

התקדמות רדיוגרפית ורמת סטטוסטרון בזכרים עם דלקת חוליות מיקשחת (Ankylosing spondylitis) - האם יש קשר?

תקציר:

הקדמה: דלקת חוליות מיקשחת (Ankylosing spondylitis) היא מחלה דלקתית כרונית הפוגעת בראש ובראשונה במפרקי הסקרואליאק ובעמוד השידרה. נזק מבני הנגרם על ידי המחלה בעמוד השידרה בא לידי ביטוי בצורת גשרי עצם בין החוליות – סינדסמופיטים. ניתן לכמת את הסינדסמופיטים הנראים בצילומי רנטגן באמצעות הסולם modified Spinal Ankylosing Spondylitis Syndesmophyte Score (mSASSS). חולים שונים מפתחים את הנזק לעמוד השידרה שלהם בקצב שונה ואינדיבידואלי מאוד, אך ידוע שהנזק לגברים רב יותר.

מטרת המחקר: לבדוק מיתאם בין רמת הטסטוסטרון בנטיוב וה-mSASSS בגברים הלוקים בדלקת חוליות מיקשחת.

שיטות המחקר: לצורך מחקר זה, 20 גברים עם דלקת חוליות מיקשחת הידועה לפחות חמש שנים בין הגילים 25-40 שנים, תרמו דגימת דם ועברו צילומי רנטגן של עמוד שידרה צווארי ומוותני לחישוב mSASSS. בדיקת מיתאם נעשתה במבחן Pearson. נתונים של חולה אחד לא נכנסו לאנליזה הסופית בשל נטילת בסטרואידים בסמוך לבדיקת טסטוסטרון.

תוצאות: משך מחלה ממוצע היה 12.8 שנים (טווח 7-20 שנים), ערכי mSASSS נעו בין 0-14, ערכי טסטוסטרון נעו בין 8.4-25.5 ממול"ל. אנליזה לבדיקת מיתאם בין ערכי mSASSS לבין רמות הטסטוסטרון בנטיוב לא העלתה קשר מובהק סטטיסטית.

לסיכום: המחקר הנוכחי לא העלה מיתאם בין רמת הטסטוסטרון בנטיוב ובין ה-mSASSS בגברים הלוקים בדלקת חוליות מיקשחת.

ספואת עודה¹
מאג'ד עודה^{2,3}
גלב סלובודין^{4,3}
כרמלה שכנר⁵
לאונרד סאיג^{6,5}

¹המכון לגסטרואנטרולוגיה, מרכז רפואי בני ציון, חיפה
²מחלקה פנימית א', מרכז רפואי בני ציון, חיפה
³הפקולטה לרפואה רפפורט, טכניון, חיפה
⁴היחידה לרימטולוגיה, מרכז רפואי בני ציון, חיפה
⁵המכון לאנדוקרינולוגיה, מרכז רפואי בני ציון, חיפה
⁶מחלקה פנימית ב', מרכז רפואי בני ציון, חיפה

מילות מפתח:

דלקת חוליות מיקשחת; טסטוסטרון; סינדסמופיט; התקדמות רדיוגרפית.
Ankylosing spondylitis; Testosterone; Syndesmophyte; Radiographic progression

KEY WORDS

הקדמה

דלקת חוליות מיקשחת (ankylosing spondylitis) היא מחלת שיגרון דלקתית כרונית, הפוגעת בראש ובראשונה במפרקי הסקרואליאק ובעמוד השידרה, והנזק המבני העיקרי הנגרם על ידי המחלה הוא בניית גשרי עצם חדשים, סינדסמופיטים, בין החוליות [1].

הפתוגנזה של דלקת חוליות מיקשחת אינה מובנת בצורה עמוקה ומספקת. אחד ההיבטים המעניינים של דלקת חוליות מיקשחת הוא דפוס מחלה שונה בין המינים [2-5]. הנזק המבני בעקבות המחלה נוטה לפגוע בצורה קשה יותר בגברים, והוא בא לידי ביטוי בשינויים משמעותיים בבדיקות הדימות, חמורים יותר בהשוואה לנשים בכל שלב של המחלה [6]. לא רור מה הגורמים בדרגת החומרה של דלקת חוליות מיקשחת בהשוואה בין נשים לגברים.

בעבודה שפורסמה על ידי Straub וחב' [7], שנסקרה בה הספרות בין השנים 1992-2000 בנוגע לדלקת חוליות מיקשחת, נמצא כי רמות הטסטוסטרון, DHEAS, 17β-estradiol וגונדוטורפינים בנטיוב היו תקינות בלוקים במחלה זו. ממצאים

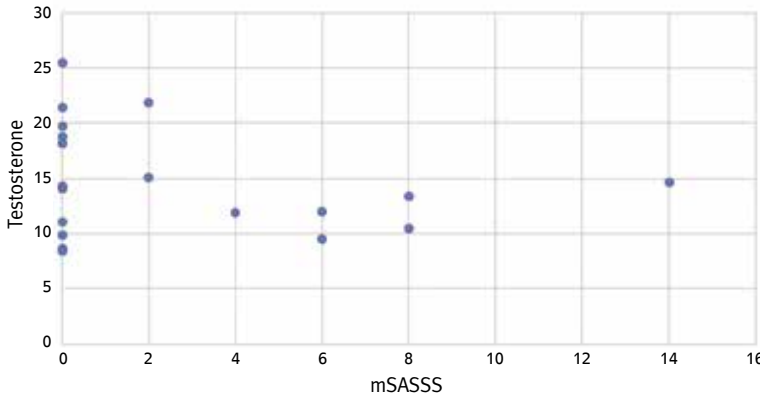
אלה היו בניגוד למחלות דלקתיות אחרות, כגון דלקת מפרקים שיגרונית, מחלת מעי דלקתית, זאבת מערכתית ופולימיאלגיה ראומטיקה, שנמדדו בהן רמות נמוכות של טסטוסטרון ו-DHEAS. בעוד שרמות ה-17β-estradiol היו תקינות [7].

בעבודה נוספת שפורסמה על ידי Spector וחב' [8], נבדקה רמת הטסטוסטרון בחולים הלוקים בדלקת מפרקים שיגרונית, בחולים בדלקת חוליות מיקשחת ובאנשים בריאים. בעבודה זו נמצא, כי רמת הטסטוסטרון בדם ההיקפי בחולי דלקת מפרקים שיגרונית היו נמוכות באופן משמעותי מהרמות בחולי דלקת חוליות מיקשחת ובאנשים בריאים [8]. בעבודות אלה נקבע, שרמות הטסטוסטרון והורמונים אחרים מהציר האנדרוגני היו תקינות בחולי דלקת חוליות מיקשחת. למעשה, מעולם לא נבדקה האפשרות שבחולים עם דלקת חוליות מיקשחת, עשויה רמה יחסית גבוהה יותר (אומנם בטווח התקיין) של טסטוסטרון להיות במיתאם עם נזק רדיוגרפי משמעותי יותר.

במחקר הנוכחי נבדק הקשר האפשרי בין התקדמות רדיוגרפית של דלקת חוליות מיקשחת לבין רמת הטסטוסטרון בנטיוב.

תרשים 1:

היחס בין mSASSS לבין רמת הטסטוסטרון בנסיוב בקרב 19 חולים



הבדיקה בוצע שימוש ב־*chemiluminescent enzyme immunoassay*. הנתונים נאספו לטבלה הכוללת את גיל החולה, משך המחלה, מדד mSASSS ורמת הטסטוסטרון בדם לכל חולה. האנליזה לבדיקת המיתאם בין רמת הטסטוסטרון בדם לבין מדד mSASSS נעשתה לפי נוסחת Pearson. מובהקות סטטיסטית נקבעה כערך p פחות מ־0.05 או שווה לו.

תוצאות

למחקר גויסו 20 גברים הלוקים בדלקת חוליות מיקשחת, שגילים הממוצע היה 32.3 שנים (טווח נע בין 25–40 שנים) ומשך המחלה הממוצע היה 12.8 שנים (טווח 7–20 שנים). חמישה־עשר חולים קיבלו טיפולים ביולוגיים בעת המחקר. מדד mSASSS המחושב נע בין 0–14 (טבלה 1). בהמשך, חולה אחד הוצא מהמחקר, מאחר שהתברר כי טופל בסטרואידים בששת החודשים שקדמו לאיסוף הנתונים למחקר. נתוני מדד mSASSS ורמת הטסטוסטרון בנסיוב לכל חולה, בהתאמה, מובאים בתרשים 1. בנייתו הסטטיסטי לא נמצא מיתאם משמעותי בין פרמטרים אלה ($p=0.517, r=-0.158$). בנייתו נוסף, שבו נבדק אם היה קשר בין רמת הטסטוסטרון בדם לבין ההתקדמות הרדיוגרפית בשמנת החולים שהיו עם mSASSS חיובי, לא נמצא קשר סטטיסטי מובהק בין פרמטרים אלה ($p=0.393, r=-0.35$).

דיון וסיכום

ההבדל בביטויים של דלקת חוליות מיקשחת בין המינים ידוע מזה שנים, אך הסיבות לכך אינן ברורות עד כה. *Taurog* וחב' [9] מצאו, כי סירוס חולדות טרנסגניות ל־HLA-B27 ממין זכר, אשר מפתחות מחלה עצמונית דמוית דלקת חוליות מיקשחת בבני אדם, מנע לחלוטין את ההופעה של דלקת חוליות ומפרקים לעומת הקבוצה שלא עברה סירוס. תוצאות מחקר זה מרמזות שיש חשיבות רבה של הציר ההורמונאלי על התפתחות דלקת חוליות מיקשחת. בנוסף, בהתחשב בתפקיד בונה העצם של טסטוסטרון, ייתכן שיש משמעות בכך שגברים מפתחים סינדסמופיטים בשיעור גבוה יותר

טבלה 1:

נתוני ומאפייני החולים

Patient	Age (years)	Disease duration (years)	mSASSS	Testosterone (nmol/L)
1	29	11	0	19.7
2	32	11	6	12
3	35	16	0	9.9
4	40	11	2	21.9
5	34	13	8	13.4
6	29	10	14	14.7
7	33	13	0	18.8
8	36	20	4	11.9
9	31	15	2	15.1
10	38	18	8	10.5
11	25	8	0	14.1
12	30	10	0	8.7
13	26	13	0	25.5
14	31	10	0	14.3
15	35	11	0	21.4
16	39	19	0	8.4
17	31	13	0	11.1
18	35	15	6	9.5
19	25	7	0	18.2

שיטות

המחקר קיבל את אישור ועדת הלסינקי של המרכז הרפואי בני ציון. עשרים גברים עם דלקת חוליות מיקשחת חתמו על הסכמה מדעת להיכלל במחקר לפני הגיוס. גיל הנכללים היה מוגבל ל־20–40 שנים, מאחר שערכי הייחוס של רמת הטסטוסטרון בנסיוב זהים בגילים האלה, בשונה מגברים שגילים פחות מ־20 שנים או מעל לטווח של 40–50 שנים. החולים גויסו מתוך רשימות של חולים שביקרו או שנמצאים במעקב במרכז הרפואי בני ציון ועמדו בקריטריונים של ניר יורק 1984 לדלקת חוליות מיקשחת. משך המחלה המינימלי נקבע לחמש שנים, מאחר שדרושות מספר שנים מהופעת התסמינים ועד להופעת שינויים רדיוגרפיים.

קריטריונים לאי־הכללה במחקר היו: היפוגונדיזם (ראשוני או שניוני), מחלת חום חדה, מחלה ממארת, אי ספיקת לב מתקדמת, אי ספיקת כליות מתקדמת, אי ספיקת כבד מתקדמת וכן חולים שקיבלו כימותרפיה בעבר וחולים שטופלו בסטרואידים או בטסטוסטרון בששת החודשים שקדמו למחקר. **דרגה רדיוגרפית של התקדמות המחלה:** נקבעה על פי מדד mSASSS לפי צילומי רנטגן של עמוד שידרה צווארי ומותני על ידי שני מחברים (ס' ע' רג' ס') בישיבה משותפת.

רמת טסטוסטרון: נלקחה בדיקת דם לרמת טסטוסטרון כולל (total testosterone) מכל חולה בין השעות 08:00–10:00 ביום הגעתו, מאחר שרמות הטסטוסטרון בדם ההיקפי משתנות במהלך שעות היום – בשעות הבוקר הרמה גבוהה יותר מבשאר שעות היום. הבדיקות בוצעו במעבדה לאנדוקרינולוגיה במרכז הרפואי בני ציון. כל דגימה עברה צנטריפוגציה ולאחר מכן בוצע שימוש במכשיר Immulite 2000 של חברת Siemens. לצורך

חוליות מיקשחת. ייתכן שלמגבלות של המחקר, כגון מדגם קטן והיעדר ביצוע פרופיל מלא של הצייר האנדרוגני, הייתה השפעה על היעדר הממצאים בו.

מחבר מכותב: גלב סלובודין

היחידה לרימטולוגיה, מרכז רפואי בני ציון
רחוב גולומב 47, חיפה
פקס: 04-8372898
דוא"ל: gleb.slobodin@gmail.com

בהשוואה לנשים הלוקות באותה מחלה [10]. במחקרים קודמים לא נמצאו רמות גבוהות של ההורמונים האנדרוגנים בקבוצות חולים עם דלקת חוליות מיקשחת [8,7]. לעומת זאת, המחקר הנוכחי היה הראשון שניסה לקבוע קשר בין רמות סטטוסטרון וערך מדד msASSS, המבט את ההתקדמות הרדיוגרפית של המחלה ברמה של חולים אינדיבידואליים. במחקר הנוכחי לא נמצא מיתאם בין הנתונים שנבדקו, אך עובדה זו אינה שוללת עדיין את המקום הפוטנציאלי של הפרופיל ההורמונאלי האנדרוגני בפתוגנזה של דלקת

ביבליוגרפיה

1. *Taurog JD & Carter JD, The Spondyloarthritides. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill, 2015;2169-2179.*
2. *Zink A, Braun J, Listing J & Wollenhaupt J, Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis - results from the German rheumatological database. J Rheumatol, 2000;27:613-22.*
3. *Braunstein EM, Martel W & Moidel R, Ankylosing spondylitis in men and women: a clinical and radiographic comparison. Radiology, 1982;144:91-4.*
4. *Jimenez-Balderas FJ & Mintz G, Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. J Rheumatol, 1993;20:2069-72.*
5. *Resnick D, Dwosh IL, Goergen TG & al, Clinical and radiographic abnormalities in ankylosing spondylitis: a comparison of men and women. Radiology, 1976;119:293-297.*
6. *Lee W, Reveille JD, Davis JC, Jr & al, Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. Ann Rheum Dis, 2007;66:633-638.*
7. *Straub RH, Struharova S, Scholmerich J & Harle P, No alterations of serum levels of adrenal and gonadal hormones in patients with ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol, 2002, 20: Suppl 28:S52-S59.*
8. *Spector TD, Ollier W, Perry LA & al, Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. Clin Rheumatol, 1989;8(1):37-41.*
9. *Taurog JD, Rival C, van Duivenvoorde LM & al, Autoimmune epididymoorchitis is essential to the pathogenesis of male-specific spondylarthritis in HLA-B27-transgenic rats. Arthritis Rheum, 2012;64(8):2518-2528.*
10. *Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ & Ellenberg SS, Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. JAMA Intern Med, 2017 Feb 21. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539.*

כרוניקה

האם חדר פרטי למטופל מפחית את הזיהומים בבתי החולים?



לאחר המעבר. הממצאים הצביעו על הפחתה משמעותית של התיישבות בחיידק VRE (אנטרוקוקוס עמיד לואנקומיצין) מ-766 ל-209 מקרים, ובערכים של מספר מקרים ל-10,000 ימי מטופל, הפחתה מערך של 35 ל-6.6. הדבקות בבית החולים בחיידק לעיל פחתו מ-2.5 ל-10,000 ימי מטופל לערך של 0.4 ל-0.30 IRR. לגבי MRSA ערך IRR היה 0.57. עם זאת לא נמצאה הפחתה משמעותית בהתיישבות חיידקים (קולוניזציה) או בהדבקות בקרב בית החולים בחיידק קלוסטרידיום דיפיצילה (שקיבל שם חדש: Clostridioides). המחברים מדגישים, כי חדרים פרטיים אומנם מצמצמים את הזיהומים בקרב המטופלים בבית החולים, ויש למצאים השלכות על החלטות לבינוי בתי חולים חדשים, אך אין זה פיתרון כללי, ויש לשלב זאת בשיטות בקרת זיהומים נוספות (JAMA Intern Med. Published online August 19, 2019. doi:10.1001/jama.internmed.2019.2798).

זיהומים והדבקות מטופלים בקרב בתי חולים נגרמים לעיתים קרובות על ידי זני חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה. האסטרטגיות שנוקטות רשיות בקרת הזיהומים בבתי חולים מגוונות, ומתבססות על רחיצת ידיים וחיטוי בג'ל של הצוות, המטופלים והמבקרים, על חיטוי אביזרים רפואיים, על טיפול במערכות אוורור ועל בידוד חולים מדבקים. בשנים האחרונות פורסמה המלצה על ידי רשויות בריאות במדינות שונות, לבנות בתי חולים חדשים עם חדרי מטופלים פרטיים. המלצה זו כרוכה כמובן בעלות גבוהה בבנייה ובתפעול, ומקשה על הצוות הרפואי בביקוח על המטופלים. במונטריאול קיים בית חולים ישן, "רויאל ויקטוריה" הקשור עם אוניברסיטת מקגיל, שנבנה בשנת 1893 (417 מיטות) עם חדרים משותפים לשלושה וארבעה איש, והוא הועבר בשנת 2015 לבית חולים חדש, שנבנה עם 350 חדרים פרטיים בלבד. **מקדונלד** וחב' בדקו את שיעורי הזיהומים וההדבקות בקרב בית החולים בבית החולים הישן לעומת החדש כשלוש שנים

איתן ישראלי



ספסמלגין

גם אנטיספסמודי, גם אנלגטי

ספסמלגין יעיל ביותר לטיפול ב:

- כאבים ספסטיים
- כאבים או עוויתות במערכת העיכול
- RENAL COLIC
- BILIARY COLIC

יתרונות ספסמלגין:

- פעולה מהירה
- יעילות גבוהה בהפחתת כאבים
- פעולה סינרגטית: שילוב שני מרכיבים אנטיספסמודים עם שני מרכיבים אנלגטיים

הרכב: CODEINE PHOSPHATE 10mg • ATROPINE SULPHATE 0.4mg • PARACETAMOL 150mg • PAPAVERINE HCl 80mg
אין להשתמש בילדים מתחת לגיל 12 שנים

מדיטק

בריאות מתקדמת אליך

www.meditec.co.il | 1-800-800-678