



הפריה חוץ-גופית

ד"ר יואל שופרו

ההפריה החוץ גופית וטכנולוגיות הפריון המתקדמות מאפשרות היום הורות ביולוגית לזוגות ויחידים רבים אשר עד לפני 2-3 עשורים הוגדרו כ"עקרים". התהליך מאפשר לעקוף ולטפל בבעיות פריון רבות אך עדיין אינו נותן מענה למקרים החמורים ביותר של העדר מוחלט (או איכות ירודה ביותר) של תאי זרע, ביציות או גורם רחמי לקוי מאוד. התהליך כולל מספר שלבים כמפורט. מטרת ההסבר היא לתת מידע כללי למטופלים על מנת להעשיר את הידע וההבנה, להפחית את אי הידיעה והחרדה וכך לתרום להצלחת הטיפול. **הנאמר כאן אינו מהווה תחליף לייעוץ רפואי פרטני אשר במקרים מסוימים יכול בהחלט לחרוג מהאמור לעיל.**

הגירוי שחלתי

מכיוון שקיים קשר בין מספרן ואיכותן של הביציות המופרות המוחזרות לרחם והסיכוי להרות, אחת ממטרות הטיפול היא השגת הפריה של כמה שיותר ביציות במקביל על מנת לאפשר בחירה של הביציות המופרות הטובות ביותר לצורך העברה לרחם. הביציות מתפתחות ומבשילות בשחלה בתוך גופים קטנים הקרויים זקיקים. אצל אישה בגיל הפוריות, מבשילה בכל חודש קבוצה של זקיקים המתחרים ביניהם על התקדמותם לקראת ביוץ. ללא טיפול תרופתי רק זקיק מוביל אחד או שניים יבייצו ואילו השאר יתנוונו. הטיפול ההורמונלי נועד לגייס ולגדל כמה שיותר זקיקים מתוך קבוצה זו על מנת לשאוב יותר ביציות. במקביל ניתנות תרופות למניעת הביוץ הטבעי, על מנת להבטיח שהביציות יישאבו לפני פקיעתן מהשחלה. המעקב אחר תהליך הגירוי השחלתי והתפתחות הזקיקים בתוכן מתבצע באמצעות בדיקות אולטרסאונד נרתיקי ובדיקות דם תכופות. המעקב נועד לוודא שהתגובה לטיפול אינה חלשה או חזקה מהרצוי. הטיפול כולל מתן יומימי של זריקות המכילות הורמונים המגרים את גדילת הזקיקים בשחלה. פרוטוקול הטיפול מותאם פרטנית ע"פ גיל, משקל, פרופיל הורמונלי, תגובה קודמת להשראת הביוץ ומדדי רזרבה שחלתית. הורמונים אלו מיוצרים כתכשירים סינתטיים בטכנולוגיה ביו-הנדסית או מופקים ומנוקים ממקור ביולוגי: מיצוי משתן של נשים לאחר גיל המעבר. מניעת הביוץ מושגת על ידי שימוש בתכשירים המונעים שחרור של ההורמונים הגורמים לביוץ מבלוטת יותרת המוח. תרופות אלה ניתנות בזריקה או בתרסיס לאף. בתם תהליך הגירוי השחלתי, כאשר הזקיקים יגיעו לגודל הרצוי תנתן זריקה אחרונה לצורך הבשלת הביציות. זריקה זו מכילה בד"כ את ההורמון hCG ומטרתה היא לחקות את תהליך ההבשלה הטבעי המתרחש לקראת הביוץ החיוני לצורך הפריית הביציות והתפתחות עוברים מהן.

שאיבת הביציות והכנת הזרע

הכנת הזרע

ככלל, למעט מקרים המצריכים אבחון גנטי טרום השרשתי, או אם התפתח גרוי יתר שחלתי, אין סיבה להתנזר מקיום יחסי מין במהלך הטיפולים ואף מומלץ לקיימם, עד יומיים-שלושה לפני השאיבה. הזרע ניתן



בבוקר השאיבה בכוס סטרילית ויש להעבירו תוך כשעתיים למעבדה. אם ידוע על קושי במתן זרע או הגבלה אחרת ניתן להקפיא זרע מראש במעבדה כגיבוי ליום השאיבה.

הליך שאיבת הביציות

שאיבת הביציות מהזקיקים בשחלות מבוצעת בהרדמה כללית קצרה הנמשכת כעשר דקות. שאיבת הזקיקים תתבצע בהנחיית מתמר אולטרסאונד וגינלי רגיל. תוך כדי הסתכלות באולטרסאונד, נשאבים באמצעות מחט המוצמדת למתמר הזקיקים שבשחלה, דרך דופן הנרתיק. בשל הטיפול ההורמונלי, בשתי השחלות יהיו זקיקים רבים, ולכן הן תהינה קרובות לקצה הנרתיק ולמחט, ויהיה קל יותר לשאוב את הזקיקים.

לאחר השאיבה

לאחר סיום תהליך השאיבה נדרשת התאוששות בת חצי שעה ובהמשך שעתיים עד ארבע שעות, השגחה בבית החולים עד השחרור. יש לקחת בחשבון נטייה להירדם במהלך היממה הראשונה ולא לבצע במהלכה פעולות המחייבות ערנות וריכוז.

תהליך ההפריה במעבדה

במעבדות הפריה חוץ גופית מקפידים מאוד נהלי עבודה, הנגזרים מהנחיות קפדניות מאוד של משרד הבריאות. זיהוי של הזרע והביציות מבוצע על ידי שני אמבריולוגים, כדי להבטיח את השייך של הזרע והביצית לשני בני הזוג. בהמשך מבודדים האמבריולוגים את הביציות מתוך הנוזל הזקיקי ומעבירים אותן לצלוחיות המכילות נוזל תרבית רקמה סטרילי. הפריית הביציות מבוצעת באחת משתי דרכים: **הזרעה:** אם הזרע תקין, מספר זרעים מדוד מטופף על כל ביצית, ותהליך ההפריה מתבצע באופן עצמאי. **מיקרומניפולציה (ICSI):** במקרים בהם הזרע באיכות או בכמות ירודה, כשהזרע נראה תקין אך לא הושגה הפריה בעבר, או במקרים שבהם קיימת בעיה גנטית - משתמשים בתהליך מיקרומניפולציה. בשיטה זו הביציות עוברות טיפול שבמהלכו "מקלפים" את התאים המקיפים אותן, כדי לראותן בבירור, וכדי לאפשר גישה ישירה אליהן. הביצית ותאי הזרע מונחים בצלחת פטרי, תחת מיקרוסקופ, ואמבריולוג מאתר תא זרע המיועד להזרקה. זרע בודד נשאב למחט זכוכית דקיקה ומוזרק ישירות לביצית כדי להפרותה. הביציות המוזרקות מועברות לאינקובטור לצורך המשך תרבית. יש לציין שגם בשיטה זו לא כל הביציות יעברו הפריה. אצל כ-15% מהפונים לטיפול מדובר בגברים שאין להם כלל זרע בזירמה (azoospermia) בכמחצית ממקרים אלו למצוא תאי זרע באשך ולהוציאם בפעולה המבוצעת בהרדמה. במקרה זה בדרך כלל תאי הזרע מעטים וחלקם חסרי תנועה, אך אם הם מוזרקים ישירות לביצית בטכניקת המיקרומניפולציה - ניתן לעתים לבצע הפריה. לאחר ההפריה מועברות הביציות המופרות לאינקובטור להמשך גידול. כעבור יום בודקים כל ביצית בנפרד כדי לראות במי מהן התבצעה הפריה. נוכחות שני טרום גרעינים היא עדות לקיום הפריה. מעתה נקראות הביציות המופרות עוברים.



מספר העוברים ואיכותם

העוברים מדורגים לפי המראה הפיסי שלהם. עוברים יפים/טובים הם עוברים שהסיכוי שלהם ליצור היריון הוא גבוה. יותר באופן סטטיסטי אך לא מוחלט. איכות העוברים נקבעת על פי מספר התאים בעובר, צורת החלוקה, הסימטריה בין התאים וכמות שברי התאים. אם מתקבל מספר עוברים גבוה מהדרוש להשגת היריון, יוקפאו העוברים העודפים והם יוכלו לשמש את המטופלת / זוג במחזורי הטיפול הבאים או בשנים הבאות. שיעור ההריונות מעוברים אלה מתקרב לזה של עוברים טריים.

אבחון גנטי טרום השרשה - PGD

אבחון גנטי טרום השרשה ((Preimplantation Genetic Diagnosis - PGD נערך לזוגות נשאים של מחלות גנטיות, עם או ללא בעיות פוריות, שאותרו בבדיקות הסקר הגנטיות או לאחר לידה של ילד חולה במחלה גנטית. האבחון הגנטי של העוברים נעשה לאחר ההפריה ולפני השרשה. כשהעובר בן 10-6 תאים, לוקחים ממנו תא בודד או שניים ומבצעים את הבדיקה הגנטית. מכיוון שהמטען הגנטי בכל התאים זהה, אין זה משנה איזה תא נבדק, והעובר עצמו ימשיך להתחלק ולהתפתח בצורה תקינה גם לאחר הוצאת התא. לאחר הבדיקה מוחזרים לרחם רק עוברים תקינים מבחינה גנטית. הבדיקה נועדה לצמצם את הצורך בהפסקת היריון במקרה של עובר הלוקה במחלה גנטית. בניגוד לזוגות להם ליקוי פריון, על זוגות פוריים העוברים תהליך הפריה חוץ גופית למטרה זו, מוטלות מגבלות בקיום יחסי מין על מנת שלא יסתכנו בהיארעות הריון ספונטני בלתי מאובחן.

הקפאת עוברים

השראת הבייץ גורמת כאמור להתפתחות זקיקים רבים בשחלות, כך שנשאבות מהן ביציות רבות. השיפור בשיטות ההפריה ובאופן גידול העוברים הביאו לכך שבמחזורים רבים של טיפול עומדים לרשותך עוברים עודפים. עם זאת, נמצא שרק לעוברים שאיכותם טובה מאוד יש סיכוי לשרוד בתהליך ההקפאה וההפשרה ולהוביל להיריון, ולכן על פי רוב יוקפאו רק עוברים כאלה, ויוכלו לשמש את בני הזוג או את האישה במחזורי הטיפול הבאים או אף בשנים הבאות. סיבות נוספות להקפאה הן סיבות רפואיות מגוונות, כגון חשש מגירוי יתר שחלתי קשה שיוחמר בהיריון, כימותרפיה או הקרנות עקב גידול, או מחלה פתאומית של האישה.

לפי תקנה 9 לתקנות בריאות העם (הפריה חוץ גופית), (התשמ"ז, 1987 - העוברים המוקפאים שייכים לשני בני הזוג ויכולים להישמר בהקפאה עמוקה) (בחנקן נוזלי בטמפרטורה של -196 מעלות צלסיוס) לתקופה של חמש שנים ללא תשלום. בהמשך - באמצעות בקשה בכתב של שני בני הזוג או של האישה בלבד אם מדובר בתרומת זרע - יוכלו העוברים להישמר בתשלום למשך חמש שנים נוספות, או לחלופין ניתן להרחיקם או לתרום אותם למחקר.



העברת עוברים לרחם

עוברים שתהליך החלוקה וההתפתחות שלהם תקין, מועברים לרחם כעבור 6-2 ימים לאחר ההפריה על פי רוב כעבור 3-2 ימים, בשלב חלוקה ל-4-8 תאים.

ההמלצה על מספר העוברים להעברה מתבססת על איכות העוברים, גיל האישה, עברה הרפואי, מספר הטיפולים שעברה עד כה ועוד. יש לזכור שהטיפול בכלל ומספר העוברים המוחזרים לרחם בפרט הם ייחודיים לכל אישה ומבוססים על כל הנתונים שברשות הצוות הרפואי. עקב הסיכון המוגבר להריונות מרובי עוברים הכרוכים בסיכון מוגבר גם לעוברים וגם לאם, על פי רוב מוגבל מספר העוברים המוחזרים לרחם לשניים עד ארבעה. בכל מקרה, המספר המקסימלי של העוברים המוחזרים נקבע בהתאם להחלטות המקצועיות, וההחלטה הסופית לגבי מספר העוברים מבוססת על המלצות של האגודה לפוריות בישראל.

על פי רוב, מטרת הטיפול היא להביא להיריון של עובר אחד, שכן להיריון כזה יש הסיכויים הטובים ביותר להסתיים בצורה מוצלחת ולהגיע ללידה במועד. לנשים צעירות במחזור הטיפול הראשון מומלץ להחזיר עובר אחד אם העוברים הם באיכות טובה (על פי קריטריונים צורניים). מומלץ להקפיא את העוברים הנותרים אם איכותם גבוהה). לעומת זאת, למטופלות מבוגרות יותר, עם היסטוריה של כישלונות חוזרים, מומלץ להעביר לרחם יותר מעובר אחד. לאחר תום הדיון ומתן ההסברים, מתועד סיכום ההחלטה בכתב ונחתם ע"י המטופלת או הזוג והרופא המבצע את ההעברה.

לרוב העברת עוברים לרחם מתבצעת כששלוש השתן מלאה. כך מאפשרת הדגמה טובה של הרחם על ידי מכשיר אולטרסאונד בעת העברת העוברים, וכמו כן מתיישרת הזווית הפיזיולוגית בין צוואר הרחם לרחם, ובכך מוקלת החדרת הקטטר בו מועברים העוברים. בעת ההחזרה תתבקשי לשכב בצורה המאפשרת בדיקה גינקולוגית. העוברים ייטענו לתוך צינורית דקיקה המכילה גם טיפה מתמיסת המצע בה גדלו. בהנחיית אולטרסאונד יוזרקו העוברים אל תוך הרחם. לאחר תום הפעולה, תועבר הצינורית לבדיקה במעבדה, כדי לוודא שאכן כל העוברים שוחררו לחלל הרחם.

תמיכה הורמונלית לאחר העברת עוברים

לאחר העברת העוברים לרחם, ניתן לחזור לשגרת החיים הרגילה ולפעילות היומיומית, אם כי מומלץ להפחית מעט את רמת הפעילות הגופנית עד למועד בדיקת ההיריון. אין המלצה לשכב במיטה במהלך תקופה זו, כיוון שלא הוכח שהדבר משפיע על הסיכוי להרות וזה אף עלול להעיק על המטופלת/ הזוג המטופל.

חשוב להמשיך בטיפול ההורמונלי התומך במשך כל התקופה שלאחר החזרת העוברים לרחם, עד לקבלת תוצאות בדיקת ההיריון בהתאם להוראות הרופא המטפל, זאת על מנת לשמור על רמה הורמונלית תקינה, שתבטיח התפתחות תקינה של רירית הרחם והתאמתה לקליטת ההיריון.

התמיכה ההורמונלית ניתנת כטיפול מונע לתפקוד לא תקין (של הגופיפים הצהובים המצויים בשחלות. תפקידם של הגופיפים הצהובים הוא, בין השאר, ייצור ההורמונים אסטרוגן ופרוגסטרון. ההורמונים הללו תומכים ברירית הרחם, ובכך מסייעים להשרשת העוברים ברחם.



קיימים שילובים הורמונליים שונים ורבים לתמיכה ברירית הרחם ולהתאמתה לקליטת ההיריון, ולעתים יש להמשיך ליטול את התכשירים גם לאחר מועד תחילת ההיריון, בהתאם להמלצת הרופא המטפל.

סיכונים ותופעות לוואי של הפריה חוץ גופית

כמו לכל הליך רפואי, גם טיפולי ההפריה החוץ גופית כרוכים בסיכונים ובסיבוכים, אם כי רובם נדירים. גירוי יתר שחלתי (Ovarian hyperstimulation syndrome) סיבוך נפוץ יחסית של טיפולי השראת הביץ, המתאפיין בהגדלה ניכרת של השחלות ובמעבר של נוזלים והצטברותם בחללים שונים בגוף. המצב הקל מתבטא בנפיחות בבטן, בכאבי בטן, בהגדלת השחלות ובהצטברות קלה של נוזלים בבטן. התופעות חולפות, בדרך כלל, כמה ימים אחרי שאיבת הביציות בעזרת מנוחה ושתייה מרובה, אך אם הושג היריון הן עלולות להימשך זמן רב יותר. גירוי יתר בינוני כולל גם בחילות, שלשולים וריכוז יתר של הדם. בגירוי יתר שחלתי קשה קיים סיכוי לתפליטים בריאות ולתסחיפים, ובמקרים נדירים לאי ספיקת לב ו/או כליות. אך גירוי יתר קשה הוא נדיר, ולעתים רחוקות מאוד מצריך אשפוז. רגישות לתכשירים ההורמונליים: רגישות כזאת היא נדירה, אך בכל מקרה של תופעה חריגה יש לפנות מיד לרופא המטפל.

סיכוני ההרדמה: הסיכון בהרדמה זו הינו נמוך. אף שברוב המקרים מתבצעת הרדמה כללית, מדובר בהרדמה קלה ופשוטה שאינה מצריכה צנרור קנה. דימום מהשחלה או קרע בשחלה: דקירת השחלות במהלך שאיבת הביציות עלולה, לעתים נדירות, לגרום לדימום ולהוביל לניתוח על מנת לעצור את הדימום. מאחר שהדקירה נעשית בהנחיית אולטרסאונד, דימום חמור המצריך ניתוח או קרע בשחלה הם נדירים מאוד. זיהום ודלקת: עלולים להופיע באזור דקירת השחלות. על מנת להימנע מהן, השאיבה מבוצעת בתנאים סטריליים בחדר ניתוח ובמקרים המצריכים זאת ניתנת אנטיביוטיקה מניעתית. היריון מרובה עוברים: שיעור ההריונות מרובי העוברים בטיפולים הורמונליים גבוה יחסית. היריון כזה מסוכן יותר הן ליולדת והן לעוברים בשל החשש מלידות מוקדמות, מלידת תינוקות פגים ומלידת ילדים לא בריאים. לפיכך, ייערך דיון טרם החזרת העוברים עם המלצה על מספר העוברים להחזרה בהתחשב בסיכונים. סיבוכים נוספים: עד כה לא הוכח קשר סיבתי בין עלייה בשכיחות סרטן השחלות, רירית הרחם והשד ובין טיפול הורמונלי להשראת ביוץ.

טיפולים חוזרים

מדינת ישראל מממנת עבור אזרחיה טיפולים חוזרים ללא הגבלה עד שני ילדים לזוג עבור נשים עד גיל 45, במסגרת סל הבריאות הממלכתי. לטיפולים החוזרים זכאים בני זוג שאין להם ילדים בנישואיהם הנוכחיים או אישה ללא ילדים המעוניינת להקים משפחה חד-הורית מעבר לכך, קיימים הסדרים דרך הביטוחים המשלימים בקופות החולים השונות למימון טיפולים לצורך הולדת ילדים נוספים. כללי מימון אלו משתנים מעת לעת ובין הביטוחים המשלימים.

לאחרונה הוצאה הנחיה על ידי משרד הבריאות המחייבת קיום הערכת מצב מסודרת במטופלת הפריה חוץ גופית שלא הרתה לאחר שמונה מחזורי טיפול בהם הועברו עוברים, או שלושה מחזורים בהם לא עמדו לרשותה עוברים להעברה. יש להדגיש שההנחיה אינה אוסרת או מגבילה את המשך הטיפולים או מימונם,



אלא מחייבת קיום של דיון מקצועי והערכת מצב סדורים במקרים אלו. יש לציין שע"פ הסטנדרט המקצועי הקיים נהוג לבצע הערכת מצב כזו כבר אחרי אי הצלחה ב-3-4 טיפולי הפריה חוץ גופית, כך שהנחיית משרד הבריאות באה לעגן בתקינה פרקטיקה נכונה המתקיימת ממילא אצל רופאים וביחידות בהן המקפידים על סטנדרט רפואי הולם.