

מיילדות, חלק 3

סיכומי מיה וינר, שלב ב' 2019

נושא	כמה דפים	
לידה מוקדמת כולל אקוגים ומאמרי חובה	18	
מניעת לידה מוקדמת	6	
א"ס צוואר	4	
PROM+PPROM	11	
IUGR	28	
היריון מרובה עוברים	29	
יתר לחץ דם בהיריון חדש ומעודכן	23	
יל"ד כרוני	6	
אקלמפסיה	4	
ילד טבלה*	3	
יעוץ טרום הריוני לנשים עם רעלת בעבר	3	
סכרת	18	
הידרופס לא אימוני	4	

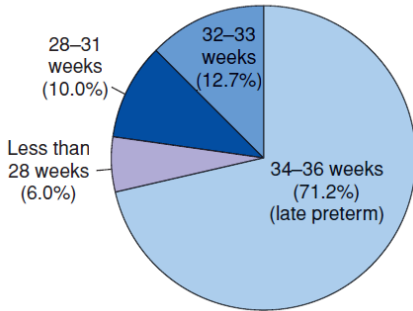
*סיכום לא של מיה

לידה מוקדמת Preterm labor

נייר עמדה – הגדרת לידה מוקדמת

לידה מוקדמת מוגדרת כלידה שמתרחשת לפני שבוע 37 ומהווה את הסיבה המובילה לתמותה ותחלואה של ילודים, והסיבה השכיחה ביותר לאשפוזים טרום – לידתיים.

הגדרה: לידה לפני שבוע 37 (ואחרי שבוע 20) (לפני השלמת 259 ימי הריון מאז LMP) (ללא קשר למשקל הלידה) **הריון תקין נמשך 280 ימים (40 שבועות).**



שכיחות PTL - כ-10% מכל הלידות.

5% אינטרוגני (הפרדות, PET, IUGR, NRFHR)

שרידות בשב' 22 - 6%, בשב' 28 - 90%

לידה המוקדמת מהווה גורם עיקרי לתמותה ותחלואה עוברית

השכיחות לתחלואה מגורית עולה ככל שגיל ההריון יורד, בעיקר מתחת לשב' 30 וכוללת:

מות עובר תוך רחמי (הריון מעל שבוע 20)

מוות נאונטלי (כאשר המוות מתרחש לפני 28 ימים לאחר הלידה)

מוות infants (כאשר המוות מתרחש בשנה הראשונה לחיי התינוק) = מחושב לפי סך כל מקרי המוות של תינוקות שנולדו חיים ומתו עד גיל שנה ל1000 לידות.

מוות פרינטלי = מוות מעל שבוע 20 בהריון ועד 28 ימים לאחר הלידה. מחושב לפי סך כל המקרים ל1000 לידות. ככל שגיל ההריון ומשקל התינוק יורדים כך המוות הפרינטלי גבוה יותר.

סיבוכי פגות = perinatal morbidity

RDS = respiratory distress syndrome יצור לא מספק של סורפקטנט, אין התאמה של מתח הפנים לנפח האלוואולי והם קורסים בנשיפה. אין אוורור מספק ← שנט כי יש אזורים שלמים בהם אין חמצון שמירה חלקית על מחזור דם עוברי עם יתר לחץ ריאתי ושנט מימין לשמאל. ← היפוקסמיה.

BPD = BronchoPulmonary Dysplasia – מחלה רסטרקטיבית כרונית לאחר RDS בעיקר אם הייתה חשיפה לרמות חמצן גבוהות. נוצר פיברוזיס אינטרסטיציאלי והיפוקסמיה כרונית.

IVH = intraventricular hemorrhage דימום תוך מוחי מדורג לדרגות 1-4 לפי מידת הדימום לחדרים וזליגתו לפרנקימה של המוח

PDA = patent ductus arteriosus

PVL (PeriVentricular Leucomalacia) - אזורים מולטיפוקאליים עם נמק ויצירת ציסטות בחומר הלבן העמוק הפריונטריקולרי. סיכון גבוה ל-CP

NEC = necrotizing enterocolitis - נמק של המעי – תגובה אימונית מוגזמת לקולוניזציה של המעי הלא בשל.

ROP = retinopathy of prematurity = **רטינופתיה של פגות**. משנית לטיפול בחמצן בריכוז גבוה- ואזוקונסטריקציה ← נזק לכלי הדם וחסימתם ← פרוליפרציה של כלי דם חדשים עדינים ואבנורמלים לתוך הרטינה ולזוגיות. מפרישים חלבון וכן רגשים לדימום ← הדבקויות ← הפרדות רשתית, הפרעה לראיה.

ספסיס

סיבוכים לטווח ארוך – בעיקר בפגים מתחת לשב' 26 - הפרעות מוטוריות, ראייה ושמיעה, מחלות ריאה, CP, אינטליגנציה ירודה, הפרעות למידה, הפרעות רגשיות, אוטיזם, ADD, הפרעות פסיכיאטריות.

הסיבוכים בעיקר מושפעים מגיל ההריון ומשקל היילוד בלידה אבל מושפעים גם מגורמים נוספים כגון הפגיה שטופלו, והמצבים האמהיים והעובריים שהובילו ללידה המוקדמת.

גורמי סיכון ללידה מוקדמת

ב 40-50% מהנשים לא יהיו גורמי סיכון/מאפיינים דמוגרפים המהווים פרה דיספוזיציה.

מאפיינים דמוגרפים שונים בין נשים עם לידה מוקדמת ספונטנית ואיטרונגית:

BOX 29-1 DEMOGRAPHIC PROFILE OF WOMEN WITH SPONTANEOUS PRETERM BIRTH

- History of genital tract colonization, infection, or instrumentation
- Urinary tract infection and bacteriuria
- Sexually transmitted infections such as *Chlamydia*, gonorrhea, human papillomavirus, or *Trichomonas*
- Bacterial vaginosis
- Cervical dysplasia and treatment for this diagnosis
- Spontaneous or induced abortion
- Black race
- Bleeding of uncertain origin in pregnancy
- History of a previous spontaneous preterm birth
- Uterine anomaly
- Use of assisted reproductive technology
- Multifetal gestation
- Cigarette smoking, substance abuse
- Prepregnancy underweight (body mass index <19.6) and prepregnancy obesity (body mass index >30)
- Periodontal disease
- Limited education, low income, and low social status
- Late registration for prenatal care
- High levels of personal stress in one or more domains of life

BOX 29-2 DEMOGRAPHIC AND MEDICAL PROFILE OF WOMEN WITH INDICATED PRETERM BIRTH

- Diabetes mellitus diagnosed before or during pregnancy
- Chronic or acute (preeclamptic) hypertension
- Obstetric disorders or risk conditions in the current or previous pregnancy
 - Preeclampsia
 - Previous uterine surgery (e.g., prior cesarean delivery via a vertical or T-shaped uterine incision)
 - Cholestasis
 - Placental disorders
 - Placenta previa
 - Premature separation (abruption) of the placenta
- Medical disorders
 - Seizures
 - Thromboembolism
 - Connective tissue disorders
 - Asthma and chronic bronchitis
 - Maternal human immunodeficiency virus or herpes simplex virus
 - Obesity
 - Smoking
- Advanced maternal age
- Fetal disorders
 - Fetal compromise
 - Chronic (poor fetal growth)
 - Acute (fetal distress; for example, abnormal fetal testing on a nonstress test or biophysical profile)
 - Excessive (polyhydramnios) or inadequate (oligohydramnios) amniotic fluid
 - Fetal hydrops, ascites, blood group alloimmunization
 - Birth defects
 - Fetal complications of multifetal gestation (e.g., growth deficiency, twin-to-twin transfusion syndrome)

גורמי סיכון לשאלות באנמנזה:

גיל אם מבוגר

הריון ART

תאומים

עישון/סמים

לידה קודמת בעבר

צואר – דיספלזיה צווארית, קוניזציה, גרידה

אנומליה רחמית

בעיות רפואיות: סכרת, יתר לחץ דם, פרכוסים, טרומבואמבולוזים, מחלות רקמת חיבור, אסטמה, HIV, HSV, השמנה, עישון

בעיות בהריון קודם: PET, ניתוח קיסרי בחתך ורטיקלי או T, אברופציה

מחלות בהריון נוכחי: PET, אברופציה, פרביה

בעיות עובריות: IUGR, ריבוי או מיעוט מי שפיר, הידרופס, מומים, סיבוכים של הריון תאומים

BMI נמוך או גבוה (מעל 30)

אימהי

- **לידה מוקדמת בעבר - לידה קודמת בין שבוע 16 לשבוע 36 זה הגורם סיכון החשוב והמשמעותי ביותר פי 1.5-2 סיכון** (כתלות במס' הלידות המוקדמות ומיקומן בסדר הלידות וכתלות בשבוע ההריון בלידה – ככל שנמוך יותר, סיכון גבוה יותר):
 - 12-15% Preterm /Term
 - 20-24% Term /Preterm
 - 38-57% Preterm/Preterm
 - **Twins – preterm >34- no higher risk, <30- 40% risk.**
- כלומר, היסטוריה של לידת תאומים מוקדמת משבוע 37 אבל מאוחרת משבוע 34 ← לא מעלה סיכון ללידה מוקדמת בהריון נוכחי יחיד אבל אם ההיסטוריה הייתה לידת תאומים מוקדמת מתחת לשבוע 34 ← הדבר כן מעלה סיכון ללידה מוקדמת בהריון נוכחי יחיד.
- לידה קודמת מוקדמת בהריון תאומים מעלה סיכון לPTB בהריון יחיד אם לידת תאומים הייתה לפני שבוע 30 ← 40% סיכון ללידה מוקדמת
- **גם לידה מוקדמת בין שבוע 16 לשבוע 20 מעלה סיכון ל PTB בהריון נוכחי**
- **טרמינציה של הריון בטרימסטר ראשון ושני** גם קשורה בעליה בסיכון לPTB, במיוחד אם בוצע בגרידה. בנוסף, עליה בסיכון נמצאה גם לאחר הפלה יזומה.
- **זיהומים – UTI, פיילונפריטיס, אמניוניטיס, אפנדיציטיס.**
 - **BV = Bacterial vaginosis** – פי 2 סיכון ללידה מוקדמת ספונטנית. הקורלציה טובה יותר ככל ש BV מאובחן מוקדם יותר בהריון. אבל, טיפול אנטיביוטי לא יוריד את הסיכון ללידה המוקדמת. מצב בו אקוסיסטם בוגינה השתנתה בכך שבמקום שהחידק הדומיננטי יהיה לקטובצלי, כעת חיידקים גרם שליליים אנארובים הם הזן השולט בוגינה. החיידקים הכלולים: *Gardnerella vaginalis, bacteroides, prevotella, mobiluncus, mycoplasma species.*
 - **BV** (פי 2 סיכון) וזיהום חניכיים - טיפול לא מפחית את הסיכון.
 - **Genital tract infection** – פלאורה גניטלית בשליה, מי השפיר והקרומים תימצא בנשים עם לידה מוקדמת ללא ירידת מים – *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis*, – **יותר שכח ככל שהלידה מוקדמת יותר** (תרבויות חיוביות ב 60% בשב' 22-24, 20% 33-34)
 - **זיהומים מחוץ לgenital tract** – בעיקר שכח UTI וזיהומים תוך בטניים (פיאלונפריטיס ואפנדיציטיס). ככל נראה זיהומים אלו מזהמים את אברי הרבייה אבל גם זיהומים מרוחקים יותר, בעיקר אם הם כרוניים גם קשורים ללידה מוקדמת ספונטנית.
 - **Periodontal disease** - עליה בסיכון לPTB. הסיכון לא יורד גם לאחר טיפול. הדבר מלמד שככל הנראה למחלה פרידונטלית ככל הנראה איננו גורם אלא יש אותה סוספטביליות.
 - **בקטריאוריה אסימפטומטית** – הייתה עבודה אחת שהראתה שיעורים גבוהים יותר של PTL בלא מטופלות אך לפי קוקריין- לא הצליחו להדגים והמסקנה שהקשר הוא כנראה בהורדת שכחות פיאלונפריטיס עם הטיפול
- **כירורגיה צווארית קודמת- כולל גרידה, קוניזציה, LEEP**
 - לגבי LEEP – מחקרים הראו שלמעשה אין הבדל בשיעור PTB בין נשים עם היסטוריה של דיספלזיה שבצעו LEEP או לא בצעו LEEP ← הדבר מעיד שככל הנראה LEEP לא גורם סיכון וכי נוכחות הדיספלזיה מהווה ערפלן בנושא.
- **אנומליות ברחם – 25-50% - תלוי בסוג המום**
 - השרשה של השליה בספטום רחמי יכולה להוביל לPTB דרך הפרדות שליה ודימום.
 - לנשים עם רחם בצורת T (אלו שנחשפו לDES ברחם) גם קשר מוגבר לPTB.
- **גורמים התנהגותיים**
 - עישון וקוקאין
 - פעילות גופנית מופרזת – לא ודאי
 - BMI < 19, וגם BMI מוגבר > 25.
 - תזונה – לנשים שצורכות דג לפחות פעם בחודש שיעור PTB נמוך בהשוואה לאלו שבקושי אוכלות דגים.
 - מצב סוציאקונומי נמוך
 - מתח ודיכאון

- **גורמים דמוגרפיים:**
 - גיל > 18 , < 35
 - מוצא אפרואמריקאי
- **גנטיקה - אישה שנולדה מוקדם בעצמה – בסיכון מוגבר ללדת מוקדם.** ככל שנולדה מוקדם יותר כך הסיכון שלה ללדת מוקדם גבוה יותר.
- **סיכונים הקשורים להריון הנוכחי**
 - **מרווח בין הריוני** – הסיכון הנמוך ביותר כאשר 18-23 חודשים. מחוץ לטווח זה – יותר PTL.
 - **ART** – פי 2 סיכון גם בעובר יחיד לאחר התעברות בכל צורות טיפולי הפרייון, גם אם היה שימוש בהשראת ביוץ בלבד.
 - **דימום ואינולי לא מוסבר לאחר הטרימסטר הראשון**
 - עליה לא מוסברת באלפה פטו פרוטאין בסרום
 - כאשר התחיל כהריון תאומים והסתבך ב vanishing twin
 - הריון תאומים – גורם סיכון אחד מהחזקים ביותר לPTB. קצת יותר מ-50% נשים עם תאומים יילדו לפני שבוע 37. הסיבה PTB ספונטנית אבל גם איאטרוגנית עקב כך שבתאומים סיבוכי ההריון יותר שכיחים – IUGR, יותר סכרת, לחץ דם, הפרדות שליה וכו'
 - **PPROM** – מקדימה 40% מהלידות המוקדמות
 - **קיצור צוואר -** אורך צוואר ב TVS ביחס הפוך לסיכון ללידה מוקדמת הן בהריון יחיד והן במרובה עוברים. כנראה מהווה עדות להתחלת תהליך אקטיבי של הבשלת הצוואר – התחלה אבנורמלית של פרטורציה.
- **צוואר מקוצר בשב' 22-24 > 25 מ"מ - סיכון ללידה מוקדמת לפני שב' 35 פי 6.5 ולפני שב' 32 פי 7.7.**

לידה מוקדמת בעבר + אורך צוואר: א"צ < 35 מ"מ – 10% סיכון להישנות. א"צ > 25 מ"מ – 35% להישנות

שליית

- שליית פתח
- הפרדות שליה
- **דימום בהריון** – בטרימסטר ראשון (לא מוסבר) – פי 3 סיכון. סיכון עולה ככל שעולה מס' האפיזודות.
- **ריבוי/מיעוט מים**
- AFP מוגבר

עוברי

- הריון מרובה עוברים (< 50% תאומים מתחת ל שב' 37, < 90% בשלישיה) – overdistention של הרחם

פתופיזיולוגיה

המכניזם המוביל ללידה (במועד או מוקדמת) אותו מכניזם שכולל (הגורם שמוביל לכך שונה):

1. שינויים צואריים (softening and ripening)

לרב השינוי לא אקוטי והרבה גורמים מעורבים בהתהליך למשל:
שינויים ב-ECM – חדירה של תאי דלקת (מקרופג, נוטרופיל ועוד), מייצרים ציטוקינים ופרוסטגלנדינים שמשפיעים על המטבוליזם ב-ECM. פרוסטגלנדינים ידועים כcervical ripening באופן פיזיולוגי.
בנוסף, גם לאסטרוגן תפקיד ב cervical ripening, אסטרוגן עושה זאת עי סטימולציה של פרוק קולגן. פרוסטרוגן לעומת זאת, חוסם את הפעולה של האסטרוגן. ידוע גם שטיפול בחסם R לפרוגסטרוגן עוזר לאינדוקציה צוארית וכן שמתן פרוגסטרוגן עוזר למנוע ואפילו להפוך תהליך ripening צוארי שהחל.
NO – מדיאטור המתנהג כמו תאי דלקת.
השינויים הצואריים לרב מתחילים שבועות לפני הלידה, בטרימסטר 2 ושלישי

2. אקטיבציה של הממברנות הדצידואליות

שינויים אנטומיים וביוכימיים של הממברנות הדצידואליות והעובריות
אקטיבציה פרה-מטורית של תהליך זה תוביל לPPROM, המקדים עד 40% מהלידות המוקדמות.

3. קונטרקטיליות של הרחם

אוקסיטוצין אחראי על התחלת ההתכווצויות. מיוצר גם עי הדצידואה וגם עי גרעין בהיפותלמוס.

רמות אוקסיטוצין בפלזמה האמהית משקפות את קונטרקטיליות הרחם. בנוסף מצאו שגם תקשורת תאית במיומטריום אחראית על תהליך ההתכווצות, יצירת gap junctions והתבטאות חלבון connexin 43 במיומטריום הינם חלק מתהליך הצירים שמשתתפים בלידה.

4. השתתפות העובר בתהליך תחילת הלידה

במועד, התהליך הינו פיזיולוגי ואילו בלידה מוקדמת יש אקטיבציה פתולוגית של התהליך. האינסולט שאחראי על האקטיבציה של התהליך הפתולוגי מוביל לחוסר סינכרון במכניזם זה. הדבר בא לידי ביטוי בכך שאם התהליך מערב בעיקר את הצואר הדבר יוביל לאי ספיקת צואר בלבד, ללא השניים הנל. ייתכן שרק התכווצויות של המיומטריום או אקטיבציה של הממברנות והדבר יתבא כ PPRM.

סינדרום הלידה המוקדמת –

לידה מוקדמת יכולה להופיע כחלק מהתבטאות קלינית של התהליכים הפתולוגיים הבאים:

תהליכים פתולוגיים המעורבים בהתפתחות סינדרום לידה מוקדמת:

1. תהליך דלקתי/זיהומי תוך רחמי
2. הפרעות וסקולריות
3. הרחבת יתר של הרחם
4. גורמים אלרגיים
5. אי ספיקת צואר רחם
6. הפרעות אנדוקריניות

1. זיהום תוך רחמי

אומנם זיהומים סיסטמיים כגון פיאלונפריטיס או דלקת ראות נמצאו קשורים להתחלת תהליך PTB, **זיהום תוך רחמי הינו גורם שכיח במנגנון שמוביל ללידה מוקדמת**

זיהום ימצא ב 25-40% ממקרי PTL.

ככל שגיל ההריון צעיר יותר – סיכוי גבוה יותר שנמצא זיהום בתרבות מי שפיר – 10% בשב' 31-32, 50-60% בשב' 23-24 התהליך הזיהומי התוך רחמי הינו **כרוני**

האורגניזמים השכיחים: *Mycoplasmas and U. urealyticum*.

מיקרואורגניזמים ברירת הרחם יכולים לעורר דלקת מקומית חוץאמניוטית שתקדם לבסוף לעובר:

FIRS (fetal inflammatory response syn) – מאופיין היסטולוגית כדלקת בחבל הטבור (=funisitis) או כוסקוליטיס כרונית.

ילודים אלו הם בסיכון מוגבר לספסיס וסיבוכי פגות ואף מוות במידה והלידה לא תתרחש מוקדם. התגובה האינפלמטורית הסיסטמית שהחלה בעובר יכולה להוביל לדיספונקציה רב איברית, שוק ספטי ואפילו מוות אם לא תתרחש לידה.

2. **איסכמיה – גורם מספר 2 לPTB לאחר דלקת זיהום**. נמק ודימום בדסידואה, כשלון שינוי פיזיולוגי של חדירת עורקים ספירלים.

נמק ודימום יכולים להפעיל את תהליך הפרטורציה עי **יצירת טרומבין ← גורם לקונטרקטיליות מיומטריום תלוי מינון. טרומבין גם גורם לשפעול -MMP1** וגורמים נוספים המתחילים את התהליך

3. **הרחבה של הרחם**

4. **תגובת דחיה אימונית אבנורמלית**

דיווחים מספרים על תהליך לידה שהחל לאחר חשיפה לאלרגן, ההוכחה שלאותן נשים יש ריבוי תאי אאוזינופיל במי שפיר – "אלרגיה רחמית". תאי MAST מייצרים היסטמין ופרוסטגלנדינים, שגורמים להתכווצויות המיומטריום.

5. **אי ספיקה צווארית-**

תהליך אקטיבי של חולשת צואר. קיצור הצואר בשב' 22-24 מעיד על התחלת תהליך של פרטורציה (משני לזיהום/דלקת/דימום של הדסידואה-איסכמיה). מכיוון שמדובר בתהליך אקטיבי של החלשות הרקמות ולא פאסיבי, ניתן להאט או למנוע את התהליך עי פרוגסטרון בחלק מהנשים.

6. **הפרעות אנדוקריניות -**

גמילה מקומית מ-P

כאמור, P אמור לשמור על השקט של המיומטריום ולמנוע ripening של הצואר.

E לעומת זאת, מגביר התכווצות מיומטריום, גורם לאינדוקציה של הבשלת הצואר.

אבחנת לידה מוקדמת לפי נייר עמדה 2003:

1. גיל הריון לפני שבוע 37
2. התכווצויות רחמיות סדירות מלוות ב –
 - a. דינמיקה צווארית
 - b. מחיקה ופתיחה צווארית של 2 סמ או יותר.

אבחנה: יש חשיבות רבה לאבחון לידה מוקדמת מאחר ו-50% מהנשים שאושפזו בחשד ל PTL ילדו במועד (false labor). ב-30% התסמינים יחלפו ספונטנית. צריך לדעת במי לטפל.

ניבוי לידה מוקדמת לפי נייר עמדה 2003:

- * פחות מ-10% מהנשים עם אבחנה קלינית של לידה מוקדמת יילדו בתוך שבוע מרגע האבחנה
- * השימוש בפיברונקטין ואורך צוואר הרחם ב-US ככלים לניבוי לידה מוקדמת בנשים עם צירים מוקדמים, נבדק ונמצא כבעל ערך מנבא שלילי גבוה (עם ערך מנבא חיובי נמוך) ולכן:

תמיד לחשוב על לידה מוקדמת כאשר אישה בהריון מדווחת על סימפטומים בטניים ואגניים חוזרים הנמשכים למשך שעות במחצית השניה של ההריון!
הסימפטומים יכולים לכלול:
לחץ גני, עליה בהפרשה וגנילית, כאב גב, התכווצויות.

מה שחשוב מבחינתו זה הפרסיסטנטיות של התלונות ולא החומרה.
הצירים בשלב המוקדם יכולים להיות כואבים או ללא כאב בכלל כתלות בתנגודת הצווארית הקיימת.

BOX 29-4 CLINICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH POSSIBLE PRETERM LABOR

1. Patient presents with signs/symptoms of preterm labor
 - Persistent contractions, painful or painless
 - Intermittent abdominal cramping, pelvic pressure, or backache
 - Increase or change in vaginal discharge
 - Vaginal spotting or bleeding
2. General physical examination
 - Sitting pulse and blood pressure
 - Temperature
 - External fetal heart rate and contraction monitor
3. Sterile speculum examination
 - pH
 - Fern
 - Pooled fluid
 - Fibronectin swab (posterior fornix or external cervical os, avoiding areas with bleeding)
 - Cultures for *Chlamydia* (cervix), *Neisseria gonorrhoeae* (cervix), and group B *Streptococcus* (outer third of vagina and perineum)
4. Transabdominal ultrasound examination
 - Placental location
 - Amniotic fluid volume
 - Estimated fetal weight and presentation
 - Fetal well-being
5. Cervical examination (after ruptured membranes are excluded)
 - a. Cervix >3 cm dilation, ≥80% effaced
 - Preterm labor diagnosis confirmed. Evaluate for tocolysis.
 - b. Cervix 2 to 3 cm dilation, <80% effaced
 - Preterm labor likely but not established. Monitor contraction frequency and repeat digital examination in 30 to 60 minutes. Diagnose preterm labor if cervix changes. If not, send fibronectin or obtain transvaginal cervical ultrasound. Evaluate for tocolysis if any cervical change occurs, cervical length is <20 mm, or fibronectin is positive.
 - c. Cervix <2 cm dilation and <80% effaced
 - Preterm labor diagnosis uncertain. Monitor contraction frequency, send fibronectin and/or obtain cervical sonography, and repeat digital examination in 1 to 2 hours. Evaluate for tocolysis if change in cervical dilation is 1 cm, effacement is >80%, cervical length is <20 mm, or fibronectin is positive.
6. Use of cervical ultrasound
 - Cervical length <20 mm and contraction criteria met: preterm labor
 - Cervical length 20 to 30 mm and contraction criteria met: probable preterm labor
 - Cervical length >30 mm: preterm labor very unlikely regardless of contraction frequency

#אבחנה של לידה מוקדמת:

6 צירים לשעה + פתיחה ≤ 3 ס"מ, מחיקה $\leq 80\%$

כאשר האבחנה של לידה מוקדמת לא ברורה (פתיחה >2 ס"מ ומחיקה >80%):
אפשרויות:

1. בדיקת PV חוזרת לאחר 1-2 שעות ← אם שינוי של 1 ס"מ ו/או מחיקה <80% ← לטפל כ-PTL
2. פיברונקטין (בדק אקטיבציה של הדצידואה) ← אם חיובי ← לטפל כ-PTL
3. בדיקה סונוגרפית ← אם $CL > 20$ מ"מ

סימני PTL שלרוב יובילו ל-PTD:

1. צוואר פתוח 3 ס"מ ומעלה, מחוק 80%
 2. 6 צירים בשעה ויותר
 3. הפרשה דמית
 4. PPROM
- אם "נקל" בקריטריונים – יהיו יותר + false ונטפל ביותר לשווא מבלי להעלות רגישות.

פחות מ-10% מהנשים עם אבחנה קלינית של PTL אכן יילדו תוך 7 ימים!

האתגר הקליני הוא אצל אותן נשים סימפטומטיות עם פתיחה קטנה מ-2 ס"מ, והמחיקה פחות מ-80%.
אפשרויות:

- מדידת אורך צוואר ב-US
- מבחן פיברונקטין עוברי FFN לבדיקה האם הייתה אקטיבציה של הדצידואה
- לא להשתמש ב-US בטני לבדיקת אורך צוואר
- אורך צוואר ב-US TV מעל 30 מ"מ ← ככל הנראה לא מדובר בלידה מוקדמת. ואין צורך לבדוק גם פיברונקטין
- בדומה, מבחן FFN שלילי, באישה עם סימפטומים לפני שבוע 34, ופתיחה קטנה מ-3 ס"מ ← רב הסיכויים כי אין PTL.
- אורך צוואר קטן מ-30 ס"מ + צירים ← ככל הנראה לידה מוקדמת, יש מקום לבדוק גם פיברונקטין FFN.

אבחנה מובדלת לגורמים ל-PTL:

1. אמה: זיהום (UTI, אפנדיציטיס)
2. רחמי: מלפורמציה, Over distended
3. שליה: אברופציה
4. מי שפיר: PPROM, כוריאואמניוניטיס, פוליהידרמניון
5. עוברי: תאומים, אנומליה

הגישה בחשד ללידה מוקדמת

ניהול לידה מוקדמת לפי נייר עמדה 2003:

- * סימנים חיוניים
- * ניטור עוברי רחמי
- * הערכה סונוגרפית
- * בדיקות מעבדה
- * תרבויות: תרבית שתן + תרבית ל GBS
- * במידה וחשד לזיהום תוך רחמי ניתן לשקול בצוע דיקור מי שפיר לשלילת זיהום.
- **אמצעים לא תרופתיים לטיפול בלידה מוקדמת כוללים מנוחה, הידרציה והמנעות מיחסי מין. לציין כי יעילותם לא הוכחה.

שלילת מצבים המסכנים את האם והיילוד:

- אם: זיהום אקוטי- פיאלונפריטיס, פנאומוניה, פריטוניטיס; אסטמה; חבלה
- מצבים מיילדותיים: הפרדות שליה, PET, שליית פתח, כוריאמניוניטיס.
- עובר: מצוקה עוברית, IUGR
- 1. התייחסות למצבים המצריכים התייחסות נפרדת: א"ס צווארית, PPROM
- 2. ניסיון לביסוס אבחנה של לידה מוקדמת ושיקול לגבי ניסיון לעצרה:
- בדיקה גופנית כללית
- מדדים (חום)
- ניטור עוברי + טוקן
- ספקולום: לשלול ירידת מים - הסתכלות + אופציה לבדיקות נוספות - פיברונקטין ותרבויות - GBS, כלמידה/גונוראה
- סונר אבדומינלי

1. כמות מים

2. הערכת משקל

3. מיקום שליה וסימני הפרדות.

- PV (אחרי שלילת PPROM):

- פתיחה מעל 3 ס"מ או מעל 80% מחיקה - עונה להגדרת PTL - לתת טוקוליטיקה
- פתיחה 2-3 ס"מ או פחות מ-80% מחיקה - סביר להניח שמדובר על PTL אך לא מבוסס. PV חוזר תוך 30-60 דק' - אם יש דינמיקה - אבחנת PTL. אם לא - פיברונקטין/TVUS
- בכל מקרה של דינמיקה צווארית, א"צ > 20 מ"מ או פיברונקטין חיובי - PTL = טוקוליטיקה
- פתיחה > 2 ס"מ ופחות מ-80% מחיקה - פיברונקטין או TVUS ולחזור על PV תוך שעה שעתיים.
- במידה ודינמיקה של מעל 1 ס"מ פתיחה, יותר מ-80% מחיקה א"צ > 20 מ"מ או פיברונקטין חיובי - PTL = טוקוליטיקה.

מידות א"צ

- אם < 30 מ"מ (עם/בלי צירים) - סיכוי נמוך ל PTL

- > 20 מ"מ וצירים - סיכון גבוה - לטפל. (מתחת ל-25 מ"מ - 30% סיכוי ל-PTL)

- צירים + א"צ 20-30 מ"מ - probable PTL

- פיברונקטין - גליקופורטאין שמצוי ברקמות חיבור ומיוצר ע"י תאי הכוריון - נמצא בהפרשות וגינליות באופן פיזיולוגי עד שבוע 22 להריון, אז נעלם ומופיע שוב בלידה. פירוק המטריקס החוץ תאי בקרומים בבי' 22-37 יתבטא בנוכחות פתולוגית של פיברונקטין בהפרשות הצוואריות-וגינליות ונמצא קשור בסיכון מוגבר בלידה מוקדמת. לא נבדק בארץ. טוב לשימוש במקרה של התלבטות למנוע טיפול יתר.

חיובי - לא ספציפי - לא טוב כבדיקת סקר ... אם שלילי - לא סביר שתהיה לידה מוקדמת - 95% שלא תלד תוך שבועיים

פתיחה < 3 ס"מ ופיברונקטין חיובי - 25% ללידה תוך 48 ש', 45% ללידה תוך שבוע

לפי ACOG ← PPV של פיברונקטין ושל אורך צוואר הוא נמוך ולא צריך להשתמש בזה לבד להערכת סימנים אקוטים. א"צ + פיברונקטין - משפר יכולת ניבוי - NPV גבוה, PPV נמוך

לשקול ביצוע דיקור מי שפיר כאשר:

1. חשד לאמניוניטיס. יש כאשר: לויקוציטים < 15,000 בדם האימהי
- במי השפיר - גלוקוז > 20 mg/dL, צביעת גראם או תרבית חיובית, לויקוציט אסטראז < 1+
2. לצורך קרייטיפ (אם IUGR, ריבוי מים - בחשד לאנאפלואידיות)
3. קביעת בשלות ריאתית - כאשר dating לא ודאי, LGA - יעזור בהחלטה על הטיפול

א. מתן סטרואידים

הטיפול החשוב ביותר לשיפור הפרוגנוזה של היילוד הפג -

שיעורים נמוכים יותר ובחומרה פחותה של NEC, IVH, RDS ומוות

שבוע 24-34. לשקול אפילו משבוע 23. ניתן לנשים שאנו חוששים מלידה תוך 7 ימים. לתת גם אם חושבים שלא תספיק את המנה השניה. מצד שני לא לצמצם את המרווח בין המנות – אין משמעות.

המנגנון: מעלה סינטזת סורפקטנט, מעלה הענות ריאה, מעלה תגובה לסורפקטנט נאונטלי.

קורס אחד:

a. IM bethamethasone 12 mg X 2 (24 hrs. interval)

b. IM dexamethasone 6 mg X 4 every 12 hrs.

Rescue course – קורס חוזר אם הקודם ניתן ≤ שבועיים קודם לכן (RCT* הראה יתרון – GARITE AJOG 2009) ועדיין > שבוע 34. גם לפי נייר עמדה.

קורסים חוזרים – לא מומלץ. סיכון ל IUGR ופגיעה בהתפתחות נוירוקוגניטיבית.

השפעה לטווח קצר על העובר: הפחתה זמנית בתנועות נשימה ותנועות גוף לאחר המנה השניה למשך כ 48-72 שעות
השפעה על האם: לויקוציטוזיס (72ש), יציאה מאיזון סכרת בסכרתיות ו OGT פתולוגי.

אפקט מקסימלי של הסטרואידים < 48 שעות - שבוע מהמתן עד ללידה. יש יתרון גם אחרי 18 ש'

ב. מתן מגנזיום נוירופרוטקטיבי

הוכח כמוריד שיעורי CP וחומרתו ביילודים > אם נותנים מתחת לשבוע 32 כאשר צפוי לידה תתרחש תוך 24 שעות.

מעט מאוד סיבוכים אמהיים, לא האריך זמן עד ללידה. 3) מטאנליזות מ 2009 שהראו יתרון בטיפול)

מינון לפי הספר:

מנת העמסה של 4g ב-20 דק', לאחר מנת אחזקה של 1g/h למשך 24 שעות max ואם לא התרחשה לידה – מפסיקים.

אם עברו יותר מ-6 שעות מהמתן – התחלה מחדש כולל מנת העמסה.

קונטרה אינדיקציה ← מיאסטניה גריס

ג. מתן אנטיביוטיקה מניעתית ל GBS - לאור הסיכון

המוגבר בלידות מוקדמות לזיהום נאונטלי עם GBS (הן כגורם ללידה מוקדמת עצמה והן בשל הרגישות שלהם ושיעורי ספסיס גבוהים יותר) - מומלץ **מתן תוך לידתי של פניצילין IV** במהלך לידה מוקדמת – מפחית שיעורי ספסיס נאונטלי.

לא לתת טיפול אנטיביוטי לצורך הארכת ההריון (latency) או שיפור תוצאות היילודים (בניגוד ל PPRM). במטאנליזה

8 RCT אנטיביוטיקה/פלאצבו לא נמצא יתרון במתן מבחינת – משך הזמן עד ללידה, מניעת לידה, תמותה נאונטלית, ספסיס לילוד.

נראה כי השפעה מרעה לטווח ארוך

ORACLE II trial

לסיכום, ב-PTL מתן AB רק כפרופילקסיס ל-GBS, או לטיפול בפתוגן ספציפי – תרבות שתן חיובית

ד. (העברה למרכז שלישוני עם NICU)

מתן סטרואידים לפי נייר עמדה 2003:

קורס אחד – יינתן בין שבוע 24 לשבוע 34 בנשים בסיכון ללידה מוקדמת תוך שבוע ימים.

או IM bethamethasone 12 mg X 2 (24 hrs. interval)

או IM dexamethasone 6 mg X 4 every 12 hrs

**מחלוקת לגבי יעילות סטרואידים אחרי שבוע 34 או לפני שבוע 24.

לשקול **rescue dose** – בנשים שקיבלו את הקורס הקודם לפני יותר מ-14 יום ושעדיין בסיכון ללידה מוקדמת לפני שבוע 34.

מתן מגנזיום נוירופרוטקטיבי

(נייר עמדה 2003):

*יש לשקול מתן מגנזיום סולפט לאישה בלידה מוקדמת מאיימת לפני שבוע 32-31 לצורך Neuroprotection היות והוכח כי הוא מקטין את החומרה והסיכון ל**שיתוק מוחין** בילוד

* אופן המתן יקבע על פי פרוטוקול מחלקתי.

* אם לא התרחשה לידה לאחר 24-12 שעות ונראה כי הלידה איננה קרובה, ניתן להפסיק את מתן המגנזיום עם אפשרות לחדש אותו כאשר האישה נכנסת ללידה.

* אם חלפו יותר מ-6 שעות מאז שהופסק המגנזיום ויש צורך במתן חוזר של מגנזיום, יש לחדש מתן מגנזיום כולל מנת העמסה.

מתן תוך לידתי של

פניצילין IV במהלך לידה מוקדמת – מפחית שיעורי ספסיס נאונטלי.

לא לתת טיפול אנטיביוטי לצורך הארכת ההריון (latency) או שיפור תוצאות היילודים (בניגוד ל PPRM). במטאנליזה

8 RCT אנטיביוטיקה/פלאצבו לא נמצא יתרון במתן מבחינת – משך הזמן עד ללידה, מניעת לידה, תמותה נאונטלית, ספסיס לילוד.

נראה כי השפעה מרעה לטווח ארוך

ORACLE II trial

לסיכום, ב-PTL מתן AB רק כפרופילקסיס ל-GBS, או לטיפול בפתוגן ספציפי – תרבות שתן חיובית

טיפול טוקוליטי

מטרתו הארכת ההריון ל 48 שעות עד ביצוע ההתערבויות הנ"ל
המנגנון: הפסקת צירים באמצעות פגיעה בפקטורים המשפיעים
על האנזים myosin light-chain kinase שעושה פוספורילציה
לשרשרות הקלות של מיוזין $\leftarrow$ אינטראקציה של actin-
myosin $\leftarrow$ התכווצות המיומטריום. הפקטורים: (סידן ו-
cAMP)

טיפול טוקוליטי (נייר עמדה) 2003:

- * יעיל בהארכת משך ההריון ב 48 שעות בלבד ובכך
מאפשר מתן סטרואידים לשיפור תוצאות נאונטליות.
- * אין עדות כי משפר את התוצאות ביילודים או כי עיכוב
הלידה כתוצאה משימוש נותנת יתרון.
- * הטיפול הטוקוליטי ניתן בין שבוע 24 ל-34 להריון.
ניתן לשקול טיפול טוקוליטי לפני שבוע 24 או אחרי
שבוע 34 במקרים מיוחדים
- * בעת ירידת מים וכאשר אין עדות לזיהום תוך רחמי
ניתן לשקול טיפול טוקוליטי על מנת לאפשר מתן
סטרואידים

מטאנליזה בקורייין-

- אף טוקוליטיקה לא מונעת לידה מוקדמת
- **Ca channel b** ואטוסיבן מאריכים ההריון ב 2-7 ימים עם
יחס יעילות/סיכון הטוב ביותר.
- **β -mimetic** – מעכבים ל 8 שעות אך עם תופעות לוואי
מרובות יותר.
- אין די עדויות ליעילות **cyclooxygenase (COX) inhibitors,**
מגנזיום – לא יעיל כטוקוליטיקה.
- במאנליזות פרטניות לתרופות השונות: הארכה מוגבלת של
ההריון ללא הפחתה בשיעור הלידות המוקדמות ולא תמיד נבדק הקשר לתוצאות הנאונטליות.

קונטראינדיקציות לטוקוליטיקה:

- Chorioamnionitis
- PPRM* (*) לפי נייר עמדה $\leftarrow$ בהעדר זיהום אימהי ניתן לשקול טוקוליטיקה לצרכי העברה אימהית/צלסטון)
- עוברי: מום, מצוקה עוברית, IUFD
- כל דימום מעבר לקל שניתן ליחס לדינמיקה הצווארית.
- Severe PET/HELLP
- מחלה אמהית קרדיווסקולרית או מחלה אחרת המהווה C/I
- דימום אימהי עם קיפוח המודינמי, Placental abruption

יש להפסיק טיפול טוקוליטי כשהפתיחה מתקדמת < 4 ס"מ
לנשים עם PMCP וללא קיצור צוואר אין לתת טוקוליטיקה

חוסמי תעלות סידן

ניפדיפין (סלקטיבי יחסית לאחרות לשריר הרחם) - חוסם ישירות את תעלות הסידן
ניתן פומית:

1. 20 מ"ג ולאחר 90 דקות עוד 20 מ"ג
 2. 10 מ"ג כל 20 דקות סה"כ – 4 מנות
 3. אם צירים נמשכים ניתן לתת 20 מ"ג כל 3 שעות עד 8 מנות
סה"כ – לא יותר מ 180 מ"ג ליום!
- לא מומלץ לשלב אותו עם מגנזיום – חסימה נורמוסקולרית. (גם לא עם בטא מימטים)

ת"ל לפי סדר שכיחות: כאבי ראש, flushing, סחרחורת, בחילות, תת ל"ד טכיקרדיה רפלקסיבית.
קונטרה אינדיקציות – תת לחץ דם, הפרעות לבביות תלויות פרהלואד כגון אי"ס אאורטלית
אין השפעה על העובר

הקורייין ממליץ עליהם יעילות טובה בעצירת צירים (עיכוב ליותר מ 7 ימים) + מיעוט תופעות לוואי ביחס לטוקוליטים
אחרים (אין מול פלצבו). נמצא יעיל בעיכוב לידה בשבוע, פחות לידות לפני 34 שב', פחות סיבוכים ליילודים (RDS, IVH)
(וכו')

β agonists

Ritodrine(IV), terbutaline (SC- rapid effect 3-5m)

פעילות על רצפטורי בטא - לב - β_1 , כל"ד ריאות- β_2

מעלה ייצור cAMP $\leftarrow$ uptake of intracellular Ca into sarcoplasmic reticulum. מרפה שריר חלק
וגורם לואזודילטציה, לכן תופעות הלוואי האימהיות הקשות:

קרדיופולמונריות: טכיקרדיה, תת ל"ד, פלפיטציות, הפרעות קצב, כאבים בחזה, ST depression, בצקת ריאות
מטבוליות: היפרגליקמיה, היפוקלמיה, בעיקר אם בטיפול במקביל עם סטרואידים.

אחרות: רעד, בחילות והקאות, גודש באף
 ביילוד: בעיקר טכיקרדיה, היפוגליקמיה, היפוקלצמיה, אילאוס. צריך להפסיק שעתיים לפני הלידה.
קונטראינדיקציות:

- מחלת לב
- PET
- סכרת לא מאוזנת
- היפרטירואידיזם

ריטודרין (בטפטוף IV) הייתה נפוצה פעם – הוכח כפעיל ל-48 שעות (אך לא ל-7 ימים), החיסרון – ת"ל אימהיות ובעיקר בצקת ריאות. יצא משימוש!!
 טרבוטלין – מנה חד פעמית תת עורית 0.25 מ"ג עד התחלת השפעת טוקוליטיקה איטית יותר. בסקירה של הקוקריין היה קשור לדחיית לידה < 48 שעות אך לא יותר מ-7 ימים. אזהרה של ה-FDA לגבי טרבוטלין – תופעות לוואי אמהיות קשות ועדות להפרעות התנהגותיות ביילודים.

NSAID's – CYCLO-OXYGENASE INHIBITORS

ביטוי מוגבר של COX2 לקראת הלידה. עיכוב ייצור COX2 ← עיכוב ייצור PG (ירידה בקלציום תוך תאי ולכן פחות כיווץ שריר)

INDOMETACIN – חוצה שיליה, קישור הפיך ל COX2 (בניגוד לאספירין)
PR, 100mg single dose. או **25-50 PO מ"ג כל 6 שעות למשך עד 3-2 ימים לפני שב' 32**
 4-5h in mothers blood, 15h in fetal blood.
 נמצא קשור לירידה משמעותית בלידות לפני שב' 37, גיל הריון גבוה יותר בלידה, משקל גבוה
 תופעות לוואי אמהיות (נדירות בשימוש קצר מ-72h): GI – בחילות, הקאות, צרבת. יותר חמור – דימום מ GI, טרומבוציטופניה – מעקב מעבדתי, אסטמה. טיפול ממושך – פגיעה כליתית

קונטראינדיקציות:

- כיב פפטי
- אסטמה (רגישות לאספירין)
- מחלת כליה וכבד
- יליד לא נשלט – יכול להקפיץ ל"ד.
- הפרעות טסיות

השפעה עוברית/יילוד (תוצאה של טיפול ממושך): לא נטפל אחרי שבוע 32!
 1. סגירה ברחם של Ductus Arteriosus – עיכוב PGE2 ופרוסטציקלין האחראים על שמירת הדוקטוס פתוח. (בטיפול של 48 שעות: 5-10% סיכון בשב 27-32 מול < 50% < שב' 32) חולף בד"כ עם הפסקת טיפול. מעקב זרימות בדוקטוס.
 2. מיעוט מים – ייצור מופחת של שתן בעובר, לכן מעקב אחר כמות מים
 3. Primary pulmonary hypertension - נדיר.
 נמצא סיכון גם ל- IVH חמור, NEC, ו- PVL בילודים שנחשפו

אטוסיבן

אנטגוניסט לאוקסיטוצין (selective oxytocin-vasopressin antagonist)
 לא מאושר FDA לשימוש לפני שב' 28 (מחקר שהראה ששימוש לפני שב' 26 יש תמותה מוגברת...אולם בקב' המחקר היו תינוקות קטנים יותר מבקב' הביקורת...) עובד טוב כמו בטא-אגוניסטים ואף יותר. כמעט ואין ת"ל.
 החיסרון הוא העלות הגבוהה
 קוקריין על 6 מחקרים (בהשוואה לפלצבו) הראה עליה (לא משמעותית סטטיסטית) בלידות תוך 48ש', לידות מתחת שב' 37 וכו' אך מחקרים לא מאוזנים כיוון שיותר נשים בשב' צעירים קיבלו אטוסיבן, פרוטוקול "הצלה" שניתן כאשר התקדמות ללידה (ברור שיהיו יותר לידות).
 מתן IV – העמסה בחדר לי ואז אחזקה בדריף – פאזה 2 – 3 שעות, פאזה 3 – 15-45 שעות ??

מגנזיום – פועל במנגנון של עיכוב תחרותי לקלציום. עובר שליה.
 יעילות כטיפול טוקוליטי לא הוכחה. אם ניתן בהתוויה של נוירופרוטקטיבי ועדיין יש צירים – לתת משהו אחר (להיזהר משילובים)

ת"ל אימהיות – flushing, בחילה והקאה, הזעה, אבדן רפלקסים – במינון 9-12 מ"ג/ד"ל בדם
 דיכוי נשמתי במינון 12-18, דום לב במינון 24-30. עוד תופעות - כאב ראש, חולשה, קוצר נשימה, דיפלופיה.
 ת"ל עובריות – בד"כ לא שכיח. מידע סותר בנוגע לתמותה פרינטלית. יתכן – לתרגיה, היפוטונייה, דיכוי נשימה. מעל 7 ימים – פגיעה בעצמות.

קונטרס אינדיקציות: מיאסטיניה גרביס, שילוב עם חסמי סידן (דיכוי קונטרקטיליות לבבית ובלוק נוירומוסקולרי)

מהלך הטיפול:

טיפול עד הפסקת/התרחקות הצירים או עד שחלפו 48 שעות (השלימה קורס סטרואידים) או במידה והתקדמות ללידה פעילה. אצל הרוב הצירים יתרחקו. צירים שאינם מגיבים לטיפול – לשלול אמניוניטיס או הפרדות שיליה

טיפול ארוך טווח – לא נמצאה יעילות בהארכת ההריון, ירידה בשיעורי לידה מוקדמת או בתוצאות נאונטליות. גם מעקב אחר צירים – לא שיפר תוצאות.

אופן לידה - אין אינדיקציה ל CS רק בשל גיל ההריון/משקל. שיקולים כמו במועד. יותר שכיח שיהיה ניתוח בשל malpresentation או הגורמים שהביאו להתפתחות הלידה (אמניוניטיס, הפרדות) ומצוקה עוברית.

המלצות ניהול לידה מוקדמת לפי 2016 ACOG

הגדרה - לידה בשב' 20+0 ועד 36+6. האבחנה קלינית ומבוססת על צירים סדירים ו/או דינמיקה צווארית. פחות מ-10% מהנשים הללו ילדו תוך שבוע. באישה סימפטומטית, אין להשתמש רק במדידת א"צ קצר/פיברונקטין חיובי כמדד יחיד לקבלת החלטה על המשך ניהול ההריון (ערך ניבוי חיובי נמוך לשניהם)

נשים עם צירים ללא דינמיקה צווארית (בעיקר אלה עם פתיחה < 2 ס"מ) – לא לטפל. לא הוכחו למניעת PTL בנשים אלה – טוקוליטיקה פרופילקטית, מעקב טוקו ביתי, תפר צווארי או נרקוטיקה. אין מקום להמלצות רוטיניות של שתיה ומנוחה.

צלסטון – ההתערבות המועילה ביותר לשיפור התוצאות הנאונטליות. מתן קורס יחיד מומלץ בשב' 24-34 (ניתן לשקול מ-23 לנשים שהינן בסיכון ללידה מוקדמת בשבוע הקרוב.

אפקט מקסימלי מ-48-72 שעות. יש לתת את המנה הראשונה של הצלסטון גם אם נראה שהאישה לא תספיק לקבל את המנה השניה מאחר וגם טיפול של פחות מיממה יביא לשיפור משמעותי בתחלואה ובתמותה הנאונטלית. לעומת זאת, קיצור מרווחי הזמן בין המנות לא הוכח כיעיל.

יש מקום לקורס rescue כשעברו לפחות 7 ימים מהקורס הראשון ובתנאי שעדיין בסיכון ללידה לפני שב' 34. לא מומלץ מעל 2 מנות.

MG – מקטין הארעות וחומרת CP בילודים ששורדים אם ניתן לפני שב' 32. לא מפחית תמותה. להזהר במתן עם חסמי קלציום ובטא מימטיים.

יש להשתמש על סמך פרוטוקול מחלקתי הכולל למי ואיך לתת, נהלים בנוגע לטוקוליטיקה במקביל וניטור תוך כדי הטיפול.

AB – אין להשתמש לצורך הארכת ההריון/שיפור תוצאות נאונטליות בנשים עם PTL וקרומים שלמים – לא הוכח כמועיל

טוקוליטיקה – עדויות תומכות במתן קורס ראשון של בטא אגוניסט, חסמי סידן או NSAIDs להארכת ההריון קצרה של עד 48 שעות על מנת לאפשר את מתן הסטרואידים והמנגנונים. לא לתת כטיפול אחזקה.

אין מספיק מידע בנוגע לבטיחות בשימוש NO כטוקוליטיקה קצרת טווח (ת"ל אימהיות ↑) טרבוטלין – בשל ת"ל אימהיות ↑ יש להגביל לשימוש קצר טווח באשפוז או באינדיקציה של טכניסטולה.

הריון מרובה עוברים

השימוש בטוקוליטיקה קשור ביותר ת"ל אימהיות כגון בצקת ריאות. בכל מקרה טוקוליטיקה פרופילקטית לא הוכחה בתאומים כמפחיתה לידות מוקדמות או משפרת תוצאות נאונטליות. אין מידע מספק בנוגע ליעילות סטרואידים ו-NP במרובה עוברים אך לאור היעילות שלהם ב-singleton, מרבית המומחים ממליצים על שימוש בהם בהריונות מרובי עוברים.

מניעה של לידה מוקדמת

נכון להיום אין בידינו כלים לדחיה מספקת של לידה כאשר לידה מוקדמת החלה ועל כן הפוקוס העיקרי הוא אסטרטגיה של מניעה כדוגמת פרוגסטרון או תפר צוארי.

**צעד ראשון הוא איתור אותן נשים שבסיכון ללידה מוקדמת:

- לידה מוקדמת בעבר זה הגורם סיכון העיקרי (עליה פי 2 בסיכון ללידה מוקדמת בהריון נוכחי).
- מס' לידות מוקדמות בעבר, גיל ההריון בו התרחשה הלידה המוקדמת כמובן משפיעים על הסיכון\
- קיצור צוואר בהריון נוכחי – גורם סיכון משמעותי
- צוואר קצר 25 מ"מ לפני שבוע 24 (ובעבודות מסוימות גם עד שבוע 28) כמובן שככל שהצוואר קצר יותר כך הסיכון גבוה יותר ללידה מוקדמת.
- ג"ס התנהגותיים: עישון, BMI נמוך, שימוש בסמים, אינטרוול קצר בין הריונות.
- ייתכן ויש קשר לניתוחים בצוואר – LEEP, קוניזציה, גרורות
- גורמים בהריון נוכחי – מרובה עוברים (5 RR)

מניעה ראשונית:

- מודעות לנשים שעברו טיפולי פרוגסטרון
- הפסקת עישון
- מניעת STD
- טיפול בדיכאון

** מעקב אורך צוואר נראה יעיל ואמין להערכת צפי ללידה מוקדמת

צוואר > 25 מ"מ $\leftarrow$ 25% סיכוי ללידה מוקדמת לפני שבוע 35

צוואר > 15 מ"מ $\leftarrow$ 50% סיכוי ללידה מוקדמת לפני שבוע 35

** אכילת דג יותר מאחת לחודש נראתה כמורידה PTB

** מתן אומגה 3 נראה כמוריד PTB במחקרים ארופאים אך נכשל במחקרים אמריקאים

** בדיקות של FN כסקר, BV וניטור בייתי לא נראו כיעילים.

פרוגסטרון: הורמון סטרואידלי המיוצר ע"י הקורפוס לוטאוום, החל משבוע 7-9 השליה מתחילה לייצר פרוגסטרון על מנת לשמור על ההריון.

מנגנון פעולה של פרוגסטרון:

- מוריד gap junctions
- אנטגוניסט לאוקסיטוצין
- אנטיאנפלמטורי

אורך צוואר תקין לפי שבועות:

בגדול לזכור אורך תקין 40 מ"מ!

---לפני שבוע 22 $\leftarrow$ 40 מ"מ

---מיד טרימסטר $\leftarrow$ 35 מ"מ

מה נחשב לא תקין?

1. אישה ללא היסטוריה של PTB $\leftarrow$ צוואר > 20 מ"מ
2. אישה עם היסטוריה של PTB $\leftarrow$ צוואר > 25 מ"מ

שיעור של חזרה של לידה מוקדמת הכי תלוי באורך הצוואר בשבועות 22-24:

CL < 35 מ"מ $\leftarrow$ 10% סיכוי לPTB חוזרת

CL בין 25-30 מ"מ $\leftarrow$ 15% סיכוי לPTB חוזר

CL > 25 מ"מ ← 35% סיכוי ל PTB חוזר
לכן הקריטריון הכי חשוב למתן פרוגסטרון זה אורך הצוואר!

****האם לסקור נשים לאורך צוואר גם בהעדר היסטוריה של לידה מוקדמת? ←**

- * מחקר של **NEJM 2007 Fonseca** – מצא שמתן 200 מ"ג פרוגסטרון וגינלי לנשים אסימפטומטיות עם CL > 15 מ"מ הוריד שיעור לידה מוקדמת לפני שבוע 34 ב 44%. לציין כי 85% מנשים אלו ללא היסטוריה של לידה מוקדמת קודמת.
- * מחקרים נוספים בנושא מסוג cost effective analysis ואין RCT בנושא
- * **Werner 2010** ו **Cahill 2011** – cost effective analysis שניהם מצאו שסקר אוניברסלי cost effective.
- באחד מהם, בדיקת אורך צוואר בודדת בין שבוע 18-24 והתחלת טיפול בפרוגסטרון נרתיקי אם CL ≥ 1.5 סמ. במחקר המשך מצאו שגם יש ייתרון בטיפול אם הצוואר > 2.5 מ

****לפי ACOG ←** אין חובה היום להערכת אורך צוואר בנשים ללא היסטוריה אבל נראה שזה יעיל ו cost-effective

**** לפי הספר ←** נמדוד אורך צוואר ל -

1. כל אישה עם היסטוריה של PTB
2. כל הריון אחרי טיפולי פריז
3. כל הנשים אחרי פעולות צוואריות
4. כל הנשים עם זיהום גניטלי קודם
5. אפרואמריקאיות
6. BMI > 19
7. מעשנות
8. נשים עם דימום בהריון/ התכווצויות

****בעד סקר לאורך צוואר- פוטנציאל להפחית שיעור לידות מוקדמות, עדויות טובות ליעילות הטיפול ב P בנשים עם צוואר מקוצר, cost effective, בטוח, זמין**
****נגד סקר לאורך צוואר – זמינות מוגבלת בחלק מהמקומות, פוטנציאל לטיפול מיותר.**

****אופן המדידה של אורך הצוואר–**

- בדיקה וגילית,
- מתמר בפורניקס הקדמי,
- שלפוחית שתן ריקה,
- המנעות מלחץ על הצוואר.
- 3 מדידות – הנחשבת היא הקצרה מביניהן.

**** צעד שני – להחליט במי מטפלים ובמה מטפלים**

אפשרויות הטיפול: תפר צווארי, פרוגסטרון וגינלי (אוטרוגסטון), פרוגסטרון IM, pessary

1. **הריון יחיד ללא PTB בעבר וללא קיצור צוואר (גם בנוכחות גורמי סיכון אחרים) ← לא מטפלים**
על מה מתבססים בהחלטה זו?
* מחקר מ 1983 שבו טיפלו בנשים בצבא ב P17 מניעתית ← אין ירידה בשיעור PTB
* אין מחקרים שבדקו יעילות של פרוגסטרון וגינלי בקבוצת נשים זו.
2. **הריון יחיד ללא PTB בעבר אבל כן צוואר מקוצר כעת ← פרוגסטרון נרתיקי (אוטרוגסטון)**
על מה מתבססים בהחלטה זו?

* מחקר של **NEJM 2007 Fonseca RCT** – (כל הקבוצה – 85% נשים ללא היסטוריה של PTB) בתת קבוצה של נשים ללא PTB בעבר ואורך צוואר ≥ 15 מ"מ בשבועות 20-25 ← נתנו 200 מ"ג פרוגסטרון וגינלי באופן יומי משבוע

24 ועד שבוע 34 ← ירידה של 44% ב PTB ללא השפעה על תחלואה פרינטלית.

* מחקר של **RCT 2011 Hassan מולטיסנטר** – CL בין 10-20 מ"מ בבוועות 19-24 ← טיפול ב 90 מ"ג גל פרוגסטרון החל מרגע אבחנת צוואר מקוצר ועד שבוע 37 ← ירידה של 45% ב PTB > שבוע 33 וגם ירידה בתחלואה ותמותה פרינטלית.

הבעיות בשני המחקרים הנ"ל:

- אף אחד מהם לא בדק יעילות לגבי CL > 25 מ"מ (בין 20-25 מ"מ) שזה ההגדרה הנוכחית לצוואר מקוצר וסיכון ל PTB.

* **ב2012 סקירה סיסטמטית ומטהאנליזה של Romero and Nicolaides** ← כאשר CL ≥ 25 מ"מ עד שבוע 25,

מתן של 200 מ"ג פרוגסטרון וגילי מוריד משמעותית PTB > שבוע 33 אבל ללא השפעה על תחלואה ותמותה פרינטלית.

* מחקרים שבדקו שימוש ב P17 בנשים אלו לא מצאו הבדלים בשיעור הלידות המוקדמות ולכן ההמלצה להשתמש בפרוגסטרון נרתקי בלבד במצבים אלו.

** מבחינת תפר צווארי ← בנשים להן אין היסטוריה של PTB אבל כן צוואר מקוצר (גם קצר מ15 מ"מ) ← תפר לא

הראה כמוריד שיעור לידה מוקדמת

3. הריון יחיד כן PTB בעבר אבל ללא קיצור צוואר ← 17P להתחיל בשבוע 16-20 ולהמשיך עד שבוע 37. אם אין

IM אפשר כל סוג של P

על מה מתבססים בהחלטה זו?

* **RCT רב מרכזי פורסם ב NEJM ב 2003 עי Meis** – החל משבוע 16-20 מתן שבועי של 250 מ"ג פרוגסטרון

IM מסוג 17OHP-C לנשים עם לידה מוקדמת מוכחת בעבר. קבלו זריקות עד שבוע 36/ או עד הלידה. המסקנה: ירידה

סיגניפיקנטית בשיעור לידות מוקדמות > שבוע 37, 35 ו32. בנוסף ירידה גם בסיבוכי היילודים.

על מחקר זה מבוססים רב הגידלנס של טיפול בפרוגסטרון IM לנשים עם היסטוריה של לידה מוקדמת.

* **2003 da Fonseca** – מתן יומי של 100 מ"ג פרוגסטרון וגילי (אוטרוגסטן) בשבוע 24 ועד 34. מוריד

משמעותית שיעור לידה מוקדמת מתחת לשבוע 34.

* **O'Brien 2007** – מתן יומי של 90 מ"ג גל פרוגסטרון (מיקרוניזד P) החל משבוע 18-23 והמשך עד שבוע 37. לא

הראו ירידה בשיעור לידה מוקדמת או תחלואה ותמותה נאונטלית בין נשים שטופלו לאלו שלא טופלו

4. הריון יחיד כן PTB בעבר וגם כן צוואר מקוצר כעת ← 17P משבוע 16-20 + סקרינינג לאורך צוואר משבוע 16

← אם CL > 25 מ"מ להוסיף תפר צווארי

על מה מתבססים בהחלטה זו?

* אין מחקרי RCT שבדקו יעילות של 17P בנשים עם PTB בעבר + צוואר קצר לעומת פלצבו. יש רק אנליזות

משניות (מתוך מחקר שהשווה באוכלוסיה זו תפר אל מול ללא תפר צווארי) של נשים שלא טופלו בתפר אלא ב17P.

המסקנה – IM 17P יעיל באישה עם PTB בעבר וצוואר באורך 15-25 מ"מ.

תפר יעיל יותר מ P באישה עם PTB בעבר ו CL > 15 מ"מ.

* אנליזה שניונית של RCT – הראו שג'ל 90 מ"ג שניתן לנשים עם PTB בעבר ו CL > 28 מ"מ בשבוע 18-23 ← ירידה

בשכיחות PTB > שבוע 32 וירידה ב NICU

* מטאאנליזה של רומרו 2012 – 169 הריונות יחיד עם PTB קודם CL ≥ 25 מ"מ מתחת לשבוע 25 ← טיפול וגילי ב P

הוריד משמעותית PTB > 33 שבועות

* **מטאאנליזה של ברגלה 2011** – שילוב של 5 מחקרים קליניים בהריונות יחיד עם לידה מוקדמת קודמת > 34 שבועות +

CL > 25 מ"מ ← תפר צווארי הוריד שכיחות PTB ב 30% ובתחלואה ותמותה פרינטלית

** אין מספיק מידע אם לשילוב של פרוגסטרון עם תפר צווארי יש אפקט טוב יותר

** אין מידע על הוספת פרוגסטרון וגילי לנשים שכבר מטופלות ב IM P ויש צוואר מקוצר או על החלפת הפרוגסטרון

לטיפול וגילי.

Pessary **

- קאפ עשוי מסיליקון
- מניחים על צוואר הרחם והוא משנה זווית בין הרחם לצוואר הרחם
- מחקר רנדומלי **2012 ב LANCET (PECEP)** – 385 נשים שאובחנו באופן מקרי עם צוואר > 25 מ"מ ← בשבועות 18-22 עם רנדומיזציה לפסארי/לא פסארי. מצאו שפסרי מוריד שיעור לידה מוקדמת ומוריד תחלואה נאונטלית.
- לפי ACOG ← ניתן לשקול טיפול ב pessary בקבוצה זו.

אינדיקציות:

1. היסטוריה מיילדותית – אי ספיקת צוואר הרחם ארוע אחד משמעותי שמתאים לאי ספיקת צוואר רחם סרקלוז בעבר לאור היסטוריה של אי ספיקת צוואר
2. מבוסס US - קיצור צוואר ב-US לאישה עם היסטוריה של PTB
3. מבוסס בדיקה פיזיקלית - הרואי בשבוע 22, צוואר פתוח.

אין מקום לתפר צווארי בנשים ללא היסטוריה של לידה מוקדמת, אפילו לא כשהצוואר קצר מאוד. החלטה זו מבוססת על – **עבודה של ברגלה מ-2005** בדקה ביצוע תפר צווארי לנשים בסיכון נמוך ל- PTL (ללא לידה מוקדמת בעבר) עם $25 > \text{מ"מ}$ בשב' 16-24 ולא נמצאה הפחתה בשיעור לידות לפני שב' 35. עבודה נוספת בנשים עם רקע דומה וצוואר $15 > \text{מ"מ}$ גם לא הראתה הפחתה בלידות מוקדמות. לפיכך,

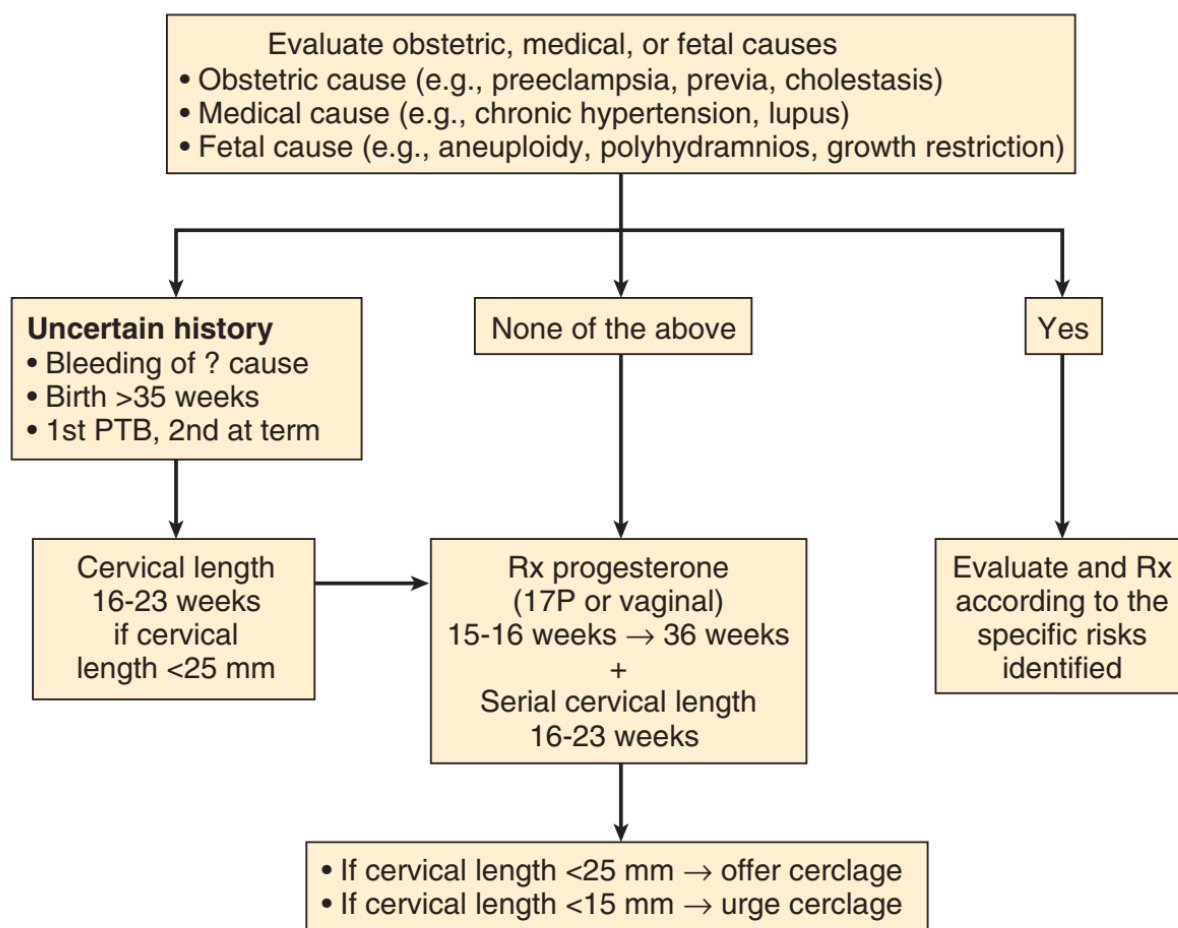
בהריון מרובה עוברים – אין טיפול מונע יעיל...

גם עם היסטוריה של לידה מוקדמת/קיצור צוואר ב TVS.

- תפר צווארי- נמצא כמעלה סיכון ללידה מוקדמת פי 2 כאשר צוואר $25 > \text{מ"מ}$ (לפי אותה עבודה של ברגלה מ-2005)
- פרוגסטרון – לא נמצא יעיל. לא מומלץ
- פסארי – לא ברור האם יש או אין ייתרון בתאומים

נייר עמדה

1. נשים עם היסטוריה של PTB – ניתן לתת פרוגסטרון וגילני או פרוגסטרון IM משבוע 16 ועד שבוע 36. לנשים אלו יש לבצע OGTT
2. לנשים ללא PTB + צוואר $20 > \text{מ"מ}$ ← פרוגסטרון וגילני עד שבוע 37
3. נשים עם היסטוריה של PTB + צוואר $25 > \text{מ"מ}$ ← סיכון של 15-20% לPTB לפני שבוע 28, וסיכון של 25-30% לPTB לפני שבוע 32. בנשים אלו – אם קבלו IM יש מקום להחליף לפרוגסטרון וגילני או לבצע תפר צווארי + פרוגסטרון וגילני/IM הרחירה לפי נשיהול צוות רפואי מומל



מאמר סילבוס Agudelo ורומרו (גם חסן) 2013 AJOG –

Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation

מטאנליזה של 4 מחקרים שהשוו פרופוסטרון לפלצבו (חסן, ו 5 מחקרים שהשוו תפר/ללא תפר (בעיקר המחקר של owen)- בהשוואה לא ישירה נמצאה יעילות דומה הן לפרופוסטרון והן לתפר. בשני סוגי ההתערבות הייתה הפחתה משמעותית בסיכון ללידה לפני שב' 32 ותחלואה ותמותה עוברית בהשוואה לפלסבו/ללא תפר בהתאמה. כלומר, ניתן לבחור בין לבצע תפר צווארי או לתת טיפול בפרופוסטרון וגילי – לשניהם יעילות דומה בהפחתת לידות מוקדמות בסיטואציה זו – לפי שיקול קליני. אך לזכור שפרופוסטרון כרוך בפחות סיכונים מסרקלאגי.

מאמר סילבוס - מטאנליזה של רומרו וניקולאידס (גם חסן) 2012 AJOG.

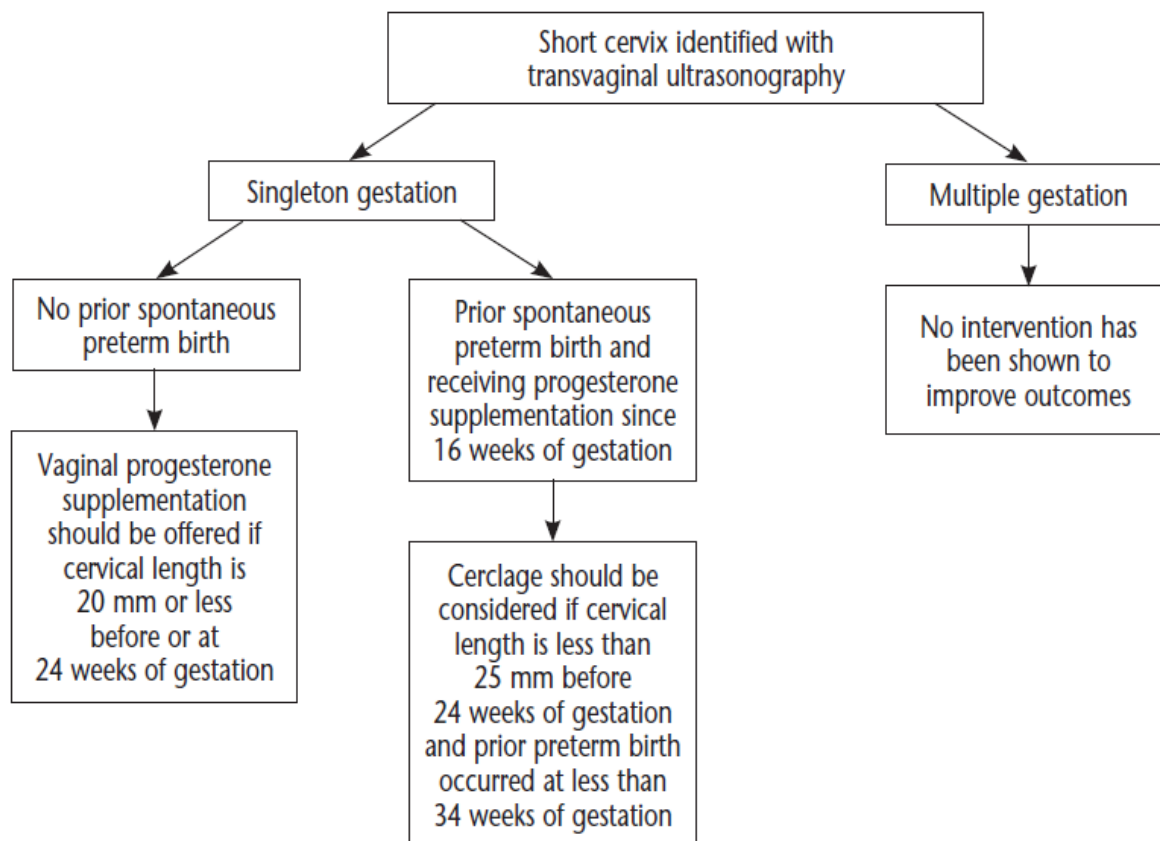
Vaginal progesterone in women with asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity

רקע: הטענה היא שאחד המנגנונים של לידה מוקדמת הוא ירידה ברמת הפרופוסטרון הגורמת ל- preterm parturition syndrome.

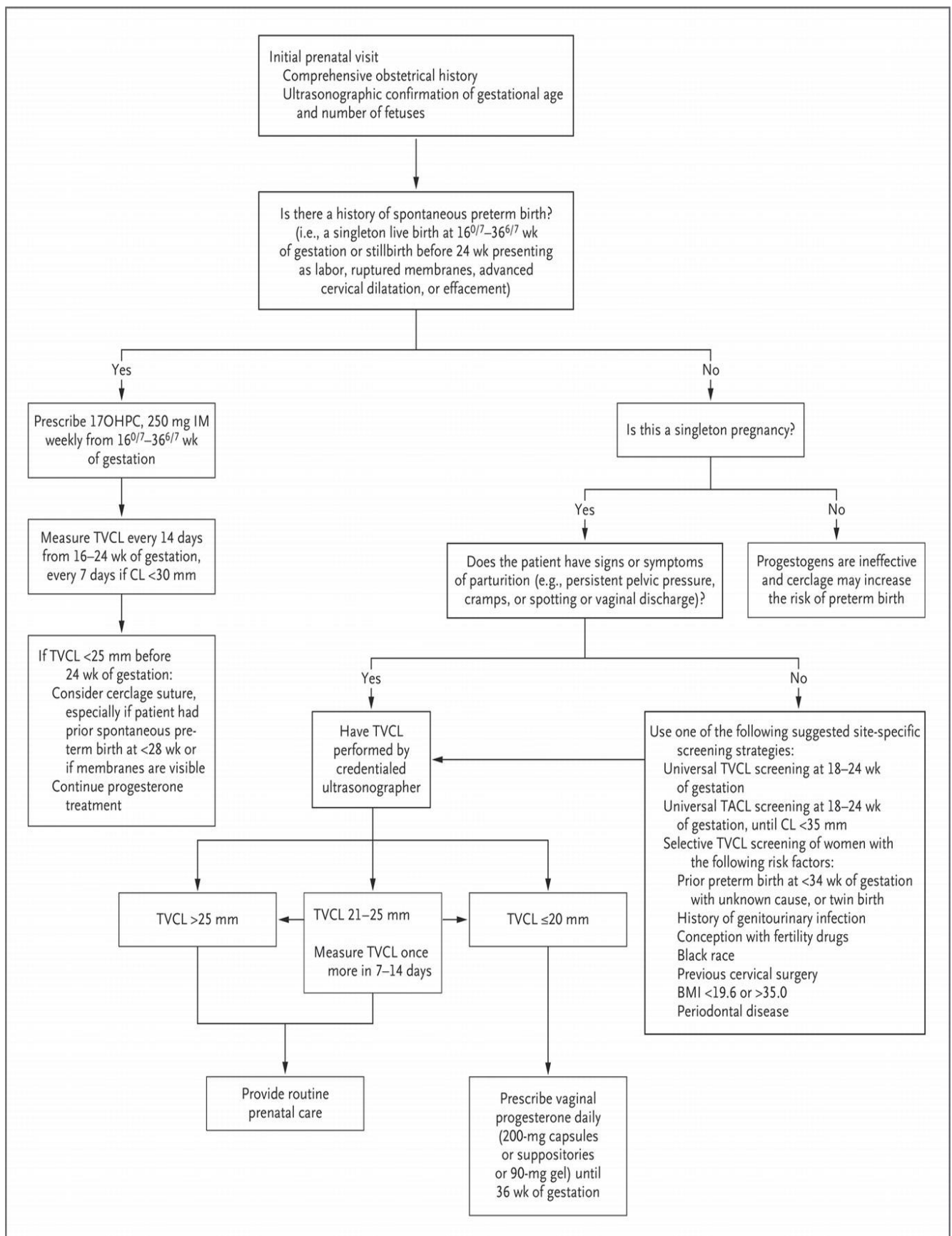
המאמר כלל 5 RCT's ובדק האם בקיצור צוואר אסימפטומטי ל-25 מ"מ ומטה השימוש בפרופוסטרון מוריד שיעורי לידה מוקדמת.

נכללו נשים ללא לידה מוקדמת בעבר ועם א"צ > 25 מ"מ. עיקר מסת הנשים – מהמאמרים הנ"ל (פונסקה וחסף) – פרוגסטרון וגינלי בנשים אסימפטומטיות עם צוואר מקוצר – נמצא כמוריד את הסיכון ללידה מוקדמת (0.6 RR) ולתחלואה ותמותה נאונטלית (0.7 RR).

לסיכום- אלגוריתם לניהול קצור צוואר בטרמיסטר השני לפי ACOG:



NEJM 2014
MANAGEMENT OF PRETERM PARTURITION



מניעה של לידה מוקדמת

נכון להיום אין בידינו כלים לדחיה מספקת של לידה כאשר לידה מוקדמת החלה ועל כן הפוקוס העיקרי הוא אסטרטגיה של מניעה כדוגמת פרוגסטרון או תפר צוארי.

****צעד ראשון הוא איתור אותן נשים שבסיכון ללידה מוקדמת:**

- **לידה מוקדמת בעבר** זה הגורם סיכון העיקרי (עליה פי 2 בסיכון ללידה מוקדמת בהריון נוכחי). מס' לידות מוקדמות בעבר, גיל ההריון בו התרחשה הלידה המוקדמת כמובן משפיעים על הסיכון\
- **קיצור צואר בהריון נוכחי** – גורם סיכון משמעותי
צואר קצר מ"מ 25 מ"מ לפני שבוע 24 (ובעבודות מסוימות גם עד שבוע 28)
כמובן שככל שהצואר קצר יותר כך הסיכון גבוה יותר ללידה מוקדמת.
- **ג"ס התנהגותיים:** עישון, BMI נמוך, שימוש בסמים, אינטרוול קצר בין הריונות.
- ייתכן ויש קשר לניתוחים בצואר – LEEP, קוניזציה, גרידות
- גורמים בהריון נוכחי – מרובה עוברים (5 RR)

מניעה ראשונית:

- מודעות לנשים שעברו טיפולי פריין
- הפסקת עישון
- מניעת STD
- טיפול בדיכאון

**** מעקב אורך צואר נראה יעיל ואמין להערכת צפי ללידה מוקדמת**

צואר > 25 מ"מ $\leftarrow$ 25% סיכוי ללידה מוקדמת לפני שבוע 35

צואר > 15 מ"מ $\leftarrow$ 50% סיכוי ללידה מוקדמת לפני שבוע 35

**** אכילת דג יותר מאחת לחודש נראתה כמורידה PTB**

**** מתן אומגה 3 נראה כמוריד PTB במחקרים ארופאים אך נכשל במחקרים אמריקאים**

**** בדיקות של FN כסקר, BV וניטור בייתי לא נראו כיעילים.**

פרוגסטרון: הורמון סטרואידלי המיוצר ע"י הקורפוס לוטאוום, החל משבוע 9-7 השליה מתחילה לייצר פרוגסטרון על מנת לשמור על ההריון.

מנגנון פעולה של פרוגסטרון:

- מוריד gap junctions
- אנטגוניסט לאוקסיטוצין
- אנטיאנפלאטורי

אורך צואר תקין לפי שבועות:

בגדול לזכור אורך תקין 40 מ"מ!

---לפני שבוע 22 $\leftarrow$ 40 מ"מ

---מיד טרימסטר $\leftarrow$ 35 מ"מ

מה נחשב לא תקין?

1. אישה ללא היסטוריה של PTB $\leftarrow$ צואר > 20 מ"מ

2. אישה עם היסטוריה של PTB $\leftarrow$ צואר > 25 מ"מ

שיעור של חזרה של לידה מוקדמת הכי תלוי באורך הצואר בשבועות 22-24:

CL < 35 מ"מ $\leftarrow$ 10% סיכוי לPTB חוזרת

CL בין 25-30 מ"מ $\leftarrow$ 15% סיכוי לPTB חוזר

CL > 25 מ"מ $\leftarrow$ 35% סיכוי לPTB חוזר

לכן הקריטריון הכי חשוב למתן פרוגסטרון זה אורך הצואר!

****האם לסקור נשים לאורך צוואר גם בהעדר היסטוריה של לידה מוקדמת?**

- * מחקר של **NEJM 2007 Fonseca** – מצא שמתן 200 מ"ג פרוגסטרון וגינלי לנשים אסימפטומטיות עם $CL > 15$ מ"מ הוריד שיעור לידה מוקדמת לפני שבוע 34 ב-44%. לציין כי 85% מנשים אלו ללא היסטוריה של לידה מוקדמת קודמת.
- * מחקרים נוספים בנושא מסוג cost effective analysis ואין RCT בנושא
- * **Werner 2010** ו **Cahill 2011** – cost effective analysis שניהם מצאו שסקר אוניברסלי cost effective.
- באחד מהם, בדיקת אורך צוואר בודדת בין שבוע 18-24 והתחלת טיפול בפרוגסטרון נרתיקי אם $CL \geq 1.5$ סמ. במחקר המשך מצאו שגם יש ייתרון בטיפול אם הצוואר > 25 מ

****לפי ACOG** ← אין חובה היום להערכת אורך צוואר בנשים ללא היסטוריה אבל נראה שזה יעיל ו cost-effective

****לפי הספר** ← נמדוד אורך צוואר ל -

1. כל אישה עם היסטוריה של PTB
2. כל הריון אחרי טיפולי פריון
3. כל הנשים אחרי פעולות צוואריות
4. כל הנשים עם זיהום גניטלי קודם
5. אפרואמריקאיות
6. $BMI > 19$
7. מעשנות
8. נשים עם דימום בהריון/ התכווצויות

- ** בעד סקר לאורך צוואר- פוטנציאל להפחית שיעור לידות מוקדמות, עדויות טובות ליעילות הטיפול ב P בנשים עם צוואר מקוצר, cost effective, בטוח, זמין
- ** נגד סקר לאורך צוואר – זמינות מוגבלת בחלק מהמקומות, פוטנציאל לטיפול מיותר.

****אופן המדידה של אורך הצוואר–**

- בדיקה וגינלית,
- מתמר בפורניקס הקדמי,
- שלפוחית שתן ריקה,
- המנעות מלחץ על הצוואר.
- 3 מדידות – הנחשבת היא הקצרה מביניהן.

**** צעד שני – להחליט במי מטפלים ובמה מטפלים**

אפשרויות הטיפול: תפר צווארי, פרוגסטרון וגינלי (אוטרוגסטון), פרוגסטרון IM, pessary

1. **הריון יחיד ללא PTB בעבר וללא קיצור צוואר (גם בנוכחות גורמי סיכון אחרים)** ← **לא מטפלים**
על מה מתבססים בהחלטה זו?
* מחקר מ-1983 שבו טיפלו בנשים בצבא ב P17 מניעתית ← אין ירידה בשיעור PTB
* אין מחקרים שבדקו יעילות של פרוגסטרון וגינלי בקבוצת נשים זו.
2. **הריון יחיד ללא PTB בעבר אבל כן צוואר מקוצר כעת** ← **פרוגסטרון נרתיקי (אוטרוגסטון)**
על מה מתבססים בהחלטה זו?
* מחקר של **NEJM 2007 Fonseca RCT** – (כל הקבוצה – 85% נשים ללא היסטוריה של PTB) בתת קבוצה של נשים ללא PTB בעבר ואורך צוואר ≥ 15 מ"מ בשבועות 20-25 ← נתנו 200 מ"ג פרוגסטרון וגינלי באופן יומי משבוע 24 ועד שבוע 34 ← ירידה של 44% ב PTB ללא השפעה על תחלואה פרינטלית.
* מחקר של **Hassan 2011 RCT מולטיסנטר** – CL בין 10-20 מ"מ בבועות 19-24 ← טיפול ב 90 מ"ג גל פרוגסטרון החל מרגע אבחנת צוואר מקוצר ועד שבוע 37 ← ירידה של 45% ב PTB > שבוע 33 וגם ירידה בתחלואה ותמותה פרינטלית.
הבעיות בשני המחקרים הנ"ל:

- אף אחד מהם לא בדק יעילות לגבי $CL > 25$ מ"מ (בין 20-25 מ"מ) שזה ההגדרה הנוכחית לצוואר מקוצר וסיכון לPTB. * **2012 סקירה סיסטמטית ומטהאנליזה של Romero and Nicolaides** ← כאשר $CL \geq 25$ מ"מ עד שבוע 25, מתן של 200 מ"ג פרוגסטרוגן וגילי מוריד משמעותית PTB > שבוע 33 אבל ללא השפעה על תחלואה ותמותה פרינטלית. * **מחקרים שבדקו שימוש ב P17 בנשים אלו לא מצאו הבדלים בשיעור הלידות המוקדמות ולכן ההמלצה להשתמש בפרוגסטרוגן נרתיקי בלבד במצבים אלו.**
- ** מבחינת תפר צווארי** ← בנשים להן אין היסטוריה של PTB אבל כן צוואר מקוצר (גם קצר 15 מ"מ) ← תפר לא הראה כמוריד שיעור לידה מוקדמת
3. **הריון יחיד כן PTB בעבר אבל ללא קיצור צוואר** ← **17P להתחיל בשבוע 16-20 ולהמשיך עד שבוע 37. אם אין IM אפשר כל סוג של P**
על מה מתבססים בהחלטה זו?
* **RCT רב מרכזי פורסם ב NEJM ב 2003 עי Meis** – החל משבוע 16-20 מתן שבועי של 250 מ"ג פרוגסטרוגן IM מסוג 17OHP-C לנשים עם לידה מוקדמת מוכחת בעבר. קבלו זריקות עד שבוע 36/ או עד הלידה. המסקנה: ירידה סיגניפיקנטית בשיעור לידות מוקדמות > שבוע 37, 35 ו 32. בנוסף ירידה גם בסיבוכי היילודים. על מחקר זה מבוססים רב הגידלנס של טיפול בפרוגסטרוגן IM לנשים עם היסטוריה של לידה מוקדמת. * **2003 da Fonseca** – מתן יומי של 100 מ"ג פרוגסטרוגן וגילי (אוטרוגסטן) בשבוע 24 ועד 34. מוריד משמעותית שיעור לידה מוקדמת מתחת לשבוע 34.
- * **O'Brien 2007** – מתן יומי של 90 מ"ג גל פרוגסטרוגן (מיקרוניזד P) החל משבוע 18-23 והמשך עד שבוע 37. לא הראו ירידה בשיעור לידה מוקדמת או תחלואה ותמותה נאוטלית בין נשים שטופלו לאלו שלא טופלו
4. **הריון יחיד כן PTB בעבר וגם כן צוואר מקוצר** כעת ← **17P משבוע 16-20 + סקרינינג לאורך צוואר משבוע 16** ← אם $CL > 25$ מ"מ להוסיף **תפר צווארי**
על מה מתבססים בהחלטה זו?
* אין מחקרי RCT שבדקו יעילות של 17P בנשים עם PTB בעבר + צוואר קצר לעומת פלצבו. יש רק אנליזות משניות (מתוך מחקר שהשווה באוכלוסיה זו תפר אל מול ללא תפר צווארי) של נשים שלא טופלו בתפר אלא ב17P. המסקנה – IM 17P יעיל באישה עם PTB בעבר וצוואר באורך 15-25 מ"מ. תפר יעיל יותר מ P באישה עם PTB בעבר $CL > 15$ מ"מ.
- * אנליזה שניונית של RCT – הראו שג'ל 90 מ"ג שניתן לנשים עם PTB בעבר $CL > 28$ מ"מ בשבוע 18-23 ← ירידה בשכיחות PTB > שבוע 32 וירידה בNICU
- * מטאאנליזה של רומרו 2012 – 169 הריונות יחיד עם PTB קודם $CL \geq 25$ מ"מ מתחת לשבוע 25 ← טיפול וגילי ב P הוריד משמעותית PTB > 33 שבועות
- * **מטאאנליזה של ברגלה 2011** – שילוב של 5 מחקרים קליניים בהריונות יחיד עם לידה מוקדמת קודמת > 34 שבועות + $CL > 25$ מ"מ ← תפר צווארי הוריד שכיחות PTB ב 30% ובתחלואה ותמותה פרינטלית
- ** אין מספיק מידע אם לשילוב של פרוגסטרוגן עם תפר צווארי יש אפקט טוב יותר
- ** אין מידע על הוספת פרוגסטרוגן וגילי לנשים שכבר מטופלות ב IM P ויש צוואר מקוצר או על החלפת הפרוגסטרוגן לטיפול וגילי.

Pessary **

- קאפ עשוי מסיליקון
- מניחים על צוואר הרחם והוא משנה זווית בין הרחם לצוואר הרחם
- מחקר רנדומלי **2012 ב LANCET (PECEP)** – 385 נשים שאובחנו באופן מקרי עם צוואר > 25 מ"מ ← בשבועות 18-22 עם רנדומיזציה לפסארי/לא פסארי. מצאו שפסרי מוריד שיעור לידה מוקדמת ומוריד תחלואה נאוטלית.
- לפי ACOG ← ניתן לשקול טיפול ב pessary בקבוצה זו.

תפר צווארי **

אינדיקציות:

1. היסטוריה מיילדותית – אי ספיקת צוואר הרחם ארוע אחד משמעותי שמתאים לאי ספיקת צוואר רחם סרקלז בעבר לאור היסטוריה של אי ספיקת צוואר
2. מבוסס US - קיצור צוואר ב US לאישה עם היסטוריה של PTB
3. מבוסס בדיקה פיזיקלית - הרואי בשבוע 22, צוואר פתוח.

אין מקום לתפר צווארי בנשים ללא היסטוריה של לידה מוקדמת, אפילו לא כשהצוואר קצר מאוד.
 החלטה זו מבוססת על – עבודה של **ברגלה מ-2005** בדקה ביצוע תפר צווארי לנשים בסיכון נמוך ל- PTL (ללא לידה מוקדמת בעבר) עם א"צ > 25 מ"מ בשב' 16-24 ולא נמצאה הפחתה בשיעור לידות לפני שב' 35. עבודה נוספת בנשים עם רקע דומה וצוואר > 15 מ"מ גם לא הראתה הפחתה בלידות מוקדמות.
 לפיכך,

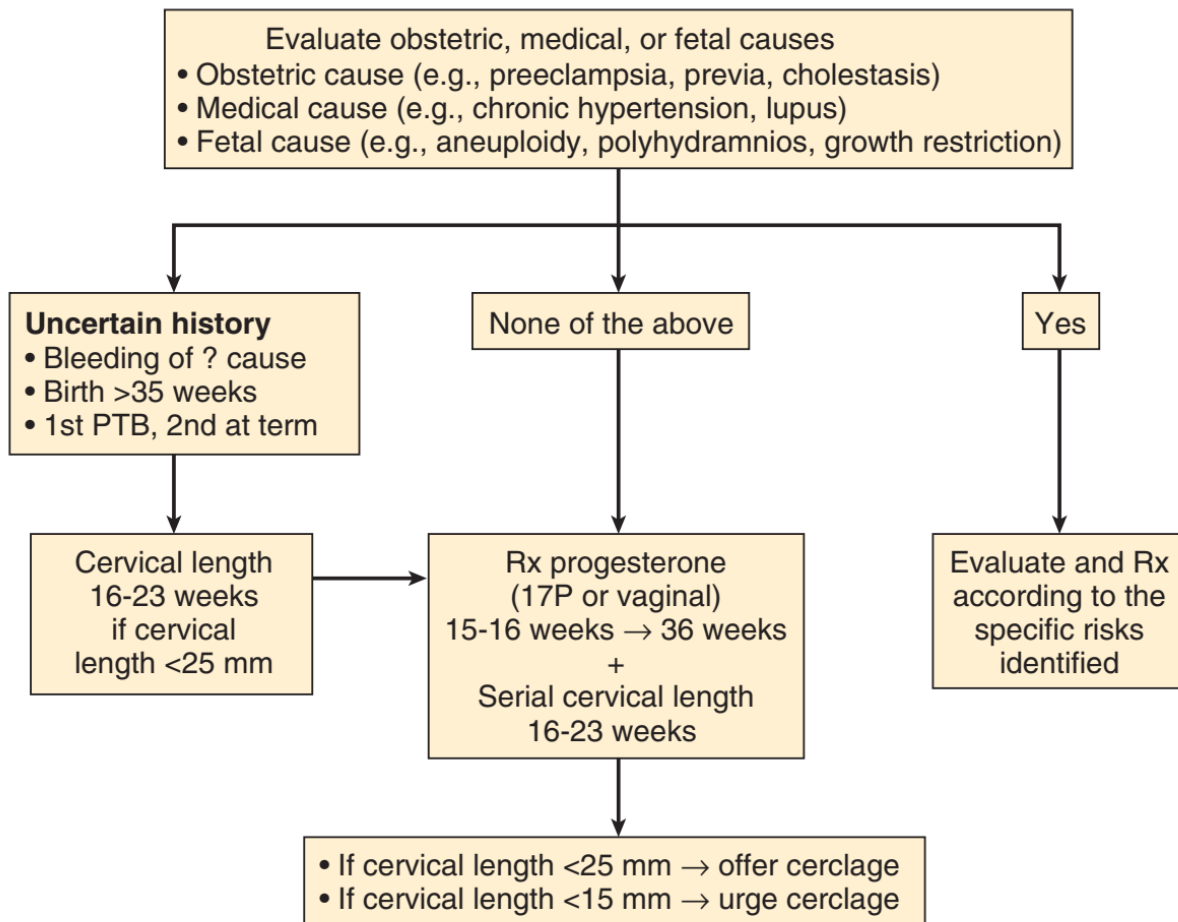
בהריון מרובה עוברים – אין טיפול מונע יעיל...

גם עם היסטוריה של לידה מוקדמת/קיצור צוואר ב TVS.

- תפר צווארי- נמצא כמעלה סיכון ללידה מוקדמת פי 2 כאשר צוואר > 25 מ"מ (לפי אותה עבודה של ברגלה מ-2005)
- פרוגסטרון – לא נמצא יעיל. לא מומלץ
- פסארי – לא ברור האם יש או אין ייתרון בתאומים

נייר עמדה

1. נשים עם היסטוריה של PTB – ניתן לתת פרוגסטרון וגילי או פרוגסטרון IM משבוע 16 ועד שבוע 36. לנשים אלו יש לבצע OGTT
2. לנשים ללא PTB + צוואר > 20 מ"מ ← פרוגסטרון וגילי עד שבוע 37
3. נשים עם היסטוריה של PTB + צוואר > 25 מ"מ ← סיכון של 15-20% לPTB לפני שבוע 28, וסיכון של 25-30% לPTB לפני שבוע 32.
 בנשים אלו – אם קבלו IM P יש מקום להחליף לפרוגסטרון וגילי או לבצע תפר צווארי + פרוגסטרון וגילי/IM. הבחירה לפי שיקול צוות רפואי מטפל.



מאמר סילבוס Agudelo ורומרו (גם חסן) 2013 AJOG –

Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation

מטאנליזה של 4 מחקרים שהשוו פרוגסטרון לפלצבו (חסן, ו 5 מחקרים שהשוו תפר/ללא תפר (בעיקר המחקר של Owen) בהשוואה לא ישירה נמצאה יעילות דומה הן לפרוגסטרון והן לתפר. בשני סוגי ההתערבות הייתה הפחתה משמעותית בסיכון ללידה לפני שב' 32 ותחלואה ותמותה עוברית בהשוואה לפלסבו/ללא תפר בהתאמה.

כלומר, ניתן לבחור בין לבצע תפר צווארי או לתת טיפול בפרוגסטרון וגינלי – לשניהם יעילות דומה בהפחתת לידות מוקדמות בסיטואציה זו – לפי שיקול קליני. אך לזכור שפרוגסטרון כרוך בפחות סיכונים מסרקלאגי.

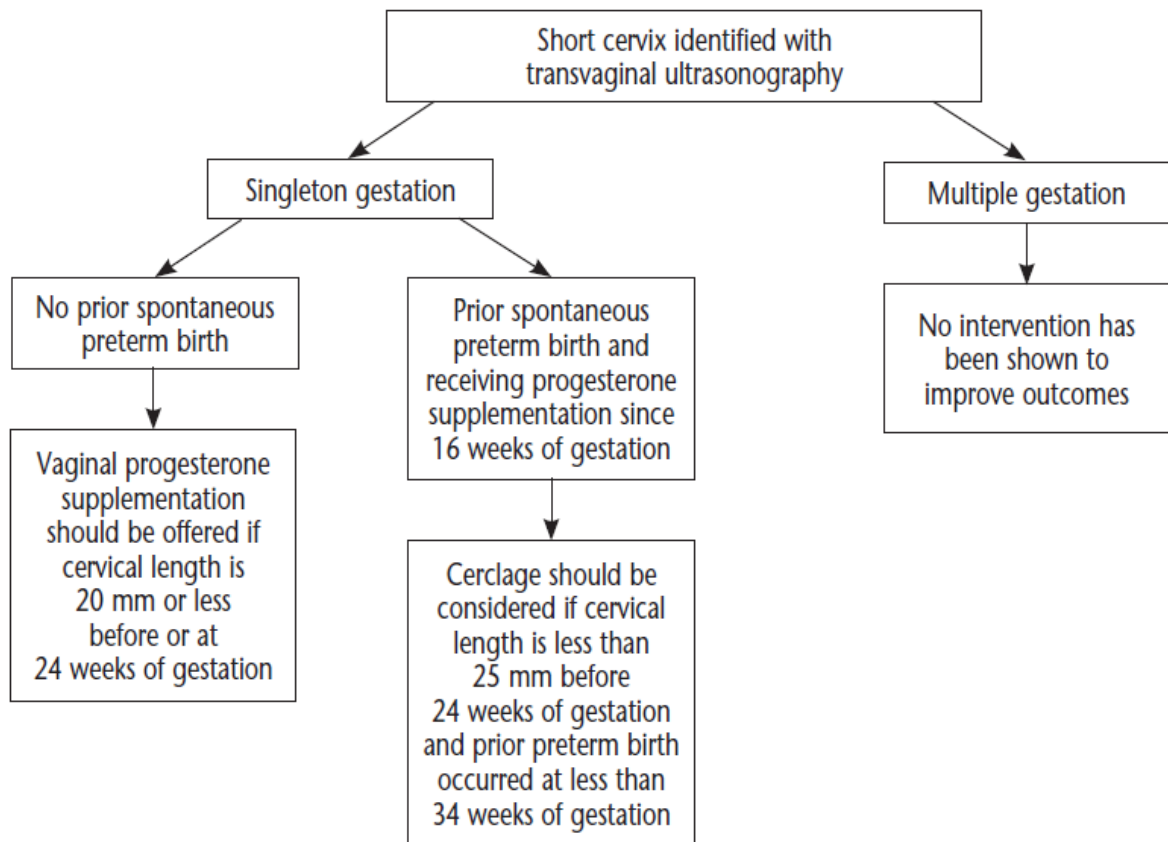
מאמר סילבוס - מטאנליזה של רומרו וניקולאידס (גם חסן) 2012 AJOG.

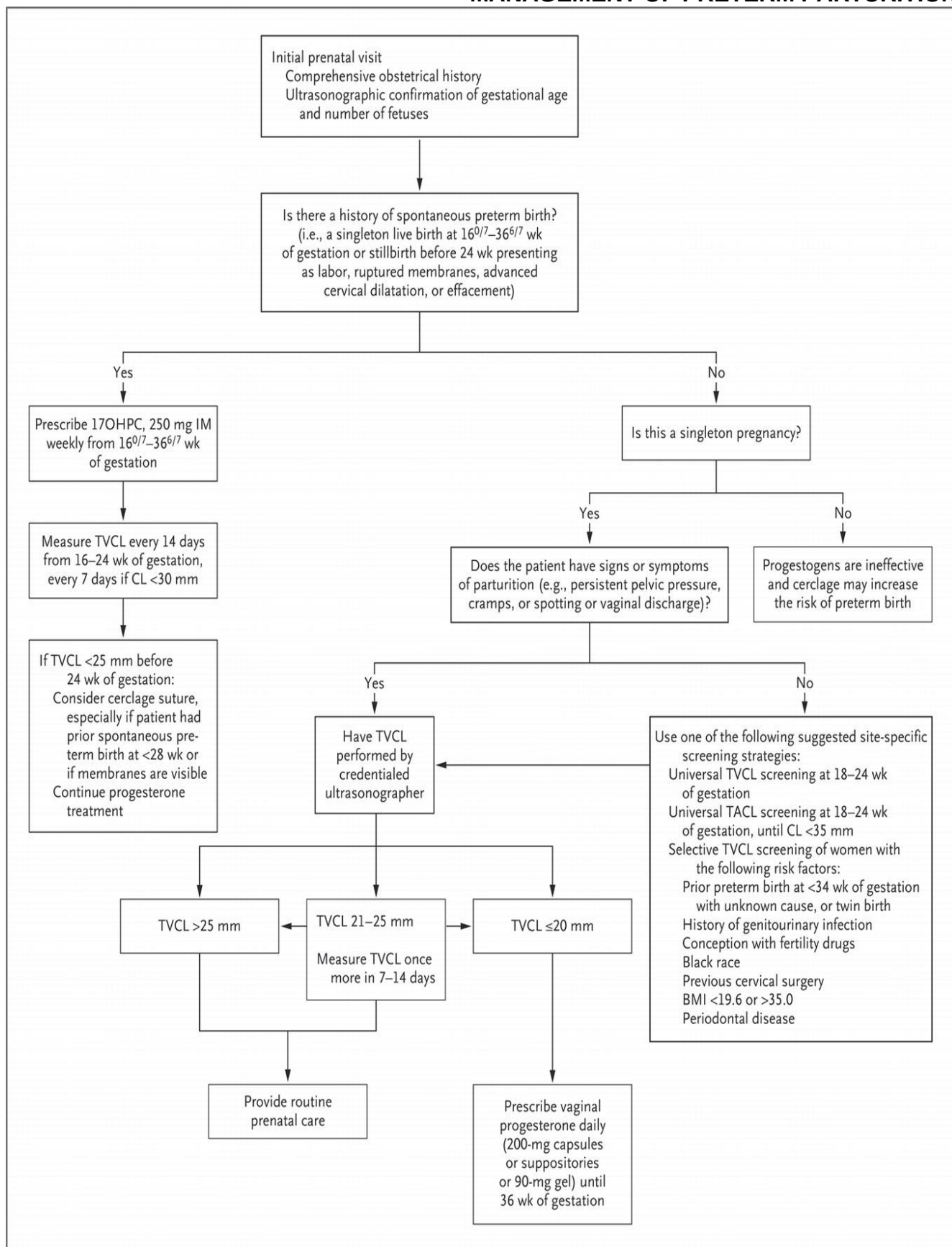
Vaginal progesterone in women with asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity

רקע: הטענה היא שאחד המנגנונים של לידה מוקדמת הוא ירידה ברמת הפרוגסטרון הגורמת ל- preterm parturition syndrome.

המאמר כלל 5 RCT's ובדק האם בקיצור צוואר אסימפטומטי ל-25 מ"מ ומטה השימוש בפרוגסטרון מוריד שיעורי לידה מוקדמת. נכללו נשים ללא לידה מוקדמת בעבר ועם א"צ $25 >$ מ"מ. עיקר מסת הנשים – מהמאמרים הנ"ל (פונסקה וחסן) – פרוגסטרון וגינלי בנשים אסימפטומטיות עם צוואר מקוצר – נמצא כמוריד את הסיכון ללידה מוקדמת (0.6 RR) ולתחלואה ותמותה נאוטלית (0.7 RR).

לסיכום- אלגוריתם לניהול קצור צוואר בטרמיסטר השני לפי ACOG:





Cerclage for the Management of Cervical Insufficiency

הגדרה: חוסר יכולת של צוואר הרחם לשמר הריון בהיעדר סימנים קליניים של צירים/לידה בטרמיסטר השני.

גורמי סיכון:

1. ניתוחי צוואר – LEEP, קוניזציה, (בתלות בעומק הפרוצדורה, סיכון מוגבר רק במעט) טרכלקטומי
2. טראומה ניתוחית הרחבה מכנית לצורך TOP, גרידות, קרעים בתעלת הלידה.
3. מומי רחם מולדים
4. חסרים ברקמת חיבור בצוואר (קולגן, אלסטיק)
5. חשיפה ל DES ברחם (הסתיים בשנות ה 70 לכן בקרוב – לא רלוונטי)

אבחנה

מתבססת על היסטוריה – painless cervical dilation

צוואר מקוצר בסונר – גורם סיכון כללי ללידה מוקדמת, לא מספיק לאבחנה.

מבחנים בלא הרה – כמבחן הגר, צילום רחם, בלוו, הרחבה הדרגתית של הצוואר וכו' – לא לבצע

אפשרויות טיפוליות

גישה שמרנית:

מנוחה, מנוחה לאגן וכו' – לא מוכח שעוזר.

פסארי – עדויות מוגבלות שעוזר בקב' סיכון פרטניות.

גישה ניתוחית – תפר צווארי

טרנסאבדומינלי

• modifications of the McDonald

- Shirodkar techniques – דיסקציה של ה vesicocervical mucosa בניסיון להניח את התפר קרוב ככל האפשר לפי הפנימי. דיסקציה והרחקת השלפוחית והרקטום מהצוואר צפליה. לאחר הנחת התפר וקשירתו כיסויי במוקוזת הנרתיק. (ב modified לא). מרסילן.

טרנסאבדומינלי - Transabdominal cervicoisthmus cerclage נעשה כאשר

- אין אפשרות אנטומית להניח על הצוואר (למשל לאחר טרכלקטומי) או
 - כאשר כשל תפר צווארי קודם – הריון עם תפר שהסתיים בהפלה בטרמיסטר שני.
- מבוצע בלפרוטומיה או לפרוסקופיה. סביב שבועות 14-10. ניתן להניח גם בלא הרה (interval)

מתי נניח תפר צווארי?

כל עוד מתחת לגיל החיות. לא הוכחה בטיחות ויעילות כאשר עובר כבר בשלב החיות.

1. אינדיקציה לפי היסטוריה - prophylactic cerclage – שב' 13-14

- כאשר סיפור קלאסי של אי"ס צווארית – painless dilation לפני שב' 24.
- ניתן לשקול כאשר לידה מוקדמת לא מוסברת בטרמיסטר שני (ללא סיפור של הפרדות שליה)

2 מחקרים הראו שלא שיפר תוצאות באינדיקציה של לידה מוקדמת.

Commented [L1]: most women with prior LEEP or cone biopsy do not appear to have a clinically significant rate of second-trimester loss or preterm birth. However, women in whom a large cone specimen was removed or destroyed (including cervical amputations), or who have undergone multiple prior procedures, probably have an increased risk לא אינדיקציה לתפר

Commented [L2]: ניסיון להעביר הגר #8 – אי"ס אם לא התנגדות

Commented [L3]: העברת פולי קטטר מעבר לפי הפנימי וניפוח הבלונית ב 1 מ"ל, ניסיון למתוח- אי"ס אם יוצא במתח של פחות מ 600 ג'.

Commented [L4]: מחקרים בנושא בוצעו ללא השוואה לסטנדרט, אין קשר לתוצאות בפועל, אין קשר כמדד להצלחת/אי הצלחת התערבות. מאחר שאף אחת מהבדיקות לא אושרה – לא מבוצע היום

Commented [L5]: 4 מחקרים, 3 קטנים הראו שאין יתרון לתפר בכל מקרה, אחד גדול (1300) באנגליה(שנות ה 80), אוי' טררוגנית. רק בתת קבוצה של נשים עם 3 לידות מוקדמות/הפלות מאוחרות בעבר היה יתרון משמעותי לתפר בהפחתת לידות מוקדמות (33% מול 15%)

Box 1. Indications for Cervical Cerclage in Women With Singleton Pregnancies

History

- History of one or more second-trimester pregnancy losses related to painless cervical dilation and in the absence of labor or abruptio placentae
- Prior cerclage due to painless cervical dilation in the second trimester

Physical Examination

- Painless cervical dilation in the second trimester

Ultrasonographic Finding With a History of Prior Preterm Birth

- Current singleton pregnancy, prior spontaneous preterm birth at less than 34 weeks of gestation, and short cervical length (less than 25 mm) before 24 weeks of gestation

2. אינדיקציה לפי בדיקה גופנית - emergency or rescue cerclage

באישה שמגיעה עם פתיחה מתקדמת ללא הפרדות שילייה/צירים/זיהום.

לאחר בדיקה גופנית השוללת פעילות רחמית ו/או זיהום תוך רחמי.

3. צוואר מקוצר בנשים עם היסטוריה של לידה מוקדמת.

מעקב ב TVS משב' 16-24.

4 מחקרים שהשוו עם או בלי תפר בנשים אסימפטומטיות עם צוואר מקוצר ב T2:

- נשים עם היסטוריה של לידה מוקדמת (לפני שב' 34) מסיבה לא ידועה וצוואר מקוצר ($> 25\text{mm}$) מתחת לשבוע 24 - תפר צווארי משפר תוצאות (מוריד שיעורי PTL, שיעורי תמותה ותחלואה עובריים).

- אם אין היסטוריה של לידה מוקדמת עם צוואר מקוצר – אין הפחתה ב PTL ← אין אינדיקציה לתפר. אם צוואר $> 20\text{mm}$ בשב' 24 או לפני – טיפול בפרוגסטרון. X

- בתאומים עם צוואר מקוצר – תפר יכול להעלות את הסיכון ללידה מוקדמת לכן לא נמליץ כמובן.

- אין עדות כי ביצוע תפר משפר תוצאות רק בשל היסטוריה של conisation/LEEP או מום רחמי מולד.

בגבה: למרות שאין די מידע RCT לאור העדויות המצטברות נראה כי הגיוני לעקוב אחר נשים עם היסטוריה של חשד לא"ס צווארית ע"י TVS סדרתי בטרמיסטר שני במקום תפר אמפירי מניעתי (PTL יקרה בכל מקרה שיעורים דומים של PTL בשני סוגי התפר- מניעתי או תלוי סוגר, פחות תפרים בקב' הסוגר)

סיכונים:

rupture of membranes, chorioamnionitis, cervical lacerations, and suture displacement

תפר אבדומינלי – יותר מסוכן (דימום, סיבוכי הניתוח) – CS אם אין אינדיקציה לא לפני שב' 39.

לא צריך: אנטיביוטיקה/טוקוליטיקה מניעתית, מעקב תעלת צוואר

הסרת התפר

מק'דונלד- שב' 37-36. ניתן "במשרד" – רוב הנשים לא יכנסו ללידה.

אם מתוכנן ניתוח קיסרי אפשר להסיר בזמן הניתוח אך לקחת בחשבון את הסיכון לצירים והתפתחות לידה קודם לכן.

תפר וירידת מים – אין מחקרים פרוספקטיביים. שיקול פרטני להוציא או להשאיר. ניהול כ PPRM רגיל.

אי ספיקה צווארית

הצוואר – תאי שריר חלק וכ"ד + רקמת חיבור קולגן 1+2, אלסטיין. חסם מכני ואימונולוגי.

א"ס צווארית מרכיב אחד בסינדרום הלידה המוקדמת:

- uterus and its myometrial contractile function (i.e., preterm labor),
- decidual activation and loss of chorioamniotic integrity (i.e., PPRM)

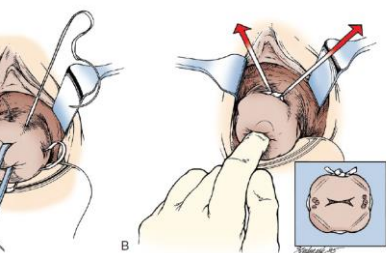
Commented [L6] מחקר של אלטוויס מהולנד 2001, נשים עם לידה מוקדמת/הפלה מאוחרת – תפר אלקטיבי מול לא תפר + מעקב בקב' המעקב - $> 25\text{mm}$ חלוקה רנדומלית לתפר ולא תפר – בקב' התפר לא היו לידות מוקדמות, תוצאות דומות לקב' התפר האלקטיבי. מטרת המחקר: להימנע מתפר בנשים עם היסטוריה אם אורך תעלה $< 25\text{mm}$.

Commented [L7] מחקר בינ"ל 2004 +47000 נשים, מהם נשים עם תעלת צוואר $> 15\text{mm}$ (250) – בוצע/לא בוצע תפר – לא היה הבדל (PTL 1/4~ בשתי קב') מחקר דומה – ברגלה.

Commented [L8] מטאנליזה של תוצאות המחקרים הללו – יתרון מרגינלי לנשים עם היסטוריה חזקה של א"ס צווארית בביצוע תפר למניעת PTL לפני שב' 35. נמצא שם כי – בתאומים עדות כי מוזיק.

Commented [L9] Owen 2009 בארה"ב 15 מרכזים – נשים עם היסטוריה של לידה מוקדמת (17-34) – מעקב אורך תעלת צוואר דו שבועי, אם $> 25\text{mm}$ בוצע/לא בוצע תפר. מצאו כי הוריד משמעותית את שיעור הלידות לפני חיות (צורך ב 13 תפרים למנוע 1) ותמותה פרינטאלית אך לא את שיעור הלידות לפני שב' 35. יתרון לתפר ככל שאורך התעלה קצר יותר. ($> 15\text{mm}$ נהנו יותר- כנראה מרכיב הפתולוגיה הצווארית יותר משמעותי).

Commented [L10] מרווח ממוצע ללידה 14 יום



3. diminished cervical competence, either from a primary anatomic defect or from early pathologic cervical ripening

קיצור תעלת צוואר בסונר וא"ס צווארית/לידה מוקדמת

RCT - הסיכון היחסי ללידה מוקדמת עולה ביחס הפוך לאורך הצוואר (בדיקה בשב' 24) אולם כמנבא ללידה מוקדמת לפני שב' 35 בשימוש באורך תעלה $> 26\text{mm}$ (אחוזון 10%) – רגישות וספציפיות נמוכים. מחקר עוקב של אותה קב' – בדק ניבוי אורך התעלה ללידה מוקדמת בנשים עם לידה מוקדמת (> 32) בעבר ללא א"ס צווארית(הוצאו) – נמצא כי אורך תעלה $> 25\text{mm}$ רגיש וספציפי יותר לניבוי, בעיקר בקב' שילדו לפני שב' 27 (יותר מתאים לא"ס צווארית).

Commented [L11]: 1995- The Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine (MFM) Units Network completed a study of 2915 unselected women with a singleton pregnancy that underwent a blinded cervical sonographic evaluation at 24 weeks' gestation.

קליניקה של א"ס צווארית

מתלוננות לעיתים על לחץ אגני, תכיפות במתן שתן, הפרשה לדנית.

לעיתים יחושו צירים לאחר הפתיחה המהירה והמלאה של הצוואר - Ferguson's reflex

לעיתים ירידת מים לאחר פתיחת הצוואר (לאחר חשיפת הקרומים לפלאורת הנרתיק) ולכן אם באישה זו יש פתיחה משמעותית ללא סיפור של צירים קודם לכן נחשוד ב א"ס צווארית . אם ירידת מים עם צוואר סגור – אתילוגיה אחרת.

א"ס צווארית אקוטית – Emergency cerclage

defined as a midtrimester cervical dilation of at least 2 cm, visible membranes, and no other predisposing cause (labor, infection, bleeding, ruptured membranes)

מדדים לתוצאות לא טובות

- ככל שגיל ההריון בפרזנטציה קטן יותר
- ככל שהפתיחה גדולה יותר
- כאשר הקרומים בולטים לנרתיק.
- אין מחקרים עם השוואה לקב' ביקורת. מידע דל אולם בנתונים שנאספו – עם תפר לא שיפר שרידות אך האריך את המרווח ללידה (+4 שב' ויותר), פחות תחלואה עוברית.
- דיקור מי שפיר והערכת סימני זיהום ודלקת – איתור כוריאמניוניטיס סב קלינית – יתכן כי יעזור בבחירת המועמדות לביצוע תפר.
- כאשר הקרומים בולטים אפשרות "לדחוף" אותם פנימה – טרנדלנבורג, קטטר ילדים עם בלונית, קטטר לשלפוחית ומילוי 1 לי' לדחוף מעלה את הסגמנט התחתון.
- The optimal management of women who present with cervical insufficiency in evolution remains indefinite.
- Although emergent cerclage may benefit some, patient selection remains largely empiric.
- Although not standard care, the evaluation of amniotic fluid makers of infection and inflammation appears to have important prognostic value, but it is still unclear whether and to what extent the results should direct patient management.

סיבוכים

- לצרציות של הצוואר בשל התפתחות לידה בנוכחות תפר

- צורך בניתוח קיסרי – הצטלקות של הצוואר שלא נפתח בלידה.
- כשל התפר – נפילה שלו
- זיהום- נדיר כאשר תפר אלקטיבי.

טיפולים לא ניתוחיים

פרוגסטרון – 17α hydroxyprogesterone caproate IM – הוריד שיעורי לידה מוקדמת ב 33% בנשים עם היסטוריה של לידה מוקדמת. כנראה שלא מוסיף יתרון אם כבר יש תפר.

פרוגסטרון וגינלי – הוריד שיעורי לידה מוקדמת בנשים עם אורך תעלת צוואר קצר מאוד.

פסארי - Vaginal pessary (Arabin type) - נמצא כי מאריך זמן לעומת מנוחה בלבד.

PROM + PPROM

כולל ACOG 2016
כולל נייר עמדה 13 - 2017

הגדרות:

PROM – כל ירידת מים לפני שמתחילה לידה – 8-10% מההריונות
PPROM – ירידת מים לפני שבוע 37 – 1% מההריונות (לפי נייר עמדה 3%)

רקע PPROM על סמך נייר עמדה 2017

1. שכיחות PPROM 3% מכלל ההריונות ומהווה **שליש** מהסיבות לכלל הלידות המוקדמות.
2. ברוב המקרים (75%) תתרחש לידה תוך שבוע ממועד הפקיעה המוקדמת.
3. הסיכוי להפסקה ספונטאנית של ירידת המים נמוך ביותר אלא אם ירידת המים קרתה על רקע של דיקור מי השפיר
4. פקיעת קרומים מוקדמת קשורה לתחלואה ותמותה מוגברת לעובר וליילוד.
5. הסיבוכים הקשורים לPPROM:
 - ← פגות וסיבוכיה
 - ← זיהום תוך רחמי (קשור בעליה בסיכון להפרעות נירו-התפתחותיות ולשיתוק מוחין)
 - ← תאונת חבל טבור כולל שמט שלו
 - ← הפרדות שלייה
 - ← היפופלזיה ריאתית
 - ← דפורמציות ארטופדיות
 - ← מצגים פתולוגיים.

אטיולוגיה:

PROM – לרב כחלק פיזיולוגי של החלשות הממברנות כהכנה ללידה
PPROM – לרב מדובר בתהליך פתולוגי ממקורות שונים. ככל שגיל ההריון מוקדם יותר, סיכון מוגבר יותר לכך שמדובר בזיהום.

גורמי סיכון לPPROM:

1. PPROM בעבר -
 - PPROM בעבר לפני שבוע 27 ← 27% לחזרה
 - באופן כללי PPROM בעבר מעלה סיכון פי 3 לPTB ולPPROM חוזר (13%)
2. מצב סוציאקונומי נמוך
3. עישון
4. BMI נמוך
5. חסר תזונתי של נחושת וז. אסקורבית
6. מחלת רקמת חיבור כמו Ehlers danlos
7. GBS bacteruria וקולוניזציה של GBS בצואר הרחם (אין קשר בין קולוניזציה של GBS בנרתיק)
8. מחלה ראתית בהריון
9. זיהום ג'נטלי – גונוראה, קלמידיה, טריכומונס
10. דימום בטרומסטור 2,3

- 11. קיצור צוּאר > 25 מ"מ
- 12. צירים סימפטומטים
- 13. קוניזציה/ סרקלז
- 14. מצבים של uterine overdistention

PROM במועד

- יש לוודא גיל הריון + מצג העובר
- ניטור עוברי להערכת סטטוס
- טיפול GBS בתשובה חיובית

האם ליילד או לחכות ללידה ספונטנית?

במטה אנליזה של 12 מחקרים (6814 נשים) מצאו ש:

- יילוד מקצר משך עד ללידה (17.2 שעות ל עומת 33 שעות)
- יילוד מוריד שכיחות של כוריאומניוניטיס (4% לעומת 8%)
- יילוד מוריד שכיחות של אנדומטריטיס
- יילוד מוריד שיעור אשפוזים בNICU
- יילוד לא העלה שיעור CS או לידות מכשירניות.

אפשר להציע ניהול שמרני לנשים שאינן רוצות התערבות
ללא יילוד:

95% מהנשים יילדו תוך 28 שעות
50% יילדו תוך 5 שעות

איך ליילד?

- יעילות דומה ל PG ולפיטוצין אבל שיעור גבוה יותר של כוריאומניוניטיס עם פיטוצין ולכן עי פיטוצין!

טיפול פרופילקטי לGBS:

- תרבית חיובית ← מטפלים
- תרבית שלילית ← לא מטפלים
- אין תרבית ← לפי ACOG אין מקום לטיפול פרופילקטי

PPROM

- ה latency גדל עם ירידה בגיל ההיריון
- ב PPRM לפרחות 50% יילדו תוך שבוע
- ל 2-13% תהיה הפרסקה של ירידת המים ולכן הפרוגנוזה טובה
- ירידת מים לאחר מי שפיר ← החור ייסגר אצל 86% מהנשים לאחר הדיקור.

מהם סיבוכי PPRM?

אמהיים:

1. זיהום תוך רחמי, כוריאואמניוניטיס – 15-25%, הסיכון עולה עם ירידה בגיל ההיריון
2. אנדומטריטיס לאחר לידה – 15-20%
3. הפרדות שליה – 2-5%
4. מוות אמהי – 0.14%

עוברי:

1. מצוקת עובר עקב לחץ על חבל הטבור (מיעוט מים)
2. שטט של חבל הטבור בעיקר כאשר המנח פתולוגי
3. מות עובר – 1-2% מהמקרים שנוהלו שמרנית
4. עליה בסיכון לספסיס נאונטלי
5. יותר שינויים בחומר הלבן, CP, PVL, ככל הנראה עקב כוריאואמניוניטיס השכיחה בירידת מים.
6. יותר RDS

סיבוכים נאונטליים כאשר PPRM רחוק מהמועד:

1. NEC
2. IVH
3. ספסיס
4. היפופלזיה ראתית עקב העדר התפתחות הברונכיאולות הטרמינליות והאלוואולי (מאפיינים: היקף קטן של בית חזה, ילד ראתי)
5. דפורמציות עקב מיעוט מי שפיר קיצוני (קונטרקטורות בגפיים, ועוד)
6. מחלת ראות כרונית
7. הפרעה בראיה/שמיעה
8. פגור שכלי, עכוב התפתחותי ומוטורי
9. מוות

אבחנה של PPRM

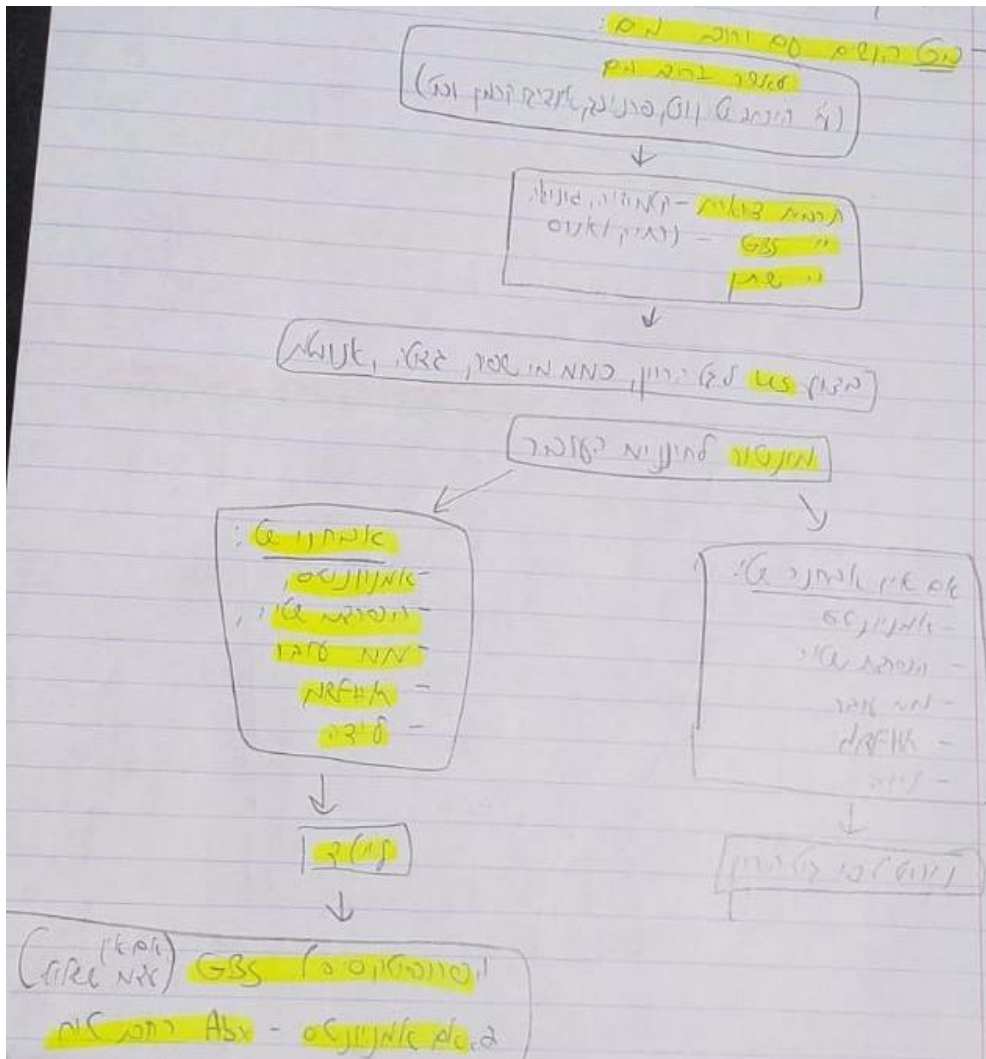
1. אנמנזה תואמת דליפה של נוזל נרתיקי
2. בדיקה פיזיקלית, PS – ויזואליזציה של יציאת נוזל מי שפיר מהצואר (ספקולום)
3. לפי נייר עמדה ניתן להיעזר בתבחין ניטרזין המסתמך על שינוי רמת PH (מחומצי לבסיסי).
PH – למי שפיר PH בסיסי.
ה PH בנרתיק באופן רגיל 4.5-6
מה ייתן תוצאה FP?
דם, זרע, אנטיספטים בסיסיים, BV

מה ייתן FN?
ירידת מים ממושכת שאין נוזל

4. לפי נייר עמדה ניתן להסתכל בעזרת מיקרוסקופ על משטח של דגימת נוזל ולאות את התמונה האופיינית במראה דמוי שרך ← $\text{microscopic arborized crystal} = \text{Ferning}$
אינטרקציה של חלבוני מי שפיר ומלחים עם הפרשות מהנרתיק
FP ← ריר צארי
5. לפי נייר עמדה ניתן גם לבצע דיקור, להזריק אל מי השפיר צבע (אינדיגוקרמין) ועל ידי שימוש בטמפון נרתיקי, לראות כעבור מספר שעות, האם יש דלף של מי השפיר. זו בדיקה פולשנית ולכן השימוש בה נשמר למצבים בהם לא ניתן להגיע לאבחנה בדרכים שאינן פולשניות.
הזרקת אינדיגוקרמין ומעבר חומר כחול לפד/טמפון בנרתיק ← זו אבחנה דפניטיבית
6. Aminisure
ערכה שמאתרת נוכחות PAMG1 – placental alpha macroglobulin 1 בהפרשה נרתיקית, יכולה לעזור בהוכחה שהייתה ירידת מים. אבל:
תשובה חיובית נצפתה ב-30% מנשים עם סימפטומים של לידה וממברנות שלמות וב 1 מתוך 20 נשים שאינן בלידה וללא חשד לירידת מים.

ניהול נשים עם PPRM

- להמנע מבדיקת PV, נראה כי הדבר מקצר את תקופת החביון
- עדיף רק לבצע בדיקת הסתכלות PS
- להעריך גיל הריון, סטטוס עוברי, שלילת סימני זיהום והיפרדות שליה, לקחת תרביית לGBS
- לתת פרופילקסיס לGBS בלידה אלא אם יש הוכחה לתרביית שלילית!!
- לפי ACOG והספר ונייר עמדה ← מעבר לשבוע 34 ← יילוד!
- מתחת לשבוע 34 לפי ACOG ניהול שמרני
- לפי הספר בין שבוע 32-34 קונרסהורסיאלי.
- מצאו שאינדוקציה אומנם לא הורידה שיעור ספסיס ליילוד אבל כן הורידה שכיחות של כוריאומניוניטיס



חשד לכוריאמניוניטיס

חום אמהי
רגישות רחמית
טכיקרדיה אמהית
טכיקרדיה עוברית
נוזל מוגלתי מהצואר
לויקוציטוזיס

****מעקב אחר ס"ד ולויקוציטים לא הוכח כיעיל או ספציפי לזיהום**

יילוד בכל גיל הריון:

1. אמניוניטיס
2. הפרדות שליה
3. מות עובר
4. NRFHR
5. לידה פעילה

טוקוליטיקה בPPROM

- ייתכן כי מאריך הריון בתת קבוצה זו אבל בחלק מהמחקרים נראה כמעלה סיכון לכוריאמניוניטיס ללא שיפור תוצאות נאונטליות ואמהיות ולכן ←
- אין להשתמש בטוקוליטיקה להארכת משך ההריון אחרי PPRM!!

סטרואידים

- ייתרון סטרואידים:
 - * מוריד RDS
 - * מוריד IVH
 - * מוריד NEC
- לא נצפה כי מעלים שיעור זיהום
- ניתן סטרואידים משבוע 23 ועד שבוע 34
- אין מספיק מידע ואו המלצות לגבי קורס חוזר.
- נותנים:
- בטאמטזון – 12 מ"ג IM, כל 24 שעות ← סהכ 2 מנות
- דקסטמטזון – 6 מ"ג IM, כל 12 שעות ← 4 מנות

מגנזיום לNP

- במחקר על מגנזיום כNP הגדול ביותר, 85% מהנשים שגויסו למחקר היו אחרי PPRM בין שבועות 24 לשבוע 32.
- המסקנה:
- נשים עם PPRM לפני שבוע 32 ומאיימות בלידה יש לתת מגנזיום כNP

אנטיביוטיקה

- מתן אנטיביוטיקה נמצא כמאריך משמעותית משך הריון ומורידה שכיחות של זיהומים אמהיים ועובריים.
- אופן הטיפול המקובל למשך 7 ימים:

המינון המצויין:

① IV אמפיצילין 2 גרם כל 6 שעות
② IV אריטרומיצין⁺ 250 מ"ג כל 6 שעות

48h

← ולאחר מכן

אמוקסיצילין 250 מ"ג x 3 ח.א.
אריטרומיצין 333 מ"ג x 3 ח.א.

- לא לתת אוגמנטין (שילוב של אמוקסיצילין עם clavulanic acid) ← נמצא שמעלה שכיחות של NEC – לא לתת!

מה לגבי נשים עם תפר צוארי?

- PPRM לאחר תפר צוארי זה סיבוך שכיח
- נכון להיום ההמלצה היא להוציא ת התפר הצוארי כאשר יש ירידת מים
- לא ברור אם יש ייתרון בהשארת התפר עד להשפעת הצלסטון.
- לפי נייר עמדה 2017 ← עבודות שונות עם מסקנות שונות ולכן אין המלצה חד משמעית בסוגיה זו

חשד לכוריאומניוטיס וגיל הריון רחוק מהמועד:

- אם יש חום אמהי/ רגישות על הרחם/ טכיקרדיה אמהית/ טכיקרדיה עוברית בהעדר מקור אחר לתסמינים אלו ← כוריאומניוטיס
- אם מתלבטים כי שבוע הריון צעיר ניתן לדגום מי שפיר בשביל אבחנה ודאית:

מדד	הערה
תרבית מי שפיר	לוקח 48 שעות לקבלת תשובה
גלוקוז > 16-20 מ"ג/ד"ל	רגישות 80%, ספציפיות 90% לתרבית חיובית
צביעת גרם	רגישות של 80-90%, ספציפיות 80-90% לתרבית חיובית
נוכחות לויקוציטים	לא מספיק כדי לבסס אבחנה
רמות מוגברות של IL	קשור בעליה בסיכון לPTB וזיהום פרינטלי

HSV+ PPRM

- הדבקה מתרחשת בעיקר בהעברה ורטיקלית במהלך לידה
- אם מדובר בזיהום ראשוני של האם סיכוי הדבקה של 30-50% לעומת 5% בזיהום שניוני
- אם יש הדבקה ← תמותה של 50-60% לילוד ובשורדים ב50% יש סקוואלה משמעותית
- יש לשקול סיכויי פגות לעומת סיכויי זיהום בהרפס. אם מדובר בזיהום שניוני, מקובל ניהול שמרני לפני שבוע 34 בשילוב טיפול באציקלוויר
- אם יש מחלה אקטיבית או סימפטומים של פרודרום בתחילת הלידה או בזמן שצריך לילד ← CS

HIV + PPRM

- הניהול הוא לא חד משמעי
- לפי נייר עמדה ← ככל הנראה משך ירידת המים אינה בקורלציה לסיכון להעברה ורטיקלית בנשים שמקבלות טיפול אנטי-ויראלי ושיש להן viral load נמוך ומקבלות zidovudine במהלך ההריון והלידה. ולכן אין מניעה לניהול שמרני!!
- לשקול טיפול לפי גיל הריון, טיפול אנטי-ויראלי ו viral load

PPROM + מים מקוניאליים

- לפי נייר עמדה – מים מקוניאליים בהעדר סימנים לזיהום לא ישנו את הניהול!

PPROM + הריון תאומים

- לפי נייר עמדה ינוהל באופן זהה להריון עם עובר יחיד!

- יש לתת ייעוץ לגבי סיבוכים אמהיים ועובריים.
- אם ירידת מים בעקבות דיקור מי שפיר, ולא בעקבות זיהום, רב הסיכויים שהחור ייסגר וההריון יימשך מנגד:
- ירידת מים לאחר דימום, מיעוט מים, AFP מוגבר ← משקף בעיה בשליה והפרוגנוזה לא טובה
- לפי ACOG ← להציע יילוד מייד!!
- אם אין אינדיקציה ליילוד מייד ואישה מעוניינת בניהול שמרני צריך להסביר לזוג את המשמעות של ניהול שמרני:
 - ** כוריאמניוניטיס – 35%
 - ** הפרדות שליה – 19%
 - ** מוות וספסיס אמהי – 0.8%
 - ** שרידות עוברים לאחר ניהול שמרני – 44%
 - ** מות עובר 25-50%
- ** גם אם עוברים את גיל החיות והעובר שרד ← תחלואה קשה הכוללת: היפופלזיה ראתית, RDS, IVH, דרגה 3,4, סבוכים ארוכי טווח כגון BPD ורטינופתיה
- אם מנהלים שמרנית יש לחזור לבית חולים בגיל החיות לקבל סטרואידים ואנטיביוטיקה
- הערכה בסונר של גדילת ריאות, הקפי חזה ונפחי ריאה
- לפי נייר עמדה ← מומלץ לשקול הפסקת הריון (למעט מצבים שלאחר דיקור מי שפיר) לאור סיכויי ההישרדות הנמוכים והסיכונים הגבוהים לנכות ארוכת טווח.
- בעובר שאיננו בר חיות (הריון צעיר מ23 שבועות), מאחר ומדובר בפרקטיקה מקובלת של ניהול הריון בלתי תקין, הרי שאין צורך בוועדה להפסקת הריון. אם יש כונה להמית את העובר כן דרוש אישור וועדה להפסקת הריון

המלצות לניהול PPRM לפי גיל הריון על סמך נייר עמדה

לפני שבוע 23

*לשקול הפסקת הריון (למעט מצבים שלאחר דיקור מי שפיר) לאור סיכויי ההישרדות הנמוכים והסיכונים הגבוהים לנכות ארוכת טווח.

בעובר שאיננו בר חיות (הריון צעיר מ-23 שבועות), מאחר ומדובר בפרקטיקה מקובלת של ניהול הריון בלתי תקין, הרי שאין צורך בוועדה להפסקת הריון. אם יש כונה להמית את העובר כן דרוש אישור וועדה להפסקת הריון

בין שבוע 23 לשבוע 23+6

*לדון עם היולדת על הסיכונים לאם, לעובר וליילוד ובהתאם לשקול באופן פרטני את ניהול ההריון והלידה. יש ליידע את האישה לגבי האפשרות לפנות לוועדה להפסקת הריון.

*יש ליידע על הפרוגנוזה העגומה: שיעור שרידות מוגבל של פחות מעשירית מהילודים

*במידה ובוחרים בניהול שמרני ניתן לשקול צלסטון ואנטיביוטיקה.

בין שבוע 24 לשבוע 33+6

1. בהעדר סימני זיהום (והוראות נגד אמהיות או עובריות) ← להמליץ על ניהול שמרני ולהמתין

2. הטיפול האנטיביוטי מאריך את הזמן שבין פקיעת הקרומים המוקדמת להתפתחות לידה, מפחית תחלואה עוברית ואמניוניטיס קלינית. מומלץ טיפול שבין 7 ל-10 ימים.

מומלץ להמנע מאוגמנטין בשל דיווחים על עליה בסיכון ל Necrotising enterocolitis

3. סטרואידים – מקטין סיכון לסיבוכי פגות ומומלץ מגיל החיות ולפחות עד שבוע 34.

לאור עבודה שפורסמה ב NEJM ב-2016 והראתה כי מתוך הנשים 20% היו עם ירידת מים מוקדמת ואצלן ייתרון למתן סטרואידים לבשלות ראתית עד שבוע 36+5 ולכן בקבוצה זו של נשים עם ירידת מים מוקדמת יש לשקול מתן סטרואידים עד שבוע 36+5.

לגבי rescue dose בירידת מים ← אין מספיק מידע כדי להמליץ או לא להמליץ ולכן לא מקובל לתת קורס נוסף.

4. לתת מגנזיום לנשים המצויות בסכנה ללידה מוקדמת מיידית לפני 32-31 שבועות ← מפחית סיכון לשיתוק מוחין גם של יילודים לנשים עם ירידת מים מוקדמת (המחקר של המגנזיום).

5. אין מחקרים המראים שמתן טוקוליטיקה במקרים של ירידת מים מוקדמת משפר את תוצאות ההריון

6. בהעדר חשד לאמניוניטיס אין המלצה לדיקור מי שפיר באופן שגרתי.

מעקב בניהול שמרני

א. בדיקת סימנים חיוניים חום, דופק, לחץ דם

ב. ניטור עוברי

ג. ספירת דם

ד. פרופיל ביופיסי

ה. משבוע 32 ניתן לבצע בדיקה לבשלות ריאתית על פי שיקול דעת הצוות המטפל כנתון נוסף במעקב השיקולים על תזמון היילוד.

שבוע 34 ומעלה

*לאור העליה בסיכון לכוריאואמניוניטיס, תאונת חבל טבור ודימום ובנוסף הפחתה בסיכונים העובריים כתוצאה מפגות, מקובל שלא להמשיך בניהול שמרני מעבר לשבוע 34.

*לאחרונה יש מידע המצביע על ייתרון בניהול שמרני עד שבוע 37 (הפחתה בסיבוכים נשימתיים ללא עליה בשיעור הזיהומים בילודים, אולם עם עליה בשיעור חום בלידה ודימום מיילדותי). לפיכך ניתן לשקול את האפשרות לניהול שמרני עד שבוע 37 (מאמר מה PPRMPT trial 2016 lancet).

*במקרים בהם ההריון נמשך מעבר לשבוע 34 ניתן לשקול צלסטון ואנטיביוטיקה

פרוטוקולים אנטיביוטיים מומלצים ב PPRM לפי נייר עמדה 2017

1. מתן IV של אמפיצילין 2 גרם + אריתרומיצין 250 מ"ג על 6 שעות למשך 48 שעות ולאחר מכן:
מתן פומי של אמוקסיצילין (מוקסיפן) 250 מ"ג + אריתרומיצין 333 מ"ג שלוש פעמים ביום למשך 5 ימים נוספים (סה"כ 7 ימים)
2. מתן IV של פניברין 2 גרם + אזניל 1 גרם למשך 48 שעות ולאחר מכן
מתן פומי של אמוקסיצילין (מוקסיפן) 500 מ"ג שלוש פעמים ביום למשך 5 ימים נוספים (סה"כ 7 ימים)
3. מתן פומי של אריתרומיצין 250 מ"ג 4 פעמים ביום למשך 10 ימים

פרוטוקול לנשים עם רגישות קלה לפניצילין

מתן IV חד פעמי של אריתרומיצין 1 גרם + מתן IV צפזולין 1 גרם כל 8 שעות ל48 שעות ולאחר מכן:
מתן פומי של צפוקסין 500 מ"ג 4 פעמים ביום ל5 ימים נוספים (סה"כ 7 ימים)

פרוטוקול לנשים עם רגישות משמעותית לפניצילין

מתן IV חד פעמי של אריתרומיצין 1 גרם + מתן IV קלינדמיצין 900 מ"ג כל 8 שעות ל48 שעות IV+ גנטמיצין 7 מ"ג לק"ג לתת
סה"כ 2 מנות בהפרש של 24 שעות ביניהן ולאחר מכן:
מתן פומי של קלינדמיצין 300 מ"ג כל 8 שעות למשך 5 ימים נוספים.

****הטיפול האנטיביוטי אינו מהווה תחליף לטיפול שיינתן למניעת תחלואה ב GBS במהלך הלידה!

אופן הלידה – נייר עמדה

1. ניתוח קיסרי יבוצע בהתוויות המיילדותיות הרגילות, ללא קשר לירידת המים.
2. השראת לידה תבוצע עי ידי פיטוצין
3. ניתן לבצע הבשלה של צוואר הרחם בירידת מים בעזרת פרוסטגלנדינים!

המלצות להריון הבא:

- לאישה בהריון יחיד עם היסטוריה של PPRM יש להציע פרוגסטרון משבוע 16-24 למשך ההריון
- לשקול מעקב סונוגרפי אחר אורך הצוואר
- אישה עם PTB בעבר + צוואר > 25 מ"מ ובשבוע לפי 24 ← לשקול תפר צוארי

IUGR כולל נייר עמדה (2010) ACOG (2013)

*סיבה שניה בשכיחותה לתמותה פרינטלית (פגות סיבה ראשונה), פי 10-6 מעוברים שגדלים באופן נורמלי

הגדרות:

**** FGR** – הערכת עובר מתחת לאחוזון 10 לגיל הריון. מודדים לפי עקומת גדילה נורמלית לאוכלוסיה ישראלית. השימוש בה מתאפשר משבוע 25. לפני שבוע 25 יש להשתמש בעקומות גדילה אחרות שמבוססות על מספרים גדולים יותר

**** SGA** – ילודים מתחת לאחוזון 10 לגיל הריון. כ-70% מ-SGA תקינים ורק קטנים קונסטיטיונלית. שאר ה-30% הם בסיכון לתחלואה ותמותה מוגברים.

**** VSGA** – מתחת לאחוזון 3.

**** LBW** – משקל > 2500 גרם

**** VLBW** – משקל > 1500 גרם

הבעיה באחוזונים ← אינם מתארים האם הגדילה של העובר פרופורציונלית או את פוטנציאל הגדילה של העובר.

לכן קיימת גם הגדרה שייתרונה בכך במנבאת בצורה הטובה ביותר IUGR ומקרוזומיה ויש קורלציה גבוהה יותר לתחלואה ותמותה פרינטלית מאשר משקל לידה. מתבססת על הנוסחה הבאה ומכונה Pudendal index:

$$\text{Pudendal index} = [\text{birthweight(gram)} / \text{CRL}]^3 \times 100$$

שכיחות:

5-10% מכל ההריונות

ב-**50-70%** מהעוברים הקטנים לגיל הריון הסיבה היא **רקע סביבתי-משפחתי** והללו אינם חשופים יותר מעוברים אחרים לסיבוכים תוך רחמיים או נאונטלים.

אטיולוגיה: מחולקת לאמהי, עוברי ושליית

אמהי	עוברי	שלייתי
כל מחלה אמהית בכלי דם: סכרת טרום הריונית, אי ספיקת כליות, מחלה אוטואימונית כגון SLE, APLA, מחלת ל"ד כרוני או PET,	הפרעות כרומוזומליות וסינדרומים גנטיים ← מהווים כ-10% ממקרי IUGR. בעיקר טריזומיה 13 ו-18 . סימטרי לא אופייני – קלייפנטר, טרנר ודאון	גורם שלייתי הוא הנפוץ ביותר ולמעשה כל מבנה/התפתחות לא תקינה של השליה יכולים לגרום ל-IUGR.
מחלות הגורמות להיפוקסיה: מחלת לב ציאנוטית, מחלות ריאה, אנמיה, המגלובינופתיה	זיהום תוך רחמי = TORCH סימטרי. גורם ל-5-10% ממקרי IUGR T = טוקסופלזמה, TB O = מלריה (הכי שכיח בעולם), סיפליס (עובר קטן ושליה הידרופית) R = רובלה C = CMV H = הרפס, HIV, HAV, HBV	אי ספיקת שליה – הפתולוגיה הכי שכיחה כגורם ל-IUGR. מקרה קלאסי של גדילה א-סימטרית
מגורים במקום גבוה (היפוקסיה)	מומים עובריים: גסטרוסקיזיס, מומי שלד, מומי לב, SUA, SVA, הרניה דיאפרגמטית	הפרדות שליה
עליה מועטה במשקל לפני שבוע 24 (סימטרי)	מרבחה עובריים ב-17% מהריונות תאומים. יותר MC ב	Circumvallate placenta
עישון (מקטין זרימת דם לשליה וגורם להיפוקסיה) ← עובר סימטרי וקטן – סיכון פי 3.5	פי 10 יותר IUGR בעוברים עם CPM = confined placental mosacism	שליית פתח

אלכוהול		אוטמים שילייתיים
קוקאין, קודאין		המגיומה
תרופות: קומדין, סטרואידים, חסמי בטא, נוגדי פרכוס, אנטינאופלסטים, ציקלוספורין		בחלק ממקרי SUA
אין קשר בין גיל אם לUGR		

*רגולציה של גדילה עוברית

- הדבר העיקרי זה הצורך בהתפתחות תקינה של השליה בין מדור אמהי לעוברי

שלב ראשון: **anchoring vill** שמקורם בציטוטופובלסט מקשרים את הציידואה לרחם ← יצירת הדבקות השליה. ההזנה הראשונית בין אם לעובר נעשית דרך **villous trophoblast** ← מתרחשת דיפוזיה קלה פאסיבית ואקטיבית בין שכבה אמהית ועוברית.

בהמשך: הציטוטופובלסט אחראי על הפלישה לעורקים הספירליים במיומטריום + גורמים לירידה בתנגודת שלהם. בצד העוברי הציטוטופובלסט יוצרים הסתעפויות. פעולתם זו מובילה למצב של ירידה בתנגודת בעורק הרחם וכלים אומביליקליים

-אם כך, האנגיוגנזה בשליה והירידה בתנגודת מתרחשת ב-2 שלבים:

1. **branching angiogenesis** – בסוף טרימסטר ראשון, תחילת שני ← עליה במספר ה **branch** הוסקולרי

2. **non-branching angiogenesis** – בסוף טרימסטר שני, תחילת שלישי ← התארכות העץ הוסקולרי השלייתי

ובהתחלה על ידי דיפוזי.

-מה העובר צריך לצורך הגדילה?

1. גלוקוז ← תפקיד בדלק אוקסידיטיבי

← אחראי על גדילת העובר האורכית דרך שפעול ציר ILGF.

2. FFA ← כמו גלוקוז, גם אחראיים על גדילה אורכית של עובר דרך ציר ILGF

← חיוניים לשמירת ממברנת התא והחדירות

← מהווים פרקורסרים ליצירת חלבון ושרירים, PG, טרומבוקסן

ולויקוטריאנים

← שרשראות ארוכות שאינן רוויות כגון ח. ארכידונית חיוניות לתפקוד

מוחי תקין והתפתחות הרטינה

3. לפטין ← הורמון שעושה רגולציה למעבר של ח.אמינו ו FFA דרך השליה

ואחראי על השומן והפרופורציות בעובר

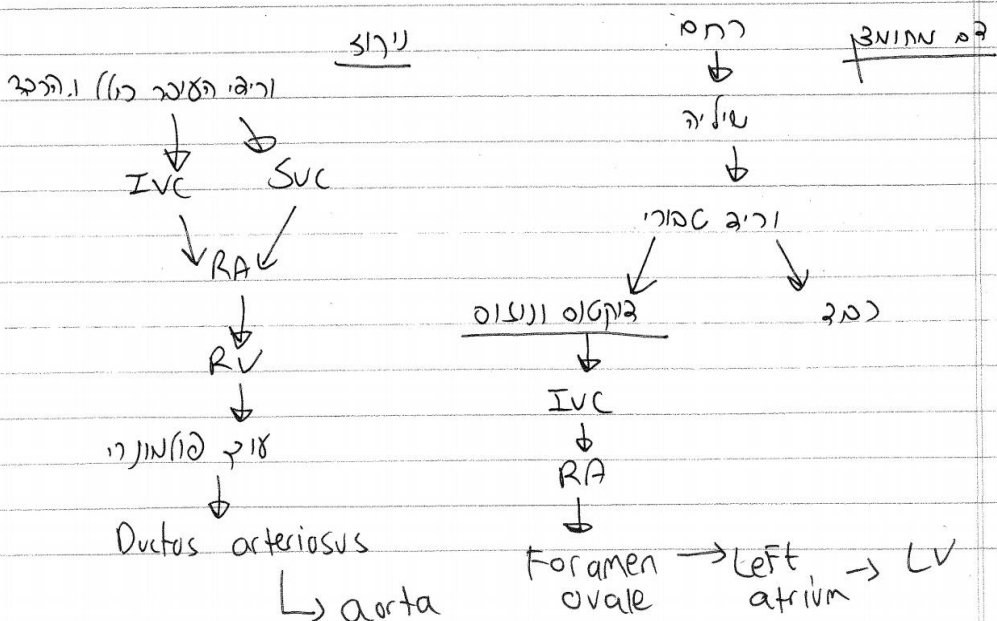
*גדילת השליה והעובר מתאפיינים בהיפרפלזיה, אחכ היפרפלזיה והיפרטרופיה ולבסוף היפרטרופיה

* בשלב ראשון בעובר יש גדילה לאורך ויצירת מסת שריר. משבוע 32 יש עליה במסת שומן (מ-3% בשבוע 32 ל 16% שומן במועד) 80% מאגירת השומן העוברית לאחר שבוע 28

* בטרימסטר 3 יש עליה של 1.5% במשקל כל יום

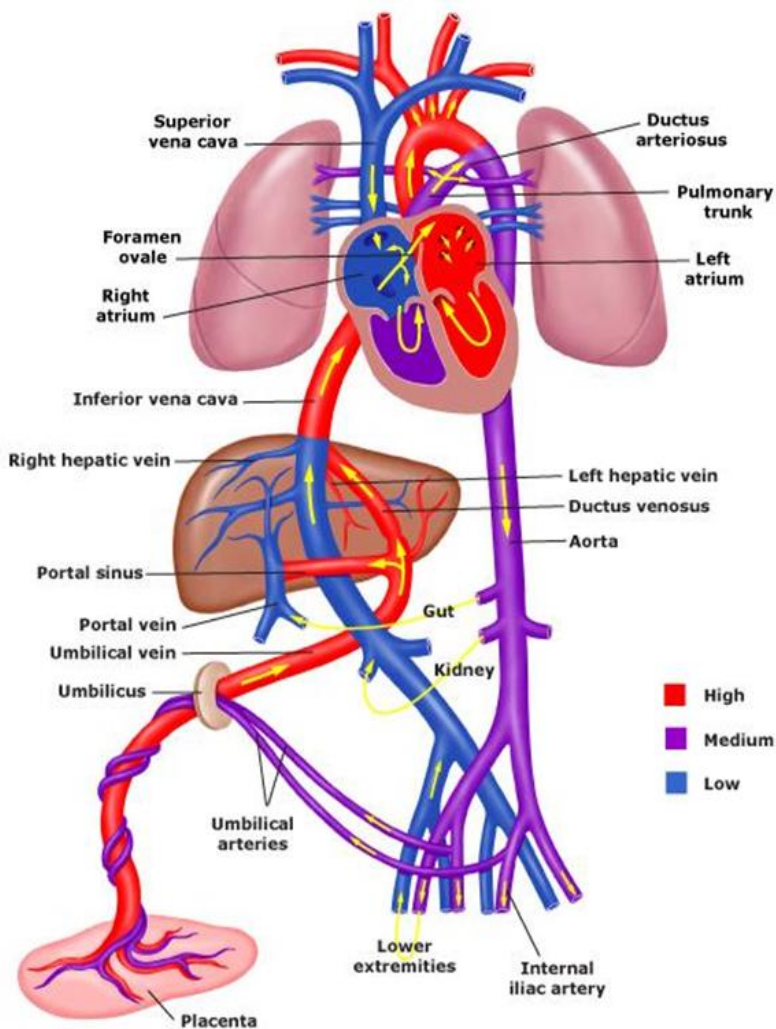
* פוטנציאל הגדילה של השליה והעובר נקבעים מראש (גנטית, אתנית, BMI אמהי)

סירקולציה עוברית:



DV* – (שאנט עוקף כבד) שאנט חשוב וקובע מה תהיה מידת הזרימה ללב ולכבד. קרוב למועד כ 20% מהזימה ב umbilical vein עוברת דרך שאנט לדוקטוס. הדבר מבטיח שדם עשיר בנוטריאנטים יגיע לLV, מיוקד ומוח.

ductus arteriosus* – (שאנט עוקף ריאה) שאנט המאפשר מעבר ניכר של דם עשיר בחמצן מהעורק הפולמונרי ישירות לאורטה ללא צורך במעבר בריאה.



השפעות של האטה בגדילה

אמהית:

- הפרעה בהשרשת הטרופובלסט, מתרחש רק בדסידואה וללא חדירה למיומטריום ← אין שינוי לתנגודת נמוכה בעורקים ספירלים (באופן תקין אמור להתבצע עד שבוע 24)
- את ההפרעה הנ"ל ניתן לראות בדופלר של עורקי הרחם ← רואים early diastolic notch ← שבאופן תקין לא קיים לאחר שבוע 24. אם מופיע מעלה סיכון ל IUGR ומחלות ל"ד.

עוברי:

1. **מטבולי:** (ירידה בחמצן, גלוקוז, אינסולין. עליה ב FFA TGI)
 - ירידה באספקת נוטראנטים לעובר תוך שמירה על אספקת מזון לשלייה. בהמשך גם אספקה לשלייה יורדת ואז רואים ירידה בגודל עובר + שלייה
 - ירידה בתכולת החמצן ← כאשר יורד מתחת לסף מסויים ← מלווה בהיפוגליקמיה ← שמוש במאגרי גלוקוז בכבד עד שמתרוקנים ← שימוש במאגרי חלבון והצטברות של לקטט.
 - איבוד סלקטיביות השלייה למעבר ח. שומן חיוניות ועליה בח. שומן חופשיות TGI בעובר
 - בהמשך יש ירידה בח.אמינו, היפרקפניה, היפרטריגליצרמיה ולקטט גבוה.
2. **אנדוקריני:** (ירידה באינסולין, 1,2IGF, ויטמין D, 3T, 4T. עליה ב TSH, ACTH, CRH, קורטיזול)
3. **המטולוגי:** (ירידה אימונית: Ig" תאי B, נויטרופילים. עליה באריתרופואיטין, nucleated RBC)
 - היפוקסמיה ← מנגנון קומפנסטורי ייצור מוגבר של EPO ← עליה בייצור RBC מדורלי ואקסטרה מדורלי ← פוליציטמיה ועליה RBC מגורענים (מקורם בייצור האקסטרה מדורלי).
 - אם נמשך נראה אנמיה וטרומבוציטופניה של העובר
 - פגיעה אימונית ירידה באימונוגלובולינים, תאי B, נויטרופילים מונוציטים ודיכוי תאי T. הנל גורם לכך שעוברים אלו פגיעים יותר לזהומים לאחר הלידה.
4. **קרדיווסקולרי -**
 - תגובה מוקדמת** ← ירידה בנפח זרימה בוריד טבורי ← הסתת הזרימה אל ה DVn והלב ישירות. שינוי זה בשאנט מעלה כמות דם עשיר שעוקפת את הכבד ומופנית ללב שמאל דרך FO
 - עליה בתנגודת עורקי הראות וכלי דם בגוף התחתון ותנגודת בשלייה ← מעלים AL מימין ← שיפט לזרימה דרך ה FO וצד שמאל.
 - ירידה בתנגודת זרימה מוחית ← ירידת AL משמאל
5. **CNS -**
 - תגובה מאוחרת** ← עליה נכרת בתנגודת השלייה ← לב מתחיל להתעייף ומנגנון הפיצוי נפגע ← PL כבר לא אפקטיבי ← מוביל לירידה ב CO, ירידה בזרימה דיאסטולית ← דילטציה לבבית עד כדי אס"ק לב טריקוספידלית

מבחנים אבחנתיים ל IUGR

ביומטריה 1.

- ← לזכור שאחוז הסטיה ב-US כ 15%. יש לבצע דייטינג בטרימסטר 1 ולבצע תיקון אם יש איחור של 7 ימים. בטרימסטר שני נבצע תיקון רק אם אחור של 14 ימים ובטרימסטר 3 רק באיחור של 21 ימים.
- ← **BPD** : איננו כלי טוב לאבחון IUGR – מדד שמושפע מכוחות חיצוניים מיעוט מים/עכוז וכו...)
- ← **HC** : אומנם איננו מושפע מכוחות חיצוניים אבל איננו מדד טוב לגילוי IUGR מכיוון שבמצבים של גדילה א-סימטרית מדד זה יהיה תקין.
- ← **Transverse cerebellar diameter – TCD** – בקורלציה טובה לגיל הריון ויחסית מוגן מאפקט של אי ספיקה שליתית קלה/בינונית.

← **AC – הבדיקה הבודדת הטובה ביותר לזיהוי IUGR** – קשור באגירת גליקוגן בכבד אשר בקשר עם המצב התזונתי של העובר. רגישות הבדיקה 98%. NPV גבוה לזיהוי IUGR.

AC מייצג את הסטטוס התזונתי של העובר ולכן אסור להשתמש בערך זה לקביעת גיל ההריון החל מטרימסטר שני.

לפי AC – אחוזון 2.5 מגדיר IUGR

← **יחס HC/AC** : נועד לזיהוי IUGR שאיננו סימטרי.

**** במצב תקין בשבוע 32 היחס הוא 1 וחלה ירידה כל הזמן ביחס (כלומר באופן תקין הראש קטן מהבטן)

**** במקרי IUGR א-סימטרי נראה עליה ביחס (הראש גדול מהבטן)

← **יחס בין AC/FL** – באופן תקין הוא 22 בכל גיל הריון מעל שבוע 21

כאשר היחס $23.5 <$ מעיד על IUGR.

2. Fetal body composition

Ponderal index ← מדד שמשקף מצב תזונתי של העובר. משקף טוב יותר מהערכת משקל העובר את חיזוי האספיקציה, אצידוזיס, היפוגליקמיה והיפותרמיה של העובר.

3. סקר אנטומי

השלב הראשון בהערכת אטיולוגיה ל-IUGR

יש לשים דגש על זיהוי בעיות כרומוזומליות, דפקט אנטומי, בעיות במבנה הגולגולת, צורך בית חזה, קיצור של עצמות ארוכות וכו'.

4. הערכת מי שפיר

-בטרימסטר 2,3 כמות המים נקבעת עי כמות השתן, ייצור בריאות ובליעה עי העובר

-ירידה בזרימת דם לכליות ← ירידה בהשתנה

- ניתן להעריך כמות מים עי AFI או אורך כיס בודד

***עובר קטן וריבוי מים ← מחשיד לבעיה כרומוזומלית או לזיהום

***עובר קטן ומיעוט מים ← חשד לאי ספיקת שליה.

5. דופלר

כלי דיאגנוסטי וגם לניטור

עורקים – נותן אינפורמציה על תנגודת downstream בכלי דם. הנל יכולים להופיע לאור שינויים מבניים ורגולטורים בכלי הדם.

***3 מדדים לבדיקת תנגודת עורקית –

$$S/D \text{ ratio} = \frac{\text{Systolic} - \text{End diastolic Peak Velocity}}{\text{diastolic Peak velocity}}$$

$$\text{Resistance Index (RI)} = \frac{\text{Systolic} - \text{End diastolic Peak Vel}}{\text{Systolic Peak Velocity}}$$

$$\text{Pulsatility Index (PI)} = \frac{\text{Systolic} - \text{End diastolic Peak Vel}}{\text{Time averaged Max Velocity}}$$

עליה בתנגודת תגרום לירידה ב EDPV ולכן לעליה בכל 3 פרמטרים אלו.

ל-PI הטעות הכי קטנה יחסית ורפרנס הכי מדויק

ורידים – מדד לסטטוס קרדיווסקולרי עוברי. מעריך תפקוד זרימת דם קדימה, מושפע מתפקוד הלב, כיווציות ALI.

הנ"ל יוצרים זרימה טריפאזית שמשקפת את שינויי הלחץ בעליה במחזור העוברי.

פיק סיסטולי ודיאסטולי משקפים פתיחת המסתם בסיסטולה והמילוי הפאסיבי הדיאסטולי. הזרימה בזמן כיווץ העליה בשלב דיאסטולי מאוחרת יוצרת את ה a wave.

AL מוגבר שיוצר עליה בלחץ בעליה הימנית יכול לגרום לזרימה להיות הפוכה ב DV.

בוורדי הכבד וב-IVC הזרימה היא תמיד הפוכה וזה פיזיולוגי!

****הערכת עובר IUGR הכי חשוב זה זרימה בעורק הרחם (UA) וב-MCA – על מנת להעריך אי ספיקת שליה כאטיולוגיה.**
****פגיעה של 30% בכלי דם שלייתיים יגרום כבר לשינויים בדופלר.**
****יחס חשוב נוסף זה $\text{cerebral placental ratio} - \text{CPR}$**
 $\text{cerebral} \leftarrow \text{PI ב MCA} \leftarrow$ משקף ואזודילטציה במח העובר (תנגודת יורדת במח)
 $\text{placenta} \leftarrow \text{PI ב UA} \leftarrow$ משקף ואזוקונסטריקציה בשליה
 אחד היתרונות של בדיקת יחס זה בכך שלעיתים בהפרעה קלה עוד לא נראה שינוי בזרימה של כל אחד מהערכים בנפרד אבל היחס יקטן (תנגודת נמוכה במח לחלק לתנגודת גבוהה בשליה).

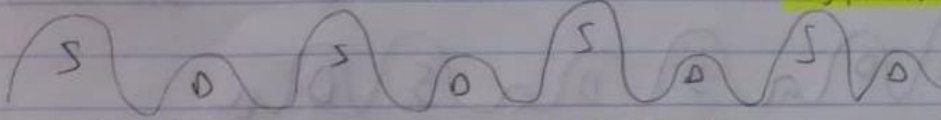
שלבי השינויים בדופלר:

Uterine artery notching

היפוך הדימום המוחי -

umbilical artery

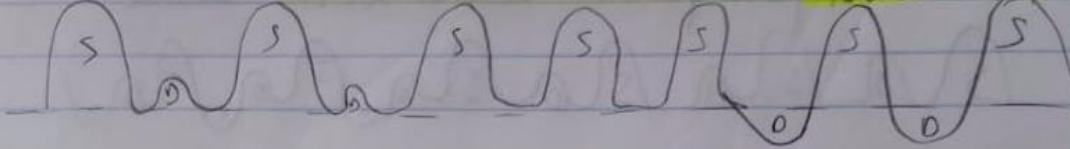
כיוון הקנה



כך מתוארת גלי הדופלר - S יורד בנחמה קטנה וקטן גם

דופלר (S/D). המהירות הנמוכה במ (PR) כיוון קטנה נראה

המהירות



S/D - נ"י גבוה -

RI = Resistance index

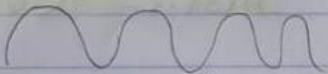
PI = Pulsatility index

הערך נמוך הגדול יותר אומר שהמהירות

המהירות הנמוכה ב (PR) אומר שהמהירות

MCA - middle cerebral artery

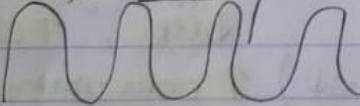
כיוון הקנה



כך מתוארת גלי הדופלר - S יורד בנחמה קטנה וקטן גם

MCA - המהירות הנמוכה במ (PR) אומר שהמהירות

המהירות הנמוכה ב (PR) אומר שהמהירות



והמהירות הנמוכה במ (PR) אומר שהמהירות

CPR = Cerebral Paucity Ratio

CPR

הערך נמוך הגדול יותר אומר שהמהירות

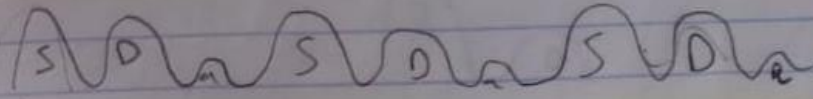
$$RI = \frac{\text{Systolic} - \text{end diastolic peak velocity}}{\text{Systolic peak velocity}}$$

$$PI = \frac{\text{Systolic} - \text{end diastolic peak velocity}}{\text{time average max velocity}}$$

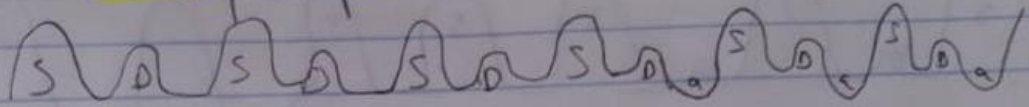
* DV - ductus venosus

- העורק המזין את ה-DV, נמצא על זרוע ה-DV
- סיבובי דם קטנים אל ואחורי המעבה ה-DV
- סיבובי הקורב - DV

a = atrial
rict



- בעת סיבובי המוח, נמצא backward flow
- a - ה-DV - ה-DV - ה-DV



* UV - umbilical vein

- הוויזיה הימנית, נמצא ה-DV, ה-DV, ה-DV
- ה-DV, ה-DV, ה-DV

- ה-DV, ה-DV, ה-DV
- ה-DV, ה-DV, ה-DV



ה-DV, ה-DV, ה-DV

* עיון מיוחד (31-32)

uterine artery notching

↓ LPR, ↑ SDO

(MCA notching) ↑ brain sparing

* עיון מיוחד

ה-DV, ה-DV, ה-DV

ה-DV, ה-DV, ה-DV

DV a a a

Pulsatile flow pattern

ה-DV, ה-DV, ה-DV

ה-DV, ה-DV, ה-DV

ה-DV, ה-DV, ה-DV

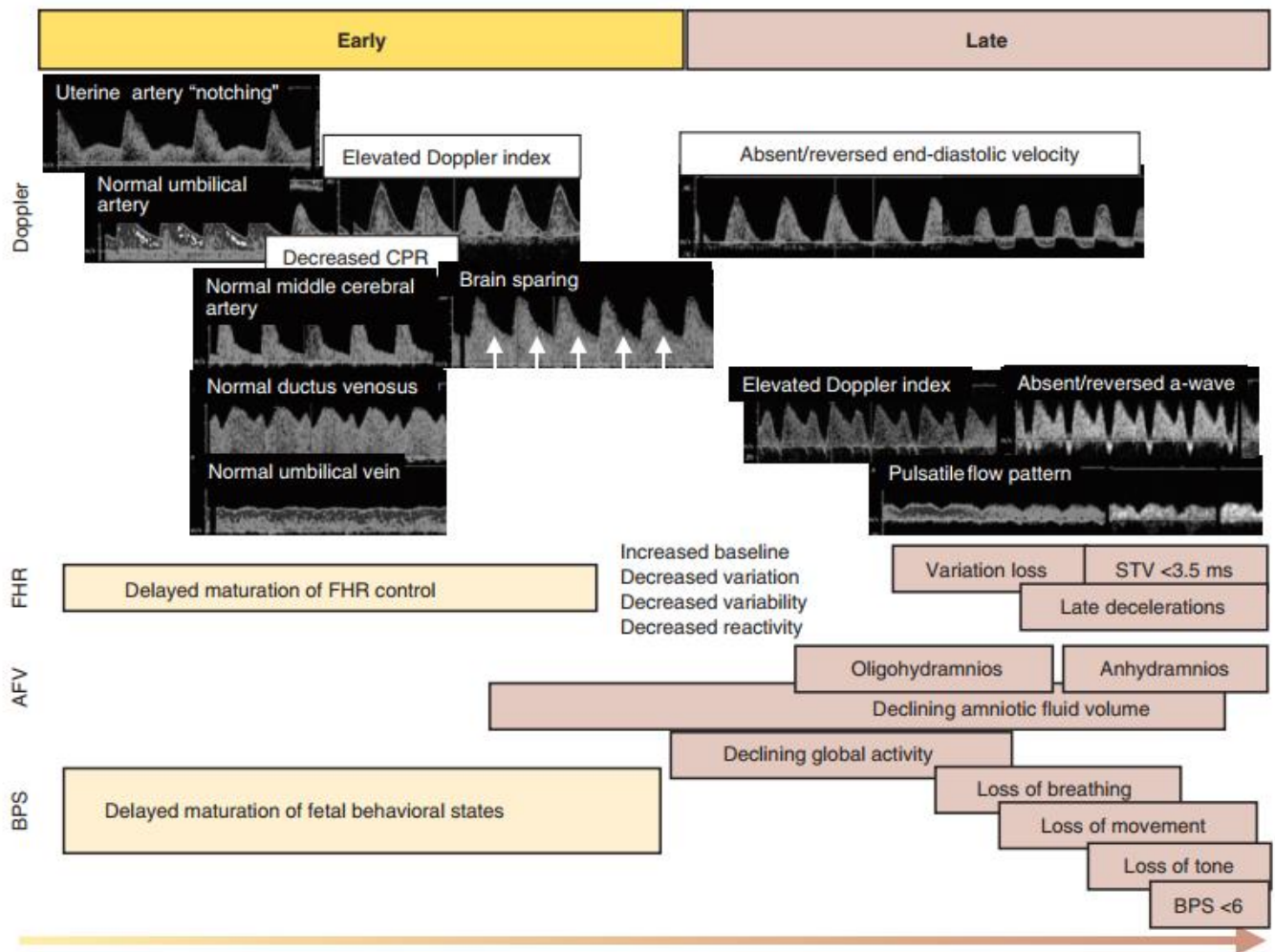


FIG 33-17 Progression of compromise in various monitoring systems. This figure summarizes the early and late responses to placental insufficiency. Doppler variables in the placental circulation precede abnormalities in the cerebral circulation. Fetal heart rate (FHR), amniotic fluid volume (AFV), and biophysical profile score (BPS) are still normal at this time, and computerized analysis of fetal behavioral patterns is necessary to document a developmental delay. With progression to late responses, venous Doppler abnormality in the fetal circulation is characteristic and often precedes the sequential loss of fetal dynamic variables and frequently accompanies the decline in AFV. The decline in biophysical variables shows a reproducible relationship with acid-base status. Because the BPS is a composite score of five variables, an abnormal BPS less than 6 often develops late and may be sudden. Absence or reversal of the ductus venosus a-wave, decrease of the short-term variation (STV) of the computerized FHR analysis, spontaneous late decelerations, and an abnormal BPS are the most advanced testing abnormalities. If adaptation mechanisms fail and the fetus remains undelivered, stillbirth ensues. CPR, cerebroplacental ratio.

שינויי מוקדמים ומאוחרים ב UGR:

- ** כאשר 30% מכלי הדם השלייתיים אבנורמלים נראה בדופלר עליה בתנגודת UA
- ** כאשר 60-70% מכלי הדם נהרסו $AEDV/REDV \leftarrow$
- ** היפוקסמיה רחמית ב 50-80% מעוברים עם $A/REDV$
- ** שימוש בדופלר להערכת UA נראה כמוריד תמותה מ UGR ב 30%, מוריד שיעור אינדוקציה ו CS.
- ** קיום של brain sparing לא נראה כקשור משמעותית לסיבוכים
- ** כאשר יש עליה בתנגודת בדוקטוס מעל 2 סטיות תקן $\leftarrow$ פי 2 תמותה

**** שינויים בזרימה ורידית עם הפרדיקטור הטוב ביותר ל IUFD**

סקר ומניעה של IUGR

*לפי ACOG ← כל הריון יש לבחון לגורמי סיכון ל IUGR

← יש לבדוק גובה פונדוס בכל ביקור לאחר שבוע 24. פער של <3 שבועות מהמצופה לחשוד ב IUGR

← אם יש קושי בהערכת גובה הפונדוס או בגורמי סיכון ל IUGR ← לבצע US.

*גורמי סיכון מזוהים עם IUGR – היסטוריה של IUGR, שינויים ביוכימיים, שינוי בגובה רחם, שינויים בדופלר ולכן

*אנמנזה ←

לברר על קיום IUGR בהריון קודם ← סיכון של 25% בהריון נוכחי

2 הריונות עם IUGR ← פי 4 סיכוי בהריון שלישי

מחלות רקע שרלוונטיות ל-IUGR – יתר לחץ דם כרוני (ככל שיותר גבוה הסיכון ל IUGR עולה פי 2 יותר מאוכל' כללית), סכרת טרום הריונית (באלמנט של וסקוליטיס), APLA, לופוס, מחלות כליה (עד 25% סיכון להתפתחות IUGR), אנורקסיה ובולמיה (פי 3 סיכון ל IUGR), מחלות קולגן, IBD, אנמיה חרמשית (במנגנון של היפוקסיה), מלפורמציה רחמית.

לברר על מחלות חום בהריון – TORCH

עישון מעלה פי 3 סיכון ל IUGR

אנמנזה מיילדותית ← מרווח קצר בין הריונות מעלה סיכון ל IUGR

IVF – מעלה סיכון ל IUGR

השמנה – BMI מעל 30 מעלה סיכון

תרופות שמעלות סיכון ל IUGR – בטא בלוקר, בעיקר אטנולול, ציקלוספורין, אנטינאופלסטי, סטרואידים במינון גבוה, קומדין, קרינה במינון תרפואטי

*ב"ג ←

החל משבוע 20 המרחק בין הסימפיסיס פיוביס לפונדוס שווה לכ"מ לכל שבוע הריון.

לאחר שבוע 20 אחור של 4 ס"מ מעיד על האטה בגדילה.

*סקר ביוכימי ←

טרימסטר ראשון:

ירידה ב PAPP

ירידה ב PLGF

קשורים בפלסנטציה אבנורמלית

טרימסטר שני:

עליה ב AFP

עליה ב HCG

קשורים בפלסנטציה אבנורמלית וסיכון מוגבר ל IUGR

* דופלר עורק הרחם

הפרעה בדופלר של עורק הרחם ← מעיד על הפרעה בחדירת הטרופובלסט. יש קשר ל-PIH, IUGR ותמותת עובר.

השינויים בעורק הרחם מקדימים שינויים בעורק הטבור

עורק הרחם יעיל יותר בזיהוי מחלה קשה ולא מחלה קלה.

לדופלר עורק רחם תקין יש NPV טוב.

***שילוב של היסטוריה קודמת, BMI אמהי, ל"ד אמהי, PI של עורק הרחם, PAPP ביחד יכול לחזות PET מוקדם או IUGR עם דיוק עד 80-90% ו FP של 5-10%.

מניעת IUGR

שינוי בתזונה כגון ויטמין D, ברזל וכו' לא הוכחו כמשפרים פרוגנוזה

* מתן אספירין במינון נמוך מניעת כלי דם בשליה לא הוכח כיעיל אבל

* **מתן אספירין במינון נמוך לחולות בסיכון גבוה** (טרומבופיליה, יל"ד, PET או IUGR בעבר) אשר הראו bilateral uterine notch בשבוע 12-14 **הוכח כמפחית מחלה שלילית ב 80%.**

* מומלץ להתחיל אספירין במינון נמוך (**100 מ"ג**) בנשים בסיכון בין שבוע 12-16, התקופה של האנגיוגנזיס השלילית. **לא מומלץ לתת אספירין בטרימסטר ראשון** עקב חשש ממומים בדופן הבטן. ניתן להפסיק בשבוע 34.

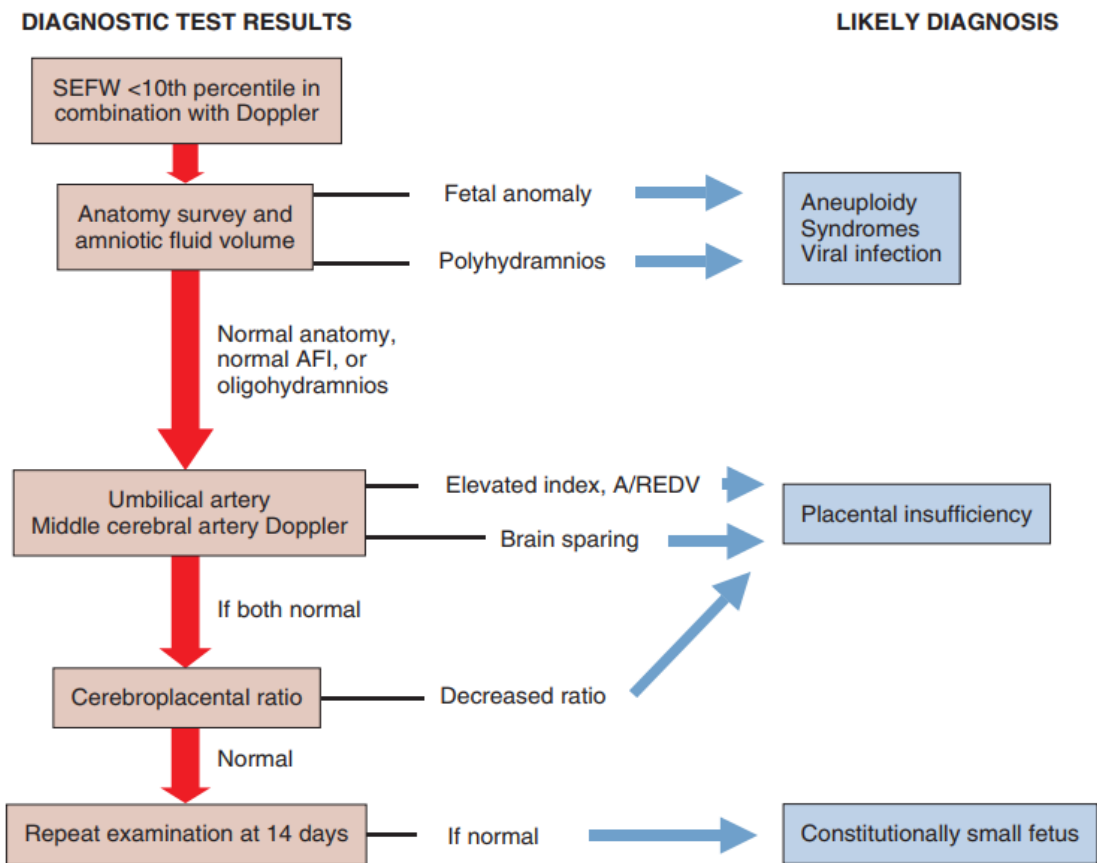


FIG 33-13 An integrated diagnostic approach to the fetus with suspected fetal growth restriction. This figure displays a decision tree following the evaluation of fetal anatomy, amniotic fluid volume, and umbilical and middle cerebral artery Doppler. The most likely clinical diagnosis based on the test results is presented on the right-hand side. A high index of suspicion for aneuploidy and viral and nonaneuploid syndromes needs to be maintained at all times. AFI, amniotic fluid index; A/REDV, absent/reversed end-diastolic flow; SEFW, sonographically estimated fetal weight. (Data from Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:290.e1-e6.)

① גאטרין נכון (סין) מדיין
 ② טולא-אסטיוגנ, זירתי סיכין
 ↓
 ③ סקר אנטומי + כחמ נים
 +
 ④ ניוני ציחומי
 +
 ⑤ ייעוץ ענטי-לעיל אק-פס-מאצאום
 ↓
 תזכר ענומ UA
 תזכר ענומ MCA
 CPR
 ↓
 תזכר ענטי-לעיל אק-פס-מאצאום

ניהול IUGR וברור

לפי הספר:

ברור גנטי:

**** לפי ACOG – המלצה לברור גנטי במידה ויש עוד אנומליות מבניות**

**** לפי נייר עמדה** ← אם אחוזון > 3 / גורם סיכון נוסף כמו מום נוסף, האטה מוקדמת בגדילה (>24 שבוע), סיפור משפחתי גנטי, או ריבוי מים ← לעשות ייעוץ גנטי + ברור זהומי + אנטומי (אקו לב + סק"מ).

הערכת Fetal well being

1. תנועות ע"י האם
2. FHR
- NST ראקטיבי שולל אצידימיה
- העדר ואריאביליות קשורה ל $PH > 7.2$ עם 90% רגישות
3. AFI
- קיים קשר בין מיעוט מים להתדרדרות ערכים של הדופלר
4. BPP
- BPP תקין שולל אצידימיה באותה בדיקה אך לא ניתן לצפות התדרדרות
- ההתדרדרות: ירידה בפעילות גלובלית << איבוד ראקטיביות ות. נשימה << איבוד טונוס ותנועות גוף
- $4 > BPP$ בקשר ל $PH > 7.2$
- $2 > BPP$ 100% אצידימיה
5. דופלר
- שימוש ב UA הוכח כמוריד תמותה
- קיום A/REDV $\leq 5-18\%$ מקרי תמותה
- עליה בתנגודת בדוקטוס $\leq$ פי 2 תמותה
- IUGR מוקדם יותר קשור לשינויים בדופלר לעומת LATE
- לעוברים שהיה AEDF שכיח התדרדרות ב-BPP + דופלר ורידי תוך 4 שבועות

Intergrated fetal testing and management protocol

לפי מאמר של Baschat AA משנת 2004. מופיע בגבה מהדורה 7.

ובמילים פשוטות:

IUGR UNLIKELY		
Normal AC, AC growth rate and HC/AC ratio UA, MCA Doppler, BPS, and AFV normal	Asphyxia extremely rare low risk for intrapartum distress	Deliver for obstetric or maternal factors only, follow growth
IUGR		
AC <5th, low AC growth rate, high HC/AC ratio, abnormal UA and/or CPR, normal MCA and veins, BPS $\geq 8/10$, AFV normal	Asphyxia extremely rare Increased risk for intrapartum distress	Deliver for obstetric or maternal factors only, Every 2 weeks Doppler Weekly BPS
With blood flow redistribution		
IUGR diagnosed based on above criteria Low MCA, normal veins BPS $\geq 8/10$, AFV normal	Hypoxemia possible, asphyxia rare Increased risk for intrapartum distress	Deliver for obstetric or maternal factors only, weekly Doppler BPS 2 times/week
With significant blood flow redistribution		
UA A/REDV normal veins BPS $\geq 6/10$, oligohydramnios	Hypoxemia common, acidemia or asphyxia possible Onset of fetal compromise	>34 weeks: deliver <32 weeks: antenatal steroids Repeat all testing daily
With proven fetal compromise		
Significant redistribution present Increased DV pulsatility BPS $\geq 6/10$, oligohydramnios	Hypoxemia common, acidemia or asphyxia likely	>32 weeks: deliver <32 weeks: admit, Steroids, individualize testing daily vs. tid
With fetal decompensation		
Compromise by above criteria Absent or reversed DV a-wave, pulsatile UV BPS <6/10, oligohydramnios	Cardiovascular instability, metabolic compromise, stillbirth imminent, high perinatal mortality irrespective of intervention	Deliver at tertiary care center with the highest level of NICU care

ממצא	סבירות לאצידוזיס	ניהול
ממצא יחיד של S/D גבוה ו/או CPR אבל BPP <8/10 + כמות מים תקינה	נמוכה	שמרני, BPP שבועי דופלר פעם בשבועיים
כאשר מופיע brain sparing, כלומר MCA נמוך (תנגודת) BPP <8/10 + כמות מים תקינה	תתכן	שמרני BPP פעמיים בשבוע דופלר פעם בשבוע
דופלר A/REDV ב UA או מיעוט מים או BPP >6/10	שכיחה	יילוד בשבוע 34 עד יילוד מעקב יומי של כל הבדיקות
הופעת הפרעה ורידית/ עליה בתנגודת ב DV BPP >6/10 מיעוט מים	סבירות גבוהה	יילוד בשבוע 32 עד יילוד מעקב יומי ואפילו מעקב דו יומי של כל הבדיקות
הופעת A/R של גל A ב DV או זרימה פולסטילית ב UV BPP >6/10 מיעוט מים	אי יציבות קרדיאלית, ייתכן UFD וכל רגע	יילוד בכל גיל הריון

תזמון יילוד לפי מחקרים שונים

*אין קונצנזוס לגבי תזמון ואופן הלידה

*כשהסיכון למות עובר ברחם עולה על הסיכון לתמותה נאונטלית יש ליילד

*ניהול לפי פרוטוקולים מחלקתיים ומתבסס על מספר מחקרים

DIGITAT – 2010 - BMJ

Disproportional Intrauterine Growth Intervention Trial at Term

*מחקר על יילוד IUGR במועד – לאחר שבוע 36 אל מול ניהול שמרני
*מחקר רנדומלי, מולטיסנטר, בהולנד.
*321 נשים בקב האנדוקציה אל מול 329 שנוהלו שמרנית
*מסקנה ← לא ראו הבדל בין יילוד וניהול שמרני
גם לא היה הבדל מבחינת אופן היילוד (CV אל מול VD)

המלצות ACOG 2013

*כשיש isolated IUGR יילוד בשבוע 38-39

*יילוד בשבוע 34-37.6 אם בנוסף יש גורם סיכון להתדרדרות:
-מיעוט מים
-הפרעה בזרימה ב UA
- גורמי סיכון אמהיים
- קו מורבידיות

**כאשר מתוכננת לידה לפני שבוע 34 ← סטראידיים

**כאשר מתוכננת לידה לפני שבוע 32 ← מגנזיום NP לעובר

**נבדיל מ IUGR LATE לבין SGA לפי
1. ירידה בתנגודת MCA, ירידה ב CPR
2. PI בעורק הטבור < 95%
3. עובר > אחוזון 3

**אופן הלידה:

לא מומלץ להשרות לידה עם PG
שיעור גבוה של ניתוחים דחופים בקבוצה זו

מתי CS?

1. עדות לאצידמיה לפני הלידה
2. האטות מאוחרות
3. לשקול כאשר בדופלר R/AEDF עקב אשר לאי סבילות בלידה

GRIT – 2003 - BJOG

Growth Restriction Intervention Trial

*מחקר פרוספקטיבי על 500 נשים שרצה להעריך מועד יילוד ל IUGR לפני שבוע 34 במטרה למנוע היפוקסמיה אל מול יילוד מאוחר יותר והרווחת בשלות. השאלה **בנשים אצלן זרימות לא תקינות בעורק אומביליקלי ו/או אי בהירות לגבי צורך ביילוד.**

תוצאות:

*תינוקות בניהול שמרני נולדו בממוצע 5 ימים לאחר הרנדומיזציה. כאשר הרופא לא היה בטוח אם ליילד או לא, ההבדל היה 4.5 ימים.
*מבחינת שרידות פרינטלית ← אין הבדל.
בניהול שמרני היה יותר IUFD, ובניהול אקטבי יותר מוות נאונטלי ← אותם מספר מקרי תמותה.

*לא היה הבדל בתוצאות קצרות טווח

***במחקר המשך שפורסם ב AJOG 2011** שבדק תוצאות של 6-13 שנים אחרי, עדיין לא מצאו הבדלים בהתפתחות שפתית, התנהגותית ומוטורית בין 2 הקבוצות

* מצאו שההשפעה הכי משמעותית על הפרוגנוזה היא גיל ההריון בלידה.

*משבוע 28 – התדרדרות הדופלר הוריד גורם נפרד לסיכון להשרדות
*ראו שרב מקרי IUFD ב IUGR התרחשו לאחר שבוע 36

TRUFFLE – Stage 1- 2013

*מחקר שבדק מורבידיות ומוטליות של early onset IUGR בהתאם לזמן האבחנה והיילוד
* גיל ממוצע בלידה היה 30 (גויסו משבוע 29)

תוצאות:

*מהיילודים – 5% תמותה, 24% מורבידיות קשה
*שיעור סיבוכים עלה עם ירידה בגיל ההריון וגם עם מחלת ל"ד אמהית.
* שינויים בזרימות DV אסוציאציה טובה יותר עם תמותה ותחלואה מאשר דופלר של UA

המסקנה: IUGR מוקדם עדיף לנהל שמרנית (להאריך גיל הריון) וליליד רק אם יש אינדיקציה אימהית או מיילדותית מיידית ליילוד.

תחלואה קצרת טווח:

1. היפוקסיה תוך רחמית
2. IUFD
3. מצוקה עוברית בלידה
4. שאיפת מקונום
5. היפוגליקמיה
6. פוליציטמיה
7. סיבוכים מטבולים נאונטלים אחרים (היפוקלמציה, היפונתרמיה ועוד)

תחלואה ארוכת טווח:

- פוטנציאל גדילה טוב. מצאו שIUGR >1.5 ק"ג $\leftarrow$ 75% הגיעו למשקל וגובה באחוזון 10 עד גיל 8.
- שיירים נירולוגים $\leftarrow$
 - יותר בעוברים עם HC מתחת לאחוזון 10 $\leftarrow$ פי 3 שיירים לעומת הקף ראש תקין.
 - עליה בסיכון להיפראקטיביות, קושי בריכוז ובלמידה
 - שיתוק מוחין
- הפרמטרים שהכי קובעים: גיל הריון בלידה, משקל לידה ו REDF

Barker's hypothesis:

ילדים שנולדו IUGR ובסיכון מוגבר לפתח סינדרום מטבולי: השמנת יתר, 2DM, מחלה קורונרית ושבץ

TRUFFLE – Stage 2- 2015 LANCET

*מחקר רנדומלי רב מרכזי

*מעקב לאחר שנתיים של הילודים מTRUFFLE 1 בניסיון לבדוק תוצאות נירווהתנהגותיות של היילודים early IUGR בהתאם לסיבת החלטת היילוד

*3 קבוצות:

1. CTG – יילוד שהאריאביליות קצרת הטווח הייתה נמוכה מ 3.5 מ"ש מתחת לשבוע 29. וכאשר האריאביליות הייתה נמוכה מ 4 מ"ש מעל שבוע 29
 2. PI-DV >95% - יילוד כאשר נצפו שינויים מוקדמים בDV: כשהזרימה ב PI-DV הייתה מעל אחוזון 95
 3. DV-a – יילוד על פי שינויי מאוחר ב DV – העדר או היפוך גל a.
- *בגיל שנתיים מתוקן לפגות כל הילדים עברו מבחן נירוקוגנטיבי BAYLY II OR III

תוצאות:

*בגיל שנתיים מתוקן לפגות 402 ילדים נכללו במחקר

הפרעה נירווהתפתחותית:

- *בקבוצה 1 (מוניטור) – 15%
- *בקבוצה 2 (שינויים מוקדמים בDV) – 9%
- *בקבוצה 3 – 5%

תמותה לפני גיל שנתיים:

- *קבוצה 1 – 8%
- *קבוצה 2 – 7%
- *קבוצה 3 – 10%

אבל מתוך הילדים ששרדו עד גיל שנתיים $\leftarrow$ ראו שיפור בתוצאות בקבוצה שיילדו לאור DVללא גל a (קבוצה 3) לעומת קבוצת הניטור (קבוצה 1).

Stage-based approach to the management of IUGR – Gratacos NEJM 2014

*מאמר סקירה במטרה להבדיל בין SGA ל IUGR וליצור פרוטוקול לניהול עוברי IUGR

*אבחנה בין IUGR ל SGA – הבאים צריכים להתקיים:

1. שינוי בדופלר עורק טבורי UA ← מזהה לרוב מחלה שלילית חמורה ומפספס מחלה קלה שמהווה את רב מקרי IUGR
2. שינוי CPR (יורד) ← יזהה גם את המצבים הקלים.
3. נטשינג בעורק הרחם Uta + משקל עובר מאוד קטן (לרוב קטן מאחוזון 3)

*הבדלים בין התייצגות מוקדמת ומאוחרת של IUGR:

1. Late IUGR - הצורה הקלה יותר, דופלר לרוב תקין, קשר חלש ל PET, היפוקסיה קלה, אבל סיבה שכיחה ל IUGR
2. Early IUGR – מחלה שלילית חמורה, דופלר לא תקין, קשר חזק ל PET, היפוקסיה חמורה, תחלואה ותמותה גבוהים.

*שיטות להערכת עובר וקורלציה לתוצאות פרינטליות

- א. דופלר בא $UA \leftarrow$ הממד היחיד שגם מאבחן וגם נותן אינפורמציה פרוגנוסטית.
מצאו שכאשר מופיע A/REDF – זה ממצא שמופיע במוצע שבוע לפני התדרדרות אקוטית
לאחר שבוע 30 ממצא של REDF בא UA סיכון מוגבר יותר ל IUGR מאשר סיבוכים של פגות ולכן צריך לילד.
- ב. $MCA \leftarrow$ מלמד על זודילטציה במח שזה סימן להיפוקסיה
בעיקר יעיל לאתר ולנבא תוצאות רעות ב late onset IUGR
- ג. $CPR \leftarrow$ משפר את הרגישות של UA ו MCA
נראה ירידה ב CPR גם כאשר UA ו MCA נפגעים רק מעט ועדיין נחשבים בתחום התקין
- ד. $DV \leftarrow$ הממד היחיד עם הקשר החזק ביותר לנבא סיכון קצר טווח למות עובר ב early onset IUGR
absent-reversed של גל a קשור בתמותה פרינטלית וללא קשר לגיל ההיריון בלידה.
ולכן, סימן זה מספיק על מנת לילד בכל גיל הריון לאחר השלמת סטראידיים.
- ה. Aortic isthmus doppler AOI –
קשר לתוצאות פרינטליות לא טובות וחסרים נירולוגים.

וכו'

1. מוניטור – CTG

כלי מאוד רגיש אבל בעל FP של 50% לניבוי מות עובר

במטאאנליזות לא ראו כי ניטור מוריד תמותה פרינטלית ולכן לא בטוח שניטור רגיל זה כלי טוב למעקב אחר עוברי IUGR

2. BPP

מעט מאוד מקרי FP אבל הרבה מקרי FN ← עד 25% ממקרי IUGR בעוברים להם $BPP < 6$ ו 11% מהעוברים להם $BPP < 8$
לפי מטא אנליזה אין ייתרון ל BPP בהריונות בסיכון.

Table 2. Stage-based classification and management of FGR

Stage	Pathophysiological correlate	Criteria (any of)	Monitoring*	GA/mode of delivery
I	Severe smallness or mild placental insufficiency	EFW <3rd centile CPR <p5 UA PI >p95 MCA PI <p5 Uta PI >p95	Weekly	37 weeks LI
II	Severe placental insufficiency	UA AEDV Reverse AoI	Biweekly	34 weeks CS
III	Low-suspicion fetal acidosis	UA REDV DV-PI >p95	1–2 days	30 weeks CS
IV	High-suspicion fetal acidosis	DV reverse a flow cCTG <3 ms FHR decelerations	12 h	26 weeks** CS

*דרוג מבוסס שלב לניהול:

עוברי SGA ←

דופלר וגדילה דו שבועי, כל עוד
תקין אינדוקציה בשבוע 40.
הטבלה מתייחסת לחומרת IUGR
לפי שלבים
-שלב I – ניתן לבצע אינדוקציה,
סיכון מוגבר למצוקה וניתוח דחוף.
-שלב II-עדיף CS כי באינדוקציה
מעל 50% סיכוי למעבר CS דחוף.
-שלב 4 – יילוד לאחר השלמת
סטראידיים

הגישה לניהול הריון עם IUGR – מבוסס נייר עמדה

*מתי נחשוד?

כאשר משקל העובר נמדד מתחת לאחוזון 10 של עקומה ישראלית (דולברג)

*איך נאבחן?

1. מבוסס על כך שיודעים גיל הריון במדויק

גיל הריון נקבע לי תאריך וסת אחרון במידה ומחזורי הוסת סדירים. במידה ומחזורים לא סדירים יש להעזר בבדיקת סונר או במידה על ביוץ לקביעת גיל ההריון.

תיקון לגיל הריון יבוצע אם בבדיקת US ב-13 השבועות הראשונים ימצא פער של מעל 6 ימים או אם תגלה פער של מעל 10 ימים אם הבדיקה בוצעה בין שבוע 14-20.

2. בדיקת גובה הפונדוס (הערכה קלינית) זה כלי עזר בלבד לאור דרגת דיוק נמוכה ולכן אם יש חשד צריך לבצע ביומטריה ב-US. ניתן להשתמש בנוסחאות שונות להערכת המשקל.

3. סמנים ביוכימיים PAPP A ו-PLGF נמוכים בטרימסטר ראשון ו/או סמנים בסקר טרימסטר שני AFP ו-IHCG גבוהים ← הנ"ל מחשידים להפרעה שלילית.

*ברור IUGR:

****ברור זהו תוך רחמי**

****ברור מום מבני ע"י בצוע אקו לב + סקירת מערכות**

****ייעוץ גנטי:**

← כאשר הערכת משקל בטווח שבין אחוזון 5-10 ללא גורם סיכון נוסף למומים כגון: תסמונת גנטית משפחתית, הופעה מוקדמת של האטה בגדילה, או ריבוי מי שפיר, הסיכון למום מבני או לליקוי כרומוזומלי דומה לעוברים במשקל תקין ולכן אין המלצה לייעוץ גנטי.

← במידה והערכת משקל מתחת לאחוזון 5 או בהתקיים גורם סיכון נוסף מהנ"ל ← יש לבצע ייעוץ גנטי

*למה מבררים? מה המשמעות של עובר קטן?

****תמותה עוברית של עוברים קטנים בשבוע 38 סביב 1% בניגוד ל-0.2% אצל עוברים רגילים**

****תחלואה עוברית: פגיעה בחמצון, מקוניום, היפוגליקמיה, ירידת חום הגוף, פגיעה עצבית, ירידה בטסיות הדם**

****מקור עוברי למחלות הבוגר: תנגודת לאינסולין, סכרת סוג 2, מחלת לב כלילית, יתר לחץ דם, תפקוד קוגנטיבי ירוד בהמשך החיים.**

***גורמים ל IUGR – לפי נייר עמדה 2010:**

גורמים עובריים (מתחת לאחוזון 5 לעקומת גדילה)	גורמים אימהיים	גורמים שלייתיים
הפרעות כרומוזומליות	מחלה כרונית (קרדיו-וסקולרית) ותסמונת APLA (Antiphospholipid Antibodies)	הפרדות שלייה כרונית
מומים מולדים מולטיפקטוריאליים (מבניים, תסמונות)	אם במשקל, גובה ומוצא אתני קטנים	אוטמים שלייתיים
היריון מרובה עוברים	תת-תזונה, חוסר עליה במשקל	שליית פתח
זיהומים Toxoplasmosis, CMV ומחוללים אחרים לפי נסיבות המקרה	צריכת חומרים מזיקים, עישון, אלכוהול, סמים	אי ספיקה שלייתית
הפרעה בהטמעה גנטית (Aberrant genomic imprinting, Unipaternal disomy)	היריון בתנאי חיים בגובה רב, הפרעה היפוקסית	שלייה קטנה
	רעלת הריון	
	מומי רחם	

לא לשכוח שהסיבה יכולה להיות סביבתית/משפחתית= קונסטציונלית

ולכן בעת האבחנה יש לחפש באנמנזה תיק רפואי סיבות מחשדות לכך:

- מתי התחילה האטה בצמיחה
- סמנים ביוכימיים לאי ספיקת שליה
- תוצאות TORCH
- סקירות מערכות
- תוצאות אקו לב עובר
- מחלות רקע אמהיות (קרישיות)
- קריוטיפ
- רעלת

***מעקב אחר הריון שמאובחן ב IUGR**

מעקב יכול להיות בתוך בית חולים או אמבולטורי וההחלטה על אופן המעקב נובעת ממגוון משתנים קליניים כאשר :

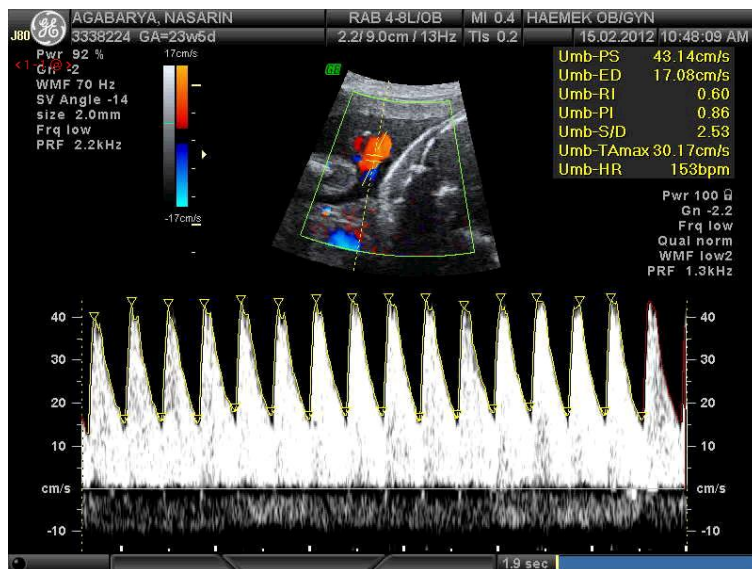
נגד אשפוז	בעד אשפוז
קושי נפשי אין טיפול מעשי התדרדרות הדרגתית נטל כלכלי אין עדות ליעילות	זמן תגובה מהיר יכולת ניטור רציף בירור מלא ומהיר מנוחה מלאה התייעצות של מספר רופאים

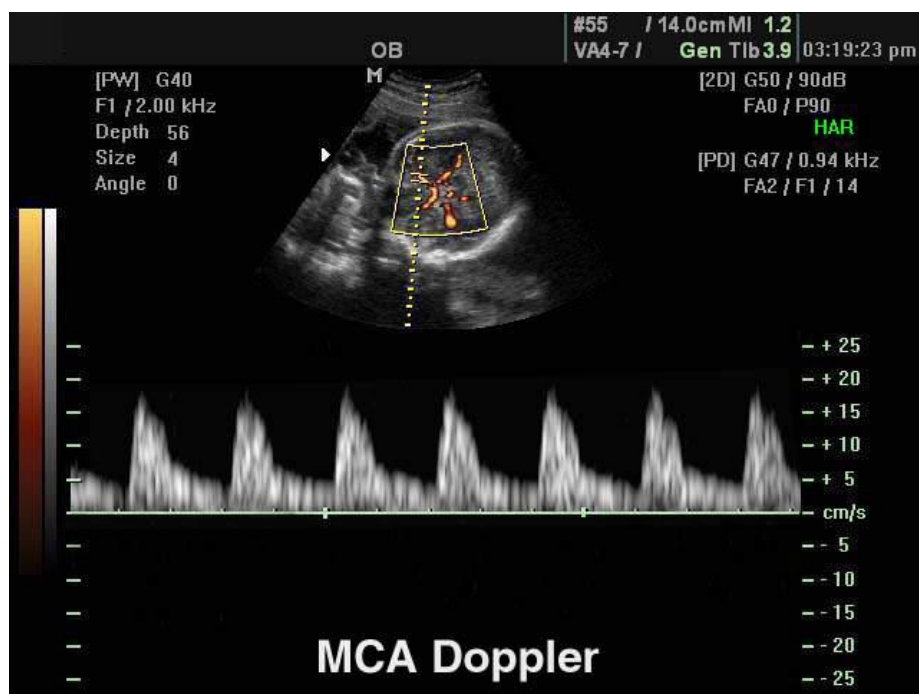
סימנים אשר יכוונו לאבחנה של אי ספיקת שליה:

1. סמנים ביוכימיים לאי ספיקת שליה
2. ירידה בתנועות עובר
3. מיעוט מים
4. מראה שליה בסונר
5. טונוס ירוד (BPP)
6. Brain sparing
7. מדידת זרימות דם בדופלר – מפורט בסוף הקובץ כנספח

בדופלר –

מדידת עורק טבורי





MCA מדידת

חישוב CPR

כיון שראינו כבר לפי המחקרים ההיסטולוגיים שלפי הכלים הכוללים הערכת משקל, זרימות בשורר אין לנו יכולת טובה להפריד בין עוברים TRUE IUGR ו CONSTITUTIONAL SGA, יש למצוא פרמטרים נוספים על מנת לשפר את האבחנה.

מחקר של 10 שנים אחרונות הצביע שאין פרמטר בודד שיבדיל היטב בין SGA ל- IUGR אך המועמד הבודד הכי קרוב הוא ה-CPR

CEREBRO PLACENTAL RATIO-MCA-PI/UA-PI –מדד אבחנתי. יהיה לא תקין ב-25% מעוברי LATE IUGR

היחס בין שני הנ"ל יהיה לא תקין כבר כשתהיה ירידה קלה ב-MCA-PI ועליה קלה ב-UA-PI ועדין כל אחד מהם יהיה תקין בנפרד. יחס רגיש יותר להיפוקסיה מאשר כל אחד ממרכיביו. ובא בקורלציה לתוצאות לא טובות.

מאחר שהוא מכיל את ה-UA יכול להחליפו בכל גיל היריון

אין עדין מחקרים ארוכי טווח המראים את יכולת הניבוי שלו לגבי התפתחות נירולוגית ב-IUGR כן יש מחקר על CPR לא תקין באוכל הכללית- ב-18 חודשים מנבא בעיות נירולוגיות-התפתחותיות.

2 מדדים אחרים לתוצאות גרועות – UT-A פתולוגי, עובר מתחת לאחוזון 3

ברור לאחר הריון עם IUGR

1. ברור טרומבופיליה
2. ברור תשובה פתולוגית שלילית
3. לשים לב לסיכון בהתפתחות רעלת לאחר הלידה
4. בהריון הבא נמליץ ← סקר ביוכימי שליש ראשון ושני, החל משבוע 24 מדידת לחץ דם, הערכת צמיחה, לשקול מדללי דם

ייעוץ טרום הריוני לאישה עם היסטוריה של IUGR

- סיכוי להשנות IUGR בהריון הבא 25% (לפי גבה), 10-15% לפי יואב יינון
- סיכון מו

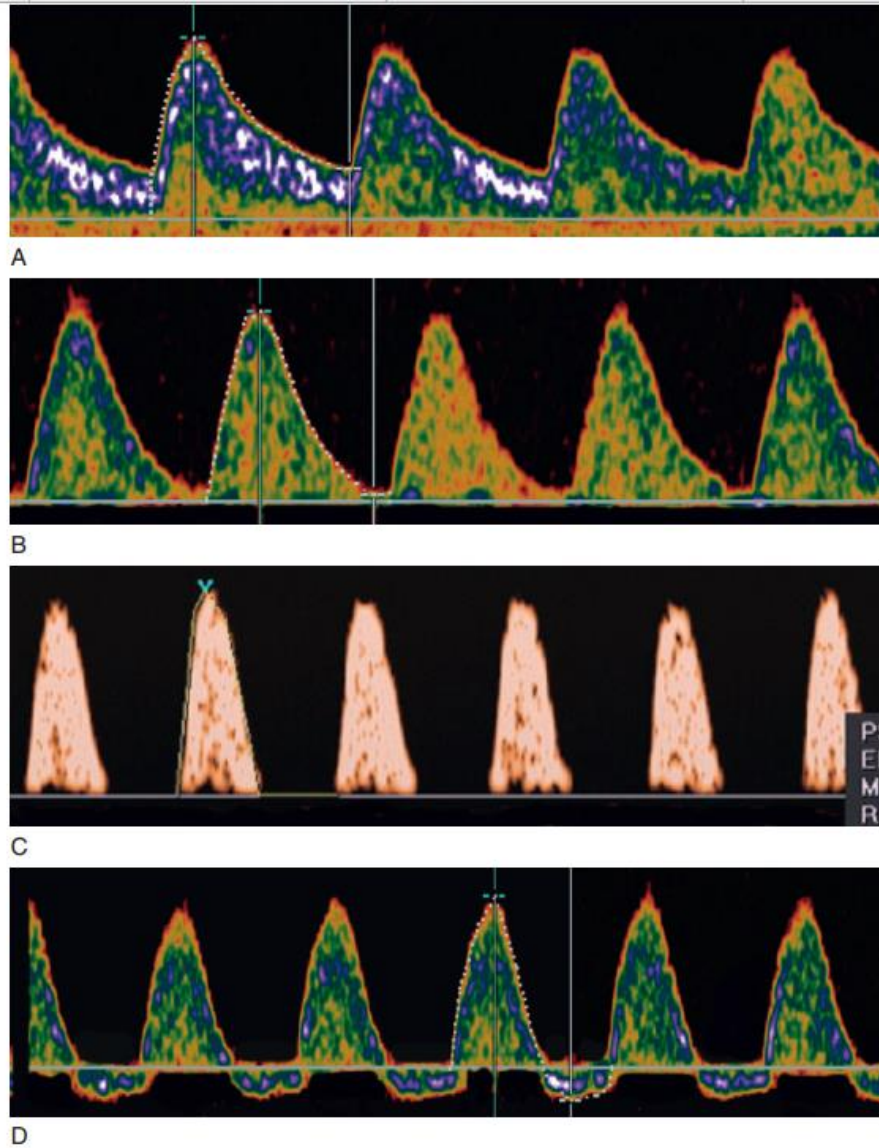


FIG 33-6 Umbilical artery flow-velocity waveforms. **A**, The normal umbilical artery flow-velocity waveform has positive end-diastolic velocities that increase toward term, reflecting a falling blood flow resistance in the villous vascular tree. **B**, Moderate abnormalities in the villous vascular structure raise the blood flow resistance and are associated with a decline in end-diastolic velocities. When a significant proportion of the villous vascular tree is abnormal, end-diastolic velocities may be absent (**C**) or even reversed (**D**).

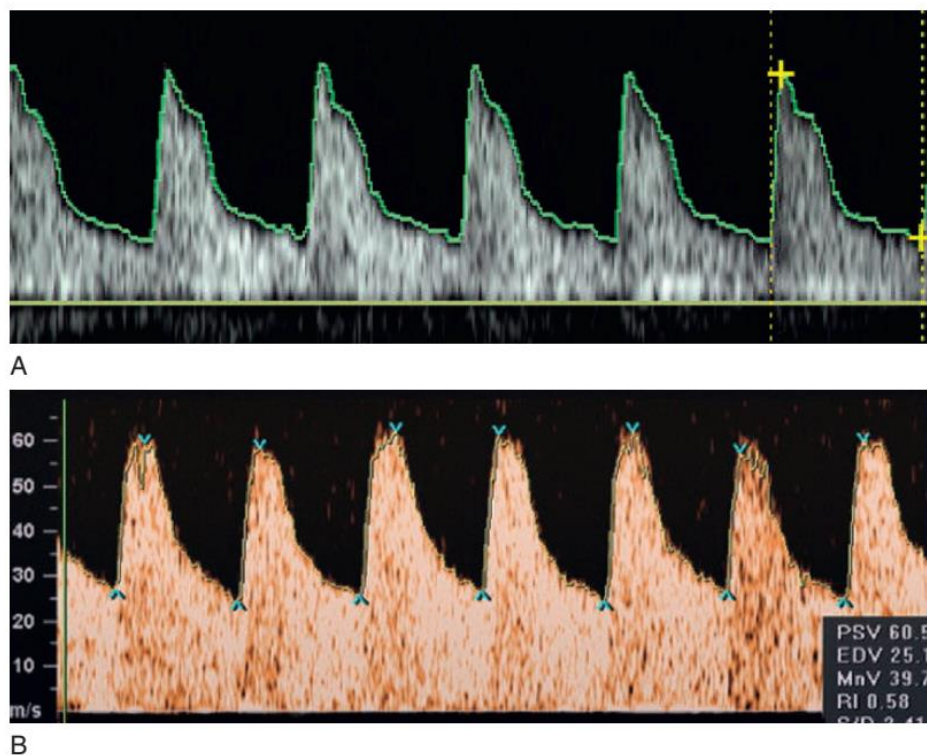
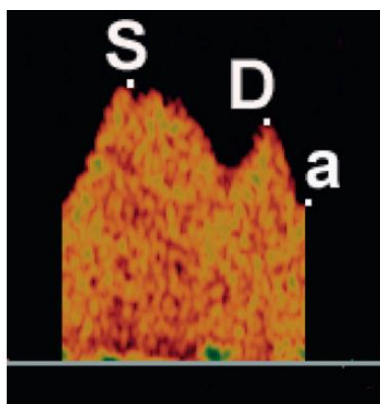


FIG 33-8 Middle cerebral artery flow-velocity waveform. **A**, The normal middle cerebral artery flow pattern has relatively little diastolic flow. With progressive placental dysfunction, an increase in the diastolic velocity results in a decrease in the Doppler index (brain sparing). **B**, With brain sparing, the systolic downslope of the waveform becomes smoother so that the waveform almost resembles that of the umbilical artery. The associated rise in the mean velocity results in a marked decline in the Doppler index.



זרימה ורידית תקינה:

FIG 33-7 Venous flow-velocity waveform. A typical venous flow-velocity waveform is shown. The triphasic waveform (systole [S], diastole [D], atrial contraction [a]) reflects volume flow changes during the cardiac cycle. With descent of the atrioventricular valves during ventricular systole, intraatrial pressures fall, and increased forward flow during the S-wave is observed. A temporary decrease in forward flow occurs when the atrioventricular valve ring ascends at the end of ventricular systole, producing the first trough in the flow-velocity waveform. When atrial pressures exceed intraventricular pressures, the atrioventricular valves open, resulting in the rapid influx of blood into the ventricles. The associated increase in venous flow results in the D-wave. With initiation of a new cardiac cycle, atrial contraction results in a sharp rise in intraatrial pressure and a decline in venous forward flow. This second trough is called the *a-wave* because it is produced by atrial contraction.

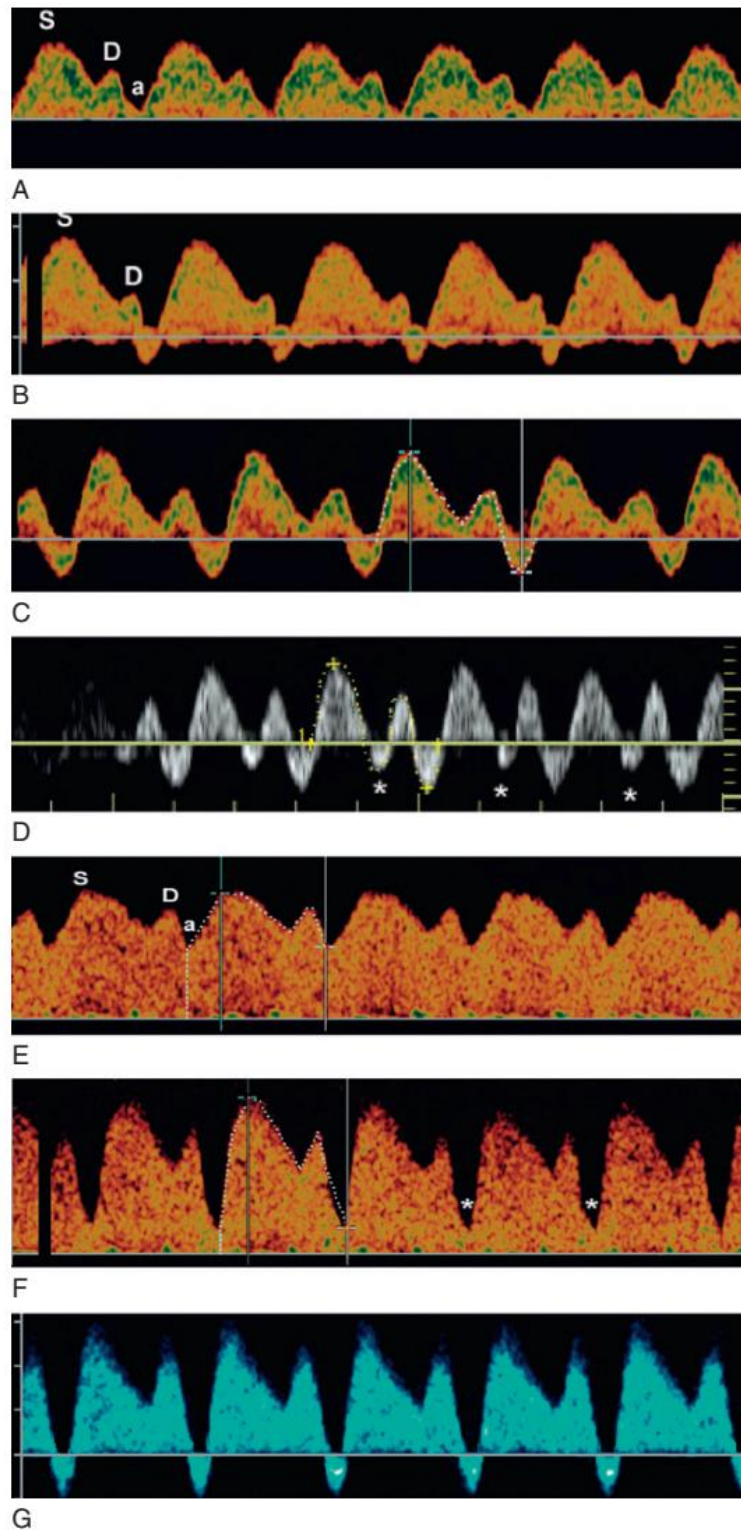
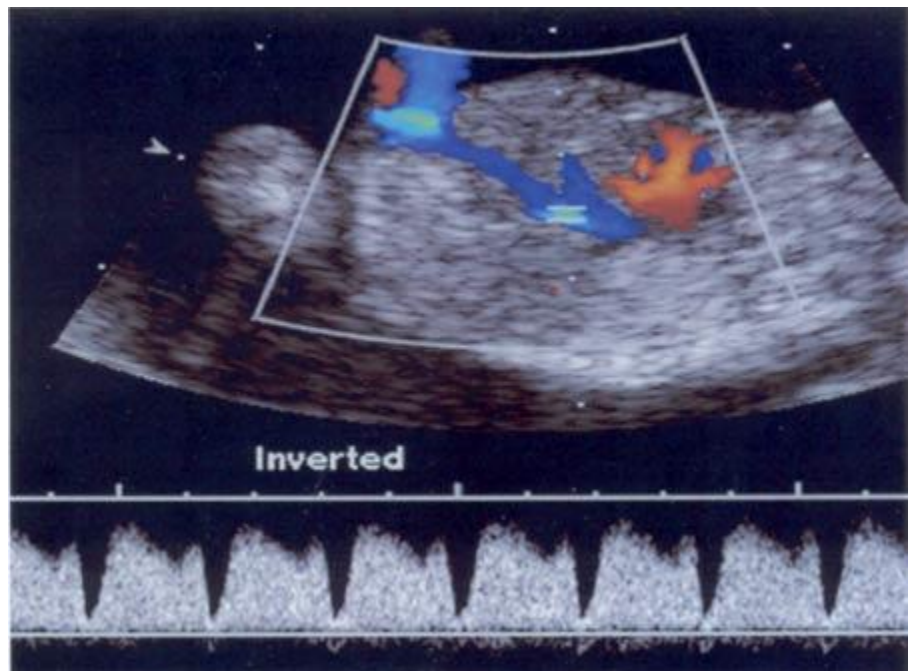
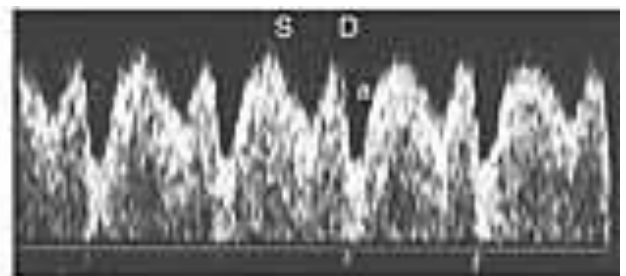


FIG 33-14 Normal and abnormal precordial venous flow-velocity waveforms. The inferior vena cava and ductus venosus are the most commonly evaluated precordial veins, whereas the umbilical venous flow-velocity waveform is predominantly assessed qualitatively. **A**, The inferior vena cava shows the typical triphasic pattern with systolic and diastolic peaks (S, D, respectively). **B**, The a-wave may be reversed under physiologic conditions. **C**, An abnormal inferior vena cava flow-velocity waveform shows a relative decrease in forward flow during the first trough, the D-wave, and the a-wave. **D**, Under extreme circumstances, flow may be reversed during the first trough (asterisks). **E**, In contrast to the inferior vena cava, the ductus venosus has antegrade blood flow throughout the cardiac cycle with forward velocities during the S-, D-, and a-waves. **F**, A decrease in atrial systolic forward velocities (asterisks) is the first sign of abnormality and results in an increased Doppler index. **G**, With marked elevation of central venous pressure, blood flow may reverse during atrial systole.

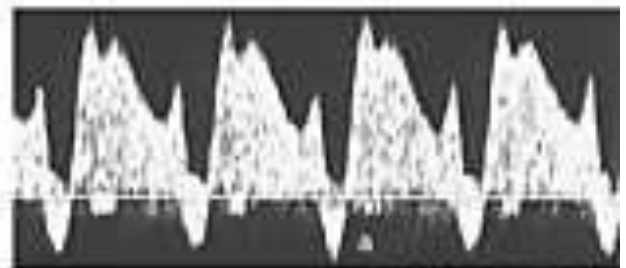
זרימה תקינה ב Ductus venosus:



Normal



Abnormal



הריון מרובה עוברים
כולל נייר עמדה 33 – מעקב הריון תאומים – 2017
כולל נייר עמדה 9 – ניהול לידת תאומים – 2017

שכיחות

2-2.5% מלידות החי
 26% מההריונות לאחר IVF

שכיחות
2-3% מכל הלידות

MZ – 0.4%, 1:250 לידות
 20% מהתאומים

DZ – 1.5%
 80% מהתאומים

זיגויות – מתייחסת להרכב הגנטי של ההריון
 כוריוניות – מתייחסת להרכב השלייתי של ההריון, היא המשפיעה על הניהול, התוצאות המיילדותיות וסיבוכי ההריון

תאומים מונוזיגוטים (= תאומים זהים)

20% מהתאומים, שכיחות 0.4% (1:250 לידות)

מרכיב גנטי זהה, ביצית אחת המופרית ע"י זרע אחד ומתחלקת עצמונית לשניים.

אטיולוגיה לא ברורה – ארוע טרטוגני/הפריית ביצית עם זונה פלוסידה שברירית/ציטופלסמה לא מספקת ונזק לתאי ה-inner cell mass, לכן שכיחות פי 10 בטכניקות השראת ביץ ע"י IVF/GT

הפלסנטציה נקבעת בהתאם לתזמון החלוקה:

1. חלוקה עד 72 שעות מההפרייה – ביכוריונים ביאמניוטים – 2 שליות נפרדות או fused – 25-30% מה-MZ
2. חלוקה בין 72 שעות ל- 8 ימים מההפרייה – מונוכוריונים ביאמניוטים – שליה אחת – 70-75% מה-MZ
3. חלוקה לאחר 8 ימים מההפרייה – מונוכוריונים מונואמניוטים – שליה אחת משותפת – 1-2% מה-MZ
4. חלוקה ≤ 13 יום מההפרייה, לאחר היווצרות הדיסק האמבריוני – תאומים סיאמיים conjoined – נדיר

תאומים דיזיגוטים (= תאומים לא זהים)

80% מהתאומים, שכיחות 1.5% מהלידות

בעלי מרכיב גנטי שונה, הפרייה של 2 ביציות ע"י 2 זרעים במחזור ביץ אחד

כמעט 100% הינם תאומים ביכוריונים / ביאמניוטים – 2 שליות נפרדות או מחוברות

המנגנון – ריבוי ביוצים עקב רמות FSH ↑, לפיכך שכיחות ↑ בטיפולי פוריות

גורמי סיכון להריון DZ ספונטני:

1. גזע – אפרואמריקאיות < לבנות < אסייתיות
2. גיל וילודה – גיל ↑ (שיא 37) ומולטיפריות < גיל ↓ ונוליפריות
3. הסטוריה משפחתית – תאומים בקרובי משפחה בעיקר מדרגה ראשונה של האם, אם שהיא בעצמה DZ
4. יותר בקיץ
5. יותר בגבוהות וכבדות משקל

גורמי סיכון למרובה עוברים

MZ	DZ
IVF ואינקובציה כוללת	4 ק"ל אחת (פי 37)
מקרה סיכון פי 10	קרוב צינת 1 של האם
	נורמל אפרמאי
	4 ק"ל, 4 נשים ימנוה ושני
	IVF – 26% מההריון אחי IVF של תאומים
	1.3% של נשים / נאולר

חשוב לאבחן מה הזיגויות ויותר מכך חשוב לאבחן מ הכוריאוניסיטי של התאומים שכן שעור הסיבוכים הספציפים לתאומים תלוי בזיגוסיטי ובעיקר בכוריאוניסיטי.

בהריונות מונוכוריאליים:

- * שעור מוגבר (לעומת BC) של הפלות, IUFD (פי 2), לידות מוקדמות, IUGR, ומומים עובריים
- * מות אחד התאומים כרוך בסיכון מוגבר למוות פתאומי או לנזק נוירולוגי קשה של העובר השני
- * לעיתים קרובי לדעת – למשל בתחנן הפחתה סלקטיבית

קביעת הזיגויות

55% מהתאומים נין לזהות לפי:

1. US – יזהה 20% מהתאומים המונוכוריונים שהינם פר הגדרה מונוזיגוטים (פרט ליוצאי דופן נדירים)
2. מין העוברים – יזהה 35% מהתאומים בעלי מין שונה שניתן להניח שהם דיזיגוטים (למעט מצב נדיר שתאומים מונוזיגוטים דיסקורדנטים למין עקב מזאיקה 45X/46XY)
3. 45% הנותרים יהיו ביכוריונים ובעלי מין זהה (75% נקבות) – MZ או DZ – בדיקות גנטיות לקביעה סופית

קביעת הכריוניות

חשוב! מאחר וסיכון מוגבר ב-MC << DC לאנומליות מולדות, משקל לידה נמוך, IUGR, לידה מוקדמת ותמותה נאונטלית מהלך ניהול ההריון ובהמשך הלידה יקבעו על סמך אבחנה של כריוניסיטי.

US (הכי מדויק):

1. בשב' 6-10 להריון - התזמון הכי טוב לקביעת הכריוניות!
 BCBA - 2 שקי חלמון ושקי הריון, 2 שליות נפרדות, מחיצה עבה בין העוברים (מעל 2 מ"מ)
 MCBA - שק הריון אחד, 2 שקי חלמון, 2 שקי מי שפיר המופרדים ע"י ממברנה דקה
 MCMA - שק הריון אחד, שק חלמון אחד ושק מי שפיר אחד
 לעתים קשה להבחין בין שני האחרונים בטרימסטר הראשון בשל קושי להבחין בממברנה, אז ניתן להעזר בכלל אצבע שתקף לרוב - "מס' שקי מי השפיר יהיה כמספר שקי החלמון"



2. בשב' 11-14 להריון

- BCBA

* בליטה של השליות המחוברות בין המחיצות של העוברים וברוח בין 2 שקי הכוריון = סימן למבדה /

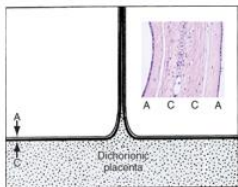
Twin peak sign

(מסייע להבחין בין מונוכוריונים לביכוריונים עם שליות fused)

* שליות נפרדות

* עובי ממברנות > 2 מ"מ (יש רקמות שליה בין הקרומים-האמניון)

"Twin Peak" = Lambda sign λ



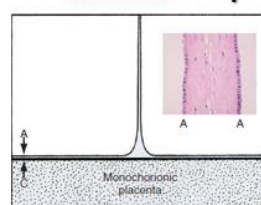
- MCBA

* שק הריון אחד עם 2 עוברים,

* מחיצה דקה בין העוברים (פחות מ 2 מ"מ), ללא בלט של השליות המחוברות = סימן T (זוית ישרה בין השלילה לקרומים) המחיצה דקה כי אין שליליה בין הקרומים



רקמת שילייה



מספר העוברים:

Vanishing twins

- שכיחות תאומים בתחילת הריון גבוהה הרבה יותר מאשר בלידה.
- 20-60% מהריונות תאומים ספונטניים – עובר אחד אבד, "נעלם"
- סיכוי גבוה יותר לכך בהריונות מונו כוריונים (וגם להפלה של כל ההריון)
- ייתכן כי מסביר חלק ממקרי הפלה מאיימת
- יכול לפגוע באמינות הבדיקות בהריון (CVS, AFP)

Appearing twins

- שיעור הריונות המאובחנים כהריון יחיד בשבוע 5-6 ובהמשך יופיע עובר נוסף. שכיח יותר ב-MC

אדפטציה אימהית להריון תאומים

1. ↑ E, P.
2. ↑ HCG - פי 3 היפראמזיס
3. ↑ HPL סיכון מוגבר לסכרת הריון
4. היפרולמיה – עליה של 50-60% בנפח פלסמה (40-50% בהריון יחיד) ← יותר אנמיה (גם בגלל דילול וגם בגלל צריכה מוגברת יותר של פולאט וברזל)
5. ← יותר בצקות, מועדות לבצקת ראות (↑ וה-total body water, לחץ קולואיד אוסמוטי ↓) - CVS
6. ← קצב לב ↑ + נפח פעימה (SV) ↑ - תפוקת לב ↑ (20% יותר מאשר בהריון יחיד), ירידה בהחזר הוריד
7. ← ל"ד דיאסטולי נמוך יותר בתחילת ההריון ועולה בשיעור גבוה יותר לקראת סופו הרחם -
8. בשבוע 25 מתאים למועד של הריון יחיד
9. ← במועד יכול להגיע לנפח מעל L10 ומשקל מעל 8-9 ק"ג (ללא העוברים)
10. פינוי כבדי מופחת

סיבוכי הריון:

ככלל, כל הסיבוכים המיילדותיים גבוהים יותר לעומת יחיד והחומרה קשה יותר. מקרוב זה הסיבוכי היחיד שלא קיים בהריון תאומים. הסיכון עולה באופן פרופורציונלי עם מס' העוברים. מעבר לסיכון המוגבר לפתח סיבוכים בהריון מרובה עוברים, קיים סיכון מוגבר לפתח ביטויים קשים יותר של הסיבוכי.

• הפלות – 20% בהריון תאומים

- פי 3 יותר מהריון יחיד
- פי 18 יותר בתאומים MC בהשוואה ל-DC.

• לידות מוקדמות -

- משך ההריון יורד ככל שמספר העוברים עולה
- 60% מהתאומים, 90% מהשלישיות נולדים לפני המועד
- פי 6 לידה מוקדמת
- מלווה בתחלואה ותמותה עובריים

• תחלואה אמהית – כל הבאים יותר:

- היפראמזיס
- אנמיה
- GDM
- יותר ארועים טרומבואמבולים
- מחלות יל"ד - 12% PET
- בתאומים, 20% בשלישיה – נטיה

	SINGLETON (n = 71,851) (%)	TWIN (n = 1694) (%)	RELATIVE RISK	95% CONFIDENCE INTERVAL
Hyperemesis	1.7	5.1	3.0	2.1-4.1
Threatened SAB	18.6	26.5	1.4	1.3-1.6
Anemia	16.2	27.5	1.7	1.5-1.9
Abruptio	0.5	0.9	2.0	1.2-3.3
GHTN	17.8	23.8	1.3	1.2-1.5
Preeclampsia	3.4	12.5	3.7	3.3-4.3
Eclampsia	0.1	0.2	3.4	1.2-9.4
Antepartum thromboembolism	0.1	0.5	3.3	1.3-8.1
Manual placental extraction	2.5	6.7	2.7	2.2-3.2
Evacuation of retained products	0.6	2.0	3.1	2.0-4.8
Primary PPH (>1000 mL)	0.9	3.1	3.4	2.9-4.1
Secondary PPH	0.6	1.7	2.6	1.8-4.6
Postpartum thromboembolism	0.2	0.6	2.6	1.1-5.9

- להופיע מוקדם יותר (בהריון יחיד 6.5%)
- ← נטיה להופיע מוקדם יותר
- ← שיעורים גבוהים יותר של סיבוכי מחלת ל"ד גם לאחר תיקון של עליה בשכיחות (סיבוכים: יילוד לפני שבוע 37, PET, 35, יותר PET, אטיפית וקשה יותר, הפרדות שליה (5%, IUGR)
- דימום
- כולסטזיס של הריון
- AFL
- יותר סיבוכים דרמטולוגיים (PUPPP)
- קרדיומיופטיה פריפרטום
- ניתוח קיסרי
- PPH
- דיכאון אחרי לידה
- עליה בתמותה אמהית פי 2

• תחלואה עוברית

- פגות -

- ← פי 6 בתאומים, פי 10 בהריונות מסדר גבוה יותר
- ← משך ממוצע של הריון
- תאומים – W35
- שלישיה – W32-33
- רביעיה – W30

משקל לידה ממוצע (גר')	גיל הריון ממוצע בלידה	
3300	W38	יחיד
2300	W35	תאומים
1650	W32	שלישיה

- משקל לידה נמוך - סיכון עולה ככל שיש יותר עוברים

- ← דפוס הגדילה של תאומים עד שבוע 28-30 דומה לשל עובר בהריון יחיד. לאחר מכן פיגור מצטבר. בשבוע 34-35 רואים סטיה משמעותית של גדילת הריון מרובה עוברים לעומת יחיד.
- ← ההבדלים מתבטאים במשקל וב-AC. (דיסקורדנטיות מתבטאת ב-BPD וב-AC)



- מומים מולדים -

- ← סיכוי מוגבר למומים בתאומים (לעומת יחיד) פי 2 עבור כל עובר. אבל בדו"כ המום יהיה רק בעובר אחד (גם DZ וגם MZ)
- ← עיקר הסיכון בתאומים מונוזיגוטים
- ← DZ עליה במומים בעיקר בשנים האחרונות (מיוחס ל ART)
- ← מומים אופייניים MZ: בעיקר מומי קו האמצע
- * **Symmelia** – מום המאופיין באיחוי גפיים תחתונות (פי 100 יותר מאשר בהריון יחיד)
- * **NTD**

- תמותה פרינטאלית -

- התמותה נובעת בעיקר כתוצאה מעל הנ"ל (פגות, IUGR, מומים)
- 6:1000 – הריון יחיד
- 30:1000 – תאומים
- 60:1000 – שלישיה
- ← פי 5 תמותה בתאומים (בהשוואה ליחיד)
- ← פי 10 יותר בשלישיה (בהשוואה ליחיד, פי 2 יותר מתאומים)

- Cerebral Palsy -

- ← פי 4-8 יותר בתאומים
- ← פי 47 יותר בשלישיות
- ← סיכוי מוגבר לנזק נוירולוגי ארוך טווח, בעיות התפתחותיות.

• סיבוכי שלייה

- Vasa previa + velamentous insertion (פי 6-9)
- שליית פתח

- היפרדות שליה
- עורק טבורי יחיד

סיכונים עובריים ייחודיים להריונות תאומים

התאום הנעלם = vanishing twin – אבדן אחד מהעוברים בטרמיסטר הראשון
 שכיחות – סביב 20%
 אסימפטומטי/דימום נרתיקי קל
 "העובר הנעלם" אינו מעלה תחלואה או תמותה של העובר שנותר
 אי זיהוי של vanishing twin ← אפשרות הטייה של הסקר הביוכימי & הטיית דגימת סיסי שליה
 סונר תאומים בטרמיסטר ראשון – סיכוי ללידת תאומים של
 60% בנשים צעירות מגיל 30 ו-50% במבוגרות מגיל 30
 סונר שכבר הדגים 2 עוברים עם דופק – סיכוי ללידת תאומים של 90% בנשים צעירות מגיל 30 ו-80% במבוגרות מגיל 30

Appearing twin – כאשר אובחן עובר יחיד בתחילת ההריון אך מדובר בתאומים – שכיחות 14%.
 קורה יותר בתאומים MC
 אין השפעה על תוצאות ההריון.

IUFD של אחד העוברים בטרמיסטר שני ומעלה

בתאומים – שכיחות של מות עובר אחד – 0.5-7% ← פי 3-4 בתאומים מונוכוריונים, ושכיח יותר בתאומים עם אנומליה מבנית
 שכיחות של מות 2 העוברים ברחם – סביב 0.5%
 בשלישייה – שכיחות של מות עובר אחד – 4-17%

השלכות IUFD על העובר הנותר

- כאשר מוות של תאום בטרמיסטר ראשון (vanishing twin) – משמעות קטנה לפרוגנוזה.
 - כאשר קורה בטרמיסטר שני ומעלה משמעות פרונוסטית בעיקר ב-MC.
1. בתאומים מונוכוריונים / ביכוריונים ← סיכון ללידה מוקדמת – מעל 70%
 2. סיכון לתמותת העובר השני – 15% ב-MC, 3% ב-DC.
 ייתכן שבעקבות ארוע פתאומי של תת לחץ דם
 3. בתאומים מונוכוריונים ← סיכון של מעל 20% ל- **Multicystic Encephalomalacia** = נגעים ציסטיים בחומר הלבן של המוח באזור המסופק ע"י ACA, MCA ← הפרעה נוירולוגית קשה לעובר הנותר (מנגנון: 1. תת ל"ד חד בעובר המת ← זרימת דם מהעובר החי למת בעקבות מפל הלחצים ← היפופרפוזיה מוחית ונזק איסכמי לאיברים. 2. העובר המת מייצר חומרים טרומבופלסטיים שעוברים לעובר החי וגורמים לאוטמים ותמונה דמוית DIC) (בכללי - שכיחות של 70% לעובר בריא, שכיחות של 10% למות העובר השני ברחם)
 4. אין שיעור יתר של זיהומים אצל האם כתוצאה ממות אחד העוברים ברחם
 5. עלייה בשיעורים הניתוחיים הקיסריים עקב ניטור non reassuring אצל העובר החי
- מומלץ לבצע PM בעובר ולשלוח את השליה לפתולוגיה ← מומים מולדים, היפרדות שליה או אי ספיקת שליה, תאונת חבל טבור

ניהול לאחר IUFD – תלוי בכוריוניות ובגיל ההריון:

1. בתאומים ביכוריונים:

- IUFD לפני W24 – המשך מעקב שמרני
 - IUFD בשב' 24-34 – מתן **צלטון** במידה ויש צפי ללידה מוקדמת, NST + BPP שבועי ילוד אלקטיבי בשבוע 37 או תזמון הלידה בהתאם לסטטוס עוברי/אימהי
- מאחר ושכיחות DIC אמהית מאד נמוכה ← ניתן לבדוק תפקודי קרישה וטסיות – אם תקין – לא צריך עוד מעקב מעבדתי

2. בתאומים מונוכוריונים:

- IUFD לפני W24 – המלצה ל-TOP
- IUFD בשב' 24-34 – מתן הסבר לגבי הסיכון לאנצפלומלציה ופגיעה רב מערכתית מאחר והפגיעה האיסכמית בתאום החי קורית במקביל ל-IUFD, ילוד מיידי לא משפר פרוגנוזה אם כבר הייתה פגיעה
כלים לאבחנת אנצפלומלציה:
US מוח – מרמז אך לא שולל ודאית
MRI - נסיוני ← יש לבצע לפחות שבועיים לאחר ה-IUFD, ולא לפני שב' 32 (משב' 32 ניתן לראות תהליכים הקשורים לפגיעה בחומר הלבן, שהינו תלוי myelin):
אם לא תקין ← TOP
אם תקין = במידה ולא נראתה הדמייה אופיינית – עדיין לא שולל נזק נוירולוגי במידה וקיים – אפשרי המשך מעקב או לפנות לוועדה להפסקת הריון מאחר וקיים סיכוי של פי 5 לפתח CP (בשל כימריזם בין העוברים = אורגניזם אחד המורכב מתאים של זיגוטות שונות) בין העוברים, כולל סמוך ללידה
מתן צלסטון במידה ויש צפי ללידה מוקדמת, NST + BPP שבועי
ילוד אלקטיבי בשבוע 37 או תזמון הלידה בהתאם לסטטוס עוברי/אימה

יש לזכור כי ניטור צמוד של העובר הנותר, גם אם מספק, אינו ערובה ל-outcome טוב!

תאומים דיסקורדנטיים

מוגדר כפער בגדילה בין שני העוברים $< 25\%$
מחושב: גדול-קטן/גדול

עד שב' 32-30 בתאומים (29 בשלישיה) משקל הילודים הממוצע שווה ערך להריון של עובר יחיד, לאחר מכן הגדילה מואטת דיסקורדנטיות לרוב מתפתחת מאוחר בהריון ובד"כ אסימטרית – סוף טרימסטר 2 – תחילת טרימסטר 3 דיסקורדנטיות המתפתחת מוקדם היא בד"כ סימטרית וקשורה בסיכון יתר למלפורמציות ומוות תוך רחמי

גורם סיכון לתחלואה ותמותה סב-לידתית וככל שהפער בין התאומים גדול יותר, הסיכון גדל

אם שני התאומים AGA – פרוגנוזה טובה יותר וסיבוכים קלים יותר
אם לפחות אחד העוברים SGA – סיבוכים קשים יותר

שכיחות – 15%

ב-2/3 מהמקרים התאום הקטן הוא IUGR

הגדרה – פער של מעל 20-25% במשקלי העוברים. חישוב: (גדול-קטן/גדול)*100
או

הפרש של מעל 20 מ"מ בהיקפי הבטן של העוברים

אטיולוגיה ביכוריאלי

1. פוטנציאל גדילה שונה לעוברים השונים (בעיקר אם מדובר בעוברים ממין שונה)
2. אתר השרשה לא אופטימלי לאחת השליות
3. צפיפות העוברים ברחם – מפרע לגדילה
4. פתולוגיה שלילית לאחר השליות

מונוכוריאלי

1. אנסטוזמוזות בין כלי הדם בשליה שגורמות להפרעה המודינאמית בין שני העוברים

2. חלוקה לא שווה של השלייה ← selective IUGR – רק לאחד העוברים (פרוט בהמשך)



כללי לשניהם –

1. הפרעות בחבל הטבור (velamentous ins) – כאשר כלי הדם מחבל הטבור קודם רצים על הקרומים לפני שנכנסים לשליה. אם הם עוברים מעל הצוואר זה מכונה (VASA PREVIA),
2. אנומליה של אחד העוברים,
3. PIH,
4. דימומים בהריון

outcome

- דיסקורדנטיות קלה כששני העוברים AGA – ללא עליה בתמותה או תחלואה פרינטלית
- דיסקורדנטיות כשהקטן הוא IUGR – פי 7 סיכון לתחלואה נאונטלית מג'ורית
- דיסקורדנטיות בנוכחות מיעוט מים או אנומליות עובריות – סיכון לתוצאות פרינטליות רעות
- דיסקורדנטיות מעל 25% ב-BC ומעל 15% ב-MC ← עליה בתחלואה ותמותה פרינטלית

מעקב וניהול

אבחנה בסונר – הערכת משקל, הערכת היקף בטן (>20 מ"מ הפרש) ולהשוות לנומוגרמות של תאומים

באבחנה של דיסקורדנסי:

1. שני עוברים AGA – לא נמצא קשר לתחלואה קשה
 - * מעקב סונוגרפי צמוד לצמיחת העוברים
 - * כממצא יחיד אין הצדקה ליילוד מוקדם
2. נוכחות תאום עם IUGR
 - * מעקב צמוד כולל בדיקות US חוזרות להערכת משקל, דופלר לבדיקת זרימות דם, ומוניטור לדופק לב עובר, לשקו באשפוז
 - * יילוד במידת הצורך לפי חומרת המצב ושבוע ההריון

בהריון במהלך תקין – משב' 20 סונר כל 3-4 שב'. משב' 32 – בדיקה שבועית במידה וההריון IUGR-complicated/דיסקורדנטיות – מוקדם יותר ובתכיפות גבוהה יותר במידה ודיסקורדנטיות מעל 20% או IUGR אך כמות מים דופלר, BPP ו-NST תקינים – יילוד בשב' 37

דיסקורדנטיות למומים מולדים

שכיחות מומים מולדים לאחד העוברים נעה סביב פי שניים מאשר בהריון של עובר יחיד

עבודה הדגימה שכאשר אחד התאומים מאובחן עם מום מולד, קיים סיכוי של 15% למום מולד גם לתאום השני יתכן וישנם יותר מומי אמצע midline defects בתאומים מונוזיגוטים הקשורים לתהליך החלוקה הראשונית ← sirenómelia, אקסטרופיה של cloaca ו-NTD

מה ניתן להציע ליולדת כאשר מדובר בדיסקורדנטיות למומים מולדים ?

1. מעקב שמרני בנשים שלא מעוניינות בכל התערבות, בכל מקרה קיימת שכיחות יתר של לידות מוקדמות וסיבוכי פגות
2. הפסקת ההריון כולו
3. הפחתה סלקטיבית של העובר הפגוע

סיבוכים בתאומים מונוכוריונים

מעקב ב-MC – החל מאמצע הטרימסטר השני סונר מדי שבועיים. משב' 34 – מעקב דו שבועי בשל הסיכון ל-IUFD



תאומים סיאמיים (Conjoined)



שכיחות: 1 : 60.000 לידות, יותר בנקבות
אטיולוגיה – חלוקה לא שלמה של הזיגוטה בימים 13-15 לאחר ההפריה
 50% עם ריבוי מים ומומים נלווים
אבחנה – ע"י סונר בטרימסט' 1

סוגים (בהתאם לאתר האיחוי)

1. **קדמי** – חיבור בבית החזה = **thoracopagus** – **הכי שכיח**
2. **אחורי** – **pyopagus** חיבור בישבן
3. **צפאלי** – **craniopagus** חיבור בראש
4. **קאודלי** – **ischiopagus** חיבור באיסיכיום
5. **אומפאלופאגוס** – חיבור בקיר הבטן

ניהול

אבחנה לפני גבול החיות – **להציע הפסקת הריון** - TOP
 במידה וממשיכים – הסבר כי הפרוגנוזה תלויה במידת מעורבות האיברים (לב בעיקר) וכל"ד בין העוברים
 לידה בניתוח קיסרי (טראומה עוברית ואימהית ↓)

פרוגנוזה – 30% IUFD, 50% תמותה סביב הלידה, 20% שרידות כללית
 שרידות של 80% בהפרדה אלקטיבית

תאומים מונואמיניוטים

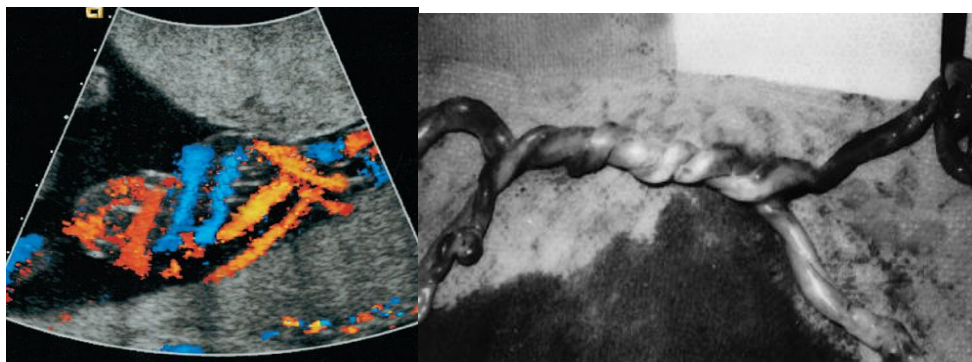
שכיחות - 1% מכלל התאומים המונוזיגוטים
הגדרה – אין להגדיר בטרימסטר הראשון כי יתכן ולא נראה ממברנה קיימת בין שני העוברים.
 קריטריונים:

- שליה אחת
- העדר מחיצה מפרידה
- אותו מין
- שק חלמון אחד בשב' 10
- זיהוי כל"ד בדופלר

ניהול

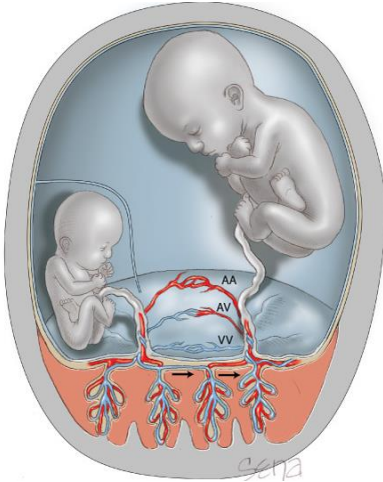
אשפוז בין שב' 24-26 (שיפור השרידות, הפחתת שכיחות IUFD והתחלואה הפרינטלית בהשוואה לאמבולטורי) – ניטור 2-3 ביום, מתן צלסטון
לפי SMFM ו-NICHD בהנחה והמעקב תקין, מקובל לילד בין שבועות 32 - 34 לאחר בוסטר צלסטון ← CS אלקטיבי
 -במקרים יוצאים מן הכלל, המשך מעקב לאחר שבוע 34 תוך ניטור צמוד
תמותה – 10-20% עקב cord entanglement (העיקרי) אבל גם פגות, מומים
 לאחר שבוע 32 חלק מהמחקרים הדגימו פחות תמותה עקב cord entanglement ככל הנראה עקב פחות מים ביחס למסת עוברים וכך הללו זזים פחות ופחות סיכון ללחץ על חבל הטבור
 לעומתם מחקרים אחרים כן הדגימו עלייה (ואפילו ניכרת) בשכיחות של IUFD לאחר שבוע 32 ← ולכן יילוד בין שבוע 32-34 W34 לאחר צלסטון.

תמונות של cord entanglement:



סיבוכים הקשורים לאנסטמוזות של כלי דם

1. TTTS
2. TRAP
3. TAPS



* בכל שיליה מונוכוריונית יש שיתוף של מחזורי הדם של שני העוברים דרך אנסטמוזות שונות. ההבדל הוא במספר, גודל וכיוון האנסטמוזות.

* אנסטמוזות שטחיות ← ע"פ הכוריון (שטחי) אנסטמוזות A-A (75%), V-V, A-V (50%)

* אנסטמוזות עמוקות (ב-50% מה MC) ← V-A – חיבור דרך מיטת הקפילרות בוילוס. נוצר common villus compartment דם לא מחומצן מעורק העובר האחד מגיע לוילוס, עובר חימצון, וממשיך מחומצן לוריד של העובר השני.

***פתולוגיה תווצר כאשר האנסטמוזות הללו אינן מאוזנות!!!

(twin-twin transfusion syn) TTTS

הסיכון החמור השכיח ביותר בתאומים MC – 15% - עדיין מדובר בסיכון נדיר
 יכול להתרחש בכל גיל הריון, ככל שמוקדם יותר ← פרוגנוזה גרועה יותר.
 בדר"כ מתפתח בין שבוע 16-26 ← ככל שמופיע מוקדם יותר – הפרוגנוזה גרועה יותר.
 אחראי ל 15% ממקרי תמותה פרינטלית של תאומים MC

פתופיזיולוגיה

אנסטמוזה עמוקה חד כיוונית בשליה (AV) ← דם עורקי של עובר אחד (A) מתחבר לדם הורדי של העובר השני (V) העדר אנסטמוזה שטחית דו כיוונית מגנות בשליה (AA, VV) ← אין איזון בין נפח הדם של שני העוברים
 ← זרימה חד כיוונית של דם מתאום תורם לתאום מקבל על פני האנסטמוזות העמוקות וללא קומפנסציה של אנסטמוזות שטחיות ← ייתפתח חוסר איזון בנפח הזרימה

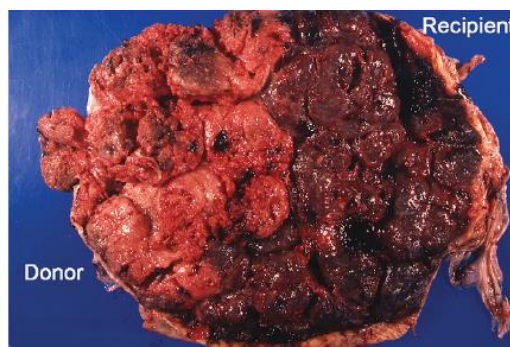
קליניקה של "המקבל"

מגיב לעודף הדם הזורם בגופו על ידי הגברת קצב ייצור ומתן השתן (ANP) – פוליאוריה
 ← כתוצאה, ריבוי מי שפיר המצטבר באופן חד תוך מספר ימים ← ולכן מעלה סיכון ל PTL, PPROM
 ← ההיפרולמיה ← היפרטנסיביות ← עד אי ספיקת לב (קודם לב ימין ואח"כ לב שמאל ורגורטציה של מסתם טריקוספידלי ומיטראלי בהתאמה) ← הידרופס ← מוות של אחד או שני העוברים
 ← צמיגיות יתר של הדם (פוליציטמי) ← סיכון לארוע טרומבואמבולי, סיכון להיפרבילירובינמיה וקרניטרס

קליניקה של התורם

לאור מעבר דם למקבל ← היפוולמיה,
 ← אוליגוריה ← מיעוט מי שפיר ← **Stuck twin** ← סקוואלה של קונטרקטורות והיפופלזיה ריאתית
 ← תת ל"ד,
 ← אנמיה

← IUGR
 ← בלידה חיזור (גם השיליה)



(DD twin-stuck – אי"ס שליה, הפרעה מבנית/כרומוזומלית, PPROM, אינסרציה פתולוגית של חבל הטבור, זיהום תוך רחמי)

סיבוכים נוספים ב TTS:

1. ריבוי מי שפיר אקוטי < לידה מוקדמת, PPROM
2. פגיעה מוחית: CP, אנצפללומליה – ב 8% ממקרי TTS
 < ככל הנראה עקב נזק איסכמי שמביא לנגעים קוויטרים במח.
 < בתורם – נובע מאנמיה ותת לחץ דם
 < במקבל – נובע מל"ד לא יציב עם ארועי תת ל"ד פתאומיים
 < כאשר אחד העוברים מת < שנט מידי של הדם מהעובר החי לשיליה המשותפת שכעת עם תגודת נמוכה מאוד < גורם להיפולמיה פתאומית וקשה < הופעת תת לחץ דם עם נזק מוחי ב 26%.

אבחנה סונוגרפית - קריטריונים לאבחנת TTS במהלך ההריון (לא פתוגנומוני)

1. תאומים MCBA
2. הבדלים משמעותיים במי השפיר = TOPS (twin oligo-polyhydramnions sequence):
 ריבוי מי שפיר < כיס ורטיקלי מקסימלי < 8 ס"מ
 מיעוט מי שפיר < כיס ורטיקלי מקסימלי > 2 ס"מ

*בעבר גם היה קריטריון של הבדל בפערי המשקלים של העוברים. בכל אופן אם המצב כרוני, העובר התורם יפתח IUGR.

* רק ב 15% מהמקרים אכן יהיה מדובר ב TTS

TTS staging

STAGE	Poly / Oligo	Absent Bladder Donor	Critical Doppler	Hydrops	Demise
I	+				
II	+	+			
III	+	+	+		
IV	+	+	+	+	
V	+	+	+	+	+

סיווג בהתאם לקריטריונים של קווינטרו

סיווג חומרה לפי Quintero

- Stage 1** ריבוי ומיעוט מים, אך עדיין ניצפת שלפוחית שתן
- Stage 2** ריבוי ומיעוט מים, שלפוחית שתן לא ניצפת אצל התורם, דופלר תקין
- Stage 3** דופלר פתולוגי-UA (REDV/AEDV) או ב-DV (זרימה הפוכה) או ב-UV (פולסטילי) לעובר התורם
- Stage 4** הידרופס בעובר המקבל/בשני העוברים
- Stage 5 IUFD** של אחד/שני העוברים
- ** השלבים לא חייבים להופיע בסדר עוקב

פרוגנוזה

1. תלוי staging
 - שלב 3 ומעלה – תמותה של 70-100% ללא טיפול
 - שלב 1 - בדר"כ לא מתקדם ואפילו נסוג – מאפשר מעקב בלבד.
2. שבוע ההריון בו אובחנה התסמונת
 - ככל שהתסמונת הופיעה בשבוע מוקדם יותר - הפרוגנוזה קשה יותר
 - שעור ההשרדות (ללא טיפול) של עוברים שאובחנו לפני שבוע 28 – 20-45%.

ניהול

- בהתאם לגיל ההריון:
 אבחנה מאוחרת (שב' 26-28) – ניתן לנהל שמרנית תחת מעקב ושליטה על הפוליהידרמניון
 אבחנה מוקדמת (תחילת-אמצע טרימס' 2) – מחייבת התערבות אגרסיבית אלא אם stage 1

• **בהתאם לחומרה:**

- Stage 1** ← הטיפול האופטימלי שנוי במחלוקת, אך אפשרי מעקב שבועי (כולל אקו לב):
20-30% רזולוציה, 50% ללא שינוי, 25% פרוגרסיבי
- Stage 2 ומעלה** ← דורש טיפול (30% שרידות ללא טיפול)

אבחנה לפני גיל החיות:

selective reduction by cord coagulation 1

הקרבת עובר אחד כדי לשפר את סיכוייו של העובר השני (בדרכ כאשר מוות מאיים)
(ההחלטה של איזה עובר להפחית לפי נזק ופרוגנוזה, אך בד"כ של התורם) –
מבצעים כשיש פער גדילה לפני שב' 20 וסכנה לתמותת שני העוברים ללא התערבות –
לא ניתן להזריק חומר פטיסידי (יעבור לעובר השני) ולכן יש לבצע חסימת כלי הדם בטבור. אפשרויות: באמצעות קואגולציה מונו/ביפולרית, קואגולציית לייזר, קשירה תחת פטוסקופיה או הזרקת חומר אוקולוסיבי לחבל הטבור

2. הפסקת ההריון כולו

אבחנה בגיל החיות:

1. המתנה ללא כל התערבות

2. Serial reduction amniocentesis – הוצאת מי שפיר עד AFI תקין אצל העובר עם ריבוי מי השפיר (>CM8)
המכניזם ← יתכן שהשוואת לחצים בין השקים גורמת לפרפוזיה שלילית טובה יותר לתורם + הפחתת
overdistention
משפר השרידות הכללית פי 2-3 לעומת אי התערבות

3. septostomy - דיקור הממברנה בין שני העוברים (יצירת חור) ← איזון כמות מי השפיר בין שני העוברים
המכניזם ← התורם בולע לפתע כמות מי שפיר גדולה ומשפר נפח הדם ומתן השתן שלו
שרידות סביב 80% בדומה לאמניודרקשן אך יתרון בכך שמדובר בפרוצדורה חד פעמית
חיסרון- סיכון ל- PPROM או יצירה איאטרוגנית של הריון מונואמניוטי על סיבוכיו

4. Laser ablation of placental anastomoses

תרפואטי דפניטיבי בניגוד לאפשרויות הקודמות שהן פליאטיביות.
מהווה את טיפול הבחירה האופטימלי בדרגות II-IV בשב' 16-26 (בשב' מאוחרים יותר הורניקס מפריע לראות,
קוטר כל"ד האנסטמוטיים עבה וקשה לצריבה, קושי במעבר ברחם בשל הנפח הגדול)
תיקון הפתופיזיולוגיה העומדת בבסיס היווצרות הסינדרום + הגנה על עובר אחד במידה ויהיה IUFD של השני –

מכניזם פטוסקופ לשק עם ריבוי המים, מזהים את כלי הדם שחוצים את הממברנה (אנסטמוזות AV) בין העוברים
וצורבים אוצם על ידי לייזר
מבצעים פטוסקופיה וצריבה סלקטיבית של כלי הדם והאנסטמוזות היוצאים מהאזור של התאום התורם ומתחברים
לכלי דם של התאום המקבל.
2 גישות לטיפול בלייזר:

1. גישה לא סלקטיבית – צורבים את כל כלי הדם החוצים את הממברנה בין שני העוברים.
החיסרון – נצרכים גם כלי דם שאינם קשורים לTTTS – עשוי לגרום למות התאום התורם עקב אי ספיקה שלילית
חריפה.
2. גישה סלקטיבית – צריבה של חיבורים מעורק לעורק ומווריד למווריד. לא צורבים את כלי הדם שחוצים את
הממברנה בין העוברים

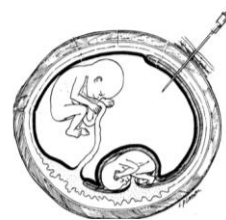
סיבוכים – IUFD, PPROM, PTL, TAPSE (לכן מעקב MCA 6 שב' לאחר הפעולה)
סיכוי להשרדות 2 עוברים – 50%
סיכוי להשרדות 1 עובר – 80%
ירידת מים – 15%
פגיעה נוירולוגית סביב 10-15% כתלות בשבוע הלידה (לכן נעריך אורך צוואר לפני הפעולה)

השוואה serial amnioreduction VS שימוש בלייזר ?

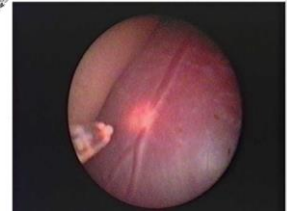
לייזר יעיל יותר מאמניורדקשן
שיעור סיבוכים דומה בשניהם (1-12%)

Severe TTTS- Therapeutic Options

Amnioreduction



Laser Ablation of Placental Anastomoses



בכל מקרה יילוד בשב' 27-32

2015 UPTODATE

לפני שב' 26 : MILD, STAGE 1 – מעקב סונר שבועי
STAGE II-IV – לייזר

אחרי שב' 26: אמניורדקשן או ספטוסטומי, צלסטון

לשתי הקב' הנ"ל מעקב משב' 30 – ניטור ו-BPP X2 בשב', יילוד
במידה וקיפוח עוברי/עיכוב בגדילה.

אחרי בצוע פעולה (לייזר או אחרת) ממשיכים לעקוב אחר לשבועיים (פחד מחזרה של TTTS או התפתחות TAPSE)
במעקב:

1. מעקב גדילה
 2. כמות מים
 3. זרימות MCA-PSV –
 - המקבל לשעבר יכול להפוך להיות אנמי עקב היפוך השאנט בעקבות הטיפול
 4. מעקב אחר אורך הצוואר
 5. הסתכלות על המח ב-US
 6. מומלץ MRI מח בשבוע 30-32 ← לחפש דימום, סימני איסכמיה, הרחבת מח, הסתיידויות
- בתוצאות לטווח ארוך אין הבדל בין ה תורם למקבל
כשיש IUFD בתאומים אחרי לייזר – הסיכון לנזק נירולוגי לשני הוא הרבה יותר קטן מאשר אם IUFD היה קורה לפני
הלייזר.

סיכונים	חוצות	טיפול
כ-15% PTL, PPROM, תמחה, הפרגה	80% השגה אפיה של עובר אחת.	serial Amnioreduction
סיכוי יטרוני של MA	10% השגה	Septostomy (AR פח/זקן)
הפרגה, PPROM, PTL, IVFD	יחסון משמעותי N-SR: 4 השגה, 4 גילוי חיוני באיזה, 4 מוות וסכומים נורמליים	אופציה היחידה (הטיפול)
כ-10-15% סיכוי AR	↓ תמחה (אפיה) .	
AR סיכויים רחוקים		
75-90% סיכויי אפיה אחת.		Solomon technique - ציבה לאפיה עם המסווה נפח, ארבעה שטח של 3 קטני שטחם 600 סמ"ר.

לפי יינן:

- טיפול אופטימלי בשלב 2-4 ← לייזר,
- סיכויי הצלחה לטיפול זה: 40-50% ללידת 2 ילדים חיים, 80-90% לילד אחד חי
- סיבוכים: זיהומי, ירידת מים, הפלה
- סיכויי TAPSE – 3-5% ספונטני ואחרי לייזר סיכון 10-13%
- סיכויי לסקוואלה נירולוגית? 10% בתלות בשבוע הלידה, וכאן פקטור חשוב הוא אורך הצוואר בזמן הפעולה.

תפקוד לבבי ב TTTS אצל העובר המקבל (לרב שינויים הפיזיים):

- Volume overload
- הרחבת חדרי החדר, היפרטרופיה
- רגורגיטציה AV
- היפרטרופיה חדר ימין ← סטנזיס פולמוני ← אי ספיקת לב דיאסטולית

TAPSE (twin anemia-polycythemia sequence)

מדובר בתסמונת עירוני דם כרונית בין עוברים המתבטאת בהפרשים גדולים בין רמות ההמוגלובין של העוברים וללא הממצא של שינוי בכמות מי השפיר (המאפיינת TTTS)

שכיחות:

- ספונטני – 3-5%,
- איאטרופני – postlaser form – 13% לרב מתפתח 5 שבועות לאחר הפעולה

פתוגנזה: אנסטמוזות AV בודדות המאפשרות מעבר דם כרוני איטי בין עובר אחד לשני המתבטא בדיסקורדנטיות המוגלובין בין העוברים, ללא סימני TTTS אחרים (יכול להקדים הופעת TTTS)

אבחנה (אפשרית לפני או אחרי הלידה)

- בהריון – באמצעות דופלר –
- MCA PSV $> 1.5 \text{ MOM}$ לתורם
- וקטן מ 1 MOM במקבל

לאחר הלידה –

הפרש המוגלובין מעל 8 ג'דל + אחד מהשניים:
אינדקס רטיקולוציטים < 1.7 או
שליה עם אנסטמוזות קטנות (קוטר > 1 מ"מ)

הסתמנות קלינית רחבה – מילודים בריאים ועד תמותת שני העוברים ברחם

אפשרויות טיפול –

1. מעקב ויילוד בהתאם להחמרה
2. אם בשבוע 32 ← השראת לידה,
3. עירוי דם תוך רחמי, משפר את האנמי אך לא ברור מה ההשלכות מבחינת הפוליציטמי.
4. הפחתה סלקטיבית או
5. מתחת לשבוע 26 אבלציית לייזר חוזרת (אפשר עד שבוע 28)

ה-outcome מבחינת תחלואה ותמותה פרינטלית אינו ידוע

סיבוכי פוליציטמיה עוברית:

- איסכמיה של הגפיים
- אינפרקטים מוחיים.

Vascular limb occlusion in TTTS



ACARDIAC twinning (Twin Reversed Arterial Perfusion = TRAP)

שכיחות: 1 : 30,000 לידות

אבחנה - רק בטרימסטר הראשון, בסונר + דופלר
אטיולוגיה :

1. Abnormal twinning event
2. פגם בהתפתחות הלב (חיות האקרדי מתאפשרת בזכות אנסטמוזות שלייתיות מהתאום השני)

פתוגנזה -

- אנסטמוזה גדולה לא מאוזנת (AA), עורק טבורי אחד של התורם מספק את העורק הטבורי של העובר המקבל במקום להתנקז לשליה וחזרה לאם
התאום התורם "הבריאי" (PUMP TWIN) ← משמש כמשאבה לעצמו וגם לתאום האקרדי ← מוביל לקרדיומגליה ← סיכון יתר לאיס"ל בשל high output ←, הידרופס, . 50% IUFD בשל כשל לבבי

סיווג

בכולם אין התפתחות של הלב (=הולוקרדיה) או שקיימת רקמה לבבית רודימנטרית (=פסאודוקרדיה):

1. Acardius Acephalus ← ללא התפתחות של הראש, גוף וגפיים תחתונות יחסית מפותחים
2. Acardius Amorphus ← רקמה אמורפית שאינה ניתנת לזיהוי כעובר
3. Acardius Anceps ← התפתחות מינימלית של הראש, גוף וגפיים תחתונות מפותחים היטב
4. Acardius acornus ← ראש עוברי בלבד המחובר לשליה באמצעות חבל הטבור

- ↑ שכיחות הפרעות כרומוזמליות
- 50% עם SUA
- פרוגנוזה ↑↑ ככל שמשקל האקרדי ↓↓ (אקרדי/pump > 70% - פחות סיבוכים)

ניהול – שנוי במחלוקת

- מתן צלסטון בין שבועות 24 - 34
- מעקב כולל אקו לב עובר. 50% ימותו לבד.
- במידה ורואים החמרת איס"ל בעובר הבריא: יילוד או התערבות ע"י הרס האנסטמוזות – אבלציה או הזרקת חומר טרומבוגני (בהתאם לשבוע ההריון)
- טיפול תרופתי עם דיגוקסין/אינדומד לא הוכח כיעיל

פרוגנוזה לתאום התקין (לעובר האקרדי – אין סיכוי לשרוד)

- אחוזי תמותה גבוהים (50-70%), 1/3 עד שבוע 18
- משמעות ליחס בין המשקלים – אם משקל האקרדי < 70% מהמשאבה – פרוגנוזה גרועה יותר.

טיפול

- מבוסס על סגירת כלי הדם בחבל הטבור של התאום האקרדי
- בטיפול בלייזר בטרמיסטר שני – 90% השרדות

Selective IUGR

כולל מאמר Valsky 2010

שכיחות: 10-15%

פתופיזיולוגיה:

1. חלוקה לא שווה של השיליה – אסימטריה קשורה למשל לvelamentous cord insertion
2. קיום אנסטמוזות בשיליה. בעיקר אנסטמוזות מסוג VV ו AA שגורמות לחוסר איזון באספקת הדם.

ב-US:

- IUGR
- מיעוט מי שפיר של העובר הקטן
- כמות מים תקינה בעובר השני
- A/REDV בעורק הרחם (UA)

סיכונים של המצב:

1. IUFD של העובר הקטן יגרום ב 20-30% למות של הגדול וב 30% לנזק נוירולוגי לשורד.
2. יילוד מוקדם עקב אינדוקציה של העובר הקטן וסיבוכי פגות בהתאם
3. סיכון גבוה למעבר דם בין עוברים וההשלכה של כך.

קלציפיקציה:

ההגדרה הם לפי זרימה ב UA כאשר בתאומים MC קיימות מס' אפשרויות:

1. Positive
 2. Persistently absent/reverse
 3. Intermittently absent/Reverse – נובע מקיום אנסטמוזות מסוג A-A גדולות בין העוברים
- דופלר אבנורמלי יכול להופיע ממאוד מוקדם בהריון ולהשאר ללא שינוי עד הלידה

הקלציפיקציה פרוט:

1. **Type 1** – דופלר ב UA עם זרימה דיאסטולית חיובית
- עיקר ההבדלים בגדילה פה הם על רקע חלוקה לא שווה של שטחי השיליה. יש מעבר דם מהתאום הגדול לקטן וזה מקטין את המרכיב של אי ספיקת שליה אצל הקטן.

לרב פרוגנוזה טובה עם שיעורי תמותה תוך רחמית של 2-4%
 לרב אין שינוי בזרימה במהלך ההריון ומתגלה עוד לפני שבוע 20
 לרב מעקב שמרני עם הערכה כל שבוע-שבועיים
 בדרכ יאפשר לידה אלקטיבית סביב שבוע 34-35

2. **Type 2** – persistent absent or reversed end-diastolic flow

העדר גל A קבוע בעוקר הטבורי.
 אנסטמוזות בדומה לMC ללא סיבוכים אך דיסקורדנטיות יותר משמעותית בשטח השיליה. השטח של העובר ה IUGR לרב מאוד קטן אך עדיין יש אנסטמוזות משמעותיות שמפצות.
 בניגוד לסוג הראשון, % משמעותי יראו התדרדרות ברחם – כ-90%.
 לרב יש צורך ביילוד בסוג הזה סביב שבוע 30 ורק מיעוט יישרדו לאחר שבוע 32.
 בתאום IUGR:
 - שיעור נזק ניורולוגי 15%
 - שיעור תמותת עובר ברחם בניהול שמרני – 30%
 יש חשיבות למעקב DV, נראה כי מעקב זה מונע IUFD

ניהול:

א. שמרני

ב. טיפול תוך רחמי

← **cord occlusion = selective feticide**

ביפולר, לייזר, RFA ← Radio frequency ablation

השרדות של העובר השני ב-80-90%

← **לייזר** – קואגולציה של האנסטמוזות בשיליה - יותר סיבוכים וקשור ליותר מקרי תמותת IUGR כי למעשה מונע ממנו זרימת דם דרך אנסטמוזות. טכנית גם הליזר יותר קשה כי אין ריבוי מים
 ג. לידה אלקטיבית במידה ואחרי שבוע 28.

3. **Type 3** - Intermittently absent/Reverse end-diastolic flow

- השינויים בזרימה לרב בצורה ציקלית. הדבר מעיד על אנסטמוזות A-A משמעותיות ושיש מעבר זרימה סיסטולית מתאום אחד לשני.
 - בסוג זה שטח השיליה הוא הכי קטן לעומת משקל העובר
 - ייתכן IUFD של התאום הקטן (15%)
 - נזק פרנכימטי במח העובר שגדל באופן נורמלי

ניהול:

הסיכון גדל ככל שיש יותר דיסקורדנציות וככל שקוטר A-A גדל
 - מעקב שבועי עי DV וכשמתחיל להיות אבנורמלי עליה בתדירות המעקב
 - בסוג 3 בדרכ לא יראו סימנים של התדרדרות בדוקטוס ולכן נראה הכי הגיוני ליילד סביב שבוע 32.
 אבל במידה ויש פחות פערים במשקל ויש למשל IAEDF ללא reverse הגיוני גם להמתין עד שבוע 34.
 - במידה ויש אפשרות לטיפול תוך רחמי – occlusion או לייזר (למרות שבעייתי בסוג זה)

הפחד שלנו מ-IUFD:

- אם ה תורם מת – 20-30% לפגיעה מוחית בנתרם.
- אם המקבל מת – 90% סיכויי פגיעה מוחית לתורם.

Type 1 ← ניילדת בשבוע 34
 Type 2-3 ← ניילד בשאיפה בשבוע 32

השלכות קרדיאליות של SIUGR:

- בעיקר ב type 3 - בעובר התקין יש התפתחות של קרדיומיופטיה היפרטרופית וזה חלק מהספקטרום התקין. לרב רהאקטיבי ולא קשור להרעת פרוגנוזה נאונטלית

מצב של late onset SIUGR:

- דיסקורדנטיות < 25% שאובחנה לאחר שבוע 26 להריון ולא נראתה בשבוע 20.
- שכיחות: 6%
- גיל לידה ממוצע – 35
- לא היו הפרעות בדופלר והיה 8% של IUFD
- שכיחות של TAPS של 38% אחרי לידה ← יש לעקוב אחר MCA במצבים האלו.

Selective IUGR
 • עובר אחד מתחת לאחיון 10. שרירי - 10-15%
 • אישה וגם דיסקורדנט (טען 25% תס) אף לא נחייב.
 (מסוכן במיוחד בסוף ההמנחה)
 • המקרה לרקום: עובר אחד מתחת לאחיון 10 (האני טען אחריון)
 10 ויש סכר של 25%.

בדיקות סקר לאנאפלואידיות בהריונות תאומים

תסמונת דאון בתאומים קורית בשכיחות של 20% יותר מהריונות יחיד

1. תאומים דיזיגוטים - דיסקורדנטים להפרעות כרומוזומליות ולכן הסיכוי שלפחות אחד מהתאומים יהיה עם הפרעה כרומוזומלית הינו כפול מאשר בהריון יחיד ← המלצה ליעוץ גנטי – מעל גיל 31-33 לאישה בת 40 עם עובר יחיד יש סיכוי לתסמונת דאון של 1:100 על סמך גיל בלבד לאישה בת 40 עם תאומים דיזיגוטים יש סיכוי לתסמונת דאון לעובר אחד של 1:50 על סמך גיל בלבד הסיכון היחסי של אישה בת 33 בהריון תאומים לתסמונת דאון הוא כמו הסיכון היחסי של אישה בהריון יחיד בת 35.
2. תאומים מונוזיגוטים בד"כ כשיש הפרעה כרומוזומלית בתאומים מונוזיגוטים 2 העוברים נפגעים ולכן הסיכוי להפרעה כרומוזומלית שווה לזה שבהריון יחיד ← המלצה ליעוץ גנטי מעל גיל 35 (בלידה) במקרים נדירים תאומים מונוזיגוטים יהיו דיסקורדנטים להפרעות כרומוזומליות (למשל עובר אחד עם 45X ועובר שני עם קרוזיטפ תקין עקב מוזאיקה)

סקר טרימסטר I

NT + גיל האם מזהה תסמונת דאון ב-80% מהתאומים (כמו בהריון יחיד)
 NT + גיל האם + מרקרים ביוכימיים בסרום מזהה תסמונת דאון ב-75%-85% מהתאומים (87% ביחיד) וטריזומיה 18 ב-66% מהמקרים, עם FP של 5%

בדיקות המרקרים פחות טובות בהריון תאומים מאחר ו-BHCG ו-PAPPA מוגברים בתאומים ולכן לא חובה לבצע

- בתאומים דיזיגוטים, שיעור false positive (5% לעובר & 10% לכל ההריון) דומה לזה של הריון יחיד מאחר והסיכון לתסמונת דאון מחושב לכל עובר בנפרד בהתבסס על שקיפות עורפית וגיל האם ללא ממוצע
- שיעור false positive בתאומים מונוזיגוטים (8% לעובר & 14% לכל ההריון) גבוה יותר בהשוואה לתאומים DZ. הסיכון מחושב לכל עובר בנפרד בהתבסס על NT וגיל האם + לאחר מכן הסיכון הכולל לתסמונת דאון מחושב לפי הסיכון הממוצע של 2 העוברים

סקר ביוכימי טרימסטר II

הערכים הביוכימיים גדלים בערך פי 2 וגם אם הסקר הביוכימי חיובי, אין אפשרות לדעת (ללא דיקור מי שפיר) אילו מהעוברים הוא שנושא את ההפרעה הכרומוזומלית, לכן אין טעם לבצע את הבדיקה

סיסי שליה בהריון תאומים

יתרון: מוקדם יותר (שב' 10.5-12), מאפשר וידוא קריטיפי טרם "דילול"
- באופן עקרוני, תאומים מונוכוריוניים הינם מונוזיגוטים ולכן נדגום את הכוריון הקיים
- בתאומים ביכוריוניים יש צורך בדגימת 2 שקי הכוריון. חיסרון - ב-1% תיתכן sampling error (קונטמינציה של התאים בין 2 העוברים) ועל רקע זה false positive / negative.

דיקור מי שפיר בתאומים

שכיחות נמוכה יותר של sampling error בהשוואה לסיסי שליה
שיטות:

1. **double needle** - לאחר דיקור השק הראשון הזרקת צבע כחול - אינדיגו קרמין (לא מתילן בלו - גורם להמוליזה בעובר) ואז החלפת מחט ודגימת השק השני (אמור להיות נוזל צלול)
2. **single needle** - דיקור שק אחד ומעבר דרך הממברנה לשק השני. חיסרון - עלול לגרום לחור גדול בממברנה
3. **דיקור כל שק בנפרד** ללא שימוש בצבע

לפי ACOG, בשתי שיטות האבחון הנ"ל - שיעור אבדן הריון של **1-1.8%** בתאומים (מעט יותר מבהריון יחיד) - ביחיד 1:400

הפחתת עוברים בטרימסטר ראשון -

-מוריד סיכון ללידה מוקדמת וסיבוכים מיילדותיים ונטוונטלים אחרים
-סיכון לאבד הריון בהפחתה משלישייה לתאומים - 6% לעומת 18% בהשאת שלישייה
-סיכון בהפחתה מתאומים ליחיד $\leftarrow 2.5\%$
**כיום השיטה המועדפת עי הזרקת KCL לבית החזה ב TAUS
**הזמן הקלאסי לבצוע ההפחתה שבועות 11-13 ואז סיכון לאיבוד הריון 5%.
**בצוע הפחתה סלקטיבית בשבוע 18-22 סיכון מוגבר יותר

**הפחתה של MC $\leftarrow$ cord occlusion

bipolar coagulation-
-radiofrequency ablation
-laser coagulation
ליגציה של חבל הטבור
-שיעור סיבוכים - 22% PPRM, 15% תמותת תאום שני

ניהול הריון תאומים

במקרה של הריון מרובה עוברים - אישה מגיעה בשבוע מוקדם לייעוץ - נקודות לדיון:

- **סיכונים:**
להסביר כי הריון מרובה עוברים הינו הריון בסיכון. סיכון מוגבר לאם ולעובר. לאם יותר מחלות יתר לחץ דם, סכרת, אנמיה, דימום, CS ועוד.
סיכון מוגבר לתחלואה ותמותה של העובר והיילוד (עד פי 5 בהשוואה לעובר יחיד). חלק ניכר מסיכון זה עקב שיעור מוגבר של לידה מוקדמת. יותר הפרעה בגדילת עובר, יותר תמותה (פי 6)
סיכון ללידה מוקדמת בהריון תאומים - **11%** לפני שבוע 32 (לפי גבה). בהריון יחיד לפי גבה **1.6%** לפני שבוע 32.
פי 7 יותר מיחיד.
סיכון ללידה מוקדמת בהריון שלישייה - **36%** לפני שבוע 32 (לפי גבה) $\leftarrow$ סיכון לCP 5%.
- **אפשרויות:**
 1. הפסקת כל ההריון
 2. הפחתה של אחד העוברים
 3. המשך ההריון
 4. אם הריון שלישייה - אפשרות להפחתת אחד העוברים. אם מדובר בתאומים MC + עובר בודד, להמליץ להפחית את הMC עקב יותר סיבוכים.

- **המלצה:**
- שלישייה: להסביר כי לא כדאי להמשיך הריון שלישייה בשל הסיכונים המוגברים – PTL, וסיכוני הפגות, סיכון מוגבר CP
- בהריון שלישייה להמליך להפחית את התאומים המונוכוריאליים. אם שלישייה טריכוראלית ← המלצה להפחית לתאומים.
- הפחתה של תאומים ← ירידה בסיכון לPTL, סיבוכי פגות, תחלואה ותמותה אמהית (ילד, סכרת) ופרינטלית.
- **תזמון ההפחתה:**
- לפני הפחתה נבצע NT וסקירה מוקדמת ← הפחתה בשבוע 14 ← סיכון לאבד את ההריון כולו ← 5% בשלישייה ו 2.5% בתאומים. סיכון לאיבוד הריון בהשאת שלישייה 18%
- הפחתה מוקדמת יותר אומנם יותר בטוחה להמשך ההריון אבל החיסרון הוא אי ביצוע NT וסקירה לעוברים לפני.
- יכולת הניבוי של בדיקת NT במרובה עוברים זהה לזאת של הריון יחיד. נוסף לבדיקה נוכחות קיום עצם האף והדבר מעלה רגישות ל87%.

**** במידה ומחליטה להשאיר הריון תאומים – מעקב הריון תאומים + מעקב הריון רגיל – נייר עמדה**

- הבסיס במעקב הריון תאומים – מעקב תכופ לצורך איתור מוקדם של סיבוכים לאם ולעובר, התמקדות במניעת פגות

- תזונה:

← תזונה אמהית ואליה במהלך

העדר עליה מספקת במהלך – LBW 4, PTL, סיבוכים (אויס-ק).

→ יש קשר חיובי בין מנהל אמהי ומנהל יולד

→ העליה במנהל עד שבוע 28 מהווה אי-זעזוע במנהל

המשפיע על מנהל היולד

→ עליה אינדיקטור במנהל מאזינה החיך ומקדמה זמן אלסטי

יולד

היעדים	מנהל אמהי	מנהל יולד	עובל מנהל	השמה
20	19.8 < BMI	19.8-26 BMI	26.1-29	29 >
21-28	0.5-0.8 ק"מ	0.4-0.6 ק"מ	0.4-0.5 ק"מ	0.3-0.4 ק"מ
29	0.6-0.8 ק"מ	0.5-0.8 ק"מ	0.4-0.6 ק"מ	0.3-0.5 ק"מ
	0.5 ק"מ	0.4 ק"מ	0.4 ק"מ	0.3 ק"מ

- לפי נייר עמדה, אישה עם BMI תקין צריכה לצרוך **תוספת של 300 קלוריות** מעל הריון יחיד (600 קלוריות מהמזב הלא הריוני).
בנוסף ליטול חומצה פולית ותוספת ברזל למשך כל ההריון.

- **מניעת רעלת הריון** – במידה וקיימים גורמי סיכון נוספים לרעלת הריון (מלבד הריון מרובה עוברים שהוא בפני עצמו גורם סיכון) יש לתת **אספירין** במינון נמוך בחלח מסיום השליש הראשון של ההריון ועד הלידה. גורמי סיכון נוספים:
הריון ראשון
גיל אם 40 ומעלה
BMI 35 ומעלה
היסטוריה משפחתית של רעלת הריון
- **אפיון הריון תאומים**
אפיון מיטבי נקבע בשליש הראשון
DCDA
MCDA
MCMA
אם הריון תאומים מתגלה בשליש השני ואין אפשרות לקבוע בוודאות כוריאוניסיטי, יש להתייחס להריון כאל MCDA.
- **אבחון טרום לידתי**
בהריון תאומים מונוכוריאלים הסיכון למומים גבוה יותר בהשוואה להריון יחיד (גם בDZ יותר מומים אבל פחות MC)
ליידע אישה על חשיבות של שקיפות עורפית וסקירת מערכות
NIPT – בדיקות סקר של דנ"א בדם האם – בשלב הנוכחי המידע הקיים מוגבל מכדי להמליך על בדיקה זו בהריון תאומים או הריון שהחל כתאומים לצורך בדיקת סקר
אם האשה בוחרת לעבור בדיקה אבחנתית פולשנית, יש ליידע כי הסיכון בביצוע בדיקת סיסי שליה או דיקור מי שפיר בהריון תאומים, גבוה יותר מאשר בהריון יחידני.
- **משקל, ל"ד, המוגלובין** ← החל משבוע 20 מעקב אחת לשבועיים
- **אורך צוואר TVS** – החל משבוע 20
- **ניטור עוברי (מוניטור, BPP)** – משבוע 28-32 (בהתאם לכוריאוניסיטי)
- **בשלות ראתית** – אם מדקרים, מספיק משק אחד (סינכרוני בשניהם), מגיעים לבשלות בדר"כ בשבוע 32
- **מעקב הריון DCDA**
עד שבוע 24 מעקב הריון רגיל: US שלישי ראשון, NT, סקירת מערכות שליש שני
משבוע 24 מעקב גדילה כל 4 שבועות.
אין המלצה בספרות לגבי העקומות גדילה המומלצות במעקב הריון תאומים. לציין בדו"ח את מקור העקומה.
הפרעות גדילה בהריון תאומים DCDA:
1. **שני עוברים קטנים לגיל ההריון** – לפעול לפי ההנחיות של עובר יחיד עם IUGR
2. **דיסקורדנטיות בגודל בין שני העוברים** – פער מעל 20-25% בהערכות המשקל בין שני העוברים. ככל שפער הגדילה גדול יותר הסיכון לסיבוכים עולה. כאשר אחד העוברים עונה על ההגדרה של IUGR הסיכון עולה עוד יותר ומחייב מעקב קפדני.
במצב זה (אחד IUGR ויש דיסקורדנטיות) לשקול יילוד בשבוע 35-37. אם אין זרימה דיאסטולית בעורק הטבורי להקדים יילוד לשבוע 32-34.

מעקב הריון MCDA

- מומלץ לבצע מעקב על שמע החל משבוע 16-18 על מנת לאפשר גילוי מוקדם של הסיבוכים הבאים:
(לפי יינון סיכוי להתפתחות הסיבוכים משבוע 16-26) ולכן משבוע 16 התחלת מעקב אשר נמשך עד סוף ההריון.

1. TTTS – 15%
2. SIUGR – 15-25%
3. TAPS

בהערכה מומלץ לכלול בדיקות של

- כמות מי השפיר בשני השקים,
- הדמיה של שלפוחית השתן,
- מעקב גדילה כל 2-4 שבועות
- ודופלר של עורק הטבור והMCA

מעקב הריון MCMA

- בנוסף לסיכונים שתוארו עד כה, סיכון מוגבר למומים אנטומיים ולמוות של שני העוברים.
מומלץ ליליד בין שבוע 32-34

הלידה בהריון מרובה עוברים

תזמון הלידה

*הסיכון לתמותה פרינטלית עולה משמעותית בהריון תאומים אחרי שבוע 38

***לפי נייר עמדה:**

1. BCBA ← בין שבוע 37-39
2. MCBA ← שבוע 36-37
3. MCMA ← בשבוע 32-34

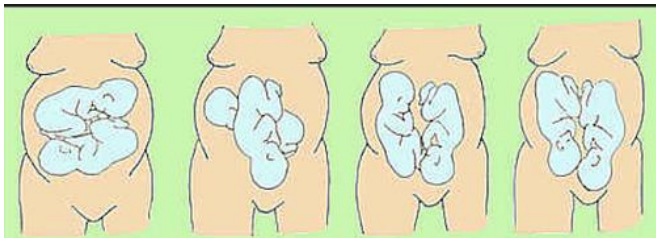
***אופן הלידה:**

*לפי נייר עמדה:

- % CS לעובר שני בראש ראש ראש 4%
- % CS לעובר שני בראש עכוז 20%

שכיחות פרזנטציה בלידה:

- ראש ראש ← 42%
- ראש לא ראש ← 38%
- לא ראש, ראש/לא ראש ← 20%



סיבוכי לידה בהריון מרובה עוברים:

1. מצגים פתולוגיים
 2. שליית פתח
 3. Vasa previa
 4. שלב שלישי מאוחר, צורך בהפרדה ידנית של השלייה
 5. אטוניה PPH
- סיבוכים לאחר לידת התאום הראשון (מסכנים תאום שני):

1. הפרדות שליה
2. צניחת חבל הטבור
3. לידה דיספונקציונלית – בעיקר עקב מצגים פתולוגיים והפרעה בהתכווצות הרחם.
- 4.

המצבים הנל עלולים להוביל לצורך יילוד העובר השני בניתוח קיסרי.

אופן הלידה (נייר עמדה):

****ניתוח קיסרי לשני העוברים:**

הוריה מוחלטת לניתוח קיסרי:

1. כל הוריה ל CS במצג יחיד רלוונטית גם לתאומים
2. תאום ראשון במצג שאינו ראש
3. תאומים MCMA

הוריה יחסית לניתוח קיסרי:

1. דיסקורדנטיות בין התאומים בה התאום השני אינו במצג ראש והערכת המשקל שלו גדולה ביותר מ-20% ממשקל התאום הראשון.
2. מצב לאחר ניתוח קיסרי אחד קודם
3. הריון שלישיה
4. אישה המבקשת ניתוח קיסרי בלידת תאומים, גם אם הוחל שהיא מתאימה ללידה לדנית, תקבל הסבר על הסיכון בניתוח קיסרי בנסיבות הקיימות. אם האישה תעמוד על דעתה יבוצע ניתוח קיסרי.

****יילוד וגילי לשניהם**

****התאום הראשון מיולד וגילי והשני בCS**

- נכון להיום, שיעור הניתוחים הקיסריים של התאום השני לאחר לידה נרתיקית של התאום הראשון מגיע לכ 4%. בלידות ראש ראש, ועד 20% בלידות ראש-עכוז/רוחבי

ללא קשר לדרך הלידה במועד – תוצאות פחות טובות לתאום השני.

לפי נייר עמדה:

ראש ראש ← מומלצת לידה רגילה.

ראש-לא ראש ← במידה ויש צוות מיומן, דרך היילוד המומלצת לידה נרתיקית, במידה וגם הערכת משקל התאום השני אינה גדולה ביותר מ-20% מהתאום הראשון.

מצאו כי החל משבוע 32, שיעור הסיבוכים הנאונטלים בלידה נרתיקית בהשוואה לניתוח קיסרי שווה כאשר התאום הראשון במצג ראש ללא תלות במצג של התאום השני

לא ראש - אחר ← CS ← סיבוך נדיר של locked twins כאשר ראשון עכוז ושני ראש

Locked Twins



• סיבוך נדיר ביותר.

• בלידה וגילית כאשר התאום הראשון במצג עכוז והשני במצג ראש הסנטר של הראשון יכול להינעל בסנטר השני מה שהופך את החילוץ לבלתי אפשרי.

הכנה ללידת תאומים:

- דם זמין בבנק הדם
- עירוי נוזלים
- ניטור שני העוברים
- יכולת הרדמה זמינה. יש ייתרון במתן הרדמה אזורית
- רופא ילדים זמין
- מכשיר US זמין
- חדר ניתוח וצוות חדר ניתוח זמינים
- נוכחים בלידה:

2 מיילדות אשר אחד מהם הוא רופא מומחה במיילדות וגניקולוגיה או התורן הבכיר בחדר לידה

מהלך הלידה

מאפיינים:

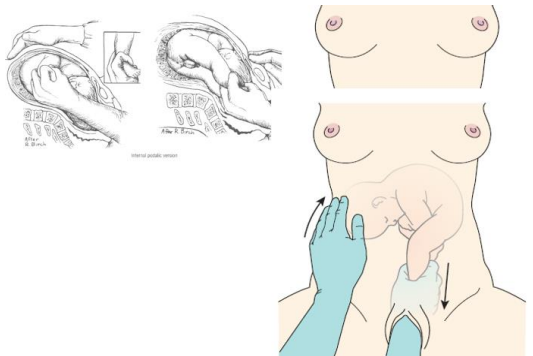
- שלב לטנטי בדר"כ קצר
- שלב אקטיבי ושלב שני בדר"כ ארוך
- שכיחות גבוהה של לידה דיספונקציונלית

במהלך הלידה:

- לוודא היטב מצגים (US) – צריך סונר זמין
- ניטור של שני העוברים חייב להיות במקביל
- להכין מנות דם
- הרדמה – עדיפות להרדמה אפידורלית
- לוודא כי צוות הדרוש ללידה יהיה נוכח לרבות רופא ילדים*2
- מתן אוקסיטוצין אפשרי – אין קונטרה-אינדיקציה

מהלך הלידה לאחר לידת התאום הראשון:

- יש לבדוק מיידית את המצג והמנח של התאום השני, ולנטר את הדופק שלו
- כאשר התאום השני במנח שאיננו ראש מומלץ לבצע חילוץ ידני של התאום השני (total breech extraction). ניתן לשקול היפוך חיצוני ויילוד
- כאשר התאום השני המצג ראש וניטור הדופק תקין, ניתן להמתין ללידה עצמונית. ניתן להשתמש באוקסיטוצין להחשת לידת התאום השני על מנת לקצר את המרווח בין לידת שני העוברים.



ניהול לידת תאומים בשבוע הקטן מ32 או משקל > 1500 גרם:

- בכל גיל הריון ובכל משקל כאשר המצגים ראש/ראש ניתן ליילד בלידה נרתיקית
- כאשר העובר המקדים אינו ראש ← CS
- מקדים ראש והשני לא ראש ← כמובן שתלוי במיומנות הצוות אבל ללא קשר דעות חלוקות מכיוון שיתכן עליה בשיעור דימום בדרגה קלה לחדרי המח כאשר הערכת המשקל של השני נמוכה מ1500 גרם. אבל לאור כך שיש מעט מידע לפי נייר העמדה ניתן לאפשר לידה לדנית (אם יש צוות מיומן) ולאחר מתן הסבר מפורט על הסיכונים והסיבוכים האפשריים ליולדת.

השראת לידה בהריון תאומים:

- ניתן לבצע השראת לידה לאחר שיקול דעת של רופא מומחה או תורן בכיר בחדר לידה ובאמצעים המקובלים.

נ

בהריונות BABC שהם complicated

סיבוכים עובריים (IUGR, דיסקורדנטיות) – במידה וזרימות, כמות מים, BPP ו-NST תקינים – יילוד בשב' 37
סיבוכים אימהיים (כולסטאזיס, PET) – יילוד בשב' 35-37. במידה והחומרה מצריכה יילוד לפני 35 – לבדוק בשלות ריאתית

תרשים מעקב הריון – גבה

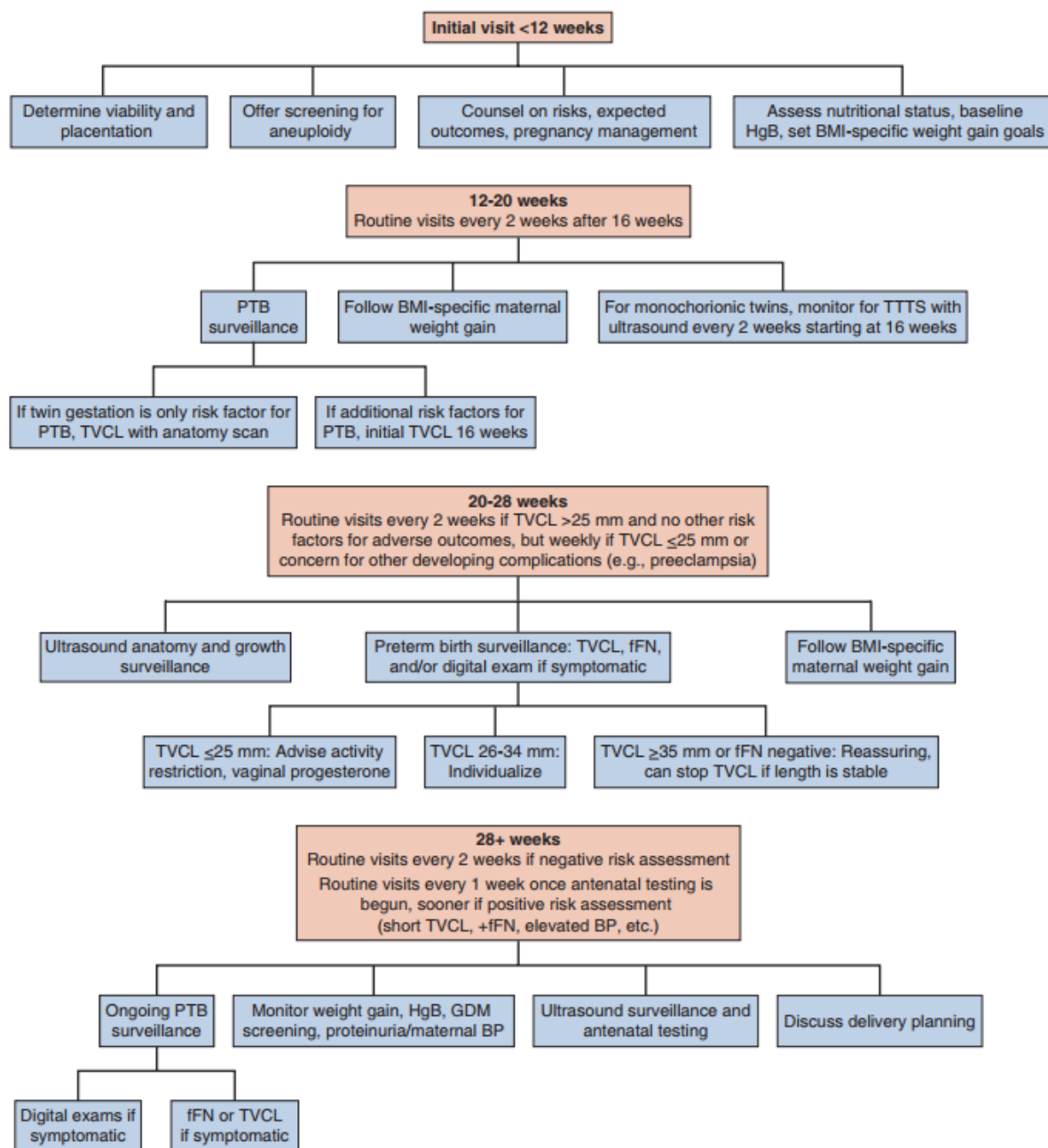


FIG 32-12 Suggested algorithm for antepartum management of twin gestations. BMI, body mass index; BP, blood pressure; fFN, fetal fibronectin; GDM, gestational diabetes mellitus; Hct, hematocrit; HgB, hemoglobin; PTB, preterm birth; TVCL, transvaginal cervical length; TTTS, twin-twin transfusion syndrome.

סוגיות לדיון:

מות עובר יחיד בהריון תאומים (נייר עמדה)

- מות עובר יחיד ב-DCDA ← לא מחייב יילוד מוקדם
- בהריון MCBA תמותה של אחד העוברים החל מהשליש השני להריון עלולה לגרום לתמותה של העובר השני (עד 10%) או לנזל נזירולוגי משמעותי של העובר ששרד (30-10%). אין הוכחה שיילוד מיידי ימנע את הנזק לעובר השורד.
- מומלץ לבצע דופלר ב-MCA בסמוך לאבחנה על מנת לאתר אנמיה עוברית של העובר החי. בנוסף יש לבצע הדמיה של מוח העובר באמצעות של שמע או MRI כדי לאתר עדות לפגיעה מוחית.

מניעת לידה מוקדמת בתאומים:

- אורך צוואר בתאומים מתחת 25 מ"מ בשב' 24 ← סיכון מוגבר ללידה מוקדמת
- מבחן פיברונקטין חיובי בשבוע 28 הינו מנבא חזק לאפשרות של לידה מוקדמת לפני שבוע 32

סיבוכים בתאומים והאם ניתן לנבא

1. לידה מוקדמת – 12%
אורך צוואר >25 מ"מ מתחת לשבוע 20
אין איך למנוע
2. IUGR, TTTS, 10-15% MZMC
* דיסקורנטיות ב-NT מעל 20% - יותר מ-36%
TTTS במקרים הללו.
* פער ב-CRL בין העוברים (<12 מ"מ)
* DV תקין הסיכון לפתח TTTS נמוך משמעותית
* בשבוע 16 כבר ניתן לבצע כמות מים והיקף בטן

* צוואר >25 מ"מ ב-TVUS בשבוע 24 בתאומים ← 27% סיכון ללידה לפני שבוע 32
* FFN חיובי בשבוע 28 ו-30 ← 29% סיכון ללידה לפני שבוע 32
* FFN חיובי + צוואר >15 מ"מ ← 50% סיכון ל-PTL >28 שבועות
* השינוי באורך הצוואר עצמו:
קיצור ב-20% או יותר (גם אם האורך יהיה מעל 25 מ"מ) ← מעלה סיכון
אם הקיצור בין שבוע 18-24 30% סיכוי ל-PTL מתחת לשבוע 32

סיכון של כ-12% ללידה מוקדמת בתאומים לפני שבוע 32
אורך צוואר 20 מ"מ ← 24% ללידה מוקדמת
אורך צוואר 10 מ"מ ← 66% סיכוי ללידה מוקדמת
אין טיפול מוכח למניעת לידה מוקדמת בתאומים למעט הפחתת ההריון להריון יחיד!

**דרכים למניעה:

1. תפר צווארי מניעתי ← לא הוכח כיעיל. להיפך, בנשים עם צוואר מקוצר בהריון תאומים אפילו הראה כמעלה סיכון ללידה מוקדמת פי 2.
יש מקום לתפר צווארי בהריון תאומים לאישה עם היסטוריה של אי ספיקת צוואר הרחם.
2. מתן שבועי של IM פרוגסטרון לא הוכח ביעיל במניעת לידה מוקדמת של תאומים (אפשר לתת כשיש הסטוריה של PTL או א"צ >15 מ"מ במחצית ההריון)
3. מנוחה – אין מקום למנוחה בנשים עם הריון תאומים וללא סיבוכים
4. טוקוליטיקה פרופילקטית ← לא הוכחה. בתאומים אפילו יכולה לעלות סיכון לסיבוכים כגון בצקת ראות
5. Pessary ← גם לא הוכח בתאומים

**פרוגסטרון בתאומים:

- לא הוכח כמוריד שכיחות PTL בהריונות תאומים ושלישיות ולכן איננו מומלץ באופן רוטיני
- פרוגסטרון מניעתי בתאומים מומלץ לאישה עם לידה מוקדמת בלידתה הקודמת.
- STOPPIT TRIAL מ-2009 על גל פרוגסטרון או פלסבו ב-500 נשים בהריון תאומים לא ראו הבדל בשעור PTL.
- מתן 17alphaHP בהריונות שלישיה לא האריך משך הריון או שיפר מורבידיות נאונטלית.
- במחקר רנדומלי אחר על 17OHP בהריון שלישיה הייתה עליה באיבודי הריון בטרמיסטר 2
- אין מספיק מידע לגבי יעילות פרוגסטרון בנשים בהריונות תאומים עם אורך צוואר מקוצר. במחקר רנדומלי של 17OHP בתאומים עם צוואר >25 מ"מ לא הראו הארכת משך ההריון.
- במחקר רנדומלי נוסף על פרוגסטרון וגילי – 200 מג 400 מג לא הייתה הארכת משך ההריון

Author, Year	Number on Progesterone/ Placebo	Type of Progesterone and Dose	Duration of treatment	P value (95% CI)
Fonseca et al, 2007	11/13	Vaginal progesterone, 200mg daily	24-34 wks	0.49 (0.09,2.53)
Rouse et al, 2007	325/ 330	IM 17-OHPC 250 mg weekly	16-20 wks until 35 wks	1.09 (0.77,1.53)
Norman et al, 2009	247/ 247	Vaginal progesterone gel, 90mg daily	24-34 wks	1.36 (0.89, 2.09)
Combs et al, 2011	160/78	IM 17-OHPC 250mg weekly	16-24 wks until 34 wks	1.46 (0.69, 3.09)
Rode et al, 2011	334/331	Vaginal progesterone, 200mg daily	20-24 wks until 34 wks	0.78 (0.89,2.09)

ניהול PTL בתאומים

1. טוקוליטיקה – תרופת הבחירה בתאומים CCB או NSAIDS. להזהר ממתן בטא אגוניסטים מחשש לבצקת ראות
2. סטרואידים – בהריון יחיד הוכחו כמורידים תמותה, RDS, NEC ו IVH. אין הוכחות כאלו בתאומים אבל כן מומלץ לתת בין שבועות 24-34 להריון כאשר יש סיכון ללידה תוך 7 ימים.
3. מגנזיום סולפט ← יש לתת לאור תוצאת מחקר שהראה קשר שמתן מגנזיום מוריד שכיחות של CP אם ניתן לפני שבוע 32 ללא קשר למספר העוברים
4. להעביר למרכז שלישוני

סיבוכים של תאומים מונוכוריאליים:

- TTTS עד 10-15%
- SIUGR – 15%
- TAPS
- לידה לפני שבוע 32 – 12%

האם ניתן לנבא את התפתחות הסיכונים כבר בתחילת ההריון?

TTTS:

1. דיסקורדנטיות בשקיפות העורפית מעל 20% - יותר מ 36% TTTS במקרים הללו.
2. פער ב CRL בין העוברים (<12 מ"מ)
3. DV תקין הסיכון לפתח TTTS נמוך משמעותית
4. פערים בכמויות המים בשבוע 12-14 ← לא מדד טוב

מעקב הריון תאומים (כולל ACOG)

1. בקור ראשון לפני שבוע 12: ייעוץ לגבי סיכונים, הערכה תזונתית ועליה במשקל וחומצה פולית
 2. US טרימסטר ראשון לקביעת כוריוניסטי,
 3. סקר לדאון - שקיפות עורפית W11-13
 4. בדיקות סקר לאנאפלואידיות:
- בנשים עם הריונות תאומים סיכוי של עובר שתהיה הפרעה כרומוזומלית יותר גבוהה. כלומר הסיכון לדאון בהריון

תאומים בגיל 33 שווה לסיכון של אישה בגיל 35 בהריון יחיד
בדיקות הדם לסקר אינן עם אותה רגישות כמו בהריון יחיד. יכול להיות גם מוזאיק של תוצאה אבנורמלית עד אחד העוברים.

5. US נוסף בין שבועות 18-22 ← ביומטריה, כמות מים בכל שק וסקירת מערכות
6. US נוסף בשב' 22-24 – סק"מ מורחבת, א"צ
7. בתאומים ביכוריונים, בהעדר סיבוכים יש לבצע מעקב גדילה ופרופילים כל 4-6 שבועות
8. במידה ומדובר בתאומים מונוכוריונים, יש להתחיל מעקב בשב' 16 ולבצע מעקב גדילה ופרופילים כל שבועיים
9. אם יש חשד לדיסקורדנטיות בגדילה או בכמויות המים, יש להוסיף גם דופלר חבל טבור
9. בתאומים מונואמניוטים, אשפוז וניטור יומי משבועות 24-28 להריון

*לפי הספר כן מעקב על אורך צוואר משבוע 18 ואם יש גורמי סיכון נוספים לPTB אז משבוע 16

סוגיות נוספות

- לפי כוכריין, אין הבדל בתחלואה או תמותה בין נשים המאושפות לבין נשים לא מאושפזות, לפיכך אינדיקציה לאשפוז צריכה להיות כמו של הריון יחיד. שכיבה במיטה נמצאה קשורה לסיכון גבוה יותר ללידה לפני שב' 34.

יתר לחץ דם בהריון

כולל נייר עמדה 2016

כולל מאמרי חובה + 2013 ACOG + 2018 ACOG LDA בהריון

נושאים:

הגדרות

PET

ניהול PET/ יל"ד הריוני ללא מאפיינים חמורים

ניהול PET עם מאפיינים חמורים

HELLP

הסיכון השכיח ביותר בהריון – 5-10%.

סיבה משמעותית לתחלואה ותמותה אמהית ופרינטאלית. (לפי נייר עמדה גורם מספר 2 לתמותה אמהית בארצות מפותחות). תמותה ותחלואה של עוברים וילודים בעיקר על רקע של לידה מוקדמת והאטה בגדילה תוך רחמית.

פי 2-8 תחלואה קרדיוסקולרית אימהית

קלסיפיקציה של יל"ד בהריון (נייר עמדה)

1. PET
2. יל"ד הריוני
3. יל"ד כרוני
4. יל"ד כרוני עם התפתחות PET
5. אקלמפסיה

הגדרות:

1. יל"ד בהריון:

סיסטולי ≤ 140 מ"מ כספית אבל פחות 160 מ"מ כספית ו/או דיאסטולי ≤ 90 מ"מ כספית אבל פחות 110 מ"מ כספית המדידות הנ"ל צריכות להופיע לפחות ב 2 בדיקות שונות בהפרש של לפחות 4 שעות אך לא יותר מ 7 ימים. **לפי נייר עמדה:** מומלץ אבחנה ב 2 מדידות בהפרש של 4 שעות למרות שלעיתים אין אפשרות להמתין פרקי זמן אלו. המדידה מחייבת בדיקה במצב ישיבה, לפחות לאחר 10 דקות מנוחה ושימוש בשרוול מתאים.

לפי גבה הרבה גורמים יכולים להשפיע על מדידת לחץ הדם כולל הדיוק של הציוד, גודל השרוול, משך זמן המנוחה לפני הבדיקה, מנח הנבדק. ולכן ממליצים שכל המדידות יבוצעו כאשר האישה יושבת או שכיבה ישיבה. מומלץ לבדוק ביד ימין שמונחת בגובה הלב

2. יל"ד חמור בהריון:

סיסטולי ≤ 160 מ"מ כספית ו/או דיאסטולי ≤ 110 כספית רמה גבוהה זו צריכה להיות ממושכת ללפחות 4 שעות או הופעה חד פעמית אם מטופלת בתרופות

3. חלבון בשתן

יכול להופיע לפני הריון או במהלכו זמן ההופעה לא משנה את ההגדרה:
חלבון בשתן < 0.3 גרם (300 מ"ג) ב 24 שעות של איסוף שתן או יחס חלבון/קראטינין < 0.3 .
אם לא ניתן לבצע את 1 מהשניים הרשומים ניתן לאבחן גם ע"י סטיק שתן שמראה $2+$ ב-2 בדיקות שונות.
בהריון תקין חלבון מופרש בשתן ברמה של 5 מ"ג/ד"ל בטרימסטר ראשון ושני ועד לרמה של 15 מ"ג/ד"ל
בטרימסטר שלישי. רמות נמוכות אלו לא יאותרו בבדיקת סטיק שתן.
ריכוז החלבון בשתן יושפע ממצבים בהם הבדיקה מתערבבת עם הפרשה נרתיקית, דם, חיידקים או מי שפיר.
במהלך המחלה לרב החלבון מופיע לאחר הופעת הלחץ דם אבל יש מצבים שהחלבון בשתן גם יקדים את
ההופעה.

4. בצקת

עליה אקססיבית במשקל < 1.8 ק"ג בשבוע בטרימסטר 2 או 3 ויכול להיות הסימן הראשון להתפתחות PET.
אבל כ-40% מנשים עם אקלמפסיה $\leftarrow$ ללא בצקת

BOX 31-1 CRITERIA FOR MILD GESTATIONAL HYPERTENSION IN HEALTHY PREGNANT WOMEN

- Systolic blood pressure >140 mm Hg but <160 mm Hg and diastolic blood pressure >90 mm Hg but <110 mm Hg
- Proteinuria of <300 mg per 24-hr collection
- Platelet count of $>100,000/\text{mm}^3$
- Normal liver enzymes
- Absent maternal symptoms
- Absent intrauterine growth restriction and oligohydramnios by ultrasound

5. יל"ד הריוני = יל"ד קל המופיע לאחר שבוע 20 להריון ושאינו

מלווה בפרוטאינוריה או בתופעות סיסטמיות נוספות (כמו
באבחנה של PET).

הסיבה השכיחה ביותר ליתר לחץ דם בהריון:

נוליפרה: בין 6-29%

במולטיפרה: בין 2-4%

ושכיחות הרבה יותר גבוהה בהריון מרובה עוברים.

לרב מתפתחת לאחר שבוע 37 ולכן הפרוגנוזה כמו בהריונות

ללא ל"ד רק שיש יותר אינדוקציות.

כאשר היל"ד מחמיר יש גם עליה בתחלואה אמהית ופרינטלית. שיעור הפרדות שליה, לידה מוקדמת ו SGA

דומים לנשים עם PET ומאפיינים חמורים

אם מאובחן >32 שבועות $\leftarrow$ 40-50% ללהתפתחות PET

אם מאובחן בשבועות 32-35 $\leftarrow$ 25-40% להתפתחות PET

6. PET

כמו ההגדרות של יל"ד הריוני, **בדר"כ גם עם פרוטאינוריה** אבל לא חייב

רעלת הריון יכולה להתייצג **עם או בלי מאפיינים חמורים**:

a. ל"ד $\leq 160/110$ בדיקות בהפרש של 4 שעות כאשר במנוחה או פעם אחת אם טופלה

באנטיהיפרטנסיבים (כאשר ערכים אלו נמשכים מעל 30 דקות מומלץ טיפול)

b. סימפטומים צרברלים כאב ראש או טשטוש ראייה חדשים

c. כאב חזק וממושך ברום הבטן או במותן ימנית עליונה שאיננו מגיב לטיפול ושאינו נובע מסיבה אחרת

d. הפרעה בתפקודי כבד $\leftarrow$ פי 2 מהגבול העליון של הנורמה

e. טרומבוציטופניה $> 100,000$

f. הפרעה בתפקודי כליה (קראטינין בסרום < 1.1 מ"ג/ד"ל או הכפלתו בהעדר מחלת כליה אחרת)

g. בצקת ראות

**** לשים לב שהורידו מההגדרות את הרמה של החלבון בשתן, נוכחות אוליגוריה ונוכחות IUGR**

7. **אקלמפסיה** = פרכוס מסוג grand – mal ו/או אובדן הכרה שאינו קשור להפרעה אחרת במערכת העצבים המרכזית במחצית השניה של הריון

8. **יתר לחץ דם כרוני**
יתר לחץ דם המופיע לפני ההריון או שמאובחן לפני שבוע 20. או
יתר לחץ דם שנמשך מעל 3 חודשים לאחר הלידה

TABLE 31-2 RECOMMENDED CRITERIA TO DIAGNOSE PREECLAMPSIA IN WOMEN WITH PREEXISTING MEDICAL CONDITIONS

CONDITION	CRITERIA NEEDED
Hypertension only	Proteinuria of ≥ 300 mg per 24 hr or thrombocytopenia
Hypertension plus proteinuria (renal disease or class F diabetes)	Worsening severe hypertension plus proteinuria and either new onset of symptoms, thrombocytopenia, or elevated liver enzymes

9. **יתר לחץ דם כרוני + התפתחות PET**

נשים עם יל"ד כרוני המפתחות PET
לפי ההגדרות שבטבלה 31-2
לפי ה ACOG task force חלוקה של נשים עם
superimposed PET ל 2 קב'
1. עליה פתאומית בל"ד כאשר עד עליה זו היל"ד
נשלט באופן אופטימלי או עליה גדולה במינון
תרופתי לשליטה בל"ד.
2. הופעה חדשה של חלבון בשתן או במידה והיה
חלבון בשתן עליה נוספת מעל רמת החלבון הבסיסית שהייתה ידועה לפני הריון או בתחילת ההריון.

** גם בקבוצה זו יכול להיות superimposed preeclampsia with severe features לפי המאפיינים הרשומים
ב PET אבל לגבי הלחץ דם – למרות עליה במינון של הטיפול האנטי היפרטנסיבי.

TABLE 31-1 HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY

CLINICAL FINDINGS	CHRONIC HYPERTENSION	GESTATIONAL HYPERTENSION*	PREECLAMPSIA
Time of onset of hypertension	<20 wk	>20 wk	Usually in third trimester
Degree of hypertension	Mild or severe	Mild	Mild or severe
Proteinuria*	Absent	Absent	Usually present
Cerebral symptoms	May be present	Absent	Present in 30%
Hemoconcentration	Absent	Absent	Severe disease
Thrombocytopenia	Absent	Absent	Severe disease
Hepatic dysfunction	Absent	Absent	Severe disease

Preeclampsia – PET

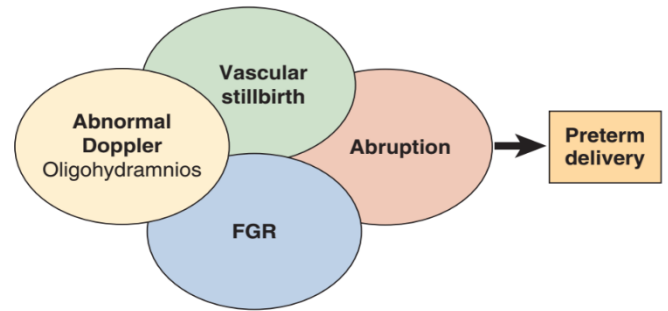
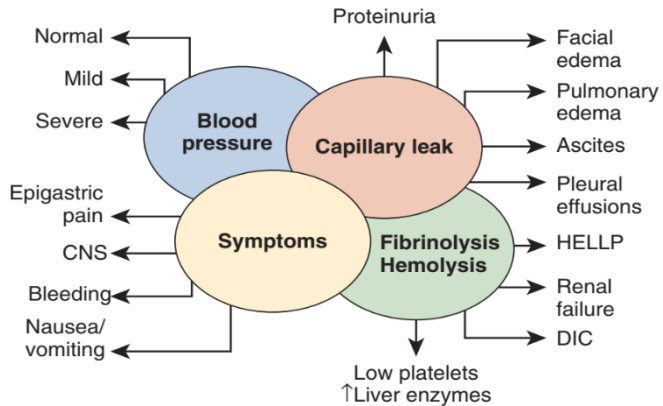
PET סוג של יתר לחץ דם המיוחד להריונות אנושיים.

מדובר במצב הטרוגני עם ספקטרום קליני רחב, ובו הפתוגנזה יכולה להיות שונה בנשים עם גורמי סיכון שונים (נולופרה, מחלת כלי דם קיימת, מרובה עוברים, סכרת או PET בעבר). בנוסף הפתופיזיולוגיה של PET המתפתחת מוקדם יכולה להיות שונה מזו של רעלת המתפתחת במועד, בלידה או לאחר לידה.

שכיחות: 2-7% בנשים נולופריות בריאות

בנשים אלו לרב מדובר במחלה קלה, המתפתחת סביב המועד או בלידה ועליה קלה בסיבוכים אמהיים או עובריים.
החומרה של PET תתייצג יותר בנשים עם הריון מרובה עוברים, יתר לחץ דם כרוני, PET קודם, DM, או טרומבופיליות.

הממצאים הקליניים יכולים להתייג כסינדרום אמהי או עוברי



Atypical PET – לפי גבה

חלבון בשתן בהריון או FGR ואחד מהבאים:

- המוליזה
- טרומבוציטופניה
- עליה באנזימי כבד
- סימנים וסימפטומים של PET לפני שבוע 20 או מעל 48 שעות לאחר הלידה

Capillary leak syndrome

כולל בצקת בפנים, וולבה, מיימת, בצקת ראות וחלבון בשתן

למרות שיל"ד הוא סימן ההיכר של PET, בחולות מסוימות התסמונת יכולה להתייג לפי שתואר.

ההמלצה לפי גבה – נשים בהריון שמתייגות עם הנ"ל לבצע הערכה של טסיות, אנזימי כבד ותפקודי כליות אם מתייגות עם כאב ראש, הפרעות בראיה או בדיקות דם אבנורמליות ← תקבלנה את האבחנה של PET!

Gestational Proteinuria

הגדרה:

חלבון בשתן < 0.3 גרם (300 מ"ג) ב 24 שעות של איסוף שתן או יחס חלבון/ קראטינין < 0.3

אם לא ניתן לבצע את 1 מהשניים הרשומים ניתן לאבחן גם ע"י סטיק שתן שמראה +1 ב-2 בדיקות שונות. פרוטאינוריה חדשה +2 בדיפסטיק קשר חזק לפרוטאינוריה מעל 300 מ"ג ב 24 שעות.

נשים עם פרוטאינוריה מבודדת ←

לפי מחקרים מצאו ש 1/3 מהנשים עם הפרעה מבודדת של פרוטאינוריה יפתחו PET

ניהול של נשים עם פרוטאינוריה מבודדת:

לברר פתולוגיה אפשרית אחרת

במידה ואין הסבר אחר לתופעה יש להתייחס אליהם כאל פוטנציאל מוגבר לפתח PET ולכן לבצע הערכה תכופה של בדיקות דם ומדידות לחץ דם (לפחות פעמיים בשבוע) ויש להדריך את ההרה על הסימנים והסימפטומים של PET.

נשים עם פרוטאינוריה, יל"ד ופרקוס לפני שבוע 20 ← צריך לחשוב על אקלמפסיה עד שיוכח אחרת ולבצע הערכה US לשלול הריון מולרי או דגנרציה הידרופית או ציסטית של השליה.

גורמי סיכון ל-PET (קופסה 2-31):

BOX 31-2 RISK FACTORS FOR PREECLAMPSIA

- Nulliparity
- Age >40 years
- Pregnancy with assisted reproduction
- Interpregnancy interval >7 years
- Family history of preeclampsia
- Woman born small for gestational age
- Obesity/gestational diabetes mellitus
- Multifetal gestation
- Preeclampsia in previous pregnancy
- Poor outcome in previous pregnancy
- Fetal growth restriction, placental abruption, fetal death
- Preexisting medical-genetic conditions
- Chronic hypertension
- Renal disease
- Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus
- Antiphospholipid antibody syndrome
- Factor V Leiden mutation

1. נולפריטי
בגדול PET נחשבת מחלה של הפרימיגרבידה. הסיכון גובר כאשר חשיפה מוגבלת לזרע לפני הכניסה להריון. חשיפה ממושכת לאותו זרע מורידה סיכון ל-PET אבל אם מחליפים פרטנר או מחכים מעל 7 שנים בין הריונות ← הגורם המגן הנ"ל מתבטל.
2. גיל <40 (או מתחת לגיל 20)
3. הריון ART (כי גיל אישה גבוה, השמנה+PCOS, ED, מרובה עוברים)
4. מרווח בין הריונות < 7 שנים
5. היסטוריה משפחתית של PET
6. אישה שנולדה SGA
7. השמנה, GDM
8. מרובה עוברים
9. PET בהריון קודם
10. תוצא הריון קודם לא טוב (IUGR, הפרדות שליה, מות עובר)
11. IUGR, הפרדות שליה, מות עובר
12. מחלת רקע קיימת
13. יל"ד כרוני
14. מחלת כליה
15. DM סוג 1
16. APLA
17. טרומבופיליה וביניהם מוטציה FVL – בעיקר גורם סיכון להתפחות מוקדמת וחמורה של המחלה
18. מחלות טרופובלסט (הופעת PET מוקדם וחמור יותר)

BOX 31-3 THEORIES ASSOCIATED WITH THE ETIOLOGY OF PREECLAMPSIA

- Abnormal trophoblast invasion or poor implantation
- Imbalance in angiogenesis
- Coagulation abnormalities
- Vascular endothelial damage
- Cardiovascular maladaptation
- Immunologic maladaptation
- Genetic predisposition
- Exaggerated inflammatory response
- Increased oxidative stress

פתופיזיולוגיה:

ישנן מספר רב של תאוריות וביניהן:

1. פלסנטציה לא תקינה = חדירה חלקית ולא תקינה של הטרופובלסט לעורקים הספירלים ברחם
2. מלאדפטציה אימונולוגית/קרדיווסקולרית פרהדיספוזיציה גנטית



הנ"ל מביאות ל:

3. חוסר איזון באנגיוגנזיס
4. נזק אוקסידיטיבי מוגבר (רדיקלים חופשיים ↑ אנטיאוקסידנטים ↓)
5. הפרעות קרישה – נרכש/מולד
- טרומבובקסן ↑ (ואזוקונסריקטור ואגרגנט טסיות) פרוסטציקלין ↓ (ואזודילטור פוטנטי ומעכב אגרגציית טסיות).
6. נזק לאנתודל
7. תגובה דלקתית מוגזמת
- 8.

תאוריה 1 - שינויים וסקולרים רחמיים ← פגיעה בחדירות הטרופובלסט בסגמנט הדיסטלי

- בהריון תקין טרופובלסט חודר לעורקים ספירליים ← בעקבות כך נוצרת מערכת כלי דם עם תנגודת נמוכה, לחץ נמוך וזרימה מהירה. הנל מתרחש ב 2 שלבים:

1. טרימסטר ראשון ← הפיכת סגמנט דצידואלי של עורקים ספירליים
2. טרימסטר שני ← הפיכת סגמנט מיומטרלי (דיסטלי) של עורקים ספירליים.

בהריון עם PET רואים את השינויים הללו רק בסגמנט הדצידואלי ולא בסגמנט המיומטרלי כלומר יש עיכוב של השלב השני בטרמסטר השני החל משבוע 16. והעורקים הספירליים בסגמנט המיומטרלי נשארים חשופים להשפעה הורמונלית

(עורק הרחם ← arcuate artery ← radial artery ← spiral artery ← intervillous space בשליה) כלומר, בהריון תקין רואים את השינויים שיוצר הטרופובלסט (חדירת הטרופובלסט) החל מה intervillous space ועד מקור העורק הספירלי (שהוא העורק הרדיאלי) וממוקם בשליש הפנימי של המיומטריום

בהריון נורמאלי קיימת נדידה של תאי טרופובלסט אל העורקים הספיראליים. נדידה זו מתחילה מסיסי השליה ועד לעומקם של העורקים הספיראליים במיומטריום. **נדידה זו מאופיינת בשני גלים.** גל ראשון בטרמסטר ראשון – נדידת תאי הטרופובלסט עד לסגמנט הדצידואלי וגל שני המתרחש בטרמסטר שני התרחבות הנדידה עד לסגמנט במיומטריום של העורקים הספיראליים, ישנו אובדן של השריר העוטף עורקים אלו (נוצרים 100-150 עורקים מפותלים, ארוכים עם מספר רב של פתחים לאיטרילוס כאלו) - המערכת הופכת ל low-resistance, low-pressure high-flow system

בהריונות המסובכים עם PET או IUGR:

- השינויים בכלי הדם המוזכרים לעיל מוגבלים בד"כ רק לסגמנט הדצידואלי.
- מספר העורקים המפותחים קטן בהשוואה להריונות נורמוטנסיביים
- התגובה הפתולוגית לתהליך ההשרשה נעוצה כנראה **בעיכוב הפאזה השנייה** (המתחילה משבוע 16) הכוללת נדידת תאי טרופובלסט לסגמנט במיומטריום



כלי דם צרים, תנגודת גבוהה:

1. נזק לאנדוטל - תהליך דומה לאתרוסקלרוזיס זרימת דם מופחתת לשליה

•

תאוריה 2 - דלקת של אנדוטל וסקולרי וחוסר תפקודו

ייתכן שאיסקמיה בשליה מובילה לסינדרום של PET עקב הפרשה של פקטורים מהשליה שחודרים לדם האמהי וגורמים להרס של תאי אנדוטל. (מדובר בביומרקרים משתנים מס' שבועות לפני התפתחות PET – אבל הם אינם בשימוש קליני לחיזוי PET)

SFLT-1 - soluble fms like tyrosin kinase 1 – עולה בPET

עליה מתחילה לאחר טרימסטר ראשון. כלומר רמתו בטרמסטר 1 דומה לשל נשים נורמוטנסיביות מיוצר עי השליה ונקשר לרצפטור של VEGF ול PLGF וגורם לירידה ברמותיהם וכך פוגע בתפקוד האנדוטל ← גורם לואזוקונסטריקציה רמות אמהיות בסרום ורמות בשליה שלו גבוהות בהריונות עם PET ובקורלציה ישירה לחומרת רעלת ההריון.

– PLGF

מדובר בפקטור אנגיוגני החשוב בהתפתחות המוקדמת של השליה.

רמות נמוכות בטרימסטר 1 בהריונות שעתידיים לפתח PET או IUGR (בהריונות תקינים, רמותיו עולות ב2 טרימסטרים הראשונים עם פיק בשבוע 30 ולאחר מכן רמות יורדות)

****לפי מאמר בNEJM יחס של SFLT-1/PLGF – של 38 יכול לנבא העדר פרהאקלמפסיה**
**** יחס SFLT-1/VEGF עולה.**

- גנטיקה

- שינויים בפרוסטנואידים:
-ירידה בפרוסטציקלין ← במצב תקין מעכב אגרציה של תסיות ומשמש כואזודילטור פוטנטי.
-עליה בטרומבוקסן A2 ← ובכך מעודד אגרציה תסיות ומשמש כואזוקונסטריקטור פוטנטי.

- עליה ברדיקלים חופשיים בפלזמה
מקדים הופעת PET

אבחנה:

עליית לחץ דם לפי ההגדרות עם/בלי פרוטאינוריה, עם/בלי אחד הקריטריונים למחלה חמורה

ניבוי של PET:

לפי Acog task force 2013 - מרקרים שונים נחשבים לא מהימנים בחיזוי רעלת. **הסקרינינג היחיד המומלץ הוא אנמנזה הכולל הסטוריה רפואית מספקת לצורך הערכת גורמי הסיכון.**

המרקרים הקיימים משתנים מספר שבועות לפני התפתחות PET ואינם בשימוש קליני:

- SFLT-1 – לא רלוונטי כי עולה מאוחר
- PLGF נמוך – המרקר הכי טוב מבין הקיימים
- Placental protein 13 – יורד מאוד בנשים שייפתחו PET מוקדם

מתוך מבחני ה TT:

-ירידה בPAPPA $0.3 >$
-עליה ב $MOM\ 2 < AFP$
- עליה ב $MOM\ 2.5 < HCG$
- אינהיבין $MOM\ 3 <$

דופלר ב uterine artery – נבדק בטרימסטר השני (שב' 16-20) – לפני כן, $FP \uparrow$

זרימה אבנורמלית נחשבת כשיש RI (אינדקס תנגודת) מוגבר או **early diastolic notch** (חד/דו צדדי) ← פי 6 פרהאקלמפסיה – רגישות ו-PPV נמוכים.

חסרונות: מבוצע מאוחר, ערך פרוגנוסטי רק בנשים בסיכון גבוה מאוד ← לא מומלץ כרוטינה

BOX 31-4 INTERVENTIONS USED TO PREVENT PREECLAMPSIA

- High-protein and low-salt diet
- Nutritional supplementation (protein)
- Calcium
- Magnesium
- Zinc
- Fish and evening primrose oil
- Antihypertensive drugs, including diuretics
- Antithrombotic agents
- Low-dose aspirin
- Dipyridamole
- Heparin
- Vitamins E and C
- Sildenafil

המלצות ה ACOG task force:

- ויטמין E&C – (חשבו שיעזרו כי הם אנטי-אוקסידנטים) אבל לא עוזרים.
- מנוחה, הגבלת מלח – לא מומלץ כמניעה ראשונית.
- הפריין LMWH – לא עוזר
- קלציום – יעיל רק באוכל' בסיכון גבוה עם צריכת קלציום נמוכה (לא בארצות מפותחות כנראה) - השפעת הסידן על הורדת לחץ הדם קשורה בשינוי רמות רנין, בתפקוד הורמון פרהתיירואיד ובהפחתת הרגישות של כלי הדם לאנגיוטנסיין-II. לפי גבה ← אין המלצה לשמוש בתוספת קלציום למניעת PET!

• אספירין במינון נמוך!

יש קשר בין PET לבין וזוספזם ואקטיבציה של מערכת הקרישה. אקטיבציה של טסיות משחקת תפקיד מרכזי ומשתקפת בחוסר האיזון בין טרומבוקסן לבין פרוסטציקלין. ולכן יש היגיון בטיפול באספירין. אספירין – מעכב סלקטיבי של טרומבוקסן ← עיכוב הסינתזה של PG עי נטרול ואצטילציה לא הפיכה של COX. מצאו שמתן אספירין במינון נמוך לאחר 12 שבועות הריון לנשים בסיכון מוגבר ל-PET ← מוריד סיכון ל PET בכ 24%, מוריד סיכון ל PTB בכ 14% ול IUGR בכ 20% ולכן ההמלצה: המלצה של Task Force לנשים בסיכון גבוה ל-PET (היסטוריה של PET, יל"ד כרוני, מחלת כליה, DM, מחלות AID, הריון מרובה עוברים) ← צריכות לקבל אספירין במינון נמוך (80 מ"ג ליום) החל משבוע 12-28 ועד הלידה. הנ"ל יוריד סיכון ל PET, PTB ו IUGR.

המלצה מ-2013 של Task force in pregnancy ← לנשים עם היסטוריה של PET מוקדם + יילוד לפני שבוע 34 או PET ביותר מהריון קודם אחד ← לתת אספירין במינון נמוך 60-80 מ"ג ליום החל מסוף טרימסטר ראשון (לפני שבוע 16).

לפי נייר עמדה – אספירין במינון נמוך (75-100 מ"ג) מסוף השליש הראשון להריון נמצא בחלק מהעבודות כמפחית סיכון לפתח רעלת הריון לנשים עם סיכון גבוה לפתח רעלת הריון

לפי ACOG 2018 – מתן LDA בהריון – בין שבוע 12 ל-28 (באופן אופטימלי לפני שבוע 16) ועד הלידה לפי ההגדרות שבטבלה.

Table 1. Clinical Risk Assessment for Preeclampsia*

Risk Level	Risk Factors	Recommendation
High [†]	• History of preeclampsia, especially when accompanied by an adverse outcome • Multifetal gestation • Chronic hypertension • Type 1 or 2 diabetes • Renal disease • Autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome)	Recommend low-dose aspirin if the patient has one or more of these high-risk factors
Moderate [‡]	• Nulliparity • Obesity (body mass index greater than 30) • Family history of preeclampsia (mother or sister) • Sociodemographic characteristics (African American race, low socioeconomic status) • Age 35 years or older • Personal history factors (eg, low birthweight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, more than 10-year pregnancy interval)	Consider low-dose aspirin if the patient has more than one of these moderate-risk factors [§]
Low	• Previous uncomplicated full-term delivery	Do not recommend low-dose aspirin

מעבדה ב-PET:

המערכות שיכולות להיות מעורבות: כליה, המטולוגית וכבד

תפקוד כלייתי:

במהלך הריון תקין יש עליה ב-RPF ו ב-GFR. שינויים אלו הם שאחראיים על ירידה בריכוז של קראטינין, אוראה וחומצה אורית בסרום.
ב-PET ← ואזוספזם ובצקת של קפילריות אנדותליאליות בגלומרולוס (glomerular endotheliosis) מוביל לירידה ב-GFR של כ-25%. קראטינין בסרום נדיר שיעלה ב-PET אבל חומצה אורית בדר"כ תהיה גבוהה.
למרות הנ"ל, חומצה אורית מוגברת איננה רגישה או ספציפית לאבחנה של PET או ניבוי תוצאות פרינטליות רעות ולכן לא נילד לפי תוצאות ערכי חומצה אורית.

DD לחומצה אורית מוגברת:

1. PET
2. הריון מרובה עוברים
3. AFLP
4. מחלות כליה

תפקוד כבדי:

הכבד מעובר רק בכ-10% מנשים עם PET ומאפיינים חמורים.
בדר"כ עליה קלה בטרנסאמינזות. באם בילירובין עולה, בדר"כ זו הפרקצי הבלתי ישירה (עליה בבילירובין נדירה ב-PET)

המטולוגיה:

- השינוי הכי שכיח ← טרומבוציטופניה – מנגנון: אגרגציה, אקטיבציה וניצול יתר עקב ואזוספאזם ותפקוד אנדותל פתולוגי.
רמת הטרומבוציטופניה בקורלציה עם חומרת המחלה ונוכחות או העדר הפרדות שליה.
אם **טסיות > 100,000** ← לבדוק גם **תפקודי קרישה: PT, PTT** ורמות פיברינוגן
- ירידה ב **אנטיטרומבין III**
- עליה בטרומבין ובדי דימר
- ישנה עליה פרוגרסיבית בפיברינוגן בפלזמה בהריון נורמלי ובנשים עם PET באופן נדיר רמות פיברינוגן יורדו ולרב קשור להפרדות שליה.

ניטור המודינמי בנשים עם PET

נשים עם PET CI גבוה-נורמלי, SVR גבוה – נורמלי, PCWP גבוה- נורמלי
ככל הנראה הבעיה בנשים עם PET חמור זה SVR גבוה.

ניהול של יתר לחץ דם הריוני / PET

נשים עם יתר לחץ דם הריוני-PET לנשים אלו סיכון מוגבר לפתח יתר לחץ דם חמור, PET עם סימנים חמורים, HELLP או אקלמפסיה. ככל שגיל ההריון באבחון יתר לחץ דם נמוך יותר – הסיכון לפתח את הסיבוכים גבוה יותר.

****לאור כך מומלץ לנטר אם ועובר על בסיס שבועי:**

- ללמד את האם לשים לב לסימפטומים שיכולים לנבא אקלמפסיה
- מדידת לחץ דם
- בדיקות דם – CBC, טסיות, אנזימי כבד, קראטינין בסרום
- הערכה עוברית הכוללת US – לכמות מים והערכת גדילה, NST

****מניעה מדיאטה עשירה במלח והגבלה פעילות גופנית -לא הוכחו כיעילים**
**** טיפול להורדת ל"ד** עשוי להוריד קצב התקדמות יל"ד קל למחלה קשה אך לא משפר תוצאות הריון ופרינטליות. בנוסף טיפול שכזה מוריד פרפוזיה שלילית. ולכן לא מומלץ לתת טיפול כל עוד לחצי הדם מתחת לתחום החמור > 160/110.

הסבר נוסף – טיפול באנטיהיפרטנסיבים יכול להפריע בזיהוי סימפטומים שמכוונים למחלה חמורה.

ניהול יל"ד הריוני קל/ PET ללא מאפיינים חמורים – נייר עמדה

*נשים עם יל"ד הריוני < התקדמות ליל"ד חמור או PET לרב תוך 1-3 שבועות

* נשים עם PET ללא מאפיינים חמורים < תוך ימים יכולה להתרחש התקדמות לרעלת הריון עם מאפיינים חמורים.

* בעת האבחנה – הערכה אמהית ועוברית
< אם הכל יציב < ניהול שמרני עד 37 ואז יילוד.
< ניהול שמרני כולל:

***בדיקות מעבדה (תפקודי כבד, כליה, ס"ד) אחת לשבוע
***NST, BPP וגדילת עובר 1-2 בשבוע

* נשקול יילוד לפני 37 שבועות:

1. חשד להפרדות שלייה
2. הערכת משקל עובר > אחוזון 5 או מיעוט מי שפיר

* במהלך לידה, בנוכחות ל"ד > 160/110 אין צורך במתן מגנזיום למניעת פרכוס

**** במידה ואין החמרה של הלחץ דם – ללחץ דם חמור או PET עם סימנים חמורים ניתן למשוך הריון עד 37 שבועות**

**** הניהול השמרני יהיה אמבולטורי (ולא באשפוז)**
כל עוד יש
< הענות טובה של האישה,
< גיל הריון מעל 32
< לחץ דם סיסטולי > 155 ודיאסטולי > 105
< ללא סימפטומים נוספים

**** אין ייתרון בהמלצה על מנוחה במיטה**

**** כלומר – מומלץ ליילד משבוע 37+0 ולא לנהל שמרנית!**

**** במהלך הלידה ולאחריה אין צורך בMG**
פרופילקטי למניעת פרכוסים (סיכון לאקלמפסיה פחות מ1 ל500 נשים)

****יש לעקוב במהלך הלידה לפחות פעם בשעה על הלחץ דם שכן עקב שינויים ב CO והורמוני סטרס סיכוי טוב לנשים עם PET או יל"ד שיפתחו PET עם מאפיינים חמורים במהלך הלידה.**

המלצה ליילוד בשבוע 37 מבוססת על הבאים:

2 מחקרים חשובים לגבי נשים עם יתר לחץ דם הריוני קל שהובילו למסקנה שצריך ליילד בשבוע 37 ולא לנהל שמרנית (HYPITAT I) ולעומת זאת שבין שבוע 34-37 מומלץ לנהל שמרנית ולא ליילד (HYPITAT II)

(Lancet 2009) HYPITAT

- Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At Term (HYPITAT)
- קב' הולנדית, מחקר רב מרכזי בהולנד, RCT
- מחקר השווה בין השראת לידה לאחר שב' 36 בנשים עם יל"ד הריוני קל/רעלת קלה אל מול ניהול שמרני.
- נכללו 756 נשים הרות עם עובר יחיד בגילאי הריון של 36 עד 41 שבועות שלהן יתר לחץ דם קל
- הנשים עברו רנדומיזציה לאינדוקציה (377) וניהול שמרני (379)
- נבדקו קומפוזיט של תוצא אימהי רע, לרבות תמותה אימהית, תחלואה אימהית, התקדמות ליתר לחץ דם חמור או פרוטאינוריה וכן דימום מאג'ורי לאחר לידה (אבדן למעלה מליטר דם). תחלואה אימהית הוגדרה כרעלת הריון, תסמונת HELLP (המוליזה, עלייה באנזימי הכבד וספירת טסיות נמוכה), בצקת ריאות, מחלה תרומבואמבולית והפרדות שליה.
- Secondary outcome – תוצא יילוד רע ושיעור CS.
- תוצא אימהי רע התרחש ב-31% מהנשים שעברו אינדוקציה של הלידה, לעומת 44% מאלו שנוהלו שמרנית (RR = 0.71; 95% CI = 0.59-0.86; $P < 0.0001$).
- לא הייתה אקלמפסיה או היפרדות באף אחת מהקבוצות ולא דווחו מקרים של תמותה אימהית, עוברית או רעלת הריון. בנוסף, נמצא שבקב' האינדוקציה היה סיכון נמוך יותר ליתר לחץ דם חמור או תסמונת HELLP
- עוד מעניין בקבוצת האינדוקציה שיעור נמוך יותר של צורך בניתוח קיסרי (גם בנשים עם בישופ ירוד/נוליפארות) לעומת אלו בקבוצת הניטור.
- מסקנת המחקר: השראת לידה קשורה בתוצא אימהי טוב יותר. יש להמליץ על השראת לידה לנשים הסובלות מיתר לחץ דם הריוני ולחץ דם דיאסטולי של 95 מ"מ כספית ומעלה, או טרום-רעלת הריון קלה בגיל הריון שמעל 37 שבועות.
- הממצא לפיו, ובעקבות כך לשיעור נמוך יותר של צורך בניתוח קיסרי, מדגיש את חשיבותו של ניטור תכופ של לחץ הדם במהלך השבועות האחרונים של ההריון.

קיים מחקר המשך - HYPITAT II (לנסט 2015)

- נבדקו 703 נשים עם יל"ד לא חמור בהריון, בין שבוע 34 לשבוע 37, אשר חולקו באופן אקראי ללידה דחופה (= השראת לידה או ניתוח קיסרי תוך 24 שעות) או ניהול שמרני עד שבוע 37.
- התוצאות העיקריות היו תוצא שלילי אימהי (מחלה תרומבואמבולית, בצקת ריאות, רעלת הריון, סינדרום HELLP, הפרדות שליה או תמותה אימהית) ו-RDS ביילוד.
- תוצאות אימהיות השליליות התרחשו ב-1.1% מבין 352 הנשים שעברו לידה דחופה לעומת ב-3.1% מבין 351 הנשים שנוהלו שמרנית. RDS אובחנה ב-5.7% מבין 352 הילדים שהיו בקבוצה שעברה לידה דחופה לעומת 1.7% מבין הילודים שהיו בקבוצה שנוהלה שמרנית. לא היו מקרי מוות של ילודים או אימהות.
- המסקנה - בנשים עם הפרעת יל"ד לא חמורה בשבועות 34-37 להריון, לידה דחופה יכולה להוריד את הסיכון, הנמוך בכל מקרה, לתוצאות שליליות באם. עם זאת, לידה דחופה הגבירה באופן מובהק את הסיכון לתסמונת מצוקה נשימתית של הילוד. לכן, לידה דחופה אינה מוצדקת כטיפול שגרתי וניתן לשקול ניהול שמרני של ההריון תחת ניטור כל עוד אין התדרדרות קלינית.

ניהול של PET עם מאפיינים חמורים

שכיחות:

PET עם מאפיינים חמורים – 0.6-1%

סיבוכים של PET עם מאפיינים חמורים:

- סיבוכים קשים אמהיים ופרינטלים ובעיקר
- PTD
- IUGR
- הפרדות שליה
- מוות פרינטלי

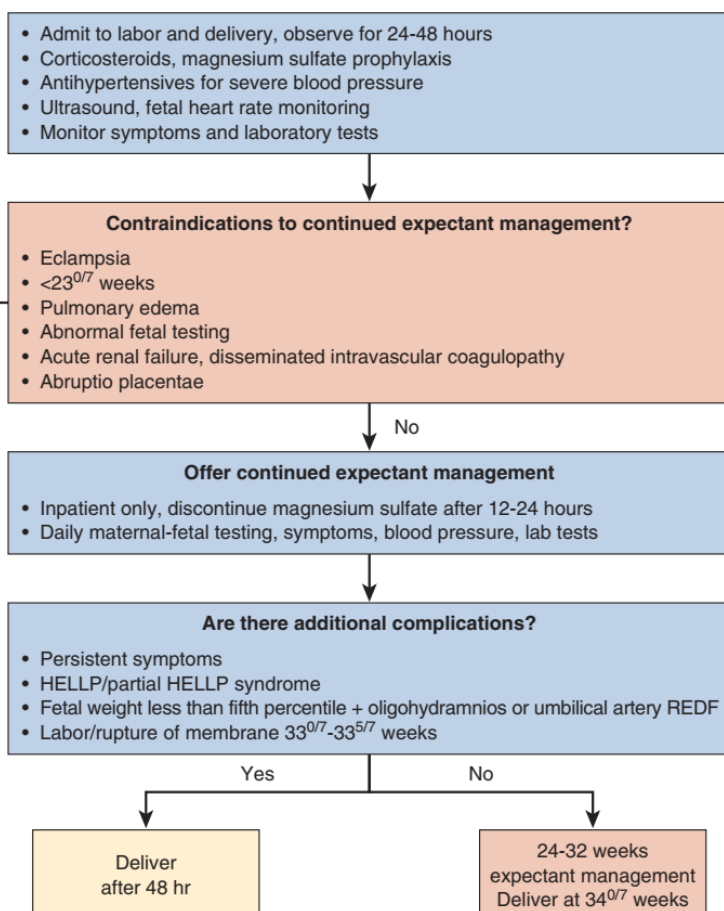
ניהול:

- באופן כללי לאור קשר של מחלה זו עם תחלואה ותמותה אמהית ועוברית ← מומלץ לילד כל אישה מעל שבוע 34 שפתחה סימנים חמורים ל-PET.
- אשפוז מיידי
- מתחילים טיפול במגנזיום סולפט IV למנוע פרכוס
- וטיפול אנטיהיפרטנסיבי להורדת ל"ד כאשר סיסטולי <160 ודיאסטולי <110 המטרה של הטיפול האנטיהיפרטנסיבי: סיסטולי 140-155 דיאסטולי 90-105
- לנטר סימפטומים ובדיקות מעבדה
- יש לעקוב ולנטר מדדים אמהיים ועובריים:
 - ניטור ל"ד
 - מאזן נוזלים
 - סטטוס מוחי
 - קיום כאב או רגישות אפיגסטרי
 - התפתחות לידה או דימום נרתיקי
 - במעבדה: טסיות, אנזימי כבד, סרום קראטינין
 - הערכה עוברית: NST, BPP, הערכת גדילה וכמות מים (AFV)
- כאשר לחץ דם לא נשלט למרות טיפול מקסימלי בלבטלול IV (300 מ"ג בשעה) + מקסימום מינון הידרלזין (25 מ"ג) או PO ניפדיפין (50 מ"ג) או סימפטומים צרברלים פרסיסטנטים (כאב ראש, טשטוש ראייה), במהלך טיפול במגנזיום ← אינדיקציה לילוד מיידי ולא משנה גיל ההריון!

לאחר הנ"ל מחליטים על המשך ניהול שמרני או יילוד מיידי

- מתי נחליט על יילוד מיידי (לאחר ייצוב אמהי)?

- שבוע >23
- אקלמפסיה
- בצקת ראות
- Abnormal fetal testing
- אי ספיקה כלייתית (קראטינין ≥ 1.5 מ"ג/דל)



DIC ○

הפרדות שליה ○

- אם גיל עובר בין $23+0$ ל- $23+6$ ← הזוג צריך לקבל הסבר וייעוץ לגבי ייתרון נאונטלי מינימלי אל מול סיכון גבוה לאמא בניהול שמרני – וההחלטה על אופן הניהול תהיה אינדיבידואלית
- במידה והנל תקינים נטפל שמרנית על לאחר מתן קורס סטרואידים להבשלה ראתית ואז נשקול האם לילד או שניתן לנהל שמרנית עד שבוע 34
- לנשים עם הניהול השמרני ניתן סטרואידים בין גיל הריון 24 ו-34 שבועות
- מתי נילד לאחר מתן סטרואידים להבשלה ראתית?
 - סימפטומים פרסיסטנטיים
 - HELLP או HELLP חלקי
 - עובר באחוזון $> 5\%$ + מיעוט מים או REDF בעורק הטבור
 - לידה/פקיעת קרומים בין שבוע 33-33+5 – נמתין 48 שעות וניילד לאחר סטרואידים
- במצבים הנ"ל נחכה לא יותר מ-24 שעות לאחר קורס אחרון של סטרואידים וניילד
- במידה והחלטנו על ניהול שמרני עד שבוע 34, האישה תעבור למחלקה אחרי שטופלה במגנזיום ל-24 שעות. הפסקה מהמגנזיום.
- במחלקה במידת הצורך תקבל טיפול אנטיהיפרטנסיבי פומי במטרה לשמור סיסטולי בין 140-155 ודיאסטולי בין 90 ל-105.
- האפשרויות PO לבטלול או PO ניפדיפין
- גבה ממליץ מינון התחלתי של 200 מ"ג לבטלול כל 8 שעות וניתן לעלות מינון ל 800 מ"ג כל 8 שעות לפי הצורך.
- במידה והמינון המקסימלי לא מספיק כדי להגיע לערך המטרה ניתן להוסיף ניפדיפין (קצר טווח). מתחילים 10 מ"ג כל 6 שעות וניתן לעלות עד 20 מ"ג כל 4 שעות. אם באמצעות שילוב זה לא מצליחים לשלוט על לחץ הדם ← לילד!
- במחלקה האם תעבור הערכה תכופה של סימפטומים: כאב ראש שלא מגיב לאנלגטיקה, ראיה מטושטשת, כפולה, חוסר יכולת לראות, בלבול, בחילה והקאה פרסיסטנטיים, כאב אפיגסטרי או בטן ימנית עליונה, קוצר נשימה, פעילו רחמית, דימום נרתיקי. בנוסף מעקב אחר מאזן נוזלים.
- מבחינה מעבדתית: בדיקה יומית של CBC, טסיות, אנזימי כבד, LDH וקראטינין
- תפקודי קרישה יילקחו רק אם קיום טרומבוציטופניה או חשד להפרדות שליה.
- מעקב עוברי יומי – ספירת תנועות, NST, BPP, NST אם לא ראקטיבי, פעמיים בשבוע כמות מים הערכת גדילת עובר אחת לשבועיים
- אם מתפתח מיעוט מים חמור ← אינדיקציה לילוד כאשר גיל הריון > 30 .
- דופלר לפחות פעם בשבוע. אם חשד ל IUGR אפילו יותר פעמים בדיקות דופלר
- במידה שיש העדר זרימה דיאסטולית יש לבצע בדיקות דופלר ברמה יומית.
- במידה ובכל שלב הוחלט על יילוד, יש לחדש מגנזיום סולפט ולהמשיכו עד ל 24 שעות לאחר הלידה.

מהלך הלידה בנשים עם PET + מאפיינים חמורים:

- מעקב ניטור רציף וטוקו לאורך כל הלידה, נוכחות טכניסטולה או האטות חוזרות ← ייתכן וסימן ראשון להפרדות.
- הרדמה אפידורלית היא העדיפה ביל"ד הריוני קל או רעלת "קלה", אך אין אחידות דעות בנוגע להרדמה ברעלת חמורה. ככלל עדיף הרדמה ספינלית/אפידורלית (טסיות צריכות להיות $> 50,000$). הרדמה כללית טומנת בחובה סיכון לאספירציה וכשל אינטובציה בשל בצקת בלרינגס וכן בעקבות האינטובציה יכול לעלות ICP.
- בהרדמה אזורית (אפידורל/ספינלית) אסור אם יש הפרעות קרישה או טרובוציטים $> 50,000$.
- לפי נייר עמדה – אלחוש בהרדמה אזורית במהלך לידה או בניתוח קיסרי בנשים עם PET הוא בטוח ויעיל!
- מניעת התקף אקלמפטי:
 - מגנזיום סולפט זו תרופת הבחירה למניעת פרכוס בנשים עם PET

○ מגנזיום לא משפיע על אורך הלידה או על שיעור CS

- שליטה של יתר לחץ דם

○ המטרה בטיפול של יתר לחץ דם שנמשך מעל 60 דקות ← מניעת סיבוכים מוחיים ולבביים כגון

אנצפולופתיה, דימום, CHF ומניעת נזק איסכמי לרטינה (תמונה בדף הבא)

○ במידה ולא מצליחים לשלוט בלחץ דם למרות מינון מקסימלי של תרופות IV, המחבר בגבה ממליץ על

החדרה של arterial line וטיפול אנטיהיפרטנסיבי

○ הטיפולים האפשריים לשליטה אקוטית בל"ד

▪ הידרלזין IV

▪ לבטלול IV

▪ ניפדיפין PO

○ כל אחת התרופות קבילה

צריך לבחור תרופה לפי היתרונות והחסרונות שלה:

○ מינוני התרופות: בטבלה

DRUG	STARTING DOSE	MAXIMUM DOSE
Acute treatment of severe hypertension		
Hydralazine	5–10 mg IV	25 mg in 1 hour
	every 20 min	
Labetalol^[+]	20–80 mg IV	300 mg
	every 10 min	
Nifedipine	10–20 mg oral	50 mg in 60 min
	every 20 min	

- **הידרלזין** (מרפה שריר חלק ומרחיב כל"ד ← תנגודת

פריפרית↓) **וניפדיפין** (חסם תעלות קלציום) מעלים דופק

וגורמים כאב ראש, בנשים עם דופק מעל 100 עדיף לבטלול.

- להמנע מ**לבטלול** (חסם סלקטיבי אלפא, לא סלקטיבי לבטא) בנשים עם אסטמה, CHF, דופק נמוך מ-60.

- **ניפדיפין** מגביר זרימת דם כליתית - כמות שתן ↑ - < עדיף באולגוריה/אחרי הלידה (כשחלק גדול מהנוזלים חוזר לכל"ד).

- קיימת תאוריה שמתן ניפדיפין + מגנזיום יכול לגרום ירידה אקקסיבית בל"ד ובלוק נירומוסקולרי, אך לפי מאמר סקירה של sibai מ-2007 – **אין עדות כי אכן מעלה סיכון להנ"ל.**

בכל מקרה אם מתפתח בלוק נירומוסקולרי ← 1 גר' קלציום IV גלוקונט.

אופן הלידה:

אין מחקרים רנדומלים שבדקו את אופן הלידה האופטימלי בל"ד חמור או רעלת חמורה. בכל מקרה רעלת חמורה אינה C/I ללידה רגילה. יש להתאים את דרך היילוד פרטנית לפי גיל הריון, מצג, תנאי בישוף, סטטוס עוברי כולל מיעוט מים, דופלר, נוכחות IUGR.

ההמלצה היא לנתח כאשר:

- מתחת 28 שבועות,
- SEVERE IUGR,
- מיעוט מים קשה
- BPP מתחת 4 או
- REDF בדופלר לפני שב' 32.

ניהול לאחר לידה:

- לאחר הלידה ← מוביליזציה של נוזל לתוך כלי הדם ← תיתכן החמרה בלחצי הדם בנשים עם רעלת קשה, במיוחד אלו עם תפקוד כלייתי לקוי וכאלו שהמחלה החלה אצלן מוקדם ← בסיכון לפתח בצקת ריאות.

- מעקב הדוק אחר מדדים כולל **סטורציה, סימפטומים, מאזן נוזלים, האזנה לריאות.**
- ביל"ד הריוני - לרוב הופכות נורמוטנסיביות תוך שבוע מהלידה.
- ברעלת הריון - לוקח יותר זמן עד אשר לחצי הדם חוזרים לנורמה. פרוטאינוריה תיתכן עד שנה. בחלק מהנשים ירידה מיידית בל"ד לאחר הלידה וביום 3-6 מהלידה שוב עלייה בלחצי הדם.
- **מתחילים טיפול (עדיף ניפדיפין) במידה ולחצי הדם מעל 150/100 ומפסיקים לאחר שהל"ד תקין למשך 48 שעות לפחות.** משחררים שלחצי הדם יציבים ואין סימפטומים עם המלצה למעקב ל"ד ואזהרות על סימפטומי רעלת נשים המפתחות ל"ד חמור או רעלת קשה לאחר הלידה הן בסיכון מוגבר לאקלמפסיה, בצקת ריאות שבץ וארוע טרובואמבולי.
- כאשר יש חשד להתפתחות מחלה לאחר הלידה – כאב ראש פרסיסטנטי, טשטוש ראייה, כאב ברום הבטן, לחצי דם גבוהים שאינם מגיבים לטיפול ← לאשפז ← לטפל במגנזיום למניעת פרכוס למשך 24 שעות. במידה ולאחר טיפול במגנזיום אין שיפור בסימפטומים נזרולוגים, ואין ירידה בערכי לחץ דם ← לשקול הדמיה מוחית לחיפוש פתולוגיה צרברלית
- מהנייר עמדה ←
בנשים עם יתר לחץ דם הריוני או PET לחץ הדם לרב יורד ביומיים הראשונים לאחר הלידה ועלול לעלות שוב לאחר כ 3-6 ימים. על כן מומלץ לבצע מעקב ל"ד במהלך האשפוז ובקהילה למשך לפחות 10 ימים לאחר הלידה.
כאשר לחץ דם גבוה מתמיד במשך לידה ($\leq 150/100$) בשתי מדידות במרווח של 4-6 שעות ביניהן, לשקול טיפול אנטיהיפרטנסיבי.
- נייר עמדה תרופות במשך לידה ←
אין מניעה מהנקה. רב התרופות אומנם ניתנות לגילוי בחלב אם אך בריכוז נמוך.
מתיל דופא תכשיר הנחשב בטוח, עם רמות נמוכות מאוד בחלב אם.

תוצאות פרינטליות ואמהיות של רעלת

- תליות בשב' הריון בפרזנטציה, מועד הלידה, חומרת המחלה, הריון מרובה עוברים, מחלות רקע נלוות כגון סוכרת, מחלת כליה וטרומבופיליה.
- ב- PET חמור - **תמותה אמהית של 0.2%**

סיבוכים אימהיים ברעלת חמורה

- ריאות – בצקת, ARDS
- אי"ס כליות/כבד
- סיבוכים נזרולוגיים – ארוע מוחי ע"ר דמם, פרכוס
- עיניים – רטינופתיה
- קרישה – DIC, PPH
- קרדיווסקולרית
- הפרדות שליה
- HELLP – 20%

סיבוכים עובריים ברעלת חמורה

- ↑ לידות מוקדמות
- IUFD, IUGR
- מצוקה עוברית, היפופרפוזיה ע"ר ירידת ל"ד מהירה
- היתה אמונה שיילודים (טרם המועד) לאימהות פרה אקלמפטיות סובלים מפחות סיבוכים מאשר המקבילים להם שנולדו בשבועות מוקדמים ללא PET. כיום נראה שיש אותם סיבוכים ואפילו יותר אישפוזים בNICU. אין בשלות ראתית מוקדמת ביילודים אלו.

HELLP – Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets

מאפיינים (טריאדה – המודגשים):

- העיקרי – **המוליזה** - מיקרואנגיופיתית המוליטיק אנמיה (לפחות 2 מתוך 3 הבאים):
בסרום – **בילירובין** (לא ישיר) $\uparrow$ (≥ 1.2 מ"ג/ד"ל), **הפטוגלובין** $\downarrow$,
במשטח דם: **שברי תאים** - שכיסוציטים, תאי burr. עקב אנמיה המוליטית מיקרואנגיופיתית
- אנמיה חמורה ללא קשר לאבדן דם (Microangiopathic hemolytic anemia)

BOX 31-5 CRITERIA TO ESTABLISH THE DIAGNOSIS OF HELLP SYNDROME

Hemolysis (as least two of these):

- Peripheral smear (schistocytes, burr cells)
- Serum bilirubin (≥ 1.2 mg/dL)
- Low serum haptoglobin

Severe anemia unrelated to blood loss

Elevated liver enzymes

- Aspartate transaminase or alanine transaminase at least twice the ULN
- Lactate dehydrogenase twice or more of the ULN

Low platelets ($<100,000/\text{mm}^3$)

- **אנזימי כבד מוגברים** - (פי 2 מהנורמה ומעלה)
AST/ALT פי 2 מהנורמה
LDH פי 2 מהנורמה

- **טרומבוציטופניה** - פחות מ- $100,000/\text{mm}^3$

קלסיפיקציה (מנבא חומרה, תוצאות פרינטאליות, התאוששות לאחר לידה):

- Class-1 – רמה מתחת ל-50,000
- Class-2 – רמה בין 50,000-100,000
- Class-3 – רמה בין 100,000-150,000

קליניקה

הסינדרום שכיח יותר בלבנות ובנשים עם PET שנוהלו שמרנית מהלך פרוגרסיבי, לעתים התדרדרות פתאומית אם/עובר חולשה והרגשה כללית רעה (דמוי מחלה וירלית) כמה ימים קודם לכן
ב-15% מהמקרים עם HELLP אין בכלל יל"ד
ב-13% אין פרוטאינוריה

10-15% ללא פרוטאינוריה/יל"ד.

כאבים ברום הבטן ב 40-90% מלווים בבחילות והקאות

כאבי ראש 30-60%

הפרעות ראיה – רק 17%.

דימומים – מהאף, המטוריה, פטכיות ($\downarrow \text{plt}$)

סיבוכים אימהיים

- DIC – 15%
- הפרדות שליה 9%
- בצקת ריאות – 8%
- אי ספיקת כליות – 3%
- תמותה אימהית – 1%
- ספסיס, שבץ, ARDS – 1%
- **Hepatic hematoma** – 1% - המטומה סבקפסולרית (glisson capsule).
קליניקה: כאבי בטן, בחילות והקאות, כאבים בכתף.
מעבדה: טרומבוציטופניה קשה, אנזימי כבד במאות-אלפים. יכולה להיות:

א. **contained** – ננהל שמרנית בט"נ- נוזלים, מוצרי דם, לשקול אמבוליזציה של עורקי הכבד. הדמייה חוזרת ואם הגודל והמעבדה יציבים - בהמשך ניתן לשחרר למעקב אמבולטורי, לוקח חודשים עד רזולוציה מלאה.

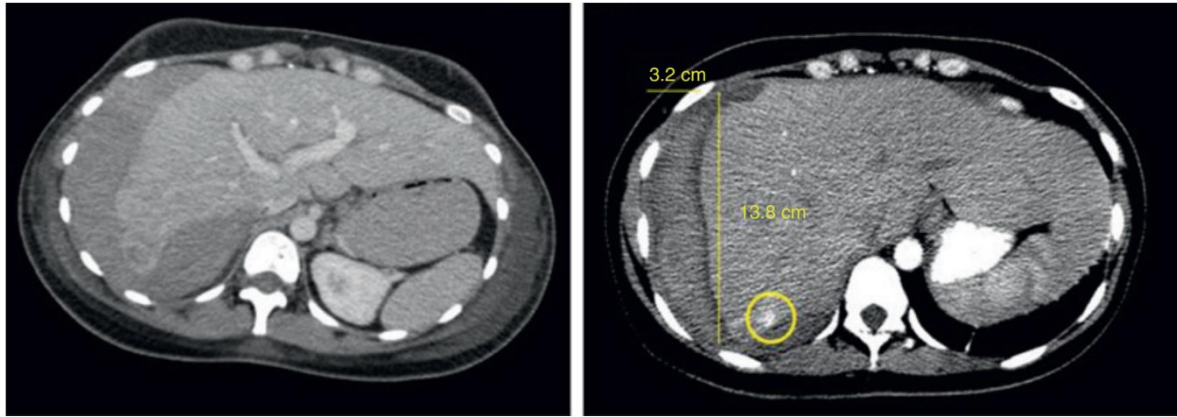
ב. **להיקרע ולדמם לחלל הבטן** – בטן תפוחה (המופריטונאום), שוק היפולומי, IUFD. סיבוכ מסכן חיים ← מצריך לפרוטומיה דחופה. 40% תמותה, א"ס כבד וצורך בהשתלה.

- **אוטם כבדי** - עליה ניכרת באנזמי כבד (אלפים) וב-LDH (עד 10000) כאבים בבטן עליונה וחום. אישוש אבחנה בהדמייה. לרוב משתפר לאחר הלידה. לרוב יש טרומבופיליה (APLA).

תמותה פרינטלית – 7-34% בעיקר בשבועות צעירים (>28), בשילוב IUGR והפרדות שליה



FIG 31-7 Computed tomographic scan of the liver demonstrates hepatic infarct.



8/27/2013

9/10/2013

FIG 31-8 Computed tomographic scan of liver demonstrates subcapsular hematoma at presentation and 2 weeks postpartum.

ניהול מקרה של HELLP:

אשפוז מייד:

- Refer to tertiary care facility (less than 35 weeks)
- Admit to labor and delivery area
- IV magnesium sulfate
- Antihypertensives if systolic blood pressure is at least 160 mm Hg and diastolic blood pressure is at least 105 mm Hg

- Less than 24 weeks or limits of viability
- Greater than or equal to 34 weeks
- Fetal distress
- Maternal distress
 - Eclampsia
 - Disseminated intravascular coagulopathy
 - Renal failure
 - Abruptio placentae
 - Respiratory distress
 - Suspect liver hematoma

Yes

Delivery

No

24-34 weeks

- Complete steroid course
- 24-48 hours latency

1. IV MG – מנת העמסה 6 גרם שניתנת במשך 20 דקות ולאחר מכן לתת 2 גרם לשעה באופן רציף. מתחילים כבר בהשגחה, אם צריך מחדשים בלידה ולמשך 24 שעות לאחר הלידה. לציין כי אם קיימת הפרעה כלייתית (אוליגוריה או קראטינין ≤ 1.2 מג/דל) צריך להוריד מהמינון או אפילו להפסיק.
2. איזון לחץ דם אמהי אקוטי (הידרלזין, לבטלול או ניפידין) במידה וסיסטולי 160 ודיאסטולי 105

- הידרלזין IV – בולוס של 5 מ"ג, ניתן לחזור כל 20 דקות עד מקסימום של 25 מ"ג לשעה. לבטלול IV – 20-40 מ"ג כל 10 דקות ועד מקסימום 300 מ"ג. ניפידין PO – 10-20 מ"ג כל 20 דקות עד מקסימום 50 מ"ג לשעה.
3. ברגע שמאבחנים HELLP צריך להחליט האם מיילדים או מחכים (בהתאם לתרשים)

4. הערכה עוברית: לפי הטבלה. בגדול לאחר שבוע 34 יילוד. לפני 34 סטרואידים ויילוד לאחר 24 עד 48 שעות אלא אם אחת מהמצוקות הרשומות.

****ההבדל בניהול בין HELLP ל PET עם מאפיינים חמורים:**

בשתי הסיטואציות צריך להחליט אם ניתן לאפשר המתנה של לפחות 24-48 שעות לקבלת סטרואידים להבשלת ראתית בHELLP ← לאחר ההמתנה להבשלה מיילדים ולא משנה גיל ההריון
ב PET עם מאפיינים חמורים ← לאחר הבשלות הראתית יש עוד רשימה של שאלות על מנת להחליט אם ניתן להמשיך ניהול שמרני עד שבוע 34.

BOX 31-8 INDICATIONS AND MANAGEMENT DURING CESAREAN DELIVERY IN HELLP SYNDROME

Indications for Cesarean Delivery

- Nonreassuring fetal status
- Abnormal fetal presentation
- Gestation <30 weeks and Bishop score <5
- Gestation <32 weeks with IUGR or oligohydramnios and Bishop score <5
- Known subcapsular liver hematoma
- Suspected abruptio placentae

Management During Cesarean Delivery

- General anesthesia for platelet count $<75,000/\text{mm}^3$
- Transfuse 6 U of platelets if count $<40,000/\text{mm}^3$
- Insert subfascial drain
- Secondary skin closure or leave subcutaneous drain
- Observe for bleeding from upper abdomen before closure

נוכחות HELLP אינה אינדיקציה לניתוח קיסרי מיידי.

ההמלצה לניתוח כאשר:

- מתחת לשב' 30 שאינה בלידה ובישופ נמוך מ-5
- מתחת לשב' 32 עם IUGR / מיעוט מים ובישופ נמוך מ-5
- המטומה סאב-קפסולרית
- חשד להפרדות שליה
- NRFHR
- עכוז
- אין מניעה מזירוז באמצעות פיטוצין או PG וניתן לילד נשים מתחת לשבוע 30 במידה והבישופ מעל 5.
- אין מניעה משיכוך כאב על ידי אופייטיים סיסטמיים אך C/I לביצוע pudendal block מחשש לדמם.
- I/C לאלחוש אפידורלי אם רמת **טסיות** $>75,000$, אז שיטת הבחירה להרדמה בניתוח היא הרדמה כללית.

יש לתת טסיות במקרים הבאים:

- דימום משמעותי (אכימוזות, דמם בניתוח, דימום מהחניכיים)
- טסיות מתחת ל-20,000
- בנשים עם $\text{PLT} < 40,000$ לפני ניתוח/אינטובציה - יש לתת 6 יחידות טסיות. להשאיר נקז בניתוח!

ניהול לאחר לידה (זהה לנשים שבהן ה-HELLP הופיע לפני הלידה או אחריה)

- ב-48 שעות הראשונות - מעקב מדדים הדוק, כולל מאזן נוזלים וסטורציה, מעקב מעבדתי
- מתן מגנזיום פרופילקטי בד"כ למשך 48 שעות מהלידה ותרופות מורידות ל"ד לשמור ערכי ל"ד מתחת ל-155/105.
- רוב הנשים ידגמו שיפור תוך 48 שעות למעט נשים עם הפרדות שליה + DIC, טסיות $>20,000$, מיימת משמעותית או פגיעה כלייתית – אז צפויה רזולוציה ממושכת ויכול ואף ההחמרה. נשים אלו בסיכון מוגבר לפתח בצקת ריאות ו-ATN.

- אם המטופלת לא מתחילה להשתפר תוך 72 שעות או שיש שיפור מעבדתי ואז שוב החמרה ← יש לחשוד ב-TTP /HUS ולשקול פלזמה פרזיס.

אבחנה מבלדת של HELLP:

בקופסה 31-6 רשומות מחלות והפרעות כירורגיות המבלבלות עם HELLP

יש חפיפה בין ההסתמנות הקלינית והמעבדתית של HELLP להפרעות אחרות:

TTP – נדיר < 1:100,000 בהריון. ממוצע שב' 26.

אגרגציה טסיות סיסטמית/כלייתית בארטריולות וקפילרות.

ממצאים - פנטאדה (ב-40% מהחולות כולם. ב-3/4 מהחולות 3 הסימנים הראשונים ברשימה)

1. טרומבוציטופניה

2. Microangiopathic hemolytic anemia

3. הפרעות נירולוגיות

4. חום (30-40%)

5. פגיעה כלייתית.

קליניקה: כאב בטן, חום, בחילות והקאות.

דימומים: דימום GI, אפיסטקסיס, פטכיות, פורפורה, נירולוגיה- כאבי ראש, הפרעות ראייה, בלבול, אפזיה, שיתוק, פרכוסים.

כליה: המטוריה (צבע תה), פרטאינוריה, א"ס כליות (אך ללא casts והמטוריה להבדיל מאקסרביציה של לופוס). יתכן יל"ד.

במעבדה: טרומבוציטופניה יכולה להיות חמורה (פחות מ 20,000), המטוקריט מאוד נמוך, משטח עם שברי תאים.

LDH מוגבר (מ RBC אך גם מהרס רקמות עקב איסכמיה).

תפקודי כבד ותפקודי קרישה לרוב תקינים.

אתילוגיה- ADAMTS13 (מופרש מהפטוציטים) בחסר (כנראה Ab נגדו) אין פירוק של מולקולות גדולות ← מונע פירוק WF המופרש מהאנדותרל. נמוך > 5%.

טיפול: לא מחייב יילוד.

פלזמפרזיס, טיפול אימונוסופרסיבי (מבטרה, סטרואידים).

10% תמותה אמהית, 20% פרינטאלית.

BOX 31-6 MEDICAL AND SURGICAL DISORDERS OFTEN CONFUSED WITH HELLP SYNDROME

- Acute fatty liver of pregnancy
- Appendicitis
- Gallbladder disease
- Glomerulonephritis
- Hemolytic uremic syndrome
- Hepatic encephalopathy
- Hyperemesis gravidarum
- Idiopathic thrombocytopenia
- Pyelonephritis
- Systemic lupus erythematosus
- Antiphospholipid antibody syndrome
- Thrombotic thrombocytopenic purpura
- Viral hepatitis

HUS

הרבה מהקליניקה משותפת ל-TTP אך בד"כ במשלב הלידה - לפחות יומיים אחרי הלידה.

נדיר במבוגרים - פרהדיספוזיציה אפשרית - זיהום בקטריאלי במעיים (verotoxin producing), טיפול בציקלוספורין או תרופות ציטוטוקסיות ואמצעי מניעה.

טריאדה - אנמיה המוליטית מיקרואנגיופטית, נפרופתיה אקוטית וטרומבוציטופניה (קלה יותר משל TTP - רק 50% מתחת ל-100,000 בעת האבחנה)

הבדל נוסף משמעותי מ-TTP, שב-HUS 15-25% מהנשים יפתחו מחלת כליות כרונית.

תמותה אימהית - מעל 50% לפי ספרות ישנה אך קרוב לוודאי עם הטיפול הקיים כיום של דיאליזה/פלסמהפרזיס - נמוך הרבה יותר

מאחר והטיפול ההתחלתי ב-HUS/TTP זהה (פלזמפרזיס), אין חשיבות להבדיל בין השתיים.

AFLP=Acute Fatty Liver of Pregnancy - נדיר 1:10-15,000, T3 (ממוצע שב' 36).

קליניקה:

- כאב אפיגסטרי, בחילות והקאות
 - תלונות נוירולוגיות.
 - צהבת
 - יתכן: חום; ל"ד (50%); פרוטאינוריה.
- מעבדה: טרומבוציטופניה, אנמיה המוליטית

- פגיעה בכבד: אנזימים גבוהים, בילירובין גבוה בעיקר קשור, היפוגליקמיה (יתכנו גבוהות בשל פנקראטיטיס נלווית אז גם עמילאז וליפאז גבוהים), ת"ק נמוכים כולל פיברינוגן (ייצור מופחת), אמוניה גבוהה.
 - פגיעה כלייתית: קריאטינין גבוה, ח.אורית גבוהה, פרוטאינוריה. Metabolic acidosis.
- אבחנה: ביופסיית כבד (נדיר שנבצע) - מיקרווסיקולות של שומן בציטופלזמת ההפטוציטים (נפוחים)

אתילוגיה - פגם מיטוכונדריאלי באוקסידציה של ח.שומן (תורשה רצסיבית) - LCHAD (יתכן כי רק אם הטרוזיגוטית עם עובר הומוזיגוטי, זכר תפתח המחלה - השיליה מפתחת מטבוליטים טוקסים לכבד האם).

הטיפול: ייצוב ויילוד.

סיבוכים: ספסיס, בצקת ריאות ו ARDS (40%), היפוגליקמיה, DIC, פנקראטיטיס (15%)

תמותה אמהית -10%, תמותה עוברית - 15%

Criteria to establish the diagnosis of HELLP

Hemolysis (at least 2 of these):
Peripheral smear (schistocytes, burr cells)
Serum bilirubin (≥ 1.2 mg/dL)
Low serum haptoglobin
Severe anemia, unrelated to blood loss
Elevated liver enzymes
AST or ALT $\geq$ twice upper level or normal
LDH $\geq$ twice upper level or normal
Low platelets (<100,000/mm³)
HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome

BOX 31-9 MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DOCUMENTED SUBCAPSULAR HEMATOMA OF THE LIVER

General Considerations

1. Inform the blood bank about the potential need for large amounts of packed red blood cells, fresh-frozen plasma, and platelet concentrate.
2. Ensure consultation with a general or vascular surgeon.
3. Avoid direct and indirect manipulation of the liver.
4. Arrange for close monitoring of hemodynamic status.
5. Administer intravenous magnesium sulfate to prevent seizures.

Unruptured Hematoma

- Conservative management
- Correct coagulopathy
- Serial computed tomography scans or ultrasound

Expanding or Ruptured Hematoma

- Massive transfusions
- Immediate laparotomy

Minimal Bleeding

- Observation
- Draining area with closed suction

Severe Bleeding

- Application of laparotomy sponges as packs for pressure
- Embolization of the hepatic artery to the involved liver segment
- Surgical ligation of hemorrhaging hepatic segment
- Loosely sutured omentum or surgical mesh to the liver to improve integrity
- Argon beam coagulator to liver surface
- Hepatic lobectomy
- Hepatectomy and temporary portocaval shunt followed by liver transplantation

יתר לחץ דם כרוני – לבדוק אם יש חדש מגבה 7

BOX 7-1. Findings Suggestive of Secondary Hypertension ←

Any of the following findings are suggestive of secondary hypertension:

- Resistant hypertension
- Hypokalemia (potassium level less than 3.0 mEq/L)
- Elevated serum creatinine level (greater than 1.1 mg/dL)
- Strong family history of kidney disease

- שכיחות 1-5% בהריון
- הגדרה – לחץ דם ($140/90$) ב-2 מדידות שונות במרווח של 4 שעות.
- בהריון לרב יהיה לחץ דם ראשוני – ב-90% מהמקרים $\leftarrow$ essential HTN
- ב-10% נוספים עקב מחלות כגון
 - כליה (גלומרולונפריטיס, PKD, סטנוזיס בעורק הכליה)
 - מחלות קולגן (לופוס, סקלרודרמה)
 - אנדוקריני (סכרת עם מעורבות כלי דם, פאוכרומוציטומה, תירואיד, קושינג וכו')
 - קוארקטציה של האורטה
- באנמנזה יש לשאול שאלות שיכונו האם מדובר בלחץ דם ראשוני או שניוני למחלות נוספות (כליות, קולגן, אנדוקריניות כו') ולפגיעה באברי מטרה
 - מאיזה גיל הופיע
 - איזה ברורים עשתה?
 - תפקודי כליות? אסוף שתן אחרון, קראטינין
 - שאלות מכוונות לפגיעה באיברי מטרה (בעקבות הלחץ דם)
 - כליה – קריאטינין וחלבון בשתן, יחס אלבומין/קריאטינין
 - לב – אקג ואקו לב
 - עיניים – פונדוסים
 - טיפול תרופתי

**סיווג:

1. קל/קשה ($160/110$)
2. סיכון נמוך (ל"ד ראשוני, ללא מעורבות אברי מטרה, לחץ דם $140/90$ תחת טיפול תוגדר כסיכון נמוך)/סיכון גבוה: נשים עם יתר לחץ דם כרוני יש לסווג לסיכון נמוך וסיכון גבוה:

סיכון גבוה:

- * לחץ דם שניוני למחלה אחרת
- * קיום פגיעה באיברי מטרה
- * איבוד הריון קודם
- * ל"ד גבוה מ- $160/110$

סיכון נמוך:

- * לחץ דם ללא פגיעה באברי מטרה
- * Essential HTN (לחץ דם ראשוני)
- * אין איבוד הריון קודם
- * ל"ד נמוך מ- $160/110$

המטרות:

- א. לשלול יל"ד משני - השכיח – מחלה כלייתית כרונית ולכן אם יש עדות בבדיקות הבסיסיות (קריאטינין, חלבון..) ו/או סיפור משפחתי של מחלת כליה – לבצע גם סוגר כליות הסיבה הגנטית השכיחה – PKD סיבות אחרות בגיל פריון- אלדוסטרוניזם ראשוני, קושינג, פאוכרומוציטומה, יל"ד רנוסקולרי. **אם קיים אחד הפרטים בטבלה ← להפנות למומחה לבירור.**
- א. הערכת אברי מטרה

כולל:

1. רמות קריאטינין, ח.אורית, אלקטרוליטים, אנזימי כבד, סוכר בצום.
 2. חלבון בשתן - סטיק (כבסיס – לאיתור פרוטאינוריה) ← איסוף שתן ל 24h כבסיס לאבחנת SIPET בהמשך. הרחבת בירור כלייתי – creatinine clearance.
 3. העמסת סוכר מוקדמת כאשר סיכוי גבוה (GDM בעבר, סיפור משפחתי, השמנה)
 4. הערכה קרדיאלית – א.ק.ג/אקו- בנשים עם יל"ד ממושך (< 4שנים) ו/או חמור (< 160/110)
 5. הערכה לרטינופתיה
 6. המלצה לטיפול באספירין (כמו ההנחיות ב-PET קודם) החל מסוף טרימס' 1 מעקב ל"ד ↑ ממחצית שניה של ההריון, אם לא מאוזן – ניטור ביתי
- הפסקת טיפול תרופתי שיכול לגרום לנזק לעובר:**
- תרופות אנטיהיפרטנסביות – ACEI (רמיפריל, אנלדקס, אנלפריל, קפטופריל, קפוטן) ARB's (לוסרטן), אנטגוניסטים למינרלוקורטיקואידים – בבשימוש בטרמס' 2-3 עלול לגרום למיעוט מי שפיר, א"ס כליות בעובר (גם פגיעה בטובוליה), תת ל"ד, היפוקסיה. דיווחים כי בחשיפה בטרמסטר ראשון יותר מומים: לב, עיניים, CNS.
 - חוסמי בטא: Atenolol (נורמלול, נורמיטון) β1-blocker – IUGR והפרעה בגדילת השלייה. אין דיווחים על כך עם חוסמי בטא סלקטיבים אחרים.
 - להפסיק סטטינים (לא ברורה בטיחותם בהריון).

באופן כללי –

יש קשר בין יתר לחץ דם כרוני לסיבוכי הריון שונים:

1. PET – באופן כללי סיכון של 25% PET בנשים עם יתר לחץ דם חמור – 50-79%
2. הפרדות שליה – במידה ויתר לחץ דם קל – 0.7 ועד 2.7%. אם לחץ דם חמור סיכון של 5-10%
3. IUGR – עקב המחלה וגם עקב חשיפה לתרופות אנטיהיפרטנסביות בתחילת ההריון קל ← 8-15% בחמור ← 40%
4. סיכון מוגבר לפגות (12-35%) ו SGA (8-15%)
5. תמותה פרינטלית – פי 4 מהאוכלוסיה הכללית
6. נשים עם יתר לחץ דם בעיקר קשה ומחלת כליה משמעותית בתחילת ההריון נמצאות בסיכון יתר לבצקת ראות, אנצפלופתיה היפרטנסבית, רטינופתיה ואס"ק כליות.

מטרת הטיפול בהריון: מניעת סיבוכים אקוטים (קרדיווסקולרים, כליות), הריון בטוח, סיכון מינימלי לעובר (הפחתת הסיכון בהשפעת הל"ד מחד ומהשפעה לא טובה של התרופות מאידך)

מתי להתחיל טיפול?

- אין מחקרים המגדירים סף לטיפול או יעדי הטיפול בקב' הספציפית של ל"ד כרוני. לפי ה ACOG הסף למתן טיפול כאשר אין פגיעה באיברי מטרה - ל"ד 160/105 (חשש שטיפול אגרסיבי מדי יוריד את זרימת הדם לשלייה. סימן שאלה על סיכון המוגבר ל SGA פי 2-3 והעדר יתרון מובהק).

- טיפול בל"ד נמוכים יותר שנוי במחלוקת: **קוקריין מ 2007** הראה שטיפול בל"ד נמוכים יותר הוריד שכיחות severe HTN אך לא שכיחות SI PET או adverse outcomes אחרים (לפי ה
- ***RCT – CHIPS trial NEJM, 2015** רב מרכזי בדק "less tight control" (טיפול בל"ד $< 160/105$) מול "tight control" (טיפול כבר מ $140/90$):
987 נשים גויסו בשב' 14-33 - עם יל"ד כרוני (75%) או הריוני (25%) ללא פרוטאינוריה.
התוצאה העיקרית אובדן הריון או אשפוז ב $NICU > 48h$ – זהה בין שתי הקבוצות (סביב 31%)
כצפוי - שיעורי יל"ד חמור גבוהים יותר בקב' ה "less tight control" (40.6% מול 27.5%), אולם לא נמצא קשור לסיכון מוגבר ל PET (49% מול 46%), הפרדות שיליה (2.2%), שילוב של סיבוכים אמריים קשים (3.7% מול 2%) סה"כ סיכון ל SGA זהה בשתי הקבוצות.
החסרונות – רק 1/3 עברו רנדומיזציה (היתר המשיכו עם הטיפול התרופתי שלפני) $< 50\%$ היו מטופלות תרופתית (לא באמת אפשר השוואה בין טיפול/ללא טיפול). למחקר לא היה די כח למצוא קשר לתוצאות פרינטאליות (SGA לפי תת קבוצות לדוג') וכן לגבי תוצאות לטווח ארוך.

יעדי הטיפול –

- ל"ד דיאסטולי 80-105mmHg, ל"ד סיסטולי 120-160mmHg
- אם יש פגיעה באברי מטרה היעד נמוך יותר עד 140/90mmHg (למנוע החמרה וסיבוכים אקוטים וכרוניים)
-

נשים שטופלו לפני ההריון (ומאוזנות) – להמשיך טיפול?

- הפסקת התרופות בטרימסטר הראשון. חידוש אם מגיע לטווח החמור
- גם לפי SMFM – לנשים שמתחילות את ההריון עם תרופות ליל"ד בטווח נמוך-בינוני, ההחלטה אינדיבידואלית, אולם ההמלצה – להפסיק טיפול ולחדש רק אם מגיע ללחצי דם בטווח החמור.

מתי נילד?

- התפתחות PET או יתר לחץ דם חמור או IUGR ← נילד בשבוע 34
- יתר לחץ דם כרוני בסיכון גבוה וללא סיבוכים ← יילוד בשבוע 37.0-39.6 ומעקב צמוד 48 שעות לאחר הלידה.

**הסברים לאישה לה יתר לחץ דם כרוני והיא בסיכון נמוך:

- פרוגנוזה לרב דומה להריונות בהם לחץ הדם תקין
- אם לא מתפתחים סיבוכים אין המלצה ליילוד יזום
- אם מתפתח במהלך הריון לחץ דם חמור – להתחיל טיפול בלבטולול או ניפדיפין

**הסברים לאשה לה יתר לחץ דם כרוני והיא בסיכון גבוה:

- בסיכון מוגבר לסיבוכים – PET, הפרדות שליה, IUGR ותמותה פרינטלית
- בנוסף בסיכון מוגבר לסיבוכים אימהיים כגון בצקת ראות, אנצפלופתיה, רטינופתיה, דימום מוחי ואי ספיקת כליה.
- אם מתפתח ל"ד שאיננו נשלט אשפוז והערכה של אברי מטרה
- מה המטרה בטיפול תרופתי:
○ נשים ללא פגיעה באברי מטרה – לשמור על לחץ דם מתחת ל $150/100$
○ נשים עם פגיעה באברי מטרה – לשמור על לחץ דם מתחת ל $140/90$
- האופציות הטיפוליות:
○ Methyldopa 250 mg*2/d
○ Labetalol 100 mg*2/d
○ Nifedipine 10 mg*2/d
○ Thiazide 12.5 mg *2/d

סוגי תרופות

- **Methyl dopa** - α_2 agonist - פועל באופן מרכזי. השפעה הדרגתית (שעות). מחקרים רבים לא הראו תוצאות לא טובות בהריון וגם אחרי 7 שנים. תל: א"ס כבד, אנמיה המוליטית. חסרון: פחות אפקטיבי לל"ד חמור. מתלדופה הכי בשימוש בהריון
- **לבטולול** - β blocker α + non selective. אפקטיבי ובטוח כמתלדופא. תל: עייפות, ישנוניות, הפרעות שינה, ברונוקונסטריקציה, ברדיקדיה. קאינדיקציה: אסטמה, מחלות לב, CHF. להיזהר בסכרת. טיפול הבחירה לל"ד כרוני. הכי מומלץ כקו ראשון להתחיל עם לבטולול לפי המינון המומלץ. ניתן להגדיל מינון עד ל 2400 מ"ג ליממה. בהמשך אם אין שליטה להוסיף ניפדיפין או תיאזיד.
- חוסמי תעלות קלציום – **ניפדיפין** (פרסולט, אוסמואדלאט), **אמלודיפין** (אמלו, נורווסק – 5 מ"ג) עדיף לא בטרימסטר ראשון, אולם כנראה שניפדיפין לא טרטוגני. ב T2-3 אין מניעה לאף אחת מהתרופות. אם יש סכרת ומחלה וסקולרית תרופת הבחירה – ניפדיפין
- משתנים – נחשבים קו שני. חשש לשימוש בשל הפוטנציאל להוריד את הנפח התוך כלי $\leftarrow$ להוריד את זרימת הדם לשלייה $\leftarrow$ SGA, לא נתמך במחקרים.

** טיפול תרופתי בהריון

1. ACE-I - עלול לגרום למיעוט מים ואי ספיקה כליתית עוברית אם בשימוש בטרימסטר 2 או 3 ולכן ברגע שמאבחנים הריון לשנות טיפול תרופתי.
2. שימוש ב-atenolol בטרימסטר 1 ו-2 קשור לIUGR והפרעה לגדילת השליה. אין מידע כזה על בטא בלוקרים אחרים כגון metoprolol וכו'
3. שימוש בניפדיפין ככל הנראה בטוח כי לא נמצא קשר למומים

טבלה 2: תכשירים להורדת ל"ד מקובלים לשימוש בהריון

תכשיר	מינון	הערות
לבטולול Labetolol	200-2400 מ"ג ליום, פומי, מחולק ל 2-3 מנות	מומלץ, להימנע משימוש בנשים עם אסטמה פעילה. בנוכחות מחלת לב יש להיוועץ בקרדיולוג טרם טיפול.
ניפדיפין Nifedipine	30-120 מ"ג ליום, פומי, של תכשיר עם שחרור מושהה	אין להשתמש תת-לשוני
מתיל דופא Methyldopa	0.5-3 גרם ליום, מחולק ל 2-3 מנות	ייתכן ופחות יעיל במצבים של יתר ל"ד משמעותי

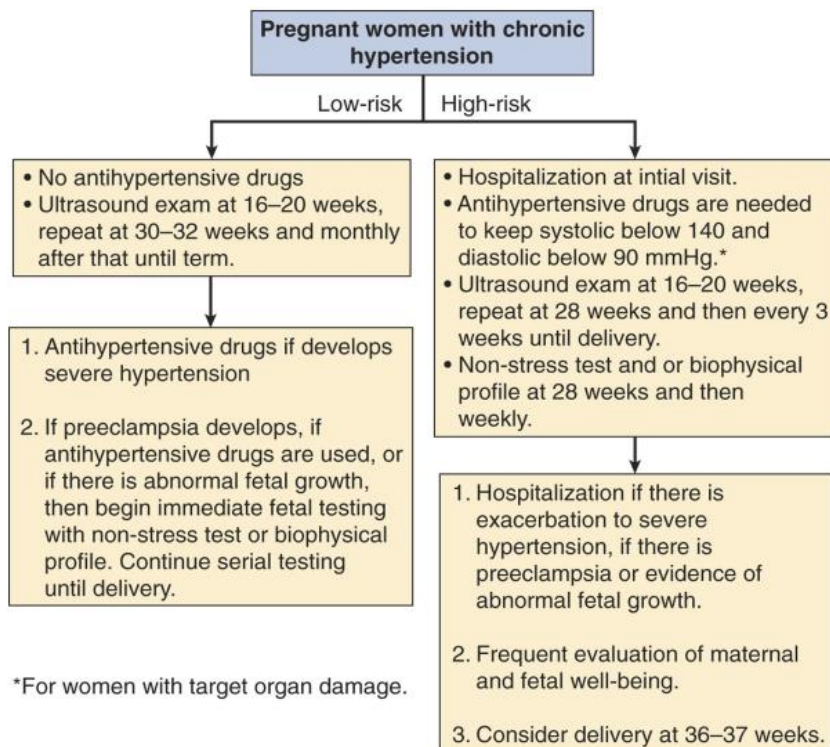
** טיפול בל"ד אקוטי חמור בהריון:

- הידרלזין – כל 20 דקות IV במינון 5-10 מ"ג עד מקסימום 20 מ"ג. להזהר במצבים של טאכיקרדיה או כאב ראש
- לבטולול – כל 20-30 דקות IV במינון 20-40 מ"ג עד מקסימום 300 מ"ג. לא לתת באסטמה CHF
- ניפדיפין – כל 20 דקות PO במינון 10-20 מ"ג עד מקסימום 50 מ"ג לא לתת בטאכיקרדיה ובפלפיטציות

טבלה 1: תכשירים אנטי-היפרטנסיביים לצורך הורדה דחופה של יתר ל"ד בהריון*

תכשיר	מינון	הערות
לבטולול Labetolol	10-20 mg IV, then 20-80 mg every 20-30 min to maximum dose of 300 mg or Continuous infusion IV 1-2 mg/min	מומלץ, להימנע משימוש בנשים עם אסטמה פעילה. בנוכחות מחלת לב יש להיוועץ בקדיולוג טרם טיפול.
הידרלזין Hydralazine	5 mg IV or IM, then 5-10 mg IV every 20-40 min or Continuous infusion IV 0.5-10 mg/hr	מינונים גבוהים קשורים בירידה חדה בלחצי הדם, כאבי ראש ומצוקה עוברית
ניפדיפין Nifedipine	10-20 mg orally, repeat in 30 min if needed; then 10-20 mg every 2-6 hr	ייתכנו: טכיקדיה רפלקטורית וכאבי ראש

*מקובל להשתמש כקו ראשון לטיפול בלבטולול או בהידרלזין



סיכום ניהול low risk

ללא SIPET – פרוגנוזה כהריון רגיל.

הפסקת טיפול תרופתי

מעקב ל"ד- אם מדדי Severe – להתחיל טיפול

מעקב גדילה החל משב' 30-32- כל חודש.

הערכת העובר + אשפוז (ולרוב יילוד) אם SIPET , severe HTN , IUGR ,

אם לא - יילוד בשב' 40 (בכל מקרה)

לפי ACOG לא מומלץ לפני שב' 38)

סיכום ניהול high risk

אם א"ס כליות, סכרת עם סיבוכים ווסקולרים, מחלת קולגן קשה, מחלה קרדיווסקולרית או קוארקטציה – לדון עם האישה בסיכון בהריון ולשקול הריון... (סיכון לא"ס כליות עם דיאליזה, CHF, מוות)

(ממליץ לאשפז בתחילת ההריון לבירור, איזון, התחלת טיפול)

לאחר הבירור כנ"ל:

- טיפול: הפסקת טיפול תרופתי מזיק והתחלה לפי הקריטריונים והיעדים הנ"ל.
† לפי גבה – מתחילים בלבטולול 100מ"ג – טיפול הבחירה! אם לא מספיק מוסיפים ניפדיפין, טיאזיד. (אם סכרתית – להתחיל בניפדיפין)
- ביקורים משלב מוקדם ותכופים – המפתח להצלחת ההריון.
† מעבדה + איסוף שתן בכל טרימסטר
† מעקב גדילה – משב' 28 ואז כל 3 שב' עד לידה.
† מעקב BPP+NST משב' 28-32 כל שבוע
- התפתחות סיבוכים: SIPET, IUGR יל"ד חמור לא נשלט – אשפוז, אם מעל שב' 34 לשקול יילוד.
- יילוד – אם ללא סיבוכים לשקול בשב' 36-37 (לאחר שווידאנו בשלות...)

ניהול לאחר לידה:

נשים בקבוצת סיכון גבוה, בסיכון מוגבר לפתח סיבוכים לאחר הלידה כגון בצקת ריאות, אנצפלופתיה היפרטנסיונית ואס"ק כליות. הסיכון גדול בעיקר בנשים עם מעורבות של אברי מרה, PET והפרדות. לפיכך לאחר הלידה יש להתחיל טיפול תרופתי:

- **בנשים מניקות תרופת הבחירה – מתילדופה כקו ראשון לבטלול כקו שני.**
- בנשים עם סוכרת טרום הריונית וקרדיומיופתיה **שאינן** מניקות - טיפול ב-ACE, אך אם רוצות להניק - יש להמנע מ-ACE ו-ARB
- משתנים כמעט ולא מתרכזים בחלב אך גם גורמים לירידה בתפוקת החלב.

Hypertensive encephalopathy (crisis) (1-2%)

בד"כ בלחצי דם מעל 220/130 מ"מ כספית

בנשים עם הופעה אקוטית של יל"ד יכול להתפתח גם בל"ד נמוכים יותר.

בד"כ סב אקוטי (24-72h)

טווח מנגנון האוטורגולציה של הזרימה במח – 60-120mmHg דיאסטולי. מה נפגע:

- † איסכמיה של הרטינה עם דימומים דמויי להבה
- † לב: אנגינה, MI, CHF, הפרעת קצב, בצקת ריאות, דיסקציה של האאורטה
- † א"ס כליות אקוטית
- † הפרדות שילייה + DIC

אישור האבחנה : רזולוציה מהירה של התסמינים תחת טיפול (ירידת ל"ד, כאב ראש/תסמיני עיניים חולפים)

טיפול: סיכונים בהורדת ל"ד אקוטית ומוגזמת. **לא להוריד יותר מ 15-25%.**

תרופת הבחירה – סודיום ניטרופרוסיד (הרפיית ורידים ועורקים). מתן **IV במינון 0.25-2 מק"ג לק"ג**. השפעה מיידית לזמן קצר. להזהר מטוקסיות באי"ס כליה או כבד – הצטברות המטבוליט ציאניד – כאב ראש, הלוצינציות, דיסאוריינטציה, הקאות, בחילות, חמצת מטבולית.

אקלמפסיה

שכיחות: (1:2000)

הגדרה: פרכוס או אובדן הכרה לא מוסבר במהלך ההריון או לאחר הלידה בנשים עם סימפטומים של PET.

BOX 31-11 DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ECLAMPSIA

- Hypertensive encephalopathy
- Seizure disorder
- Hypoglycemia, hyponatremia
- Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES; see Fig. 31-13)
- Thrombotic thrombocytopenic purpura
- Postdural puncture syndrome
- Vasculitis, angiopathy
- Amniotic fluid embolism
- Cerebrovascular accident
- Hemorrhage
- Ruptured aneurysm or malformation
- Arterial embolism, thrombosis
- Cerebral venous thrombosis
- Hypoxic ischemic encephalopathy
- Angiomas

האבחנה המבדלת בעיקר חשובה כשהפרכוס הוא אטיפי, ללא סימנים מקדימים אחרים, חסרים נוירולוגים, קומה ממושכת

סימנים מקדימים (60-75% לפחות אחד מהנ"ל):

- יל"ד – 16% ללא
 - פרוטאינוריה – 15% ללא
 - כאבי ראש (פרונטלים או אוקסיפיטלים) – 50-75%
 - הפרעות ראיה (טשטוש, פונופוביה) – 20-30%
 - כאבים ברום הבטן – עד 20%
 - שינויים במצב ההכרה.
- ב 20-40% הופעה בלי תסמינים מקדימים מובהקים ובלי מחלה קלה קודם לכן.

עיתוי:

- 40-50% הופעה לפני הלידה, אחרי הלידה ב-10-45%
- 90% בטרימסטר שלישי (לאחר שבוע 28)
- 8% בשבועות 21-27
- 1.5% לפני שבוע 20 – בד"כ קשור בהריון מולרי או שליה הידרופית אך יכול גם ללא
- Late postpartum eclampsia – הרוב תוך > 48 שעות אך כ $< 5\%$ 48 שעות ועד 4 שבועות מהלידה = אטיפיקלי ומחייב הערכה נוירולוגית נרחבת לשלול גורם אחר. למעל 50% מהן היסטוריה של PET בלידה.

פתוגנזה: מנגנון האוטורגולציה של זרימת הדם הצרברלית מאפשר זרימת דם קבועה למח למרות שינויים סיסטמיים בל"ד ע"י שינויים אקטיביים בתנגדות בארטריולות. כאשר ל"ד עולה – מתכווצות (מעלות את התנגדות) וכאשר יורד מתרחבות. נשמר כל עוד ה perfusion pressure נשמר בטווח **60 and 120 mm Hg**, אך כאשר הלחץ עולה מעל 130-150 המנגנון כושל ← זרימת הדם הצרברלית עולה ← כ"ד סגמנטליים הופכים מורחבים, איסכמים ופרמיאביליים ← אקסודציה של פלזמה לרקמות, בצקת מקומית ← ירידה מקומית בזרימת הדם ונזק לרקמות ← פרכוס

זהו גם המנגנון ב **hypertensive encephalopathy** שם עליה אקוטית בל"ד.

אבחנה

כעיקרון כאשר יש בצקת, יתר לחץ דם, חלבון בשתן ופרכוס ← קל לאבחן הבעיה, שלא תמיד יש את כל ההתייצגות הזו – ולפעמים הפרכוס זה הסימן הראשון. סימנים מכוונים נוספים – כאב ראש אוקסיפטי או פרונטלי, טשטוש ראייה, פוטופובי, כאב אפיגסטרי או בטן ימנית עליונה, שינוי במצב הכרה.

ב%16 - לא יהיה יל"ד
ב%14 - אין פרטאינוריה

הדמייה

כעיקרון לא נחוץ לצורך האבחנה.

EEG – בד"כ פתולוגי אך לא פתוגנומי לאקלמפסיה

MRI/CT – בצקת ודימומים סב קורטיקלים בחומר הלבן והאפור בעיקר באיזורים פריאטואוקסיפטיים. התמונה הקלאסית - **PRES** = posterior reversible encephalopathy syndrome - כמו התמונה שנראה באמצעלופתיה היפרטנסיבית

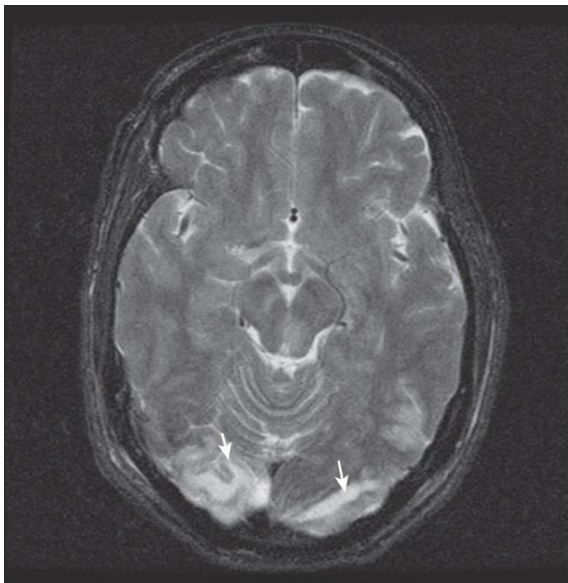


FIG 31-13 Magnetic resonance imaging of the brain reveals posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with eclampsia. Arrows point at vasogenic edema that is considered reversible.

מתי כן צורך בהדמייה?

כאשר יש סימנים נלווים לפרכוס כגון:

- חסר נוירולוגי ממוקם
- קומה ממושכת
- הופעה אטיפית = לפני שב'20, < 48 שעות לאחר לידה, פרכוס עמיד לטיפול ב-MG)

טיפול בפרקוס

- ABC (כולל AW סילוק הפרשות וחמצן) למנוע פגיעה אמהית ולשמור תפקוד קרדיופולמונרי
- מתן מגנזיום IV - מנת העמסה 6 g over 15 to 20 minutes ← מנת אחזקה 2 g / hour. למניעת פרקוסים חוזרים (מוריד ב-50%).
ת"ל: flushing , בחילות. ירידת ל"ד פתאומית בתחילת המתן.
- רמות תרפויטיות: 4 to 7 mEq/L / 4.8 to 8.4 mg/dL / or 2.0 to 3.5 mmol/L
הרעלת מגנזיום:
10 mEq/L ≈ 12 mg/dL – העלמות החוזרים פטלרים, נשימה איטית יותר.
12 mEq/L < – עצירת נשימה
דיכוי קרדיאלי רק ברמות מאוד גבוהות.
- כאשר קורה: עצירת מגנזיום, מתן 1 g IV calcium gluconate or calcium chloride, אינטובציה והנשמה אם צריך.
- נדיר שקורה אם GFR תקין. אם קריאטנין < 1 – לתת רק מנת העמסה ובהמשך את מנת האחזקה לפי רמות מגנזיום בדם
- ל 10% יהיה פרקוס נוסף תחת מגנזיום – בולוס נוסף של 2g (תוך 3-5 דק' לפי גבה)
- כשלון טיפול (המשך פרקוס) תחת טיפול במגנזיום: sodium amobarbital 250mg IV למשך 3-5 דק' או ואליום או פנטוטל
- ייצוב ל"ד – להימנע מהורדה יתרה של ל"ד שיכולה להביא לזרימת דם מופחתת לשלייה - לשמור על ל"ד סיסטולי 140-160mmHg ודיאסטולי 90-105mmHg.
נמנעים משימוש במשתנים (אלא אם בצקת ריאות)
- יילוד – אקלמפסיה בפני עצמה אינה אינדיקציה לניתוח קיסרי
יש לעקוב אחר ניטור עוברי במהלך ההתקף: לעיתים בהתקף ומייד אחריו מוניטור פתולוגי - בברדיקרדיה, האטות מאוחרות, וריאביליות ירודה, טכיקרדיה (פעילות יתר של הרחם, ואזוקונסטריקציה וירידה בזרימת הדם לשלייה היפוקסיה ואצידוזיס אמהי)
בד"כ חולף תוך 2-3 דק' ולכן לא מהווה אינדיקציה ל-CS, במיוחד אם האישה לא יציבה המודינמית, אלא אם: ההאטות נמשכות < 10 דק' ואז כן ניקח לניתוח קיסרי דחוף
- אם יש טונוס רחמי מוגבר – חשד להפרדות שליה
- נשקול CS גם מתחת לשב' 30 וכשהבישופ ↓, אחרת אפשר אינדוקציה אם לא צריך ניתוח דחוף מסיבות אחרות

מעקב לאחר הלידה

מעקב מדדים כולל סטורציה ל- 48-72 שעות - נטייה לפתח בצקת ריאות (בעיקר לנשים עם פגיעה כלייתית, יל"ד כרוני או הפרדות שילייה)
המשך מגנזיום ל- 24h לאחר לידה (או מההתקף האחרון – המאוחר בהם)
טיפול אנטיהיפרטנסיבי פומי לשמור ל"ד $> 155/105\text{mmHg}$. עדיף ניפדיפין – גם מאיץ דיורזיס.

פרוגנוזה אמהית ופרינטאלית:

תמותה במדינות מפותחות – 1.8%, עד 14% במדינות מתפתחות.
באקלמפסיה לפני שבוע 28 שיעור מוגבר של סיכוי הריון:
הפרדות שליה/DIC – 7-10%, בצקת ריאות 3-5%, אס"ק כליות – 5-9%, אספירציה ודלקת ריאות 2-3%, דום לב – 2-5%

25% סיכוי לרעלת בהריון הבא ו-2% סיכוי לאקלמפסיה.

שיעור יל"ד כרוני ↑ באקלמפסיה רחוק מהמועד. מולטיפרות עם אקלמפסיה - סיכון מוגבר לתמותה ממחלת לב או כליה.

האם ניתן למנוע אקלמפסיה? מתן פרופילקטי של מגנזיום במהלך הלידה ולאחריה (12-24 שעות) יכול למנוע אקלמפסיה רק במשך הזמן בו ניתן (40% מהמקרים).

בהשוואה לתרופות אחרות נוגדות פרכוסים MG הוכח כייעיל ביותר במניעת פרכוסים חוזרים (10% פרכוס חוזר לעומת 23%) וקשור גם בתמותה האמהית הנמוכה ביותר (3%).
מומליץ לנטר לחץ דם ולשמור שלא יעלה
בכל אופן 20-40% מהנשים עם PET אין סימנים מקדימים לפרכוס

Evidence	High	Moderate	Low
Prevention of PET	Not Vit C & E	Daily low-dose ASPIRIN - if history of early-onset PET & PTL a less than 34+0 - PET in more 1 prior pregnancy	Dietary Salt not be restricted Bed rest & restriction physical activity not be used
Prediction of PET		w/o medical history is not recommended.	
Gestational hypertension		Daily by woman - maternal symptoms & fetal movement Twice weekly – BP Weekly – PLT/Liver function/Proteinuria NO anti-hypertensive medication if BP less than 160/110 Delivery rather than continued observation at or beyond 37+0 BP be monitored at least 72h postpartum & again 7-10d after delivery or earlier inn with symptoms	Strict bed rest not be prescribed Expectant management maternal & fetal monitoring at less than 37+0 Discharge instructions include information about symptoms PET
Management of mild PET		Daily by woman - maternal symptoms & fetal movement Twice weekly – BP Weekly – PLT/Liver function NO anti-hypertensive medication if BP less than 160/110 EFW+BPP of Fetus Doppler if IUGR Delivery rather than continued observation at or beyond 37+0 Delivery decision should be not based on amount or change in amount of proteinuria Mode of delivery need not be CS Epidural for Labor or CS BP be monitored at least 72h postpartum & again 7-10d after delivery or earlier inn with symptoms	Strict bed rest not be prescribed Expectant management maternal & fetal monitoring at less than 37+0 NO MGSO4 – if BP less 160/110 Discharge instructions include information about symptoms PET

Management of sever PET	Celeston in expectant management at or less 34+0 MGSO4 – intrapartum & postpartum is recommended	Delivery soon after maternal stabilization is recommended at or beyond 34+0 Continued pregnancy at less than 34+0 be undertaken only at facilities with intensive care Anti-hypertensive medication if BP least 160/110 Delivery decision should be not based on amount or change in amount of proteinuria Expectant management is not recommended before fetal viability Celeston & delivery deferred for 48h if women/fetus stable at or less 33+6 if: • PPROM • Labor • PLT<100 • Twice liver function • IUGR <5% • AFI < 50 MM • Doppler: Rev-End-D-Flow • Renal dysfunction Celeston & delivery at or 33+6 if: • Uncontrollable BP • Eclampsia • Abruptio • DIC • Fetal distress • IUFD Mode of delivery need not be CS In CS – continued MGSO4 Epidural for Labor or CS BP be monitored at least 72h postpartum & again 7-10d after delivery or earlier inn with symptoms	Invasive hemodynamic monitoring not be used routinely Discharge instructions include information about symptoms PET If new-onset MGSO4 in postpartum period
Eclampsia	MGSO4 is recommended		Discharge instructions include information about symptoms PET
HELLP Syndrome	Delivery be undertaken before fetal viability	Delivery be undertaken at or more 34+0	Celeston & delivery be delayed for 24-48h if woman & fetus stable Discharge instructions include information about symptoms PET

Chronic Hypertension		Home BP monitoring If BP 160/105 or higher, antihypertensive therapy is recommended Pharmacologic therapy: Labetalol, nifedipine, methyldopa Uncomplicated C-HTN the use of ACE is not recommended Daily low-dose ASPIRIN if history of early-onset PET & PTD a less than 34+0 Daily low-dose ASPIRIN • if history of early-onset PET & PTL a less than 34+0 • if PET in more 1 prior pregnancy Doppler if IUGR Delivery before 38+0 is not recommended if no maternal or fetal complications	Referral to a physician with expertise in treating hypertension to direct the workup For women with suspected w.cat HTN the use of ambulatory BP monitoring to confirm before a/h therapy Weight loss not be used Extremely low-sodium diets (<100 mEq/d) not be used Moderate exercise be continued If BP less than 160/105 & no evidence of end-organ damage not be treated with antihypertensive therapy With antihypertensive therapy BP be maintained 120/80 to 160/105 For women of reproductive age ACE is not recommended unless there is a compelling reason – proteinuric renal disease US to screen for IUGR C-HTN with complications maternal or fetal – antenatal fetal testing is suggested
Superimposed PET	Celeston in expectant management at or less 34+0	MGSO4 – intrapartum & postpartum is recommended Delivery irrespective GA or Celeston if: • Uncontrollable BP • Eclampsia • Abruptio • DIC • Fetal distress • IUFD Expectant management beyond 34+0 is not recommended for Sever S-PET Continued pregnancy at less than 34+0 be undertaken only at facilities with intensive care for Sever S-PET	Expectant management until 37+0 if Mild S-PET

יעוץ טרום הריוני לנשים עם רעלת בהריון קודם:

** מבחינת רעלת בהריון הבא:

- סיכון מוגבר לפתח רעלת הריון חוזרת – 17%
- אם היה PET חמור בטרימסטר שני – 65% לרעלת חוזרת
- נשים עם PET והפרדות שליה סיכוי של 5-20% להפרדות חוזרת

** לנשים שהיה HELLP:

- 20% סיכון כולל לרעלת בהריון הבא
- 2-19% סיכוי לפתח HELLP בהריון הבא (5% ממוצע)

** לנשים שהייתה אקלמפסיה קודמת

25% סיכון לרעלת חוזרת, 2% סיכון לאקלמפסיה חוזרת

אין הבדל בין הקבוצות מבחינת הסיכון לפתח סוכרת

•

פרוגנוזה לטווח הרחוק:

- PET שהתפתח בשלב מוקדם של ההריון – סיכון מוגבר ליתר ל"ד כרוני – כ-15%
- לנשים עם רעלת הריון מוקדמת סיכון מוגבר ליתר לחץ דם, סכרת, מחלות כליה וCVA כמו כן עליה בתמותה עקב הסיבות הנזכרות. במקרים של רעלת הריון מאוחרת הסיכון נמוך בהרבה
- לנשים עם פרוטאינוריה או רעלת חוזרת יש ככל הנראה מחלת כליה לא מאובחנת ברקע
- לנשים עם רעלת סיכון פי 2-8 למחלה קרדיווסקולרית בהמשך חייהן

**** מהנייר עמדה – מומלץ ליידע אישה על היותה בסיכון מוגבר לפתח תחלואת לב וכלי דם ועל כן עליה להיות במעקב ארוך טווח.**

מה הקשר בין רעלת הריון לבין מחלות וסקולריות בעתיד?

- יש שתי תיאוריות מובילות, המתבססות שתיהן על פגיעה בתפקוד האנדותרל. ניתן להדגים תפקוד אנדותרלי לקוי בנשים עם רעלת הריון גם מספר שנים לאחר ההריון.
1. PREEXISTING CONDITION – קיים תפקוד בסיסי לקוי של האנדותרל וההריון מהווה מבחן מאמץ שמביא אותו לידי ביטוי.
 2. ההריון גורם לפגיעה אנדותרלית המביאה לרעלת ההריון וממשיכה הלאה בהמשך החיים.

כיום התיאוריה המובילה היא התאוריה הראשונה.

מה זה עוזר שנסביר לאשה כזו?

יש MODIFIABLE RISK FACTORS והיא יכולה לשנות את אורח החיים שלה על מנת למזער את הסיכון הקיים בעתיד.

- שמירה על משקל תקין
- הפסקת עישון/הימנעות מעישון
- פעילות גופנית
- טיפול בדיסליפידמיה

**** איזה ברורים עושים לנשים עם רעלת חמורה בהריון קודם?**

צריך לשלול מחלת רקע (לופוס, יתר לחץ דם כרוני, APLA).

- תפקודי כליה – קריאטינין, CREATININ CLEARANCE, איסוף שתן כמותי לחלבון ולקריאטינין
- מעקב לחץ דם
- בירור APLA – B2GP, ANTICARDIOLIPIN, LAC
- בירור לופוס – נתחיל ב-ANTI-NUCLEAR ANTIBODY ונמשיך לפי התשובה
- אין צורך בבירור קרישיות יתר. קרישיות יתר משפחתית לא הוכחה כקשורה לרעלת הריון.

**** מהנייר עמדה – לנשים שפתחו PET עם מאפיינים חמורים המחייבת יילוד לפני שבוע 34 מומלץ לבצע ברור קרישיות יתר נרכשת בתום משכב הלידה.**

****מה אנחנו יודעים על אבחון מוקדם של PET?**

ב-PET יש הפרשה מוגברת של SFLT-1 וגם של SENG ירידה בהפרשת VEGF ו-PLGF (הפקטורים האנטיאנגיוגנטיים עולים והפקטורים הפרואנגיוגנטיים יורדים). אנחנו עדיין לא יודעים מה הטריגר שמתחיל את התהליך הזה.

SFLT-1 ו-SENG עולים כ-3 שבועות לפני הביטוי הקליני של רעלת הריון VEGF יורד כבר בטרמיסטר הראשון.

אחד מכיווני הטיפול עליהם חושבים כיום הוא מתן סטטינים לטיפול/מניעה של רעלת הריון (PRAVASTATIN שאינו חוצה שליה, בניגוד לסטטינים אחרים – שחוצים שליה והינם טרטוגנים). הסטטינים גורמים לירידה בהפרשה של SFLT-1 (דרך HEM-1).

מניעת רעלת הריון –

מהנייר עמדה – מתן אספירין במינון נמוך (75-100 מ"ג) מסוף שליש ראשון נמצא בחלק מהעבודות כמפחית סיכון לפתח רעלת הריון לנשים עם סיכון גבוה לפתח רעלת הריון.

סכרת

תחילת הריון – עליה ברגישות אינסולין

המשך הריון – ירידה ברגישות אינסולין

- הריון זה מצב **diabetogenic**

אינסולין

- בשלב מוקדם של הריון ← מצב אנבולי (אגירה של שומן) ולכן ירידה בתצרוכת לאינסולין (עליה ברגישות לאינסולין, ירידה בסובסטרט עקב בחילות, מעבר מוגבר של גלוקוז לעובר)
- בהמשך ההריון יש ירידה ברגישות לאינסולין (על מנת לאפשר יותר מעבר גלוקוז לעובר). ירידה של עד 30-80%.

גלוקוז

- ככל שהריון מתקדם יש ירידה של גלוקוז בצום (נפח פלזמה עולה וגם עליה בצריכת הגלוקוז ע"י העובר ← שליש מהגלוקוז האמהי נצרך ע"י הרחם, שליה ועובר).
- גלוקוז עובר בשליה בדיפוזיה פשוטה, דרך טרנספורטר **GLUT1** שאיננו תלוי באינסולין למעבר. **GLUT1** ממוקם בסינציטורופובלסט. ככל שההריון מתקדם, עולים מס' R_h פי 2-3.

מטבוליזם בהריון

- מטבוליזם של ח.אמינו ← בטרימסטר 2,3 יש עליה בסינטזת חלבון. בנשים עם סכרת הריון יש עליה של ח.אמינו מסויימות כגון לאוצין ואורניטין אשר פחות עוברות לעובר.
- מטבוליזם של שומנים ←
 - סהכ בהריון עליה של פי 2-4 ברמות **TG**
 - עליה של **25-50%** ב **Total cholesterol**.
 - עליה של **50%** ב **LDL**
 - עליה של **30%** ב **HDL**
 - יש קורלציה חיובית בין רמת **FFA** ו **TG** באם לבין משקל היילוד ← אינסולין אמור לדכא **FFA** עם התקדמות ההריון אבל בנשים עם סכרת/השמנת יתר (כלומר נשים עם רגישות נמוכה לאינסולין) אינסולין לא מצליח לדכא באופן מיטבי **FFA** ולכן יש עליה במשקל היילוד.

Pre-gestational Diabetes – DM

White classification

A1 – סכרת הריונית מאוזנת בדיאטה

A2 – סכרת הריונית מאוזנת בתרופות

סכרת טרום הריונית:

B – גיל מחלה <20, משך >10 שנים וללא מחלה

וסקולרית

C – גיל מחלה בין 10-19, משך בין 10-19 שנים וללא

מחלה וסקולרית

D – גיל מחלה >10, משך <20 שנה ו/או מחלה וסקולרית

(benign retinopathy).

F – נפרופתיה

R – רטינופתיה פרוליפרטיבית

T – TRANSPLANT השתלת כליה

H – HEART מחלה קורונרית

- 1-3% מכלל ההריונות.
- סיווג – לפי סוג 1 שהוא תלוי אינסולין וסוג 2 שאיננו תלוי אינסולין
- סיווג נוסף - white classification

גנטיקה:

- ישנם גם סוגים גנטיים – MODY, תורשה AD, מוטציה בגן Glucokinase. אם המוטציה עברה מהאם סיכון גדול יותר לעובר מאקרוזומי. אם המוטציה עברה מהאב סיכון יתר לעיכוב בגדילה עקב אינסולופתיה
- TYPE 1 – מצאו בתאומים MZ מרכיב גנטי ב-33%
- TYPE 2 – התאמה גנטית ב MZ של כ-58%

נקודות חשובות בניהול סכרת טרום הריונית:

1 TYPE

- **סיכון מוגבר ל DKA** וארועי היפוגליקמיה.
- בהריון צעיר פיק צריכה של אינסולין בשבוע 9 ונדיר בשבוע 16 (חוזר לרמות טרום הריונית). לאחר שבוע 16 עליה הדרגתית בתצרוכת לאינסולין עד שבוע 37 (**עליה של כ-5% לשבוע** ולרב עד פי 2 ממצב טרום הריוני).
- בגדול התנהגות האינסולין בהריון של נשים עם 1TYPE דומה לנשים שאין להן סכרת.

2 TYPE

- ירידה ברגישות שריר וכבד לאינסולין עם התקדמות ההריון. וגם תאי בטא מפרישים אינסולין ברמה שאיננה מספקת לרמת גלוקוז נתונה.
- השינויים ברגישות בקורלציה למשקל האמא.
- באופן כללי, לכל הנשים בהריון (עם או בלי סכרת) יש **ירידה בבטוי 4GLUT** אשר מכניס גלוקוז לשריר. בנשים עם 2TYPE או GDM יש עוד יותר ירידה בבטוי 4GLUT עקב ירידה ביכולת רצפטור לאינסולין לעבור פוספירילציה של טירוזין.

תחלואה ותמותה פרינטלית:

1. הפלות -
שעור מוגבר להפלות, עד 30% כאשר HbA1c גבוה מ-12%
2. מות עובר -
בנשים עם **איזון מיטבי של ערכי הסוכר אין עליה בתמותה**
נובע מהיפוקסיה כרונית ברחם (היפרגליקמיה אמהית גורם להיפולמיה וירידה בזרימת דם לרחם, היפרגליקמיה גורמת לחמצון כלי דם וירידה בזרימה לרחם, היפרגליקמיה והיפראינסוליןמיה עוברית מובילים לצריכת חמצן מוגברת של העובר).
3. מומים קונגניטלים – שכיחות 5-10% ביילודים של נשים סכרתיות
זו הסיבה השכיחה ביותר לתמותה ביילודים סכרתיים (המומים).
שעור המומים מתחיל לעלות כאשר HbA1c מעל 8% ומגיע לשעור של 25-30% כאשר HbA1c מעל 10%.
עליה של שעור המומים פי 2-6 ביילודים לאמהות עם סכרת סוג 1 או 2.
קורלציה בין מומים לרמת המוגלובין A1C מעל 6.
סוגי המומים:
 - I. **מומי לב** – המומים הכי נפוצים – VSD, TGA, עליה של פי 5
 - II. **Sacral agenesis/Caudal dysplasia** – המום **הכי מאפיין** עוברים של נשים סכרתיות (איננו פתוגנומי)
 - III. **מומי CNS** – גבוהים פי 10 (אנאנצפלי, הולופרוצנפלי, ספינה ביפידה)

מנגנון הטרטוגניות:

- היפרגליקמיה (הכי משפיע)

- עודף רדיקלים חופשיים
- חסר בחומצה ארכידונית
- ועוד..

הפרופיל המדאיג (סבירות גבוהה ללידת ילד עם מומים) ← איזון סכרתי ירוד סביב כניסה להריון, סכרת לאורך זמן ווסקולופתיה.

4. מקרוזומיה

מוגדר כמשקל לידה מעל 4.5-4 ק"ג, LGA (מעל אחוזון 90)

בכ-50% מהריונות עם סכרת יהיה עובר מאקרוזומי.

לידה של תינוק במשקל <4.5 ק"ג פי 10 בנשים עם סכרת לעומת נשים ללא סכרת.

תאוריית Pedersen – היפרגליקמיה אמהית גורמת להיפרגליקמיה עוברית אשר גורמת להיפראינסולינמיה עוברית וגדילה מוגברת של העובר.

רמות ליפידים וח.אמינו מוגברות בנשים GDM והן מגבירות הפרשת אינסולין וגורמי גדילה אחרים בתאי בטא בבלב. פרדיקטור טוב למקרוזומיה זה גלוקוז בצום בטרימסטר 3.

5. היפוגליקמיה נאונטלית

הגדרה – סוכר >35-40 מ"ג/ד"צ ב-12 שעות הראשונות לחיים.

בעוברים **מקרוזומים השכיחות של 50%**. ככל שערכי הסוכר אצל האם מאוזנים יותר גם השכיחות של ארועי ההיפוגליקמיה יורדת.

רמות ההיפוגליקמיה מושפעות בעיקר מרמת הסוכר במחצית השנייה של ההריון ורמת הסוכר בזמן הלידה (רמות סוכר גבוהות באם ← רמות גבוהות בעובר ← היפרפלזיה של תאי בטא בעובר ← שחרור גבוה של אינסולין לאחר הלידה).

6. RDS

אינסולין גבוה מונע פעילות קורטיזול. קורטיזול משפיעל פיברובלסטים פולמונרים ליצירת סורפקטנט.

באיזון סכרת טוב, לידה בשבוע 38-39 סיכון ל RDS זהה לעוברים של נשים שאינם סכרתיות.

באיזון לא מיטבי, ניתוח קיסרי אלקטיבי או לידה מוקדמת ← סיכון מוגבר יותר ל RDS.

7. היפר-קלצמיה והיפו-מגנזמיה

כנראה עקב בעיה בהפרשת PTH בלידה

8. היפר-בילירובין ופוליציתמיה

היפוקסיה יחסית ברחם מובילה למצב של עליה בייצור אריתרופואטין ← פוליציתמיה שמוביל למצב של היפרבילירובינמיה.

25-50% מההריונות עם DM1

40% מההריונות עם GDM.

9. קרדיומיופטיה ליילוד:

היפראינסולינמיה מובילה לשקיעת שומן וגליקוגן במיוקרדיום ← היפרפלזיה של הספטום ← חסימת מוצא LV ← מוביל להיפרטרופיה קרדיאלית שלרוב חולפת מעצמה.

הערכה של הסיכון האמהי:

הריון לא מהווה גורם סיכון להתפתחות נפרופתיה, רטינופתיה או נוירופתיה סכרתית

1. נפרופתיה

מכל הנשים עם IDDM ב-25-30% תפתח מחלה כלייתית
אבחנה ע"י פרוטאינוריה פרסיסטנטית ללא גורם אחר.

אבחנת נפרופתיה לא בהריון

**** <500 מ"ג/24 שעות של חלבון**
או
**** <300 מ"ג/24 שעות של אלבומין**

איך נפרופתיה משפיעה על ההריון?

נפרופתיה מעלה סיכון ל – PET, UGR, ולידה מוקדמת (לרוב יאטרוגנית).

גם נשים עם מיקרואלבומינוריה (חלבון בין 30 ל-299 מ"ג/24 שעות) בתחילת ההריון בסיכון להתפתחות PET ו-PTBI. נשים עם מיקרואלבומינוריה שלא יטופלו יפתחו נפרופתיה ב-80% מהמקרים.
דרגת החומרה הכלייתית בקורלציה עם הסיכון לסיבוכי הריון.

Categories for albuminuria & proteinuria
(non pregnant adults)

	Normal-mildly increase	Moderately Increase (microalbuminuria)	Severely increase
Albumin excretion rate (mg/day)	<30	30-300	>300
Protein excretion rate (mg/day)	<150	150-500	>500
Albumin/creatinine ratio (mg/g)	<30	30-300	>300
Protein/creatinine ratio (mg/g)	<150	150-500	>500
Protein dipstick	Negative-trace	+1	>+1

KDIGO, Kidney Int 2013

איך ההריון ישפיע על הנפרופתיה?

ככל הנראה ההריון לא משפיע על הנפרופתיה. אומנם נראה עליה בחלבון בשתן בהריון אבל לרב לאחר הלידה רמת החלבון תחזור להיות כפי שהייתה לפני תחילת ההריון.
מבחינת תפקודי כליות <<

אם הקראטינין תקין << אין השפעה של ההריון על התפקודי כליות אי ספיקת כליות בינונית חמורה (קריאטינין >1.5) << החמרה בתפקוד בטרמיסטר 3 << לרב יורד בחזרה לאחר הלידה.

הטיפול בנפרופתיה

נשים שאינן בהריון – ACE-I – תרופות שמגנות על הכליה, אנטיהיפרטנסיביות

בהריון זה CI גורם למיעוט מי שפיר ודיסגנזה של הטבולים הפרוקסימלים בעובר.

החשיבות – באנמנזה לוודא שאשה לא מטופלת בתרופות אלו.

בהריון לטפל ב CCB, מאזן לחץ דם וגם מגן על התפקוד הכלייתי בדומה למעכבי ACE.

******נשים עם נפרופתיה יגיעו למצב של ESRD ב-50% תוך 10 שנים או 75% תוך 20 שנים מאבחנת הנפרופתיה.

CLASS F -

נשים עם נפרופתיה ברורה, בהריון לפחות 300 מ"ג ב-24 שעות של חלבון בשתן

נשים אלו עם התדרדרות ברורה במהלך ההריון.

הפקטורים הפרוגנוסטיים לתוצאות הריון בנשים אלו (PET, LBW, PTL):

* פרוטאינוריה >3 גרם ליממה

* CREATININE <1.5 מ"ג/ד"ל.

ההריון עצמו לא מחמיר נפרופתיה לאורך זמן.

2. רטינופתיה

CLASS R – מייצג נשים סכרתיות להן רטינופתיה פרוליפרטיבית.

דרגות הרטינופתיה:

non-proliferative=benign – דימומים קטנים ברשתית (Dots and blots), מיקרואנוריזמות, הרחבת קפילרות,

pre-proliferative – מיקרואנוריזמות + דימומים נרחבים, בצקת סביב עצב הראיה (cotton wool spots)

proliferative – וסקולריזציה חדשה ברשתית, דימום סביב עצב הראיה, גלאוקומה ובצקת וסקולרית. כלי דם חדשים אלו יכולים לגרום ל vitreous hemorrhage עם הצטלקות והפרדות הרטינה < מוביל לאיבוד הראיה.

******הריון ולידה בפני עצמם לא גורם להתפתחות רטינופתיה אבל בניגוד לנפרופתיה והריון, הריון כשלעצמו מעלה פי 2 את הסיכוי להחמרה ברטינופתיה קיימת.

******הידרדרות הרטינופתיה בהריון קשורה ב -

< מצב הרטינה בתחילת ההריון

< משך וגיל הופעת הסכרת

< רמת המוגלובין C1A והעדר שליטה על הסוכר או נורמליזציה מהירה של הסוכר. רמות גלוקוז גבוהות מפחיתות זרימת דם לרשתית וגורמות להיפוקסיה ואיסקמיה.

← יל"ד

** לאור כך שהריון מחמיר רטינופתיה קיימת מומלץ לטפל ברטינופתיה טרם הכניסה להריון.

* כאשר יש שינויים פרוליפרטיבים ← לטפל בלייזר ← לרב מגיב טוב

אם אין תגובה ללייזר ותחת טיפול צמיחה של כלי דם חדשים ← לשקול הפסקת הריון כי אותן נשים בסיכון לאיבוד תמידי של הראיה.

** מבחינת לידה:

← רטינופתיה שאיננה פרוליפרטיבית אין מניעה מלידה ואגינלית

← רטינופתיה פרוליפרטיבית ← לא ללדת לידה ואגינלית

** macular edema – עוד הפרעה עינית בנשים סכרתיות. מחמיר בהריון וירידה בראיה.

3. מחלת לב קורונרית - CLASS H

נשים אלו בסיכון לתמותה במהלך ההריון (50% תמותה אם אשה עושה MI בהריון)

סבוכים פוטנציאליים לנשים עם סוכרת Type 1 במהלך ההריון :

תחלואה אימהית:	תחלואה עוברית נאנטלית ושל היילוד:
• היפרגליקמיה	• מקרזומיה, FGR
• היפוגליקמיה	• ריבוי מי שפיר
• DKA	• סבוכי פגות בשל לידה מוקדמת
• החמרה של end organ disease – עיניים, לב, כליות	• IUFD
• רעלת הריון	• טראומה בלידה
• UTI	• RDS
• אנמיה	• היפוגליקמיה
• ניתוח קיסרי	• היפרבילירובינמיה
• שעור מוגבר של זהום בצלקת ניתוח	• הפרעות אלקטרוליטריות
	• בילדות:
	• תגודת לאינסולין
	• השמנה
	• סוכרת

טיפול בDM1 ובDM2 –

- המטרה – שליטה מלאה ברמת הגלוקוז תוך שימוש בדיאטה, פעילות גופנית ואינסולין.
- מעקב גלוקוז 7 פעמים ביום (לפני כל ארוחה, שעה אחרי כל ארוחה, לפני שינה)
- 2 טרימסטרים הראשונים ← מעקב של כל 1-2 שבועות
- החל משבוע 28 ← מעקב שבועי

דיאטה:

יש לאכול 3 ארוחות גדולות ועוד ארוחות ביניים.

כאשר הBMI תקין צריך בין 30 ל35 קילוקלוריות/ לק"ג ליום לפי החלוקה הקלורית הבאה:

- ארוחת בוקר – 10-20% מהקלוריות (ארוחה קטנה כי תנגודת לאינסולין יחסית גבוהה בשעות הבוקר)
- א. צהריים – 20-30% מהקלוריות
- א. ערב – 30-40% מהקלוריות
- א. ביניים – 30% מקלוריות.

אינסולין:

- * הדרישה לאינסולין לרב תעלה משבוע 16 ועד שבוע 35 (הכי בין שבועות 28-32)
- * בממוצע הדרישה לאינסולין:

Calculation of total daily dose (TDD) of Insulin:

1st trimester 0.6-0.7 u/kg current weight

2nd trimester 0.7 u/kg current weight

3rd trimester 0.9-1.1 u/kg current weight

* סוגי אינסולין בשימוש:

הליספרו ואספרט החליפו את regular insulin – פחות היפוגליקמיה לאחר ארוחות

אינסולין ארוך טווח – שימושי בקביעת רמה בזאלית של אינסולין.

לglargine – יש פרופיל שטוח ולכן ייתרוננו בכך שאין ספייקים שאינם צפויים המובילים להיפוגליקמיה.

הבעיה שבהריון לא רוצים פרופיל שטוח ולכן מי שטופלה ב glargine נמליץ להחליף לNPH בהריון.

אינסולין ארוך טווח

detemir * (לבמיר)

glargine * (לנטוס)

אינסולין טווח ביניים

– NPH *

אינסולין קצר טווח

Lispro *

Aspart *

לפני האוכל (ש)	פני האוכל (ש)	תחילת הפעולה	שם
4-5h	1-2h	1-15 min	Insulin lispro (Humalog)
4-5h	1-2h	1-15 min	Insulin aspart (Novolog)
6-8h	2-4h	30-60 min	Regular insulin
36-48h	8-20h	4-6h	Humulin ultralente
24h	(אין פסוק)	1h	Glargine (Lantus)
24h	—	1-2h	Detemir (Levemir)
12-24h	6-12h	1-2h	Humulin NPH (N)
12-24h	6-12h	1-3h	Humulin Lente (L)

**בהריון השילוב הוא בין:

NPH + ליספרו/אספרט או
לבמיר + ליספרו/אספרט

**יחידה אחת של lispro – תוריד
בערך 30 מ"ג/ד"ל של גלוקוז

**שיטות למתן האינסולין

1. 50% מצריכה האינסולין היומית תנתן באופן באזלי ו-50% נוספים כבולוסים.
2. ביום 2/3 מהמינון הכולל (2/3 ארוך טווח ו-1/3 קצר טווח), בערב 1/3 מהמינון הכולל מחולק ל-2 חצאים (ארוך טווח לפני השנה, קצר טווח לפני ארוחת הערב)

דוגמה:

אשה בשבוע 8 שוקלת 80 ק"ג (צריכה לקבל 0.6 יחידות לק"ג ליום ← 48 יחידות ליום)
תקבל 24 יחידות כבולוס לפני ארוחות ← 8 יחידות לפני כל ארוחה (3 ארוחות)

ועוד 24 יחידות באופן באזלי ← 24 יחידות של לבמיר לפני השנה או 12 יחידות בבוקר ו-12 יחידות בערב של NPH. את ה-NPH ניתן לתת 2/3 לפני ארוחת בוקר ו-1/3 בערב

Continues Insulin Infusion- CSII

- Butterfly needle device is attached to the pump. The cannula is reimplanted every 2-3 days at the anterior abdominal wall
- **Provide continues short acting insulin therapy (lispro).** Infusion occurs at a **basal rate** which can be altered for specific time of day
- **50%** of total dose is usually given as **basal rate**
- The remainder as **pre-meal boluses** infusion:
- 30%-35% bolus with breakfast
- 25% before dinner
- 15-25% before snacks
- **Pre-prandial boluses can be adjusted** manually before each meal

** ישנן נשים בהריון שמעדיפות טיפול במשאבת אינסולין (continuous insulin infusion CSII) -

זה טיפול ממושך באינסולין קצר טווח

קצב הזלפה 1 יחידה לשעה, ובולוסים לפני ארוחות
אפיזודות של היפוגליקמיה פחות שכיחות במשאבה.

מבחינת התוצאות והשליטה בגלוקוז אין הבדל בהריון (משאבה לזריקות מרובות)

**ערכי מטרה של הטיפול: לפי ACOG

מ"ג/ד"ל	ערכי הגלוקוז
95 ≥ (60-90)	לפני ארוחת בוקר (בצום מהלילה)
100 ≥ (60-105)	לפני שאר הארוחות
140 ≥	שעה לאחר ארוחה
120 ≥	שעתיים לאחר ארוחה
מעל 60	בין 2 ל-6 לפנות בוקר
6% ≥	HbA1c יש לבדוק כל טרימסטר

****ניטור הטיפול:**

-יש לנטר בין 5-7 פעמים ביום (צום, לפני כל ארוחה, שעה אחרי כל ארוחה (מהביס הראשון), לפני שינה, לעיתים ב-2,4 לפנות בוקר, ובכל חשש מהיפוגליקמיה)

-ניטור רציף עם סנסור אל מול דקירות ובדיקה בגלוקומטר -סנסור – continues glucose monitoring CGM

ייתרונות: הבנה פיזיולוגית טובה יותר, מידע על חומרה, שכיחות ומשך ארועי היפרגליקמיה, זיהוי ארועי היפוגליקמיה בעיקר לילית, אפשרות להזעקה שתאפשר זיהוי וטיפול בהיפוגליקמיה.

חסרונות: יקר (למרות שנמצא בסל לנשים בהריון חולות בסכרת), צריך לאמת ערכים גבוהים או נמוכים, מאחר אחרי רמות הסוכר בדם (בדק רמה באינטרסטיציום), עלול לגרום לתגובה מקומית בעור, עלול לעורר חרדה עקב עודף נתונים.

1. כמה גלוקוז תוריד יחידה אחת של Lispro?
תשובה: בערך ב 30 mg/dl

2. בכמה תעלה רמת הגלוקוז בדם לאחר אכילת 15 גר' פחממות?
תשובה: בערך ב 45 mg/dl תוך 15 דקות

3. מה עליה לאכול אם תרגיש שיש לה היפוגליקמיה?
תשובה: טבליות/גל' גלוקוז במינון של 15 גר' או 45 גר'.
שתיית כוס חלב עדיפה על מיץ ממותק

חשוב להדריך בנושא לטיפול בהיפוגליקמיה שהיא שכיחה

בנשים אלו ושימוש ב"קיס de גלוקאון" צ"י כפי המופיע.

הטיפול בהיפוגליקמיה שכיחה במיוחד בנשים המטופלות במשאבה.



****סיבוכים – קטואצידוזיס**

מצב שנובע עקב גלוקוז מוגבר/חסר באינסולין ובתג' הגוף מתחיל להשתמש בח.שומן ויצירת גופי קטון האחראים על הסימפטומים.

מנגנון: חסר באינסולין <<עליה בגלוקגון <<שחרור גלוקוז מהכבד (פרוק גליקוגן ויצירת גלוקוז) <<רמות מאוד גבוהות של גלוקוז בדם מתחילות לצאת בשתן וסחבות איתם נוזלים רבים (אוסמוטיק דיאורזיס). מתבטא בפוליאוריה ופולידיפסיה ודהידרציה. בנוסף חסר האינסולין <<שחרור FFA מתאי שומן (ליפוליזה) <<תהליך של בטא אוקסידיישן בכבד <<FFA הופכות לגופי קטון <<הקטונים גורמים לחומציות בדם (אצידוזיס מטבולי) <<היפרונטילציה בנשיון לבפר על החומציות בדם (יכול להוביל לתופעה של נשימת kussmaul)

DKA יכול להופיע בהריון גם כשרמת הגלוקוז מעט מעל 200 (הריון מצב של תנגודת לאינסולין עם ליפוליזיס וקטוזיס מוגבר).
שכיחות – 1-10% מסכרתיות בהריון. תמותה אמהית >1%, תמותה עוברית 9-20% (ירידת זרימת דם לרחם ולכן היפוקסיה, היפוקלמיה (אינסולין גבוה אצל העובר מכניס אשלגן לתא) יכול להוביל לדום לב עוברי, היפראינסולינמיה מעלה צריכת חמצן עי העובר oxidative metabolism, ירידה בפוספט גורמת להיפוקסיה עוברית על רקע חוסר 2,3 Diphosphateglycerate בתאי דם אדומים)

****בהריון הסף להתפתחות DKA נמוך יותר ממצב שאיננו הריוני.** אחת הסיבות לכך שיש בססת נשימתית פיזיולוגית בהריון והגוף מוציא ביקרבונט בשתן בנשיון להתגבר על הבססת. באופן זה יש באופן פיזיולוגי פחות סובסטרט שיכול להתמודד עם החמצת שנוצרת וגורמת לDKA.

אבחנה –

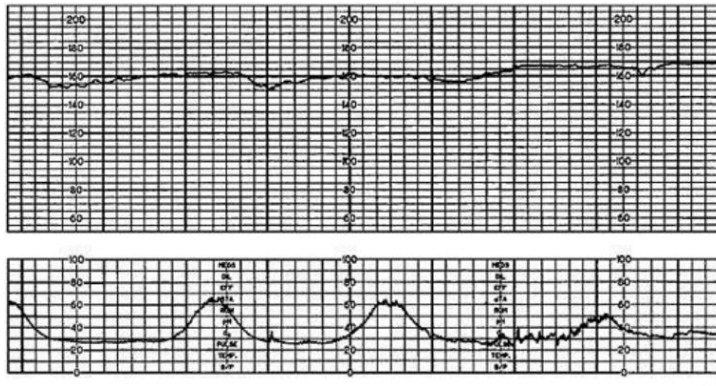
היפרגליקמיה - גלוקוז מעל 200

גזים עורקיים, (pH < 7.3), ביקרבונט < 15

קטונים בשתן ובדם

שינויים בנתרן ואשלגן. בכל מקרה יש היפוקלמיה, ירידה במאגרים של אשלגן אבל ייתכן שבהתחלה הבדיקה לא תראה זאת כי רמת האשלגן החופשי תהיה תקינה.

לבדוק גם אוראה וקראטינין כי ייתכן מצב של אי ספיקת כליות (היפוולמיה)
(מדובר ב anion gap acidosis)



*DKA זה מצב בו יש ירידה בזרימת דם לרחם ולכן <<
היפוקסיה עוברית, הפוולמיה, אצידוזיס ועליה בקטכול
אמינים. ייתכן נראה תמונה מוניטור כזאת:

לחשוב על:

- DKA-
- אברופציה
- קרקע ברחם
- PET-
- ספסיוס
- פנאומוניה

הטיפול -

- לטפל בגורם (הקאות, זיהום, קומפליאנס לא טוב, כשלון משאבה, תרופות בטא אגוניסט כגון טוקוליטיקה, סטרואידים גם למתן בשלות ראתית)

- הרכבת 2 עירויים

-מסכת חמצן

-החייאת נוזלים<<מאזן נוזלים קפדני:

מעקב דופק, לחץ דם ותפוקת שתן

-קטטר שתן למעקב תפוקת שתן וקיום

קטונים בשתן

-בדיקת גזים בדם

-בדיקות דם: ספירת דם, כימיה שלמה,

אלקטרוליטים, סוכר וביקרבונט

-להמשיך ניטור קבוע של דופק העובר

-בשלב חריף בדיקות דם כל 1-2 שעות

-להוועץ במומחה פנימית או טיפול נמרץ <<

לא לטפל לבד!

פרוטוקול הטיפול <<<<<<<<

**אין צורך לרב ביילוד מידי. תיקון DKA

יוביל לשיפור בניטור העוברי

**טיפול בעקרון אינסולין ונוזלים ויש להמשיך

גם בנוכחות רמת גלוקוז תקינה. נמשיך עד

שרמת ביקרבונט מתגרמלת

**סיבוכים אפשריים שיטופלו בICU:

שוק, קומה, בצקת מוחית, טרומבוזיס עורקי

א. (נוזלים) - סה"כ מ"מ סידור סדור 4-6 ליטר ב 12 ש"ס ראשוני

← שעה ראשונית - 1-2 liter

← לאחר מכן 250-500 מ"מ/ש 8 ש"ס

(0.45% NS חצי (ימים) חצי)

← ב 200 מ"מ/ש 200 מ"מ בקטטור 0.45% + 5% 0.80

בקצב 125-250 מ"מ/ש

← אחרי 8 ש"ס 0.45% בקצב 125 מ"מ/ש

ב. אינסולין - שימוש ב- Regular insulin

← מנה ראשונה 0.1-0.2 י"מ/ק"ג

← לאחר מכן מ"מ/ק"ג 0.1

• אם אפקט לא נובל ב 50-75 מ"מ/ש (הטורנה) < (הפא)

מניק אינסולין 8 ש"ס 8 ש"ס 8 ש"ס 8 ש"ס

• כאשר אפקט > 200 מ"מ/ק"ג 0.05-0.1

(שמיכה) בין 100-150

2. פוטסיום

• אם $K < 3.3$ מ"מ/ק"ג אינסולין 20-30 meq/h

• אם $K > 3.3$ מ"מ/ק"ג 5 מ"מ/ק"ג 20-30 meq/h

• אם $K < 3.3$ מ"מ/ק"ג 5 מ"מ/ק"ג

3. ב- תרופות

אם $PH > 7$ מ"מ/ק"ג 10 meq KCl + H2O 200 מ"מ/ק"ג

10 meq KCl + H2O 200 מ"מ/ק"ג

באניוסיה מ"מ/ק"ג

7 = PH 8 ש"ס 8 ש"ס

ייעוץ טרום הריוני (כולל נייר עמדה 2013):

אנמנזה כללית כולל כל מחלות רקע, טיפולים תרופתיים, הרגלים, רקע משפחתי וכמובן דגש על הערכה של הסכרת לפי הפרוט

*הערכת חומרת מחלת הסכרת

- משך המחלה
- סיבוכים אקוטיים בעבר (קטואצידוזיס, ארועי היפוגליקמיה)
- סיבוכים כרוניים (יתר לחץ דם, מחלת עיניים, מחלת לב, נזירופתיה, נפרופתיה)

*שליטה בסוכר

- איך מנטרת את עצמה? (גלוקומטר? סנסור?)
- כמה פעמים ביום מנטרת את עצמה? לא בהריון מומלץ 4 פעמים ביום (לפני ארוחות ולפני שינה).
- בהריון מומלץ 5-7 פעמים ביום (צום, לפני כל ארוחה, שעה אחרי כל ארוחה (מהביס הראשון), לפני שינה, לעיתים ב2,4 לפנות בוקר, ובכל חשש מהיפוגליקמיה).
- טיפול תרופתי קבוע. אם טיפול פומי, להפסיק ולעבור לאינסולין
- לדון על מטרות השגרת רמות סוכר אופטימליות – לפי הטבלה
- **HbA1c אחרון, ערך מטרה $> 6\%$**

*בצוע פעילות גופנית? ייעוץ דיאטני לתפריט אופטימלי?

*בדיקה גופנית

- משקל + גובה (BMI)
- לחץ דם
- דופק כולל דפקים פריפריים בגפיים
- הסתכלות על כיבים בגפיים
- בדיקת לב

ספירת דם,

-אלקטרוליטים, אוראה, אלבומין, קראטינין (קראטינין בדם מעל 1.5 מ"ג/ד"ל מעיד על ירידה בCC, ומנבא תוצאות לא טובות כגון משקל לידה נמוך, רעלת הריון, לידה מוקדמת)

-פרופיל שומנים

-חזרה על HbA1c – משקף את איזור הסוכר ב2-3 חודשים אחרונים. בקורלציה טובה לממוצע גלוקוז בסרום

-תפקודי בלוטת התריס: TSH thyroid peroxidase antibodies – 40% מנשים עם DM1 יהיו גם נוגדנים לתירואיד

*הערכה כלייתית

-איסוף שתן לחלבון כמותי, מיקרואלבומין. בהריון רוצים חלבון נמוך מ300 מ"ג ב24 שעות. מיקרואלבומין (בין 30 ל300 מ"ג ב24 שעות) creatinine clearance – פינוי קראטינין

-שתן לכללית, לתרבות ולקטונים

*הערכה קרדיאלית

- לשקול אק"ג ואקו לב בחולות בסיכון (מעשנות, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה, מחלת לב במשפחה וכו')
-מחלה ממושכת (מעל 30 שנה) סיכוי מוגבר למחלה לבבית ← לשקול מיפוי לב

*הערכה עיניים

-בדיקת רופא עיניים ← קרקעית עיניים, לשלילת/הערכת נוכחות רטינופתיה
-אם יש רטינופתיה פרוליפרטיבית ← טיפול בלייזר

**המלצות

-מתן חומצה פולית: לפי נייר עמדה ← 4-5 מ"ג ליום
לפי ACOG ← לפחות 400 מק"ג ליום

-דיאטה

תפריט יומי של 30 קילוקלוריות לק"ג ליום
מומלץ 3 ארוחות ביום ו3 חטיפים בין הארוחות
40-50% פחממות, 20-30% חלבונים, 30-40% שומנים
-שאיפה HbA1c נמוך מ6%
_נשים עם סכרת +נפרופתיה ← לשקול טיפול באספירין
עקב סיכון מוגבר לPET.
- מטרה עיקרית – איזון סוכרת טרם כניסה להריון

מטרת הייעוץ הטרומ הריוני:

- 1.הערכת חומרת הסכרת
2. דיון בנוגע לסכרת בהריון
3. אמצעי מניעה עד הגעה לאיזון אופטימלי
4. תוכנית טיפול ומעקב לצורך מזעור הסיכונים בהריון

נקודות לדיון:

1. השפעת ההריון על מחלת הסכרת – סיבוכים לאם ולעובר
2. המלצות כיצד לשפר סיכויי הצלחת הריון, להקטין שיעור סיבוכים, יעדי טיפול וכו'
3. מתן אמצעי מניעה עד השגת רמות סוכר אופטימליות

מעקב הריון כולל נייר עמדה (2017):

****מעקב מרפאה מולטידיספלינרית (הריון בסיכון גבוה, אנדוקרינולוג, דיאטנית, אחות מעקב הריון ואולטרסאונד)**

****מעקב הריון טרימסטר ראשון רגיל:**

- סונר לתקינות + קביעת גיל הריון
- שקיפות עורפית + סקר ביוכימי טרימסטר 1
- סקירת מערכות ראשונה

****מעקב הריון טרימסטר שני:**

- סקירת מערכות מכוונת
- חלבון עוברי TT,

אקו לב עובר סביב **שבוע 22**

****טרימסטר שלישי:**

1. חולות בסיכון (סיבוכי כלי דם/IUGR/שליטה לא טובה של ערכי סוכר):

- **BPP ו NST משבוע 28-30 אחת לשבוע**

- **החל משבוע 32 בקורת מוניטור BPP דו שבועית**

2. חולות שאינן בסיכון:

- **BPP + NST החל משבוע 32 פעם בשבוע**

- **החל משבוע 35 פעמיים בשבוע**

****אחת לחודש (אינדיקציות אלו לא רשומות בניר עמדה):**

HbA1c-

-שתן לכללית ולתרבית – סיכון פי 3 לבקטאוריה

-תפקודי כליה ואסוף שתן לחלבון ומיקרואלבומין

****נקודות חשובות לציין:**

-בכל מקרה של מחלה או רמות סוכר גבוהות (מעל 180) לבדוק גם קטונים בשתן

-טיפול בתכשירי ברזל כאשר $HB > 11$

-בדיקת עיניים לבצע אחת לטרימסטר

-**מדידת לחץ דם** ביתית. בנשים סכרתיות מדידות חוזרות של לחץ דם סיסטולי מעל 130 ודיאסטולי מעל 80 מגדירים לחץ דם ולכן בנשים אלו **לטפל בערכים $\leq 130/80$ (CCB, מתילדופה, חסם בטא)**

****תזמון לידה**

****כאשר סכרת מאוזנת וללא מחלה וסקולרית ניתן לתכנן לידה סביב שבוע 38-40 (לפי נייר עמדה ניתן למשוך מעל שבוע 40 במקרים נבחרים- לרב לא כדאי)**

בספר -אם מתוכנן יילוד לפני שבוע 39 ← דיקור לבשלות ראתית (בסכרת יעילה הבדיקה של יחס סורפקטנט אלבומין.

Glucose levels (mg/dl)	Insulin (units/h)	Route of Insulin
100-150	1.0-2.0	Titration
151-180	2.0	I.V Push
181-220	3.0	I.V Push
>220	4.0	I.V Push

משכב הלידה (נייר עמדה 2018):

****עידוד הנקה**

****הורדת מינון אינסולין בחצי**

****אם לחולה נפרופתיה חידוש ACE-I**

****אמצעי מניעה – OCP אם אין מחלה וסקולרית. אם יש מחלה וסקולרית: תכשירי פרוגסטרון או התקן**

הלידה:

1. **אופן הלידה תלוי במשקל התינוק**

לפי הספר – CS באישה סכרתית + משקל < 4 ק"ג (סיכון של 30% ל SD)

לפי נייר עמדה-CS בעובר מעל 4.25 ק"ג

2. **רגולציית גלוקוז בלידה**

מטרה ← לשמור רמת גלוקוז מתחת 110 מ"ג/ד"ל (נייר עמדה מתחת ל 120)

אינסולין ארוך טווח או NPH יינתן מנה אחרונה בלילה שלפני ולא ניתן את המינון של הבוקר

אם אשה עם משאבה תמשיך את הטיפול הבזאלי של המשאבה.
מטפלים בתמיסת דקסטרוז עם מתן בולוסים של אינסולין

3. **לידה אקטיבית:**

משנים תמיסה מסליין 5% דקסטרוז בלידה אקטיבית או ברמת גלוקוז > 70

10 יחידות אינסולין לכל 1000 סמק דקסטרוז

לשליטה טובה וכל עוד גלוקוז מעל 100, נותנים **100 CC לשעה דקסטרוז לשעה**

1 יחידת אינסולין לשעה. יש טבלה שלפיה מתאימים מינון אינסולין בגלוקוז גבוה

בשלב השני של הלידה לרב יש צורך לעלות את מינון האינסולין. משתמשים

באינסולין Regular

GDM – כולל נייר עמדה (2017) ו ACOG (2018)

כאמור הריון מתאפיין בעליה בתנגודת לאינסולין עקב עליה בהפרשת קורטיזול, GH, פרוגסטרון ועוד

שכיחות:

1-4% מההריונות לפי הספר

לפי נייר עמדה 2017 שכיחות 4-15% מההריונות (כתלות בסכרת סוג 2 באוכלוסיה נתונה)

6-7% מכל ההריונות יש סכרת ומתוכם 90% סכרת הריונית (GDM)

גורמי סיכון:

- מוצא היספני, אפרואמריקני, אסייתי
- השמנת יתר
- היסטוריה משפחתית של סכרת
- הריון קודם עם IUGR, מקרזומיה או מומים
- יל"ד
- גיל >25

סיבוכים אמהיים:

- מעלה יל"ד/PET
- מעלה סיכון לCS
- מעלה סיכון לסכרת בשלב מאוחר יותר בחיים (50%), הכי קשור לרמות גלוקוז בצום

סיבוכים עובריים:

הקשר בין סיבוכי היילוד והיפרגליקמיה הוכח במחקר HAPO – hyperglycemia adverse

outcome – מחקר שפורסם בNEJM בשנת 2008:

*מחקר מולטיסנטר שהראה קשר בין רמות גלוקוז באם לבין ניתוח קיסרי, מקרזומיה, היפוגליקמיה עוברית והיפר-אינסולינמיה עוברית

*במחקר עשו העמסה של 75 גרם ובדקו גלוקוז לאחר שעתיים

*מצאו כי סיכון למקרזומיה 25% כאשר רמת סוכר בצום <105 לעומת 5% כאשר רמת סוכר בצום 75.

- ריבוי מי שפיר
- מעלה מאקרזומיה
- היפוגליקמיה נאונטלית
- היפרבילירובינמיה
- סיכון ללידה מכשירנית
- סיכון לSD
- סיכון לטראומה בלידה
- מות עובר ברחם (בעיקר ב-4-8 שבועות אחרונים להריון)
- התפתחות סכרת והשמנת יתר בהמשך החיים של הילד

** לפי טרמינולוגיה חדשה לסכרת בהריון 2 שמות:

1. Overt diabetes
גלוקוז בצום <126, HbA1c >6.5%, גלוקוז אקראי מעל 200 עם גלוקוז בצום מוגבר
2. Gestational diabetes
עי GCT << OGTT – שיטת 2 השלבים
שיטת שלב 1 - OGTT 75 גרם < ← אחד הערכים לא תקינים או גלוקוז בצום <92 בביקור הראשון
או
גלוקוז <200 בGCT
גלוקוז בצום מעל 125
בדיקת גלוקוז אקראית <200

****בדיקת סקר לפי ACOG 2018:**

* כל הנשים בהריון צריכות לעבור בדיקת סקר ל-GDM בשבועות 24-28 ע"י בדיקת 50 גרם גלוקוז ומדידת סוכר לאחר שעה. כולל נשים שעברו סקר בתחילת ההריון ויצא שלילי (לפי המפורט)

* בדיקה מוקדמת יותר לאיתור של 2DM או GDM מוקדמת נבצע בנשים עם BMI < 25 וגורם סיכון נוסף מתוך הבאים:

- physical inactivity

- קרוב משפחה דרגה 1 עם סכרת

- היסטוריה קודמת של GDM

- לידת עובר קודם במשקל מעל 4 ק"ג

- יתר לחץ דם

- היפרליפידמיה ($HDL > 35$, טריגליצריד < 250)

- PCOS

- A1C של 5.7% או יותר או impaired glucose tolerance

- היסטוריה של מחלה קרדיווסקולרית

-

שיטת השלב 1 ← העמסה של 75 גרם ובדיקה לאחר שעה ושעתיים:

הערכים:

- גלוקוז בצום <<<< 92
- לאחר שעה <<<< 180
- לאחר שעתיים <<< 153

מספיק ערך אחד לא תקין. שיטה זו מזהה 18% מהאוכלוסיה עם GDM בארהב

שיטת 2 השלבים:

שלב 1 ← GCT ← העמסה של 50 גרם ובדיקה לאחר שעה

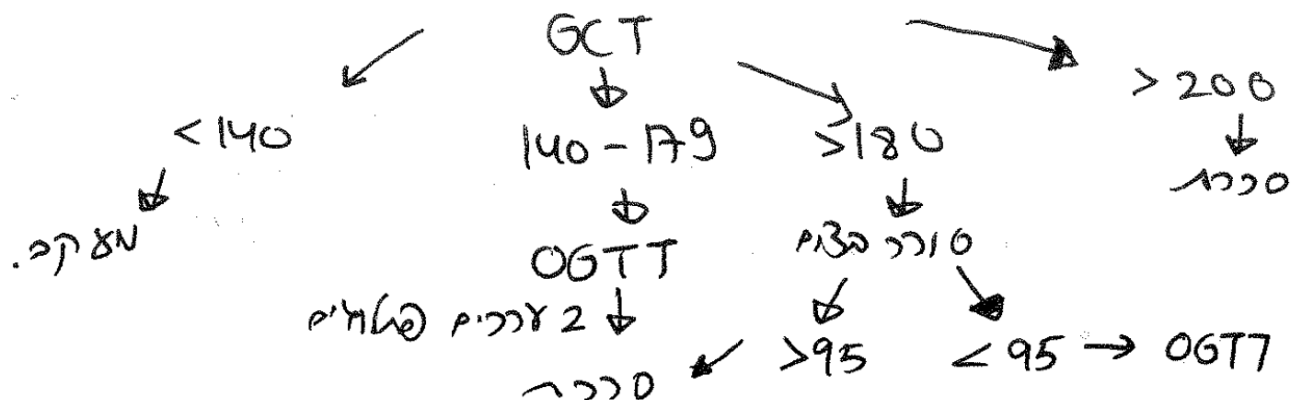
ערך של מעל 140 מ"ג/ד"ל לבצע את השלב השני OGTT

שלב 2 ← OGTT ← העמסה של 100 גרם גלוקוז ובדיקה בצום, לאחר שעה, לאחר שעתיים ולאחר 3 שעות. צריך 2 ערכים שאינם תקינים לאבחנה

לפי נייר עמדה ← אם ערך אחד יצא פתולוגי + גורמי סיכון נוספים ← הפנייה למרפאת הריון בסיכון. הגורמים הנוספים כוללים: השמנת יתר, גיל מבוגר, סכרת בהריון קודם, לידה בעבר מעל 4000 גרם.

לפי נייר עמדה 2017 – במקרים הבאים לא נבצע בדיקת סקר אלא ישר בדיקת OGTT אבחנתית:

1. נשים שמנות (BMI טרום הריוני > 30)
2. סכרת הריון בהריונות קודמים
3. נשים עם לידה בעבר של יילוד מעל 4500 גרם.



****** אם GCT יוצא גבוה מ-180 סיכוי של 90% שגם OGTT יהיה לא תקין ולכן ניתן לבצע רק בדיקה של גלוקוז בצום. אם לא תקין אז אבחנה של סכרת. אם בצום מתחת ל-95 (תקין) אין ברירה ולבצע OGTT.

****** אם GCT יוצר מעל 200 ← אבחנה של סכרת.

****** ל-10% מהנשים עם GDM יתקבל ערך של בין 130-139 בבדיקה. הבעיה שאם ערך הסף יהיה 130, נקבל FP של 23% במקום 14%

הערכים ב OGTT לפי Carpenter:

זמן הבדיקה	ערך ב מ"ג/ד"ל
צום	95
לאחר שעה	180
לאחר שתיים	155
לאחר 3 שעות	140

צריך קיום של 2 ערכים שאינם תקינים לאבחנת סכרת הריון או ערך בודד בצום

****אבחנה לפי נייר עמדה 2017:**

אבחנה בשיטת 2 שלבים, אם GCT מעל 140
 OGTT לאחר צום של 8-14 שעות
 במקרה של ערך אחד פתולוגי + גורם סיכון נוסף לשלוח לרופא הריון בסיכון
 GCT < 200 או גלוקוז בצום < 125, או גלוקוז אקראי < 200 מגדירים לבד סכרת הריון

****טיפול בנשים עם GDM:**

חשיבות הטיפול להורדת סיבוכים לאם ולתינוק הובן על סמך 2 מחקרים גדולים:

מחקר ארהב מ-2009 NEJM

מחקר על 1000 נשים להן OGTT פתולוגי אבל הערך בצום תקין
הראו שטיפול לא הוריד תמותה פרינטלית, היפוגליקמיה עוברית וטראומה בלידה
טיפול כן הוריד LGA, מקרזומיה ומסת שומן ביילוד, CS, SD, ומחלות ל"ד

מחקר אוסטרלי מ-2005 ACHOSIS TRIAL

מחקר רנדומלי של 1000 נשים שבדק יעילות טיפול בנשים עם GDM והראה שטיפול הוריד:
תמותה פרינטלית, SD וטראומה בלידה, הוריד LGA מ-22% ל-13%, הוריד מקרזומיה <4 ק"ג מ-21% ל-10%, הוריד PET מ-18% ל-12%.

- ניטור הגלוקוז יתבצע בצום ולאחר ארוחות (לפי ACOG 2018, 4 פעמים ביום, 1 בצום ו-3 פעמים לאחר אוכל)
- ניטר לנטר שעה או שעתיים לאחר ארוחה (אין חשיבות), שעה לאחר ארוחה צריך להיות נמוך מ-140, שעתיים לאחר ארוחה צריך להיות נמוך מ-120

הטיפול –

***פעילות גופנית** – מינימום של 150 דקות פעילות גופנית ארובית בעצומה בינונית לשבוע

*דיאטה

20-30 קילוקלוריות לק"ג ליום
30-40% פחממות (עדיף מורכבות)
20% חלבון
40% שומן

לאחר שבועיים של דיאטה עושים הערכה, אם אין נורמליזציה של הסוכר מתחילים טיפול תרופתי:
במהלך השבועיים < מעל 50% מהערכים חורגים וגורמי סיכון כגון LGA, ריבוי מים, $AC < 75\%$ אינדיקציה להתחיל טיפול.

15% מהנשים עם GDM יזדקקו לטיפול תרופתי

**הטיפול התרופתי יכול להיות אינסולין או טיפול פומי בגליבורייד/מטפורמין.

לא ראו הבדל ברמת הגלוקוז בנשים שטופלו פומית אל מול אינסולין.

לפי ACOG 2018 – טיפול מועדף קו ראשון, אינסולין. אם בכל זאת רוצים תרופה עדיף מטפורמין

לפי נייר עמדה 2017 – לגלובן יעילות דומה לזו של אינסולין, ניתן לתת מסוף שלישי ראשון. חוצה שליה פחות ממטפורמין.

*טיפול באינסולין:

לרב מתחילים במינון של 0.7-1 יחידות לק"ג ביום ונותנים במנות מחולקות. כאשר ההיפרגליקמיה קיימת גם בצום וגם לאחר ארוחות מחלקים בין אינסולין ארוך טווח/בינוני לבין אינסולין קצר טווח. אם ההיפרגליקמיה בעיקר בצום, נשים דגש על אינסולין ארוך טווח בלילה. לעומת זאת, אישה אצלה ההיפרגליקמיה רק אחרי ארוחת בוקר, ניתן לטפל רק באינסולין קצר טווח טרם ארוחת בוקר.

כאינסולין קצר טווח מומלץ להשתמש באנלוג אינסולין ליספרו או אספרט ולא באינסולין רגיל כי לראשונים זמן התחלת פעולה מיידי וניתן לקחת עם האוכל ולא 10-15 דקות לפני אוכל כמו שצריך באינסולין הרגיל.

*טיפול פומי:

****Glyburide** – גלובן – זה **סולפנילאוראה** שנקשר לתאי בטא בבלבב וגורם להעלאת הפרשת אינסולין ורגישות לאינסולין. לא להשתמש באנשים שרגישים לסולפה.

מתחילים במינון 2.5 מ"ג בבוקר ומעלים כל פעם ב-2.5 מ"ג עד לסה"כ 20 מ"ג.

נותנים כחצי שעה לפני ארוחת בוקר או ערב, עובד תוך 60 דקות, זמן מחצית חיים של 10 שעות. לא ניתן לפני שבוע 20.

גלובן חוצה שליה ולא ידוע עדיין תוצאות ארוכות טווח של טיפול זה

****Metformin (bigunide)** – מדכא גלוקונאוגנזיס הפטי וספיגת גלוקוז ומעודד לקיחת גלוקוז בפריפריה. מטפורמין חוצה שליה.

מתחילים במינון של 500 מ"ג בלילה למשך שבוע, אחכ מעלים ל-500 מ"ג פעמים ביום.

טרם תחילת טיפול במטפורמין צריך לבדוק ערך קראטינין (לבדוק תקינות של תפקוד כלייתי).

ת. לזוואי שכיחות של מטפורמין: כאב בטן ושלשול. מומלץ לקחת טיפול עם אוכל וניתן להעלות מינון בהדרגה וזה עוזר לת. הלזואי. מינון מקסימלי 2,500-3,000 מ"ג ליום ב-2-3 מנות יומיות.

***במחקרים שונים הראו שאומנם היעילות שווה לזו של אינסולין אבל בין אם טופלה בגלובן או במטפורמין הרבה פעמים היה צריך להוסיף טיפול באינסולין.
***במחקר אחר גלובן יותר יעיל ממטפורמין (פחות צורך להוסיף אינסולין)

מעקב אחר עובר בנשים עם GDM – 2018 ACOG

- חשוב בעיקר כאשר הגלוקוז איננו מאוזן אצל האמא
- בנוסף נשים שהחלו אצלם טיפול תרופתי או אינסולין המשמעות שהעובר היה חשוף לרמת סוכר לא מאוזנת לתקופה מסוימת ולכן גם במקרים אלו צריך לעקוב אחר העובר
- לרב מעקב מתחיל בשבוע 32 כאשר אין גורמי סיכון אחרים. אחרת מוקדם יותר

****יילוד לפי 2018ACOG :**

1GDMA – אפשר לחכות ללידה ספונטנית עד שבוע 40-41

2GDMA – יילוד סביב שבוע 39

בהערכת משקל מעל 4.5 ק"ג ← ניתוח קיסרי

יילוד לפי נייר עמדה 2017 ← אין ייתרון ליילוד עם סכרת מאוזנת לAGA לפני שבוע 40

בEFW < 4.250 ק"ג ← CS אלקטיבי ללא נסיון לידה.

****מעקב לאחר לידה**

- שליש יראו אי סבילות לגלוקוז בבדיקת סקר
- בדיקת סקר 6-12 שבועות לאחר לידה, העמסה של 75 גרם ← אם אחרי שעתיים סוכר מעל 200 ← מאבחן סכרת
- לחזור על הבדיקה כל 3 שנים
- חזרה למשקל תקין יוריד סיכון לסכרת
- בהריונות הבאים סיכוי של 40% לGDM ולכן לבדוק מוקדם

****סיכונים ליילוד**

- עליה בסיכון לסכרת בהמשך חייו ולהשמנת יתר עם סינדרום מטבולי
- פי 2 סיכון להשמנת יתר
- פי 4 סיכון לסינדרום מטבולי

ייעוץ לאחר לידה לאשה עם GDM לפי 2018 ACOG:

- לשליש מהנשים עם GDM תתפתח סכרת או impaired glucose metabolism בסקרינינג שלאחר הלידה. עושים העמסה של 75 גרם סוכר – בודקים בצום, לאחר שעה ולאחר שעתיים (2 hour OGTT test)
- ל15-70% תתפתח סכרת סוג 2 בהמשך החיים

* עליה במשקל בהריון -
 יש חשיבות עליונה זרינה במשקל בהריון, ולו כ BMI במהלך
 הכיין. BMI מתואר כך גאריטסטר 1.
 צד שבו 14 - קילו - 2 קילו.

יומ 13 (נ) BMI < 18.5 - 12-18 קג
 Normal weight 11.5-16 קג
 Overweight (2) 11-16 קג
 obese > 30 - 8-9 קג

טא אסיס:

TABLE 61-2. CLASSIFICATION OF DIABETES IN PREGNANCY

Class	Age of Onset (year)	Pregestational Diabetes		
		Duration (year)	Vascular Disease	Therapy
A	Any	Any	No	Diet only
B	>20	<10	No	Insulin
C	10-19	10-19	No	Insulin
D	Before 10 or after 20	>20	Benign retinopathy	Insulin
F	Any	Any	Nephropathy	Insulin
R	Any	Any	Proliferative retinopathy	Insulin
H	Any	Any	Heart disease	Insulin
Gestational Diabetes				
Class	Fasting Glucose Level		Postprandial Glucose Level	
A-1	<105 mg/dL		and	<120 mg/dL
A-2	>105 mg/dL		and/or	>120 mg/dL

Based on the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Technical Bulletin No. 92 (Chicago), May 1986, with modifications.

Type of Insulin & Brand Names	Onset	Peak	Duration	Role in Blood Sugar Management
Rapid-Acting				
Humalog/Lispro Analog	15-30 min.	30-90 min	3-5 h	Rapid-acting insulin covers insulin needs for meals eaten at the same time as the injection. This type of insulin is used with longer-acting insulin.
Novolog / Aspart Analog	10-20 min.	40-50 min.	3-5 h	
Apidra/Glulisine Analog	20-30 min.	30-90 min.	1-2½ h	
Short-Acting				
Regular (R) humulin (Human)	30 min. -1 h	2-5 h	5-8 h	Short-acting insulin covers insulin needs for meals eaten within 30-60 minutes
Velosulin (for use in the insulin pump) (Human)	30 min.-1 h	2-3 h	2-3 h	

Type of Insulin & Brand Names	Onset	Peak	Duration	Role in Blood Sugar Management
Intermediate-Acting				Intermediate-acting insulin covers insulin needs for about half the day or overnight. This type of insulin is often combined with rapid- or short-acting insulin.
Humulin NPH (N) (Human)	1-2 h	4-12 h	18-24 h	
Humulin Lente (L) (Human)	1-3 h	3-10 h	18-24 h	
Long-Acting				Long-acting insulin covers insulin needs for about one full day. This type of insulin is often combined, when needed, with rapid- or short-acting insulin.
Ultralente (U) (Human)	30 min.-3 h	10-20 h	20-36 h	
Lantus/ Glargine (Analog)	1-1½ h	No peak time; insulin is delivered at a steady level	20-24 h	
Levemir / Detemir	1-2 h	6-8 h	Up to 24h	



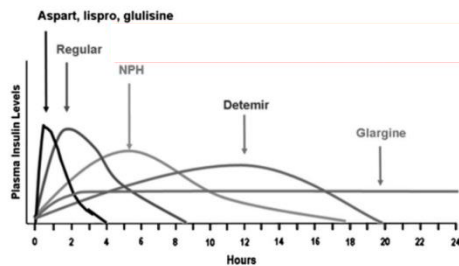


FIGURE 1. Pharmacodynamic profile of standard insulin and insulin analogues. NPH indicates neutral protamine hagedom.

****אנלוגים קצרי טווח ליספרו ואספרט נבדקו ונמצאו בטוחים בהריון.**

אינם חוצים שליה

****אנלוגים ארוכי טווח -**

Glargine – לא בטוח שבטיחותי לעובר, פרופיל שטוח (לא רצוי בהריון)

מטה אנליזות לא מצאו קשר בינו לבין סיכון לאם או לעובר.

Detemir – מאושר לשימוש בהריון

הידרופס לא אימוני

מבוסס up to date

יש גם מצגת עם התמונות

הידרופס יכול להיות אימוני (איזואימוניזציה) או לא אימוני

הגדרה:

כשאומרים הידרופס פטליס מתכוונים להצטברות נוזל ברקמות עובריות רכות וסרטיות ב2 או יותר מהמדורים הבאים:

1. **מיימת -**
ניתן לראות הצטברות נוזל בקיר הבטן, סביב שלפוחית השתן או הכבד. ייתכן שהמעיי יראה מחוץ.
2. **נוזל פלאורלי -**
נוזל יכול להיות חד או דו צדדי וייתכן שיימחץ את רקמת הראיה.
3. **נוזל פריקרדיאלי**
נוזל סביב הלב.
בטרימסטר שני, עד 2 מ"מ נוזל סביב הלב הינו פיזיולוגי!
4. **בצקת עורית**
סימן מאוחר להידרופס עוברי
הצטברות נוזל תת עורי בחזה או בגולגולת מעל 5 מ"מ
ייתכן קשר להידרופס וריבוי מי שפיר ועיבוי שליה (אבל לא חלק מההגדרה של הידרופס)
ההגדלה של השליה ככל הנראה עקב בצקת של הוילוסים
שליה מוגדלת ≤ 4 ס"מ בטרימסטר שני, שליה מוגדלת ≤ 6 ס"מ בטרימסטר שלישי $\leftarrow$ לא תקינה ויש לברר.
לזכור כי ריבוי מאסיבי של מי שפיר יכול לגרום לשליה להראות דקיקה או מחוצה.

Longitudinal view of fetus with ascites and enlarged placenta



ממצאים אמהיים:

- רחם מוגדל לגיל הריון
- ירידה בתנועות עובר
- לעיתים theca lutein cysts – ייתכן על רקע בצקת בוילוסים שגורמת להפרשה מוגברת של HCG
- Mirror syndrome ← בצקת אמהית כללית, לרב עם מעורבות ריאתית שמשקפת את הבצקת בעובר ובשליה. הפתוגנזה לא ברורה אבל ייתכן שהשליה הבצקתית מפרישה באופן מוגבר 1SFLT שהוא מדיאטור מרכזי באבנורמליות וסקולרית ואנדותרלית בPET.
- טריאדה -
 1. עליה מהירה במשקל
 2. בצקת פריפרית
 3. הפרעה נשימתית – קוצר נשימהייתכן שהתמונה תבלבל עם PET.
- בניגוד לPET: ההמטוקריט יהיה נמוך (המודילוציה, בניגוד לגבוה בPET), ריבוי מי שפיר (במקום מיעוט), ולעובר תמיד סימנים של הידרופס.
- אם ריבוי מים חמור ← הפרעה נשימתית אמהית

פתוגנזה:

בגדול, כל מה שמגדיל לחץ הידרוסטטי או מוריד לחץ אונקוטי.

אבחנה:

יש להדגיש בצקת בלפחות 2 מהבאים:

1. מיימת
2. נזל פלאורלי
3. נזל פריקרדיאלי
4. בצקת עורית (< 5 מ"מ)

ניהול לאחר אבחנה:

המטרה הראשונית לנסות לאתר את הגורם:

- מלפורמציה אנטומית
- זיהומים
- בעיה כרומוזומלית/גנטית
- איזואימוניזציה (הידרופס אימוני)
- אחר

לשם כך תוכנית עבודה כוללת:

1. US עוברי ואקו לב עובר -

המטרה להעריך שוב את העובר, שליה, חבל טבור, מי שפיר ולחפש סיבות לאבנורמליות סטרוקטורלית, אריתמיות, TTTS.

נבצע גם אקו לב עובר ייתכן שיזהה אבנורמליות לבבית.

2. MCA-PSV -

דופלר של ה middle cerebral artery peak systolic velocity להעריך קיום אנמיה.

ערך ≤ 1.5 MOM ← המשמעות זרימה מהירה וירידה בצמיגות הדם עקב אנמיה ונחפש סיבה לאנמיה עוברית (זיהום בParvo, אלואימוניזציה, FMH, המוגלובינופתיות – תלסמיה, אנמיה חרמשית)

3. עץ יוחסין -

אם אחרי הבדיקות הנל לא מצאנו סיבה, נעשה ברור משפחתי גנטי להפרעות שקשורות בהידרופס - תלסמיה אלפה, הפרעות מטבוליות, סינדרומים גנטיים.

4. חשיפה לזיהומים

זיהום בפארבו הכי קשור להידרופס מכל המזהמים

5. בדיקות מעבדה

a. CBC -

MCV > 80 בהעדר חסר בברזל ← מכון לתלסמיה

b. סוג דם וסקר נוגדנים

c. Kleihauer-Betke or flow

cytometry - על מנת לשלול FMH

כסיבה

d. סרולוגיה - נבדוק IGM ו IGG לבאים:

Parvovirus B19 - הכי שכיח ←

גורם לאנמיה עוברית ודיספונקציה

מיוקרדיאלית

CMV - תמונה סונוגרפית טיפיקלית

← קלציפיקציות פריוונטריקולריות

דו"צ (תמונה)

toxoplasmosis - הכי שכיח לראות

קלציפיקציות תוך גולגלתיות והגדלת

חדרים

נבדוק גם נוגדנים **לסיפיליס**

אם האשה מציגה תסמינים נבדוק גם

ל:

רובלה

וריצלה

אדנו-וירוס

קוקסאקי-וירוס

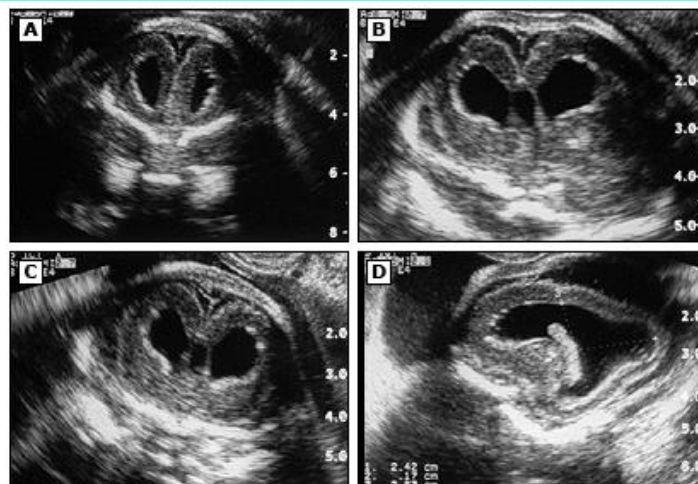
e. מי שפיר

עוברים עם אבנורמליות סטרוקטורלית - קריוטיפ

לשלוח מי שפיר לבדיקת PCR של CMV, פארו-וירוס, טוקסופלזמוזיס ← לשם כך צריך עוד כ 10 מ"ל נוזל.

לשמור מהמי שפיר במידה וצריך לבדוק למחלות ליזוזומליות נדירות

In-utero cytomegalovirus infection at 23 postmenstrual weeks



Panels A through C are serial coronal sections from anterior to posterior showing dilation of the lateral ventricles and periventricular calcifications. Panel D is an oblique section showing the dilation of the lateral ventricles, the dysmorphic choroid plexus, and periventricular calcifications.

אבחנה מبدלת:

אבנורמליות קרדיווסקולרית - 40% מסיבות ההידרופס שאיננו אימוני

1. סטרוקטורלית - הכי שכיח ASD, לב היפופלסטי, VSD או TOF, ASD
2. אריתמיות - טאכיאריתמיה, ברדיאריתמיה במנגנון של high output cardiac failure
3. אבנורמליות ווסקולרית

אנאפלואידיות - 7-16% מסיבות ההידרופס שאיננו אימוני

1. טרנר - הכי שכיח מביניהן
2. טריזומיה 18, 13, 21

הפתופיזיולוגיה במקרים אלו חסימה או יצירה לא תקינה של המערכת הלימפטית בצוואר או בבטן (השכיח כמו בטרנר) אבל גם CHD, לויקמיה קונג'ניטלית (כמו בדאון)

סינדרומים – מהווה 5-10% מסיבות להידרופס לא אימוני

אנמיה – 10-27% מסיבות להידרופס באופן כללי

1. דימום
2. המוליזה
3. יצירה לא תקינה של תאי דם אדומים

המנגנון – failure high output cardia

זיהומים – 5-10% מגורמים להידרופס שאיננו אימוני

1. Parvo-virus הכי שכיח
2. CMV
3. טוקסופלזמה
4. סיפיליס

US - רמזים – קלציפיקציות מוחיות, בכבד, פריקרדיום, מיקרוצפליה, ונטריקולומגליה, הפטוספלנומגליה, עיכוב בגדילה

ברוב הזיהומים הפתופיזיולוגיה שמובילה להידרופס לא לגמרי ברורה. זיהום ב parvo יוצא דופן ← תוקף RBC, הפטוציטים ותאים מיוקרדיאליים ← יוצר אפלסטיק קרייסיס, הפטיטיס ומיוקרדיטיס ← גורם גם לאנמיה עקב פרוק RBC ואפלסטיק קרייסיס
שאר המזהמים בעיקר גורמים לאי ספיקה מערכתית ← מיוקרדיטיס שמוביל לאי ספיקת לב, מעורבות כבדית שמובילה להיפואלבומינמיה

אבנורמליות של בית החזה והלימפה – עד 10% מסיבות להידרופס

אבנורמליות תוך בית חזה מוביל לעליה בלחץ התוך חזי, חסימה של ההחזר הורידי ללב, יצירת גודש ורידי פריפרי או חסימה של כלי הלימפה ← לימפאדמה.

כשיש הפרעה במעבר נוזל בין הריאות והחלל האמניוטי מתבטא כפוליהידרמניונוס
המסות שהכי קשורות להידרופס זה: congenital pulmonary malformation and bronchopulmonary sequestration.

הריון תאומים

1. TTTS
2. TRAP

מלפורמציות גניטואורינריות – נדיר

מלפורמציות GI

לזיות בשליה ובחבל הטבור

המנגנון high output heart failure

1. כוריאואנגיומה של השליה
2. הפרעות בחבל הטבור אנגיומיקסומה, אנאוריזמה, טרומבוזיס ורידי