

ד"ר חנה קטן והרב יואל קטן

## שיטות חדשות באיבחון טרום-לידתי בשליש הראשון של ההריון

הקדמה

בשנים עברו הצטמצם מעקב ההריון לבדיקה ידנית של גודל הבטן (על כל שכבותיה), ללא כל אפשרות לעסוק ברפואת העובר. בעקבות התפתחות מכשיר האולטרסאונד יש באפשרותנו 'לראות את הנולד' – לעקוב אחריו ואף לטפל בו, ועל כן חובתנו לבצע בדיקות שיועילו לבריאותו. בשנים האחרונות הורחב היצע הבדיקות העובריות, ונעשות בדיקות סקר, שתפקידן להעריך את הסיכון למום גנטי בעובר.

העיקרון הכללי כביצוע בדיקות בהריון בהיבט הלכתי הוא שמירה על בריאותה של האם מבחינת 'ונשמרתם מאוד לנפשותיכם', ודאגה לבריאותו של העובר מבחינת 'לא תעמוד על דם רעך'. בדיקות שנעשות אך ורק על מנת לאתר מומים מולדים, שמשמעותן בעצם כניסה אפשרית למסלול של בדיקות נוספות, חלקן תודרניות, ובהמשך אולי אף הפסקת ההריון והריגת העובר – הן לדעתנו בדיקות שהצדקתן ויעילותן מפוקפקות. בכל מקרה, אם מבוצעת בדיקה כזו, חובה לקבל חוות דעת הלכתית מראש לגבי הצעדים שיהיה צורך לנקוט בהם אם תוצאות הבדיקה יראו על מומים אפשריים בעובר.

ככלל – כשמבצעים בדיקות סקר קיימות יש לשאוף לכך שיתקיימו התנאים הבאים: 1. שהבדיקה תהיה מהימנה. 2. שיהיה יישום למסקנות הבדיקה. 3. שהבדיקה תהיה בטוחה בצורה מירבית.

כל הבדיקות שנמצאות היום כשימוש עשויות לגלות מומים גנטיים בשלב מתקדם יחסית של ההריון, בוודאי לאחר שעברו כבר יותר מארבעים יום מההפריה; ארבעים הימים האלו הם כידוע גבול הלכתי חשוב לענין האפשרות להפסיק את ההריון במקרים מסויימים לפי חלק גדול מהפוסקים<sup>2</sup>. נשאלת השאלה האם ראוי לאשה הרה לעבור את בדיקות הסקר

1. ראה מאמרנו 'בדיקה על-שמעית ברפואת נשים – היבטים רפואיים והלכתיים', אסיא סא-סב [ניסן תשנ"ח; כרך טז חו' א-ב] עמ' 65-84. בענין הגדרת עובר כנפש – ידועה המחלוקת בענין איסור הפלה, אם זוהי רציחה מדאורייתא או רק איסור דרבנן. אולם גם לדעת הסוברים שאין איסור תורה בהריגת עובר שאינו בר חיות, מותר לחלל שבת לצורך הצלת עובר ברחם אמו, ומכאן שבוודאי שהעובר מוגדר כ'נפש' לגבי הלכות מסויימות לפחות, ואכמ"ל. וראה בערך 'עבר' באנציקלופדיה הלכתית-רפואית, כרך ה עמ' 122 ואילך.

2. ראה את תיאור השיטות השונות באנציקלופדיה רפואית-הלכתית בערך 'הפלה', כרך ב עמ' 96. ובהע' 253-255.

האלו? אולי יש להימנע מבדיקות אלו, אף אם אין הם חודרניות ואין בהן סיכון לאם ולעובר, כי הן עלולות לגרור אחריהן בדיקות נוספות בעלות סיכון, ואולי אף המלצה להפסיק את ההריון במצבים מסויימים, גם כשאין הצדקה לכך מהפן ההלכתי?

בארצנו ישנה עלייה רצופה בגיל הנשים ההרות, המעלה את הסיכון למומים מולדים. המערכת הרפואית מנסה לאתר את המומים בעובר בשלב המוקדם ביותר האפשרי. בשנים האחרונות פותחו בדיקות סקר חדשות לאיבחון תסמונות גנטיות כבר בשליש הראשון של ההריון, עם אחוז גילוי גבוה יותר מאשר הבדיקות המקובלות המבוצעות כשיגרה בשליש השני (שבועות 16-20) – המוגדרות כ'תבחין המשולש', שהדיוק שלהן לוקה בחסר, עם רגישות של 65%-70%, זאת אומרת שרק חלק מהמקרים מתגלה. מאידך נשים רבות מקבלות תשובה לא נכונה, והן נגררות לעבור בדיקות מי שפיר מיותרות, שיש בהן סיכון של כ-0.5%-1% להפלת העובר גם במרכזים הרפואיים הטובים ביותר.

הסקר בשליש השני מתבסס על שיקלול גיל היולדת, ורמות הסמנים בדם של שלושה הורמונים: חלבון אלפא עוברי (alpha feto protein -  $\alpha$ FP), אסטריול לא קשור (unconjugated estriol - UE3) וגונאדוטרופין כוריוני (human chorionic gonadotropin - HCG). היום מוסיפים גם את בדיקת הורמון ה- $^3$ inhibin – תומר המיוצר על ידי השליה, שעשוי להעלות את אחוז האיתור עד ל-80%.

לאחרונה פיתחה קבוצה בריטית בראשות פרופ' Wald מה-Wolfson Institute of Preventive Medicine בלונדון, שהיא בין הקבוצות המובילות בעולם במחקרים בתחום בדיקות הסקר לאיתור עוברים בעלי מום כרומוזומלי<sup>4</sup>, שיטות סיקור בלתי-פולשניות המבוצעות עוד בשליש הראשון להריון<sup>5</sup>. חשוב להדגיש שבדיקות אלו הן בדיקות סקר סטטיסטיות ולא בדיקות אבחנתיות – זאת אומרת שהן נותנות לנו מידע על רמת הסיכון שיש לעובר מסויים להיות פגוע גנטית, ולא תשובה ודאית לגבי עובר זה. אם

3. Wald, N.J., Densem, J.W., George, L., Muttukrishna, S., Knight, P.G. (1996b). Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker, *Prenat. Diag.*, 16, 143-153.
4. Wald, N.J. and Hackhaw, A.K. (1997), Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat. Diag.*, 17:9, 821-829.
5. a. Grundzinskas JG & Ward RHI (eds). *Screening for Down's syndrome in the first trimester*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press. UK, pp 353-356, 1997.  
b. Haddow JE, Commentary; antenatal screening for Down's syndrome: where are we and where next? *Lancet*. 1998: 352: 336-337.

הבדיקה מצביעה על סיכון של 1:380 ומעלה שהעובר פגוע – ממליצים לבצע סקירת מערכות נרחבת, אקו לב עובר, יעוץ גנטי ועוד.<sup>6</sup>

בסקירתנו נזכיר מספר שיטות חדשות, חלקן חודרניות וחלקן בלתי חודרניות, המבוצעות בשליש הראשון של ההריון – עד סוף השבוע ה-14 מהווסת האחרונה, כ-12 שבועות (למעלה משמונים יום) אחרי ההפריה. בחלק מן הבדיקות שיתוארו טמון פוטנציאל שאולי יקרב אותנו לאפשרות ביצוען בעתיד בגבול ארבעים ימי ההריון הראשונים. נתאר כאן את הבדיקות האלו, ונבדוק כל אחת מהן מהאספקטים הנ"ל. חלק מהשיטות האלו כבר מיושם כעת, ואחרות נמצאות בשלבי מחקר מתקדמים ומבטיחים ביותר, אך עדיין אינן ישימות בגבול ההלכתי החשוב של ארבעים יום מההפריה. הדברים מובאים כאן היות והתחום הזה מתפתח מאוד, וצפוי שבשנים הקרובות יימצא סוף סוף פתרון, גם אם חלקי, לבעיה הסבוכה של השימוש באיבחון טרום לידתי באוכלוסיה שומרת המצוות.<sup>7</sup>

הבדיקות נחלקות כדלהלן:

1. **בדיקות לא חודרניות:**
  - א. בדיקה על-שמעית (אולטרסאונד)
    - 1) בדיקת שקיפות עורפית
    - 2) סקירת מערכות מוקדמת
  - ב. סמנים ביוכימיים בדם האשה ההרה
  - ג. בדיקת תאים עובריים במחזור הדם האימהי
2. **בדיקות חודרניות:**
  - א. שאיבת תאים דרך צוואר הרחם
  - ב. דיקור החלל הצלמי
  - ג. בדיקת סיסי שלייה, ובדיקת מי שפיר מוקדמת
3. **בדיקות טרום-הריוניות:**
  - א. בדיקות טרום-השרשה
  - ב. בדיקות 'טרום-שידוך'

6. הרכ הופנר שליט"א, רב בית הרפואה 'מעייני הישועה' בבני ברק, העיר שעל פי ההלכה חשש של פחות מ-5% [1:20] נחשב מיעוט שאינו מצוי, שאין לחשוש לו כלל.

7. מהדורה מוקדמת ומקוצרת של מאמר זה פורסמה תחת השם 'עובר פגום – איבחון מוקדם ומניעת הריון', בתחומין כרך כא [תשס"א] עמ' 107 ואילך.

## 1. בדיקות לא חודרניות

## א. בדיקה על-שמעית (אולטרסאונד)

## (1) בדיקת שקיפות עורפית

כבר לפני שנים תועדה התופעה של התעבות בצוואריהם של עוברים שנפלו בהפלה טבעית<sup>8</sup>. מאז פותחו מכשירי על-שמע בעלי כושר הפרדה גבוה ובמקביל עלתה מיומנותם של הבודקים, החלה התעניינות באיפיון של 'כעין קרום' בעורף העובר עוד בשליש הראשון להריון. הקרום הזה הוגדר על ידי קבוצת חוקרים בראשות Nicolaides כ'שקיפות עורפית'<sup>9</sup>. הכוונה היא למראה על-שמעי תקין לגיל ההריון של איזור בין העור ובין הריקמה הרכה של העורף שמכסה את עמוד השדרה. בשנים האחרונות נעשתה עבודה רב-מרכזית (20 מרכזים) באנגליה בהדרכתו של אותו Nicolaides בה נבדקו 120,000 הריונות, ובה נעשתה סטנדרטיזציה למדידת פרמטר זה בשליש הראשון בין שבועות 10-14<sup>10</sup>. נקבעו קריטריונים לגודל הדמות הנמדדת על המסך, לזווית המדידה, למיקום הקליפרים של המכשיר ועוד. Nicolaides וחב' הגדירו את בדיקת השיקוף העורפית כבדיקת סקר, וקבעו לראשונה שקיפות עורפית של 3 מ"מ כערך גבולי המחייב בירור כרומוזומי לתסימונות שונות, כגון תסימונות טרנר (תסימונות x0) הכוללות פיגור ואי-פריזון, ליקויים כרומוזומיים מסוג טריפלואידיות (triploidy), שלוש קבוצות כרומוזומים לכל תא במקום שתיים) ותסימונות גנטיות אחרות, עם ליקויים מבניים שונים או מומים מבניים לא גנטיים שהשכיחים ביניהם הם מומי לב, גפיים וסרעפת<sup>11</sup>. כן נמצא קשר בין שקיפות עורפית מוגברת לבין עלייה

8. Hertzberg BS, Bowies JD, Carroll BS & al, Normal sonographic appearance of the fetal neck late in the first trimester. The Pseudomembrane. *Radiology*, 1989; 171: 427-429.
9. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D & al, Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*, 1992; 304: 867-869.
10. העבודה נעשתה דווקא בשבועות אלה היות והשקיפות לא מודגמת בצורה טובה לפני שבוע 10, ונעלמת לאחר שבוע 14.
11. a. Herman A, Maymom R, Dreazen E & al, First trimester ultrasound screening for nuchal translucency as marker of Down's syndrome. *Harefuah*, 1997; 132: 94-99.  
b. Maymon R, Herman A, Dreazen E & al, Prenatal screening for Down's syndrome: moving from the second to the first trimester of pregnancy. *Harefuah*, 1998; 134: 296-306.  
c. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R & al, Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N. Engl J Med*, 1997; 337: 1654-1658.  
d. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK & al, Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997; 10: 242-246.  
e. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A & al, Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998; 11: 391-400.

בהפלות הטבעיות. כנראה שתופעה זו משקפת ליקויים במערכת הלימפטית, המנקזת את נוזלי הגוף השונים הקשורים למערכת החיסונית המתפתחת בעובר. ככל שהשקיפות מערבת חלק גדול יותר מריקמת העורף, ובמיוחד אם היא מערבת את כל גבו של העובר, כך עולה הסיכון שהעובר נושא ליקוי כרומוזומי. בספרות דווח כי שילוב גיל היולדת ובדיקת עובי השקיפות העורפית כשבועות 10-14 להריון (שהם שמונה עד שתיים עשרה שבועות מההפריה) עשוי לאתר כ-80%-85% מכלל העוברים הלוקים בתסמונת דאון, במחיר של 5% פעולות פולשניות שיומלץ לבצע לצורך השלמת הבירור הגנטי<sup>12</sup>. הקולג' האנגלי המלכותי הגדיל לעשות, והחליט להסתפק בשקיפות עורפית וגיל האם בלבד ולא לבצע בדיקות חודרניות, והוא מגיע ל-80% גילוי של טריזומיות<sup>13</sup>. בדיקה תקינה מורידה סיכון לטריזומיה. הבדיקה יעילה יותר לנשים סביב גיל ה-40 – עד 97% גילוי טריזומיה, כי אז היארעות התופעה גבוהה, ואחוז הגילוי יורד ל-78% מתחת לגיל 30-40, ול-68% מתחת לגיל 30, מפני ששכיחות תסמונות אלו נמוכה בגילים אלו.

היום משלבים את סקר השליש הראשון עם סקר השליש השני, על מנת להעלות עוד יותר את רגישות הבדיקה.

## (2) סקירת מערכות מוקדמת

הבדיקה שמכונה 'סקירת מערכות' היא בדיקה סונוגרפית גנטית בעזרת מכשיר אולטרסאונד<sup>14</sup>. יש המבצעים סקירה מוקדמת בשבוע 12 להריון

f. Maymon R, Dreazen E, Tovbin Y & al, The outcome of fetuses with increased nuchal translucency measurement at 10-14 weeks of geatation. *Harefuah*, 1999; 851-56.

g. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson S & al, Natural history of trisomy 21 fetuses with fetal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995; 5: 381-3.

h. Szabo J & Gelen J, Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet*, 1990; 336: 1113.

12. Snijders RJM, Noble P, Sebire N & al, UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*, 1998; 352: 343-346.

13. a. Pandya, P.P., Snijders, R.J.M., Johnson, S.P., de Loudes Brizot, M., Nicolaidis, K.H. (1995). Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 102, 957-962.

b. Schuchter, K., Wald, N.J., Hackshaw, A.K., Hafner, E., Liebhardt, E. (1997). The distribution of nuchal translucency at 10 to 13 weeks of pregnancy, *Prenat. Diag*, (in press).

c. Grudzinkas JG & Ward RHT (eds), *Screening for Down's syndrome in the first trimester*. Royal College of Obs/Gyn Press. UK. pp: 353-356; 1997.

14. ראה מאמרנו 'בדיקה על-שמעית (אולטרה-סאונד) ברפואת נשים – היבטים רפואיים והלכתיים' באסיא סא-סב [ניסן תשנ"ח] עמ' 65-84.

בצורה בטנית (Nicolaides)<sup>15</sup>, סקירה בשבוע 14 בצורה נרתיקית (Bronshtein), או סקירה בטנית בשבוע 16 (Vintzeleous, Benaceref). החסרון בסקירה מעל 12 שבועות הוא שיש אנומליות שחולפות ונעלמות לאחר שבוע זה, כך שהן פשוט לא תתגלינה.

בסקירה המוקדמת קיימים סמנים ספציפיים מרובים לסינדרומים שונים<sup>16</sup>. ישנם מעל 130 סמנים לגילוי טריזומיה 21 (תסמונת דאון).

מאידך – ב-50% מהטריזומיות הסקירה תקינה.

יש לציין שבציבור שאינו עומד לבצע הפסקות הריון, בוודאי שלא כאשר המומים בעובר מתגלים אחרי ארבעים ימי הריון, איתור מום אמנם אינו משנה בדרך כלל את תוצאות ההריון – אך עשוי להשפיע על צורת היילוד, כגון החלטה על ביצוע ניתוח קיסרי אם לאו, וכן יש לו חשיבות גדולה על ההכנה הנפשית המוקדמת של האשה היולדת ובעלה ללידה של יילוד בעל מום<sup>17</sup>. אם מתברר שהעובר אינו בר קיימא כלל – יש מקום לשקול אפשרות שהפסקת ההריון תהיה מותרת גם מבחינה הלכתית.

15. Nicolaides KH, Snijders RJM, Noble PL, et al. First trimester ultrasound screening for chromosomal defects. In: Grudzinskas JG, Ward RHT, eds. *Screening for Down Syndrome in the First Trimester*. London: RCOG Press, 1997; 197.
16. a. Jauniaux E, Gavriil P, Nicolaides KH. Ultrasonographic assessment of early pregnancy complications. In: Jurkovic D, Jauniaux E, eds. *Ultrasound and Early Pregnancy*. Carnforth, United Kingdom: Parthenon Publishing, 1996: 53.  
b. Seeds JW, Ultrasonographic screening for fetal aneuploidy. Editorial. *N Engl J Med*, 1998; 337: 1689-1690.  
c. Snijders RJM, Johnson S, Sebire NJ & al, First trimester ultrasound screening for chromosomal defects, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996; 7: 216-226.  
d. Mahieu-Caputo D., Dommergues M, Morichon-Delvallez N & al, First Trimester screening for fetal aneuploidy. *Obst Gynecol Surv*, 1997; 52: 123-127.
17. a. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJM & al, Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10 to 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996; 7: 239-244.  
b. Snijders RJM & Nicolaides KH (eds). *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Parthenon Publishing Group, London, 1996.  
c. Kuhn P., Brizot ML, Pandya PPs & al, Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172: 32-25.  
d. Benacerraf BR, Intrauterine growth retardation in the first trimester associated with triploidy. *J. Ultrasound Med*. 1988; 7: 153-154.  
e. Drugan A, Johnson MP, Isada NB et al. The smaller than expected first- trimester fetus is at increased risk for chromosome anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 178:1525.  
f. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:976.  
g. Jauniaux E, Nicolaides KH. Placental lakes, absent umbilical artery diastolic flow and poor fetal growth in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 141  
h. Jauniaux E, Jaffe R. Assessment of embryonic and early fetal viability. In: Jauniaux E, Barnea ER, Edwards RG, eds. *Embryonic Medicine and Therapy*. Oxford, England; Oxford University Press, 1997: 347.

## ב. סמנים ביוכימיים בדם האשה ההרה

בדיקות הדם מבוצעות לקביעת שני מדדים ביוכימיים<sup>18</sup>:

1. בדיקת ה-PAPP-A

2. בדיקת ה-Free  $\beta$ HCG

בדיקת free  $\beta$  subunits היא בדיקה יעילה לשליש הראשון, כי היא משקפת את חוסר הבשלות השלייתית, כשבמקרים של תסמונת דאון ההורמון בדם האם מגיע לשיא כשלושה שבועות מוקדם יותר מעוברים תקינים. נמצא כי בעזרת סמן זה בלבד ניתן לאתר כ-52% מכלל העוברים עם תסמונת דאון.

כבדיקת הסמן PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) שהוא החלבון גליקופרוטאין ממקור שלייתי, נמצא שהוא נמוך משמעותית בשליש הראשון אצל עוברים עם תסמונת דאון. ולפי סמן זה בלבד ניתן לאתר כ-38% מכלל העוברים עם תסמונת דאון.

השילוב של שני הסמנים הללו בשליש ראשון להריון עשוי לאתר בין 68%-78% מהנשאים של תסמונת דאון. כנראה ששני הסמנים הביוכימיים הללו הם הטובים ביותר לסיקור בשליש הראשון להריון, עם דיוק השווה לשילוב של "המיבחן המשולש". כאשר תוכנת מחשב משלבת את גיל האשה במועד הלידה הצפוי ואת השקיפות העורפית עם הבדיקות הביוכימיות, ומשקללת את כל הגורמים האלו – ניתן להגיע לרגישות של 90%<sup>19</sup>. יש לזכור כי גם כאשר בדיקת הדם לכאורה אינה תקינה – רוב העוברים ימצאו בכל זאת תקינים!

18. a. Wald, N.J., George, L., Smith, D., Densen, J.W., Petterson, K. (1996). On behalf of the International Prenatal Screening Research Group. Serum screening of Down's syndrome between 8 & 14 weeks of pregnancy, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 103, 407-412.
- b. Sherer D. M., Bombard A. T., Kellner L. H., Divon M. Y. (1997). Noninvasive first trimester screening for fetal aneuploidy. *Obst. Gynaecol. Surv.* 52(2):123-129.
- c. Krantz D. A., Larsen J. W., Buchanan P.D. et al (1996). First trimester Down's syndrome screening: free  $\beta$ - human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 174(2):612-616.
- d. Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K., Suzuki X., Gudzinskas T. G. (1994). Serum PAPP-A and free beta HCG are first trimester screening markers for Down's syndrome. *Prenat. Diagn.* 14: 1043-1047.
- e. Brock DJH, Barron L, Halloway S & al, First trimester maternal serum biochemical indicators in Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1990; 10: 245-251.
- f. Biagiotti R, Cariat E, Brizzi L, D'Agata A. Maternal serum screening for Down's syndrome in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 660-2.
19. a. Brizot, M.I., Snijders R.J.M., Bersinger, N.A., Kulm, P., Nicolaidis., K.H. (1994), Maternal serum pregnancy associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet. Gynaecol.*, 84, 918-922.

urinary hCG peptide beta core לאחרונה פותחה גם בדיקת השתן fragment בשילוב עם סך-כל רמות האסטרויל (להבדיל מאסטרויל לא קשור שנמצא רגיש רק בשליש השני). בעקבות תצפיות בהם אותרו עוברים עם תסמונת דאון בעזרת סמן זה יתכן שבעתיד שילוב בדיקת השתן ל- beta core fragment, שהיא זמינה, קלה ופשוטה לאיסוף וביצוע, עם הסקר העל-שימעי בשליש הראשון להריון, יהפוך לבדיקה הסטנדרטיות מכין הבדיקות המשולבות לאיתור תסמונת דאון<sup>20</sup>.

יש עוד סמנים ביוכימיים שנבדקים כעת לשימוש בטרימסטר ראשון.

#### Dimeric inhibin a (1)

שהוא תוצר של הגופיף הצהוב/השלייה<sup>21</sup>. הוא עולה עד שבוע 10 להריון, ואח"כ מתייצב ועולה שוב לקראת סוף ההריון. יש יתרון בהיותו סמן שלייתי – כי התיפקוד השלייתי שונה בעוברים עם תסמונת דאון, כאמור לעיל. מבחן משולש בתוספת inhibin מעלה את אחוזי הגילוי מ-65% ל-76% (הוזכר לעיל).

#### Pregnancy specific – glycoprotein - b-53 (sb1) (2)

נוצר ע"י השלייה ועולה במהלך ההריון. הסמן הזה גבוה בעובר עם תסמונת דאון בטרימסטר השני.

b. Brizot, M., I., Snijders, R.J.M., Butler, J., Bersinger, N.A., Kulm, P., Nicolaides, K. H. (1995), Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br.J.Obstet. Gynecol.*, 102, 127-132.

c. Noble, P.L., Abraha, H.D., Snijders, R.J.M., Sherwood, R., Nicolaides, K. H. (1995). Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy; maternal serum free  $\beta$ -hCG and fetal nuchal translucency thickness, *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 6, 390-395.

d. Noble PL, Abraham HD, Snijders PJM & al, Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free  $\beta$ hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995; 6: 390-395.

e. Noble PL, Wallace EM, Snijders RJM & al. Maternal serum inhibin-A and free beta-hCG concentrations in trisomy 21 pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *Br J Ob Gyn* 1997; 104:367-371.

20. בינתיים עדיין אי אפשר לסמוך על בדיקה זו באופן בלעדי. וראה על בדיקה זו:

a. Cuckle HS, Canick JA, Kellner LH. Collaborative study of maternal urine beta core human chorionic gonadotrophin screening for down syndrome. *Prenat Diag* 1999; 19:911-917.

b. Cuckle HS, Shahabi S, Shemi IK, Jones R, Cole LA. Maternal urine hyperglycosylated hCG in pregnancies with Down syndrome. *Prenat Diag* 1999; 19:918-920.

21. ראה לעיל הע' 1.



## neutrophil alk phosphatase (3

טובה בכל הטרימסטרים. עדיין קשה לביצוע. אמורה בעתיד לתת 80% גילוי של טריזומיות.

## CA-125 (4

מצוי בדצידואה (תאי הציפוי של הרחם ההריוני) ובאפיתל האמניוטי (תאי ציפוי של שק השפיר). בסקר שנערך בשנת 1990 דווח על רמות גבוהות בעוברים עם תסמונת דאון, אך ענין זה נתון עדיין במחלוקת.

חשוב לזכור שכידוע 40% מהעוברים בעלי המום מופלים עצמונית בטרימסטר הראשון, לעומת 15% שעוברים מוות תוך-רחמי מהטרימסטר השני ועד הלידה. ז"א שבס"ה אחוז הגילוי יהיה גבוה יותר בטרימסטר הראשון, עקב היארעות גבוהה של בעיות כרומוזומליות שגורמות להפלת העובר עד הטרימסטר השני; לכן בדיקות שתעשינה בשלב מוקדם בהריון בהכרח תגלינה אחוז גבוה של עוברים בעלי מום יחסית לטרימסטר השני, היות וחלק מהעוברים האלו אמורים ליפול בשני.

לאחרונה החל להיות מופץ באנגליה פרוטוקול מחקר בשם Suruss (serum-urine-ultrasound screening study), הכולל בדיקות המבוצעות בשבוע העשירי ועד השלוש עשרה, שמשלב את בדיקות הדם, השתן, והאולטרסאונד שצוינו לעיל. מחקר זה אמור לתת תשובות לגבי יעילות השימוש בשיטה זו כבלעדית לאיבחון טרום-לידתי של טריזומיות.

## ג. בדיקת תאים עובריים במחזור הדם האימהי

מזה שנים הודגם כי ניתן לבודד תאים שונים ממקור עוברי במחזור הדם האימהי, למשל במצבים כמו תסחיף מי שפיר וריגוש על רקע גורם RH (מצב בו אשה עם סוג דם RH- מפתחת נוגדנים נגד כדוריות הדם של עובר, כשהם מסוג RH+). לפני כשלושים שנה בוצע ניסיון ראשון לאסוף תאים עובריים ממערכת הדם האימהית לצורך איבחון טרום-לידתי.

מפעילים שתי שיטות איבחון על תאים אלו:

PCR (2 ; FISH<sup>22</sup>(1

22. a. Lo YM, Patel P, Wainscoat GS & al, Prenatal sex determination by DNA amplification from maternal peripheral blood. *Lancet*, 1989; 2: 1363-5.
- b. Adinolfi M, On a noninvasive approach to prenatal diagnosis based on the detection of fetal nucleated cell in maternal blood samples. *Prenat Diag*, 1991; 11: 799-804.
- c. Simpson JL & Elias J, Isolating fetal cells from maternal blood. Advances in prenatal diagnosis through molecular technology. *J Am Med Assoc*, 1993; 270: 2357-2361.
- d. Elias S, Price J, Dickter M & al, First trimester prenatal diagnosis of trisomy 21 in fetal cells from maternal blood. *Lancet*, 1992; 340: 1033.

1) ב-fluorescent in situ hybridisation (FISH) בעזרת גלאים ניתן לזהות כרומוזומים ספיציפיים כגון כרומוזומי המין (X,Y), וע"י כימות הכרומוזומים בכללותם ניתן לזהות עודף של כרומוזום (טריזומיה), כמו ב-21 trisomy [תסמונת דאון], או חסר בכרומוזום (מונוזומיה) כמו ב-Turners syndrome (תסמונת טורנר – נקבה שחסר לה כרומוזום מין אחד, מה שמתבטא באי-פריזון, בקומה נמוכה ועוד). באמצעות תבחיני ה-FISH ניתן יהיה לאתר מספר מוגדר וקבוע בלבד של ליקויים כרומוזומליים שכיחים אך לא שינויים מורכבים בכרומוזומים, כך שהבדיקה תקנה בטחון מוגבל באיתור לא יותר מ-60% מהליקויים הכרומוזומליים.

2) ב-polymerase chain reaction (PCR) מזהים כדורית עוברית ע"י נוגדן ספציפי, ואז עושים אמפליפיקציה (הגברה) של רצף גנים בנסיון לאבחן מחלות הקשורות לפגיעה בגן ספציפי ידוע, כגון ניוון שרירים (muscular dystrophy, אנמיה חרמשית (sickle cell anemia), ועוד<sup>23</sup>).

היות ועדיין מרובים הקשיים הטכניים, כולל בהפרדה ובידוד התאים העובריים מהדם האימהי (לעתים אף נבדקים תאים המצויים בדם האם מהריון קודם!) – השיטה איננה ישימה כבדיקת סקר ואיבחון שגרתי בהריון, מה עוד שהיא מבוצעת סביב שבוע 10, כך שהבעיה ההלכתית טרם נפתרה.

הבדיקות שהובאו עד כה הן בלתי חודרניות, וחשיבותן הגדולה היא שלמרות שהן תצטרכנה עדיין "להשתכלל" לכדי ביצוע אמין לפני סוף שבוע 8 (40 יום מההפריה) – ניתן לומר שיש כבר 'אור בקצה המנהרה'.

## 2. בדיקות חודרניות

### א. שאיבת תאים עובריים דרך צואר הרחם

כשיטה זו, שהוצגה לראשונה בשנת 1971, הודגמו תאי Y ממשטח צווארי בצביעת quinacrine. השיטה נזנחה עד 1990, אך כעת היא בשימוש. מבודדים תאי טרופובלסט (מרקם שלייתי) מצוואר הרחם ע"י נטילת

e. Han JY, Lee YH, & al. Enrichment and detection of fetal erythroid cells from maternal peripheral blood using liquid cultur. *Prenatal Diagnosis* 2001; 21:22-26.

23. a. Chueng MC, Goldberg JD & Kan YW, Prenatal diagnosis of sickle cell anemia and thalassemia by analysis of fetal cells in maternal blood. *Nature Genet*, 1996; 3: 264-268.

b. Noble PL, Wallace EM, Snijders RJM & al. Maternal serum inhibin-A and free beta-hCG concentrations in trisomy 21 pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *Br J Ob Gyn* 1997; 104:367-371.

מישטח. ההגיון בבדיקה היא שקיימת נדידה של תאים אלו אל אזור צוואר הרחם.

השיטה מבוצעת או ע"י שאיבת ריר במטוש מיוחד (cytobrush) או בעזרת שטיפה מתעלת צוואר הרחם הפנימי (ה-endocervix) שזו השיטה העיקרית, או בעזרת שטיפת הרחם ההריוני עם תמיסת סלין, שאיבת העובר ובדיקתו, והחזרתו לרחם. זוהי שיטה קשה לביצוע: חלק מהנוזל 'בורח', ויש יותר סיכון לזיהום. שיטה זו נוסתה בטייואן לשם חיפוש מין העובר. מבחינה טכנית, גידול התאים ובדיקת המטען הכרומוזומי דומים לשיטות של בדיקת התאים העוכריים בדם האשה ההרה שצוינו לעיל, ומתבססים על הטכנולוגיות של FISH ו-PCR. באמצעות שיטות אלו דווח כבר על איבחון כרומוזום Y, טריזומיה 18, 21, טריפלואידיות ו-RhD-DNA שהוא זיהוי סוג דם ממקור עוברי. יעילות הדגימה עולה עם העליה בגיל ההריון<sup>24</sup>.

עיקר הבעיה היא, שגם בגישה זו עדיין קיימות מגבלות ומכשלות טכניות רבות, אולם התוצאות מבטיחות לעתיד הקרוב.

החסרונות כיום הם: הקושי הטכני, בעיקר עקב ריר צמיגי בצוואר הרחם, הקושי לקבל מדגם נקי, ובנוסף לא ברורה מידת הדיוק, וגם הסיכונים עדיין לא ברורים.

### ב. דיקור החלל הצלמי

גישה אחרת היא Coelocentesis, שאיבת תאים לבדיקת DNA מהחלל הצלמי (שמכיל את העובר). הרעיון הוא ליטול דגימה שתעיד על מצבו של העובר מבלי לחדור את הקרומים ואת השליה, דגימה שעל תאיה ניתן לבצע PCR. את הסקירה הזו ניתן לבצע בשבועות 8-9. הבעיה היא בעיקר הקושי הטכני בגידול תאים כמעבדה הציטוגנית<sup>25</sup>, והגדלת החשש להפלות<sup>26</sup>.

24. a. Tutschcek B, Sherlock J, Halder A & al, Isolation of fetal cells from transcervical samples by micromanipulation: molecular confirmation of their fetal origin and diagnosis of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn*, 1995; 15: 951-960.
- b. Rodeck C, Tutschcek B, Sherlock J & al, Methods for the transcervical collection of fetal cells during the first trimester of pregnancy. *Prenat Diag*, 1995; 15: 933-942.
- c. Adinolfi M, Davies A, Sharif S & al, Detection of trisomy 18 and Y derived sequences in fetal nucleated cells obtained by transcervical flushing, *Lancet*, 1993; 342: 403-404.
- d. Adinolfi M, Sherlock J, Kemp T & al, Prenatal detection of fetal RhD-DNA sequences in transcervical samples. *Lancet*, 1995; 345: 318-319.
- e. Daryani YP, Penna LK, Patton MA. Detection of cells of fetal origin from transcervical irrigation. *Prenatal Diagnosis* 1997; 17:243-248.
25. Edwards R, Jauniaux E, Bins RM, et al. Induced tolerance in human fetuses using coelocentesis: a medical opportunity? *Hum Reprod Update* 1995; 1:419.

## ג. בדיקת סיסי שלייה, ובדיקת מי שפיר מוקדמת

בדיקות אלו מבוצעות לא לפני שבוע 10, בד"כ בסביבות שבוע 10-14. הסיבה לכך היא שכאשר ביצעו בדיקת סיסי שלייה (CVS) בשבוע 7-8 הודגמו קטיעות גפיים של עוברים שנולדו לאחר מכן<sup>27</sup>. מאידך – קשה טכנית לבצע בדיקת מי שפיר מוקדמת (early amniocentesis) לפני השבוע ה-12, עקב כמות מי שפיר מועטת ומעט חומר לתרבית.

הבעיה העיקרית היא אחוז ההפלות הגבוה: 5.4% לבדיקת מי שפיר מוקדמת בידיים טובות, כאשר ההפלות בבדיקת מי שפיר מאוחרת (late amniocentesis) נעים בין חצי אחוז לאחוז במרכזים טובים, ו-2%-4% במרכזים עם פחות נסיון. נוסף על כך ניצפו בפרוצדורה של early amniocentesis יותר הפלות, ירידת מי שפיר, כשלון בתרבות ציטוגני וכן הופעת מומי גפיים בעובר (equinovares) עד כדי 3% ויותר. תשובה ציטולוגית לוקחת כ-20 יום. הבדיקה מוצעת כשהסיכון לאנומליות כרומוזומליות גבוה מאוד, והחשש לאיבוד הריון לא עומד בראש מעייניה של האשה<sup>28</sup>.

26. Ross JA, Jurkovic D, Nicolaides K. Coelocentesis: a study of short-term safety. *Prenatal Diagnosis* 1997; 17:913-917.

27. ראה: א. א' לויין ומ' גרנט, איבחון טרום-לידתי של מחלות מולדות לפני תום 40 יום מההפריה, אסיא מז-מח, 185-189, 1989.

ב. א' לויין, בדיקת סיסי שלייה לפני היום ה-40 – הסיכון למומים מולדים, אסיא נג-נד, 124-125, 1994. -- העורך.

הערה להערה: המאמר כבר איננו מעודכן, היום מקובל שאסור לבצע בדיקה זו לפני השבוע ה-10 משום שניצפו פגיעות בגפיים בעוברים בהם בוצעה הפעולה בשבועות המוקדמים יותר. יתכן שיש מקם לשקול 'הפסד מצוה כנגד שכרה', וליטול סיכון מסויים לפגיעה בעובר במקרים חריגים שהבירור המוקדם לפני ארבעים יום חיוני ביותר.

28. a. Johnson J, Wilson RD, Winsor E, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomised clinical trial of early amniocentesis versus mid-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 85-93.

b. Wilson Rd, Johnson J, Windrim R, et al. The early amniocentesis study: a randomised clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis, II; evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 97-101.

c. Hackett GA, Smith JH, Rebello MT, et al. Early amniocentesis at 11-14 weeks gestation for the diagnosis of fetal chromosomal abnormality: a clinical evaluation. *Prenat Diagn* 1991; 11: 311-15.

d. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997; 350: 697-703.

e. Crandall BF, Kulch P, Khalil T. Risk assessment of amniocentesis between 11 and 15 weeks: comparison to later amniocentesis controls. *Prenat Diagn* 1994; 14: 913-19.

f. Nicolaides K, de Lourdes BM, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and early amniocentesis for karyotyping in 1492 singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 9-15.

הסטטיסטיקה הארצית בישראל (נכון לשנת '97) מצביעה על 110,000 לידות בשנה (80,000 יהודיות) כאשר ברבע מהן מבוצעות בדיקות מי שפיר (25,000), מתוכן 66% ביהודיות ו-34% בלא יהודיות, כאשר רק 17% מהאוכלוסיה היא מעל גיל 35 (הגיל שבו ממומנת הבדיקה ע"י משרד הבריאות עקב אינדיקציה רפואית ברורה, הקשורה לסיכון הסטטיסטי של לידת ילד עם מום כרומוזומלי), ורק 8% עם מבחן משולש בעייתי (המצדיק בדיקת מי שפיר הממומנת ע"י משרד הבריאות).

במאמר חשוב<sup>29</sup> מסוכם כי בקבוצות של נשים שהרו לאחר טיפולי הפריה חוץ-גופית והזרקה תוך ציטופלסמטית של זרע, שקבלו יעוץ לגבי דרכי אבחון טרום-לידתי ואפשרות לבחור בין גישה פולשנית ללא פולשנית, רק 17% בחרו בפולשני (מי שפיר או בדיקת השורר) ו-82% בחרו בבדיקות לא פולשניות כמו בדיקה על-שמעית, בדיקות ביוכימיות וכו', למרות שאינן אבחנתיות, עקב החשש הגדול לאבד את ההריון.

### 3. בדיקות טרום-הריוניות

#### א. בדיקה טרום-השרשה

כמונח 'בדיקה טרום-השרשה' (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis) מתכוונים לאיבחון גנטי לפני שלב ההשרשה, ו"א בדיקת הקדם-עובר במעבדה במסגרת טיפולי הפריה חוץ גופית, לפני ההחזרה לרחם.

איבחון גנטי לפני ההשרשה יכול להתבצע בשלבים שונים במהלך התפתחות העובר במעבדה<sup>30</sup>. האיבחון המוקדם ביותר יכול להתבצע על הגופיף הקוטבי הראשון של הביצית הבשלה, עוד לפני ההפריה. מייד לאחר הפריית ביצית, ניתן לדגום את הגופיף הקוטבי השני. עם התחלקות העובר,

g. Jauniaux E., A comparison of chorionic villous sampling and amniocentesis for prenatal diagnosis in early pregnancy. In: Grudzinskas JG, Ward RHT, eds. *Screening for Down Syndrome in the First Trimester*. London: RCOG Press, 1997: 259.

h. Wilson RD., CEMAT prospective randomized evaluation. The 18<sup>th</sup> annual meeting of the SPO, 1998 (28 עמ', 1998, פברואר 23, עדין בדיקות גנטיים וגינקולוגיה גל' 23, עמ' 28).

29. Meschede D, Lemcke B, Stussel J & al. Strong preference for non-invasive prenatal diagnosis in women pregnant through intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Prenat Diag* 1998; 18:700-705.

30. a. Verlinsky Y, Kuliev A, editors. *Preimplantation diagnosis of genetic disease: a new technique for assisted reproduction*. New York 1994.

b. Tarin JJ, Handyside AH. Embryo biopsy strategies for preimplantation diagnosis. *Fertil Steril* 1993; 59:943-952.

c. Harper JC, Handyside AH. The current status of preimplantation diagnosis. *Curr Obstet Gynecol* 1994; 4:143-149.

d. Harper JC. Preimplantation diagnosis of inherited disease by embryo biopsy: an update of the world figures. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13:90-95.

e. Harper JC, Wells D.

ניתן לבדוק בלאסטומר (תא עוברי) אחד או שניים ביום השלישי לאחר הדיקור מעובר המכיל כ-6-10 תאים, או שניתן לחכות ליום ה-5-6 ואז לקחת תאי טרופאקטודרם (trophectoderm) מהבלאסטוציסט המתפתח, המכיל מאות תאים.

הנה פירוט השלבים השונים:

(1) בשלב ה-polar body (הגוף הקוטבי הראשון) שבו נבדק, בעצם, רק המטען הגנטי של האם עוד לפני ההפריה. (מיד לאחר הפריה הביצית – ניתן לדגום את הגופיף הקוטבי השני).

(2) לאחר ההפריה: בשלב שהתא התחלק ל-4-6 תאים (cleavage stage cell) בו מבוצעת הביופסיה על בלאסטומר בודד. הפרוצדורה כוללת עשיית חור במעטפת הביצית (zona pellucida) ע"י קדיחה כימית, מיכנית, או בעזרת לייזר, ואח"כ שאיבה של תא בלאסטומר. קיימות עדיין בעיות טכניות בביצוע הפעולה בשלב זה של התפתחות העובר, עקב הקושי בהפרדת התאים הדבוקים זה לזה בצפיפות.

הודגם שביופסיה מהעובר בשלב זה אינה פוגמת בהמשך התפתחות העובר במעבדה, ושיעורי ההריון שמתקבלים לאחר החזרת עוברים שעברו ביופסיה אינם שונים משיעורי ההריון המקובלים בתוכניות הפריה חוץ-גופית מקובלות<sup>31</sup>.

(3) שלב הבלסטוציסט (blastocyst), 5-6 ימים לאחר ההפריה. הבלטוציסט מכיל צבר של כמה מאות תאים. השיטה היא שלאחר פתיחת פתח במעטפת העובר מנתקים בחיתוך מיכני קבוצה של תאים משיכבת הטרופאקטודרם הבוקעים דרך הפתח במעטפת. היתרון באיבחון מאוחר בשלב הבלסטוציסט הוא שניתן לקבל קבוצה של תאים לאיבחון, ואין צורך לקבוע איבחון על פי תא בודד או גופיף קוטבי. החיסרון בגישה זו הוא, שבמציאות הקיימת כיום במעבדות, פחות ממחצית מהעוברים שיתקבלו יתפתחו לשלב הבלסטוציסט. חיסרון נוסף הוא, שהאיבחון נקבע בתאים משיכבת הטרופאקטודרם, העשויים להיות שונים ולא מייצגים את תאי מסת התאים הפנימית (inner cell mass) שממנה מתפתח העובר<sup>32</sup>.

31. a. Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V & al. Preimplantation diagnosis of age-related aneuploidies by first and second polar FISH analysis. *J assist Reprod Genet* 1997; 14:447.

b. Van de Velde H, De Vos A, Sermon K, Staessen C, De Rycke M & al. Embryo implantation after biopsy of one or two cells from cleavage stage embryos with a view to preimplantation genetic diagnosis. *Prenatal Diagnosis* 2000; 20(13):1030-1037.

32. Veiga A, Sandalinas M, Benkhalifa M & al. Laser blastocyst biopsy for preimplantation genetic diagnosis in the human. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14:476-477.

לאחר מכן ניתן לבצע בדיקת PCR (הנזכרת לעיל) לחיפוש דפקט של גן בודד (single gene defect) כמו טייזקס (Taysachs) וציסטיק פיברוזיס (cystic fibrosis) ועוד, או בדיקת FISH המשתמשת בסמנים לכרומוזומים ספציפיים, ביניהם: כרומוזומי המין (X,Y) וכרומוזומים מספר 16, 18, 21, 13 (שיטות אלו הוסברו לעיל בפרק על כדוריות עובר בדם האם). יש הממליצים לדגום שני תאים מכל עובר ולקבוע אבחון בכל תא בנפרד.

כך ניתן לגלות מחלות המועברות דרך כרומוזום ה-X לזכרים, כגון מחלת הדממת (hemophilia), או טריזומיות למיניהם (כמו 21 trisomy = מונגולואיזם). אם מושג הריון יש עדיין צורך היום לאשר את האבחנה באחת משיטות לאיבחון טרום-לידתי (כגון מי שפיר או סיסי שליה) עקב הנסיון הדל בנושא. זאת אומרת שעדיין הדבר לא ישים לאוכלוסיה שומרת מצוות שאינה מעוניינת בבדיקת מי שפיר.

האיבחון, לפני ההשרשה, של הפרעות במספר או במיבנה של כרומוזומים מתאים בעיקר לזוגות העקרים המטופלים ממילא על ידי הפריה חוץ-גופית, בזוגות עם עקרות הגבר הנובעת מהפרעה כרומוזומלית, וכן בזוגות המטופלים בהפריית מבחנה בהם האשה היא מעל גיל 35<sup>33</sup>.

הורייה נוספת לאיבחון היא הפלות חוזרות על רקע פגם גנטי באחד מבני הזוג או בשניהם. מעבר למניעת הפרעות גנטיות בילוד, ייתכן שבזוגות אלה האיבחון אף יוכל לשפר את שיעור הלידות לאחר טיפולי הפריה חוץ-גופית, כי מותרים לרחם רק עוברים תקינים, ואז עולים סיכויי ההשרשה ברחם ונמנעת הפלה באחוז מסויים של המקרים.

בעולם בוצעו עד 1996 כדיקות PGD ב-565 מחזורי טיפול ב-IVF, מתוכם היו 450 החזרות של עוברים, עם 71 לידות. הדבר בוצע בזוגות עם סיכון גבוה להפרעה גנטית בעובר, כגון נשאי גנים של מחלות תורשתיות או נשים מבוגרות ועוד. איבחון בעוברים לפני ההשרשה מונע את עוגמת הנפש והסיכונים שבהפסקת הריון האסורות גם מבחינה הלכתית, ואת אלו שבהפלות חוזרות<sup>34</sup>.

33. לכאורה יכולה היתה שיטה זו להפוך לשיטת הבחירה לעידוד הילודה בגיל מבוגר ולמניעת ביצוע בדיקות סקר טרום-לידתיות לאיבחון טריזומיות בנשים מבוגרות שבסיכון גבוה, וזאת ע"י ביצוע בדיקות טרום-השרשתיות בנשים אלו. הבעיה היא שיש לבצע בנשים אלו הפריה חוץ-גופית במיוחד למטרה זו, כשאין ברקע בעיה של פריון, וזה מעורר בעיות משפתתיות והלכתיות לא פשוטות.

34. a. Liebaers I, Sermon K, Staessen C & al. Clinical experience with preimplantation genetic diagnosis and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13 (Suppl 1): 186-195.  
b. Harper JC, Wells D. Recent advances and future developments in PGD. *Prenatal Diagnosis* 1999; 19(13):1193-1199.

## ה-PGD מעלה שאלות אתיות קשות:

- (1) כמה לבדוק את העובר לצורך מניעת מחלות גנטיות, שהרי לאחר השלמת פרויקט הגנום האנושי בעתיד הקרוב תהיה אפשרות למפות תרכובות גנים המקודדים למחלות, כגון מחלת לב איסכמית, סרטן השד, Alzheimer ועוד<sup>35</sup>.
  - (2) קיים גם חשש לשימוש לרעה בטכניקה זו לבחירת מין הילוד (כבחירת זכרים ולא נקבות).
  - (3) קיים חשש לנסינות ליצור עובר "מושלם", לפי קריטריונים סובייקטיביים של בני הזוג, מה שמביא אותנו כבר קרוב מאוד למדרון חלקלק, שאי אפשר לדעת את סופו!
- לסיכום: מדובר על שיטה המבוצעת לפני ההשרשה, כך שאין צורך להיכנס לשאלות הסבוכות של הפסקת הריון מושרש. החיסרון של איבחון גנטי בעוברים לפני ההשרשה, הוא הצורך לבצע טיפול הפריה חוץ-גופית. חיסרון זה אינו קיים בזוגות חשוכי ילדים המטופלים בין כה וכה בהפריה חוץ-גופית עקב בעיות עקרות.

## ב. בדיקות טרום ה"שידוך"

- הטוב מכל הוא לבצע בדיקות טרום השידוך. כיום מוצעות בדיקות לאבחנת נשאות לשש מחלות גנטיות, חמש מתוכן עוברות בתורשה אוטוזומלית רצסיבית. והן:
- (1) תסמונת כרומוזום ה-X השכיר, המתבטאת בפיגור שכלי קשה, מועבר ע"י האם.
  - (2) ציסטיק פברוזיס – הפוגעת בתפקוד דרכי הנשימה והעיכול. ניתן היום לאתר מעל 90% מנשאי הגן למחלה באשכנזים, וביוצאי תורכיה, לוב, תוניס וגרוזיה. בעדות האחרות ניתן לאתר 55%-85% מהנשאים.
  - (3) מחלת קאנוואן – גורמת לרפיון שרירים והתכווצויות, פיגור מוטורי ושכלי קשים ומוות עד גיל שלוש. ניתן לאתר מוטציות באשכנזים או אשכנזים למחצה בלבד.
  - (4) מחלות גושה – מחלה שמתאפיינת בסיבוכים בכבד, טחול ובעצמות. ניתן לאתר עד 94% מהנשאים בקרב האשכנזים.

35. תהיה או בעיה של העברת אינפורמציה זו לרשויות הצבא, התעסוקה, חברות הביטוח, למשפחה, וכן לאדם עצמו. כן יועלו קשיים ולבטים בשידוכים בציבור הדתי והחרדי.



- (5) תסמונות בלום – מחלה עם פיגור בגדילה, גידולים סרטניים בגיל צעיר ופנים טיפוסיות.
- (6) אנמיה על שם פנקוני – מחלה קשה עם מומים בגפיים עליונות, אנמיה ונטייה לגדולים סרטניים. לעתים יש גם פיגור שכלי וקומה נמוכה. זוהתה מוטציה בודדת באשכנזים.
- העיקרון העומד מאחורי בדיקה זו הוא מניעת נישואין בין שני נשאים, ובכך נחסכים הרבה עוגמת נפש וסיכוכים הלכתיים העולים כאשר מתחיל הריון וכאשר נולדים ילדים חולים במחלות הנ"ל<sup>36</sup>.

### שאלות הלכתיות בענין האיבחון והשלכותיו

א. ביצוע הפריה חוץ-גופית כדי למנוע הריון עם עובר בעל מום

לדעת רוב הפוסקים הפריה חוץ-גופית מזרע וכיצית הבעל והאשה מותרת במקרים של עקרות (וכשיש השגחה ראויה), אם כי אין חיוב על הבעל מצד מצוות פריה ורביה לעבור הפריה כזו<sup>37</sup>. כשאין בעיה של עקרות אלא של חשש ללידת ילדים בעלי מום, האם יתירו הפוסקים לבני זוג שיש אצלם סבירות גבוהה ללידת ילדים בעלי מום לבצע הפריה חוץ-גופית, כדי שלפני החזרת העוברון לרחם האשה יוכלו לבדוק אותו גנטית אם הוא פגוע או לא, ולהחזיר לרחם רק את העוברים שאינם פגומים? אותה שאלה נשאלת בענין אשה מבוגרת החוששת להרות בגלל הגדלת החשש ללידת ילד בעל תסמונת דאון בגילה המבוגר.

התשובה חיובית. לדעת רוב הפוסקים מותר לבצע הפריה חוץ-גופית כדי למנוע לידת ילד בעל מום. כן פסק הגרשו"ז אוירבך זצ"ל<sup>38</sup>. וכן פסק הגרי"ש אלישיב שליט"א<sup>39</sup>.

36. בציבור הדתי עוסקת בענין זה אגודת 'דור ישרים', שמכוונים את דרכה פוסקים ורופאים מן השורה הראשונה. אגודה זו הצליחה במעשיה לבטל כמעט לחלוטין לידת ילדים חולי טיי-זקס בציבור החרדי, ולצמצם באופן משמעותי הופעת מחלות גנטיות אחרות. עיקר הצלחתה נובע משמירה מחלטת על סודיות התוצאות, הם רק ממליצים לבני הזוג שלא להינשא במקרה של בעיה גנטית. בציבור החרדי על כל גווניו הפנייה ל'דור ישרים' לפני תחילת תקופת ה'שידוכים' כבר מוכנת מאליה, אך בציבור הדתי הכללי ובציבור הרחב יש צורך לחזק את המודעות לאפשרות למנוע אסונות גנטיים, על ידי מניעת נישואין של שני נשאים, בעזרת עמותה זו.

37. ראה נשמת אברהם כרך ג עמ' יד-טו, וכרך ה עמ' קיג.

38. נשמת אברהם כרך ד עמ' קפ בשאלה דומה: "אמר לי הגאון שליט"א [הגרשו"א זצ"ל]: בזוג שידוע שילדיהם הזכרים עלולים לסבול ממחלה קשה מותר לבצע עכורם הזרעה מלאכותית מהבעל לאשתו אחרי הפרדת הזרעונים והזרעת הזרעונים נקיים בלבד. ואין שום סברא להחמיר יותר בהפריה חוץ-גופית. אומנם הרב וולדנברג החמיר יותר בהפריה

### ב. ביצוע איבחון גנטי בהריון כדי לוודא שהעובר תקין

האם יש טעם לבצע בדיקות סקירה, שמצד אחד עשויות להרגיע את האשה הדואגת שמא ברחמה תינוק בעל מום כשימצא שהכל תקין, ומצד שני עלולות להגביר את דאגתה עשרת מונים במקרה שיתגלה שהוא אכן סובל ממום מסויים, ואף להביא אותה להפיל את עובריה? האם יש להתיר לאשה מבוגרת לעשות בדיקת מי שפיר, למרות הסיכון, אחרת לא תסכים להיכנס להריון?

יש שכתב שמותר לבצע בדיקות טרום-לידתיות, כשעת הצורך – גם כאלו שיש בהן סכנה רחוקה, ואם תתגלה בעיה תעשה האשה שאלת חכם כיצד לנהוג<sup>40</sup>.

### סיכום

עם כל ההתפתחויות הטכנולוגיות עדיין לא קיימות שיטות יעילות למניעת היוולדם של עוברים עם מומים גנטיים עוד לפני ארבעים יום מההפריה, אך הדרך נסללה, וסביר להניח שבשנים הקרובות הטכניקות המצויינות לעיל תשופרנה כך שבנותינו לא תעמודנה לפני ההתלבטויות והחרדות הקשות שיש לנשים הרות מבוגרות, ולזוגות עם בעיות גנטיות ידועות, בתחילת כל הריון.

ועד אז – נשים מבטחנו בכורא עולם, שאין מלכדו יודע הטוב עבורנו.

- חוץ-גופית מאשר בהזרעה מלאכותית [ראה ספר אסיא ה' עמ' 84 ואילך = ציץ אליעזר חט"ו סי' מה], אולם ראה מה שהשיב על דבריו הרב נבנצל באסיא שם עמ' 92-93.
39. שמעתי מפי הגר"י זילברשטיין שליט"א. וכן כתב הרב זילברשטיין בתשובה, הובאה בספר אסיא ח' עמ' 48: "במקרה של מחלות גנטיות קשות הפוקדות בני זוג, קשה לאסור עליהם להשתמש בהזרעה מלאכותית ובטכנולוגיה החדשה להפרות רק את הביציות שאינן פגיעות למחלה. ההיתר הדחוק להשתמש בטכניקות החדשות הוא רק בתנאי כפול ומכופל שיקפידו שלא להחליף זרע הבעל בזרע אחר" וכו'. אך גם לדעתו אין היתר להוציא עוברון מהרחם ולבדוק אותו מבחינה גנטית ולהחזירו לרחם רק אם הוא תקין, מפני שאסור לגרום להפלת עובר גם בתוך ארבעים היום הראשונים להריון. הר"י זילברשטיין מסתפק אם אפשר להוציאו ולבודקו לפני הקליטה [=ההשרשה] ברחם, ז"א בשלושת הימים הראשונים של ההריון [שם עמ' 49]. והעיר לי הרב הופנר שליט"א שלעומתם הגאון ר"ח קנייבסקי שליט"א בעקבות אביו הסטייפלר זצ"ל אוסר על בני זוג לבצע הפריה חוץ-גופית מהבעל לאשתו גם כדי למנוע לידת ילד בעל מום.
40. הר"ש אכינר בספר אסיא ח' עמ' 97-98. פרופ' שטיינברג הביא את דבריו באנציקלופדיה הלכתית רפואית כרך ה' עמ' 128 הע' 195, והוסיף שתי נקודות: הראשונה – ברוב גדול של המקרים הבדיקה מתפרשת כתקינה, והדבר יביא מרגוע לאשה הדואגת והמתוחה. עוד כתב שבמקרים רבים יש תועלת רפואית בבדיקה הטרומ-לידתית לאם ולעובר, וזו סיבה נוספת להתיר אותה. אם יתגלה ממצא חריג יצטרכו בני הזוג לשאול שאלת חכם. הרב הופנר שליט"א, רב בית הרפואה 'מעוני הישועה', העיר שאם כבר נתגלה מום בעובר והאם מודאגת, כוודאי שמותר לבצע בדיקות נוספות שעשויות לשלול את הימצאות המום.