

תוכנית מקיפה למניעת מחלות תורשתיות בערביי ישראל

סתווית אלון-שלו¹, רבקה כרמי², אלכס לבנטל³, יואל זלוטוגורה³¹המכון לגנטיקה, מרכז רפואי העמק, עפולה, ²המכון לגנטיקה, מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה, והפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב, באר-שבע, ³שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות, ירושלים

תקציר

מחלות תורשתיות שכיחות יחסית באוכלוסייה הערבית, וגורמות לשיעורי תחלואה ותמותה משמעותיים באוכלוסייה זו. שיעורן הגבוה יחסית של מחלות תורשתיות בקרב ערביי ישראל נובע בעיקר מהשיעור הגבוה של נישואים בתוך המשפחה. על-מנת להפחית את שכיחות המומים מלידה והמחלות התורשתיות, חשוב לנקוט באסטרטגיה משולבת שתכלול ריכוז מאמץ בחינוך לבריאות וקידום הבריאות, תוך שימת דגש על ההשלכות של נישואים בין קרובי משפחה. במניעה ראשונית ניתן יעוץ גנטי לפני נישואין או הריון ראשון, ובמניעה שניונית מבוצעות בדיקות סקירה מוקדמות במהלך ההריון. על-מנת לספק את הכלים הנחוצים לביצוע התוכנית, יש להתבסס על המחקר הגנטי, המאפשר לאפיין את המחלות התורשתיות השכיחות בקרב קהילות קטנות ולזהות את המוטציות האחראיות להופעתן.

הקדמה

בשנת 2001 מנתה אוכלוסיית ישראל 6,508,018 נפש. אוכלוסיית הרוב היהודי מנתה 5,025,000 נפש, והאוכלוסייה הערבית מנתה 1,004,576 ערבים מוסלמים, 113,100 ערבים נוצרים, ו-106,252 דרוזים וקהילות קטנות נוספות [1]. בכל אחת מהקהילות קיימות מחלות תורשתיות השונות באופיין ובשכיחותן, ויש לזכור כי נישואים בין תת-הקבוצות שהוזכרו הם נדירים ביותר. לכן, יש להתאים לכל קהילה באופן פרטני תוכנית מניעה ראשונית או שניונית של מחלות תורשתיות.

ההיארעות של מחלות תורשתיות בקרב ערבים, שהם קבוצת מיעוט גדולה, הפכה לבעיה משמעותית בסדר היום של בריאות הציבור בישראל. השיפור בשירותי הרפואה בישראל ובמדינות ערביות רבות בעשורים האחרונים הביא להישגים בהתמודדות עם מחלות שכיחות, כמו מחלות זיהומיות. אולם המחלות התורשתיות נעשו גורם משמעותי לתחלואה ותמותה באוכלוסייה הערבית [2].

חלק ניכר מהאוכלוסייה הערבית בישראל מתגורר בכפרים ובעיירות קטנות. בדומה לכלל האוכלוסייה הערבית במזרח-התיכון, מתקיימים באוכלוסייה זו קשרי נישואים רבים בתוך המשפחה הגרעינית או המורחבת. למעלה מ-22% מהזוגות הערביים-מוסלמים בישראל הם בני-דודים ראשונים, וב-45% מהזוגות קיימת קירבת משפחה אחרת [3]. השיעור הגבוה ביותר של נישואים בין קרובים שהם בני-דודים ראשונים, 36%, נמצא באוכלוסייה הבדואית, שמקורה בשבטים נודדים מחצי האי ערב.

לעומת זאת, השיעור הנמוך ביותר, כ-20%, ניצפה בקרב זוגות החיים בערים הגדולות יותר, כגון נצרת.

אחת התוצאות של נישואים בין-קרובים — מנהג שהשתמר לאורך דורות — היא השכיחות הגבוהה יחסית של מומים מלידה, בעיקר מחלות תורשתיות אוטוסומיות-רצסיביות. תוצאה ישירה של נתון זה היא שיעור התמותה הגבוה יחסית של ילודים בקרב קהילות אלה. מאז הקמת מדינת ישראל בשנת 1948 חלה ירידה מרשימה בתמותת תינוקות בכל חלקי האוכלוסייה. אולם לאורך כל השנים נותר פער בין האוכלוסייה היהודית לאוכלוסיית המיעוטים. פער זה נובע ממומים קשים מלידה, המהווים את סיבת המוות בכ-45% מהתינוקות. וכך עמד בשנת 1999 שיעור תמותת הילודים באוכלוסייה הערבית על 8.9 ל-1,000 לעומת 4.5 ל-1,000 באוכלוסייה היהודית [1].

המטרה במאמר זה היא לדווח על תוכניות המניעה הראשונית והשניונית, שהוחל בהפעלתן בעשור האחרון.

מחלות תורשתיות בקרב האוכלוסייה הערבית

את המחלות התורשתיות השכיחות בקרב האוכלוסייה הערבית ניתן לסווג למספר קבוצות: מחלות הנפוצות בכלל האוכלוסייה, מחלות הנפוצות באזורים גיאוגרפיים מוגבלים ומחלות ששכיחותן גבוהה מאוד בכפר אחד, בשבט או במשפחה מורחבת ('חמולה').

מבין המחלות התורשתיות השכיחות יחסית בכלל האוכלוסייה הערבית במזרח-התיכון ניתן למנות בית-א-תלסמיה, חירשות וקדחת יס-תיכונית משפחתית (FMF). נמנות על קבוצה זו מספר מחלות נוספות, כגון epidermolysis bullosa ותיסמונת Meckel, אולם שיעורן המדויק אינו ידוע עד כה [2]. מספר מחלות תורשתיות אחרות שכיחות באזורים מוגדרים, כגון מחלת Niemann-Pick מסוג A, השכיחה באוכלוסייה המוסלמית בגליל ובמרכז-ישראל, או תיסמונת Bardet Biedl, השכיחה בעיקר בקרב שבטי בדואים בנגב. רוב המחלות התורשתיות באוכלוסייה הערבית-מוסלמית שכיחות בכפר מסוים או בשבט יחיד. בהתבסס על הספרות הרפואית בנושא ועל מידע מצטבר מניסיונו האישי, נמצא כי במרבית הכפרים הערביים קיימות מחלות תורשתיות שכיחות, וקיים שוני משמעותי בתבנית שכיחות המחלות בין כפר לכפר. לדוגמה, המחלות התורשתיות השכיחות ביותר בכפר ערבי באזור ירושלים הן לייפת כיסתית (CF), תיסמונת נפרוטית מלידה ותיסמונת 'חדשה', הבאה לידי ביטוי במומים מלידה במערכות הגוף השונות [4,5]. במחקר ראשוני בכפר זה נמצא, כי תדירות מחלת הלייפת הכיסתית היא כ-1:600 לידות חי ושיעור הנשאות של אחת המוטציות בגן CFTR (G85E) הוא 7.7%. בכפר ערבי אחר בגליל התחתון נמצא, כי חירשות וליקוי ראייה מסוג רטיניטיס פיגמנטוזה הן המחלות

Key words: community genetics; genetic disease; genetic screening; Arabs; prevention.

סקירה למניעת מחלות תורשתיות יכולות להיות משולבות במניעה ראשונית. לדוגמה, כשהן נערכות במסגרת ייעוץ לפני נישואים, או לסייע למניעה שניונית, על-ידי איבחון טרום-לידה של הריאות בסיכון והפסקת ההריון על-פי רצון המשפחה אם נמצא שהעובר פגוע.

מניעה ראשונית

בנוסף לחינוך לבריאות וקידום בריאות, היכולים להביא להורדת השיעור של נישואים בין קרובים, בדיקות סקירה לפני הנישואים לגילוי מחלות תורשתיות יכולות להועיל במניעה ראשונית אם החלטתם של בני-הזוג תתבסס, לפחות בחלקה, על תוצאות הבדיקה הגנטית. לדוגמה, בקרב הקהילה היהודית החרדית, שבה נקבעים הנישואים באופן מסורתי במסגרת שידוך, נמצא כי סקר גנטי אנונימי טרום-נישואים הוא יעיל מאוד (תוכנית 'דור ישרים'). למרות שבקרב החברה הערבית מוסלמית קיימת מסורת דומה, הרי שלעיתים קרובות נקבע שידוך בתוך המשפחה, ואין מידע אודות ההשלכות של סקר גנטי טרום-נישואים בקהילה זו. בדיקת היעילות של גישה כזו נמצאת בשלבי בדיקה מתקדמים בקרב אחד משבטי הבדואים בנגב [10].

מניעה שניונית

המשמעות של מניעה שניונית לגבי מחלות תורשתיות היא הפסקת הריון של עובר פגוע. ניתן להפיק תועלת מתוכנית מניעה שניונית רק אם הפסקת הריון כאמצעי למניעת לידה של תינוק פגוע היא גישה המקובלת תרבותית על אוכלוסיית המטרה. במספר מחקרים דווח על התנגדות להפסקות הריון מאוחרות בקרב האוכלוסייה הערבית, בעיקר המוסלמית, מאחר שעל-פי האיסלאם ההוריה החד-משמעית היחידה להפסקת הריון היא במצב של סיכון חיי האם. חלק מפרשני הדת חושבים שהפסקת הריון בגלל מומים או מחלה קשה של העובר מותרת לפני תום 120 ימים להריון – המועד שבו על-פי האמונה המוסלמית נוצרת הנשמה [11]. מאחר שחלקים נרחבים באוכלוסייה המוסלמית בישראל הם שומרי דת או מסורת, הפסקת הריון לאחר השבוע ה-17 אינה ברירה אפשרית עבור רבים מהזוגות – גם אם ידוע להם כי העובר לוקה במחלה קשה. נראה שזו הסיבה העיקרית לשיעור הנמוך באוכלוסייה הערבית של המנצלים את התוכנית הלאומית למניעת תסמונת דאון, שהרי זו מובילה לאיבחון עוברים פגועים בשלב מאוחר יחסית [12,13]. לכן, תוכנית יעילה למניעה שניונית באוכלוסייה המוסלמית צריכה להתבסס על איבחון מוקדם בהריון [14]. בישראל ובמספר מדינות מוסלמיות התקבלה התוכנית למניעת ביתא-תלסמיה היטב, מאחר שהזוגות בסיכון מאוחרים בשלב הריון מוקדם ויכולים לעבור בדיקת סיסילייה (CVS) כבר בשליש הראשון להריון [15].

תוכנית מקיפה של סקר גנטי בקהילה למניעת של מחלות תורשתיות בקרב האוכלוסייה הערבית בישראל

חשוב לנקוט באסטרטגיה משולבת כדי לאתר את הזוגות מוקדם ככל האפשר. נדרשות שיטות של חינוך רפואי, תוך שימת דגש על

השכיחות ביותר [6]. תצפיות דומות התקבלו בקרב הבדואים בנגב, ומחלות תורשתיות שונות אובחנו בקרב כל אחד מהשבטים השונים [7].

קידום בריאות-האפשרות להפחית את שיעור נישואי הקרובים

הקשר הישיר בין שיעור גבוה של המחלות התורשתיות באוכלוסייה הערבית לבין השיעור הגבוה של נישואים בין קרובים מלמד ששינוי בהרגלי הנישואים יכול להוביל לירידה במחלות אלה. הימנעות מנישואים בין קרובים מומלצת על-ידי פוסקי הלכה אסלאמיים, אך נישואים בין קרובים מועדפים בחברה הערבית מזה דורות בעיקר מסיבות כלכליות, חברתיות ותרבותיות [2,3,8]. למרות שנישואים בתוך המשפחה הם מנהג מורש היטב בחברה הערבית, חלו בה תמורות בעלות אופי חינוכי וחברתי-כלכלי. לדוגמה, עלתה המודעות לקשר בין נישואי קרובים לבין שיעור גבוה של מומים מלידה ומחלות תורשתיות, וייתכן שזו תוביל לירידה הדרגתית בנישואים בתוך המשפחה באוכלוסייה זו. בשנים האחרונות נעשה מאמץ בשירותי בריאות הציבור של משרד הבריאות להתמודד עם הבעיה באמצעות תוכניות של קידום בריאות, בשיתוף המנהיגות המקומית, החילונית, הפוליטית והדתית. שירותי בריאות הציבור החלו בתוכניות חינוכיות מקומיות בנושא ההשלכות הרפואיות של נישואים בין קרובים, ואלה מיועדות לילדים בגיל בית-ספר והוריהם. תוכניות אלה זכו לתמיכה מלאה של מנהלי בתי-הספר והמורים, ואף העלו את רמת הידע בנושא בקרב גילאי העשרה. אולם רמת המודעות בבתי-הספר עדיין נותרה נמוכה, ולכן יש להמשיך בתוכניות מסוג זה [9].

למרות שבמקביל לירידה בשיעור הנישואים בין קרובים צפויה ירידה בשיעור המחלות התורשתיות והמומים מלידה, עדיין תהווה המחלות התורשתיות בעיה משמעותית באוכלוסייה זו. ראשית, לגבי מחלות הנפוצות בקרב כלל האוכלוסייה, כגון תלסמיה, שינוי בהרגלי נישואים יביא לירידה קטנה יחסית בסיכון ללידת תינוק חולה, מאחר ששיעור הנשואות בכלל האוכלוסייה יישאר גבוה. שנית, לגבי מחלות ששיעור היארעותן הגבוה מוגבל לקהילה קטנה, הרי שנישואים מחוץ למשפחה המורחבת יביאו להפצתן של המוטציות הרצסיביות. במצב כזה הסיכון של זוג מסוים לילדים פגועים יקטן במידה ניכרת, אך עם הזמן יש לצפות לעלייה בשכיחות של חלק מהמחלות התורשתיות בכלל האוכלוסייה הערבית בישראל.

בדיקות סקירה של מחלות תורשתיות באוכלוסייה

בדיקות סקירה לנשואות של מחלות תורשתיות מאפשרות לקבל מידע על סיכון לנוכחות מחלה גנטית במשפחה, ועל-פי המידע המתקבל יכולים בני-המשפחה לגבש החלטות הנוגעות לתינוק המשפחה. הבדיקות מיועדות למנוע לידה של ילד פגוע במחלה או לאיבחון מוקדם וטיפול. קיימות דוגמאות ספורות שבהן איבחון מוקדם וטיפול מתאים במחלה גנטית, כמו מחלת פניל-קטונוריה, מביא לשיפור משמעותי של המהלך הרפואי. המטרה העיקרית של בדיקות סקירה לאיתור מחלות תורשתיות היא מניעה. בדיקות

2. Teebi AS & Farag TI, Genetic disorders among Arab populations. In: Oxford Monographs on Medical Genetics, No. 30. Oxford University Press Ed, New York, USA, 1997.
3. Vardi-Saliternik R, Friedlander & Cohen T, Consanguinity in a population sample of Israeli Muslim Arabs, Christian Arabs and Druze. *Ann Hum Biol*, 2002; 29: 422-431.
4. Chiba-Falek O, Nissim-Rafinia M, Argaman Z & al, Screening of CFTR mutations in an isolated population: identification of carriers and patients. *Eur J Hum Genet*, 1998; 6: 181-184.
5. Zlotogora J, Dagan J, Ganen A & al, A syndrome including thumb malformations, microcephaly, short stature, and hypogonadism. *J Med Genet*, 1997; 34: 813-816.
6. Zlotogora J, Shalev S, Habiballah H & Barjes S, Genetic disorders among Palestinian Arabs: 3. Autosomal recessive disorders in a single village. *Am J Med Genet*, 2000; 92: 343-345.
7. Sheffield VC, Stone EM & Carmi R, Use of isolated inbred human populations for identification of disease genes. *TIG*, 1998; 14: 391-316.
8. Zlotogora J, Autosomal recessive diseases among Palestinian Arabs. *J Med Genet*, 1997; 34: 765-766.
9. ידע ועמדות בנושא נישואי קרובים בקרב בני-נוער ערביים ודרוזיים. דו"ח מסכם. משרד הבריאות, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, 2001.
10. Carmi R, Elbedour K, Weitzman D & al, Lowering the burden of hereditary diseases in a traditional, inbred community: ethical aspects of genetic research and its application. *Sci in Context*, 1998; 11: 391-395.
11. Swinford A & El-Fouly M, Islamic religion and culture: principles and applications for genetic counseling. In: *Biesecker B, Megyari AP & Paul NW*, (eds): *Strategies in Genetic Counseling*. Birth Defect Original Article Series 23, 1987, pp 253-256.
12. Jaber L, Dolfen T, Shohat T & al, Prenatal diagnosis for detecting congenital malformations: acceptance among Israeli Arab women. *IMAJ*, 2000; 2: 346-350.
13. Davidov B, Goldman B, Akstein E & al, Prenatal testing for Down syndrome in the Jewish and non-Jewish populations in Israel. *Isr J Med Sci*, 1994; 30: 629-633.
14. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Weitzman D & al, Decisions regarding pregnancy termination among Bedouin couples referred to third level ultrasound clinic. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol*, 1997; 76: 141-146.
15. Koren L, Zalman H, Palmor E & al, The prevention programs for beta thalassemia in the Jezreel and Eiron valleys: results of fifteen years experience. *Harefuah*, 2002; 141: 938-943.

ההשלכות הרפואיות של נישואים בין קרובים ועל חשיבותו של האיבחון המוקדם למטרת מניעה. במקביל יש לאפיין את המחלות התורשתיות השכיחות בכל אחת מהקהילות הקטנות ולברר את הבסיס המולקולתי שלהן, על-מנת שניתן יהיה להציע בדיקות לאיתור נשאים בריאים בעוד מועד.

בשנת 1999 הוחל במחלקה לגנטיקה קהילתית של משרד הבריאות ברישום כל ההיסמונות התורשתיות המאובחנות בישראל על-פי התפלגות דתית ואזורית. המטרה ברישום היא ליצור בסיס נתונים של כל המחלות התורשתיות בקרב כל אחת מהקהילות החיות בישראל. מאחר שהבסיס המולקולתי של חלק מהמחלות השכיחות כבר ידוע, הוכנסה בשנת 2002 ל-'סל השירותים' של חוק ביטוח בריאות ממלכתי תוכנית לאומית, שמטרתה לאפשר בדיקות סקירה בקהילות עם שכיחות של מחלה גנטית קשה הגבוהה מ-1/1,000. התוכנית מבוססת על ייעוץ גנטי לפני הבדיקה, והגישה המועדפת היא ביצועו לפני ההריון הראשון. ייעוץ זה ניתן בקהילה בשיתוף הצוותים המקומיים, על-מנת להגביר את היענות האוכלוסייה לשירות זה. הייעוץ יינתן על-ידי יועץ גנטי המכיר את ההיבטים התרבותיים והמסורתיים של הקהילה, ויבוצע באחריות המכון/היחידה לגנטיקה המשרתת את האזור. תוכנית כזו תאפשר לאתר זוגות הנמצאים בסיכון ללדת תינוק פגוע במחלה גנטית חשוכת-מרפא. בהתחשב במאפייני המחלה ולפי החלטת בני-הזוג, ניתן יהיה למנוע לידת ילד חולה על-ידי איבחון גנטי מוקדם בהריון או להסתייע במידע שהתקבל מאיבחון זה כדי להתחיל, במידת האפשר, בטיפול לפני הופעת הסימנים הקליניים. התוכנית נמצאת כרגע בשלבי ביצוע ראשוניים באזורים שונים במדינה.

לסיכום, עם התפתחות טכנולוגיות הריפוי הגני והשיטות לאיבחון טרום-השרשה (PGD), צפוי לגדול מיגוון הפתרונות המתאימים לאוכלוסיות מסורתיות ככלל ולאוכלוסייה הערבית בפרט המיועדים להפחית את שכיחות המחלות התורשתיות הקשות. העלות הגבוהה הצפויה, לפחות בתחילת הדרך, תחייב דיון מעמיק בסוגייה של עלות-תועלת. המידע שייאסף מתוכנית הסקר ובסיס הנתונים שייבנה, יאפשרו לפתח כלים לבדיקות מתאימות שתידרשנה לצורך קבלת החלטות מושכלות בהמשך.

ביבליוגרפיה

1. Central Bureau of Statistics. Statistical Abstracts of Israel. Jerusalem 2002.