

# כיצד הפכה ישראל למעצמת הפרייה חוץ-גופית: ארבעים שנים ללידתה של תינוקת המבחנה הראשונה - לואיז בראון

תקציר:

במאמר זה מסוכם הרקע המדעי והקליני שעמד בבסיס הפיכתה של מדינת ישראל ל"מעצמת הפרייה חוץ גופית (in vitro fertilization) בשני העשורים הראשונים שלאחר לידתה של תינוקת המבחנה הראשונה, לואיז בראון. התשתית המדעית, שנבנתה בעיקר במחלקה לחקר הורמונים במכון ויצמן, והתשתית הקלינית בשתי המחלקות הגינקולוגיות במרכז הרפואי הדסה ובמרכז הרפואי על שם שיבא בתל השומר, הניחו את היסודות ליישום המהיר של שיטת ההפרייה החוץ-גופית בישראל. למדינת ישראל הייתה תרומה מדעית וקלינית ייחודית ומקורית, וזו העמידה אותה במקום בולט ומוביל בתחום זה.

מורן גיל  
נרי לאופר

מחלקת נשים ויולדות, מרכז רפואי הדסה  
עין כרם, ירושלים

מילות מפתח:

הפרייה חוץ-גופית; תשתיות היסטוריות; תרומות ייחודיות.  
In Vitro Fertilization; Historical Foundations; Original Contributions

:KEY WORDS

## הקדמה

בחצוצרות ומהידבקות באגן, לעיתים קרובות לא ניתן היה לאתר זקיקים בעת הלפרוסקופיה, וגם אם נמצאו ביציות, לא נתקבלו אחוזי הפרייה גבוהים, כך שמספר העוברים שהוחזרו היה נמוך וכך אף שיעורי ההיריון. נוסף על כך, חוקרים אלה לא פרסמו במפורט את פרטי התהליך כולו כך שניתן יהיה לשחזר אותו, אלא באיחור.

את פירוט התהליך כולו למדו בשנת 1980 רבים מראשוני העוסקים בתחום ממאמרם של Lopata וחב' [3] ממלבורן שבאוסטרליה. קבוצה זו עשתה שימוש במחזוריים שבהם נגרם ביוץ על ידי כדורי Clomiphene Citrate (CC), ובדיווח הראשון הושגו שני הריונות קליניים מתוך 12 ניסיונות של החזרת עוברים. בכך היו החוקרים מאוסטרליה הראשונים שהצליחו להשיג הגדלה משמעותית של שיעור ההריונות מ-1% ל-16%. ניסיונם זה אפשר לבאים אחריהם לחקות את התנאים במעבדה וביסס את הצורך בגרימת ביוץ כדי להשיג מספר רב יותר של ביציות ועוברים – תנאי הכרחי כפיצוי על איבוד עוברים בגלל תנאי גידול שבאותה תקופה לא היו מיטביים.

## שני תינוקות המבחנה הראשונים בישראל

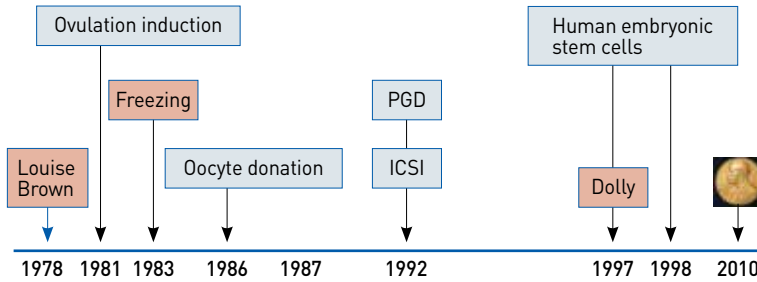
ההכנות הראשונות בארץ להקמת תוכניות להפרייה חוץ-גופית החלו בשנת 1980 בשני מרכזים: במרכז הרפואי הדסה, בצוות שמנה את פרופ' **ש' שנקר**, מנהל מחלקת נשים ויולדות, פרופ' **א' מרגליות**, פרופ' **א' לוי**, פרופ' **ד' נבות** ופרופ' **נ' לאופר**, ובמרכז הרפואי שיבא בתל השומר, על ידי הצוות של פרופ' **ש' משיח**, מנהל מחלקת נשים ויולדות, פרופ' **י' דור** ופרופ' **ד' לברן**.

בשנת 2000 פרסמו Kremer וחב' [1] מאמר שנבדק בו הפיזור הגיאוגרפי של פרסומים מדעיים בנושא הפרייה חוץ-גופית בתקופת העשור השני שלה (1990–1999) בשני העיתונים המובילים בנושא הפוריות: Human Reproduction של החברה האירופאית לפוריות האדם ו-Fertility and Sterility של החברה האמריקאית לרביית האדם. מטרת העבודה הייתה לבדוק באילו מדינות התקיימה הפעילות המחקרית הענפה ביותר כפי שנמדדה במספר הפרסומים בשני עיתונים מובילים אלה. החוקרים סרקו 8,511 פרסומים מ-56 מדינות, ומצאו כי כאשר בודקים את המספר המוחלט של העבודות, ארצות הברית נמצאה במקום הראשון עם 241 פרסומים בשנה; בריטניה במקום השני עם 122; וישראל במקום השלישי עם 50 פרסומים. כאשר תקננו מספר זה למספר התושבים או להכנסה הלאומית הגולמית, נמצאה ישראל במקום הראשון מבחינת פעילותה המדעית בתחום הפוריות וההפרייה החוץ-גופית. מטרת סקירה זו היא לבדוק את הסיבות להפיכתה של ישראל ל"מעצמת הפרייה חוץ-גופית" ("IVF nation") תוך תפיסת מקום בולט בחדשנות הקלינית והמדעית בנושא זה בשני העשורים הראשונים להתהוות השיטה.

בשנת 1978 פרסמו Steptoe ו-Edwards בכתב העת Lancet [2] את סיפור לידתה של תינוקת המבחנה הראשונה **לואיז בראון** (Louise Brown). הישג זה סיכם עשור של מאמצים שלוו בכישלונות חוזרים ונשנים ובאכזבות מרובות. נראה כי מרכיב עיקרי בחוסר הצלחה התחלתי זה נבע ממעקב אחר המחזור הטבעי של האישה שבו מתפתח זקיק אחד בלבד. מאחר שרוב הנשים שעברו טיפולים סבלו מבעיות

**תרשים 1:**

התפתחות ההפריה החוץ-גופית על ציר הזמן מאז לידתה של לואיז בראון ועד קבלת פרס נובל על ידי פרופ' רוברט אדוארדס ב-2018. במסגרת כחולה הצמתיים בהם הייתה לישראל תרומה מקורית



PGD – preimplantation Genetic Diagnosis  
ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection

פרה-אובולטורים שלמים ובכך אפשר לחקור תהליכים הורמונאליים ומכאניים המעורבים בהבשלת ביציות; פרופ' נאווה דקל הראתה שתאי קומולוס וניתוקם מהביצית חשובים להפסקת פעילות ה-

- Oocyte Maturation Inhibitor ובכך מאפשרים את הבשלתה.

**תשתית קלינית**

הדסה:

- מחלקת נשים וילדות ב"הדסה הר הצופים" הייתה המחלקה האקדמית היחידה בארץ בתקופה שלפני קום המדינה, והיא נוהלה על ידי פרופ' **בנרד צונדק** מאז הקמתה בשנת 1934 ועד לפרישתו בשנת 1961. מחקריו בפיזיולוגיה של הרבייה החלו בשנת 1925 עם מחקר משותף לו ולפרופ' **אשהיים** בו הושתלה אונה קדמית של בלוטת יותרת המוח ליד השחלה בחולדות צעירות, והופעתם של סימני התבגרות מינית חמישה ימים לאחר מכן. על סמך תצפיות אלו הסיקו כי הורמוני האונה הקדמית של בלוטת יותרת המוח (קרי, הורמונים הגונדוטרופיים)

**מדינת ישראל הפכה למעצמה עולמית בתחום ההפריה החוץ-גופית בזכות מצוינות מדעית, ניסיון קליני רב בתרופות לגרימת ביוץ, ואתוס של החברה בארץ.**

**מדינת ישראל תפסה מקום חשוב בהתפתחות ההפריה החוץ-גופית בשני העשורים הראשונים להתפתחות השיטה, ולה תרומה משמעותית ומקורית בחמישה תחומים מרכזיים: גרימת ביוץ; תרומת ביצית; אבחון גנטי מוקדם בעוברים טרום השרשה; הזרקת זרע לתוך הביצית במיקרומניפולציה; ופיתוח השיטה לבידוד וגידול תאי גזע.**

**מימון טיפולי ההפריה החוץ-גופית לכלל האזרחים שהם חשובי ילדים, ומעורבותו של משרד הבריאות בתיקון תקנות בנושא הפוריות בהתאם לחידושים בתחום ועל פי רוח הזמן, הם ייחודיים וראויים לציון.**

מכוונים את פעילות אברי המין, מעוררים את הבשלת הביציות ואת יצירת הגופיף הצהוב [5], ובכך נפתחה תקופה חדשה בהבנת מנגנון הרבייה ביונקים. בשנת 1928 פיתח פרופ' **צונדק** ביחד עם פרופ' **אשהיים** שיטה אמינה לבדיקת

בתחילה נשלח פרופ' **אהוד מרגליות** מהדסה להשתלמות אצל פרופ' Yanagimachi בהוואי, כדי להעמיד את מבחן חדירת תאי זרע לביציות אוגר (Hamster penetration assay). פרופ' **נרי לאופר**, אף הוא מהצוות בהדסה, נשלח לשנת 'מדעי יסוד' במכון ויצמן אצל פרופ' **אלכס צפירי**, ובשנת 1982 נתקבל להשתלמות באוניברסיטת Yale, ביחידה לאנדוקרינולוגיה של הרבייה, בראשותו של פרופ' DeCherney, במחלקת נשים וילדות שבניהולו של פרופ' Naftolin. ביחידה זו עמדו Laufer וחב' [4] בראש התוכנית להפריה חוץ גופית, ובשנת 1982 השיגו את היריון המבחנה הראשון בחוף המזרחי של ארצות הברית.

פרופ' **י' דור** משיבא נשלח למספר חודשי השתלמות אצל פרופ' R. Short ו D. Baird באוניברסיטת אדינבורו שבסקוטלנד. עם שובו ארצה הביא עמו את ד"ר **אדוונינה רודק**, ביולוגית בריטית, כדי לעמוד בראש מעבדת ההפריה החוץ-גופית במרכז הרפואי שיבא.

במשך כשנתיים התקיימה תחרות עזה בין המחלקות מי תשיג את ההיריון הראשון מתהליך זה, עד ללידתה של תינוקת המבחנה הראשונה בארץ בתאריך 22.9.1982 במחלקה בשיבא. בהדסה נולדה תינוקת המבחנה הראשונה מתוצרת 'כחול לבן' בתאריך 18.11.1983, וכל הצוות הרפואי והמעבדתי היה ישראלי.

מדינת ישראל תפסה מקום חשוב בהתפתחות ההפריה החוץ-גופית בשני העשורים הראשונים להתפתחות השיטה, ולה תרומה משמעותית ומקורית בחמישה תחומים מרכזיים: גרימת ביוץ; תרומת ביצית; אבחון גנטי מוקדם בעוברים טרום השרשה; הזרקת זרע לתוך הביצית במיקרומניפולציה; ופיתוח השיטה לבידוד וגידול תאי גזע (תרשים 1).

הישגים אלה בשלב כה מוקדם בהתפתחות השיטה לא היו מתאפשרים ללא קיומן של תשתיות מדעיות וקליניות בעשורים שקדמו להיוולדם של תינוקות המבחנה הראשונים בישראל.

**התשתיות להקמת הפריה חוץ גופית בישראל**

תשתית מדעית

עיקר התשתית המדעית שהניחה את היסודות ללימוד והבנת הפיזיולוגיה של הרבייה התקיימה במחלקה לחקר הורמונים במכון ויצמן למדע, על ידי פרופ' מ' **שלזניאק**, שניהל את המחלקה לביודינמיקה בין השנים 1950-1967. תלמידו המובהק היה פרופ' **פ' קרייצר** שעסק בנושאי השרשה ורבייה, ולו תלמידים שהקימו דורות רבים של מדענים וביולוגים בתחום ההפריה החוץ-גופית ופוריות הגבר, ביניהם פרופ' **ר' שלגי**, פרופ' **ג' פז** ופרופ' **ג' גיבורי**. בשנת 1968 מונה פרופ' ה' **לינדנר** למנהל המחלקה ושינה את שמה ל"מחלקה לחקר הורמונים". פרופ' **לינדנר** הניח את היסודות למחקר ענף ולפריחה אקדמית בינלאומית של המחלקה, ובשנת 1979 אף זכה בפרס ישראל למדעי החיים. במחלקה זו פעלו מספר חוקרים שעבודתם הבסיסית תרמה רבות להבנת מנגנוני רבייה שונים. ביניהם היו: ביניהם היו: פרופ' **א' אמסטרדם**; פרופ' **י' קון**; פרופ' **א' צור** ופרופ' **י' סלומון**. פרופ' **א' צפירי** פיתח מודל של תרבית זקיקים

גרימת ביוץ עם CC ומאוחר יותר עם CC בשילוב עם גונדוטורפינים. לנוכח ההשפעה של CC על רירית הרחם באדם, ועל זקיקים, ביציות ועובריים של חולדות ועכברים, היה זה מתבקש כי יתרחש מעבר לשימוש בגונדוטורפינים בלבד. הראשונים לעשות שימוש במינון נמוך של Human Menopausal Gonadotropins (HMG) (10 אמפולות של 75 יחידות במוצע) היו הקבוצה מ־Norfolk Virginia שבראשה עמד Howard Jones. שימוש במינון גבוה של HMG (שלוש אמפולות ליום וכ־20 אמפולות במוצע) נעשה בקבוצה של Yale והביא למספר רב יותר של ביציות ועובריים, שהיו נחוצים בכדי להתגבר על תנאי גידול תת-מיטביים במעבדה שהתקיימו בתקופה הראשונה באבולוציה של הטיפול [4].

בשנת 1990, בהיותה בהשתלמות ביחידת הפוריות של פרופ' Casper בטורונטו, תיארו Gonen וחב' [11] את הטיפול ב־GnRH אגוניסט כגירוי לשחרור LH במחזורי טיפול בהפריה חוץ־גופית. גאות ה־LH הכרחית להבשלת הביציות, ובטיפולי הפריה חוץ־גופית נעשה שימוש ב־Human Chorionic Gonadotropin (hCG) כחיקוי לגאות זו. גונן וחב' [11] הוכיחו כי מתן GnRH אגוניסט כתחליף ל־hCG גרם להבשלת זקיקים וביציות והביא להריונות. בכך סללה עבודה חשובה זו את הדרך לעבודתם של Itskovitz-Eldor וחב' [12] מרמב"ם שפורסמה כעשור מאוחר יותר, והציגה את השימוש המשולב של GnRH אנטגוניסט כמגן מפני ביוץ מוקדם בשילוב עם מתן GnRH אגוניסט כגורם גאות ה־LH. בדיווח ראשוני קצר הם תיארו שימוש בטיפול המשולב בקרב שמונה נשים שעברו הפריה חוץ־גופית ואשר היו בסכנת גירוי יתר שחלתי (קרי, מעל 20 ביציות ורמות אסטרוידול גבוהות, מעל 3000 פ"גומ"ל). אף אחת מהנשים לא פיתחה גירוי יתר שחלתי. בכך נפתח עידן חדש שבו גרימת ביוץ בשילוב של גונדוטורפינים, GnRH אנטגוניסט ובסופה מתן של GnRH אגוניסט להבשלת ביציות ביטלה כמעט לחלוטין את הסכנה לפתח גירוי יתר שחלתי קשה והפכה את הטיפול לבטוח יותר. כך קרה שישאל, בה הצטבר ניסיון רב בטיפול בסיבוכים הקשים של הטיפול בגונדוטורפינים, הייתה גם זו שבה פותחה שיטה למניעת תוצאות מסכנות חיים אלו.

שיטה זו ביטלה במידה רבה את שיעור מקרי גירוי היתר של השחלות, אך הקטינה את הפעילות ההורמונאלית בשלב הלוטאלי, הפחיתה את שיעורי ההשרשה, את מספר הביציות הבשלות ואת איכות העובריים שהתקבלו. Orvieto [13] מתל השומר פיתח שיטת טיפול הנותנת מענה לבעיה זו, על ידי ביצוע "גירוי כפול" (Double Trigger) עם GnRH אגוניסט ו־HCG יחידו.

### תרומת ביצית

בשנת 1986 תיארה לראשונה הקבוצה בהדסה תרומת ביצית בנשים ללא שחלות [14]. שמונה נשים עברו מחזור הכנה על ידי פרוטוקול טיפול באסטרוידול ולראט ולאחריו בפרוגסטרוון, באופן המחקה את הרמות בנסיוב (בסרום) במחזור הטבעי. המעקב אחר התפתחות רירית הרחם כלל מעקב בסקירת על שמע (US) ולקחת ביופסיות מרירית הרחם בימים 18 ו־22 למחזור, ונמצא כי התמונה הדימותית והפתולוגית מתאימות לתיארוך על פי ההגדרות

היריון, ובשנת 1930 הוא מצא אסטרוגן בשתן של סוסות בהיריון. תצפית זו הביאה לפיתוח התרופה premarin לטיפול בתסמיני גיל חדילת אורח ("גיל המעבר").

בשנת 1929 מונה פרופ' צונדק למנהל מחלקת נשים הצעיר ביותר בבית החולים העירוני של ברלין. בעקבות עליית הנאצים לשלטון בשנת 1933, פוטר פרופ' צונדק מתפקידו על רקע יהדותו. הוא עלה לארץ והניח במחלקת נשים ב"הדסה" את היסודות לטיפולי הפוריות המוקדמים המודרניים ביותר לאותה תקופה. ממשיכו של פרופ' צונדק במחלקה ב"הדסה" היו פרופ' ז' פולישוק ופרופ' י' שנקר.

פרופ' ז' פולישוק היה קלינאי חד, כירורג מחונן, ומראשוני המתנסים בטיפול בגונדוטורפינים. Polishuk וחב' [6] הדגמו באמצעות אנגיוגרפיה, כי בנשים הלוקות בהיפומנוריאה או באמנוריאה על רקע הידבקות תוך רחמיות קיימת פגיעה חמורה בעורקי הרחם ובאספקת הדם לאנדומטריום.

Shenker ו־Weinstein [7] יצרו מודל ניסיוני לחקר גירוי יתר של השחלות ופרסמו את הסיווג הראשון של תסמונת זו Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). פרופ' שנקר, ממשיכו של פרופ' פולישוק, הקים את התשתית להפריה חוץ־גופית בהדסה, כיהן כחבר בוועדה לקביעת התקנות הראשונות להפריה חוץ־גופית, והשפיע במישור הציבורי על ההתייחסות לטיפולי פוריות.

### תל השומר

פרופ' ברנו לוננפלד, מפתח הטיפול בגונדוטורפינים לגרימת ביוץ, כיהן כמנהל המכון לאנדוקרינולוגיה בבית החולים שיבא בשנים 1969–1992. הוא למד רפואה בשווייץ ועשה את עבודת הדוקטורט שלו במעבדתו של Hubert De Watteville. במחקר של Borth וחב' [8] (יחד עם פרופ' לוננפלד) מצאו החוקרים במעבדה זו כי ניתן לבדוד משתן של נשים בגיל חדילת אורח חומר בעל פעילות גונדוטורפית המשורה ביוץ בחיות מעבדה [8]. פרופ' לוננפלד היה הראשון להביא פיתוח זה לכלל מוצר פרמקולוגי מסחרי, Human Menopausal Gonadotropin (HMG) – Pergonal. בשיתוף פעולה בין חברת Serono האיטלקית והוותיקן הוחל בתהליך נרחב של הפקת גונדוטורפינים משתן של נזירות בגיל חדילת אורח ("גיל הבלות"). מוצר זה נרשם לראשונה בעולם בישראל בשנת 1963 ומאוחר יותר באיטליה בשנת 1965. חברת Serono אפשרה לחברת "טבע" הישראלית לייצר את התרופה בארץ ברישיון מיוחד, ובכך הפכה מדינת ישראל למדינה הראשונה המתנסה בטיפול בגונדוטורפינים ולפורצת דרך בתחום גרימת הביוץ. ראויים לציון Rabau וחב' [9] משיבא במעורבותם בצעדים הראשונים לטיפול ב־Pergonal. בעשור הראשון שלאחר רישום התרופה הייתה מדינת ישראל המקום שבו רוכז הניסיון הרב ביותר בעולם בטיפול בגונדוטורפינים. לא מפליא אם כן שמסורת ארוכה זו של חדשנות בתחום גרימת הביוץ היוותה תשתית לתרומתם של רופאים וחוקרים ישראלים בתחום.

### גרימת ביוץ

ההיריון הראשון מהפריה חוץ־גופית הושג במחזור טבעי ואילו זה שתואר על ידי Lopata וחב' [10] הושג באמצעות

בהצגת הפוטנציאל הטיפולי של שורות תאים אלה [22]. ישראל חרתה על דגלה את חשיבות נושא הפוריות מאז הופעתם בשוק של הגונדוטורפינים וה-CC בתחילת שנות ה-60. ישראל היא היחידה בעולם בה טיפולי הפריה חוץ-גופית ממומנים לבני זוג חשוכי ילדים עד גיל 45 שנים ועד להיוולדם של שני ילדים. משרד הבריאות והמחלקה המשפטית שלו ערים לחידושים בתחום הפוריות ומתקנים תקנות הנענות לרוח הזמן ולדרישותיו. נוסף על כך, מונתה על ידי מנכ"ל משרד הבריאות ועדה ציבורית, ועדת "מור יוסף", לבחינת הסדרה חקיקתית של נושא הפוריות וההולדה בישראל. ועדה זו עסקה והגישה המלצותיה במגוון נושאים, ביניהם: נגישותן של קבוצות אוכלוסייה לטכנולוגיות פוריות שונות; שימור פוריות; אנונימיות וגילוי של תרומת גמטות; מעמדם של תהליכי פוריות שבוצעו מחוץ לישראל וקביעת הורות של ילדים שנולדו בטכנולוגיות פוריות שונות. ועדה נוספת שהוקמה על ידי החברה הישראלית לחקר הפוריות (איל"ה) היא ועדה אתית המגיבה לצרכים השוטפים של הרופאים בשטח.

## לסיכום

מדינת ישראל הפכה למעצמה עולמית בתחום ההפריה החוץ-גופית בזכות מצוינות מדעית, ניסיון קליני רב בתרופות לגרימת ביוץ בשני העשורים שקדמו לטיפולי ההפריה החוץ-גופית, ואתוס של החברה בארץ, השם את נושא הפוריות והקמת דור ההמשך גבוה בסדר עדיפויותיו. תחום זה של ההפריה החוץ-גופית מבטא את הדברים שמדינת ישראל מצטיינת בהם, כפי שהיטיב לבטא פרופ' יהושפט הרכבי בספרו "הכרעות גורליות" [23]: "לא על גודל השטח ומספר הקילומטרים המרובעים תהיה תפארתנו, אלא על האיכות: אנשים טובים ומוכשרים, מוחות מחוננים, כוח המצאה, מסירות, תושייה ורעיונות".

### מחבר מכותב: מורן גיל

הדסה עין כרם ת"ד 12000 ירושלים, 91120

טלפון: 02-6776424

פקס: 02-6433337

דוא"ל: morangill@hadassah.org.il

המקובלות. במחזור התרומה עצמה קיבלו הנתרמות תוכנית הכנה זהה, ועוברים בני יומיים הוחזרו לרחמייהן בימים המקבילים לימים 16-21 במחזור הטבעי. בסך הכול נתקבלו שני הריונות מתוך שמונה ניסיונות, ובכך הוכח כי המורפולוגיה חופפת לתפקוד הפונקציונאלי של רירית הרחם. נוסף על כך, הדגימה עבודה זו כי "חלון השרשה" (פרק הזמן שבו רירית הרחם יכולה לאפשר לעוברים להשתרש), שהוא קצר וכן מספר שעות בחיות, הוא רחב יותר באדם ומשתרע על פני 24 שעות לפחות. תצפיות אלו שימשו במחקרים מאוחרים יותר לפיתוח פרוטוקולים להכנה מלאכותית של רירית הרחם לצורך החזרת עוברים מוקפאים על ידי Simon וחב' [15], והודגמה חשיבות מתן אסטרונגן בשלב הלוטאלי במחזורי תרומת ביצית, שבלעדיו קיים סיכון מוגבר להפלות נדחות [16].

בנוסף לתחומים אלה, יש לציין תרומות מקוריות בתחילת דרכה של ההפריה החוץ-גופית, כגון שימוש בסקירת על שמע של הבטן בהרדמה מקומית לשאיבת ביציות [17]; מדידת עובי ואיכות רירית הרחם כמנבאים להיריון לאחר הפריה חוץ-גופית [18]; ניסיונות ראשונים של שימוש בלייזר לחירור הזונה פלוצידה [19] ולתפיסת תאי זרע [20].

## תאי גזע

בשנת 1998 הושגו לראשונה בארצות הברית תאי גזע מבלסטוציסטים אנושיים שמקורם בתכנית להפריה חוץ-גופית ברמב"ם. Thomson וחב' [21] הדגימו בידוד של תאים פלורופוטנטיים המבטאים על פני שטח התא סמנים אופייניים לתאי גזע. התאים במצבם הבלתי ממויין גדלו בתרבית רקמה במשך מספר חודשים ושמרו על פוטנציאל התפתחות לשלושת השכבות האמבריוליות כולל אפיתל המעי (אנדודרם), עצם סחוס ושריר משורטט (מזודרם) ותאי עצב ואפיתל קשקשי (אקטודרם) [21]. מאוחר יותר, Reubinoff וחב' [22] הראו לראשונה בתאי גזע שמקורם מבלסטוציסטים אנושיים כי ניתן לגדלם למשך תקופה ארוכה, תוך שמירה על קריטיפ תקין ועל יכולת התמיינות סומטית [22]. עבודתם הראתה כי ניתן לנתב תאי גזע להתמיינות לתאי עצב בוגרים, ובכך היוותה אבן דרך

## ביבליוגרפיה

1. Kremer J, Braat D & Evers J, Geographical distribution of publications in human reproduction and fertility sterility in the 1990s. *Human reproduction*, 2000;1653-1656.
2. Steptoe PC & Edwards RS, Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 1978;2(8085):366.
3. Lopata A, Johnston IWH, Hoult IJ & al, Pregnancy following intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization of a preovulatory egg. *Fertil Steril*, 33:117,1980.
4. Laufer N, DeCherney AH, Haseltine & al, The use of high-dose human menopausal gonadotropin in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 1983;40:734-41.
5. Zondek B, "Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens: Untersuchungen zur Biologie und Klinik der weiblichen Genitalfunktion". Springer, Berlin 1931.
6. Polishuk WZ, Siew FP, Gordon R & al, Vascular changes in traumatic amenorrhea and hypomenorrhea. *Int J Fertil*, 1977;22(3):189-92.
7. Schenker JG & Weinstein D, Ovarian hyperstimulation

- syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978;30:255-68.
8. Borth R, Lunenfeld B & De Watterville H, Gonadotropic activity of urinary extracts of climacteric females. *Experientia*, 1954;10(6):266-8.
  9. Rabau E, David A, Serr DM & al, Human menopausal gonadotropins for anovulation and sterility. Results of 7 years of treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 1967;98(1):92-8.
  10. Laufer N, Pratt BM, DeCherney AH & al, The in vivo and in vitro effects of clomiphene citrate on ovulation, fertilization, and development of cultured mouse oocytes. *Am J Obstet Gynecol*, 1983;147(6):633-9.
  11. Gonen Y, Balakier H, Powell W & al, Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990;71(4):918-22.
  12. Itskovitz-Eldor J, Kol S & Mannaerts B, Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod*, 2000;15(9):1965-8.
  13. Orvieto R, Triggering final follicular maturation- hCG, GnRH-agonist or both, when and to whom? *J Ovarian Res*, 2015;8:60.
  14. Navot D, Laufer N, Kopolovic J & al, Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *NEJM*, 1986;314:806-11.
  15. Simon A, Hurwitz A, Zentner BS & al, Transfer of frozen-thawed embryos in artificially prepared cycles with and without prior gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression: a prospective randomized study. *Hum Reprod*, 1998;13(10):2712-7.
  16. Younis JS, Mordel N, Lewin A & al, Artificial endometrial preparation for oocyte donation: the effect of estrogen stimulation on clinical outcome. *J Assist Reprod Genet*, 1992;9(3):222-7.
  17. Lewin A, Margalioth EJ, Rabinowitz R & al, Comparative study of ultrasonically guided percutaneous aspiration with local anesthesia and laparoscopic aspiration of follicles in an in vitro fertilization program. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(5):621-5.
  18. Rabinowitz R, Laufer N, Lewin A & al, The value of ultrasonographic endometrial measurement in the prediction of pregnancy following in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 1986;45(6):824-8.
  19. Laufer N, Palanker D, Shufaro Y & al, The efficacy and safety of zona pellucida drilling by a 193-nm excimer laser. *Fertil Steril*, 1993;59(4):889-95.
  20. Tadir Y, Wright WH, Vafa O & al, Micromanipulation of sperm by a laser generated optical trap. *Fertil Steril*, 1989;52(5):870-3.
  21. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS & al, Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998;282(5391):1145-7.
  22. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY & al, Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol*, 2000;18(4):399-404.
  23. יהושפט הרכבי: הכרעות גורליות, הוצאת עם עובד 1986

כרוניקה

עישון סיגריות אלקטרוניות בקרב צעירים



היצרנים מושכים את הצעירים על ידי שמות מפתים לטעמים של המוצר ותוספות הדומות לאלה של טלפונים ניידים. האדים הנשאפים ממוצרים אלה מכילים מתכות, חומרים אורגניים נדיפים ותוספי טעם, שעלולים להיות מזיקים בעיקר למערכת הנשימה של מתבגרים. יותר מכך, ניקוטין משיפע על המוח המתפתח וגורם להתמכרות. כמות הניקוטין הגבוהה במוצר עלולה לגרום נזקים למשתמש אפילו יותר מסיריגיות רגילות, אך 63% בקרב מתבגרים בגילים 24-25 אינם יודעים כלל שהמוצר מכיל ניקוטין. יותר על כן, שימוש בסיגריות אלקטרוניות מגביר את צריכת של סיגריות רגילות, עקב ההתמכרות לניקוטין. בתי הספר בארה"ב פתחו במערכה לסילוק המוצר, ואף אסרו על הבאת USB לשטח, עקב הדמיון בין המוצרים. בחודש אפריל 2018 שישה ארגוני בריאות ו-11 עשר סנטורים פנו ל-FDA כדי להסדיר מניעת שימוש בג'ול בקרב צעירים, למנוע רכישת המוצר במרשתת, ולהגביר אכיפת איסור המכירה לצעירים. אכן FDA פתח במערכה להגבלת הסחר במוצר זה, וכל שנותר לנו הוא לקוות שהיא תצליח במשימה (Barrington & Leventhal NEJM 2018;379:199).

איתן ישראלי

לאחרונה אנו עדים לפרסומות ענק בעיתונות המציעות שימוש בסיגריות אלקטרוניות מסוג ג'ול. יוזמה של מקבלי החלטות בישראל נועדה למנוע את ייבואו של אביזר זה, אך כנראה שהיא כשלה. בארה"ב השימוש בסיגריות אלקטרוניות הוגבר בקרב תלמידי תיכון מ-2% בשנת 2011 עד ל-16% בשנת 2015. לאחר מערכת הסברה פחת שיעור זה ל-11% בשנת 2016. הכנסת האביזר ג'ול לשוק שתפס קרוב ל-50% מהשימוש בסיגריות אלקטרוניות מאיים על בריאות בני הנוער והציבור בכלל. ג'ול ומוצרים דומים לו, מכילים ניקוטין בצורת מלח מעלי הטבק, בריכוז הגבוה פי 2-10 מסיגריות אלקטרוניות אחרות המכילות ניקוטין בצורת בסיס חופשי. מחסנית המוצר ג'ול מכילה 0.7 מ"ל של ניקוטין בריכוז 59 מ"ג למ"ל, המקביל ל-20 סיגריות רגילות. ג'ול מכיל תוספים המבטיחים הנאה גם בריכוזי ניקוטין גבוהים, לעומת סיגריות רגילות שהעישון שלהן מלווה בריח וטעם לא נעימים, כך שהשימוש לג'ול מושך יותר את הצעירים. המוצר קטן מימדים וקל משקל (10 גרם) ודומה ל-USB - תכונות המקלות על הסוואתו והסתרתו על ידי הצעירים.