

**מוות עוברי בחודש השני של ההריון, כשל
שחלתי או כשל עוברי?**

עוזי מועלם

המחלקה לחקר בקר וצאן, מינהל המחקר החקלאי



שתי מטרות על בממשק פוריות מוצלח:

1. לקבל הריון תקין מוקדם ככל האפשר.

2. להחזיר למעגל ההזרעה פרות שלא

התעברו, מוקדם ככל האפשר.

תהליך קבלת הריון

יחום והזרעה

ביוץ

קליטת הביצית ע"י המשפך

הפריה

תנועת הביצית המופרית לעבר הרחם

השתרשות העובר בדופן הרחם

התפתחות הריון תקין

תקלה בשלב אחד

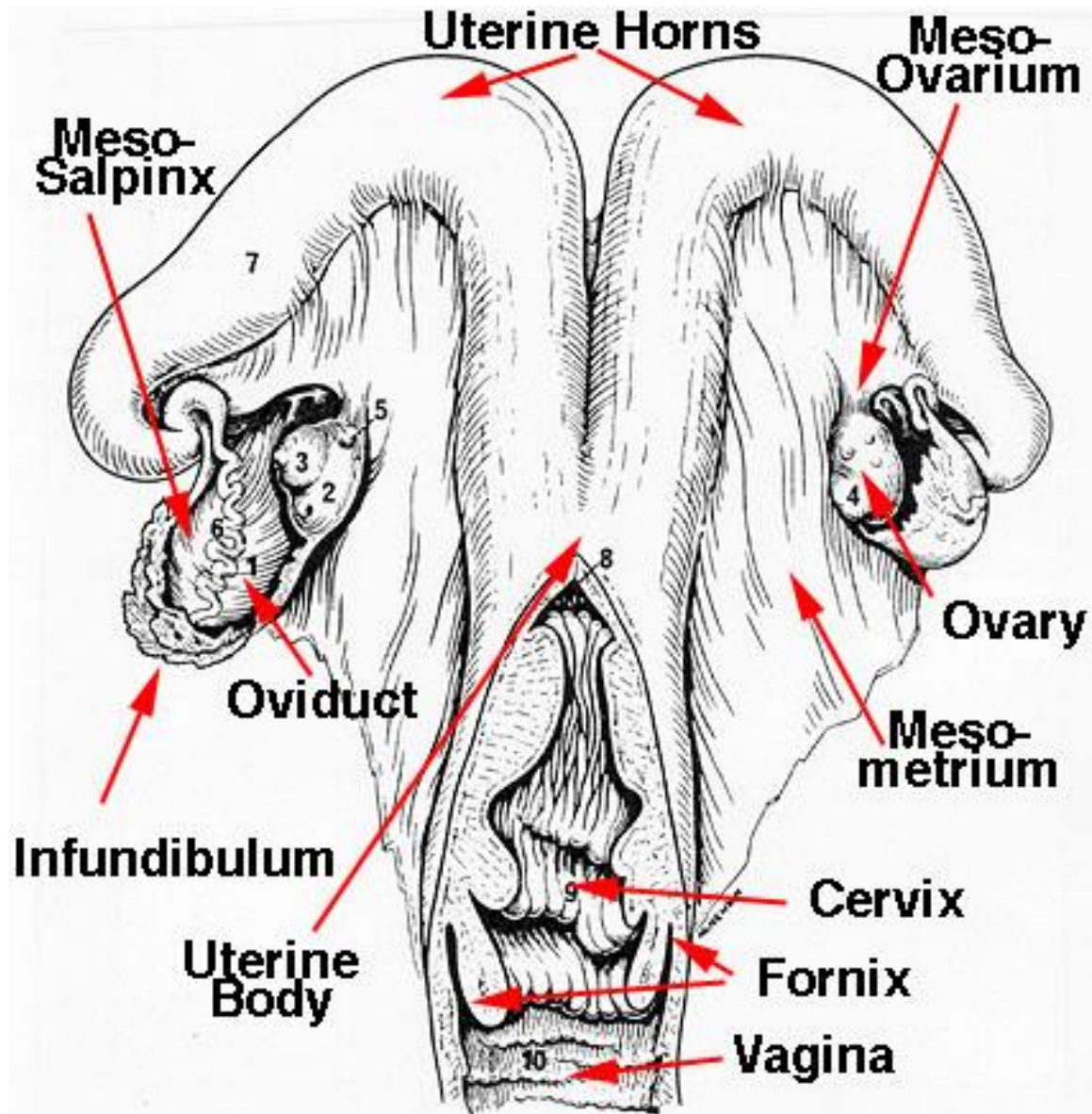


אין הריון!!!

ארבעה שלבים עיקריים בהתפתחות העוברית

1. **שבוע ראשון** – הפרייה והתפתחות הבלסטוציסט
2. **ימים 8-27** – התארכות העובר, הפרשת אינטרפרון טאו (IFNT) והמשך קיומו של הגוף הצהוב.
3. **ימים 28-60** – התפתחות השלייה, צמיחת העובר.
4. **ימים 60-90** – המשך צמיחת העובר והתפתחות רכיבים בשלייה.

אנטומיה של הרחם



שבוע ראשון

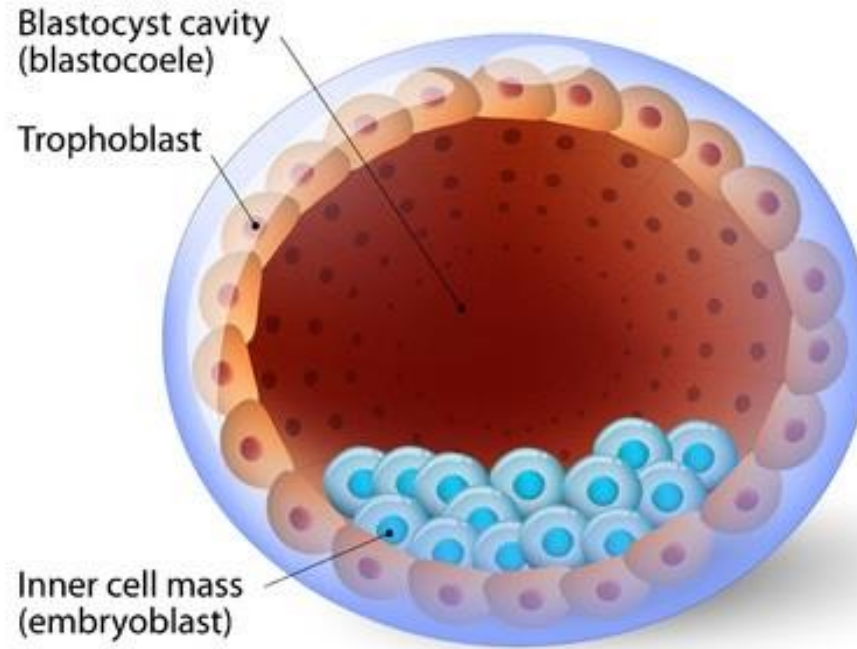
- בשבוע זה מתרחשת ההפריה וחלוקה ראשונית של תאי הגמטה המופרית בצינור החצוצרה.
- אם אין הפריה בשלב הזה, המחזור העוקב יתנהל כסדרו.
- יכולה להתבצע הפריה עם מוות עוברי מאוד מוקדם.
- כשל בהפריה מתרחש ב- 10-20% מן הפרות בתנאי אקלים סבירים.

אירועים בחצוצרה

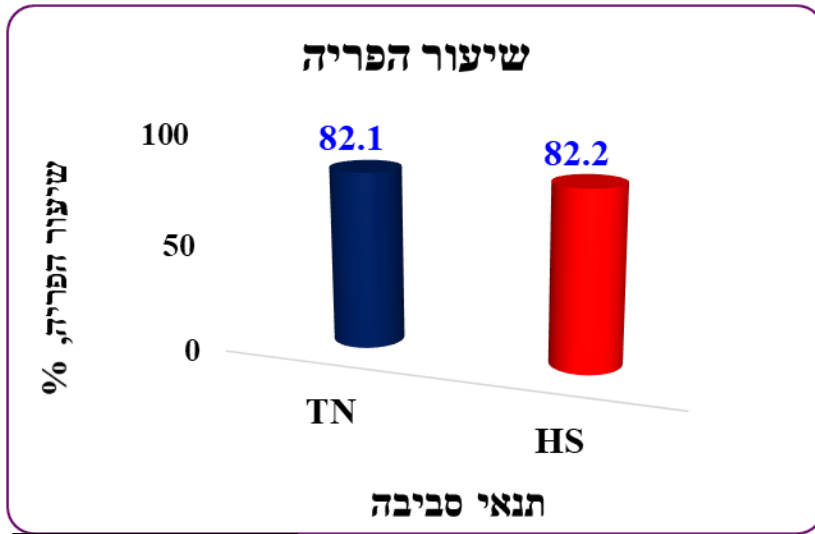
1. התנאים בחצוצרה הם ייחודיים מבחינת הזמינות של חומצות אמינו, מקורות אנרגיה וריכוז יונים בהשוואה לסביבת הרחם.
2. בחצוצרה מתרחש גם תהליך ההבשלה של הזרע (capacitation).

הבלסטוציסט המתפתח בחצוצרה

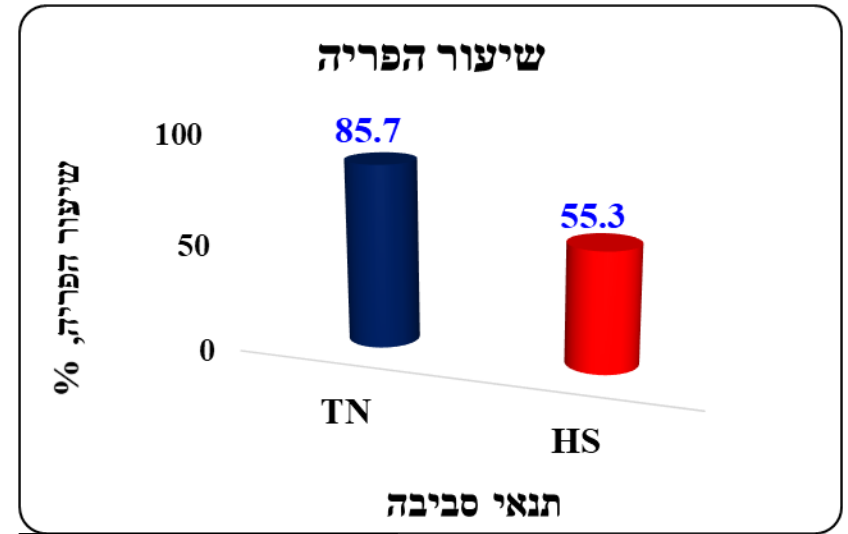
BLASTOCYST



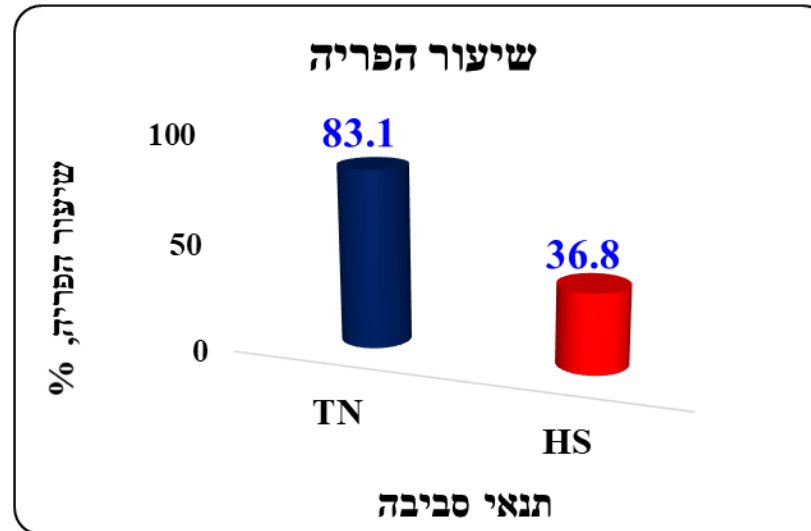
שיעור הפרייה לפי עונות



Ryan et al., 1993



Sartori et al., 2002

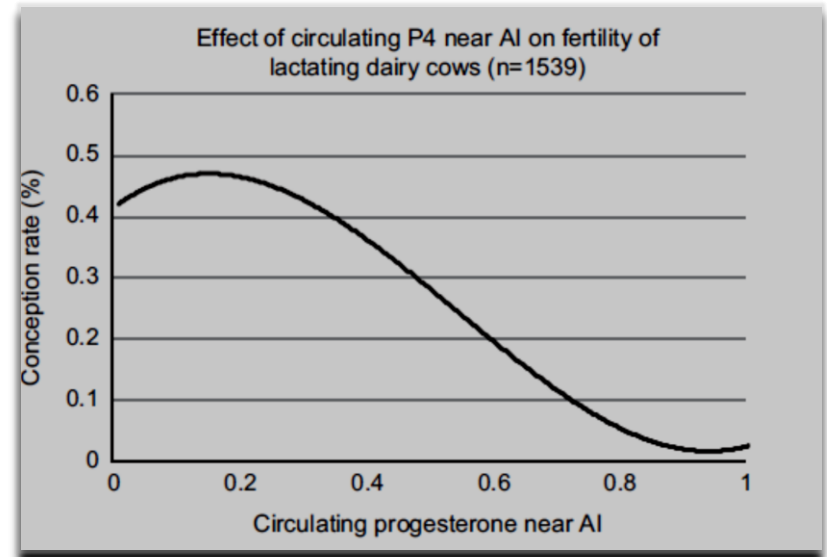


Hackbart et al., 2010

סיבות נפוצות לחוסר הפריה

1. טכניקת הזרעה לקויה (איכות זרמה ??).
2. תזמון ייחום-הזרעה לקוי.
3. נוכחות של תאים מורפונוקליאריים (PMN) המעידים על דלקת רחם תת קלינית.
4. ריכוזי פרוגסטרוון גבוהים (נסיגה לא מלאה של הגוף הצהוב).
5. עקת חום (לא בכל המקרים).

פרוגסטרון גבוה בהזרעה



Souza et al. (2007) and Brusveen et al. (2009)

סיבות לפגיעה בהפריה כתוצאה מפרוגסטרון גבוה:

1. פגיעה בתנועתיות הזרע או הביצית (כיווצי רחם).
2. פגיעה ישירה של פרוגסטרון בהתפתחות הבלסטוציסטים כמו שנמצא ב- IVF.
3. יכול להעלות את ה- אלפה אינהיבין מאי גרנולוזה
4. מקטין את דופן הרחם ואולי זרימת הדם לרחם.

איך ניתן לצמצם?

1. בייחום טבעי - הקפדה על הזרעה בשיא ייחום
2. ב- TAI לתת 2 זריקות PG.

סיבות נוספות לתמותה עוברית מוקדמת

● ריכוזי פרוגסטרון נמוכים במהלך התפתחות

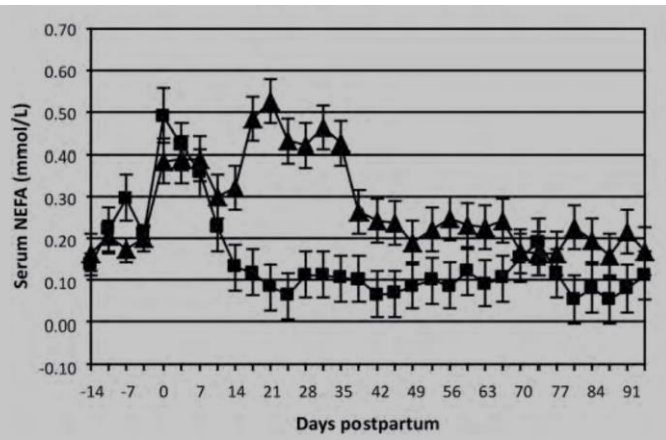
הזקיק הקדם ביוצי.

● זקיק מבייץ גדול ו"זקן".

● סטטוס מטבולי של הפרות.

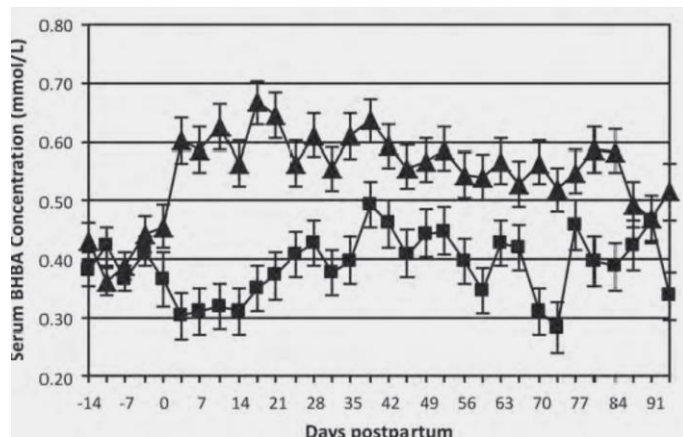
השפעת סטטוס מטבולי על התפתחות עוברית מוקדמת

NEFA

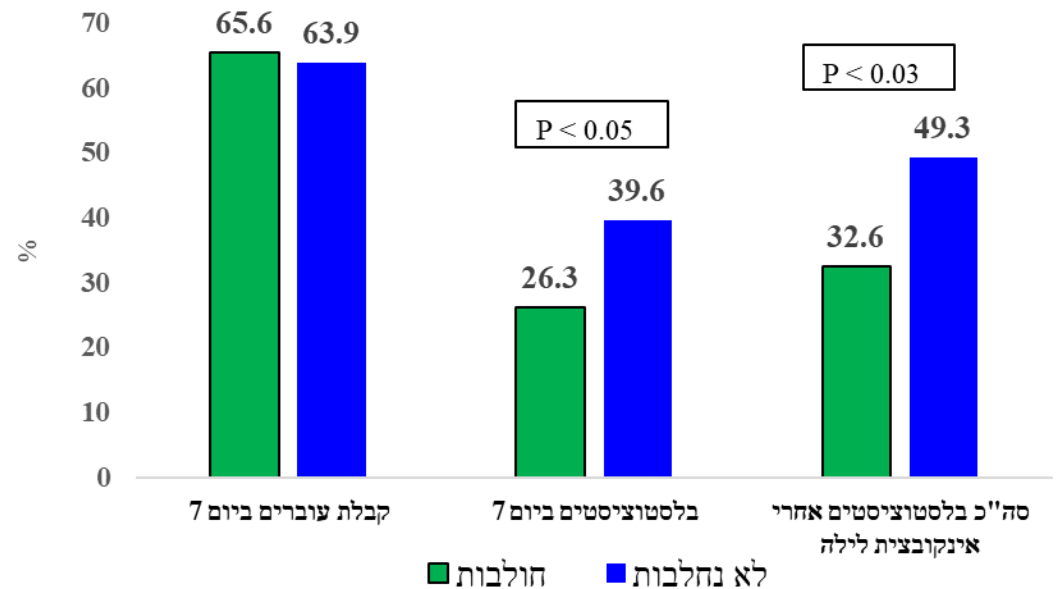


- עגלות לאחר המלטה נחלבו או לא נחלבו.
- ביום 60 הושטלו עוברים ביום 2 באובידוקט.
- העוברים נשטפו ביום 7 והודגרו לילה נוסף.

BHBA



התפתחות עוברית מוקדמת



Maillo et al., 2012

שלב שני – 8-27 יום

■ 2 פקטורים חשובים בתקופה זו:

1. **IFNT** - אינטרפרון טאו – חלבון המופרש מהעובר המתפתח (trophoblast) והרחם (Endometrial cells) ומסייע בזיהוי האימהי של העובר ומניעת נסיגה של הגוף הצהוב.
2. **PAG** – (pregnancy-associated glycoproteins) – גליקופרוטאינים המופרשים מתאי ענק ייחודיים (רב גרעיניים) של השיליה ומהווים מרקר לקיומו של הריון.

1. תקופה זו נקבעה בהתייחס ליום 28 בו ניתן לבדוק הריון (US או PAGs).
2. בשלב הזה העובר מתארך וגדל.
3. הכרה אימהית בעובר מתרחשת ב- 16-25 יום.
4. היעדר תקשורת בין העובר והאם גורמת להפסקת הריון.

1. איבוד הריון בתקופה זו יכול לגרום לייחוס עוקב בזמן, או דחייה עד 25-30 יום מהזרעה.

2. בשלב הזה יש צמיחה של הטרופובלסט המספק נוטריאנטים לעובר.

3. הפרשת סיגנל מהעובר למניעת נסיגה של הגוף הצהוב (INFT).

4. העובר "חומק" ממערכת החיסון האימהית על מנת שלא תזהה אותו כגוף זר ותגרום לתמותה עוברית.

5. IFNT משרה גם התפתחות טרנספורטרים לקליטת ח. אמינו חיוניות ספציפיות לעובר (ליזין, מתיונין, והיסטידין).

● **יום 16** הוא היום הקריטי להכרה של העובר ע"י האם.

השתלת עובר ביום 17 לא גרמה להתפתחות הריון, לעומת יום 16.

לעומת זאת, הסרת העובר לפני יום 16 גרמה למחזור נורמלי ואילו מיום 16

ומעלה גרמה להתארכות המחזור.

● למרות שלוטיאוליזה מתרחשת רק ביום 18-19, הסיגנל להישרדותו צריך

להיות מוקדם יותר.

● **ל- IFNT יש 3 פונקציות עיקריות:**

1. זיהוי של העובר ע"י האם והמשך קיומו של הגוף הצהוב.

2. הזנה של העובר והתארכות שלו.

3. הגנה מפני מערכת החיסון האימהית.

ISGs

1. חלק מהאינטרפרון גולש למערכת הדם וגורם להתבטאות של

גנים ספציפיים בתאי דם – Interferon Stimulated Genes -

ISGs.

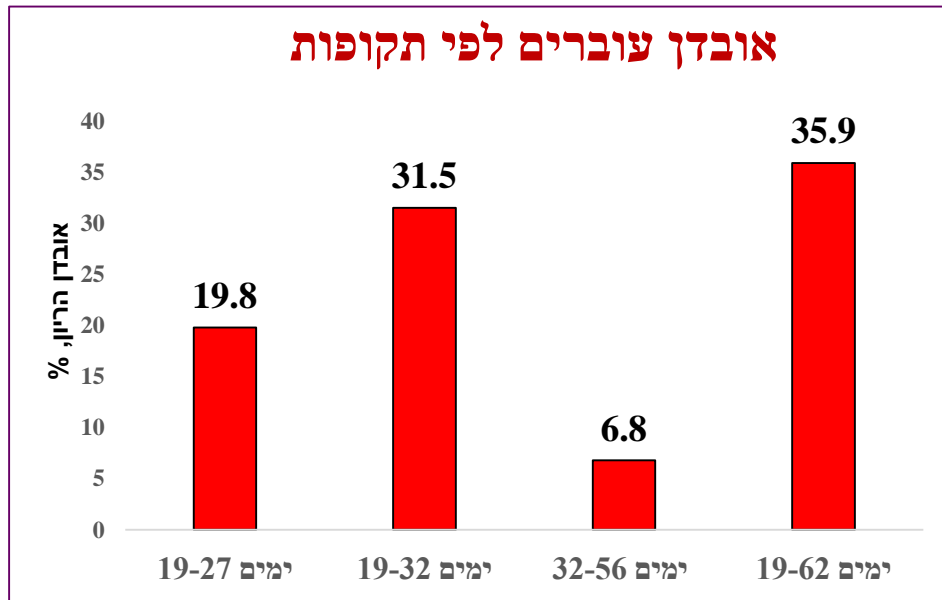
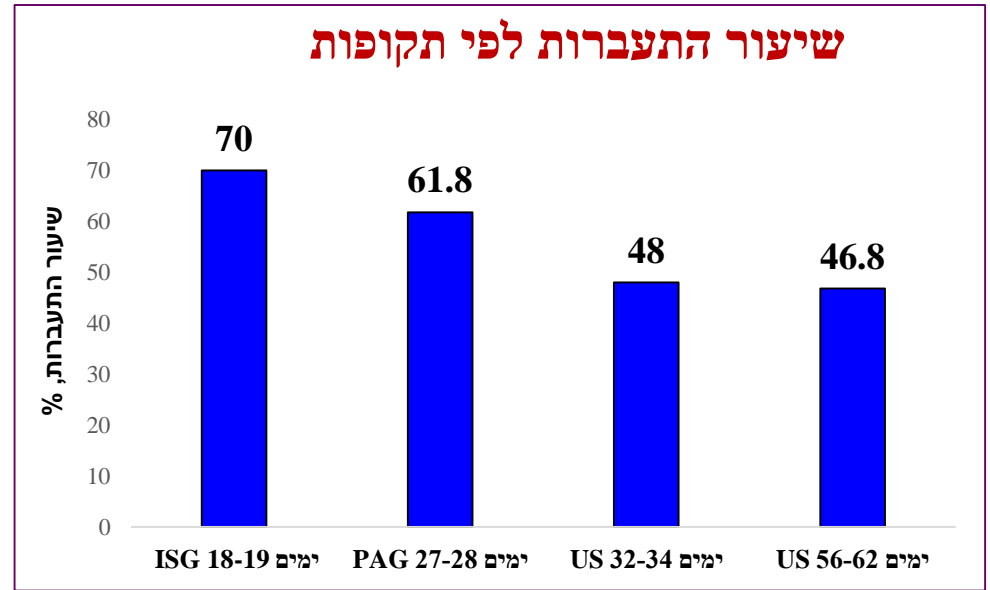
2. מספר עבודות בחנו את האפשרות להשתמש בקביעת ריכוזי ISG

בדם כאמצעי לזיהוי הריון, עם תוצאות מוגבלות.

3. בדיקה זו שהינה רגישה יותר ויכולה להיות מוקדמת יותר לוקה

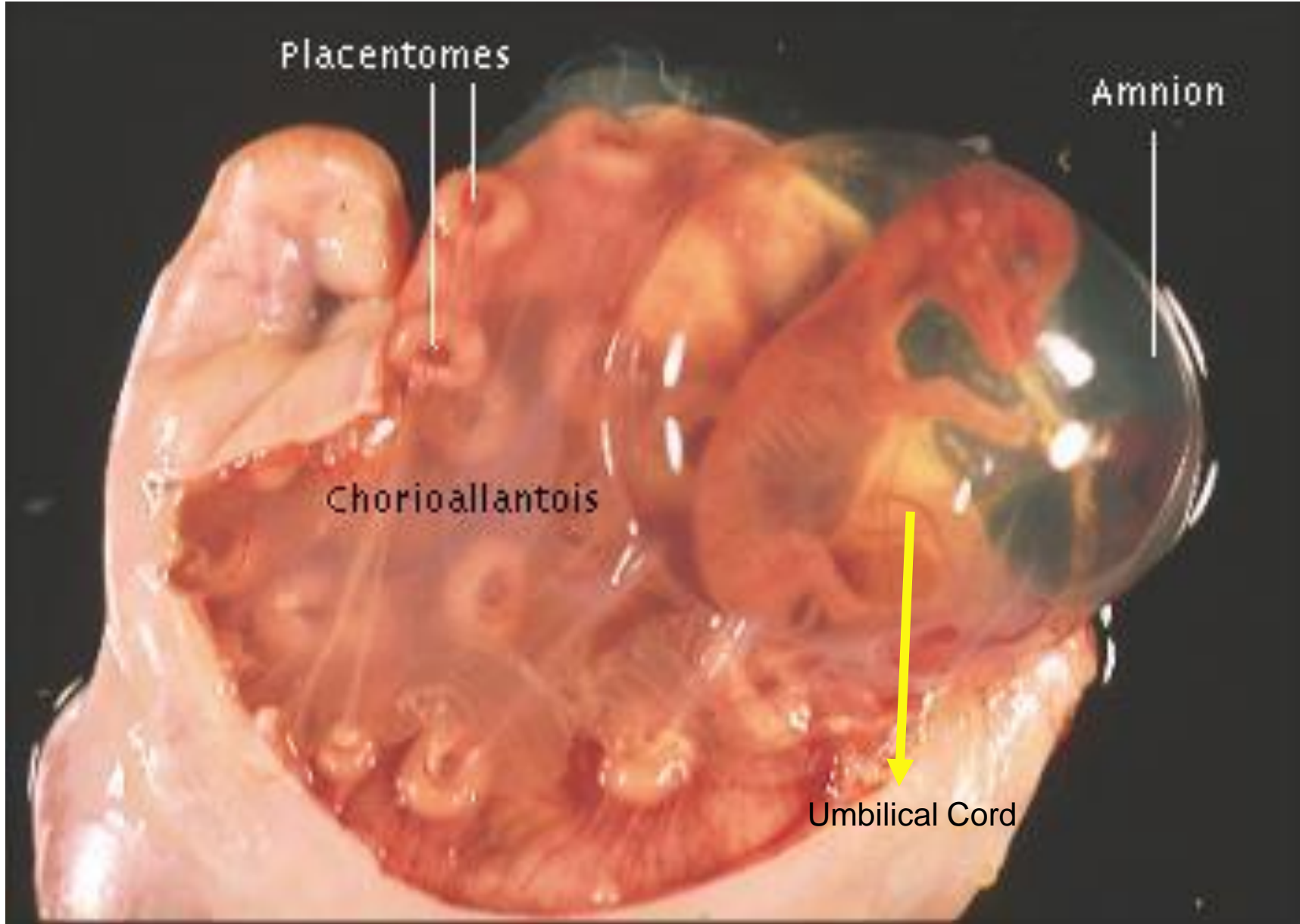
בחסר משום שיש בה מספר רב של false negative (כ- 14%).

איבוד הריונות לפי תקופות



שלב שלישי 28-60 יום

- בשלב הזה הרקמות הנלוות לעובר מפותחות עם התפתחות מלאה של הפלצנטומים.
- גם זרימת הדם לרחם עולה באופן דרמטי בשלב הזה של ההריון.
- התפתחות לא מלאה של השיליה על כל רכיביה פוגעת בשרידות העובר.



● בשלב הזה מתפתחת התקשורת בין רקמות העובר לאם.

● העובר גדל מ- 5~ גרם בימים 20-25 ללא קוטילדונים, ל-

30 גרם ביום 30 עם קוטילדונים.

● העובר מתחיל לקבל הזנה מן האם דרך הפלצנטומים ולא

מהטרופובלסט.

● ביום 60 להריון המערכת השלייתית מפותחת והרקמות

העובריות ממשיכות להתפתח.

איבוד הריון בשלב השלישי 28-60 יום

● בעבודה שבדקה 1600 פרות:

1. 468 אובחנו כהרות ביום 28 (US).
2. מיום 28-42 - **10.5%** מן הפרות איבדו הריון.
3. מיום 42-56 - **5.5%** פרות נוספות איבדו הריון.
4. סה"כ - **16%** מן הפרות איבדו הריון במהלך החודש השני.

● בעבודת מחקר שכללה נתונים מ- 24391 פרות:

כ- 12% איבדו הריון בחודש השני להריון, עם שונות

גדולה מאוד בין עדרים – 3.5% עד 26.3%.

● השונות יכולה לנבוע מהבדלים בממשק הסינכרון,

ממשק ההזנה, תנאי אקלים וכו'

● בעבודה של יניב לבון וחוב' מהארץ (Lavon et al.,)

(Dairy, 2002) 11.9% איבדו הריון בימים 32-60.

● מספר סיבות אפשריות לאובדן הריון בשלב הזה:

1. התפתחות לא טובה של השליה.
2. המעבר בין הזנה ממקורות עובריים לאמהיים לא מצליח.
3. התפתחות לקויה של כלי דם בשיליה וברקמות אחרות.
4. התפתחות לקויה של העובר עצמו.

● גורמי סיכון לאיבוד הריון בחודש השני

1. חידוש מחזוריות מאוחר – היעדר ביוץ (פי 2).

2. ריכוזי פרוגסטרון נמוכים במהלך צמיחת הזקיק המבייץ.

3. מספר תחלובה – **17.2%** בפרות בוגרות לעומת **8.7%** במבכירות בין 30 ל – 58 יום.

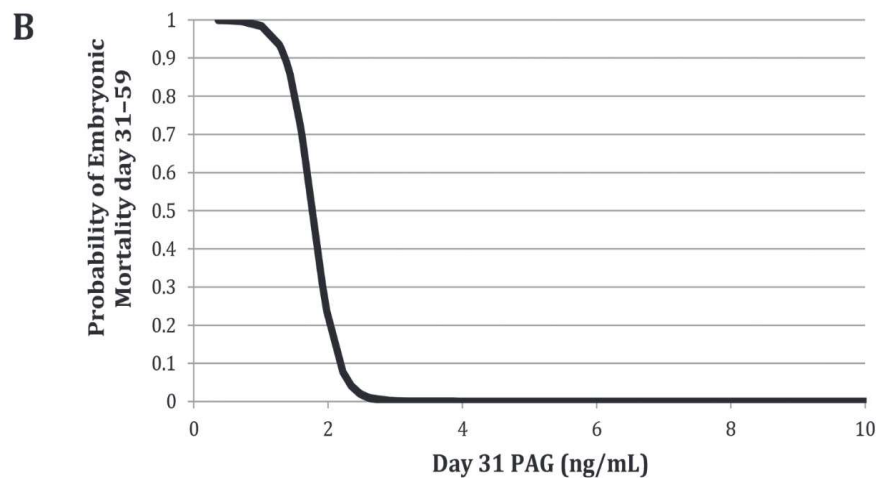
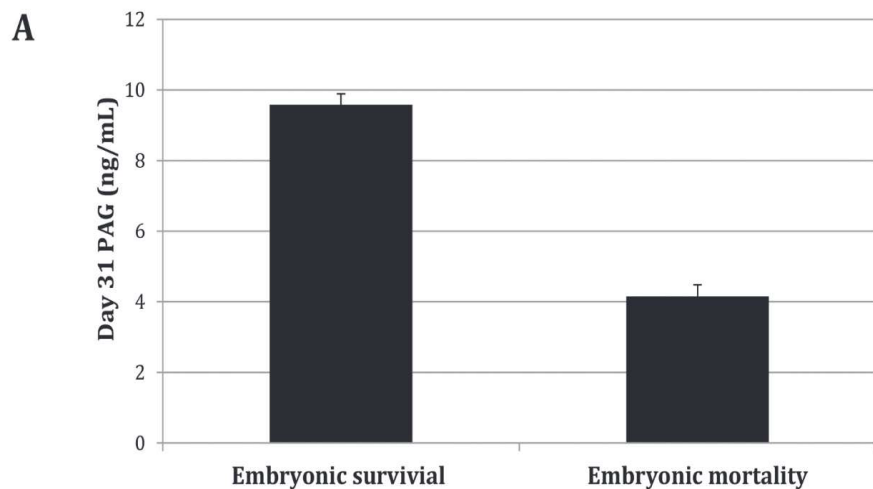
4. איבוד גבוה של BCS:

$1 < 20.5\%$ לעומת 14.5% עם איבוד < 1 .

5. מחלות רחם.

6. מחלות אחרות כמו דלקת עטין.

- ריכוזו של ה- IFNT יורד ברמתו לקראת תום החודש הראשון של ההריון עד לרמות בלתי ניתנות למדידה, כלומר גורם אנטי-לוטיאוליטי משמעותי נעדר בחודש השני של ההריון.



הקשר בין ריכוז ה-PAGs ביום 31 לבין אובדן ההריון בהמשך

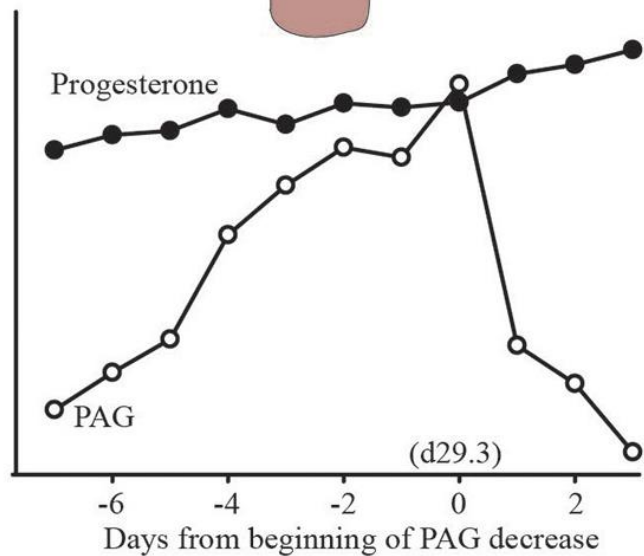
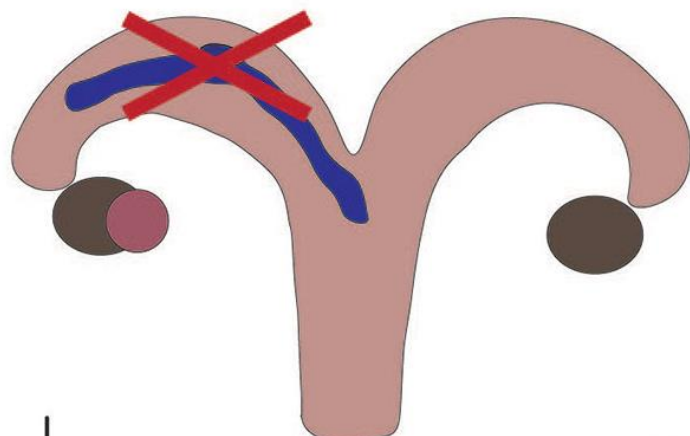
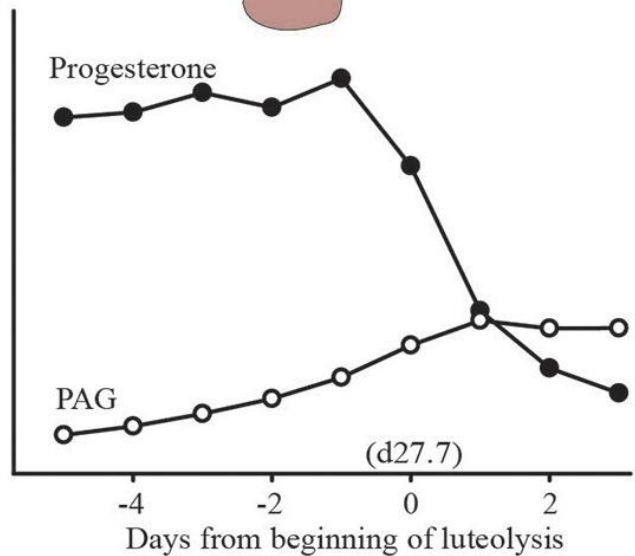
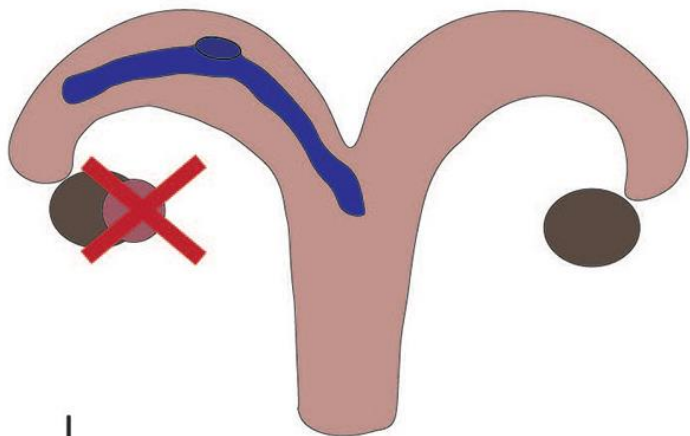
● אחת השאלות היא מהי הסיבה לאיבוד ההריון בחודש השני, כשל שחלתי או כשל עוברי?

● עבודה שבחנה את ירידת ריכוזי והפרוגסטרון ביום 39 מצאה כי:

1. כאשר מזריקים PG הירידה בפרוגסטרון הייתה מהירה, הדופק העוברי פסק לאחר 36 שעות ואילו הפליטה של העובר הייתה לאחר 1.9 ימים.

2. כאשר קטלו את העובר ע"י הזרקת סליין היפרטוני לתוך הרחם העובר מת באופן מיידי, אבל ריכוזי הפרוגסטרון נותרו גבוהים עד שבוע לאחר מות העובר.

כשל שחלתי או מוות עוברי?



על בסיס הממצא הזה עשינו עבודת מחקר משותפת עם הצוות של Wiltbank מאוניברסיטת ויסקונסין ובו עקבנו אחר פרות בימים 21-63 לאחר ההזרעה.

● דוגמאות דם נלקחו מן הפרות מיום 20 פעמיים או שלוש פעמים בשבוע.

● פרות שלא חזרו נבדקו להריון בחלב ע"י קביעת PAGs בחלב בימים 28-30 וכן ב-US דופלר בימים 30-32 לאחר הזרעה.

● הפרות שנמצאו הרות חולקו ל- 2 טיפולים ביום 30-32:

1. קבוצת ביקורת

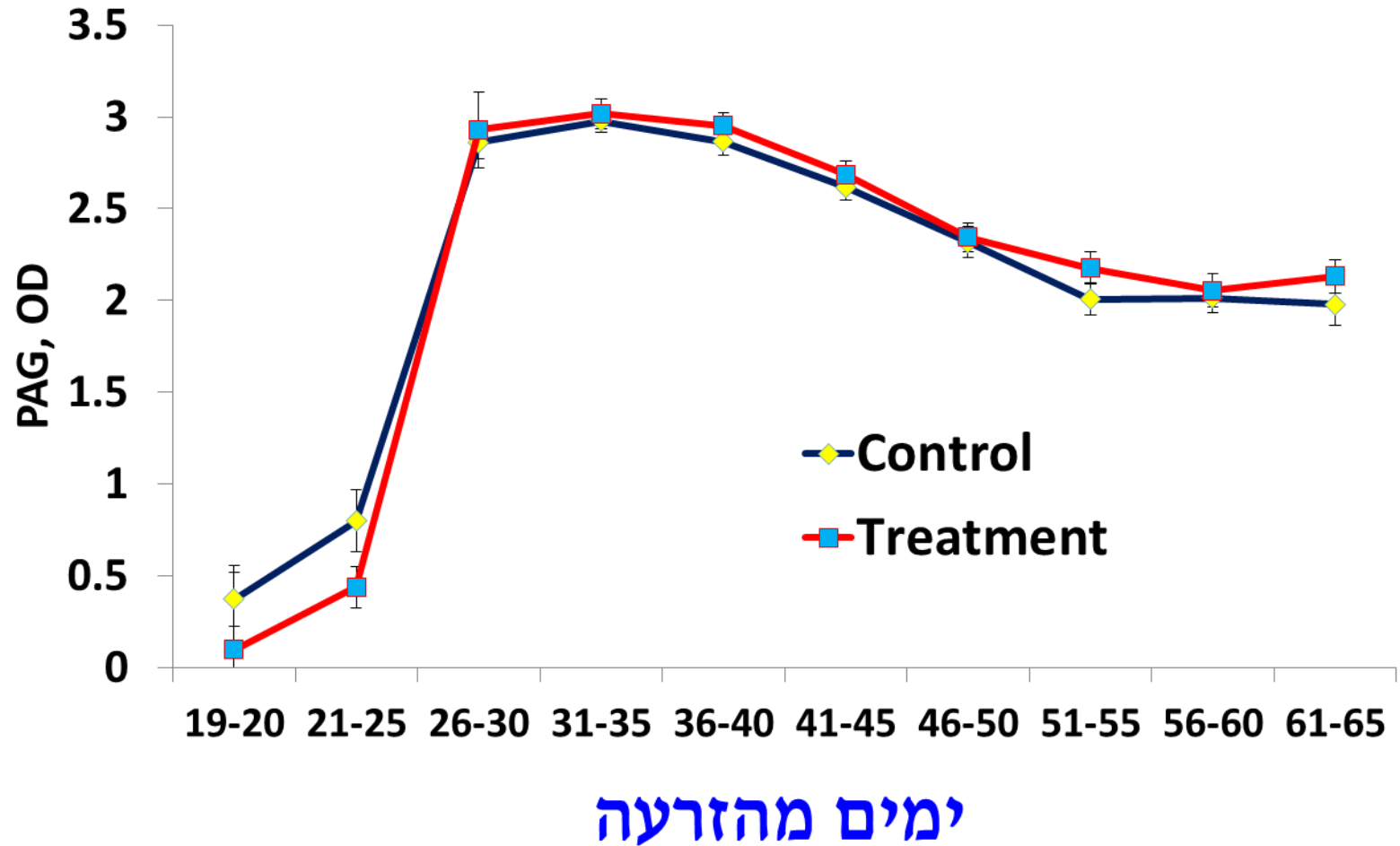
2. קבוצת טיפול - קיבלו תוספת פרוגסטרון אקסוגני (2)

סידורים) שהוחלפו אחת לשבוע עד ליום 63 להריון, או

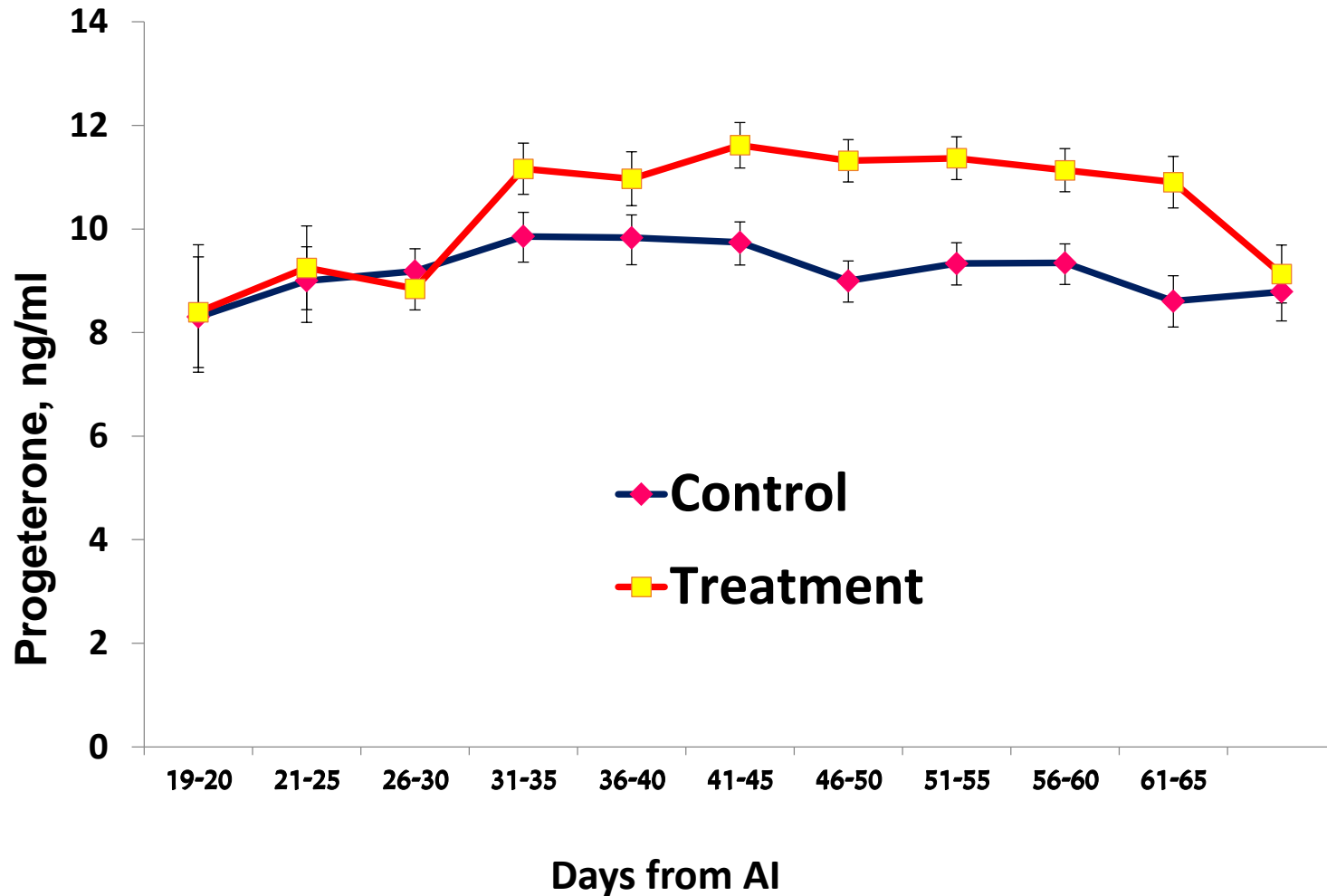
אובדן ההריון בנקבע ב-US.

● בדיקות US התבצעו אחת לשבוע כדי לוודא הריון.

ריכוזי PAGs בפלסמה



ריכוזי פרוגסטרון בפלסמה



● 15.5% פרות איבדו את ההריון בין יום 28 ל- 63 לאחר ההזרעה:

1. 10 פרות בקבוצת הביקורת (14.3%).

2. 8 פרות מקבוצת הטיפול (17.4% : $P=0.77$).

ניתוח פרופיל הפרוגסטרון וה- PAGs של הפרות הראה כי:

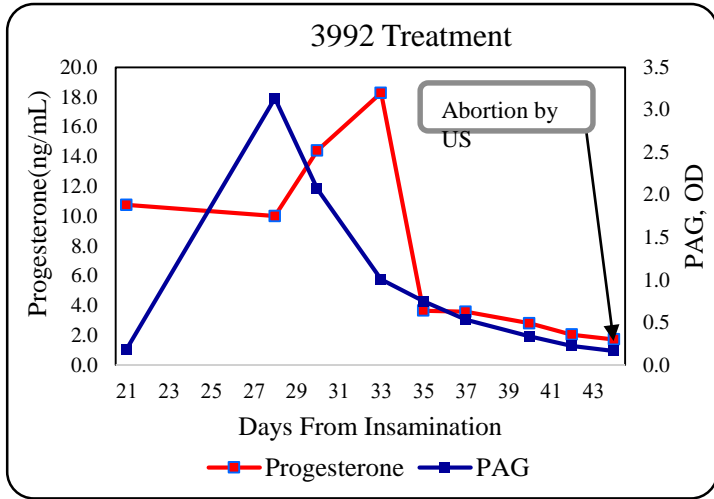
1. 10 פרות (55%) איבדו הריון עקב **כשל שחלתי**, (נסיגה של הגוף הצהוב).

2. 5 פרות (27.8%) עקב **מוות עוברי**.

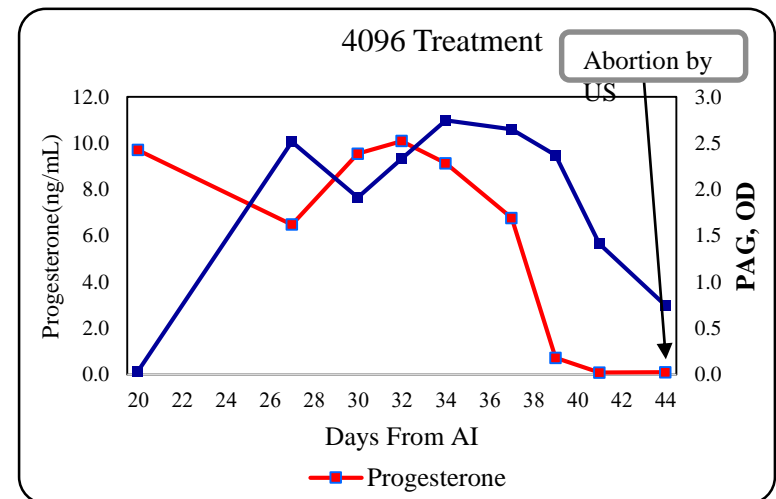
3. וב- 2 פרות (11.1%) לא ניתן היה לקבוע.

דוגמאות לפרופיל הפרוגסטרון ו - PAGs

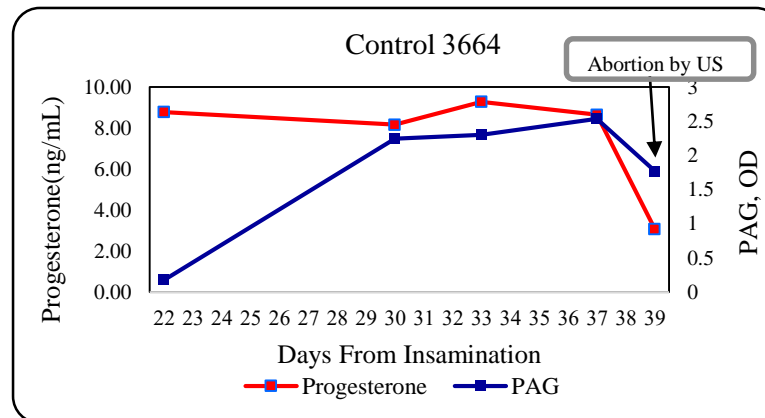
כשל עוברי



כשל שחלתי



לא ניתן לקבוע



עבודה מקבילה בויסקונסין בחנה מתן hCG על התמותה העוברית.

- המחזור של הפרות סונכרן ופרות שבייצו עד יום 3 המשיכו בניסוי.

- הפרות חולקו ל- 2 קבוצות:

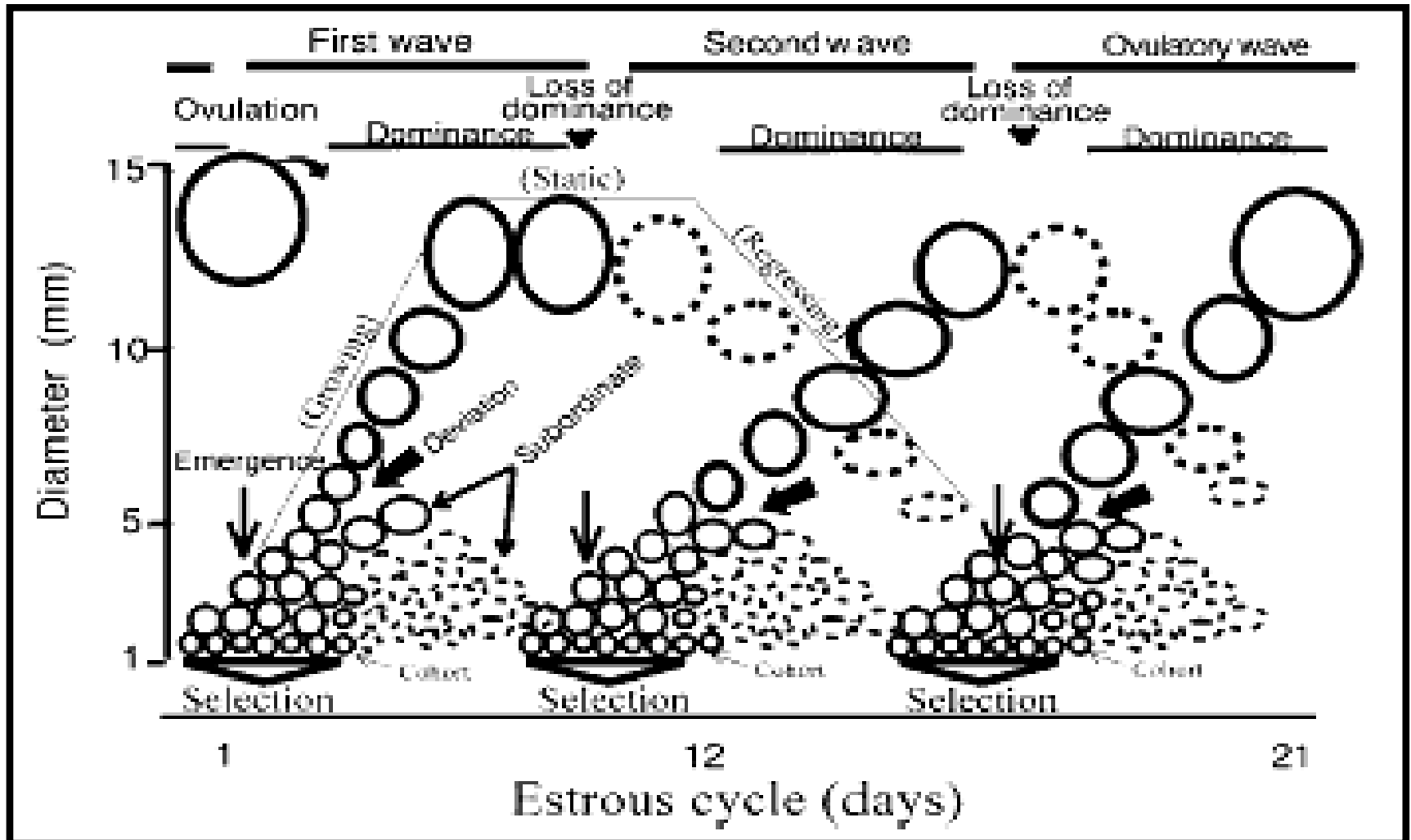
1. **קבוצת ביקורת** – קיבלו הזרקה של סליין בימים 7 ו-13 לאחר GnRH.

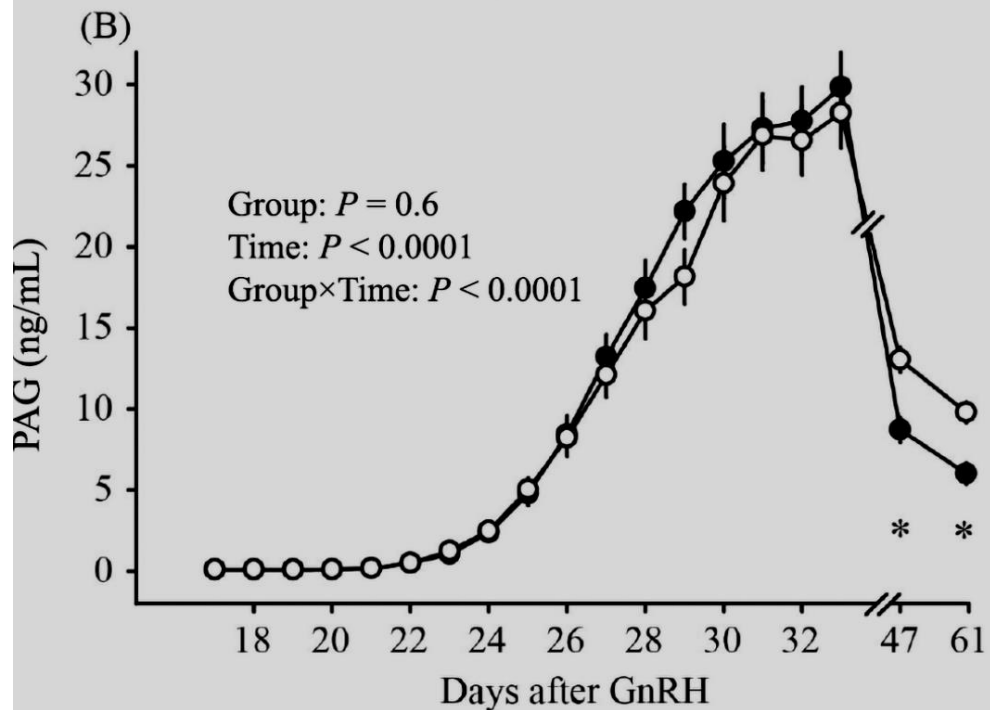
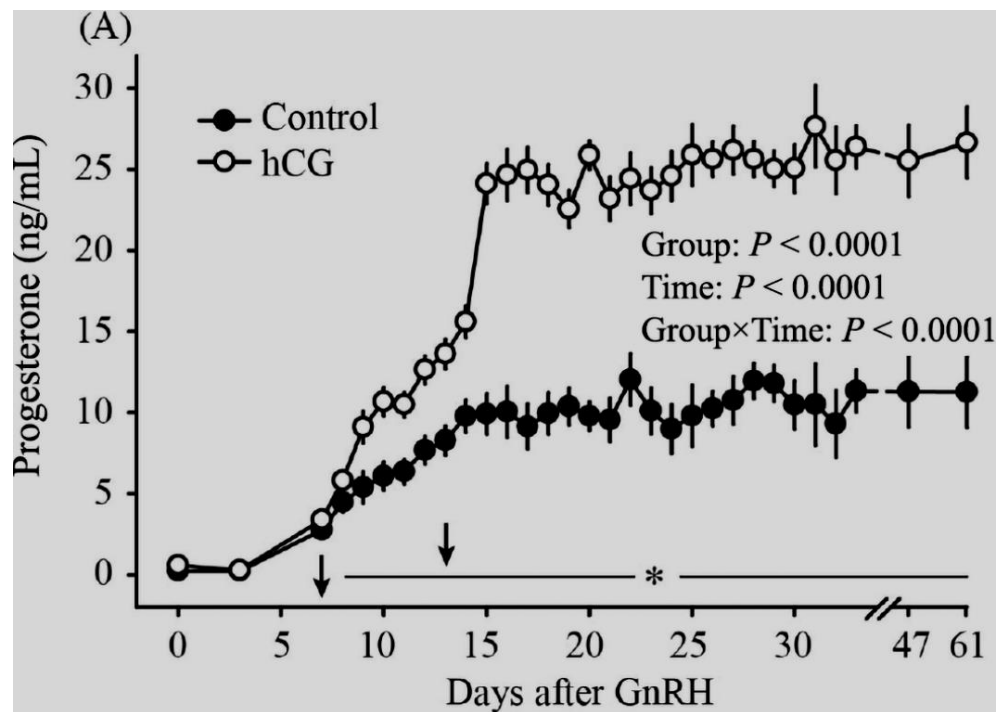
2. **קבוצת טיפול** - לפרות הוזרק hCG בימים 7 ו-13 לאחר GnRH.

- דגימות דם ובדיקת אולטרסאונד בוצעו **כל יום** מיום 6 עד יום 33,

ולאחר מכן בימים 47 ו- 61.

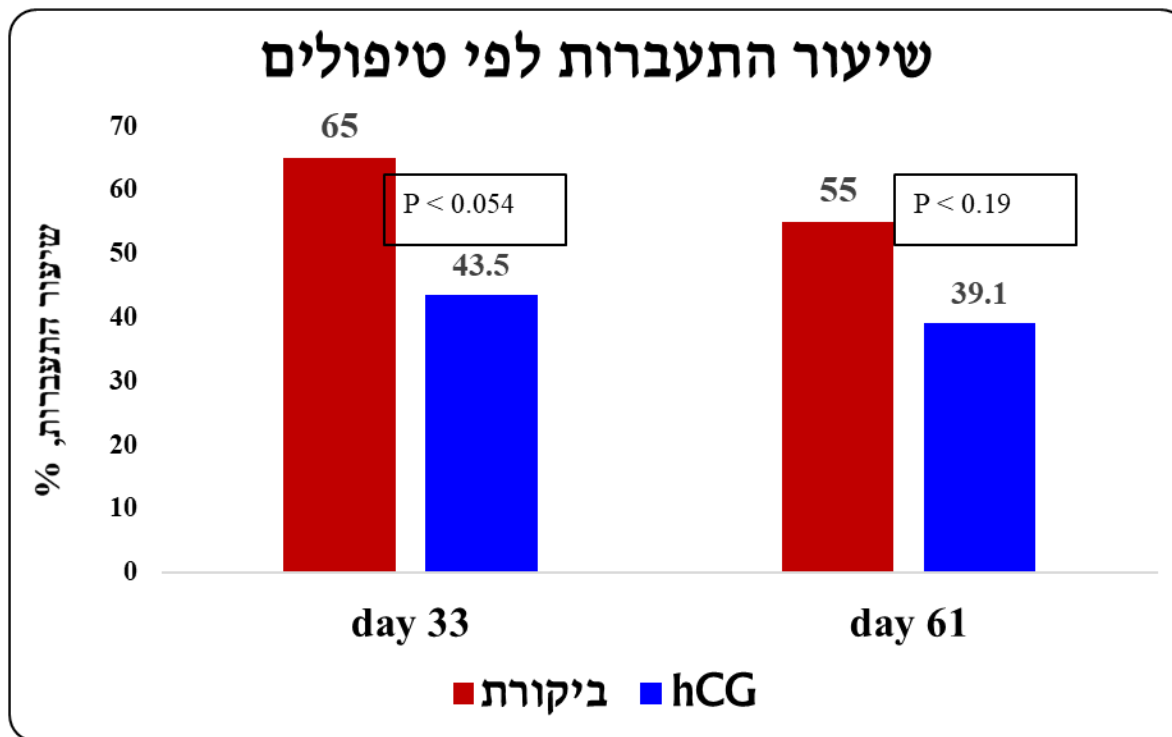
גלים פוליקולריים במהלך המחזור





ריכוזי
פרוגסטרון
ו- PAG

תוצאות

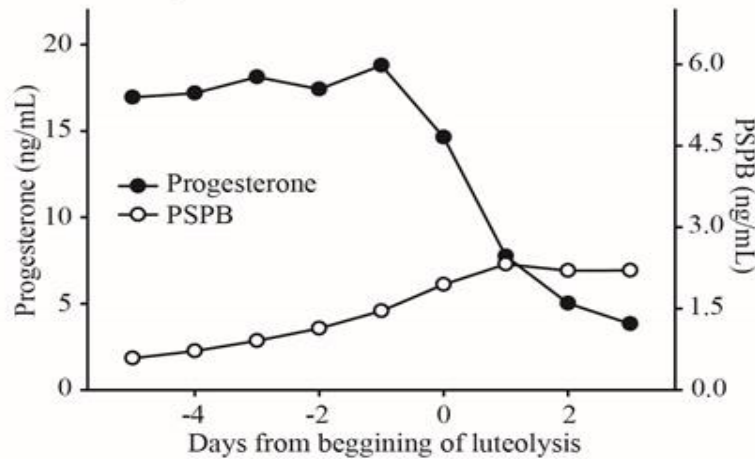


● ההנחה שהייתה בבסיס המחקר שתוספת פרוגסטרון תגרום להיצמדות מוקדמת של העובר לדופן הרחם והפרשת PAG מוקדמת יותר לא הוכחה בעבודה הזו.

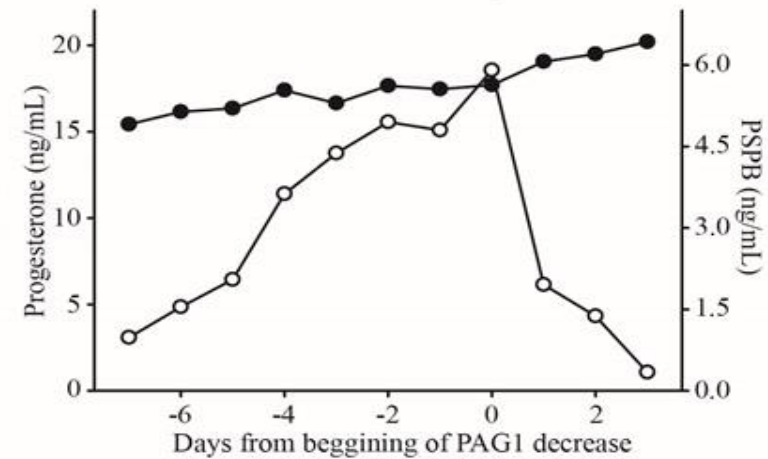
● ריכוזי PAG גבוהים בקבוצת הטיפול נמצאו רק בימים 47 ו- 61 לאחר הזרעה.

איבוד הריון בימים 20-33 התרחש ב- 15 מתוך 61 מן הפרות (24.6%): 5 מהביקורת ו- 10 מהטיפול.

(A) Luteolysis before decrease in PAG1



(B) Decrease in PAG1 before luteolysis

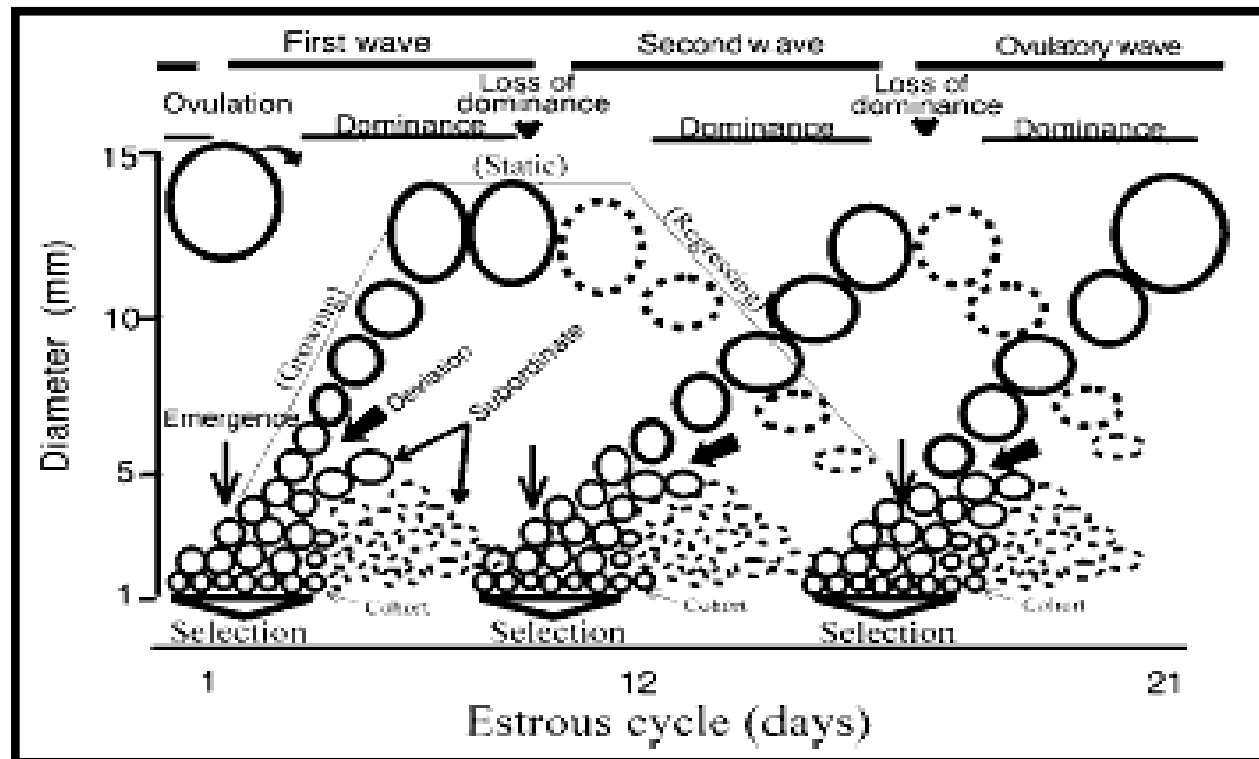


במועד זה 53.3% סבלו מכשל עוברי ו- 46.7% מכשל שחלתי

מנגנון אפשרי להישרדות או רגרסיה של
הגוף הצהוב בחודש השני להריון
(Baez et al., 2017)

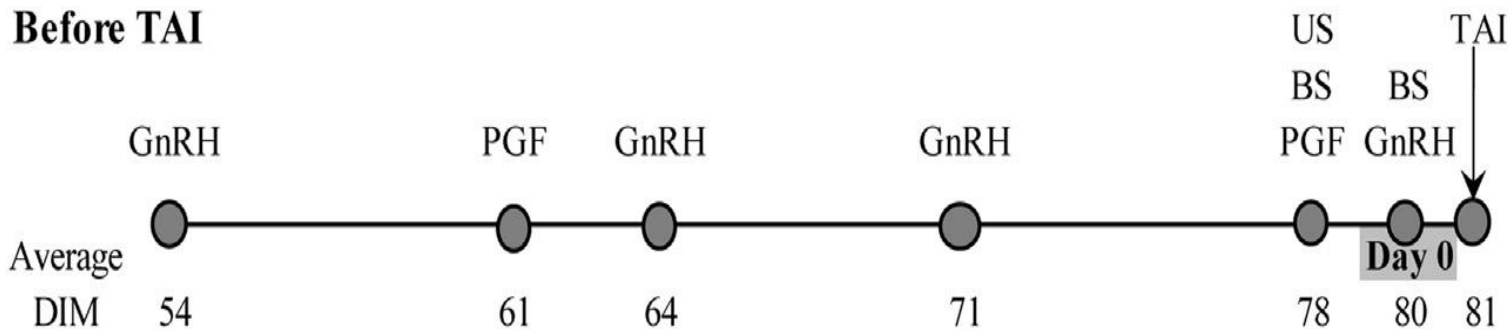
- ההישרדות או נסיגה של הגוף הצהוב תלויה באינטראקציה בין העובר, רחם והשחלות, כאשר ימים 16-25 הינם הימים הקריטיים.

- על מנת לבחון זאת הושרה גוף צהוב נוסף ע"י הזרקת GnRH ביום 5 למחזור.

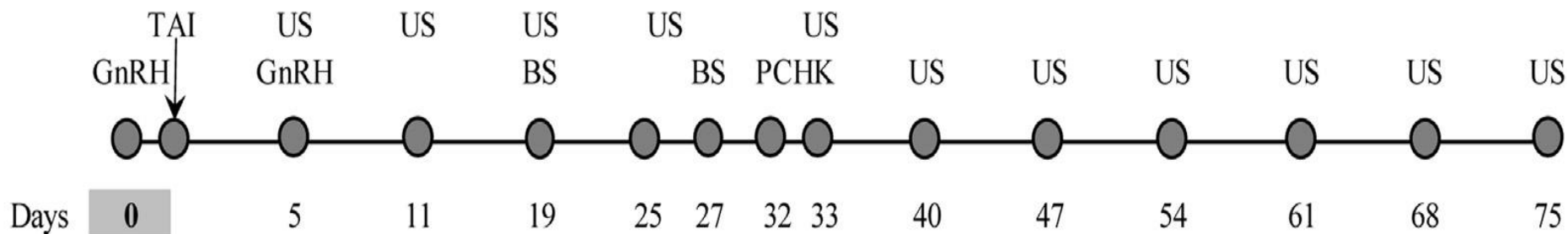


הוספת פרוגסטרון עם CL נוסף

Before TAI



After TAI



- 718 פרות ומבכירות התחילו את הניסוי.

- פרות שהראו ערכי פרוגסטרון גבוהים מ- 0.5 ng/ml ביום

- הזרקת GnRH הוצאו מן הניסוי.

- 0.7% מן הפרות לא בייצו כלל (אין CL ביום 5).

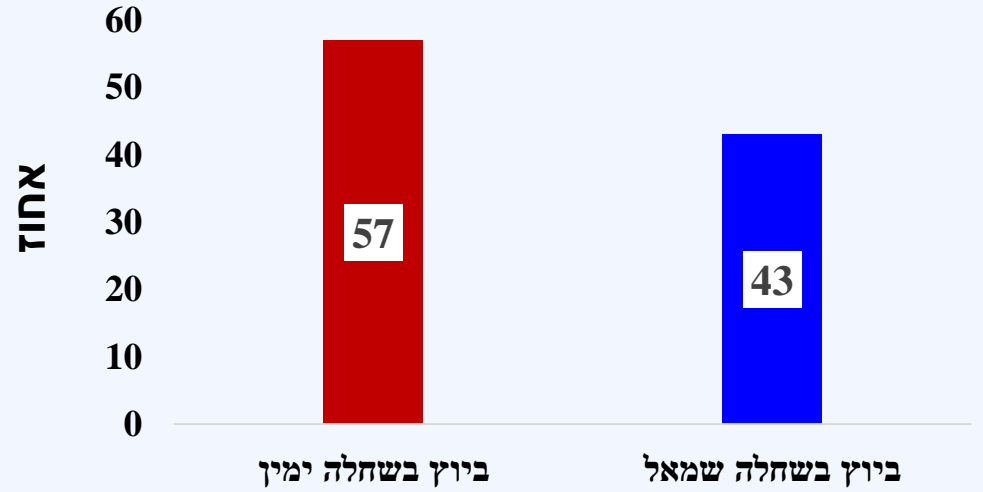
- 12.3% מן הפרות הראו ביוץ כפול בילטרלי והוצאו מן הניסוי.

- פרות שהראו ביוץ כפול על אותה שחלה (איפסילטרל) הושארו

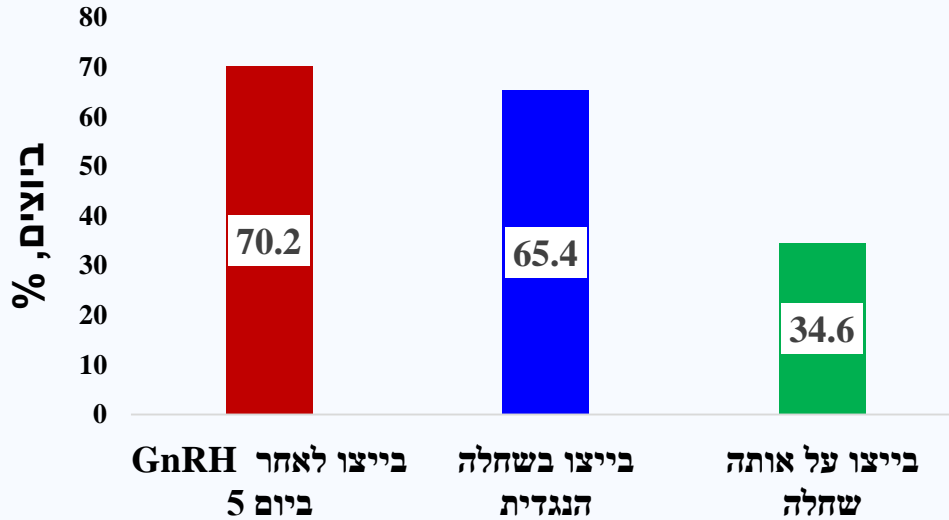
- בניסוי.

- נשארו 570 פרות להמשך הניסוי.

ביוץ ראשון לפי שחלות



ביוץ בודד לאחר GnRH 5 ביום

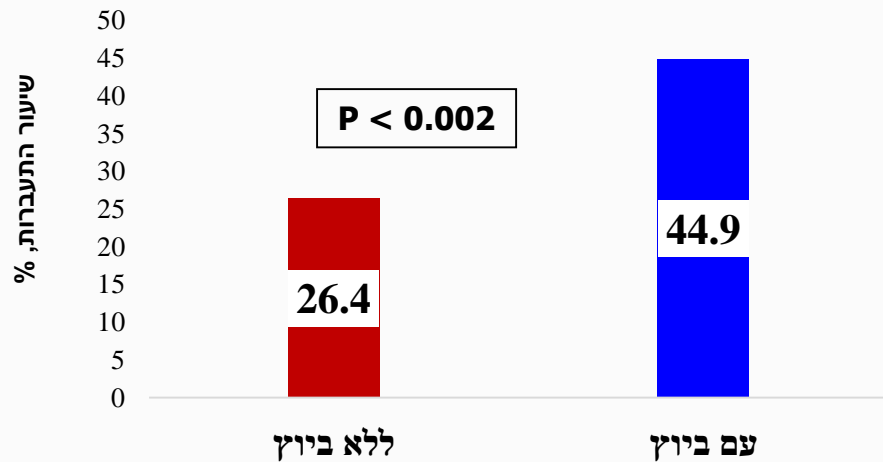


44 פרות בייצו ביוץ כפול ביום 5 -

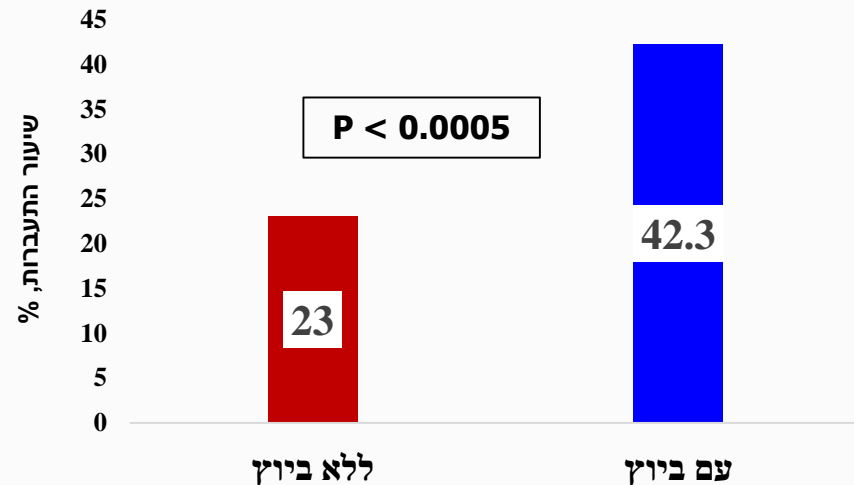
מרביתן קונטרלטרלי

שיעורי התעברות לפי טיפולים – פרות בוגרות

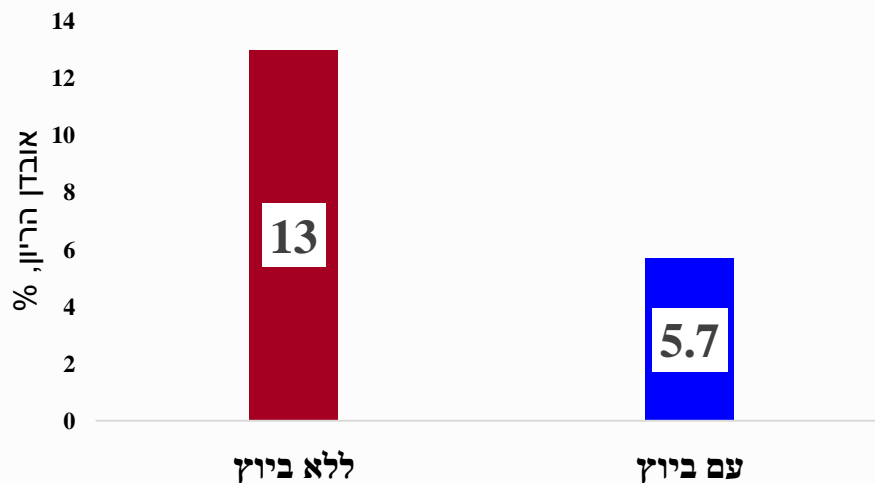
הרות יום 32



הרות ביום 67

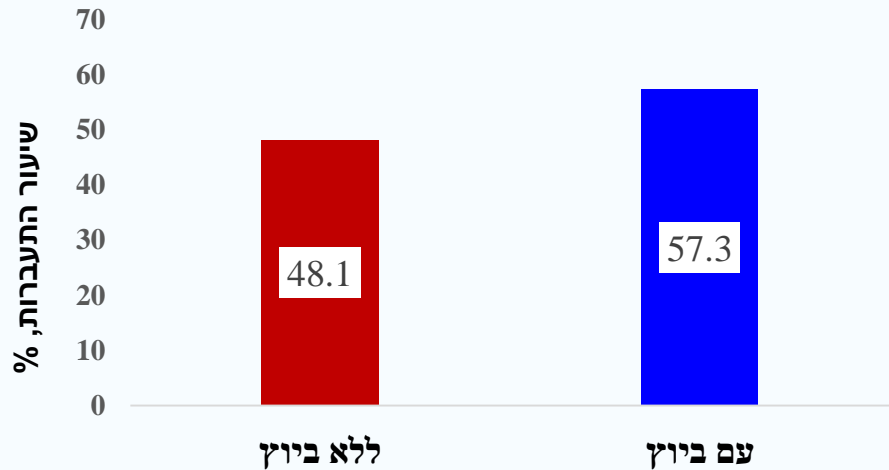


אובדן הריון בין 32 ל- 67

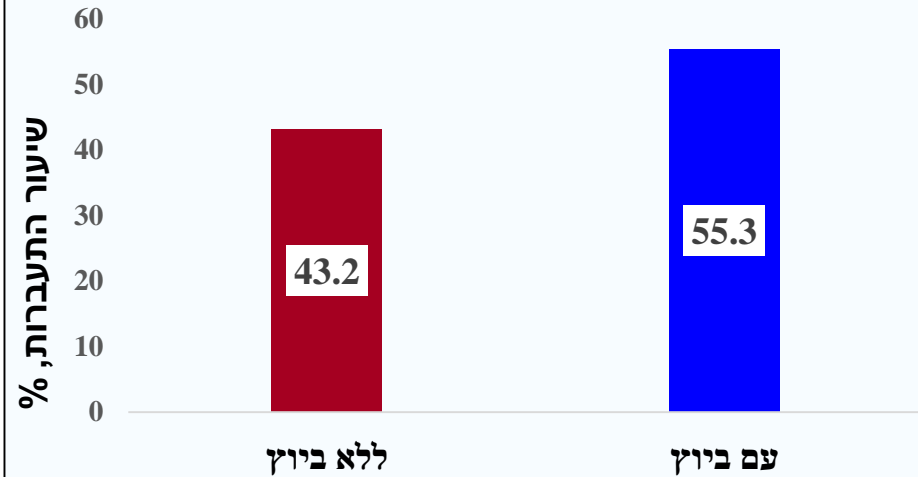


שיעורי התעברות לפי טיפולים – מבכירות

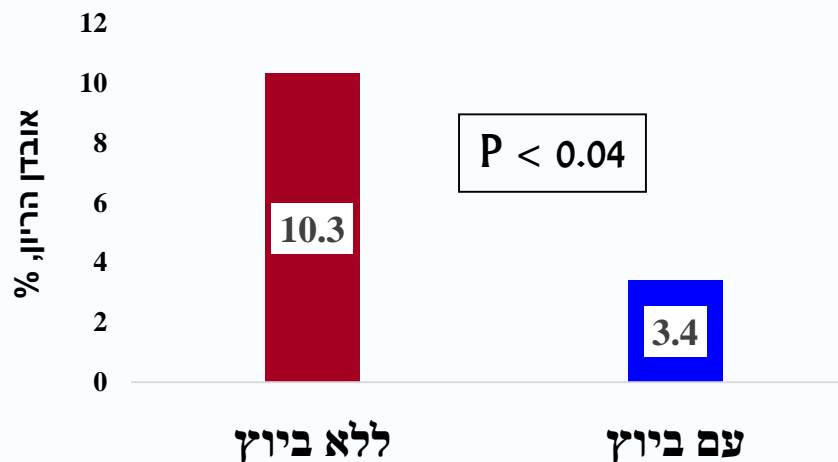
הרות יום 32



הרות ביום 67



אובדן הריון בין 32 ל- 67 יום



ממצאים נוספים

● 66% מן הגופים הצהובים (86/130) הקונטרלטרליים

עוברים נסיגה עד יום 67 להריון, בעוד רק 11.9%

(8.67) מן האיפסילטרליים עוברים נסיגה במועד זה.

● תופעה מעניינית נוספת - 75% (מתוך הנסוגים) מן

הקונטרלטרליים עברו נסיגה בחודש השני של ההריון

(בין 33 ל- 67 יום מהזרעה), לעומת 25% בחודש

הראשון.

- ממצא זה מעיד על נקודת זמן נוספת שהיא החודש השני של ההריון ובה מתרחשים אירועים פיזיולוגים שונים מאלה שמתרחשים בחודש הראשון, ושעדיין לא ידועים לנו.
- כמו כן נמצא כי לאחר הפרשת IFNT הרחם נעשה רגיש לאוקסיטוצין ומפריש $PGF_{2\alpha}$ מה שככל הנראה גורם לנסיגת הגוף הצהוב הקונטרלטרי.
- אחת השאלות המעניינות בהקשר הזה היא מדוע הגוף הצהוב הקונטרלטרי עובר נסיגה, ואילו הגוף הצהוב האיפסילטרי ממשיך להתקיים.

● אחת ההשערות היא שזרימת דם מוגברת, ובמיוחד אצל פרות גבוהות תנובה, גורמת לירידה בהעברת הסיגנל המועבר מוריד הרחם אל עורק השחלה, ומשם לגוף הצהוב.

● מכך ניתן להסיק בין היתר שנסיגתו או המשך קיומו של הגוף הצהוב תלויים במנגנון מקומי (שחלה – רחם - עובר) ולא סיסטמי.

סיכום

- התפתחות הריון תקין ששורד עד סוף ההריון מורכב משלבי ביניים רבים, כאשר הסיכון להפסקת הריון הוא גבוה עד 60 יום לאחר ההזרעה.
- עבודות מחקר מראות שונות רבה בין משקים באובדן הריון בין 30 ל- 60 יום, כלומר לטיב הממשק יש השפעה גדולה.
- בין 30-60 יום קיים אובדן הריון גם מכשל שחלתי וגם מכשל עוברי - בתדירות דומה.

סיכום

- תוספת פרוגסטרון ע"י יצירת גוץ צהוב נוסף יכולה לצמצם את אובדן ההריון בחודש השני ולהעלות את שיעור ההתעברות (לא נמצא בכל העבודות).
- קיימת סבירות גבוהה כי קיימים פקטורים נוספים שעדיין לא התגלו (לוקליים או סיסטמיים) המסייעים לשרידות הגוף הצהוב בחודש השני של ההריון.



תודה

על

ההקשבה!