

**התמודדות להפחתת מפגעי הלישמניה בישראל
מחקרים במימון המשרד להגנת הסביבה**

תמונת מצב

31 יולי 2018

הוכן על ידי ד"ר סיניה נתניהו, ד"ר ארנה מצנר*

* גרסה קודמת (ממצאי ביניים), הוכנה ע"י ד"ר מירי צאלוק



תוכן עניינים

2	תקציר מנהלים
3	1. רקע
4	2. הצגת הקול קורא
5	3. טבלת סכום המחקרים ותרומתם להתמודדות עם הלישמניה
8	4. מחקרים - עיקרי הדברים
	מחקר 2-3-131: מעקב אחר התפשטות של לישמניה טרופיקה בצפון ישראל
	מחקר 1-4-131: הערכה אפידמיולוגית בזמן ובמרחב של טפיל הלישמניה בעשור האחרון בדרום הארץ ופיתוח של אבחון מולקולרי מהיר ורגיש למינים השונים
	מחקר 2-4-131: זיהוי, הגדרה, אפיון והשוואת אזורים סביבתיים עם סיכון מוגבר לחשיפה ללישמניאזיס של העור בעזרת איתור יזום של מקרי מחלה פוטנציאליים
	מחקר 1-5-131: הצעה לבדיקה ויישום שיטות חדשות לבקרה מושכלת של הלישמניה: שבירת הקשר בין הפונדקאי לחית המאגר
	מחקר 4-5-131: חסימת ההעברה של לישמניה עי"י חיסון אוראלי של חיות רזרוואר
	מחקר 5-5-131: הדברת זבובי חול המעבירים לישמניה טרופיקה: ריסוס בסביבת בתי הגידול בחומרי הדברה ושימוש בפיתיונות המכילים קוטלי חרקים להאכלת שפנים.
15	5. סיכום, מסקנות ויישום אפשרי
16	6. שאלות מחקר עתידיות





התמודדות להפחתת מפגעי הלישמנייה בישראל

מחקרים במימון המשרד להגנת הסביבה - תמונת מצב

תקציר מנהלים

מחלת הלישמנייה העורית נגרמת על ידי טפילי הלישמנייה אשר מועברים לבני האדם מיונקים אחרים על-ידי זבוב החול במהלך מציצת הדם. בשנים האחרונות ניכרת עלייה בהיקף ובתפוצת התחלואה בלישמנייה בישראל. למרות מאמצים רבים וחרף השקעה ניכרת של משאבים כספיים במחלת הלישמנייה בקנה מידה עולמי, לא נמצא עדיין פתרון שורשי למניעת ההתפשטות והתחלואה במחלה. לפיכך, אישרה ממשלת ישראל תכנית לאומית לבחינת דרכי התמודדות להפחתת מפגעי הלישמנייה בישראל. תכנית זו כוללת מימון מחקרים שמטרתם הבנת הסיבות לעלייה בתחלואה ופיתוח ושכלול שיטות ההתמודדות עם המחלה. בהתייעצות עם משרד הבריאות ורשות הטבע והגנים, נבחרו ע"י המשרד שישה מחקרים למימון לתקופות שבין שנתיים לשלוש שנים (חלקם הוארכו, מסיבות שונות, לשנה נוספת), בסכום כולל של 1,488,075 ₪. מסמך זה סוקר את המחקרים בנושא לישמנייה במימון לשכת המדענית הראשית, מסכם את המחקרים שהסתיימו ואת האפשרויות היישומיות שלהם למניעת ההתפשטות והתחלואה בלישמנייה וכיווני מחקר עתידיים. באופן ספציפי, הסקירה כוללת דיון בנושאים הבאים:

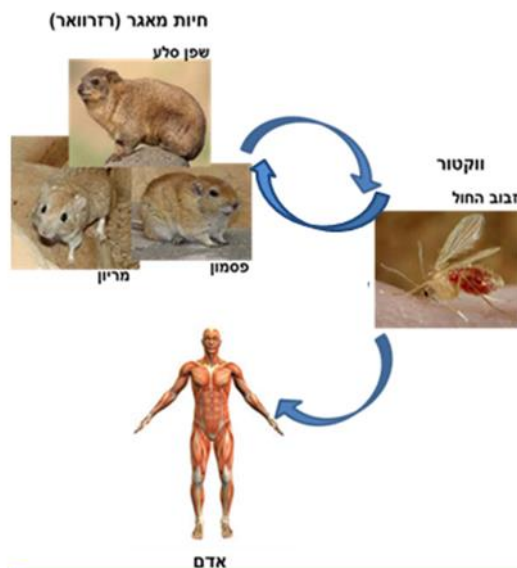
- שני מחקרים עוסקים באבחון של זני הטפילים השונים. מידע מולקולרי גילה שיש 4 זנים שונים של לישמנייה טרופיקה בארץ. נמצא זן טפיל חדש של לישמנייה טרופיקה שהגיע לישראל ופרץ בשנים האחרונות. המחקרים מציעים שיטות איבחון מהירות ומדויקות שיביאו לטיפול מתאים במקרה של תחלואה.
- מחקר אחד בחן את היקף התחלואה ותת הדיווח בדרום הארץ עם המלצות לרכז את הפעילות בשמונה צברים ובאוכלוסיות מסוימות.
- בשני מחקרים ישנה התקדמות בבחינת השיטה של מתן פיתיונות מורעלים למכרסמים על מנת להפחית את כמות זבובי החול הנגועים. מוצע באחד המחקרים להמשיך ולבחון את השיטה בהיקף ניסויי גדול.
- במחקר אחר הושגו שלבים ראשוניים בפיתוח חיסון ללישמנייה לחיות המאגר ומוצע להמשיך לפתח את השיטה.



1. רקע

מחלת הלישמניה העורית (המוכרת גם בשמות "שושנת יריחו" ו"חבורת יריחו") נגרמת על ידי טפילי הלישמניה אשר מועברים לבני האדם מיונקים אחרים על-ידי נקבת יתוש זבוב החול במהלך מציצת הדם (איור 1). בשנים האחרונות ניכרת עלייה בהיקף התחלואה בלישמניה בישראל. שיעור היארעות המחלה ל-100,000 תושבים עלה מ-1.3 ב-2003 ל-4.3 ב-2012 (אפידע, דו"ח אפידמיולוגי תקופתי, משרד הבריאות, מרץ 2014). כמו-כן, תפוצת המחלה התרחבה לאזורים בהם לא הייתה קודם, כגון אזור מישור אדומים וצפון הארץ. בארץ תפוצת הלישמניה היא זואונוטית, כלומר- מועברת מבעלי חיים, בעיקר יונקים, שמהווים את חיות המאגר של המחלה. שני טפילי לישמניה נפוצים בארץ: הטפיל *Leishmania major* נפוץ בעיקר באזור הנגב, בקעת הירדן, וים המלח ומועבר על ידי זבוב החול מהמין *Phlebotomus papatasi*. מיני המאגר העיקריים שלו הם פסמון (*Psammomys obesus*), מריון מצוי (*Meriones tristrami tristrami*) ומריון המדבר (*Meriones crassus*). הטפיל השני, שבשנים האחרונות התפשט לאזורים נוספים, הוא טפיל *L.tropica* הנפוץ באזור מישור אדומים וצפון הארץ וגורם למחלה ממושכת יותר שעשויה להשאיר צלקות ואף להתפתח מחלה פנימית. טפיל זה מועבר על ידי זבובי החול מהמינים: *P. sergenti* ו-*P. arabicus* ומין המאגר העיקרי שלו הוא שפן הסלע (*Procapra capensis*).

איור מס. 1. מעגל מחלת הלישמניה בישראל



הטפיל מתקיים בחיות המאגר (מאכסנים) ומועבר מחיה לחיה באמצעות זבוב חול. זבובי החול נדבקים בטפילים לאחר שהם עוקצים בעלי חיים נגועים ומעבירים אותם הלאה כשהם עוקצים פרטים אחרים, בדרך כלל מאותו המין. בני האדם נדבקים באקראי כשזבוב חול נגוע עוקץ אותם.





2. החלטת ממשלה וקול קורא

למרות מאמצים רבים וחרף השקעה ניכרת של משאבים כספיים במחלת הלישמניה בקנה מידה עולמי, לא נמצא עדיין פתרון שורשי למניעת ההתפשטות והתחלואה במחלה. לפיכך, אישרה ממשלת ישראל ביום 6.9.2012 תכנית לאומית לבחינת דרכי התמודדות להפחתת מפגעי הלישמניה בישראל (החלטה מספר 5101 (חכ/296), תיקון בהחלטה מספר 259 מה- 22.5.2013). תכנית זו כוללת פעולות הסברה בישובים בהם הסיכון להידבקות גבוה, פעילויות ניסיוניות להתמודדות עם המפגעים, ניטור של היונקים המהווים חיות מאגר ללישמניה וניטור ההידבקות במחלה, וכן מימון מחקרים שמטרתם הבנת הסיבות לעלייה בתחלואה ופיתוח ושכלול שיטות ההתמודדות עם המחלה.

במסגרת החלטת הממשלה פרסם המשרד להגנת הסביבה קול קורא להצעות למחקר, סקרים וסקרי היתכנות לשנת 2013 בנושאים הבאים :

- 1) דפוסי תנועה ופיזור של שפנים, מכרסמים וזבובי חול
- 2) השלמת בירור התפקיד של בעלי חיים שונים כחיות מאגר
- 3) אקולוגיה של מעגלי ההעברה של הטפילים במקומות השונים
- 4) מחקר אפידמיולוגי לבירור מקומות החשיפה והמפגש של בני אדם עם זבובי חול מודבקים
- 5) פיתוח שיטות התמודדות חדשות - הן כנגד חיות המאגר והן כנגד זבובי חול - ושיכלול שיטות קיימות.

שישה מחקרים נבחרו והם ממומנים לאורך שנתיים או שלוש (החל מינואר 2014, חלקם הוארכו), בסכום כולל של 1,488,075 ₪ (טבלה 1). מטרת מסמך זה היא לסקור בקצרה את המחקרים שבוצעו, במימון המשרד, לסכם את התקדמות המחקרים, ולהבין מה האפשרויות היישומיות של המחקרים למניעת ההתפשטות והתחלואה בלישמניה (טבלה 1).



3. טבלת סכום המחקרים ותרומתם להתמודדות עם הלישמניה

מס' מחקר	נושא המחקר	רשות המחקר	חוקר ראשי	תקופת ההסכם	סוג הטפיל החלק הנחקר במעגל החיים של העברת לישמניה	תרומה אפשרית לטיפול בלישמניה	מה נדרש על מנת ליישם את תוצאות המחקר	מגבלות סביבתיות של המחקר
131-3-2	מעקב אחר התפשטות של לישמניה טרופיקה בצפון ישראל	האוני' העברית	צ'ארלס יפה	01.01.2014 - 30.06.2017	<i>L.tropica</i> תפוצת הטפיל	1. שיטת אבחון חולה מדויקת מאפשרת טיפול ממוקד יותר 2. הבנת מקור ומאגר הטפיל	שיפור שיטת האבחון ובדיקת היתכנות הטמעת השיטה במערכת הבריאות	-
131-4-1	הערכה אפידמיולוגית בזמן ובמרחב של טפיל הלישמניה בעשור האחרון בדרום הארץ ופיתוח של אבחון מולקולרי מהיר ורגיש למינים השונים	אוני' בן גוריון	אורלי שגיא	01.01.2014 - 31.12.2017	<i>L. major</i> תפוצת טפיל	1. שיטת אבחון מדויקת מאפשרת טיפול ממוקד 2. הבנת מקור ומאגר טפיל הלישמניה	שיפור שיטת האבחון ובדיקת היתכנות הטמעת השיטה במערכת הבריאות	-



<p>סוגיות הקשר של התחלואה לזהום אוויר ולתנאים מטאורולוגיים נותרו פתוחות.</p>	<p>1. למקד התערבות מניעתית אקטיבית באזורים בעייתיים בעיקר בחודשי הקיץ, הכוללת מסע הסברה, חלוקת רשתות וניסיון להרחיק חיות מאגר מפאתי הישוב. 2. להגביר את המודעות לחשיבות המניעה והאבחון גם באוכלוסייה הבדואית. 3. התערבות פעילה במרפאות ובמעבדות לגבי חשיבות הדיווח על מקרים מזוהים, הגברת זיהוי מקרים אקטיבית של המטפלים ומתן טיפול תרופתי במידת הצורך.</p>	<p>1. הערכת היקף התחלואה בדרום הארץ 2. התמקדות באזורים בעייתיים</p>	<p>לשכת אגף ענייני רישוי אקולוגית, שבי"ה 01.01.2014 - 31.12.2016</p>	<p>מיכאל פריגר</p>	<p>אוני בן גוריון</p>	<p>זיהוי, הגדרה, אפיון והשוואת אזורים סביבתיים בדרום הארץ עם סיכון מוגבר לחשיפה ללישמניאזיס של העור בעזרת איתור יזום של מקרי מחלה פוטנציאליים</p>	<p>131-4-2</p>
<p>1. רעילות וחוסר ספציפיות של FIPRONIL 2. יידרש ניטור אקולוגי בשטח הניסוי</p>	<p>1. יש לבחון את השיטה בתנאי שדה מלאים ובקנה מידה של ישוב, /בסיס צבאי להפעלה בטווחי זמן קצרים (שבועות בודדים) שיאפשרו הפחתה של זבובי חול נגועים באזור הניסוי ובטווחי זמן ארוכים להפחתה של אוכלוסיית הטפיל בחיות המאגר. לצורך כך יש להקים ועדת מומחים לבחינת תכנית הניסוי ולקבל אישורים מרטי"ג ומבעל האתר בו מבוצע הניסוי. 2. לפי מידת ההצלחה לבחון פיתיונות מותאמים לפונדקאים נוספים באזור. 3. במידה והניסוי יצליח ועל מנת לייצר פתרון מסחרי יידרש להפוך את הפיתיונות לתכשירים מסחריים.</p>	<p>חסימת העברת טפיל הלשמניה ממריון והדברת וקטור (זבוב החול)</p>	<p>קשר מאגר – וקטור 01.01.2014 - 31.03.2017</p>	<p>צביקה אברמסקי</p>	<p>אוני בן גוריון</p>	<p>הצעה לבדיקה ויישום שיטות חדשות לבקרה מושכלת של הלישמניה בדרום הארץ: שבירת הקשר בין הפונדקאי לחית המאגר</p>	<p>131-5-1</p>



<p>האכלה של חיות המאגר עשויה להשפיע על האוכלוסייה והתפוצה שלהם.</p>	<p>השיטה עדיין אינה בשלה ליישום. יישום גישה זו מחייב המשך המחקר ולטיוב את השיטה. קשה בשלב זה להעריך את הפוטנציאל.</p>	<p>חסימת העברת טפיל הלישמניה</p>	<p>לשכת המדענית הראשית L.majov קשר מאגר – וקטור</p>	<p>01.01.2014- 31.03.2017</p>	<p>גד בנעט</p>	<p>האונ' העברית</p>	<p>חסימת העברה של לישמניה ע"י חיסון אוראלי של חיות רזרוואר</p>	<p>131-5-4</p>
	<p>1. ההדברה הכימית הניבה תוצאות חלקיות. 2. שימוש בפיתיונות המכילים קוטלי חרקים להאכלת שפנים – נדרש עדיין מחקר</p>	<p>הדברת וקטור (זבוב החול) חסימת העברת טפיל הלישמניה</p>	<p>וקטור (זבוב החול)</p>	<p>01.01.2014- 31.12.2017</p>	<p>אלון ורבורג</p>	<p>האונ' העברית</p>	<p>הדברת זבובי חול המעבירים לישמניה טרופיקה: ריסוס בסביבת בתי הגידול בחומרי הדברה ושימוש בפיתיונות המכילים קוטלי חרקים להאכלת שפנים.</p>	<p>131-5-5</p>

מחקר 2-3-131: מעקב אחר ההתפשטות של לישמניה טרופיקה בצפון ישראל (נושא 3)

חוקרים: צ'רלס יפה, גד בנעט, האוניברסיטה העברית.

תקופת המחקר: 2014 – יולי 2017

א. רקע ומטרות המחקר

מטרת המחקר היא הבנת צורת המעבר של *L.tropica* בצפון הארץ ע"י זיהוי הגנוטיפים השונים של טפיל הלישמניה. המחקר מנתח את הגנטיקה של אוכלוסיית הטפיל במרכז ובצפון הארץ. המחקר מבצע ניתוח גנטי של אוכלוסיות הטפיל בשפני הסלע ובחולים ומנתח את האפידמיולוגיה של המחלה לפי הזנים השונים.

ב. שיטות

המחקר מפתח שיטה רגישה להפקת דנ"א הטפיל ישירות מדם החיה או האדם הנגוע ולזיהוי הגנוטיפים הייחודיים של הטפיל בשיטה מולקולרית (MLMT) Multi-locus microsatellite typing. הזנים הייחודיים של הטפיל באדם ובחיות יבדקו בשיטה המולקולרית לניתוח הגנוטיפ של הטפיל. מידע זה ישמש לעקוב אחרי מקור ההדבקה והעברתו. השיטה תאפשר מעקב אחר מנגנון ואחר נתיב ההדבקה בין זבובי החול לחיות המאגר ולאדם. בכך המחקר אמור לתרום לפיתוח שיטות מניעה יעילות יותר נגד התפשטות המחלה. המחקר ישתמש הן בדוגמאות ישנות של חולים שאובחנו וב-800 דוגמאות חדשות של חולים.

ג. תוצאות עיקריות

החוקרים פיתחו שיטה להפקת דנ"א טפיל הלישמניה ישירות מדם החולה ולזיהוי מדויק של זן הלישמניה. עד עכשיו אבחון המחלה נעשה לרב ע"י תרבית מדוגמה שנלקחת מפצע החולה. הבעיה בהפקת דנ"א מהפצע היא שהטפיל עשוי לעבור שינוי גנטי בזמן ההתרבות כך שלא ברור האם הזן שמתקבל הוא אמנם זה שקיים בטבע. אבחון מולקולרי של הטפיל ישירות מפצע החולה יאפשר קישור בין שינוי גנטי של הטפיל לבין הסביבה. תוצאות אלו מראות כי MLMT יכול לשמש בהצלחה לזיהוי גנוטיפים של טפילי

L. TROPICA ישירות באמצעות DNA מנגעי מטופל שנשלחו לאבחון (MLMT ישיר). ניתוח של מרחקים ו- GENOTYPING של תוצאות שהושגו ע"י MLMT ישיר נתן תוצאות דומות לאלו שזוהו בטפילים מתרבית. עובדה זו מצביעה על כך שטכניקה זו יכולה לתת ניתוח מהיר של גנוטיפים של הטפיל ללא צורך לגדל את הטפיל. האוכלוסיות העיקריות היו דומות לאלו שנצפו במחקרים קודמים, אם כי אוכלוסייה חדשה של טפילים

השונה מהטפילים שבודדו בעשור הקודם זוהתה. ניתוח של יותר דגימות נדרש כדי לאשר את הממצא הזה. MLMT ישיר מבעלי חיים לא הצליח עד כה. בשלב זה נבדקו רק שפני סלע אשר מחקרים קודמים כי הם חיות המאגר ל *L. TROPICA*, ובהם צפינו לזיהוי את העומס הטפילי הגבוה ביותר. ייתכן שעומס



הטפילים בבעלי חיים הוא נמוך מדי, וכי מסיבה זו MLMT ישיר נתן הגברה לא ספציפיות של DNA או שלא התבצעה הגברה כלל. בעתיד יהיה צורך בשיפור הטכניקה כדי להגדיל את הרגישות של MLMT ישיר ולאפשר ניתוח של טפילים ישירות מדגימות בעלי חיים. שיטה נוספת היא שיטה חדשה המבוססת על (NGS) NEXT GENERATION SEQUENCING של רצף עמוק ל-KDNA MINICIRCLE (DEPSEQKDNA) שפותחה. תהליך זה מבוסס על בדיקת PCR הרגיש ביותר עבור LEISHMANIASIS שקיים כיום, והוא שימש בסיס נרחב לזיהוי טפילים בכל סוגי הרקמות. בעוד ש-PCR - KDNA אינו משמש באופן שגרתי להבדיל בין מינים של לישמניה, השוואה בין רצפי ה-KDNA מאפשרת להבחין בין *L. TROPICA* ו-*L. MAJOR*. תהליך זה מאפשר ניתוח מהיר של DNA פולימורפיזם במספר גדול של דגימות ממגוון רחב של רקמות. ערוץ ביואינפורמטיקה יפותח בעתיד על מנת לכלול בתוך ניתוח התוצאות את ההשפעה של מספרו של כל רצף KDNA וכדי לאפשר ניתוח נוסף של התוצאות. שינויים ב-KDNA MINICIRCLE GUIDE RNAS יכולים לגרום לשינויים באזורי קידוד של הגנים המיטוכונדריאליים. זה, יחד עם המידע על פתולוגיה הקלינית של החולים, מאפשר הערכה של ההשפעה של MINICIRCLES KDNA על אלימות הטפיל.

ד. מסקנות ויישום אפשרי

MLMT ישיר או DepSeqkDNA מאפשרים אבחון מהיר ומדויק של זן טפיל הלישמניה, מידת האלימות שלו והתאמת טיפול מתאים. כמו כן, באמצעות שיטה זו החוקרים יעקבו אחרי מסלול ההדבקה והעברת לישמניה טרופיקה בארץ: הבנת מקור ההדבקה, המאגר של הטפיל, מהיכן ולאן הטפיל עובר. זוהו 4 זנים של לישמניה טרופיקה בארץ, מהם זן אחד חדש שהגיע לישראל בשנים האחרונות.





מחקר 1-4-131: הערכה אפידמיולוגית בזמן ובמרחב של טפיל הלישמניה בעשור האחרון בדרום הארץ ופיתוח של אבחון מולקולרי מהיר ורגיש למינים השונים (נושא 4) חוקרים: אורלי שגיא, יונת שמר-אבני (אוניברסיטת בן גוריון) תקופת המחקר: 2014 – 2017

א. רקע ומטרות המחקר

מטרות המחקר הן:

1. מיפוי האזורים הנגועים בלישמניה מייגור, אבחון שכיחות והתפלגות המחלה בדרום הארץ בשנים 2003-2013. בין השאר, הערכת שינויים בדפוסי התפשטות המחלה אחרי מעבר בסיסי צה"ל לנגב
2. אבחון המשתנים הגיאוגרפיים, התיישבותיים והסביבתיים (מהירות רוח, טמפרטורה, לחות) הקשורים להתפשטות המחלה
3. פיתוח שיטה מולקולרית של הזן הגורם למחלה ולהעריך את התפלגות הזנים בישובים
4. ביצוע מחקר פרוספקטיבי לאבחון זני לישמניה עם PCR
5. הערכת יעילות הטיפול ללא אבחון מעבדתי

ב. שיטות

1. מחקר רטרוספקטיבי לחולים שאובחנו עם משטח 2003-2013 לשם אבחון הקשר בין המחלה למשתנים מרחביים, מבניים וסביבתיים עם מודלים סטטיסטיים.
2. פיתוח שיטה מולקולרית מבוססת Quantitative real-time reverse transcription PCR
3. מחקר פרוספקטיבי – אבחון מולקולרי לדגימות מ-2014 למיפוי התפלגות זני המחלה
4. הערכת רגישות ודיוק הטיפול האמפירי כיום, ללא אבחון מעבדתי.

ג. תוצאות עיקריות

1. קיימת עלייה ניכרת במספר מאובחנים בלישמניה עורית בדרום בשנים האחרונות וכן התרחבות בתפוצה של המחלה. קיימת התפשטות המחלה לאזורים חדשים - לצפון מערב הנגב.
2. פותחה שיטה לאבחון לישמניה וזיהוי הזן (לישמניה מייגור לעומת טרופיקה) ע"י תכנון פריימרים למערכת mqrRT-PCR. השיטה מהירה יותר ורגישה הרבה יותר מהשיטה המקובלת כיום (צביעת תאי הטפיל בגימזה).
3. נמצא כי מרבית הדיווחים היו במהלך החודשים הקרים. נוסף לכך, נמצא כי רוב הנדבקים הם גברים וממוצע גילם 38.71

ד. מסקנות ויישום אפשרי

שיטת האבחון המולקולרי תאפשר טיפול מדויק יותר בחולים לפי הזן הספציפי של המחלה שיש להם ובכך תסייע לסיכויי ההחלמה, ותמנע סיבוכים. לדעת החוקרים השיטה תאפשר שיפור השרות מאחר והדגימות





נלקחות במרפאה בזמן ביקור אצל הרופא ותביא לחסכון משמעותי בעלויות הטיפול, שכן מגוון הטיפולים המוצעים כיום לאבחון יקרים מאוד וטיפול ספציפי ימנע שימוש במספר תכשירים להתגברות על המחלה.

מחקר 2-4-131: זיהוי, הגדרה, אפיון והשוואת אזורים סביבתיים עם סיכון מוגבר ל

ללישמניאזיס של העור בעזרת איתור יזום של מקרי מחלה פוטנציאליים (נושא 3)

חוקרים: פרופסור מיכאל פריגר, אוניברסיטת בן גוריון

תקופת המחקר: 2014 – 2016

א. רקע ומטרות המחקר

כרגע שיטת דיווח על הדבקה במחלת הלישמנייה היא סבילה, כך שקיים תת-דיווח על המחלה ואיבוד מידע על תנאי ההדבקה. המחקר בוצע בדרום הארץ. מטרות המחקר הן (1) לשפר את הדיווח של המחלה בעזרת איתור ייזום של החולים ע"י איתור חולים חשודים ששהו בסביבת חולה מאובחן בזמן ובתנאים דומים. (2) לבחון את הקשר בין תחלואה לגורמים סביבתיים ודמוגרפים.

ב. שיטות

המחקר התבסס על: (1) סקר (מחקר חתך) בקרב מקרים שדווחו למשרד הבריאות בין השנים 2014 – 2016 (2) מחקר מבוסס סדרות עתיות (3) מחקר case-crossover

ג. תוצאות עיקריות

נמצא כי יש תת דיווח משמעותי בלישמניאזיס עורית בדרום הארץ. שיעור המקרים שנכללו במחקר (מספר מקרים מרשומות משרד הבריאות + מספר מקרים שנוספו בפניות טלפוניות) היה יותר גבוה באופן מובהק משיעור המקרים ברשומות משרד הבריאות בלבד (26.9 מול 21.6, $p = 0.012$). ישנם גורמים שונים המשפיעים על הדיווח (גיל, רמה סוציו-אקונומית, אזור מגורים). כמו כן, ישנם הבדלים באזורים גיאוגרפיים מבחינת הכרת גורמי החשיפה ורמת הידע על המחלה. עונתיות, טמפרטורה זיהום אוויר משפיעים גם כן על מספר הנעקצים ביום. ישנן השגות על המתודולוגיה שהחוקרים השתמשו לבחון את הקשר בין תחלואה לזיהום אוויר וטמפרטורה.

ד. מסקנות ויישום אפשרי

ההערכה היא שעשרים עד ארבעים אחוז ממקרי התחלואה לא דווחו. נמצאו 8 צברים גיאוגרפיים (אופקים, ירוחם, הערבה התיכונה, חבל אילות, תמר, מרחבים, נווה מדבר, אשכול) מקומות ששיעור המקרים באופן מובהק ($p < 0.05$) יותר גבוה מהשיעור בכל אזור הדרום. תת-דיווח נפוץ יותר בקרב ילדים, ממוצא יהודי וילידי הארץ ודירוג סוציו אקונומי נמוך. מומלץ למקד התערבות מניעתית אקטיבית





באזורים אלה, בעיקר בחודשי הקיץ, הכוללת מסע הסברה, חלוקת רשתות וניסיון להרחיק חיות מאגר מפאתי הישוב. יש לשים לב להגברת המודעות לחשיבות המניעה והאבחון גם באוכלוסייה הבדואית. כמו כן, נחוצה התערבות פעילה במרפאות ובמעבדות לגבי חשיבות הדיווח על מקרים מזוהים, הגברת זיהוי מקרים אקטיבית של המטפלים ומתן טיפול תרופתי במידת הצורך.

מחקר 1-5-131: הצעה לבדיקה ויישום שיטות חדשות לבקרה מושכלת של

הלישמניה: שבירת הקשר בין הפונדקאי לחית המאגר (נושא 5)

חוקרים: פרופסור צביקה אברמסקי, עידו צורים וגדעון וסרברג. אוניברסיטת בן גוריון
תקופת המחקר: 2014 – מרץ 2017

א. רקע ומטרת המחקר

מטרת המחקר היא לצמצם תחלואה הנגרמת מטפיל לישמניה מגיור על ידי שבירת הקשר בין הווקטור (זבוב החול *P. paptassi*) לבין הפונדקאים (מריון המדבר ומריון מצוי) ובכך לצמצם את הנגיעות בטפיל, הן באוכלוסיית הווקטור והן באוכלוסיות המאגר ולהוריד את סך אוכלוסיית זבובי החול.

ב. שיטות

מטרות המחקר הן צמצום אוכלוסיית הווקטור (זבוב החול) באזור המטופל ע"י קטילת נקבות זבוב החול העוקצות פונדקאים בשטח (מריונים). קטילת הנקבות העוקצות תבוצע על ידי טיפול בפונדקאים בחומרי הדברה סיסטמיים Fipronil ו-Ivermectin הרעיל לזבובי חול. המטרה השנייה היא הפחתת הנגיעות בלישמניה בקרב אוכלוסיית הווקטורים (זבובי החול) ע"י קטילת זחלים במחילות המכרסמים על-ידי חומר ההדברה המופרש בגללי המכרסמים.

ג. תוצאות עיקריות

פותח פיתיון למכרסמים המשלב בתוכו חומר הדברה סיסטמי גנרי (fipronil) הפוגע בנקבות זבוב החול הניזונים מהמכרסם אך לא פוגע במכרסם עצמו. תוצאות הניסויים שנערכו במעבדה ובשדה מדגימות כי השימוש בפיתיונות מזון המכילים fipronil מראה התכנות גבוהה לפגיעה משמעותית באוכלוסיית זבובי החול שניזונו בארוחת דם הן ממריון מצוי והן ממריון מדבר למשך 3-4 שבועות לפחות. כמו כן, מתן פיפרוניל למכרסמים אלה הופך ככל הנראה את מצע הגידול במחילותיהם לרעיל לגידול של זחלי זבוב החול. אוכלוסיית זבובי חול זו היא החוליה החשובה ביותר במחזור העברת הלישמניה ממיני המאגר לאדם והיא גם מוקד מחקר זה. התקבלה הפחתה ממוצעת של עד 86% במספר נקבות זבוב החול (הנקבות בלבד הן העוקצות ומעבירות את הטפיל) המגיחות מתוך מחילות של מכרסמים שטופלו בפיתיונות. הנקבות שנקטלו הן ככל הנראה נקבות שניזונו או שהתחילו בפעולת ההזנה מדם מכרסם שטופל. כמו כן, הדגמנו רעילות משמעותית של הפרשות המכרסמים לזחלי יתושים (וככל הנראה גם זבוב חול).



ד. מסקנות ויישום אפשרי

תוצאות ניסויים אלה מצביעות שלגישת ההדברה זו, היתכנות גבוהה ביותר להוות כלי משמעותי בבקרה של מחלת הלישמניאזיס העור במגוון פונדקאים אפשריים. יש לבחון את השיטה בתנאי שדה מלאים ובקנה מידה של ישוב, להפעלה בטווחי זמן קצרים שיאפשרו השגת הפחתה משמעותית בסיכויי ההדבקה בטפיל בתוך שבועות בודדים.

מחקר 4-5-131: חסימת ההעברה של לישמניה ע"י חיסון אוראלי של חיות

רזרוואר (נושא 5)

חוקרים: גד בנעט, צ'רלס יפה. האוניברסיטה העברית

תקופת המחקר: 2014 – מרץ 2017

א. רקע ומטרות המחקר

חיסון אוראלי של חיות המאגר של לישמניה – שפני סלע, גרבילים ופסמונים, יכול להיות אסטרטגיה מועילה לחסימת התפשטות המחלה. מטרת המחקר היא להראות היתכנות של חיסון חיות מאגר נגד לישמניה מייגור ומניעה של הדבקה של החיות במחלה. בכך ניתן יהיה לשבור את שרשרת העברת המחלה מחיות המאגר לאנשים.

ב. שיטות

1. פיתוח שיטה לחיסון והדבקה של עכברים.
2. חיסון שני זני עכברים בשתי צורות.
3. בחינת התגובה החיסונית.

ג. תוצאות עיקריות

פותחה שיטה למתן חיסון לעכברים תוך שימוש במיקרוספרות. מיקרוספרות עשויות החומר אלגינט Manucol DH היו טובות יותר. לא היה שחרור טפילים בגוף העכברים מהמיקרוספרות וההעברים לא הראו סימני מחלה פנימית של לישמניה. תוצאות הניסיונות הראו כי יש יתרון למתן חיסון לפה עצמו ולא ישירות לקיבה.

העכברים אשר חוסנו במתן החיסון לפה ועברו הוקעה הראו לקויות הרבה פחות חמורות ברגל המודבקת בהשוואה לעכברים בלתי מחוסנים, וכן הראו עומס טפילי נמוך באופן משמעותי ביותר בהשוואה לעכברים בלתי מחוסנים ברגל המוזרקת ובדם. החיסון האוראלי לא מנע את התקדמות ההדבקה בעכברים אבל הראה שעכברים שחוסנו לפה הראו תגובה יותר אפקטיבית כלפי ההדבקה עם פגיעה קשה פחות ברגל המוזרקת ועומס טפילי נמוך יותר.

ג. מסקנות ויישום אפשרי

תוצאות המחקר מצביעות על כך שחיסון אוראלי במתן דרך הפה לעכברים כנגד לישמנייה מיג'ור גורם לעירור תגובה חיסונית, מקטין את הלקויה באזור ההדבקה ואת העומס הטפילי בדם וברקמות ויתכן



שהוא עשוי להקטין את מידת הנגיעות לזבובי חול. הבעיה העיקרית ביישום מחקר זה בטווח הארוך הוא לשכת המדענית הראשית הפצת החיסון בשטח הפתוח בכמות ותפוצה רחבה מספיק בכדי לחסן חיות מאגר.

מחקר 5-5-131: הדברת זבובי חול המעבירים לישמניה טרופיקה: ריסוס בסביבת בתי הגידול בחומרי הדברה ושימוש בפיתיונות המכילים קוטלי חרקים להאכלת שפנים (נושא 5)

חוקרים: אלון וורבורג, אביעד מונצז, אוסקר קירשטין, האוניברסיטה העברית
תקופת המחקר: 2014 – 2017

א. רקע ומטרות המחקר

לישמניה טרופיקה מועברת ממין המאגר העיקרי שלה – שפני סלע, לאדם ע"י זבובי חול, בעיקר מזן *Phlebotomus sergenti*. זבובי חול ממין זה מתרבים במערות ומחילות. מחקרים הראו שהטיפול הנפוץ נגד זבובי חול בישראל, ריסוס קירות הבתים בקוטלי חרקים, אינו יעיל בהפחתת זבובים לאורך זמן. מטרת המחקר לפתח דרכים מקבילות לטפל בהתפרצות המחלה ע"י הפחתת זבובי החול המעבירים אותה בשימוש ממוקד בחומרי הדברה ובהאכלת מיני מאגר בקוטלי חרקים שיעברו לזבובי החול שיעקצו אותם.

ב. שיטות

1. שיפור הדברת זבובי חול סביב מקומות יישוב ע"י ניסויים במעבדה ומדידות שדה. השוואה בין השפעת קוטלי חרקים ציפרמטרין לבין בטא-ציפלוטרין, למבדה-סיהלוטרין ותשלובת חומרים. ריסוס במשטחי סלעים, ערימות בולדרים וסביב למערות, ריסוס במרווחי זמן שונים ותזמון עונתי של הריסוסים.
2. האכלת מיני המאגר (שפני סלע) בפיתיונות המכילים קוטלי חרקים, ומדידת ההשפעה על זבובי החול ועל זחלים של זבובי חול שיגדלו על מצע צואה של שפני סלע עם קוטל חרקים.

ג. תוצאות עיקריות

הדברה כימית – יעילות חלקית

1. ירידה ב-48% בכמות זבובי החול יומיים אחרי ריסוס בפיפטרין סביב קירות תמך של בתים וב-3 בולדרים. עם זאת, ההשפעה הייתה זמנית ונראתה עלייה חזרה במספר הזבובים.
2. כמות הזבובים סביב קירות היא נמוכה מלכתחילה ולא נראית ירידה משמעותית בעקבות הריסוס
3. הוספת סוכר האריכה את השפעת קוטל החרקים ל-11 יום
4. ריסוס מקומות רבייה משוערים של זבובי חול לא הניבו תוצאות





האכלת מיני המאגר בפיתיונות המכילים חומרי הדברה – ניסויים ראשוניים

- פיתיונות המכילים פיפרוניל מעוכלים, במידה מסוימת, ע"י השפנים וניתן למצוא פרקציות פעילות בצואה.
 - לא נמצא פיפרוניל בדם מה שמאוד מחליש את הסיכוי ששימוש באינסקטיצידי סיסטמי בשפנים יוכל להיות יעיל להדברת זבובי חול.
- החומר אינו מזיק לשפנים אולם ממית את זבובי החול שניזונים מדמם. הניסוי הופסק עקב תמותת מספר גדול של שפני סלע. על פי הערכת החוקרים השפנים מתו כתוצאה מהדבקה ויראלית.

ד. מסקנות ויישום אפשרי

ההדברה הכימית נותנת יעילות חלקית בלבד לנושא פיתוח פיתיונות למכרסמים לצורך התמודדות עם זבובי חול – המחקר בעיצומו.

5. סיכום, מסקנות ומידע חשוב עבור יישום אפשרי

- **אבחון של טפילי הלישמנייה**: ישנה התקדמות באבחון מולקולרי של טפילי הלישמנייה (*L. tropica* ו-*L. major*) והגנוטיפים שלהם. פותחו שיטות אבחון מדויקות שיוכלו לסייע במתן טיפול מתאים ומהיר. מחקרים אלה ישמשו גם להבנת התפשטות של הלישמנייה בזמן ובמרחב. יש לבדוק את ההיתכנות הכלכלית של שיטות האבחון והיתכנות הטמעתן במערכת הבריאות.
- **דיווח על תחלואה למערכת הבריאות**: ההערכה על פי העבודה שנערכה בדרום הארץ כי תת הדיווח הוא בין 20-40% מכלל המקרים. אופיינו 8 צברים גיאוגרפיים ומומלץ למקד את עבודת הממשלה באזורים אלה ובאוכלוסיות בהן המודעות נמוכה.
- **שבירת מעגל המחלה באמצעות מתן פיתיונות למכרסמים**: פותח פיתיון למריונים המכיל קוטל חרקים. בניסויי שדה בקנה מידה מקומי התקבלה הפחתה משמעותית (86%) במספר נקבות זבוב החול המגיחות מתוך מחילות של מכרסמים שטופלו בפיתיונות. מומלץ לבחון את השיטה באמצעות ניסוי שדה בהיקף גדול. פיתוח של פיתיונות לשפנים במטרה לשבור את מעגל המחלה של העברת לישמנייה טרופיקה נמצא בעבודה.
- **הדברה כימית של זבובי חול בתנאים שונים** הניבה תוצאות חלקיות ולא הוכיחה את עצמה כשיטה יעילה לאורך זמן להתמודדות עם מפגעי זבוב החול. לשיטה זו גם מחיר סביבתי כבד של ריסוס שטחים נרחבים בחומרי הדברה.
- **מתן חיסונים למכרסמים נגד לישמנייה מייגור ומניעה של הדבקה של החיות במחלה** - הייתה הצלחה ביצירת קפסולות לטפיל הלישמנייה שישמשו כחיסון. עכברים שקיבלו קפסולות אלו פיתחו נוגדנים לטפיל. נחוץ מחקר נוסף על מנת לטייב את השיטה ולבדוק את היתכנותה בפסמונים.
- **למרות ההתקדמות באפיק המולקולרי-גנטי, המחקרים האפידימיולוגיים שעוסקים בתפוצת המחלה ובסיבות להתפשטותה לוקים בחסר**. אפיק זה הוא חשוב יותר מבחינה יישומית ומבחינת ממשק שטח



- למנוע את התפשטות הלישמנייה. יש לקדם ולתמוך במחקרים שמתנהלים תחת הקול קורא עם ליווי מדעי צמוד יותר וכן לקדם מחקרים נוספים באפיק זה.
- לשם אחידות זיהוי דגימות וזיהוי הלישמנייה ובכדי ליצור בסיס מידע של הגנטיקה של זני המחלה מומלץ שמשרד הגנת הסביבה ומשרד הבריאות יקדמו נוהל שכל דגימות הלישמנייה שנאספים בישראל יישלחו וייאספו במרכז מחקר הלישמנייה של משרד הבריאות.

5. שאלות מחקר עתידיות

1. מחקרים אקולוגיים על מיני המאגר של לישמנייה

תפוצה ותנועה של פסמון, מריון מצוי ומריון המדבר ושפן סלע. נדרש לחקור את השינויים בתפוצתם בעקבות פעילות אנושית, בעיקר בנייה ופיתוח ופסולת בניין, והשפעה של שינויים אלו בתפוצתם על התפשטות מחלת הלישמנייה. למשל, בדיקת ההנחה שהבנייה העלתה את תפוצת שפני הסלע ולכן את הלישמנייה. כמו כן, יש לעודד מחקרים אקולוגיים על גודל האוכלוסייה והרבייה של מיני המאגר.

2. הנתונים הסביבתיים התורמים להגברת הסיכון ללקות בלישמנייה

כגון כיסוי הקרקע, סוג צמחיה וקרקע, אקלים, נוכחות זבובי חול ומיני מאגר ועוד. לשם כך דרוש מחקר שטח שיאפיין אזורים בהם יש תחלואה מוגברת בלישמנייה.

3. אפקט הדילול: האם המערכת האקולוגית מסביב והמגוון הביולוגי של יונקים ומכרסמים משפיע על תפוצת המחלה

4. זבובי החול: מחקר על תפוצתם, דפוסים ומקומות הרבייה שלהם

5. בירור התפקיד של בעלי חיים שונים כחיות מאגר

6. חסר מחקר על התפקיד של יונקים אחרים כמיני מאגר. כמו כן, אין מידע על העברה מאדם לאדם של לישמנייה בישראל (בלי מין מאגר באמצע). במקומות מסוימים אנשים מודבקים מאנשים אחרים ומהווים מאגר בפני עצמם.

7. יש להמשיך ולפתח פיתיונות למכרסמים שונים המכילים קוטלי חרקים במטרה לשבור את מעגל המחלה ולבחון את ישימות השיטה.

6. פיתוח שיטות טיפול יעילות ומהירות יותר בלישמנייה עורית וויסצרלית. כמו-כן אין חיסון יעיל נגד לישמנייה בבני אדם. אמנם תחומים אלו הם לא במסגרת תפקידו של המשרד להגנת הסביבה, גופים בריאותיים ואקדמיים אחרים עשויים לעסוק בשאלות מחקר אלו. שיטות אבחון מולקולריות כמו שצוינו מעלה עשויות לייעל את הטיפול בצורה מדויקת יותר