

נשים

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא רפואת נשים | מאי 2008 | גיליון מס' 7

A Publication of The MEDICAL Group

דלקת אגנית

סיבוכיה של המחלה
הזיהומית הפוגעת במערכת
הרבייה, כיצד מאבחנים ואיך
מטפלים

השמיים הם הגבול

העברת נשים בסיכון ללידה
מוקדמת מבית חולים ראשוני
למרכזים שלישוניים

עד בגיליון: אבחון מומים עובריים במערכת העצבים המרכזית > תוספי ברזל בהריון > שמירה על פוריות בחולות סרטן > אלרגיה לנחל הזרע > אבחון מוקדם של תחלת הריון > תסמיני תסחיף מי שפיר > טיפול בדליפת שתן

דבר העורך

מו"ל: פורום מדיה בע"מ
מנכ"ל: שלמה בראנו

עורכת: אסתר קטן
עורך מדעי: פרופ' יוסי לסינג
עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

קוראים יקרים,



גיליון זה של מדיסין נשים מתמקד בחלקו הראשון במספר תופעות המסכנות את בריאות האם והעובר בתקופת ההריון, בעת הלידה עצמה ולאחריה.

פרופ' רון גונן כותב על רעלת הריון, מחלה המסכנת את האם ואת העובר גם יחד, ומסביר כיצד ניתן לגלות בשלב מוקדם מאוד של ההריון את הסיכון למחלה. כעשרה אחוזים עד 16 אחוז מהתמותה האימהית בעולם המערבי נגרמים כתוצאה מתסחיף מי שפיר. פרופ' ענתי מסביר מדוע חשוב להכיר את התסמינים השונים לתסחיף מי שפיר, המהווה איום משמעותי על חיי האם בעת הלידה וב-24 השעות שלאחריה.

חוסר ברזל ואנמיה בהריון מאיימים על בריאות העובר. ד"ר גיא גוטמן סוקר במאמרו את הסיכונים לעובר, את המלצות הטיפול ואת ההשפעות השליליות הנגרמות ממתן עודף ברזל. מאמרו של פרופ' מלינר ועמיתיו סוקר את המומים העובריים המוכרים במערכת העצבים המרכזית ואת שיטות האבחון השונות. הטיפול הנאות והדאגה לילדות ולעובר באים לידי ביטוי גם במאמרו של ד"ר אבינעם צברי, המתאר כיצד נערכים בבית החולים יוספטל להעברת נשים בסיכון ללידה מוקדמת מבית החולים הראשוני למרכזים שלישוניים.

חלקו השני של הגיליון עוסק בפוריות ורבייה. פרופ' בלומנפלד סוקר את האפשרות לשמידת פוריות בעתיד המוצעת לחולות סרטן העומדות בפני כימותרפיה, באמצעות הגנה על התפקוד השחלתי בעזרת LHRH agonist. ד"ר לוי מתאר את סיבוכיה של דלקת אגנית העלולה לפגוע במערכת הרבייה. האלרגיה לנזל הזרע היא אמצע לא סיבה לעקרות, אך בשל שכיחותה הנמוכה היא עלולה לחמוק מעיניהם של רופאי הנשים ולהסב סבל מיותר ומתמשך לאישה הסובלת ממנה. ד"ר נוסם מבקש במאמרו בנושא זה להעלות את המודעות לקיומה של אלרגיה לנזל הזרע.

בסופו של הגיליון מעדכן ד"ר קונדריאה מהם הטיפולים החדשניים ביותר בדליפת שתן, וד"ר פאר מבקש להדגיש כי מוקדם מדי היה להספיד את ההזדמנויות בטיפול בנשים בגיל המעבר ומונה את יתרונותיהם ויעילותם במספר בעיות רפואיות.

עוד בגיליון זה מדור חדש שעוסק בתקשורת ובריאות האישה, המדגיש את תפקידן של נשים כמנהיגות הבריאות בתא המשפחתי, ומדור פסק דין על הריון שהיה צריך לקטוע באיבו ובגינו נולד תינוק נכה.

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

פרופ' יוסי לסינג

עורך מדעי,

מנהל בית החולים לילדות ליס

מרכז רפואי תל אביב

משתתפים: ד"ר אבינעם צברי, פרופ' אייל ענתבי, ד"ר צחי בן אריה, פרופ' טלי שגיא-לרמן, ד"ר ליאת בן סירה, ד"ר דורית לב, ד"ר גוסטבו מלינר, ד"ר גיא גוטמן, פרופ' רון גונן, פרופ' זאב בלומנפלד, ד"ר דוד נוסם, ד"ר ישי לוי, ד"ר אלכסנדר קונדריאה, ד"ר איתן פאר, נאוה עבר, עו"ד טל נבו

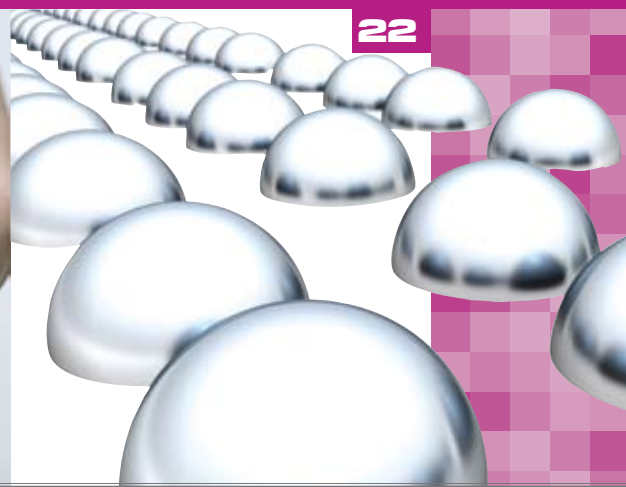
סמנכ"ל: רונת בראנו
מנהלת הפקה: מגי ליצי
מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור
מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

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

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

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרשך,
כלל כתובת, לפקס: 03-6493667
ט.ל.ח.

6	חדשות ראשונות
8	פסק דין עו"ד טל נבו
10	לא מחכים לחסידה על העברת נשים בסיכון ללידה מוקדמת מבית החולים הראשוני יוספטל למרכזים שלישוניים ד"ר אבינועם צברי
14	תסחיף מי שפיר תסחיף מי שפיר - גורמי סיכון, אבחנה וטיפול פרופ' אייל ענתבי
17	מומים עובריים במערכת העצבים המרכזית מעקב ואבחון טרום לידתי על ידי שיטות הדמיה פולשניות ואחרות ד"ר צחי בן ארויה, פרופ' טלי שגיא-לרמן, ד"ר ליאת בן סירה, ד"ר דורית לב, ד"ר גוסטבו מלינגר
22	תוספי ברזל בהריון - האומנם מתן גורף ובמינון אחיד? המלצות טיפול וההשפעות השליליות הנגרמות ממתן עודף ברזל ד"ר גיא גוטמן
27	גילוי מוקדם של רעלת הריון על בדיקת P13 לגילוי המוקדם ביותר של רעלת הריון פרופ' רון גונן
32	שמירה על פוריות בחולות סרטן הגנה על התפקוד השחלתי בעזרת LHRH agonist פרופ' זאב בלומנפלד
38	אלרגיה לנוזל הזרע הסיבות לתופעה, האבחון ושיטות הטיפול ד"ר דוד נוסם
40	דלקת אגנית על סיבוכיה של המחלה הזיהומית הפוגעת במערכת הרבייה, כיצד מאבחנים ואיך מטפלים ד"ר ישי לוין
42	עדכונים בטיפול בדליפת שתן בנשים הטיפולים האורוגניקולוגיים, התרופתיים והשיטות הכירורגיות להפסקת דליפת השתן במאמץ ד"ר אלכסנדר קונדריאה
46	להורמונים טעם של עוד עדנה מחודשת לטיפול ההורמונלי ד"ר איתן פאר
50	תקשורת ובריאות האישה נאוה ענבר



שימוש בגלולות למניעת הריון מעלה את הסיכון לחלות בסרטן צוואר רחם פולשני

מחקר חדש עולה כי שימוש בגלולות למניעת הריון מעלה את הסיכון לחלות בסרטן צוואר רחם פולשני. אנליזה מידע מ-24 מחקרים מצאה כי עבור נשים שמשמשות בגלולות, הסיכון היחסי לפתח סרטן עולה עם העלייה במשך השימוש בגלולות. המחקר הנוכחי מראה כי הקשר נחלש מיד לאחר שהשימוש בגלולות מופסק ונהפך לחלש מאוד כעשר שנים לאחר השימוש האחרון.

החוקרים ניתחו מחדש מידע במטרה לחקור את הקשר בין קרצינומה של צוואר הרחם ותבניות שימוש בגלולות. המחקר כלל 16,573 נשים עם סרטן צוואר רחם ו-35,509 נבדקות ביקורת. בקרב נשים שנטולות גלולות, הסיכון לחלות בסרטן צוואר רחם פולשני עולה עם העלייה במשך השימוש בגלולות. לנשים שלקחו גלולות במשך חמש שנים או יותר, יש סיכון גדול פי שניים לעומת נשים שמעולם לא נטלו גלולות.

החוקרים העריכו, שהשימוש בגלולות במשך תקופה של עשר שנים, בערך מגיל 20 עד 30, מעלה את ההיארעות המצטברת של סרטן צוואר רחם פולשני בגיל 50 מ-3.8 ל-4.5 לכל 1,000 נשים במדינות מתועשות ומ-7.3 ל-8.3 לכל 1,000 נשים במדינות מתפתחות. הסיכון יורד לאחר שהשימוש בגלולות נפסק ולאחר עשר שנים ומעלה הוא חוזר לשיעור הדומה לנשים שלא נטלו גלולות מעולם. (The Lancet - Vol. 370, Issue 9599, 10 November 2007, Pages 1609-1621)

נשים סובלות יותר מגברים מדימומים וממוות בעקבות טיפול באוטם שריר הלב

בעשור האחרון עלתה המודעות לעובדה כי קיימים הבדלים מהותיים בין המינים בצורת ההופעה, בטיפול ובמהלך הקליני של אוטם שריר הלב. הבדלים אלה נובעים משוני בתהליכים פיזיולוגיים בגודל היחסי של הגוף ומושפעים מגורמים פסיכולוגיים. מתווספת לכך נטייה של הרופאים להתייחסות שונה לתלונה של כאב בחזה בגברים לעומת נשים. נשים המופיעות עם כאב בחזה הן לרוב מבוגרות יותר לעומת גברים, בעלות יותר מחלות רקע והתמונה אצלן גבוהה יותר. ייתכן שגורמים אלה ולעתים גם דרכי אבחנה וטיפול שונות (פחות צנתורים) ואיחור בטיפול מסבירים את העובדה כי נשים הלוקות באוטם שריר הלב נוטות יותר מגברים לחוות אוטם חוזר, דימומים או מוות.

מטרת המחקר שפורסם ב-Archives of Internal Medicine באוקטובר 2007 היתה להעריך הבדלים בין המינים בהופעה, בטיפול ובתוצאות של אוטם שריר הלב, במסגרת מחקר GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes). במחקר נכללו 16,588 חולים שאושפזו עקב אוטם בשריר הלב ב-820 חולים ב-20 מדינות, בין השנים 1999 ל-2001. משתתפי המחקר סבלו מאי נוחות קבועה בחזה במשך 30 דקות עד שש שעות, בליווי עלייה במקטע ST או left bundle branch block חדש ברישום האק"ג. החולים קיבלו רנדומלית טיפול ב-reteplase, או שילוב של abciximab עם מחצית מהמנה המקובלת של reteplase. כולם קיבלו טיפול יומימי באספירין וטיפול בהפרין במטרה לשמור על partial thromboplastin time בין 50 ל-70 שניות במשך 24 שעות.

הנשים במחקר היו מבוגרות יותר ולעתים קרובות יותר סבלו מסוכרת או מיתר לחץ דם. התערבות באמצעות צנתור היתה פחות שכחה אצלן מאשר בגברים. דימומים (odds ratio [OR] 1.31) ומוות (2 OR) היו שכחים יותר באופן משמעותי בנשים שעברו אוטם לעומת גברים. לא נמצא קשר בין סוג הטיפול לתמותה באף אחד

מהמינים. מין נקבי היה באופן עצמאי קשור לתמותה ולדימומים בעקבות כל אחד מהטיפולים.

מסקנת החוקרים היתה כי המין הנקבי הוא כשלעצמו גורם סיכון לדימומים ולמוות בעקבות טיפול פיברינוליטי באוטם בשריר הלב. דרושים מחקרים נוספים להבהרת הסיבות לממצאים אלה.

ממוגרפיה לא מגלה כ-50 אחוז מסרטן שד מוקדם

כמעט כל מקרי סרטן השד מתחילים בתאים סרטניים לא פולשניים בבלוטות החלב, שאיתורם וטיפולם בשלב מוקדם יכולים למנוע את הידרדרות המחלה בצורה משמעותית.

בדיקות MRI מאתרות 92 אחוז מהסימנים המוקדמים לסרטן השד, ואילו ממוגרפיה מאתרת 56 אחוז מהסימנים. בדיקות ממוגרפיה נכשלות באיתור לפחות כמחצית מהמקרים של סרטן השד בשלבי המוקדמים. כך עולה ממחקר חדש, שפורסם בכתב העת הרפואי Lancet.

המחקר בחן 7,319 נשים חולות סרטן השד בעבר או שיש להם מקרי סרטן במשפחה. 167 נשים אובחנו בשלב הפרה-סרטני: 92 אחוז ממקרים אלה התגלו דרך בדיקות MRI ורק 56 אחוז דרך ממוגרפיה. אצל נשים שהיו במצב הפרה-סרטני החמור ביותר, שלהן היכון הגבוה ביותר להתפתחות סרטן, ה-MRI איתר 98 אחוז והממוגרפיה 52 אחוז מהגידולים הקדם סרטניים.

כריסטיאן קול, החוקרת הראשית באוניברסיטת בון, אמרה כי "אם מאתרים את כל המקרים של השלב הפרה-סרטני וגורתי של המחלה, אפשר למנוע כמעט את כל המקרים של סרטן השד. המחקר מוצא כי ה-MRI טוב יותר מממוגרפיה בזיהוי השלב הפרה-סרטני וזה משנה לגמרי את כל התמונה". לפי המחקר, אם ייעשה שימוש בהדמיה בתהודה מגנטית (MRI) לאיתור המחלה, יהיה ניתן להציל את חייהן של נשים רבות. מנגד, מזהירים מדענים כי שימוש בהדמיה המגנטית יביא לאבחון יתר של המצב הפרה-סרטני, שלפי ההערכות אינו מוביל להתפתחות סרטן ב-75 אחוז מהמקרים. מצב זה יכניס נשים למצבי מתח מיותרים ויפחיל לחץ גדול על מערכות הבריאות.

קליניקת הנקה במרכז הרפואי אסף הרופא

מרכז הנקה לאמהות ולאמהות שבדרך נפתח באסף הרופא. מרכז ההנקה מעניק הכנה ותמיכה בהנקה, ייעוץ והדרכה וביקורי בית על ידי צוות מקצועי של יועצות הנקה מוסמכות (IBCLC) ומדריכות הנקה. במסגרת המרכז מתבצעים ייעוץ הנקה אישי, מפגשי מעקב ותמיכה ומפגשי הכנה להנקה לקראת הלידה. השירות ניתן גם למי שלא ילדו במרכז הרפואי אסף הרופא. פרטים נוספים: 08-9779094.

נשים גרמניות מגיעות לטיפול פוריות בישראל

בשנים האחרונות הפכה מדינת ישראל למעצמה עולמית בתחום טיפולי הפוריות וההפריה החוץ גופית. מספר הטיפולים שנערכים בישראל ביחס לאוכלוסיה הוא מהגבוהים בעולם. המערכת הרפואית בתחום זה מדורבנת כל העת על ידי האוכלוסיה שרואה בהבאת ילדים לעולם את היעד החשוב ביותר של בני הזוג, הרבה מעבר למקובל בעולם המערבי.

שמעה של הרפואה הישראלית בתחום הפוריות ושיעור ההצלחות הגבוה מגיע לקהלים רבים בעולם. לאחרונה החלה תופעה של זוגות מגרמניה שמגיעים לארץ על מנת לעבור טיפולים של הפריה חוץ גופית. מדובר בזוגות שכבר התנסו בטיפולי

(progesterone) המצוי בשליה בכמות גדולה פי תשעה לערך מהכמות שנמצאת בגוף לאחר הלידה. ד"ר יפה מציין שהירידה בהורמון בצירוף העייפות לאחר הלידה מסייעים לאפשרות של יצירת דיכאון. לדבריו, ניתן לקבל את ההורמון בקפסולות ולמנוע ירידה חדה בהורמון.

ממוצע גיל היולדות שהשתתפו בסקר של אוניברסיטת דרבי היה 26.7 שנה, 70 אחוז מתוכן נשים עובדות, 85 אחוז נשואות ו-65 אחוז בעלות השכלה על תיכונית. עוד עלה מהסקר כי רבות מהיולדות השתתפו בסדנאות ובקורסים כהכנה ללידה והורות. תופעת הסדנאות וקורסי ההכנה ללידה מתרחבת בהשוואה לשנים קודמות - 68 אחוז מהיולדות השתתפו בקורסים ובסדנאות, לעומת 32 אחוז שלא השתתפו.

תקן ISO ליחידת טיפול נמרץ יילודים ופגים של המרכז הרפואי הלל יפה

הפגייה של המרכז הרפואי הלל יפה זכתה בתו תקן איכות ISO לאחר תהליך מקיף של מיצוב מערכת בקרה ואיכות. ההחלטה על אימוץ תקן ה-ISO והתאמת העבודה ביחידה לטיפול נמרץ פגים במרכז הרפואי התקבלה כהחלטה עקרונית שהתגבשה בדרג המנהל של המחלקה למיסוד תהליכים קיימים ויצירת ההאחדה של נהלי עבודה שנוצרו במשך השנים, על ידי היחידה עצמה ועל ידי גורמי חוץ מורשים.

"כתיבת הנהלים נמשכה זמן רב כיוון שהקפדנו על כך שהתהליכים יחפפו לעבודה בפועל ולא יהיו עלה תאנה לטובת תו תקן", אומרים ד"ר שמואל יורמן, מנהל מחלקת יילודים ופגים, וד"ר מיכאל פלדמן, מנהל יחידת הפגים. "הליווי הצמוד, ההדרכה, ההארות וההערות החשובות של פרופ' גדי ויטנר, דיקן בית הספר להנדסה של המרכז האקדמי רופין, נתנו את הכיוון המחשבתי ואת הנופך המקצועי. ההירתמות המשותפת של כל אנשי המחלקה לעניין היתה מדהימה ומחממת את הלב, החל משלב סיעור המוחות, דרך שלב הכתיבה והבדיקה של הדברים וכלה בהעלאתם למערכת אלקטרונית נגישה ונוחה לשימוש", הם מוסיפים.

לאחר שתו התקן ניתן ליחידה באופן רשמי, פועלת המחלקה בהתאם לצורת העבודה שסיגלה לעצמה לאחר ביצוע המשימה. הדבר כולל הפעלת נאמני איכות בתוך המחלקה, העוסקים בביצוע מבדקים פנימיים בזמנים נתונים מראש.

פוריות בארצם, אולם בשל מורכבות הבעיה וכשלונות שחוו הם מחפשים פתרונות במדינות אחרות.

ד"ר אליה בר, מנהל המרכז הרפואי לפוריות, שטיפל במספר זוגות מגרמניה, מספר שהזוגות מגיעים לארץ בשלב הראשון לבדיקות של שני בני הזוג כדי לאבחן במדויק את הבעיה, כולל אבחון גנטי (פי.ג'י.די) ולהימנע מטיפולים מיותרים ומתישים. עם קביעת מועד הטיפול הם מגיעים לשהות של שבועיים עד שלושה, במסגרתם הם עוברים את הטיפול ההורמונלי והפריה חוץ גופית. הם משקיעים במחזור טיפול סכומים הנעים מ-6,000 יורו עד 20 אלף יורו, על פי מורכבות הבעיה והטכנולוגיות הנדרשות.

"הפגייה הראשונה הגיעה מזוג גרמני שהבעל הוא רופא גינקולוג בעצמו", מספר ד"ר בר. "אני רואה מחמאה אדירה למערכת טיפולי הפוריות אצלנו בכך שרופא בעל ידע מקצועי רב ואמצעים כספיים, שיכול להרשות לעצמו להיות מטופל בכל מקום בעולם, בוחר דווקא במדינת ישראל".

ד"ר בר אמר שההתקדמות המרשימה בחקר בעיות הפוריות ובידע הקיים בתחום זה מביאה לכך ש-87 אחוז מהזוגות שמתמידים בטיפולים מסיימים אותם בהצלחה, חלק גדול מהם לאחר עד ארבעה מחזורי טיפול - שיעור הצלחה מרשים ביותר שיוצר, כאמור, תהודה בעולם.

תשעה אחוזים מהנשים עוברות דיכאון לאחר לידה

תשעה אחוזים מהנשים עוברות דיכאון ברמה משמעותית לאחר לידה. נתון זה עולה מסקר שנערך בקרב 120 נשים שילדו בשלוש השנים האחרונות. העבודה נכתבה על ידי אסתר גויטע במסגרת עבודה על חוויית הלידה והאימהות לאוניברסיטת דרבי.

מהסקר עולה גם ש-90 נשים, המהוות 75 אחוז מהנסקרות, הרגישו בתופעות פיזיות ורגשיות שונות שאינן בגדר דיכאון קליני, לעומת 25 אחוז שטענו כי ההריון עבר ללא תופעות הורמונליות ראויות לציון. התופעות הבולטות שחוו היולדות היו: דכדוך, גלי חום, עצבנות, בכי, לחץ והסתגרות ועד משבר עם בן הזוג. 80 אחוז מהיולדות ציינו כי לא נטלו תרופות לטיפול בדיכאון או בתופעות יוצאות דופן אחרות, בעוד שרק 20 אחוז נטלו תרופות להרגעה.

בסעיף ציון תופעות בולטות בהתנהגות לאחר לידה, 29.41 אחוז ציינו שינה רבה מהרגיל, אחוז זהה ציינו רוגז, 26.47 אחוז ציינו התפרצויות לא מוסברות, כ-12 אחוז ציינו אפסיות וארבע נשים בלבד דיווחו על אי טיפול בתינוק.

תופעת הדיכאון לאחר הלידה הוגדרה "כטבעית" על ידי 35 מתוך 120 הנשים שנסקרו, המהוות 29.4 אחוז. תשעה אחוזים הגדירו את הדיכאון כתופעה יוצאת דופן, 38 אחוז הגדירו את התופעה כ"משבר", בעוד ש-23.5 אחוז טענו כי מדובר "בעניין שחלף מהר וללא בעיות".

65 אחוז מהיולדות סבורות שדיכאון לאחר לידה אינה תופעה שיש עימה כושה, בעוד ש-20 אחוז סבורות שמדובר בתופעה מביישת. כ-15 אחוז ציינו שאינן יודעות האם מדובר בעניין מבייש אם לאו.

ד"ר עמי שקד מבית הספר לפסיכולוגיה בשלוחת אוניברסיטת דרבי מציין כי הנתונים הכלליים בעולם המערבי המודרני מצביעים על שיעור של שבעה עד עשרה אחוזים מקרב היולדות שנקלעות לדיכאון קליני המחייב התערבות רפואית ופסיכולוגית. נשים רבות חוות ירידה במצב רוח שאינה בגדר דיכאון וחולפת לאחר מספר שבועות, במיוחד כאשר האישה מקבלת תמיכה ואהבה מצד בן זוגה וממשפחתה.

בדיקת ההיבט הרפואי של הדיכאון לאחר לידה מתמקדת לדעתו של ד"ר ישראל יפה, המתמחה בטיפול רפואי הורמונלי, בירידה חדה של ההורמון הפרוגסטרון



ההריון לא הופסק והילד נולד עם רגליים קצרות

עו"ד טל נבו

האופי השונה של ההליך, כמו גם האינטרס של העובר שיכול כבר להתממש, משפיעים על מאזן השיקולים.

לטענת התובע, בגין התרשלות גורמים מטעם הנתבעת ומשום שהפרו חובה חקוקה, לא הופסק הריונה של אמו ונגרם לו נזק - הוא בא לעולם במומו. לטענתו, הליקוי החמור בהתפתחות עצמותיו הארוכות אובחן בבדיקת אולטרסאונד כבר בשבוע ה-22 להריון והודגם לאורך כל הבדיקות הנוספות שנערכו. הרופאים שטיפלו באמו סברו שהמום מצדיק את הפסקת ההריון ושלחו אותה לוועדה להפסקת הריונות. זו התכנסה כנדרש, דנה בבקשה ואישרה אותה, ולמרות שהבקשה אושרה כדין, העבירה הוועדה את הבקשה לאישורם של גורמים נוספים, במסגרת "ועדת על" שהקים בית החולים על פי נהלי הפנימיים. ועדת העל שהורכבה מרופא אחד דחתה את הבקשה וכך נמנעה הפסקת ההריון.

לטענת התובע, דחיית הבקשה להפסקת הריון, למרות שהבקשה אושרה על ידי הפאנל לו המנדט החוקי, מהווה הפרת חובה חקוקה והפרת חובת הזהירות שעובדי בית החולים חבים כלפיו.

זאת ועוד, נטען שוועדת העל פעלה באופן רשלני משום שלא התכנסה בהרכב הנדרש, לא קיימה למעשה כל דיון, לא כללה אישה ביו חבריה, לא העניקה זכות טיעון להורים, כנדרש בחוק, ולא הודיעה להורים החלטתה. למעשה, נטען, ועדת העל היא פרופ' Z עצמו, המחליט בדעת יחיד. כן טען התובע, שהרופא ששימש כוועדת על התרשל בסירובו למתן האישור. נטען שהחלטתו ניתנה באופן סתמי, ללא בסיס או הנמקה ראויים. לטענת התובע, הוראות סעיף 316(א)(3) לחוק העונשין אינן מותירות מתחם שיקול דעת, אלא מרגע שמתעורר חשד למום גופני או נפשי, על הוועדה לאשר את הפסקת ההריון.

עוד טען התובע להתרשלותו של הרופא המטפל, משום שלא פעל בזריזות מספקת כך שעניינה של אמו יטופל לפני כניסתה לשבוע ה-24 להריון, ואז גיל ההריון יצריך כינוסה של ועדת על להפסקת ההריון.

הנתבעת, מנגד, ביקשה להבחין בין הפסקת הריון עד סוף שבוע 23, לבין הפסקת הריון משבוע 24 והלאה, כאשר העובר הוא כבר "בר חיות" והפסקת ההריון כרוכה בהמתת האקטיבית (להלן: "הפסקת הריון מאוחרת"). לטענתה, הסעיפים העוסקים בהפסקת הריון בחוק העונשין הם סעיפים ארכאיים וחסרים ואינם מתאימים להפסקת הריון מאוחרת. על מנת להתמודד עם החסר, קבע בית החולים נהלים מיוחדים והקים "ועדת על" לדון בהפסקות הריון מאוחרות. נהלים דומים הוכתבו בשנת 1994 על ידי משרד הבריאות. לטענת הנתבעת,

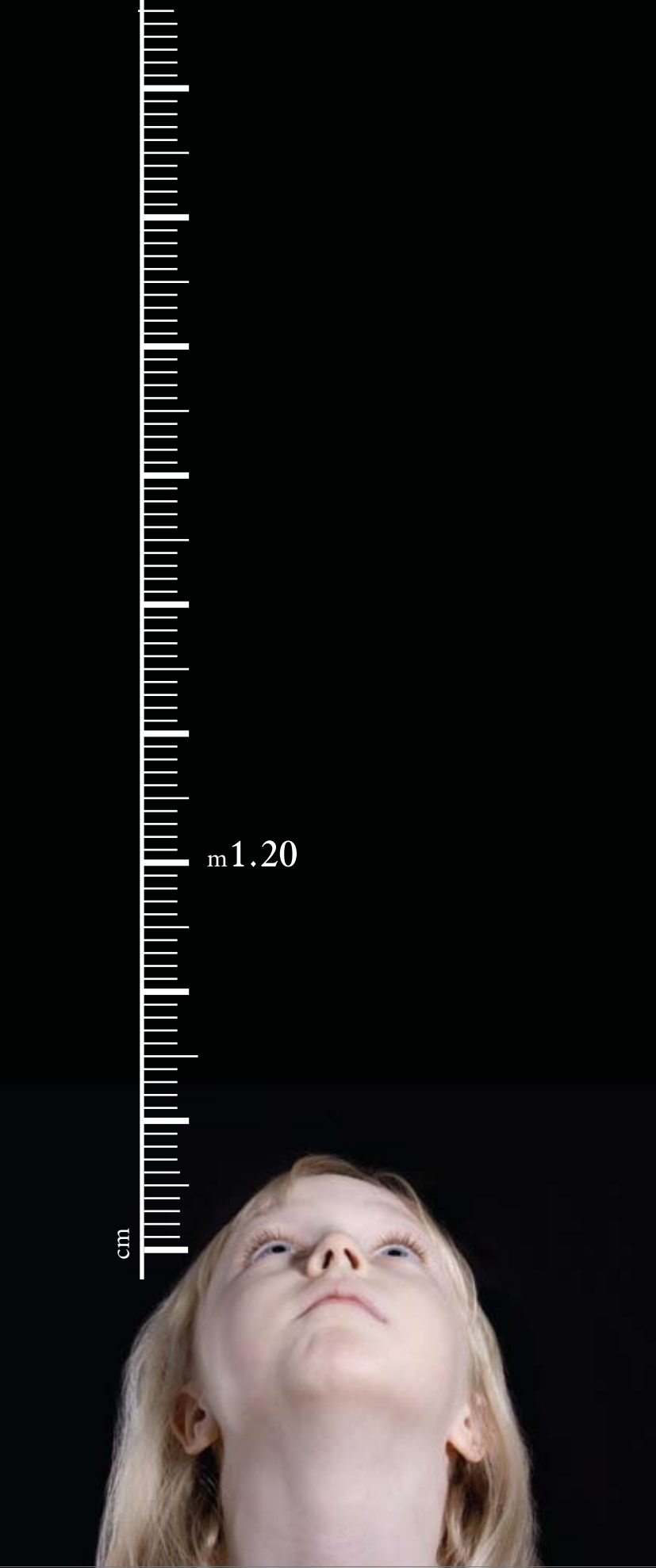
בית המשפט קבע כי המדינה תשלם פיצויים בסך 750 אלף שקל על כך שהתרשלה בדחיית בקשתה של אם להפסקת ההריון, שבסופו נולד ילד, היום בן 13, עם רגליים קצרות וקומתו נמוכה באופן יוצא דופן. מדינת ישראל היתה הנתבעת בשל היותה מעסיקתם של פרופ' X, שביצע את מעקב ההריון של אם התובע ושל רופאי הוועדה להפסקת הריון, שפועלת בבית החולים אשר נטען להתרשלותם.

המעקב אחרי ההריון נשוא התביעה התנהל במרפאת פרופ' X, רופא במחלקת נשים ויולדות בבית חולים במרכז הארץ, באופן פרטי. בשבוע 21.5 להריון, במסגרת בדיקת אולטרסאונד לסקירת מערכות שבוצעה, נצפה קיצור משמעותי באורך העצמות הארוכות של הגפיים ביחס לשאר האיברים, לא זוהה ליקוי במבנה או במרקם העצם. הומלץ על ביצוע אקו-לב עובר והוצע לשקול בירור כרומוזומלי.

האישה ניגשה לייעוץ גנטי וכן נערכה בדיקת אולטרסאונד על ידי פרופ' Y בבית החולים. פרופ' Y הפנה את אם התובע לוועדה להפסקת הריונות. במזכר שהעביר לוועדה כתב: "הנ"ל בהריון שני. לפי וסת אחרונה, גיל ההריון מתאים ל-24.5 שבועות, כך גם לפי אולטרסאונד, למעט אורך גפיים, אשר איננו מתאים לגיל. מדובר ב-short limb dysplasia עם פיגור ממש באורך הגפיים של שלושה שבועות. מדובר בגמדות. הנני ממליץ על הפסקת הריון. מבקש לאשר".

האישה הגישה את הבקשה לאישור הפסקת הריון לוועדה להפסקת הריונות שפעלה בבית החולים. הוועדה אישרה את הבקשה ובהערותיה ציינה שהבקשה מועברת לוועדה עליונה. בהמשך חתם מנהל בית החולים על הבקשה, וזו עברה לידי פרופ' Z, מנהל מחלקת נשים ויולדות בבית החולים, אשר החליט לדחות את הבקשה. בהחלטתו קבע: "בדיון מחלקתי מתברר שפרט למידות קטנות של הגפיים לא נמצאה פתולוגיה נוספת (לאכונדרופלזיה וכו'). לאור זאת והיות ההריון בשבוע ה-25, כל הפסקת הריון תיתכן בלידת ילוד חי ולכן לא נראה לי שיש מקום להפסקת הריון. מה גם שבעבר נוכחנו בטעויות רבות בפענוח משמעותן של גפיים קצרות באולטרסאונד".

לטענת האישה, דחיית בקשתה להפסקת הריון על ידי פרופ' Z, למרות שהבקשה אושרה על ידי הוועדה הראשונה, מהווה הפרת חובה חקוקה והפרת חובת הזהירות שעובדי בית החולים חבים כלפיה. כמו כן היא טענה להתרשלותו של פרופ' X, הרופא המטפל, משום שלא פעל בזריזות מספקת כך שעניינה יטופל לפני כניסתה לשבוע ה-24 להריון, שאז גיל ההריון הצריך כינוסה של ועדת-על להפסקת ההריון, הואיל והעובר הוא "בר חיות", על כן נדרשת המתת האקטיבית קודם לליילוד.



הנהלים באו להוסיף על דרישות החוק. לאחר שהתכנסה ועדה להפסקת הריון כדין, הופעלו הנהלים המחמירים וההחלטה הועברה לאישור גורמים נוספים, מוסמכים ומנוסים יותר.

עוד טענה הנתבעת, שלוועדה מסור שיקול דעת רחב באם לאשר את הפסקת ההריון והיא אינה "חותמת גומי". לאחר שבוע 23, ניתן משקל לאינטרס של העובר בחיים. לטענתה, בעניינינו לא מדובר במום כה חמור עד שיש להניח שטובת העובר שלא להיוולד כלל. התסמונת שממנה סובל התובע מתאפיינת בנמיכות קומה בלבד, ללא מגבלות בריאותיות. עוד טענה הנתבעת שהחלטת הוועדה אינה סוף פסוק, ולו ביקשו הורי התובע להפסיק את ההריון, יכלו לפנות לוועדות נוספות שפעלו בבתי חולים אחרים.

הצדדים חלוקים ביניהם גם בשאלת הנזק, באשר לנכותו של התובע, גובהו הצפוי, קיומן ותועלתן של אפשרויות טיפוליות, כפי שעולה מחוות הדעת השונות.

עוד טענו הצדדים באשר לעצם העילה המכונה "הולדה בעוולה". בית המשפט המחוזי קיבל את תביעתם של האישה ובנה לקבלת פיצוי ממדינת ישראל. נשיאת בית המשפט, השופטת גילאור, קבעה כי אכן התנהלותה של ועדת העל היתה בלתי סבירה גם ביחסה כלפי ההורים, שכן לא ניתנה להורי התובע ההזדמנות לשטוח באוזני ועדת העל את טיעוניהם לתמוך בבקשתם להפסקת ההריון. בית המשפט קבע כי החלטה כל כך גורלית, שיש בה כדי לשנות את חייהם של הורים מקצה לקצה, חייבת להתקבל לאחר שדעתם נשמעה. הם אלה שיגדלו את הילד, הם שיתמודדו עם הבעיות הכרוכות בגידולו של ילד חריג.

בהערכת הנזק שנגרם לתובע הובא בחשבון כי גובהו הצפוי יהיה בסביבות 150 ס"מ ושקומתו תהיה נמוכה בצורה חריגה מחד, ומאיך העובדה שהוא ילד פעיל ומתפקד ככל בני גילו. השופטת גילאור קבעה כי למחלתו של התובע השפעה ברת פיצוי על חייו.

התובע ביקש לפצותו בגין הכאב והסבל שקומתו הנמוכה מסבה לו. לטענתו, עוגמת הנפש ותסכולו קשים, "ויהא עליו להתמודד מדי יום עם המבטים ועם התגובות של בני האדם לצורתו המיוחדת". טענה זו בעייתית לדעת השופטת מבחינה מושגית: "אם אדם נמוך זכאי לפיצוי בגין מראהו, מדוע לא נפצה גם אנשים מכווערים? בגין שיקולים של מדיניות משפטית, ובעיקר בגין החשש ממדרון חלקלק, אקבע את הפיצוי באופן גלובלי, מבלי להידרש לראשי הנזק השונים, בסך של 750 אלף שקל".

(פסה"ד המלא: ת.א (חיפה) 02/259 פלוני נ' מדינת ישראל)

עו"ד טל נבו, שותף במשרד עורכי הדין נבו מולסון, העוסק בייצוג נפגעי רשלנות רפואית

talnevo@bezeqint.net

לא מחכים לחסידה



בשנת 1992, החברה למיילדות וגinekולוגיה פרסמה "הנחיות" לרופאים ולאחיות בנושא: Maternal / Fetal Transport ובשנת 2005 נעשה דיון מחודש על ידי Society of Ob. & Gyn. of Canada-1, בסוגיית:

Policy Maternal Transport. הדיון עסק ב:
א. התוויות להעברת יולדת - באילו מצבים מיילדותיים יש להעביר יולדת בסיכון ללידה פג או סיכון לסיכון מיילדותי לעובר או לילודת.
ב. מצבים שנחשבים להתוויות נגד להעברה.
ג. רשימת ציוד בסיסי וכללי להעברה.
ד. רשימת תרופות וטחולים עבור האם והעובר.
ה. ציוד החייאה לאם ולעובר.

ו. הנחיות להתקשרות ותיאום בין המערכת הרפואית השולחת למערכת הרפואית המקבלת.
כמו כן, היתה התייחסות למצב הנפש והסוציאלי של היולדת ומשפחתה עקב העברתה למרכז רפואי מרוחק ומנותק ממקום מגוריה. הוועדה נתנה הנחיות והמלצות עם אפשרות לכל מרכז ראשוני להתאים את ההנחיות, בהתאם לצוות המטפל, הצוות הרפואי המוטס והצוות המקבל במרכז השלישני.

הנחיות חדשות להעברת יולדת בסיכון ללידה פג ביוספטל

בישראל, שלא כמו בקנדה, לא הוקמה ועדה לאומית בנושא Maternal Transport ועד ליולי 1997 ההחלטות להעברת יולדת בבית חולים יוספטל נעשו ביוזמה מקומית של צוות חדר לידה. באוגוסט 1997 התקיים במחלקה דיון בין צוות הרופאים והמיילדות, צוות רופאים ואחיות ממחלקת יילודים, צוות מהנהלת הסיעוד ומנהל בית החולים, בנושא העברת יולדת בסיכון ללידה פג. הסוגיות שהועלו לדיון כללו:

שיטת העברת יולדת: אמבולנס, מסוק צבאי, מסוק אזרחי של חברת כים ניר, מטוס אזרחי של חברת ארקיע.

התוויות להעברת אישה בהריון בסיכון ללידה פג: כלל שבוע הריון.

התוויות נגד העברה.

הוראות להכנה ללידה להעברה.

בדיקת התקשרות ותיאום עם מרכז שלישיני הכוללת טיפול נמרץ פגים ומחלקה להריון בסיכון גבוה.

סיוע סוציאלי לאישה שהועברה למרכז שלישיני עקב ניתוח מהמשפחה.

בטיחות וסיכונים לילודת או לפג במהלך ההעברה. קביעת הצוות שילווה את היולדת.

עלויות בכל שיטת העברה.

רשימת ציוד רפואי וטחולים בתיק פק"ל להעברה. סוכים שבשלב הראשון, מנהל מחלקת נשים ילוה יולדות בסיכון ללידה, בדרכי ההעברה השונות, על מנת לבדוק את הבטיחות, הנחיות לילודת, אפשרות טיפול ביולדת או אפשרויות הטיפול בהתפתחות לידה במהלך ההעברה וכן השוואת עלויות, וייתן את

בית חולים יוספטל באילת, שהוקם בשנת 1967, הא בית חולים ראשוני המשרת אוכלוסייה של כ-50 אלף תושבים באזור אילת והסביבה. אילת היא עיר תיירות בדרום הארץ ובה כ-12,400 חודרי מלון המשרתים אורחים, ברובם ישראלים ומיעוטם מחו"ל. בבית חולים יוספטל תקן ל-65 מיטות הכולל: מחלקה פנימית, מחלקה לכירורגי כללית, מחלקה לאורטופדיה, מחלקת ילדים ומחלקה למיילדות וגinekולוגיה. כמו כן, יש מספר יחידות מקצועיות, כגון אורולוגיה, א.א.ג ועיניים. בבית החולים מחלקת הרדמה, שני חדרי ניתוח תקינים ויחידה לטיפול נמרץ, מחלקה לרפואה רחוקה, מיון נשים ויולדות.

בבית חולים יוספטל שני חדרי לידה עם צוות של שני רופאים ומיילדות, מספר ממוצע של 800 לידות בשנה, 22 אחוז מהן בניתוחים קיסריים וכן מחלקת יילודים. בהיותו בית חולים קטן ומרוחק כ-250 ק"מ מבית חולים שלישיני, נאלץ בית החולים להעביר חולים קשים, לידות מוקדמות, פגים או יילודים שנוקדו לטיפול נמרץ, לבית חולים שלישיני. בעבר, העברת החולים היתה נעשית בעזרת אמבולנס, הליקופטר צבאי מסוג "אנפה" או מטוס מסחרי של חברת ארקיע. במקרה האחרון, נבקשה החברה לפרק את המושבים האחוריים על מנת להעביר את היולדת בשכיבה.

החל משנת 1980, הפיני נעשה בחלקו על ידי החברה האזרחית כים ניר, עם מסוק ייעודי לפיני, בהיטס עם צוות מלווה הכולל רופא מיילד ורופא פגים ממרכז הארץ. עד שנת 1998, לא היה בבית חולים יוספטל פרוטוקול או נוהל להעברת יולדות בסיכון ללידה מוקדמת, וההחלטות התקבלו על ידי רופא תורן, על פי שיקולו המקצועי. מקרים לא מעטים הסתיימו בלידה פג ביוספטל, בחלקו היו סיכונים, כמה מהפגים הועברו באמבולנס או במסוק, ובמקרים מסוימים, התנאים להעברת הפג לא היו טובים. עקב כך הוחלט לערוך דיון לגבי סכנת לידות מוקדמות, במטרה להעביר פג בסכנת לידה, בעודו ברחם של אישה (Maternal Transport) המהווה אינקובטור פיזיולוגי בטוח יותר מאשר העברתו באינקובטור מלאכותי.

Maternal Transport בספרות

נושא Maternal Transport אינו חדש בספרות. בתי חולים ראשוניים, המרוחקים מבתי חולים שלישיניים, מקיימים פיני בהיטס עם צוות מיומן האחראי להעברת אישה הרה בסיכון ללידה מוקדמת למרכז שלישיני. הוכח שהעברת יולדת בסיכון ללידה מוקדמת לידה פג במרכז שלישיני משפרת באופן משמעותי את תוצאות תחלואת ותמותת הפג, לעומת לידת פג במרכז ראשוני והעברת הפג למרכז שלישיני. בחלק מהמדינות שבהן יש בתי חולים ראשוניים המרוחקים ממרכז שלישיני, קיימים נהלים והנחיות להעברה. בקנדה לדוגמה,

בבית החולים יוספטל לא מחכים לחסידה. מסוקי צה"ל ומטוסים מעבירים נשים בסיכון ללידה מוקדמת למרכזים שלישיניים. ההחלטה את מי ומתי להעביר אינה קלה, בעיקר לאור העובדה שבישראל לא קמה מעולם ועדה לאומית בנושא Maternal Transport ושיקולי ותנאי ההעברה נותרו באחריותם המלאה של הרופאים המטפלים

כתב וצילם:
ד"ר אבינועם צברי



העברת יולדת בסיכון ללידה כג במסוק מסחרי "ארקיע"



העברת יולדת בסיכון ללידה כג במסוק צה"ל "נישור"

זאת בחשבון בקבלת החלטה של העברת יולדת. יש להתחשב בזמנית, בצורת ההעברה ובטיחות שכל שיטה מציעה.

בספטמבר 1998 נכתבו נוהל הנחיות "העברת יולדת":

התוויות להעברת יולדת בסיכון ללידה מוקדמת - נשים בין השבועות 24 ל-33 להריון:

צירים מוקדמים עם דינמיקה של הצוואר.

ידידת מים.

דימום בהריון עקב שליית פתח, עם סיכון לפתח לידה מוקדמת.

רעלת הריון, עם סיכון לפתח לידה מוקדמת.

סוכרת הריונית קשה, עם צפי לסיבוכים של העובר.

הריון תאומים או שלישיה.

פיגור קשה בגדילה, עם צפי לסיבוכים בעובר.

מומים בעובר, הדורשים התערבות כירורגית מיידי מיד לאחר הלידה כגון: הרניה דיאפרגמטית, מום לב כחלוני, אטרזיה של הושט ועוד.

מחלות באם הדורשות אשפוז בטיפול נמרץ לאחר הלידה.

התוויות נגד להעברה:

הלידה היא מאיימת.

מצב המודינאמי לא יציב אצל האם המסכן אותה בהעברה.

רעלת הריון קשה עם סיכון להתפתחות אקלמפסיה.

דימום מסיבי.

מצב בעובר לא יציב עם סיכון להידרדרות.

צוות לא מיומן ללידה היולדת או שהציוד והאמצעים אינם מתאימים.

התקשרות ותיאום עם מרכז שלישוני:

פרופ' לאה סידורטה, מנהלת מחלקת פגים ויילודים בבית החולים שניידר, ופרופ' משה הוד, מנהל המחלקה לרפואת האם והעובר במרכז הרפואי רבין, הביעו את הסכמתם לאפשר קו פתוח בכל זמן, להעברת יולדת עם סיכון ללידה מוקדמת מבית

לא ניתן להעביר יולדת בסיכון ללידה מוקדמת, כגון: סיכון שהלידה תפתח בתוך זמן קצר וקיימת סכנה של לידה בשלב ההעברה, דימום מסיבי של שליית פתח או הפרדות של לידה, רעלת הריון קשה עם סיכון של התפתחות אקלמפסיה - מצבים המסכנים את בריאות היולדת ואת בריאות הפג.

התקשרות ותיאום עם מרכז שלישוני - מאחר שבארץ, לעתים קרובות, מחלקות לטיפול נמרץ פגים עמוסות ואין ביכולתן לקלוט, יש לדאוג להתקשרות למרכז שלישוני שיאפשר קליטה של פג מבית חולים יוספטל בכל מצב, על מנת להימנע מחיפוש טלפוני בין המרכזים בארץ, דבר שגורל זמן יקר.

סיוע סוציאלי - העברת יולדת בסכנת לידה מוקדמת למקום מרוחק ממקום מגוריה גורמת לבעיות נוספות, לא רפואיות, כגון: סביבה חודשה לא מוכרת, היתנות מהמשפחה ומהילדים, היכן לשכן את בן הזוג, היכן לשהות לאחר לידת הפג - לעתים השהות של הפג בטיפול נמרץ נמשכת מספר חודשים. כמו כן, מי יממן את השהות ואת הטיסות חזרה לאילת. סוגיה נוספת עוסקת בנשים אורחות מבתי מלון, המאושפזות עם סיכון ללידה מוקדמת ושרויות במתח ובחרדה.

צוות מלווה - יש לכלול בצוות המלווה איש צוות מיומן, מיילדת או רופא ובמקרים מסוימים גם ניאונטולוג שילוו את היולדת בסכנת לידה מוקדמת.

עלויות - על פי הטבלה ניתן להתרשם מההבדל המשמעותי בין שיטות ההעברה השונות ויש להביא

המלצותינו. לאחר תקופה של כשנה נתקבלו הנתונים הבאים ובהמשך נקבע נוהל והנחיות:

דרכי העברה

* 2.5 שעות - נסיעה לסדורקה. 4.5 שעות - נסיעה למרכז רפואי רבין.

** שני מקרים בהם הועברה יולדת באמבולנס, צירי לידה הופיעו או התגברו וגרמו ללידה, קרוב לוודאי כתוצאה מטלטולי הנסיעה

מקרה ראשון - שבוע 30, צירים מוקדמים קלים. לאחר נסיעה של שעה, צירים התגברו והופיעה ידידת מים. עם ההגעה לחדר הלידה בסדורקה לאחר כשעתיים נסיעה, ילידה פג בריא.

מקרה שני - שבוע 31 תאומים, התקבלה עקב לחצים קלים, צוואר מקוצר ללא פתיחה. לאחר כשעתיים נסיעה, ילידה פג ראשון באמבולנס ואת הפג השני ילידה בסדורקה.

התוויות להעברה - הריון התמקד במצבים שבהם יש סכנה ללידת פג ובמצבים כגון: צירים מוקדמים, ידידת מים, הריון תאומים עם קיצור של צוואר הרחם, פיגור בגדילה, רעלת הריון, דימום עקב שליית פתח נשלט. גם שבוע ההריון נדון: מאיזה שבוע הריון המוקדם ביותר שבו העובר בר חיות יש להעביר ועד איזה שבוע הריון שמעבר לשבוע זה ניתן לטפל בפג בבית חולים יוספטל, בעזרת צוות הרופאים ואחיות של מחלקת יילודים, והאם ההכשרה של הצוות וכן הציוד מתאימים לטיפול בפג.

התוויות נגד להעברה - הריון עסק במקרים שבהם

טבלה: השוואת שיטות העברת יולדות למרכז רפואי רבין

זמינות	אמבולנס	ארקיע	מסוק צה"ל	מסוק אזרחי
15 דקות	2.5-4.5 שעות	06:30 - 20:30	תמיד	תמיד
זמן מהודעה	15 דקות	120-150 דקות	3 שעות	3 שעות
משך ההעברה	* 2.5-4.5 שעות	1 שעה	2 שעות	2 שעות
ס"ה זמן העברה	4+3/4 שעות	1+3/4 שעות	4.5 שעות	4.5 שעות
העברה בסיכנה	אפשרי	דורש תיאום	אפשרי	אפשרי
סיבוכים	** גרימת לידה	אין	אין	אין
עלות	1,900\$	1,200\$	14,000\$	12,000\$



העברת יולדת בסיכון ללידה כג במסוק אורחי "כים ניר"



העברת יולדת בסיכון ללידה כג במסוק צהלי

יש לציין שההחלטה על העברת יולדת בסיכון ללידה מוקדמת איננה קלה. מקרים רבים אינם בקטגוריה ברורה של התפתחות לידה מיידית, כגון: צירים ללא דינמיקה בצוואר הרחם, רעלת היריון קלה, דימום קל באישה עם שליית פתוח, פיגור בגדילה באחוזון 10, ירידת מים ללא צירים בשבוע 32 ועוד. מצד אחד, אין סכנת לידה מיידית וניתן לעקוב ולטפל עד לאחר שבוע 33, ומאידך, לידה יכולה להתפתח בתוך זמן קצר גם כאשר אין סימנים המראים זאת בהתחלה. קושי נוסף במקרים אלה הוא סוף שבוע הכולל את ימי שישי ושבת, שבהם אין טיסות של חברת "אריק" והברייה תהיה לבחור בין העברה באמבולנס לבין העברה במסוק אורחי או צהלי בעלות גבוהה.

בסוגיית ההעברות קיימת בעיה נוספת והיא גיוס איש צוות מיומן ומקצועי ללוות יולדת בסיכון ללידה מוקדמת. לאחרונה, עקב צמצום בצוות הרופאים של מחלקת ילדים ולאור האווירה המדיקולגאלית הקיימת בארץ של ריבוי תביעות במקצוע המיילדות, אנו נערכים לדון מחדש בנהל של "העברת יולדת", על מנת לשנות את הקריטריונים של שבוע ההריון ולהרחיב את קבוצת הנשים בסיכון ללידה מוקדמת עד לשבוע 34 + 6. שינוי זה, ללא ספק, יגרום לעלייה במספר ההעברות לשנה.

ד"ר אבינועם צברי, מנהל מחלקת נשים ויולדות, בית החולים יוספטל, אילת

תודתי נתונה על שיתוף הפעולה לפרופ' לאה סירטה, מנהלת מחלקת פנים במרכז שניידר ולצוותה. לפרופ' משה הוד, מנהל המחלקה לרפואת האם והעובר, במרכז הרפואי רבין. לפרופ' מרק גלרמן, מנהל החטיבה ולצוות חדר לידה בניהולו של ד"ר זן פלג, במרכז רפואי רבין. לחברת אריק ולצוות הדיילות באילת לאחות איבון בראל, סגנית מנהלת שירותי הסיעוד, מתאמת העברות. לד"ר אלכס זבולוב, מנהל מחלקת ילדים וילודים. ואחרונים, לצוות הרפואים והמיילדות של בית החולים יוספטל.

להתפתחות לידה במהלך ההעברה או במשך הלילה כאשר יש צורך חיוני להעברה ואין טיסות מסחריות.

ציוד ומכשור חיוני בהעברה:

רשימת ציוד כללי לטיפול במצבי חירום. רשימת ציוד, מכשור ותורפות לטיפול ביולדת. רשימת ציוד, מכשור ותורפות לטיפול ביילוד. חבילת לידה. אינקובטור למקרים מיוחדים.

החלטה קשה

משנת 1998 ועד היום, תקופה של עשר שנים, נעשו העברות רבות של נשים בסיכון ללידה מוקדמת על פי הנהל ובתיאום של קו פתוח עם המחלקה לרפואת האם והעובר במרכז הרפואי רבין ומחלקת הפגיה במרכז שניידר. בתקופה זו, מספר לידות פג בבית החולים יוספטל ירד בצורה דרסטית ובאותו אופן ירד שיעור העברות של פגים מבית החולים יוספטל למחלקות הפגים בבית חולים שלישי.

שיעור התחלואה והתמותה של הפגים בבית חולים יוספטל אף הוא ירד באופן משמעותי. מספר גורמים תרמו לכך: ערנות צוות המיילדות והרופאים בחדר לידה למקרים של לידה מוקדמת; טיפול מהיר בעצירת לידה מוקדמת והחלטה להעברה לאחר ייצוב היולדת; ערנות של רופאי נשים בקהילה להתפתחות לידה מוקדמת והפניה מיידית לבית החולים; התמקצעות רופאי נשים בקהילה ובבית החולים במקצוע רפואת האם והעובר ובמקצוע אולטרסאונד לאבחון מומים בעובר, פיגור בגדילה, מידת אורך צוואר ועוד.

95 אחוז מהעברות של הנשים בסיכון ללידה מוקדמת נעשו במטוס "אריק" לאחר טיפול ביולדת, ייצובה והערכה שה"לידה" לא תתפתח במהלך הטיסה. כל העברות אלו הסתיימו ללא סיבוכים ולא היה אף מקרה של לידה במהלך ההעברה. עובדה זו חסכה כסף רב.

חולים יוספטל למרכז רפואי רבין. סוכם כי: לפני העברת יולדת, יש לדווח לרופא תורן בכיר מטיפול נמרץ פגים וכן לרופא בכיר בחודר לידה ממרכז רפואי רבין.

יש למסור לצוות המקבל את פרטי המקרה ולשלוח בפקס את מכתב הסיכום.

סיוע סוציאלי:

יש לבדוק אפשרות שכן הזוג או בן משפחה יצטרף להעברה. יש לברר מצב סוציאלי בבית היולדת, באחריות עובדת סוציאלית. יש לשותף את עריית אילת, לדאוג לסיוע למשפחת היולדת. יש לתמוך ביולדת "אורחת באילת", באחריות עובדת סוציאלית. יש לעודד ולתמוך ביולדת שילדה פג על מנת להפיג את החרדות והמתח.

צוות מלווה:

מיילדת תלווה את היולדת אם אין סכנה גבוהה ללידה. רופא מיילד ילווה את היולדת אם קיימת סכנת לידה במהלך ההעברה או כאשר יש צורך בהשגחה של רופא בזמן ההעברה. יש לדאוג שהצוות המלווה יהיה מיומן, בעל תושייה ועם ניסיון במיילדות. באחריות מנהל המחלקה או רופא בכיר לקביע מי ילווה את היולדת. יש לשקול הוספת ניאוטולוג ללווי אם קיימת סכנה גבוהה לעובר.

החלטה על אמצעי העברה:

העברה במטוס "אריק" בכל המקרים שהלידה אינה מאיימת.

העברה באמבולנס, במסוק צבאי או אורחי, במקרים שבהם יש צורך להשכיב את היולדת ולעקוב אחרי מצבה הרפואי כגון: רעלת היריון, כאשר יש סיכוי

תסחיף מי שפיר מוגדר כשינוי פתאומי במצב האישה הקשור בפגיעה באחת או יותר מהמערכות הללו: מערכת הנשימה והחמצון, המערכת הקרדיוסקולרית ומערכת הקרישה. השינוי החד במצבה של האישה מתרחש ברוב המוחלט של המקרים במהלך הלידה או מיד לאחריה. בחלק נכבד מהמקרים, הפגיעה הפתאומית בתפקוד אחת מהמערכות הקריטיות הללו היא מסכנת חיים ועלולה לגרום למות האם. זאת, גם כאשר

הטיפול המוגש על ידי הצוות הרפואי הוא מיידי ומיטבי.

תיאור היסטורי

התיאור הראשון של כניסת מי שפיר למערכת הדם האמהית היה ב-1926 על ידי מאייר¹, אך רק ב-1941 הוכרה החשיבות הקלינית של מצב זה. שטיינר² ולושבאו³ תיארו אז סדרת מקרים של מוות יולדות פתאומי והתמקדו בשמונה יולדות. שמונה נשים אלו נפטרו

במהלך הלידה באופן בלתי צפוי ובבדיקה שלאחר המוות התגלו ממצאים אשר התאימו לחלקיקי מי שפיר בתוך כלי הדם הריאתיים. נשים אלו היו את הבסיס לתיאור תסמונת תסחיף מי השפיר. תיאור התסמונת המיוחדת הוביל לנסיונות מחקריים לבניית מודל חיה ללא הצלחה. עקב כך נשאב הידע על אודות התסמונת מתיאורים קליניים. הסקירה הרחבה הראשונה של התסמונת היתה על ידי מורגן⁴ ב-1979. בעקבות שלושה מקרים

תסחיף מי שפיר

פרופ' אייל ענתבי

תסחיף מי שפיר מהווה איום חמור על חיי האם והעובר. האבחנה היא אבחנה קלינית הקשורה גם בשלילת אבחנות אחרות, אין תבחין עזר דיאגנוסטי לסידורם ולכן יש חשיבות להכרת התסמינים השונים כדי לאבחן במהירות האפשרית וכך למנוע פגיעה פחות חמורה באישה וביילוד



שבהם הוא נתקל, הוא סקר את הספרות ותיאר 272 מקרים אשר פורסמו עד אז. חשיבותו של פרסום זה היתה בקביעת מבט חדש לגבי התסמונת, על פיו אין זו תסמונת של "הכל או לא כלום", כלומר ייתכנו מקרים שבהם התסמונת אינה מובילה לתמותה אימהית. מאז מחקר זה הוקם בסיס נתונים בארצות הברית על ידי קלרק⁵. חשיבותה של עבודה זו היא בקביעת קריטריונים קליניים והכרה בכך שהאבחנה של הסינדרום היא קלינית ותוך שלילת מצבים אחרים. מאז פורסמו סדרות חשובות נוספות אשר ביססו את הידע לגבי התסמונת: בשנת 1999, ג'ילברט⁶, בסדרה מקליפורניה, תיאר 53 מקרים. ב-2005 דיווח טופנל⁷ על תוצאות התסמונת ב-66 נשים מבריטניה ובשנת 2006 פורסמה הסדרה הקנדית שבה תוארו 180 מקרים. עבודות אלו הן המקורות העיקריים לסקירה זו.

היארעות

ההיארעות של הסינדרום הינה בין 1:8,000 ל-1:80,000 הריונות. דווחו שיעורים רבים המצויים בטווח בין שתי הערכות אלו. קרמר⁸ וחבריו דיווחו ב-2006 בסדרה גדולה מקנדה על אירעות של 1:16,000 הריונות יחיד. השונות הרבה בדיווחי היארעות נובעת מקשיים באבחנה של הסינדרום. יש לזכור כי כאשר האישה נשארת בחיים, האבחנה היא קלינית ולעתים רבות היא נושא לדיונים ולוויכוחים ונתרת שנויה במחלוקת. סיבה נוספת לשונות באירעות היא העובדה שלסינדרום אין הופעה טיפוסית יחידה, אלא שתייתן הופעה מגוונת ושונה בין אישה לאישה. מסיבה זו ייתכנו גם מקרים רבים אשר נותרים תת קליניים ולא מדווחים. מכאן עולה כי האירעות קרובה יותר להערכות השכיחות, אך שיעורה המדויק אינו ידוע.

תמותה ותחלואה

התמותה האימהית מתסחיף מי שפיר היא משמעותית ותמותה מסיבה זו מהווה כעשרה אחוזים עד 16 אחוז מכלל תמותת האמהות בעולם המערבי. מרבית מקרי התמותה מתרחשים ב-24 השעות הראשונות לאחר הלידה. לאורך השנים הצטברו דיווחים רבים המצביעים על ירידה ניכרת בתמותה: בסדרה של מורגן⁴ מ-1979 דווח על 86 אחוז תמותת אמהות. קלרק⁹ בסדרה מ-1986 דיווח על תמותה של 61 אחוז ובשנים האחרונות אחוזי התמותה המתוארים הם 13-30 אחוז. ג'ילברט⁶ בסדרה מקליפורניה דיווח ב-1999 על תמותה של 26 אחוז, ב-2005 דיווח טופנל⁷ על תמותה של 29 אחוז בסדרה

מבריטניה ובשנת 2006 דווח בסדרה קנדית על 13 אחוז תמותה.

הוצעו שלושה הסברים עיקריים לירידה בתמותה. הראשון הוא דיווח רחב יותר בשנים האחרונות הכולל מקרים אשר הסתיימו ללא תמותה ואשר אבחנתם היתה קלינית. נראה כי מקרים דומים לא נכללו בסדרות מוקדמות יותר ולכן נצפו בהם אחוזי תמותה גבוהים. הסברים נוספים כוללים עלייה במודעות המובילה לטיפול מהיר ויעיל יותר בנשים וכן שיפור ברפואה ביחידות לטיפול נמרץ. נראה כי כל ההסברים הללו הם בעלי משמעות. תסחיף מי שפיר ניכר גם בתחלואה אימהית ועוברית מוגברת. התחלואה האימהית כוללת אשפוז ביחידה לטיפול נמרץ, מתן מסיבי של מוצרי דם, צורך בכריתת רחם או בלפרוטומיה חוזרת, פגיעה רב מערכתית המערבת איברים כמו הכליה והכבד, ונוק נירולוגי ארוך טווח. גם בשיעור התחלואה האימהית נצפה שיפור במהלך השנים: בסדרה של קלרק⁵ מ-1995 נצפה נזק נירולוגי ב-85 אחוז מהנשים ששרדו בחיים, ואילו בסדרה של טופנל⁷ מ-2005 רק שתיים מתוך 31 נותרו עם פגיעה נירולוגית. הפגיעה בעובר כוללת אנצפלופטיה ניאונטלית, שיתוק מוחין או תמותה.

גורמי סיכון לתסחיף מי שפיר

גורמי הסיכון אשר יוחסו באופן קלאסי לתסחיף מי שפיר היו גיל מבוגר של האישה, ולדנות והתכווצויות רחמיות חזקות. בסדרה של קרמר⁸ וחבריו נבדקו באופן יסודי גורמי הסיכון ונמצא כי הגורמים המשמעותיים ביותר היו (בסדר יורד): ניתוח קיסרי, קרע של צוואר הרחם, קרע של הרחם, שלית פתח או שליה נעוצה, השראת לידה, גיל אם מעל 35 ומצוקת עובר.

מרבית אירועי תסחיף מי שפיר (כ-80 אחוז מהם) מתרחשים במהלך הלידה או בניתוח הקיסרי. כ-11 אחוז מהמקרים קורים מיד לאחר הלידה, בממוצע הם מתרחשים כשמונה דקות לאחר הלידה. אירועים אחרים בהם דווח על התסמונת היו במהלך גרידת חלל הרחם, בתקופת משכב הלידה המאוחרת, בזמן דיקור מי שפיר, לאחר טראומה בטנית ואף בנשים אשר לא היו בתהליך לידה.

ממצאים קליניים

ההופעה הקלאסית של תסמונת תסחיף מי שפיר היא קטסטרופלית ובה האישה שוקעת באופן פתאומי בהלם קרדיוגני ובאובדן הכרה, ובתוך דקות מופיע דמם מסיבי ומוות. בסדרות הראשונות תוארו מרבית החולים כסובלים

מתמונה זו.

היום מאופיינת התסמונת בשינוי פתאומי במצבה של האם או של העובר. מרכיביה של התסמונת הם שלושה: אי ספיקת לב שמאל, אי ספיקה נשימתית וקרישה תוך כלית ממושטת (DIC). פגיעה בכל אחת מהמערכות הללו יכולה להתבטא בספקטרום של חומרה מפגיעה קלה וחולפת לפגיעה קשה המובילה למוות. אי ספיקת הלב השמאלי יכולה להתאפיין בשקיעה בהלם חד, בשינוי במצב הכרה, בירידת לחץ דם, בחולשה קיצונית, באריטמיה, או בסימני מצוקה עוברית.

סימני מצוקה עוברית במוניטור תוארו כתסמינים ראשונים ב-35-50 אחוז מהנשים אשר לקו בתסמונת. אי ספיקה נשימתית יכולה להוביל להיפוקסיה ולהתבטא באי שקט, בקוצר נשימה, בכחלון או בהתכווצויות מסוג גרנד מל. מכאן עולה כי סימני הפגיעה במערכות אלו יכולים להיות לא ספציפיים והם אינם מכונים בקלות לאבחנה. ה-DIC יתבטא בדרך כלל כדמם נרתיקי מסיבי. מרווח הזמן בין הופעת הפגיעה בתפקוד לב שמאל או מערכת הנשימה, לבין התפתחות ה-DIC תוארה כבין 30 דקות לארבע שעות. בסדרה של מורגן⁴ וחבריו דווח כי 50 אחוז מהנשים סבלו ממצוקה נשימתית, 27 אחוז מירידה בלחץ הדם, 12 אחוז מ-DIC ועשרה אחוזים מהתכווצויות. ההופעה הקלינית תלויה באם הלידה כבר התרחשה. לפני הלידה ביטויי התסמונת הם נשימתיים, התכווצויות, ירידת לחץ דם, או מצוקת עובר. לעומת זאת, לאחר הלידה הביטוי העיקרי של התסמונת הוא דמם נרתיקי. באופן טיפוסי התסמונת פוגעת בכל שלוש המערכות: תפקוד לב שמאל, מערכת הנשימה ומערכת הקרישה. עם זאת תיתכן תמונה חלקית בה רק שתי מערכות ייפגעו.

פתופיזיולוגיה

התפישה המכאניסטית הראשונית של התסמונת היתה כי חלקיקי מי שפיר מגיעים למחזור הדם הריאתי, חוסמים את כלי הדם ומובילים לתוצאה הקלינית. היום מובן כי הסבר זה אינו מספק. הסיבות העיקריות לחוסר קבלת תיאורית החסימה הן: התמונה הקלינית המסובכת והמגוונת ממנה סובלות החולות, העדר תמיכה מצד אמצעי ההדמיה כמו צילום החזה, והפגיעה הלא מוסברת במערכת קרישת הדם.

מקובל לנתח את הפתופיזיולוגיה בשני מישורים: האחד קשור במצב ההמורדנמי של האישה, והשני קשור בשינויים דלקתיים-אימונולוגיים המלווים את התסמונת. החולות מציגות תמונה המזכירה

דלקת סיסטמית המובילה לנזק אלואולרי וקפילרי. מרכיבי התסמונת המזכירים ספסיס ותהליכי דלקת הם: ירידה חדה בתפקוד לב שמאל, DIC ופגיעה רב מערכתית.

ההערכה ההמורדינמית הקלאסית היתה כי הפגיעה הראשונית היא בלב ימין עקב חסימת כלי הדם הריאתיים אשר מובילה ליתר לחץ דם ריאתי. מאוחר יותר התברר כי הפגיעה העיקרית היא בתפקוד הלב השמאלי. אי ספיקת לב שמאל יכולה להיות מלווה בתסחיפים ריאתיים טרומבוטיים, בעלייה קלה עד בינונית בלחץ הדם הריאתי ובחוסר שינוי בתנגודת הריאתית. מחקרים מהזמן האחרון, שבהם נעשה שימוש באקו-לב, העלו כי בשלבים הראשונים נצפת עלייה חדה וקיצונית בתנגודת הריאתית ולעיתים אף ניתן לתעד גושים טרומבוטיים במוצא לב ימין. התסמונת מתאפיינת, אם כן, בשלב הראשון בכיווץ כלי הדם הריאתיים. כיווץ זה יכול לנבוע מרגישות יתר או מחסימה מכאנית. בשלב השני נצפת ירידה בתפקוד הלב השמאלי. זו יכולה לנבוע מהשפעה טוקסית ישירה של מי השפיר על המיוקארד.

הגורמים המובילים את התהליך מתחלקים לגורמים ראשוניים (Initiators) ולגורמים מתווכים הממשיכים את הנזק (Mediators). כמועמדים לגורמים הראשונים הועלו כל מרכיבי מי השפיר. אלה כוללים: תאי עור, טרופובלסטים, חלקיקי שיער או ורניקס, פרוסטגלנדינים או מטבוליטים של חומצה ארכידונית. מבין הגורמים המתווכים את הנזק, נראה כי למערכת המשלים (Complement) תפקיד חשוב. כמתווכים אחרים הוזכרו הברדיקינינים, Tissue Factor, מטבוליטים של ח' ארכידונית וציטוקינים אחרים.

אבחנה

האבחנה של תסחיף מי שפיר היא אבחנה קלינית הקשורה גם בשלילת אבחנות אחרות. אין תבחין עזר דיאגנוסטי לסנידרום. האבחנה הקלינית קשורה בראש וראשונה באבחון שינוי פתאומי במצב האם או העובר. השינוי החד מתבטא באחד הסימנים הבאים: ירידת לחץ דם או דום לב, מצוקה נשימתית, שינוי במצב הכרה, הפרעת קרישה או מצוקת

עובר. אצל חלק מהנשים השינויים הקשורים לאי ספיקה נשימתית יהיו עדינים עד בלתי מורגשים. הסנידרום מתרחש במהלך הלידה או ב-30 הדקות הראשונות לאחריה. האבחנה קשורה גם בשלילת מצבים אחרים. אלה הם בעיקר מצבים חדים הכוללים: תסחיף ריאתי, התקף לב, קרע של הרחם, אלח דם או שוק אנפילקטי הקשור בתגובה אלרגית קיצונית. כאשר ההסתמנות העיקרית היא דמם מסיבי, יש לשלול מצבים אחרים הקשורים בדמם משמעותי ו-DIC.

בדיקות עזר יכולות לקדם את האבחנה בעיקר על ידי שלילת מצבים אחרים. בדיקות הדם מעלות בדרך כלל את התוצאות הבאות בנשים עם תסחיף מי שפיר: בספירת הדם ניתן לראות עלייה קלה במספר הכדוריות הלבנות, טרומבוציטופניה תיראה רק באופן נדיר. בבדיקות הקרישה ניתן יהיה לראות סימנים של DIC. בבדיקות הגזים בדם ייראו סימני היפוקסיה. יש לבדוק רמות סידן ומגנזיום לשלילת הפרעות בהן, וכן רמות טרופונין לשלילת איסכמיה לבבית. בבדיקות הדמיה בצילום החזה ייתכנו תסנינים אלואולריים דיפוזיים, סיטי ספירלי או מיפוי ריאות, שיכולים לתרום לאבחנה. בא.ק.ג ניתן לצפות בסימני מתח על חדר ימני או בסימני איסכמיה, ובבדיקת אקו-לב ניתן לעתים לאבחן טרומבים או סימני אי ספיקת לב שמאלי.

טיפול

מרכיבי הטיפול בתסחיף מי שפיר הם: צוות מולטידיסציפלינרי, יילוד מהיר וטיפול סימפטומטי שמרכיביו הם שמירה על חמצון נאות, תמיכה במחזור הדם ותיוקן הפרעות הקרישה.

הצוות המטפל באישה כולל רופא נשים, מרדים, המטולוג ובמקרה הצורך אנשי צוות נוספים.

בעת אבחון תסחיף מי שפיר, חלק מהנשים יהיו לאחר לידה וחלקן לפני הלידה. הטיפול הראשוני בנשים אשר עדיין לא ילדו הוא יילוד מיידי של האישה. בהקשר זה יש לזכור את אפשרות ביצוע ניתוח קיסרי פרי-מורטלי. ניתוח זה מתבצע כאשר נצפה Arrest אימהי למשך כארבע דקות ומעלה אשר לא מגיב

לטיפול.

הטיפול התמיכתי הוא בהתאם לפגיעה בכל מערכת: תמיכה במערכת הנשימה כוללת מתן חמצן או הנשמה. תמיכה במערכת הקרדיוסקולרית כוללת איזון לחץ הדם על ידי מתן נוזלים ואופטימיזציה של ה-Preload על הלב. במקרים מסוימים יש לשקול מתן דופאמין. איזון מערכת הקרישה הוא מרכיב מרכזי בטיפול. איזון זה כולל מתן מוצרי דם לסוגיהם: פלזמה קפואה טרייה, קריופרציפיטט, כדוריות דם אדומות וטסיות. עצירת הדמם הרחמי כוללת גם אמצעים נוספים מלבד תיוקן מערכת הקרישה. אלה כוללים בראש וראשונה מתן מכווצי רחם לסוגיהם. טיפולים נוספים הם: החדרת בלון תוך רחמי, קשירת הרחם בתפרי B=Lynch, קשירת עורקי הרחם או העורקים האופגסטריים, אמבוליזציה של עורקי הרחם או כריתת הרחם. שימוש באמצעים אלה הוא על פי החלטת הצוות המטפל והוא שונה בהתאם לניסיון שנצבר בכל בית חולים והאמצעים העומדים לרשות הצוות. בשנים האחרונות הופיעו דיווחים על שימוש בפקטור VII לטיפול בדמם אימהי בלתי נשלט. יש לזכור כי הניסיון בטיפול זה אינו רב ולפני שימוש בפקטור זה יש להחזיר החסר במוצרי דם.

לסיכום, תסחיף מי שפיר מהווה איום חמור על חיי האם והעובר. יש חשיבות להכרת התסמינים השונים של מצב זה כדי לאבחן אותו במהירות האפשרית. עלינו לשמור על דרגת ערנות גבוהה למחלה זו. אבחון מהיר של תסחיף מי שפיר הוא משמעותי וככל שהוא נעשה מהר יותר, כך הפגיעה בנשים או ביילודים היא פחות חמורה. במהלך ניהול המקרה יש לזכור ולערוך צוות מולטידיסציפלינרי, לייצב את האישה ולתקן במהירות את ההפרעות המתגלות במערכת הנשימה, המערכת הקרדיוסקולרית ומערכת הקרישה. כמו כן, עלינו למנוע דמם רחמי בכל האמצעים העומדים לרשותנו. ניהול מיטבי של המקרים יוכל באלה מהם שאינם קטסטרופליים להפחית את הסיכויים האימהיים והעובריים.

פרופ' אייל ענתבי, מנהל חטיבת נשים ויולדות, מרכז רפואי ברזילי

1. Meyer JR. Embolia pulmonar amnio-caseosa. Braz J Med Biol Res 1926; 1:301-3.
2. Steiner PL, Lushbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. JAMA 1986; 255; 2187-203.
3. Morgan M. Amniotic fluid embolism. Anesthesia 1979; 34:20-32.
4. Clark SL, Hankin G.D.V, Duddy DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the ational registry. Am J Obstet Gynecol 1995; 175; 1158-1169.
5. Gilbert WM, Danielsen B. Amniotic fluid embolism: decreased mortality in a

- population-Based study. Obstet Gynecol 1999; 93; 973-7.
6. Tuffnell DJ, United kingdom amniotic fluid embolism register. Br J Obstet Gynecol 2005; 112; 1625-29.
7. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS. Amniotic - fluid embolism & medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. The Lancet 2006; 368: 1444-1448.
8. Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J, Horenstein J, Phelan JP. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. Am J Obstet Gynecol 1986; 154; 104-6.

רשימת מקורות

מומים עובריים במערכת העצבים המרכזית

על האבחון הטרום לידתי המערב כיום אפשרויות בדיקה שונות ובהן שיטות הדמיה פולשניות ושאין פולשניות

ד"ר צחי בן ארויה, פרופ' טלי שגיא-לרמן, ד"ר ליאת בן סירה, ד"ר דורית לב, ד"ר גוסטבו מלינגר

מומים מביים מולדים מוגדרים כפגם פיזי הנמצא בעת לידת היילוד, ללא קשר אם סיבת הפגם היא על רקע גנטי או אידוע טרום לידתי אחר שאינו גנטי. במצבים של מום מבני, היווצרות האבר יכולה להיעצר, להתעכב או להשתנות במהלך ההתפתחות העוברית והנוק הנגרם עקב כך הוא לרוב קבוע. המומים המבניים יכולים לפגוע בכל אחת ממערכות הגוף, לרבות המוח, הריאות, הלב, העצמות, המעי וכדומה. מומים אלה יכולים לנבוע מסיבות רבות ובהן מורשיות (גנטיות), חשיפת העובר לחומרים רעילים (כמו אלכוהול או תרופות), חשיפה למזהמים שונים ובמצבים אחרים, ללא סיבה נראית לעין. מקובל כיום להניח ששכיחות המומים המבניים המשמעותיים היא שניים-שלושה אחוזים מכלל ההריונות. מומים מבניים כאלה הם גורם תמותה ותחלואה מרכזי במיילדות המודרנית ומכאן חשיבות גילויים המוקדם.

שכיחות המומים המולדים של מערכת העצבים המרכזית, CNS, משתנה במספר מחקרים אפידמיולוגיים, בעיקר כתלות ברמת הדיקן של האבחנה הניתנת ובמשך ואיכות המעקב שברצו לאחר הלידה. למוצא אתני ולגורמים גיאוגרפיים יש השפעה רבה על שכיחות המומים מסוג זה. מחקרים ארוכי טווח מראים כי בעולם המערבי הארעות מומי ה-CNS נעה סביב 1:100 לידות. שכיחות גבוהה של מומים אלה נצפית בהפלות טבעיות, נתון שמלמד על תמותה תוך רחמית גבוהה.

התפתחות המוח העוברי מתחילה זמן קצר לאחר ההשתרשות וממשיכה לאורך כל תהליך ההתפתחות של העובר. תכנית גנטית מורכבת היא המפקחת על יצירתם, גדילתם, התפתחותם ועידתם של בליוני תאי עצב עד ליצירת אזורי המוח השונים אשר משתתפים בפעילות. הפרעה לתכנית גנטית זו, במיוחד בשלבי ההתארגנות וההתפתחות הראשונים, עשויה לגרום לפגמים מבניים במוח. בנוסף, על מנת לאפשר התפתחות מוחית תקינה, צריכות להתפתח בצורה תקינה מערכות נוספות כמו הגולגולת ועמוד השדרה. מומים מולדים במערכת העצבים המרכזית יכולים להיגרם מהפרעות גנטיות מורשיות, מוטציות

חדשות בגנים העוברים, או מהשפעה ישירה של גורמים אימהיים כגון זיהום, טרואמה או מהשפעת חומרים כימיים על העובר.

מערכת העצבים מתפתחת מהאקטודרם העוברי. ה-notochord משרה על האקטודרם הצמוד להתעבות ליצור את ה-neural plate. ביום 20 להפריה נוצרים קפלים - neural folds, אשר בהמשך שוליהם נפגשים ליצירת מבנה גלילי שהוא ה-neural tube. קצוות המבנה נסגרים בימים 26 (הקדמי) ו-29 (האחורי) להפריה. בקצה הקדמי נוצרים שלושה חללים מורחבים, אשר מהווים את ה-*primary brain vesicles*. אלה יהפכו בעתיד לחורי המוח ול-aqueduct. דפנות המבנים מכילות את שלוש שכבות התאים הראשוניות של המוח. עם ההתפתחות הופך החלל הקדמי ל-prosencephalon, האמצעי ל-mesencephalon והאחורי ל-rhombencephalon. ה-prosencephalon גדל לטורלית והופך ל-*telencephalon* שבהמשך יתפתח לשתי ההמיספרות של המוח הגדול. חלקו הקאודלי של ה-prosencephalon מתפתח ל-diencephalon אשר ממנו יתפתחו התלמוס, היפותלמוס, עצבי הראייה והרטינה. ה-rhombencephalon מצטרף בחלקו ל-mesencephalon שייצור את ה-pons והמוחון, וחלקו האחורי יצר את המדולה.

שלושה חדרים לאחר ההפריה, ההמיספרות מכילות את המערכת הלימבית, גרעיני הבסיס וקליפת המוח.

היווצרות קליפת המוח מערכת שלושה תהליכים חופפים בחלקם: התרבות של תאים והבשלתם ב-*germinal matrix*, נידה שלהם לאזורים מרוחקים יותר בקליפת המוח וסידורם במבנה השכבתי האופייני של קליפת המוח. התרבות התאים מתרחשת בין שבועות 10 ל-18 להריון, כאשר בשבועות 20-25 מספר התאים מגיע למספרם במבוגר. התאים נודדים מהאזור הפרי-ונטריקולרי לכיוון קליפת המוח, שם נוצרות שש שכבות התאים של הקורטקס הבוגר. נידת הנדונים היא ככל הנראה לאורך סיבי תאי *glia*, כאשר הסידור השכבתי הוא כלפי חוץ - כל שכבה נוצרת חיצונית לשכבה שקדמה לה. המיקום הסופי של כל נידון נקבע ככל הנראה מקשרים מבניים

וכימיים בין התאים. בשלב הבא מתחילה התמיינות של התאים עם הופעת שלוחות, תכונות ממברנליות ספציפיות והתאמה לסוג מסוים של מעבר סיגל מרא לתא. במקביל מסתעפת רשת הסינפסות. היווצרות קפלי קליפת המוח מופיעה ברובה לאחר סיום נידת התאים. היא מתרחשת כאשר התאים על פני שטח המוח מתרכים, ללא התרבות תואמת של השכבות שמתחתיהם.

מומים של חדרי המוח וניקוח נחל ה-CSF

המוח מתחיל את התפתחותו האמבריאלית כחלק הצפאלי של ה-Neural Tube וממשיך לגדול במהרה ולהתמייין. ההתרחבות הראשונית מתרחשת באמצע השבוע הרביעי, כאשר ניתן להבחין בשלושה אזורים מלאי נוזל. אזורים אלה נקראים חדרים ראשוניים, ה-Primary Vesicle והם מכילים את ה-forebrain vesicle (prosencephalon), ה-midbrain vesicle (mesencephalon) ו-hindbrain vesicle (rhombencephalon).

היווצרות הפלקסורות המוחיות סביב השבוע החמישי גורמת לתת חלוקה של החדרים הראשוניים, כך שכעת מכל המוח חמישה חדרים משניים. ה-forebrain vesicle (prosencephalon) מתחלק ל-Ant. Telencephalon ול-Post. diencephalon ואילו ה-hindbrain vesicle (rhombencephalon) מתחלק ל-Ant. Metencephalon ול-post. myelencephalon. ה-midbrain vesicle נשאר ללא שינוי.

החללים שבחדרים המשניים מתפתחים להיות החדרים המוחיים. החדרים המוחיים הם המשכיים האחד למשנהו ולתעלה המרכזית של עמוד השדרה. החדרים הראשון והשני (החדרים הצדיים) מתפתחים במוח הקדמי, חדר שלישי צר מתפתח במוח הקדמי והמרכזי והחדר הרביעי מתפתח בחלל במוח האחורי.

החלקים העליונים של ה-diencephalon וה-myelencephalon אינם מתפתחים היטב, כך ששכבה דקה של תאים אפנדימלים נשארת במגע עם התאים המינינגיאליים. כלי דם פולשים לאזור

זה ויוצרים על גג החדרים השלישי והרביעי רשת הנקראת כוראיד פלקסוס. פלקסוסים דומים מתפתחים בקיר המדיאלי של החדרים הצדדיים. פלקסוסים אלה מפרישים נוזל צרבוספינלי - CSF, אשר ממלא את החללים במוח ובעמוד השדרה. הרחבת חדרי המוח נקראת Ventriculomegaly. שכירות הגדלה קונגניטלית של חדרי המוח נעה בין 0.3 ל-1.5 ל-1,000 לידות. הדרך המקובלת כיום למדידת גודל החדרים היא מדידת רוחב החדר ברמת ה-GLOMUS של הכוראיד פלקסוס. בתחילה נסקרו מוחות העוברים במטרה למצוא חסימה בויזמת הנוזל הצרבוספינלי שעשויה להוביל להידרופלוס. עם הזמן התברר כי גם הרחבת החדרים קלה עשויה לרמוז על התפתחות לא תקינה של המוח. מספר מחקרים מצאו ערכים דומים של רוחב החדר בטרומסטור השני ודיווחו על רוחב ממוצע של 6-7 מ"מ עם סטיית תקן של 1-3 מ"מ, ומכאן שהגדלה (לפי 2-3 סטיות תקן מהממוצע) היא רחב חדר של פחות מ-10 מ"מ. המדידות נשארו קבועות בין שבעות 14-40. סרם, מספר עבודות אחרות הראו כי סטיית התקן גדלה עם שבע הדיקות ובעיקר לקראת מועד הלידה המשותר. אלגנץ וחבריו חקרו 503 עוברים ומצאו ערכי נרמה של עד 10.2 מ"מ במועד. מחקר אחר בחן 838 עוברים בין שבעות 14-40 ומצא שערכי נרמה של מעל 10 מ"מ היו שכיחים מעבר לשבע 34. המונח mild ventriculomegaly מצביע לרוב על רוחב חדרי בין 10 ל-15 מ"מ. ממצא כזה קשור לעיתים עם אנטומיות הטרוגניות של מערכת העצבים המרכזית ומחוצה לה. רבות מהאנטומיות הללו קטנות ולרוב אינן מתגלות כלל בסקירות השגרתיות. כממצא בודד, לרוב אין משמעות לממצא של הגדלה מועטה של חדרי המוח. סרם, מספר מחקרים מצביעים על האפשרות שממצא כזה הוא סמן ראשון לנוק מוחי עקב התפתחות לא תקינה או הרס מבני. בסקירה של 234 עוברים נמצאו תוצאות מילדותיות לא תקינות ב-23 אחוז מהמקרים. mild ventriculomegaly עשויה להיות חד צידית, ובמצב כזה נחשבת לרוב כחסרת משמעות, למרות שיש דיווחים מועטים על הפרעות כרומוזומליות גם בעוברים אלה. הרחבה משמעותית של החדרים הצדדיים נקראת גם הידרופלוס ומוגדרת כרחבה של החדרים מעל 15 מ"מ בטרומסטור שני או שלישי. הרחבה משמעותית של חדרי המוח יכולה להיות מבדדת (עקב היצרות של האקוודוקט או communicating hydrocephalus) או כחלק ממומים מוחיים נוספים (הפרעות בקו האמצע או מומים פתוחים של מערכת העצבים המרכזית). התוצאות המיילדותיות של מצב זה אינן ברורות דיין עקב השוני באטיולוגיות. עבודה אחת בדקה את התוצאות בהידרופלוס מבדד לאחר טיפול ומצאה שיעורי הישרדות של 70 אחוז, ומהם 59 אחוז עם התפתחות תקינה. במצבים של פגיעה מעורבת הפרוגנוזה פחות טובה. להרחבה משמעותית

של החדרים משמעותית גנטיות ובמיוחד לתורשה X-linked. רמה מסוימת של אסימטריה בין חדרי המוח הצדדיים שכיחה במוח העובר. לעוברים ממין זכר חדרים רחבים במעט מהחדרים של עובריות נקבות, אם כי מקובל להשתמש כיום באותם מודים לשני המינים. אסימטריה קלה ללא הרחבה היא לרוב חסרת השפעות קליניות.

מומי קו האמצע

מומי קו האמצע נגרמים מכושל בתהליכי התפתחות המוח הקדמי שמתחילים סביב השבע החמישי ומוכיחים להפרדת אותה המוח וליצירת איברי קו האמצע. שלבי התפתחות אלה קורים במקביל להיווצרות הפנים. מומי קו האמצע מכילים קבוצה של מומים מוחיים בעלי ספקטרום רחב של חומרה וכוללים לרוב גם מומים בטלולוגיה ובפנים. Holoprosencephaly הוא מום מולד הנצטר בשבעות הראשונות להתפתחות העובר. המום נגרם מהפרעה ביצירת חלק המוח הקדמי, דבר המאופיין בכשל של החלוקה לאותה. יש שלושה תת סוגים למום זה: 1. Alobar - המצב החמור יותר שבו אין כלל חלוקת של המוח לאותה ואז ניתן לראות חדר פרימיטיבי יחיד, תלמוס מאוחד והעדר חדר שלישי, אותה ריח ומסלולים אופטיים. 2. Semilobar - מצב ביניים שבו המוח מחולק חלקית ובו יש מומים בינוניים בחומרותם. לעיתים יש חלוקה לשתי אותה בחלק המוח האחורי אך לא בקדמי. 3. Lobar - המצב הקל יותר של המום, שבו יש חלוקה של מרבית המוח לאותה אולם ניתן לראות מספר מבנים מאוחדים. מומים אלה קשורים לרוב עם מיקרוצפליה ולעיתים נדירות בלבד עם מאקרוצפליה, זאת עקב חסימה הידרופלוס. מומי הפנים הנפוצים הם היפוטלוריס חמור ועד ציקלופיה, שפה או חיק שסועים והעדר אף.

הסיבות לתופעה זו מרובות ואין מידע ברור על שכיחותה. אנטומיה זו נמצאה ב-1 ל-250 הריזות שהסתיימו בהפלה, ממצא שמעיד על אחוז תמותה תוך רחמית גבוה יחסית.

האנטומיה לרוב היא מבדדת וספורדית. במצבים אחרים ניתן היה להדגים הפרעות כרומוזומליות שונות (בעיקר טריזומיה 13 ופוליפלואידיות) וכן מומים אנטומיים מולדים נוספים כמו אנאנצפלוס, מלפורמציה ע"ש דנדי-ווקר, אנצפלוצלה ותסמונת ע"ש די-ג'ורג' ומקל. במשפחות אחרות ניתן היה להדגים תורשה אוטוזומלית דומיננטית להפרעה זו. באופן כללי אבחון תוך רחמי של אנטומיה זו מנבא פגיעה קשה בהתפתחות העובר.

אגנוס של קורפוס קאלוחם - ACC - היא אנטומיה עם שכירות ומשמעות שאינם ברורים. מקובל לצטט 0.3-0.7 אחוזים של מקרים באוכלוסייה הכללית וכשניים עד שלושה אחוזים מקרים שבהם יש הפרעה התפתחותית. הגורמים לתופעה הם הטרוגניים מאוד.

ככל הנראה יש השפעה גנטית עם דיווחים על תורשה אוטוזומלית דומיננטית, רצסיבית ותלוית X. התפתחות הקורפוס קאלוחם מתרחשת בשלב מאוחר יחסית של התפתחות המוח, קרוב לוודאי בשבעות 12-18 להריון. הקורפוס קאלוחם נמצא בקרבה אנטומית ואמבריולוגית לספטום פלוצידום, אשר אף הוא לרוב חסר ב-ACC. ACC עשוי להיות שלם או חלקי. גילוי המום הוא קשה ביותר לפני שבע 18 להריון.

הפרוגנוזה של ACC אינה ברורה דיה. מחברים רבים נאמנים ש-ACC בלבד הוא בעל השפעה מינימלית על ההתפתחות הנורולוגית. במעקב ממושך אחרי 30 ילדים שעברו אבחון פרה-נטלי של ACC ללא כל ממצא פתולוגי אחר בבדיקה, נמצאו 26 (87 אחוז) עם התפתחות נורולוגית תקינה או גבולית.

המלפורמציה ע"ש דנדי-ווקר (Dandy-Walker malformation) מורכבת משילוב של הרחבת חדרים, הרחבה של ציסטרנה מגנה ופגיעה בדרמס. לאורך השנים הופיעו מספר תיאורים נוספים של מומים של הפוסה האחורית אשר דומים לתסמונת דנדי-ווקר המקורית. רוב התיאורים הללו סללים: הרחבה של החדר הרביעי, דיסגנוס של הדרמס הצרבלרי ומיקום גבוה של הטנטוריום.

השכיחות של דנדי ווקר היא כ-1:30,000 לידות והוא מהווה ארבעה אחוזים עד 12 אחוז מהמקרים של הידרופלוס. לפקטורים גנטיים משמעות רבה במלפורמציה זו יש דיווחים על התסמונת כחלק מהפרעות הנצפות כשיש אבריות כרומוזומליות. במצבים נדירים יותר המחלה מורשת בתורשה אוטוזומלית רצסיבית. המלפורמציה קשורה לעיתים קרובות עם מומים מוחיים אחרים כמו ACC, הולפורונצפלי ואצפלוצלה. מומים נוספים הקשורים הם כליות פוליציסטיות, מומי לב ומומי פנים.

הפרעות בכחליפוציה

הקשר שבין הפחתה בחיפף הראש וירידה במספר התאים ומסת המוח בתינוקות עם מיקרוצפליה מוכר ומתועד היטב. הגדרת גבולות הנרמה, לעומת זאת, אינה חד משמעית, כאשר יש המתייחסים להפרש של שתי סטיות תקן ויש המתייחסים לשלוש סטיות תקן מהממוצע.

אין להתייחס למיקרוצפלי כעושה בפני עצמו אלא יותר כסימן לבעיה קלינית עם מספר אטיולוגיות רב. החלוקה של מיקרוצפליה לגורמים הוצעה על ידי ביק וחבריו עוד בשנת 1953 והיא סללת גורמים גנטיים, סביבתיים וסיבות לא ידועות.

מיקרוצפליה מאופיינת בהיעדר פרופורציות בולט בין הגולגולת והפנים, המצב שטוח המוח קטן. לרוב ניתן לראות גם מאקרוגיריה, מיקרוגיריה או א-גיריה. הפרוגנוזה הסופית של מיקרוצפליה אינה ברורה וקשורה לאטיולוגיה ולהפרעה במבנים אחרים במוח. Megalencephaly, הגדלה חריגה של המוח, נמצאת לרוב באנשים עם רמת מושלם גבוהה אך לעיתים

קשורה גם לפיגור שכלי והתפתחות ניירולוגית פגומה. מגאלאנצפלי יכול להופיע עם תסמונות גנטיות מסוימות כגון בקרש-וידמן, אכטודופלזיה, נירופיברומטוס וטורס-סקלרוזיס. מגאלאנצפלי חד צדי הוא מום נדיר על רקע לא ברור שבו יש גדילה מוגברת של אונה אחת או המיספרה אחת אשר מרווחות לעתים עם ענקות של חצי פלג גוף. כמו במקורצפאליה, גם הפרוגנזה של מגאלאנצפליה אינה קבוע ומשתנה בהתאם לחומרת הממצא והסיבה שהובילה להיווצרותו.

מומי קליפת המוח

קליפת המוח של האדם (קורטקס) בעיה מבחינה היסטולוגית משש שכבות של תאי עצב. שכבות אלו נוצרות במהלך ההתפתחות העוברית מתאי עצב שנודדים מאזור התרבות התאים - proliferative zone - ventricular zone - במרכז המוח, אל האזור שבו מתפתחת קליפת המוח, בהיקף. מעל 25 תסמונות שמקורן בהפרעה בנדידת התאים תוארו בני אדם. Lissencephaly הוא שם כללי למספר תסמונות מולדות המתבטאות בקליפת מוח חלקה, עיבוי הקורטקס וסימנים מיקרוסקופיים המעידים על כשל בנדידת התאים. קליפת המוח יכולה להיות חלקה לגמרי - agyria, או בעלת קפלים מועטים - pachygyria. התסמונות נבדלות הן במראה קליפת המוח, הן במבנה ההיסטולוגי שלה והן במידת הפגיעה במבני מוח נוספים כגון המוחון, ההיפוקמפוס וגזע המוח.

התסמונות הנקראות Classic lissencephaly (type 1 lissencephaly) נגרמת מהפרעה בנדידת התאים בשבועות 10-14 להריון. שטח פני המוח יכול להיות חלק לגמרי או להדגים עד עשרה קפלים על פני כל המוח. המוח לרוב קטן מהרגיל, החודרים מוגדלים ויש חסר של הקורפוס קאלוזום. מבנה המוח, החודרים ושכבת הקורטקס לא בשלים, ובדיקה מיקרוסקופית נראה לרוב מבנה בן ארבע שכבות כאשר בין השכבות יש לעתים שכבה נטולת תאים. החומר הלבן דק מהרגיל ולעתים מכיל "איים" של נירונים קורטיקלים - הטרוטופיה.

ליסאנצפליה יכולה להופיע כחלק מתסמונות או באופן מבודד, בתורשה אוטוזומלית דומיננטית, אוטוזומלית רצסיבית, או בתאחיזה לסרמוחוס X.

תסמונת מילר-דיקר (Miller-Dieker syndrome) אשר כללה ליסנצפלי, מומי פנים ולעתים מומים נוספים, נגרמת מחסר זעיר (microdeletion) בודע הקצרה של כרומוזום 17. הגן האחראי המצוי באותו אזור, 17p13.3, נקרא LIS1. הוא מכיל חזרות האופייניות לתת יחידה G של G פרטאין, המשתתף בהעברת סיגל בעיונים שנודתם נפגעת בתסמונות. התסמונות מתבטאות בפיגור קשה, באפילפסיה עם התקפים מסוגים שונים, בבעיות אכילה ובתמונה בגיל צעיר. אבחון טרום לידתי

של החסר בסרמוחוס אפשרי כיום בעזרת בדיקת FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). סיבת לא גנטית לתסמונות הן חשיפה תוך רחמית לזיהומים, כגון CMV, והפרעה בפרופוזיה שליוחית.

תסמונות נוספת שבאה לידי ביטוי כליסנצפלי קלאסית בזכרים קשורה לגן הנמצא על כרומוזום X. אצל הזכרים החולים הביטוי הקליני דומה לתסמונות מילר-דיקר. אצל הנשים הנשאיות הביטוי הקליני פחות חמור והוא מאופיין בפיגור, בהפרעות התנהגות ובאפילפסיה. הפגם האנטומי אצל הנשים נקרא double cortex או subcortical band heterotopia. הגן נמצא באזור Xq21-24 ונקרא doublecortin. הגן מקודד לחלבון מיקרוטובולי המצוי בתאי עצב נודדים. המבנה האופייני אצל נקבות נרמם ככל הנראה מאינטקטיביות אקראית של כרומוזום X בתאי העצב. תאים בהם הכרומוזום הנשא את הגן הפגם מתבטא ידיו בעלי פגם בנדידה. תאים בהם כרומוזום X בעל הגן הבריא בא לידי ביטוי יעברו את הנדידה התקינה לקליפת המוח. כך נוצרות למעשה שתי אוכלוסיות תאים אשר יוצרות מבנה בעל מראה של קורטקס כפול.

Lissencephaly type 2, נקרא גם Cobblestone lissencephaly. קליפת המוח מכילה אזורים פגועים בעלי אופי שונה זה מזה - העדר קפלים (agyria), מיעוט קפלים (pachygyria) וריבוי קפלים (polymicrogyria) - אשר גורמים למראה כללי דמוי אבני מרצפת, cobblestone. הפגיעה עשויה להתחיל כבר בשבוע שישי להריון ולהימשך עד שבוע 24. מאפיינים אנטומיים נוספים הם חודרים מורחבים, גזע מוח קטן ומוחון קטן עם ריבוי קפלים. מומים נלווים עשויים להיות חסר של הקורפוס קאלוזום, חסר ה-septum pellucidum, היפופליה של הורמיס ו-dandy-walker malformation. שכבות המוח אינן מאורגנות וקליפת המוח יכולה להיות דקה באזורים מסוימים ועבה באזורים אחרים. המיאליניזציה של החומר הלבן נפגעת והוא מכיל אזורים הטרוטופיים של נירונים.

המחלה יכולה להיות קשורה גם במומי עיניים היסטורופיה של שרירים, כדוגמת תסמונת ווקר-וורבורג (Walker-Warburg syndrome). התסמונות בעלת רקע גנטי ותורשה אוטוזומלית רצסיבית. מחלה דומה, Fukuyama congenital muscular dystrophy, שכיחה ביפן והגן הגורם לה מופה לאזור 9q31-33. מחלה אחרת בעלת מאפיינים דומים אובחנה בנילנדר, הגן האחראי מופה ל-1p32-34. ריבוי קפלי מוח, polymicrogyria, מאופיין בקפלים קטנים מרובים, ביניהם חריצים שטוחים. קליפת המוח מעובה וחדרי המוח לרוב מורחבים. למבנה ההיסטולוגי טווח רחב של פגיעות, לרוב המבנה השכבתי אינו קיים. הפגיעה מופיעה במספר רב של מחלות, לכן אטיולוגיה שונה. יש נטייה משפחתית, אולם גם הפגיעה הגנטית משתנה מהפרעה כרומוזומלית לפגיעה בגן בודד.

הביטוי הקליני של התסמונות השונות לרוב אינו ניכר במהלך ההריון. ייתכן עיכוב גדילה תוך רחמי. לעתים יש ריבוי מי שפיר. בלידה, לחלק מהתניקות סימנים דיסמורפים בפנים, במיוחד ללוקים בתסמונות מילר-דיקר או Walker-Warburg. רק למיעוט מהתניקות תהיה מיקרוצפליה כבר בלידה, אולם במהלך שנת החיים הראשונה לרובם תהיה מיקרוצפליה. בתסמונות Walker-Warburg ייתכן הידרוצפלוס מולד. בתקופת היילוד יתכנו קשיי האכלה והיפוטוניה. פרססים יכולים להופיע בתקופה זו, אולם הופעתם שכיחה יותר בשלב מאוחר יותר בשנת החיים הראשונה. הפרססים עשויים להיות ממספר סוגים. בהמשך המחלה מתאפיינת בפיגור שכלי, בהפרעה מוטורית עד כדי קוואדריפלגיה, בצורך בגסטרוסטום להאכלה ובדלקות ריאות חוזרות בשל אספירציה. האבחנה לאחר הלידה היא באמצעות MRI אשר מדגים את קליפת המוח החלקה והמעובה, ולדול החומר הלבן והרחבת החודרים.

הסיכון להופעת המחלה בילדים נוספים באותה משפחה משתנה. בליסאנצפליה מבודדת, הסיכון לחזרה הוא חמישה עד שבעה אחוזים. תסמונת מילר-דיקר הנגרמת עקב חסר זעיר (microdeletion) היא ספודית בדרך כלל. הסיכון למחלה בתסמונות המועברות באופן אוטוזומלי רצסיבי כמו Walker-Warburg, Fukuyama congenital muscular dystrophy ואחרים הוא 25 אחוז. בתסמונות המועברות בתאחיזה לסרמוחוס X, הסיכון למחלה בבנים הוא 50 אחוז. בכל מקרה של ליסאנצפליה בתינוק, החודרים צריכים לעבור הערכה וייעוץ גנטי.

לסיכום, מן האמור לעיל ניכר כי אבחון טרום לידתי במצבים אלה חשוב בשל הפרוגנזה הקשה של התסמונות והאפשרות של אבחון גנטי בהריון הנטווי ובחיריות הבאים. אבחון טרום לידתי יאפשר לשקול הפסקת הריון או לנהל את ההריון והלידה באופן פחות אגרסיבי תוך ידיעת הפרוגנזה הצפויה לילוד. לצערנו, אבחון טרום לידתי של מומים המאופיינים בשינויים במבנה המקרוסקופי של קליפת המוח קשה, במיוחד בצורות המבודדות ללא סיפור משפחתי קודם.

ד"ר צחי בן-אריה, רופא בכיר, מחלקת נשים וילדות, מרכז רפואי וולפסון, חולון. פרופ' טלי שגיא-לרמן, מנהלת היחידה לניירולוגיה ילדים, מרכז רפואי וולפסון, חולון. ד"ר ליאת בן סידה, מנהלת היחידה לרדיולוגיה ילדים, מרכז רפואי תל אביב, תל אביב. ד"ר דורית לב, מנהלת המכון הגנטי, מרכז רפואי וולפסון, חולון. ד"ר גוסטבו מילנר, מנהל היחידה לאולטרסאונד נשים, מרכז רפואי וולפסון. בית הספר לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

תוספי ברזל בהריון - האומנם מתן גורף ובמינון אחיד?



**על אף חשיבות
הנושא, הגישה למתן
תוספי ברזל במהלך
ההריון אינה מעוגנת
בהמלצות חד
משמעות מצידם של
הגופים המקצועיים
העוסקים בנושא.
ד"ר גיא גוטמן מציג
המלצות טיפול
ואת ההשפעות
השליליות הנגרמות
ממתן עודף ברזל**

ד"ר גיא גוטמן

ברזל מיטבי מחד, תוך הימנעות ממתן עודפי ברזל בעלי השפעה שלילית מאידך. מנקודת ראות פיזיולוגית, טיפול מונע בברזל ראוי שיבוסס על רמות פריטין.

תוספי הברזל צריכים להילקח לקראת השינה או בין הארוחות כדי לאפשר ספיגה מיטבית. מאמר זה עוסק בחשיבות מתן תוספי ברזל בהריון ומדגיש את קיומן של שתי גישות הטיפול.

פיזיולוגיה של משק הברזל בהריון

ברזל הוא יסוד חיוני להתפתחותו התקינה של העובר ברחם. היות שמקור הברזל העוברי הוא משק הברזל האימהי, הדרך הטבעית והפשטה ביותר לאפשר אספקת ברזל רציפה ותקינה לעובר היא מניעת חוסר ברזל במאגרים האימהיים. כמויות הברזל הגבוהות ביותר הנצרכות על ידי העובר משמשות לבניית המוגלובין עוברי, אך אין להקל ראש בחשיבות הברזל להתפתחות מערכות נוטפות¹. לאטומי הברזל תפקיד מרכזי בהתפתחות מערכת העצבים המרכזית בעובר, היות שאנזימים רבים הפעילים בתהליכים מטבוליים במוח מכילים אטומי ברזל^{2,3}. המוח הוא האיבר בעל קצב הגדילה המהיר ביותר בעובר,

ברזל הוא יסוד חיוני להתפתחותו התקינה של העובר ברחם. חוסר ברזל בהריון ואנמיה הם גורמי סיכון ללידה מוקדמת, ללידה במשקל נמוך ולפגיעה בפוטנציאל האינטלקט העוברי. היות שתצרוכת הברזל העוברית מקורה במשק הברזל האימהי, חשובה מניעת אנמיה מחוסר ברזל בקרב נשים הרות. בשל עלייה בנפח הדם האימהי במהלך ההריון ואפקט הדילול ובנוסף הדרישה המוגברת לברזל מצידו של העובר המתפתח, מקובל להמליץ על מתן תוספת ברזל במהלך ההריון, היות שלא ניתן בתזונה רגילה לפצות על החסך המתקבל. ואמנם, מתן תוספי ברזל במהלך ההריון מביא לעלייה בערכי המוגלובין ופריטין בקרב נשים הרות. ואולם, הוריות לטיפול, סוג הברזל ומינונו, אופן המתן והמעקב, אינם מעוגנים בהמלצות חד משמעיות מצידם של האיגודים המקצועיים בעולם המערבי העוסקים במיילדות.

ראוי לזכור כי לאטומי הברזל השפעה שלילית על ספיגת מתכות חיוניות אחרות, ובנוסף, יוני הברזל גורמים לעלייה ברמת הרדיקליים חמצניים במהלך ההריון, ועל כן מן הראוי לטפל במינוני ברזל נמוכים ככל האפשר, על מנת להשיג משק

ferritin >70 µg/l	אין צורך בתוספי ברזל
ferritin 30–70 µg/l	40 מ"מ/ניממה
ferritin <30 µg/l	80-100 מ"מ/ניממה

שינוע הברזל בגוף היולדת מתאפשר באמצעות חלבון נשא ברזל בסרום-טרנספרין. בשליה, מעבר יוני הברזל נעשה באמצעות תהליך אקטיבי המערב נשא ייחודי: DMT1⁵. יוני ברזל הקשורים לטרנספרין נקלטים על ידי קולטנים בשליה ומועברים אקטיבית לזרם הדם העוברי⁶⁻⁸. יעילותה הרבה של מערכת זו מאפשרת אספקת ברזל לעובר ברמות גבוהות, כמעט ללא תלות במצב מאגרי הברזל האימהיים. על כן, נדיר יחסית בעולם המערבי המפותח לאבחן חוסר ברזל עוברי או בקרב יילודים.

למרות יעילותה הרבה של מערכת שינוע הברזל בשליה, בקרב יילודים שאמהותיהן טופלו בתוספי ברזל במהלך ההריון נמצאו רמות גבוהות יותר של פריטין בסרום חבל הטבור, ועובדה המשקפת מאגרי ברזל גדולים יותר מאשר ביילודים שאמהותיהן טופלו באינז⁹⁻¹³. יתר על כן, יילודים אלה, שטופלו בברזל במהלך ההריון, נמצאו פחות בסיכון לפתח אנמיה מחוסר ברזל בינקות ובילדות המוקדמת^{10,14,15}, גורם משמעותי נוסף שנמצא כמשפיע על משק הברזל ביילוד הוא כמות הדם המועברת מהשליה דרך חבל הטבור טרם ניתוקו בסמוך ללידה¹⁶, ומכאן נובעת ההמלצה למקם את היילוד מתחת לגובה השליה מיד לאחר הלידה ולנתק את חבל הטבור רק משלא ניתן לזהות את הפעימות בחבל הטבור. כפעולה זו ניתן להעלות את רמת הברזל ביילוד בשיעור של 30-50 מ"ג ולהקטין את סיכוייו לפתח אנמיה מחוסר ברזל בינקות.

ובכל זאת, הגישה למתן תוספי ברזל במהלך ההריון אינה מעוגנת בהמלצות חד משמעיות מצידם של הגופים המקצועיים העוסקים בנושא. הגישה הגורפת, המקובלת בארה"ב ואף בצרפת, מבוססת על העיקרון שבו טיפול בתוספי ברזל במינורים שבין 30 מ"ג ל-60 מ"ג ינתן לכלל הנשים. על פי ה-FDA: "צורכי הברזל של אישה הרה אינם יכולים להתבסס על תזונה בלבד במהלך שני השלישים האחרונים בהריון, למרות זמינותו הביולוגית הגבוהה, אלא אם כן מאגרים של כ-500 מ"ג קיימים עוד טרם ההריון. על כן, תוספי ברזל מומלצים לכלל הנשים ההרות, כל שכן אם נצפית ירידה ברמות ההמוגלובין"²³. הגישה השנייה, המקובלת באנגליה ובאוסטרליה, גורסת כי הטיפול צריך להתבסס על בדיקת סכר לרמות הברזל ולטפל רק בנשים הנמצאות בסכרון לאנמיה מחוסר ברזל. על פי פרסומי משרד הבריאות האנגלי: "באופן אידיאלי, הצריכה המוגברת לברזל בהריון מפוצה על ידי הפסקת המחזור החודשי, הגברת ספיגת הברזל במעי ושינוע ברזל בתפוקות גבוהות ממאגרי האם לעובר. ואולם, מצב שבו מאגרי הברזל מדוללים מלכתחילה דורש טיפול בתוספי ברזל"²⁴.

נשים MEDICINE 21

להתפתחות מערכת העצבים המרכזית בעובר^{2,3}, ראוי להתחיל את הטיפול המונע לקבוצת הנשים שבחסך ברזל כבר בשלבים מוקדמים ביותר של ההריון ואף טרם.

בנוגע לסוגיית הטיפול בברזל בתקופת משכב הלידה ובזמן הנקה, לא בוצע עד היום מחקר מבוקר אינבו שהדגים תועלת קלינית לטיפול זה, אך ההגיון הפיזיולוגי הבסיסי תומך בטיפול כזה, כל שכן אם תהליך הלידה לווה ברימון רב מן הרגיל.

ד"ר גיא גושמן, מומחה במיילדות, פריון וגניקולוגיה, בית החולים לילדות ע"ש ליס, המרכז הרפואי תל אביב, המסונף לפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

המאפשר את אחסון הברזל ומצבור של תאים שמבצעים תפקוד מסוים. התאים יכולים להיות מאותו סוג (לדוגמה, ברקמה עצבית) או מסוגים שונים.

רמת הפריטין בסרום משקפת את גודלו של מאגר הברזל בגוף. שימוש ברמות פריטין כמדד לקביעת הטיפול בברזל מאפשר להוות את קבוצת הנשים שבסיכון לפתח חוסר ברזל, ומאידך מאפשר להימנע מטיפול מיותר וייתכן שאף מזיק בנשים שאינן נזקקות לטיפול. רצוי לבדוק את רמות הפריטין בסמוך לכניסה להריון או במהלך השליש הראשון.

על פי רוב ההמלצות הרשמיות, הטיפול בתוספי ברזל בהריון צריך להתחיל לכל המאוחר בשבוע 20. בנקודת זמן זו, יכולת ספיגת הברזל במעי מגיעה לשיאה⁴¹. אך היות שהברזל חיוני ביותר

הטיפול המונע בברזל צריך להיות אישי ולא גורף, במינון הנמוך ביותר המונע חוסר ברזל ורק לאותה קבוצת נשים שבסיכון לפתח חוסר ברזל. בשל האנמיה הפיזיולוגית הנגרמת בהריון מאפקט הדילול, הנובע מעליית נפח הדם בשיעור של 30–50 אחוז, רמת ההמוגלובין בהריון אינה משקפת באופן פיזיולוגי את רמת מאגרי הברזל. מנקודת ראות פיזיולוגית, ראוי להתייחס לרמות הפריטין בסרום כמדד טוב יותר ולבסס עליו את האינדיקטור לזיהוי בטיפול. פריטין הוא מאגר יסוד חיוני לחיים. גופו של אדם בוגר מכיל 4 גרם ברזל, שחציו מצוי בהמוגלובין בתאי הדם האדומים. למעשה, מהווה הפריטין קומפלקס של ברזל, תרכובת אורגנית הבנויה משרשרת אחת או שרשרות רבות של חומצות אמינו, המחברות ביניהן בקשרים פפטידיים, חלבון

רשימת מקורות

- Rao R, Georgieff MK (2002) Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl* 438:124–129
- Nokes C, van den Bosch C, Bundy D (1998) The effects of iron deficiency and anaemia on mental and motor performance, educational achievement, and behavior in children. A report of the INACG. International Life Sciences Institute, Washington, DC
- Lozoff B (2000) Perinatal iron deficiency and the developing brain. *Pediatr Res* 48:137–139
- Moos T (2002) Brain iron homeostasis. *Dan Med Bull* 49: 279–301
- Georgieff MK, Berry SA, Wobken JK, Welle J, Burdo JR, Connor JR (2000) Identification and localization of divalent metal transporter-1 (DMT-1) in term human placenta. *Placenta* 21:799–804
- Fletcher J, Suter PEN (1969) The transport of iron by the human placenta. *Clin Sci* 36:209–220
- Brown PJ, Molloy CM, Johnson PM (1982) Transferrin receptor affinity and iron transport in the human placenta. *Placenta* 3:21–28
- Bergamaschi G, Bergamaschi P, Carlevati S, Cazzola M (1990) Transferrin receptor expression in the human placenta. *Haematologica* 75:220–223
- Milman N, Ibsen KK, Christensen JM (1987) Serum ferritin and iron status in mothers and newborn infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:205–211
- Preziosi P, Prual A, Galan P, Daouda H, Boureima H, Hercberg S (1997) Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequences for the newborn. *Am J Clin Nutr* 66:1178–1182
- Allen LH (2000) Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 71:1280S–1284S
- Milman N, Agger OA, Nielsen OJ (1991) Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull* 38:471–476
- Romslo I, Haram K, Sagen N, Augensen K (1983) Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation, and erythrocyte protoporphyrin determination. *Br J Obstet Gynaecol* 90:101–107
- Michaelsen KF, Milman N, Samuelson G (1995) A longitudinal study of iron status in healthy infants: effects of early iron status, growth velocity and dietary factors. *Acta Paediatr Scand* 84: 1035–1044
- Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, de Regnier RA (2002) Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J Pediatr* 141:405–409
- Tyson JE (1992) Immediate care of the newborn infant. In: Sinclair JC, Bracken MB (eds) *Effective care of the newborn*. Oxford University Press, Oxford, pp 21–39
- Rasmussen KM, Stoltzfus RJ (2003) New evidence that iron supplementation during pregnancy improves birth weight: new scientific questions. *Am J Clin Nutr* 78:673–674
- Ramakrishnan U (2004) Nutrition and low birth weight: from research to practice. *Am J Clin Nutr* 79:17–21
- Christian P, Khatri SK, Katz J et al (2003) Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial. *BMJ* 326:571–574
- Scholl TO, Hediger ML, Fisher RL, Shearer JW (1992) Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 55:985–988
- Scholl TO, Hediger KL, Bendich A, Schall JJ, Smith WK, Krueger PM (1997) Use of multivitamin/mineral prenatal supplements: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 146:134–141
- Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM (2003) Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomised controlled trial. *Am J Clin Nutr* 78:773–781
- Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation (1988) Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. FAO Food and Nutrition, series no. 23, pp 33–50
- Department of Health (1991) Report on health and social subjects. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. HSMO report no. 41, pp 161–166
- Nils Milman (2006) Iron prophylaxis in pregnancy—general or individual and in which dose? *Ann Hematol* 85: pp 821–828
- Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, Lind T (1982) Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 89:1011–1017
- Thomsen JK, Prien-Larsen JC, Devantier A, Fogh-Andersen N (1993) Low dose iron supplementation does not cover the need for iron during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72:93–98
- Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg K-E, Graudal N, Pedersen P, Hertz J (2005) Iron prophylaxis during pregnancy—how much iron is needed? A randomised, controlled study of 20 to 80 mg ferrous iron daily to pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:238–247
- Skikne B, Baynes RD (2005) Iron absorption. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW (eds) *Iron metabolism in health and disease*. Saunders, London, pp 151–187
- Brise H (1962) Influence of meals on iron absorption in oral iron therapy. *Acta Med Scand* 376(Suppl 171):39–45
- Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H (2000) Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. *Am J Public Health* 89:1049–1053
- Akesson A, Berglund M, Schutz A, Bjellerup P, Bremme K, Vahter M (2002) Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *Am J Public Health* 92:284–287
- Solomons NW (1988) Physiological interactions of minerals. In: Bodwell CE, Erdman JW (eds) *Nutrient interactions*. Marcel Dekker, New York, pp 115–148
- O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Wen J, Abrams SA (2000) Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr* 130:2251–2255
- O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE, Yang D-X, Abrams SA (1999) Influence of prenatal iron and zinc supplements on supplemental iron absorption, red blood cell iron incorporation, and iron status in pregnant Peruvian women. *Am J Clin Nutr* 69:509–515
- Casanueva E, Viteri FE (2003) Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 133:1700S–1708S
- Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT (1999) Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 69:250–255
- Sölvell L (1970) Oral iron therapy. Side effects. In: Hallberg L, Harwerth H-G, Vannotti A (eds) *Iron deficiency. Pathogenesis, clinical aspects, therapy*. Academic, London, pp 573–583
- Kerr DNS, Davidson S (1958) Gastrointestinal intolerance to oral iron preparations. *Lancet* 2:489–492
- Milman N, Byg K-E, Bergholt T, Eriksen L (2006) Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy—myth or reality? *Acta Haematol* 115:53–57
- Milman N (2006) Iron and pregnancy—a delicate balance. *Ann Hematol* 85(9):559–65.

גילוי מוקדם של רעלת הריון, המחלה של התיאוריות

שרון (שם בדוי), בת 34, היתה בשבוע 25 להריונה הראשון כאשר בבדיקה שגרתית נמדד לחץ לה דם גבוה. בבדיקת שתן נמצאה רמה גבוהה מהמותר של חלבון. הרופא הסביר לשרון שסימנים אלה מעידים על התפתחות סיבוך קשה של הריון, המכונה רעלת הריון. היא הופנתה באופן מיידי ליחידה להריון בסיכון גבוהה בבית החולים. במהלך האשפוז נעשתה הערכה של מצב העובר באמצעות אולטרסאונד וניטור לב העובר. ממצאי הבדיקות הראו שהעובר קטן מהצפוי לגיל ההריון, תפקוד השליה לקוי אך בשלב זה לא צפויה סכנה מיידיית לחייו. הרופאים החלו לטפל בה בתרופות להורדת לחץ הדם ובעירוי עם תרופה למניעת פרכוסים, סיבוך מסוכן של רעלת הריון. במקביל היא קיבלה זריקות שמטרתן לזרז את הבשלת ריאות העובר, היות שהיה ברור שהלידה תתרחש זמן רב לפני המועד הרגיל. במשך שבועיים הצליחו הרופאים לייצב את מצבה תוך מעקב קפדני אחרי מצב העובר. שבועיים לאחר קבלתה לבית החולים חלה החמרה במצבה. לחץ הדם הגיע ל-190/120, כמות החלבון המופרש בשתן עלתה ובדיקות המעבדה הצביעו על פגיעה בתפקוד הכבד. גם העובר הראה סימני מצוקה. לכן, החליטו הרופאים על ניתוח קיסרי מיידי.

החניקת שטלדה שקלה 620 גרם בלבד, אך היתה חיונית והועברה לטיפול ביחידה לטיפול נמרץ ביילוד. כיום מצבה יציב והיא עולה בהדרגה במשקל, אך צפויה לה שהייה של כשלושה חודשים לפחות בפגיה, והסיכונים והחששות לבריאותה ולחיייה עדיין לא תמו. לפני ששחזרה מבית החולים הסביר הרופאים לשרון שגם בהריונות העתידיים קיים סיכון של כ-40 אחוז להישנות המחלה וכי עליה להיות במעקב של מרפאת הריון בסיכון גבוה.

רעלת הריון, או בשמה הלועזי "פרה-אקלמפסיה", היא מחלה המופיעה אך ורק בהריון וחולפת בתוך שעות עד מספר ימים לאחר הלידה. שכחות המחלה שונה באוכלוסיות שונות בעולם ובישראל היא מופיעה אצל שלוש מתוך מאה יולדות. רעלת הריון מופיעה בשכיחות גדולה יותר אצל נשים בהריון הראשון, בנשים בנות פחות מ-20 או מעל 35 ובנשים עם מחלת הסוכרת, מחלות כליה או יתר לחץ דם טרום הריוני ובהריון עם תאומים.

המחלה מתאפיינת בשלושה סימנים עיקריים: הופעת יתר לחץ דם, הפרשת חלבון בשתן ובצקות קשות. בנוסף, עלולה להיות פגיעה באיברים ובמערכות של האם כמו כליות, כבד, מנגנוני קרישה, מוח ועיניים. מבחינת העובר, המחלה מתאפיינת בפגיעה בתפקוד השליה וכתוצאה מכך קצב גדילת העובר עולל להיפגע ולהביא למצוקה של העובר ואף לסכנה לחייו.

רעלת הריון מופיעה בדרך כלל לקראת סוף ההריון, אך במיעוט המקרים המחלה יכולה להופיע כבר בתחילת המחצית השנייה של ההריון, ואז המהלך

כיום ידוע שעל אף העובדה שרעלת הריון מתבטאת לקראת סוף ההריון, שורשי המחלה קשורים דווקא בתחילתו. נכון להיום, בדיקת PP13 היא בדיקת הדם בעלת יכולת הגילוי המוקדם ביותר של רעלת הריון, ורק בדיקת זרימת הדם בעורקי הרחם של האישה ההרה יכולה להשתוות אליה

פרופ' רון גונן

השליה כמקור לפעילות גנטית

פיתוח הבדיקה לגילוי מוקדם של רעלת הריון מבוסס על מחקר בסיסי מקיף שבוצע בטכניון בחיפה, כאשר בתחילת שנות ה-90 חיפשו מדעני הטכניון דרך יעילה לבצע מחקרים גנטיים והחליטו להתרכז בשליה כיוון שהיא איבר מרכזי בתהליך ההריון, הנפלט מהגוף לאחר הלידה. השליה מאופיינת ברמת פעילות גנטית עשירה, כאשר 30 אחוז מהגנום האנושי מתבטא אך ורק בה. כל אלה הפכו את השליה לרקמה המושלמת למחקרים על חלבונים וגנים חשובים להתפתחות ההריון.

עם ביצוע סריקת חלבונים בשליה גילו החוקרים ביטוי של 56 גנים הקשורים לקצב התפתחות ההריון או לפתולוגיות של ההריון, ביניהם זוהה ובודד חלבון ספציפי, המכונה PP13.

שלה, ברוב המקרים, קשה ומסוכן יותר לאם ולעובר.

המחלה של התיאוריות

בסוף להיום, הגורם לרעלת הריון אינו ידוע והמחלה מסונה "המחלה של התיאוריות". כיום ידוע שעל אף העובדה שרעלת הריון מתבטאת לקראת סוף ההריון, שורשי המחלה קשורים דווקא בתחילתו. מחקרים שנערכו בשנים האחרונות מצביעים על כך שליקויים בתהליך התהוות השליה אחראים להתפתחות רעלת הריון. הסיבה או הגורם לכך שהשליה אינה מתפתחת באופן תקין אצל אותן נשים אינה ידועה, אבל התוצאות מוכרות: התפתחות לא תקינה של השליה גורמת לכך שאספקת הדם לשליה נפגמת ועקב כך נפגמת אספקת החמצן לשליה ולעובר. בתגובה לחוסר החיסי בחמצן, מפרשה השליה חומרים למחזור הדם של האם, הגורמים, בין היתר, לכיווץ ולנזק כללי דם ועקב כך לעלייה בלחץ הדם. כיווץ חסימת כלי הדם עלולים לגרום לנזק באיברים שונים של האם כמו הכליות, הכבד המוח והעיניים. בהעדר טיפול מתאים, עלולה להיווצר פגיעה בלתי הפיכה באותם איברים ובמקרים קיצוניים עלולים להופיע אצל היולדת פרססים קשים ואף מוות. מבחינת העובר, הסכנות העיקריות הן: לידה מוקדמת וסיבוכי הפגות, משקל נמוך לגיל ההריון, הפרעה באספקת חמצן ועקב כך מצוקה ולעתים מוות.

סיכונים לטווח ארוך לאם וליילוד

רעלת הריון היא אחד הסיבוכים הקשים בהריון ואחת מהסיבות המובילות לתמותה ותחלואה של האם והעובר. בנוסף לסיכונים המידיים, קיימים גם סיכונים לטווח ארוך הן לאם והן לילוד. נשים שחוו רעלת הריון, ובעיקר כזו המתפתחת בשלבים מוקדמים של ההריון, נמצאות בסיכון יתר לפתח

בגיל מבוגר יותר מחלות לב וכלי דם ובעיקר יתר לחץ דם כרוני. ילדים שנולדו לנשים שסבלו מרעלת הריון נמצאים בסכנה מוגברת להשמנת יתר, התפתחות סוכרת בגיל הנעורים ומחלות לב וכלי דם בגיל צעיר. הקושי להתמודד עם המחלה נובע מכך שסיבת המחלה אינה ידועה וכן מהעדר טיפול מוצלח במחלה כאשר היא מתפרצת, למעט סיום מהיר של הריון. סיום מהיר של ההריון יכול להיות פתרון סביר כאשר המחלה מופיעה בסוף ההריון והעובר כבר בשל לחיים מחוץ לרחם, אך הוא יכול לסכן את העובר כאשר המחלה מופיעה בשלבים מוקדמים של ההריון.

ידוע שנשים עם מחלות יתר לחץ דם, כליה וסוכרת הן בסיכון גבוה יותר לרעלת הריון. גם נשים שסבלו מרעלת הריון בהריון קודם או שיש להן אם/אחות שסבלו מרעלת הריון הן בסיכון גבוה מכלל האוכלוסייה. עם זאת, גורמי הסיכון הללו מאפשרים לגלות את הסיכון להתפתחות רעלת ההריון רק בחלק קטן מהמקרים וקיומם אינו בהכרח סימן שהמחלה אכן תתפתח.

במאמץ להקטין את הסיכונים והסיכונים מרעלת הריון, מנסים חוקרים רבים ברחבי הארץ והעולם למצוא שיטה שתאפשר גילוי מוקדם של המחלה, מתוך תקווה שאיתור הנשים הנמצאות בסיכון גבוה לפתח רעלת הריון יאפשר השגחה טובה

יותר וטיפול מייטבי. גילוי מוקדם של הסיכונים להתפתחות המחלה עשוי לסייע בפיתוח אמצעים חדשים לטיפול במחלה ואולי אפילו למנוע אותה. בשנים האחרונות הצליחו חוקרים ברחבי העולם לבדוד חומרים שונים, ברובם חלבונים, שעליהם או ידידה בריכוסם בדם יכולה לנבא במידה זו או אחרת התפתחות רעלת הריון. למרות המאמץ והאמצעים הרבים שהושקעו ומושקעים במחקר, התוצאות עד היום מאכזבות. הדיוק של חלק מהסמנים האלה אינו מספק, ולגבי סמנים אחרים, הגילוי המוקדם מתרחש בסמוך מדי להופעת המחלה ולכן ערכו מוגבל.

PP13 - בדיקת חלבון שמקורו בשליה לגילוי מוקדם של רעלת הריון

לאחרונה מסתמנת פריצת דרך בגילוי מוקדם של רעלת הריון. מחקרים חדשים הראו שניתן לזהות נשים שנמצאות בסיכון גבוה להתפתחות רעלת הריון כבר בשבועות 7-13 להריון באמצעות בדיקת אולטראסאונד שבה בודקים את תבנית זרימת הדם בעורקים של הרחם.

במקביל למחקרים אלה, הראו חוקרים מישראל, מבריטניה, מגרמניה ומארצות הברית, שניתן לגלות רעלת הריון בשלבים מוקדמים יותר, באמצעות בדיקת חלבון שמקורו בשליה, המכונה PP13.

מחקר > נשים שמנות מועדות יותר לרעלת הריון

מחקר חדש, שהתפרסם לאחרונה בכתב העת המדעי לגינקולוגיה ומיילדות, Archives of Gynecology and Obstetrics, היוצא לאור בגרמניה, קובע כי נשים הסובלות מהשמנת יתר נמצאות בסיכון גבוה לחלות ברעלת הריון. המחקר נערך על ידי המחלקה הגינקולוגית ומחלקת היולדות באוניברסיטת אודין שבאיטליה ובחן את הקשר שבין עודף משקל לבין הריון בסיכון.

במחקר השתתפו 916 נשים בהריון, אשר ילדו בתאריכים שבין 1 בינואר 2006 עד 31 באוגוסט 2006. טרם כניסתן להריון נמדדו הנשים באמצעות מדד BMI, המבטא את היחס שבין המשקל לגובה בריבוע. מחקרים רבים מציינים שערכי BMI הנמוכים מ-18.5 מהווים מדד לתת משקל, ערכי BMI המצויים בטווח שבין 18.5 ל-24.9 מציינים את טווח המשקל הנורמלי, ערכי BMI שבין 25 ל-29.9 מציינים עודף משקל וערכי BMI מעל 30 נחשבים לעודף משקל קיצוני.

מניתוח תוצאות הנתונים שנאספו במהלך המחקר התקבלה תמונת מצב דרמטית עבור הנשים הסובלות מהשמנת יתר. במחקר נמצא כי בקרב 19.6 אחוז מהנשים בהריון אשר מדד מסת הגוף שלהן היה BMI שמעל 30, המצביע על משקל עודף, התפתחה רעלת הריון, לעומת התפתחותה של המחלה בקרב 4.3 אחוזים מהנשים בעלות BMI נורמלי, כלומר סיכון של פי 5.7.

מסקנת החוקרים היא כי נשים הסובלות מהשמנת יתר נמצאות בסיכון יתר להתפתחותה של רעלת הריון לעומת נשים הנמצאות במשקל תקין.

במחקר קודם אחר, שפורסם בכתב העת המדעי לאנדוקרינולוגיה ומטבוליזם, Trends in endocrinology and metabolism, היוצא לאור בארצות הברית, נמצא כי נשים אשר מדד מסת הגוף שלהן הצביע על משקל עודף נמצאות בסיכון כפול להתפתחותה של רעלת הריון מאשר נשים הנמצאות במשקל תקין. כמו כן, בנשים הסובלות מעודף משקל קיצוני (BMI של 30) עולה סיכון זה פי שלושה ביחס לנשים שמשקלן תקין. במהלך המחקר נמצאו סמנים דלקתיים מוגברים בכלי הדם של נשים הלוקות ברעלת הריון, לעומת נשים בהריון שלא לוקות בה. תופעה דומה נמצאה גם בנשים עם עודף משקל אשר נתגלו בהן מדדים דלקתיים מוגברים.

עד כה, נייר העמדה של הקולג' האמריקאי למיילדות וגינקולוגיה (ACOG) קבע שרק עם BMI שמעל ל-35 יש עלייה בסיכון לרעלת הריון ומחקר זה מראה שהסיכון מתחיל כבר בעודפי משקל נמוכים הרבה יותר. עם זאת, לא כל אישה שמנה תפתח רעלת הריון. המחקר מראה שאם בכלל האוכלוסייה רעלת הריון מופיעה בכחמישה עד שבעה אחוזים מהמקרים, אצל נשים עם BMI גבוה, הסכנה גדלה לכעשרה אחוזים עד 17 אחוז ותלויה במידת עודף המשקל.

מחקר < מחסור בחומצה פולית בקרב נשים הרות עלול להגביר את הסיכון לרעלת הריון

מחקר שנערך על ידי המחלקה הגניקולוגית בשיתוף מחלקת היולדות בפקולטה לרפואה, באוניברסיטת אוטווה, קנדה, קבע כי מחסור בחומצה פולית בקרב נשים הרות עלול לעלות משמעותית את הסיכון לרעלת הריון. המחקר בחן את הקשר שבין רמת החומצה הפולית לבין הריון בסיכון וקבע כי קיים ביניהם קשר הדוק.

במחקר השתתפו 2,591 נשים בהריון, אשר ילדו בין השנים 2002 ל-2005, בבתי החולים אוטווה וקינגסטון בקנדה. אחרי הנשים נערך מעקב החל מהשבוע ה-12 ועד השבוע ה-20 להריון, נלקחו מהן דגימות דם על מנת למדוד את רמת החומצה הפולית, ויטמינים אחרים ורכיבים נוספים בדמן. כמו כן, הן נשאלו על הרגלי צריכת תוספי התזונה והוויטמינים שלהן ולאורך כל תקופת ההריון ועד לזמן הלידה נערך מעקב אחרי הרגלי צריכת תוספי התזונה שלהן באמצעות שאלונים.

מניתוח תוצאות הנתונים שנאספו במהלך המחקר התקבלה תמונת מצב שממנה עולה כי צריכה קבועה של תוסף חומצה פולית, בכמות יומית של 1 מ"ג, בקרב נשים בהריון, מביאה לירידה משמעותית של 63 אחוז בסיכון לרעלת הריון. החוקרים מייחסים השפעה חיובית זאת לכך שבנטיית תוסף של חומצה פולית מביא לירידה משמעותית ברמת ההומוציסטיאן, חומצה אמינית רעילה המופיעה ברמה גבוהה בדמן של נשים שלקו ברעלת הריון. מתוצאות בדיקות הדם שנלקחו מהנשים בהריון במהלך המחקר עולה כי השימוש היומי בחומצה פולית הביא לירידה ברמות ההומוציסטיאן מרמה של 4.69 ל-4.32. עוד עולה מהמחקר, כי התקופה הקריטית לנטיית תוסף של חומצה פולית בקרב נשים בהריון היא לאורך השליש הראשון והשני להריון ויעילותו אינה מושפעת מכך שהנשים התחילו לצרוך את התוסף לפני ההתעברות, במהלכה או לחלופין הפסיקו ליטול אותו בשליש השלישי להריון.

מסקנת החוקרים היא כי חומצה פולית עוזרת לירידה בסיכון לרעלת הריון, בהיותה פועלת כזרז לאנזימים החשובים לייצורם של חומצות הגרעין, אשר הכרחיות לגידול תאים בשליה. רמה תקינה של חומצה פולית (בממוצע 906 מיקרומול לליטר) מסייעת בהשרשת השליה והתפתחותה, משפרת את תפקודם של התאים בדופן עורקי הדם, המזינים את הרחם ואת השליה ומקנה להם גמישות, יכולת להתרחב ולהגביר את אספקת הדם לרחם ולשליה.

המחקר פורסם בגיליון האחרון של כתב העת המדעי של האגודה האמריקאית לרפואת האם והעובר, American journal of obstetrics and gynecology, היוצא לאור בארצות הברית.

פריצת דרך חשובה בקידום המחקר המתבסס על חלבון זה היתה פיתוחה של שיטה מדויקת, אמינה וקלה לביצוע, לבדיקת רמת חלבון PP13 בדם האם. האחריות לפיתוח זה היא החברה הישראלית דיאגנוסטיק טכנולוגיים מיקנעם. מדעני החברה פיתחו ערכה המאפשרת ביצוע הבדיקה בכל מעבדה ברחבי העולם, בדיוק מרבי.

המחקר הגדול ביותר בנושא נערך לאחרונה בישראל ולקחו בו חלק 1,226 נשים הרות שטופלו ב-35 מרפאות ברחבי הארץ. מהנשים שנענו הסכמתן להשתתף במחקר נלקחו דגימות דם בשלושה מועדים - שליש ראשון, שליש שני ותחילת שליש שליש של ההריון, לצורך בדיקת רמת חלבון PP13. תוצאות המחקר הראו שכבר בשבועות 6-10 של ההריון (חודש שני), ניתן לגלות מי מהן נמצאות בסיכון גבוה לפתח רעלת הריון, חמישה ושישה חודשים מאוחר יותר ממועד הבדיקה. מניתוח תוצאות המחקר עולה שבדיקה בודדת בשליש הראשון אמנם מזהה 80 אחוז מהנשים בסיכון לרעלת הריון, אך שיעור החיזוי השגוי הוא כ-15 אחוז (15 אחוז מנשים בריאות יזוהו בטעות כאילו הן בסיכון גבוה לרעלת הריון). התברר שניתן להקטין את שיעור החיזוי השגוי לשישה אחוזים על ידי הוספת בדיקה שנייה בשבוע 16-20. שני המועדים לבדיקת רמת PP13 בדם האם הם מועדים שבהם מתבצעות בדיקות דם שגרתיות, כך שביצוע הבדיקה אינו מחייב דקירה נוספת ודגימת הדם יכולה להיאסף בזמן ביצוע בדיקות השגרה.

נכון להיום, בדיקת PP13 היא בדיקת הדם בעלת יכולת הגילוי המוקדם ביותר של רעלת הריון, ורק בדיקת זרימת הדם בעורקי הרחם של האישה ההרה יכולה להשתוות לבדיקת PP13. יתרונה של בדיקת הדם בכך שהיא נעשית באופן אוטומטי ואילו בדיקת האולטרסאונד של עורקי הרחם דורשת ציוד יקר וכוח אדם מיומן. הפוטנציאל הרב הטמון בבדיקת חלבון PP13 הביא לכך שחברת הענק האירופאית, פרקינס אלמר, רכשה מהחברה הישראלית זכויות לשיווק הבדיקה ברחבי העולם.

על סמך תוצאות מחקר זה והמחקרים האחרים ברחבי העולם, נתן משרד הבריאות את אישורו לביצוע הבדיקה.

הבדיקה היא בדיקת דם פשוטה וניתן לבצע אותה בשבועות 7-13 להריון. בדיקות המעקב הנוספות מומלצות רק לנשים שהבדיקה הראשונה גילתה שהן בסיכון גבוה. נותר לקוות שהפיתוח הישראלי יאפשר לא רק זיהוי נשים הזקוקות להשגחה צמודה יותר בזמן ההריון, אלא יסייע בפיתוח אמצעי טיפול חדשניים, שיוכלו לטפל בטרמי המחלה ולמנוע הופעתה.

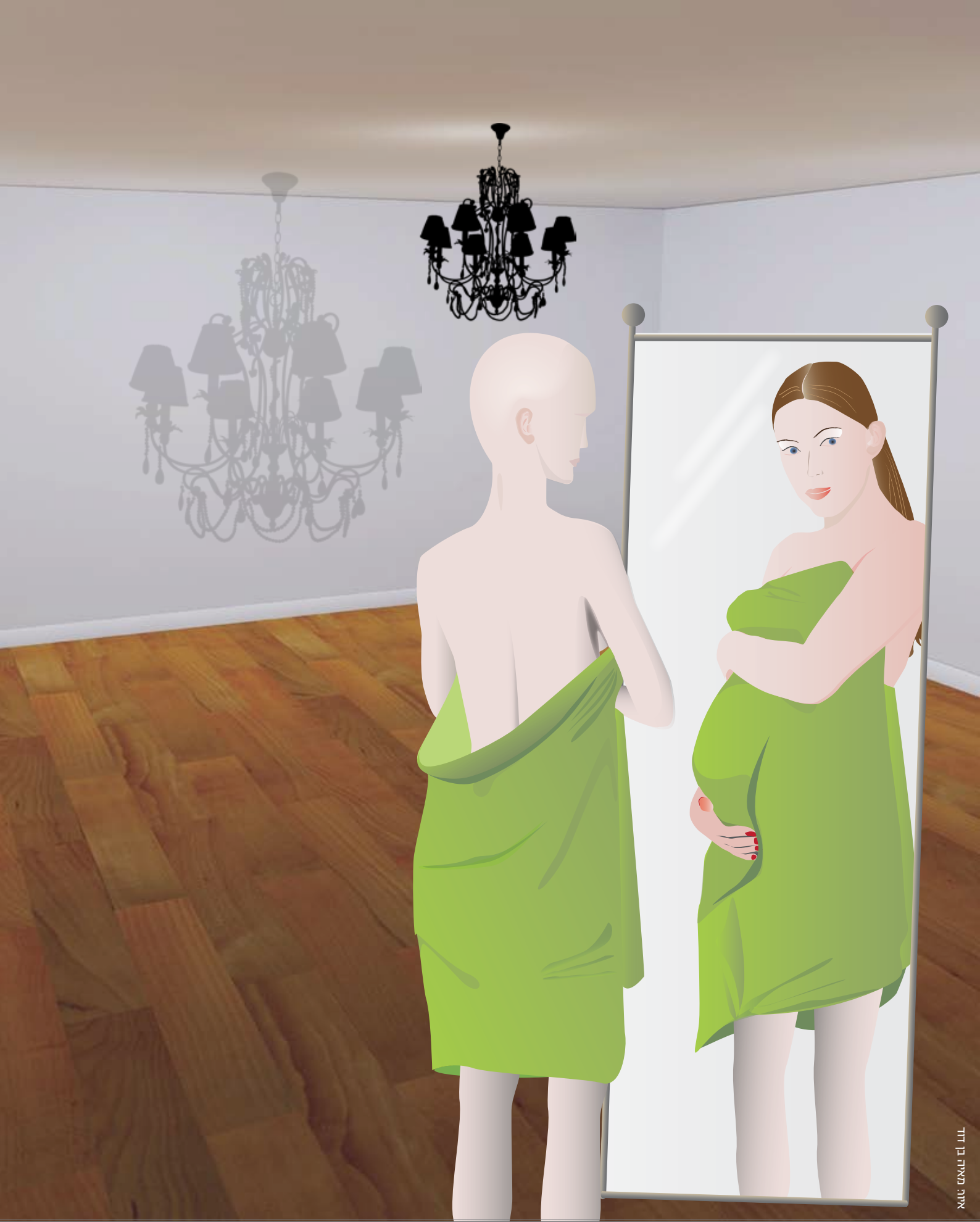
פרופ' רון גונן, מנהל אגף היולדות וחודרי לידה בסיכון גבוה, המרכז הרפואי בני ציון, החוג לרפואת נשים בפקולטה לרפואה בטכניון

מחקר < מחסור בסידן אצל נשים הרות מעלה משמעותית את הסיכון לרעלת הריון

מחקר חדש שנערך באוניברסיטת פורט האר, ביוהנסבורג, דרום אפריקה, קבע כי מחסור בסידן אצל נשים הרות מעלה באופן משמעותי את הסיכון לרעלת הריון. המחקר בחן את הקשר שבין רמת הסידן לבין הריון בסיכון וקבע כי קיים ביניהם קשר הדוק. המחקר התבסס על איסוף נתונים מתוך 12 מחקרים קליניים בתחום הריון ולידה וכלל 15,528 נשים בהריון אשר התפלגו לשתי קבוצות מחקר. בקבוצה אחת נבדקו נשים בהריון שצרכו תוספי סידן בכמות של כ-1.5-2 גרם ליום ובקבוצה השנייה נבדקו נשים בהריון שניתן להם פלצבו.

מניתוח תוצאות הנתונים שנאספו התקבלה תמונת מצב דרמטית, אשר הצביעה על כך שבקרב הנשים בהריון אשר נטלו תוספי סידן נרשמה ירידה בלחץ הדם וירידה של 50 אחוז בסיכון לפתח רעלת הריון. בנוסף, בקרב נשים אשר היו בהריון בסיכון גבוה וצרכו תוספי סידן נמצאה ירידה של כ-78 אחוז בסיכון. מתמונת המצב עלתה המסקנה כי צריכה קבועה של תוספי סידן במהלך ההריון מורידה משמעותית את הסיכון לחלות ברעלת הריון.

המחקר פורסם לאחרונה בכתב העת המדעי לגינקולוגיה ומיילדות, British Journal of Obstetrics and Gynecology, היוצא לאור באנגליה. מחקר זה מצטרף למחקר קודם שפורסם בכתב העת המדעי ליתר לחץ דם בהריון, Hypertension in Pregnancy, היוצא לאור בארצות הברית. במחקר זה נמצא כי נשים אשר פיתחו רעלת הריון סבלו ממחסור בסידן, כאשר ממוצע צריכת הסידן היומי שלהן עמד על 0.75 גרם בלבד, לעומת נשים שבהן לא התפתחה התופעה והקפידו במהלך ההריון על צריכת סידן בכמות יומית מספקת שעמדה בממוצע על 1.075 גרם. גם מסקנות מחקר זה הן כי מחסור בסידן עלול להביא להתפתחות של רעלת הריון וכי באמצעות צריכת תוספי סידן ניתן להקטין משמעותית את הסיכון להתפתחותה של התופעה. יצוין כי הכמות המומלצת של צריכת סידן לנשים בתקופת ההריון היא 1-1.3 גרם ליום.



שקירה פוריות בחולות סרטן

האגוניסטים ל-LHRH במכרסמים והסיקו שהם מונעים את הנזק הגונדוטוקסי שנגרם על ידי ציקלופוספאמיד. הועלתה טענה ששחלות אנוש או אלו של פרימאטים מכילות ריכוזים נמוכים יותר של רצפטורים ל-LHRH בהשוואה למכרסמים, ולכן לא ניתן להקיש שהתרופה תהיה יעילה באותה המידה בבני אדם. לפני למעלה מעשור, בדקו Ataya et al באופן פרוספקטיבי מבוקר את מספר הזקיקים שנותרו בשחלות של קופות רזוס, לאחר שטופלו במשך שנה וחצי בציקלופוספמיד, במקביל או באינבו במקום האגוניסט. הטיפול באגוניסט הפחית את שיעור אובדן הזקיקים השחלתיים מ-65 אחוז עם LHRH agonist בקבוצת הביקורת (כימותרפיה ופלצבו), ל-29 אחוז בקבוצת האגוניסט וכימותרפיה, ואת האיבוד היומי של הזקיקים לפחות מחצי $P < 0.01$.

במחקר ארוך טווח של 15 שנות מעקב אחרי 240 ילדים, שטופלו לפני גיל 15 בתשלוכת MOPP בשל מחלת הודג'קין, נמצא כי 83 אחוז מהבנים שטופלו בילדותם סבלו מ-Azoospermia, בעוד שרק 13 אחוז מהבנות סבלו מאי ספיקה שחלתית POF. עבודה עדכנית יותר מלפני שנה, של Sklar ועמיתיו, אוששה ממצאים אלה בכך שמצאה שיעור של שמונה אחוזים POF ב-2,819 נשים שטופלו בילדותן, או לפני גיל 18, בכימותרפיה, לפני הגיען לגיל 40. הואיל ומרבית הילדות שטופלו ב-MOPP בילדותן חזרו לכיין באופן מחזורי, לעומת רק כמחצית מהמבוגרות, היה הגיון רפואי לחקות ה-Milieu ההורמונלי הקדם פוברטאלי (Prepubertal) על ידי הזרקת a-LHRH ארוך טווח, מדי חודש, טרם התחלת הטיפול הכימותרפי ועד סיומו במשך ארבעה עד שישה חודשים. חיקוי ה-Milieu הקדם-פוברטאלי נושא הגיון תתפיזיולוגי

כארבעה אחוזים ממיליון וחצי מקרים חדשים של סרטן בארה"ב בשנת 2007 יהיו בחולים צעירים מגיל 35. בתוך שלוש שנים, אחד מכל 250 מבוגרים יהיה ניצול של סרטן בגיל הילדות. הסיכון של כל אישה לחלות בסרטן בטרם הגיעה לגיל 35 הוא שני אחוזים. לאור ריבוי מקרי הסרטן בנשים צעירות, בתקופת הפרייון, והודות לסיכוי הגבוה של 70-90 אחוז מהן להבריא מהמחלה ולשרוד שנים ארוכות, עלו בעשור האחרון המודעות, כמו גם הצורך לתת מענה לפרייון העתידי של נשים צעירות אלו, אשר עדיין לא מיצו את תכנית המשפחה והילודה שלהן. ללא כל התערבות עלולות כמחצית, או יותר, מנשים צעירות אלו לסבול מכשל שחלתי מוקדם (מנופאוזה מוקדמת, POF או יותר, מנשים צעירות אלו לסבול מכשל שלחתי מוקדם (Premature Ovarian Failure) כתלות בגיל, מחלה, והפרוטוקול הטיפולי, כימותרפויטי ורדיותרפויטי (סוג וכמות).

לפיכך, מרכזים רפואיים רבים בעולם ובארץ מציעים לחולות העומדות לפני טיפול גונדוטוקסי אופציות שונות לשמירת פוריותן בעתיד. ביניהן: שאיבת ביציות לאחר גירוי שחלתי או אף ללא גירוי כלשהו, הפרייתן מחוץ לגוף והקפאת העוברים, הקפאת ביציות לא מופרות, הקפאת מקטעי שחלה (או אף שחלה שלמה) שהוצאו בלפרוסקופיה וטיפול באגוניסטים להורמון המשחרר גונדותרופינים.

טיפול ב-LHRH agonist - עבודות ומחקרים

טיפול ב-LHRH agonist, עם האפשרות לטיפול לא פולשני העשוי למנוע את תופעות הלוואי הגונדוטוקסיות של הכימותרפיה, קסמה לחוקרים רבים. Glode et al בדקו בשנת 1981 את יעילות

מרכזים רפואיים
רבים בעולם ובארץ
מציעים לחולות
העומדות לפני טיפול
גונדוטוקסי אופציות
שונות לשמירת פוריותן
בעתיד. הגנה על
התפקוד השחלתי
בעזרת LHRH agonist
היא אפשרות הטיפול
הלא פולשנית,
העשויה למנוע את
תופעות הלוואי של
הכימותרפיה

יתרונות	חסרונות	אופציה
* יעילה * זמינה ומקובלת קלינית	* לא מצטיינת באישה צעירה מאוד * עלול להיות מסוכן במחלות המוחמרות על ידי אסטרוגנים גבוהים (סרטן שד, SLE)	1. הפריה חוץ גופית והקפאת עוברים IVF and Embryo Cryopreservation
* מוטציאל גבוה * יעילה בחיות (מכרסמים, כבשים). * רק שלוש לידות כבשים עד כה	* יעילות נמוכה באדם. * מחקרית. * סכנת החזרת תאים ממאירים. * התפתחות גנדרים כנגד שחלה	2. הקפאת שחלה או מקטעיה והשתלה לאחר הבראת החולה - Autotransplantation
* מוטציאל גבוה	* מחקרית. * סכנת העברת Zoonoses * יעילות נמוכה.	3. הקפאת שחלה והשתלתה בחיה Ovarian Cryo-preservation and Xenotransplantation
* מוטציאל גבוה	* הטכנולוגיה לא התפתחה עדיין * יעילות נמוכה באדם * מחקרית	4. הקפאת שחלה והבשלת זקיקים מחוץ לנרף Ovarian Cryo-preservation and IVM
* יעילה, פשוטה, מינימלית * תופעות לוואי * אידיאלי במקרים שבהם השיטה יעילה * תוצאות פרלימאריות מעודדות	* לא יעילה בהקרנות * לא מאד יעילה במקרי כימותרפיה אגרסיבית * כנהוג בהשתלת מח עצם BMT. * מחקרית כמרבית השיטות האחרות	5. אמאלוגים ל-LHRH

לכך, ללא a-LHRH, הוא קלוש עד אפסי. במקרים מיוחדים שבהם דרוש מצב החולה התחלה מיידית שאינה מאפשרת המתנה של שבוע, ניתן להתפשר ולהתחיל כימותרפיה מבלי להמתין להשגת דהסנטיזציה היפופיזרית (Pituitary Desensitization) המונחת בבסיס ההגיון הפיזיולוגי לטיפול זה. מנסיונו הפרהלימינרי ביותר מ-130 נשים שטופלו באנאלוג ל-LHRH, לא מצאנו הבדל מובהק ביעילות הטיפול באותם מקרים שבהם המרווח בין ה-a-LHRH והתחלת הכימותרפיה היה פחות מעשרה ימים. הטיפול ב-a-LHRH אינו מגן בפני נזק קרינתי אלא רק כימותרפי, כפי שהוכח בניסויים בקופות רוזוס.

תוצאות מעודדות חיוביות פורסמו על ידי Pereyra Pacheco ועמיתיה מארגנטינה, שדיווחו על חזרת הפעילות השחלתית בכל 12 הנשים הצעירות בגילאי 16-20 בקבוצת ה-a-LHRH, לעומת ארבע המטופלות בכימותרפיה דומה, באותו גיל, בקבוצת הביקורת, שסבלו כולן מ-POF. באופן דומה דיווחו Castelo-Branco ועמיתיו בברצלונה כי אחוז מהחולות ההמטולוגיות שלהם פיתחו POF בקבוצת הביקורת, לעומת עשרה אחוזים בלבד בקבוצת הטיפול ב-a-LHRH. Mardesic וחב' מפראג, צ'כיה, השיגו תוצאות דומות בהגנה על התפקוד השחלתי ומניעת POF בטיפול ב-a-LHRH אגוניסט ואנטגוניסט, וכן Stern ועמיתיה מאוסטרליה. Recchia ועמיתיה באיטליה וכן Del Mastro, באיטליה אף הוא, פרסמו תוצאות דומות של הגנה מרבית בפני POF בחולות סרטן השד שטופלו ב-a-LHRH לעומת קבוצות הביקורת. בדומה, Fox ועמיתיו בארה"ב הציגו חזרה של התפקוד השחלתי בכל חולות סרטן השד בגילאי 26-39 שטופלו ב-a-LHRH. לפחות ארבעה מחקרים PHASE II בסרטן השד הראו את יתרון הטיפול המשולב ב-a-LHRH, ב-83-96 אחוז. כעת, יש לפחות שני מחקרים PHASE III אשר ייתנו תשובה חד משמעית לגבי יעילות האגוניסטים.

יעילות הכימותרפיה ושיעורי ההישרדות ב-a-LHRH

בקרב האונקולוגים רווח חשש תיאורטי, שמא טיפול ב-a-LHRH עלול להפחית מיעילות הטיפול הכימותרפי ולהרע את שיעורי ההישרדות. עבודתם של RECCHIA ועמיתיה שפורסמה ב-2006 על 100 חולות בסרטן השד שקיבלו a-LHRH בנוסף לכימותרפיה, הראתה שיעור הישרדות כללי של 96 אחוז ו-91 אחוז לאחר חמש ועשר שנים, בהתאמה. כל החולות, שהיו צעירות מגיל 40, חזרו

והרסה עין כרס, ירושלים, כי לטיפול ב-a-LHRH היה יתרון נוסף בכך שנמנעו הדימומים המוגברים במהלך הווסת (Menorrhagia) באותן חולות שחוו טרומבוציטופניה משנית לכימותרפיה האגרסיבית. לא היה הבדל מובהק בין קבוצת הטיפול וקבוצת הביקורת בגיל, באבחנות, במנה המצטברת של כל תרופה כימותרפית ככלל ובייחוד בכימותרפיה מקבוצת ה-Alkylating Agents, בשיעור החולות שקיבלו טיפול הקרנתי, במנת הקרינה המצטברת או בכל משתנה אחר. ההבדל היחיד היה בשיעור ה-POF ובשיעור החולות שחזרו לבייץ ולווסת באופן עצמוני, לפי רמות ההורמונים הגונדוטרופינים, אסטרוגן ופרוגסטרון ואולטרסאונד של הרחם והשחלות (זקיקים שחלתיים, גופיף צהוב, עובי רירית הרחם). הריונות הושגו באופן עצמוני בשתי הקבוצות בחולות שחזרו לבייץ, אך בעוד שבקבוצת הביקורת מרבית ההריונות הופיעו בנצולות המחלה שטופלו בגיל צעיר מ-26 שנה, היו בקבוצת הטיפול מספר הריונות עצמוניים גם בחולות שטופלו בגיל 30 ומעלה. כלומר, ייתכן שהטיפול ב-a-LHRH עשוי להאריך את חלון הפוריות במספר שנים נוספות בהשוואה לביקורת. לאחרונה דיווחנו על הריון ספונטני ולידה מוצלחת באישה בת 28 שעברה פעמיים השתלת מח עצם לאחר כימותרפיה אגרסיבית ובמקביל a-LHRH להגנה שחלתית. למיטב ידיעתנו, זהו המקרה הראשון והיחיד של הריון ספונטני ולידה של תינוקת בריאה לאישה לאחר שתי השתלות מח עצם. הסיכוי

בנשים אך לא בגברים, כי באחרונים לגיל הצעיר לא היה יתרון במניעת Azoospermia. במטרה להתחיל את הטיפול הכימותרפי עם השגת מצב היפוגונדוטרופי, מומלץ להזריק את הזריקה הראשונה של a-LHRH ארוך טווח שבעה עד עשרה ימים לפני התחלת הכימותרפיה. מאז 1990, המלצנו על הזריקה חודשית של a-LHRH (D-TRP6-GnRH-a, Decapeptyl (C.R., 3.75 mg, Ferring) לכל אישה צעירה בגילאי 14-40 שהופנתה למרפאתנו לפני כימותרפיה. בנוסף למחלות המטולוגיות (לימפומה, לויקמיה), סרטן השד או מחלות ממאירות אחרות, ניתן טיפול זה ליותר מ-20 נשים צעירות לפני טיפול פעימתי בציטלופוספמיד או כימותרפיה אחרת מקבוצת ה-Alkylating Agents ובמהלכו, עד שישה חודשים, במקרי Lupus Nephropathy או גלומרולונפריטיס אוטואימוני. תוצאותינו בחולות אלו מעודדות מאוד, בדומה לתוצאות קבוצות אחרות בארץ ובעולם (ארה"ב, איטליה, ארגנטינה, צ'כיה, ספרד, הולנד ואוסטרליה). אותן חולות שלא הופנו למרפאתנו לפני התחלת הטיפול, או שהופנו לאחר שכבר החלו לקבל את הטיפול הכימותרפי, או שלא היו מעוניינות בטיפול ב-a-LHRH, שימשו קבוצת ביקורת. בנוסף להקטנת שיעור המנופאוזה המוקדמת מ-37 אחוז בקבוצת הביקורת של חולות לימפומה מסוג הודג'קין, לפחות מארבעה אחוזים בקבוצת הטיפול ב-a-LHRH במטופלות שלנו, פרסמו לאחרונה מאירוב ועמיתיו בעבודה משותפת ממרכז שיבא בתל השומר

לתפקוד שחלתי תקין ומחזורי ואף לא אחת פיתחה POOF.

במאי אשתקד פורסמה בעיתון היוקרתי Lancet מטה-אנאליזה של 16 עבודות שכללו 11,906 חולות, נשים צעירות עם סרטן השד מסוג חיובי ל-ER ו-PR שקיבלו a-LHRH. ממצאי מטה-אנאליזה זו הראו ששימוש ב-a-LHRH בנוסף לטמוקסיפן, כימותרפיה, או שניהם גם יחד, הביא לירידה בהישנות המחלה ב-12.7 אחוז ולהורדת התמותה במקרים שבהם היתה הישנות ב-15.1 אחוז (1-8-26-7, P=0-03).

מאמר חשוב זה מפרך בבירור ובאופן מוחלט את החששות התיאורטיים והבלתי מבוססים המופיעים לעיל.

דומה לתוצאותינו החיוביות בטיפול ב-a-LHRH בחולות Lupus (SLE) המקבלות ציקלופוספמיד פולסטילי, מצאו Somers ועמיתיה מארה"ב, שמתן a-LHRH הוריד באופן מובהק הסיכון לפתח אי ספיקת שחלות מוקדמת.

שימוש באנטאגוניסט במקום אגוניסט ל-LHRH עשוי למנוע את הצורך בהמתנה של שבוע עד עשרה ימים הדרוש לעבור את ה-Flare Up Effect של האגוניסטים ולהגיע לדה-סנסיטיזציה היפופיזרית ול-Milieu היפוגונדוטרופי. בעוד שמאירוב ועמיתיו מצאו שהאנטאגוניסט היה יעיל במכרסמים, כמו האגוניסט במניעת הנזק הגונדוטרוקי של ציקלופוספאמיד, Danforth ועמיתיו פרסמו תוצאות הפוכות: לא רק ששני האנטגוניסטים שנבדקו על ידם לא היו יעילים במניעת הנזק הגונדוטרוקי, האגוניסטים לכשעצמם, אף ללא כימותרפיה, הפחיתו בכמעט 50 אחוז את מספר הזקיקים הפרימורדיאליים בשחלות העכברות שטופלו בהם. ממצאים אלה יכולים אולי להסביר את תוצאות השגת הריון במטופלות הפריה חוץ גופית, IVF, שהן ירודות יותר בשימוש באנטאגוניסטים, בהשוואה לאגוניסטים, לפי מספר לא מועט של עבודות מחקר.

מנגנון הפעולה

כיצד ניתן להסביר את אופן הפעולה של ה-a-LHRH? ניתן להציע מספר מנגנונים פתופיזיולוגיים:

1. חומרי הכימותרפיה, בייחוד אלה מקבוצת ה-Alkylating Agents, פוגעים והורסים זקיקים הנמצאים בשלבי גדילה ולכן יורדות רמות הורמוני המין המופרשים על ידי זקיקים אלה. בשל ירידת רמות האסטרוגן ורמות האינהיבין, כתוצאה מהמשוב החוזר השלילי, יש עלייה תגובתית ברמות ה-FSH וכתוצאה מכך הכנסת יותר זקיקים למעגל החד כיווני

של הבשלה ודיפרנציאציה. כתוצאה מכך, יותר זקיקים נהרסים על ידי הטיפול הכימותרפי. "מעגל מרושע" (Vicious Cycle) זה יכול להיחשב על ידי מתן a-LHRH עקב מניעת העלייה ב-FSH ולכן מניעת הגיוס של מספר רב של זקיקים והגשתם "טרף" לכימותרפיה ההרסנית (ראו איור).

כתמיכה באפקט השלילי של רמות גבוהות של גונדוטרופינים על הישרדות הזקיקים השחלתיים, ניתן להביא את העכברים הטרנסגניים (Transgenic), שלהם רמות גבוהות של LH. בליתם, יש להם מספר זהה של זקיקים פרימורדיאליים כמו לעכברים נורמלים, אך תוך מספר שבועות הם מתחילים לאבד מספר רב של זקיקים ובתוך שלושה חודשים נשארים עם כמות ממשפר הזקיקים של עכברים נורמלים. יתר על כן, בניגוד לסברה הרווחת כי זקיקים פרימורדיאליים קטנים אינם תלויים כלל בגונדוטרופינים, נמצאו mRNA לרצפטורים של LH ושל FSH גם בזקיקים ראשוניים ואף פרימורדיאליים. אפילו אם נקבל את הסברה שזקיקים פרימורדיאליים אינם תלויים כלל ב-FSH, הם כן תלויים ומושפעים על ידי פקטורי גדילה כגון BMP, ACTIVIN, 4, 7 ו-9, ואלה מופרשים על ידי זקיקים גדולים יותר, פרה-אנטראליים, מעבר לשלב של זקיקים שניוניים, ואלה, לכל הדרות, כן

תלויים ברמות FSH. מכאן, שמתן a-LHRH המדכא רמות הגונדוטרופינים, מונע הפרשת פקטורי הגדילה הנ"ל על ידי זקיקים בשלים יותר, וכך, באופן משני, נשארים יותר זקיקים במצב "רדום" ולכן מוגנים יחסית מפני האפקט הגונדוטרוקי של הכימותרפיה, שהינו הרסני יותר בשלב של זקיקים "פעילים", בשלבי גדילה והבשלה.

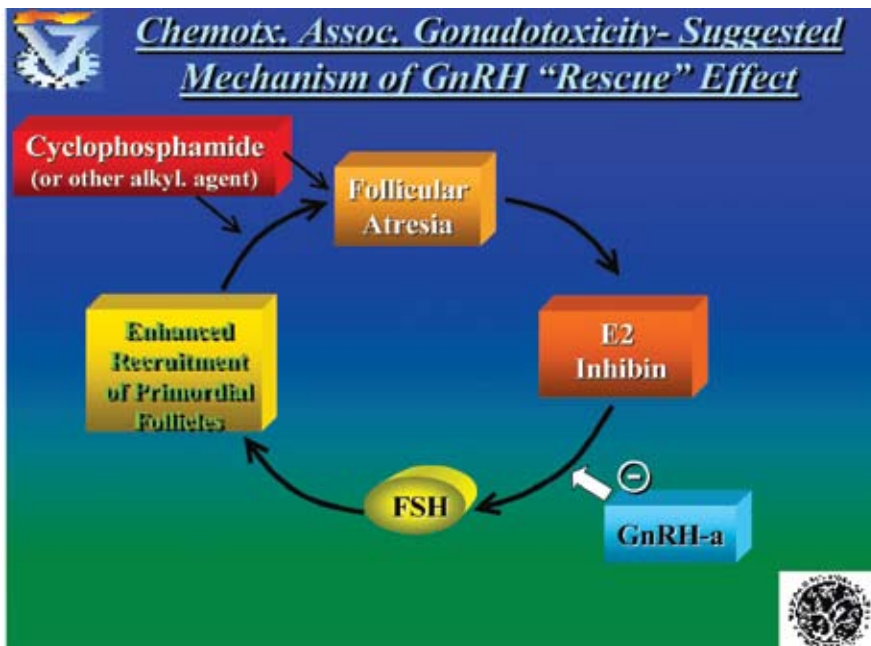
קבוצתו של אלכס צפירי ממכון ויצמן, מצאה לאחרונה, במערכת של תרבית זקיקים מבודדים, כי גונדוטרופינים יכולים לגרום לאפופטוזיס של תאי Theca על ידי עלייה בפעילות Caspase3 1-7. מכאן, שהורדת רמות הגונדוטרופינים על ידי a-LHRH יכולה למנוע אפקט אפופטוטי לא רצוי זה.

2. הסבר אפשרי אחר הוא הורדת הפרופוזיה השחלתית, משנית למצב ההיפואסטרוגני, ובכך הקטנת המנה המצטברת של כימותרפיה המגיעה לשחלות. הסבר זה נתמך באפקט האאו-דילטטורי של אסטרוגנים על כלי הדם בכלל ועל כלי הדם למערכת הרבייה הפנימית, בפרט.

בעבודה עדכנית נמצא ש-a-LHRH מוריד את הפרופוזיה והשטח האנדותרלי של כלי הדם שהורחבו במתן אסטרוגנים במודל גירוי יתר שחלתי בחולדה.

3. נמצא שלא רק במכרסמים אלא גם בבני אדם יש רצפטורים ל-a-LHRH בשחלות.

איור 1. מנגנון פעולה משוער של a-LHRH להחלת הזקיקים ממקי כימותרפיה



רבים, עד כמעט שנה. לסיכום, מבלי להתחשב במנגנון ההגנה האפשרי של a-LHRH מפני כימותרפיה, ימים יגידו אם העבודות הפרוספקטיביות, כפולות הסמיות המתבצעות כעת במספר מרכזים, יתמכו בתוצאות המעוררות, אם לאו. הואיל ואף שיטה אינה מושלמת ואינה מספקת מענה אבסולוטי לבעיית הפוריות העתידית בחולות אלו, אנו ממליצים על שלוש השיטות: הפריה חוץ גופית והקפאת עוברים, הקפאת ביציות לא מופרות לנשים שאין להן בן זוג, הקפאת קטעי שחלה ומתן a-LHRH במידה שתוצאות העבודות הפרוספקטיביות יהיו שליליות, לא נגרם כל נזק הואיל וה-a-LHRH מספק יתרון של הקטנת הדימום הווסטי המוגבר בזמן הטרומבוציטופניה. במידה שהעבודות הפרוספקטיביות המבוקרות יראו שיש ל-a-LHRH ערך טיפולי, כפי שנמצא על ידינו ועל ידי אחרים, הרי שהימנעות מלהציע אלטרנטיבה זו כיום עלולה לעשות עוול לאותן חולות שעשויות ליהנות בעתיד מתוצאות הטיפול בהווה. לעניית דעתנו, שילוב כל השיטות עשוי לתת לחולות אלו סיכוי מרבי לשמירת פוריותן. ימים יגידו מהי השיטה המועדפת. עד אז, יש לספק לחולות כל האפשרויות ולעזור להן בכל שניתן, למען פוריותן בעתיד ובריאותן בהווה ובעתיד.

פרופ' זאב בלומנפלד, הפקולטה לרפואה, הטכניון, הקריה הרפואית לבריאות האדם, רמב"ם

ו-Cell, מאמרים מהפכניים הקוראים תגר על הדוקטרינה המקובלת, על פיה אין ביונקים יצירה De Novo של זקיקים שחלתיים וביציות. קבוצה זו של חוקרים טוענת כי הצליחה לזהות ולאפיין בשחלות מכרסמים תאי גזע גרמינטיביים GSC (Germline Stem Cells) שיכולים להביא להתחדשות מלאי הזקיקים והביציות. מאמרים אלה, אף שפורסמו בעיתונים יוקרתיים מהשורה הראשונה, קוממו חוקרים רבים וידועי שם שהתנגדו לאפשרות המהפכנית המוצעת. מכל מקום, באופן תיאורטי, אם התיאוריה תוכח כנכונה, ייתכן כי ה-a-LHRH עשויים להגן על תאי גזע גרמינטיביים אלה ולאפשר חידוש מאגר הזקיקים השחלתיים. תוארו בספרות הרפואית הריגות ספוראדיים בנשים שלפי הפרופיל ההורמונלי היו מנופאוזיות במשך מספר שנים, לאחר BMT וכימותרפיה נמרצת. בחולות שלט נצפה כי בכשליש או יותר מהחולות שחזרו לבייץ, לווסת באופן סדיר וחלקן אף הרו ילדו ספונטנית, היו רמות גבוהות של FSH בשנה הראשונה שלאחר הכימותרפיה. לאחר מכן ירדו רמות הגונדוטרופינים לנורמה והחולות חזרו לבייץ וחלקן אף להרות ספונטנית. ייתכן כי מרבית הזקיקים נהרסו על ידי הכימותרפיה וה-a-LHRH הגן על תאי הגזע הגרמינטיביים מהרס על ידי הכימותרפיה. תאי גזע אלה יצרו זקיקים ולאחר שישה עד 12 חודשים נוצרו זקיקים בשלים שהפרישו אסטרוגן ואינדיבידואליזציה להורדת רמות הגונדוטרופינים לנורמה וחזרו לבייץ. אכן, לפי הסכימה של Gougeon, הבשלת זקיק פרמורדאלי עד לבייץ עשויה להימשך חודשים

בשורת תאי סרטן שחלה מצאו Grundker & Emons מגרמניה, כי התקשרות ליגנד לרצפטורים של a-LHRH מונע אפופטוסיס. יתרה מכך, הוכחה חותכת לאפקט ישיר של a-LHRH על השחלה, ללא קשר לרמות הגונדוטרופינים סופקה השנה על ידי Imai ועמיתיו מיפן, שהראו כי טיפול בתאי גרנולוזה שחלתיים In Vitro מנע את האפקט הטוקסי של Doxorubicin באופן תלוי כמות ובזמן. 4. אפשרות נוספת, מרתקת, סופקה על ידי קבוצת המחקר של Tilly מ-Harvard בבוסטון, לפיה Sphingosine-1-Phosphate (S-1-P), שהינו חומר שומני, עשוי למנוע האפופטוסיס של תאי שחלה ולהגן בפני כימותרפיה ורדיותרפיה. בהזדקת P-1-S לבורסה שסביב שחלות מכרסמים, מצאו חוקרים אלה כי נמנע לחלוטין האפקט הגונדוטוקסי שהיה ל-Doxorubicin שהורק לחיות הניסוי והבכרה, כשבאחרונות, ללא ההשפעה המגנה של S-1-P, נהרסו הביציות והדג"א עבר פירוק מוחלט. מאוחר יותר מצאו Paris ועמיתיו כי אפקט מגן זה מאפשר שמירת הפוריות ובריאות הצאצאים ולית צאצאים בריאים ופוריים. באופן תיאורטי תיתכן האפשרות כי ה-a-LHRH מעלה את הריכוז או את הפעילות השחלתית של S-1-P ובכך מגן בפני האפקט הגונדוטוקסי של הכימותרפיה. הסבר תיאורטי זה, כמובן, דורש הוכחה. 5. לאחרונה פרסמו Johnson & Tilly מספר עבודות מחקר בעיתונים יוקרתיים כגון Nature

רשימת מקורות

1. Blumenfeld Z. Gynecologic concerns for young women exposed to gonadotoxic chemotherapy. Curr Opin Obstet Gynecol 2003; 15:359-70.
2. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dorken B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, Loeffler M; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003; 348: 2386-95.
3. Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. Oncologist 1999; 4:45-54.
4. Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, et al. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. Ann Oncology (Suppl 1) 2002; 13:147.
5. Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: 1. pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. Hum Reprod Update. 2005; 11(1):69-89.
6. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. N Engl J Med. 2005; 353: 64-73.
7. Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe JM. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. J Soc Gynecol Invest 1999; 6:229-239.
8. Glode LM, Robinson J, Gould SF. Protection from cyclophosphamide induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. Lancet 1981; 1:1132-1134.
9. Chapman RF, Sutcliffe S. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility and their prevention. Recent Adv Clin Oncol 1986; 2:239-251.
10. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, et al. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotropin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. Human Reprod 1996; 11:1620-1626.
11. Blumenfeld Z, Ritter M, Shariki K, Haim N. Inhibin-A concentrations in sera of young women during and following chemotherapy for lymphoma – correlation with ovarian toxicity. Am J Reprod Immunol 1998; 39:33-40.
12. Ataya K, Rao LV, Laurence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing agonist inhibits cyclophosphamide induced ovarian follicular depletion in Rhesus monkeys. Biol Reprod 1995; 86-92.
13. Ortin TT, Shoshlak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:873-880.
14. Blumenfeld Z, Eckman A. Preservation of Fertility and Ovarian Function and Minimizing Chemotherapy Induced Gonadotoxicity in Young Women by GnRH-A. J.National Cancer Institute Monogr. 2005; 34:40-3.
15. Backshine H, Brauner R, Thibaud E, et al. Chemotherapy and ovarian function. Retrospective analysis in 17 girls treated for malignant tumor of hematologic disease. Arch Fr Pediatr 1986; 43:611-616.
16. Blumenfeld Z. Ovarian rescue/protection from chemotherapeutic agents. J Soc Gynecol Invest 2001; 8:S60-S64.
17. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. Fertil. Steril. 2007. In Press.
18. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. Lupus 2000; 9:1-5.
19. Blumenfeld Z, Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. Ann Med 1997; 29:1323-206.
20. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. Hum Reprod 1986; 1:81-87.
21. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 890-6.
22. Pereyra-Pacheco B, Mendez-Ribaz JM, Milone G, et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. Gynecologic Oncology 2001; 81:391-397.
23. Castelo-Branco C, Nomdedeu B, Camus A, Mercadal S, Martinez de Osaba MJ, Balasch J. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. Fertil Steril. 2007;87: 702-5
24. Fox KR, Scialla J, Moore H. Preventing chemotherapy-related amenorrhea using

- leuprolide during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:13, 2003 (abstr 50)
24. Recchia F, Sica G, De Filippis S, et al. Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: a phase II pilot study. *Anti Cancer Drugs* 2002; 13:417-424.
25. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 514-23.
26. Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, et al: Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young early breast cancer patients. *Ann Oncol* 17:74-78, 2006
27. Urriticoechea A, Walsh G, Rigg A, et al: Ovarian function protection with goserelin during adjuvant chemotherapy in pre-menopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 88:S229, 2004 (suppl 1; abstr 6028).
28. Del Mastro L, Venturini M. Fertility preservation strategies for breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4220-1
29. National Cancer Institute: Clinical trials: SWOG S0230 and GIM-6. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00068601> and <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00311636>
30. Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espie M, Briere J, Pierre Marolleau J, Gisselbrecht C, Brice P. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematol J*. 2003; 4:116-20.
31. Haddy TB, Adde MA, McCalla J, Domanski MJ, Datiles M 3rd, Meehan SC, Pikus A, Shad AT, Valdez I, Lopez Vivino L, Magrath IT. Late effects in long-term survivors of high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 2070-9.
32. Manger K, Wildt L, Kalden JR, Manger B. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: the PREGO-Study. *Autoimmun Rev*. 2006; 5: 269-72
33. Oktay K, Kan MT, Rosenwaks Z. Recent progress in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Current Opinion Obstet Gynecol* 2001; 13:263-268.
34. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Molecular Cellular Endocrinology* 2002; 187:93-105.
35. Meirrow D, Rabinovici J, Katz D, Or R, Ben-Yehuda D. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. *Cancer* 2006;107:1634-41
36. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342:1878-1886.
37. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342:1887-1892.
38. Danforth DR, Arbogast LK, Friedman CI. Acute depletion of murine primordial follicle reserve by gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*. 2005; 83:1333-8.
39. Blumenfeld Z. Gonadotropin-releasing hormone antagonists instead of agonists: a change for the better? *Fertil Steril* 2001; 76:443-444.
40. Quint EH, Breech L, Blumenfeld Z. Case 2005: ovarian suppression with chemotherapy in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004; 17:413-6.
41. Somers EC, Marder W, Christman GM, Oggenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:2761-7.
42. Flaws JA, Abbud R, Mann RJ, Nilson JA, Hirshfield AN. Chronically elevated luteinizing hormone depletes primordial follicles in the mouse ovary. *Biology Reprod* 1997; 57:1233-7.
43. Patsoula E, Loutradis D, Drakakis P, Michalas L, Bletsra R, Michalas S. Messenger RNA expression for the follicle stimulating hormone receptor and luteinizing hormone receptor in human oocytes and preimplantation-stage embryos. *Fertil Steril* 2003; 79:1187-93.
44. Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of the follicles-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82:3748-51.
45. Zheng W, Magid MS, Kramer EE, Chen YT. Follicle-stimulating hormone receptor is expressed in human ovarian surface epithelium and fallopian tube. *Am J Pathol* 1996; 148: 47-53.
46. Knight PG, Glicker C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction*. 2006; 132:191-206.
47. Blumenfeld Z. Ovarian cryopreservation versus ovarian suppression by GnRH analogues: primum non nocere. *Hum Reprod*. 2004; 19:1924-5.
48. Yacobi K, Wojtowicz A, Tsafirri A, Gross A. Gonadotropins enhance caspase-3 and -7 activity and apoptosis in the theca-interstitial cells of rat preovulatory follicles in culture. *Endocrinology*. 2004; 145:1943-51.
49. Adriaens I, Cortvrindt R, Smitz J. Differential FSH exposure in preantral follicle culture has marked effects on folliculogenesis and oocyte developmental competence. *Hum Reprod*. 2004; 19: 398-408
50. Babu PS, Danilovich N, Sairam MR. Hormone-induced receptor gene splicing: enhanced expression of the growth factor type I follicle-stimulating hormone receptor motif in the developing mouse ovary as a new paradigm in growth regulation. *Endocrinology*. 2001; 142: 381-9.
51. Oktay K, Newton H, Mullan J, Gosden RG. Development of human primordial follicles to antral stages in SCID/hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod*. 1998; 13: 1133-8
52. Lacham-Kaplan O. In vivo and in vitro differentiation of male germ cells in the mouse. *Reproduction*. 2004; 128: 147-52.
53. Moe-Behrens GH, Klinger FG, Eskild W, et al. Akt/Pten signaling mediates estrogen-dependent proliferation of primordial germ cells in vitro. *Mol Endocrinol*. 2003; 17: 2630-8.
54. Webb R, Garnsworthy PC, Gong JG, Armstrong DG. Control of follicular growth: local interactions and nutritional influences. *J Anim Sci*. 2004; 82 E-Suppl: E63-74.
55. Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1512-9.
56. Kitajima Y, Endo T, Nagasawa K, et al. Hyperstimulation and a gonadotropin-releasing hormone agonist modulate ovarian vascular permeability by altering expression of the tight junction protein claudin-5. *Endocrinology* 2006; 147: 694-9.
57. Harrison GS, Wierman ME, Nett TM, Glode LM. Gonadotropin-releasing hormone and its receptor in normal and malignant cells. *Endocr Relat Cancer*. 2004; 11:725-48.
58. Grundker C, Emons G. Role of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1:65-71.
59. Leung PC, Cheng CK, Zhu XM. Multi-factorial role of GnRH-I and GnRH-II in the human ovary. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 202:145-53.
60. Imai A, Sugiyama M, Furui T, Tamaya T, Ohno T. Direct Protection by a Gonadotropin-Releasing Hormone Analog from Doxorubicin-Induced Granulosa Cell. Damage. *Gynecol Obstet Invest*. 2007; 63:102-6. [Epub ahead of print].
61. Tilly JA. Commuting the death sentence: how oocytes strive to survive. *Nature Reviews - Molecular Cell Biology* 2001; 2:838-848.
62. Morita Y, Perez GI, Paris F, et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000; 6:1109-1114.
63. Perez GI, Knudson CM, Leykin L, Korsmeyer SJ, Tilly JL. Apoptosis associated signaling pathways are required for chemotherapy-mediated female germ cell destruction. *Nature Med* 1997; 3:1228-1232.
64. Reynolds T. Cell death genes may hold clues to preserving fertility after chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:664-666.
65. Morita Y, Perez GI, Maravei DV, Tilly KI, Tilly JL. Targeted expression of Bcl-2 in mouse oocytes inhibits ovarian follicle atresia and prevents spontaneous and chemotherapy-induced oocyte apoptosis in vitro. *Mol Endocrinol* 1999; 13:841-850.
66. Xiang J, Chao DT, Korsmeyer SJ. Bax-induced cell death may not require interleukin-1 β converting enzyme like proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14559-63.
67. Kolesnick RN, Kronke M. Regulation of ceramide production and apoptosis. *Annu Rev Physiol* 1998; 60:643-665.
68. Cremesti A, Paris F, Grassme H, Holler N, Tschopp J, Fuks Z, Gulbins E, Kolesnick R. Ceramide enables Fas to cap and kill. *J Biol Chem* 2001; 276:23954-23961.
69. Pastorino JG, Tafani M, Rothman RJ, Marcinekicute A, Hoek JB, Farber JL, Marcinekicute A. Functional consequences of the sustained or transient activation by Bax of the mitochondrial permeability transition pore. *J Biol Chem* 1999; 274:31734-31739.
70. Cuvillier O, Pirianov G, Kleuser B, Vanek PG, Coso OA, Gutkind S, Spiegel S. Suppression of ceramide-mediated programmed cell death by sphingosine-1 phosphate. *Nature* 1996; 381:800-803.
71. Spiegel S, Cuvillier O, Edsall LC, Kohama T, Menzeleev R, Olah Z, Olivera A, Pirianov G, Thomas DM, Tu Z, Van Brocklyn JR, Wang F. Sphingosine-1 phosphate in cell growth and death. *Ann NY Acad Sci* 1998; 845:11-18.
72. Paris F, Perez GI, Kolesnick RN, Tilly JL. Suppression of oocyte apoptosis by sphingosine-1 phosphate therapy in vivo preserves fertility following radiotherapy. *Proc 83rd Annu Meeting Endocrine Soc, Denver, CO, 2001*; 374.
73. Paris F, Perez GI, Fuks Z, et al. Sphingosine-1 phosphate preserves fertility in irradiated female mice without propagating genomic damage in offspring. *Nature Medicine* 2002; 8:901-902.
74. Spiegel S, Milstein S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signaling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003; 4: 397-407.
75. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*. 2004; 428(6979): 145-50.
76. Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3858-9.
77. Lee JS, Schover LR, Partridge AH, et al: American Society of Clinical Oncology Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917-31.
78. Biljan M, Hemming R, Brassard N: The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84: S95, (suppl 1).
79. Sonmezer M and Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The Oncologist*. 2006; 11: 422-34.
80. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987; 19:159-62.
81. Waxman JH. Gonadotropin hormone releasing analogues open new doors in cancer treatment. *British Medical Journal* 1987; 295 :1084-5.
82. Burns KC, Boudreau C, Panepinto JA. Attitudes Regarding Fertility Preservation in Female Adolescent Cancer Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28:350-4.

אך מתוארים גם מקרים של נשים מעל גיל 50 ומתחת לגיל 20 עם תופעות של אנ"ז. בדומה לרוב התופעות האלרגיות, תיתכן החמרה עם הזמן, כך גם קיצור זמן הופעתן מרגע קיום יחסי המין.

ב-40 אחוז מהנשים, האנ"ז הופיעה לאחר מגע מיני ראשון. לפי Halpern, הסבר אפשרי לתופעה זו הוא קיומם של נוגדנים צולבים בנוזל זרע ובחידקים אשר גורמים לזיהומי נרתיק, ולאחר שהתפתחה כבר האנ"ז, היא תופיע בכל מגע מיני. שאר הנשים פיתחו אלרגיה לאחר שקיימו מגעים מיניים חוזרים במשך שנים ללא תגובות. תוארו נשים אשר פיתחו אלרגיה לזרע של בן זוג אחד ולא לזרע של בן זוג אחר וכן תוארו נשים שפיתחו אלרגיה לזרע של כל בני הזוג שאיתם קיימו מגע מיני.

יש לציין שתופעות של אנ"ז, אפילו מערכתיות, יכולות להופיע גם לאחר מגע עורי בלבד עם נוזל הזרע. קיים תיאור מקרה נדיר

שלפעמים מופיעה אלרגיה לנוזל הזרע. תוארו גם תגובות אימונולוגיות מסוג 3 ו-4, אך אלו נדירות מאוד.

תופעות קליניות

התופעות הקליניות של אנ"ז מגוונות ועלולות להופיע תוך כדי המגע המיני, חמש עד 60 דקות לאחר מכן ובעשרה אחוזים מן המקרים אף יותר משעה לאחר המגע המיני. התסמינים יכולים להימשך שעות ואף ימים. רוב הנשים סובלות מתופעות מקומיות המתבטאות בגרד, בכאבים, בדקירות ובאודם מקומי בתוך הנרתיק ולפעמים מסביב לו, אך במקרים מסוימים יכולות להופיע גם תופעות מערכתיות כמו גרד ממושט, אורטיקריה, נזלת, התעטשות, שיעול, סטירדור, קשיי נשימה, בחילות, הקאות ואף ירידה בלחץ הדם. דהיינו, תופעות של הלם אנאפילקטי. מקרי מוות לא תוארו עד היום.

60 אחוז מהנשים הסובלות היו בגילאי 20-30

אלרגיה לנוזל הזרע (אנ"ז) תוארה לראשונה לפני כ-50 שנה על ידי רופא נשים הולנדי ומאז תוארו בספרות האנגלית כ-80 מקרים נוספים. קרוב לוודאי שהתופעה שכיחה בהרבה אך אין מספיק מודעות לקיומה גם בקרב הנשים הסובלות וגם בקרב הרופאים המטפלים בהן. לעתים, קורה שאישה עם אנ"ז מופנית קודם לפסיכיאטר, לאחר מכן לרופא נשים ורק לבסוף מגיעה לאלרגולוג.

רקמת הנרתיק מכילה מקרופאגים, תאי לנגרהנס, לימפוציטים, אאוזינופילים, תאי פלזמה וגם תאי פיטום. כל אלה יחד מכילים תשתית לתגובות אימונולוגיות אפשריות.

תופעות אלרגיות ככלל נגרמות עקב היווצרותם של נוגדנים מסוג IGE כנגד חלבונים שונים אשר באים במגע עם הרקמות השונות בגוף. נוזל הזרע מורכב מסוגים רבים של חלבונים אשר מסוגלים לעתים לגרום לייצור של נוגדנים מסוג IGE ולכן, אין זה פלא

אלרגיה לנוזל הזרע

המודעות לקיומה של אלרגיה לנוזל הזרע אינה גבוהה. הטיפול המוצע כולל מניעה, טיפול תרופתי ואימונותרפיה

ד"ר דוד נוסם



של אישה עם תופעות מערכתיות של אנ"ז אשר מעולם לא קיימה מגע מיני נרתיקי.

גורמים להתפתחות אנ"ז

מהי הסיבה להתפתחות אנ"ז? אין עדיין תשובה לסוגיה מעניינת זו. מספר נשים פיתחו אנ"ז לאחר הרייון. Bernstein, אחד החוקרים המובילים בנושא, סבור שההיעלמות הפתאומית של תאי T מדכאים לאחר הרייון גורמת לתגובת יתר של היווצרות נוגדנים מסוג IGE, אך תוארו גם מקרים של הופעת אנ"ז לאחר הפסקה ארוכה של יחסי מין בשל סיבות אחרות ולכן ברור שקיימות סיבות נוספות לתופעה. מתוך סקירתו של Shah עולה שלרוב הסובלות היה רקע אטופי אישי או משפחתי.

מספר חוקרים ניסו לזהות בצורה מדויקת יותר את החלבון אשר גורם לאנ"ז והגיעו למסקנה שקרוב לוודאי כי זהו אלרגן אשר מקורו בפרוסטטה.

לא תמיד האלרגיה היא רק לחלבון הזרע. לפעמים, בתוך נזול הזרע מתרכזים גם חלבונים אחרים. תוארו נשים עם אלרגיה לפניצילין ואגוזים אשר פיתחו אנ"ז רק לאחר שבני זוגם נטלו פניצילין או אכלו אגוזים. תבחיני עור עם גורמים אלה נמצאו חיוביים ולא היתה בעיה עם נזול הזרע עצמו. לפעמים, נזול הזרע מכיל נוגדנים מסוג IGE נגד קנדידה אלביקנס אשר יכולים לגרום לתופעות אלרגיות אצל נשים עם זיהום קנדידאלי אשר אינו נדיר אצל נשים.

גורמים אלרגיים אחרים עלולים להגיע לנרתיק בזמן קיום יחסי מין אך הם אינם קשורים לנזול הזרע, כמו אבקנים היכולים לגרום לתגובה אלרגית אצל אישה אטופית.

גירוי לא ספציפי של הנרתיק שיכול לחקות אנ"ז עלול להיגרם עקב שימוש בקוטלי זרע, דאודורנטים, סבונים מסוימים, מטליות לחות ואף לקים לציפורניים.

Sonex תיאר מקרה שקרה לזוג מסוים: הבעל אהב לקרוא עיתון במיטה. בת הזוג שלו היתה אלרגית לדיו של העיתון. לאחר קיום יחסי מין היא היתה מפתחת תגובה - לא לזרע אלא לדיו, אשר הגיע לנרתיק בזמן המשחק המקדים. הפסקת מנהג זה ורחיצת ידיים פתרו את הבעיה. כמו כן קיימת אבחנה מבודלת של תופעות אלרגיות ואנאפילקטיות בזמן קיום יחסי מין: אסתמה הנגרמת עקב מאמץ והתרגשות ואורטיקריה כולינרגית, אשר גם היא יכולה להיגרם עקב מאמץ והתרגשות, יכולות לחקות מצב של אנ"ז.

אבחון

מהו התהליך האבחנתי של אנ"ז? כמו תמיד ברפואה, המודעות לקיומה של תופעה

פתולוגית ואנמנזה מפורטת הן המפתח לאבחנה נכונה. לרוב, נשים אלו מגיעות לאלרגולוג לאחר שנבדקו על ידי רופא נשים. במידה שלא, חייבים להפנותן לגינקולוג כדי לשלול דלקות נרתיק מסיבות אחרות.

האנמנזה, שאינה תמיד פשוטה, חייבת להתייחס לכל הנקודות אשר צוינו עד כה. במידה שמתעורר חשד לאלרגיה לזרע, ממליצים לבני הזוג להשתמש בקונדום (condom test). אם התסמינים נעלמים, יש סבירות גבוהה עוד יותר לאנ"ז.

השלב הבא הוא תבחין עורי עם הזרע עצמו. במידה שהוא חיובי, הדבר מאשר את האבחנה ויש לגשת לטיפול.

בעבר בוצעו גם תבחיני עור עם זרע של מספר תורמים. כיום, בעידן ה-AIDS, לא ניתן כמובן לעשות זאת. מלבד תבחיני עור, ניתן לבצע בדיקות מעבדה לשם זיהוי נוגדנים סגוליים לזרע, כמו rast elisa וגם התמרה של לימפוציטים בתגובה לזרע, אך בדיקות אלו מורכבות בדרך כלל ואינן תורמות יותר מתבחיני העור.

לאחר שנעשתה אבחנה של אלרגיה לזרע, צריך וגם ניתן להציע טיפול.

טיפול

בדומה לאלרגיות אחרות, גם באנ"ז קיימים שלושה סוגי טיפולים: מניעה, טיפול תרופתי ואימונותרפיה.

מניעה היא הטיפול המועדף תמיד במצבים אלרגיים, באם ניתנת. במקרה של אנ"ז, הקונדום הוא אמצעי המניעה הטוב ביותר. יכולה לעתים להתעורר גם בעיה של אלרגיה ללטקס ותוארו מספר נשים עם אנ"ז וגם אלרגיה ללטקס. במקרים נדירים אלה, אפשר להשתמש בקונדומים מחומרים אחרים. ברור ששימוש בקונדום אינו מהווה פתרון מעשי כאשר האישה מעוניינת להיכנס להריון.

אפשרות טיפולית אחרת היא טיפול תרופתי. במקרים לא קשים במיוחד, אפשר לתת אנטיהיסטמיניקה חצי שעה לפני קיום יחסי המין וכן ניתן להשתמש במשחת כרומולין לפני וגם אחרי קיום יחסי המין. במקרים קשים, כאשר מתפתח הלם אנאפילקטי, צריך לטפל בו כמקובל עם אדרנלין וסטרואידים לפי הצורך. כמו כן יש לצייד את המטופלות באפיפן.

במידה שהטיפול המניעתי לא בא בחשבון והטיפול התרופתי לא עוזר, קיימת אפשרות של טיפול באימונותרפיה. Halpern היה הראשון שניסה טיפול אימונותרפי עם הזרע עצמו. אחרים ניסו טיפול זה עם פרקציות שונות של נזול זרע, בהתאם לתגובות בתבחינים

עוריים. האימונותרפיה הצליחה בשני שלישים מהמקרים. הטיפול התבצע בדומה לאימונותרפיה רגילה לאלרגנים נשאים עם הזרקות תת עוריות, פעם עד פעמיים בשבוע. הצלחה גדולה בהרבה היתה באימונותרפיה מהירה (rush immunotherapy): המטופלות קיבלו זריקות כל חצי שעה במשך שניים או שלושה ימים ולאחר מכן גדלו מרווחי הזמן בין הזריקות. טיפולים אלה אמנם הצליחו יחסית, אך הם מסורבלים הן מבחינת הכנת החומר להזרקה והן מבחינת המטופלות, אשר חייבות להגיע למרפאה לעתים קרובות. כן קיימות בהם כל אותן הסכנות של אימונותרפיה רגילה, כולל הלם אנאפילקטי.

ב-1993 דיווח Martlof על ניסיון מוצלח של דסנסיטיזציה לנזול הזרע בשיטה תוך נרתיקית (intravaginal desensitization). בשיטה זו לוקחים את נזול הזרע של בן הזוג, מוהלים אותו פי עשרה, פי 100 ופי 1,000 ולאחר מכן מחזירים ריכוזים עולים של הנזול ישירות לנרתיק. במידה שלא התפתחו תופעות אלרגיות, בני הזוג מקיימים יחסי מין מלאים במרפאה. עד כה דווחו שישה מקרים שבהם נעשה שימוש בטיפול זה ובחמישה מהם היתה הצלחה. אחד המקרים דווח על ידיו ולאחר מכן טופל זוג נוסף בשיטה זו, גם כן בהצלחה.

הבעיה בשיטה טיפולית זו היא הצורך לקיים יחסי מין שלוש פעמים בשבוע - משימה לא תמיד קלה, אם עקב אילוצים בני הזוג לא נמצאים יחד בתדירות כזאת. במקרה של הפסקה ארוכה בקיום יחסי המין, חוזרת האלרגיה ואז נזקקים שוב לטיפול. הדבר דומה להפסקת תרופה לאחר דסנסיטיזציה. גם במקרה זה יהיה צורך בטיפול מחדש. ניתן להתגבר על העדרות בן הזוג על ידי הקפאת הזרע והחדרתו בעת הצורך כדי למנוע את חזרת האלרגיה.

יש לציין כי האנ"ז אינה סיבה לעקרות. תוארו נשים אשר נכנסו להריון לאחר טיפול מוצלח הן בדסנסיטיזציה תוך נרתיקית והן ב-IVF.

לסיכום, אלרגיה לזרע היא תופעה קיימת אשר גורמת לסבל. ניתן לטפל בתופעה זו. דרושה מודעות גבוהה יותר לקיומה של התופעה, הן מצד נשים והן מצד הרופאים, אשר יפנו אותן לאלרגולוגים.

ד"ר דוד נוסם, מומחה לאלרגיה, אימונולוגיה קלינית ורפואה פנימית, שירותי בריאות כללית, מחוז חיפה וגליל מערבי, יועץ למחלות אלרגיות ואימונולוגיה קלינית, בית חולים נהריה

דלקת אגנית

דלקת אגנית היא מחלה זיהומית של מערכת הרבייה העליונה הפוגעת בריית הרחם, החצוצרות, השחלות או שילובים שלהם. במקרים קשים, התהליך הזיהומי מתפשט אל חלל הבטן ועלול לגרום להופעת מורסה שחלתית-חצוצרתית (Tubo-ovarian abscess) או לדלקת של קרום הצפק (Peritonitis). כיצד מאבחנים ואיך מטפלים

ד"ר ישי לוין

לאור העובדה כי מגוון הסימפטומים והסימנים רחב, בעת שחלק מהמטופלות יופיעו עם מחלה סוערת אשר ביטוייה הם הפרשה מוגלתית נרתיקית, חום, כאבי בטן תחתונה ורגישות בהנעת צוואר הרחם או מעל לטפולות (חצוצרות ושחלות), הרי שמטופלות אחרות יהיו כמעט נטולות סימפטומים למרות תהליך זיהומי משמעותי.

יש לחשוד בקיום תהליך זיהומי אגני בנשים המקיימות יחסי מין ולהן סימפטומים הכוללים כאבי בטן תחתונה, דמם או הפרשה נרתיקית מוגברת, חום, צמרמורת וסימפטומים של דרכי שתן. באופן היסטורי, ביסוס האבחנה היה על פי שלושה מדדים: כאב אגני, רגישות בהנעת צוואר הרחם או רגישות מעל לטפולות וחום.

הזוג במהלך החיים, החלפה בתדירות גבוהה של בני זוג ויחסי מין לא מוגנים. גורמי סיכון אלה קשורים קשר ישיר גם למעמד הכלכלי-חברתי. דווח גם כי התקן תוך רחמי ופעולות פולשניות בחלל הרחם, כמו גרידות חלל הרחם לסיום הריון, מעלים את שיעור הזיהומים או מאפשרים לחידרת מזהמים מהלידן לאיברי מערכת הרבייה הגבוהים. עישון תואר גם הוא כגורם סיכון למחלה, אולם הסיבה לכך אינה ברורה. יש לציין כי גלולות למניעת הריון נמצאו כמורידות את שיעור התחלואה בשיעור של כ-50 אחוז.

אבחנה

האבחנה של דלקת אגנית תמיד קלה ובמיוחד

המזהמים השכיחים המועברים על ידי מגע מיני וקשורים בדלקת אגנית הם כלמידה טרומטית וניסריה גונוריאה, אולם מגוון רחב של חיידקים אחרים המצויים באיברי הרבייה התחתונים (הלידן) ובהם חיידקים אנאירוביים, המופילים אינפלוואנזה, גרדנרלה וגיליס, מתגים גרם שליליים ואחרים, עלולים לגרום להופעתה של המחלה. הטיפול במחלה הוא תרופתי, אנטיביוטי בעיקרו, אולם תהליכים זיהומיים קשים שבהם יש היווצרות של מורסה בחצוצרה ובשחלה דורשים לעיתים התערבות ניתוחית.

אפידמיולוגיה וגורמי סיכון

חלק ניכר מהמקרים של דלקת מיוחס למזהמים המועברים ביחסי מין ובעיקר ניסריה גונוריאה וכלמידה טרומטית. מחקרים אפידמיולוגיים רבים שנערכו בשנים האחרונות הדגימו כי כלמידה הוא הגורם העיקרי של דלקות אגניות ומופיע בעד 50 אחוז מהמקרים, בעוד שגונוריאה שכיה פחות והוא הגורם בשיעור של עד 20 אחוז מהמקרים. בתקופות שבהן היתה עלייה בשיעור הזיהומים המועברים ביחסי מין היתה במקביל עלייה גם בשיעור ההיארעות של דלקות אגניות. בארצות סקנדינביה, שבהן נערך איסוף נתונים קפדני לגבי תחלואה, נראתה עלייה בהיארעות המחלה החל משנות ה-60 ועד לשיא בשנות ה-70 ולאחר מכן ירידה בשיעור התחלואה. בשנת 1970, כעשרה אחוזים מהנשים בגיל הפריין בארצות הברית טופלו לפחות פעם אחת בדלקת אגנית - נתון דומה לזה הקיים בארצות סקנדינביה.

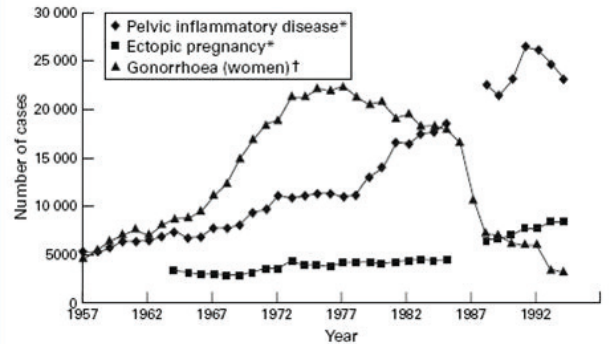
ניתן לראות בתמונה מס' 1 את שיעור התחלואה באנגליה ובוויילס בשנים 1957 עד 1994 ובמקביל את שיעור ההריונות החוץ רחמיים, סיבך מאוחר של המחלה.

גורמי הסיכון לדלקת אגנית קשורים לאופי ההעברה של מחלות ביחסי מין. גורמי סיכון שתוארו למחלה זו הם גיל צעיר בתחילת קיום יחסי מין, מספר בני



מורסה אנגית

הופעה של מורסה אנגית הוא למעשה מהסיכונים הקשים של המחלה. ניתן בבדיקה לאבחן את קיומו של ממצא אנגי רגיש. בבדיקות ההדמיה, ובמיוחד בבדיקת אולטראסאונד, ניתן לזהות ממצא זה בקל. זהו תהליך המצביע על הופעת הידבקויות כתוצאה מהתהליך הדלקתי של איברי הרבייה העליונים - חצוצרות, שחלות ולעיתים אף מעי - והיווצרות של מורסה המכילה מוגלה. הטיפול הוא אנטיביוטי תוך ורידי, במסגרת האשפוז. חלק ניכר מהמטופלות יגיב לטיפול אנטיביוטי, אולם חוסר תגובה לטיפול מרמז על הצורך בהתערבות ניתוחית לניקוח התהליך המוגלה.



סיכונים מאוחרים

סיכונים מאוחרים של המחלה כללים הריונות חוץ רחמיים, תת פריון או אי פריון על רקע מכאני (חסימה של החצוצרות) וכאבי אגן כרוניים. הפגיעה החצוצרתית הנגרמת כתוצאה מקיומו של תהליך דלקתי גורמת לחסימה חלקית או מלאה של החצוצרות וגוררת אחריה את הופעת שני הסיכונים הראשונים שתוארו לעיל. הודגם כי יש עלייה בשיעור חסימת החצוצרות ביחס ישיר למספר אירועי דלקת אנגית, כך שלאחר אירוע אחד, כ-13 אחוז מהמקרים יש חסימה חצוצרתית, לאחר שני אירועים כ-35 אחוז מהחצוצרות חסומות וב-75 אחוז מהנבדקות הודגמה חסימה חצוצרתית לאחר שלושה אירועים של דלקת אנגית. גם שיעור ההריונות החוץ רחמיים עולה באופן משמעותי לאחר אירוע של דלקת אנגית. הריץ אחד מתוך 24 הריונות יהיה חוץ רחמי באישה לאחר אירוע של דלקת אנגית, עלייה של פי ששה לעומת נשים שבהן הוכח בלפרוסקופיה כי אין חסימה חצוצרתית.

סיכון נוסף שתואר הוא כאב אנגי כרוני אשר עלול לגרום לפגיעה משמעותית באיכות החיים. מקורו של הכאב לא ברור לחלוטין אך הוא יכול להיות מיוחס להידבקויות תוך בטניות ואנגיות אשר נצפות בשכיחות רבה לאחר דלקת אנגית. מקרה קיצוני של הידבקויות מסוג זה תואר כסידרוס על שם Fitz-Hugh-Curtis ובו הידבקויות סביב לכבר. זהו סיכון מאוחר אשר תואר בודחם בכלמדיה או בגטריאה.

ד"ר ישי לוי, מחלקת נשים, בית החולים לילדות לים, המרכז הרפואי תל אביב

טווח זה הוא שחלק ניכר מהמקרים נגרם על ידי מספר מזהמים ולא על ידי מזהם בודד. על הטיפול התרופתי לכלול כיסוי כנגד נייסריה גטריאה, כלמדיה טרכומטיס, מתגים גרם שליליים, אנאירובים וסטריפטוקוקים.

הטיפול יכול להינתן במתן תוך ורידי, למטופלות באשפוז, או כטיפול פומי במקרים שבהם התהליך הזיהומי קל יותר ואין צורך באשפוז של המטופלות.

הארגון האמריקאי למניעת מחלות ממליץ על אשפוז במצבים הבאים:

◀ מצבים שבהם לא ניתן לשלול מחלה כירורגית אחרת כגון דלקת חזה של התוספת.

◀ המטופלת בהריון.

◀ המטופלת לא הגיבה באופן מספק לטיפול פומי שניתן בקהילה.

◀ המטופלת אינה מסוגלת לטפל את הטיפול שניתן בקהילה או שההיענות לטיפול נמוכה.

◀ התהליך הזיהומי קשה ומלווה בחום גבוה, בבחילות או בחקאות.

◀ נוכחות מורסה אנגית.

מרבית הנשים המתקבלות לאשפוז לטיפול במחלה זקוקות לטיפול תוך ורידי ולהשגחה לפחות בימי הטיפול הראשונים. לאחר התייצבות התהליך הזיהומי ותחילת נסיגת הסימנים, ניתן להמיר את הטיפול התוך ורידי בטיפול פומי ולשחרר את המטופלת להמשך טיפול בביתה. הסימנים בבדיקה המעדיים על תחילת החלמה הם ירידת החום, ירידה בספידת התאים הלבנים בדם, הפחתה או היעלמות של הרגישות בבדיקת הבטן או בבדיקה האנגית. מקובל להשלים טיפול אנטיביוטי למשך שבועיים לפחות.

הטיפול בכך הזוג - יש לבדוק את בני הזוג של הנשים החולות במידה שקיימו יחסי מין עד 60 יום לפני הופעת המחלה, ולהציע טיפול אמפירי יעיל בגברים אלה. יש לציין כי זיהום בכלמדיה או

היות שהתהליך הזיהומי האנגי עלול לגרום לסיכונים מאוחרים ובהם פגיעה חצוצרתית וקושי עתידי להרות, כיום המלצת הארגון האמריקאי למניעת מחלות, CDC (Center for Disease Control), הוא תחילת טיפול אמפירי גם במצבים שבהם הסימנים של הבדיקה הטיפנית קלים יותר. ארגון זה ממליץ על התחלת טיפול אנטיביוטי בנשים המקיימות יחסי מין במידה שאחד מהבאים קיים: רגישות בבדיקה בעת הנעת צוואר הרחם או כאב המופק בבדיקה מעל לטפולות. יש לציין כי ערך הניבוי החיובי של בדיקה קלינית לזיהוי דלקת אנגי (PPV) הוא בין 65 אחוז ל-90 אחוז ולכן, במקרים רבים, במיוחד במקרים שבהם יש קושי אבחוני, ניתן להיעזר בבדיקות נוספות:

◀ חום במדידה בפה מעל 38.3 מעלות צלזיוס.

◀ הפרשה מוגלתית מצוואר הרחם.

◀ נוכחות תאי דם לבנים בבדיקת הפרשה הלידתית.

◀ עלייה בשקיעת הדם.

◀ עלייה בחלבון CRP (C reactive Protein) בבדיקת דם (אחד ממדדי הדלקת).

◀ זיהוי של המחוללים נייסריה גטריאה או כלמדיה טרכומטיס בתרבית מהפרשה.

תבחין "הזחב" בעלי הרגישות הגבוהה ביותר לאבחון של דלקת אנגית הם דגימת רירית הרחם בביפוסיה, המוכיחה קיום תהליך דלקתי, או אבחון כירורגי-לפרוסקופי של המחלה, שבו ניתן לראות חצוצרות מודלקות, נוכחות של מוגלה בחלל הבטן או קיומם של מורסות אנגיות.

בדיקת אולטראסאונד מסייעת במיוחד במצבים שבהם יש הצטברות של נוזל מוגלתי בחצוצרות או במצבים שבהם יש מורסה אנגית.

טיפול

קיימים מספר שלובים תרופתיים אנטיביוטיים אשר מטרתם לכסות מגוון רחב של מיקרואורגניזמים לטיפול במחלה. הבסיס לטיפול אמפירי רחב

1. Soper DE. Genitourinary infections and sexually transmitted diseases. In: Berek JS. Novak's Gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
2. Sexually transmitted diseases treatment and guidelines, 2002 MMWR recommen-

datations and reports 2002; 51:1-80.

3. Simms I, Stephenson JM. Pelvic inflammatory disease epidemiology: what do we know and what do we need to know? Sexually Transmitted Infections 2000;76:80-87

טיפול בדליפת שתן בנשים | עדכונים אחרונים

ד"ר אלכסנדר קונדריאה

דליפת שתן פוגעת בכ-30-40 אחוז מהנשים במהלך חייהן. ההערכה היא שכ-70 אחוז מהנשים אינן פונות לבירור ולטיפול. הסיבות לכך הן: בושח, חוסר מודעות לאפשרויות טיפול והמחשבה המוטעית שזהו חלק טבעי ובלתי נמנע מתהליך ההזדקנות. העלייה בתוחלת החיים מגבירה את היקף הבעיה מחד, ומאידך העלייה ברמת החיים, הדרישה לאיכות חיים ומהפכת המידע גורמות להגברת המודעות ומעלות את שיעור הנשים הפונות לעזרה בפתרון בעיה זאת.

אנו יכולים כיום, בעזרת אמצעי האבחון והטיפול המתקדמים העומדים לרשותנו, לטפל בהצלחה בכ-70 מהסובלות משלפוחית רגיזה ובכ-80-90 אחוז מהסובלות מדליפת שתן במאמץ. ניתן להשיג מטרה זו עם תופעות לוואי מעטות ותחלואה נמוכה.

לאחרונה אנו שותפים ועדים להתקדמות רבה בכמות, ביעילות ובאיכות הטיפולים האורוגניקולוגיים. ההתקדמות בולטת במיוחד נראית הן בשיטות הכירורגיות להפסקת דליפת השתן במאמץ והן בטיפולים תרופתיים המכוונים בעיקר לדיכוי השלפוחית הרגיזה.

סיווג דליפת שתן

לאחר בירור ואבחון אורוגניקולוגי מלא אנו מסווגים את דליפת השתן כך:

◀ דליפת שתן במאמץ - 37 אחוז.

◀ שלפוחית רגיזה - 20 אחוז.

◀ מצב מעורב (שלפוחית רגיזה ודליפה במאמץ) - 33 אחוז.

מצבים אחרים - 10 אחוזים.

מטבלה זאת מתברר ששתי הבעיות העיקריות באישה בנושא דליפת השתן הן:

דליפת שתן במאמץ - דליפה בעת פעולה וולסלבה (שיעול, עיטוש, צחוק, הרמת משא וכו') ושלפוחית רגיזה - תכיפות ודחיצות במתן שתן, יומי ולעיתים לילי, עם וללא דליפה מרחיפות.

נביא כעת את החידושים האחרונים בשתי אבחנות אלו, העונים לשתי הבעיות המרכזיות בדליפת שתן, המהוות כ-90 אחוז מהאבחנות.

דליפת שתן במאמץ

עד אמצע שנות ה-90 של המאה הקודמת היה ניתוח הבחירה זה-Gold standard ברוב המקרים

של דליפת שתן במאמץ ניתוח אחר חיקי, שבו "תליתו את צוואר כיס השתן אל עצם החיק או אל הרצועות ע"ש cooper". ניתוח בטן זה דרש אשפוז ממוצע של חמישה ימים והחלמה בת כחודש.

פריצת הדרך האחרונה היתה בשנת 1996 עת הופיע, לאחר מחקר יסודי, המתלה האמצע שופכתי, Mid-Petros Ulf Ulmsten urethral sling-1. מתלה סינתטי המוחזר בצורה זעיר פולשנית, דרך הלידן, לכיוון אחר חיקי, של מתלה תחת אמצע השופכה. בעת וולסלבה, השופכה נלחצת אליו, נסגרת היטב וכתוצאה מכך נמנעת הדליפה במאמץ.

הניתוח שאותו פיתחו הוא ה-TVT (Tension free, Vaginal, Tape). ניתוח זה לא שיפר בצורה משמעותית את התוצאות אשר נשאו סביב 80-85 אחוז. יתרונותיו הגדולים של הניתוח הם בהשגת תוצאה זאת בדרך קלה יותר למנתח, ירידה דרמטית באחוז הסיבוכים הכלליים (והומים, אובדן דם וכו') והסיבוכים הספציפיים (צידת מצב חסימתי, הופעת שלפוחית רגיזה וכו') והחלמה מהירה מאוד. יתרונות חשובים אלה מאפשרים לכירורגים האורוגניקולוגיים לבצע את הניתוחים הללו בצורה מיטבית לאחר עקומת לימוד קצרה יחסית ומעודדים את אוכלוסיית המטרה להסכים לעבור פרוצדורה זאת.

המעקב אחרי תוצאות ניתוח מוכיח שהצלחתו בסדר גודל של כ-80-85 אחוז נשמרת כמעט במלואה לאורך תקופת המעקב המקסימלית שהיא כ-13 שנה נכון להיום.

כאמור, פריצת דרך זאת הביאה, בעיקר משיקולים כלכליים, להופעתם של שינויים רבים ב-TVT המקורי. כל השינויים דומים למקור ואין להם יתרונות כלשהם.

מאז לא חלו פריצות דרך משמעותיות אלא נסיונות להוריד את התחלואה הניתוחית, שהיא נמוכה ממילא.

בשנת 2001 תיאר הצרפתי Delorme את הניתוח המתלה בגישה טרנס אבטורטורית. שיטה זאת מכונה "דור שני לניתוחי מתלה אמצע שופכתי". תיאורטית, היתרון הגדול של השיטה היה צפוי להיות בהורדת הסיכון של ניקוב כיס השתן במעבר המחט (והסרט) בחלל האחר חיקי. יתרון זה נמצא נכון באופן חלקי ביותר. גישה ניתוחית זאת מצאה את עדתה בכך שפרצה את הדרך לכל הניתוחים

לאחרונה חלה
התקדמות
רבה בכמות,
ביעילות ובאיכות
הטיפולים
האורוגניקולוגיים.
ההתקדמות
בולטת
במיוחד נראית
הן בשיטות
הכירורגיות
להפסקת דליפת
השתן במאמץ
והן בטיפולים
תרופתיים
המכוונים
בעיקר לדיכוי
השלפוחית
הרגיזה. סקירה



סוג הטיפול	אמצעי
טיפול התנהגותי	- תזמון בקיטה - ביופידבק - גירוי חשמלי
טיפול תרופתי	מכלול תרופות לדיכוי התכווצות בלתי רצונית של כיס השתן
טיפול ניתוחי	- השתלת קוצב לגירוי העצב הפודנדל (Sacral neuromodulation) - חיתוך כירורגי של עצבים מהמקלעת הסקרלית - הגדלת כיס השתן ע"י קטע מעי (Bladder augmentation)

טבלה מס' 2. תרופות לטיפול בשלפוחית רגיזה

שם מסחרי/גנרי	קבוצה	מינון יומי מקסימלי	תופעות לוואי אפשריות	פרטים נוספים
Oxybutinine chloride נביתרסון, אוקסיבוטינין	אמין שלישוני, אנטי כולירג (מוסקריני), מרפה שריר חלק	15mg 3-5 מנות	יובש בפה, צרבת, טשטוש ראייה, עצירות, יובש בעור	
Oxybutinine .chloride S.R ליריגל	אמין שלישוני	30mg במנה אחת	בדומה לנביתרסון אך בשיעור פחות	
Tolterodine L.A דטרסילול	אמין שלישוני	4mg במנה אחת	יובש בפה, עצירות	
Imipramine hydrochloride כרימובל Tricyclic antidepressant		75mg 2-3 מנות	יובש בפה, טשטוש ראייה, טכיקרדיה, Orthostatic Hypotension	לא רשום בהתוויות לטיפול ב"שלפוחית רגיזה" דרוש סוכס 29/ג
Trospium chloride סטסמקס	אמין רבעוני	20mg בשתי מנות	יובש בפה, עצירות, כאבי ראש	לא חוצה מחסום דם-מוח ולכן נטולת תופעות לוואי מרכזיות
Solifenacin וליקאר	אמין שלישוני	10mg במנה אחת	יובש בפה, עצירות, טשטוש ראייה	

שלפוחית רגיזה

בטבלה מס' 1 מסוכמים הטיפולים האפשריים בשלפוחית רגיזה. הטיפולים היעילים ביותר הם התרופתיים. אלה הם טיפולים כרוניים, שכן הם אינם מרפאים את ההתכווצויות הבלתי רצוניות של כיס השתן הגורמות לתכיפות ולדחיצות אלא מדכאים אותן בלבד. שיעור ההצלחה של טיפול במצב זה היא כ-70 אחוז בלבד וזאת החזית העיקרית שבה מנסה האורוגינקולוגיה להתקדם כעת.

כמו בכל טיפול סימפטומטי המכוון לשיפור איכות החיים, המטופלת תשקול את התועלת לעומת תופעות הלוואי האפשריות, הטיפול הכרוני ונחיות לקיחת הטיפול.

לאחרונה נבנסו לשימוש מספר תרופות אשר יעילותן לא גדולה בהכרח אך תופעות הלוואי הנגרמות על ידן ירדו באופן משמעותי.

הרצפטור הדומיננטי בכיס השתן הוא M3, שהוא רצפטור כליירגי מוסקריני מספר 3 מתוך הסוגים 1-5. בניגוד לתרופות האנטי-כלירגיות הוותיקות שלא היו סלקטיביות וגרמו לתופעות לוואי ניכרות אנטי-כלירגיות (יובש בריאות, הפרעה בעיכול ועצירות, טשטוש ראייה וכיו"ב), התרופות החדשות סלקטיביות ל-M3. שיפור נוסף הוא שחרור מושהה המאפשר לקחת את רובן פעם אחת ביום בלבד.

בטבלה מס' 2 מסוכמות התרופות לטיפול

לתיקון צניחות גינקולוגיות שבהם אנו משתילים רשת לחיזוק דפנת הלידן להקטנת הסיכון של חזרת הצניחה.

המעקב אחרי תוצאות גישה ניתוחית זאת הוא כבן חמש שנים ותוצאותיה דומות לאלו של ה-TVT. בשנתיים האחרונות הופיע גם הדור השלישי של ניתוחי המתלה אשר בהם קוצר הסרט ואין צורך להציאו בדרך חתכים על חיקים או מפשעתיים. דוגמאות לניתוחים אלה הן Miniarc-1 ו-TVTS. המידע לגבי הצלחתם מועט ביותר ובטוח זמן קצר מאוד אשר אינו מאפשר מידע מבוסס (איור מס' 1). עד כה לא היה טיפול תרופתי מוכח ויעודי לטיפול בדליפת שתן במאמץ. לאחרונה הוכנסה לשימוש ה-Duloxetine ובשמה המסחרי בארץ, Yentrive. נמצא כי תרופה זו, מקבוצת SSRI, מעלה את ריכוז הנידרוטנסמיטרים מסוג נוראדרגלין (NA) ו-HT-5 (5-hydroxytryptamine-5) במרכז הנקיטה הסקרלי. הגברת פעילות מרכז זה מגבירה את טונוס הסוגר הרצוני, המשוטט, של השופכה. פעילות זו עוזרת במניעת דליפה במאמץ. המינון התרופתי הוא עד 80 מ"ג, מחולק לשתי מנות ביום. תופעות הלוואי והתוויות הנגד הן כשל שאר ה-SSRI. תרופה זאת היא הראשונה המותווית לטיפול בדליפת שתן במאמץ ואין ספק שבשנים הקרובות נדיה עדים לפיתוח תרופות נוספות.

בשלפוחית רגיזה. החדשה ביותר בשוק הישראלי היא ה-Vesicare, תרופה זאת נמצאת בשימוש זה יותר מעשור אך הגיעה לארץ רק עתה.

עוד נציין את ה-Spasmex, אשר ייחודה בכך שהיא אמין רבעוני שאינו חוצה את המחסום דם-מוח ולכן היא נטולת תופעות לוואי מרכזיות.

לסיכום, רובם המכריע של מקרי השלפוחית הרגיזה הוא אידופטי וההצלחה בטיפול התרופתי היא בסדר גודל של 70 אחוז. יש מקום לנסות תרופה אחרי תרופה עד להגעה ליעילות מקסימלית עם מינימום תופעות לוואי.

הזקת רעלן הבוטולינום לכיס השתן

כידוע, רעלן זה משתק באופן זמני את העצבים שבהם הוא פוגע. כבטיפולים אחרים, רפואיים וקוסמטיים, נמצא שבהזרקתו לדופן כיס השתן בציסטוסקופיה יכולה לגרום לשיתוקה החלקי ובכך להפחית את סיכורם התכיפות והדחיצות. יש לחזור על הטיפול מדי שישה עד עשרה חודשים. טיפול זה לא נמצא עדיין בסל הבריאות ודרוש אישור מיוחד (29). לביצוע.

השתלת קוצב סקרלי

בנשים שבהן לא צלח הטיפול התרופתי וסבלן רב, יש מקום לנסות את ה-S.N.S. (Sacral Nerve Stimulation). באופן אמפירי נמצא שגירוי עצב הפודנדל בתדירות ועוצמות מסוימות (באופן כרוני) יכול לדכא את השלפוחית הרגיזה. יש מספר תיאוריות והוכחות חלקיות מסוימות באשר לדרך פעולתו של טיפול זה, אך אין ודאות.

מדובר בקוצב הזהה לזה של הלב אך פועל בתדירות ובעוצמות שונות ממנו. מבצעים השתלת ניסיון עם קוצב חיצוני ובודקים את השפעת הקיצוב במשך מספר שבועות. במקרים המוצלחים, ממשיכים להשתלת קבועה.

ההשתלה נערכת בהרדמה מקומית באזור העכו. האלקטרודה מחדרת בסמוך לעצב הפודנדל כאשר המיקום הנכון נקבע לפי תגובות הניתנות לראייה בעת הפעלת הקיצוב. הקוצב הקבוע מושתל אף הוא באזור העכו (איור מס' 2).

נציין שהקוצב הסקרלי נמצא יעיל גם כטיפול במצב ההפוך, קרי: שלפוחית אטונית וכמובן גם בדליפת צואה, שכן עצבו שתי המערכות משותף. במקרים המתאימים מגיעות ההצלחות לכדי 60-75 אחוז. אין בהשתלת הקוצב סכנת משמעותיות והבעיה העיקרית היא מחירו הגבוה. השתלות אלו מברצות במרפאת רצפת האגן הרב תחומית במרכז הרפואי וולפסון בלבד.

ד"ר אלכסנדר קונדריאה, מנהל היחידה לאורוגינקולוגיה וכירורגיה משקמת של רצפת האגן, מרכז רפואי וולפסון, יו"ר החברה הישראלית לאורוגינקולוגיה ורצפת האגן

להורמונים יש טעם של עוד

מחקר בריאות הנשים מוזכר כיום כאחד המחקרים שגרמו הכי הרבה נזק לבריאות נשים, לאיכות חיי הנשים בגיל המעבר ולאופציות הטיפוליות העומדות בפניהן. היה זה מחקר פרוספקטיבי שכלל אלפי נשים בגילאי 50-80. מחציתן טופלו בטיפול הורמונלי והיתר שימשו כבקרה. עם הצטברות נתונים של עלייה במקרי סרטן שד ואפילו התקפי לב בקרב הקבוצה של הנשים שלקחו טיפול הורמונלי, הופסק המחקר טרם סיומו המתוכנן.

פרסום מסקנות החוקרים במסיבת עיתונאים (ביולי 2002) זיכה את החוקרים לכותרות שמנות בעיתונות. לפתע, הטיפול הורמונלי שעמד במבחן 60 שנה, 300 אלף מחקרים על יותר מ-2.5 מיליון נשים, קרס באחת. "מי תהיה האישה המוכנה להמיר גל חום או שניים בסרטן שד או בהתקף לב?" שאלו העיתונים. מטפלים ומשוקים של הטיפול האלטרנטיבי מיהרו לחגוג עם פרסומים כגון "הורמונים גורמים לסרטן ולנו יש פתרון לכל תלונותיך!".

במהלך ארבע השנים שחלפו מפרסום המחקר "זכו" תוצאותיו לדיונים רבי היקף ומשתתפים. כולם חיפשו הסבר. נתוני מחקרים חדשים פורסמו וגרמו לחוקרים לאסוף נתונים נוספים מאותן נשים במחקר שסירבו להפסיק את הטיפול ההורמונלי. סיכום הממצאים החדשים דווחו בכנס העולמי לרפואת גיל המעבר (בואנס איירס, נובמבר 2005), בכנס האיגוד האירופאי לגיל המעבר (איסטנבול, יוני 2006) ובכנס שסיכם את מחקר בריאות הנשים (צוות החוקרים, וושינגטון, פברואר 2006).

אפקט הגיל

נשים בגיל 50-60 אינן בריאות כמו בגיל 50-60. שכיחות מחלות סרטן (במיוחד סרטן השד והמעיים) עולה עשרות מונים. התקפי הלב, אלצהיימר ואוסטיאופורוזיס עולים עם הגיל. בכל מחקר חובה להציג את התוצאות בהקשר לגיל. גם במחקר האמור נמצא שכאשר הטיפול ההורמונלי ניתן לקבוצת הנשים בגילאים 50-60, מיד עם הפסקת המחזור, הוא החזיר לנשים את איכות חייהן, מנע את הסימפטומים של גיל המעבר ולא העלה את הסכנות שדווחו באוכלוסייה המבוגרת.

הפרדוקס הקרדיאלי

נמצאה עלייה בהתקפי לב ותחלואה לבבית בקרב הנשים שהפסיקו את הטיפול ההורמונלי. מעקב אחרי 40 אלף נשים אלו הוכיח שלטיפול ההורמונלי הניתן בזמן יש אפקט הגנטי מפני מחלות לב. איך נתון זה מתיישב עם תוצאות המחקר?

האסטרטגיה מווסת את שומני הדם ומונע את שקיעתם על דופן כלי הדם כל עוד דופן כלי הדם



**להחזיר מחדש את אמון המטופלות וכנראה
אף יותר את אמון ציבור הרופאים המטפלים,
שהטיפול ההורמונלי מצוי, קיים, שכיח ונפוץ
וזוכה לעדנה מחודשת בכל העולם**

ד"ר איתן פאר

בריא. עם הגיל, חוסמים המשקעים את חלל כלי הדם ומובילים להתקפי לב, תעוקת לב ולאיירועים וסקולריים תוך מוחיים. משקעי השומן בכלי הדם נוצרים במהירות מרגע הפסקת הפעילות ההורמונלית. לקיחת אסטרוגן בשלב מאוחר זה (כפי שהיה במרבית הנשים), המבוגרות שהשתתפו במחקר בריאות הנשים), גורמת לערעור יציבות הרובד שנוצר (דרך שחרור אנזים הנקרא 9 matrix metallo protease). חלקים מהמשקע משתחררים וחוזרים לכלי דם רחוקים וצרים יותר, חוסמים אותם ובכך גורמים להתקפי הלב ולאיירועים הוסקולריים המוחיים. מסקנה: הגנה מפני גורם התמותה מספר אחת מחייבת מתן טיפול הורמונלי מיד עם הפסקת המחזור ולא שנים לאחר מכן.

מחלות סרטן

שד - לתא סרטני בשד יש מערכת של אנזימים מקבוצת ארומאטאז המאפשרים לו לייצר אסטרוגן ברמות גבוהות מאשר ברם. זהו הבסיס לטיפולים בתרופות מעכבי האנזים ארומאטאז.

במחקר בריאות הנשים נמצא שנשים ללא רחם שטופלו על ידי אסטרוגן בלבד ללא פרוגסטרון (הנחוץ למנוע סרטן בריית הרחם המתפתח תחת טיפול אסטרוגני בלבד) היתה ירידה של 22 אחוז במקרי סרטן השד. קיימת הסכמה במאמרים רבים (בספרות האונקולוגית) שסרטן שד המתפתח אצל נשים תחת טיפול הורמונלי היה יותר מממוקד, פחות גרורתי ופחות אלים!

תוספת מקרי סרטן השד בקרב נשים הנוטלות טיפול הורמונלי הוא ארבעה מקרים על כל אלף נשים הלוקחות הורמונים למשך חמש שנים, כלומר 0.8 פרומיל לשנה.

סרטן השד גדל לאט, לוקח לו בין שמונה לעשר שנים עד שניתן לזהותו בממוגרפיה או בבדיקה. חומר למחשבה: האם הטיפול ההורמונלי מזרז את קצב החלוקה וגורם לכך שנגלה את סרטן השד מוקדם יותר?

קולון - סרטן המעי הגס, השני בשכיחותו, נחשב לאלים יותר מסרטן השד היות שאינו מתגלה בזמן. המחקרים הראו ירידה בשכיחות סרטן המעי הגס אצל נשים המשתמשות בטיפול הורמונלי. ייתכן שההסבר קשור לשינוי בהרכב מלחי מרה המופרשים למעי, או בפעילות ישירה על תאי ירית המעי הגס, בהם נמצאו קולטנים מרובים לאסטרוגן.

אוסטיאופורוזיס

בריחת סידן והתפוררות העצם היא תופעה שכיחה בנשים במנופאזה. למחלה השלכות רפואיות מרובות, ביניהן: שברי קריסה של חוליות, ירידה בגובה, עקמת וגיבנת הגב, לחץ תוך בטני מוגבר העלול להוביל לעצירות ולקשיי נשימה, שברי

פרק צוואר הירך והנכות שיכולה להיגרם לאחר מכן, ועוד. שינוי באורח חיים, כגון הליכה יומית קבועה, צריכה נכונה של סידן וויטמין D, הימנעות מעישון ועודף קפה, נמצאו כולם יעילים בהפחתת התופעה.

טיפולים תרופתיים, בעיקר מקבוצת הביספוספנטים (פוסאלאן, אקטונל, אלנטרונאט ועוד), כמו גם תרופות אחרות כגון אויסטה, סטרונציום קאלציטונין והורמון הפארהטיירואיד, נמצאים בשימוש.

אולם, הטיפול היעיל ביותר המפחית שברים אוסטיאופורוטיים בכל עצמות הגוף הוא מתן הורמונים. מחקר בריאות הנשים מציין זאת במפורש!

דיכאון

ירידה באסטרוגן עשויה לגרום לתגובות דכאוניות, כגון: נטייה לכבי, הסתגרות, רגזנות ועוד. תופעה זו נצפית אחרי לידות ובמיוחד בגיל המעבר. החזרת אסטרוגן במינון נמוך יעילה במרבית המקרים.

אלצהיימר

מחקרים בבעלי חיים הראו שהאסטרוגן משפר את זרימת הדם למוח, מעודד הסתעפויות וקשרים חדשים בין תאי העצב במוח, מעודד סילוק תאי עצב מתים, מונע חמצון דו-קללים חופשיים הגורמים לנזק בתאי המוח ועוד. עבודות תצפית רחבי היקף מראות שיפור בתפקוד קוגניטיבי בקרב המשתמשות בטיפול אסטרוגני לאורך שנים.

ייתכן שלמניעת גלי חום יש תפקיד חשוב. בזמן גלי חום יש ירידה ניכרת בזרימת הדם למוח (מנגנון הגנה של המוח למנוע נזק חום לתאי העצב). לכן, בזמן גלי חום לא ניתן לבצע פעילות חשיבתית. מחלת האלצהיימר הופכת למחלה דומיננטית בקרב האוכלוסיה ההולכת ומזדקנת.

תפקוד מיני

יובש בנרתיק וירידה בחשק מיני (ליבידו) שכיחות בנשים במנופאזה מתקדמת. אסטרוגן, אפילו במתן מקומי לתוך הנרתיק, משפר ועוזר לפתור את הבעיה.

בעיות שליטה על השתן ודלקות שתן חוזרות

חסר אסטרוגן גורם לניזון הרקמה האלסטית בשלפוחית, להקטנת נפח השלפוחית ולצורך התכוף למתן שתן, לקימה מספר פעמים בלילה ולדלקות שתן חוזרות. אובדן מקביל של האלסטיות הנרתיקית גורר צניחת השלפוחית ואובדן שתן לא רצונית בצחוק ובשיעור. גם כאן הטיפול המקומי לנרתיק מאוד יעיל.

אלסטיות העור ומניעת קמטים

עם הגיל, הסיבים האלסטיים בעור מתייבשים ומתבקעים ונוצרים קמטים. העור הופך לדק ופריך. האסטרוגן מונע את התהליך על ידי "הרטבת" הסיבים האלסטיים, העור שומר על מצבו הטבעי וקצב הזדקנותו מואטת.

השמנה

נשים במנופאזה עולות במשקל. יש ירידה בקצב חילוף חומרים, ירידה בפעילות גופנית וירידה בתפקוד בלוטת התריס. בלוטות יתרת הכליות (האדרנלים) ממשיכות לייצר אנדרוגנים (הורמונים זכריים הגורמים להצטברות השומן בבטן כמו אצל הגברים), אבל אין כבר אסטרוגן בכדי לסתור אותם. התוצאה תהיה עלייה במסה השומנית (וגם לדלול השד והופעת שיעור על הסנטר והשפה). הטיפול הורמונלי, במינון הנמוך המקובל כיום, מנטרל חלק מהתופעה.

התוויות נגד

לא כל הנשים סובלות מתופעות גיל המעבר ובוודאי לא באותה עוצמה. יש כנראה תמהיל אישי שייתכן והוא קשור בגורמים גנטיים שעדיין לא הוכהרו מספיק. לנשים אלו אין פגיעה באיכות חיים מיידית ומוסכם כיום שלא להציע להן טיפול הורמונלי. לחלק מהתופעות, כגון אוסטיאופורוזיס, יש טיפולים יעילים לא הורמונליים.

נשים הסובלות מבעית קרישות יתר (טרומבוזות תחת גלולות או לאחר לידות, או הפלות חוזרות) נמצאות בדרגת סיכון גבוהה לפתח טרומבוזות על רקע טיפול הורמונלי. לקבוצה זו של נשים יש להמליץ על טיפול אחר, כגון תרופות נוגדי דיכאון מקבוצת מעכבי סרוטונין, להן יש יעילות, במינון נמוך, בהפחתת גלי חום.

נשים עם סרטן רחם או שד בשלבי הטיפול השונים לא יקבלו טיפול הורמונלי.

לסיכום, יש להחזיר מחדש את ארון המטופלות, וכנראה אף יותר את ארון ציבור הרופאים המטפלים, שהטיפול ההורמונלי מצוי, קיים, שכיח ונפוץ וזוכה לעדנה מחודשת בכל העולם. לא באופן גורף ולא לכולן אך בוודאי שאין למנוע אותו מהאישה הסובלת מפגיעה קשה באיכות חייה עקב חסר שלו. חוכמת הרפואה בעידן המודרני לא מתבטאת רק בלהאריך חיים, אלא בלצקת איכות חיים טובה לאותה אריכות חיים לה אנו כלנו שואפים.

ד"ר איתן פאר, מנהל מרפאת גיל המעבר, הקריה לבריאות האדם, רמב"ם, חיפה

אשתי אמרה לי...

נשים כמנהיגות הבריאות בתא המשפחתי

נאוה עינבר

אולי אפילו ניתן להפליג הלאה במחשבות ולהניח באופן הגיוני כי תוצאות הסקר מחייבות את עולם הרפואה להתייחס לנשים כאל מנהיגות הבריאות בתא המשפחתי ולדבר איתן לא רק על בריאותן ובריאות הילדים, ולהבין כי אם רוצים שגם הבעל יישם את ההמלצות הבריאותיות, כדאי מאוד לדבר עם אשתו.

הכותבת, נאוה עינבר, היא בעלת משרד ליחסי ציבור המתמחה בבריאות, רפואה ומדעי החיים, לתגובות: nava@navainbar.co.il

נפתח בבדיחה על האיש שעולה לגן עדן ורואה בפתח שתי כניסות. מעל הכניסה הראשונה תלוי שלט שעליו כתוב: "כניסה לבעלים שהנשים שלטו בחייהם", ובשלט השני כתוב: "כניסה לבעלים שהם עצמם שלטו בחייהם". בכניסה הראשונה משתרך תור ארוך ביותר ובכניסה השנייה עומד רק אדם אחד. האיש שלנו מחליט לקצר את הדרך לגן עדן, נעמד בתור הקצר יותר ושואל את הגבר היחיד לצידו על פשר הדבר. האחרון מושך בכתפיו ועונה בנוגשנות: "אשתי אמרה לי לעמוד בכניסה הזו..."

מתברר כי לא רק בגן עדן ידן של הנשים על העליונה, אלא גם בכל הקשור למודעות לנושא הבריאות ואף לנכונות ליישם את הדברים. סקר שנערך לאחרונה באמצעות מכון המחקר Market Watch (www.marketwatch.co.il) ובדק את מידת החשיפה של הציבור לכתבות בנושא בריאות בכלי התקשורת ואת השפעתן על ההתנהגות, גילה כי רוב גדול מאוד של כ-80 אחוז מהנשים שהשתתפו בסקר נוהגות לאמץ התנהגות בריאה יותר כאשר הן נחשפות למידע בנושא בריאות בכלי התקשורת. באשר לגברים שהשתתפו בסקר, מסתבר כי הם אדישים הרבה יותר ורק כ-50 אחוז מהם אמרו שהם נוהגים לאמץ התנהגות בריאה יותר. הסקר נערך בהשתתפות מדגם כלל ארצי מייצג של 500 נשים וגברים מעל גיל 18. ייתכן שהאדישות של הגברים מעידה על כך שחלק מתפישת הגבריות קשור לכוח ולעוצמה ולתחושה של חוזק גופני ונפשי. אצל גברים, ככל הנראה, יש הכחשה של כל תחום הבריאות והמודעות למחלות והם חושבים במושגים של "אם לא נקרא עיתונים, נהיה בריאים" או "מי שקורא דואג", לכן הם מעדיפים להעיד על עצמם כאדישים לנושא.

בהקשר זה ראוי לציין כי על פי נתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה, תוחלת החיים של הנשים בישראל עולה על הגברים והיא עומדת על 82.3 שנה לעומת 78.3 שנה אצל הגברים. מאז ומתמיד היתה תוחלת החיים בקרב נשים גבוהה יותר מאשר בקרב גברים בכמה שנים טובות ובעשור האחרון הפער אף גדל מעט.

אם נצא מנקודת הנחה כי מנתוני הסקר ניתן להשיק גם על מהלך החיים עצמם, נוכל לומר בוודאות כי נכונותן של הנשים לקבל מידע וליישם אותו באה לידי ביטוי גם בהמלצות של הרופא ולא רק בחשיפה לכלי תקשורת. ככל הנראה, המציאות היומיומית, המחייבת נשים להיות רב משימתיות ולתפקד במספר זירות בו זמנית, הופכת אותן למודעות יותר ומיישמות יותר התנהגות בריאה כאמצעי למניעת מחלות.

