מבוא:

אפידמיולוגיה:

שיעור ההיארעות של לשמניאזיס בעולם, על סוגיה השונים, עומד על 12 מיליון מקרים. השכיחות של ל״ע הוא כ-2 מיליון מקרים חדשים בשנה(1). בשנים האחרונות השכיחות של ל״ע הולכת ועולה עקב פלישת האדם לאזורי המחייה של בעלי החיים, המשמשים כמעבירים השונים של הטפיל, אם לצורכי מחייה ואם בשל עימותים פוליטיים(2).

ל״ע מצויה באזורים טרופיים ותת-טרופ״ם. לרוב זנים שונים של הטפיל מצויים

באזורים גאוגרפים מוגדרים. כך נוצר מצב ש-90% מל״ע של ה"עולם הישן" מצויים באפגניסטן, אלגייר, עיראק, אירן, ערב הסעודית, אתיופיה והמזרח

התיכון. בעוד שרוב המקרים של ל״ע של "העולם החדש" מופיעים בברזיל, מקסיקו, בולביה ופרו.

הטפילים שגורמים לל"ע של העולם הישן כוללים בעיקר: ל.מיגו״ר, ל.טרופיקה ול.אטיופיה. הטפילים שגורמים ללשמניאזיס של העולם החדש מתחלקים לפי ההסתמנות הקלינית לסוג המוקו-קוטנאי ולויסרלי. הטפילים שגורמים ללשמניאזיס מוקו-קוטנאי כוללים ל.מקסיקנה,ל.ונזולנאזיס ול.אמזונאזיס. ל.אינפנטום ול.דונובני(מהעולם הישן) ,ל.שיגסי(מהעולם החדש) הם הסיבה העיקרית למחלה הויסרלית ורק לעיתים גורמות למחלה עורית.

מטרת עבודה זו היא לבחון את הרגישות של הטפיל לשמניה מיגו״ר (השכיח ביותר בארץ) לטיפול בפרומיצין (לשקוטן) בתנאי מעבדה ולקבוע האם יש חשיבות לאזור בו נרכשה המחלה.

שיטות: 20 טפילי לשמניה מיגור הופשרו וגודלו בתרביות בצורה הפרומסטיגוטית, בדיקת רגישות הפרומיסטוגוטים לפרומיצין בוצעה על ידי חישוב הפעילות המטבולית של הטפיל. הפעילות המטבולית של הטפיל היא מדד לחיותו ולחלופין ליעילות טיפול תרופתי כנגד הטפיל. הפעילות נמדדה

בתאים בעזרת כרומטוגרפיה

ת1צא1ת: מת1ך 20 טפילי הלשמניה מיגו"ר שהופשרו, רק 10 דגימות טפילים
הצליח! להתרבזת ולהגיע לריכוז מתאים. הצלחנו לגדל לריכוז המתאים גם 2

דגימות של ל. טרופיקה. המספר הנמוך של הזנים שהצלחנו להעמיד לניסוי, אינו מאפשר השוואה בעלת משמעות סטטיסטית בין אזורים שונים בארץ. תוצאות הניסוי הדגימו כי טפילי ל. טרופיקה היו באופן כללי רגישים יותר לפרומיצין בהשוואה לל. מיגו״ר.

דיון. מטרת עבודה זו הייתה לבחון את הרגישות של הטפיל לשמניה מיגו״ר לטיפול בפרומיצין בתנאי מעבדה ,ולקבוע האם ישנו קשר בין האזור בו נרכש הזיהום למידת הרגישות לפרומיצין. מטרה זו לא הושגה, כיוון שלא התקבלו תוצאות מספיקות, וכיוון שהתוצאות שהתקבלו סותרות ידע מוקדם. הניסיון הקליני מלמד כ׳ ל. טרופיקה עמידה יותר לטיפול בפרומיצין בהשוואה לל. מיגו״ר, אולם תוצאות הניסוי הפוכות. חשיבות עבודה זו הינה בהדגשת הצורך בבדיקת רגישות ל. מיגו״ר לפרומיצין בצורה האמיסטוגוטית.

פתו גנזה:

גורם תעביר (וקטור)

הטפיל של לשמניה נישא בעזרת גורם מעביר -זבוב החול. בעולם הישן הגורם המעביר נמנה על זני ה-3ט1/\£80701\_11־1ק. בעולם החדש זני

ה -\/1¥1/\107201 מעברים את הטפיל.

אזורי המחייה של זבובי החול נרחבים וכוללים מדבריות, יערות גשם, ערבות

ורמות.

זבוב׳ החול נחשבים בעלי מעוף קצר ולכן הם עפים מאות ספורות של מטרים מאזור מחיתם. הם מסוגלים לעוף דרך רשתות הודות לגודלם הקטן כ- 2-3 מ״מ, אולם הם מאוד רגישים לחומרי הדברה של מזיקים(3).

מאגר (רזרוואר).

ר1ב זני הלשמניאזיס הם זואופילים. חיות פרא כגון מכרסמים, שפני סלע וחיות כיס ,וכן חיות בית (כגון כלבים), מהווים את המאגר של טפיל הלשמניה. זיהום בני אדם בל״ע הוא לרוב מקרי ונובע מכניסת האדם לאזור אנדמי וחשיפה לזבוב החול הנגוע. לאוכלוסית בני האדם המתגוררת באזורים אנדמים יש מבחן עורי חיובי ללשמניאזיס ב10-32% מהמקרים. המבחן העור׳, בדומה למבחן טוברקולין, מעיד על חשיפה לטפיל.(4)

זיהו׳ וטיפול בבעלי החיים הנגועיים עשויים לאפשר שליטה טובה במחלה.

מחזור החיים:

על מנת לקיים מחזור חיים מלא לטפיל הלשמניאזיס יש צורך בזבוב החול כגורם מעביר וביונק כמאגר. באופן פשטני ניתן לומר כ׳ הטפיל מתקיים בשתי

י01וווון;^ווון0

צורות. צורה אחת הינה צורת פרו-אמיסטוגוט (חוץ תאי ובעל שוטון) בתוך זבוב החול. צורה נוספת היא צורת אמיסטוגוט (תוך תאי וללא שוטון) ביונק(5). נקבת זבוב החול מודבקת ע"׳ אמיסטוגוטים בעת ארוחת הדם של יונק נגוע. בקיבתה האחורית מתמיין הטפיל לצורת הפרואמיסטוגוט ומתחיל להתחלק במהירות רבה. בתקופה זו הטפיל נע קדימה לעבר הקיבה הקדמית ובארוחת הדם הבאה של זבובת החול מוזרק למאחסן הבא.(6-7)

ביטוי קליני של לשמניאזיס בעור:

באזור העקיצה שהוא לרוב אזור חשוף, מופיע נגע קשרי(פפולרי) אדום בקוטר 3-5 מ״מ ללא תסמינים. באופן איטי הנגע הולך וגדל והופך לקשר (נודולה) בקוטר 3-5 0״מ עם כיב במרכזה, ועל גבי הכיב גלד והפרשות. רוב הנגעים

חולפים בצורה עצמתית תוך מספר חודשים עד שנים, ומותירים אחריהם צלקת

א/פ״נית.

*זמן* הדגירה, המראה הקליני, מספר הנגעים, משך הזמן של התפתחות הנגעים וההחלמה תלויים בין היתר בזן הלשמניה. לדוגמא זמן הדגירה של לשמניה מיגו״ר הוא 2-8 שבועות לאחר העקיצה, בעוד שללשמניה טרופיקה זמן דגירה ממושך יותר, כ-8 חודשים(8).

טיפול:

בספרות קיימים טיפולים רבים המוצעים לל"ע(9), אולם לרוב מדובר בדווחים על מקרים ספורים בלבד ולא התבצעו מחקרים אקראיים כפול׳ סמיות עם בקרה .(10)

י01ווווו;^ווו01

כמו כן הרופא מוצא את עצמו לא פעם מסתמך על טיפול, מינון 1משך זמן טיפול אשר מתאים לאזור גאוגרפ׳ שונה מהאזור בו החולה רכש את הזיהום, וממילא יתכן אף מזן שונה של לשמניאזיס, עם ביטוי קליני ותגובה שונה לטיפול. הטיפולים העומדים לבחירה הם: וווטו3וס5,ץו1סווזו1ח13ח316ע13ח6כ1 ,(11)16וח0וחו1וו3 6חותזט1691/\1 ,(11)316ח00ט91כ1ו51

(13)8 חו0וז016ו1קווו\/ ,(12)6חו01ו001ו1ק05ו1כן1ץ6%3€160ן-1

,(19)חוס7וווסתזסז3ק,(16-18)165ס2\/ ,(15)6וו50כן3ס ,(14)6חו1€1רח13ח6ק (21-22)ץכן3ז6ו1011 ווו 3 חץ ^010 ו1 ק ,(20)ץכן3־ו6ו11כ>7ז0 ,טסררווטףוררזו קימיים דיווחים על מקרים עמידים של לשמניאזיס לרוב הטיפולים המוצעים כאן(0 23-3) .

*עבודה זו* תתמקד בטיפול בפרומיצין. פרומיצין (לשקוטן) הינה תרופה שפותחה ע״י קבוצה ישראלית תוך שיתוף פעולה בין בית החולים הדסה *למחלקה* לפרזיטולוגיה באזניברסיטה העברית(19). המשחר. נחשבת כיעילה בעיקר כנגד לשמניה מיגו״ר. יחד עם זאת 3 שנים לאחר פרסום הטיפול בלשקוטן הופיעו

מחקרים אשר לא מצאו יעילות( 33-31). לדעתנו הדבר מצביע על שוני ברגישות לטיפול בלשקוטן, התלוי באזורים גאוגרפים שונים. למיטב ידיעתנו לא בוצע עד היום מחקר מעבדתי הבודק עמידות לשמניה מ״גיור מאזורים גאוגרפיים שונים לטיפול בפרומיצין.

מטרות העבודה:

1. לבחון את רגישות הטפיל לשמניה מיגו״ר לטיפול בפרומיצין (לשקוטן) בתנאי מעבדה.
2. לקבוע האם ישנו קשר בין האזור בו נרכש הזיהום למידת הרגישות לפרומיצין.

שיטות:

טפילים.

נלקח1 טפילים אשר נשתמרו במעבדה בהקפאה, מפצעים של חולים שאובחנו

בעבר כסובלים מל"ע מסוג לשמניה מיגו״ר.

הטפילים הופשר! וגודלו בתרביות בטמפרטורה של 26 מעלות צלזיוס במצע

גידול מתאים עד אשר ריכוזם הגיע ל 107\*2 פרואמיסטוגוטים למייל.

מצע גידול.

2 ר/1'ו^ ן16€ח6ווז16קכןט5 (40\1 **,10015** .51 1ר01וק1)1\/־3רח519) 199-ןזזטו1)6ו/\**1 05**ו01ו6ו1**וז**3 ,צ>'ו**30 110110/\1**כן 23 ,6חו**05**ח36>3 1/\1גן 6,100חוווו13ט91־\_1 1/\1**ררז** חורח13וע 1£/\ז8\* 1 ׳(תו70ודו10ק6ז**5**1 1רוו/9ען 100 צ>וז3 0 חו11ו0ווז6**ק ט**1 100)

,(1£5/\1) 30101 0ות110ט65ח3ו611 (0חו01ו1ק׳ו0ררו-^)-12/\1וזז 25 ,/ותו 10% ,103) ווזטז031156 116131ש316עו301חו-631ו1011־31 1003־31^1/\1רח4.2

.6.8 טנן 516€110ט[1ש3 (ע/ע

בדיקת רגישות:

בדיקת רגישות הפרומיסטוגוטים לפרומיצין בוצעה על ידי חישוב הפעילות המטבולית של הטפיל. הפעילות המטבולית של הטפיל היא מדד לחיותו

^וווון80ווון.0

ולחלופין ליעילות טיפול תרופתי כנגד הטפיל. הפעילות נמדדה בתאים בעזרת

כרומטוגרפיה במצעים הבאים:

1. מצע גידול-ישמש כביקורת.
2. מצע גידול עם פרומיסטוגוטים- ישמש כ100% פעילות

מטבולית של הטפיל.

1. מצע גידול עם פרומיסטוגוטים ואמפוטריצין ב"- ישמש כדיכוי מלא (100%) של פעילות הטפיל.
2. מצע גידול ,פרומיסטוגוטים ו-5 ריכוזים שונים של פרמומיצין

ישמש לביצוע חישוב אחוז דיכוי הפעילות המטבולית של הטפילים

לכל מצע גידול יש 3 תאים, דבר המאפשר דיוק רב יותר במדידה ומשמש

כביקורת נוספת בניסוי.

חיש1בי אחוזי דיכוי:

אחוז הדיכוי של הפרזיט חושב בעזרת הנוסחה הבאה בריכוזים שונים של

פרמומיצין:

100\*[>1/(ץ->1)] =¥

בעזרת אחוזי הדיכוי ניתן יהיה לחלץ את ה-£050 של התרופה עבור אותו הטפיל. טפיל אשר £050 שלו יהיה גדול באופן משמעותי מהממוצע יחשב טפיל עמיד לפרומיצין.

תוצאות:

20 טפילי ל. מיגו״ר מחולים שונים מאזורים שונים בארץ, הופשרו וגודלו בתרביות עם מצע גידול מתאים. רק 10 דגימות טפילים הצליחו להתרבות ולהגיע לריכוז מתאים של 107\*2 פרומיסטוגוטים למייל. ניסיונות חוזרים לגדל את הטפילים מהפשרות שונות, והכנות חדשות של מצעי גידול, לא עלו יפה ולא

הצליחו להביא לגידול דגימות נוספות.

הצלחנו לגדל לריכוז המתאים גם 2 דגימות של ל. טרופיקה. בטבלה מובאות תוצאות הניסוי ברגישות הטפיל ל. מיגו״ר ול. טרופיקה לפרומיצין. רגישות הטפיל מבוטאת בעזרת £050. טפיל אשר ה-£050 שלו נמוך יותר, נחשב רגיש יותר לטיפול בפרומיצין. תחום הרגישות של הטפיל לשמניה מיגו"ר הוא 1/\1תו0.019-0.259, ללא קשר לאזור גאוגרפ׳ (איור). כפי *שניתן* לראות באיור התקבלו דגימות מייצגות מאזורים שונים בארץ. החל בצפון הארץ, הכינרת ובית שאן, ועד דרומה, שיזפון והערבה, במערב צאלים ובמזרה בקעת הירדן. המספר הנמוך של הדגימות שהצלחנו להעמיד לניסוי, אינו מאפשר השוואה בעלת משמעות סטטיסטית בין אזורים שונים בארץ. תחום הרגישות של הטפיל ל. טרופיקה לפרומיצין הוא 0.021-0.025. הדגימות של ל. טרופיקה הגיעו מאזור השומרון והרי ירושלים. ניתן לראות כי לא היה

הבדל משמעותי בין תחומי הרגישות של ל. מיגו״ר לל. טרופיקה, אולם טפילי ל. טרופיקה היו באופן כללי בתווך הגבוה יותר של רגישות לפרומיצין בהשוואה לל. מיגו״ר.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1137** | יריחו | ל. מיגו״ר | 0.259 |
| ***בית שאן 1*** | בית שאן | ל. מיגו״ר | 0.202 |
| ***בית שאן 2*** | בית שאן | ל. מיגו״ר | 0.118 |
| **92317** | כינרת | ל. נזיגו״ר | 0.0497 |
| **92777** | •רוחם | ל. מיגו״ר | 0.0426 |
| **92855** | שביל ישראל[[1]](#footnote-2) [[2]](#footnote-3) | ל. מיגו״ר | 0.0413 |
| **92783** | צאלים | ל. מיגו״ר | 0.0408 |
| **92399** | גיתית | ל. מיגו״ר | 0.0388 |
| **92374** | ערבה | ל. מיגו״ר | 0.037 |
| **92805** | שיזפון | ל. מיגו״ר | 0.019 |
| **92858** | מעלה אדומים | ל. טרופיקה | 0.025 |
| **92400** | מעלה אפרים | ל. טרופיקה | 0.021 |

י01וווו;^ווו01 1111011;^



מטרת עבודה זו הייתה לבחון את הרגישות של הטפיל לשמניה מיגו״ר לטיפול בפרומיצין בתנאי מעבדה ,ולקבוע האם ישנו קשר בין האזור בו נרכש הזיהום למידת הרגישות לפרומיצין. מטרה זו לא הושגה, כיוון שלא התקבלו תוצאות מספיקות וכיוון שהתוצאות שהתקבלו סותרות את הניסיון הקליני. הניסיון הקליני מלמד כי ל. טרופיקה עמידה יותר לטיפול בפרומיצין בהשוואה ל. מיגו״ר, אולם תוצאות הניסוי הפוכות. מכך עלינו להסיק כ׳ אין התאמה בין הבדיקה המעבדתית למידת רגישות הטפיל לפרומיצין. חשוב להדגיש כי למסקנות דומות הגיעו חוקרים אחרים אשר חקרו את רגישות הטפיל ל. דאנוב׳ לטיפול בפנטוסטם בתנאי מעבדה(34).

הסברים אפשריים לחוסר ההתאמה בין בדיקת המעבדה למידת רגישות הטפיל לפרומיצין, עשויים לנבוע מהעובדה כ׳ סביבת העבודה בתנאי מעבדה שונה מהסביבה הטבעית, בה מצוי מאכסן ולו מערכת חיסון וכיוצא בזה. בנוסף

בדיקת הרגישות 0^7171 4יז 1 מתבצעת על הצורה הפרומסטיגוטית, ואילו הצורה הקיימת 7170 ^11, ושבה מטפלים היא התוך תאית, דהיינו אמיסטוגוט. תנאי הגידול של הטפילים, ובחינת העמידות לטיפול, בצורה האמיסטוגוטית

בעייתיים. הדרך לבחון רגישות לטיפול של אמיסטוגוטים, היא הדבקה של מאקרופגים בעזרת פרומיסטוגוטים. אולם תוצאות בדיקת הרגישות בשיטה זו מושפעים ע״י גורמים שונים, בין היתר לאור העובדה כ׳ קיימת שונות גבוהה ביכולת ההדבקה וההתרבות של הטפיל בתוך המאקרופגים(35,36). אם כן שיטת בדיקת הרגישות בצורה האמיסטוגוטית לוקה בחסר. בשנים האחרונות

נעשה ניסיון לשפר שיטה זו ללא הצלחה משמעותית(37). לאור זאת החלטנו

י1?1ו1ו11;80וו011

שלא להשתמש בבחינת הרגישות בצורה האמיסטוגוטית, אלא לנסות לראשונה לבחון את רגישות הטפיל לשמניה מיגו״ר בצורה הפרומסטיגוטית לטיפול

בפרומיצין. חשיבות עבודה זו הינה בהדגשת הצורך בבדיקת רגישות בצורה

האמ׳סטוגוטית. יש צורך להמשיך ולנסות לפתח את שיטות המעבדה אשר

יאפשרו בחינת רגישות עם אמיסטוגוטים.

803006(1 030180301161

רשימת ספרות:

7. 0601, 044, 4061166, 83. 4618611101110818 08 0/1 011106/61/ 111/6611011. 3166X086/ 4)61-11101018/111/ 8600 2001; 6:175.

*—1!)1(11ס068/ /606'****11111 .4****4.8* ***111*** *1****6181111101110818 011101160118*** *:13/3010 .2*

*■2004 /86 /¥61[ 8140181401-101^14^1 .2002-2004 ,14810ס361111/)68<111101ס8*

*.53:264*

*¥01 4)146 .801161/1168 01111110)61060(}/0 10008(} /600861(! 4/0111601 .(8011016111/011841 .3 .18:71-80 ;8111011101.2004*

*1681 8/011 4018611101110818 1ס 61 !361083 ,4 ¥01806601110 ,443 ¥01/10[ .4*

81011(401-6112011011 01164 0X061011011 0/ 80/01/, <4086, 81060/6, 10)1/0x6/ 0/ 660011061 0113861181112011011. 31113160/ 840(444// 1991;44:260-71.

1. 4411660/, 4448, 4366611011, 44), 1)61X168, (38, 61 33 ./סx011008 161 101861)101110818. 4011001 2005; 366:1561.
2. 430111110)14 8. 86106010111610 8011(4/1168 011(41618116110)110 {)06081168: /61661(48 06

*.22:439-45;2006 .806081101 86611648 ?68ס/*

*6081 60106(( 4)011 160106( 0)06081//ס 08/0018 440160111616 ,8 14(430111110 ,(8 800168 .7*

*.55:453-83;2001 .101(4410601 <(86 3611111 .101861110160818 161 16116600110618 18(1161/6014(86 .<\(16((66 :6116110118 1(1 60818(10(1101101861(10(0611/\8 .847 ,/84016 .8*

*.13:1009 ;1991*

***18(114111/6014(1 .110818(461866110 101160118)01/****ס 1(866608 .8 83,110861111 400 .9*

2003;7:86-93.

1. 860101111 3, 816002 3, (30601161 8 01 04 866016)16611 0/**0011(6** 0164 1X0613 **011106160118** 161866110)110818: 0 8/816)110110 66)>16)\' 0/60)1(40)1112664 001116011664 161018. **/3611** 30064 4)666110101. 2007;57:329-35.
2. 4)60X138011 813. 860011001 /11136 **/611/8(**4 .0/1618611101110818 11(16(166016 166 6ס 1998;56:4009-48.
3. 80103, 8016(40 3, (31111666662 6101. 866016116111 0/01116610011 011101160118 101861110)110818 8\>11411111116/081616, 0)1 0601 0/016. (71111111/601 4)18 2001;33:857-61.
4. 47x0618 8(3. 4018611101110818.111/0014)18 (71161410616 3111.1993;7:527-46.
5. 8010-440)101/0 3, 060/184,436611106 31). 43x06106011 0//0610663160 /06 160 1600(61061( 0/011(06100118 101866110)110818 61 80101)1610. 86)1111/001 4)18. 1993;16:417-25.
6. 4)0/60 3. 3 (4011610 66)13 811164( 0)1 160 0//1000/ 0/0601 30/80110 1)1 011101100118 1018611101110818. 860618 8 800 860/ 8403 44//. 1991 ;85:212-3.
7. ]¥01)1601106 4, 41X86111 8, 810)1 3. 6010001102010 111 01110)100118 101861110)110818. 436 3 4)661610(01. 1987;417:666-8.
8. 8401110)6 33, 3010/06 8, 86)101)1]016)06 84 01 04 86011110111 100118(01110/ס 1018611101110818 )6116 116000)102010. 80)16406)112064 64011610 66)1(4 811161/. 3606 4)061110101. 1996;132:784-6.
9. 316ס )1(160011110 160 6ס/861001102010 04 01 88 1ס¥ 0(4 ,33,16606161183 61[ס/ 011101100118 101861)101110818 00118061 6/ 10186)110)110 1)10406. 118)1/13 84064.2002;346:891-5.
10. 81014 3,44013/ס 80/1001160011116111 0104 8144 13 ס<"1!!161) ,8 **/<^6**ס^x0613 **01106100118** 101861110160818 0011803 6/ **1018611101110 1110/06: 0** 3011610 611113 00)11601 **81113/. 3**3111306134)066110101. 1992;27:227-31.
11. 31 **06130)1 ¥, 4711660 8, 0/1166 344 01 04 06/081/6/06/ 61 013 "'0613 0111611100118** 101861110)110818. 86 31)661110101.1988;448:851-4.
12. £>?£ 1 1018/10101110818 011/0000118 /0 010111)4300' .01 )0 £ 40008 ,0 £77750/7 ,כ/סX116 ])60( 139:432-4;2003 .01)1203010 4306 .<(([1)1603 101160 <<(4ס.
13. 603410 £, 4403860 2, £116 619 01 6 10/860100/08/8 011101100118 /0 /1(430011110 ./ס} ]3/10/0(1)1110111101/10148:893-6;40041203010101.2003 401 4 .<((}סי.
14. 5101403, 5., 2001. 19311% 10818/01100 111 104/0(1 !>18001-0110/8/10100/0818. 430[).2404.

1111.1100/111 6, 654-849.

24.80302-^/0(03/0£4, 5600602-6060(0 248, 501/03( £ 0/ ס 1.13100/100/8018ס/

0X1301-101011/01308/8(0000 0/£0/860100/0 10 01/1(0/08/00: 101]31/00//008/03 01/0/00/

*.26-39:(1-2)9;3([6-4ס£ 2006 .1****180***

*.ע0^61/024/0306/011 .1****0/8/10100/08/8*** *ס****1 0000)308/8 5.12311% 500403*** *,6030/15£ .25 .111-26 :(1)1****9 ;400*** *2006*

*1(01/0/0011 /ס 1(//311/311ןסס5118 ./ס )12.440043/068,0 .£ ,1(66140 .4.12 ,.4.12 ,43030100 .26*

8008/(1X0 0114308/8(00( £0/8/101011/0 (0 ]300/0X01011/ 00/10100)1 10 X1(30. 207. 4.

430]).2x404.44)1%.1982; 31:459-465.

27. £800503, 8., 5. 240111, 6. 2450081/1 ./ס /0 ,1108[)-1סX1/108 0) 00/08([8 £0/8/10100/0/ס ^0400)11]3/108]3/100/101/)10 (01/1/0/08/110), £4-18-0644(3) (0401/08/00) 004 01?1{>60103/0/1143. 4.0/0 130]). 2002; 81:151-157.

**777 *300/00114/00}*** *ס/ 8****08/8/0000 04 /0 ,60001/38*** *.44* ***.6 ,00/80(£ .1****4 ,.24 ,8****08801/0 .2****8*

£0/8110100/0 010X10000 61X01x08 0X01118/011 0/1/10 4311%/3001(60 011/00/10041-100. 411(101/0305. 4^00/8 6/100101/101-.2002; 46:3731-3738.

***/102010-1-0818/00(113011)01.240 /4.0 ,4401-000402 .4 ,%%03****ס42 .£ ,.%01,14סס****4****4 .29*

£0/8601011/0 530211/008/8 {)300108(1%0(08 030 30040304 811800{)/1610 61 1/10 {)3080000 1 1(8/04 £0/3030}0001 :036/310/100)/סX1(6 02010-80800]3/1610 £018/1010010 010X10000{)300108(/%0(08. 401/01/0306. 4^011/8 6600101/103.1996; 40:2785-2791.

30.140x61, 4. £., 8. 4. 43000, £. 42. 43000, 4. £2. 0/ 04 8100060-000/301104 01/0/001 13/01 800/08/001) 0)50%100000/)8 804/1101/ס) X038118 60(000002010/03 (300(10% 011/0000118 10/860100/08/8 61 6010(0010/0.4. 40/001. 4218.1992; 465:528—534

31.14001, 8. 4., 5. 411011,14. 2x4060)1, 8. 011/030, 0/01.460 80081(1x1(}£0186010010/ס ׳ ${)00/08 /35:577-584;603.1995)660010 .40/101/0306 .4 .001/008/4/00 ס.

1. 48/600 4,4010)>00 4, 74616x03(6 44 000/301104 100060(}3004006204 4 04 /ס 13/01 10 ס /סX3 1X006 30%/0100 0/001/008/4/00 0/0(0100(/03 (300/0100/ 0/

00(01100118 10/860100/08/8 1114300. 4014 432 <}סx40444)?%. 4995:53:648-51.

1. 800 50106 4, 7061-001414, 700/01(3 4 0/ 000/301104 100060<}30040011204 1.4ס 13/01 11 10/860100/08/8 001000008 13001/0% 4101/8/0 סX1(6 %03001001%010 061(0100(.

4014 430]) 240444)1%. 1995;53:162-6

1. 5603/0/441, 608/01 44601/1 £4, 46000403 46,0/ 04 £0/86111011/0 4000x001: 111 סס \/130 811(4)1 1)/8-8008 60/03/0/0([001 1-308/8/001(0111/0100/סX0 18010(08.£8])

**80308/(04** 2006 **£200;** 114(4)1247-52. £{>1(6 2006240)1 23.

1. 6033/6 4, 40 60101000308 24, 8/030 6. £0/8601011/0 10/00/100 8(0%0-8])001/10 00(1X1 ()> 0010([/סX0/00( 00(101011)1 3010(04 1177/7 (60 0880)1 0004/(10)1$. £8])

**40308/(01.** 2000 414;95(3):209-14.

1. 630/( 56. 24011/(0361% 430% 308/8(01100 1/110/860100/08/8.430]) 240440( 240066.

2001 £0X16(11) :899-905

1. 40 £02 81, 80301063806 24, £911)0346146 0( 01.411 x//380118111 סx11)1 (08(61% ()/ £0/860100/0 01/0/001//0/418010(08: ])3000(14/(1011/0% ()/])30/008(1%0(68 0050000$

*2009* ***.603)660010 8)0 4%0 60/0305)40 .00118 )608 60%0([010030 3****ס/* ***<()/<4)1/60(/***

*5197-203:(12)53;4****200***

1. טבלת תוצאות בחינת רגישות ל. מיג״ר ול. טרופיקה לטיפול בפרומיצין. [↑](#footnote-ref-2)
2. מיקום מדויק אינו ידוע [↑](#footnote-ref-3)