונה אושר בארץ לשימוש לנשים עם אוסטיאופורוזיס של גיל המעבר ביספוספונט תוך ורידי, אשר בעבר היה בשימוש לחולי סרטן. התכשיר אקלסטה ניתן בעירי תוך ורידי אחת לשנה.

קלציתונין – חלמון סינתטי הניתן בהזרקה או בתרסיס לאף. לטיפול ממושך בקלציתונין השפעה חיובית על צפיפות העצם בחוליות, ובמידה פחותה בירך. השפעה זו נופלת בעוצמתה מזו הצפיית לאחר טיפול עם ביספוספונטים או הורמוני מין ונגזרותיהם.

טיפול כרוני בקלציתונין בתרסיס לאף של 200 יחידות ליום כנראה מפחית את הסיכון לשברים חדשים בחוליות. לקלציתונין פרופיל בטיחות גבוה, כפי שמשתקף מניסיון טיפולי הקיים למעלה מ-20 שנה. נטילת התרופה בתרסיס אפי עלולה לגרום לגירוי באף.

טיפול בוני עצם

פורטאו – FORTEO PTH – ניתן בזריקות תת עוריות במינון יומי, יעיל מאוד בטיפול באוסטיאופורוזיס קשה שלא הגיב לטיפולים אחרים המונעים ספיגת עצם, בכך שהוא גורם לבניית עצם.

עם הרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2004, הכריז משרד הבריאות (בחוזר המנהל הכללי) על מועד כניסת הטכנולוגיות, שהחל ממנו קופות החולים יספקו שירותים בנושא אוסטיאופורוזיס למבוטחים בהתאם להוראות לשימוש בתרופות:

Alendronate sodium, Raloxifene, Risedronate sodium (אויסטה, פוסלן, אקטונל). התרופות האמורות ייונתו לטיפול באוסטיאופורוזיס ובהתאם לכללים אלה:

למטופלות בכל מקרה של אוסטיאופורוזיס

1. עם שבר אוסטיאופורוזיס קיים.
2. עם T score (הפרש בין צפיפות העצם של המטופל לבין צפיפות העצם הממוצעת לאדם באוכלוסייה) הנמוך מ-3.5.
3. לנשים מעל גיל 60 שנה עם T score הנמוך מ-2.5.
4. שנגרמה מאחת המחלות הידועות כגורמות לה.
5. בכל מקרה של אוסטיאופורוזיס שנגרם כתוצאה מטיפול בתכשיר גלוקוקורטיקואידי (למעט Raloxifene).

פרופ' ברי קפלן, סגן מנהל לענייני הקהילה, בית החולים לנשים ע"ש הלן שניידר, מרכז רפואי רבין מקבוצת שירותי בריאות כללית, נשיא האגודה הישראלית לגיל המעבר, חבר ועד העמותה הישראלית לאוסטיאופורוזיס