

שיטות ברירת זרע בטיפולי הפריה חוץ גופית, הערכה חזותית לעומת קישור לחומצה היאלורונית

תקציר:

הקדמה: הביצית האנושית מוקפת בחומצה היאלורונית, אשר מתנהגת כבורר טבעי: רק זירעונים המבטאים קולטנים לחומצה היאלורונית יכולים להגיע אל הביצית ולהפרותה. במהלך מחזור הפריה חוץ גופית עם מיקרומניפולציה מנגנוני הברירה הטבעיים נעקפים. השיטה המיטבית לבחירת הזרע שיוזרק לביצית עדיין אינה ידועה.

מטרה: השוואה בין שתי שיטות שונות לבחירת הזרעון שימשם להפריית הביצית במחזורי הפריה חוץ גופית עם מיקרומניפולציה.

שיטות מחקר: מחקר פרוספקטיבי אקראי אליו גויסו זוגות בטיפולי הפריה חוץ גופית המיועדים למיקרומניפולציה בשל בעיית זרע קלה עד בינונית. על פי האקראיות, תרחיפי הזרע הושמו באחד משני מצעים: polyvinylpyrrolidone (PVP) או מצע (מדיום) המכיל חומצה היאלורונית (Sperm Slow). בקבוצת ה-PVP נבחרו להזרקה זירעונים בתנועה בעלי מורפולוגיה תקינה. בקבוצת ה-Sperm Slow נבחרו זירעונים בעלי פעילות זנב "נמרצת" ללא תנועה פרוגרסיבית ובעלי מורפולוגיה תקינה. התוצאים העיקריים היו שיעור ההפרייה ואיכות העוברים.

תוצאות: חמישים וארבעה זוגות נכללו במחקר; 30 בקבוצת ה-PVP ו-24 בקבוצת ה-Sperm Slow. סה"כ הוזרקו 353 ביציות. לא נמצא הבדל סטטיסטי בשיעור ההפרייה בין שתי הקבוצות. בקבוצת ה-PVP, מספר העוברים הממוצע ואיכות העוברים הממוצעת היו גבוהים יותר בהשוואה לקבוצת ה-Sperm Slow.

מסקנות: במחקר זה שתי שיטות בחירת הזרע היו בעלות יעילות דומה מבחינת שיעורי הפרייה. ל-PVP נצפה יתרון מבחינת מספר ואיכות העוברים.

סיכום ודיון: בחירת זרע באמצעות קישור לחומצה היאלורונית היא שיטה יקרה האורכת זמן רב יותר מאשר הבחירה באמצעות PVP. במחקר זה לא מצאנו יתרון לשימוש בה. מחקרים נוספים רחבים יותר בהקיפם נדרשים לשם אישוש הממצאים.

איילת צורי-צבע¹
אמיר ויס^{2,1}
אנה ירמושקיין¹
שלומית גולדמן¹
יואל גסלביץ¹
רונית בק³

¹יחידת פוריות והפריה חוץ גופית, מחלקת נשים ויולדות, מרכז רפואי העמק

²הפקולטה לרפואה רפופורט, הטכניון, חיפה

³יחידת הפריה חוץ גופית, מחלקת נשים ויולדות, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה

מילות מפתח:

IVF-ICSI; זירעונים; ברירת זירעונים; חומצה היאלורונית; איכות עוברים.

:KEY WORDS

IVF-ICSI; Spermatozoa; Sperm selection; Hyaluronic acid; Embryo quality

הקדמה

השימוש בשיטות הפריה מלאכותית (ART) הלך וגדל בהדרגה מאז לידת לואיס בראון בשנת 1978. למרות זאת, שיעור לידות החי נשאר נמוך יחסית ומחקרים רבים נערכים במטרה לשפרו. מיקרומניפולציה (הזרקה זרע תוך-ציטופלסמית, ICSI) שבעבר הייתה שמורה למקרים של אי פוריות זכרית חמורה, משמשת כיום ברוב מחזורי הטיפול בהפריה מלאכותית [1]. השיטות המקובלות להכנת הזרע הן צנטריפוגה עם גרדיאנט צפיפות או תנועת הזרע כלפי מעלה (swim up). שיטות אלו מסתמכות על שקיעה או נדידה של הזרע לצורכי הפרדתו.

מאפיינים חשובים אחרים של הזירעונים כגון מוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס), שלמות הדנ"א, בשלות המברנה ושלמות מבנית, אינם באים לכדי ביטוי בשיטות הפרדה אלו [2]. בשנים האחרונות נערכים מחקרים רבים שמטרתם היא לטייב את בחירת הזירעונים, כך שהזירעונים שיוזרקו יהיו בשלים יותר, בעלי מורפולוגיה תקינה, עם כמות מועטה של שברים בדנ"א וללא מוות תאי מתוכנת. שיטות אלה מתבססות על: (1) מטען פני השטח (אלקטרופורזיס ופוטנציאל זיטא); (2) מוות תאי מתוכנת (מיון תא מגנטי וצמר זכוכית); (3) בשלות המברנה (קישור לחומצה היאלורונית); (4) מורפולוגיה של התא (הגדלה גבוהה) [2].

הביצית האנושית בגוף החי מוקפת בחומצה היאלורונית, אשר מתפקדת כבורר טבעי. רק תאי זרע בשלים המבטאים

בין מספר שקי ההיריון למספר העוברים שהוחזרו, מבוטא באחוזים. בדיקת ה-hCG חיובית (< 15 יחידות שבועיים אחרי ההחזרה הוגדרה כהריון. הריון קליני הוגדר כנוכחות שק הריון בבדיקת על שמע (ultrasound) 3-4 שבועות לאחר ההחזרה, והריון מתמשך הוגדר כשק הריון שהודגם בסקירת על שמע (ultrasound) עם דופק עוברי חיובי בגיל של תשעה שבועות לפחות.

ניתוח סטטיסטי: משתנים המשכיים נותחו באמצעות

תבחין Wilcoxon two-sample test ודווחו כממוצע, סטיית תקן וחציון. משתנים קטגוריים נותחו באמצעות תבחין chi square test או תבחין Fisher's exact test ומוצגים כמספרים מוחלטים ואחוזים. לכל המבחנים הסטטיסטיים ערך p מתחת 0.05 נחשב כמשמעותי סטטיסטית. מודל המחקר כלל 75 מטופלים בכל קבוצה. אך בשל קשיים טכניים, המחקר הופסק לפני הגעה ליעד המבוקש וגויסו פחות נכללים. סך הכול 81 זוגות מתאימים נתבקשו להיכלל במחקר, 59 הסכימו, 44 זוגות עברו בחירה באקראי לאחר שחמישה זוגות הוצאו מהמחקר עקב שאיבה של שלוש ביציות או פחות מכך (תרשים 1). הנכללים עברו בחירה באקראי (רנדומיזציה) לפי טבלה ממוחשבת שיצרנו באמצעות מעטפות חתומות. התוצאות שנבחנו היו שיעור ההפריות ואיכות העוברים הטריים שהוחזרו (שהיו העוברים האיכותיים ביותר במחזור הטיפול).

תוצאות

שלושים זוגות עברו בחירה באקראי (רנדומיזציה) לקבוצת ה-PVP ו-24 זוגות לקבוצת הח"ה. לא נמצאו הבדלים משמעותיים במאפייני המטופלות ובמחזורי הטיפול בין שתי הקבוצות (טבלה 1). מאפייני הזרע היו שווים (טבלה 2). הזרקו 353 ביציות (223 בקבוצת ה-PVP לעומת 130 בקבוצת הח"ה). תוצאות הטיפול מוצגות בטבלה 3. לא נמצאו הבדלים משמעותיים בשיעור ההפריות הממוצע (81.3 לעומת 82.1) ובשיעור החלוקה לביצית מזורקת (77% לעומת 75%). מספר העוברים הממוצע היה 5.37 בקבוצת ה-PVP ו-3.83 בקבוצת הח"ה ($P=0.03$). מספר העוברים שהוחזרו במחזור טריים היה דומה (1.97 לעומת 2.0); יותר עוברים הוקפאו למטופלים בקבוצת ה-PVP (3.4 לעומת 1.83: $p=0.02$). יתרון נוסף נמצא בדירוג הממוצע של העובר האיכותי ביותר שהיה גבוה יותר בקבוצת ה-

קולטנים סגוליים (ספציפיים) לחומצה היאלורונית יכולים להגיע אל הביצית ולהפרותה. מחוץ לגוף, שיטות וקישור לחומצה היאלורונית (להלן ח"ה¹) מתבססות על הנחה שזירעונים המבטאים קולטנים לח"ה הם זירעונים שעברו תהליך הבשלה תקין. הודגם שזירעונים הנקשרים לח"ה הם בעלי מורפולוגיה תקינה, שברי דנ"א מינימאליים ושכיחות נמוכה של אי תקינות כרומוזומית [3].

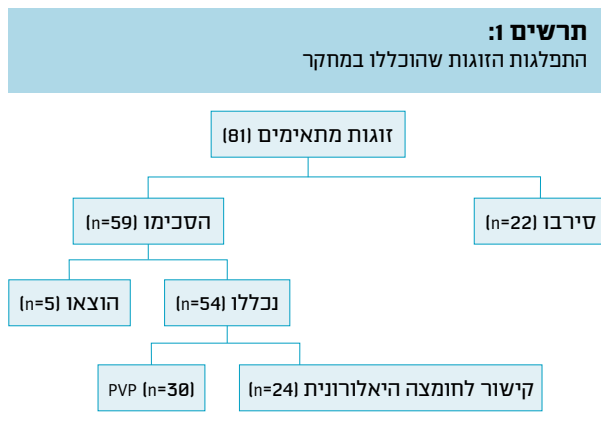
מטרות

נערכה השוואה בין שתי שיטות שונות לבחירת הזירעון שישמש להפריית הביצית במחזורי הפריה חוץ גופית עם מיקרומניפולציה מבחינת שיעורי ההפריות ואיכות העוברים.

שיטות וחומרים

נערך מחקר פרוספקטיבי אקראי שאושר על ידי הוועדה האתית המקומית. כל המטופלים קיבלו מידע לגבי ההליך וחתמו על טופס הסכמה מדעת. במחקר נכללו זוגות במחזור הפריה חוץ גופית המיועדים למיקרומניפולציה על רקע אי פוריות זכרית קלה-בינונית, שבהם גילה של בת הזוג לא עלה על 37 שנים. הוצאו מהמחקר זוגות עם בעיית זרע חמורה (כאשר לאחר הכנת הזרע היו פחות ממיליון תאי זרע בתנועה) וכאלו בהם בשאיבה היו שלוש ביציות או פחות. מטופלים מתאימים גויסו ביום שאיבת הביציות, לפני ביצוע השאיבה. גירוי השחלות בוצע בפרוטוקולים המקובלים, נכללו מחזורים שבהם נעשה שימוש באגוניסטים או באנטגוניסטים ל-GNRH. השראת הביוץ נעשתה על ידי hCG כאשר לפחות שלושה זקיקים הגיעו לקוטר של 18 מ"מ או יותר. שאיבת הביציות בוצעה 34-36 שעות מאוחר יותר. עובר אחד עד שלושה הוחזרו 48 או 72 שעות אחרי השאיבה. לאחר ההחזרה הוחל טיפול בפרוגסטרון לדני (נרתיקי) (אנדומטרין 100 מ"ג פעמיים ביום) ואסטרדיול (אסטרופם 2 מ"ג פעמיים ביום). בחירה אקראית של המטופלים בוצעה באמצעות מעטפות סגורות לאחר שאיבת הביציות.

דגימות הזרע נאספו ביום שאיבת הביציות לאחר הימנעות של 48-72 שעות. את תרחיף הזרע הניחו בטיפה של PVP (PVP, Origio, Denmark) או בטיפת מצע המכיל ח"ה (Sperm Slow, Origio, Denmark), בהתאם לבחירה אקראית. בצלחת ICSI עורבבו 6 מיקרוליטר של מצע המכיל ח"ה עם נפח זהה של מצע הכנה לזרע, Medicult media, Origio, Denmark)) ו-0.1 מ"ל של זרע שעבר הכנה. הצלחת הודגרה ב-37 מ"צ למשך 10-15 דקות תחת פראפין נוזלי (Denmark Origio). מנוזל ה-PVP נבחר להזרקה זרע בתנועה בעל המורפולוגיה הטובה ביותר. מהנזל המכיל ח"ה נבחרו זירעונים ללא תנועה פרוגרסיבית עם תנועתיות זנב נמרצת ומורפולוגיה טובה. איכות העוברים נקבעה בהתאם לקצב החלוקה, למספר הבלסטומרים ולאחוז שברי התאים (הפרגמנטציה), היא נרשמה בסרגל של 1 עד 4 (העוברים האיכותיים ביותר דורגו בספרה 4). שיעור ההפריה חושב כיחס בין מספר ההפריות למספר הביציות הבשלות שהוזרקו, מבוטא באחוזים. שיעור ההשרשה חושב כיחס



טבלה 3:
תוצאות הטיפול

p value	קבוצה		PVP	שיעור הפרייה (%)
	קישור לחומצה היאלורונית	קישור לחומצה היאלורונית		
	ממוצע + סטיית תקן (חציון)	ממוצע + סטיית תקן (חציון)		
NS	(83.33) 82.18±19.01	(83.33) 81.32±21.65		
0.03	(3) 3.83±2.73	(5) 3.26 5.37±		מספר עוברים למטופל
NS	(2) 0.42 2±	(2) 1.97±0.61		מספר עוברים שהוחזרו למטופל
0.02	1.83±2.63	(3) 3.4±3.09		מספר עוברים שהוקפאו למטופל
0.04	(3.5) 3.4±0.47	(3.75) 3.61±0.38		ניקוד ממוצע של העובר איכותי ביותר*
	מספר (%)	מספר (%)		
NS	(83.33) 20	(96.55) 28		עובר בניקוד < 3
NS	(41.67) 10	(30) 9		הריון
NS	22.91	20.33		שיעור השרשה
	(29.1) 7	(26.6) 8		הריון קליני

* בדירוג של 0-4 (4 העובר האיכותי ביותר)

ביצוע ההליך (פרוצדורה), יש לבחור תא זרע יחיד ולהזריקו לביצית. הכנת הזרע ובחירתו בדרכים המקובלות תלויות במשקע או נדידה של תאי זרע ובהערכה צורנית של הזרע על ידי האמברולוג. במטופלים הנזקקים ל-ICSI בשל הפרעה באיכות הזרע נמצאות רמות גבוהות של נזק לדנ"א בזירעונים, נמצא קשר בין נזק כזה לבין סיכון מוגבר לאיבוד הריון [5,4]. ההנחה היא, כי תהליכי הברירה הטבעיים המתרחשים במהלך מסלול הזירעון במערכת הרבייה הנקבית קשורים לאיכות הדנ"א דרך מאפיינים שונים של הזרע. בשאיפה לשפר את תוצאות טיפולי ההפריה החוץ גופית, נעשה מאמץ לחקות במעבדה את תהליכי הברירה הטבעיים במטרה לזהות את הזירעון המיטבי. אחד מהתהליכים האלו הוא יכולתו של הזרע להיקשר לחומצה היאלורונית. בגוף החי, תא הזרע חייב לעבור דרך השכבת התאים הסובבת את הביצית (cumulus oophorus). לאחר עליית ה-LH המקדימה את הביוץ, תאים אלו מייצרים חומצה היאלורונית ההופכת להיות מרכיב עיקרי בחומר החוץ תאי. הודגם שהחומצה היאלורונית משפיעה על תנועתיות תאי הזרע ועל תגובת האקרזום [6].

חומצה היאלורונית והיכולת להיקשר אליה ממלאות תפקיד חשוב בתהליך הברירה הטבעי של הזירעון היחיד אשר יפרה את הביצית. תאי זרע בשלים מבטאים קולטנים לח"ה על גבי הממברנה. הודגם כי יכולת הקישור לח"ה מסייעת בבחירת זירעון בעל רמות נמוכות של חוסר איזון כרומוזומי (aneuploidy). נוכחות קולטנים לח"ה על ממברנת הזירעון משקפת הבשלה תקינה שלו הקשורה לשלמות הדנ"א ולשכיחות חוסר איזון כרומוזומי [7-9]. במחקרים שנבדק בהם המתאם בין יכולת הקישור לח"ה לבין תוצאות הטיפול הגיעו למסקנות סותרות בנוגע לשיעורי ההפריה, איכות

טבלה 1:
מאפייני המטופלות ומחזור הטיפול

p value	קבוצה		PVP	גיל האישה (שנים)
	קישור לחומצה היאלורונית	קישור לחומצה היאלורונית		
	ממוצע + סטיית תקן (חציון)	ממוצע + סטיית תקן (חציון)		
NS	(28.5) 28.08±7.12	(28) 28.6±4.88		
NS	(2.75) 3.24±1.78	(3) 3.33±3.12		משך אי הפוריות (שנים)
NS	(25.74) 26.89±6.9	(25.23) 25.98±5.48		BMI
NS	(0) 0.58±0.93	(0.5) 0.83±1.05		מספר לידות בעבר (parity)
NS	(0) 0.29±0.46	(0) 0.47±0.73		מספר הריונות בעבר (gravity)
NS	(5.83) 5.91±1.57	(5.86) 5.91±1.75		רמות FSH יחב"ל
NS	(91.6) 22	(82.76) 24		פרוטוקול
	(8.33) 2	(17.24) 5		אגוניסט
NS	(1200) 1264.96±1072.28	(1425) 1392.98±700.92		מינון כולל של FSH יחב"ל
NS	(1284) 1337.25±633.55	(1352.5) 1567.64±797.24		רמות אסטרוידיל מרביות (פיקוגרם/מ"ל)
NS	(7.5) 8.58±3.57	(8.5) 10±4.55		מספר ביציות למטופל
NS	(63.64) 55.15±30.28	(75) 69.08±23.74		ביציות בשלות למטופל (%)
NS	(5) 5.65±3.16	(7) 7.43±3.76		מספר ביציות מוזרקות למטופל

NS – P ≥ 0.05

טבלה 2:
נתוני הזרע ביום שאיבת הביציות

p value	קבוצה		PVP	נפח הזירמה (מ"ל)
	קישור לחומצה היאלורונית	קישור לחומצה היאלורונית		
	ממוצע + סטיית תקן (חציון)	ממוצע + סטיית תקן (חציון)		
NS	(2.8) 2.95±1.65	(3) 2.92±1.73		
NS	(15.5) 19.75±16.12	(14.5) 17.04±13.77		ריכוז זרע (מ"מ/ל)
NS	(37.5) 40.17±17.71	(45) 42.23±16.14		תנועתיות הזרע (%)

PVP עם משמעות סטטיסטית גבולית (3.61 לעומת 3.4: p=0.049). שיעור הזוגות עם עובר איכותי (דרגה 3 ומעלה) אחד לפחות לא היה שונה בהשוואה בין הקבוצות (96.5 לעומת 83.3). תבחין B-hCG היה חיובי בקרב 30% ו-42% מהמטופלות בקבוצות ה-PVP והח"ה, בהתאמה (ללא משמעות סטטיסטית). נצפו שמונה הריונות קליניים בקבוצת ה-PVP לעומת שבעה בקבוצת הח"ה (שבעה לעומת שישה הריונות מתמשכים, בהתאמה). לא נמצא הבדל משמעותי בשיעורי השרשה (20.3 לעומת 22.9). במטופלות בקבוצת ה-PVP אירעה הפלה מוקדמת אחת והפלה יזומה אחת (בהריון בו נצפה אומפלוצלה לעובר). בקבוצת הח"ה הייתה הפלה מוקדמת אחת.

דיון

הזרקת זרע לתוך הציטופלסמה של הביצית (ICSI) סימנה פריצת דרך טכנולוגית משמעותית בטיפולי פוריות. לשם

ההפריות והחלוקות. בקבוצת המטופלים בהם בחירת הזרע התבססה על תנועה והערכה מורפולוגית ולא על הקישור לח. נמצא יתרון במספר העוברים ובאיכות העובר המיטבי. מידת הקישור לח"ה בדגימת הזרע היא משמעותית בהערכת יעילות הטיפוּל. ייתכן שבחירת הזרע על סמך יכולת הקישור לח"ה עדיפה רק כאשר שיעור הזרעונים הנקשר לח"ה הוא נמוך. שיעור הקישור בדגימה לא נבדק במחקר הנוכחי, עובדה המאפשרת להסביר מדוע לא נמצא הבדל בשיעור ההפריות ובשיעור החלוקה. בחירת זרע באמצעות טכניקת קישור לח"ה היא יקרה ואורכת זמן רב יותר משיטת הברירה השגרתית [20]. לפיכך, עד לפרסום מחקרים רחבים נוספים יעילות השימוש השגרתית בקישור לחומצה היאלורונית לשם בחירת הזרעון להזרקה מוטלת בספק. ●

מחברת מכותבת: איילת צור צבע
דוא"ל: ayellet.tseva@gmail.com

העוברים ושיעורי ההריונות [6,10-12]. במחקרים בודדים נבחנה השאלה האם בחירת הזרעון שיוזרק לביצית על בסיס יכולת הקישור שלו לח"ה תביא לשיפור בתוצאות הטיפוּל. בשני מחקרים הושוו התוצאות בין מחזורים שבהם השתמשו בזרע שנקשר לח"ה לבין קבוצת בקרה מהעבר. באחד לא נמצא הבדל בשיעורי החלוקה, איכות העוברים ושיעורי ההריונות [13], כאשר השני הדגים שיפור באיכות העוברים ובשיעורי ההשרשה [14]. חוקרים אחרים השוּו הזרקה של זרעונים שנקשרו לח"ה לזרעונים שלא נקשרו ולא נמצא הבדל באיכות הביצית המופרת או העובר [15]. במחקרים נוספים שנערכו במטרה לבדוק את הקשר לתוצאות הטיפוּל הודגמו תוצאות סותרות [8,14,16-18].

במטה אנליזה שנערכה הודגם שיפור באיכות העוברים ובשיעורי ההשרשה, אך לא בשיעורי ההפריה וההיריון [19]. המחקר הנוכחי ייחודי בכך שכלל מטופלים עם אי פוריות על רקע בעיית זרע. לא נמצא הבדל משמעותי בשיעורי

ביבליוגרפיה

1. *Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M & al, Assisted reproductive technology in Europe, 2009: Results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod, 2013;28:2318-31. doi:10.1093/humrep/det278.*
2. *Said TM & Land JA, Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. Hum Reprod Update, 2011;17:719-33. doi:10.1093/humupd/dmr032.*
3. *Huszar G, Jakab A, Sakkas D & al, Fertility testing and ICSI sperm selection by hyaluronic acid binding: clinical and genetic aspects. Reprod Biomed Online, 2007;14:650-63. doi:10.1016/S1472-6483(10)61060-7.*
4. *Mokánszki A, Molnár Z, Ujfalusi A & al, Correlation study between sperm concentration, hyaluronic acid-binding capacity and sperm aneuploidy in Hungarian patients. Reprod Biomed Online, 2012;25:620-6. doi:10.1016/j.rbmo.2012.08.003.*
5. *Zini A, Boman JM, Belzile E & Ciampi A, Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod, 2008;23:2663-8. doi:10.1093/humrep/den321.*
6. *Ye H, Huang GN, Gao Y & Liu DY, Relationship between human sperm-hyaluronan binding assay and fertilization rate in conventional in vitro fertilization. Hum Reprod, 2006;21:1545-50. doi:10.1093/humrep/del008.*
7. *Prinosilova P, Kruger T, Sati L & al, Selectivity of hyaluronic acid binding for spermatozoa with normal Tygerberg strict morphology. Reprod Biomed Online, 2009;18:177-83. doi:10.1016/S1472-6483(10)60253-2.*
8. *Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Vahdati AA & al, Evaluation of sperm selection procedure based on hyaluronic acid binding ability on ICSI outcome. J Assist Reprod Genet, 2008;25:197-203. doi:10.1007/s10815-008-9223-4.*
9. *Yagci A, Murk W, Stronk J & Huszar G, Spermatozoa bound to solid state hyaluronic acid show chromatin structure with high DNA chain integrity: an acridine orange fluorescence study. J Androl, 2010;31:566-72. doi:10.2164/jandrol.109.008912.*
10. *Nijs M, Creemers E, Cox A & al, Article Chromomycin A3 staining , sperm chromatin structure assay and hyaluronic acid binding assay as predictors for assisted reproductive outcome. Reprod Biomed Online, 19(5):671-684. 2009.*
11. *Pregl Breznik B, Kovačić B & Vlajsavljević V, Are sperm DNA fragmentation, hyperactivation, and hyaluronan-binding ability predictive for fertilization and embryo development in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection? Fertil Steril, 2013;99:1233-41. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.11.048.*
12. *Kovacs P, Kovats T, Sajgo A & al, The role of hyaluronic acid binding assay in choosing the fertilization method for patients undergoing IVF for unexplained infertility. J Assist Reprod Genet, 2011;28:49-54. doi:10.1007/s10815-010-9479-3.*
13. *Menezo Y, Junca AM, Dumont M, De Mouzou J & al, "Physiologic" (hyaluronic acid-carried) ICSI results in the same embryo quality and pregnancy rates as with the use of potentially toxic polyvinylpyrrolidone (PVP). Fertil Steril, 2010;94:S232. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.07.902.*
14. *Choe SA, Tae JC, Shin MY & al, Application of sperm selection using hyaluronic acid binding in intracytoplasmic*

sperm injection cycles: A sibling oocyte study. *J Korean Med Sci*, 2012;27:1569-73. doi:10.3346/jkms.2012.27.12.1569.

15. Van Den Bergh MJG, Fahy-Deshe M & Hohl MK, Pronuclear zygote score following intracytoplasmic injection of hyaluronan-bound spermatozoa: A prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*, 2009;19:796-801. doi:10.1016/j.rbmo.2009.09.022.

16. Majumdar G & Majumdar A, prospective randomized study to evaluate the effect of hyaluronic acid sperm selection on the intracytoplasmic sperm injection outcome of patients with unexplained infertility having normal semen parameters. *J Assist Reprod Genet*, 2013;30:1471-5. doi:10.1007/s10815-013-0108-9.

17. Worrilow KC, Huynh HT, Bower JB & al, The clinical impact associated with the use of PICSI TM - derived embryos. *Fertil Steril*, 2006;86:S62. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.07.169.

18. Worrilow KC, Eid S, Woodhouse D & al, Use of hyaluronan in the selection of sperm for intracytoplasmic sperm injection (ICSI): Significant improvement in clinical outcomes-multicenter, double-blinded and randomized controlled trial. *Hum Reprod*, 2013;28:306-14. doi:10.1093/humrep/des417.

19. Beck-Fruchter R, Shalev E & Weiss A, Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2016;32:286-98. doi:10.1016/j.rbmo.2015.12.001.

20. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S & al, Comparison of two ready-to-use systems designed for sperm-hyaluronic acid binding selection before intracytoplasmic sperm injection: PICSI vs. Sperm Slow: A prospective, randomized trial. *Fertil Steril*, 2012;98:632-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.043.

כרוניקה

הפסקת עישון מלווה בעלייה במשקל אך עדיין חשובה לבריאות



התמותה, בלי קשר לעלייה במשקל. בהשוואה לאנשים מעשנים, יחסי הסיכון בקרב אלה שחדלו לעשן ללקות במחלות לב וכלי דם היה 0.69 לגבי אנשים שלא עלו במשקל, ו-0.47 בקרב אלה שעלו במשקל בין 0.1-5 ק"ג, ואפילו יחס נמוך יותר, 0.25 לגבי אנשים שחדלו לעשן והעלו במשקל - 5-10 ק"ג. ערכים דומים נמצאו לגבי הפחתת יחס הסיכון לתמותה מכל סיבה שהיא לטובת אלו שחדלו מעישון. המחקרים מדגישים, כי אומנם יש הגברת סיכון ללקות בסוכרת מסוג 2 בקרב אנשים שחדלו לעשן ועלו משמעותית במשקל, אך עדיין הם נהנים מהארכת משך החיים וגם מעלייה באיכות החיים.

איתן ישראלי

נזקי העישון ידועים לכל, וחדילה מהרגל זה משפרת את הישרדות המעשנים לשעבר ומפחיתה לקות במחלות לב וכלי דם, אירוע מוח ומחלות ממאירות שונות. בחלק מהאנשים מלווה הפסקת העישון בעלייה במשקל, וקבוצת חוקרים מהארווארד, הו 'חב' (NEJM 2018;379:623) בדקה האם אנשים שחדלו לעשן ועלו במשקל מצויים בסיכון מוגבר ללקות במחלות מסוימות. הממצאים הצביעו על הגברת הסיכון ללקות בסוכרת מסוג 2 (2-6 שנים לאחר הפסקת העישון) ביחס סיכון HR=1.22. יחס זה הגיע לשיא 5-7 שנים לאחר הפסקת העישון ולאחר מכן פחת בהדרגה. תופעה זו נצפתה רק באנשים שחדלו לעשן ועלו במשקל. לעומת זאת, באנשים שחדלו מעישון לא נצפתה כל הגברה בשיעור

כרוניקה

קשר בין חשיפה לאלימות פיזית או נפשית בילדות ולקות בזאבת בבגרות



החוקרים משערים כי הסיבה לכך היא שיעור הלקות הנמוך בזאבת בקרב הנכללות במדגם. החוקרים מציעים מספר מנגנונים להסבר התופעה, כולל שינויים אפיגנטיים, הגברת ריכוז הציטוקינים גורמי דלקת, שינויים בתפקוד מערכת החיסון ודה-רגולציה של מערכת התגובה לעקה. החוקרים מקווים כי ממצאים אלה יעודדו רופאי משפחה ורימטולוגים לברר היטב את האנמזה של המטופלים, ולכלול בשאלונים פרטים על חשיפה לאלימות או על מחלות נפש (https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/acr/75890?xid=nl_mpt_DHE_2018-10-25&eun=g1017600d0r&pos=11&utm_source=Sailthru&utm_medium=email&utm_campaign=Daily%20Headlines%202018-10-25&utm_term=Daily%20Headlines%20-%20Active%20User%20-%20180%20days).

איתן ישראלי

פלדמן וחב' דיווחו בכנס השנתי של הקולג' האמריקאי לרימטולוגיה על ניתוח נתונים ממחקר בריאות האחיות בארה"ב. הם מצאו הסיכון ללקות בזאבת בגיל מבוגר כפול בקרב נשים אם הן סבלו מאלימות פיזית או נפשית בילדותן. נבדקו 67,434 נכללות שהחלו במעקב משנת 1989, והן נדרשו למלא שאלון כל שנתיים. הגיל הממוצע בתחילת המעקב היה 35 שנים והמעקב נערך במשך 24 שנים. יותר ממחצית מהנכללות במחקר דיווחו על חשיפה לאלימות גופנית או נפשית בילדות, ועשירית מהן דיווחו על תקיפה מינית. אובחנו 94 נשים נוספות שלקו בזאבת. נמצא, כי בנשים שהיו חשופות לאלימות בילדות, הסיכון ללקות בזאבת היה כפול ויותר מהסיכון בקרב חברותיהן שלא היו חשופות לאלימות. עם זאת, לא נמצא מיתאם בין אלימות מינית בילדות ללקות בזאבת בבגרות.

לעצירות קשה יש פתרון גליצרין פורטה משחרר במהירות מהעצירות



ניתן
להשיג
בקופ"ח
כללית
ומכבי!

גליצרין פורטה-פתילת גליצרין אחת במקום שתיים

בסקר שנערך בקרב גסטרואנטרולוגים נמצא כי יותר מ-40% מהמטופלים משתמשים ביותר מפתילת גליצרין אחת להקלה חד פעמית.

- שימוש בפתילה אחת, במקום בשתיים.
- מקל על העצירות בתוך כ-15 דקות עד כשעה.
- מאפשר הרגשת שיחרור מהירה ושליטה על זמני יציאה.
- מסייע במתן פתרון למצבים של נפיחות בבטן, חוסר נוחות, גזים וכאבי בטן הנובעים ממצבים של עצירות קשה.
- פתילה לטיפול מקומי, שאינה גורמת לכאבי בטן המאפיינים משלשלים.
- מקל על כל סוגי העצירות, זו הנובעת מתנועה פריסטלטית איטית במעי (עצירות תפקודית) או בקושי במעבר היציאה בחלחולת (כגון: אנזימוס).
- משלשל היפראוסמוטי ולובריקנט, המיועד להקלה בעצירות.
- מכיל Glycerin 3.2 gr



ניתן להשיג בבתי המרקחת המובחרים.

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

