

קולונסקור - נתוני עתק (ביג דאטה) לזיהוי סרטן הכרכשת

תקציר:

הקדמה: השימוש בנתוני עתק (ביג דאטה) נמצא בשלבים הראשוניים של חדירתו לעולם הרפואה. מחקר של נתוני עתק מאפשר ניתוח (אנליזה) היקפים גדולים מאוד של נתונים כדי למצוא בהם חוקיות סטטיסטית וקלינית. אבחנת סרטן הכרכשת מוחמצת במקרים רבים עקב העובדה שאנשים רבים מעל גיל 50 שנים נמנעים מביצוע בדיקת הסקירה של דם סמוי.

מטרות ושיטות: במכון המחקר של מכבי פותחה שיטה לזיהוי מקרים אלה על ידי ניתוח של נתוני עתק של ירידת רמות ההמוגלובין והמטוקריט, עדיין בתחום הערכים הנורמאליים, שנים לפני הזיהוי הקליני. שיטה זו (הקולונסקור) נמצאה מדויקת ויעילה בזיהוי מוקדם של סרטן הכרכשת בחולים שהחמיצו את בדיקת הדם הסמוי בצואה.

מפרשת החולה: בפרשת החולה במאמרנו מדווח על גבר בן 70 שנים שאובחן בסרטן הכרכשת, לאחר שהחמיץ את כל בדיקות הסקירה לדם סמוי בצואה. עיון בתיקו גילה שרמות ההמוגלובין שלו ירדו במשך שלוש שנים שקדמו לאבחנה, אם כי נותרו בתחום הנורמה. שימוש בנתוני עתק עם מספר גדול של חולים עם סרטן הכרכשת במכבי ובבריטניה הביא ליצירת ואישוש אלגוריתם שיכול לגלות סיכון לסרטן הכרכשת לפי ספירות הדם שנעשו שנים לפני האבחנה הקלינית.

דיון וסיכום: שימוש באלגוריתמים סטטיסטיים מתוחכמים המסוגלים "ללמוד" כמויות אדירות וסוגים שונים של נתונים בשיטות לימוד מכונה (machine learning). העושר העצום של מאגרי המידע הרפואיים הדיגיטליים בישראל בשילוב עם חוקרים העוסקים בפיתוח אלגוריתמים מורכבים מעמידים את ישראל בחזית המחקר העולמית. כבר כיום, מיושם הקולונסקור במכבי לניבוי סרטן הכרכשת המסייע באיתור מוקדם של חולים בעלי פוטנציאל מוגבר לממצאים ממאירים. בשנתיים הראשונות להפעלתו ברמת רופא המשפחה זוהו מעל לחמישים מקרי סרטן הכרכשת בעקבות הקולונסקור, יותר מאשר בבדיקת דם סמוי בצואה.

מאיה כהן עדולמי
ורדה שלו

מכון המחקר והחדשנות של מכבי

מילות מפתח: נתוני עתק; כרכשת (מעיי גס); סרטן הכרכשת; אלגוריתם.
:KEY WORDS Colorectal cancer; Anemia; Algorithm

הקדמה

בשנים האחרונות, מתקיים שיח משמעותי בתקשורת ובקהילה המדעית אודות השינויים וההבטחות אשר נושא עמו תחום נתוני עתק (Big data). תחום עיסוק חדשני זה הוא בעל פוטנציאל להשפעה משמעותית ולמעשה – שינוי מן היסוד – לאופן שבו מתנהלים הטיפול הקליני והמחקר בתחומי הרפואה בשנים הקרובות.

עולם הרפואה מתבסס כיום על ניסיון קליני שנצבר לאורך מאות שנים, תצפיות על חולים וממצאי מחקר מדעי בסיסי. עם השנים נוצרו פריצות דרך רפואיות רבות והתפתחו טכנולוגיות רפואיות חדשניות. המורכבות הגדלה והולכת של גוף הידע הקליני בעולם הרפואה, במקביל לכניסת המחשבים לעולם הרפואה, הביאו ליצור כמויות אדירות של מידע דיגיטלי בפורמטים שונים – נתוני עתק. טכנולוגיות

מבוססות נתוני עתק יכולות לסייע בגילוי מוקדם ומניעה של מחלות, לשנות את הדרך בה אנו מבצעים סקר לאיתור מוקדם של מחלות, להפוך את הטיפול הקליני למותאם אישית ומדויק יותר, לצמצם טעויות אנוש, לשפר את איכות החיים של המטופלים ורמת השירות ולהעלות את טיב המחקר הרפואי המתקיים.

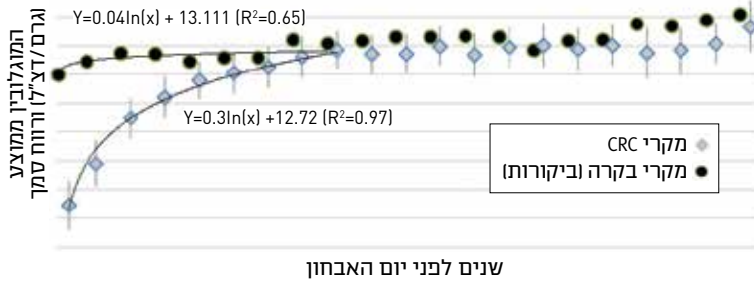
המטרה בפרשת חולה זו היא להדגים כיצד מבחן קליני שפיתוחו בוסס על נתוני עתק תרם לרופא המטפל ולחוקר. השימוש בנתוני עתק (ביג דאטה) נמצא בשלבים הראשוניים של חדירתו לעולם הרפואה. מחקר של נתוני עתק מאפשר ניתוח (אנליזה) היקפים גדולים מאוד של נתונים כדי למצוא בהם חוקיות סטטיסטית וקלינית.

אבחון סרטן הכרכשת מוחמץ פעמים רבות עקב העובדה שאנשים רבים מעל גיל 50 שנים נמנעים מביצוע בדיקת הסקירה המומלצת של דם סמוי. כדי להתגבר על בעיה

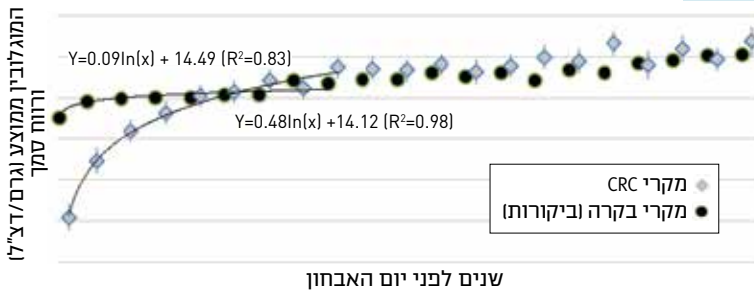
תרשים 1:

רמות המוגלובין ממוצעות במשך 10 שנים לפני אבחון סרטן הכרכשת בהשוואה בין חולים ובריאים

נשים



גברים



[2]. פירוט שיטות הניתוח ופיתוחן פורסם בעיתון המוביל באינפורמטיקה קלינית [2]. בקצרה משתמש האלגוריתם בכל נתוני ספירת הדם, בנוסף לשינויי המוגלובין וההמטוקריט, וכן בגיל החולה, כדי למקסם את ניבוי הסיכון לסרטן הכרכשת.

פיתוח זה הביא למהפכה בתחום הקליני, משום שהאלגוריתם מזהה חולים שיש להם ספירות דם חוזרות ומחשב את רמת הסיכון שלהם לתחלואה בסרטן הכרכשת. מטופלים שמזוהים כבעלי סיכון – המערכת מוציאה הודעת אזהרה והוראה להפנותם לקולונוסקופיה. בשנה הראשונה להכנסת הקולונסקור זהו באמצעותו מעל 30 מטופלי מכבי עם סרטן הכרכשת שהחמיצו את בדיקות הסיקרה לדם סמוי בצואה.

דיון

אופן פיתוח הקולונסקור מדגים את היעילות שבשימוש בנתוני עתק ולמידת מכונה: בעוד שהמחקר הראשון התקיים בשיטות המקובלות, תוך התבססות על תצפית בודדת של פרשת החולה שנידונה, ועבודה אפידימיולוגית שהוכיחה ירידה בהמוגלובין לאורך זמן, הרי שבאלגוריתם שפותח מובאים בחשבון פרמטרים רבים נוספים ונמצאו הקשרים שלא נצפו מראש.

לאור תוצאות המחקר החיוביות, הוטמע האלגוריתם בתחילת שנת 2016 במכבי שירותי בריאות. הוא נחשף לנתוני ספירות הדם של מבוטחי הקופה בין הגילים 50–75 שנים שלא עברו בדיקות סקר ומתריע בפני הרופא כאשר מתקבל

משמעותית זו של היענות לקויה המגיעה עד לשיעור של 30%, פיתחו חוקרי מכון המחקר של מכבי שיטה לזיהוי מקרים אלה על ידי ניתוח נתוני עתק של ירידת רמות המוגלובין וההמטוקריט, עדיין בתחום הערכים הנורמאליים, שנים לפני הזיהוי הקליני. במחקר רחב בישראל ובריטניה, אוששה שיטה זו (הקולונסקור) כסגולית (ספציפית) ומדויקת לזיהוי מוקדם של סרטן הכרכשת בחולים שהחמיצו את בדיקת הדם הסמוי בצואה [1].

מפרשת החולה

גבר בן 70 שנים, בעברו בריא מלבד יתר לחץ דם שטופל במשנתנים ובחוסמי סידן (calcium channel blockers). בנוסף הוא התלונן על בחילות, נפיחות בבטן, חולשה וחוסר תיאבון שהתפתחו במהלך ששת החודשים האחרונים. בבדיקה גופנית נמצאה ירידה של שמונה ק"ג במשקל גופו ונפיחות בבטן. שאר הבדיקה הייתה תקינה, כמו גם בדיקות מעבדה נרחבות. רמת המוגלובין הייתה 12 גרם/ד"ל. עיון בגיליונו הרפואי האלקטרוני העלה שהוא לא עבר מעולם את בדיקת דם סמוי בצואה שמומלצת מעל לגיל חמישים שנים כסקירה לזיהוי סרטן הכרכשת.

בדיקת הדם הסמוי שבוצעה בעקבות הביקור הייתה חיובית וקולונוסקופיה העלתה גידול בקוטר של שמונה ס"מ בכרכשת היורדת. בדיקות דימות העלו מחלה גרורתית, והחולה נפטר ממחלתו כשישה חודשים מאוחר יותר. במחקר תיקו הרפואי בניסיון לזהות סימן או סמן מעבדתי שיכול היה לנבא את מחלתו, התגלה שבשנים שקדמו לאבחנתו נעשו לחולה חמש ספירות דם, וכולן היו בתחום הנורמה ועל כן לא עוררו חשד קליני כלשהו. אולם בהסתכלות מדוקדקת יותר הסתבר, כי ספירות הדם השגרתיות של המטופל הדגימו ירידה קטנה ומתמשכת ברמות המוגלובין במהלך שלוש שנים טרם אבחונו, למרות שנותרו במסגרת הטווח הנורמלי (ללא אנמיה) ולא עוררו חשד.

כתוצאה מהתצפית הזו, נערך מחקר אפידימיולוגי וטרנספקטיבי שנועד לבדוק אפשרות לאיתור מוקדם של חולי סרטן הכרכשת באמצעות תוצאות ספירות הדם השגרתיות ובפרט רמות המוגלובין. במסגרת המחקר נבדקו תוצאות בדיקות המעבדה של מטופלים שאובחנו בין הגילים 45–75 שנים בין השנים 2004–2009. ואכן נמצא, כי כשלוש שנים טרם אבחון סרטן הכרכשת, החלו רמות המוגלובין שלהם לרדת בתוך טווח הנורמה בצורה משמעותית סטטיסטית (תרשים 1) [1]. יחד עם זאת, לא ניתן לצפות שהרופא המטפל יעקוב אחר שינוי בדיקות המוגלובין בתחום הנורמה ויזהר ירידות עקביות.

בשלב זה עלה הרעיון להשתמש בשיטות של למידת מכונה שתודגמנה בהמשך ולפתח מודל פרוספקטיבי לאיתור והתרעה מראש של סרטן הכרכשת. לשם כך נוצר שיתוף הפעולה עם חברת מדיאל – Medial CS, אשר פיתחה אלגוריתם ("קולונסקור") הבוחן את כלל המדדים המצויים בספירות הדם, בשילוב גיל ומין. אימון המודל ותיקופו נערך בישראל נעשה על בסיס המידע של מכבי שירותי בריאות (180,000 איש) ובהמשך בוצע גם תיקוף חיצוני על בסיס מאגר מידע בריטי (אוכלוסייה של כ-35,000 איש)

הדיגיטלי תהיה ממוקדת כיצד ניתן לעשות דברים בעלי ערך עם הנתונים" [4].

Machine Learning (למידת מכונה) היא תחום המחקר המאפשר למחשבים את היכולת ללמוד חוקיות מנתונים מבלי להיות מתוכנתים באופן ספציפי [5]. מודלים מבוססי למידת מכונה מסוגלים ללמד את עצמם למצוא הקשרים, לדייק ולטייב מגמות ללא הקשר ידוע מראש, זאת בניגוד למודלים מבוססי חוקיות ידועה שאליהם מוזנים הכללים מבעוד מועד ומיושמים לאחר מכן. באופן זה, נחשפות בפנינו אפשרויות חדשות למציאת קשרים בלתי צפויים בין משתנים וזיהוי תבניות שימושיות [6]. למידת המכונה כוללת בתוכה אלגוריתמים מודרניים שונים: שיטות סטטיסטיות מגוונות אשר מסוגלות להסתמך על כושר החישוב הגבוה של מחשבים כיום על מנת למצוא את אותם קשרים ודפוסים חדשים בנתונים [7]. שיטות אלו פורצות דרך באפשרות להכניס למודל קשרים בעלי התפלגות שאינה לינארית או אינה דומה להתפלגות ידועה, שימוש במידע הכולל ערכים חסרים וניצול מספר רב מאוד של משתנים לצורך חיזוי או זיהוי דפוסים. בניגוד למודלים המיועדים לשימוש ידני אנושי ומחייבים מספר מועט של פרמטרים ושיטות חישוב קלות, אין צורך להגביל מודלים מחשביים וניתן להעשירם במספר רב של משתנים ופירוט רב אודותיהם, ובכך לאפשר להם רבדים רבים יותר ורב ממדיות.

למידה עמוקה (Deep Learning) היא אחת השיטות המובילות בתחום למידת המכונה אשר נשענת על רעיון חיקוי פעולת המוח האנושי באופן ממוחשב באמצעות רשתות ניורונים מלאכותיות. נתונים הנוספים כל העת למערכות אלו מאפשרים לשפר ולטייב את האלגוריתם הנבנה במהלך הזמן, בדומה למוח האנושי המשפר ומעדכן את הבנתו ככל שלומד מידע חדש. שיטות הלמידה העמוקה מיושמות בהצלחה בעולמות תוכן רבים כולל ניתוח תמונה, זיהוי קול וניתוח שפה טבעית (natural language processing) ועוד [8].

בניגוד לניסיון עם הקולונסקופ שבו מנגנון ירידת ההמוגלובין היה מובן, מרבית האלגוריתמים המודרניים ללמידת מכונה סובלים ממגבלה משמעותית ביכולת הפרשנות. תוצר מודל הניבוי מכונה לעתים רבות "קופסה שחורה" (black box), על שום הקושי להתחקות אחר גורמי הסיכון או משקלם, אשר הביאו בסופו של דבר למסקנות או ההקשרים שנמצאו במודל. מודל למידת מכונה מספק לרוב הקשרים תוצאתיים אך לא סיבתיים: מדוע הקשר מסוים מתקיים ולא אחר. על כן, במובנים רבים הוא יכול לשמש כלי עזר לקבלת החלטות, אך האלמנט האנושי של מומחה תוכן תמיד יידרש כדי לאתר טעויות אפשריות, להבין ולהכווין את התוצאות ולקבל החלטות מושכלות על בסיסן. עולם הרפואה עתיד להשתנות ולהרוויח מן ההתקדמות בתחום נתוני עתק יותר מכל. כבר כיום, הדוגמאות המעניינות והמעשירות ביותר לשימושים יישומיים בנתוני עתק הן בתחומי הרפואה הקלינית והמחקר הרפואי. מערכות אלו ישנו פרדיגמות ודרכי חשיבה שמלווים אותנו שנים רבות. עבור רופאים, הן יוכלו לשמש ככלי עזר מתקדם לקבלת החלטות המבוססות על מודלים סטטיסטיים מורכבים. עבור החוקר, הן יאפשרו ביצוע מחקרים פורצי דרך – הן בתוכנם והן באופן ביצועם.

colon score גבוה – (0.5% העליונים על פי האלגוריתם), דהיינו סיכון מוגבר לממצא ממאיר. במהלך החודשים הראשונים לאחר הטמעת ה-colon score, אותרו כ-50 חולים רלוונטיים בחודש וההפניות לבדיקות קולונוסופיה עלו ב-1% [2]. התוצאות מראות כי ברמת סגוליות של 99.6%, האלגוריתם מביא לתוצאות טובות יותר מאלו של בדיקות דם סמוי בצואה: בסינון שנעשה באמצעות הקולונסקופ התגלו ממצאים ממאירים ב-11% מבדיקות הקולונוסקופיה, לעומת 5% בלבד מסינון באמצעות בדיקת דם סמוי בצואה. נכון לחודש יוני 2017, אותרו באמצעות הקולון סקור 104 חולים עם ממצאים (פוליפים) ו-25 חולים עם ממאירות. כאמור, חולים שאותרו למרות שלא עברו בדיקות סקר.

בעולם נתוני העתק, מקובל לתאר את המידע לפי חמש קטגוריות:

- **Volume:** כשמו כן הוא, מדובר בכמויות המידע. ההערכה היא שמדי חודש נוצרים כ-2.5 Exabytes של נתונים חדשים (Exabyte אחד מכיל מיליארד Gigabytes).
- **Variety:** סוגים שונים של מידע. מידע מסורתי הוא מובנה (structured data) אשר מאורגן בטבלאות מוגדרות מראש. מידע לא מובנה כולל למעשה את כל היתר: נתוני טקסט חופשי, תמונות, קבצי PDF, הקלטות שמע, נתונים מתוך מכשירים לבישים (מדי סוכר, מדי דופק כדוגמת שעוני כושר) ועוד.
- **Veracity:** איכות ואמינות המידע, דהיינו עד כמה ניתן להסתמך על המידע בקבלת החלטות מקצועיות. נכון להיום, אחד מכל שלושה מנהלים אינו סומך על המידע וניתוחו בקבלת החלטות, והמשמעות היא שרוב החלטות מתקבלות שלא על בסיס מידע, אלא על סמך אינטואיציה, היכרות עם הארגון וכדומה.
- **Velocity:** מהירות ההגעה של המידע החדש המצטבר מדי יום במערכות ויש לעבד. מקובל לומר כי 90% מהמידע בעולם הצטבר בשנתיים האחרונות [3]. מדי יום מצטברות כמויות אדירות של מידע במערכות (במהלך דקה נשלחים כ-150 מיליון מיילים, 2.4 מיליון שאלות בגוגל, 21 מיליון הודעות בוואטסאפ וכדומה; בעולם האקדמי בלבד מתפרסמים כ-8,000 מאמרים ביום). עקב הצורך לקבל תשובות מהירות, בזמן אמת, נדרשות יכולות ניתוח גבוהות כדי לעבד את המידע.
- **Value:** יצירת ערך עסקי ומטרות ברורות באמצעות תובנות כתוצאה מהמידע. המידע לבדו אינו מספיק. על מנת להפוך את המידע לידע (knowledge) בר שימוש עבור הארגון ולהפיק ממנו תובנות יש צורך בניתוח סטטיסטי חדשני המסוגל למצוא במידע הקשרים ודפוסים שבדרך כלל קשה לאתר באופן אחר. Peter Sondengaard, סמנכ"ל בכיר בחברת המחקר גרטנר, כותב במאמר שהתפרסם בשנת 2015 בפורבס: "נתוני עתק הם הנפט של המאה העשרים ואחת. למרות כל הערך שלהם, הנתונים הם טיפשים. הם אינם עושים כלום עד שאתה לומד כיצד להשתמש בהם. גם הנפט הגולמי הוא חסר ערך עד שמזקקים אותו והפכים אותו לדלק. גרסת הביג דאטה של נפט מזוקק – אלגוריתמים ייחודיים שנועדו לפתור בעיות מסוימות וניתן לתרגם אותם להחלטות ופעולות. זהו המתכון הסודי של הארגונים המצליחים בעתיד. הבהלה לזהב של העידן

המבוססים על המידע הנחקר ומציאת חוקיות שונה ולעתים בלתי צפויה בין פריטי המידע מזו שהייתה ידועה עד כה.

לסיכום

עולם הרפואה הקלינית והמחקרית דרש מאז מעולם התמודדות עם כמויות עצומות של מידע מסוגים שונים. ככל שמצבם הרפואי של החולים נעשה מורכב יותר, כך גדלות כמויות המידע ובמקביל הטכנולוגיה מתקדמת, עולמות נתוני העתק ולמידת המכונה הופכים לרלוונטיים, ואלה אף הכרחיים לרופאים קליניים ולחוקרים, לטובת שיפור הרפואה [7]. השינוי לא יהיה מהיר וחד כפי שקרה בתעשיות אחרות. נוכחות הרופא, שיקול דעתו ויכולותיו המקצועיות יישארו החלק המרכזי והמהותי בטיפול בחולה ואף יתעצמו ויתחדדו עם התפתחות מגמות אלו. עבור המטופלים והמחקר הרפואי, מדובר בבשורה של ממש שתשפר את הגישה והאיכות לשירותים הרפואיים.

מחברת מכותבת: מאיה כהן עדולמי

מכון המחקר של מכבי
רחוב קויפמן 4 קומה 8
תל אביב 6812509
דוא"ל: Cohn_m@mac.org.il

התחום הראשון שבו ניכרים ניצני השינוי הוא טיפול רפואי מותאם אישית ודיוק מוגבר באבחון ובטיפול: בשנות השבעים של המאה הקודמת החלו להתפתח בעולם הרפואה מערכות תומכות החלטה קליניות (decision support systems). מטרתן היא לסייע בידי הרופא לשפר את איכות הטיפול, למנוע טעויות רפואיות, לנהל באופן מושכל את משאבי בריאות ולהעלות את רמת השירות הניתן למטופלים. כיום, מערכות תומכות החלטה אלו מתבססות על כללים מוסכמים (rule based) כדי לספק מידע ומסקנות לגבי כלל החולים במצבים שהוגדרו והוזנו מראש למערכות המידע. לצד התועלת הרבה של מערכות אלו, הכללים שהן עובדות לפיהם אינם ספציפיים לחולה מסוים, אלא לקבוצות חולים כפי שהוגדרו מראש. כמו כן, מערכות אלו אינן מערכות לומדות ואינן מתאימות את עצמן באופן אוטומטי לשינויים בגוף הידע הקיים או במאפייני האוכלוסייה המטופלת ודורשות תחזוקה אינטנסיבית ומתמדת.

המהפכה המתהווה עם הכנסת נתוני עתק משנה את הסטטוס קוו. על בסיס מערכות למידת מכונה מבוססות נתוני עתק ניתן להתמודד עם כמויות אדירות של מידע ולהסיק מסקנות מתוך המידע הקיים באופן בלתי תלוי, לעתים אפילו ללא ידע קליני או מחקר קודם; מערכות אלו מאפשרות "עידון" והתאמה של הכללים המקובלים לאוכלוסייה ספציפית או למצבים ספציפיים, הוספת כללים חדשים

ביבליוגרפיה

<p>1. Goldshtein I, Neeman U, Chodick G & Shalev V, Variations in hemoglobin before colorectal cancer diagnosis. Eur J Cancer Prev. 2010;19(5):342-4</p> <p>2. Kinar Y, Kalkstein N, Akiva P & al, Development and validation of a predictive model for detection of colorectal cancer in primary care by analysis</p>	<p>of complete blood counts: a binational retrospective study. J Am Med Inform Assoc. 2016 Sep;23(5):879-90 .</p> <p>3. פרופ' ישע סיוון, רז הייפרמן, הנתונים – הנפט של העידן הדיגיטלי – על חשיבות הנתונים באסטרטגיה הדיגיטלית של ארגונים. אנשים ומחשבים. 2016</p> <p>4. Peter Sondergaard, Big Data Fades to the</p>	<p>Algorithm Economy. Forbes 2015.</p> <p>5. Simon P, Too Big to Ignore: The Business Case for Big data. Wiley. 2013.</p> <p>6. תומר זיו, דניאל כהן, גליה רהב, משנה לשנו, כיצד לשפר את התוצא של מחקרי עוקבה. הרפואה, 2011</p> <p>7. Obemeyer Z & Ezekiel J, Emanuel. Predicting</p>	<p>the Future - Big Data, Machine Learning and Clinical Medicine. New England Journal of Medicine. 2016.</p> <p>8. Krizhevsky A, Sutskever I & Hinton G, ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks" NIPS 2012: Neural Information Processing Systems, Lake Tahoe, Nevada.</p>
--	--	---	---

כרוניקה

זירוז לידה בשבוע 39 של ההיריון והשפעתו על הילוד



התוצאה הראשונה של מוות או סיבוכים התרחשה ב־4.3% מהמקרים לעומת 5.4% בלידות הטבעיות (סיכון יחסי של 0.80). תדירות הניתוחים לפתיחת דופן הבטן הייתה נמוכה משמעותית בקבוצת הזירוז (18.6%) לעומת זו של קבוצת הלידה הטבעית (22.2%) הבדל המתאים לסיכון יחסי של 0.84.

איתן ישראל

גרובמן וחב' (NEJM 2018;379:513) ניסו לברר את התוצאות של זירוז לידה בשבוע 39 של ההיריון הראשון בסיכון נמוך. החוקרים עקבו אחר 3062 נשים שזירזו את הלידה לעומת 3044 שהמתונו ללידה טבעית. התוצאות שנצפו היו במקום ראשון מות הנוול או סיבוכים משמעותיים ובמקום שני צורך בנייתו לפתיחת דופן הבטן. בקרב הנשים שלידתן זורזה,