

קריפטוקוקוזיס ממושט במושתלת כבד שאובחן באמצעות משטח צאנק (Tzanck)

תקציר:

הקדמה: קריפטוקוקוס ניאופורמנס (*Cryptococcus Neoformans*) היא פטרייה מזדמנת (אופורטוניסטית) העלולה לגרום לתחלואה קשה בקרב מדוכאי חיסון. הביטויים בעור של זיהום קריפטוקוקי ממושט הם מגוונים וכוללים: תפרחת כתמית-קשרייתית (פפולו-נודולרית), כיבים, צולוליטיס, תפרחת דמוית מולוסקום-קונטגיוזום ועוד. בדיקת משטח הצאנק (Tzanck smear) היא בדיקה ותיקה, קלה לביצוע ליד מיטת החולה, המאפיינת ציטולוגיית תאים. השימושים העיקריים במשטח הצאנק שתוארו באופן קלאסי בעבר נועדו לאבחון מחלות שלפוחית אוטואימוניות או זיהומי שלבקת (הרפס). בשנים האחרונות זוכה הבדיקה לתשומת לב מחודשת וליישום בהוריות רפואיות נוספות.

פרשת החולה: מוצגת במאמרנו פרשת חולה, מושתלת כבד בת 47 שנים, אשר הסתמנה עם מספר ביטויים בעור של זיהום קריפטוקוקי ממושט. היא אובחנה תחילה כלוקה בצולוליטיס של הירך ובנגעי סרטן עור שאינו מלנומה בפנים. בהמשך, בוצע זיהוי של המחולל האמיתי באמצעות זיהוי הספורות האופייניות לפטרייה במשטח צאנק מפולה מכויבת באך, עוד בטרם נתקבלו תשובות מעבדה, תרבויות רקמה והיסטולוגיה. מעת שעלה החשד לאבחנה זו, הזיהוי המהיר של הפטרייה במשטח צאנק הוא שהוביל לטיפול נוגד-פטריית מהיר.

אפרת סולומון כהן^{5,1}
ילנה דיקובסקי^{5,2}
תומר אבני^{5,4,3}
אמיליה חודק^{5,1}
רינה סגל^{5,1}

¹ מחלקת עור, בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
² המכון הפתולוגי, בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
³ היחידה למחלות זיהומיות, בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
⁴ מחלקת פנימית ה', בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
⁵ הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח: קריפטוקוקוזיס; קריפטוקוקוס ניאופורמנס; משטח צאנק; זיהום פטרייתי עמוק.
:KEY WORDS Cryptococcosis; *Cryptococcus Neoformans*; Tzanck smear; Deep fungal infection

וממושך יותר, הן בשל שיעורי תמותה גבוהים והן בשל שיעורי הישנות גבוהים גם לאחר טיפול [4,3].

מעורבות של העור קיימת במחלה קריפטוקוקית ממושטת ב-10%-15% מהחולים [6,5]. הביטויים בעור של זיהום קריפטוקוקי ממושט הם מגוונים וכוללים אדמנת (erythema), תפרחת כתמית-קשרייתית (papulo-nodular), כיבים, צולוליטיס, תפרחת דמוית מולוסקום-קונטגיוזום או דמוית תרומבופלביטיס, פניקוליטיס ועוד [6-10]. באופן נדיר, קיימת גם הדבקה ראשונית בעור, לרוב משנית לפגיעה בשלמות העור. אולם ההסתמנות הראשונית של הזיהום הראשוני בעור היא שונה: לרוב זהו נגע בודד בעור המגיב מצוין לטיפול ואינו נוטה להתפשט למערכות נוספות באוכלוסייה הבריאה [11]. אבחנת קריפטוקוקוזיס נעשית באמצעות דגימות היסטולוגיות, תרבויות רקמה לפטרייות, תרבויות דם, רמות אנטיגן לקריפטוקוק בדם ובנוזל השדרה, וכן דגימות כיח בחדש למעורבות ריאתית [12].

בדיקת משטח הצאנק (Tzanck smear) היא בדיקה ותיקה המאפיינת ציטולוגיית תאים, אשר בוצעה לראשונה על ידי ארנולד צאנק בשנת 1947. זוהי בדיקה קלה ומהירה לביצוע ליד מיטת החולה, המאפשרת קבלת תשובה מהירה לזיהוי התאים בדגימה באופן כמעט מיידי ובאופן לא פולשני [13,14]. בשיטה זו, מגרדים תאים מעטים מהרקמה על גבי משטח זכוכית לצורך הסתכלות מיקרוסקופית, תוך שימוש בצביעות רקמה שונות. השימושים העיקריים במשטח הצאנק

הקדמה

קריפטוקוקוס ניאופורמנס (*Cryptococcus Neoformans*) היא פטריית שמר מזדמנת (אופורטוניסטית) המצויה ברחבי העולם. זן זה הוא הפתוגן העיקרי לאדם מבין 37 זני הקריפטוקוקוס הקיימים, ואשר מרביתם אינם ידועים כגורמים לתחלואה. זנים פתוגניים נוספים לאדם הם ה-*C. Gattii*, *C. Albidus* ואחרים, אך בשכיחות נמוכה יותר. הקריפטוקוקוס ניאופורמנס היא פטרייה בעלת מבנה ייחודי המורכב מקפסולה עגולה ועבה. גודלה הוא 4-12 מיקרון והיא גדלה תוך כ-48 שעות בתרבית במראה של מושבות ריריות. ההדבקה מקורה בעיקר בהפרשות יונים, באדמה ובצמחים, והחשיפה היא לרוב נשימתית. הפטרייה עוברת בשאיפה של אבק מזוהם, כאשר באוכלוסייה הבריאה הזיהום הוא לרוב אי תסמיני ואינו נוטה להתפשטות מערכתית [1]. יחד עם זאת, בקרב מדוכאי חיסון כדוגמת מושטלי איברים או חולי איידס, זיהום של דרכי הנשימה בפטרייה עלול לגרום לתחלואה קשה עם התפשטות מערכתית לרקמות שונות במחצית לערך מהחולים, בעיקר למערכת העצבים המרכזית, לעצמות ולעור [2]. שיעורי התמותה ללא טיפול במחלה ממושטת הם גבוהים ביותר ועומדים על 60%-80%. יתרה מכך, במדוכאי חיסון שיעורי התמותה על אף הטיפול הם 30%-50%, כתלות במעורבות מחלה במערכת העצבים המרכזית, שהיא הנפוצה ביותר ומהווה סמן מנבא רע. מעורבות של מערכת העצבים המרכזית מחייבת, לפיכך, טיפול שונה

תמונה 1:

רובד אריתמי דמוי צלוליטיס בירך ועליו שני כיבים בעלי שוליים סדירים ומעט מפרישים



תמונה 2:

נגעים קריפטוקוקליים בעור הפנים: רובד מכויב על רקע אריתמה בלחי (א') ובפולות דמויות מולוסקום-קונטגיזום (ב')



שתוארו באופן קלאסי בעבר היו לאבחון מחלות שלפוחית אוטואימוניות או זיהומי שלבכת [15]. בשנים האחרונות זוכה הבדיקה לתשומת לב מחודשת, והיא מיושמת בהוריות רפואיות נוספות, כגון שאתות ממאירות בעור זיהומים שונים בעור [16,17]. במאמרנו מובאת פרשת חולה שמשטח הצאנק שעבר סייע לנו בקביעת אבחנה באופן מדויק ומהיר.

מפרשת החולה

אנו מדווחים במאמרנו על פרשת חולה, אישה בת 47 שנים, אשר ברקע שלה השתלת כבד על רקע אי ספיקת כבד דוהרת בגיל 29 במהלך הריונה הראשון, מסיבה שאינה ידועה. בהמשך, לנוכח כשל הכבד המושתל עברה השתלה חוזרת. החולה טופלה באופן קבוע בתרופה מדכאת חיסון מסוג Tacrolimus וכן בפרדניזון פומי במינון 7.5 מ"ג ליממה. עקב חשד לדחייה כרונית של הכבד המושתל בחודשים טרם פנייתה, הועצם הדיכוי החיסוני באמצעות הוספת טיפול ב-*Everolimus*. כחודש טרם פנייתה, אובחנה עם דלקת מפרקים של הקרסול, ולפיכך הועלה מינון הפרדניזון הקבוע ל-60 מ"ג ליממה. עוד לציין כי החולה הייתה במעקב תדיר של מרפאת עור מושתלים במוסדנו, ועברה במרוצת השנים כריתה של מספר נגעי עור בפנים ובגוף, לרבות סרטן תאי בסיס (*basal cell carcinoma*), *solar keratosis*, *melanoma in situ* וכן מספר נגעי מולוסקום-קונטגיזום.

החולה פנתה לראשונה לחדר מיון במוסדנו בשל חום מערכתי עד 39 מ"צ במשך יממה. בחדר המיון נמדדו סימנים חיוניים תקינים, ובבדיקתה הכללית לא נצפו ממצאים מכוונים למקור החום. בבדיקת העור, בצידה הפנימי של ירך שמאל, נצפה רובד מורם ובצקתי בגוון אדמדם, שהיה מעט רגיש וחם למגע, ועל פניו מלאות פסית (*cord*), אשר נחשד כצלוליטיס או קריש דם שטחי (*superficial vein thrombosis*). בבדיקות המעבדה נצפו ספירת דם תקינה ואנזימי כבד כולסטטיים מוגברים שהיו ידועים עוד טרם לכן. החולה אושפזה במחלקת עור והחלה לקבל טיפול אנטיביוטי לתוך הווריד. בקבלתה למחלקה בבדיקת העור בלחי ימין על רקע אדמנת נצפה רובד מכויב בקוטר של כס"מ אחד, מכוסה גלד חום, וכן

בקצה האף נצפתה פפולה מכויבת בקוטר כ-5 מ"מ בגוון ורוד, מכוסה גלד דמי. ממצאים אלו נחשדו תחילה לנגעי סרטן עור שאינו מלנומה (*non-melanoma skin cancer*). יומיים מתחילת האשפוז לא נצפה שיפור קליני במצב החולה, כאשר על פני הרובד בירך התפתחו שני כיבים בעלי שוליים סדירים ומעט מפרישים (תמונה 1). במקביל התרחבו הנגעים בלחי ובאף, ואף הופיעו מספר פפולות חדשות דמויות מולוסקום בעור הפנים (תמונות 2 א+ב).

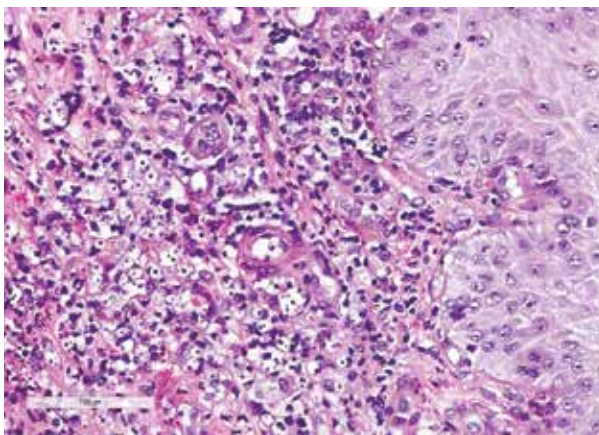
עקב הדינמיקה בנגיעות בעור בחולה עם דיכוי חיסוני משמעותי, הורחב הבירור במספר מישורים במקביל: (1) לצורך אפיון ציטולוגי מהיר בוצע משטח צאנק מהפפולה המכויבת באף 2. נלקחה דגימה לרמת אנטיגן לקריפטוקוק בדם 3. נלקחו ביופסיות עור לבדיקה היסטולוגית מהכיב בירך ומהרובד בלחי כולל לתרביות רקמה עמוקות לזיהומים חיידקים, פטרייתיים ומיקובקטריה.

במשטח הצאנק נצפו להפתעתנו ספורות רבות טיפוסיות לזיהום קריפטוקוקי, אשר הודגמו היטב בצביעות *May-Grunwald-Giemsa* (תמונה 3 א) ו-*Papanicolaou* (תמונה 3 ב). במקביל, נתקבלו רמות מוגברות של אנטיגן לקריפטוקוק בדם עם כייל מוגבר של 1:5210. בביופסיות מהכיב בירך ומהרובד בלחי הודגמו ספורות רבות של פטרייה וסביבן תסנין פולימורפונוקלארי (תמונה 4, צביעת H&E בהגדלה פי 10). תרביות רקמה מנגעים אלו איששו לבסוף את האבחנה של זיהום בקריפטוקוקוס ניאופורמנס.

לצורך שלילת מעורבות מערכת העצבים המרכזית בוצע דיקור מותני, ללא עדות לאנטיגן קריפטוקוקי בנוזל השדרה. בוצעה אף בדיקת עיניים שהייתה תקינה. בטומוגרפיה מחשבית (CT) כלל גופית הודגמה קשרית קטנה חשודה למעורבות פטרייתית בריאה הימנית וכן קשרית בטחול. בתהודה מגנטית (MRI) של מפרק הקרסול הודגם הרס גרמי ניכר של המפרק על ידי הפטרייה, אשר חייב הטרייה כירורגית וקיבוע המפרק, עם זיהוי ציטולוגי של הפטרייה גם בביופסיית העצם.

תמונה 4:

היסטולוגיה מהכיב בירך המדגימה ספורות רבות של פטרייה וסביבן תסנין פולימורפנוקלארי (צביעת H&E בהגדלה פי 100)



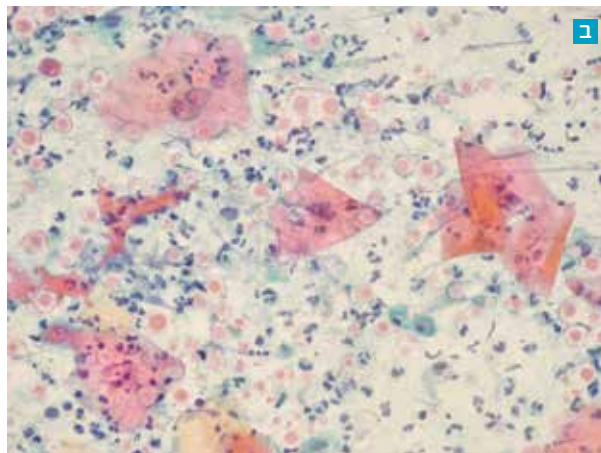
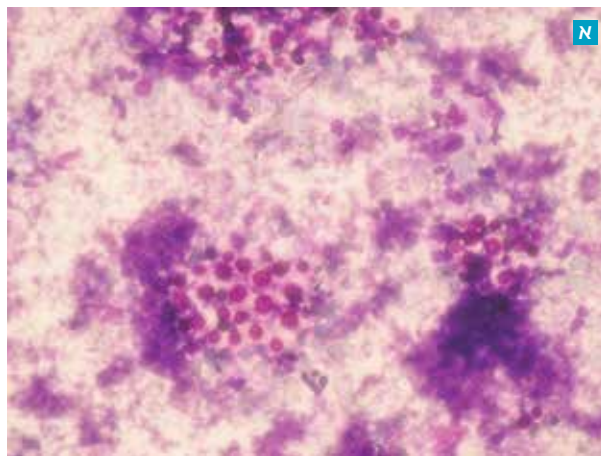
מגוונת בעור, שחיקת הצלוליטיס של הירך, נגעי סרטן עור שאינו מלנומה ומולוסקום בפנים. מעורבות העור בזיהום קריפטוקוקי מערכתי אינה נפוצה ומתוארת בספרות בקרב 10%-15% מן החולים [5,6]. כפי שהוצג בפרשת חולה זו, ההסתמנות הקלינית עשויה להיות רב-גונית, לחקות מצבים שכיחים בעור ולעיתים להוליך אותנו תחילה לאבחנה מוטעית. Barfield וחב' [6] סקרו 22 מטופלים עם דיכוי חיסוני וקריפטוקוקזיס, שהסתמנה עם נגיעות שניוניות בעור בצורות שונות ובעיקר צלוליטיס, כיבים, נגעים כתמיים-קשרייתיים (פפולר-נודולריים) או שלפוחיתיים. כלל המקרים אובחנו עקב חשד קליני גבוה ולאחר זיהוי של הפטרייה בתרביות רקמה או היסטולוגיה. בשני מקרים הזיהוי של הפטרייה נעשה גם באמצעות משטח צאנק. למעלה ממחצית מהחולים נפטרו על אף הטיפול האנטי-פטרייתי [6]. Singh וחב' [7] ו-Anderson וחב' [8] דיווחו על חולים דומים, מושגלי איברים טמומים עם זיהום קריפטוקוקי אשר חיקה צלוליטיס חידקית. Abuav וחב' [9] דיווחו על פרשת חולה, מושגל לב עם קריפטוקוקוזיס שחיקה פניקוליטיס. בדיווחים אחרים תוארו פפולות דמויות מולוסקום-קונטיגיוזום אופייניות [5,10]. Manfredi וחב' [10] דיווחו על כך שתפרחת בעור הקדימה את הופעת התסמינים הנירולוגיים ב-2-6 שבועות בממוצע בחולי איידס עם דלקת קריפטוקוקית של קרום המוח.

חשיבות האבחון המהיר של זיהומים מזדמנים (אופורטוניסטים) באוכלוסיית מדוכאי החיסון היא קריטית, לנוכח שיעורי תמותה גבוהים ללא טיפול: עד 80% תמותה בזיהום קריפטוקוקי מפוּשט ללא טיפול ועד כ-50% על אף הטיפול [3,4]. לא ניתן לקבוע באופן מוחלט על פי המדווח בספרות, האם לזיהוי מאוחר של הפטרייה חלק עיקרי בשיעורי התמותה הגבוהים. עם זאת ניתן לשער, כי אבחון מוקדם היה מביא לטיפול מהיר יותר ובכך מסייע להפחתת שיעורי התמותה עקב הפטרייה.

בפרשת החולה שהצגנו, משטח הצאנק סייע לנו בקביעת אבחנה באופן מדויק ומהיר. השימוש בבדיקה הציטולוגית הוותיקה והפשוטה מאפשר זיהוי כמעט מיידי של תאים ובכך מסייע באבחון מחלות עור שונות. אם בעבר השימושים

תמונה 3:

משטח צאנק המציג ספורות רבות טיפוסיות לזיהום קריפטוקוקי, בצביעות Papanicolaou (א') ו-May-Grunwald-Giemsa (ב')



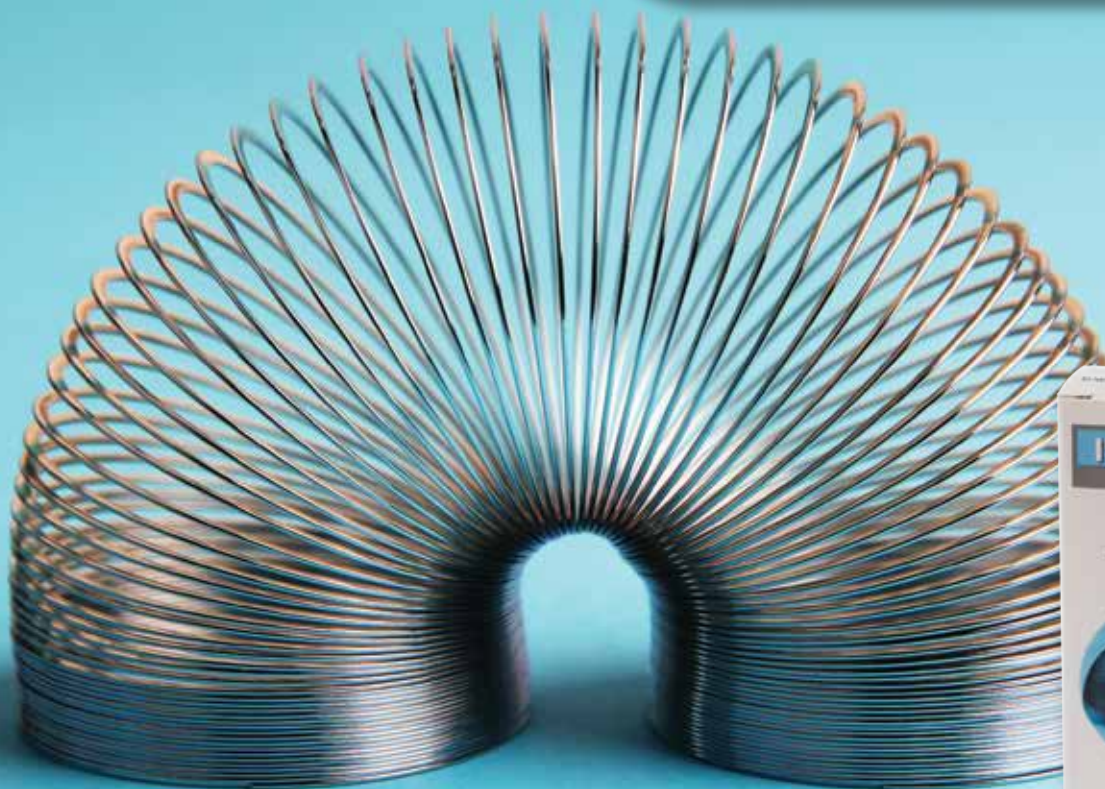
בייעוץ היחידה למחלות זיהומיות הוחל בטיפול העמסה עם liposomal amphotericin B במתן לתוך הווריד במינון של 6 מ"ג/ק"ג ליממה, בשילוב עם טיפול פומי ב-flucytosine במינון של 80 מ"ג/ק"ג ליממה למשך שבועיים. בהמשך הועברה לטיפול אחזקתי עם fluconazole פומי במינון של 400 מ"ג ליממה. לאחר כשבועיים של טיפול זה הופיעה תפרחת שאובחנה כאדמנת רב צורתית (erythema multiforme) קשה, אשר עירבה את מרבית העור והריריות. לנוכח זאת, נאלצנו להפסיק את הטיפול ב-fluconazole, אך בשל נחיצות הטיפול נוגד הפטריות, חודש מתן liposomal amphotericin B במתן לתוך הווריד. לאחר כחודש נצפתה נסיגה במעורבות העור הקריפטוקוקית, אך לנוכח החמרה בתפקודי הכבד הוחלט על ידי צוות ההשתלות על הפסקות ברצף הטיפול. למרות הטיפול, החולה נפטרה כעבור כחצי שנה עקב כשל כרוני בכבד.

דיון

הצגנו פרשת חולה, מושגלת כבד, אשר עם הגברת הדיכוי החיסוני עקב ההידרדרות בתפקודי הכבד בחודשים טרם פתיחה זיהום קריפטוקוקי מערכתי עם נגיעות

SPASMALGIN

גם אנטיספסמודי, גם אנלגטי



לטיפול בכאבים או עוויתות במערכת העיכול, הכליות וכיס המרה

יתרונות SPASMALGIN:

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

רכיבים אנלגטיים:

פרצטמול
משכך כאבים ומוריד חום

קודאין פוספט
משכך כאבים מקבוצת האופיאטים



רכיבים אנטיספסמודיים:

פפורין הידרוכלוריד
נוגד עוויתות

אטרופין
אנטיכולינרגי מרפה שריר חלק

חומרים פעילים:

Paracetamol 150 mg, Papaverine HCL 80 mg, Codeine Phosphate 10 mg, Atropine Sulphate 0.4 mg

*אין להשתמש בילדים מתחת לגיל 12 שנים.

לסיכום

הטיפול במדוכאי חיסון מציב עבורנו אתגרים רבים הן ברמה האבחונית והן ברמה הטיפולית. חשד קליני גבוה לתחלואה לא שגרתית, ובפרט למחלות זיהומיות עם הסתמנויות מגוונות בעור, הוא נדבך חשוב בטיפול באוכלוסייה זו. בדיקת הצאנק היא בדיקה ותיקה עם יתרונות רבים. היא מאפשרת לנו אבחון מהיר, פשוט ולא פולשני של נגעים שונים בעור, ואנו ממליצים להשתמש בה באופן שגרת כשעומדת בפנינו שאלה אבחונית דחופה. ●

מחברת מכותבת: אפרת סולומון כהן

מחלקת עור, בית חולים בילינסון

מרכז רפואי רבין, פתח תקווה

טלפון: 03-9376650

פקס: 03-9376656

דוא"ל: efratsolomon@gmail.com

העיקריים במשטח הצאנק שתוארו היו לאבחון מחלות שלפוחית אוטואימוניות או זיהומי שלבקת, הרי שבשנים האחרונות הבדיקה מיושמת גם בהוריות רפואיות נוספות כגון בשאתות עור, בפרט מסוג סרטן תאי הבסיס, או בזיהומי עור אחרים כגון שושנת ירחו [16,17]. חוקרים כללו במחקרם 400 מטופלים עם נגעים בעור שבהם בוצע משטח צאנק בנוסף לאמצעי אבחוני מוחלט (היסטופתולוגיה, זיהוי סרולוגי, תרביות רקמה וכד'). 176 (44%) מהנגעים היו שלפוחיות, 116 (29%) היו מכויבים, 63 (15.8%) היו פוסטולריים ו-45 (11.2%) היו בוועיתיים (בולוזיים). בבדיקה הודגמו שיעורי רגישות וסגוליות גבוהים מאוד, בייחוד באבחון מחלות זיהומיות, ובפרט בזיהוי של תאי ענק מרובי גרעינים בזיהומי שלבקת (84.7% רגישות ו-100% סגוליות), וכן בזיהוי פסאודו-היפות בזיהומים פטרייתיים על ידי קנדידה (100% רגישות וסגוליות). הכותבים מסכמים, כי בשל יתרונות הבדיקה מומלץ להנהיג את השימוש בה כחלק משגרת העבודה בפרקטיקה הדרמטולוגית [16].

ביבליוגרפיה

1. Taylor-Smith LM & May RC, New weapons in the Cryptococcus infection toolkit. *Curr Opin Microbiol.* 2016 Aug 11;34:67-74.
2. Sun HY, Wagener MM & Singh N, Cryptococcosis in solid-organ, hematopoietic stem cell, and tissue transplant recipients: evidence-based evolving trends. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 1;48(11):1566-76.
3. Neofytos D, Fishman JA, Horn D & al, Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010 Jun;12(3):220-9.
4. Conant MA, Fungal infections in immunocompromised individuals. *Dermatol Clin.* 1996 Jan;14(1):155-62.
5. Durden FM & Elewski B, Cutaneous involvement with Cryptococcus neoformans in AIDS. *J Am Acad Dermatol.* 1994 May;30(5 Pt 2):844-8.
6. Barfield L, Iacobelli D & Hashimoto K, Secondary cutaneous cryptococcosis: case report and review of 22 cases. *J Cutan Pathol.* 1988 Dec;15(6):385-92.
7. Singh N, Rihs JD, Gayowski T & al, Cutaneous cryptococcosis mimicking bacterial cellulitis in a liver transplant recipient: case report and review in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 1994 Aug;8(4):365-8.
8. Anderson DJ, Schmidt C, Goodman J & al, Cryptococcal disease presenting as cellulitis. *Clin Infect Dis.* 1992 Mar;14(3):666-72.
9. Abuav R, McGirt LY & Kazin RA, Cryptococcal panniculitis in an immunocompromised patient: a case report and review of the literature. *Cutis.* 2010 Jun;85(6):303-6.
10. Manfredi R, Mazzoni A & Nanetti A, Morphologic features and clinical significance of skin involvement in patients with AIDS-related cryptococcosis. *Acta Derm Venereol.* 1996 Jan;76(1):72-4.
11. Du L, Yang Y, Gu J & al, Systemic Review of Published Reports on Primary Cutaneous Cryptococcosis in Immunocompetent Patients. *Mycopathologia.* 2015 Aug;180(1-2):19-25.
12. Anesi JA & Baddley JW, Approach to the Solid Organ Transplant Patient with Suspected Fungal Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2016 Mar;30(1):277-96.
13. Ruocco V & Ruocco E, Tzanck smear, an old test for the new millennium: when and how. *Int J Dermatol.* 1999 Nov;38(11):830-4.
14. Gupta LK & Singhi MK, Tzanck smear: a useful diagnostic tool. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005 Jul-Aug;71(4):295-9.
15. Durdu M, Baba M & Seçkin D, Value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2008;5(9):958-64.
16. Durdu M, Seçkin D & Baba M, The Tzanck smear test: rediscovery of a practical diagnostic tool. *Skinmed.* 2011 Jan-Feb;9(1):23-32.
17. Kelly B & Shimoni T, Reintroducing the Tzanck smear. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(3):141-52.



VITAMIN D₃ 1000

היחיד הרשום בישראל כתרופה

רק טיפול בתרופה מבטיח קבלת מינון ויטמין D₃ מדויק ובאיכות מבוקרת

ויטמין D תוספי תזונה	ויטמין D ₃ 1000 תרופה	
אין התוויה. משרד הבריאות דורש הצבת שלט בבתי מרקחת המציין: "תוספי תזונה אינם תרופות ואינם מיועדים לטיפול או מניעה של מחלות"	בעלת התוויה טיפולית: "תוספת ויטמין D ₃ וטיפול משלים באוסטאופורוזיס"	התוויה
אין לדעת. מחקר בג'ורנל JAMA ¹ הראה כי תכולת החומר הפעיל בתוספי תזונה של ויטמין D ₃ עשויים לנוע בטווח של 9% עד 146% בטבליה, בין יצרנים שונים	מדויק ואחיד בכל טבליה	תכולת חומר פעיל בטבליה
אין חובה לבדיקת תכולה עבור כל אצווה ואצווה לפני שחרור לשוק	כל אצווה נבדקת בבדיקת תכולת ויטמין D בטרם יציאה לשוק ובהתאם להוראת משרד הבריאות.	בדיקת תכולה
איכות חומר גלם שונה משל תרופה. בתוספי תזונה חומרי הגלם הינם ברמת מזון, איכותם נבדקת באופן מדגמי בלבד	חומרי גלם איכותיים העומדים בדרישות פרמצבטיות מחמירות	איכות חומר גלם
דרישות האיכות לייצור תוסף תזונה הן ברמה של תעשיית המזון	עמידה בבדיקות מחמירות הנדרשות על ידי משרד הבריאות לייצור תרופה	בקרה

ויטמין D₃ 1000 - מקפידים לרשום תרופה, כי כל השאר רק תוספי תזונה

- על פי מחקר שפורסם ב-JAMA¹:
- תוספי תזונה אינם מכילים כמות מדויקת של חומר פעיל
- בין התוספים שנבדקו נמצאו טבליות המכילות רק 9% מהחומר הפעיל

**להשיג במכבי, רשתות הפארם ובתי המרקחת הפרטיים
מחיר לצרכן: 16.20 ש"ח בלבד!**



1. "Over-the-Counter and Compounded Vitamin D: Is Potency What We Expect?". JAMA Intern Med. 2013 Apr 8;173(7):585-6

Vitamin D3 1000, PK-004-09/19

