

הרפואה

אוגוסט 2016, תמוז-אב תשע"ז כרך 155, חוב' 8

HAREFUAH | JOURNAL OF THE ISRAEL MEDICAL ASSOCIATION | SINCE 1924

466

שונות בבחירת תכשירים
ובהוריות למתן טסיות
דם במחלקות ילודים
ופגים בישראל
ש' אבינר, א' כהן, פ' אל עובר, ו' יהלום,
ח' ביבי, ש' צנגן

470

רמות תירוגלובולין בנסיוב
והערכת צריכת יוד
במבוגרים החשופים למים
מותפלים מדוללי יוד
ד' גפל, ס' טורקוט, ד' אהרונ, ש'
פייטלוביץ, י' ש' עובדיה

475

טכניקת לפרוסקופיה
בחתך יחיד (בודד)
לכריתת מעי ימני
ע' מליניק, א' דוחנו, א' כהן, ד' גולדשטיין,
ב' יופה

478

מערכת שרלו"ק - שירות
רוקחות לוגיסטי וקליני
ר' ליבוביץ, ש' אפללו, א' כהן, א' לוסטיג

485

השפעת תוכנית התערבות
קהילתית במפעלים
בישראל על מידת הסיכון
ללקות במחלות לב וכלי דם
ח' יוספי, נ' אוליאל, א' גרוסבירט, ד' לוי,
ד' גביש, ד' דיקר, ר' ויסקופר

501

המרכז הישראלי
לגנום החולדה
י' יגיל, ח' יגיל

510

ביטויים בכף היד
של מחלת כבד מאלכוהול
ד' זמיר, מ' זמיר



גיליון מיוחד: מרכז רפואי ברזילי
עורכת אורחת: אורנית כהן



יוצא לאור ע"י ההסתדרות
הרפואית בישראל
Israeli Medical Association
www.ima.org.il/harefuah
ISSN 0017-7768

חדש! Saxenda® - לטיפול בהשמנת יתר, מעכשיו מאושר גם בישראל

האנלוג היחיד ל-GLP-1 המאושר על ידי משרד הבריאות בישראל ורשויות התרופות בארה"ב ובאירופה (EMA ו-FDA) להורדה במשקל, בנוסף לדיאטה ופעילות גופנית.¹



מעתיקה, מטופלים עם השמנת יתר יכולים לצאת לדרך חדשה ויעילה להורדה במשקל

NEW
Saxenda®
liraglutide injection

עם Saxenda® ניתן להשיג ירידה במשקל לאורך זמן, ובנוסף שיפור במדדים הקרדיו מטבולים.^{1,2}

- **9 מתוך 10** אנשים עם השמנת יתר שטופלו ב-Saxenda® בנוסף לדיאטה ופעילות גופנית ירדו במשקלם.²
- **1 מתוך 3** מטופלים ירדו ביותר מ-10%.
- מטופלים שהפחיתו במשקל הצליחו לשמור על התוצאה לאורך זמן.¹
- עם הטיפול ב-Saxenda® חל שיפור משמעותי בגורמי הסיכון הקרדיו מטבולים.^{1,2}

Saxenda® is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management in adult patients with an initial Body Mass Index (BMI) of

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obese), or
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ to $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbidity such as dysglycaemia (pre-diabetes or type 2 diabetes mellitus), hypertension, or dyslipidaemia, and who have failed a previous weight management intervention.

Treatment with Saxenda® should be discontinued after 12 weeks on the 3.0 mg/day dose if patients have not lost at least 5% of their initial body weight.



למידע נוסף ניתן ליצור קשר עם מירי אידן מליק
מנהלת מוצר 054-4222706 mimi@novonordisk.com

למידע מלא יש לעיין בעלון לרופא המפורסם באתר משרד הבריאות

References: 1. Saxenda® prescribing information. Approved by the MOH, March 2016. 2. Pi-Sunyer X, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of Liraglutide in weight management. The New England Journal of Medicine. 2015.

אוגוסט 2016
תמוז-אב תשע"ו
כרך 155
חוב' 8

תוכן 8/2016

גיליון מיוחד: מרכז רפואי ברזילי / עורכת אורחת: אורנית כהן

מאמר פתיחה: מרכז רפואי ברזילי

460 מחקר לקידום הרפואה -
מקדם מרכזי בשיפור
ועיצום איכות הטיפול בחולה
י' גיל

מאמרים מרכז רפואי ברזילי

463 השפעת תסמונת דאון על
התפתחות השיניים והלסתות:
פרשת חולה ראשון
שעבר השתלת שיניים -
מעקב של 15 שנים
א' זילברמן

466 שונות בבחירת תכשירים
ובהוריות למתן טסיות דם
במחלקות ילודים ופגים בישראל
ש' אבינר, א' כהן, פ' אל עובר, ו' יהלום,
ח' ביבי, ש' צנגן

470 רמות תירוגלובלין בנסיוב
והערכת צריכת יוד
במבוגרים החשופים למים
מותפלים מדוללי יוד
ד' גפל, ס' טורקוט, ד' אהרונ, ש' פייטלוביץ,
י' ש' עובדיה

475 טכניקת לפרוסקופיה בחתך יחיד
(בודד) לכריתת מעי ימני
ע' מלניק, א' דוחנו, א' כהן, ד' גולדשטיין,
ב' יופה

478 מערכת שרלוק - שירות
רוקחות לוגיסטי וקליני
ר' ליבוביץ, ש' אפלול, א' כהן, א' לוסטיג

482 הטיפול בחולים מונשמים
במחלקה פנימית -
תמונת מצב 2013
י' קוגן, א' רודניצקי, א' כהן, ס' טורקוט,
י' ציבה, ב' גולצמן

485 השפעת תוכנית התערבות
קהילתית במפעלים בישראל
על מידת הסיכון ללקות
במחלות לב וכלי דם
ח' יוספי, נ' אוליאל, א' גרוסבירט, ד' לוי,
ד' גביש, ד' דיקר, ר' ויסקופר

סקירות מרכז רפואי ברזילי

490 תופעות אורודנטורפציאליות
בלוקים בדיסאונטומיה
משפחתית
א' מס

495 הקשר בין אבץ ותפקוד בלוטת
התריס: רב הנסתר על הנגלה
מ' קלינין, ח' ביבי

498 תת פוריות: היבטים קליניים
להזרעה תוך רחמית
א' גירש, ס' מלצר, ב' סערריס, ג' ליברטי,
י' רבינזון, ש' פרידלר

501 המרכז הישראלי לגנום החולדה
י' גיל, ח' גיל

506 תסמונת הפה השורף -
בערה קשה לכיבוי
מ' פינדלר, א' מיכאלי, י' חביב

תמונות ברפואה מרכז רפואי ברזילי

510 ביטויים בכף היד
של מחלת כבד מאלכוהול
ד' זמיר, מ' זמיר

סקירות

511 שאת פפילרית של בלוטת
התריס (Papillary thyroid cancer) -
שינויים במגמות הטיפול
ש' שטרן, א' דגן, ע' אלון, ז' גיל, ג' בכר

516 מכתבים למערכת

518 תקצירי המאמרים באנגלית

עורך ראשי: יהודה שינפלד
עורך משנה: יהושע (שוקין) שמר
סגן עורך: גד קרן

חברי המערכת:

מלצר אהוד	אפשטיין יורם
סגל גד	באום שרון
סגל ערן	בן-ציון צחי
סלובודין גלב	בס אריה
עתיאל דרור	ברנר יצהל
פילר גיורא	ברקאי גד
פרייזר וייזמן דרורה	ברקון יעקב
קסלר ענת	גזנר גור חנן
קראחה עירית	דולברג שאול
קרייס יצחק	דן מיכאל
רשפון שמואל	וולפין גרשון
שגיא טלי	ויזמן שמעון
שלו ורדה	זמישלני צבי
שנפלד עופר	טל סיגל
	מייזנר ישראל

עורכת לשון ומביאה לדפוס: מיכל חדד-לוי
מנהלת ההוצאה לאור: טלי שמחון
מזכירת מערכת: ענבר חגאשי

מח' פרסום ושיווק: קבוצת מדיה פארם
אמיר דורון: 050-5569003
גולן פרץ: 050-3003304

כתובת מערכת הרפואה:

רח' זבוטנסקי 35, בניין התאומים 2,
ת"ד 3566, רמת גן, מיקוד 52136
טל': 03-6100430, פקס: 03-7519673
דוא"ל: harefuah@ima.org.il

כל המודעות המתפרסמות בעיתון הן על אחריות
המפרסמים בלבד. כמוכן גם תוכן המאמרים
הוא על אחריות הכותבים בלבד. לעורכי העיתון
ולהסתדרות הרפואית בישראל אין כל אחריות
לתוכן המודעות והמאמרים.

מועד סיום עריכת החוברת: 21.8.2016

HAREFUAH
JOURNAL OF THE ISRAEL
MEDICAL ASSOCIATION ISSN 0017-7768



לכניסה לאתר
אנא סרקו את הברקוד



צילום שער הגיליון:
היחידה לצילום רפואי במרכז
הרפואי ברזילי

מחקר לקידום הרפואה - מקדם מרכזי בשיפור ועיצום איכות הטיפול בחולה

יורם יגיל

מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון והפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון שבנגב, באר שבע

גיליון מיוחד זה של 'הרפואה' נועד לתת במה לפעילות האקדמית של חברי הסגל במרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי באשקלון, החוגג השנה 55 שנים להיווסדו.

הקדמה

מילות מפתח:
איכות הטיפול;
מחקר; מרכז
רפואי ברזילי.

Key words:
Quality of care;
Research; Barzilai
medical center.

היעד הראשוני והמחייב של המרכז הרפואי, כפי שהוגדר על ידי הנהלת המרכז, הוא להעניק שירות רפואי לאוכלוסייה רחבה שהוא משרת, המונה כיום כחצי מיליון נפש. היעד השני והמחייב לא פחות הוא להעניק הוראה, ולהקים בכך דור המשך של רופאים ועובדי מערכת הבריאות במגזרים השונים. היעד השלישי הוא לקדם את הרפואה באמצעות פעילות מחקר בסיסי וקליני על סוגיו.

הפעילות האקדמית של חבר סגל במרכז הרפואי, הכוללת הוראה ומחקר, מתווספת על הפעילות הקלינית הכבדה אשר לה הוא מחויב והמהווה עומס רב, לעיתים בלתי נסבל. מאידך, התובנה שמרכז רפואי אקדמי העוסק ומשקיע בהוראה ובמחקר הוא בהכרח טוב יותר, מדרבנת את הנהלת וסגל המרכז הרפואי להשקיע מאמצים ומשאבים רבים באקדמיה. תובנה זו הניעה את המרכז הרפואי ליצור קשר הדוק עם אוניברסיטת בן גוריון שבנגב, והמרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי מהווה כיום שדה קליני חשוב ומרכזי לפקולטה למדעי הבריאות של אוניברסיטת בן גוריון. נכון להיום, קרוב למחצית מהסגל הרפואי במרכז הרפואי ברזילי מהווים חברי סגל אקדמי של אוניברסיטת בן גוריון, כאשר כולם מחויבים להיות פעילים בהוראה וחלקם הגדול שותפים במחקר המתקיים בקמפוס של המרכז הרפואי ברזילי.

בהיות המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי מרכז אקדמי השואף להימצא בחזית הקידמה של מקצועות הרפואה, הפיתוחים והחדשנות, חותרת הנהלת המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי ללא לאות לאיכות ומצינונות אקדמית, מבלי לשכוח שהיעד הראשוני הוא בריאות המטופל ושהחולה "מעל לכל". בגיליון מיוחד זה של עיתון 'הרפואה', מתפרסמים מאמרים המשקפים חלק מפעילות המחקר הבסיסית והקלינית בתחומים רפואיים שונים שבהם עוסק הסגל הרפואי במרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי.

רפואת הפה

מערך רפואת הפה במרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי, הכולל כירורגית פה ולסת, רפואת שיניים לחולים בסיכון גבוה ורפואת שיניים לילדים, מפותח מאוד ופעיל ביותר בתחום המחקר. בגיליון זה מתפרסמים שלושה מאמרים מטעם מערך רפואת הפה.

זילברמן [1] מפרסם במאמרו חלק מתוצאות פעילות מירפאתו באוכלוסיות מיוחדות. פרטנית, הוא דן באוכלוסייה של ילדים עם תסמונת דאון והבעיות במשנן, ובעצמות הפנים והלסת המתלוות לתסמונת, כפי שבאות לביטוי באוכלוסייה מיוחדת זו. הוא דן גם בפתרונות, כולל האפשרות להשתלת שיניים, עם מעקב של 15 שנים ותוצאות מבטיחות. מאמר זה נותן תובנה לבעייתיות של המשנן בילדים עם תסמונת דאון ונוטע תקווה שהשתלת שיניים כפתרון חלקי לבעיות המשנן גם באוכלוסייה מיוחדת זאת, אפשרית.

מס [2] מהיחידה לרפואת שיניים לילדים מפרסם סקירה על תופעות הקשורות בחלל הפה והמשנן באוכלוסיית ילדים עם דיסאטונומיה משפחתית. מס מאפיין באריכות את מאפייני המחלה, כולל מבנה הפנים, הלסת, הלשון והשיניים. סקירה זו נרחבת וכוללת, ונותנת מידע שלא היה זמין עד כה באשר לתופעות הצפויות בחלל הפה במחלה קשה זאת.

פינדלר וחב' [3] סוקרים את "תסמונת הפה השרוף" השכיחה בעיקר בנשים מבוגרות. הם מגדירים את מאפייניה, דנים בקושי באבחון התסמונת, סוקרים את המנגנונים האפשריים לתסמונת ופורשים בפנינו את דרכי הטיפול האפשריים בתופעה.

המטולוגיה

מערך ההמטולוגיה במרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי באשקלון מכסה את כל תחומי ההמטולוגיה וההמטוראונקולוגיה

במבוגרים, וחלק מהתחומים בילדים. בגיליון זה, מדווחים **אבינר** וחב' [4] על שונות בבחירת תרופות ובהוריות למתן טסיות דם במחלקות ילדים ופגים בישראל. תצפית זו מדגישה את הצורך בהנחיות לבחירה מושכלת של סוג התכשיר וקביעת הסף לעירוי בילודים ופגים. במחקר שהתבסס על שאלונים שנשלחו ל-25 מחלקות הילדים בארץ, מצאו **אבינר** וחב' [4] שונות רבה בין המחלקות בסוגי התכשירים שהיו בשימוש ובסף לטיפול. המסקנה שאליה הגיעו החוקרים היא, שיש צורך להקים ועדה של ניאונטולוגים, המטולוגים של ילדים ונציגי שירותי הדם, במטרה לגבש מדיניות מוסכמת לעירוי טסיות דם בילודים.

אנדוקרינולוגיה

השירות לאנדוקרינולוגיה במרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי עוסק במכלול הבעיות האנדוקריניות הנפוצות. בגיליון זה מתפרסמים שני מאמרים העוסקים בתחום. **גפל** וחב' [5] מדווחים במחקר ראשוני על רמת תירוגלובולין בנסיוב (סרום) והערכה של צריכת יוד במבוגרים החשופים למים מותפלים המדוללים ביד. הרקע למחקר הוא היישום הנפוץ בישראל במי ים מותפלים המדוללים ביד - מצב העלול לגרום למחלות בלוטת התריס. לאחרונה דווח בישראל על עלייה בטיפול בתרופות כנגד מחלות של בלוטת התריס, כאשר במקביל התרחב השימוש הלאומי, ובמיוחד בנפת אשקלון, במי שתייה משולבי מי ים מותפלים שהם דלי-יוד. החוקרים הגיעו למסקנה שבאזור אשקלון קיימת נטילת יוד ירודה, נתון המרמז על האפשרות של מצב דומה באזורים רבים נוספים ברחבי הארץ וסכנה מוגברת לפתח מחלת בלוטת התריס הקשורות בחסר יוד כתוצאה משתיית מים מותפלים.

קלינין ויבבי [6] סוקרים את הקשר בין אבץ לתפקוד בלוטת התריס. הם מדגישים את הקשר הקיים בין חסר אבץ ותת פעילות של בלוטת התריס, סוקרים את המנגנונים בהם קשור אבץ לתפקוד בלוטת התריס ומדגישים שלא תמיד ברור מהי הביצה ומה

מספר מחזורי הטיפול המומלץ וערכי הסף המדויקים הנדרשים להשגת הריון.

המרכז הישראלי לגנום החולדה

במרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי מתנהל מחקר בסיסי המחייב חיות מעבדה. לצורך כך הוקם בקמפוס המרכז הרפואי בית חיות המשרת את חוקרי המרכז.

יגיל וייגיל [13] סוקרים את התכולה הייחודית של בית החיות, המהווה את המרכז הישראלי לגנום החולדה, שנוצר כדי לאכסן באופן מרוכז זנים גנטיים ייחודיים של חולדות שנוצרו בישראל והמחקרים מחלות מורכבות. המרכז כולל בתוכו מתקן חיות ובו מרוכזים מודלים של יתר לחץ דם (יל"ד), סוכרת, שילוב של סוכרת ויל"ד חזנים גנטיים נוספים שפותחו על ידי החוקרים לצורכי מחקר. עוד מדווחים החוקרים במעבדה לרפואה מולקולארית, שבמרכז נחקר הבסיס הגנטי למחלות מורכבות, כולל יל"ד, סוכרת, מחלות כליה ופגיעה באברי מטרה משנית למחלות קרדיווסקולריות ומטבוליות, וכי חוקרי המרכז משתפים פעולה עם חוקרים ממרכזי מחקר באוניברסיטאות ומרכזים רפואיים אחרים בישראל, באירופה ובארה"ב. כל הזנים במרכז הישראלי לגנום החולדה זמינים לחוקרים המעוניינים בחקר מחלות מורכבות, על בסיס שיתוף פעולה.

לסיכום

מידגם קצר זה של עבודות מחקר וסקירות, מהווה רק חלק קטן ונבחר ממכלול הנושאים בהם עוסקים ומתעניינים חוקרי וקלינאי המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי. הדרישה המתמדת למצוינות קלינית מחייבת את סגל המרכז הרפואי כולו להעמיק ולחקור מגוון אינסופי של נושאים בכל התחומים הקשורים במדעי הרפואה. הדינאמיקה של הרפואה וההתפתחויות המדהימות בתחומים כה רבים ברפואה, כמעט על בסיס יומי, מחייבות את הסגל הרפואי להתעדכן ללא לאות, ומניעות אותו ליטול חלק פעיל בתהליך ולתרום את חלקו במחקר המקדם את הרפואה. ●

מחבר מכתוב: יורם יגיל

הרשות למחקר ופיתוח, הנהלת המערך

לנפרולוגיה ויתר לחץ דם

מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי

אשקלון 78278

טלפון: 08-6745558

דוא"ל: labmomed@bgu.ac.il

עומס זה על המערך הפנימי הוא נחלתן של רוב המחלקות הפנימיות בישראל, והחטיבה במרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי אינה נבדלת בכך. מגוון המחלות שבהם מטופלים החולים בהכרח נרחב ביותר, ובקרב החולים במצב קשה נמנים כאלה הנזקקים להנשמה. בגיליון זה, דנים קוגן וחב' [9] באוכלוסייה זו של מונשמים במחלקות פנימיות, מנסים להעריך את מהלך הטיפול ותוצאותיו, ובמיוחד מנסים לזהות את הגורמים הפרוגנוסטיים לתמותה באשפוז באוכלוסייה זו. מסקנת החוקרים הייתה, שבחולים מונשמים במחלקה פנימית שיעור התמותה גבוה, וכי ייתכן שניתן להפחית שיעור זה על ידי אשפוז מטופלים אלו ביחידה לטיפול נמרץ פנימי במקום במחלקה פנימית.

עוד בגיליון זה, זמיר ויזמיר [10] מפרסמים תמונה מעניינת וייחודית במדור 'תמונות ברפואה' של ביטוי מחלות לב בכף יד, 'קורא ביד את הכבד'.

רפואה מונעת

רפואה מונעת תמיד עדיפה על פני רפואה טיפולית בהיבט הרעיוני, החברתי והכלכלי. למרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי יש היסטוריה ארוכה של התעניינות ועיסוק בתחומים שונים של רפואה מונעת, כולל מניעת מחלות לב וכלי דם.

יוספי וחב' [11] מדווחים על השפעתה של תוכנית התערבות קהילתית במפעלים בישראל על מידת הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם. מקורה של תוכנית זו ביזמה של פרופ' **ראובן ויסקופר** להתערבות קהילתית בגורמי סיכון במישור הארצי. כתוצאות מההתערבות היוזמה, מדווחים החוקרים על ירידה מהותית ומשמעותית בשיעור התפתחות מחלות לב וכלי דם, נתון המעיד על כך שניתן לקדם את בריאות הפרט על ידי איתור ממוקד של גורמי הסיכון והתערבות מתאימה.

מערך מיילדות וגניקולוגיה

המערך למיילדות וגניקולוגיה במרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי גדול ומסועף. הפריה חוץ רחמית היא אחד מהנושאים החשובים אותו מוביל המרכז.

גירש וחב' [12] מהיחידה לפרוריות והפריה חוץ גופית סוקרים היבטים קליניים להזרעה תוך רחמית. הם סוקרים בהרחבה את הגורמים המשפיעים על סיכויי ההצלחה ומוסרים מידע מעניין באשר לשיטת ההכנה של הזרע להזרעה, המועד המיטבי לביצוע ההזרעה, מספר ההזרעות באותו חודש,

התרנגולת – חסר באבץ או תת פעילות של בלוטת התריס.

כירורגיה

מערך הכירורגיה במרכז האוניברסיטאי ברזילי כולל כירורגיה כללית ואת רוב התמחויות העל. בגיליון זה, מדווחים **מלניק וחב' [7]** על טכניקה לפרוסקופית בחתך יחיד לכריתת מעי ימני. הרקע למחקר הוא החשיבות הגוברת והולכת של ביצוע חתך אחד בלבד בכירורגיה לפרוסקופית. המטרה במחקר הייתה להשוות בין הלפרוסקופיה הרגילה ובה מספר חתכים לעומת טכניקת החתך היחיד בכריתת מעי ימנית. נמצא כי בקבוצת החתך הבודד הייתה תוצאה אונקולוגית טובה יותר, שהובילה למשך אשפוז קצר יותר. החוקרים הסיקו מכך, כי ביצוע חתך יחיד הוא בטוח ויעיל בעבור כריתת מעי ימנית בגישה לפרוסקופית.

בית מרקחת

התנהלות טובה של בית מרקחת מהווה מפתח להצלחת תפקוד בית חולים במרכז רפואי. מערך בית המרקחת במרכז הרפואי האוניברסיטאי מתחדש ללא הרף ועושה מאמצים רבים לעמוד בחזית הקידמה. המערך פעיל ביותר בהוראת מקצועות הרוקחות ומנהל מחקרים עצמאיים, מעבר להיותו מרכז תמיכה חיוני למחקרים המבוצעים על ידי כלל החוקרים במרכז.

בגיליון זה, מדווחים **ליבוביץ וחב' [8]** על הקמת מערכת מחשבתית ("ממוחשבת") ומובנית ליעול תהליך ניפוק תרופות למחלקות, ולצורכי בקרה שירות רוקחי-לוגיסטיקליני, מערכת המכונה "שרלו"ק", שהיא פרי פיתוח חדשני של צוות הרוקחות הקלינית, בליווי מערך המחשוב של המרכז הרפואי. מערכת "שרלו"ק" הוטמעה להרצת ניסיון (פיילוט) בשתי מחלקות אשפוז בבית החולים שעברו לתיק חולה ממוחשב; כתוצאה מהשקתו, נצפתה ירידה משמעותית בניפוק תרופות וכתוצאה מכך בהיקף התקציב. החוקרים סיכמו שמערכת "שרלו"ק" מגבירה את ההתייעלות הכספית, תוך שיפור בקרת מלאי תרופות והגברת בטיחות הטיפול.

החטיבה הפנימית

החטיבה במרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי מורכבת מחמש מחלקות פנימיות עם תפוסה מלאה ברוב ימות השנה ובחודשים רבים התפוסה היא מעל 100%.

ביבליוגרפיה

1. Zilberman U, The effect of Down Syndrome on teeth and jaws development- the first case report on dental implants with 15 years follow-up. Harefuah, 2016;155: 463-465.
2. Mass E, Oro-dento-facial manifestations in patients with Familial Dysautonomia. Harefuah, 2016;155: 490-494.
3. Findler M, Michaeli E, Haviv. Burning Mouth Syndrome – A flame hard to extinguish. Harefuah, 2016;155: 506-509.
4. Aviner S, Cohen O, El-Ubra F & al, Diversity in Product Selection and Thresholds for Platelets Transfusion in Neonates and Premature Infants. Harefuah, 2016;155: 466-469.
5. Gefel D, Turkot S, Aharoni D & al, Serum thyroglobulin levels and estimated iodine intake and in adults exposed to iodine-diluted desalinated drinking water (pilot study). Harefuah, 2016;155: 470-474.
6. Kalinin M & Bibi H, Interdependency between zinc and thyroid gland: the discussion is to be continued. Harefuah, 2016;155: 495-497.
7. Melnik I, Dukhno O, Cohen O & al, Single-incision technique for right hemicolectomy. Harefuah, 2016;155: 475-477.
8. Leibowitz R, Aflalo S, Cohen O & al, The SHERLOCK System clinical and logistic Pharmaceutical services. Harefuah, 2016;155: 478-481.
9. Kogan J, Rodnitsky A, Cohen O & al, Overview 2013 treatment of mechanically ventilated patients in an internal medicine department. Harefuah, 2016;155: 482-484.
10. Zamir D & Zamir M, Palmar Manifestations of Alcoholic Liver Disease. Harefuah, 2016;155: 510.
11. Yosefy C, Oriel N, Grosbirt A & al, The impact of Community Intervention Program in Israeli Worksites to Reduce the Risk of Cardiovascular Diseases. Harefuah, 2016;155: 485-489.
12. Girsh E, Meltzer S, Saar-Ryss B & al, Clinical aspects of intrauterine insemination. Harefuah, 2016;155: 498-500.
13. Yagil Y & Yagil C, The Israeli Rat Genome Center. Harefuah, 2016;155: 501-505.

המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי - "אנשים לפני הכול"

לעמוד בראש המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי באשקלון. עם כניסתו לתפקיד, עיצב וגייש ד"ר חזי לוי חזון לבית חולים שעיקרו "אנשים לפני הכול" בשרשרת העשייה הנמשכת בתחום איכות הרפואה והשירות. ד"ר לוי משקיע מאמצים רבים בהובלת תהליכים אסטרטגיים שמטרתם קידום המובילות של המרכז הרפואי בהיבט השירות הרפואי, הטכנולוגיה, ההוראה של דורות ההמשך במקצועות הרפואה והמחקר לקידום הרפואה. בתוך כך, המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי מקדם קביעה והטמעה של מדדי איכות לאומיים, ניהול סיכונים ובטיחות הטיפול, מרחיב את היקף פעילות - תוך פתיחת מחלקה פנימית נוספת ומחלקה לכירורגית בית החזה, הרחבת המירפאה הטרומית, פתיחת מירפאה בריאטרית חדשה, הקמת מעבדת אבחון מולקולארי חדשה ושדרוג המכון הפתולוגי, קיום כנסים מקצועיים ארציים בהובלת רופאי המרכז בתחום מפרק הירך, פה ולסת, אונקולוגיה, אקו לב, פיתוח מערכות מידע והטמעת המצוינות בהוראה - כשהמרכז הרפואי מהווה שדה קליני ושותף להוראת סטונדטים לרפואה, סיעוד, ריפוי בעיסוק ומקצועות הבריאות השונים ממספר אוניברסיטאות ומכללות.

היעד המוצהר של הנהלת המרכז הרפואי הוא השגת מצוינות בכל מישורי הפעולה האפשריים של מרכז רפואי, כולל הענקת השירות הרפואי וההתייחסות לפרט, הוראה ומחקר רפואי. ההון האנושי, מרכיב מרכזי בהגשמת המצוינות, והקדמה הטכנולוגית, הם אבני הדרך המוצהרים להגשמת שאיפותיו.

המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי באשקלון חוגג כ-55 שנים להיווסדו. כיום מונה המרכז כ-630 מיטות אשפוז, ומהווה אחד משני הקמפוסים הרפואיים העיקריים של הפקולטה למדעי הבריאות של אוניברסיטת בן גוריון שבנגב. בקמפוס המרכז הרפואי פועלים בנוסף לבית החולים גם בית ספר לסיעוד ולשכת משרד הבריאות.



המרכז הרפואי משרת את אוכלוסיית צפון הנגב ושפלת החוף, וכולל את הערים אשקלון, שדרות, קרית גת ואשדוד, ואת הקיבוצים והמושבים באזור. המרכז הרפואי, המשרת אוכלוסייה של יותר מ-500,000 נפשות, נמצא בעיצומו של תנופת הרחבה ובנייה, מקים בניין כירורגי חדש ומחדש מחלקות רבות, כולל ילדים, נשים וילדות. לנוכח מיקום המרכז הרפואי כ-15 ק"מ בלבד מהגבול הצפוני של רצועת עזה, הוא נאלץ לתפקד לא רק בתנאי רגיעה ושלוש, אלא גם בתנאי מתיחות בטחונית ומלחמה. על כך, הבניה החדשה במרכז הרפואי ממוגנת ומיועדת לאפשר המשך פעילות רפואית מלאה ובטוחה, תחת איום טילים ומתקפות טרור ומלחמה. המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי מנוהל על ידי ד"ר חזי לוי, בוגר לימודי רפואה באוניברסיטה העברית שבירושלים, ומומחה בכירורגיה כללית. בין השנים 2003-2008 כיהן כקצין רפואה ראשי בהמשך כראש מנהל רפואה במשרד הבריאות. בשנת 2012 מונה

The insulin of today

For a steady tomorrow¹⁻⁵



מוכלל בסל הבריאות
לסוכרתיים מסוג 1 ומסוג
2 (מעל גיל 18)
מחיר אריזה למטופל:
44 ש"ח

שליטה יציבה ברמות הסוכר הנמשכת
מעבר ל-24 שעות^{5,6}



סיכון מופחת להיפוגליקמיה בלילה ובמשך
כל היום בהשוואה ל-Lantus⁹



ניסיון רב שנים ב-Glargine, בשילוב עם
בטיחות CV ממחקר ה-ORIGIN^{6,8}



עליה פחותה במשקל בהשוואה ל-Lantus⁹



שליטה הדוקה ברמות ה-HbA_{1c}¹



SAIL TJO. 16.03.0058

1. Yki-Jarvinen H, et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/19180>. Date accessed: April 2015. 2. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015. 3. Bergenstal R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18574>. Date accessed: April 2015. 4. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014;37:3235-3243. 5. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4):637-643. 6. Israeli SPC 01/2016 7. Ritzel R et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15-19 2014. Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18908>. Date accessed: April 2015. 8. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012;367:319-328. 9. Ritzel R et al. Diabetes Obes Metab 2015. 10. Shiramoto M et al. Diabetes Obes Metab 2015.

דגשים מהעלון לרופא: TOUJEO לטיפול במבוגרים עם סוכרת. TOUJEO הוא אינסולין בזאלי הביתן פעם ביום. היעילות והבטיחות של TOUJEO לא נבדקה בחולי סוכרת מתחת לגיל 18. התווית נגד: רגישות לחומר הפעיל או לאחד ממרכיבי התרופה האחרים. אינסולין גלרגין 100 יחידות/מ"ל (LANTUS) ואינסולין גלרגין 300 יחידות/מ"ל (TOUJEO) אינם שווים מבחינה ביולוגית ולא ניתנים להחלפה ללא התאמת מינון. נדרש ניטור של רמת הסוכר בדם בזמן המעבר ובשבועות הראשונים לאחר מכן. במידת הצורך יש לדווח למשרד הבריאות על תופעות לוואי בכתובת: adr@moh.health.gov.il

NEW
Toujeo[®]
insulin glargine 300U/mL

REDEFINING THE LIMITS OF CONTROL¹⁻⁵

השפעת תסמונת דאון על התפתחות השיניים והלסתות: פרשת חולה ראשון שעבר השתלת שיניים - מעקב של 15 שנים

אורי זילברמן

מירפאת שיניים לילדים, מרכז רפואי
אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון

תקציר:

תסמונת דאון מציבה בפני רופאי השיניים מספר רב של בעיות טיפוליות, החל מחוסר מלידה של הרבה שיניים קבועות, המשך בהתפתחות לקויה של אמצע הפנים הגורמת ללסת עליונה קטנה בהשוואה ללסת תחתונה וסגר הפוך, וכלה בהסתיידות לקויה של מרכיבי השן, צפיפות נמוכה של עצמות והיפוטוניה. האתגר הגדול של שחזור חוסר שיניים קבועות הביא לפיתוח תחום השתלים הדנטאליים לפני כשלושים שנים. אולם ההתפתחות הלוקה של עצמות הלסתות יחד עם הסגר ההפוך באנשים הלוקים בתסמונת דאון, גרמו לחששות בקרב רופאי השיניים בנוגע לשימוש בשתלים דנטאליים באוכלוסייה זו.

בשנת 1999 בוצעה על ידי צוות מירפאת השיניים של המרכז הרפואי ברזילי השתלה ראשונה בנער הלוקה בתסמונת דאון. השתלה זו נועדה לשחזר חוסר של ארבע שיניים קבועות. שתל אחד נפלט במהלך הריפוי ולאחר השתלת שלוש השתלים הנותרים, נערך מעקב של 15 שנים.

אחד הגורמים המשפיעים ביותר על הצלחת שתלים דנטאליים הוא בריאות החניכיים, כאשר מחלת חניכיים מתקדמת פוגעת ברמת העצם האוחזת את השתל ויכולה לגרום לפליטתו החוצה. הנער שבו בוצעה ההשתלה הגיע לביקורות במירפאה כל שלושה חודשים במהלך 15 שנות המעקב, ובכל ביקור בוצעו הערכה של בריאות החניכיים וניקוי אבנית או רובד חיידקים, על מנת למנוע דלקת חניכיים. פעולות אלה הביאו לכך שלא נצפה איבוד עצם סביב השתלים במהלך תקופת המעקב.

פרשת חולה זה ייחודית בכך שהוא היה הראשון שבו בוצעו שתלים דנטאליים. יתרה מכך, ניתן היה לשמור על השתלים במצב מיטבי במהלך תקופה ארוכה של 15 שנים, על ידי שמירה קפדנית על בריאות החניכיים.

שתלים דנטאליים; תסמונת דאון; מחלת חניכיים.
Dental implants; Down syndrome; Periodontitis

מילות מפתח:
KEY WORDS

הקדמה

– האטה המודגשת לאחר הלידה [9]. במחקר רדיוגרפיה שבוצע על טוחנות מנדיבולאריות של ילדים עם תסמונת דאון, נמצא כי בטוחנת שנייה נשירה, הגודל המזיודיסטלי של הכותרת ועובי הדנטין היו קטנים יותר ואילו גובה לשכת המוך היה גדול יותר. בטוחנת ראשונה קבועה נמצא, בנוסף לגודל כותרת ועובי דנטין קטנים ומוך טאורודונטי, גם עובי הזגוגית היה קטן יותר ומראה על העצמת הפגיעה בהתפתחות לאחר הלידה [10]. המבנה התקין של החותכות הנשירות בתסמונת דאון, המסיימת את התפתחותה קרוב ללידה, מבטא את ההתפתחות התקינה של השיניים במהלך ההריון, בעוד שבטוחנת שנייה נשירה שמסיימת את התפתחות הכותרת בגיל שנה לאחר הלידה, מודגמת כבר ההאטה בגדילה. בעיית חוסר שיניים מלידה ניתנת לפתרון על ידי שתלים דנטאליים המוחדרים לעצם ומשמשים כשורש מלאכותי שעליהם מרכיבים כתרים או תותבות, בהתאם לכמות חוסר השיניים. בתסמונת דאון המדד של הסתיידות העצם (Bone mineral index) נמוך יותר מאשר באוכלוסייה הבריאה ונקשר להיפוטוניה של השרירים [3,2]. הפגיעה בהסתיידות העצם מהווה בעיה קלינית כאשר באים להחדיר שתלים לעצמות הלסתות, ועל כן לא פורסמו מאמרים רבים המתארים טיפול באמצעות שתלים דנטאליים בעקבות תסמונת דאון. בשנת 1999, צוות של מירפאת השיניים במרכז הרפואי ברזילי

תסמונת דאון היא אחת מהפגיעות הגנטיות הנפוצות ביותר הגורמת להפרעה בגדילה והתפתחות. היא קשורה להפרעות קוגניטיביות ולפגיעה בהתפתחות הגולגולת והפנים. תוארו עד היום כ-800 פנוטיפים שונים הכוללים פגיעות מלידה בלב, הפרעות במערכת העיכול, ליקמיה ייחודית, הפרעות אימונולוגיות, פגיעות במערכת העצבים ויחסים לקויים בין חלקי הגוף. פגיעה בגדילת עצם האף, השליש המרכזי של הפנים ועצם הזרוע ניתנות לזיהוי בשליש השני להריון [1]. צפיפות העצם נמצאה ירודה יחסית לילדים נורמאליים וקשורה להיפוטוניה של השרירים [3,2]. מאפייני הפה של ילדים עם תסמונת דאון כוללים חין קצר וגבוה [4], לשון גדולה ומחורצת, שיניים נשירות עד טוחנת ראשונה גדולות יחסית לאוכלוסייה הבריאה, טוחנת שנייה נשירה ומשנן קבוע קטן יותר [5], היפופלזיה בזגוגית, טאורודונטיזם (לשכת מוך גבוהה מהרגיל בדומה לטוחנות של אוכלי עשב) [6] ושכיחות גבוהה של חוסר שיניים [7].

שכיחות נגע עששת בתסמונת דאון נמוכה יחסית לאוכלוסייה עקב ריכוז גבוה יותר של IgA סגולי (ספציפי) ל-*S. mutans* [8]. ההבדלים בגודל השיניים בתסמונת דאון נובע מגדילה מואצת במהלך החצי הראשון להריון ומהאטה בגדילה בחצי השני להריון

תמונה 1:

מראה קדמי. הממצאים הבולטים ביותר הם הלסת העליונה הקטנה והסגר ההפוך, סוג 3, וחוסר שיניים קבועות בסגמנט קדמי תחתון



תמונה 2:

צילום פנוראמי אבחוני. הממצאים הבולטים הם חוסר של 16 שיניים צילום מתוך 32 וספיגת השורשים בשיניים נשירות מספר 55, 65, 74 ו-85



תמונה 3:

סיום שלב ריפוי השתלים, לפני הדבקת כתרי החרסיה. הממצאים הבולטים הם שתל במקום שן 74 נפלט



תמונה 4:

צילום פנוראמי לאחר 15 שנות מעקב. ממצא בולט הוא גובה העצם סביב השתלים הדומה למצב בסיום ריפוי השתלים - בתמונה 3



באשקלון ביצע השתלה ראשונה בעולם בילד הלוקה בתסמונת דאון. פרשת חולה זו פורסמה בשנת 2002 [11]. כיום, 15 שנים לאחר ההשתלה, פרשת חולה זו מדגימה את הדרך הייחודית של שמירה על שתלים דנטאליים באנשים הלוקים בתסמונת דאון והשוואה לפרשות החולים הספורות שפורסמו בספרות הרפואית מאז ועד היום.

מפרשת החולה

נער בן 16 שנים הלוקה בתסמונת דאון הופנה בשנת 1999 למירפאת השיניים במרכז הרפואי ברזילי באשקלון, עקב כאבים בלסת תחתונה צד שמאל. הנער היה בעל יכולת דיבור מוגבלת אך שיתף פעולה עם צוות המירפאה. הוא נמצא במסגרת ביתית ולומד בכיתה מיוחדת. בעברו, טופל בשיניים הנשירות בגיל חמש שנים תחת הרדמה כללית.

בבדיקה הקלינית נמצאו חיך צר וגבוה, לשון מחורצת וגדולה, משנן מעורב וסגר סוג 3 עקב חוסר התפתחות הלסת העליונה (תמונות 1-2). שן 21 הייתה עם שבר כותרת עקב חבלה ישנה ויתר השיניים היו ללא נגעי עשית, אך עם דלקת חניכיים עקב חוסר ניקוי יעיל וריור מוגבר. הגורם לכאבים היה ניידות של שן נשירה בלסת התחתונה. בצילום פנורמי ניתן לאבחן חוסר מלידה של 16 שיניים קבועות (תמונה 2).

לאחר התייעצות של צוות המירפאה, הוחלט להציע טיפול שיקום באמצעות שתלים דנטאליים שיוחדו ללסתות מיד לאחר עקירת השיניים הנשירות האחוריות. הוסברו דרכי הטיפול

האפשריות למשפחה, ולאחר קבלת הסכמה מדעת בוצע הטיפול תחת הרדמה כללית. הטיפול כלל שחזור שיניים קדמיות עליונות באמצעות חומר מרוכב, עקירת שיניים נשירות אחוריות והכנסת ארבעה שתלים. במהלך ההשתלה התחושה הייתה של קידוח בעצם רכה מאוד ללא ההתנגדות הרגילה. במהלך תקופת הריפוי שתל אחד בלסת תחתונה צד שמאל לא נקלט ונפלט החוצה (תמונה 3). שאר שלושת השתלים שוחזרו באמצעות כתרי חרסיה מאוחה למתכת (תמונה 4). חוסר השיניים בלסת התחתונה, באזור הקדמי ובצד שמאל שוחזר באמצעות גשר חרסיה מאוחה למתכת. החלק המשמעותי של הטיפול היה המעקב אחר מצב הפה של המטופל לאחר הטיפול המשקם. הנער הוזמן למעקב וטיפול בחניכיים כל שלושה חודשים, ובמהלך 15 השנים האחרונות ביקר הנער במירפאת השיניים כ-60 פעמים לצורך מעקבים וטיפול בחניכיים. בצילום הפנורמי האחרון (תמונה 4) לא נראתה כל ספיגת עצם סביב השתלים ומצב החניכיים היה תקין לחלוטין. הנער ובני משפחתו היו שבעי רצון עד מאוד מתפקוד השתלים וממצבו הדנטאלי של המטופל.

בשמירת השתלים במהלך 15 שנים.

בעקבות פרסום פרשת חולה זו בשנת 2002, פורסמו שבעה מאמרים נוספים שבהם דווח על השתלות דנטאליות במטופלים הלוקים בהפרעות נירולוגיות והתפתחויות מלידה [13–19]. סך הכול, דווח על 12 מטופלים הלוקים בתסמונת דאון שבוצעו בהם שתלים עם תקופות מעקב שבין שנתיים ועד 11 שנים. הסיבוכים העיקריים שדווחו היו אי שמירה על בריאות החניכיים ואובדן תאחיזה חלקי של השתלים.

לסיכום

פרשת החולה במאמרנו ושאר פרשות החולים שפורסמו בספרות הרפואית בתחום זה מוכיחות, כי למרות התפתחות לקויה של העצם וצפיפות ירודה ניתן לבצע שתלים דנטאליים במטופלים עם תסמונת דאון עם שיעור הצלחה גבוה. אף במטופלים ללא תסמונות מלידה הלוקים באוסטיאופורוזיס/אוסטיאופניה נמצא כי שתלים דנטאליים שרדו במצב מיטבי במשך 24 חודשים [20].

מחבר מכותב: אורי זילברמן

מירפאת שיניים לילדים

המרכז הרפואי האוניברסיטאי ע"ש ברזילי

רחוב ההסתדרות 2, אשקלון 7830604

טלפון: 08-6745854

פקס: 08-6745238

דוא"ר: uriz@bmc.gov.il

דיון

שלושה גורמים עיקריים משפיעים על תפקוד מערכת הלעיסה בילדים ונערים עם תסמונת דאון: א. חוסר התפתחות תקינה של השליש האמצעי של הפנים הגורם לסגר הפוך שבו הלסת התחתונה גדולה יותר מהלסת העליונה והשיניים אינן סוגרות האחת על השנייה (תמונה 3); ב. חוסר מלידה של שיניים קבועות רבות, ובפרשת החולה שהובאה במאמרנו חסרו 16 שיניים קבועות, כך שנוצרים רווחים גדולים בין השיניים ויכולת טחינת המזון פוחתת (תמונה 4); ג. התפתחות עצם לא תקינה הגורמת לירידה בצפיפות העצם וכתוצאה מכך לשורשי שיניים במצב ירוד עם ירידה בכוח הלעיסה של המטופל [3,2]. על מנת לשפר את תפקוד הלעיסה, יש לשקול השלמת השיניים החסרות באמצעות שתלים דנטאליים.

פרשת החולה במאמרנו הייתה הראשונה שפורסמה בספרות הרפואית בתחום (הדנטאלי). כיום, לאחר 15 שנות מעקב, עם פעילות מניעה רצופה, הצלחנו לשמר את גובה העצם התומך בשתלים במצב שבו היה מיד לאחר ההשתלה. אחד הגורמים העיקריים לירידה בתמיכת העצם לאחר השתלה הוא דלקת חניכיים מתקדמת, אשר פוגעת בשולי העצם וגורמת לירידה בגובה העצם התומכת עד לאיבוד השתל. דלקת חניכיים מתקדמת, פריודונטיטיס היא גורם סיכון להצלחת שתלים דנטאליים ולכן שמירה על בריאות חניכיים במצב מיטבי יבטיח את הצלחת הטיפול [12]. ואכן, כמו בפרשת החולה במאמרנו, ביקורות תקופתיות כל שלושה חדשים, ביצוע ניקוי אבנית ושמירה על בריאות החניכיים הביאו להצלחה

ביבליוגרפיה

- Benacerraf BR, Frigoletto FD & Green MF, Abnormal facial features and extremities in human trisomy syndromes: prenatal US appearance. *Radiology*, 1986; 159: 243-246.
- Angelopoulou N, Souftas V, Sakadamis A & Mandroukas K, Bone mineral density in adults with Down's syndrome. *Eur Radiol*, 1999; 9:648-651.
- Angelopoulou N, Matziari C, Tsimaras V, Sakadamis A et al. Bone mineral density and muscle strength in young men with mental retardation (with and without Down syndrome). *Calcif Tissue Int* 2000; 66:176-180.
- Shapiro BL, Gorlin RJ, Redman RS & Bruhl HH, The palate and Down's syndrome. *N Engl J Med*, 1967; 276:1460-1463.
- Townsend GC, Tooth size in children and adults with Trisomy 21 "Down's Syndrome". *Arch Oral Biol*, 1983; 28:159-166.
- Jaspers MT, Taurodontism in Down's syndrome. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*, 1981; 51:632-636.
- McMillan RS & Kashgarian J, Relation of human abnormalities of structure and function to abnormalities of dentition. II. Mongolism. *J Am Dent Assoc*, 1961; 63:368-373.
- Lee SR, Kwon HK, Song KB & Choi YH, Dental caries and salivary immunoglobulin A in Down syndrome children. *J Paediatr Child Health*, 2004; 40:530-533.
- Barden HS, Mesiodistal crown size dimensions of permanent and deciduous teeth in Down syndrome. *Hum Biol*, 1980; 52:247-253.
- Zilberman U, Smith P, Kupietzky A & Mass E, The effect of hereditary disorders on tooth components: a radiographic morphometric study of two syndromes. *Arch Oral Biol*, 2004; 49:621-629.
- Lustig JB, Yanko R & Zilberman U, Use of dental implants in patients with Down syndrome: a case report. *Spec Care Dentist*, 2002; 22:201-204.
- Lee DW, Periodontitis and dental implant loss. *Evid Based Dent*, 2014; 15:59-60.
- Ekfeld A, Zellmer M & Carlsson GE, Treatment with implant-supported fixed dental prostheses in patients with congenital and acquired neurologic disabilities: a prospective study. *Int J Prosthodont*, 2013; 26:517-524.
- Soares MR, de Paula FO, Chaves MD & al, Patient with Down syndrome and implant therapy: a case report. *Braz Dent J*, 2010; 21:550-554.
- Ribeiro CG, Siqueira AF, Bez L & al, Dental implant rehabilitation of a patient with Down syndrome: a case report.
- Carmichael RP & Sandor GK, Use of dental implants in the management of syndromal oligodontia. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2008; 16:33-47.
- Van de Velde T, Collaert B & De Bruyn H, Immediate loading in the completely edentulous mandible: technical procedure and clinical results up to 3 years of functional loading. *Clin Oral Implants Res*, 2007; 18:295-303.
- Oczakir C, Balmer S & Mericske-Stern R, Implant-prosthodontic treatment for special care patients: a case series study. *Int J Prosthodont*, 2005; 18:383-389.
- Ekfeld A, early experience of implant-supported prostheses in patients with neurologic disabilities. *Int J Prosthodont*, 2005; 18: 132-138.
- Famili P & Zavoral JM, Low skeletal bone mineral density does not affect dental implants. *J Oral Implantol*, 2014.

מתח? עצבנות?



קלמנרבין. טבעי שזה מרגיע

מתחים? עצבנות? ישראלים רבים חווים תופעות אלו מדי יום ביומו, ונרגעים בעזרת קלמנרבין.

- קלמנרבין-תכשיר הרגעה, מכיל מרכיבים צמחיים וויטמינים מסוג B.
- קלמנרבין-בטוח לשימוש ואינו ממכר.
- קלמנרבין-מכיל את הצמחים ולריאן ופסיפלורה הידועים בפעילותם המרגיעה.
- קלמנרבין-ולריאן ופסיפלורה, עם ניסיון של עשרות שנים ברחבי העולם.
- קלמנרבין-מומלץ ע"י הרופאים והרוקחים.

להשיג בקופות החולים, ברשתות הפארם ובבתי המרקחת

לפרטים נוספים וביקור תועמלן: 1-800-800-678



יש לעיין בעלון לצרכן לפני השימוש
נומרים פעילים Valerian, Passiflora, Vitamin B6, Vitamin B1

שונות בבחירת תכשירים ובהוריות למתן טסיות דם במחלקות ילודים ופגים בישראל

תקציר:

הקדמה: פגים וילודים רבים מטופלים בעירוי טסיות דם במטרה למנוע דימומים, בעיקר דימום תוך גולגולתי, השכיח יותר בגילים אלה. בהיעדר עבודות מבוקרות לקביעת סף טסיות הדם הנדרש למתן עירוי, צפויה שונות במדיניות הטיפול בין המחלקות השונות. מציאת שונות גדולה במדיניות הטיפול מדגישה את הצורך בהנחיות לבחירה מושכלת של סוג התכשיר, וקביעת הסף לעירוי בילודים ופגים.

מטרות: לבדוק את בחירת תכשירי טסיות הדם השונים ואת ההוריות למתן טסיות בקרב ניאונטולוגים בישראל.

שיטות: שאלון אלקטרוני בנוגע לסוג התכשיר ורמת הסף לעירוי טסיות דם במצבים קליניים שונים, נשלח לכל 25 מחלקות הילודים בישראל.

תוצאות: כל השאלונים התקבלו חזרה (100% היענות). נמצאה שונות גדולה בין המחלקות בסוגי התכשירים שניתנו. חריגה מטיפול בתכשירים מקובלים נמצאה ב-24% מהמחלקות. אף בקביעת הסף לעירוי נצפתה שונות בין המחלקות, לשני הכיוונים; חלק מהמחלקות השתמשו בסף גבוה מידי וחלק בסף נמוך מידי לעירוי טסיות דם. טסיות מהנחיות מקובלות הגיעו עד ל-64% מהחולים בחלק מהמצבים הקליניים.

מסקנות: קיימת שונות ניכרת בין המחלקות השונות בבחירת התכשיר לעירוי ובסף לעירוי במצבים קליניים שונים.

דיון: תת עירוי של טסיות דם (טיפול בסף נמוך מידי) חושף את המטופל לסכנת דימום גדולה יותר, ועירוי יתר של טסיות דם (טיפול בסף גבוה מידי) מגביר את שכיחות הסיבוכים הכרוכים בעירוי מוצרי דם. עירוי טסיות דם על פי הנחיות קליניות עשוי לצמצם את הנזק משתי תופעות אלו.

סיכום: השונות שנמצאה בין המחלקות בעירוי טסיות דם לילודים ופגים מדגישה הצורך בקביעת מדיניות מוסכמת. מומלץ להקים ועדה של ניאונטולוגים, המטולוגים של ילדים ונציגי שירותי הדם, במטרה לגבש מדיניות מוסכמת למניעת עירוי טסיות דם בעודף ובחסר בילודים.

שרגא אבינר^{2,1}
אורנית כהן³
פאיד אל עובר¹
ורד יהלום⁴
חיים ביבי^{2,1}
שמואל צנגן^{5,2}

¹מחלקת ילדים, מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון
²הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע
³רשות למחקר ופיתוח, המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי, אשקלון
⁴מרכז שירותי הדם, מגן דוד אדום, תל השומר, רמת גן
⁵המחלקה לילוד ולפג, מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון

מילות מפתח:

טסיות דם; תרומבוציטופניה; הנחיות קליניות; ילודים; פגים.
Platelets; Thrombocytopenia; Clinical guidelines; Neonates; Premature infants

:KEY WORDS

הקדמה

פגים רבים מטופלים בעירוי טסיות דם מונע במטרה להקטין את הסיכון לדימומים חמורים, בעיקר דימום תוך מוחי (Intra ventricular hemorrhage – IVH) [1]. יחד עם זאת, ערכי ספירת טסיות הדם שבהם מקובל לטפל בעירוי טסיות דם במצבים השונים, שנויים במחלוקת [2,1]. סיבה לאי הסכמה זו נובעת מהיעדר נתונים מוצקים על השפעת העירוי המונע; דימום תוך מוחי קורה בעיקר בפגים Very low birth weight (VLBW) המוגדרים כפגים במשקל לידה הקטן מ-1,500 ג', אך מניעתו בעירוי טסיות דם מוטלת בספק; Von Lindern וחב' [1] מצאו כי נוכחות תרומבוציטופניה של הילוד מעלה את ה-IVH בקרב פגים בשיעור של פי שניים ויותר. לעומתם, Andrew וחב' [3] מצאו כי עירוי טסיות דם מונע לא הביא להפחתה בשיעור הדימום התוך מוחי בפגים במשקל קטן מ-1,500 גרם, בערכי טסיות דם שמעל $50 \times 10^9/L$. מסיבות אלו ואחרות, קיימת שונות רבה בין משטרי הטיפול במחלקות השונות; בעבודה פרוספקטיבית שנערכה בבית החולים לילדים ומתבגרים בהלסינקי בין השנים 2000–2001, נמצאה חריגה מההנחיות המקובלות ב-60% מהמטופלים [4]. בנוסף, בעבודה רטרוספקטיבית ברשת בתי החולים Intermountain Healthcare שנערכה בשנת 2006,

נמצאה חריגה ב-31% מהפגים שקיבלו עירוי טסיות דם [5]. חריגות משמעותיות מההוריות המקובלות בהנחיות שונות עלולה לסכן את הפגים והיונקים. תת עירוי (שימוש בערך סף נמוך במיוחד כהוראה למתן טסיות דם) עלול לגרום ליותר דימומים בפגים ויונקים, ומנגד, עירוי בעודף (שמירת סף גבוה במיוחד כהוריה למתן טסיות דם) חושף את הילודים והפגים להשפעות הלוואי הרבות של מתן טסיות דם. השפעות לוואי אלה כוללות זיהומים מחיידקים ושאנים-מחידקים, alloimmunization, עליית חום, תמס דם (המוליזה), תגובה אלרגית, נזק לריאות שבעקבות עירוי [Transfusion related acute lung injury (TRALI)] ונזק למעי שבעקבות עירוי [6]. מספר קבוצות חוקרים אף דיווחו על תחלואה מוגברת בשמירה על ערך סף גבוה [7,5]. למיטב ידיעתנו, משטרי הטיפול בטסיות דם בפגים וילודים בישראל לא נבדקו עד היום.

מטרות

המטרות היו אפיון הטיפול בטסיות דם בפגים וילודים בישראל, בדיקת השונות בטיפול והתאמה למשטרי טיפול מקובלים בעולם. תוצאות עבודה זו נועדו לאפשר גיבוש הנחיות אחידות לטיפול בטסיות דם בילוד ובפג המותאמות לתנאים בישראל.

טבלה 1:

סוגי התכשירים לעירוי טסיות דם המסופקים על ידי שירותי הדם של מד"א בישראל וההוריות למתן התכשירים

הערות	ההוריה	סוג התכשיר
	טיפול שגרתי	תכשיר המופק בשיטת platelet rich plasma (PRP) ממנת דם מלא של תורם אחד
בשיטה זו ניתן להפיק מתורם יחיד כמות טסיות דם שוות ערך ל-6-12 מנות טסיות המופקות מ-6-12 תורמי דם מלא שונים	יכול להקטין חשיפה לתורמים. ייתכן שמפחית שיעורי עמידות לעירוי טסיות דם	הפרדת טסיות דם מתורם יחיד באמצעות (single donor platelet - SDPI Apheresis)
קיימות שתי אפשרויות להפחתת כד"ל בתכשיר: • Pre storage leukoreduction - הפחתת כד"ל המבוצעת בבנק הדם סמוך להפקת התכשיר ולפני אחסונו. לא מבוצעת בארץ לצברי טסיות. • On demand leukoreduction - הפחתת ליקוציטים המתבצעת באמצעות מסנן ברמת המנה הבודדת או סינון של צבר טסיות דם לפני מתן התכשיר.	הפחתת שיעורי תגובת חום בעקבות העירוי, Alloimmunization, העברת זיהום ב-CMV ומחוללים תוך תאיים אחרים	תכשיר טסיות דם מופחת כדוריות לבנות
הפחתת הנפח מחייבת קיצור זמן התפוגה של טסיות הדם	מצב שבו יש מגבלה למתן נפח נוזלים כגון בפגים קטנים המטופלים בתרופות רבות	תכשיר טסיות דם מופחת נפח
ההקדנה פוגעת מעט ביעילות עירוי הטסיות ומגדילה את שיעור העמידות לעירוי טסיות דם	מניעת מחלת השתל כנגד המאכסן (Transfusion associated graft versus host disease - TAGVHD) שבעקבות העירוי	תכשיר טסיות דם מוקרן
	שימוש שגרתי בפגים	תכשיר טסיות דם CMV negative
	שימוש שגרתי בפגים	תכשיר טסיות דם מותאם ABO
	שימוש שגרתי בפגים	תכשיר טסיות דם Rh negative

המחלקות [17] טיפלו בטסיות דם מתורם יחיד אקראי, בשש מחלקות טיפלו בתכשירים לאחר הפחתת נפח בצורה שגרית. כל המחלקות טיפלו בטסיות דם במינון של 10-15 מ"ל/ק"ג ובמשך עירוי של 1-4 שעות. חמש מחלקות לא טיפלו בתכשירים שעברו סינון להפחתת כדוריות דם לבנות (כד"ל) ושתי מחלקות השתמשו בתכשיר מסונן בחולים נבחרים בלבד, שתי מחלקות טיפלו בתכשיר מסונן רק כשלא היו בנמצא מנות טסיות שליליות לנגיף ציטומגלו - [Cytomegalovirus (CMV)]. רוב המחלקות [16] טיפלו בטסיות דם מוקרנות בכל הפגים והילודים, ושתי מחלקות לא טיפלו כלל בטסיות דם מוקרנות. חמש מחלקות ייעדו טסיות דם מוקרנות עבור פגים וילודים עם הוריה מיוחדת ושלוש מחלקות רק לתינוקות בעלי משקל נמוך מאוד. שש מחלקות טיפלו בתכשירים שליליים לנוכחות CMV, 12 מחלקות השתמשו בסינון זה כאמצעי להפחתת נוכחות CMV ושתי מחלקות לא טיפלו כלל בתכשירים שליליים ל-CMV. בשאלות הנוגעות לסף עירוי טסיות הדם מצבים הקליניים השונים ניכרה התפלגות גאוסיאנית ברוב המצבים. בילוד במועד יציב ללא דימום ובילוד שנולד במועד, לפני פעולה פולשנית, לדוגמה, הייתה חריגה מהסיפים המקובלים של $20-30 \times 10^9/L$ ר-א $50 \times 10^9/L$ לשני הכיוונים (תרשימים 1 ו-2, בהתאמה). שיעור החריגה מהנחיות מקובלות חושב עבור כל שאלה בנפרד, לגבי שאלות בהן קיימת הסכמה נרחבת בין ההנחיות השונות בספרות. החריגה המרבית הייתה בקרב 64% מהמחלקות (16/25) בקביעת הסף לעירוי בילוד LBW שאינו יציב ללא דימום (תרשים 3). בנייתו החריגה מהנחיות מקובלות לפי גודל המחלקה (מעל ומתחת 3,000 ילודים בשנה), ולפי מיקום המחלקה במרכז או בפריפריה, לא נמצאו הבדלים משמעותיים מבחינה סטטיסטית.

תנאים אלה שונים לעיתים מאלה שבמקומות אחרים; בנק הדם המרכזי בישראל אינו מספק טסיות דם מופחתות ליקוציטים ויש לסנן את התכשירים במחלקות לפני המתן למטופלים.

שיטות מחקר

שאלונים אלקטרוניים נשלחו לכל 25 המחלקות לטיפול בילוד ובפג בישראל. השאלונים כללו 21 שאלות סגורות; תשע שאלות בנושא סוג התכשיר הניתן ואופן מתן עירוי טסיות הדם, ו-11 שאלות העוסקות בהוריות למתן עירוי טסיות דם במצבים קליניים שונים. באשר לסוג התכשיר ואופן המתן שלו, קיימים מספר תכשירים השונים ביניהן באופן ההפקה ובגורמים נוספים המשפיעים על ההוריה לשימוש בתכשירים השונים. התכשירים הקיימים בישראל מפורטים בטבלה 1.

נמצאה בספרות עבודה אחת נוספת שנבדקה בה מדיניות הטיפול בשלושה מרכזים רפואיים, בפירוט הדומה לזה שבו שביצענו בעבודתנו הנוכחית [2]. השאלות נבחרו על ידי המחברים כמייצגות את התכשירים הניתנים ואת המצבים הקליניים השכיחים בפגים. הנתונים עובדו בתוכנת SPSS גרסה 21. כל הנתונים תוארו תוך יישום סטטיסטיקה תיאורית. בוצע תבחין Chi-square להשוואת התשובות בקבוצת המחקר בין מחלקות בבתי החולים הגדולים לעומת הקטנים (גודל בית חולים נקבע עד ומעל 3,000 ילודים בשנה). הנתונים שעלו ממחקר זה הושושו עם נתונים הקיימים בספרות ועם ההנחיות המעטות שפורסמו בספרות [8-14]. כמו כן, חושב שיעור החריגה מהנחיות מקובלות לגבי כל שאלה (על פי מספר המחלקות שבהן בוצעה חריגה). שיעור זה הושווה אף הוא לנתונים הדומים המעטים בספרות [5,4].

תוצאות

כל השאלונים מולאו (היענות של 100%). מתוך סך 525 שאלות בכל השאלונים, שתי שאלות הוחזרו ללא תשובות. בשאלות הנוגעות לסוג התכשיר הניתן ואופן הטיפול בו, רוב

דיון

הממצאים בעבודה זו תואמים נתונים שהתקבלו ממחלקות פגים בעולם שבהם נמצאו הבדלים משמעותיים בין משטרי הטיפול בטסיות דם, כולל חריגות מהנחיות מקובלות. בשאלות

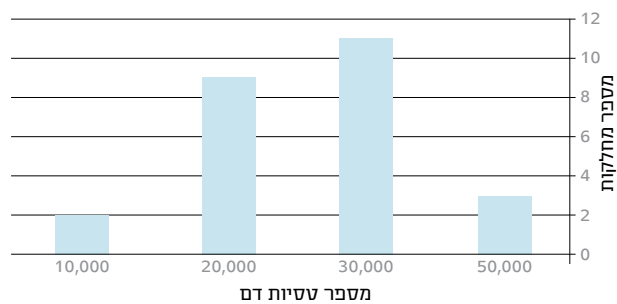
למינון שניתן ברוב החולים על פי הדיווח באותה עבודה. קיימת הסכמה רחבה שלפיה התכשיר המועדף לטיפול בילודים ופגים הוא תכשיר טסיות דם מופחת כדוריות לבנות, ללא הפחתת נפח, מוקרן, שלילי ל-CMV, מותאם ABO ובנשים אף מותאם ל-Rh [15]. במצב שבו נדרש טיפול דחוף כטיפול בדימום פעיל ולא ניתן לטפל בתכשיר בעל תכונה אחת או יותר מאלה שצוינו לעיל, ניתן לחרוג מההנחיות, תוך הכרת והבנת התוצאות האפשריות הכרוכות בכך ותיעוד הסיבה לחריגה מההנחיות.

באשר לסף הנקבע למתן עירוי במצבים השונים, בחלק גדול מהמחלקות הייתה חריגה מההנחיות הקיימות. בילוד במועד, יציב, שאינו מדמם, טיפלו שלוש מחלקות בסף שמעל $50 \times 10^9/L$ ושתי מחלקות טיפלו בסף שמעל $10 \times 10^9/L$. תוצאות דומות נמצאו בעבודה באינטרנט שבדקה את מדיניות הטיפול בארה"ב ובקנדה; עירויים רבים ניתנו בערך של ספירת טסיות דם מעל $50 \times 10^9/L$ לתינוקות לא מדממים, כש-5% מהרופאים טיפלו בסף עירוי של $75 \times 10^9/L$ טסיות דם לילוד במצב זה, ומנגד 5%-7.5% מהניאונטולוגים בחרו בסף של $10 \times 10^9/L$ טסיות לעירוי בילוד במצב זה [2]. בעבודה נוספת נמצא, כי 34% מעירויי הטסיות ניתנו בערכים שמעל $50 \times 10^9/L$ בתינוקות שאינם מדממים, ו-5% מהילודים שלא דיממו קיבלו עירוי בספירת טסיות של 150 $\times 10^9/L$ [16]. שיעור החריגה המרבי בקביעת הסף לעירוי היה 64% במקרה של ילוד LBW שאינו יציב שאינו מדמם (תרשים 3). בשתי עבודות נבדקו רטרוספקטיבית העירויים שניתנו בפועל, ונמצאה חריגה מנהלים קיימים של המוסדות שבהם התבצעו העבודות ב-31% וב-60% מהפגים והילודים, בהתאמה [5,4].

הסף לעירוי טסיות דם במצבים השונים שונה במעט בין ההנחיות השונות שפורסמו, אך קיימת הסכמה רחבה ביחס לקצוות עקומת הגאוס. סף של $10 \times 10^9/L$ נחשב לנמוך בכל מצב, ומאידך אין כל הצדקה רפואית למאמצים לשמור סף של מעל $150 \times 10^9/L$ בכל מצב קליני. הנחיות רבות ממליצות על שמירת סף טסיות דם לעירוי מעל $100-150 \times 10^9/L$ בילודים על ECMO או לפני ניתוח, סף של $50 \times 10^9/L$ בילוד שאינו יציב המודינמית וסף של $20-30 \times 10^9/L$ בילוד יציב המודינמית [12,17,18]. בפגים מומלצת שמירה של רמת טסיות דם מעל $50 \times 10^9/L$. כאשר קיימים גורמים נוספים הפוגעים במספר טסיות הדם או בתפקודן, כגון טיפול ב-"Indomethacin ampicillin, Therapeutic hypothermia", מומלץ לשמור את סף הטסיות הדם ברמה שמעל $50 \times 10^9/L$. הגורמים לשונות הניכרת ולחריגה מההמלצות בספרות עשויים לנבוע ממספר סיבות; בעוד שבמבוגרים פורסמו עבודות רבות המראות שניתן להפחית בביטחון את הסף לעירוי טסיות דם עד ל- $10 \times 10^9/L$ [19], הרי שבילודים ופגים מידע כזה אינו קיים. בנוסף, הערך של עירוי טסיות דם במניעת דימום באוכלוסייה זו אינו מוכח אף בערכי טסיות דם נמוכים יחסית [20,3]. כתוצאה מכך, ההמלצות בספרות אינן מבוססות על עובדות מעובדות מבוקרות, ונקבעו על דעתם וניסיונם של קובעי ההמלצות. עובדה זו מחלישה את תוקף ההמלצות ומשאירה מקום לשינויים מקומיים. בנוסף, קיימים בפגים שיקולים נוספים לקביעת סכנת הדימום מלבד מספר טסיות הדם. אלה כוללים את שבוע הלידה, גיל הפג, יציבות לחץ הדם, תרופות, נוכחות מצבים נוספים כמו אלח דם, PDA, יתר לחץ דם ריאתי ועוד. כמו כן, סכנת הדימום במוח בפגים עשויה להיות קשורה גם בספירה נמוכה של טסיות דם, וגורמת ללחץ של הרופא המטפל, אשר לעיתים מעלה את ערך טסיות הדם מעבר לנדרש, למרות שהוכח כי מספר טסיות דם רב יותר אינו מונע דימום מעבר לסף של $50 \times 10^9/L$ [3]. יתרה מכך, ייתכן שקיים חוסר ידע באשר להוריות

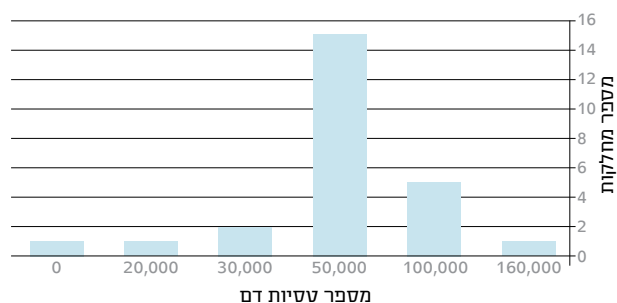
תרשים 1:

רמת טסיות הדם המהווה סף לעירוי בילוד במועד, במצב יציב ללא דימום פעיל משמעותי



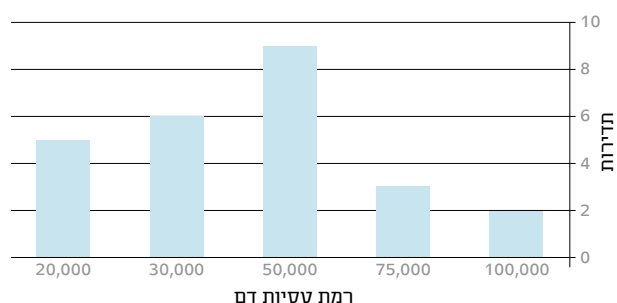
תרשים 2:

רמת טסיות הדם המהווה סף לעירוי בילוד במועד, לפני פעולה פולשנית (ב-10 בעמודה השמאלית מייצגת תשובה חסרה)



תרשים 3:

רמת טסיות הדם המהווה סף לעירוי בילוד LBW לא יציב ללא דימום



הנוגעות לסוג התכשיר הניתן ואופן הטיפול בו, נמצאו חריגות של עד 24% מנהלים מקובלים בשש מחלקות מתוך 25 הנבדקות, שנקטו בהפחתת נפח בצורה שגרתית. שיעור דומה של חריגה נמצא בחמש מחלקות שלא ביצעו סינון זה בצורה קבועה. שיעור החריגה חושב, כאמור, על פי מדיניות המחלקה שעליה דווח בשאלונים. הטיפול בשאר סוגי התכשירים לווה בחריגה באחוזים קטנים יותר.

שיעור דומה של חריגה נמצא בעבודה שנבדק בה הטיפול בפועל בתכשירים השונים. בעבודה זו נמצא, כי 8%-11% מהניאונטולוגים בארה"ב ובקנדה טיפלו אופן קבוע בתכשירים מופחתי נפח, ואילו 15% מהרופאים בארה"ב ו-20% מהרופאים בקנדה לא היו בטוחים באשר לסוג התכשיר שבו טיפלו [2]. המינון של 10-15 מ"ל לק"ג משקל גוף שניתן בעבודתנו על ידי רוב המחלקות, היה זהה

OYSTER PERPETUAL GMT-MASTER II


ROLEX



מגוון פתרונות | migvan


euro-asia
— since 1947 —

02-5663432 ירושלים אלרוב, שדרות ממילא - WATCH SHOW
WATCH SHOW Jerusalem: Mamilla mall, Tel. 972-2-5663432
www.euro-asia.co.il

סיכום ומסקנות

מיפוי הטיפול בתכשירי טסיות דם במחלקות לטיפול בילוד ובפג בישראל, העלה שונות ניכרת בטיפול בין המחלקות השונות, כולל חריגות מההנחיות הקיימות בספרות. השונות בטיפול התבטאה בתת טיפול במיעוט מהמטופלים, וביתר טיפול ברוב המטופלים. מימצאי עבודה זו מחייבים הקמת ועדה המורכבת מניאונטולוגים והמטולוגים של ילדים, שתעסוק בגיבוש ובניסוח הנחיות לטיפול בטסיות דם בילודים ופגים המותאמות לישראל, ובהטמעת ההנחיות בכל המחלקות לטיפול בילוד ובפג בישראל. ●

מחבר מכתוב: שרגא אבינר

אשפז יום ילדים, המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי
ההסתדרות 2, אשקלון 7830604
טלפון: 08 674 5165, פקס: 08 674 5648
דוא"ל: aviners@barzi.health.gov.il

לטיפול בתכשירים השונים, המביא לטיפול לא מנומק בתכשירי טסיות הדם בחלק מהחולים.

מתן טסיות דם עודפות חושף את המטופלים לשיעור גבוה יותר של סיבוכים בעקבות טיפול כזה, וכרוך בשיעורי תחלואה ותמותה הנמצאים בתלות במספר עירויי טסיות הדם [7]. בעבודה אחת אף הודגם קשר סיבתי חלקי בין שיעור התמותה לבין מספר מנות טסיות הדם שניתנו [5]. עבודתנו כללה 25 פגיות בלבד ולכן מנעד התוצאות קטן למדי, אך הוא משקף נאמנה את המציאות בישראל, ומכאן חשיבותו לשיפור הטיפול בפגים וילודים. למרות המספר הקטן יחסית למספר הפגיות בעולם, המחקר מקיף את כל הפגיות בישראל. עבודה זו בוצעה באמצעות שאלונים שאמורים לשקף את מדיניות המחלקות השונות. אחת המגבלות היא שלא נבדקו העירויים שניתנו בפועל כפי שנעשה במחקרים אחרים [5], וייתכן שבמקרים שונים העירויים הניתנים בפועל חורגים אף ממדיניות המחלקה, סטייה שיכולה להתבטא לשני הכיוונים.

ביבליוגרפיה

- Von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E & Walther FJ, Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. BMC Pediatr, 2011;11:16-2431-11-16.
- Josephson CD, Su LL, Christensen RD & al, Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada: results of a survey. Pediatrics, 2009;123:278-285.
- Andrew M, Vegh P, Caco C & al, A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. J Pediatr, 1993;123:285-291.
- Petaja J, Andersson S & Syrjala M, A simple automatized audit system for following and managing practices of platelet and plasma transfusions in a neonatal intensive care unit. Transfus Med, 2004;14:281-288.
- Baer VL, Lambert DK, Schmutz N & al, Adherence to NICU transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system. J Perinatol, 2008;28:492-497.
- La Gamma EF & Blau J, Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. Semin Perinatol, 2012;36:294-305.
- Baer VL, Lambert DK, Henry E & al, Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. J Perinatol, 2007;27:790-796.
- Slichter SJ, Platelet transfusion therapy. Hematol Oncol Clin North Am, 2007;21:697-729, vii.
- Slichter SJ, Evidence-based platelet transfusion guidelines. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007:172-178.
- Christensen RD, Paul DA, Sola-Visner MC & Baer VL, Improving platelet transfusion practices in the neonatal intensive care unit. Transfusion, 2008;48:2281-2284.
- Strauss RG, How I transfuse red blood cells and platelets to infants with the anemia and thrombocytopenia of prematurity. Transfusion, 2008;48:209-217.
- Del Vecchio A & Motta M, Evidence-based platelet transfusion recommendations in neonates. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011;24 Suppl 1:38-40.
- Christensen RD, Carroll PD & Josephson CD, Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. Neonatology, 2014;106:245-253.
- Carr R, Kelly AM & Williamson LM, Neonatal Thrombocytopenia and Platelet Transfusion - A UK Perspective. Neonatology, 2014;107:1-7.
- Gibson BE, Todd A, Roberts I & al, Transfusion guidelines for neonates and older children. Br J Haematol, 2004;124:433-453.
- Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ & al, Thrombocytopenia and platelet transfusion in UK critical care: a multicenter observational study. Transfusion, 2013; 53:1050-1058.
- Christensen RD, Platelet transfusion in the neonatal intensive care unit: benefits, risks, alternatives. Neonatology, 2011; 100:311-318.
- Del Vecchio A, Motta M, Radicioni M & Christensen RD, A consistent approach to platelet transfusion in the NICU. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012;25(Suppl 5):93-96.
- Slichter SJ, Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. Transfus Med Rev, 2004;18:153-167.
- Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP & al, Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. Transfus Med, 2002;12:35-41.

לעצירות קשה יש פתרון גליצרין פורטה משחרר במהירות מהעצירות



ניתן
להשיג
בקופ"ח
כללית
ומכבי!

גליצרין פורטה-פתילת גליצרין אחת במקום שתיים

בסקר שנערך בקרב גסטרואנטרולוגים נמצא כי יותר מ-40% מהמטופלים משתמשים ביותר מפתילת גליצרין אחת להקלה חד פעמית.

- שימוש בפתילה אחת, במקום בשתיים.
- מקל על העצירות בתוך כ-15 דקות עד כשעה.
- מאפשר הרגשת שיחרור מהירה ושליטה על זמני יציאה.
- מסייע במתן פתרון למצבים של נפיחות בבטן, חוסר נוחות, גזים וכאבי בטן הנובעים ממצבים של עצירות קשה.
- פתילה לטיפול מקומי, שאינה גורמת לכאבי בטן המאפיינים משלשלים.
- מקל על כל סוגי העצירות, זו הנובעת מתנועה פריסטלטית איטית במעי (עצירות תפקודית) או בקושי במעבר היציאה בחלחולת (כגון: אנזימוס).
- משלשל היפראוסמוטי ולובריקנט, המיועד להקלה בעצירות.
- מכיל Glycerin 3.2 gr



ניתן להשיג בבתי המרקחת המובחרים.

רמות תירוגלובולין בנסיוב והערכת צריכת יוד במבוגרים החשופים למים מותפלים מדוללי יוד

תקציר:

רקע: מחסור בIOD במזון ובמי השתייה עלול לגרום למחלות של בלוטת התריס. לאחרונה דווח בישראל על עלייה בשיעור הטיפול בתרופות כנגד מחלות בלוטת התריס, כאשר במקביל התרחבה הצריכה הלאומית, ובמיוחד בנפת אשקלון, במי שתייה משולבי מי ים מותפלים ומדוללי יוד.

מטרה: לקבוע את רמות תירוגלובולין בנסיוב (Tg) ולהעריך את צריכת היוד במדגם בוגרים ישראליים ללא מחלות בלוטת התריס מנפת אשקלון, אשר בה מי ים מותפלים מדוללי יוד הפכו למקור העיקרי של מי שתייה.

שיטות: בוצעה הערכה של ריכוז היוד במי הרשת (מי ברז לשתייה מחב' "מקורות") לפני ולאחר שילוב מי ים מותפלים מדוללי יוד בנפת אשקלון. בחודשים מרס 2012 ועד אוקטובר 2013 גויסו נבדקים תושבי נפה זו במרכז הרפואי אוניברסיטאי ברזילי אשקלון, שסיפקו נתונים לגבי מגורי הקבע שלהם, BMI וטיפול בתרופות המכילות יוד ו/או סטרואידים. נקבעה בדמם של נכללים מתאימים רמת תירוגלובולין, נוגדנים לאנזים פרא-אוקסידאזה, נוגדני Tg ו-Tg, והם רואיינו לשאלון תדירות צריכת יוד מקוצר (sIFQ).

תוצאות: הערכת ריכוז היוד המי הרשת פחתה מ-52 מק"ג/ל' ל-27 מק"ג/ל' לאחר שילוב מי ים מותפלים מדוללי יוד בנפת אשקלון. לאחר סינון מתוך 92 נבדקים, נכללו במחקר 50 מבוגרים ללא מחלת בלוטת תריס מדווחת או ידועה. חציון רמות Tg בנסיוב היה 21 ננוג'"/מ"ל, וב-76% נכללים נמצאו רמות גבוהות ($Tg \leq 10$ ננוג'"/מ"ל), המצביעות על שכיחות גבוהה של מחסור אפשרי בIOD. הערכת צריכת היוד היומית הממוצעת (חציון 99 מק"ג/יום, על ידי sIFQ) הייתה נמוכה מהצריכה הנאומלת (150 מק"ג/יום). שיעור תרומת מי רשת שאינם מסוננים מסך צריכת היוד היומית הממוצעת הוערך ב-16%.

מסקנה: הממצא של צריכת יוד ירודה במדגם הנוכחי, מחייב לדעתנו איסוף נתונים באזורים רבים נוספים ברחבי הארץ. בירור שכזה מתבקש בדחיפות לנוכח הצריכה הגוברת של תושבי ישראל במי ים מותפלים מדוללי יוד כמי שתייה.

דב גפל^{2,1}
סבטלנה טורקוט³
דורית אהרני⁴
שלמה פייטלוביץ'⁴
ניב ש' עובדיה^{2,1*}

¹ בית הספר למדעי התזונה, הפקולטה לחקלאות, מדעי המזון ואיכות הסביבה, האוניברסיטה העברית, ירושלים
² מחלקה לרפואה פנימית ג',³ מירפאת אנדוקרינולוגיה,⁴ מעבדה לביוכימיה קלינית, מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון

* עבודה זו בוצעה בחלקה על ידי מר ניב עובדיה, תזונאי דיאטן קליני רשום, במסגרת מילוי חלק מהדרישות לקבלת תואר מוסמך מבית הספר למדעי התזונה, האוניברסיטה העברית, ירושלים.

יוד; התפלה; בלוטת תריס; שאלון תדירות צריכת יוד מקוצר (sIFQ); תירוגלובולין (Tg).
Semi iodine food frequency Questionnaire; Thyroglobulin; Thyroid; Reverse osmosis; Desalination; Iodine

מילות מפתח:
KEY WORDS

במב"ת בישראל עלה מ-2.9% ל-4.7% (תקשורת אישית, מלב"ם 2013). בעשור החולף, הוקמו לאורך חופי הים התיכון בישראל חמישה מתקנים גדולים להתפלת מי ים בשיטת האוסמוזה ההפוכה (Sea water reverse osmosis – SWRO) [5], הגורמת לדלדול של 98%-90% מהמינרלים המסיסים ממי הים, כולל יוד [6]. שלושה מתקנים מתוכם הם ממתקני SWRO הגדולים בעולם, והם מספקים חלק גדול והולך משיעור מי השתייה בישראל [7]. אחד ממתקנים אלו – מתקן התפלה אשקלון (להלן מתקן אשקלון) – החל לספק בשנת 2005 מי ים מותפלים (להלן מי"מ) לתושבים בסביבתו ומאז שנת 2011 הוא המקור העיקרי של מי שתייה בנפה זו (תקשורת אישית, המחלקה לאיכות מי השתייה, 'מקורות' מחוז דרום, 2011) [8]. מידת השפעת השימוש של מי"מ בישראל על בריאות הציבור מצריכה בחינה מעמיקה [9], בפרט באזור אשקלון. במחקר זה, צריכת היוד בתזונה נבדקה באמצעות בדיקת רמות תירוגלובולין (Tg) בנסיוב (סרום). זהו מדד רגיש באוכלוסיות מחקר, אשר מוגבר בהתאם לחומרת המחסור בIOD וכן בלוקים במב"ת [10]. בנוסף, רמות Tg בניסוב צונחות במהירות עם תיסוף יוד והן

הקדמה

על פי ארגון הבריאות העולמי (WHO), כשליש מתושבי כדור הארץ צורכים כמות לא מספקת של יוד בתזונה. תושבים המתגוררים הן במדינות מתפתחות והן במדינות מפותחות מצויים בסיכון למחסור בIOD [1]. מחסור בIOD משפיע על קוגניציה ובריאות הציבור במהלך כל תוחלת החיים [1]. בקרב קבוצות בוגרים בעלי מחסור מתון עד בינוני בIOD, נמצא קשר לשכיחות מחלות בלוטת התריס (להלן מב"ת), זפק מפושט, זפק קשרייתי [2] וכן שאת זקיקית ממאירה בבלוטת התריס [3]. מחסור בינוני עד חמור בIOD קשור בעלייה בשכיחות של תת-תריסיות [2].

ישראל משתייכת לקומץ מדינות אשר אין להן מדיניות תיסוף יוד לתזונת הציבור, לרבות במי השתייה. לא נערך בישראל סקר צריכת יוד לאומי. ייתכן שאחת הסיבות לכך נעוצה בדעה הרווחת, אך הלא מבוססת, כי קירבה לים מונעת מחסור בIOD [3, 4]. סקר של המרכז הלאומי לבקרת מחלות (להלן מלב"ם) הישראלי, מלמד כי בשנים 2003-2010 הדיווח העצמי לגבי נטילת תרופות לטיפול

בעבר; (ג) אנמנזה משפחתית של מבה"ת; (ד) הרגלי עישון בהווה; (ה) חדילת אורח (Menopause) (לנשים).

באמצעות שאלון סוציו-דמוגרפי שהתבסס על חומר מדעי קודם שעבר תיקוף, של התיק הרפואי ושאלון הבריאות וההרגלים, לא נכללו במחקר הנוכחי נבדקים שהעתיקו את מגוריהם או שינו את הרגלי צריכת היוד (בשנתיים שקדמו לתחילת המחקר), בעלי BMI הגדול מ-35 ק"ג/גובה², נוטלי תרופות המכילות יוד או סטרואידים ונשים בהריון. פרוטוקול המחקר אושר על ידי ועדת הלסינקי במר"א. כל הנכללים חתמו על טופס הסכמה מדעת, לאחר שפרוטוקול המחקר הוסבר להם ביסודיות. הקריטריונים לאבחון תפקודי תריס תקינים היו רמות TSH בטווח של 0.5–3.6 מילי יחב"ל/ל, רמות תקינות של נוגדנים לפראוקסידאזה (TPO Ab) ונוגדנים לתירוגלובולין (Tg Ab).

רמות Tg נבדקו בקרב כל הנכללים באמצעות מכשיר ניתוח אימונוכימי אוטומטי מסוג Immulite 2000 (תוצרת SIEMENS, ליאנבריס, בריטניה, Tg intra-assay CV 4.8%–6.8%, inter-assay CV 5.6%–10.0%). בדיקות דם אלו בוצעו לאחר חתימת כל נכלל במחקר על טופס ההסכמה מדעת, ללא צום מקדים ועד 24 שעות מרגע סיום ה-sIFQ. הטווחים התקינים לבדיקות הדם סופקו על ידי המעבדה לביוכימיה קלינית במר"א. לא נכללו במחקר נבדקים שנמצאו בדמם רמות חיוביות של TPO Ab (≤ 35 יחב"ל/ל) או Tg Ab (≤ 40 יחב"ל/ל). בדיקת Tg התאפשרה חזוהתה בדמם של 46 נכללים בלבד, והטווח התקין נחשב בין 1.6–60 ננוג"מ/ל לפי נתוני היצרן.

ה-sIFQ תוכנן להעריך את צריכת היוד של כל נכלל בשנה שקדמה למילוי השאלון. מרכיבי השאלון התבססו על שאלוני הערכה שעברו תיקוף [11, 13], עם התאמות מקומיות על ידי אחד החוקרים, דיאטן קליני רשום (Registered Dietitian – RD). קבוצה של מומחים סקרה את הטייטא הסופית של ה-sIFQ. הקבוצה כללה מספר RD בעלי ניסיון קודם עם מאושפזים ומטופלים אמבולטוריים, שהם בעלי ידע בנוגע למבנה של שאלונים שעברו תיקוף. sIFQ חלוצי נבחן בקבוצה מייצגת של מאושפזים ומטופלים אמבולטוריים וקריאות נבדקה, כמו גם בהירות הנחיותיו, נוחיות השימוש ומשך השלמתו. השאלון כלל שאלות בנוגע לתדירות ממוצעת וכמויות של 25 מזונות בעלי כמות גבוהה יחסית של יוד הנצרכים לרוב על ידי ישראלים. הראיון נערך באמצעות RD יחיד, כאשר במידת הצורך, הוצגו בפני המראיינים דגמי מזון, כלי מדידה ותמונות, כדי להקטין את השונות בין המראיינים. טרם הראיון, הנכללים לא ידעו כי הוא נועד להעריך צריכת יוד. שיחות טלפון למעקב בוצעו לבירור מידע, לדוגמה, כאשר נכלל במחקר התבקש לברר את הכמות המדויקת של תכולת היוד בתוסף מסוים על פי תווית יצרן התוסף. הערכת כמות צריכת היוד היומית חושבה כדלקמן:

$$I = \sum F_i \times Q_i \times C_i$$

(כאשר: I – צריכת יוד; $\sum$ – כמות המזונות; F – תדירות ליום; Q – כמות או מידת הגשה; C – תכולת היוד בפריט מזון מסוים).

תכולת היוד במזונותיהם של הנכללים התבססה על מספר מקורות: מספר מזונות מסוימים על פי המחלקה לתזונה במשרד הבריאות (תחקור תכולות יוד במזונות, ד"ר אלי חביבי 1989) וכן מקורות נוספים [12, 16, 17]. לריכוז היוד במים מינרליים תוצרת יצרן איטלקי ניתן ערך של 15 מ"ק/ג¹ [12]. בדיקת תכולת היוד בתזונה לא כללה מים מינרליים מתוצרת מקומית, משום שריכוזי היוד בהם נחשבו לנמוכים: 0–10 מ"ק/ג¹ [12]. ריכוזי היוד במים מסוננים בנפה זו הוערכו כבלתי ידועים בטווח של 27–0 מ"ק/ג¹.

מדד עדיף על פני תירורופין (TSH) לבדיקת שפע יוד בצריכה [10]. נוסף על Tg, הערכנו את צריכת היוד באמצעות שאלון תדירות צריכת יוד מקוצר (– semi Iodine Food Frequency Questionnaire) בקרב נכללים ללא מבה"ת. אומנם שאלון זה לא כלל את כל המזונות האפשריים המכילים יוד, אך הוא מבוסס על 25 מזונות נבחרים עשירים ביד, בעוד שאר המזונות מכילים ככל הנראה 6%–3% מכמות היוד היומית הנצרכת [11]. במחקר הנוכחי בוצע שילוב בין Tg ו-sIFQ, שני מדדים משלימים: הראשון מעריך צריכה לטווח ארוך (עד כשנה) [11] והשני מודד קליטה לטווח בינוני (שבועות עד חודשים) [2].

בדיקת הריכוז בשתן [19] (Urinary Iodine Concentrations) היא מדד להערכת צריכת יוד [2, 12, 13], אך לא בוצעה במחקר הנוכחי. UIC נמצאה כמשקפת מהימנה צריכת יוד באוכלוסיות המונות 500 נדגמים ומעלה, בכך שהיא מקטינה את השונות היומיומית בצריכת היוד ונפח השתן [14]. הוחלט להעדיף את Tg וה-sIFQ להערכת צריכת היוד על פני UIC משתי סיבות עיקריות: ראשית, חוסר התאמה של UIC לגודל המדגם [14]; שנית, UIC מצביעה על צריכת יוד לטווח קצר (ימים בודדים), בעוד שמבה"ת מסוימות עלולות להתפתח לאחר טווח ארוך (שנים) של צריכה נמוכה של יוד [2].

מטרה

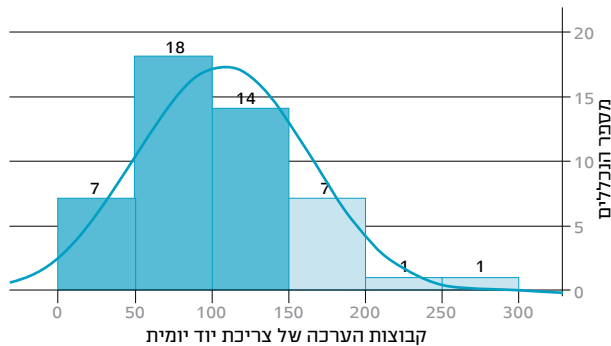
המטרה במחקר זה היא לקבל נתונים על מצב וצריכת היוד במדגם מבוגרים ללא אנמנזה מדווחת או ידועה של מבה"ת המתגוררים באופן קבע בנפת אשקלון. לנוכח השימוש הגובר במתקני התפלה בשיטת SWRO ברחבי העולם [6] ובישראל [7], יש למידע זה רלבנטיות רבה לבריאות הציבור, נוכח האפשרות שהיירידה ביד זמין במי שתייה תורמת לסיכון מוגבר להפרעות בבלוטת התריס.

שיטות מחקר

ריכוז היוד במי הרשת (מי ברז אשר סופקו על ידי חברת 'מקורות') בנפת אשקלון חושב והוערך טרם תחילת אספקת מ"מ ממתקן אשקלון ולאחר הפעלת מתקן זה. נכון לשנת 2003, טרם כניסת מתקן אשקלון לפעולה חושב ריכוז היוד על פי ממוצע משוקלל של ריכוזים במוביל הארצי ובקידוחי מי התהום [15] לפי תמהילם במי הרשת באותה שנה (תקשורת אישית, המחלקה לאיכות מי השתייה, 'מקורות' מחוז דרום, 2011). לעומת זאת, לאחר כניסת מתקן אשקלון לפעולה, נכון לשנת 2008, ריכוז היוד במי הרשת חושב על פי ממוצע של תוצאות בדיקת ריכוזי יוד ב-51 דגימות מי רשת אשר בוצעה בשלושה תאריכים שונים מ-17 נקודות דיגום שונות ברחבי נפת אשקלון (סקר ריכוזי יודיד בנפת אשקלון של המחלקה לאיכות מי השתייה במשרד הבריאות, עיריית הן ועמיתים 2008). חישובי הממוצע המשוקלל והממוצע של ריכוזי היוד במי הרשת בשנת 2003 ובשנת 2008 בוצעו בתוכנת Excel (גרסה 2007). בתקופה שבין חודש מרס שנת 2012 ועד חודש אוקטובר שנת 2013 גויסו 92 נבדקים מקרב חולים שהתאשפזו מסיבות שאינן קשורות למבה"ת ומטופלים אמבולטוריים במרכז הרפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון (מר"א). תיקו הרפואי של כל נכלל במחקר נבחן ביסודיות, ובאמצעות שאלון בריאות והרגלים מובנה שהתבסס על חומר מדעי קודם שעבר תיקוף, כל אחד מהם רואיין בנוגע למספר גורמי סיכון למבה"ת: (א) חשיפה יומיומית לגיורוגנים בתזונה; (ב) צילומי רנטגן באיזור הלסת או הצוואר

תרשים 2:

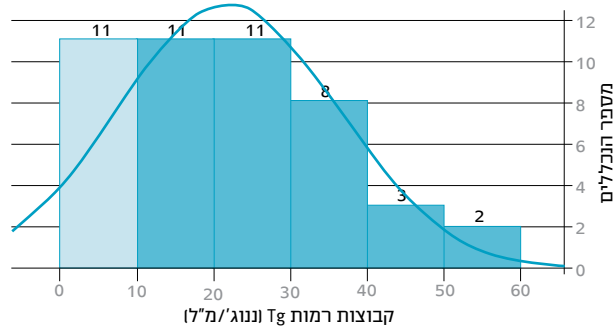
התפלגות הערכה של צריכת יוד יומית ממוצעת באוכלוסיית המחקר



התפלגות נורמאלית (ממוצע±סטיית תקן 112±58). עמודות בצבע כהה מציינות הערכות נמוכות מסף התחתון לצריכה הנאותה המומלצת למבוגרים (150 מק"ג/יום). מספר בראש כל עמודה מציינת את כמות המשתתפים בכל קבוצת הערכה צריכה.

תרשים 1:

התפלגות Tg באוכלוסיית המחקר*



*תוצאות Tg התאפשרו חזרה ב-46 נכללים בלבד. התפלגות נורמאלית (ממוצע±סטיית תקן 22±14). עמודות בצבע כהה מציינות רמות גבוהות מ-10 נג"מ/ל. מספר בראש כל עמודה מציינת את מספר הנכללים בכל קבוצת רמות. קיצור: Tg – תירוגלובלין בנסיוב.

ב-25% בהשוואה לצריכה הנאותה המומלצת (150 מק"ג/יום) [10]. החציון היה 99 מק"ג ליום והטווח נע בין 25–263 מק"ג/יום. התפלגות צריכת היוד היומית הייתה נורמאלית ($p = 0.096$) ומובאת בתרשים 2.

סיכום ופירוט מאפיינים דמוגרפיים של קבוצת המחקר, רמות Tg, וכן הערכה של כמות צריכת יוד יומית ממוצעת באמצעות sIFQ מובאים בטבלה 1. נמצא כי בקבוצה זו, רמת הצריכה היומית הממוצעת של מי רשת, שאינם מסוננים, הוערכה כ-0.7 ליטר ליום, בעוד שתדומתם לצריכת היוד הוערכה כ-16% מהצריכה היומית הממוצעת. כמות הצריכה היומית הממוצעת של מים מינרליים תוצרת יצרן איטלקי, הוערכה כ-0.1 ל/יום, בעוד שתדומתם לצריכת היוד הוערכה כ-1% מהצריכה היומית הממוצעת. הוערך, כי מוצרי חלב הם בעלי התרומה המשמעותית ביותר לצריכת היוד היומית הממוצעת – 46 מק"ג ביום. תרומת מרכיבי תזונה משמעותיים לצריכת היוד היומית הממוצעת (בעלי תרומה של מעל 5%) מפורטת בטבלה 2.

דיון

רמות החציון והממוצע של Tg באוכלוסיית מחקרנו היו גבוהות בהשוואה לרמות שהתגלו במחקרים בעלי היקף קטן, שנערכו לגבי אוכלוסיות בוגרים בעלי תפקוד תקין במדינות אחרות. במחקר עדכני נמצא, כי התכולה של יוד במי השתייה היא בעלת השפעה משמעותית יותר מזו של צריכת יוד במזון [18]. באזור העיירה סקאגן, השוכנת לחוף הים הצפוני בדנמרק, התגלה חציון של 7.1 מק"ג/ל (N=96, גיל חציוני 76, אחוז נשים/גברים 53/47, הערכת צריכה יומית ממוצעת של מי רשת בלתי מסוננים – כ-1.6 ל') (תקשורת בינאישית, ד"ר סטיג אנדרסן, מנהל מחלקה גריאטרית ופנימית, בית החולים של אוניברסיטת אלבורג, דנמרק) כאשר רמות Tg גבוהות נצפו במעל 21% ($n > 20$) מתוכם [19]. באזור העיר ג'דה, השוכנת לחוף ים סוף בערב הסעודית, התגלה חציון של 4.27 יחב"מ/ל (N=53, גיל חציוני 37, אחוז נשים/גברים 8/92), כאשר רמות Tg גבוהות נצפו ב-19% ($n = 10$) מתוכם בלבד [13]. ייתכן שההבדל בין אוכלוסיות אזור סקאגן לאשקלון קשור בחשיפה ארוכת הטווח לריכוז יוד גבוה במי

וצריכתם לא נכללה בבדיקה זו, עקב השונות הגבוהה בשיטות הסינון הביתיות (תקשורת אישית פרופ' דרור אבישר, המעבדה להידרוכימיה, אוניברסיטת תל-אביב). הנתונים בנוגע לתכולת היוד במזונות נותחו באמצעות RD.

ניתוח סטטיסטי בוצע באמצעות תוכנת JMP (גירסה 7). גיל הנכללים, ממוצע רמות Tg והערכת צריכת יוד יומית בתזונה מוצגים כממוצע±סטיית תקן (mean±SD). בחינת השונות במידגם בוצעה באמצעות ניתוח שונות מסוג ANOVA ותבחין F. בחינת טיב הנורמאליות של התפלגות רמות Tg והערכת צריכת היוד היומית הממוצעת בוצעה באמצעות תבחין Shapiro-wilk W ($\alpha = 0.05$).

תוצאות

ריכוז היוד במי הרשת בנפת אשקלון נכון לשנת 2003: התמהיל המשוער של מי הרשת היה 61% ממי התהום ו-39% ממי המוביל הארצי. ריכוז היוד במי הרשת לשנה זו הוערך ב-52 מק"ג/ל. נכון לשנת 2008, ממוצע ריכוז היוד במי הרשת היה 27 מק"ג/ל.

הנכללים:

לאחר סינון מתוך 92 נבדקים, אוכלוסיית המחקר כללה 50 מבוגרים (40 נשים, 10 גברים), בגילים 21–77 שנים (ממוצע 52 ± 16 שנים) ללא מבה"ת מדווחת או ידועה. אוכלוסייה זו הורכבה מ-44 חולים מאושפזים ושישה מטופלים אמבולטוריים. לא נמצאה שונות ברמות Tg בנסיוב ביחס לכל אחד מגורמי הסיכון למבה"ת (א) עד (ה), כמו גם בהשוואה בין 44 המאושפזים לכלל 50 הנכללים במחקר.

רמות Tg:

חציון רמות Tg בנסיוב היה 21 נג"מ/מ"ל, וב-76% (35 נכללים) נמצאו רמות גבוהות ($Tg \leq 10$ נג"מ/מ"ל) [10], המצביעות על שכיחות גבוהה של מחסור אפשרי ביוד במידגם זה. התפלגות רמות הייתה נורמאלית ($p = 0.053$) ומובאת בתרשים 1.

הערכת צריכת היוד היומית הממוצעת:

על פי תוצאות ה-sIFQ, הצריכה היומית (ממוצע±סטיית תקן) בקרב כלל הנכללים הייתה 112 ± 58 מק"ג/יום, כלומר נמוכה

טבלה 2: הערכה של תרומת קבוצות מזון ומזונות לצריכת היוד היומית הכוללת	
קבוצת מזון/ מזונות	אחוז תרומה (%)
מוצרי חלב**	41
כל סוגי היוגורט	17
כל סוגי החלב	15
מי רשת*	16
דגי ים	15
סלמון	9
ביצים	9
אצות ים*	6
מלח מועשר בIOD*	5

*קבוצות מזון/מזונות בעלי תרומה של 5% ומעלה. אחוז תרומת קבוצת מזון בכיתוב מודגש.
**מוצרי חלב מן החי בלבד.
*מי רשת לא מסוננים (הערכת צריכה ממוצעת למשתתף: כ־0.7 ליטר ליום).
*לא כולל אצת ים מסוג קלפ (kelp).
*מלח מועשר בIOD = 3 מ"ג יוד ל־100 ג' מלח.

זה, נתוני המלב"ם מסקר הבריאות הלאומי בישראל הראשון והשני מצביעים על עלייה מסתמנת בשכיחות הדיווח עצמי של הפרעה כלשהי בבלוטת התריס בקרב מדגם מתושבי נפת אשקלון בשנת 2007 לעומת 2010 (תקשורת אישית, מלב"ם 2013). על פי ממצאינו, ריכוז היוד במי הרשת בנפה זו פחת בכמחצית לאחר השילוב של מי"מ ממתקן אשקלון [8]: מ־52 מק"ג/ל' בשנת 2003 ל־27 מק"ג/ל' בשנת 2008. להערכתנו, אחת הסיבות לעלייה בדיווח עצמי על טיפול מוגבר בתרופות כנגד מבה"ת, קשורה בצריכה הגוברת של מי"מ (תקשורת אישית, המחלקה לאיכות מי השתייה, "מקורות" מחוז דרום, 2011) כמקור מים עיקרי במקרה של נפת אשקלון [8].

סיכום ומסקנות

תוצאות מחקר זה מעידות על צריכת יוד נמוכה בקרב תושבי נפת אשקלון, הן בטווח הבינוני (שבועות) והן בטווח הארוך (כשנה). נראה כי אין בקרבה גיאוגרפית לים בלבד בכדי למנוע מחסור בIOD, ולפיכך גם התפתחות מחלות בלוטת התריס. מחקר זה מסתמך על מדגם קטן יחסית ואינו מייצג את כלל אוכלוסיית ישראל. בנוסף, נכללו במחקר זה נדגמים מאזור יחיד (נפת אשקלון) בלבד. מחקרים המושתתים על מדגם גדול יותר, הכוללים איסוף נתונים באזורים נוספים ברחבי הארץ, שבהם מתקיימת חשיפה שונה למים מותפלים, נדרשים על מנת לספק נתונים לאומיים אמנים בנוגע למצב וצריכת יוד בישראל. בירור שכזה מתבקש בדחיפות, עקב הצריכה היומיומית הגוברת של מי ים מותפלים בשיטת האוסמוזה ההפוכה כמי שתייה בישראל. ●

שלמי תודות: לד"ר ענבר צוקר מהמלב"ם; לגב' נירית נגר מהמחלקה לרפואה פנימית ג' במרב"א.

מחבר מכתוב: דב גפל

המחלקה לרפואה פנימית ג'
מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון
טלפון: 08-6745849, פקס: 08-6745285
דוא"ל: dov@bmc.gov.il

טבלה 1: מאפיינים דמוגרפיים, רמות Tg והערכה של צריכת יוד יומית ממוצעת בקבוצת המחקר	
משתנה	ערך
נכללים	50
מגדר (נשים, גברים)	10, 40
גיל (בשנים)	
ממוצע $\pm$ סטיית תקן	16 $\pm$ 52
חציון	59
טווח	20-77
רמות Tg (ננוג' /מ"ל)*	
ממוצע $\pm$ סטיית תקן	14 $\pm$ 22
חציון	21
טווח	2-59
רמות גבוהות (≥ 10 ננוג' /מ"ל)	35 (76%)
הערכה של צריכת יוד יומית (מק"ג/יום)	
ממוצע $\pm$ סטיית תקן	58 $\pm$ 112
חציון	99
טווח	25-263
ערכים נמוכים מהצריכה הנאותה**	39 (78%)

*רמות Tg התאפשרו זוהו בקרב 46 נכללים בלבד.
**הסף התחתון לצריכה הנאותה המומלצת למבוגרים הוא 150 מק"ג/יום.
קיצור: Tg – תירוגלובלין בנסיוב (בסרום).

השתייה של תושבי איזור סקאגן (140 מק"ג/ל') [19]. ריכוז זה גבוה מהערכתנו ממוצע זה באזור אשקלון – כ־27 מק"ג/ל' (סקר ריכוזי יודיד בנפת אשקלון של המחלקה לאיכות מי השתייה. לעומת תוצאות המחקר הסעודי, נראה שהפער נובע מכך שמלח מיוחד, דגים ומוצרי חלב הינם מרכיב עיקרי בתזונתם תושבי אזור ג'דה [13]. בעוד מוצרי חלב ומי רשת בעלי ריכוז יוד נמוך יחסית היו מרכיב עיקרי באזור אשקלון.

הערכת צריכת יוד יומית ממוצעת על פי IFFQ אומנם לא נועדה להגדיר צריכה זו באוכלוסיות, אך בהשוואה להערכות שבוצעו באותה שיטה (IFFQ) במחקרים קטני-היקף בקבוצות בוגרים בעלי תפקוד בלוטת תריס תקין במדינות אחרות, נראה כי הצריכה בקרב הנכללים במחקרנו הייתה נמוכה. באזור העיר סיאול, דרום קוריאה, נמצאה צריכה ממוצעת של 479 מק"ג/יום (טווח 60–4,806 מק"ג/יום, N=207) [20]. בעבודתם של Alissa וחב' [13], חושבה צריכה חציונית של 195 מק"ג/יום (טווח 152–227 מק"ג/יום, N=53). לגבי המחקר שנערך בדרום קוריאה, ניתן להסביר את הצריכה הגבוהה לעומת תוצאות מחקרנו, באכילה רבה של אצות ים (כ־66% מסך צריכת היוד הממוצעת היומית), בעוד שצריכת מלח מועשר בIOD, דגים ומוצרי חלב יחד המהווים את המקור העיקרי בשגרת התזונה של משתתפי המחקר ממדינת סעודיה על פי Alissa וחב' [13], עשויה לתת הסבר להבדל הנדון. נראה כי בתזונה ממקור ימי, בעיקר אצות ים, יש בכדי לתרום משמעותית לתזונת יוד מספקת.

במחקרנו, נצפתה שכיחות גבוהה של מחסור יוד, הן על פי רמות Tg והן על פי הערכת צריכת יוד יומית בקרב תושבי נפת אשקלון, הנושקת לים התיכון. מימצא זה סותר את ההנחה כי בקרבה לים יש משום תרומה לצריכת יוד נאותה וכי בילידי מדינת ישראל לא אמור להתפתח מחסור יוד עקב סמיכותה לים התיכון [4]. בהקשר

ביבליוגרפיה

1. World Health Organization, U., ICCIDD, Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination 2007.
2. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*; 2015. pii: S2213-8587(14)70225-6.
3. Lubina A, Cohen O, Barchana M & al, Time trends of incidence rates of thyroid cancer in Israel: what might explain the sharp increase. *Thyroid*, 2006; 16:1033-40.
4. Zohar Y, Endemic goiter in a non-goitrogenic country. *Harfuah*, 1994;127: 75-8.
5. Feitelson E & Rosenthal G, Desalination, space and power: The ramifications of Israel's changing water geography. *Geoforum*, 2012; 43:272-284.
6. Valavala R, Sohn J, Han J & al, Pretreatment in Reverse Osmosis Seawater Desalination: A Short Review. *Environmental Engineering Research*, 2011; 16:205-212.
7. Rejwan A (Ed), National Water Efficiency Report. The Israeli Water Authority 2011.
8. Tenen A, Hofman D & Levi E, An updated look at the benefits from desalinated seawater combination within the National water system. *Water engineering - the Israeli water magazine* 2012; pp 1-7.
9. Spungen JH, Goldsmith R, Stahl Z & Reif R, Desalination of Water: Nutritional Considerations. *IMAJ*, 2013; 15:164-8.
10. Zimmermann MB & Andersson M, Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev*, 2012; 70:553-70.
11. Rasmussen LB, Ovesen L, Bülow I & al, Evaluation of a semi-quantitative food frequency questionnaire to estimate iodine intake. *Eur J Clin Nutr*, 2001; 55:287-92.
12. Benbassat C, Tsvetov G, Schindel B & al, Assessment of Iodine Intake in the Israel Coastal Area. *Isr Med Assoc J*, 2004; 6:75-7.
13. Alissa EM, AlShali K & Ferns GA, Iodine deficiency among hypothyroid patients living in Jeddah. *Biol Trace Elem Res*, 2009; 130:193-203.
14. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H & al, Estimation of Iodine Intake from Various Urinary Iodine Measurements in Population Studies. *Thyroid*, 2009; 19:1281-6.
15. מדר ל', הן ע' רגולדברג ש', סקר ריכוזי יודיד במקורות השתייה בישראל. "בריאות הסביבה", 2003. עמ' 7-10.
16. Centre for Food Safety, Food and Environmental Hygiene Department, Government of the Hong Kong Special Administrative Region; Dietary Iodine Intake in Hong Kong Adults 2011; 45: 33-36.
17. Norwegian Food Safety Authority, the Norwegian Directorate for Health and the University of Oslo. The Iodine Table 2012.
18. Kassim IA, Moloney G, Busili A & al, Iodine Intake in Somalia Is Excessive and Associated with the Source of Household Drinking Water. *J Nutr*, 2014; 144:375-381.
19. Andersen S, Iversen E, Terpling S & al, More hypothyroidism and less hyperthyroidism with sufficient iodine nutrition compared to mild iodine deficiency - a comparative population-based study of older people. *Maturitas*, 2009; 64:126-31.
20. Kim JY, Moon SJ, Kim KR & al, Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in normal Korean adults. *Yonsei Med J*, 1998;39:355-62.

כרוניקה

נשים מעדיפות כריתה דו צדדית של השדיים למרות היעדר שיפור בשיעור ההישרדות



שיש גנים נוספים המגבירים סיכון לסרטן שד, שאינם נפוצים כמו BRCA (2CHEK או 2PALB) וייתכן שיש גנים מעורבים שעדיין אינם ידועים, רופאים מתקשים להמליץ למטופלות על סוג הכריתה. בחוסר ודאות, נשים נוטות לבחור כריתה כפולה, למרות שמבחנית שקט נפשי לא נרשם שיפור משמעותי לעומת נשים שבחרו כריתה חלקית. נימוק נוסף לבחירת דו צדדית הוא שמירה על תאימות צורת השדיים למשך השנים הבאות. המנותחים חוששים ליעץ לנשים על סוג הכריתה, כדי שלא יובן כי הם מתעבים או משיפיעים על החלטותיהן. עם זאת, בסקר של האגודה האמריקאית של מנתחי השד, נמצא כי הידע של ארבעה מתוך עשרה רופאים לקה בחסר לגבי הסיכון והטובה שתצמח מסוג הניתוח. אחד הפתרונות הוא תוכנית מחשב לקבלת החלטות שנוסחה על 90 נשים לקות בסרטן שד, שלאחר הלימוד, 65% מהן בחרו כריתה חלקית, 20% כריתה שד אחד ורק 15% בחרו כריתה כפולה (JAMA 2016;315:2154).

איתן ישראלי

בין השנים 2002-2012 חלה עלייה של 21% בשיעור הנשים הבוחרות לכרות שד אחד או את שני השדיים, בלא שאובחנו כחולות בסרטן. בין השנים 2005-2013, שיעור הנשים שאובחנו כלוקות בסרטן בשד אחד ובחרו לכרות את שני השדיים עלה פי שלושה, בזמן שכריתת שד אחד נשארה בשיעורים קבועים. מגמה זו בולטת במיוחד בקרב נשים צעירות, כאשר לפחות שני שלישים מהן היו מתחת לגיל 55 שנים. תופעה זו הובחנה למרות שלא נמצא יתרון הישרדות לכריתה כפולה בנשים שאינן נושאות גן לסרטן שד BRCA. במחקר שכלל קרוב ל-200,000 נשים בקליפורניה, לא נמצא הבדל בשיעור ההישרדות כעבור עשר שנים בהשוואה בין נשים שעברו ניתוח שיחזור והקרנות (83.2%) לעומת אלה שעברו כריתה כפולה (81.2%); בנשים שעברו כריתה בודדת נמצא שיעור הישרדות מעט נמוך יותר (79.9%), אך תופעה זו מיוחסת להבדלים בטיפול. הסיבות לבחירת כריתה כפולה בקרב הנשים היו רגשיות ולא על בסיס עובדות. בקרב נשים נושאות גן BRCA בחירה זו ברורה, באשר הן נמצאות בסיכון של 45%-65% ללקות בסרטן שד עד גיל 70 שנים. מאחר

רושמים METFORMIN



אל תשכחו TRIBEMIN

לשיפור ניכר בסיפטומים (2,3). כמו-כן סוכרתיים עלולים לסבול גם מפגיעה בספיגת ויטמינים. לכן, חשוב לרשום לחולי הסוכרת שילוב של ויטמיני B כפי שנמצאים ב-**Tribemin**.

כשתרשמו Metformin אל תשכחו להוסיף **Tribemin**.

TRIBEMIN השילוב היחיד של ויטמינים מקבוצת **B** הרשום כתרופה וכלול בסל הבריאות.

Metformin הינה תרופה הנרשמת לעשרות אלפי סוכרתיים בישראל מדי שנה ופוגעת בספיגה של ויטמין B12 באופן ניכר (1). למטופלים ב-Metformin חיוני לתת תוספת של ויטמין B12.

מחקרים הראו שמתן ויטמינים מקבוצת B לסובלים מפוליניורופתיה בכלל וניורופתיה סוכרתית בפרט, הביא



References:

1. PDR (2002), p1084
2. Cohen K.L. et al. (1984) Journal of the American Podiatry Association. Vol 74, No. 8, p394-397
3. Stracke et al (1996) Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. Vol. 104, p311-316.



www.meditec.co.il

טכניקת לפרוסקופיה בחתך יחיד (בודד) לכריתת מעי ימני

תקציר:

מטרה: טכניקת לפרוסקופיה לביצוע חתך יחיד (בודד) הופכת לאחרונה להיות גישה מקובלת ושכיחה בעולם הכירורגיה. המטרה במחקר הייתה להשוות בין הלפרוסקופיה הרגילה ובה מספר חתכים לעומת טכניקת חתך יחיד בכריתת מעי ימנית. ההשוואה בוצעה בשני מישורים: הראשון, תוצאות בזמן הניתוח והשני תוצאות בתר ניתוחיות.

שיטות: בוצעה בדיקה רטרוספקטיבית של כל המטופלים שעברו כריתת מעי ימנית בגישה לפרוסקופית בתקופה בין אוקטובר 2010 לבין דצמבר 2012.

תוצאות: 25 מטופלים עברו כריתת מעי ימנית בגישה לפרוסקופית רגילה עם מספר חתכים, ואילו 11 מטופלים עברו את הניתוח בטכניקת החתך היחיד. מתוך הפרמטרים שנבדקו נמצא, כי בקבוצת החתך היחיד תוצאה אונקולוגית טובה יותר עם ממוצע גבוה יותר של כריתת קשריות לימפה. הבדל זה היה בעל נטייה למובהקות סטטיסטית ($p=0.08$). בנוסף, נמצא יתרון עם מובהקות סטטיסטית ($p=0.05$) של משך אשפוז קצר יותר בטכניקת החתך היחיד.

מסקנות: גישת החתך היחיד היא בטוחה ויעילה בעבור כריתת מעי ימנית. לפי הניסיון במרכז הרפואי ברזילי ניתן לשקול גישה זו כחלופה ראויה ללפרוסקופיה הרגילה.

עידית מלניק¹
אולג דוחנו¹
אורנית כהן²
דימטרי גולדשטיין¹
בוריס יופה¹

¹המחלקה לכירורגיה כללית וכירורגית כלי דם,²המחלקה למחקר ופיתוח, מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון

מילות מפתח:

כריתת מעי ימני; לפרוסקופיה בחתך יחיד; סרטן הכרס (Colon cancer); לפרוסקופיה.
Right hemi-colectomy; Laparoscopy; Single incision laparoscopic technique; Colon malignancy

KEY WORDS

הקדמה

הניתוח הלפרוסקופי הראשון בחתך יחיד ("חתך בודד") בתחום הכירורגיה הכללית תואר לפני כעשור לכריתת המרירה ("כיס המרה") ומאז הפכה הטכניקה לגישה נפוצה ומקובלת בעולם הכירורגי [2,1]. בשנים האחרונות, הוחל הביצוע של חתך בודד גם לכריתות מעי. כאשר משווים בין הטכניקה החדשה לבין טכניקת הלפרוסקופיה השמרנית ובה מספר חתכים, הדיווחים בספרות מלמדים על מסקנות סותרות. מחד גיסא, מדווח על עליונות השיטה בתקופה הבתר ניתוחית, עם הפחתה בעוצמת הכאב, אשפוז לטווח קצר יותר ותוצאה קוסמטית טובה יותר [7,3]. מאידך גיסא, יש דיווחים על תוצאות דומות בהשוואה בין שתי גישות אלו [9,8].

המטרה במחקר

מטרתנו במחקר הייתה להשוות בין הלפרוסקופיה השמרנית ובה מספר חתכים לביצוע ההליך לבין שיטת החתך היחיד בעבור כריתת מעי ימנית, ובכך לנסות ולברר: האם אכן הטכניקה החדשה עדיפה ומהווה גשר ל-Natular Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) או שמא בדומה לגישות רבות אחרות ברפואה, זוהי אופנה זמנית, סרנד, ללא יתרונות מהותיים?

שיטות

המחקר עבר את אישור ועדת האתיקה המקומית ונערך בצורה רטרוספקטיבית, ובו אספנו את הנתונים של כל החולים שעברו כריתת מעי ימנית בגישה לפרוסקופית בין אוקטובר 2010 ועד

דצמבר 2012 במרכז הרפואי ברזילי. אותם מנתחים ביצעו את שני סוגי הניתוחים (בחתך יחיד או במספר חתכים) והבחירה בסוג ההליך הייתה אקראית. כל המטופלים מסווגים לשתי קבוצות: אלו שעברו ניתוח לפרוסקופי בחתך יחיד לעומת המטופלים שעברו ניתוח לפרוסקופי באמצעות מספר חתכים). המדדים בזמן הניתוח שנבדקו הם כדלקמן: משך הניתוח, מעורבות שולי הניתוח ומספר קשריות הלימפה המעורבות (לפתולוג לא היה מידע איזה סוג ניתוח המטופל עבר). המדדים הבתר ניתוחיים שנבדקו הם: משך האשפוז, צורך באשפוז נשנה (חוזר) תוך 30 יום מהניתוח, סיבוכים, תמותה (במהלך אשפוז ראשוני או תוך 30 יום מהניתוח) ואומדן כאב מרבי שנאסף מתוך הרישום של הצוות הסיעודי המתבסס על סולם הכאב Visual Analogue Scale (VAS).

טכניקת ניתוח

השתמשנו ב-GelPort laparoscopic system of Applied Medical (Rancho Santa Margarita, CA, USA), כאשר החתך היחיד היה לרוב באורך כ-2.5 ס"מ מתחת לטבור. כפי שמודגם בתמונה 1, דרך החתך מוכנס הפורט ודרכו שלושה טרוקרים לביצוע הניתוח. ואילו בגישה הלפרוסקופית הרגילה, ביצענו כמקובל הכנסת טרוקרים בבטן, ובאמצעותם בוצעה הפרדה של המעי הימני עם השקה חוץ-גופית.

סטטיסטיקה

הנתונים נבדקו באמצעות תוכנת SPSS גרסה 21. ביצענו תבחיני סטטיסטיקה תיאורית והשוואתית בהנחת התפלגות לא נורמאלית

טבלה 1:

מאפיינים דמוגרפיים של המטופלים

P	MILC	SILC	
	25	11	מספר
P = 0.88	12/13	5/6	יחס זכר/נקבה
P = 0.32	12.8 ± 67.9	63.5 ± 11.5	גיל, ממוצע ± סטיית תקן
P = 0.13	2.2	9.1	ASA score, ממוצע
P = 0.11	13 (52)	6 (54)	פתולוגיה - כמות (אחוז) ממאיר

טבלה 2:

תוצאות בזמן הניתוח ובתקופה הבת-ניתוחית

P	MILC	SILC	
תוצאות בזמן הניתוח			
0.98	31 ± 125	22 ± 125	משך הניתוח (דקות)*
0.88	6.93 ± 17.19	3.16 ± 23.5	מספר קשריות לימפה שנכרתו*
	ללא	ללא	מעורבות שולי ניתוח
תוצאות בתר ניתוחיות			
0.85	1.76 ± 6.48	3.59 ± 5.91	משך האשפוז (יום)*
0.13	0	1 (9.09)	אשפוז נשנה ¹
0.33	2.53 ± 1.47	3.49 ± 2.71	VAS score, יום הניתוח*
0.16	2.85 ± 2.55	2.34 ± 1	VAS score יום לאחר הניתוח*
0.43	4 (16)	3 (27.3)	סיבוכים**

*ממוצע ± סטיית תקן
**כמות (אחוז)

הממוצע בקבוצת החתך היחיד היה 3.59 ± 5.91 יום לעומת 1.76 ± 6.48 יום בקבוצה השנייה. נתון זה היה מובהק סטטיסטית (p value = 0.05). בקבוצה החתך היחיד היה מטופל אחד שנזקק לאשפוז נשנה לאחר הניתוח, ואילו בקבוצה השנייה לא היו אשפוזים נשנים (p value = 0.13). המטופל אושפז עקב דליפה מקו ההשקה. הוא עבר שני ניתוחים נוספים לשטיפת הבטן ולסגירת דופן הבטן באמצעות מערכת ואקום (VAC).

הפרמטר השלישי שנבדק היה סיבוכ בתר ניתוחי, כאשר לא נמצא הבדל סטטיסטי בין הקבוצות ($p=0.43$). שלושה מטופלים בקבוצת החתך היחיד פיתחו סיבוכ בתר ניתוחי: הראשון כאמור אושפז שוב, השניים האחרים פיתחו סיבוכים שטופלו שמרנית (חסימת מעיים ודליפה מוכלת). לעומת זאת, בקבוצה השנייה, ארבעה מטופלים פיתחו סיבוכים שטופלו גם בצורה שמרנית (זיהום בחתך ניתוחי, אילאוס, פרפור בתר ניתוחי וצורך במתן מנת דם לאחר הניתוח).

בסיווג לסיבוכים על פי דרגת החומרה (Clavien classification), מטופל אחד בקבוצת החתך היחיד פיתח סיבוכ חמור בדרגה III, ואילו השאר פיתחו סיבוכים קלים בדרגות I ו-II, לעומת ארבעת המטופלים בקבוצת הפרוסקופיה הרגילה, שפיתחו סיבוכים קלים. למרות הבדל זה בתוצאות, כאשר בוצע ניתוח סטטיסטי, לא נמצא הבדל בין הקבוצות בשיעורי הסיבוכים החמורים ($P=0.77$).

המדד האחרון שנבדק היה אומדן הכאב, כאשר בקבוצת החתך היחיד ממוצע אומדן הכאב (VAS Score) היה 3.49 ± 2.71 ביום הניתוח ו- 2.34 ± 1 ביום הראשון לאחר הניתוח, ואילו בקבוצה השנייה ממוצע הכאב הנמדד היה 2.53 ± 1.47 ו- 2.85 ± 2.55 .

תמונה 1:

שימוש בלפרוסקופיה בחתך יחיד



ובאמצעות תבחינים א־פרמטריים. ביצענו תבחין סטטיסטי של Chi-square לבדיקת משתנים פרמטריים ובתבחין Mann-Winteny להשוואת שונות א־פרמטרית.

תוצאות

בתקופת המחקר עברו במרכז הרפואי אוניברסיטאי ברזילי 36 מטופלים כריתת מעי ימנית בגישה לפרוסקופית. מתוכם, 25 עברו כריתת מעי ימנית בגישה לפרוסקופית עם מספר חתכים ו-11 בגישה לפרוסקופית עם חתך יחיד. נתוני המטופלים של שתי הקבוצות מפורטים בטבלה 1, ניתן לראות כי שתי הקבוצות ניתנות להשוואה מבחינה סטטיסטית. מבחינת שלבי השאת (Tumor), בקבוצת החתך היחיד היו שישה מטופלים עם אדנוקרצינומה (בכל השאר היה זה בטובולרוילוס אדנומה), מתוכם חלוקת שלבי השאת לפי TMN היא כדלקמן: 2-I, 2-IIA, 2-IIIC. לעומת זאת, בקבוצה של הפרוסקופיה הרגילה היו 13 מטופלים עם אדנוקרצינומה, מהם: 0-I, 0-II, 0-III, 1-I, 1-II, 1-III, 2-I, 2-II, 2-III, 3-I, 3-II, 3-III, 4-I, 4-II, 4-III, 5-I, 5-II, 5-III, 6-I, 6-II, 6-III, 7-I, 7-II, 7-III, 8-I, 8-II, 8-III, 9-I, 9-II, 9-III, 10-I, 10-II, 10-III, 11-I, 11-II, 11-III, 12-I, 12-II, 12-III, 13-I, 13-II, 13-III, 14-I, 14-II, 14-III, 15-I, 15-II, 15-III, 16-I, 16-II, 16-III, 17-I, 17-II, 17-III, 18-I, 18-II, 18-III, 19-I, 19-II, 19-III, 20-I, 20-II, 20-III, 21-I, 21-II, 21-III, 22-I, 22-II, 22-III, 23-I, 23-II, 23-III, 24-I, 24-II, 24-III, 25-I, 25-II, 25-III, 26-I, 26-II, 26-III, 27-I, 27-II, 27-III, 28-I, 28-II, 28-III, 29-I, 29-II, 29-III, 30-I, 30-II, 30-III, 31-I, 31-II, 31-III, 32-I, 32-II, 32-III, 33-I, 33-II, 33-III, 34-I, 34-II, 34-III, 35-I, 35-II, 35-III, 36-I, 36-II, 36-III, 37-I, 37-II, 37-III, 38-I, 38-II, 38-III, 39-I, 39-II, 39-III, 40-I, 40-II, 40-III, 41-I, 41-II, 41-III, 42-I, 42-II, 42-III, 43-I, 43-II, 43-III, 44-I, 44-II, 44-III, 45-I, 45-II, 45-III, 46-I, 46-II, 46-III, 47-I, 47-II, 47-III, 48-I, 48-II, 48-III, 49-I, 49-II, 49-III, 50-I, 50-II, 50-III, 51-I, 51-II, 51-III, 52-I, 52-II, 52-III, 53-I, 53-II, 53-III, 54-I, 54-II, 54-III, 55-I, 55-II, 55-III, 56-I, 56-II, 56-III, 57-I, 57-II, 57-III, 58-I, 58-II, 58-III, 59-I, 59-II, 59-III, 60-I, 60-II, 60-III, 61-I, 61-II, 61-III, 62-I, 62-II, 62-III, 63-I, 63-II, 63-III, 64-I, 64-II, 64-III, 65-I, 65-II, 65-III, 66-I, 66-II, 66-III, 67-I, 67-II, 67-III, 68-I, 68-II, 68-III, 69-I, 69-II, 69-III, 70-I, 70-II, 70-III, 71-I, 71-II, 71-III, 72-I, 72-II, 72-III, 73-I, 73-II, 73-III, 74-I, 74-II, 74-III, 75-I, 75-II, 75-III, 76-I, 76-II, 76-III, 77-I, 77-II, 77-III, 78-I, 78-II, 78-III, 79-I, 79-II, 79-III, 80-I, 80-II, 80-III, 81-I, 81-II, 81-III, 82-I, 82-II, 82-III, 83-I, 83-II, 83-III, 84-I, 84-II, 84-III, 85-I, 85-II, 85-III, 86-I, 86-II, 86-III, 87-I, 87-II, 87-III, 88-I, 88-II, 88-III, 89-I, 89-II, 89-III, 90-I, 90-II, 90-III, 91-I, 91-II, 91-III, 92-I, 92-II, 92-III, 93-I, 93-II, 93-III, 94-I, 94-II, 94-III, 95-I, 95-II, 95-III, 96-I, 96-II, 96-III, 97-I, 97-II, 97-III, 98-I, 98-II, 98-III, 99-I, 99-II, 99-III, 100-I, 100-II, 100-III, 101-I, 101-II, 101-III, 102-I, 102-II, 102-III, 103-I, 103-II, 103-III, 104-I, 104-II, 104-III, 105-I, 105-II, 105-III, 106-I, 106-II, 106-III, 107-I, 107-II, 107-III, 108-I, 108-II, 108-III, 109-I, 109-II, 109-III, 110-I, 110-II, 110-III, 111-I, 111-II, 111-III, 112-I, 112-II, 112-III, 113-I, 113-II, 113-III, 114-I, 114-II, 114-III, 115-I, 115-II, 115-III, 116-I, 116-II, 116-III, 117-I, 117-II, 117-III, 118-I, 118-II, 118-III, 119-I, 119-II, 119-III, 120-I, 120-II, 120-III, 121-I, 121-II, 121-III, 122-I, 122-II, 122-III, 123-I, 123-II, 123-III, 124-I, 124-II, 124-III, 125-I, 125-II, 125-III, 126-I, 126-II, 126-III, 127-I, 127-II, 127-III, 128-I, 128-II, 128-III, 129-I, 129-II, 129-III, 130-I, 130-II, 130-III, 131-I, 131-II, 131-III, 132-I, 132-II, 132-III, 133-I, 133-II, 133-III, 134-I, 134-II, 134-III, 135-I, 135-II, 135-III, 136-I, 136-II, 136-III, 137-I, 137-II, 137-III, 138-I, 138-II, 138-III, 139-I, 139-II, 139-III, 140-I, 140-II, 140-III, 141-I, 141-II, 141-III, 142-I, 142-II, 142-III, 143-I, 143-II, 143-III, 144-I, 144-II, 144-III, 145-I, 145-II, 145-III, 146-I, 146-II, 146-III, 147-I, 147-II, 147-III, 148-I, 148-II, 148-III, 149-I, 149-II, 149-III, 150-I, 150-II, 150-III, 151-I, 151-II, 151-III, 152-I, 152-II, 152-III, 153-I, 153-II, 153-III, 154-I, 154-II, 154-III, 155-I, 155-II, 155-III, 156-I, 156-II, 156-III, 157-I, 157-II, 157-III, 158-I, 158-II, 158-III, 159-I, 159-II, 159-III, 160-I, 160-II, 160-III, 161-I, 161-II, 161-III, 162-I, 162-II, 162-III, 163-I, 163-II, 163-III, 164-I, 164-II, 164-III, 165-I, 165-II, 165-III, 166-I, 166-II, 166-III, 167-I, 167-II, 167-III, 168-I, 168-II, 168-III, 169-I, 169-II, 169-III, 170-I, 170-II, 170-III, 171-I, 171-II, 171-III, 172-I, 172-II, 172-III, 173-I, 173-II, 173-III, 174-I, 174-II, 174-III, 175-I, 175-II, 175-III, 176-I, 176-II, 176-III, 177-I, 177-II, 177-III, 178-I, 178-II, 178-III, 179-I, 179-II, 179-III, 180-I, 180-II, 180-III, 181-I, 181-II, 181-III, 182-I, 182-II, 182-III, 183-I, 183-II, 183-III, 184-I, 184-II, 184-III, 185-I, 185-II, 185-III, 186-I, 186-II, 186-III, 187-I, 187-II, 187-III, 188-I, 188-II, 188-III, 189-I, 189-II, 189-III, 190-I, 190-II, 190-III, 191-I, 191-II, 191-III, 192-I, 192-II, 192-III, 193-I, 193-II, 193-III, 194-I, 194-II, 194-III, 195-I, 195-II, 195-III, 196-I, 196-II, 196-III, 197-I, 197-II, 197-III, 198-I, 198-II, 198-III, 199-I, 199-II, 199-III, 200-I, 200-II, 200-III, 201-I, 201-II, 201-III, 202-I, 202-II, 202-III, 203-I, 203-II, 203-III, 204-I, 204-II, 204-III, 205-I, 205-II, 205-III, 206-I, 206-II, 206-III, 207-I, 207-II, 207-III, 208-I, 208-II, 208-III, 209-I, 209-II, 209-III, 210-I, 210-II, 210-III, 211-I, 211-II, 211-III, 212-I, 212-II, 212-III, 213-I, 213-II, 213-III, 214-I, 214-II, 214-III, 215-I, 215-II, 215-III, 216-I, 216-II, 216-III, 217-I, 217-II, 217-III, 218-I, 218-II, 218-III, 219-I, 219-II, 219-III, 220-I, 220-II, 220-III, 221-I, 221-II, 221-III, 222-I, 222-II, 222-III, 223-I, 223-II, 223-III, 224-I, 224-II, 224-III, 225-I, 225-II, 225-III, 226-I, 226-II, 226-III, 227-I, 227-II, 227-III, 228-I, 228-II, 228-III, 229-I, 229-II, 229-III, 230-I, 230-II, 230-III, 231-I, 231-II, 231-III, 232-I, 232-II, 232-III, 233-I, 233-II, 233-III, 234-I, 234-II, 234-III, 235-I, 235-II, 235-III, 236-I, 236-II, 236-III, 237-I, 237-II, 237-III, 238-I, 238-II, 238-III, 239-I, 239-II, 239-III, 240-I, 240-II, 240-III, 241-I, 241-II, 241-III, 242-I, 242-II, 242-III, 243-I, 243-II, 243-III, 244-I, 244-II, 244-III, 245-I, 245-II, 245-III, 246-I, 246-II, 246-III, 247-I, 247-II, 247-III, 248-I, 248-II, 248-III, 249-I, 249-II, 249-III, 250-I, 250-II, 250-III, 251-I, 251-II, 251-III, 252-I, 252-II, 252-III, 253-I, 253-II, 253-III, 254-I, 254-II, 254-III, 255-I, 255-II, 255-III, 256-I, 256-II, 256-III, 257-I, 257-II, 257-III, 258-I, 258-II, 258-III, 259-I, 259-II, 259-III, 260-I, 260-II, 260-III, 261-I, 261-II, 261-III, 262-I, 262-II, 262-III, 263-I, 263-II, 263-III, 264-I, 264-II, 264-III, 265-I, 265-II, 265-III, 266-I, 266-II, 266-III, 267-I, 267-II, 267-III, 268-I, 268-II, 268-III, 269-I, 269-II, 269-III, 270-I, 270-II, 270-III, 271-I, 271-II, 271-III, 272-I, 272-II, 272-III, 273-I, 273-II, 273-III, 274-I, 274-II, 274-III, 275-I, 275-II, 275-III, 276-I, 276-II, 276-III, 277-I, 277-II, 277-III, 278-I, 278-II, 278-III, 279-I, 279-II, 279-III, 280-I, 280-II, 280-III, 281-I, 281-II, 281-III, 282-I, 282-II, 282-III, 283-I, 283-II, 283-III, 284-I, 284-II, 284-III, 285-I, 285-II, 285-III, 286-I, 286-II, 286-III, 287-I, 287-II, 287-III, 288-I, 288-II, 288-III, 289-I, 289-II, 289-III, 290-I, 290-II, 290-III, 291-I, 291-II, 291-III, 292-I, 292-II, 292-III, 293-I, 293-II, 293-III, 294-I, 294-II, 294-III, 295-I, 295-II, 295-III, 296-I, 296-II, 296-III, 297-I, 297-II, 297-III, 298-I, 298-II, 298-III, 299-I, 299-II, 299-III, 300-I, 300-II, 300-III, 301-I, 301-II, 301-III, 302-I, 302-II, 302-III, 303-I, 303-II, 303-III, 304-I, 304-II, 304-III, 305-I, 305-II, 305-III, 306-I, 306-II, 306-III, 307-I, 307-II, 307-III, 308-I, 308-II, 308-III, 309-I, 309-II, 309-III, 310-I, 310-II, 310-III, 311-I, 311-II, 311-III, 312-I, 312-II, 312-III, 313-I, 313-II, 313-III, 314-I, 314-II, 314-III, 315-I, 315-II, 315-III, 316-I, 316-II, 316-III, 317-I, 317-II, 317-III, 318-I, 318-II, 318-III, 319-I, 319-II, 319-III, 320-I, 320-II, 320-III, 321-I, 321-II, 321-III, 322-I, 322-II, 322-III, 323-I, 323-II, 323-III, 324-I, 324-II, 324-III, 325-I, 325-II, 325-III, 326-I, 326-II, 326-III, 327-I, 327-II, 327-III, 328-I, 328-II, 328-III, 329-I, 329-II, 329-III, 330-I, 330-II, 330-III, 331-I, 331-II, 331-III, 332-I, 332-II, 332-III, 333-I, 333-II, 333-III, 334-I, 334-II, 334-III, 335-I, 335-II, 335-III, 336-I, 336-II, 336-III, 337-I, 337-II, 337-III, 338-I, 338-II, 338-III, 339-I, 339-II, 339-III, 340-I, 340-II, 340-III, 341-I, 341-II, 341-III, 342-I, 342-II, 342-III, 343-I, 343-II, 343-III, 344-I, 344-II, 344-III, 345-I, 345-II, 345-III, 346-I, 346-II, 346-III, 347-I, 347-II, 347-III, 348-I, 348-II, 348-III, 349-I, 349-II, 349-III, 350-I, 350-II, 350-III, 351-I, 351-II, 351-III, 352-I, 352-II, 352-III, 353-I, 353-II, 353-III, 354-I, 354-II, 354-III, 355-I, 355-II, 355-III, 356-I, 356-II, 356-III, 357-I, 357-II, 357-III, 358-I, 358-II, 358-III, 359-I, 359-II, 359-III, 360-I, 360-II, 360-III, 361-I, 361-II, 361-III, 362-I, 362-II, 362-III, 363-I, 363-II, 363-III, 364-I, 364-II, 364-III, 365-I, 365-II, 365-III, 366-I, 366-II, 366-III, 367-I, 367-II, 367-III, 368-I, 368-II, 368-III, 369-I, 369-II, 369-III, 370-I, 370-II, 370-III, 371-I, 371-II, 371-III, 372-I, 372-II, 372-III, 373-I, 373-II, 373-III, 374-I, 374-II, 374-III, 375-I, 375-II, 375-III, 376-I, 376-II, 376-III, 377-I, 377-II, 377-III, 378-I, 378-II, 378-III, 379-I, 379-II, 379-III, 380-I, 380-II, 380-III, 381-I, 381-II, 381-III, 382-I, 382-II, 382-III, 383-I, 383-II, 383-III, 384-I, 384-II, 384-III, 385-I, 385-II, 385-III, 386-I, 386-II, 386-III, 387-I, 387-II, 387-III, 388-I, 388-II, 388-III, 389-I, 389-II, 389-III, 390-I, 390-II, 390-III, 391-I, 391-II, 391-III, 392-I, 392-II, 392-III, 393-I, 393-II, 393-III, 394-I, 394-II, 394-III, 395-I, 395-II, 395-III, 396-I, 396-II, 396-III, 397-I, 397-II, 397-III, 398-I, 398-II, 398-III, 399-I, 399-II, 399-III, 400-I, 400-II, 400-III, 401-I, 401-II, 401-III, 402-I, 402-II, 402-III, 403-I, 403-II, 403-III, 404-I, 404-II, 404-III, 405-I, 405-II, 405-III, 406-I, 406-II, 406-III, 407-I, 407-II, 407-III, 408-I, 408-II, 408-III, 409-I, 409-II, 409-III, 410-I, 410-II, 410-III, 411-I, 411-II, 411-III, 412-I, 412-II, 412-III, 413-I, 413-II, 413-III, 414-I, 414-II, 414-III, 415-I, 415-II, 415-III, 416-I, 416-II, 416-III, 417-I, 417-II, 417-III, 418-I, 418-II, 418-III, 419-I, 419-II, 419-III, 420-I, 420-II, 420-III, 421-I, 421-II, 421-III, 422-I, 422-II, 422-III, 423-I, 423-II, 423-III, 424-I, 424-II, 424-III, 425-I, 425-II, 425-III, 426-I, 426-II, 426-III, 427-I, 427-II, 427-III, 428-I, 428-II, 428-III, 429-I, 429-II, 429-III, 430-I, 430-II, 430-III, 431-I, 431-II, 431-III, 432-I, 432-II, 432-III, 433-I, 433-II, 433-III, 434-I, 434-II, 434-III, 435-I, 435-II, 435-III, 436-I, 436-II, 436-III, 437-I, 437-II, 437-III, 438-I, 438-II, 438-III, 439-I, 439-II, 439-III, 440-I, 440-II, 440-III, 441-I, 441-II, 441-III, 442-I, 442-II, 442-III, 443-I, 443-II, 443-III, 444-I, 444-II, 444-III, 445-I, 445-II, 445-III, 446-I, 446-II, 446-III, 447-I, 447-II, 447-III, 448-I, 448-II, 448-III, 449-I, 449-II, 449-III, 450-I, 450-II, 450-III, 451-I, 451-II, 451-III, 452-I, 452-II, 452-III, 453-I, 453-II, 453-III, 454-I, 454-II, 454-III, 455-I, 455-II, 455-III, 456-I, 456-II, 456-III, 457-I, 457-II, 457-III, 458-I, 458-II, 458-III, 459-I, 459-II, 459-III, 460-I, 460-II, 460-III, 461-I, 461-II, 461-III, 462-I, 462-II, 462-III, 463-I, 463-II, 463-III, 464-I, 464-II, 464-III, 465-I, 465-II, 465-III, 466-I, 466-II, 466-III, 467-I, 467-II, 467-III, 468-I, 468-II, 468-III, 469-I, 469-II, 469-III, 470-I, 470-II, 470-III, 471-I, 471-II, 471-III, 472-I, 472-II, 472-III, 473-I, 473-II, 473-III, 474-I, 474-II, 474-III, 475-I, 475-II, 475-III, 476-I, 476-II, 476-III, 477-I, 477-II, 477-III, 478-I, 478-II, 478-III, 479-I, 479-II, 479-III, 480-I, 480-II, 480-III, 481-I, 481-II, 481-III, 482-I, 482-II, 482-III, 483-I, 483-II, 483-III, 484-I, 484-II, 484-III, 485-I, 485-II, 485-III, 486-I, 486-II, 486-III, 487-I, 487-II, 487-III, 488-I, 488-II, 488-III, 489-I, 489-II, 489-III, 490-I, 490-II, 490-III, 491-I, 491-II, 491-III, 492-I, 492-II, 492-III, 493-I, 493-II, 493-III, 494-I, 494-II, 494-III, 495-I, 495-II, 495-III, 496-I, 496-II, 496-III, 497-I, 497-II, 497-III, 498-I, 498-II, 498-III, 499-I, 499-II, 499-III, 500-I, 500-II, 500-III, 501-I, 501-II, 501-III, 502-I, 502-II, 502-III, 503-I, 503-II, 503-III, 504-I, 504-II, 504-III, 505-I, 505-II, 505-III, 506-I, 506-II, 506-III, 507-I, 507-II, 507-III, 508-I, 508-II, 508-III, 509-I, 509-II, 509-III, 510-I, 510-II, 510-III, 511-I, 511-II, 511-III, 512-I, 512-II, 512-III, 513-I, 513-II, 513-III, 514-I, 514-II, 514-III, 515-I, 515-II, 515-III, 516-I, 516-II, 516-III, 517-I, 517-II, 517-III, 518-I, 518-II, 518-III, 519-I, 519-II, 519-III, 520-I, 520-II, 520-III, 521-I, 521-II, 521-III, 522-I, 522-II, 522-III

כי בעבודה לא נמצא הבדל מובהק סטטיסטי באשר לעוצמת הכאב, מכיוון שהנתון נאסף בצורה רטרופקטיבית מתוך הרישום הסיעודי, כאשר לא לכל המטופלים היה רישום מלא של אומדן הכאב. מבחינת הסיבוכים, הרי שמלבד מטופל אחד, כל הסיבוכים שהתפתחו טופלו שמרנית. אומנם בקבוצת החתך היחיד היה מטופל אחד שפיתח דליפה מקו ההשקה שחייבה ניתוח, אולם אנו סבורים כי במקרה זה הדלף התרחש כתוצאה ממחלות הרקע של המטופל ובעיה באספקת הדם להשקה ולא כתוצאה מטכניקת הניתוח.

לסיכום

לפרוסקופיה בטכניקת החתך היחיד לכריתת מעי ימני יכולה להיות חלופה ראויה לשיטה הלפרוסקופית הרגילה, עם יתרונות של משך ניתוח קצר יותר וכריתה אונקולוגית נרחבת יותר. אולם מגבלות המחקר שלנו הן בקבוצה יחסית קטנה של מטופלים. יש להמשיך לחקור ולאסוף נתונים בקבוצות נרחבות יותר כדי להגיע למסקנות נוספות.

מחברת מכותבת: עידית מלניק

המחלקה לכירורגיה כללית

מרכז רפואי ברזילי, רחוב ההסתדרות 2 אשקלון

טלפון: 08-6745656

פקס: 08-6745719

דוא"ל: iditm@barzi.health.gov.il

בהתאמה. הבדלים אלו לא נמצאו עם משמעות סטטיסטית (p value=0.16, value=0.33). לא הייתה תמותה בזמן הניתוח או בתקופה הבתר ניתוחית בשתי הקבוצות.

דיון

טכניקת החתך היחיד הופכת למקובלת ושגרתית יותר במחלקות לכירורגיה, ועולה השאלה: האם באמת יש לגישה זו יתרון לעומת הלפרוסקופיה הרגילה?

בדקנו את יעילות השיטה בהשוואה לניתוחי כריתת מעי ימני בשני מישורים: תוצאות בזמן הניתוח ובתקופה הבתר ניתוחית. מבחינת תוצאות בזמן ניתוח נמצא, כי לגישת החתך היחיד יתרון עם נטייה סטטיסטית (p value=0.08) של כריתה אונקולוגית נרחבת יותר, שכן ממוצע מספר קשריות הלימפה שנכרתה היה גבוה יותר. לעובדה זו אין הסבר, אך ניתן לשער כי עובדה זו נובעת מכך שגישת החתך היחיד מאפשרת גמישות רבה יותר באורך החתך, כך שמתבצעת כריתה נרחבת יותר של Mezo-colon.

בהיבט השני שנבדק, של תוצאות בתר ניתוחיות, נמצא יתרון עם מובהקות סטטיסטית (p value=0.05) לטכניקת החתך היחיד, עקב משך אשפוז קצר יותר. נתון זה עומד בקנה אחד עם פרסומים קודמים [11,10]. בשתי העבודות הללו, הסיבה לכך הייתה לדעת המחברים, הפחתה בכאב הבתר ניתוחי. מהנתונים שלנו אכן נמצא, כי בקבוצת החתך היחיד חלה הפחתה בעוצמת הכאב ביום הראשון לאחר הניתוח, אך הבדל זה לא נמצא מובהק סטטיסטית. אנו גם סבורים, כי קיצור משך האשפוז נובע מירידה בתחושת הכאב. ייתכן

ביבליוגרפיה

1. Sakran N, Goitein D, Raziell A & al, Advantages of minimal incision laparoscopic cholecystectomy. *Isr Med Assoc J*, 2014; 16:363-6.
2. Elazary R, Abu-Gazala M, Revel A & al, Single incision laparoscopic combined cholecystectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy. *Harefuah*, 2014; 153:15-6: 65.
3. Rieger NA & Lam FF, Single-incision laparoscopically assisted colectomy using standard laparoscopic instruments. *Surg Endosc*, 2010;24:888-890.
4. Merchant AM & Lin E, Single-incision laparoscopic right hemicolectomy for a colon mass. *Dis Colon Rectum*, 2009;52:1021-1024.
5. Ramos-Valadez DI, Patel CB, Ragupathi M & al, Single-incision laparoscopic right hemicolectomy: safety and feasibility in a series of consecutive cases. *Surg Endosc*, 2010;24:2613-2616.
6. Law W, Fan J & Poon J, Single-incision laparoscopic colectomy: early experience. *Dis Colon Rectum*, 2010;53:284-288.
7. Brunner W, Schirnhofner J, Waldstein-wartenberg N & al, Single incision laparoscopic sigmoid colon resections without visible scar: a novel technique. *Colorectal Dis*, 2010; 12:66-70.
8. Adair J, Gromski MA, Lim RB & Nagle D, Single-incision laparoscopic right colectomy: experience with 17 consecutive cases and comparison with multiport right colectomy. *Dis Colon Rectum*, 2010; 53:1549-1554.
9. Waters JA, Guzman MJ, Fajardo AD & al, Single-port laparoscopic right colectomy: a safe alternative to conventional laparoscopy. *Dis Colon Rectum*, 2010; 53:1467-1472.
10. Papaconstantinou HT, Sharp N & Thomas JS, Single-incision laparoscopic right colectomy: a case-matched comparison with standard laparoscopic and hand-assisted laparoscopic techniques. *J of the American College of Surgeons*, 2011; 213:72-82.
11. Poon JTC, Cheung CW, Fan JKM & al, Single-incision versus conventional laparoscopic colectomy for colonic neoplasm: a randomized, controlled trial. *Surg Endosc*, 2012;26:2729-2734.



קורס לרופאים, לקביעת דרגת נכות על פי דין

Course for physicians to determine the degree of Disability under the law

ביה"ס ללימודי המשך ברפואה באוניברסיטת תל-אביב יפתח בשנה הקרובה,
החל מה-4 בנובמבר 2016, מחזור נוסף של לימודים בנושא הנ"ל

להרשמה (בהקדם): נא להתקשר למזכירות ביה"ס ללימודי המשך ברפואה,
טלפונים: 03-6409228 או 03-6409797 וניתן גם לשלוח מייל: Stal@tauex.tau.ac.il



ועדת היגוי: פרופ' נחום הלפרין, דוד גלדשטין – שופט (בדימוס), ד"ר אלכס בורובסקי

מרכז התחום הרפואי: פרופ' נחום הלפרין

מרכז התחום המשפטי: דוד גלדשטין – שופט (בדימוס)

מרכז הקורס: ד"ר אלכס בורובסקי

רקע: בעקבות החקיקה הייחודית ופורצת הדרך בה תוקן חוק הביטוח הלאומי (תיקון 115), נקבע כי תנאי למינויו של רופא, המוסמך לקבוע שיעור נכות מכוח חוק הביטוח הלאומי – קבלת הכשרה ייעודית לעניין זה וכן הכשרות המשך תקופתיות (אחת לחמש עד עשר שנים), לרופא שמונה כבר. תקנות הביטוח הלאומי (הכשרת רופא המוסמך לקבוע דרגת נכות), התשע"א-2011, קובעות מה תכלול אותה הכשרה. לאור האמור, גובשה על ידי ביה"ס ללימודי המשך ברפואה באוניברסיטת תל-אביב, תכנית לימודים אשר אושרה על ידי המועצה המדעית של ההסתדרות הרפואית ומשרד הבריאות, מתוך ראייה בחשיבות העניין. הקורס יכלול אף רופאים המוסמכים מכוח חוק הנכים (תגמולים ושיקום) על תקנותיו ורופאים שמבקשים לקבוע דרגת נכות לפי דינים שונים.

הקורס מורכב מ-20 מפגשים, לרופאים המבקשים לראשונה להצטרף למאגר הרופאים המוסמכים. מתוך אותם 20 מפגשים, 10 מהם מיועדים גם לרופאים המכהנים כבר בתפקיד ומעוניינים בריענון והמשך בתפקיד. בכל מפגש תודגש, על פי הנושא והתחום, חווית המטופל בוועדה, חששותיו ורגישותו. תודגש חשיבות גישה אנושית ואמפתית כלפי הנבדק.

החידוש בקורס זה, הינו, שחלק מן המפגשים יכללו הצגה וניתוח של מקרים, אשר יועלו על ידי פאנל של מומחים בתחומים השונים ובהשתתפות הלומדים.

מבנה הקורס: בכל מפגש תתקיימה שתי הרצאות בנות 60 דקות כל אחת. לאחריו פאנל-דיון ו/או סימולציה בהם יותחו מקרים, בהשתתפות המרצים, מרצים נוספים והלומדים בקורס, יימשך כשעה.

דרישות הקורס: הלומדים נדרשים לעמוד במבחן שייערך בסיום הקורס.

קהל היעד: רופאים, חברי וועדות רפואיות בביטוח הלאומי ובוועדות הרפואיות של משרדי הממשלה וכן לאותם רופאים המתעתדים להיות חברים בוועדות אלה או שברצונם לרכוש ידע רלבנטי ולצורך קביעת דרגת נכות ולפי חוקים שונים.



המועד: ימי שישי, בין השעות: 08:30-12:30

המקום: בניין הפקולטה לרפואה, אולם מרבאום

נקודות זכות: 35 נקודות לקורס הארוך, 15 נקודות לקורס הקצר

שכר לימוד: לקורס הארוך – 4,400 ₪, לקורס הקצר – 1,900 ₪

מערכת שרלו"ק - שירות רוקחות לוגיסטי וקליני

תקציר:

רקע: מלאי תרופות במחלקות מהווה רכיב משמעותי בתקציב השנתי של בית החולים. השיטה הקלאסית לניהול מלאי מיושמת על ידי משלוח תרופות למחלקות, בהתבסס על רישום הזמנה במחלקה על ידי הרוקח. שיטה זו נדרש משאב אנושי רב לטיפול ולניפוק התרופה במחלקה, ובנוסף הכמויות המחולקות אינן תואמות את המצב במחלקה. שיטה מתקדמת יותר לניהול מלאי תרופות, הקרויה Unit-dose, מתבססת על ניפוק תרופות לפי מרשם נפרד (ידיני או מחשבי) עבור כל חולה במחלקה. שיטה זו מפחיתה את הסיכון לטעות במתן התרופה ומצמצמת את מלאי המדף. חסרונה הוא בכך שהיא בזבזנית מאוד במשאבי האנוש הדרושים לתפעולה.

שיטת עבודה חדשה שהונהגה בבית החולים ברזילי בינואר 2013, מבוססת על ממשק לתיק החולה המחשבי (מערכת נמ"ר). שיטה זו, הקרויה שרלו"ק (שירות רוקחי לוגיסטי קליני) קולטת את ההוריות התרופתיות ישירות מתיק החולה ומכילה בתוכה את יתרונות שיטת Unit-dose, ללא העלויות הכספיות הנלוות לה. מערכת שרלו"ק היא פרי פיתוח חדשני של צוות הרוקחות הקלינית במרכז הרפואי ברזילי, בליווי מערך המחשוב בבית החולים.

מטרה: הקמת מערכת מחשבתית ומובנית לצורך ייעול תהליך ניפוק תרופות למחלקות, ולצרכי בקרה.

שיטות: מערכת שרלו"ק הוטמעה להרצת חלוץ (פיילוט) בשתי מחלקות אשפוז בבית החולים שעברו לתיק חולה מחשבי.

תוצאות: נתוני שלושת הרבעונים בשנת 2013 ממערכת שרלו"ק הושוו לשנת 2012, ואלו הצביעו על ירידה משמעותית בסך עלות ניפוקי התרופות ($p < 0.05$). ירידה זו משליכה על צמצום עלויות בתקציב השנתי בקרוב ל-20%, רק במחלקות שעברו לניהול מחשבי. במחלקות הפועלות בשיטה הידנית לא נצפתה ירידה משמעותית בניפוקים בתקופה המקבילה.

לסיכום: לנוכח תוצאות ראשוניות אלו, ניכר כי שימוש בשרלו"ק במקביל למחשוב המחלקה, מהווה כלי נגיש וקל להתייעלות כספית, תוך שיפור בקרת מלאי תרופות והגברת בטיחות הטיפול.

מילות מפתח:

ניהול מלאי תרופות; ניפוק לחולה; תקציב תרופות; רוקחות קלינית; בית חולים.
Inventory management; Unit-dose; Pharmacy budget; Clinical pharmacy; Hospitals

:KEY WORDS

הקדמה

רכש תרופות הוא אחד המרכיבים המשמעותיים בתקציב בית החולים [1,2]. גיוון במבחר התרופות ועלייה בשיעור הטיפול בהן, גורמים לגידול מתמיד בסכומי הרכש. בתי המרקחת אחראים לאספקת התרופות למחלקות, כאשר מלאי התרופות בבית חולים מתחלק למלאי מחלקתי ומלאי בית מרקחת. בעוד שמלאי בית המרקחת קל לניטור ולשליטה, הרי שריבוי המחלקות והשוני ביניהן מביאים לניהול מלאי מורכב. תהליכי ייעול וחיסכון צריכים להתבצע בשתי רמות ניהול המלאי.

בקרת מלאי התרופות במחלקה מבוססת על צריכה היסטורית של תרופות באותה המחלקה. הבקרה מתבצעת על ידי רוקח מחלקה המבצע השלמת מלאי לכמויות תקן [3]. תקנים אלו אינם תואמים תמיד את המצב הנוכחי במחלקה, וכתוצאה מכך חסרים בתרופות, או נפוץ מכך, עודפי מלאי גדולים שכיחים ביותר. חסרונותיו של מלאי תרופות במחלקה אשר אינו תואם צריכת-אמת מתוארים בהרחבה בספרות: בשנת 2010 ארגון ה-ISMP (Institute for Safe Medication Practices) פירסם מחקר שבו דווח על למעלה מ-1,000 אירועי השפעות לוואי כתוצאה ממחסור בתרופות. ההשלכה הכספית של החסרים על המערכת באותה שנה הסתכמה בכ-200

מיליון דולרים [4-6]. חסרונות עודפי מלאי מדווחים אף הם בספרות ובעיתונות כאחד: כמויות גדולות של תרופות במחלקה עלולות לגרום לטעויות בטיפול [7], וכן מעלות את השכיחות של זליגת תרופות מהמחלקה ללא פיקוח [8-10]. בנוסף, ללא גישה לנתוני התרופות והחולים בזמן אמת, לרוקח אין אפשרות לבצע בקרה על הטיפול. מצב זה גורם לכך שלאחר משלוח ההזמנה, נטל הטיפול התרופתי בחולה מוטל במלואו על הרופאים (רישום ההוריות) ועל האחיות (פירוש ההוריה, הכנת התרופה ומתן התרופה לחולה), ובכך גדלה האפשרות לטעות בטיפול [11].

ניהול מלאי תרופות בשיטה מתקדמת הקרויה Unit-dose תואר בעבודה משנת 1984 [12]. בשיטה זו, מתקבל מרשם נפרד מהרופא עבור כל חולה במחלקה, ורק עבורו מכינים את התרופות הדרושות. המנה האישית נאזרת בנפרד בבית המרקחת בשיטה ידינית או מכאנית ומתווגת בשם החולה. שיטה זו מקטינה בזבז תרופות שאינן בטיפול, מפחיתה פוטנציאל לטעות במתן התרופה ומצמצמת מאוד את מלאי המדף הקיים במחלקה ובבית המרקחת [13,14]. מאידך, שיטה זו כרוכה בשעות רבות של פענוח מרשמים, הכנת מנות אישיות ורכישת מכשור ייעודי בעלות גבוהה [15]. קושי נוסף הקיים בישראל הוא הצורך בחיתוך אריזות התרופות ליחידות בודדות (אריזת Unit dose), מאחר שאריזות התרופות

טבלה 1:

שך עלויות מלאי התרופות במחלקה, כולל חומרי חבישה, חומרי חיטוי וציוד סטרילי שאינו מסופק על בסיס הוריות מחשביות ("ממוחשבות")

מחלקה	ינואר-ספטמבר 2012			ינואר-ספטמבר 2013			Δ2013/2012		
	ניפוק מצטבר (ש"ח)	הוצאות / יום (ש"ח)	הוצאות / חולה (ש"ח)	ניפוק מצטבר (ש"ח)	הוצאות / יום (ש"ח)	הוצאות / חולה (ש"ח)	ניפוק מצטבר (ש"ח)	הוצאות / יום (ש"ח)	הוצאות / חולה (ש"ח)
פנימית א	752,983	68.28	283.18	596,424	52.61	225.32	-20.8%	-23.0%	-20.4%
פנימית ב	517,517	41.63	160.62	456,429	38.25	141.13	-11.8%	-8.1%	-12.1%
פנימית ג	705,466	53.23	261.87	675,769	50.76	248.17	-4.2%	-4.6%	-5.2%
פנימית ד	687,015	55.57	227.56	634,294	52.98	216.85	-7.7%	-4.7%	-4.7%

לטיפול פומי בישראל אינן מותאמות לשימוש ברובוטים קיימים. עצם החיתוך גורם להארכת שרשרת הייצור והתייקרותה. במרכז הרפואי ברזילי נשלחו תרופות למחלקה על פי התקנים הסטטיסטיים. עקב הטמעת מערכת ניהול מרכז רפואי (מערכת נמ"ר) בבתי חולים ממשלתיים, נהגתה תוכנית עבודה חדשה במטרה לשפר את מהימנות ובטיחות עבודת בית המרקחת. יישום תיק חולה במערכות מחשביות (ממוחשבות) טומן בחובו יתרונות רבים [16]. מלבד היתרונות הרבים המתוארים בספרות בהיבט הקליני, קיימות במערכת תיק חולה מחשבי אפשרויות ליישומים נוספים המאפשרים לבצע מהפך בדרכי העבודה המבוססות על מגבלות ישנות בקבלת מידע (מרשמים ידניים). בין אותם היתרונות, אפשרות ליצירת שיטת ניפוק תרופות יעילה יותר. שיטת עבודה חדשה זו הקרויה שרלו"ק (שירות רוקחי לוגיסטי קליני), מבוססת על קליטת מידע מתוך מערכת ניהול תיק חולה מחשבי ("ממוחשב") בבתי חולים ממשלתיים (מערכת נמ"ר), ומאפשרת התנהלות יעילה יותר בשל הכללת יתרונות שיטת Unit-dose ללא עלויות הכספיות הנלוות לו. האפליקציה, פרי יוזמה ופיתוח של בית המרקחת, מרכזת את כלל החולים שעבורם התקבלה הורייית רופא, ומפיקה דוח יומי לוגיסטי (פורמט אקסל) להשלמת הזמנות למחלקה. דוח זה מבוסס על נתוני אמת Online. בנוסף, המערכת מפיקה דוח יומי קליני של חולים הדורשים מעקב מיוחד. שיטת העבודה המבוססת על מערכת שרלו"ק, הונהגה בבית החולים ברזילי החל מתאריך 1.1.2013.

תיאור שיטת שרלו"ק

מערכת שרלו"ק בנויה משני יישומים שונים:

- **יישום לפעילות יומיומית** – יישום זה מקשר את ההוריה לתרופה מתיק חולה מחשבי (נמ"ר) למערכת ניהול התרופות שבבית המרקחת (מערכת תפנית). יישום זה מתממשק להוריות של התרופות העדכניות ביותר ממערכת נמ"ר באמצעות קבצי אקסל ומאפשר עיבוד המידע למטרת ניהול מלאי התרופות במחלקה. אלגוריתם ייחודי שפותח בבית המרקחת במרכז הרפואי ברזילי, מתרגם הוריות לתרופות מורכבות להוריות כמותיות המותאמות למערכת הלוגיסטית בבית המרקחת. התרגום למערכת הלוגיסטית מאפשר ניפוק כמותי קל ויעיל המשתלב עם שיטת העבודה הנהוגה בבית המרקחת. במהלך "הרצת" היישום, המערכת מסננת את כלל הטיפולים על פי אופיים: כלל הטיפולים מסוכמים כמותית, כאשר טיפולים מיוחדים המוגדרים מראש לכל מחלקה מסוכמים באופן נפרד, תוך שימת דגש על תרופות המחייבות בקרה ואישור רופא מומחה, ניטור, תרופות בסיכון גבוה, תרופות המוגבלות במשך המתן, דרכי המתן וכדומה. תרופות הנמצאות בטיפול שוטף במחלקה מלוקטות על פי דו"ח

מודפס, תוך שימת דגש על כמותיות מותאמות לצורכי המחלקה הנוכחיים, על פי הוריות הרופא. תרופות מיוחדות מסומנות עם מדבקת שם חולה כך שתועברנה ישירות לתא החולה במטרה להקטין סיכון לאובדן תרופה.

- **יישום ליצירת הזמנה שבועית** – קובץ אקסל מיוצא ממערכת נמ"ר ומכיל את כלל פעולות המתן שהתרחשו בפועל מאז ההזמנה הקודמת למחלקה. לאחריו היישום מתממשק לקובץ ויוצר טבלת סיכום כמותית המשמשת לרישום ההזמנה הדרושה במחלקה.

אפליקציית שרלו"ק פותחה במסגרת בית המרקחת, ללא תוספת משאבי כוח אדם, במטרה לייצר שטף עבודה חדש שאינו שונה מהותית מהשיטה הקודמת, כך שאין דרישה למיומנויות מיוחדות, וניתן להתחיל ולעבוד עם הממשק לאחר כ-10 דקות הדרכה. המערכת עובדת באמצעות תוכנת אקסל המצויה בכל מחשבי בית החולים ולא נדרשת התקנה של תוכנות נוספות. העבודה נעשית עם אותם מספרי קטלוג (מק"טים) המוגדרים במערכת. אם קיימים שינויים בקטלוג התרופות במערכת נמ"ר, רוקח אחראי בבית המרקחת מבצע את ההתאמות הדרושות. מערכת שרלו"ק פותחה תוך שימוש במשאבים קיימים מבחינת כוח אדם.

המטרה בעבודה

על מנת להוכיח את יעילות המערכת והשיטה, נוטרו עלויות ניפוקי התרופות לפני ואחרי תחילת העבודה בשתי המחלקות העובדות עם מערכת שרלו"ק (פנימית א', פנימית ב'). המחלקות הפנימיות שאינן עובדות באופן מחשבי ("ממוחשב") (פנימית ג', פנימית ד') היוו קבוצת בקרה וגם בהן נבחנו אותם פרמטרים.

ניתוח סטטיסטי

לאחר שהודגמה התפלגות נורמאלית עבור משתני העבודה, נערכה השוואת עלויות בין מחלקות מחשביות לכאלו שטרם מוחשבו, באמצעות תבחין t-test independent, כאשר הבדל משמעותי נחשב מעל ערך של 5% בהנחת שונות דו צידית.

תוצאות והישגי היישום של שרלו"ק

- **ניטור מלאי קל ומהיר** – ניהול מלאי במחלקות שאינן מנהלות תיק חולה מחשבי מבוצע על ידי השארת מלאי מדף במחלקה, אשר ממנו האחיות נוטלות את הטיפול עבור החולה. טיפולים אלו לא מדווחים לבית המרקחת ואין כל דרך פשוטה לבדיקת הצריכה בפועל במחלקה. החידוש המתקבל מעבודה בעזרת מערכת שרלו"ק הוא יכולת ניטור ומעקב קלה ומהירה

טבלה 2:

עלות ניפוקים של כ-300 טיפולים בתרופות שאינם מחייבים דיווח יומי פרטני לבית המרקחת

עלות ניפוקים ₪		
Δ	2013	2012
2	5761	5759
-59	5474	5533
מחלקות ידניות		

לכלל מחלקות בית החולים, ובעתיד מיועד לעבודה בכל מחלקה שעוברת לניהול תיק חולה מחשבי.

דיון ותוכניות לעתיד

ממשק רוקח-לוגיסטי לתיק חולה מחשבי הוא פיתוח ייחודי של המרכז הרפואי ברזילי. השימוש בשרל"ק הניב תוצאות המצביעות על ניהול מלאי תרופות מחלקתי יעיל. צפייה בכל הפעולות המחייבות מעורבות רוקח, כולל תרופות שאינן דורשות הוריה רפואית פרטנית, מאפשרת:

- החזקת מלאי מדף נמוך במחלקות התואם את הצריכה הנוכחית.
- הפחתת אובדן תרופות על ידי משלוח ספציפי של תרופות לתא האישי של החולה באמצעות הדרכת מדבקות שם חולה.
- הקלה על הצוות הסיעודי בפריקת ההזמנה ובחלוקת התרופות על ידי שימוש בתאים אישיים לחולים והתאמת מארז התרופות לתאים אלו.
- מניעת מצבי חוסר במחלקה הנובעים מאי התאמה בין התפוסה במחלקה לתקן המחלקתי.
- הדגשת תרופות יקרות או מסוכנות הדורשות אישורים מיוחדים (הנהלה, רופא מומחה), יוצרת מדיניות אחידה של ניהול אותן תרופות ומונעת טיפול שאינו מוצדק או נטול בקרה.
- צמצום הזמן הדרוש לרוקח לניהול מלאי התרופות במחלקה, ופניו זמן ומשאבים אלה להתייחסות קלינית לטיפולים בתרופות, וכתוצאה מכך הגברת בטיחות הטיפול בחולה.
- Lean design project – עבודה בשיטה החדשה אינה מחייבת הגדלת תקני כוח אדם, תוספת שעות עבודה, רכישת מכשור מיוחד (מלבד השימוש במערכת תיק חולה ממוחשב), מאחר שזו מבוססת על התשומות הקיימות.

מרכזים רפואיים הנעזרים בשירותיהם של רוקחים קליניים, מקצים לכל מחלקה רוקח ייעודי המלווה כל ביקור רופאים מידי יום, כדי לאשרר את ההוריות הטיפוליות, לוודא מניעת טעויות ולהעניק ייעוץ תרופתי לרופאי המחלקה. השימוש בשרל"ק מאפשר את ביצוע עיקרי תפקיד זה, תוך ניצול מרבי של זמן הרוקח המחלקתי על ידי:

1. ביצוע בקרת טיפול על ידי עיון בדוח היומי המופק לכל מחלקה.
2. איתור המצבים המחייבים התערבות מבחינת עלות-תועלת, והן מבחינת סכנה לחולה, וביצוע התערבות מול הצוות הרפואי במחלקה.

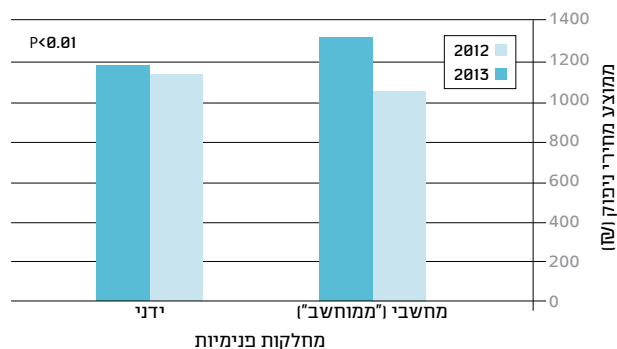
רוקח העושה שימוש בשרל"ק, מנצל וממקסם את הידע המקצועי שלו.

מגבלות

ההפרשים המתקבלים באמצעות העבודה עם מערכת שרל"ק עשויים לבנוע מכמה סיבות: ניהול מלאי קפדני והשאתר מלאי

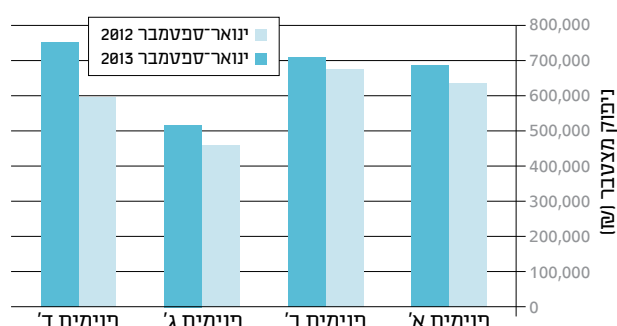
תרשים 1:

הבדלי עלויות ניפוק



תרשים 2:

ניפוק מצטבר (₪) ברבעונים Q1-Q3



באמצעות הדו"חות המיוצרים במערכת; כך מתקבל חסכון משמעותי דווקא באותן תרופות שכיחות. בקרת המערכת התבצעה לאחר תשעה חודשי שימוש במערכת של שתי מחלקות פנימיות המנהלות תיקי חולים מחשביים. בטבלה 1 מסוכם סך עלויות מלאי התרופות במחלקה, כולל חומרי חבישה, חומרי חיטוי וציוד סטרילי שאינו מסופק על בסיס הוריות ממוחשבות. מאחר שהסיכום אינו תואם באופן מלא את ההתערבויות האפשריות משימוש במערכת של שרל"ק, לא נצפה כי השינוי בין המחלקות השונות יהיה משמעותי סטטיסטית (תרשים 1).

• מיקוד עלויות תרופות לכל מחלקה מנוהל על ידי שרל"ק

– בהשוואת עלות ניפוק של 300 טיפולים בתרופות שאינם מחייבים דיווח יומי פרטני, בין ארבע המחלקות המנהלות תיק חולה מחשבי ומנהלות מלאי תרופות בשרל"ק, חלה ירידה משמעותית בצריכת תרופות אלו בשיעור של כ-20% בהשוואה בין שנת 2013 לתקופה מקבילה אשתקד ($p < 0.01$). לעומת זאת, חלה ירידה זניחה (4%) בצריכת אותם פריטים במחלקות שאינן מחשביות ("ממוחשבות"), אלא מופעלות בניהול מלאי ידני (תרשים 2).

מסקנות

הפעלה של אפליקציית שרל"ק בנוסף לעבודה השגרתית הקיימת, אינה גוזלת משאב אנושי ייעודי נוסף. כיום, המערכת פועלת בשש מחלקות פנימיות העושות שימוש תדיר בנמ"ר. השימוש והיקף הפעילות ביישום מערכת שרל"ק תלויים בקליטת מערכת נמ"ר

מחבר מכותב: רוני ליבוביץ

שירות הרוקחות

מרכז רפואי ברזילי אשקלון, רחוב ההסתדרות 2

טלפון: 08-6746116

דוא"ל: ronil@barzi.health.gov.il

מדף קטן יותר במחלקה, מניעת זליגת תרופות מתוך המחלקה, התערבות רוקח בטיפול בתרופות ומניעת טעויות. ההפרשים שהתקבלו בעלויות התרופות במחלקות אינם יכולים לנבוע כתוצאה משינוי במספר המטופלים, מאחר שמספר המאושפזים נשאר דומה בכל מחלקה בהשוואה בין השנים (טבלה 2).

ביבליוגרפיה

- Hoffman JM, Li E, Doloresco F & al, Projecting future drug expenditures-2012. Am J Health Syst Pharm, 2012;69:405-21.
- Audit Commission, Spoonful of Sugar - Medicines Management in Hospitals, Available at <http://archive.auditcommission.gov.uk/auditcommission/sitecollectiondocuments/AuditCommissionReports/NationalStudies/nrspoonfulsugar.pdf>
- Practice. Bethesda, Purchasing and Inventory Management. In: Handbook of Institutional Pharmacy, Allen SJ, [3rd ed Chapter 9]. ASHP 1992 Managing Pharmacy Practice Florida, CRC Press LLC, p. 73-79.
- Ventola L, The Drug Shortage Crisis in the United States: Causes, Impact, and Management Strategies. 2011;36: 740-742, 749-757.
- Pauwels K, Simoens S, Casteels M & Huys I, Insights into European Drug Shortages: A Survey of Hospital Pharmacists. PLoS One. 2015;10(3): e0119322. Published online 2015 March 16.
- Pauwels K, Huys I & Casteels M, Drug shortages in European countries: a trade-off between market attractiveness and cost containment? BMC Health Serv Res, 2014; 14: 438.
- Baltasar L, Individualising drug dispensaries in a university hospital. Swiss Medical Weekly, 2007;137:62-65.
- Massive theft of life saving drugs at Cancer hospital: Investigations launched. Chamikara Weerasinghe, daily news of Sri-Lanka, 2013.
- Counts J, Drug thefts at U-M hospital: A nurse's death, a doctor's overdose and 16,000 missing pills. the Ann Arbor News, 2014.
- Security Management, WHO Hospital Pharmacy Management, 2012.
- Schumock GT, Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2003;113-132.
- Abramowitz PW, Controlling financial variables -purchasing, inventory control, and waste reduction. Am J Hosp Pharm, 1984;41:309-17.
- O'Brodovich M & Rappaport P, A study pre and post unit dose conversion in a pediatric hospital. Can J Hosp Pharm, 1991;44:5-15, 50.
- ASHP Statement on unit dose drug distribution. Am J Hosp Pharm, 1989;46:2346.
- Anacleto TA, Perini E, Rosa MB & César CC, Medication errors and drug-dispensing systems in a hospital pharmacy. Clinics (Sao Paulo), 2005;60:325-32. Epub 2005 Aug 29.
- Awaya T, Ohtaki K, Yamada T & al, Automation in drug inventory management saves personnel time and budget. Yakugaku Zasshi, 2005;125:427-32.

כרוניקה

פתחים דינמיים במערכת ה-HIV להעברת נוקלאוטידים לשם יצירת דנ"א



חומרים אחרים, כולל נוגדנים. הסרת חומצות הארגינין מתעלה זו, הביאה להפחתה באפיניות לנוקלאוטידים, בקצב התעתוק ההפוך ובכושר ההדבקה של הנגיף. תעלה טעונה חיובית זו שמורה בקרב נגיפי לנטי אחרים.

החוקרים מצאו חומר המסוגל לעכב את פעילות תעלה זו שנקרא הקסאקרבובנזן, המתחרה עם נוקלאוטידים על קישור לתעלה. החומר מעכב ביעילות את פעילות התעתוק ההפוך ואף את כושר ההדבקה של הנגיף. החוקרים מציעים, כי חומר זה או חומרים אחרים המכוונים לעכב את פעילות התעלה, הם מועמדים טובים לעיכוב הדבקה בנגיפי לנטי. המאמר מצרף סרטוני וידיאו המדגימים בצורה מוחשית כיצד התעלות בהקסמרים נפתחות ונסגרות בצורת צמצם.

איתן ישראלי

עד עתה סברו, כי לאחר חדירת HIV לתא, מעטפת החלבון הנקראת קפסיד, נפתחת וסלילי הרנ"א של הנגיף עוברים תעתוק הפוך ליצירת דנ"א.

ז'אק וחב' (Nature 2016;soi:10.1038/nature19098) במחקר אינטרדיסציפלינארי בשיתוף קבוצות עבודה, מצאו כי הקפסיד למעשה אינו נפתח, אלא ממשיך להגן על החומר הגנטי של הנגיף מפני אנזימים ובמקביל מאפשר ייצור יעיל של דנ"א. פעילות ברירנית (סלקטיבית) זו נעוצה במבנה אבני הבניין של הקפסיד. החוקרים מצאו, כי תת היחידות מהן בנוי הקפסיד ההקסמרים, מסוגלות להיפתח ולהיסגר בצורה דומה לצמצם במצלמה או בעין. כל הקסמר בנוי משש יחידות ארגינין ושייר חומצות אמיניות הבנוי כסיכת ראש (Hairpin). טבעת הארגינין יוצרת תעלה טעונה חיובית, המגיגית במהירות נוקלאוטידים לבניית דנ"א, אך אינה מאפשרת כניסת

להצעיד את מערכות הבריאות בישראל קדימה!

תואר שני M.H.M. בניהול מערכות בריאות*

ראש התכנית: פרופ' יעקב הרט
נשיא איגוד מנהלי בתי החולים

התכנית מותאמת למאפייני מערכת
הבריאות בישראל ולרוצים להתקדם
לתפקידי ניהול בבתי חולים, במרפאות,
מכונים, יחידות ואף ניהול מוסדות
רפואיים או יחידות פרא רפואיות.

מלגה משמעותית
לעובדי מערכת וארגוני הבריאות!

הלימודים יתקיימו בימי ג'



המכללה האקדמית נתניה

הקריה האקדמית של השרון

מכובדי הרופאים,

בהזדמנות זו רציתי לאחל לכם, שנה בריאה ומרתקת טבולה בדבש ובחיוך. תחילתה של שנה זו היא הזדמנות מצוינת לפתוח אפיקים לתחומים מקצועיים וניהוליים כאחד. אני מזמין אתכם לקחת את הקריירה לשלב הבא עם תואר שני בניהול מערכות בריאות במכללה האקדמית נתניה, בניצוחם של מיטב המרצים והמומחים בנושא. אני מאמין כי כל רופא המעוניין להעשיר את הידע בתחום הניהול או המתכנן להתקדם לתפקיד ניהולי במערכת הבריאות רצוי שילמד בתכנית לימודים זו. למתעניינים, הלימודים מתוכננים להתקיים בכל יום שלישי בשבוע במשך שנתיים.

שנה טובה ומתוקה, קידום עם בשורה טובה, שנת בריאות, נחת, הצלחה והגשמת משאלות לבך לטובה.

בברכה,
פרופ' יעקב הרט



*המל"ג אישרה את פתיחת תכנית תואר שני בניהול מערכות בריאות. הענקת התואר מותנית באישור המל"ג.

www.netanya.ac.il • *2443 

הטיפול בחולים מונשמים במחלקה פנימית - תמונת מצב 2013

תקציר:

הקדמה: מספר המונשמים במחלקות הפנימיות בשנים האחרונות גדל והולך. החולים המונשמים במחלקות פנימיות הם מבוגרים מאוד, סיעודיים ברובם, לוקים במחלות כרוניות רבות ורובם נזקקים להנשמה ממושכת.

המטרה בעבודה: להעריך את מהלך הטיפול ותוצאותיו, בעיקר תמותה באשפוז ולזהות את הגורמים הפרוגנוסטיים לתמותה באוכלוסיית החולים המונשמים במחלקות פנימיות. **שיטות:** נערך מחקר רטרוספקטיבי שבו נבדק מידע רפואי על החולים המונשמים במחלקה פנימית א' במרכז הרפואי ברזילי בין השנים 2012-2013. המידע כלל נתונים דמוגרפיים, מחלות רקע, סיבת אשפוז והנשמה, סיבוכים ותוצאות הטיפול.

תוצאות: הוכללו במחקר 97 חולים מונשמים מעל גיל 60 שנים בגיל ממוצע של 76.5 שנים. שיעור של 50% מהחולים היו סיעודיים, 24.7% חצי סיעודיים ו-25.8% עצמאיים. רמה ממוצעת של Apache Score II הייתה 29.9 (12-48). שיעור של 65% מהחולים נזקקו להנשמה מעל שלושה ימים ו-35% מעל 10 ימים. מרבית החולים נפטרו (71.1%). משך הנשמה ממוצע עד המוות עמד על 14.6 ימים (1-237). סיבות המוות השכיחות היו: דלקת ריאות (41.2%), אלח דם, אירוע מוח, אירוע לב, החמרה באי ספיקת לב, החמרה במחלת ריאה כרונית וסיבות משולבות. בחולים שנפטרו נצפתה רמת Apache Score II גבוהה משמעותית בזמן התקבלותם לבית החולים (רמה 30.7 לעומת חולים ששרדו 24.6) ($p < 0.001$). גורמים פרוגנוסטיים משמעותיים לתמותה כללו: רקע של מחלת הסוכרת ($p = 0.028$), אלח דם ($p = 0.046$), דלקת ריאות ($p = 0.042$). גורם משמעותי היה אי ספיקת כליות ($p = 0.059$).

מסקנות: פרוגנוזה הטיפול של חולים אלה גרועה מאוד עם שיעור תמותה גבוה. תוצאות התצפית מעלות שאלה בדבר הגדלת תקן לכמות מיטות עבור טיפול נמרץ פנימי. נדרש דיון רפואי וחברתי על הגדרת קבוצת החולים שאינם צריכים להגיע להנשמה או לטיפול פולשני אחר.

יעקב קוגן¹
אלכס רודניצקי¹
אורנית כהן²
סבטלנה טורקוט¹
יבגניה ציבה¹
בוריס גולצמן¹

¹מחלקה פנימית א', מרכז רפואי ברזילי, אשקלון
²יחידת מחקר ופיתוח, מרכז רפואי ברזילי, אשקלון

חולים מבוגרים; הנשמה מכאנית.
Mechanical ventilation; Elderly patients
מילות מפתח:
KEY WORDS

הקדמה

החל משנות השישים הוכנסו טכניקות של הנשמה מלאכותית לחולים עם כישלון בנשימה. בשנים האחרונות גובר והולך מספר החולים המונשמים בבתי החולים. תופעה זו נובעת מסיבות שונות ביניהן עלייה בגיל החולים המאושפזים, מורכבות יתר של מחלותיהם, גורמים תרבותיים, אתיים ואף ציפיות מוגזמות לעיתים של בני המשפחה. תקשורת לקויה בין הצוות המטפל לבין המשפחה וחשש מתוקפנות ומתביעות משפטיות עשויים לתרום אף הם לעלייה בשיעורי החולים המונשמים.

בעבודות שונות שנעשו ביחידות לטיפול נמרץ נמצא שחולים מבוגרים הלוקים בשילוב של מחלות כרוניות רבות, נזקקים לעיתים קרובות להנשמה ממושכת ובסופו של דבר שיעור התמותה בקרבם גבוה מאוד [1-5]. ברוב מדינות העולם, כולל ישראל, מספר החולים הזקוקים לטיפול נמרץ גבוה משמעותית ממספר המיטות המצויות ביחידות לטיפול נמרץ. לפיכך, בבחינת הקיים בבתי החולים בישראל, רוב החולים המונשמים מאושפזים במחלקות פנימיות ולא ביחידות לטיפול נמרץ.

Simchen וחב' [6] הדגימו בעבודתם כי רק 27% חולים שהיו זקוקים לטיפול נמרץ בחמישה בתי חולים בישראל אכן אושפזו

ביחידות לטיפול נמרץ. במחלקות פנימיות קיים עומס עבודה ניכר, וחסרים רופאים מומחים בטיפול נמרץ ואחיות מוסמכות שיעברו קורס בטיפול נמרץ. בנוסף, אחות במחלקה פנימית מיועדת לטפל בשמונה חולים (לעומת שניים בטיפול נמרץ). חלק מהפעולות הנדרשות בחולים אלו אינן מבוצעות במחלקה (צנתור עורקים היקפיים, עורקי הריאה, ניטור לחץ תוך גולגולתי ועוד). כמו כן, במחלקות פנימיות מטופלים חולים עם פרוגנוזה גרועה ביותר אשר בגינה הם נדחים מהיחידה לטיפול נמרץ. בחולים אלו מושקעים משאבים אנושיים, טכניים וכלכליים רבים עם תוצאות מאכזבות מבחינת הישרדות ארוכת טווח, ואיכות חיים ירודה. המטרות במחקרנו היו להעריך את מהלך הטיפול ותוצאותיו, בעיקר שיעור תמותה באשפוז, ולזהות את הגורמים הפרוגנוסטיים לתמותה באוכלוסיית החולים המונשמים במחלקות פנימיות.

שיטות

נבדק מידע רפואי על חולים מונשמים במחלקה פנימית בין השנים 2012-2013 במרכז הרפואי ברזילי בגישה רטרוספקטיבית. המידע כלל נתונים דמוגרפיים, תיעוד מחלות רקע, סיבת אשפוז והנשמה, סיבוכים ותוצאות הטיפול. מצב החולה בהתקבלותו הוערך לפי

טבלה 1: סיבת ההנשמה

מספר החולים	%	
46	47.4	ירידה בחמצון הדם
24	24.7	ירידה באוורור דרכי הנשימה
9	9.3	הגנת דרכי אוויר
18	18.6	יותר מסיבה אחת
97	100	סה"כ

הסיבות שנצפו אשר בגינם בוצעה הנשמה בחולים כללו ברובן ירידה קשה בחמצון הדם - 47.4%, ירידה באוורור דרכי האוויר - 24.7%, צורך בהגנת דרכי האוויר - 9.3% וסיבות משולבות - 18.6%

טבלה 2:

מצב סיעודי של החולים המונשמים במחלקה פנימית

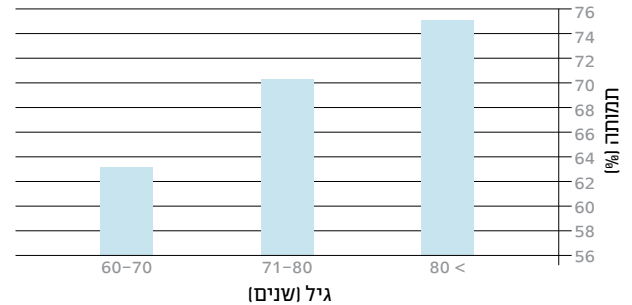
מספר החולים	%	
25	25.8	עצמאי
42	24.7	חצי עצמאי
48	49.5	סיעודי
97	100	סה"כ

50% מחולים סיעודיים, 24.7% חצי סיעודיים, 25.8% עצמאיים

ביום הראשון לאשפוז, ובפעול הונשמו 39% בחדר המיון, 35% במחלקה ר' ידי מגן דוד אדום. הסיבות שנצפו בגינם בוצעה הנשמה בחולים כללה ברובה ירידה קשה בחימצון הדם - 47.4%, ירידה באוורור דרכי האוויר - 24.7%, צורך בהגנת דרכי האוויר - 9.3% וסיבות משולבות - 18.6% (טבלה 1). הודגם שיעור של 50% מהחולים הסיעודיים, החצי סיעודיים 24.7% והעצמאיים 25.8% (טבלה 2). הרמה הממוצעת של Apache Score II הייתה 29.9 (12-48). ברקע הטיפול, 42.3% מהחולים פיתחו סוכרת, 32% פיתחו אי ספיקת לב, 24% אי ספיקת כליות, 32% ממחלת ריאות חסימתית כרונית (טבלה 3). שיעור של 65% מהחולים נזקקו להנשמה מעל שלושה ימים, 35% מעל עשרה ימים.

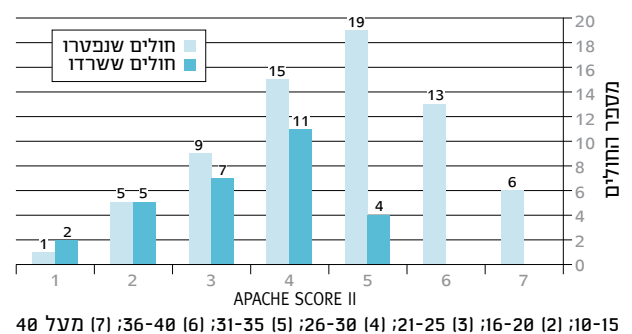
מרבית החולים נפטרו (71.1%), משך הנשמה ממוצע עד לפטירה עמד על 14.6± ימים (CI: 1-237). סיבות הפטירה השכיחות היו: דלקת ריאות (41.2%), אלח דם, אירוע מוח, אירוע לב, החמרה באי ספיקת לב, החמרה במחלת ריאה כרונית וסיבות משולבות. שיעור התמותה בקבוצות הגיל השונות עלה עם הגיל בצורה לא משמעותית: 63.2% בגילים 60-70 שנים; 70.3% בגילים 70-80 שנים; ו-75.0% בגילאי 80 ומעלה (טבלה 1). בקרב חולים שנפטרו נצפתה רמת Apache Score II גבוהה משמעותית בזמן ההתקבלות לבית החולים (רמה 30.7) לעומת חולים ששרדו (24.6) ($p < 0.001$) (טבלה 2). נמצאו מספר גורמים פרוגנוסטיים משמעותיים לתמותה: רקע של סוכרת ($p = 0.028$), אלח דם ($p = 0.046$), דלקת ריאות ($p = 0.042$). באי ספיקת כליות נמצאה נטייה לגורם פרוגנוסטי (טבלה 3) ($p = 0.059$).

תרשים א': שיעור תמותה על פי קבוצות גיל



תמותה בקבוצות הגיל השונות, עלו עם הגיל בדרגה לא משמעותית סטטיסטית, שיעור תמותה בגילאי 70-60 בשיעור 63.2%, בגילאי 80-70 בשיעור 70.3% ובגיל מעל 80 - 75.0%

תרשים ב': רמת Apache Score II בקבלת חולים מונשמים למחלקה הפנימית



בקרב חולים שנפטרו נצפתה רמת Apache Score II גבוהה משמעותית בזמן ההתקבלות לבית החולים (רמה 30.7) לעומת חולים ששרדו ($p < 0.001$, [24.6])

מדדי GCS ו-APACHE II. בהתאם למצב התפקודי סווגו החולים לשלוש קבוצות: חולים סיעודיים - מרותקים למיטה חסרי יכולת לשרת את עצמם; חולים חצי סיעודיים - חולים סיעודיים הזקוקים לעזרה בפעילויות בסיסיות (מעברים, אכילה, רחצה, ניקיון אישי וכדומה) ומקבלים עזרה בביתם לפי חוק סיעוד; וחולים עצמאיים. המידע הנאסף הוזן לגיליון אלקטרוני לצורך עיבוד בהמשך. לכל אחד מהפרמטרים הרציפים כגון גיל ומשך הנשמה חושבו מדדי מרכז, ממוצע, סטיית תקן, חציון וטווח CI למשתני רוח חושבו תדירות הופעה באחוזים, כגון בפרמטרים של סוג המחלות נלוות, סוגי סיבוכים ותמותה. בנוסף, נערך חישוב באמצעות מיתאמים לגבי הגורמים הפרוגנוסטיים לתמותת חולים מונשמים. עיבוד הנתונים באמצעות תוכנת SPSS גרסה 21.0 כלל תדירות והתפלגות נתונים, וכן השוואה בין פרמטרים קטגוריים (Shi Square test) וכמותיים (Independent T-test) בתבחינים סטטיסטיים להדגמת מובהקות ברמת 5%.

דיון

העבודה הנוכחית כללה מראש חולים בעלי פרוגנוזה גרועה. אלו חולים מבוגרים עם מחלות רקע שלא התקבלו מלכתחילה לאשפוז

תוצאות

הוכללו במחקר 97 חולים מונשמים מעל גיל 60 שנים בגיל ממוצע של 76.5 שנים, ביחס של 50% גברים ונשים. רוב ההנשמות בוצעו

וגילם נמצא במגמת עלייה. שיעור תמותה נמוך יותר ביחידות לטיפול נמרץ קשור למאפייני המחלה ולא לעובדה שהם מטופלים ביחידה לטיפול נמרץ [6]. העבודה השנייה היא של Simchen וחב' [7], שפורסמה בהתבסס על חולים במצב קריטי בישראל. תוצאות העבודה מצביעות על יתרון באשפוז, ולו גם למשך זמן קצר, של חולים ביחידה לטיפול נמרץ, עד שיתייצב מצבם בטרם יועברו למחלקה פנימית. כתוצאה מכך המליצו מחברי המאמר על אפשרות של סבב חולים גבוה יותר ביחידות אלה [7].

בתצפית שלנו בקבוצת החולים המונשמים בגיל מבוגר נמצא, כי סימנים בעלי משמעות פרוגנוסטית גרועה כוללים: דלקת ריאות, אלח דם, רמת Apache score II גבוהה, סוכרת ואי ספיקת כליות. תחושתנו היא, שלעיתים קרובות אנו כרופאים במחלקה הפנימית שמטפלים בחולים הללו נגררים להנשמה מיותרת שפרט להארכת החיים אינה תורמת לאיכות החיים ולרוב מסתיימת גם כך בפטירת החולה. המגבלות האתיות, התרבותיות, הפער בציפיות המשפחה ובתובנת המצב לאשורו, וייתכן שגם היבט משפטי הקיים תמיד ברקע – כל אלה גורמים לנו לפעול בניגוד להיגיון המקצועי שלנו.

אין לנו כל מסקנות חד משמעיות הניתנות ליישום מהעבודה הנוכחית. ברצוננו להעלות לצורך הדיון שלוש נקודות: (1) הראשונה, יש לשקול את מי בכלל יש להנשים, והחלטה זו מחייבת דיון רפואי, חברתי ומשפטי מורכב. (2) השנייה, האם לא ניתן ליצור מצב של סבב אשפוז קצר עבור חלק מהחולים ביחידות לטיפול נמרץ לייצוב ראשוני; (3) והשלישית, נדרשת חשיבה להקמת יחידות של טיפול נמרץ ביניים במחלקות הפנימיות שגם תקבלנה הון אנושי וטכנולוגי, ובכך תאפשרנה התמודדות עם החולים המונשמים.

מחבר מכותב: יעקב קוגן

מחלקת פנימית א'

רחוב ההסתדרות 2, מרכז רפואי ברזילי אשקלון

טלפון: 08-6745688

דוא"ל: yaakovk1@barzi.health.gov.il

טבלה 3:

הקשר בין מחלות רקע ואבחנות באשפוז לתמותת החולה

P value	%	נפטרו	שרדו	סה"כ	
0.029	82.9	34	7	41	סוכרת
NS	73.3	11	4	15	מחלת לב איסכמית
NS	75	24	8	32	אי ספיקת לב
NS	75	21	7	28	אנמיה
NS	60	21	14	35	מחלת כלי דם של המוח
0.059	79.5	35	9	44	אי ספיקת כליות
NS	71	59	24	83	יתר לחץ דם
NS	65.4	17	9	26	מחלת ריאות חסימתית כרונית
0.042	81.6	31	7	38	דלקת ריאות
0.046	82.8	24	5	29	אלח דם

גורמים פרוגנוסטיים משמעותיים לתמותה: נוכחות סוכרת ברקע ($p=0.028$), אלח דם ($p=0.046$), דלקת ריאות ($p=0.042$), אי ספיקת כליות הדגימה נטייה לגורם פרוגנוסטי ($p=0.059$).

ביחידה לטיפול נמרץ והונשמו במחלקות הפנימיות במרכז הרפואי ברזילי. במציאות הקיימת, עם האמצעים הרפואיים והסיעודיים, הידע הנדרש לטיפול בחולים במצב קריטי מופחת או לא קיים מבחינת הרמה המקצועית הנדרשת במחלקות הפנימיות לעומת היחידה לטיפול נמרץ. למעשה, לולא נאלצנו להתמודד עם מגבלות והיעדר יכולת של המערכת, ייתכן שכל החולים המונשמים היו צריכים לזכות בטיפול בתוך היחידה לטיפול נמרץ. לפיכך, אשפוזם במחלקה פנימית מהווה ברירת מחדל בלבד. המצב המדווח שכיח בישראל ופחות אופייני למדינות המערב.

לא פורסמו עבודות רבות בספרות הרפואית על חולים המונשמים מחוץ ליחידות לטיפול נמרץ. ניתן לצטט שתי עבודות ישראליות: הראשונה של Lieberman וחב' [6] שהעלתה, כי רוב החולים המבוגרים בישראל מונשמים מחוץ ליחידות לטיפול נמרץ

ביבליוגרפיה

1. Ip SP, Leung YF, Ip CY & al, Outcomes of critically ill elderly patients: is high-dependency care for geriatric patients worthwhile? Crit Care Med, 1999 Nov;27(11):2351-7.
2. Cox CE et al. Expectations and outcomes of prolonged mechanical ventilation. Crit Care Med, 2009; 37:2888-94;quiz 2904.
3. Carson SS, Outcomes of prolongs mechanical ventilation. Curr Opin Crit Care, 2006;12:405-11.
4. Tang EY, Hsu LF, Sin Fai & al, Critically ill elderly who require mechanical ventilation: The effects of age on survival outcomes and resource utilization in the medical intensive care unit of a general hospital. Ann Acad Med Singapore, 2003;32:691-6.
5. Douglas S, Chronically critically ill patients: Health-related quality of life and resource use after a disease management intervention. Am J Crit Care, 2007;16: 447-457.
6. Lieberman D, Nachshon L, Miloslavsky O & al, Elderly patients undergoing mechanical ventilation in and out of intensive care units: a comparative, prospective study of 579 ventilations. Crit Care, 2010; 14: R48. Published online 2010 March 30.
7. Simchen E, Sprung CL, Galai N & al, Survival of critically ill patients hospitalized in and out of intensive care. Crit Care Med, 2007;35:449-57.

השפעת תוכנית התערבות קהילתית במפעלים בישראל על מידת הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם

תקציר:

הקדמה: טרשת עורקים היא הגורם העיקרי לתחלואה ולתמותה ממחלות לב וכלי דם במדינות המערב. במחקרים רבים הוכח, כי טיפול בגורמי הסיכון למחלה (כגון יתר לחץ דם, דיסליפידמיה וסוכרת), מפחיתים את שיעורי התחלואה והתמותה. תוכניות התערבות שביצענו בישראל הדגישו רווח כלכלי ובריאותי והורדת גורמי סיכון, במירפאות בקהילה ובמרכזים קהילתיים.

המטרה במחקר: בניית מודל התערבות ארצי במטרה להפחית סיכון לפתח מחלות לב וכלי דם בקרב מפעלים בקהילה. התוכנית כללה גיוס 15 מפעלים בישראל (1,011 עובדים); מדידת רמת הסיכון אישית של כל עובד לחלות במחלות לב וכלי הדם ומיונם לקבוצות סיכון; החלת תוכנית ההתערבות לעובדים בסיכון שכללה: סדנאות רופא, מפגשי אימון גופני במפעל, חלוקת מדי צעדים לעובדים, סדנאות תזונה, הוצע טיפול בהפסקת עישון למעוניינים, וייעוץ ארגוני ותזונתי לכל מפעל; מעקב של שלושה ושישה חודשים מגמר התוכנית אחר הנכללים בה, והערכה של רמת הסיכון של הנכללים בתוכנית לאחר ההתערבות.

תוצאות: נצפתה ירידה בקרב בעלי רמת הסיכון הגבוהה מ-43.7% בזמן אפס ל-27.8% ו-24.7% לאחר שלושה ושישה חודשים בהתאמה מגמר התוכנית ($p < 0.05$). כמו כן, נצפתה ירידה בשיעור בעלי היקף המותניים שמעל הטווח התקין (הנורמה) מ-50.0%, ל-44.4%, ל-44.4% בהתאמה ($p < 0.05$), בשיעור בעלי לחץ הדם הגבוה מ-13.0%, ל-8.5%, ל-6.0% ($p < 0.05$), בשיעור המעשנים מ-17.6%, ל-10.9%, ל-11.5% ($p < 0.05$); בשיעור העובדים עם חוסר פעילות גופנית מ-54.9%, ל-14.8%, ל-17.3% ($p < 0.05$); ובשיעור העובדים בעלי ערך BMI מ-29.2%, ל-27.8%, ל-26.4% ($p < 0.05$).

לסיכום: הוכח, כי ניתן לקדם את בריאות העובד על ידי איתור ממוקד של גורמי הסיכון והתערבות מתאימה. תוצאות התוכנית תורמות משמעותית לירידה בסיכון העובד לחלות במחלות לב וכלי דם ומומלצת לאימוץ במישור הארצי.

חיים יוספי^{2,1}
נועה אוליל¹
אביבה גרוסבירט¹
דורון לוי¹
דב גביש^{5,3,1}
דרור דיקר^{5,4,1}
ראובן ויסקופר¹

¹הפורום הישראלי למניעת מחלות לב וכלי דם, מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון
²המערך לקרדיולוגיה, מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, אשקלון
³מחלקה פנימית א', מרכז רפואי וולפסון, חולון
⁴מחלקה פנימית ד', בית חולים השרון, פתח תקווה
⁵הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח:

בריאות מפעלים; מחלות לב וכלי דם; תוכניות בריאות.
Cardiovascular morbidity; Community factories; Health programs

KEY WORDS

הקדמה

טרשת העורקים היא הגורם העיקרי המוביל לתחלואה ולתמותה ממחלות לב וכלי דם במדינות המערב. במחקרים רבים הוכח, כי טיפול בגורמי הסיכון למחלה (כגון יתר לחץ דם, דיסליפידמיה וסוכרת), מפחיתים שיעורי תחלואה ותמותה [1–5]. על סמך תוצאות אלו, קהילות רפואיות שונות פירסמו את הקווים המנחים לטיפול מתוך מטרה לסייע בהפחתת הסיכון. למרות המידע המצטבר אודות מחלה זו וההמלצות המקובלות לטיפול, טרשת העורקים היא עדיין גורם תחלואה ותמותה מוביל במדינות המערב. אחת הסיבות העיקריות לכך היא שהקווים המנחים של האמריקאים [3–5] והאירופאים [6,7] אינם מיושמים במלואם.

גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם הידועים והניתנים לשינוי על פי EUROASPIRE [6] הם: עישון, השמנת יתר, הפרעות בשומני הדם, חוסר פעילות גופנית. הגורמים שניתנים לשינוי באופן חלקי הם: יתר לחץ דם וסוכרת. גורמי סיכון אלו עומדים לצד הגורמים שאינם ניתנים לשינוי, כגון גיל, מין ותורשה. שינויים באורחות החיים עשויים להפחית את דרגת הסיכון לפתח מחלות

אלו. ממחקרים שבוצעו כהתערבות פעילה בישראל ובעולם, אנו למדים כי גורמי הסיכון מעלים באופן ניכר את הסיכון לתחלואה ולתמותה ממחלות לב וכלי דם, וההתערבות על ידי שינוי באורח החיים יכולה לאזן את גורמי הסיכון, ובאופן זה להפחית את הסיכון לתחלואה ותמותה ממחלות אלו [8–14].

בתוכנית The Ashkelon Hypertension Detection and Control Program (AHDC) [8] שהחלה בשנת 1980, הנחנו כי איזון יתר לחץ דם בלבד אינו מספיק כדי למנוע התפתחות מחלות לב וכלי דם, ולכן יש לאמץ גישה של איזון גורמי סיכון נוספים, על מנת להתמודד עם כל גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם. בתוכנית שנמשכה עשור (1980–1990) הופעלו צוותים של רופאי-אחות שבדקו 12,202 נכללים (גיל ממוצע 51±7 שנים בטווח גילים בין 20–65 שנים), שהם 23.4% מסך תושבי האזור. נמצאו 28.6% בעלי גורם סיכון אחד או יותר למחלות לב וכלי דם. איזון ערכי לחץ הדם, הפחתת המשקל והפסקת עישון, הביאו במשך אותה תקופה לירידה בתמותה כתוצאה מאוטם חד של שריר הלב מ-100 ל-76 ($p < 0.01$), ממחלות לב וכלי דם מ-129 ל-107 ($p < 0.0001$) ומלחץ דם גבוה מ-121 ל-87 ($p < 0.1$ NS). התוצאות בתוכנית זו הוצגו כערך

שקבוצה זו מגיעה בסבירות נמוכה לרופא המטפל או שאינה מגיעה כלל, וכמעט בלתי אפשרי להגיע אל אותם אנשים ללא בדיקות סקר יזומות כדי לאתר את אלה המצויים בסיכון [18]. לפיכך, התחלנו בתוכנית ארצית בקרב 15 מפעלים מצפון הארץ, המרכז והדרום. המטרה הייתה לבנות דגם כלל ארצי ליישום התוכנית, במטרה להפחית את הסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם.

המטרות במחקר

המטרות במחקר היו איתור עובדים הנמצאים בסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם, והקניית מידע וכלים לניהול אורח חיים בריא כדי לאזן את גורמי הסיכון שנמצאו אל יעדי המטרה המקובלים, כדי להפחית את הסיכון לפתח מחלות אלו.

שיטות מחקר

תוכנית התערבות התקיימה בין השנים 2012–2014 וכללה את המרכיבים הבאים:

- גיוס 15 מפעלים בכל רחבי הארץ.
- מונו 2–3 עובדים מכל מפעל כ"נאמנים על הבריאות". לאחר הדרכה מתאימה, מילאו עובדים אלה תפקיד של אנשי קשר ומתאמים, והם אלה שסייעו להפעלת התוכנית במפעליהם. הנאמנים על הבריאות עברו קורס הדרכה שבסופו קיבלו את תוכנו, כפרוטוקול ההתערבות בחוברת מפורטת. המדריכים שמונו בכל מפעל הקפידו לעבוד לפי הפרוטוקול, תחת השגחה צמודה של מדריכי התוכנית (נ' א', א' ג', ד' ו'). בנוסף, המדריכים נתנו ייעוץ אישי בסוף הסדנאות ורופא צמוד (ר' ו') תיפקד ככונן לשאלות בטלפון בכל ימות השבוע, לכל מי שהרגיש צורך בכך. פעילות המשכית זו בצמוד לפרוטוקול הכתוב הבטיחה אחידות ההתערבות בכל המפעלים.
- בראשית התוכנית ניתנה סדנת רופא לכלל עובדי המפעל בנושא גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם, והודגשה חשיבות אורח חיים בריא בהפחתת גורמי סיכון אלה בכל מפעל.
- לאחר סדנת הרופא, בוצעה בדיקת המדדים הראשונה, שבמהלכה נמדדה רמת הסיכון האישית של העובדים לפתח מחלות לב וכלי דם. במהלך הבדיקה נלקחו מהעובדים פרטי גיל, מין, רקע תורשתי בתחלואת לב וכלי דם, היקף פעילות גופנית ועישון. כמו כן נמדדו היקף המותניים, הגובה והמשקל לחישוב ה-BMI (Body Mass Index) ולחץ הדם. מתוך כלל העובדים ב-15 המפעלים שגויסו, הגיעו לבדיקת המדדים הראשונה (מדדים זמן 0) 1,011 עובדים. חמשת המדדים שנלקחו ועל פיהם חושבה רמת הסיכון האישית של העובד לחלות במחלות לב וכלי דם, כללו: היקף פעילותו הגופנית, היקף המותניים, עישון, לחץ הדם וגורמי הסיכון למחלות לב במשפחתם.
- המדדים שנמדדו נותחו לחישוב רמת הסיכון האישית של כל עובד לחלות במחלות לב וכלי דם. לכל אחד מהמדדים ניתן ניקוד בין 0 ל-2, כפי שניתן לראות בטבלה מספר 1 (מפתח הניקוד לקביעת רמת הסיכון בנכללים במחקר). על פי סיכום הנקודות, מיונו העובדים לקבוצות הסיכון שלהם. לקבוצות הסיכון קלה (של 0–2 נקודות), בינונית (3 נקודות) וגבוהה (4 נקודות או יותר). לעובדים עם דרגת הסיכון הבינונית והגבוהה הוצע להשתתף בתוכנית ההתערבות.
- התוכנית לעובדים בסיכון הבינוני והגבוה כללה שבעה מפגשי אימון גופני, שבהם הודרכו העובדים על ידי מאמני כושר. לעובדים חולקו מדי צעדים שעזרו להם למדוד עמידה ביעדי

טבלה 1: מפתח הניקוד לקביעת רמת סיכון בקרב הנכללים במחקר		
מדדים	ערכים	ניקוד
אנמנזה משפחתית	חיובי נשים קרובות דרגה I מתחת לגיל 55 שנים	2
	חיובי גברים קרובים דרגה I מתחת לגיל 45 שנים	2
	שלילי	0
גורמי סיכון במשפחה	חיובי	1
	שלילי	0
ל"ד	בחות מ"מ 130/80	0
	130/80–140/90	1
	מעל 140/90	2
	0	0
עישון	0–1 סיגריות ליום	1
	מעל 10 סיגריות ליום	2
	מעל 90 דקות לשבוע	0
	90–100 דקות לשבוע	1
פעילות גופנית	בחות מ"מ 60 דקות לשבוע	2
	בחות מ"מ 80 ס"מ	0
	80–88 ס"מ	1
	מעל 88 ס"מ	2
היקף מותניים נשים	בחות מ"מ 88 ס"מ	0
	88–102 ס"מ	1
	מעל 102 ס"מ	2
	11–4	0
סיכון גבוה		3
סיכון בינוני		2–0
סיכון קל		0

מחושב SMR (Standardized mortality ratio) ולא כערך אבסולוטי. בתוכנית השנייה שביצענו, Israeli Blood Pressure Control (IBPC) [9] משנת 2000 ב-30 מירפאות בישראל, הדגמנו כי לאחר שנת התערבות נצפה ב-4,848 מטופלים שיפור משמעותי באיזון גורמי הסיכון. כלומר, בקרב הלוקים ביתר לחץ דם עלה שיעור המאוזנים מ-29% ל-46.7%, באיזון עודף המשקל מ-36.7% ל-43.8%, באיזון רמות ה-LDL מ-31.2% ל-41.7%, ובקרב מטופלים עם רמת סוכר מעל 200 מ"ג/ד"ל פחתה רמת הסוכר מ-5.2% ל-3.1%. תוכניות התערבות אלו [9,8] בישראל הראו, כי ניתן להפחית את רמת הסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם גם לאחר שהסתיימה ההתערבות. היתרון המוכח בהתערבות הוא גם רפואי – בהפחתת שיעור התחלואה והתמותה, וגם כלכלי – בהפחתת עלויות הטיפול והנטל על החברה [16,15]. בדומה למדינות מפותחות אחרות, העול הכלכלי בישראל הנובע מהמחלות המיוחסות ליתר לחץ דם, מחלות לב ואירועי מוח (Stroke) הוא משמעותי. מחלות אלה הן מטיילות את העלות הכלכלית הכבדה ביותר [17]. לנוכח זאת, פרסמנו במחקר Cost Effectiveness and Resource Allocation [15], כי היתרון הכלכלי בהתערבות כזו לאורך עשור מוביל לחיסכון של כ-187 מיליון דולר למדינה.

לפיכך, בעבודה זו החלטנו להתערב לא בקהילה, כמו בתוכנית AHDC [8] ולא בקופות החולים, כפי שעשו בתוכנית IBPC [9], אלא במפעלים בישראל. בחרנו במפעלים משום שהנחנו שטווח הגילים בשוק העבודה הוא לרוב בין 20–50 שנים, שבמהלכן מתפתח עיקר הסיכון ללקות במחלות לב וכלי דם. בנוסף, ידוע

טבלה 2:

סיכום מדדים של שישה חודשים בהשוואה למדדים בזמן 0 בשלושה חודשים

בזמן 0	ב-3 חודשים	ב-6 חודשים		
59	38	27	13.0%	6.0%
133	126	120	29.2%	26.4%
80	50	48	17.6%	11.5%
249	67	72	54.9%	17.3%
היקף מותניים				
117	91	94	49.0%	39.5%
110	110	107	51.1%	49.6%
227	201	201	50.0%	44.4%

הסיכון הנמוכה, מ-34.2% בזמן 0, ל-47.2% בשלושה חודשים ול-51.1% בשישה חודשים ($p < 0.05$).

תוצאות לפי קבוצות גיל

בתרשים 2, השווינו את רמת הסיכון של הנכללים צעירים, שגילים בתחילת התוכנית היה פחות מ-50 שנים, לעומת הנכללים המבוגרים, שגילים היה מעל 50 שנים. מלכתחילה, רמת הסיכון של המבוגרים הייתה גבוהה בהרבה מזו של הצעירים; דהיינו, 50.4% מהמבוגרים שנכללו בתוכנית היו ברמת סיכון גבוהה או גבוהה מאוד בזמן 0 לעומת 38.2% מהצעירים. מנגד, רמת הסיכון הנמוכה של המבוגרים הייתה 27.6% בזמן 0 לעומת 39.5% בקרב הצעירים. הירידה בשיעור בעלי רמת הסיכון הגבוהה בשתי הקבוצות הייתה דומה: אצל המבוגרים מ-50.4% בזמן 0 ל-33.1% ($p < 0.05$) ב-3 חודשים, וירידה בקרב הצעירים מ-38.2% בזמן 0 ל-23.6% ($p < 0.05$) בשלושה חודשים. בנוסף, שיעור בעלי רמת הסיכון הנמוכה והבינונית בקרב הצעירים עלתה מ-22.3% בזמן 0 ל-48.4% ו-28.0% ($p < 0.05$) במדדי שלושה חודשים. ואילו בקרב המבוגרים חלה עלייה משמעותית יותר בשיעור בעלי רמת הסיכון הנמוכה בלבד, מ-27.6% ל-45.7% ($p < 0.05$), עם ירידה זניחה בשיעור בעלי רמת הסיכון הבינונית, מ-22.0% בזמן 0 ל-21.3% ($p = NS$) בשלושה חודשים.

תוצאות לפי מין

רמת הסיכון של הגברים הייתה גבוהה יותר מזו של הנשים. דהיינו, 47.7% מהגברים שנכללו בתוכנית היו ברמת סיכון גבוהה בזמן 0 לעומת 39.3% מהנשים. מנגד, רמת הסיכון הנמוכה של הגברים הייתה 28.2% בזמן 0 לעומת 40.7% בקרב הנשים. מניתוח התוצאות, נמצאו הבדלים משמעותיים, בעיקר בקרב בעלי רמת הסיכון הגבוהה לפתח מחלות לב וכלי דם. שיעור הגברים בעלי רמת הסיכון הגבוהה בזמן 0 עמד על 47.7% וירד בשיעור ניכר ל-28.2% ($p < 0.05$) כעבור שלושה חודשים. לעומתם, שיעור הנשים ברמת סיכון גבוהה עמד על 39.3% וכעבור שלושה חודשים פחת ל-27.4% ($p < 0.05$).

דיון

בעבודה זו הוכחנו, כי התערבות מתוכננת היטב יכולה להפחית את רמת הסיכון לפתח למחלות לב וכלי דם. הראינו כי ההפחתה נשארת עד שישה חודשים לאחר גמר התוכנית, וכי לא נמצא הבדל משמעותי בין תוצאות המדדים כעבור שלושה ושישה חודשים. התועלת הבריאותית של ההדרכה נשמרה גם לאחר סיום

הפעילות הרצויה (לפחות 8,000 צעדים ביום). בנוסף ניתנו לנכללים בתוכנית שתי סדנאות על תזונה נבונה, ולמעוניינים מקרב המעשנים הכבדים הוצע טיפול בהפסקת עישון.

- שלושה ושישה חודשים מתחילת ההתערבות נבדקו שוב חמשת המדדים, על מנת לבחון את השינויים שחלו עקב התוכנית בכל אחד מהמדדים בנפרד וברמת הסיכון המחושבת.

ניתוח הנתונים

לצורך איסוף נתונים, נוסחו שאלונים שהועברו לעובדים בזמן אפס לפני ההתערבות, וכן לאחר 3 ו-6 חודשים מתחילת ההתערבות. כדי לקבוע את דרגת הסיכון האישית לפתח מחלות לב וכלי דם לעשר השנים הבאות נלקחו מדדים לגבי גורם המשפחתי-תורשתי וארבעה מדדים נוספים (עישון, פעילות גופנית, לחץ דם והיקף מותניים) משאלון שמולא בזמן 0. למרות שרמת הסיכון הראשונית נקבעה על פי חמישה מדדים (כולל הגורם המשפחתי-תורשתי), בדיקות המעקב של 3 ו-6 חודשים מתייחסות לרמת הסיכון על פי ארבעת המדדים האחרים, כיוון שהגורם התורשתי אינו משתנה עם התקדמות התוכנית. נעשתה הבחנה בין שלוש רמות סיכון: גבוהה (High), בינונית (Medium) ונמוכה (Low).

תוצאות

מתוך 1,011 העובדים שנכללו בבדיקות המדדים הראשונות (זמן 0), הוזמנו לתוכנית 797 עובדים ברמת סיכון בינונית ומעלה – 48.1% נשים ו-51.9% גברים. מתוך הנכללים בתוכנית 75.2% היו בעלי תורשה חיובית (קבוצה A).

תוצאות המדדים בשלושת מועדי הבדיקות

- ב-13.0% מהנכללים נמדד לחץ דם גבוה בזמן 0, ושיעורו ירד בבדיקות של שלושה ושישה חודשים ל-8.5% ו-6.0% ($p < 0.05$). באופן דומה, פחת שיעור המעשנים מ-17.6% בזמן 0, ל-10.9% ו-10.6% ($p < 0.05$) בשלושה חודשים ובשישה חודשים, בהתאמה. נתונים אלו התקבלו, למרות שרק בודדים השתמשו בגמילה בטלפון שהוצעה להם במסגרת התוכנית (טבלה 2).
- המדדים של היקף המותניים והמשקל (כפי שהתבטא BMI גדול מ-30) השתנו בצורה מועטה במהלך התוכנית. שיעור בעלי היקף מותניים מעל הערכים התקינים עמד בזמן 0 על 50.0%, פחת ל-44.4% כעבור שלושה חודשים ונותר כך עד סוף התוכנית ($p < 0.05$). שיעור בעלי BMI גדול מ-30 עמד בזמן 0 על 29.2% ופחת כעבור שלושה חודשים ל-27.8%, ובבדיקות המדדים שבסיום התוכנית המשיך ופחת ל-26.4% מהעובדים ($p < 0.05$).
- התוצאה הבולטת ביותר היא הירידה בשיעור העובדים שהפעילות הגופנית שלהם פחותה מ-60 דקות בשבוע. בזמן 0 שיעורם היה 54.9% מהנבדקים שהוכללו בתוכנית, ואילו בשלושה חודשים שיעורם היה 14.8% בלבד מהעובדים, ורק 15.9% ($p < 0.05$) חזרו לאי פעילות גופנית בבדיקות מעקב של שישה חודשים.
- בתרשים 1 (רמת סיכון בזמן 0 ב-3 חודשים וב-6 חודשים) מוצגים השינויים ברמת הסיכון של הנכללים לפתח מחלות לב וכלי דם בשלושת המועדים של בדיקות המדדים. ניתן לראות כי נמשכת הירידה בשיעור בעלי רמת הסיכון הגבוהה מ-43.7% בזמן 0 ל-27.8% בבדיקות שלושה חודשים ול-24.7% בבדיקות שישה חודשים ($p < 0.05$). מאידך, חלה עלייה בשיעור בעלי רמת

¹היקף מותניים של גברים מעל 102 ס"מ ושל נשים מעל 88 ס"מ

הודגש בפניהם הצורך להעלות בהדרגה את מספר שעות הפעילות הגופנית השבועיות שלהם, מרמת סיכון גבוהה של מתחת ל-60 דקות בשבוע לרמת סיכון נמוכה של מעל 90 דקות בשבוע. זוהי דוגמה טובה לחשיבות ההדרכה ולהשפעתה על הנכללים בתוכנית. שינוי קטן יותר, אך משמעותי, מצאנו בקרב המעשנים. לאחר שלושה חודשי התערבות, קרוב ל-40% מהנכללים שעישנו בזמן 0 דיווחו כי אינם מעשנים עוד.

בתחילת התוכנית סבלו 13% מהנבדקים מלחץ דם גבוה. לאחר שלושה חודשי התערבות פחת שיעור הנבדקים בעלי לחץ דם גבוה ל-8.5% ובסיום התוכנית נותרו רק 6.0% מהנבדקים עם לחץ דם גבוה. מימצא זה תרם לירידה ברמות הסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם. חשיבות השפעת לחץ הדם על הסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם הוכחה במחקר פרמינגהם, המראה שלחץ הדם הדיאסטולי, אשר גבוה בהתמדה ב-5 מ"מ כ"ק, קשור לעלייה של יותר מ-34% בסיכון לאירוע מוח (Stroke) ויותר מ-21% בסיכון למחלות לב כלליות [19]. ירידה בלחץ הדם הדיאסטולי ב-5-6 מ"מ מפחיתה תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם ומפחיתה סיכון לאירוע מוח (Stroke) [20,19]. גורמי הסיכון עם השינויים הקטנים ביותר הם היקף המותניים והמשקל הידועים כקשים מאוד לשינוי. מההשוואות שערנו בין צעירים למבוגרים, בין נשים לגברים, מצאנו שכל תת הקבוצות הפיקו תועלת מהתוכנית, ובכל הנכללים נמצאה ירידה משמעותית ברמת הסיכון האישית לפתח מחלות לב וכלי דם.

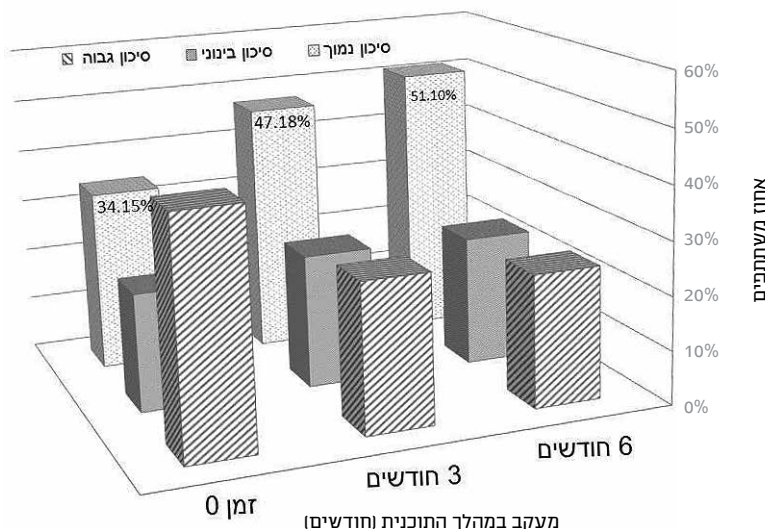
יתרונה של התוכנית הוא בעובדה שהיא מתבצעת במקום העבודה במהלך היום, ולא בסיום יום העבודה. יתרון זה מקנה נוחות וחסכון בזמן, שהוא המשאב היקר ביותר. תוכנית כזו מחזקת את האמון של העובדים בהנהלת המפעל, הנותנת גיבוי מלא לתוכנית ובכך גם ההנהלה זכתה לרווח אישי [17,16]. אנו סבורים, כי ההכרה של העובד בהשקעה של המפעל ברווחתו ובבריאותו מעניקה הניעה רבה לעובדים להשקיע בעבודתם, ותורמת לבטיחות העובדים ולרווחיות המפעל. התוכנית משרתת הן את העובד ברמה האישית והן את האינטרסים של מקום העבודה, בכך מדובר ב"Win win situation". התוכנית מיושמת על קבוצת עובדים ולקבוצה מגובשת יש כוח רב, אדם המוקף באנשים מסוגלים אורח חיים בריא, באופן טבעי מאמץ מסגנון החיים שלהם, כלומר, המעגל החברתי אשר מאמץ את השינוי מתרחב. אותה קבוצה שאימצה את השינוי, הופכת להיות סוכנת שינוי בעצמה. מבחינת בטיחות בעבודה, לא ניתן היה לקבוע אם חלה ירידה במספר תאונות עבודה או אם חל שיפור בתפוקה בעקבות התוכנית. בעבודות אחרות [17,16], הוכח, כי עובדים הנוטלים חלק בתוכניות לאורח חיים בריא במסגרת מקום עבודתם, קידמו את בריאותם, היו ערניים יותר ובעלי הניעה גבוהה יותר, וכתוצאה מכך עלה פריון העבודה.

בעבודה זו ראינו רווח בהפחתת הסיכון הקרדיוסקולרי בעקבות ההתערבות. לפיכך, לנוכח התוצאות המעודדות יש להניח שאם נרחיב את התוכנית לתוכנית כלל ארצית, ייחסכו עלויות במשאבים רפואיים, כפי שראינו במחקרנו (Cost Effectiveness and Resource Allocation) [15]. שממנו ניזונה הנחתנו שתוכניות ארציות להפחתת גורמי הסיכון עשויות להפחית תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית, להוסיף שנות חיים ולשפר את איכות החיים של רבים, ובו בזמן לחסוך במשאבים רפואיים שעלויות מסתכמת במיליוני דולרים לשנה.

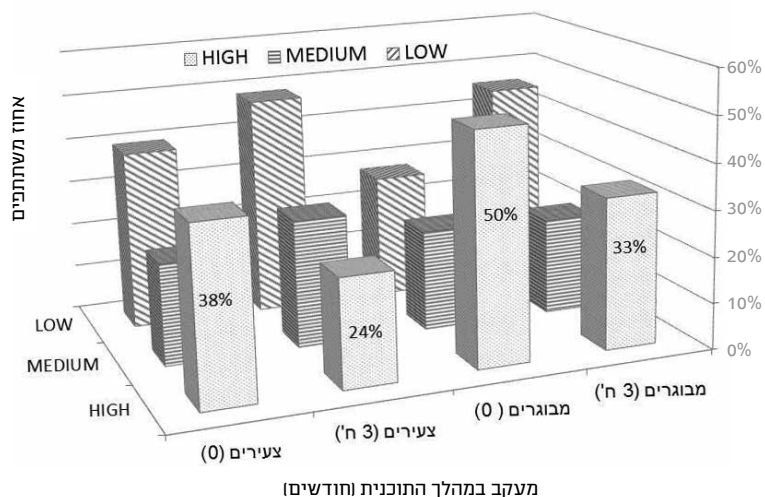
סיכום ומסקנות

בתוכנית שהופעלה בקרב 1,011 עובדים ב-15 מפעלים במשך שנתיים הוכח פעם נוספת, שניתן לקדם את בריאות העובד

תרשים 1: השוואת רמות סיכון של נכללים במהלך התוכנית



תרשים 2: שינוי ברמות סיכון בהשוואה בין צעירים למבוגרים



ההתערבות. מתוך גורמי הסיכון למחלות לב וכלי דם הידועים והניתנים לשינוי, התמקדנו בעבודה זו בחמישה: עישון, השמנת יתר, חוסר פעילות גופנית, יתר לחץ דם והיקף מותניים. גורם הסיכון שבו ראינו את השינוי המשמעותי ביותר היה חוסר פעילות גופנית – בזמן 0 יותר ממחצית מהנבדקים שנכללו בתוכנית לא עסקו בפעילות גופנית (כ-55% מהנבדקים), ואילו כעבור שלושה חודשים רק 14.8% מהעובדים לא עסקו בפעילות גופנית. עצם ההשתתפות בתוכנית והמסרים שהעבירה לנכללים בה הם אלה שהובילו לשינוי זה. שבעת המפגשים היו למעשה רק שלד עבודה, שלאורכו היו שזורים פעילות קבועה של נאמני הבריאות והמדריכים במפעלים על בסיס שבועי. המפגשים, יחד עם התמיכה והעידוד שקיבלו הנכללים בתוכנית מהנהלת המפעלים, הוסיפו להניעה (מוטיבציה) שלהם. הם נתבקשו לבצע שיעורי בית מידי שבוע, שכללו תרגול הפגישות. לאורך כל התוכנית

עבודה תשיג את התועלת הגדולה ביותר בהפחתת הסיכון למחלות לב וכלי דם. מומלץ שמתווה התוכנית יאומץ במישור ארצי ושהתוכנית תתבצע כשיגרה ביותר מפעלים בישראל.

התוכנית בוצעה בחסות "קרן מנוף" של המוסד לביטוח לאומי.

מחבר מכותב: חיים יוספי

היחידה לקרדיולוגיה לא פולשנית

מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון

טלפון: 08-6745871

דוא"ל: yosefyc@bgu.ac.il; chaimy@barzi.health.gov.il

באיתור ממוקד של גורמי הסיכון. תוצאות התוכנית תורמות משמעותית לבריאות העובד. תוכנית התערבות במפעלים יכולה להפחית את הסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם על ידי איזון גורמי הסיכון שנמצאו וקביעת יעדי מטרה מקובלים. בתוכנית כזו, חשוב לאתר באופן יזום את העובדים הנמצאים בסיכון לפתח מחלות לב וכלי דם, ולהגיע למספר גובר והולך של עובדים, כך שאוכלוסייה רחבה יותר תזכה להפיק תועלת מיתרונות התוכנית. טווח הגילים המצוי בדרך כלל בשוק העבודה נע בין 20-50 שנים. בשנים הללו מתפתח עיקר הסיכון למחלות לב וכלי דם, ודווקא בהם המטופלים בריאים יחסית ואינם מגיעים לרופא המטפל בתדירות מספקת. לכן, פעילות התערבותית במקומות

ביבליוגרפיה

- Hajjar I & Kotchen TA, Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States. 1988-2000. JAMA, 2003; 290:199-206.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG & al, Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: metaanalysis of outcome trials. Lancet, 2000; 355:865-72.
- Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ & al, New National Cholesterol Education Program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy: projected impact on the size, sex, and age distribution of the treatment-eligible population. Circulation, 2002; 105:152-6.
- American diabetes Association: clinical practice recommendation. Diabetes Care 2002; 25:S1-147.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H & al, The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipidlowering therapy and achieving low density lipoprotein cholesterol goals. Arch Intern Med, 2000; 160:459-67.
- EUROASPIRE: A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. Eur Heart J, 1997; 1569-82.
- EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines : a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries: EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Lancet, 2001; 357:995-1001.
- Yosefy C, Dicker D, Viskoper JR & al, The Ashkelon Hypertension Detection and Control Program (AHDC program): a community approach to reducing cardiovascular mortality. Prev Med, 2003; 37:571-6.
- Yosefy C, Ginsberg GM, Dicker D & al, Risk factor profile and achievement of treatment goals among hypertensive patients from the Israeli Blood Pressure Control (IBPC) program - initial cost utility analysis. Blood Press, 2003; 12:225-31.
- Whitley EM, Main DS, McGloin J & al, Reaching individuals at risk for cardiovascular disease through community outreach in Colorado. Preventive Medicine, 2011; 52: 84-86.
- Arena R, Guazzi M, Briggs PD & al, Promoting health and wellness in the workplace: a unique opportunity to establish primary and extended secondary cardiovascular risk reduction programs. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2013; 605-617.
- Thorndike AN, Workplace interventions to reduce obesity and cardiometabolic risk. Curr Cardiovasc Risk Rev, 2011; 5:79-85.
- Henke RM, Carls GS, Short ME & al, The Relationship Between Health Risks and Health and Productivity Costs Among Employees at Pepsi Bottling Group. JOEM, 2010; 52:519-27.
- Ferdinand KC, Patterson KP, Taylor C & al, Community-Based Approaches to Prevention and Management of Hypertension and Cardiovascular Disease. The Journal of Clinical Hypertension, 2012; 5: 336-43.
- Yosefy C, Ginsberg GM, Viskoper JR & al, Cost-utility analysis of a national project to reduce hypertension in Israel. Cost Eff Resour Alloc, 2007; 5:16-19.
- Goetzel R & Ozminkowski R, The health and cost benefits of work site health-promotion programs. Annu Rev Public-Health, 2008; 29:303-23.
- Goetzel R, Long S, Ozminkowski R & al, Health, absence, disability and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers. J Occup-Environ Med, 2004; 46:398-412.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J & al, Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet, 1990; 335:765-74.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG & al, Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet, 2000; 355:865-72.
- Collins R & MacMahon S, Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull, 1994; 50:272-98.

תופעות אורודנטורפציאליות בלוקים בדיסאוטונומיה משפחתית

תקציר:

בשנת 1949 תוארו לראשונה תופעות ומאפיינים של ילדים עם דיסאוטונומיה משפחתית (FD) או תסמונת על שם ריילי-דיי (Riley-Day syndrome). תסמונת זו סווגה כנירופתיה תחושתית ואוטונומית תורשתית מסוג III (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy type III). התופעות האורודנטורפציאליות כוללות חבלות שיניים; הטלת מום עצמי בשיניים וברקמות רכות; גיל דנטאלי רגיל; רצף נורמאלי ועיתוי של בקיעה ונשירת שיניים; גודל שיניים קטן יותר; רכיבי שן שונים ובלתי מידתיים; גובה עצם אלביאולרית נורמאלי; לסתות קטנות, צפיפות שיניים קלה, וליקויי סגר. ללוקים בתסמונת זו יש מבנה גולגולת ופנים שונה מנורמות מקובלות, אך דומה לנורמות של בריאים מאותו מוצא אתני (יהודים ממוצא אשכנזי). פניהם מתוארים לעתים קרובות כאסימטריים, אפורים, חיוורים, מבריקים עם הבעת סבל; מצח בולט, לפעמים עם היפרטלורזיס ושפתיים צרות; שיעור העששת נמוך; הזלת ריר, וריור יתר אמיתי. עשויים להיות שינויים בהרכב הרוק ותכולתו, המשפיעים על הצטברות רובד ואבנית, ומגבירים את הסיכון למחלות חניכיים ורקמות סב. יש להם קושי בשליטה על שרירי הפה; ירידה הדרגתית במספר הפטמיות דמויות הפטרייה (Fungiform papillae) של הלשון, שמלווה במספר מופחת של בלוטות טעם והפרעת טעם סגולית (ספציפית), אך חוש ריח נורמאלי.

אליהו מס

היחידה לרפואת שיניים לילדים, מרכז רפואי ברזילי, אשקלון

מילות מפתח:

דיסאוטונומיה משפחתית; ניורופתיה תורשתית; אוראלי; דנטאלי; פציאלי. Familial dysautonomia; Hereditary sensory and autonomic neuropathy (HSAN); Oral; Dental; Facial

:KEY WORDS

הקדמה

קיימים כמה סוגים של מחלות תורשתיות של החישה והאוטונומיה העצבית (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies (HSANs) [1]. Online (OMIM) Mendelian Inheritance in Man מזהה שבע קטגוריות: 1, 2A, 1B, 2B, 3, 4, 5. HSN types [2]. HSN סוג III מסווגת MIM # 223900 וידועה יותר בשם תסמונת Riley-Day, או דיסאוטונומיה משפחתית (Familial Dysautonomia) (FD) (להלן ד"מ¹). Riley וחב' [3] דיווחו לראשונה על התכונות של הפרעה זו בשנת 1949, בדו"ח על חמישה מטופלים יהודים. ד"מ היא הפרעה אוטונומית רצסיבית, הפוגעת באופן בלעדי ביהודים ממוצא אשכנזי [4]. זוהי הפרעה ניוונית מתקדמת (פרוגרסיבית) עם תופעות קליניות אופייניות כמו הפרעה בתחושת כאב, עיוותי שלד, קומה נמוכה, כשל שגשוג (Failure to thrive) ודלקות ריאה נשנות [5]. ירידת לחץ דם תנוחתי (Orthostatic hypotension), ללא טכיקרדיה מפצה (קומפנסטורית) היא השפעת הלוואי הקרדיווסקולרית הנפוצה ביותר [6,7]. כאשר חולי ד"מ קמים ממצב שכיבה, מתרחשת צניחה תלולה בלחץ הדם, ללא הגברה מפצה של קצב הלב, שעלולה לגרום להפרעות קצב הלב (אריתמיה), עילפון ומוות פתאומי [8]. בקרב 14% מהחולים נמצאה מצוקת נשימה, וחוסר תחושתיות להיפוקסיה נפוצה אצלם. כתוצאה מכך, היפוקסמיה עלולה לגרום לתת לחץ דם (Hypotension), ולירידה והפרעה בקצב הלב (Bradyarrhythmia) [8].

הנזקים העיקריים לריאות מתרחשים במהלך הינקות המוקדמת ובגיל הרך, כשהקואורדינציה בתפקודי חלקי הפה נמוכה ביותר והברות (דיאטה) מורכבת בעיקר מנוזלים [9]. הקואורדינציה הנמוכה

בתפקודי הפה עלולה להתמיד גם בחולים בוגרים יותר ומתגלה בנטייה להזיל ריר ובשאיפת חלקי מזון ונוזלים [9-11]. התוצאות של שאיפות חוזרות ונשנות ודיספגיה (קשיים בבליעה כתוצאה מחסימה או עוויתות בוושט) עלולות לגרום לבעיות נשימתיות וכשל שגשוג, ולכן, מובילים להמלצה לבצע גסטרוסטומיה [12].

Smith וחב' [13] היו הראשונים להבחין בהיעדרן של הפטמיות דמויות הפטרייה על פני הלשון ובירידת הרפלקסים של הגיד העמוק. תופעות של חוסר דמעות (Alacrima), אי יציבות ואזומוטורית, תת פעילות, או היעדר רפלקסים של גידים עמוקים, אדישות יחסית לכאב ולשינוי טמפרטורה, וחוש טעם לקוי אובחנו ברוב החולים. עם העלייה בגיל, חלה התגברות משמעותית באפיוני סימנים ותסמינים קליניים בחולים בוגרים [14].

בשנת 2001 זיהו Slaugenhaupt וחב' [15] את הגן האחראי ל-FD, IκB – גן חלבוני הקשור לאנזים קינאזה (Kinase-associated protein) (IKBKAP) (gene). מאז, השכיחות של ד"מ נמצאת במגמת ירידה, בזכות היכולת לקיים סריקת אוכלוסייה מדויקת של נשאים ואבחון טרום לידה במהלך ההריון [16]. בנוסף, שיעור ההישרדות השתפר עקב אפשרות גישה מוקדמת לטיפול במרכזים ייעודיים מתקדמים [17].

קיימים שני מוקדים גיאוגרפיים ספציפיים עם שכיחות גבוהה יותר של ד"מ: האחד בישראל והשני, עם השכיחות הגדולה יותר, בארה"ב. בין 1977–1981 היה השיעור הממוצע של דיסאוטונומיה משפחתית בקרב האשכנזים בישראל 1:3,702 או 27:100,000 [18]. המערכת האורודנטורפציאלית היא אחת מאלה שנפגעות מהמחלה. הפרעות פונקציונאליות במערכת זו עלולות לגרום לאירועים מסכני חיים [19].

ד"מ מהווה מודל הולם לקידום הידע של השפעת הנירופתיה התחושתית והאוטונומית על החלק העליון של מערכת העיכול.

והצינוריות (Ducts). הריכוז של ליזוזים, הפעילות של עמילאזה והתפוקה של שניהם היו דומים בחולים ובנבדקי קבוצת בקרה [22]. דגימות רוק שלם, לא מגורה ומגורה, נאספו מילדים עם ד"מ ללא עששת ומילדים תואמים בגיל ובמין, מאותו מוצא אתני, עם וללא עששת [23]. פעולה זו נעשתה כדי לבחון את האפשרות שבנוסף לזרימת הרוק המוגברת, יש להם שינויים במרכיבי הרוק אשר מאפשרים לתת הסבר לרמת העששת הנמוכה שלהם. נקבעו רמת האלקטרוליטים והחלבונים ברוק לא מגורה, רמת החיידקים ויכולת הבופר ברוק המגורה. תוצאות הבדיקה הצביעו על פעילות נמוכה של מחלת העששת בד"מ אשר

עשויה להיות מיוחסת לקצב הזרימה הגבוה של הרוק, בעוד שבקרב ילדים בריאים, פעילות העששת הנמוכה יכולה להיות מיוחסת לריכוז סידן גבוה ברוק [24].

השיעור הנמוך של העששת יוחס לריר יתר ו/או לשינוי אפשרי בהרכב ובתכולת הרוק. הצטברות רובד דנטאלי שנמצא גבוה בכל החולים, גורם ליצירת אבנית וכתוצאה מכך, נגרמות מחלות חניכיים ורקמות סב השן (פרודונטליות) (תמונה 1). הבחנה של הזלת ריר בשולי השפתיים (Salivary drooling) יוחסה לקושי לשלוט בשרירי הפה ובבליעה, וקרוב לוודאי שגם לריר מוגבר (Hypersalivation), במיוחד בקרב צעירים [25].

לסתות וסגר

דיווח מקיף ראשון על מימצאים פומיים ודנטאליים אשר מבוסס על סקירת 22 חולים, פורסם בשנת 1992 [25]. עיקרי הממצאים היו שיעור גבוה של חבלות דנטאליות (59%) והטלת מום עצמי בפה ובשיניים, על ידי נשיכות ותלישת ציפורניים (32%). לא ברור מה גורם לתופעה זו. השיניים הנשירות והקבועות בוקעות ונושרות ברצף קבוע ובתזמון נורמאלי. ברוב הנבדקים, הגיל הדנטאלי (שלבי התפתחות השיניים על פי טבלאות סטנדרטיות) נמצא נורמאלי ומתאים לילדים בריאים, תואמים

בגיל הכרונולוגי, ללא קשר עם גיל השלד. בהערכות סובייקטיביות בודדות של לסתות חולי ד"מ מדווח על לסתות קטנות יחסית, עם ליקויי סגר וצפיפות שיניים קטנות יחסית [27,26,4]. בהשוואה לסטנדרטים נורמאליים, רק מחקר אחד ביסס ואישש תצפיות אלה, בהתבסס על מדידת קשתות הלסתות ודרגת צפיפות השיניים שבוצעו על מטבעי לימוד של חולי ד"מ [25].

חוסר קואורדינציה של פעילות שרירי הפה ומיסב־הפה מהווים גורם נוסף לליקויי סגר דנטאלי בינוניים עד חמורים, מהסוג שמונע לעיסה תקינה, בליעה ודיבור. מימצאים אלה אוששו

תמונה 1:

ליקוי סגר בקטע וסגמנט הקדמי הפתוח, והצטברות רובד ואבנית בילד צעיר עם FD (משנן נשיר), עקב היעדר פונקציית לעיסה. בשיניים יש כתמים חיצוניים של חיידקים כרומטופוריים והן שחוקות, עקב אברזיה כפייתית בזמן התקפים. לתשומת לב: גוון שיניים אינטרניזי חום אופייני ונשיכת לשון, בשל חוסר תחושת כאב.



המטרה בסקירה זו היא לדווח על הביטויים האנטומיים, הפיזיולוגיים, הפתולוגיים והפונקציונאליים ברקמות חלל הפה, בשיניים ובפנים של חולי ד"מ.

מבנה קרניו־פציאלי

בנוסף לקומה נמוכה ועיוותי שלד, המבנה הקרניו־פציאלי של חולי ד"מ שונה באופן משמעותי, בפרמטרים אחדים, מנורמות "קלאסיות" מקובלות, אך דומה ליחידים מאותה קבוצה אתנית (יהודים ממזרח ארופה) [20]. אף על פי כן, למרות הדמיון הכולל, המנדיבולה נמצאת בעמדה רטרונגטית, בעלת מישור זוויתי חד ומשופע וציר הגדילה שלה אופקי יותר. ממצאים אלו עשויים להשפיע על טכניקות שליטה על מעברי האוויר של מטפלים רפואיים ובעיקר של מרדמים. בהתבסס על התכונות האופייניות של ד"מ, היו כאלה שקבעו שרקמות חלל הפה (האוראליות) וסב־חלל הפה (הפרי־אוראליות) הכוללות לשון, שפתיים ולחיים, נפגעות מהנירופתיה, ולכן לא מתאפשר מנגנון מתגמל נורמאלי כמו ברוב האנשים הבריאים [20]. גובה העצם האלביאולרית אינו שונה מזה של קבוצות בקרה בריאות [21].

הרוק

דנרבציה חלקית בחולי ד"מ פוגעת בבולטות הרוק וגורמת לרגישות יתר עצבית (Denervation supersensitivity) ולהזלת ריר (Drooling). מנגנון כזה עלול לגרום לשיבושים בקצב זרימת הרוק ו/או בהרכבו. פעילות יתר ברמת האשכול (Acinar level) מתבטאת בהפרשה מוגברת של נוזל, אלקטרוליטים וחלבונים, וברמת צינור התעלה – בקצב הפרשה וקליטה מוגבר של יונים. שינויים אלו נחשבים לתוצאה של ניורופתיה אוטונומית מתקדמת, המובילה לרגישות יתר עצבית ולמאפיינים של דנרבציה פארה־סימפטטית מתמשכת בחולי ד"מ [22].

לילדים עם ד"מ יש ברוק תפוקות גבוהות באופן משמעותי של כלוריד, אשלגן, סידן, זרחן, מגנזיום וחלבון כללי. שיעורי זרימת הרוק גדולים באופן משמעותי. ריכוז זרחן נמוך סטטיסטית. תופעות אלה מרמזות על פונקציה מוגברת של הבלוטות תת מנדיבולרית ותת לשונית (SL SM) ברמות האשכוליות (Acini)

■ **התכונות של הפה, השיניים והפנים בנירופתיה סנסורית ואוטונומית מיוצגות בצורה אופיינית בחולי דיסאוטונומיה משפחתית. הן כוללות מבנה קרניו־פציאלי שונה מנורמות קלאסיות מקובלות; שיעור גבוה של חבלות דנטאליות והטלת מום עצמי (Self mutilation); מלתעות קטנות באופן יחסי, צפיפות שיניים וליקויי סגר דנטאליים (Malocclusion).**

■ **ללוקים במחלה זו יש שיניים קטנות באופן יחסי ומידות שונות של רכיבי כותרת השן (אמייל, דנטין, מוך). הגיל הדנטאלי וגובה העצם האלביאולרית תקינים.**

■ **תכונות אחרות כוללות ריר מוגבר, הזלת ריר, שינויים בהרכב הרוק ותוכנו, המשפיעים על הצטברות רובד דנטאלי ואבנית ומגבירים את הסיכון למחלות חניכיים; היעדר, או צמצום ניכר במספר הפטמיות דמויות הפטרייה (Fungiform papillae) על הלשון והפרעת טעם סגולית (ספציפית); "פנים דיסאוטונומיים" אופייניים (אסימטריה; עור חיוור ושפתיים דקות; היפרטלורזם מתון; פזילה מתפצלת; חוסר דמעות; ושיעור נמוך של עששת).**

טבלה 1: תופעות אורודנטורפציאליות בחולי דיסאטונומיה משפחתית		
תופעות	תיאור	ביבליוגרפיה
פנים ועיניים	מראה טיפוסי אסימטרי, עם עור בגוון גירי חיוור, שפתיים דקות, היפרטלורזיס קל ולעתים קרובות פזילה מסתעפת. חוסר דמעות.	14,5
מבנה קרנירפציאלי	שונה באופן מהותי מנורמות קלסיות מקובלות: תכונות שלד הגולגולת דומות לאלה של אותה קבוצה אתנית (יהודים אשכנזים).	20
מידות הלסתות; ליקויי סגר דנטאלי	לסתות קטנות יחסית לקבוצות בקורת תואמות. צפיפות שיניים; רטרוגנטיה מודגשת במנדיבולה וזוית תלולה של המישור האופקי שלה, מיקום והטיה אחוריים של החתכות.	25,20
גובה העצם האלביאולרית	אין הבדל מבריאים (קבוצת בקרה)	21
מידות שיניים ורכיבי כותרות השיניים	קטנות, לדוגמה: רוחב כותרות שיניים מוקטן. חוסר התאמה (דיספרופורציה), לדוגמה: גובה אמייל מוגדל בטוחנת נשירה שנייה ובטוחנת הקבוצה הראשונה. לטוחנת המקסילרית הנשירה השנייה יש מינרליזציה טובה יותר ויצירת אמייל טרום לידה עבה יותר בהשוואה לשיני ילדים בריאים ולשיניים בתסמונות אחרות. לכל הטוחנות הנשירות בחולי ד"מ יש מספר גדול של קוים טראומטיים באמייל, שמעידים על אירועים טראומטיים חמורים במהלך שנת החיים הראשונה.	30,29,28
עששת	מדד (Decayed extracted filled teeth) deft במשנן הנשיר פחות מחצי מבריאים תואמים; במשנן המעורב - מדד (Missed=M) deft-DMFT (בשיניים הקבוצות ובנשירות פחות משליש ומדד SJ defts-DMFS - מתייחס למשטחי שיניים) נמוך פי חמישה בחולים לעומת בריאים תואמים. במשנן הקבוע, DMFT הוא פחות מחצי ו-DMFS נמוך כמעט פי שלושה בבריאים תואמים.	24
רקמות פריודונטיות (סב"השן)	הצטברות רובד דנטאלי, אבנית ומחלות פריודונטיות.	25
רוק	הפרשת רוק מבלוטות הטוחה (פרוטיד) במנוחה, מהתת-מנדיבולרית/תת-לשונית ורוק שלם בלתי מגורה מואצים באופן משמעותי בילדים עם FD. תוצאות פעילות יתר של התת-מנדיבולרית/תת-לשונית מתבטאות בתפוקה מוגברת של נוזל, אלקטרוליטים וחלבונים וברמת הצינוריות, בהגברת קצב הפרשה וקליטה של יונים.	23,22
לשון	העדר או התנוונות פרוגרסיבית של פטמיות פונגיפורמיות; מיקום נפוץ להטלת מום עצמי.	19,13
חבלות דנטאליות	59% של החולים (מעידות ונפילות).	19
הטלת מום פומי-דנטאלי עצמי	32%-36.8% של החולים.	25,19

סטייה זו היא "תנאי בל יעבור לאבחון", מאחר שבכל המטופלים שלהם נעדרו פטמיות פונגיפורמיות. השיניים, הלשון, השפתיים והלחיים הם איברי הפה שבהם מתרחשת הטלת מום עצמי בתדירות הגבוהה ביותר בחולי ד"מ [19]. לעיסה כפייתית, חזרת ונשנית של רקמות אלה, במיוחד במהלך משברים דיסאטונומיים, גורמת ליצירת כיבים שטחיים ולאובדן רקמות. בשל הליקוי בתחושתיות או בשל חוסר מוחלט של תחושת כאב, חולים אלו אינם מודעים לפציעות הנגרמות ואינם מראים סימנים של חוסר נוחות. בפעוטות, מציצת הלשון ודחיפתה אל הקצוות החדים של שיניים חותכות בשלבי בקיעה ראשוניים עלולות לגרום לכיבים הידועים בשם Riga-Fede, או לגרגירומת אאוזינופילית טראומטית (Traumatic eosinophilic granuloma) או גרגירומת טראומטית כיבית עם משתית אאוזינופילית (traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia) [19]. הפצעים עוברים לרוב ריפוי עצמוני (תמונה 3).

חניכיים ורקמות סב השן (פריודונטיות):
היגיינת הפה בילדים חולי ד"מ ירודה מאוד והאינדקס המקובל לגהות (Hygiene Index) הוא פי שניים עד שלושה גבוה יותר מאשר בבריאים. למרות זאת, אינדקס החניכיים (Gingival Index) שלהם נמצא גבוה יותר רק במשנן הקבוע (מעל גיל 12 שנים) [25]. מימצא זה אינו מפתיע, משום שמיתאם הצטברות רובד דנטאלי עם מחלות סב השן נפוץ יותר במתבגרים ובמבוגרים מאשר בילדים.

השיניים

מרכיבי כותרת השן ויחסי המרכיבים הייחודיים שלה (אמייל, דנטין, מוך) נגזרים מתוך התפתחות ה-Neural crest. בהתחשב בעובדה

תמונה 3:

לשון עם Riga-Fede disease (Traumatic Eosinophilic Granuloma) בתינוקת בת שנה; בשל שלל תסמינים אופייניים, עלה חשד שהתינוקת חולה ב-FD, ולכן נשלחה לבדיקות מערכתיות מקיפות. הנגע נרפא לחלוטין כעבור שבועיים ואושרה אבחנת FD.



תמונה 2:

היעדרות או צמצום מתקדם (פרוגרסיבי) של פיטמיות הלשון הפונגיפורמיות בילד בן 12.



שוב בהערכה צפלומטרית של המבנה הקרנירפציאלי של ילדים עם ד"מ [20].

רקמות רכות של חלל הפה

לשון, שפתיים ולחיים:

אחד הקריטריונים ההכרחיים לאבחון ד"מ הוא היעדרות או צמצום חמור במספר הפטמיות הפונגיפורמיות על הלשון (תמונה 2). תופעה זו מלווה במחסור בניצני טעם, הנמצאים לרוב בתחתית הנקב של הפטמית [4, 13, 5, 4]. McKusick ו-Brunst [4]. דיווחו, כי נוכחות

הפרעות כלליות

הפרעות מערכת העיכול: התקפי זרימה חזרה קיבה-ושט (Gastroesophageal reflux) (67%) והקאות (40%) נשנים בתדירות גבוהה [9] וגורמים לשחיקה דנטאלית קשה. חוסר קואורדינציה של הפה והלוע עלול לגרום לשאיפת נוזלים, חלקיקי מזון, ואף שיניים נשירות הנושרות באופן טבעי או שנתלשו (Avulsion) כתוצאה מחבלה, או להיזק עצמי לא מכוון. במצבים אלו, המטופל עובר ניתוח לביצוע Fundoplication. בשל אספקת התזונה באמצעות צינור המחובר ישירות לקיבה, מופחתת לעיתים עד לאפס כל פעולת הלעיסה על כל הנלווה לכך [25]. ●

מחבר מכותב: אליהו מס

היחידה לרפואת שיניים לילדים

מרכז רפואי ברזילי

רחוב ההסתדרות 2, אשקלון

טלפון: 03-5228967; 03-5242163

דוא"ל: elimas@post.tau.ac.il

מראה הפנים

מראה הפנים עשוי לחשוף את נוכחות המחלה. Moses וחב' [5] תיארו את מראה הפנים במונחים כלליים. הם גם תוארו כאסימטריים, חיוורים, אפורים ומבריקים (עקב הזעה רצופה), עם הבעת סבל; מצח בולט; לפעמים היפרטלורזיס מתון ופיזילה מתפצלת; וכן שפתיים דקות, במיוחד השפה העליונה כאשר האדם מחייך.

ביבליוגרפיה

1. Dyck PJ & Ohta M, Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, eds. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1975;791-824.
2. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
3. Riley CM, Day RL, Greely DMcL & Langford WS, Central autonomic dysfunction with defective lacrimation; report of five cases. *Pediatrics*, 1949;3:468-78.
4. Brunt PW & McKusick VA, Familial dysautonomia. A report of genetic and clinical studies, with a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1970;49:343-74.
5. Moses SW, Rotem Y, Jagoda N & al, A clinical, genetic and biochemical study of familial dysautonomia in Israel. *Isr J Med Sci*, 1967;3:358-71.
6. Axelrod FB, Krey L, Glickstein JS & al, Atrial natriuretic peptide response to postural change and medication in familial dysautonomia. *Clin Auton Res*, 1994;4:311-8.
7. Ziegler MG, Lake CR & Kopin IJ, Deficient sympathetic nervous response in familial dysautonomia. *N Engl J Med*, 1976;294:630-3.
8. Gold-von Simson G & Axelrod FB, Familial dysautonomia: update and recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2006; 36:218-37.
9. Axelrod FB, Familial dysautonomia. *Muscle Nerve*, 2004;29:352-63.
10. Gyepes MT & Linde LM, Familial dysautonomia: the mechanism of aspiration. *Radiology*, 1968;91:471-5.
11. Margulies SI, Brunt PW, Donner MW & Silbiger ML, Familial dysautonomia. A cineradiographic study of the swallowing mechanism. *Radiology*, 1968;90:107-12.
12. Burg FD, Ingelfinger JR, Wald ER & al, Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999;466-9.
13. Smith AA, Farbman A & Dancis J, Tongue in familial dysautonomia, a diagnostic sign. *Am J Dis Child*, 1965;110:152-4.
14. Axelrod FB, Gold-von Simson G. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: types II, III, and IV. *Orphanet J Rare Dis*, 2007;2:39-50.
15. Slaugenhaupt SA, Blumenfeld A, Gill SP & al, Tissue-specific expression of a splicing mutation in the IKBKAP gene causes familial dysautonomia. *Am J Hum Genet*, 2001;68:598-605.
16. Gold-von Simson G, Romanos-Sirakis E, Maayan C & Axelrod FB, Neoplasia in familial dysautonomia: a 20-year review in a young patient population. *J Pediatr*, 2009;155:934-6.
17. Axelrod FB, Goldberg JD, Ye XY & Maayan C, Survival in familial dysautonomia: impact of early intervention. *J Pediatr*, 2002;141:518-23.
18. Maayan C, Kaplan E, Shachar S & al, Incidence of familial dysautonomia in Israel 1977-1981. *Clin Genet*, 1987;32:106-8.
19. Mass E & Gadoth N, Oro-dental self-mutilation in familial dysautonomia. *J Oral Pathol Med*, 1994;23:273-6.
20. Mass E, Brin I, Belostoky L & al, A cephalometric evaluation of craniofacial morphology in familial dysautonomia. *Cleft Palate Craniofac J*, 1998;35:120-6.
21. Mass E & Bimstein E, Radiographic assessment of the alveolar bone height in children and adolescents with familial dysautonomia. *Pediatr Dent*, 2001;23:61-5.
22. Wolff A, Harell D, Gadoth N & Mass E, Submandibular and sublingual salivary gland function in familial dysautonomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002;94:315-9.
23. Mass E, Wolff A & Gadoth N, Increased major salivary gland secretion in familial dysautonomia. *Dev Med Child Neurol*, 1996;38:133-8.
24. Mass E, Gadoth N, Harell D & Wolff A, Can salivary composition and high flow rate explain the low caries rate in children with familial dysautonomia? *Pediatr Dent*, 2002;24:581-6.
25. Mass E, Sarnat H, Ram D & Gadoth N, Dental and oral findings in patients with familial dysautonomia.

- Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992;74:305-11.
26. McCann MC & McCann KE, Familial dysautonomia: some aspects of treatment for the paediatric dental practitioner. Dent Pract Dent Rec, 1970;20:345-6.
27. Nussbaum BL, Dental management of a child with familial dysautonomia. ASDC J Dent Child, 1986;53:293-5.
28. Mass E, Zilberman U & Gadoth N, Abnormal enamel and pulp dimensions in familial dysautonomia. J Dent Res, 1996;75:1747-52.
29. Zilberman U, Smith P, Kupietzky A & Mass E, The effect of hereditary disorders on tooth components: a radiographic morphometric study of two syndromes. Arch Oral Biol, 2004;49:621-9.
30. Zilberman U, Zilberman S, Keinan D & Mass E, Enamel development in primary molars from children with familial dysautonomia. Arch Oral Biol, 2010;55:907-12.

כרוניקה

ההשפעה של הוצאת שתלי סיליקון על תלונות המטופלות



הסרת השתל, וללא טיפול מדכא מערכת חיסון, התגובה הייתה זעומה, התלונות פחתו רק בשלוש מתוך 18 נשים (16%). עם זאת, הסרת השתלים לא הייתה מלווה בשינוי ברמות הנוגדנים העצמיים דוגמת ANA.

המחברים מציעים, כי התופעה נעוצה כנראה בהפחתת התגובה הדלקתית או בהסרת גירוי מסוים הגורם לתלונות. המחברים מסכמים, כי הסרת שתלי סיליקון עשויה לרוב להפחית או לבטל תלונות בריאותיות, אך בנשים הלוקות במחלות אוטואימוניות יש ללוות פעולה זו במתן תרופות מדכאות מערכת החיסון.

איתן ישראלי

שתלי סיליקון בשדיים עלולים לדלוף עם השנים ולמעשה נכון להחליפם כל עשר שנים. מאחר שלרוב אין זה כך, נשים מושתלות סיליקון עלולות לפתח מגוון השפעות לוואי, מדלקות ועד מחלה אוטואימונית.

דה בואר וחב' ממאסטריוט בהולנד, סקרו את הספרות כדי לברר האם הוצאת שתלי סיליקון תשפר את מצב המושתלות ותמתן את התלונות (DOI:10/1007/Immunol Res 2016; July 13). המחברים חישבו מתוך הסקירה, כי ב-75% מהנשים המטופלות (469 מתוך 622) פחתו התלונות לאחר הסרת שתלי הסיליקון. בנשים חולות במחלות אוטואימוניות, לאחר

כרוניקה

עטלפים מעבירים מחוללי מחלות זיהומיות אך אינם לוקים בהן



אינם מצויים בישראל, אך כלבת, סארס ו-MERS אנדמיים בישראל ובמדינות שכנות. כמו כן גילו חוקרים בדם העטלפים ובטפילים חיצוניים הצמודים אליהם, דנ"א של מספר חיידקים וביניהם גם החידק ברטוול. החוקרים סוברים, כי העטלפים מעבירים גורמי מחלות אלה לבני אדם על ידי הפרשות וטפילים מוצצי דם העוברים מהחיה לאדם. במחקרים רבים הוכח, כי עטלפים מעבירים מחלות נגיפיות לאדם, ומחקר זה מצביע על עטלפים כמקור להעברת חיידקים גורמי מחלות לאדם.

ההיבט המעניין בתופעה זו הוא, שהעטלפים אינם לוקים במחלות שהם מעבירים, ולכן הם רק מהווים מאגר טבעי להפצתם. מדוע העטלפים אינם לוקים במחלות אלה בעוד שהם נושאים פתוגנים מסוכנים כל ימי חייהם הנמשכים 10-20 שנים? סוגיה זו מעסיקה את חוקרי הטבע ובעיקר אלה המתמקדים בזואונוזות. מספר גורמים בביולוגיה של עטלפים סגוליים לבעל חיים זה ועשויים להסביר את עמידותם לנגיפים קטלניים לאדם ולבעלי חיים אחרים. עטלפים מצטיינים במספר תכונות דוגמת כושר תעופה למרחקים ארוכים, טיפול הדדי בקרב אוכלוסיות צפופות, פעילות לילית, ושונות רבה של זנים, שהיא שנייה רק לקבוצת המכרסמים (היונק הקטן ביותר הוא עטלף שמשקלו כ-5 גרם בלבד). תכונות אלה מקשות על חקר בעלי חיים אלה בתנאים מבוקרים, ולהסיק על הסיבות לתופעת העברת המחוללים ללא לקות עצמית. עם זאת, עלו מספר השערות להסבר התופעה.

איתן ישראלי

לאחרונה נחשף הציבור בישראל לנושא העטלפים. מקרה אחד אירע עקב הריסת מבנה בחדרה ששימש מחסה לעטלפים, וקמה צעקה גדולה מטעם חובבי הטבע ועטלפים במיוחד על הפגיעה בבעלי חיים אלה. במקרה שני סופר בתוכנית טלביזיה על עטלפים שהשתכנו במוצבים נטושים של צה"ל, ועל המאמצים שנעשו בשיתוף עם הצבא לשפר להם את תנאי המחיה תוך השקעה בתקציב ובכוח אדם. במקרה השני היו אלה עטלפים אוכלי חרקים, שעל פי הכתבה, תורמים למעגל האקולוגי. מאידך, עטלפי פירות המעופפים ברחבי הערים וניזונים מעצי פרי מקומיים, ובעיקר פיקוסים, מלכלכים את קירות הבניינים ביריקות של שאריות המזון, לכלוך שקשה להסרה. אך האם הלכלוך הסביבתי היא הבעיה היחידה בנוכחות בעלי חיים אלה? מסתבר שהם גם מסוגלים לזהם את הסביבה בחיידקים, על ידי הפצת חיידקים ונגיפים מסוכנים ביותר, שעלולים לגרום מחלות קשות בבני אדם. עטלפים משמשים מאגר טבעי פתוגנים, שביניהם ניתן למנות את נגיפי האבולה, כלבת, סארס, ניפה, הנדרה, ו-MERS. חלק מהנגיפים הללו קטלניים לאדם, ומסווגים בקבוצת הסיכון הגבוהה ביותר, שהיא רמה 4 (אבולה, ניפה, הנדרה) וחלקם בקבוצת סיכון 3 (כלבת, סארס, MERS).

די לזכור את התפרצות האבולה במערב אפריקה בשנת 2014-2015, בה לקו עשרות אלפים ומתו מעל 11,000 בני אדם. המקור להתפרצויות אלה היו עטלפי פירות הנושאים נגיפים אלה, מפרישים אותם לסביבה, מזהמים פירות ומקורות מזון, והאנשים הצורכים אותם לוקים במחלה. אמנם נגיפי אבולה, ניפה והנדרה

הקשר בין אבץ ותפקוד בלוטת התריס: רב הנסתר על הנגלה

תקציר:

תת פעילות של בלוטת התריס וחוסר אבץ הן תופעות המתוארות בספרות הרפואית שנים רבות. הקשר האנדמי האפשרי של שתי המחלות הוביל לבדיקת התלות בין שתי התופעות. אבץ משתתף בתהליכים מטבוליים רבים באופן מגוון. חוסר אבץ בדומה לתת פעילות בלוטת התריס, עלול לגרום לתחלואה קשה וממושכת עם פגיעה באיברים רבים. הקשר בין רמת האבץ בגוף לתפקוד בלוטת התריס מורכב ומסובך. מחד גיסא, רמות האבץ בגוף משתנות בהתאם לשינויים בתפקוד בלוטת התריס; מאידך גיסא, רמת האבץ בגוף משפיעה על תפקוד בלוטת התריס. בסקירה זו אנו מדווחים על הקשר בין תפקוד בלוטת התריס לאבץ, ומובאים נתונים המדגימים בעיה רפואית זו עם הכוונה לבירור וטיפול.

מיכאל קלינין¹
חיים ביבי^{2,1}

¹היחידה לטיפול נמרץ בילדים, ²מחלקת ילדים, מרכז רפואי ברזילי, אשקלון, מסונף לאוניברסיטת בן גוריון בנגב

מילות מפתח:

אבץ; בלוטת התריס; תלות גומלית.

Zinc deficiency; Thyroid function; Interdependency.

KEY WORDS

הקדמה

ידוע כי אבץ הוא מרכיב חשוב במבנה של חלבונים ואנזימים שונים, וחשיבותו של האבץ כמרכיב בתזונה ידועה במשך יותר מ-50 שנים. מחקרים הראשוניים הקושרים רמת אבץ בדם לתסמינים קליניים פורסמו בספרות הרפואית בתחילת שנות ה-60. בתקופה ההיא, רמות אבץ בדם נבדקו אף כחלק מבירור של אנמיה מחוסר ברזל. בהמשך, נמצא קשר קליני בין רמות אבץ בדם להפרעות במערכת האנדוקרינית, כגון במצב של קומה נמוכה וחוסר התפתחות מינית [1]. במהלך השנים פותחו שיטות שונות של בדיקת רמות אבץ כולל בדיקות רמת אבץ בנסיוב, בכדוריות דם לבנות ואדומות, בשיער, בזיעה, בשתן ובצואה.

אף על פי שנושא אבץ הוא אחד מהנושאים הוותיקים שנחקרו בספרות, תפקידו בתהליכים מטבוליים נותר מורכב, מגוון וטרם ידוע במלואו [2]. יותר מ-300 אנזימים שונים (Metalloenzymes) תלויים ברמות ובזמינות הביולוגית של אבץ. בין היתר, Carbonic Anhydrase ופוספטאזה בסיסית (ALP) Alkaline Phosphatase. [3]. מדווח בספרות על תפקיד שממלא האבץ במערכת חיסון, ביציבות של דופן התא, בירידה ביצור של רדיקלים חופשיים. כמו כן, אבץ משתתף בסיתתה של חלבונים, התרבות של תאים וריפוי פצעים בעור [4].

חוסר אבץ ראשוני (חא"ר") (Acrodermatitis Enteropathica) הוא נדיר ובא לביטוי כמחלה קשה יותר. הסיבה למחלה הקשה הנגרמת מחוסר אבץ קשורה להפרעה מלידה בספיגת אבץ מהמע. חא"ר הוא מחלה תורשתית אוטוזומית רצסיבית עם מוטציה בגן SLC39A4 של כרומוזום 8q24.3 [5]. במצבים אופייניים של חא"ר המחלה מתחילה בתקופת המעבר מיניקת חלב אם לתמ"ל. ידוע, שספיגת האבץ מחלב פרה מורכבת יותר בהשוואה לספיגה מחלב אם [6].

סיבות משניות לחוסר אבץ קשורות לידידה בכמות אבץ בתזונה, הפרעת ספיגה, עלייה בצריכת אבץ ואיבוד מוגבר. חוסר אבץ תזונתי יחד עם חוסר שגשוג (FTT) מתבטא בחסרים אחרים, כולל ירידה חריגה במשקל והפרעות מטבוליות נוספות. בנוסף, הזנה ממושכת

לתוך הווריד (TPN) מלווה בעיקר המרה (כולסטאזיס) גורמת לירידה של רמת אבץ בדם. הפרעה נרכשת בספיגת אבץ כוללת מגוון של מחלות ומצבים, כולל מחלת קרוהן, מחלת הכרסת (Celiac disease), לייפת כיסטית (Cystic fibrosis) ומחלת שלשולים כרונית. הרגלים מסוימים של תזונה כמו אכילה מוגברת של דגנים, אורז ותירס מעלה את כמות הפיטאט (Phytate), המעכב ספיגה של אבץ [7]. צורך בכמות גדולה של אבץ קיים במצבים של כוויות קשות, מחלה זיהומית ממושכת, הריון והנקה. צריכה מוגברת של אבץ עם ירידה של רמות אבץ בנסיוב אובחנה בקרב ילדים העוסקים בפעילות גופנית מוגברת [8]. איבוד מוגבר של אבץ יכול להיות משני למחלת כליה או כבד כרונית, אנמיה חרמשית או שלשולים [9,10]. מזון הכולל בשר, כמו בשר עוף, בקר, כבש ופירות ים, עשיר ביותר באבץ. שאר סוגי מזון המכילים אבץ כוללים, חיטה, פטריות, תדר, אגוזים, אגוזי קשיו וקקאו.

■ **קיים קשר בין רמות אבץ לפעילות בלוטת התריס, אך יש קושי לעיתים להגיע למסקנה איזו משתי הבעיות היא ראשונית. חיוני לאתר את הקשר על מנת לאפשר טיפול הולם למניעת סיבוכים ושיפור איכות חיים.**

■ **האבחנה של חוסר אבץ מבוססת בעיקר על אנמנזה מכוונת, הסתמנות קלינית ורמת אבץ בגוף.**

■ **למרות הקשר בין חוסר אבץ ותת פעילות בלוטת התריס לא כל מחלה של בלוטת התריס מגיבה לטיפול בתוספת אבץ. לכן, יש צורך במקדם חשד גבוה לקבלת החלטה על טיפול הולם.**

של חא"ר, רמה נמוכה של אבץ בדם ושיפור התסמינים עם טיפול בתוספת אבץ מאששים את האבחנה. לנוכח השכיחות הנמוכה של חוסר אבץ ראשוני, והמורכבות והעלות של בדיקה גנטית בהיעדר אנמנזה משפחתית של חא"ר, בדיקה גנטית אינה הכרחית [11]. צריכה יומית מומלצת של אבץ לאדם היא בין 4-14 מ"ג אבץ ביום.

חא"ר - חוסר אבץ ראשוני

במחקרים השונים. קבוצת חוקרים מפקיסטן בדקה רמות אבץ בנסיוב ופרופיל של בלוטת התריס בקרב 132 חולי זפק בין הגילים 16–30 שנים. הבדיקות נעשו לפני ואחרי טיפול באבץ בהשוואה לקבוצת בקרה בריאה. נמצא במחקר, כי טיפול באבץ השפיע באופן חיובי על רמת ההורמונים של בלוטת התריס ואף העלה את רמות האבץ בנסיוב (סרום) [24]. חוקרים מאיראן בדקו רמות הורמון בלוטת התריס, IGF-1 (insulin-like-growth factor-1) ורמות אבץ בקרב 193 ילדים עם זפק, ובמחקרם לא נמצא הבדל משמעותי ברמת האבץ בהשוואה בין ילדים עם זפק לקבוצת הבקרה הבריאה [25].

קבוצה נוספת של חולים הלוקים לעיתים מתת תריסיות ומחוסר אבץ הם אלה הלוקים בטרזיזומיה 21, או בשמה המוכר תסמונת דאון (Down's syndrome). קבוצת חוקרים מאיטליה דיווחה על תוצאות טיפול בתכשיר אבץ בחולי תסמונת דאון ותת תריסיות. לפי הדיווח, תוספת אבץ משפרת את הבסיס ההורמונאלי של הלוקים בתסמונת דאון ואף משפרת את תגובות מערכת החיסון שלהם [26]. הורמוני בלוטת התריס מעורבים הן בספיגה והן במעגלים מטבוליים של מלחים-אלקטרוליטים רבים, כולל אבץ, נחושת מגנזיום וסלניום. הפרעה בתפקוד בלוטת התריס בא לביטוי בשינוי חילוף החומרים של האבץ בגוף. במצב זה, רמת אבץ בתוך כדוריות הדם האדומות פוחתת משמעותית בתפקוד יתר של בלוטת התריס, במקביל לעלייה ברמות האבץ המופרש בשתן [27]. נמצא בנוסף, כי ירידה משמעותית של רמת האבץ בנסיוב, בליקוציטים ובשתן קיימת בקרב חולים עם תפקוד ירוד של בלוטת התריס. רמת האבץ בכדוריות הדם האדומות היה נמוכה בתפקוד יתר של הבלוטה ביחס הפוך לרמת הורמון בלוטת התריס (תירוקסין) בדם [28].

השפעת רמת האבץ על מערכת החיסון ועל תפקוד בלוטת התריס

נמצא כי בקרב חולים עם תסמונת דאון קיים קשר בין רמת האבץ בדם ותפקוד של בלוטת ההרת (תימוס (Thymus), המהווה גורם פעיל במערכת החיסון. תוסף אבץ גרמה לשיפור תפקוד בלוטת ההרת בחולים האלה [29]. תוסף האבץ הוביל לירידה בתדירות זיהומים נשנים, ובמהלך הטיפול עלה מספר הלימפוציטים מסוג T באופן משמעותי [29]. בנוסף, הקשר בין מערכת החיסון ותפקוד בלוטת התריס הוכח, כאשר טיפול בתוספת אבץ לחולים עם תסמונת דאון גרם לשיפור בתפקוד בלוטת ההרת ולישיפור בציר יותרת המוח ובלוטת התריס [30]. סקירה זו נכתבה בעקבות התנסות בטיפול בתינוק חולה אשר אושפז בטיפול נמרץ ילדים במרכז רפואי, ברזילי באשקלון. התינוק סבל ממחלה דמוית אלח דם עם תיפרחת (Rash) על גופו, בעיקר בפנים ובאזור העכוז. בהמשך נמצאה תת פעילות בלוטת התריס אשר הגיבה לטיפול רק לאחר תוסף של אבץ.

לסיכום

- קיים קשר בין רמות אבץ לפעילות בלוטת התריס. חיוני לאתר את הקשר, על מנת לאפשר טיפול הולם למניעת סיבוכים ושיפור איכות חיים.
- חוסר אבץ הוא מצב נדיר, בעיקר כאשר החסר קל עד בינוני, האבחנה מבוססת בעיקר על אנמזה מכוונת, הסתמנות קלינית ורמת אבץ ומקדם חשד גבוה. רמת אבץ בנסיוב היא בדיקה לא מיטבית (Sub-optimal) לאבחון של חסר קל, ויש לבדוק רמת אבץ בכדוריות דם אדומות ולבנות, וכן בשיעור. ניתן להסתייע

רמה תקינה של אבץ בנסיוב היא 70–250 מק"ג/ד"ל. למעלה מ-60% מאבץ בדם נקשר לאלבומין ו-30% למאקרוגלובולין. רמת אבץ בנסיוב מתחת ל-60 מק"ג/ד"ל ניתן למצוא ברוב החולים עם הסתמנות קלינית חשודה [12]. קיימים דיווחים על כך שרמת אבץ בנסיוב בלבד אינה משקפת תמיד את חומרת המחלה, בעיקר במצבים של חוסר קל עד בינוני (רמת אבץ 40–60 מק"ג/ד"ל) [13]. לכן קיימות שיטות נוספות להערכת רמות אבץ בגוף. מדידת אבץ בלימפוציטים פחות מ-50 $\text{mcg}/10^{10}$ cells ובתאי דם לבנים מקוטעים (גרנולוציטים) פחות מ-42 $\text{mcg}/10^{10}$ cells נחשבת מדויקת יותר לאבחון חוסר אבץ [14]. בעייתיות באבחון של חוסר קל או בינוני של אבץ הובילה לפיתוח דרכים עקיפות להערכת החסר.

מבנה של אנזים פוסטאזה (ALP) בסיסית כולל שני יונים של אבץ ויון אחד של מגנזיום, לכן חוסר אבץ מתבטא בירידה בפעילות האנזים. על פי הפרסומים בספרות, פעילות של ALP הירודה לגיל עשויה להיות סימן היקפי של חוסר אבץ. בנוסף, עלייה בפעילות ALP במהלך טיפול באבץ מסייעת להערכה של יעילות הטיפול [15]. מאחר שמתאלוטינון (Metallothionein) הוא אחד המרכיבים האחראים על איזון אבץ בגוף, מדידת מתאלוטינון בכדוריות דם אדומות היא שיטה נוספת הננקטת להערכת משק האבץ בגוף [16]. נשירת שיער היא אחד הביטויים של חוסר אבץ. במקרים האלה רמת האבץ בנסיוב יכולה להיות תקינה או מעט ירודה ואבחנה מבוססת על מדידת רמת אבץ בשיער [17]. הטיפול בחוסר אבץ במתן אבץ בדרך פומית במינון הנע בין 1–2 מ"ג/ק"ג משקל ביום. במצבים של מחלה קשה יותר וחוסר ראשוני של אבץ המינון גבוה יותר, סביב 3 מ"ג/ק"ג/יום, על מנת להתגבר על חוסר ספיגה [18]. טיפול פומי באבץ הוא יעיל ובטוח יחסית. עדיין מדווח על אירועים של הרעלת אבץ. ההרעלה באה לביטוי ראשוני בכאבי בטן, הקאות ושלשולים. בהמשך עלולה הרעלה כזו לגרום לאנמיה, לשינוי בפרופיל שומני בדם ולאי ספיקת כליות. נטילת אבץ כרונית במינון מעל 4 מ"ג/יום של אבץ אלמנטארי בילדים ומעל 40 מ"ג/יום במבוגר מחייבת מעקב צמוד אחר נוסחת תאי דם ("ספירת דם"), תפקודי כליות ופרופיל שומנים בדם. נטילה חד פעמית של מנה מעל 1 גרם אבץ אלמנטארי גורמת להופעתם של התסמינים הרעלניים [19].

תהליכים אנדוקריניים רבים מושפעים מרמות אבץ, כולל קצב גדילה, התפתחות מינית ותפקודי בלוטת התריס. מעבר לזה, תוספת אבץ משפרת יעילות הטיפול אף בקרב ילדים עם עמידות להורמון גדילה [20]. ברפואת ספורט, תוספת אבץ משפרת רמות סטטוסטרון והורמונים של בלוטת התריס גם בקרב אנשים שאינם עוסקים לרוב בספורט וגם בקרב ספורטאים מקצועיים [21]. הקשר האפשרי בין תפקוד בלוטת התריס ואבץ הועלה לפני שנים רבות ונחקר באופן יסודי. במחקרים הראשונים נמצא, כי רמת אבץ נמוכה בנסיוב ובכדוריות אדומות בחולים עם תת תפקוד של בלוטת התריס נותרת נמוכה בהשוואה לקבוצות בקרה, גם לאחר טיפול מתאים. בחולים עם תפקוד יתר של בלוטת התריס רמת אבץ היא תקינה, אך מוגברת בשתן. התופעה אינה משתנה לאחר טיפול בתריסיות יתר [22].

רמת אבץ בתוך רקמת בלוטת התריס נמדדה במחקר שכלל 72 חולים. הנבדקים כללו חולי סרטן בלוטת התריס, דלקת בלוטת התריס (Thyroiditis), זפק (Goiter) ואדנומה בבלוטת התריס. נמצא, כי רמות האבץ ברקמה היו נמוכות יותר בקרב חולי דלקת בלוטת התריס לעומת מחלות אחרות. בנוסף, רמת ה-TSH הייתה מושפעת באופן משמעותי מרמת האבץ בבלוטת התריס [23]. האופי האזורי (אנדמי) של קבוצת חולי זפק הביא למחקרים לבירור חוסר אבץ הקיים באזורים מסוימים בעולם. למרות המאמץ בתחום המחקר בנושא זה, עדיין אין תוצאות ברורות ואחידות

מחבר מכותב: מיכאל קלינין

היחידה לטיפול נמרץ ילדים

מרכז רפואי ברזלי

ההסתדרות 4, אשקלון

טלפון: 08-6745976, 08-6745977

פקס: 08-6745161

דוא"ל: michaelk1@barzi.health.gov.il

במדדים עקיפים, כמו היעלמות של תסמינים קליניים, עלייה בפעילות ALP, רמות מטאלוטינין ומעקב במהלך הטיפול.

- הטיפול בחוסר אבץ הוא יעיל ובטוח, אך נדרש מעקב צמוד אחר חולים המטופלים במינונים גבוהים.
- נדרשים מחקרים נוספים על מנת לשפר את הידע ולאפשר אבחון וטיפול הולם בחולים עם תת פעילות בלוטת התריס הקשורה לחוסר באבץ.

ביבליוגרפיה

1. Prasad AS, Halsted JA & Nadimi M, Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med*, 1961;31:532-46.
2. Harold H & Sandstead G, Human Zinc Deficiency: Discovery to Initial Translation. *Adv Nutr*, 2013; 4:76-81.
3. McCall KA, Huang C & Fierke CA, Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr*, 2000;130(5S Suppl): 1437S-46S.
4. Kumar P, Lal NR, Mondal AK & al, Zinc and skin: a brief summary. *Dermatol Online J*, 2012;18:1.
5. Kury S, Dreno B, Bezieau S & al, Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet*, 2002;31:239-40.
6. Nakano A, Nakano H, Nomura K & al, Novel SLC39A4 Mutations in Acrodermatitis Enteropathica. *J Invest Dermatol*, 2003;120:963-6.
7. Lönnerdal B, Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr*, 2000;130(5S Suppl):1378S.
8. Fogelholm M, Rankinen T, Isokääntä M & al, Growth, dietary intake, and trace element status in pubescent athletes and schoolchildren. *Med Sci Sports Exerc*, 2000;32:738.
9. Schmuth M & Fritsch PO, Cutaneous changes in nutritional diseases. In: *P (Eds). Nutrition for healthy skin*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011; 8-10.
10. Montinari M, Parodi A & Rongioletti F, Acquired Nutritional deficiencies. In Rongioletti F, Smoller BR, editors. *Clinical and pathological aspects of skin diseases in Endocrine, Metabolic, Nutritional and deposition disease*. 1st ed. New York: Springer; 2010. 101-8.
11. Perafán-Riveros C, França LF, Alves AC & al, Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*, 2002;19:426-31.
12. Jen M, Shah KN & Yan AC, Cutaneous changes in nutritional diseases. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI & al (Eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008. 1209-16.
13. Wood RJ, Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr*, 2000;130(5S Suppl):1350S.
14. Meftah S, Prasad AS, Lee DY & al, Ecto 5' nucleotidase (5'NT) as a sensitive indicator of human zinc deficiency. *J Lab Clin Med*, 1991;118:309.
15. Bales CW, DiSilvestro RA, Currie KL & al, Marginal zinc deficiency in older adults: responsiveness of zinc status indicators. *J Am Coll Nutr*, 1994;13:455-62.
16. Caulfield LE, Donangelo CM, Chen P & al, Red blood cell metallothionein as an indicator of zinc status during pregnancy. *Nutrition*, 2008;24 (11-12):1081-7.
17. Oh K, Kim JH, Lee JE & al, A case of acquired acrodermatitis enteropathica with a normal serum zinc level but a low level in the hair. *Korean J Pediatr*, 2007;50:209-12.
18. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Trace Elements. In: *Pediatric Nutrition*, 7th, Kleinman RE & Greer FR (Eds). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2014. p.467.
19. Barceloux DG, Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1999;37:279.
20. Favier AE, Hormonal effects of zinc on growth in children. *Biol Trace Elem Res*, 1992;32:383-98.
21. Kilic M, Effect of fatiguing bicycle exercise on thyroid hormone and testosterone levels in sedentary males supplemented with oral zinc. *Neuro Endocrinol Lett*, 2007;28:681-5.
22. Nishi Y, Kawate R & Usui T, Zinc metabolism in thyroid disease. *Postgrad Med J*, 1980;56:833-7.
23. Bellisola G, Brätter P, Cinque G & al, The TSH-dependent variation of the essential elements iodine, selenium and zinc within human thyroid tissues. *J Trace Elem Med Biol*, 1998;12:177-82.
24. Kandhro GA, Kazi TG, Afridi HI & al, Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients. *Clin Nutr*, 2009;28:162-8.
25. Rezvanfar MR, Farahany H, Rafiee M & al, Insulin-like growth factor-1 and zinc status of goitrous primary-school children in Arak, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*, 2010;16:646-50.
26. Bucci I, Napolitano G, Giuliani C & al, Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. *Biol Trace Elem Res*, 1999;67:257-68.
27. Aihara K, Nishi Y, Hatano S & al, Zinc, copper, manganese, and selenium metabolism in thyroid disease. *Am J Clin Nutr*, 1984;40:26-35.
28. Dolev E, Deuster PA, Solomon B & al, Alterations in magnesium and zinc metabolism in thyroid disease. *Metabolism*, 1988;37:61-7.
29. Fabris N, Mocchegiani E, Amadio L & al, Thymic hormone deficiency in normal ageing and Down's syndrome: is there a primary failure of the thymus? *Lancet*, 1984;1(8384):983-6.
30. Oral zinc supplementation in Down's syndrome: restoration of thymic endocrine activity and of some immune defects. *J Ment Defic Res*, 1988;32 (Pt 3):169-81.

תת פוריות: היבטים קליניים להזרעה תוך רחמית

תקציר:

הזרעה תוך רחמית היא טיפול נפוץ מאוד לזוגות הלוקים בתת פוריות. פעולה זו מבוצעת על פי הוריות רפואיות שונות. הגורמים המשפיעים על סיכויי ההצלחה כוללים מדדים של האישה, כמו גיל ותפקוד שחלות, ומדדי בן הזוג, כמו איכות הזרע שלו. המידע לגבי שיטות ההכנה של הזרע להזרעה, המועד המיטבי לביצוע ההזרעה, מספר ההזרעות באותו חודש, מספר מחזורי הטיפול המומלץ וערכי הסף המדויקים הנדרשים להשגת הריון, אינם אחידים בספרות. בסקירת הספרות עולה שעדיין נדרשות עבודות הכוללות מספר אירועים רב. בהתאם לתוצאות עבודות אלה, אפשר יהיה לתת המלצות מדויקות המבוססות דיין לביצוע טיפול זה.

אליעזר גירש
סמיון מלצר
בוג'נה סער-ריס

היחידה לפוריות ולהפריה חוץ גופית, החטיבה למיילדות וגinekולוגיה, מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע

מילות מפתח:
:KEY WORDS

ליקויי פוריות מסיבה גברית; הזרעה תוך רחמית; תת פוריות.
Male subfertility; Intrauterine insemination; Infertility

הגורמים היכולים להשפיע על הסיכוי להשיג הריון לאחר ביצוע הזרעה תוך רחמית

גיל האישה

הסיכוי להשגת הריון ולידה תלוי משמעותית בגיל האישה. לפי דיווח אירופאי עדכני, שיעור לידות החי בעקבות הזרעה תוך רחמית הוא 10.5% בנשים עד גיל 40 שנים ומעל גיל זה פוחת השיעור ל-5.5% [9]. לנוכח שיעור ההצלחה הנמוך בנשים מעל גיל 40 שנים, יש המצדדים בהימנעות מביצוע הזרעה תוך רחמית ולהציע הפריה חוץ גופית כטיפול ראשוני [6].

התגובה לגירוי השחלות

במהלך גירוי השחלות, מנוטרת תגובת השחלות באמצעות בדיקות הדם לקביעת רמות ההורמונים וסקירת על שמע לקביעת מספר הזקיקים בשחלות וגודלם, ועובי רירית הרחם. כאשר תוצאות הבדיקות הללו מצביעות על התפתחות הזקיקים (גודל הזקיק המוביל מעל 17-18 מ"מ) ויצירת תנאים טובים לקליטת ההריון ברחם, ניתן הורמון (hCG) אשר גורם להבשלה הסופית של הביצית, פקיעת הזקיק וחרירת הביצית כעבור 36 שעות לערך.

לפי עבודת הסקירה ב-Cochrane [8], גירוי שחלות עם גונדוטורפינים מניב תוצאות עדיפות על פני שימוש בקלומיפן ציטראט. שיעור ההריונות היה גבוה יותר בקרב נשים שפיתחו שני זקיקים מובילים או יותר [8]. כמו כן, נשים עם עובי רירית של 10 מ"מ או יותר ביום מתן ה-hCG השיגו משמעותית יותר הריונות [9,6]. כאשר גירוי השחלות בוצע במתן גונדוטורפינים (ולא עם קלומיפן ציטראט), מומלץ לתת לאישה תמיכה לוטאלית עם פרוגסטרון לאחר פעולת ההזרעה, כגיבוי לפעילות הגופיף הצהוב הנוצר מזקיק לאחר הביצ. תמיכה זו מעלה את שיעור ההריונות באופן משמעותי [10]. יחד עם זאת, בחלק מהעבודות לא נמצא שיפור משמעותי בשיעור ההריונות, עם וללא תמיכה לוטאלית [12,11] ולכן טרם נאמרה המילה האחרונה באשר להיבט זה של הטיפול.

תזמון ביצוע ההזרעה

הגיגיו להניח, כי עדיף שתאי הזרע יגיעו לחצוצרה לפני הביצית, אך המועד המיטבי לביצוע ההזרעה לאחר מתן hCG או עלייה ברמת ההורמון LH במחזור הטבעי, שנויים במחלוקת. מאחר שלא נמצא

הקדמה

הזרעה תוך רחמית (הת"ר) היא שיטה בה מחדירים דרך תעלת צוואר הרחם, באמצעות צנתר להזרעה, תמיסה המכילה תאי זרע בתנועה ובריכוז גבוה [1] ישירות לחלל הרחם. ביצוע ההזרעה הוא פעולה פשוטה שאינה כרוכה בכאבים ומתבצעת במירפאה. תאי הזרע בעלי כושר תנועה מגיעים לחצוצרה תוך שניות ספורות. החיסרון בשיטה זו שהיא אינה נותנת מידע אודות יעילות המפגש בין הזרע לביצית, האם התרחשה הפריה ומה גורל העובר שהתפתח, אלא רק אם הושג הריון.

הת"ר מוצעת לעיתים קרובות כקו טיפול ראשון לאחר קביעת האבחנה של תת פוריות. האבחנה לסיבת תת הפוריות נשענת על בירור שעוברים שני בני הזוג. אצל האישה כולל בירור זה קביעת מחזור ביוצי ושלילת הפרעות אנדוקריניות מחד גיסא, ובירור לגבי המצב של הרחם והחצוצרות מאידך גיסא. בבן הזוג מכון הבירור לקביעת מצב הזרע. ההוריות המקובלות להת"ר כוללות תת פוריות על רקע בלתי מוסבר, גורם זכרי עם איכות זרע ירודה במידה קלה או בינונית, הפרעות ביוץ, אנדומטריוזיס קל, הפרעה בתפקוד המיני של אחד או שני בני הזוג ובמקרים של שימוש בזרע תורם [2,1]. הקהיליה הרפואית חלוקה לגבי הוריות אלה ולגבי התועלת בטיפול זה [4,3]. למעשה, בכל ההוריות ניתן לשלב גירוי שחלות מבוקר יחד עם ההזרעה התוך רחמית, במטרה לשפר את הסיכוי למפגש בין זרע לביצית בחצוצרה ולשפר את הדיוק של התיזמון במפגש בין תאי הרבייה. הטיפול בהזרעה תוך רחמית עם גירוי שחלות מבוקר מוצע בהתבסס על שיעור ההריונות הגבוה יותר [6,5] בהשוואה למחזור טבעי.

מחזור טיפול של הת"ר זול משמעותית בהשוואה להפריה חוץ גופית ובעל יעילות מוכחת במקרים המתאימים. הסיכונים מועטים יחסית במידה ונמנעים מהריונות מרובי עוברים והעברת נגיפים או חיידקים בנוזל ההכנה של הזרע. בעבודה שפורסמה לאחרונה [6], דווח על השגת שיעור הריונות קליניים של 14.8% ושיעור לידות חי של 10.8% ב-2,019 מחזורי טיפול של הת"ר ל-851 זוגות. לפי דיווח נוסף של האיגוד האירופאי לרביית האדם, שיעור ההריונות הקליניים המושג לאחר הת"ר עם זרע טרי הוא 12.4% [7].

[6, 26]. קיים דיון לגבי מדדי הסף של הזרע הדרושים להשגת היריון בהזרעה תוך רחמית. שיעור הריונות מיטבי מושג כאשר מעל חמישה מיליון תאי זרע נמצאים בתנועה בבדיקת הזרע לאחר הכנתו להזרעה [27, 26]. אם לאחר הכנת הזרע יש פחות תאי זרע בתנועה מסך זה, יש להביא בחשבון שאיכות הזרע אינה מיטבית כדי להשיג הפריה טבעית בחצוצרה, וכי הטיפול העדיף הוא

שיעור ההריונות הקליניים המושגים לאחר הזרעה תוך רחמית עם זרע טרי נע סביב 12%-15% למחזור טיפול.

השיקול הקליני למתן המלצה לביצוע הזרעה תוך רחמית מתבסס על נתונים של שני בני הזוג, בתנאי שפרופיל הזרע לאחר הכנתו עומד בתנאי הסף הנע סביב חמישה מיליון תאי זרע בתנועה.

פרטי הטכניקה של ביצוע הזרעה תוך רחמית אינם אחידים. עדיין דרושות עבודות מחקר הכוללות מספר אנשים רב יותר שיבוצעו לפי כללי הרפואה מבוססת הוכחות עדכנית, כדי לאפשר מתן המלצות מדויקות המבוססות דיין לביצוע טיפול זה.

הפריה חוץ גופית בשילוב החדרת תא זרע לתוך הציתופלסמה של הביצית (ICSI) [24]. יחד עם זאת, השיקול הוא קליני ויש להביא בחשבון נתונים נוספים כמו גיל האישה, עתודת השחלות שלה, משך תת הפוריות וכדומה. בעבודה של Aydin [28] לא הושגו הריונות כלל בהזרעה תוך רחמית כאשר היו פחות מ-0.8 מיליון תאי זרע בתנועה. סקירת ספרות עדכנית [29], הודגש כי העבודות שפורסמו בנושא זה לוקות בחוסר אחידות בשיטת בדיקת הזרע ובמדדים שנבדקו כבעלי כושר ניבוי להצלחה.

גם למבנה תאי הזרע יש חשיבות רבה בהצלחת הת"ר. ככל ששיעור תאי הזרע עם תצורה תקינה נמוך יותר, כך פוחת הסיכון להריון [30]. הקושי להתייחס לנתון זה טמון בשיטות השונות הנהוגות לקביעתו ובהיעדר אחידות אובייקטיבית בקביעת מדד זה בין מעבדות שונות. הזרעה תוך רחמית היא השיטה המקובלת והנפוצה ביותר היום. קיימות שיטות של הזרעה נוספות כגון הזרעה לתוך צוואר הרחם – Intracervical insemination (ICI), הזרעה לתוך החצוצרה – Fallopian sperm perfusion (FSP), הזרעה לתוך חלל הבטן – Direct intraperitoneal insemination (DIPI) והזרעה תוך זקיקית – Intrafollicular insemination (IFI). אולם אין מספיק עבודות מבוקרות היטב ומבוססות בספרות כדי להעריך את הערך היחסי של שיטות אלה בהשוואה להזרעה תוך רחמית.

לסיכום

במהלך הת"ר מחדירים את תאי הזרע האיכותיים ביותר לחלל הרחם של האישה, בריכוז גבוה מאשר בטבע ובמועד המיטבי במטרה להגדיל את הסיכוי למפגש זרע-ביצית והשגת הריון. למרות שההוריות והיעילות של הת"ר במקרים השונים שנויים במחלוקת בספרות העולמית, טיפול זה נפוץ ביותר. קיימות דעות מגוונות לגבי פרטי השיטה לביצוע ויש מקום למחקר שיטתי מבוקר היטב ובמספרים מספיק גדולים לקבלת מובהקות סטטיסטית, כדי להגיע להמלצות מבוססות היטב לפי כללי רפואה מבוססת-הוכחה עדכנית. ●

מחבר מכתב: שבח פרידלר

היחידה להפריה חוץ גופית
מרכז רפואי ברזילי, אשקלון

פקס: 08-6745134

דוא"ל: prof.friedler.s@gmail.com

הבדל בין 32–34 שעות לבין 38–40 שעות [13], ביצוע הזרעה כעבור 36 שעות לערך נחשב לנוהל רפואי מקובל. בחלק מהמחקרים הודגמו תוצאות דומות גם בהזרעה ביום מתן ה-hCG [14] או כעבור 24 שעות [15]. כשהביוץ מעוכב על ידי GnRH antagonist הזמן המיטבי להזרעה תוך רחמית יכול להגיע גם ל-42 שעות [16].

פרק הזמן בין הכנת הזרע לבין ביצוע ההזרעה

הדעות בספרות אינן אחידות בנושא זה. לדעת חלק מהחוקרים, עדיף שפרק הזמן בין ביצוע הכנת הזרע במעבדה לבין ביצוע ההזרעה יהיה מוגבל [17] ויעמוד על 40–80 דקות לאחר הכנת הזרע [20]. חוקרים אחרים גורסים שפרק זמן זה אינו מדד בעל חשיבות המשפיע על שיעור ההריונות [6, 19].

מספר ההזרעות הרצוי סביב ביוץ אחד

מתנהל דיון בספרות לגבי מספר ההזרעות המיטבי הדרוש להשגת הריון. בעבודות שהשוותה בהם התועלת בביצוע הזרעה אחת לשתי הזרעות, אחת לפני הביוץ ושנייה לאחר הביוץ, לא מצאו הבדל משמעותי בין שתי השיטות, אפילו עם זרע תורם [20–22]. היעדר יתרון בביצוע שתי הזרעות נמצא גם במט האנליזה שדווחה על ידי Polyzos וחב' [22].

מספר מחזורי טיפול עם הזרעה תוך רחמית שיש לבצע

על פי הדיווחים בספרות, רוב ההריונות מתקבלים בשלושה עד ארבעה מחזורי טיפול בהת"ר. הסיכוי להריונות בהזרעות הבאות פוחת והולך משמעותית [6]. החלטה על מספר מחזורי הת"ר נעשית על פי איכות הזרע, גיל האישה ותפקוד השחלות שלה.

שיטות הכנת הזרע להזרעה תוך רחמית

המטרה בהזרעה התוך רחמית היא להגדיל באופן משמעותי את מספר תאי הזרע שייגיעו לאזור ההפריה בחצוצרות. הזרע עובר תהליך ניקוי מנזל הזרע, ומבודדים ממנו את תאי הזרע בעלי תנועה מיטבית בנפח של כ-0.5 סמ"ק. שטיפת הזרע מוציאה מנזל הזרע את הפרוסטגלנדינים, גורמים זיהומיים, נוגדנים, תאי זרע ללא תנועה, תאי דלקת ותאי זרע לא בשלים. בנוסף, שטיפה זו מונעת היווצרות רדיקלים חופשיים ובכך מגבירה את כושר ההפריה של תאי הזרע שנותרו.

השיטות המקובלות להכנת הזרע כוללות את שיטת "השחייה-מעלה" (Swim-up technique) ואת שיטת "מפל הריכוזים" (Density gradients). בשיטת "השחייה מעלה" נותנים לתאי הזרע בעלי כושר תנועה לשחות לנוזל תרביית. בשיטת "מפל הריכוזים" מפרידים את תאי הזרע בעלי יכולת הפריה המיטבית מהאחרים באמצעות סירכוז, דרך חומרים בצפיפות שונה [23].

טיב הזרע

מתנהל דיון בספרות לגבי כושר הניבוי של מדדים שונים בבדיקת הזרע לגבי הסיכוי להשיג הריון עם הת"ר. המדדים שנבדקו הם ריכוז תאי הזרע ושיעור התאים עם כושר תנועה, תוך חישוב סך תאי הזרע בעלי כושר תנועה (Total motile sperm count). יש המציעים להוסיף לנוסחה גם את שיעור התאים בעלי תצורה תקינה [24], אם כי על פי רוב מדד זה אינו נבדק במעמד הכנת הזרע להזרעה ואינו נכלל בחישוב. יש הטוענים כי נתוני הזרע בזרי, לפני ביצוע ההכנה שלו להת"ר, אינם מדויקים מספיק לקביעת הסיכוי להצלחה ועדיף להתייחס לנתוני הזרע לאחר הכנתו [25]. בעבודות שונות דווח, כי שיעור ההריונות מושפע משמעותית ממספר תאי הזרע בתנועה המוזרקם לחלל הרחם, לאחר הכנתו

ביבליוגרפיה

1. Kim YJ, Park CW & Ku SY, Indications of intrauterine insemination for male and non-male factor infertility. *Semin Reprod Med*, 2014; 32:306-312.
2. Cantineau AE, Cohlen BJ & Heineman MJ, Intrauterine insemination versus fallopian tube sperm perfusion for non tubal infertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; CD001502.
3. Steures P, van der Steeg JW & Hompes PG, Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomized clinical trial. *Lancet*, 2006; 368:216-221.
4. NICE guidelines, 2013. NICE guidelines. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical Guidelines, CG156-Issued: February 2013.
5. Plosker SM, Jacobson W & Amato P, Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination programme. *Hum Reprod*, 1994; 9:2014-2021.
6. Dinelli L, Courbiere B, Achard V & al, Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertil Steril*, 2014; 101:994-1000.
7. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J & al, Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, 2012;27:2571-84 .
8. Cantineau AE, Cohlen BJ & Heineman MJ, Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007.
9. Esmailzadeh S & Faramarzi M, Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 2007; 88:432-7.
10. Miralpeix E, González-Comadran M & al, Efficacy of luteal phase support with vaginal progesterone in intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis *J Assist Reprod Genet*, 2014;31:89-100.
11. Romero Nieto MI, Lorente González J, Arjona-Berral JE & al, Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Gynecol Endocrinol*, 2014;30:197-20.
12. Hossein Rashidi B, Davari Tanha F, Rahmanpour H & Ghazizadeh M, Luteal Phase Support in the Intrauterine Insemination (IUI) Cycles: A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Study. *J Family Reprod Health*, 2014;8:149-53.
13. Claman P, Wilkie V & Collins D, Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. *Fertil Steril*, 2004; 82:13-16.
14. Aydin Y, Hassa H, Oge T & Tokgoz VY, A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013;170:444-448.
15. Huang FJ, Chang SY, Lu YJ & al, Two different timings of intrauterine insemination for non-male infertility. *J Assist Reprod Genet*, 2000; 17:213-217.
16. Weiss A, Beck-Fruchter R, Lavee M & al, A randomized trial comparing time intervals from hCG trigger to intrauterine insemination for cycles utilizing GnRH antagonists. *Syst Biol Reprod Med*, 2014; 18:1-6.
17. Yavas Y & Selub MR, Intrauterine insemination (IUI) pregnancy outcome is enhanced by shorter intervals from semen collection to sperm wash, from sperm wash to IUI time, and from semen collection to IUI time. *Fertil Steril*, 2004; 82:1638-1647.
18. Fauque P, Lehert P, Lamotte M & al, Clinical success of intrauterine insemination cycles is affected by the sperm preparation time. *Fertil Steril*, 2014; 101:1618-1623.
19. Shimizu Y, Yorimitsu T, Motoyama H & al, Relationship between the time interval from semen collection to sperm wash and IUI outcome. *Fertil Steril*, 2009; 92:S145.
20. Cantineau AE, Heineman MJ & Cohlen BJ, Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod*, 2003; 18:941-946.
21. Zarek SM, Hill MJ, Richter KS & al, Single-donor and double-donor sperm intrauterine insemination cycles: does double intrauterine insemination increase clinical pregnancy rates? *Fertil Steril*, 2014; 13(pii):S0015.
22. Polyzos NP, Tzioras S, Mauri D & Tatsioni A, Double versus single intrauterine insemination for unexplained infertility: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril*, 2010; 94:1261-1266.
23. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ & Farquhar C, Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
24. Badawy A, Elnashar A & Eltotony M, Effect of sperm morphology and number on success of intrauterine insemination. *Fert Steril*, 2009; 91: 777-781.
25. Schulte RT, Keller LM, Hiner MR & al, Temporal decrease in sperm motility: which patients should have motility checked at both 1 and 2 hours after collection? *J Androl*, 2008; 29:558-63.
26. Merviel P, Heraud MH, Grenier N & al, Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*, 2010; 93:79-88.
27. Wainer R, Albert M, Dorion A & al, Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod*, 2004; 19:2060-2065.
28. Aydin Y, Hassa H, Oge T & Tokgoz VY, Factors predictive of clinical pregnancy in the first intrauterine insemination cycle of 306 couples with favourable female patient characteristics. *Hum Fertil (Camb)*, 2013; 16:286-290.
29. Ombelet W, Dhont N, Thijssen A & al, Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 2014; 28:300-309.
30. Lee RK, Hou JW, Ho HY & al, Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl*, 2002;25:277-280.

המרכז הישראלי לגנום החולדה

תקציר:

מרכז גנום החולדה הישראלי, הממוקם בקמפוס מרכז רפואי ברזילי של הפקולטה למדעי הבריאות ואוניברסיטת בן גוריון באשקלון, נוסד כדי לאכסן באופן מרוכז זנים גנטיים ייחודיים של חולדות שנוצרו בישראל אשר מחקים מחלות מורכבות בבני אדם. המרכז כולל בתוכו מתקן חיות ובו מרוכזים מודלים של יל"ד הרגיש למלח (חולדות SBN/y, SBH/y), סוכרת מסוג 2 (חולדות CD_s, CD_r), שילוב של סוכרת ויל"ד (CRDH), זנים גנטיים נוספים (טרנסגנים, קונסומים, קונגנים). כל הזנים זמינים לחוקרים המעוניינים בחקר מחלות מורכבות, על בסיס שיתוף פעולה. במעבדה לרפואה מולקולארית שבמרכז נחקר באופן עצמאי הבסיס הגנטי למחלות מורכבות, כולל יל"ד, סוכרת, מחלות כליה ופגיעה באברי מטרה משנית למחלות קרדיווסקולריות ומטבוליות. המרכז משתף פעולה עם חוקרים ממרכזי מחקר באוניברסיטאות ומרכזים רפואיים אחרים בישראל, באירופה ובארה"ב.

יורם יגיל
חנה יגיל

המרכז הישראלי לגנום החולדה, קמפוס המרכז הרפואי ברזילי של הפקולטה למדעי הבריאות ואוניברסיטת בן גוריון, אשקלון

מילות מפתח:

גנטיקה; חולדה; מאגר; מודלים ניסיוניים; מחלות מורכבות.

Genetics; Rats; Repository; Experimental models; Complex diseases

KEY WORDS

הקדמה

מרכז גנום החולדה הישראלי (Israeli Rat Genome Center-IRGC) יוסד בתחילת שנות ה-90 על ידי המחברים (י' רח' י'), קלינאים וחוקרים מהפקולטה למדעי הבריאות של אוניברסיטת בן גוריון ומהמרכז הרפואי ברזילי באשקלון. עם חזרתם ארצה מתקופת השתלמות ממושכת בארה"ב, החליטו להקדיש את פעילות מחקרם לחקר הבסיס הגנטי מולקולארי של מחלות בבני אדם. מאז התמקדו מחברי מאמר זה במחלות "מורכבות" (פוליגניות ורבות-גורמים, כולל מחלות קרדיווסקולריות, מחלות מטבוליות ומחלות כליה). במהלך חיפוש אחר הסביבה הניסויית שתאפשר להם לבצע את המחקרים, הם הכירו בייחודיות של החולדה כמודל חיה מתאים לצורכיהם. לאורך השנים, הצטבר ידע רב בפיזיולוגיה ובגנטיקה של החולדה, שהפכה למודל שיכול לשרת היטב את חקר הפיזיולוגיה והפתופיזיולוגיה של מחלות בבני אדם. כשהחלו המחברים במסע חיפוש אחר מודלים של חולדה שיתאימו לנושא מחקרם, הם גילו שקיימים בישראל מספר מודלים ייחודיים, "תוצרת כחול לבן", המחקים מחלות מורכבות בבני אדם. היות שהמודלים היו מפוזרים בין חוקרים במרכזים שונים ברחבי המדינה, הם הכירו בצורך ליצור מרכז אחד המאגד תחתיו מודלים ניסויים ייחודיים בחולדה שנוצרו בארץ. שיקול זה, והכוונה של המחברים להשתמש במחקרם בכלים גנומיים, הניעה אותם להקים את המרכז הישראלי לגנום החולדה, שייעודו המרכזי אחסון ורביית זני חולדות המהווים מודלים גנטיים למחלות בבני אדם.

מבנה המרכז

המרכז הישראלי לגנום החולדה הוא גוף אקדמי, ללא מטרות רווח, שהוקם במתחם קמפוס המרכז הרפואי ברזילי באשקלון – אחד משני מהקמפוסים הרפואיים של הפקולטה למדעי הבריאות של אוניברסיטת בן גוריון. מרכז גנום החולדה מורכב משני חלקים: המעבדה הזואוטכנית והמעבדה לרפואה מולקולארית.

הזואוטכנית מורכבת ממתקן חיות המאחסן זני חולדות ייחודיים לישראל ובעולם כולו. מתקן החיות מתופעל על ידי טכנאים מוסמכים ווטרנר, ונמצא תחת פיקוח מתמיד של המועצה הלאומית לניסויים בבעלי חיים של משרד הבריאות. המעבדה לרפואה מולקולארית מתופעלת על ידי צוות טכני, רופאים משתלמים וסטודנטים לתארים מתקדמים. המעבדה מצוידת במיטב הכלים והאמצעים לקביעת פנוטיפים פיזיולוגיים הקשורים ביל"ד, מחלות כליה וסוכרת, ולמחקר בסיסי בתחום הביולוגיה והגנטיקה המולקולארית. במעבדה מתנהלים מחקרים אקדמיים שייעודם חקר הבסיס הגנטי של מחלות, תוך שימוש במודלים של חולדות המדמים מחלות בבני אדם.

המעבדה הזואוטכנית

המרכז הישראלי לגנום החולדה מאחסן כעת שלושה זנים גנטיים ייחודיים, והם: חולדות "סברא" המהוות מודל ליל"ד הקשור במלח, חולדות "כהן" המהוות מודל לסוכרת מסוג 2 התלויה בתזונה וחולדות "CRDH" המהוות מודל

לשילוב של יל"ד עצמוני וסוכרת מסוג 2. בנוסף, פותחו במרכז זנים קונגנים וקונסומים שמקורם בחולדות "סברא" ו"כהן", ומאוחסנות גם חולדות טרנסגניות המבטאות גן אנושי של ACE2. כל הזנים בבית החיות נשמרים כמושבות העוברות הכלאה פנימית, ללא מקור חיצוני, ובקרה גנטית לטוהר גנומי של הזן.

חולדות "סברא" כמודל ליל"ד התלוי במלח

המודל יוצר בשנות ה-70 המוקדמות על ידי פרופ' דורי בן ישי ז"ל, חוקר ומומחה בתחום יל"ד מהאוניברסיטה העברית והמרכז

■ פועל בישראל מרכז גנום החולדה המאגד מודלים גנטיים ישראלים של חולדות המחקות מחלות מורכבות בבני אדם.

■ המודלים העיקריים הזמינים כעת במרכז הם של יתר לחץ דם הקשור במלח, סוכרת מסוג 2, שילוב של יל"ד וסוכרת ושל מחלות כליה שונות.

■ המרכז מעודד שיתופי פעולה עם חוקרים מעוניינים בישראל ובעולם.

כעת באתר www.rgd.mcw.edu. חולדות SBH/y ו-SBN/y מיוצרות כעת באופן בלעדי במרכז הישראלי לגנום החולדה. הן זמינות על בסיס שיתוף פעולה לכל חוקר בישראל ובעולם המתעניין ברגישות ו/או עמידות למלח, יל"ד, פגיעה באברי מטרה, הבסיס הגנטי של יל"ד או בכל נושא אחר העשוי להיות קשור במודל זה.

חולדות "כהן" כמודל לסוכרת התלויה בתזונה

המודל פותח בשנות ה-80 על ידי פרופ' א' מ' כהן ז"ל, חוקר ומומחה באנדוקריןולוגיה וסוכרת מהאוניברסיטה העברית והמרכז הרפואי הדסה בירושלים. הרקע ליסוד המודל היה תצפית של פרופ' כהן, אשר צפה בהגירה של אוכלוסיות מתימן ועיראק לארץ ישראל ושם לב שבעקבות הגירתן, שיכחות מחלת הסוכרת, שהייתה נמוכה ביותר בארץ מוצאם, עלתה בשיעור גבוה לאחר שהתיישבו בארץ. הוא הניח שלגורמים סביבתיים יש השפעה על שיעור התפתחות הסוכרת, עם דגש על שוני בסוג התזונה בארץ מוצאם וארץ הגירתם. בניסיון לחקות את התופעה בבני אדם, הוא פיתח בהכלאה מכוונת את מודל "כהן" של סוכרת מסוג 2 התלויה בתזונה.

מודל "כהן", המבטא מועדות להתפתחות סוכרת, מורכב משני תת זנים מנוגדים. זן אחד, CD₁, רגיש לתזונה המחוללת סוכרת וב-100% גורם לסוכרת באותו זן לאחר שנחשף לתזונה זו. הזן השני, CD_r, עמיד ולעולם אינו מפתח סוכרת, למרות חשיפה לאותה תזונה מחוללת סוכרת. חולדת "כהן" המוטה לסוכרת, מהווה אם כן מודל גנטי של סוכרת ניסיונית מסוג 2 התלויה בתזונה, המחקר במובנים רבים את המחלה בבני אדם.

המודל שונה ממודלים אחרים של סוכרת במספר מובנים. הפנוטיפ הבולט ביותר של מודל זה הוא התלות המוחלטת של התפתחות מחלת הסוכרת בשינויים הנעשים בתזונה שממנה ניזונות החיות [12]. כאשר החיות אוכלות תזונת חולדות רגילה, שני תת הזנים אינם מפתחים כל הפרעה מטבולית ואינם חולי סוכרת. אך כאשר מאכילים את החולדות הרגישות CD₁ בתזונה מחוללת סוכרת, העשירה בביטא קזאין כמקור החלבון ודלת נחושת, הן מפתחות תוך חודש פנוטיפ של סוכרת. הסוכרת מחמירה עם ציר הזמן. מנגד, החולדות העמידות CD_r נשארות נורמאליות לחלוטין מבחינה מטבולית, למרות שהן מזונות באותה תזונה מחוללת סוכרת. במודל זה, סוכרת אינה מתפתחת באופן עצמוני באף אחד מתת הזנים, והתפתחות הסוכרת ב-CD₁ תלויה באופן מוחלט בשינוי התזונה, מתזונה "רגילה" לתזונה "מחוללת סוכרת" ("סוכרתית") ובמבנה הגנטי שלה. תכונה ייחודית זו אינה מצויה במודלים אחרים המחקים סוכרת בבני אדם, כולל המודל של Goto-Kakizaki (GK) (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty, OLETF) ו-Zucker diabetic fatty rat (ZDF) המפתחים סוכרת באופן עצמוני, ללא תלות משמעותית בתזונה. ייחוד נוסף במודל "כהן" הוא המקור הגנטי המשותף לשני תת הזנים המנוגדים CD₁ ו-CD_r שאינו מצוי ביתר המודלים – תכונה המסייעת במחקרים פיזיולוגיים וגנטיים. ולבסוף, המייחד את מודל "כהן" ממודלים רבים אחרים של סוכרת מסוג 2 הוא שהחיה אינה לוקה בהשמנת יתר או בעודף משקל, ועובדה זו מאפשרת לחקור ולהבדיל בין השפעת השמנה לבין מנגנונים גנטיים ופיזיולוגיים נוספים אחרים הגורמים לסוכרת.

המושבה המקורית של מודל "כהן" של סוכרת הוחזקה במשך שנים רבות במתקן החיות של האוניברסיטה העברית ובית החולים הדסה בירושלים. לקראת סוף שנות ה-90, גרעין המושבה המקורית הועבר למרכז הישראלי לגנום החולדה באשקלון. עם הגיע המודל למרכז, הוחל בהכלאה סלקטיבית משנית במטרה להאדיר את פנוטיפ הסוכרת ולהבטיח הומוגניות פנוטיפית וגנטית של שני

הרפואי הדסה בירושלים. בן ישי פיתח את המודל לאחר שהות בארה"ב שבמהלכה נחשף לחוקר Lewis Dahl ולזן חולדות שפתח אשר נשאו לימים את שמו – חולדות Dahl המעלות לחץ דם בעקבות חשיפה למלח. עם חזרתו ארצה, בן ישי וחב' [1-3] פיתחו מודל ליל"ד עם "מועדנות" (Susceptibility) למלח.

מודל "סברא" מורכב משני תת-זנים מנוגדים [3]. תת זן אחד (SBH) הן חולדות הרגישות למלח והמעלות לחץ דם בעת חשיפה למלח. תת הזן השני (SBN) עמיד למלח ואינו מעלה לחץ דם על אף חשיפה למלח. חולדות "סברא" מהוות, אם כך, מודל גנטי של יל"ד ניסיוני התלוי במלח והמחקה במובנים רבים את המועדות למחלה בבני אדם.

קיימים מספר הבדלים עקרוניים בין מודל "סברא" והמודל של Dahl [4]. אחד ההבדלים הוא שחולדות "סברא" אינן מעלות לחץ דם באופן עצמוני, בעוד חולדות Dahl כן מפתחות יל"ד עצמוני עם התבגרותן. הבדל שני הוא שחולדה SBN שעמידה למלח ומהווה זן ביקורת לזן SBH פותחה מאותו מקור שפותח הזן הרגיש ולכן חולקת עמו מקור גנטי משותף, בעוד אין זן מוגדר העמיד למלח ממקור גנטי משותף המהווה זן בקרה לחולדות Dahl. בכך, למודל הישראלי של יל"ד התלוי במלח יתרונות בולטים על המודל של Dahl.

המושבה המקורית של מודל "סברא" ליל"ד הרגיש למלח פותחה ותוחזקה במשך שנים רבות באופן בלעדי במתקן החיות של האוניברסיטה העברית והדסה בירושלים. כאשר החל להתעורר ספק לגבי הטוהר הגנטי של זנים ייחודים בכלל ומודל "סברא" ליל"ד בפרט, גרעין ממושבת האם הועבר ב-1992 למרכז גנום החולדה באשקלון. שם הוחל בבדיקה גנטית ופנוטיפית יסודית של הזנים ובוצע טיהור הזנים עד כדי הומוזיגוטיות מרבית. הכלאת אחת-אחות נמשכה מאז מעבר ל-60 דורות, והתוצר של ההכלאות נקרא מאז SBN/y ו-SBH/y, להבדיל מהמושבה המקורית בירושלים (SBN ו-SBH) שבינתיים נכחדה [5].

התכונה הפנוטיפית המקנה ייחודיות למודל "סברא" זה היא התלות המוחלטת של לחץ דם בהעמסת מלח [3,5]. לחץ הדם של שני הזנים, SBN/y ו-SBH/y, תקין כאשר החולדות מזונות בתזונה עם תכולה רגילה של מלח. אך כאשר מעמיסים מלח, אם באמצעות תזונה עתירת מלח, מים מועשרים במלח ו/או דיאוקסיקורטיקוסטרון אצטט (דוקה), לחץ הדם בחולדות SBN/y נשאר ללא שינוי, אך ב-100% מהמקרים, חולדות SBH/y מפתחות יל"ד סיסטולי ודיאסטולי. לאחר העמסת מלח, חולדות SBH/y מפתחות גם היפרטרופיה של החדר השמאלי וזנק לכליות [5,6]. לחץ הדם בחולדות SBN/y ו-SBH/y אינו מושפע מ גיל החולדה, הימצאות הגונדות או הסביבה האימהית בעת יונקות [7].

מבחינת הגנום של מודל "סברא", סריקה גנומית נשנית של שני תתי הזנים של מודל "סברא" ליל"ד הראה הומוזיגוטיות מלאה, עובדה המעידה על הכלאה גנטית מוצלחת לאורך הדורות ו"טוהר גנטי" של תת הזנים [8]. הימצאות מספר רב של סמנים גנטיים שהם פולימורפים בין הזנים, בין אם מיקרוסטליטים ובין אם סניפים, הופכים את שני תת-הזנים SBH/y ו-SBN/y לנוחים למחקרים גנטיים. יגיל וחב' [9,10] ביצעו פעמים חזרות הכלאה צולבת בין שני תת זנים, תוך יצירת דורות F1 ו-F2, קביעת הפנוטיפ והגנוטיפ של F2 ותבחיני תאחיזה שאיפשרו להם לזהות אזורים כרומוזומיים שבהם נמצאים גנים האחראים ליל"ד הקשור למלח [9,10]. יגיל וחב' [11] אף יצרו מספר זנים קונסומים וקונגנים, בהם העבירו מקטעים כרומוזומיים מ-SBH/y ל-SBN/y, וזנים אילו זמינים במרכז גנום החולדה. חוקרים שותפים בוויסקונסין, מינסוטה, ריצפו באופן שלם את הגנום של שני הזנים, והתוצאות זמינות

את שילוב השכיח של סוכרת מסוג 2 ויל"ד בבני אדם, ומכאן חשיבותו הרבה, וההזדמנות הבלעדית לחקור את שילוב המחלות והשפעתן ההדדית במודל חיה אחת. חולדות CRDH (Cohen Rosenthal Diabetic Hypertensive rats), המהוות מודל ייחודי של השילוב של שני הפנוטיפים סוכרת ויל"ד, פותחו על ידי ביצוע הכלאה צולבת בין חולדות "כהן" של סוכרת CD_s וחולדות SHR המפתחות יל"ד עצמוני [15]. **רוזנטל ו-כהן** [15] בחרו ברירנית (סלקטיבית) את תוצרי הכלאה עם הלחץ דם הגבוה ביותר ועם הסוכרת הבולטת ביותר בעקבות תזונת סוכרת, ולאחר דורות מרובים של הכלאה מסוג זה הצליחו לקבץ בזן CRDH יל"ד עצמוני וסוכרת מסוג 2 התלויה בתזונה.

הפנוטיפ של CRDH כולל, בין היתר, שינויי סוכרת ("סוכרתיים") בולטים בכליה שאינם חלק מהפנוטיפ של זן האב SHR וגם שינויים בכלי הדם הכלייתיים האופייניים ליל"ד ושאנם חלק מהפנוטיפ של חולדות "כהן". מודל זה יכול, לכן, לשמש לחקר המנגנונים הגורמים לאירועים קרדיווסקולריים ואירועי כליה, כתוצאה מהשילוב של סוכרת ויל"ד. המושבה של CRDH מתוחזקת כיום במרכז הישראלי לגנום החולדה, וגם במתקן החיות של אוניברסיטת תל-אביב. החיות זמינות לחוקרים מעוניינים על בסיס שיתוף פעולה ולאחר תיאום עם פרופ' **תלמה רוזנטל**.

זנים נוספים

מעבר לשלושת המודלים העיקריים, ניתן למצוא במרכז גנום החולדה זנים נוספים של חולדות אשר מוכלאים במתקן החיות. בולטים מבין הזנים הנוספים הם זנים קונסומים וקונגנים שמקורם בהכלאות מכוונות בין SBH/y ו SBN/y ובין CD_s ו CD_r. בזנים גנטיים ייחודיים אילו, כרומוזומים שלמים או חלקי כרומוזומים הועברו מזן עמיד לזן רגיש, או מזן רגיש לעמיד, לדוגמא מ- SBH/y ל- SBN/y ומ- SBN/y ל- SBH/y, עובדה המאפשרת לחקור את המשמעות הפנוטיפית של מקטעים כרומוזומיים מוגדרים והקשר שלהם לפנוטיפ או למחלה הנחקרת.

מעבדה לרפואה מולקולארית

חוקרי המרכז הישראלי לגנום החולדה מיקדו במהלך השנים במעבדה לרפואה מולקולארית את מאמצם במחקר עצמאי, תוך שימוש במודלים שבמרכז, במטרה לקדם את הפענוח של הבסיס המולקולארי של מחלות מורכבות. הם התמקדו במיוחד בחקר הבסיס הגנטי של יל"ד הקשור במלח תוך שימוש במודל "סברא" של יל"ד ושל סוכרת מסוג 2 התלויה בכלכלה, תוך שימוש במודל "כהן" של סוכרת. פנוטיפ הכליה של חולדות "סברא" איפשר לחוקרים להתמקד גם בחקר הגנטי של פרוטאינוריה וגלומרולוסקלרוזיס [16,6]. פנוטיפ הכליה במודל "כהן" של סוכרת איפשר לחוקרים לחקור את הבסיס הגנטי של נפרופתיה שמסוכרת ("סוכרתית") [17]. בכל המחקרים הללו, הושם דגש על בדיקה ותייעוד של הפנוטיפים של המודלים השונים, ובכך ייסוד החוקרים מסד נתונים עשיר שיכול לסייע במחקר עתידי במודלים אלה של חולדות ושל מחלות.

המחקר הגנומי שהתבצע במהלך השנים בין כותלי המרכז הישראלי לגנום החולדה כלל Positional cloning עם הכלאות צולבות (F₂ crosses) בין זנים. מחקרים נרחבים אלו הובילו לגילוי מקטעים כרומוזומיים (QTL) האחראים לביטויים פנוטיפיים שונים של יל"ד, סוכרת ופרוטאינוריה. המחקר הורחב גם להכיל חקר של הטראנסקריפטום של המודלים ובדיקה נרחבת של ביטוי

תת הזנים [12]. לשם כך, בוצעה הכלאה מכוונת של שני תת הזנים במשך יותר מ-10 דורות נוספים, ועובדה זו מביאה את המושבה במרכז קרוב לדור 60. צוות המרכז התעמק בהמשך באפיון הפנוטיפ ויצר מסד נתונים חדש ומעודכן למודל הסוכרת על שם כהן [13]. מהו, אם כך, הפנוטיפ העדכני של המודל? מבחינה מטבולית, חולדות משני תת הזנים המזוונות בתזונת חולדות רגילה הן נורמל-גליקמיות, עם עקומת העמסת סוכר תקינה ושאינה מסוכרת ("סוכרתית"), רמות תקינות של אינסולין בפלסמה ותגובת אינסולין תקינה להעמסת סוכר. לעומת זאת, כאשר מאכילים חולדות רגישות CD_s בתזונה ה"סוכרתית" המיוחדת, הן הופכות "לסוכרתיות" עם רמות של סוכר בפלסמה תקינות או גבוהות בצום, ורמות גבוהות של גלוקוזה ונמוכות של אינסולין בזמן העמסת סוכר. ובניגוד גמור, חולדות עמידות CD_r המזוונות תזונה המחוללת סוכרת אינן מפתחות סוכרת ושומרות על רמות תקינות של סוכר ואינסולין בפלסמה. בהקשר זה, נצפה הבדל בפנוטיפ המטבולי בין המינים בחולדת CD_s. חולדות זכריות מתת זן CD_s המזוונות תזונה מחוללת סוכרת גדלות לאט יותר ומפתחות אי סבילות לגלוקוזה שהיא בדרגה חמורה יותר מאשר חולדות נקביות [12].

הוצאת הגונדות מיד לאחר גמילת החיות מהאם אינה מונעת את התפתחות הסוכרת בשלביה המוקדמים בשני המינים, אך מאוחר יותר מפחיתה את חומרת הפנוטיפ בזכרים ומבטלת בכך את ההבדל בין המינים. הבדל זה בין המינים בתת הזן CD_s המבטא רגישות ומועדות לסוכרת כמתרחש בבני אדם. ולבסוף, בהתייחס לפנוטיפ, חשוב להזכיר ולהדגיש שהתפתחות הסוכרת בחולדת הסוכרת CD_s אינה מלווה בהשמנה או בהיפרליפידמיה. הפרופיל הגנטי של חולדות CD_s ו CD_r נבדק באמצעות 1,590 מיקרוסטליטים המפוזרים על פני כל הגנום. שני תת הזנים CD_s ו CD_r הומוזיגוטיים ולכן "נקיים" מבחינה גנטית [12]. שיעור השוני בין שני תת הזנים הוא 33.8%, ונתון זה איפשר לחוקרי המרכז לגנום החולדה לבצע הכלאה צולבת בין הזנים תוך יצירת זנים מסוג 2F₁ ו 1F₁, בדיקת הגנוטיפ והפנוטיפ ב-2F₁ ותבחיני תאחיזה שגילו אתרים כרומוזומיים (Quantitative trait loci – QTL) המכילים גנים האחראים על הפנוטיפ המטבולי [13,14]. בעקבות זיהוי ה-QTL, מצויים חוקרי המרכז בשלבים מתקדמים של יצירת זנים קונסומים וקונגנים [14] אשר יוכלו לשמש אותם ואחרים בהמשך מחקרם ושל חקירה ממוקדת של גנים מועמדים חדשים למחלת הסוכרת. הפרופיל הפנוטיפי של חולדות CD_s ו CD_r אשר עברו הכלאה גנטית מחודשת במרכז גנום החולדה והמבנה הגנטי שלהם הופכים אותם למודל מתאים מאוד לחקר יחסי הגומלין בין תזונה, תנאים סביבתיים והתפתחות הסוכרת, לחקר תכונות המועדות והרגישות לסוכרת ולמחקרים גנטיים נוספים. מודל זה מתאים מאוד לחקר השפעת ההבדלים בין המינים על התפתחות מחלת הסוכרת ולהשפעת הסוכרת על אברי מטרה. המושבה של חולדות CD_s ו CD_r נמצאת כיום במרכז הישראלי לגנום החולדה, שבה יש ניטור רציף של ההומוגניות הפנוטיפית והגנטית של הזנים. החיות זמינות לחוקרים מעוניינים בישראל ובעולם על בסיס שיתוף פעולה. המושבה המקורית של החולדות עדיין קיימת במתקן החיות של המרכז הרפואי הדסה בירושלים, אך הניקיון הגנטי העכשווי של החולדות הללו אינו ברור.

חולדות CRDH כמודל לשילוב של יל"ד וסוכרת

המודל פותח בתחילת שנות ה-90 במשותף על ידי **רוזנטל** מאוניברסיטת תל אביב ו-**כהן** מאוניברסיטה העברית בירושלים. המודל משלב יל"ד עצמוני וסוכרת מסוג 2 בזן אחד, מצב המחקר

בן גוריון בבאר שבע (פרופ' **אריה מורן**, פרופ' **ישראל סקלר**, פרופ' **יעל שגב**, פרופ' **דני לנדאו**). במישור הבינלאומי, המרכז הישראלי לגנום החולדה משתף פעולה עם חוקרים ממרכז מקס דלברוק לרפואה מולקולארית בברלין, גרמניה (פרופ' **דטלב גנטן**, פרופ' **פרידריך לופט**, פרופ' **ריינהולד קרויץ**, פרופ' **נורברט היבנר**, פרופ' **מיכאל באדר**, ד"ר **בתיה גיזל**, ד"ר **אורסולה גנטן**), מאוניברסיטת ויסקונסין במילווקי שבארצות הברית (פרופ' **הווארד ג'ייקוב**, פרופ' **מרטין הסנר**, פרופ' **אלן קוולי**, פרופ' **ג'ו לזר**) ומאינסטרם בפריז, צרפת (פרופ' **ליז בנקיר**) ויפן.

לסיכום

המרכז הישראלי לגנום החולדה הוא מרכז ישראלי ייחודי אשר מאחסן מודלים גנטיים ייחודיים המחקים מחלות שכיחות הפוגעות בחלק ניכר מהאנושות. המודלים פותחו כולם במהלך שנים רבות של עבודה נמרצת ומאומצת על ידי חוקרים ישראלים בישראל. מודלים אלו מהווים לכן נכס לאומי יקר וייחודי, בעל עניין מקומי ובינלאומי, עבור חוקרים המעוניינים לקדם את ההבנה של הפיזיולוגיה, הפתופיזיולוגיה והבסיס הגנטי של מחלות מורכבות, כולל מחלות קרדיוסקולריות, מטבוליות וכלייתיות.

המרכז הישראלי לגנום החולדה מציע את משאביו לכל גורם מעוניין, על בסיס של שיתוף פעולה, ומעודד כמדיניות בסיס המשך שיתופי פעולה קיימים ויצירת שיתופי פעולה חדשים ברמה הלאומית והגלובלית. ●

מחבר מכותב: **יורם יגיל**

המרכז לגנום החולדה

המערך לנפרולוגיה ויל"ד

מרכז רפואי אוניברסיטאי ברזילי, אשקלון 78278

טלפון: 08-6745558

נייד: 050-6819833

דוא"ל: labmomed@bgu.ac.il

גנים תוך שימוש ב-DNA microarrays ואמצעים אחרים אשר הובילו לזיהוי גנים מועמדים חדשים ליל"ד, סוכרת, מחלות כליה ופרוטאינוזיה. אותם גנים מהווים כיום בסיס למחקרים גנטיים נוספים בישראל ובעולם.

אחת התגליות החשובות של מרכז גנום החולדה הייתה זיהוי ACE2 כגן מועמד מרכזי וחשוב ביל"ד ובמחלות קרדיוסקולריות [19,18]. תגלית זו לא הייתה מתאפשרת לולא הפעילות של מרכז גנום החולדה והמודלים שבו. גילוי ACE2 גרם למהפך בהבנת אופן הפעולה של מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS) והעמיק את הבנת הפעולה של המערכת אשר מעורבת בהיבטים שונים של מחלות לב, כליה ויל"ד. ACE2 מעורר כעת התעניינות רבה ומחקר נרחב באקדמיה ובתעשייה הפרמצבטית, הנמצאת כעת בהליכי פיתוח תרופות המתבססות על התגלית שהייתה תוצר עבודה של המעבדה. במרכז הישראלי לגנום החולדה מוחזק כעת זן טרנסגני שהורכב על ידי החדרת הגן האנושי של ACE2 אל תוך חולדה מזן SBH/y. מודל זה יוצר על ידי עמיתים במרכז מקס-דלברוק בברלין וזמין כעת במרכז לגנום החולדה לחוקרים מעוניינים.

מדיניות המרכז ושיתופי פעולה

המרכז הישראלי לגנום החולדה מחויב לשיתופי פעולה לאומיים ובינלאומיים. הכוונה הראשונית של שיתופי הפעולה היא לעודד ולהפיץ את השימוש בחולדה כמודל חיה ניסויית המחקר מחלות בבני אדם. המטרה השנייה היא להגביר את הבנתנו של הבסיס הגנטי של מחלות מורכבות בבני אדם על ידי הגברת השימוש במודלים של מכרסמים לצורכי מחקר גנטי.

ברמה הלאומית, המרכז הישראלי לגנום החולדה משתף פעולה באופן פעיל עם חוקרים מהאוניברסיטה העברית בירושלים (פרופ' **איתמר רז**, ד"ר **שרה צנן**, פרופ' **מיכאל בורשטיין**), מאוניברסיטת תל אביב (פרופ' **תלמה דחנטל**, פרופ' **יוני ליאור**, ד"ר **דוד קיין**, ד"ר **עדיאל ברק**), מהטכניון בחיפה (פרופ' **בתיה קריסטל**, ד"ר **שפרה סלע**), מאוניברסיטת חיפה (פרופ' **אברהם קורול**), ומאוניברסיטת

ביבליוגרפיה

1. Ben-Ishay D, Mekler J & Saliternick-Vardi R, Sabra hypertension-prone and hypertension-resistant rats, *Hypertension*, 1987;9 (suppl. 1):I-24-I-26.
2. Ben-Ishay D, Saliternik R & Welner A, Separation of two strains of rats with inbred dissimilar sensitivity to doca-salt hypertension. *Experientia*, 1972;28:1321-1322.
3. Ben-Ishay D & Yagil Y, The Sabra hypertension-prone and -resistant strains, 1994;272-299.
4. Rapp JP, Dahl salt-susceptible and salt-resistant rats. *Hypertension*, 1982;4:753-763.
5. Yagil C, Katni G, Rubattu S & al, Development, genotype and phenotype of a new colony of the Sabra hypertension prone (SBH/y) and resistant (SBN/y) rat model of salt sensitivity and resistance. *J Hypertens*, 1996;14:1175-82.
6. Yagil C, Sapojnikov M, Katni G & al, Proteinuria and glomerulosclerosis in the Sabra genetic rat model of salt susceptibility. *Physiol Genomics*, 2002;9:167-178.
7. Yagil Y & Yagil C, The lack of a modulating effect of non-genetic factors (age, gonads and maternal environment) on the phenotypic expression of the salt-susceptibility genes in the Sabra rat model of hypertension. *J Hypertens*, 2000;18:1393-9.
8. Yagil Y, Lindpaintner K, Rubattu S & al, The SHB/y and SBN/y rats are free of genetic contamination and express a high degree of inter-strain polymorphism. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1995;6:635-635.
9. Yagil C, Sapojnikov M, Kreutz R & al, Salt susceptibility maps to chromosomes 1 and 17 with sex specificity in the Sabra rat model of hypertension. *Hypertension*, 1998;31:119-24.
10. Yagil C, Sapojnikov M, Kreutz R & al, Role of chromosome X in the Sabra rat model of salt-sensitive hypertension. *Hypertension*, 1999;33:261-5.
11. Yagil C, Hubner N, Kreutz R & al, Congenic strains confirm the presence of salt-sensitivity QTLs on chromosome 1 in the Sabra rat model of hypertension. *Physiol Genomics*, 2003;12:85-95.
12. Weksler-Zangen S, Yagi, C, Zangen DH & al, The newly inbred cohen diabetic rat: a nonobese normolipidemic genetic model of diet-induced type 2 diabetes

- expressing sex differences. *Diabetes*, 2001;50:2521-9.
13. Yagil C, Barkalifa R, Sapojnikov M & al, Metabolic and genomic dissection of diabetes in the Cohen rat. *Physiol Genomics*, 24-4-2007;29:181-192.
 14. Barkalifa R, Yagil Y & Yagil C, Sex-specific genetic dissection of diabetes in a rodent model identifies Ica1 and Ndufa4 as major candidate genes. *Physiol Genomics*, 2010;42:445-455.
 15. Cohen AM, Rosenmann E & Rosenthal T, The Cohen diabetic (non-insulin dependent) hypertensive rat model. Description of the model and pathologic findings. *American Journal of Hypertension*, 1993;6:989-995.
 16. Yagil Y, Hessner M, Schulz H & al, Geno-transcriptomic dissection of proteinuria in the uninephrectomized rat uncovers a molecular complexity with sexual dimorphism. *Physiol Genomics*, 29-11-2010;42A:301-316.
 17. Yagil C, Barak A, Ben Dor D & al, Nonproteinuric diabetes-associated nephropathy in the Cohen rat model of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005;54:1487-1496.
 18. Yagil Y & Yagil C, Hypothesis: ACE2 modulates blood pressure in the mammalian organism. *Hypertension*, 2003;41:871-3.
 19. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY & al, Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, 2002;417:822-8.

כרוניקה

הפחתה גנומית בעטלפים



בה נעלמים גנים מיותרים, העולה בקנה אחד עם ההשערה של "פחות זה יותר". עטלפים איבדו משפחה שלמה של גנים המקודדים לחלבונים האחראים על זיהוי חומר גנטי זר, דוגמת נגיפים, וכן כאלה המעורבים בקרת הזדקנות ודלקת.

איתן ישראלי

עטלפים ייחודיים בכך שבמהלך האבולוציה חלו הפחתות גנים רבים, בעיקר כאלה המקודדים לחלבונים מעורבים בתגובה החיסונית. על ידי ריצוף הגנום של זנים שונים וניתוח מתי התפצלו בעץ הפילוגנטי, ניתן לקבוע אילו גנים נוספו את הופחתו ב"זמן האחרון". תופעה זו נחשבת לסוג של ברירה טבעית, שבמהלכה

כרוניקה

עלייה בחום הגוף בזמן תעופה בקרב עטלפים



האדם, השינויים בחום הגוף עקב התעופה והתופעות החיסוניות הקשורות בכך, עשויים להסביר כיצד העטלפים חיים עם הפתוגנים, מפרישים אותם לסביבה וגורמים מחלות בבעלי חיים לא מוגנים. החוקרים ממליצים לחקור כיוון זה בתנאי מעבדה כדי לאמת השערה זו.

איתן ישראלי

בזמן תעופה למרחק גדול, קצב חילוף החומרים בגוף העטלף עולה ואיתו גם החום. העלייה בחום הגוף מדמה את הפעילות המגנה של מערכת החיסון עקב הדבקה בפתוגנים ובלקות בדלקת. העלייה בחום הגוף משפרת את פעילות מערכת החיסון ומפחיתה את פעילות הפתוגנים. כך שאם משווים את מערכת החיסון של עטלפים לזו של

כרוניקה

איתות חיסוני מתמשך בעטלפים



ביבליוגרפיה

1. O'Shea TJ, Bat flight and zoonotic viruses. *Emerging Infectious Diseases* 2014;20:741.
2. Zhang G, Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity. *Science*, 2013;339:456.
3. Ahn M, Unique loss of the PYHIN gene family in bats amongst mammals: Implications for inflammasome sensing. *Scientific Reports*, 2016;6:21722.
4. Ville Veikkolainen, Bats as Reservoir Hosts of Human Bacterial Pathogen, *Bartonella mayotimonensis*. *Emerg Infect Dis*, 2014;20:960.

איתן ישראלי

בין הצטוקינים הפועלים בשירות המערכת החיסונית נמצא גם אינטרפרון אלפא, החשוב בתגובה מיידית להדבקה בנגיפים. במחקרים נמצא כי בעטלפים מתבטא אינטרפרון אלפא גם ללא הדבקה בנגיפים. כלומר, המערכת החיסונית שלהם נמצאת כל הזמן במגננה, ומגיבה ללא הרף לגירויים חיצוניים מבלי להשפיע על בריאות המאכסן. הרמה של הצטוקין בדם מושפעת ממצבי עקה דוגמת מזג אוויר קיצוני, הריון, חוסר מזון, גיל מבוגר, צפיפות האוכלוסייה וכיו"ב. גם לביסוס השערה זו נחוצים ניסויים במעבדה. כל אחת מההשערות הללו מצביעה על תכונות פיסיוולוגיות וחיסוניות של עטלפים, ומרמזת על הרחקת גנים לא נחוצים והגברת גנים הדרושים בקו הראשון של התגוננות מפני פולשים. מדענים חוקרים במרץ את מערכת החיסון של עטלפים בהשוואה לזו של אדם, במטרה להבין מה הופך אותם עמידים לאבולה ולנגיפים רבים אחרים.

תסמונת הפה השורף - בערה קשה לכיבוי

תקציר:

תסמונת הפה השורף (Burning mouth syndrome) היא תופעה שכיחה הפוגעת בעיקר בנשים מבוגרות. כאב ותחושת צריבה בחלל הפה ובעיקר על גבי הלשון יכולים לנבוע מבעיה ראשונית ללא מקור ידוע או מגורם שניוני שהוא משני לבעיה הבסיסית. הקושי בקביעת אבחנה ובעיקר הקושי הרב בקביעת טיפול מתאים, מלווים לעיתים בתחושת חוסר שביעות רצון ניכרת של המטופלים. בעבודה זו, נסקור את הסיבות לתסמונת בצורתה הראשונית והמשנית, מאפייניה, תוך סקירת דרכי האבחון והטיפול הידועים.

מוטי פינדלר¹ אלי מיכאלי² ירון חביב^{2,1}

¹המחלקה לרפואת הפה סדציה ודימות, בית הספר לרפואת שיניים, הדסה עין כרם, ירושלים
²מירפאת השיניים לחולים בסיכון רפואי, המחלקה לכירורגיה פנים ולסתות, מרכז רפואי ברזילי, אשקלון

תסמונת הפה השורף; תחושת צריבה בחלל הפה; כאב עצבי.
Burning mouth syndrome; Neuropathic pain

מילות מפתח:
KEY WORDS

לרוב אינו מעיר מהשינה, מופיע בעיקר באזור הלשון משני צדדיה, כאשר שינויי טעם ותחושת יובש פה הן תלונות שכיחות [8].

כאב עצבי (Neuropathic pain)

החברה הבינלאומית לכאב ראש מתייחסת לתפ"ש כאל כאב כרוני ומכאן גוזרת את דרכי האבחון והטיפול. הגישה הטוענת שתסמונת הפה השורף היא הסתמנות קלינית של כאב כרוני, מציעה שהפרעות בתחושה נובעות כנראה מפגיעה או מפעילות לקויה לאורך מערכת העצבים המרכזית וההיקפית [9]. תמיכה לכך ניתן לקבל מהעדויות שתסמונת הפה השורף היא כאב המוגדר עצבי כוללות שינויים בסף התחושה לחום, שנמצא גבוה יותר בקרב הלוקים בתפ"ש ושינויים בסף התחושה לטעם [10].

חולים המאובחנים כלוקים בתפ"ש שהוגדרה כראשונית מדגימים שינויים בתבחין מצמוץ – Blink reflex הדומים לאלו המופיעים בחולי פרקינסון, עובדה המרמזת על מעורבות של המערכת הדופמינגית [11]. נמצאה צפיפות תאי עצב נמוכה בשכבת תאי האפיתל בנוסף לשינויים מבניים בעצבים, הדומים לאלו הנמצאים גם במחלות ובמצבים אחרים ממקור עצבי [12]. שינויים מבניים מוחשים נמצאו גם בהיפוקמפוס ובקורטקס הקדמי [13].

מעורבות ותפקוד בלוטות הרוק

תחושת יובש פה ללא עדות ליובש פה אמיתי היא סימן בולט בחולים עם תסמונת הפה השורף. ייתכן שהרגשה זו טמונה בשינויים בהרכב הרוק, בעיקר בעלייה בריכוז החלבון הכללי ובשינוי במבנה של חלק מהחלבונים המרכיבים את הרוק. נמצא, כי בקרב אנשים עם תפ"ש ראשונית חלה ירידה בכמות הרוק המופרשת ללא גירוי [14]. יחד עם זאת נמצא, כי גירוי להפרשת רוק למרות רמות תקינות של רוק, עשוי להוביל לירידה בתחושת הצריבה ולשיפור בתחושת הטעם. שינויים בריכוזי החלבונים ברוק ובעיקר עליה ב-TNF- α נמדדו אף הם בזמן גירוי הפרשת רוק [15]. למרות מימצאים אלה, סוגיית השפעת הרוק עדיין מוטלת בספק.

אבחון (טבלה 1)

ראשית, יש לבצע בדיקה קלינית קפדנית לאיתור גורם מקומי מקדים. לעיתים כיב, פציעה או טראומה מקומית – כולל זו הנגרמת

הקדמה

שינויי תחושה הם המאפיינים העיקריים של תסמונת הפה השורף (תפ"ש¹, Burning Mouth Syndrome – BMS) וכוללים תחושת צריבה, דקירות, נימול או כאב בחלל הפה, בעיקר בשליש הקדמי של הלשון, בחך ובריריות הפה. תסמינים אלו מופיעים ללא סימנים קליניים מלווים, ומופיעים בשכיחות גבוהה יותר בגיל המבוגר, ובנשים בשיעור הגבוה פי שבעה בהשוואה לגברים. תסמינים אלה פוגעים קשות באיכות החיים ויכולים להפוך את חיי היומיום של החולה לבלתי נסבלים [1]. על פי מערכת הסיווג הבינלאומית לכאבי ראש שפורסמה בשנת 2013 (International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version – ICHD-3 beta), תפ"ש שייכת לכאבים ממקור עצבי (Painful cranial neuropathies) [2]. החברה הבינלאומית לכאבי ראש (International Headache Society, IHS) מגדירה תפ"ש כ"תחושה שורפת" בחלל הפה, שאינה מלווה בבעיה דנטאלית או רפואית אחרת, התחושה יכולה להיות ממוקדת ללשון בלבד ועלולה להיות מלווה בתחושת יובש, פגיעה בתחושה ואובדן או שינוי בחוש הטעם" [1]. ניתן להבחין בין תפ"ש בצורתה הראשונית (Primary BMS) לבין תפ"ש בצורתה השניונית (Secondary BMS). זו תוגדר כראשונית כאשר אין מימצאים קליניים היכולים להסביר את הרגשת השריפה או הצריבה בחלל הפה והמשנית, כאשר התסמינים מופיעים כחלק מהסתמנות מחלה או ממצב רפואי [3]. הסיבות השכיחות ביותר להופעת תפ"ש שניונית כוללות: מחלות מטבוליות דוגמת סוכרת, מחלות מערכת החיסון, מחלות חסר בוויטמינים ומינרלים דוגמת B12 וברזל, מחלות רירית הפה, פציעות וכיבים, זיהומים מקומיים חידקיים נגיפיים ובעיקר פטרת וכן מחלות נפש ביניהן: דיכאון, חרדה [4], הפרעה טורדנית כפייתית (Obsessive Compulsive Disorder – OCD) ופחד (phobia) מלחלות בסרטן [5].

מאפייני התסמונת

שכיחות התופעה באוכלוסייה הכללית נעה בין 0.7%–18% [7,6]. אולם במחקרי מטה-אנליזה שכיחות התופעה נעה בין 3.7%–1%. היחס המגדרי בין גברים לנשים הוא 7:1 בהתאמה. נשים לאחר הפסקת המחזור נמצאות בקבוצת הסיכון הגבוהה ביותר – עד 26% [7,4]. הכאב לרוב הוא בעל אופי שורף, בעוצמה בינונית עד קשה

¹תפ"ש - תסמונת הפה השורף

עבלה 1: גורמים המזכירים בספרות כסיבות לתפ"ש	
גורם	פירוש
כיב או חבלה מקומית	פציעה, נשיכה, תותבות לא מתאימות, שן חדה, "אפתה"
מחלות ריריות הפה	מצבים בלתי מזיקים - לשון גיאוגרפית, לשון מחורצת. מחלות רירית הפה ובעיקר ליכן פלנוס (Lichen Planus)
זיהום מקומי	פטרייתי: בעיקר קנדידה נגיפי: בעיקר זיהומי שלבקת חיידקית
אלרגיה ורגישות יתר	חומרים דנטאליים, שחזורים פלסטיים בחלל הפה, מזון
חסר בוטמינים ובמינרלים	ויטמינים: B1, B12, B6 מינרלים: ברזל, אבץ וחומצה פולית
מחלות מטבוליות	תת פעילות בלוטת התריס, סוכרת, הפרעות הורמונאליות
יובש פה	מחלות חיסון עצמי: כדוגמת, זאבת אדמונית ותסמונת סיוגרן (Sjogren syndrome) תרופות: ACE inhibitors, Tricyclic antidepressants, אנטיביוטיקה ותרופות כנגד זיהום בנגיפים כימותרפיה והקרנות לאזור הראש והצוואר
הפרעות נפשיות	דיכאון, חרדה, הפרעה טורדנית כפייתית ופחד מחלות בסרטן

עבלה 2: טיפול ראשוני והמשכי בתפ"ש ראשונית	
טיפול	פירוש
טיפול ראשוני:	
הרגעת המטופל	יידוע המטופל כי אין מדובר במחלה מסוכנת
גירוי הפרשת הרוק	שימוש בסיאלוגוגים כדוגמת מסטיקים או בתוספת רוק מלאכותי
טיפול אנטי פטרייתי	טיפול מקומי מקדים למשך שבועיים לשלילת זיהום פטרייתי בלתי נראה
המשך טיפול:	
קלונזפאם (Clonazepam)	מציצה ויריקה 1-3 מ"ג פעמיים ביום או חצי מיליגרם במתן פומי
קפסאיצין (Capsaicin)	שימוש מקומי, חשש להחמרה
חומצה אלפא ליפואית (Alpha- lipoic acid)	מינון פומי 200 מיליגרם, 3 פעמים ביום למשך שבועיים
טיפול פסיכולוגי התנהגותי (Cognitive behavioral therapy)	ייתכן הצורך בהערכה מקצועית לפני טיפול לכל הסובלים מהתסמונת
לידוקאין (Lidocaine)	שימוש מקומי בנוזל, חשש להחמרה

מתותבות בלתי מותאמות – עלולות לגרום לכאב שיכול להיות מפורש בטעות כתפ"ש. יש לשלול זיהום מחיידקים, מנגיפים או מפטריות, בעיקר קנדידה אלביקנס שהיא הנפוצה ביותר. השוואה בין עוצמת הכאב בזמן מנוחה ובזמן אכילה עשויה לאפשר אבחנה מבדלת בין זיהום פטרייתי לתפ"ש ראשונית, זאת כשאכילה לרוב מחמירה כאב שמקורו פטרייתי ומקלה בתפ"ש [16].

ישנם מצבים נורמאליים כגון לשון גיאוגרפית או לשון מחורצת ומחלות ריריות שונות דוגמת ליכן פלנוס (Lichen Planus) או פמפיגוס וולגריס (Pemphigus vulgaris) העלולות להוביל לתחושת שריפה. אלרגיה, כולל אלרגיה לחומרים דנטאליים או למזון, מובילה לצריבה עד כי יש הטוענים שיש לבצע בדיקות אלרגיה לכל הלוקים בתפ"ש [17]. יובש פה הוא גורם מרכזי ועלול לנבוע מסיבות שונות הכוללות מחלות אוטואימוניות דוגמת זאבת (Lupus) ותסמונת סיוגרן (Sjogren syndrome), שבהן נפגעת מערכת החיסון, המערבת גם את בלוטות הרוק.

קיימות תרופות שחלק מהשפעות הלוואי שלהן כוללות יובש, תחושת יובש ושריפה בחלל הפה. התרופות העיקריות הן ממשפחות ה-ACE inhibitors, Tricyclic antidepressants, חלק מסוגי האנטיביוטיקה ותרופות כנגד זיהום בנגיפים, כימותרפיה והקרנות לאזור הראש והצוואר. גורמים כלליים רבים ובעיקר חוסר במינרלים ובוויטמינים, מחלות מטבוליות שונות כדוגמת מחלות בלוטת

התריס וסוכרת – עלולים אף הם לגרום לבעיה זו. זיהוי מאפיינים פסיכולוגיים נלווים, בעיקר דיכאון, חרדה, הפרעה טורדנית כפייתית ופחד מסרטן מופיעים כמעט ב-50% מהחולים, וייתכן שיש מקום גם לאבחון מקצועי על מנת לאתר בעיה שלעיתים קשה לזיהוי [18].

טיפול (עבלה 2)

הטיפול בתפ"ש בלתי מספק ובעל סיכויי הצלחה נמוכים, רוב החומר הכתוב מקורו בחוות דעת מומחים והנתונים לעיתים סותרים. בתפ"ש שניונית, אם אותר גורם, יש לטפל בו לפני או במקביל לטיפול בתחושת השריפה הנלווית. אם לא אותר גורם כזה אנו מתייחסים

לבעיה כאל תפ"ש בצורתה הראשונית. ניתן לסווג את הטיפול לטיפול ראשוני ולטיפול המשכי, כאשר הטיפול המשכי כולל לעיתים סידרת ניסיונות עד למציאת הגורם המקל ביותר. הטיפול הראשוני כולל את הרגעת המטופל והבהרה כי אין

- **תסמונת הפה השורף היא תחושת שריפה, צריבה או כאב, לרוב בלתי מוסברת בחלל הפה.**
- **תחושת צריבה בחלל הפה יכולה להיות ראשונית או שניונית למחלה ולגורמים מקומיים.**
- **בשנים האחרונות ההתייחסות המוצעת לתסמונת הפה השורף היא כאל כאב ממקור עצבי (נירופתי) והטיפול בה ככזה עשוי להוות פריצת דרך לחולים ולצוות הרפואי המטפל.**

תוצאות ראשוניות טובות [22]. טיפול ההמשך הוא לרוב תומך, בתרופות. הטיפול המקובל ביותר הוא באמצעות קלונזפם (Clonazepam) בעיקר בנטילה מקומית (מציצת הטבלית). מתרחשת ככל הנראה גם ספיגה חלקית של החומר הפעיל ופעילות כללית שלו [23], גם חצי מ"ג קלונזפם במתן פומי [24], לא הוכח כיעיל יותר מזה המתקבל במתן מקומי [25]. טיפול מקומי נוסף הוא באמצעות קפסיצין (Capsaicin) – תמצית פלפל, אם כי הטיפול בו עלול לגרום לכאב עז המתווסף לבעיה הבסיסית [26]. תוספי מזון כדוגמת חומצה אלפא ליפואית (Alpha-lipoic acid) נמצאו יעילים חלקית בחלק מן העבודות [27]. תחליפי הורמונים שונים נוסו כטיפול, אך לא קיימים מספיק נתונים שיצדיקו טיפול בהם. אלחוש מקומי באמצעות מאלחשים כדוגמת לידוקאין (Lidocaine) מקל לעיתים, אך עלול גם להחמיר את תחושת חוסר הנוחות והכאב [28,29]. טיפול פסיכולוגי-התנהגותי (Cognitive behavioral treatment – CBT) עשוי להוביל לשיפור משמעותי [30].

סיכום ומסקנות

תסמונת הפה השורף היא מחלה כרונית טורדנית, הפוגעת באיכות החיים של הלוקים בה. למרות היותה מחלה טבה, היעדר מימצאים בבדיקה קלינית, הקושי באבחון והיעדר טיפול יעיל, גורמים לתסכול רב הן לחולה והן לצוות הרפואי המטפל. תסכול זה מצטרף לסבלו של החולה וכופה עליו תחושת חוסר אונים. ההתייחסות לתסמונת כאל כאב עצבי, כפי שהוצע בשנים האחרונות, הכולל ככל הנראה מעורבות של המערכת הדופמינרגית, פותח חלון חדש לאפשרויות טיפול ומציג אופק אפשרי לחולה ולרופא. הטיפול בחולים אלה צריך להיות טיפול אינטגרטיבי ולכלול בשלב ראשון אבחנה מבדלת בין תפ"ש שניונית בעלת גורם הניתן לזיהוי ולטיפול לבין תפ"ש ראשונית המחייבת המשך טיפולים מקלים (תרשים 1). מגוון הטיפולים הנוכחי מהווה גורם מדרבן להפניית חולים אלה למומחים בתחום שזוהו עיסוקם המרכזי, כגון מומחים ברפואת הפה אשר אמונים על האבחון, לשם התאמת הטיפול המיטבי. ●

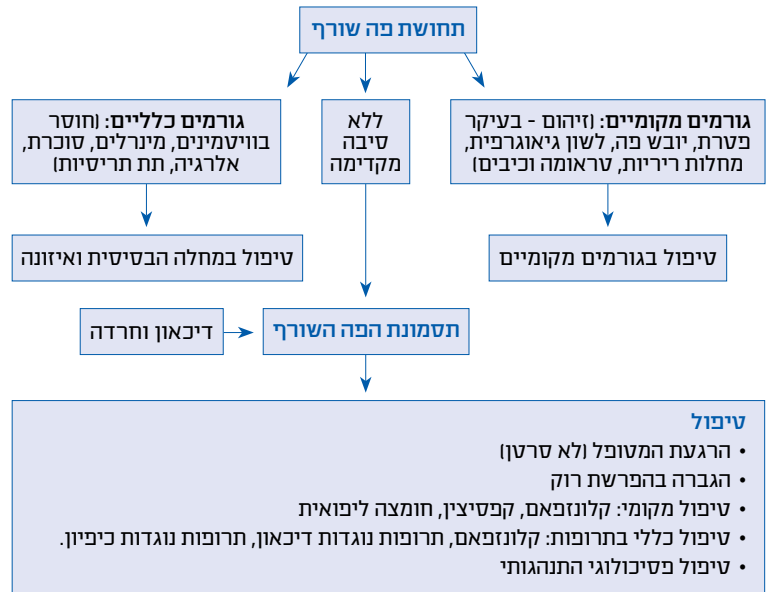
מחבר מכותב: ירון חביב

המחלקה לרפואת הפה, הדסה עין כרם, ירושלים

טלפון: 02-6776151, פקס: 02-6771111

דוא"ל: yaron.haviv@gmail.com

תרשים זרימה: גורמים וטיפול



חשש למחלה נלווית או לסרטן. מתבצע גירוי הפרשת הרוק גם אם לא יותר יובש פה באמצעות ממריצי הפרשת רוק (Sialogogues) כדוגמת סוכריות חמוצות, תחליפי רוק או תרופות כדוגמת פילוקרפין (Pilocarpine), הניתנות כשחלה הפחתה בפעילות בלוטות הרוק [19]. יש הטוענים כי רצוי להתחיל בטיפול נוגד פטרת מקומי לשבועיים, אף ללא ביצוע תרבות או זיהוי קליני של פטרת [20]. מאחר שניתן להגדיר את התסמונת ככאב נירופתי, הטיפול הראשוני כולל גם טיפולים להקלה על כאבים; תרופות נוגדות דיכאון ונוגדות כפיון, הניתנות לרוב נגד כאב כרוני ממקור עצבי, נוסו במספר רב של עבודות, אך ללא הצלחה חד משמעית. בין התרופות שנוסו ללא הצלחה חד משמעית ניתן למנות את, Trazodone, Paroxetine, Amitriptyline, Nortriptyline, Milnacipran, Gabapentin, Pregabalin Carbamazepine [20]. במספר עבודות הוצגו תוצאות טובות יותר בתרופות נוגדות פסיכוזה כדוגמת אמיסולפריד (Amisulpride) [21], אך הן עדיין לא התקבלו כטיפול מקובל ונפוץ. טיפול בלייזר בעל עוצמה נמוכה – Low level laser therapy העלה

ביבליוגרפיה

- Olesen J & Steiner TJ, The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004;75:808-11.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia, 2013;33: 629-808.
- Khan SA, Keaser ML, Meiller TF & Seminowicz DA, Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. Pain, 2014;155:1424-5.
- Basker RM, Sturdee DW & Davenport JC, Patients with burning mouths. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. Br Dent J, 1978;145:9-16.
- Zeller A, Burning tongue in a 47-year-old housewife]. Praxis (Bern 1994), 2001;90:1103-5.
- Lipton JA, Ship JA & Larach-Robinson D, Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. J Am Dent Assoc, 1993;124:115-21.
- Grushka M, Epstein JB & Gorsky M, Burning mouth syndrome. Am Fam Physician, 2002;65:615-20.
- Bergdahl M & Bergdahl J, Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. J Oral Pathol Med [Research Support, Non-U.S. Gov't], 1999;28:350-4.
- Jaaskelainen SK, Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. Clin Neurophysiol, 2012;123:71-7.
- Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L & Kaaber S, Sensory and pain thresholds to orofacial

- argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *Clin J Pain*, 1993;9:207-15.
11. Jaaskelainen SK, Forssell H & Tenovu O, Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain*, 1997;73:455-60.
 12. Albuquerque RJ, de Leeuw R, Carlson CR & al, Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain [Research Support, Non-U.S. Gov't]*, 2006;122:223-34.
 13. Eliav E, Altered structure and function in the hippocampus and medial frontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain*, 2014.
 14. Lee YC, Hong IK, Na SY & Eun YG, Evaluation of Salivary Function in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Oral Dis*, 2014 Jun 24.
 15. De Moura SA, de Sousa JM, Lima DF & al, Burning mouth syndrome (BMS): sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile. *Gerodontology*, 2007;24:173-6.
 16. Terai H & Shimahara M, Tongue pain: burning mouth syndrome vs Candida- associated lesion. *Oral Dis*, 2007.
 17. Drage LA & Rogers RS 3rd, Clinical assessment and outcome in 70 patients with complaints of burning or sore mouth symptoms. *Mayo Clin Proc*, 1999;74:223-8.
 18. Coculescu EC, Radu A & Coculescu BI, Burning mouth syndrome: a review on diagnosis and treatment. *Journal of Medicine and Life*, 2014;7:512-515.
 19. Gorsky M, Silverman S, Jr & Chinn H, Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1991;72:192-5.
 20. Zakrzewska JM, Forssell H & Glenn AM, Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev. [Meta-Analysis Review]*, 2005:CD002779.
 21. Bogetto F, Venturello S, Albert U & al, Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*, 1999;14:434-41.
 22. Romeo U, Del Vecchio A, Capocci M & al, The low level laser therapy in the management of neurological burning mouth syndrome. A pilot study. *Ann Stomatol (Roma)*, 2010;1:14-8.
 23. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML & al, Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]*, 2004;108:51-7.
 24. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M & al, A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope. [Comparative Study Randomized Controlled Trial]*, 2012;122:813-6.
 25. Grushka M, Epstein J & Mott A, An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998;86:557-61.
 26. Marino R, Torretta S, Capaccio P & al, Different therapeutic strategies for burning mouth syndrome: preliminary data. *J Oral Pathol Med [Comparative Study Randomized Controlled Trial]*, 2010;39:611-6.
 27. Femiano F, Gombos F, Scully C & al, Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. *Oral Dis. [Clinical Trial Comparative Study Controlled Clinical Trial]*, 2000;6:274-7.
 28. Formaker BK, Mott AE & Frank ME, The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. *Ann N Y Acad Sci. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]*. 1998 Nov 30;855:776-80.
 29. Sardella A, Uglietti D, Demarosi F & al, Benzylamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial*, 1999;88:683-6.
 30. Bergdahl J, Anneroth G & Perris H, Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med, Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't*, 1995;24:213-5.

כרוניקה

מערכת העצבים מסייעת בעיצוב חסינות המעי



זה מגיב לחלבונים המופרשים על ידי תאי גליה במעי. עכברים חסרי RET בתאי ILC הפרישו פחות אינטרליקין 22, חלבון האחראי לשלמות האפיתל במעי, ובדגם לדלקת כרכשת (קוליטיס) ניסויית, עכברים אלה שרדו פחות טוב לאחר הדבקה בחיידק ציטורובקטר. המחקרים מסיקים, כי שיתוף פעולה בין ILC לבין מערכת העצבים משלים את ההגנה של המעי מפני פלישת מזהמים לגוף. איתן ישראלי

במעיים קיימת מערכת חיסון מורכבת שתפקידה להילחם בפולשים זרים, אך גם למנוע את מעבר החיידקים והנגיפים דרך דופן המעי לדם ולשאר הגוף. אחד הכוחות הפועלים במעי הם תאי ILC, תאים לימפואידים ראשוניים, שאחד מתפקידיהם הוא למנוע את מעבר זה. **איביזה** וחת' (Nature 2016;535:440) מצאו במחקר בדגם עכבר, כי ILC מבצעים את תפקידם זה בעזרת אותות ממערכת העצבים. ILC מבטאים אנזים על פני שטח התא הנקרא RET, אנזים

ביטויים בכף היד של מחלת כבד מאלכוהול

דורון זמיר¹
מריאנה זמיר²

¹ מחלקה פנימית ד', מרכז רפואי ברזילי, אוניברסיטת הנגב קמפוס אשקלון, ² מחלקת עור, הדסה עין כרם, האוניברסיטה העברית, ירושלים

אדמנת כף היד היא מצב שכיח ומופיעה במחלת כבד כרונית, הריון ופוליציטמיה. הסברה היא, כי במחלת כבד ובהריון הסיבה לאדמנת היא רמות אסטרונגנים גבוהות [3].

ביבליוגרפיה

1. Gudmundsson KG, Jónsson T & Arngrímsson R, Guillaume Dupuytren and finger contractures. Lancet. 2003; 362:165-8.
2. Vandemergel X & Renneboog B, Prevalence, aetiologies and significance of clubbing in a department of general internal medicine. Eur J Intern Med. 2008;19:325-9.
3. James W, Berger T & Elston D, Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. (10th ed.). Saunders, 2005; Basic pathology 8th edition p 646.

כשהתאלות קשה יש לקצה הרחיקני של האצבע צורת מקל תיפוף [2].

תמונה 1:

החולה שהתקבל עם מחלת כבד מאלכוהול סבל מביטויי המחלה בכף היד כמו Dupuytren's contracture (חץ 1), התאלות (חץ 2 - Clubbing) של האצבעות ואדמנת (חץ 3 - Palmar erythema) של היד (חץ 3 - Palmar erythema).



גבר בן 45 שנים התקבל בשל כאב בבטן עליונה, צהבת קלה וערכי טראנסאמינזות מוגברים. צריכת האלכוהול היומית שלו הייתה 250 מ"ל/ביום. כפות ידיו חשפו Dupuytren's contracture (חץ 1), כמו גם התאלות (חץ 2 - Clubbing) של האצבעות ואדמנת כף היד (חץ 3 - Palmar erythema). מספר ימים של הימנעות מאלכוהול שיפרו את תפקודי הכבד שלו, מאחר שדירוג מדרי (Madrey score) שלו היה נמוך [12]. החולה שוחרר לביתו ללא סטרואידים, כשהוא מבטיח שלא לשתות יותר אלכוהול.

עיוות על שם Dupuytren נגרם עקב עיבוי מתקדם וסחוסני של חיתולית (פסיית) כף היד הגורמת לעיוות כיפופי של האצבע המעורב [1]. הסיבה לעיוות אינה ידועה. התאלות האצבעות נגרמת בשל מחלת כבד, סוכרת, כיפיון (אפילפסיה), עישון ואף עבודת כפיים. התאלות קיימת כשהזווית שבין מוטת הציפורן והציפורן הקדימית גדולה מ-180°.

מילות מפתח:
מחלת כבד מאלכוהול; ביטויי מחלת כבד בכף היד.

Key words:
Alcoholic liver disease; Palmar manifestations of alcoholic liver disease.

פיוט ורפואה

נשמה צעירה

נשמה צעירה
בתוך כלוב הזיקנה
ציפור מפוחדת
צמאה לאין סוף
רודפת מעוף

חלקיק מיקום
אנרגית חיים
מנסה להבין
פשר עיקום
על זמן ומרחב
בחי האטום
אמת וחלום

בבט רבינוביץ
פרופסור אמריטוס לקרדיולוגיה
הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מכתב לאבא

אבא, אתה זוכר
כשהייתה לי יומולדת
ואתה, לא יכולת אחרת.
והייתה מסיבה, גדולה ועצובה
כי אתה כרגיל, היית במחלקה.

אבא, אתה יודע
כשאתה תורן במחלקה
ובלילה אני לא מקבלת נשיקה
אז למחרת כשאתה כבר מגיע
אימא, לא מרשה, לך, להפריע.

אבא אתמול בלילה
פחדתי נורא ממכשפות
והיו לי המון מחשבות
רציתי שנתחבק ונודר,
אך אתה היית במקום אחר.

אבא, אבא שלי
אני צריכה חיבוק ונשיקה
אני רוצה אותך במסיבה
שתהיה אבא כמו של כל הילדים
ולא רק של החולים.

איתן חי עם

ביקור בית - חדרו של השען

בשנת 2000 ערכנו ביקור בית לבן 85 שנים, אלמן, עירירי ותשוש נפש, שאינו יוצא מחדרו. הוא החל לעבוד כשען במרוקו בשנת 1931 - מקצוע שנחשב לדבריו יוקרתי בקרב הקהילה היהודית במרוקו. בשנות ה-50 עלה לישראל והביא עימו מזוודה אחת, ואת העגלה והמכשירים ששימשו אותו בעבודתו כשען. עשרים ואחת שנים לפני כן הפסיק לעבוד (לאחר 48 שנות עבודה כמתקן שעונים), לדבריו "בשל ירידה בראייה וחוסר יציבות בידים". מאז הפסיק לעבוד הוא מתגורר בחדר שגודלו 10.8 מ"ר. במהלך כל השנים הללו ניצבת העגלה בסמוך למיטתו בחדרו הקטן. לשאלתנו מדוע אינו מוציא את העגלה מהחדר הצפוף עונה, "כאשר אני אמות העגלה הזאת תצא מהחדר".

רוני פלג
יוליה טרייסטר-גולצמן
החטיבה לבריאות בקהילה, סניף מרכז המחקר,
הפקולטה למדעי הבריאות,
אוניברסיטת בן גוריון בנגב
ושירותי בריאות כללית מחוז דרום

שאת פפילרית של בלוטת התריס (Papillary thyroid cancer) - שינויים במגמות הטיפול

תקציר:

שיעור שאת פפילרית של בלוטת התריס עלה בשנים האחרונות, בעוד ששיעור התמותה נותר קבוע. במרבית השאותות, מעורבות קשריות הלימפה במחלה מהווה סמן פרוגנוסטי גרוע המחייבת התייחסות טיפולית למניעתן. בשאת פפילרית של בלוטת התריס הגישה שונה, למרות ששיעור הגרורות לקשריות הלימפה גבוה.

הגישה המקובלת בשנות החמישים הייתה לבצע בתירת צוואר מונעת לקשריות לימפה. בשנות השמונים חל שינוי מהותי בתחום, כך שהמגמה לביצוע ניתוחים מונעים ("מניעתיים"), הוחלפה בניתוחים לכריתת קשריות לימפה נגועות בצוואר. שינוי זה לא הוביל לעלייה בשיעור התמותה מהמחלה.

שינוי מגמה נוסף הופיע בראשית שנות האלפיים, עת הופיעו מחדש המלצות לבתירה מונעת של קשריות לימפה בצוואר מרכזי (פרי ופרהטרכיאליות = רמה 6) בצוואר בחולים עם שאת פפילרית של בלוטת התריס. התומכים בהחלטה מתבססים על התצפיות המראות היארעות גבוהה של בלוטות חבויות נגועות באזור זה, המהווה אגן ניקוז זקיפי של בלוטת התריס, ועל ההנחה כי בתירת צוואר ("בתירה צווארית") באזור זה איננה מוסיפה תחלואה או פוגעת באיכות חייו של החולה.

המתנגדים טוענים, כי שיעור התמותה מהמחלה נמוך ללא קשר לביצוע בתירת הצוואר מחד גיסא, וכי מדווח על סיבוכים בעקבות הניתוח מאידך גיסא. ההנחיות לביצוע בתירת צוואר מרכזית מונעת שונות בין מדינות ותרבויות שונות. הקושי בקביעת הנחיות חד משמעיות האם ומתי לבצע בתירת צוואר מונעת, נובע מהיעדר מחקרים ניסויים אקראיים ומבוקרים, שכן קיים קושי בביצוע מחקרים אלו להוכחת יעילות בתירת צוואר מונעת ("מניעתית").

בסקירה זו, נבחנת הספרות הרלוונטית בנושא, ומובאות הגישות בעד ונגד בתירת צוואר מרכזית מונעת בחולים עם שאת פפילרית של בלוטת התריס.

שגית שטרן^{3,1}
אלעד דגן^{3,2}
ערן אלון^{3,2}
זיו גיל^{5,4}
גדעון בכר^{3,1}

¹ מחלקת אא"ג וניתוחי ראש צוואר, מרכז רפואי רבין קמפוס בלינסון, פתח תקווה
² מחלקת אא"ג וניתוחי ראש צוואר, מרכז רפואי שיבא תל השומר, רמת גן
³ הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב
⁴ מחלקת אא"ג וניתוחי ראש צוואר, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה
⁵ הפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה

בתירת צוואר ("בתירה צווארית") מרכזית; רמה 6; שאת פפילרית של בלוטת התריס.
Neck dissection; Level 6; Papillary thyroid carcinoma

מילות מפתח:
KEY WORDS

שיעור התחלואה בשאת פפילרית בבלוטת התריס (Papillary thyroid carcinoma) עלה בשנים האחרונות, ככל הנראה כתוצאה מעלייה בשיעור הגילוי המוקדם של המחלה. מנגד, שיעור התמותה משאת זו נותר קבוע ומוערך ב-3.8% על ידי האיגוד האמריקאי American thyroid association (ATA) [1]. מבחינה אנטומית, מדור הצוואר המרכזי המכונה רמה 6 משתרע בין עצם הלשון (Hyoid bone) כגבול עליון לבין העורק העלום (Innominate artery) כגבול תחתון, ובין שני העורקים התרדמניים (Carotid arteries) כגבולות לטרליים. המדור המרכזי בצוואר מהווה, ברוב החולים את אגן הניקוז הלימפטי הראשוני לבלוטת התריס (First echelon nodal station) [3,2]. שיעור קשריות הלימפה החבויות עם גרורות (Occult metastasis) בצוואר המרכזי שאינן ניתנות לאיתור מוקדם – הן בבדיקה רגילה והן באמצעי דימות מקובלות, כגון על שמע (US) או טומוגרפיה מחשבית (CT) – נע במספר עבודות בין 20%–90% גרורות מזעריות (Micro-metastasis) ועומד על ממוצע של 60%. קשריות חבויות אלו מזוהות בבדיקה פתולוגית לאחר ניתוח לבתירת הצוואר [4].

מכאן יש הגורסים, כי קיים צורך לבצע בצ"מ מונעת (Prophylactic central neck dissection) בנוסף לניתוח לכריתת בלוטת התריס. המתנגדים לביצוע בצ"מ מונעת לכל חולה עם שאת פפילרית של בלוטת התריס טוענים, כי שיעור התמותה מן המחלה נמוך יחסית גם

מעורבות קשריות לימפה בשאותות ממאירות ובשאותות ראש וצוואר בפרט, מהווה סימן פרוגנוסטי גרוע המגביר את הסיכון לתמותה. בשאותות ממאירות של הראש והצוואר נהוג לבצע בתירת צוואר מונעת (להלן בצ"מ) כנגד מחלות ממאירות שידוע בהן כי שיעור הפיזור עולה על 20%. בשאת פפילרית של בלוטת התריס ידוע על מעורבות הצוואר בשיעור גבוה. יחד עם זאת, הטיפול המונע לקשריות לימפה בחולים עם שאת פפילרית של בלוטת התריס ידע עליות ומורדות במהלך השנים האחרונות. בעוד שבשנות החמישים בוצעה בתירת צוואר נרחבת בכל חולה עם שאת פפילרית, הרי שבשנות השמונים חל שינוי תפיסה וביצוע ניתוחי צוואר הפך להיות תחת הורייט טיפול עבור חולים עם סרטן הצוואר. שינוי דרך נוסף חל בראשית שנות האלפיים, עם שיפור באמצעי הדימות לגילוי מוקדם של שאת פפילרית וההכרה כי מירב המעורבות היא בחלק המרכזי של הצוואר (רמה 6), לפיכך כמה מחלוקת האם לבצע בתירת צוואר מונעת ברמה זו בכל שאת של בלוטת התריס.

הקדמה

¹ בצ"מ - בתירת צוואר מרכזית

מעלות באופן מובהק את הסיכוי להישנות (16.3% לעומת 0%), ושיעור ההישנות אף גבוה יותר בגרורות שאינן חבויות. Zetoune וחב' [11] מצאו בניתוח מידע רטרוספקטיבי של 1,264 חולים, כי שיעור הישנות המחלה הכללי נמוך יותר במטופלים שעברו בצ"מ (2.02% לעומת 3.92%), אך לא הצליחו להוכיח מובהקות סטטיסטית באשר להישנות המחלה בצוואר המרכזי [11].

בעבר רווחה הסברה, כי לקשריות הצוואר אין כל השפעה על ההישרדות [12]. אולם בשנים האחרונות דווח במספר עבודות על התאמה התאמה בין קיומן של גרורות בקשריות בצוואר לבין הישרדות נמוכה בחולים מבוגרים [13]. בעבודה שפורסמה לאחרונה, השוו Barczyński וחב' [14] בין 282 חולים שעברו כריתת בלוטת התריס בלבד ל-358 חולים שעברו כריתת בלוטת התריס עם בצ"מ מונעת. בתוצאותיהם נמצא יתרון מובהק מבחינת הישרדות החולים (10-year survival) במטופלים שעברו גם בתירה צווארית מרכזית מניעתית (98% לעומת 92.5%). כמו כן, נמצא שיעור הישנות גרורות צוואר נמוך יותר בקבוצת החולים שעברו גם בתירה צוואר (87.6% לעומת 94.5%) [14].

במטה אנליזה שפורסמה לאחרונה הציגו Wang וחב' [15] מידע שנאסף ונותר מ-11 עבודות ואשר כלל 2,318 חולים. נמצא, כי שיעור הישנות המחלה במטופלים שעברו בתירה מונעת עומד על 4.7% לעומת 7.9% באלו שעברו כריתת בלוטת התריס בלבד. בנוסף לכך, נראה בניתוח המחקר כי כשבוחנים את העבודות ממרכזים בעלי נפח ניתוחים גבוה, שיעור ההישנות במטופלים שעברו בתירה צוואר בנוסף לכריתת בלוטת התריס פוחת אף יותר ועומד על 3.8% [15]. קיים קושי באיסוף נתונים בחולים עם שאת פפילרית של בלוטת התריס, מאחר שהתקדמות המחלה איטית ואורכת שנים רבות. במעקב שנמשך 30 שנים אחר 1,300 חולים עם שאת פפילרית של בלוטת התריס נמצא, כי חולים עם גרורות בצוואר מצויים בסיכון מוגבר לתמותה הנובעת מהשאת (Cancer specific mortality) (10% לעומת 6%) [16].

במחקר שנערך על בסיס מאגר המידע האמריקאי SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) של כ-20,000 חולים נמצא הבדל קטן, אך מובהק סטטיסטית, בהישרדותם של חולים ללא קשריות בצוואר. עם זאת, במאגרים נכללו גם גרורות בצוואר צידי [17]. Lundgren וחב' [18] מצאו במחקר מקרה-בקרה (Case control study) שנבדקו בו 5,123 חולים, כי גרורות לקשריות הלימפה מהוות גורם מנבא לתמותה מהשאת.

דעות נגד בצ"מ

בעבודתם של Mauricio וחב' [19], נבדקו 119 חולים עם צוואר ללא מימצאים קליניים. כמחצית החולים עברו בצ"מ מונעת. בקרב 71% מבין אלו שעברו בתירה צוואר נמצאו קשריות חבויות. מרבית החולים משתי הקבוצות טופלו ביד רדיואקטיבי כטיפול משלים. המסקנה במחקר הייתה, שלא קיים הבדל בהישרדות או בשיעור הישנות המחלה בהשוואה בין קבוצת ההתערבות לקבוצת הבקרה. Tisell וחב' [20] עקבו במשך 13 שנים אחר 175 חולים שעברו בצ"מ מונעת בנוסף לכריתת בלוטת התריס. שיעור התמותה הקשורה במחלה, ללא הכללת החולים שהיו עם גרורות בריאות, עמד על 1.6%. ההשוואה נעשתה למחקר מנורווגיה שכלל 155 חולים שעברו כריתת בלוטת התריס בלבד. שיעור התמותה הקשורה במחלה בקבוצה זו, ללא הכללת החולים עם גרורות מרוחקות, עמד על 1.9% [21]. העובדה כי בצ"מ מונעת אינה מוסיפה לחולה יתרון מבחינת הישרדות או שיעורי הישנות, נתמכת בתוצאות מחקרים נוספים [22,23].

ללא ביצוע בתירה הצוואר, ומדגישים את שיעור הסיבוכים הנגרם בשל ניתוח כזה. הערכת התועלת בבצ"מ מונעת נמדדת בשיעור הישנות המחלה באזור זה, לעומת הסיבוכים העיקריים הכוללים פגיעה זמנית או קבועה בעצב הגרון החוזר המובילה לשיתוק מיתר הקול, ופגיעה בבלוטות יותרת התריס המובילה לירידה זמנית או קבועה ברמות הסיידן בדם.

ההנחיות לביצוע בצ"מ מונעת שונות בין מדינות ותרבויות שונות. ביפן, שימוש ביד רדיואקטיבי פחות נפוץ, לפיכך מקובל יותר לבצע בצ"מ. בבריטניה ההחלטה מותנית בגודל השאת, גיל המטופל, חדירת השאת אל מחוץ לקופסית (Extracapsular extension) ועוד [5]. האיגוד האמריקאי ה-ATA הציע בשנת 2009 בהמלצת מומחים, לשקול בתירה מונעת בחולים עם שאתות מתקדמות (T3, T4) [1]. סקירה זו נועדה לבחון את הספרות הרלוונטית בנושא ולהביא בפני הקוראים את הגישות בעד ונגד בצ"מ מונעת בחולים עם שאת פפילרית של בלוטת התריס.

שכיחות קשריות לימפה נגועות

מבחינה אנטומית, הפיזור הלימפטי הראשוני של בלוטת התריס עובר תחילה לצוואר המרכזי בצד שבו נמצאת השאת (Ipsilateral central compartment) ובהמשך לצוואר בצד הנגדי לשאת (Contralateral central compartment). ניתן למצוא קשריות נגועות באזור הצוואר המרכזי האיפסילטרלי בשכיחות של כ-70%. מעורבות צוואר מרכזי בצד הנגדי קיימת ב-10%-20% מהחולים [6].

השכיחות של קשריות חבויות בצוואר נבדקה במספר מחקרים. Brian וחב' [7] בדקו 310 חולים עם סרטן בלוטת התריס. מתוכם 180 עברו בצ"מ מונעת ו-130 שלא עברו בתירה צוואר. קשריות חבויות לשאת נמצאו ב-50% מהחולים שעברו בצ"מ. ברבע מן החולים נמצאו בלוטות חבויות בצוואר מרכזי נגדי. בקרב 5% מהחולים נמצאו קשריות בצוואר הנגדי, ללא עדות לקשריות בצד השאת. בשליש מהחולים במחקר זה נמצאו גרורות חבויות של שאת פפילרית בצוואר מרכזי [7].

קושי בזיהוי גרורות בצוואר בבדיקת דימות

סקירת על שמע מוגבלת ביכולתה לזהות גרורות בצוואר המרכזי. Brian וחב' [7] מצאו, כי ב-40% מהחולים עם סקירת על שמע ללא מימצאים טרם הניתוח, נמצאו קשריות לימפה "חבויות" במהלך הניתוח. לסקירת על שמע (US) סגוליות גבוהה וערך ניבוי חיובי (Positive predictive value) גבוה, אך רגישות נמוכה (60%) וערך ניבוי שלילי (Negative predictive value) נמוך (61%) [8,9]. יתרה מכך, קיים קושי בהערכת על שמע של קשריות הצוואר במדור המרכזי בנוכחות בלוטת תריס מוגדלת בצוואר, נוכחות עצם הסטרנום או צוואר קצר [9]. בנוסף, איכות סקירת העל שמע תלויה בניסיונו של המבצע. מכאן, שבדיקת על שמע מוגבלת ביכולתה לסייע בזיהוי מוקדם של גרורות בצוואר המרכזי.

הבדל בשיעור ההישרדות והישנות המחלה בצוואר

בעד בצ"מ מונעת:

הטוענים בעד בצ"מ מונעת מביאים בחשבון את שיעור הישנות המחלה בצוואר וצורך בניתוח נוסף שניתן היה לחסוך לחולה, אילו בוצעה הבתירה במקביל לכריתת הקשריות. Wada וחב' [10] דיווחו במחקר שהוכלל בו 134 חולים, כי גרורות צוואר חבויות

עבלה 1:

בחינת ההשפעה של בצ"מ מונעת ברמת ההוכחה (Level of evidence)

רמה 1: הוכחות המבוססות לפחות על מחקר אקראי מבוקר המתוכנן היטב, סקירה שיטתית.

רמה 2-1: הוכחות המבוססות על מחקרים מבוקרים.

רמה 2-2: הוכחות המבוססות ממחקרי עוקבה מתוכננים היטב או מחקרי מקרה-ביקורת ממספר מרכזים או קבוצות מחקר.

רמה 3-1: הוכחות המבוססות על קבוצות מחקר ללא ביקורת.

רמה 3-2: הוכחות המבוססות על דעות מומחים, תאורי מקרה.

בחינת ההשפעה של בצ"מ מונעת נעשית ברמת ההוכחה (Level of evidence) (טבלה 1); כאשר בוחנים את דירוג חוזקן של העבודות שנעשו על בלוטת התריס, רובן בוצעו ברמה II 2-3 – שמשמעותה עבודות קטנות, רטרופקטיביות. לא קיימות עבודות פרוספקטיביות, אקראיות שנערך במסגרתן מעקב ארוך טווח של שנים אחר החולים. כלי נוסף העומד לרשותנו בשנים אחרונות הוא מטה אנליזה, המאפשר לסכם את כל המאמרים הנערכים בתחום. מטה אנליזה העוסקת בשאלה זו פורסמה בלרינגוסקופ בשנת 2012 על ידי Cheng-Xiang וחב' [24]. השאלה המרכזית שנבדקה היא: האם ביצוע בתירה של הצוואר משנה את שיעור הישנות המחלה בצוואר? המסקנות מהמחקר היו, כי לא קיים שוני בשיעור הישנות המחלה בצוואר הלטרי ומהמרכזי כתוצאה מביצוע בצ"מ מונעת. מכאן נובע, כי הניתוח אינו מונע בהכרח את הצורך בניתוח נשנה או בטיפול משלים ביד.

טיפול משלים ביד

בעד בצ"מ מונעת:

בהתחשב בשיעור הגרורות המקומיות הגבוה בשאת פפילרית של בלוטת התריס, ביצוע בצ"מ מונעת עשוי להפחית את מסת השאת השארית ולאפשר התאמה של מינון הטיפול משלים ביד רדיואקטיבי (¹³¹I). קיים שוני בקליטת יוד על ידי שאתות פפילריות, כאשר חלקן אינו קולט יוד כלל ולכן טיפול משלים אינו יעיל. ההחלטה על מתן יוד רדיואקטיבי תלויה בגודל השאת הראשונית, ובסיכון להישנות ו/או למעורבות גרורות בצוואר. למרות ביצוע מיפוי להערכת מינון הטיפול המשלים ביד רדיואקטיבי, כאשר לא מבוצעת בתירת צוואר, חלק מהקשריות החיוביות אינן מזוהות, וכתוצאה מכך נמנעים ממתן טיפול למטופלים שאילולא כן היו זכאים לטיפול זה.

נגד בצ"מ מונעת:

Yoo וחב' [25] בדקו 277 חולים עם שאת פפילרית של בלוטת התריס שטופלו ביד רדיואקטיבי, 87 חולים מתוכם עברו גם בתירה של הצוואר ברמה 6. מסקנתם הייתה, שלא קיים הבדל מבחינת קליטת היוד בין החולים שעברו בתירה של הצוואר לאלו שעברו כריתת בלוטת התריס בלבד.

סיבוכים

בעד בצ"מ מונעת:

המתנגדים לביצוע בתירת צוואר טוענים לשכיחות גבוהה של סיבוכים, כגון: פגיעה בעצב הגרון החוזר (Recurrent laryngeal nerve) המובילה לשיתוק מיתר קול וצרירות, וכאשר הפגיעה היא דו צדדית – לביצוע טרכיאוסטומיה בתום הניתוח או מיד לאחר התעוררות החולה. תת פעילות של בלוטת יתרת התריס

(Hypoparathyroidism) המובילה לירידה זמנית או קבועה בערכי הסיידן בדם. בסקירת ספרות מקיפה, לא נמצאו עבודות שהוכיחו כי בידי של מנתח מנוסה יש שכיחות גבוהה יותר של פגיעה קבועה בעצב הגרון החוזר או עלייה בשכיחות תת פעילות יתרת התריס, זאת בהשוואה למנותחים שלא עברו בצ"מ.

בסקירת 11 עבודות שכללו 2,318 מטופלים, לא נמצא הבדל בשיעור הסיבוכים הקבועים בין מטופלים שעברו כריתת שלמה של בלוטת התריס לבין אלו שעברו בנוסף לכריתת הבלוטה גם

בצ"מ של מדור הצוואר המרכזי [15]. בעבודתם של Brian וחב' [7], מתוך 603 עצבים שהיו בסיכון בניתוח, לא נמצא הבדל סטטיסטי מובהק בפגיעה בעצב הגרון החוזר בין אלו שעברו בצ"מ מרכזית לבין אלו שלא נותחו. בכל אחת משתי הקבוצות במחקר נתגלו ארבע פגיעות קבועות בעצב הגרון החוזר. בטבלה 2 מרוכזים נתונים ממספר פרסומים העוסקים בנושא. ניתן לראות כי באף אחת מהעבודות לא נמצא הבדל סטטיסטי מבחינת הסיכוי לפגיעה קבועה בעצב הגרון החוזר ותת פעילות קבועה של בלוטת יתרת התריס, בהשוואה בין מנותחים שעברו כריתת בלוטת התריס עם בצ"מ לבין אלו שעברו כריתת בלוטת התריס בלבד. בנוסף,

לא נמצאה עלייה בשכיחות הפגיעה הזמנית בעצב הגרון החוזר. מכאן, שאין עלייה משמעותית בסיכון לחולה העובר ניתוח בצ"מ מונעת ברמה 6 (טבלה 2).

בעד בצ"מ

יש להבחין בין מרכזים רפואיים שבהם מבוצע מספר ניתוחים גבוה בשנה (High volume centers), שנמצא בהם שיעור סיבוכים קבועים נמוך, בהשוואה למרכזים המבצעים את הניתוחים בשיעור נמוך יותר (Low volume centers) ובהם ניכר כי שיעור הסיבוכים גבוה יותר. לפיכך, על כל מרכז רפואי וכל מנתח להביא בחשבון את ניסיונו וכישוריו בבואו לקבוע מדיניות באשר לביצוע הניתוח בהקשר זה. מחקרים רבים מעלים, כי קיים שיעור גבוה יותר של תת פעילות בלוטת יתרת התריס באופן זמני, עם שיעור פגיעה כפול בחולים העוברים בתירת צוואר לעומת אלו העוברים כריתת בלוטת התריס בלבד (טבלה 2). שיעור הפגיעה עולה אף יותר כאשר בתירה מבוצעת דו צדדית בהשוואה לצד אחד [26]. למרות שזהו סיכון זמני בלבד, הניתן לטיפול בתרופה פומית, הסיכון גורם לפגיעה באיכות חייו של המנותח בתקופה הבתר ניתוחית.

■ **קיימת מחלוקת בנוגע לצורך בביצוע בתירה מרכזית בצוואר חולים עם שאת פפילרית של בלוטת התריס.**

■ **בעבודות רטרופקטיביות רבות שפורסמו קיימות עדויות סותרות שחלקן מאששות קשר בין בתירה של הצוואר ("צווארית") לשיפור ההישרדות והפחתת שיעור ההישנות של השאת, בעוד שחלקן שוללות זאת.**

■ **קיים קושי בביצוע עבודות פרוספקטיביות מבוקרות שיוכיחו את היעילות של בתירת צוואר; לשם כך יש צורך במספר רב מאוד של חולים ובמעקב ארוך טווח.**

טבלה 2:

ריכוז נתונים ממספר פרסומים - השוואה בשיעור הסיבוכים הקבועים/זמניים בין מטופלים שעברו בתירה ובין אלה שלא עברו ניתוח זה

מחבר / שנה	מספר חולים		היפופראתירואידיזם קבוע (%)		פגיעה קבועה בעצב הגרון החוזר (%)		היפופראתירואידיזם זמני (%)	
	בתיירה -	בתיירה +	בתיירה -	בתיירה +	בתיירה -	בתיירה +	בתיירה -	בתיירה +
Sadowski/2009 [7]	130	180	#	#	4	4	#	#
Sywak/2006 [22]	391	56	0.5	1.8	0	0	*18	8
Palestini/2008 [29]	148	93	2.7	0	2.7	3.6	*26.9	12.8
hughes/2010 [23]	65	78	0	2.6	0	4	*27	8
Lang/2012 [30]	103	82	1	2.4	0	0	*18.3	8.7

* p-value<0.05 – מידע איננו מפורט

הצוואר המרכזי בכל חולה עם שאת פפילרית של בלוטת התריס. נראה שלא קיימת מגמה חד משמעית למחלוקת הנמשכת כבר שנים רבות. קיים קושי בביצוע מחקר פרוספקטיבי אשר יוכיח בוודאות סטטיסטית את הכדאיות של בצ"מ מונעת. בהתאם להנחיות של האיגוד האמריקאי, יש לשקול בתירה מרכזית מונעת בשאתות מתקדמות של בלוטת התריס. בכל מקרה, ההחלטה על ביצוע בתירה של הצוואר המרכזי צריכה להיקבע על ידי צוות רב תחומי, על בסיס גורמי סיכון ומידת התפשטות השאת.

מחבר מכותב: גדעון בכר

המחלקה לאא"ג וניתוחי צוואר, מרכז רפואי רבין

קמפוס בלינסון, פתח תקווה, 49100

טלפון: 03-9376458

פקס: 03-9376467

דוא"ל: gideonb@clalit.org.il

ניתוח נשנה (חוזר) בצוואר

בתירה מונעת של הצוואר מפחיתה את הסיכוי לביצוע ניתוח חוזר בצוואר, אשר מגביר את הסיכון לפגיעה בבלוטת יותרת התריס ובעצב הגרון החוזר, וסיכון זה נתמך בתוצאות של מספר עבודות [27]. בעבודה שבמסגרתה נערך מעקב אחר 500 מנותחים, הסיכון לפגיעה קבועה בעצב הגרון החוזר היה גבוה יותר בנייתוח נשנה (חוזר) של הצוואר לעומת ניתוח ראשוני (25% לעומת 5.8%, בהתאמה), והסיכון היה גבוה יותר לתת פעילות קבועה של בלוטת יותרת התריס (8.3% לעומת 5%, בהתאמה) [28].

ליסיכום

מסקירת העבודות השונות שפורסמו לאורך השנים האחרונות, לא ניתן לקבוע באופן נחרץ האם יש לבצע בתירה מונעת של

ביבליוגרפיה

- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR & al, Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2009; 19:1167-214.
- Wong KP & Lang BH, The role of prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: issues and controversies. *J Oncol*, 2011;2011:1279-29.
- Carty SE, Cooper DS, Doherty GM & al, Consensus Statement on the Terminology and Classification of Central Neck Dissection for Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Surgery Working Group with Participation from the American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery, and American Head and Neck Society. *Thyroid*, 2009;19: 1153-1158.
- Wada N, Duh QY, Sugino K & al, Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg*, 2003;237:399-407.
- McLeod DSA, Sawka AM & Cooper DS, Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet*, 2013; 381: 1046-57.
- Moo TAS, Umunna B, Kato M & al, Ipsilateral versus bilateral central neck lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma, *Annals of Surgery*, 2009; 250:403-407.
- Brian MS, Snyder SK & Lairmore TC, Routine bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer. *Surgery*, 2009; 146: 696-705.
- Kim E, Park JS, Son KR & al, Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid*, 2008;18:411-8.
- Hwang HS & Orloff LA, Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope*, 2011; 121: 487-491.
- Wada N, Suganuma NH, Nakayama H & al, Microscopic regional lymph node status in papillary thyroid carcinoma with and without lymphadenopathy and its relation to outcomes. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2007;392:417-422.
- Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D & al, Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2010;17:3287-93.
- Grebe SKG & Hay ID, Thyroid cancer nodal metastases:biologic significance and therapeutic considerations. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 1996; 5:43-63.
- Podnos YD, Smith D, Wagman LD & Ellenhorn

- JDI, The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *American Surgeon*, 2005;71:731-734.
14. Barczyński M, Konturek A, Stopa M & Nowak W, Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*, 2013;100:410-8.
 15. Wang TS, Cheung K, Farrokhfar F & al, A Meta-analysis of the Effect of Prophylactic Central Compartment Neck Dissection on Locoregional Recurrence Rates in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 2013;20:3477-83.
 16. Mazzaferri EL & Jhiang SM, Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *American Journal of Medicine*, 1994;97:418-428.
 17. Podnos YD, Smith D, Wagman LD & Ellenhorn JDI, The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *American Surgeon*, 2005; 71: 731-734.
 18. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW & Zedenius J, Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: A population-based, nested case-control study. *Cancer*, 2006; 106:524-531.
 19. Mauricio A, Moreno, Beth S & al, In Papillary Thyroid Cancer, Preoperative Central Neck Ultrasound Detects Only Macroscopic Surgical Disease, But Negative Findings Predict Excellent Long-Term Regional Control and Survival. *Thyroid*, 2012;22:347-355.
 20. Tisell LE, Nilsson B, Molne J & al, Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg*, 1996;20:854-859.
 21. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA & Albrektssen G, Papillary thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prog-nostic factors including an elevation of the p-TNM staging system. *Eur J Surg*, 1992;158:583-589.
 22. Sywak M, Cornford L, Roach P & al, Routine level six lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery*, 2006; 140:1000-1005.
 23. Hughes DT, White ML, Miller BS & al, Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*, 2010;148:1100-6.
 24. Cheng-Xiang S, Wei Z, Dao-Zhen J & al, Routine central neck dissection in differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*, 2012;122:797-804.
 25. Yoo D, Ajmal S, Gowda S & al, Level VI Lymph Node Dissection Does Not Decrease Radioiodine Uptake in Patients Undergoing Radioiodine Ablation for Differentiated Thyroid Cancer. *World J Surg*, 2012; 36:1255.
 26. Lee YS, Kim SW, Kim SW & al, Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 2007; 13:1954-1959.
 27. Moley JF, Doherty GM, Brunt MB & Lairmore TC, Debenedetti MK. Preservation of the recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid reoperations. *Surgery*, 1999; 126:673-677.
 28. Segal K, Friedental R, Lubin E & al, Papillary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995;113:356-63.
 29. Palestini N, Borasi A, Cestino L & al, Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. *Langenbecks Arch Surg*, 2008; 393:693-698.
 30. Lang BH, Wong KP, Wan KY & Lo CY, Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2012;19:60-7.

כרוניקה

תפירת צוואר הרחם עדיפה בחוס יחיד (בודד)



בחוס שזור גרמה להגברת הסיכון ללידה מוקדמת ולמוות תוך רחמי של העובר. הסיבה היא, שהחוס השזור מהווה מקום עדיף להתרבות חיידקים, גורם לשינוי באוכלוסיית החיידקים הטבעיים בפות ובעקבות זאת לדלקות.

איתן ישראלי

נשים המתקשות להחזיק הריון, עוברות לעיתים קרובות תפירה של צוואר הרחם כדי למנוע הפלה.

קיניינגר וחב' (Sci Transl Med 2016;8:350ra102) ניסו לברר במה עדיף לתפור את צוואר הרחם, בחוס שזור, שהוא חזק יותר, או בחוס יחיד חלק. החוקרים הסיקו על פי מחקרם, כי התפירה

כרוניקה

תהליך נקרופטוזיס מעורב במחלת ALS



מצאו, כי איבוד אופטינריום, המקודד על ידי גן הקשור למחלת ALS, גורם לרגישות מוגברת לנקרופטוזיס ולניוון האקסונים. בדגם עכבר חסר הקינאזה 1RIPK עוכב תהליך הנקרופטוזיס, ותהליך ניוון האקסונים אף נעצר וחל שיפור בתפקודם.

איתן ישראלי

אחד התהליכים המנבאים מוות של תאים נקרא נקרופטוזיס, תהליך שאינו תלוי במערכת הקספזות, בניגוד למוות תאי מתוכנת, או אפופטוזיס. במחלות שונות ניתן למתן תהליך זה של מות תאים על ידי עיכוב של קינאזה הנקראת 1RIPK. עד עתה לא נמצאה כל מוטציה הקשורה לתהליך הנקרופטוזיס. איטו וחב' (Science 2016;353:603)

סקר אורח חיים וגורמי סיכון קהילת קרדיולוגים בישראל 2012-2013

לכבוד העורך,

למרות ירידה מסוימת שחלה בשיעור התחלואה והתמותה ממחלות הלב וכלי הדם בעשור האחרון, ממשיכות מחלות אלה להיות בין המחלות המובילות בעולם לתחלואה ותמותה. מאחר שחלק נכבד מגורמי הסיכון להתפתחות מחלות אלה הם התנהגויות, קרי, עישון, חוסר פעילות גופנית, דיאטה לא תקינה, השמנה וכדומה, הרי שהם מן הסתם ברי שינוי, ואכן שינוי באורח החיים וטיפול נכון בגורמי הסיכון הביאו לירידה בתמותה בשיעור של 30%-50% [1].

בספרות קיימים דיווחים בודדים אודות שיעור גורמי הסיכון, הרגלי פעילות גופנית, תזונה וכדומה בקרב קרדיולוגים [2,3]. מחקרים אלה שנערכו בארה"ב ובאיטליה, העלו פרופיל גורמי סיכון ואורח חיים תת מיטבי, אשר אינו תואם את המלצות האיגודים הבינלאומיים לקרדיולוגיה. על מנת להעריך שכיחות גורמי סיכון למחלות לב וכלי הדם, ובעיקר אלה ההתנהגויות, ערכנו סקר בקרב קרדיולוגים פעילים בארץ. שאלון שכלל 22 פריטים דמוגרפיים, הרגלי עבודה ושינה, נתונים גופניים (משקל, גובה, מדד מסת הגוף BMI, היקף מותניים), גורמי סיכון קרדיווסקולריים, הרגלי תזונה, צריכת אלכוהול, מלח, ופעילות גופנית, הועבר בדואר אלקטרוני ל-603 חברים באיגוד לקרדיולוגיה.

21.1% מהקרדיולוגים, 23 נשים ו-104 גברים, ענו לשאלות הסקר. בית חולים (ציבורי או פרטי) היה מקום העבודה העיקרי של 78% מהנשאלים, מירפאת קופ"ח של 14.2%, ומירפאה פרטית בלבד של 7.8%. 34.65% עבדו יותר מ-60 שעות לעומת 8.7% שעבדו פחות מ-40 שעות שבועיות, ואזי גם נמצא מיתאם בין מספר שעות העבודה הנמוך לקבוצת הגיל המבוגר (מעל 61) $r = -0.81$, $p < 0.05$. מדד מסת הגוף (BMI) העלה, כי 51.2% סבלו מהשמנה בדרגות שונות. היקף המותניים לא היה ידוע למחצית מהנשאלים (52.76%), ובקרב אלה שידעו ל-10.24% בלבד היה ערך תקין, לכל השאר היו ערכים של השמנה בבוטן. שלוש-ושלישה (28.35%) לקו ביתר לחץ דם, 44 (34.65%) בהיפר/דיסליפידמיה, ו-11 (8.66%) בסוכרת. אשפוז מסיבה קרדיווסקולרית נמצא בשכיחות נמוכה, 6.3% בלבד. עישון פעיל היה בשכיחות נמוכה מאוד, 9.34% בלבד, ורק 3.15% עישנו

יותר מעשרים שנות חפיסה. ארבעים-ותשעה (38.6%) לא צרכו כלל אלכוהול, השאר היו צרכנים מתונים, ורק 5.5% צרכו יותר משתי מנות בשבוע (מנה = 75 סמ"ק עם תכולת אלכוהול 13%-12%). חמישים-ואחד (40.16%) צרכו ארוחת בוקר באופן סדיר ואזי גם נמצא מיתאם עם מספר שעות שינה רב יותר (יותר מ-6 שעות לילות), $r = 0.89$, $p < 0.01$. הרוב (107, 84.25%) דיווחו על פעילות ספורטיבית כלשהי במהלך השבוע, ורק 17 (13.4%) תרגלו יותר מ-4 פעמים בשבוע.

בהשוואה לקהילות קרדיולוגיות מקבילות שנסקרו בארה"ב ובאירופה [1,2], יתר לחץ הדם היה שכיח מעט יותר בקרב הקרדיולוגים הישראליים לעומת עמיתיהם באיטליה, 28.35% ו-23.3% ($p = 0.33$) ושכיח הרבה יותר מאשר בקרב קרדיולוגים בארה"ב, 28.35% לעומת 14% ($p < 0.05$). שיעור העישון בישראל - 9.45% גבוה בהרבה מזה שנמצא בסקר הקרדיולוגים בארה"ב - 1.3% ($p < 0.01$). שכיחות הסוכרת בקהילת הקרדיולוגים בארץ גבוהה יחסית - 7.09% לעומת 3.2% בקרב העמיתים באיטליה [1] ו-0.6% בלבד בארה"ב [2]. קרדיולוגים בישראל פעילים פחות מבחינה גופנית מעמיתיהם בארה"ב, 15.75% לא היו פעילים כלל לעומת 11% בארה"ב, ו-29.13% תרגלו 3-4 פעמים בשבוע לעומת 41% ($p < 0.01$). הפעילות הגופנית בקרב הקרדיולוגים בישראל נמוכה בהרבה מזו המומלצת במסגרת ההנחיות הקליניות של האיגוד לקרדיולוגיה בישראל למניעה ראשונית ושינוי של מחלות לב וכלי דם.

שיעור העישון בקרב הקרדיולוגים בישראל (9.45%) גבוה בהרבה מזה שדווח בארה"ב (1.3%) ($p < 0.01$). מאחר שבספרות יש תיעוד נרחב אודות התועלת הכרוכה בשינוי אורח החיים ובטיפול נכון בגורמי הסיכון, קרי, ירידה בתמותה בשיעור של 30%-50% לאחר הפסקת עישון, תוספת פעילות גופנית, ואימוץ דיאטה נכונה [1], צפוי היה שהקרדיולוגים יהיו החלוצים באימוץ אורח חיים בריא ובטיפול בגורמי הסיכון. למרבה ההפתעה, הראה הסקר שכלל כחמישית מקהילת הקרדיולוגים בישראל, שיעור גבוה יחסית של סוכרת, יתר לחץ דם, השמנה, ופעילות גופנית נמוכה מזו המומלצת על ידי האיגוד לקרדיולוגיה עצמו. שיעור גורמי סיכון אלה גבוה מזה שדווח על ידי קרדיולוגים באיטליה ובארה"ב. ייתכן שחוסר מודעות זה משני להתעלמות והיעדרות מוחלטת מנושא מניעת מחלות הלב וכלי הדם בתוכנית ההתמחות בקרדיולוגיה של המועצה המדעית של הר"י, וזאת בניגוד

לסילבוס ההתמחות בקרדיולוגיה של האיגוד הקרדיולוגיה האירופי ושל האיגוד לקרדיולוגיה האמריקאי, אשר כולל את תחום המניעה הראשונית והשניונית של מחלות הלב וכלי הדם, ובזה האירופי אף בהרחבה [4].

לא בכדי טען **אלברט שוויצ'ר**, הרופא, הפילוסוף, מוזיקאי, וחתן פרס נובל כי "דוגמא היא לא האמצעי העיקרי להשפעה על אחרים, היא האמצעי היחיד!"

אהוד גולדהמר², גסאן זאיד¹, יבגני

רדזיבשבסקי¹, אלה לובוביץ', אורי רחנשיין²

¹המחלקה לקרדיולוגיה, מרכז רפואי בני ציון

והפקולטה לרפואה, טכניון, חיפה

²הפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה

ביבליוגרפיה

- Booth JN, Levitan EB, Brown TM, et al, Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass. Am J Cardiol, 2014; 5;113(12):1933-40.
- Abuissa H, Lavie C, Spertus J, et al, Personal health habits of American cardiologists. Am J Cardiol, 2006; 97(7):1093-6.
- Temporelli PL, Zito G, Faggiano P et al, SOCRATES Investigators, Cardiovascular risk profile and lifestyle habits in a cohort of Italian cardiologists (SOCRATES Survey), Am J Cardiol, 2013; 112(2):226-30.
- Gillebert TC, Brooks N, Fontes-Carvalho R, Fras Z, ESC Core Curriculum for the General Cardiologist (2013), European Heart Journal, 2013;34:2381-2411.

מחלות נדירות: לאבחן, לטפל, להתמודד

לכבוד העורך,

קראנו בעניין רב את המאמר בנושא המחלות הנדירות של **ספי מנדלוביץ'** וחב' בגיליון אפריל 2016 [1]. אנו מברכים על העלאת המודעות לנושא המחלות הנדירות, שכן הן מהוות אתגר משמעותי למטפלים ולמערכת הבריאות בישראל ובעולם. כמפורט בצורה יפה במאמר, האתגר מצוי בכל האמור באבחון מהיר של המחלה, בפתוח טיפול מיטבי (תרופתי ואחר) ובהענקת התמיכה הנכונה למטופל ומשפחתו. ברצוננו להעלות למודעות גם את האתגר הכלכלי סביב

מרכיבי הטיפול, תוך כדי התייחסות למציאת פתרון כלכלי מתאים.

נעה טריקי, יוסי לומניצקי, נחמן אש

מכבי שירותי בריאות

ביבליוגרפיה

1. מנדלוביץ' ס, ברש ה, ירדני ה וחב'. מחלות נדירות: לאבחן, לטפל, להתמודד. הרפואה 2016;245 – 241 (4):155
2. EvaluatePharma Orphan Drug Report 2015 <http://www.evaluategroup.com/public/reports/EvaluatePharma-Orphan-Drug-Report-2015.aspx>.
3. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF et al. The burden of Duchenne muscular dystrophy: An international, cross-sectional study. *Neurology* 83 (6):529-536; 2014.
4. Alex philippidis, The High Cost of Rare Disease Drugs: Six-figure treatment prices continue to climb for orphan therapeutics. Gen web site. <http://www.genengnews.com/insight-and-intelligence/the-high-cost-of-rare-disease-drugs/77900055>.
5. Assessing drugs for ultra-rare conditions in the UK. PMLiVE web site. http://www.pmlive.com/pharma_news/assessing_drugs_for_ultra-rare_conditions_in_the_uk_624146.
6. Ben Adams, Rare disease drugs 'need separate budget'. Pharmafile web site. <http://www.pharmafile.com/news/180849/rare-disease-drugs-need-separate-budget>.
7. Ben Adams, Scotland Creates Fund for Rare diseases. RareDaily web site. <https://globalgenes.org/raredaily/scotland-creates-fund-for-rare-diseases>.

ברצוננו לציין במיוחד את עלות הטיפול במחלת ה-FMF (Familial Mediterranean Fever), המוגדרת בעולם כמחלה נדירה. בזמן הקרוב אמורה להירשם תרופה שפותחה כתרופת יתום, Ilaris (Canakinumab), שעלותה לילד החולה במחלה היא מעל \$100,000 לשנה (למבוגר – המכפלות ברורות). מאחר שבאזור הים התיכון ובין השאר גם בישראל, אין מדובר במחלה נדירה כלל וכלל, המשמעות הכלכלית של טיפול באוכלוסיית חולים זו היא כפולה ומכופלת. לנוכח האתגרים המפורסמים במאמר של **מנדלוביץ'** וחב', על מערכת הבריאות לפעול על מנת להנגיש את הטיפול לנדרשים לו. העלויות הגבוהות מהוות חסם לטיפול בחולים, ובכך תוצאות המאמץ הרב שמושקע בפיתוח התרופות לא מגיע לכל פוטנציאל החולים הנדרשים לו. אנו קוראים לפיתוח מודל כלכלי שיאפשר לתת טיפול בר-קיימא לחולים במחלות נדירות. נראה נכון כי משרד הבריאות יפתח מודל לאומי בנושא זה, תוך הכנסת הבדיקות החדשניות והטיפולים המתקדמים לסל השירותים הממלכתי.

ראוי כי נלמד מניסיון של מדינות אחרות. באנגליה, כבר ב-2013 הייתה קריאה ליצירת תקציב נפרד למחלות הנדירות, תוך הבנת העלות הגבוהה הכרוכה בטיפולים [6]. בסקוטלנד, הומלץ על הקמת קרן של 33 מיליון דולר למימון טיפולים למחלות נדירות [7].

אנו מצטרפים למסר של המאמר של **מנדלוביץ'** וחב', כי נדרש פיתוח של מדיניות בריאות ציבורית לטיפול בחולים במחלות הנדירות. אנו רוצים להוסיף מסר חשוב ולהדגיש כי מודל זה צריך לכלול את כל

הטיפול באוכלוסיית החולים במחלות נדירות: עלויות האבחון והטיפול בתרופות, עלויות הבדיקות הגנטיות בבני משפחה, עלות פתיחת מירפאות ייעודיות ועוד. לדעתנו, האתגר הכלכלי סביב הטיפול במחלות הנדירות מחייב התייחסות מיוחדת של מערכת הבריאות ולא נכון להתעלם ממנו.

אנו מברכים על מתן התמריצים לפיתוח תרופות למחלות נדירות, אשר הובילו להגעתן לשוק של תרופות חדשות למחלות שונות. יחד עם זאת, אנו מסבים את תשומת הלב לכך שעלויות הפיתוח הגבוהות של התרופות הללו מגולגלות על מערכת הבריאות הציבורית בדמות מחירן הגבוה של התרופות הללו. לשם המחשה נציין, כי העלות החציונית לחולה לטיפול בתרופות יתום גבוהה פי 13.8 לעומת העלות החציונית של תרופות שאינן יתומות [2].

להלן מספר דוגמאות לעלות הטיפול התרופתי של מחלות נדירות:

- **לנדפלדט** וחב' בחנו את העלויות הישירות של מחלת דושן בארה"ב, בריטניה ומדינות נוספות, והראו כי העלות השנתית למטופל נעה בין \$24,000 ל-\$54,000 [3].
- טיפול במחלת מורקיו בתרופה Vimzim (Elosulfase alpha) עולה כ-\$380,000 למטופל בשנה.
- עלות שנתית למטופל בתרופה Cinryze (C1 esterase inhibitor) לטיפול ב-Hereditary Angioedema היא כ-\$417,000 בשנה [4].
- Soliris (Eculizumab) לטיפול ב-atypical Haemolytic Uraemic Syndrome היא בעלות שנתית של כ-\$340,000 למטופל [5].

כרוניקה

רגישות לאלרגנים באוויר באזור ים המלח



באוויר האזור 50 סוגי של אבקות פרחים ו-43 סוגים של עשבים. האבקות הגיעו מצמחים מקומיים, אך גם נישאו ברוח ממקומות רחוקים. לרוב רמת האלרגנים באוויר הייתה נמוכה מזו שבאזור תל אביב, אך היו תקופות שהיא עלתה על הרמה של תל אביב. בתבחיני עור נמצאה רגישות לשישה זני אבקות פרחים ולשני סוגי עובש לפחות.

במחקר נקבע, כי בחודשים יוני-אוגוסט ונובמבר-פברואר רמת האלרגנים באוויר הייתה הנמוכה ביותר, ועונות אלה מתאימות לתיירים הלוקים באלרגיות (המאמר מוקדש לזכרו של **יואב ויזל** מהמחלקה למדעי הצמח באוניברסיטת תל אביב).

איתן ישראלי

אזור ים המלח ידוע בארץ ובעולם בתכונות ריפוי או הקלה של מחלות שונות, בעיקר ספחה (פסוריאזיס). אלפי תיירים נוהרים מדי שנה לים המלח להפיק תועלת מההשפעה המיטיבה של המינרלים הטמונים בו ומהאוויר היבש הספוג מלח. מאידך, דווח על תופעות של אלרגיות בקרב תושבים ותיירים לאבקות פרחים ועשבים הנישאים באוויר.

גל-רובינשטיין וחב' (Aerobiologia 2016; 15/7/16 e.Proofing) ערכו מחקר במהלך שנה כדי לאפיין את האלרגנים באוויר באזור ים המלח, בעונות שונות של השנה, כדי להמליץ על תקופה "בטוחה" יותר לאנשים הלוקים ברגישות יתר לאלרגנים אלה. כמו כן, ביצעו החוקרים תבחיני רגישות בעור בשלוש קבוצות, תיירים ישראלים, תיירי חו"ל ותושבים מקומיים מעובדי המלונות. המחקר איתר

²Department of Pediatrics, The Barzilai Medical Center affiliated with the Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva

Both hypothyroidism and zinc deficiency have been diagnosed over a long time. The endemic character of both disorders inspired an investigation into the relationship between these two phenomena. Zinc has a role in multiple metabolic processes; therefore, zinc depletion may lead to a serious and prolonged illness. It is well known that changes of zinc levels may correlate with changes in thyroid functions and vice versa. Nevertheless, despite this evidence, thyroid dysfunction does not always improve after zinc supplementation, even in cases of low zinc levels. This review reveals the complexity of the relationship between hypothyroid and zinc deficiency and discusses the options for evaluation and treatment of this mutual relationship. ●

CLINICAL ASPECTS OF INTRAUTERINE INSEMINATION

Eliezer Girsh, Semion Meltzer, Buzhena Saar-Ryss, Gad Liberty, Jaakov Rabinson, Shevach Friedler

Infertility and IVF Unit, Barzilai Medical Center, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev

Intrauterine insemination (IUI) is an intervention performed frequently in the treatment of couples suffering from subfertility and women treated using donor sperm. The factors predicting its success include female parameters such as age and ovarian function and male parameters such as sperm quality. However, many details regarding its clinical application such as the methodology of sperm preparation, timing of IUI, the number of inseminations in the same cycle, the recommended number of cycles to be performed and the minimal threshold values of the sperm sample profile required are controversial.

The conclusion to be drawn from this literature survey is that there is still lack of sufficient good quality studies performed to allow evidence based recommendations for the performance of IUI. ●

THE ISRAELI RAT GENOME CENTER

Yoram Yagil, Chana Yagil

The Israeli Rat Genome Center, Barzilai Medical Center Campus, Faculty of Health Sciences of the Ben-Gurion University of the Negev, Ashkelon

The Israeli Rat Genome Center, which is located at the Barzilai Medical Center Campus of the Faculty of Health Sciences of the Ben-Gurion University of the Negev in Ashkelon, was established to provide a repository of unique genetic strains of rats that were created in Israel and that simulate complex diseases. The Center incorporates models of: salt-sensitive hypertension (SBN/y and SBH/y rats), type 2 diabetes (CDr and CDs rats), combined hypertension and diabetes (CRDH) and additional genetic strains (transgenics, consomics, congenics). All these strains are available to researchers who are interested in the study of complex diseases, on the basis of collaboration. The Laboratory for Molecular Medicine within the Center

also performs independent research on the genetic basis of complex diseases, including hypertension, diabetes, kidney disease and target organ involvement in cardiovascular and metabolic diseases. The Center collaborates with researchers from research centers in other medical centers and universities in Israel and worldwide. ●

BURNING MOUTH SYNDROME – A FLAME HARD TO EXTINGUISH

Mordechai Findler¹, Eli Michaeli², Yaron Haviv^{1,2}

¹Department of Oral Medicine, Hadassah School of Dental Medicine, Jerusalem, Israel

²High Risk Patients Dental Clinic, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel

Burning mouth syndrome (BMS) is a common condition that mostly affects elderly women. This symptom presents as a severe chronic burning sensation affecting the oral cavity and especially the dorsum of the tongue and its lateral aspects. Mouth burning sensation can result from an idiopathic primary condition or evolve from a secondary problem.

The difficulty in reaching a correct diagnosis and especially to determining an appropriate treatment leads to considerable dissatisfaction among patients. In this paper we review the causes and the characteristics of the primary and secondary forms of the syndrome, the means of diagnosis and known treatment options. ●

PAPILLARY THYROID CARCINOMA TREATMENT – IS THE PENDULUM SHIFTING?

Sagit Stern^{1,3}, Elad Dagan^{2,3}, Eran E. Alon^{2,3}, Ziv Gil^{4,5}, Gideon Bachar^{1,3}

¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel

²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel

³Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁴Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Rambam Medical Center, Haifa, Israel

⁵Technion Faculty of Medicine, Technion - Institute of Technology, Haifa, Israel

The incidence of papillary thyroid carcinoma has been on the rise in the past few decades while the disease specific mortality remains stable. During prophylactic central neck dissection (level 6), an average of 60% positive occult lymph nodes metastasis are found, hence the justification for performing a prophylactic central neck dissection. The opponents for performing neck dissection claim that the disease specific mortality is low regardless of the operation and that adding a neck dissection will, significantly, increase surgical morbidity. Guidelines regarding prophylactic central neck dissection differ between countries and cultures. The difficulty to determine unequivocal guidelines is due to the scarcity of randomized controlled trials to assess the effectiveness of prophylactic neck dissection. In this literature review we will explore data in favor and against prophylactic central neck dissection for patients with papillary thyroid carcinoma. ●

Conclusion: In light of these results, it is visible that the SHERLOCK system is an efficient tool to improve drug inventory management and medication safety. ●

TREATMENT OF MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS IN AN INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT - OVERVIEW 2013

Jacov Kogan¹, Alex Rodnitsky¹, Ornit Cohen², Svetlana Turkot¹, Yevgenia Tziba¹, Boris Golzman¹

¹Department of Internal Medicine A, ²Research and Development Authority Barzilai Medical Center, Ashkelon, Ben Gurion University of the Negev

Background: Over recent years the number of mechanically ventilated patients in internal medicine departments has grown. These patients are elderly, mostly disabled and suffer from many chronic illnesses. Most of them require prolonged mechanical ventilation.

Objective: The study aimed to evaluate the population of mechanically ventilated patients in an internal department, the treatment and outcomes, particularly the morbidity in hospitalization and to identify the prognostic causes of death.

Methods: A retrospective study was conducted to check the medical records of ventilated patients between the years 2012-2013 in internal medicine departments including demographic information, chronic illnesses, cause of hospitalization and ventilation, complications and results of treatment.

Results: The study includes 97 patients over the age of 60, 50% of them disabled, average APACHE score was 29.9; 65% of the patients required ventilation for over 3 days and 35% for over 10 days; 71% of the patients died. The most common causes of death were pneumonia, sepsis, cerebrovascular accident, cardiac event, worsening of heart failure, worsening of chronic obstructive pulmonary disease or a combination of these. The patients who died displayed an APACHE score significantly higher at admittance to the hospital. Significant risk factors for mortality included chronic diabetes, sepsis, pneumonia and renal failure.

Conclusion: The results raise the question of whether to increase the number of beds for internal intensive care. A discussion is required among medical personnel and laymen to define a group of patients who should not deteriorate to mechanical ventilation or any other invasive procedures. ●

THE IMPACT OF A COMMUNITY INTERVENTION PROGRAM IN ISRAELI WORKSITES TO REDUCE THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Chaim Yosefy^{1,2}, Noa Olitel¹, Aviva Grosbirt¹, Doron Levy¹, Dov Gavish³, Dror Dicker^{4,5}, Reuven Viskoper¹

¹The Israeli Forum for Prevention of Cardiovascular Diseases, Barzilai Medical Center Campus, Ben-Gurion University, Ashkelon, Israel

²Cardiology Department, Barzilai Medical Center Campus, Ben-Gurion University, Ashkelon, Israel

³Internal Medicine A Department, Wolfson Medical Center, Holon, Israel

⁴Internal Medicine D Department, Sharon Medical Center Petach Tikva, Israel

⁵The Sackler Faculty of Health Sciences, Tel Aviv University, Israel

Atherosclerosis is the main cause of cardiovascular (CV) morbidity and mortality in the western world. Detection and treatment of risk factors (such as hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus) reduce CV events. We have shown cost utility in reducing these CV risk factors in community clinics and community centers.

Aim: In this paper we focused on community workplaces.

Methods: We included 1011 workers in 15 worksites in the study. All workers were analyzed for CV risk factors and included in 6 months of intervention in their worksite in order to reduce the burden of CV risk factors.

Results: Significant reduction was noted in the percentage of high risk patients from 43.7% to 27.8% to 24.7% after 3 and 6 months respectively ($p < 0.05$), in the percentage of workers with high weight circumference, high blood pressure, smokers, and in high body mass index ($> 30 \text{g/m}^2$).

In conclusion: Interventions in community workplaces can improve the CV risk factors profile and thus should be implemented as broadly as possible. ●

ORO-DENTO-FACIAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH FAMILIAL DYSAUTONOMIA

Eliyahu Mass

Pediatric Dentistry Clinic, Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel

The oro-dento-facial features and dysfunctions of children with hereditary sensory and autonomic neuropathy type III (HSAN III), known as familial dysautonomia (FD) or Riley-Day syndrome, were first described in the scientific literature in 1949. They include: dental trauma, dental and soft tissue self-mutilation, normal dental age, normal sequence and timing of eruption and exfoliation of teeth, smaller tooth size, different and disproportional tooth components, normal alveolar bone height, small jaws, mild crowding and malocclusion.

These individuals have different craniofacial morphology from accepted norms, but resemble norms of their ethnic origin. The subjects often display gray, pale, shiny faces with an asymmetric suffering expression; frontal bossing, with eventual hypertelorism and narrow lips; a low dental caries rate; drooling, and genuine hypersalivation. They may have changes in salivary composition and content, which influence plaque and calculus accumulation and increase the risk of gingival and periodontal diseases. They also have difficulty in controlling oral muscles, a progressive decrease in the number of tongue fungiform papillae, accompanied by a reduced number of taste buds and specific dysgeusia, but a normal sense of smell. ●

INTERDEPENDENCY BETWEEN ZINC AND THYROID GLAND: THE DISCUSSION IS TO BE CONTINUED

Michael Kalinin¹, Haim Bibi^{1,2}

¹Pediatric Intensive Care Unit, The Barzilai Medical Center affiliated with the Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva

SERUM THYROGLOBULIN LEVELS AND ESTIMATED IODINE INTAKE IN ADULTS EXPOSED TO IODINE-DILUTED DESALINATED DRINKING WATER

Dov Gefel^{1,4}, Svetlana Turkot², Dorit Aharoni³, Shlomo Fytlovich³, Yaniv S. Ovadia^{1,4}

¹Department of Internal Medicine C, ²Endocrinology Clinic, ³Laboratory of Clinical Biochemistry, Barzilai Medical Center Ashkelon, Israel

⁴School of Nutritional Science; Institute of Biochemistry, Food Science and Nutrition, Robert H. Smith Faculty of Agriculture, Food and Environment, The Hebrew University of Jerusalem, Israel

Background: Iodine deficiency (ID) is a significant risk factor for thyroid disease (TD). Recently, there were increases in both self-reported use of TD medication among Israeli adults and the national use of sea water reverse osmosis (SWRO) desalinated water.

Aim: The aim of this study was to describe thyroglobulin levels and iodine intake estimations in a convenience sample of Israeli adults without TD in the Ashkelon District, where SWRO desalination has become the major source of drinking water.

Methods: Iodine concentrations in tap water (supplied by Mekorot Israel National Water Co.) were estimated before and after SWRO desalination was implemented in the Ashkelon District. Volunteers were recruited at the Barzilai Medical Center Ashkelon between January 2012 and October 2013. Data regarding residency, BMI and use of iodine-containing or steroidal drugs were obtained for all volunteers. Blood was drawn from matching participants for determination of serum thyrotropin, thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin (Tg) antibodies and Tg. A semi-quantitative iodine food frequency questionnaire (sIFFQ) was administered.

Results: Iodine concentration estimation in tap water declined from 52 µg/L to 27 µg/L after SWRO desalination was implemented in the Ashkelon District. A total of 50 participants without reported or known TD were included in the study after screening 92 volunteers. The median serum Tg was 21 ng/mL, and 76% (35 participants) had elevated values (Tg ≥ 10 ng/mL), indicating a high prevalence of apparent ID. Iodine intake estimation (median 99 µg/d by sIFFQ) was lower than the Recommended Dietary Allowance (150 µg/d). Unfiltered tap water was estimated to provide 16% of the mean daily iodine intake.

Conclusion: The finding of apparent ID in this sample, underscores the need to obtain further data regarding many other regions across Israel. This is particularly urgent in the context of Israel's increased dependence on SWRO desalination. ●

SINGLE-INCISION TECHNIQUE FOR RIGHT HEMICOLECTOMY

Idit Melnik¹, Oleg Dukhno¹, Ornit Cohen², Dimitry Goldstein¹, Boris Yoffe¹

¹Department of General and Vascular Surgery, ²Department of Clinical Research, Barzilai University Medical Center, Ashkelon, Israel

Purpose: The single incision laparoscopic technique is an emerging modality. The aim of our study was to compare the intra-operative and short term post-operative outcomes of single

incision versus multi-incision laparoscopy for right hemicolectomy.

Methods: We retrospectively reviewed the charts of all patients who underwent right hemicolectomy from October 2010 till December 2012.

Results: Thirty six patients underwent laparoscopic right hemicolectomy, of which, twenty five were performed with the traditional multi-incision technique and eleven were conducted with a single incision. From the parameters that were evaluated, we found that in the single incision technique there was a statistical trend [$p=0.08$] of better oncological results with a higher mean lymph node extraction. In addition, there was a statistically significant [$p=0.05$] advantage of decreased length of hospitalization.

Conclusion: The single incision technique is feasible and safe for right hemicolectomy. Given our findings, we believe that it can be an effective alternative to the traditional multi-port technique. ●

THE SHERLOCK SYSTEM - CLINICAL AND LOGISTIC PHARMACEUTICAL SERVICES

Roni Leibowitz¹, Shahar Aflalo¹, Ornit Cohen², Ahuva Lustig¹

¹Pharmacy Barzilai University Medical Center

²Research and Development Authority, Barzilai University Medical Center

Background: The drug inventory in the hospital consumes a large part of the hospital's budget.

Classic drug management is based on weekly visits of the pharmacist in the departments, writing an order and dispensing it. This method is wasteful in terms of sending a bulk of drugs that will not necessarily be utilized, and it is also inefficient in terms of human resources.

The unit-dose method, which is more advanced, is based on filling out individual prescriptions for each of the inpatients in the department. This minimizes the potential of making an error on administration of the drug to the patient, while reducing the shelf-inventory in the department.

A new method has been initiated at Barzilai Medical Center, starting January 2013, based on the implantation of the NAMER computerized clinical record system. This method, called SHERLOCK, which transforms the physician orders into logistic information for the pharmacist, holds all the unit-dose method advantages without the heavy costs.

The system is an innovative development of the pharmacy staff in cooperation with the computer department.

Objective: To design a computerized system to make drug inventory management more efficient.

Methods: We started using the SHERLOCK system in the two computerized internal departments.

Results: The data for 9 months was collected during January-September 2013 and was compared to data for the same period in 2012. This showed a significant reduction in the cost of drug distribution ($p<0.05$). This reduction projects an almost 20% decrease in the yearly budget at the research department. In the control departments, no significant reduction has been demonstrated.

MEDICAL RESEARCH IMPROVES QUALITY OF CARE

Yoram Yagil

Research and Development Authority, Department of Nephrology and Hypertension, Barzilai Medical Center Campus, Faculty of Health Sciences of the Ben-Gurion University of the Negev, Ashkelon

The Barzilai Medical Center has recently been designated as an Academic Medical Center. The challenge to become an academic center arose from the realization that the level and quality of care provided to patients are necessarily improved when clinical medicine is practiced in a teaching and research environment. Indeed, after years of close working ties between the Barzilai Medical Center in Ashkelon and the Ben-Gurion University of the Negev, the center officially became an Academic Medical Center and was recognized as one of the two leading clinical campuses of the Faculty of Health Sciences. The academic status of a medical center incorporates the necessity for the medical staff to become actively involved and excel in medical service, educational activities and research. In this issue of Harefuah, we publish original research and review articles that reflect, in part, the clinical and research interests and activities of the medical staff of the Barzilai University Medical Center during the past few years. ●

THE EFFECT OF DOWN SYNDROME ON TEETH AND JAWS DEVELOPMENT - THE FIRST CASE REPORT ON DENTAL IMPLANTS WITH 15 YEARS FOLLOW-UP

Uri Zilberman

Pediatric Dental Clinic, Barzilai Medical Center, Ashkelon, Israel

Down syndrome presents dentists with several treatment problems due to hereditary oligodontia of permanent teeth, abnormal development of the midface causing small maxilla and class III occlusion, abnormal mineralization of teeth, reduced bone density and hypotony. The challenge of replacing missing permanent teeth was the trigger for the development of dental implants some 30 years ago. However, the abnormal development of jaw bones and the reverse occlusion caused concerns in the dental community regarding the possibility of using dental implants in Down syndrome patients. In 1999 the dental team of Barzilai Medical Center was the first to insert dental implants in a Down syndrome adolescent in order to replace 4 missing premolars. One implant was lost during the healing process, and the other 3 were followed for 15 years. One of the most important factors affecting implant success is gingival health. Periodontitis affects bone height and retention of the implant. Our patient was observed in the dental clinic every 3 months for the last 15 years for plaque and calculus control. The close follow-up and treatment kept the alveolar bone healthy and at the same height as at the beginning.

This case report is unique since it is the first of its kind with a 15 year follow-up. Furthermore, it showed that frequent visits and control of gingival health keeps the bone healthy and at the same height as at the beginning. ●

DIVERSITY IN PRODUCT SELECTION AND THRESHOLDS FOR PLATELETS TRANSFUSION IN NEONATES AND PREMATURE INFANTS

Shraga Aviner^{1,2}, Ornit Cohen³, Faid El-Ubra¹, Vered Yahalom⁴,
Haim Bibi^{1,2}, Shmuel Zangen^{2,5}

¹The Department of Pediatrics, The Barzilai University Medical Center, Ashkelon

²The Faculty of Health Science, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva

³Research & Development Authority, the Barzilai University Medical Center, Ashkelon

⁴Magen David Adom – National Blood Services, Tel Hashomer, Ramat Gan

⁵Neonatal Intensive Care Department, The Barzilai University Medical Center, Ashkelon

Introduction: Many premature and full-term newborns receive prophylactic platelet transfusions to prevent bleeding, particularly the most prevalent one, i.e., intracranial hemorrhages. However, the platelet count threshold above which bleeding is prevented and the efficacy of platelet transfusion in thrombocytopenic neonates, have yet to be established. Therefore, inter-Neonatal Intensive Care Units (NICU) variations in treatment indications and practices are expected. Considerable inter-NICU variations will emphasize the need for guidelines on platelet transfusions to neonates and premature infants.

Aims: To examine platelet products selection and indications for transfusion among neonatologists in Israel.

Research and Methods: Electronic questionnaires addressing the choice of platelet products and the platelet count threshold for transfusion in various clinical settings were sent to 25 neonatal units.

Results: All 25 neonatal units responded (100% response rate). There was considerable variation in product selection among the different neonatal units. Up to 24% of the participating units reported selecting nontraditional products. Variation was also found in thresholds for platelet transfusion – several units used high thresholds while others used low ones. Traditional guidelines were followed in up to 64% of cases in selected clinical scenarios.

Conclusions: There is considerable variation in both platelet product selection and platelet count thresholds for transfusion among the different neonatal units.

Discussion: A low threshold for platelet transfusion increases the risk for bleeding, whereas a high threshold increases the prevalence of complications from transfusion of blood products. Adherence to guidelines may prevent both such sequelae.

Summary: Such variation in platelet transfusion among neonatologists emphasizes the need for an accepted policy. We recommend setting up a committee of neonatologists, pediatric hematologists and blood service experts which aims to establish an appropriate policy regarding the prevention of platelet transfusion sequelae in newborns. ●

CONTENTS 8/2016

AUGUST 2016
VOL 155
NO. 8

SPECIAL ISSUE: BARZILAI MEDICAL CENTER GUEST EDITOR: ORNIT COHEN

EDITOR-IN-CHIEF:

Yehuda Shoenfeld, MD,
FRCP (Hon.), MaACR

ASSOCIATE EDITORS:

Joshua Shemer, MD and
Gad Keren, MD

Manuscript and Production Editor:

Michal Haddad-Levy

Manager:

Tali Simhon

Editorial Secretary:

Inbar Hagashi

- Journal of the Israel Medical Association
- Published by the Central Committee of the Israel Medical Association

Harefuah: 35 Jabotinsky St.,
P.O.Box 3566, Ramat Gan,
52136, Israel.

Tel: (972-3) 610 0430

Fax: (972-3) 751 9673

email: harefuah@ima.org.il

All advertisements in this issue are put forward at the sole responsibility of the advertisers. Similarly, all articles are the responsibility of the authors alone. The Israel Medical Association and the editors of "Harefuah" are not accountable for the contents of any advertisement or article.



ההסתדרות
הרפואית בישראל
Israeli Medical
Association

ISSN 0017-7768

© 2016 Israel Medical Association

OPENING:

BARZILAI MEDICAL CENTER

460 Medical research improves quality of care

Y. Yagil

ARTICLES

BARZILAI MEDICAL CENTER

463 The effect of Down syndrome on teeth and jaws development – the first case report on dental implants with 15 years follow-up

U. Zilberman

466 Diversity in product selection and thresholds for platelets transfusion in neonates and premature infants

S. Aviner, O. Cohen, F. El-Ubra, V. Yahalom,
H. Bibi, S. Zangen

470 Serum thyroglobulin levels and estimated iodine intake in adults exposed to iodine-diluted desalinated drinking water

D. Gefel, S. Turkot, D. Aharoni, S. Fytlovich,
Y. S. Ovadia

475 Single-incision technique for right hemicolectomy

I. Melnik, O. Dukhno, O. Cohen,
D. Goldstein, B. Yoffe

478 The SHERLOCK system – clinical and logistic pharmaceutical services

R. Leibowitz, S. Aflalo, O. Cohen, A. Lustig

482 Treatment of mechanically ventilated patients in an internal medicine department – overview 2013

J. Kogan, A. Rodnitsky, O. Cohen, S. Turkot,
Y. Tziba, B. Goltzman

485 The impact of a community intervention program in Israeli worksites to reduce the risk of cardiovascular diseases

C. Yosefy, N. Oziel, A. Grosbirt, D. Levy,
D. Gavish, D. Dicker, R. Viskoper

REVIEWS

BARZILAI MEDICAL CENTER

490 Oro-dento-facial manifestations in patients with familial dysautonomia

E. Mass

495 Interdependency between zinc and thyroid gland: the discussion is to be continued

M. Kalinin, H. Bibi

498 Clinical aspects of intrauterine insemination

E. Girsh, S. Meltzer, B. Saar-Ryss, G. Liberty,
J. Robinson, S. Friedler

501 The Israeli Rat Genome Center

Y. Yagil, C. Yagil

506 Burning mouth syndrome – a flame hard to extinguish

M. Findler, E. Michaeli, Y. Haviv

PICTURES IN MEDICINE

BARZILAI MEDICAL CENTER

510 Palmar manifestations of alcoholic liver disease

D. Zamir, M. Zamir

REVIEWS

511 Papillary thyroid carcinoma treatment – is the pendulum shifting?

S. Stern, E. Dagan, E. E. Alon, Z. Gil, G. Bachar

516 LETTERS TO THE EDITOR

518 ENGLISH SUMMARIES



תכנית השתלמויות לשנת הלימודים תשע"ז 2016-2017

פרטים והרשמה: מזכירות ביה"ס ללימודי המשך ברפואה, טל': 03-6409228/9, פקס: 03-6406784

שם הקורס	יום	שכ"ל לסמסטר	בין השעות	מקום הקורס
אולטרה סאונד במיילדות וגינקולוגיה	ב	3,750	16:30-20:30	בי"ח מאיר
אונקולוגיה	ו	1,250	08:30-12:30	הפקולטה לרפואה
אף אוזן גרון	ג	2,500	17:00-20:00	הפקולטה לרפואה
גינקולוגיה ומיילדות	ד	2,500	16:30-19:45	הפקולטה לרפואה
גריאטריה	ו	1,250	09:00-12:00	הפקולטה לרפואה
דימות: רדיולוגיה גרעינית	ו ג	2,500 1,000	08:30-12:00 16:00-19:30	הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה
דרמטולוגיה	ד	1,250	14:00-18:00	הפקולטה לרפואה
היפנוזה: בסיסי - סמסטר א' מתקדמים - סמסטר ב'	ה ה	3,750 3,750	16:00-21:00 16:00-21:00	הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה
טיפול תזונתי בסוכרת לדיאטנים		יפורסם		הפקולטה לרפואה
טרואומה מינית - סמסטר ב'	ג	2,500	16:00-19:30	הפקולטה לרפואה
כירורגיה: כירורגיה כללית כירורגיה - אורולוגיה	ו	יפורסם 1,500 לשנה	09:00-12:30	הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה
מין ומיניות ומה שביניהם - סמסטר א'	ה	2,500	16:15-20:00	הפקולטה לרפואה
פסיכיאטריה: פסיכיאטריה מגדרית - סמסטר ב' קורס בסיסי לפסיכוגריאטריה של הזקנה - שנה ב' של הגיל הרך של הילד והמתבגר	א א א ה ב ב	2,500 2,500 2,500 2,500 5,400 לשנה 2,500	14:00-20:30 16:00-19:30 16:00-19:30 16:00-19:30 08:30-13:45 14:30-19:00	הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה
פתולוגיה	ד	1,250	14:00-18:00	הפקולטה לרפואה
קורס לרופאים לקביעת דרגת נכות על פי דין	ו	4,400 - לקורס הארוך 1,900 - לקורס הקצר	08:30-12:30	הפקולטה לרפואה
רפואה דחופה	ו	750	08:30-12:30	הפקולטה לרפואה
רפואה למשפטים	ג	רישום בפקולטה למשפטים	16:00-19:30	הפקולטה לרפואה
רפואה מוסקולוסקלטלית וכאב	ד	900 לשנה - לחברי האגוד 3,000 - לא לחברי האגוד	16:00-19:30	הפקולטה לרפואה
רפואה פליאטיבית- שנה א'	ג	2,500	16:00-20:00	הפקולטה לרפואה
רפואה פנימית: רפואה פנימית רפואה פנימית - הכנה לשלב א'	ב ו	1,250 1,600	16:30-19:30 08:15-12:00	הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה
רפואה ראשונית לרופאים כלליים ולרופאי משפחה	ב	1,250	19:00-20:30	הפקולטה לרפואה
רפואת ילדים: רפואת ילדים רפואת ילדים ראשונית רפואת ילדים - הכנה לשלב א'	ג ד ו	1,250 1,250 1,600	16:15-20:15 15:15-18:00 08:15-12:30	הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה
רפואת משפחה: משפחה - הכנה לשלב א' משפחה - מתמחים	ו ד	יפורסם 3,000	08:30-12:30 14:00-18:30	הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה
רפואת ספורט - שנה ג'	ה	2,500	16:00-20:00	הפקולטה לרפואה
רפואת עיניים: רפואת עיניים רפואת עיניים - פגישות קליניות	ג ו	2,500 ---	17:00-20:00 משעה 09:00	הפקולטה לרפואה הפקולטה לרפואה
רפואת שיקום	ב	2,500	14:30-17:45	בי"ח לוינסקי
שיטות מחקר - סדנה (יומיים ה-1)	ה ו	650	15:15-18:30 08:15-11:30	הפקולטה לרפואה
ביו סטטיסטיקה - סדנה (יומיים ה-1)	ה ו	650	16:00-20:00 08:30-12:30	הפקולטה לרפואה



Victoza[®] demonstrated
CV risk reduction in
the **LEADER** trial.**3

ויקטוזה הצעד הבא שלך באיזון החולה הסוכרתי!

ירידה משמעותית ב- HbA1c¹

-1.5%

יתרון בירידה במשקל¹

-3.7kg

מאושר לחולים

עם אי ספיקת כליות קלה ובינונית^{*2}

CrCl>30
ml/min

תוצאות טיפול בויקטוזה 1.8 מ"ג
לאחר שנה (52 שבועות)¹

Ref: (1)Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al; for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. Int J Clin Pract. 2011;65(4):397-407 (2) Victoza physician leaflet approved by MOH (3) Marso SP, et al; 2016. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.

Victoza[®] is indicated For the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus, to achieve glycemic control in combination with Oral glucose-lowering medicinal products and/or basal insulin when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycemic control (see sections 4.4,5.1 for available data on the different combinations).

*Mild or moderate renal impairment

**The LEADER study examined 9,340 patients with type 2 diabetes and with high cardiovascular (CV) risk. Victoza[®] is not approved for the reduction in CV risk. Leader trial results are not yet included in the physician leaflet approved by the Israeli MOH.

יש לעיין בעלון לרופא המפורסם באתר משרד הבריאות בישראל.