

הימצאות הטפיל דמודקס (Demodex) במטופלים בישראל הלוקים בדלקת עפעפיים כרונית לעומת קבוצת בקרה

תקציר:

הקדמה: במחקרים קודמים הוכח קשר פתוגני בין הטפיל דמודקס לבין דלקת עפעפיים כרונית, בעוד שבמחקרים אחרים נשלל קשר שכזה והטפיל הוגדר כפלורה טבעית בעפעפיים ובטפולות העור.

מטרות: במחקר זה בדקנו את הימצאות הטפיל דמודקס בדגימות ריסים של נכללים מישראל הלוקים בדלקת עפעפיים כרונית ושל קבוצת בקרה ללא דלקת עפעפיים, כדי לבחון האם מתקיים קשר פתוגני שכזה באוכלוסייה המקומית.

שיטות: מחקר מקרה-בקרה שבו קבוצת הלוקים בדלקת עפעפיים מנתה 60 נכללים וקבוצת הבקרה מנתה 50 נכללים. לכל נכלל נמרטו 6-8 ריסים ונבדקו במיקרוסקופ אור להימצאות טפילים. כאשר לא זוהו טפילים בדגימה, הוסף הצבע פלורסצאין לדגימה בכדי להדגיש את קווי המתאר של הטפילים לצמצום טעויות זיהוי.

תוצאות: הטפיל זוהה ב־44 נכללים מקבוצת הלוקים בדלקת עפעפיים (73.3%) וב־20 נכללים מקבוצת הבקרה (40%) ($p < 0.001$). לאחר שבוצע תקנון לגיל נמצא כי דלקת עפעפיים כרונית הייתה עדיין גורם סיכון להימצאות טפילים בדגימה, ללא קשר לגיל (OR=2.96, CI 95% 1.2-7.3).

סיכום ומסקנות: במחקר זה הודגם קשר מובהק בין הימצאות הטפיל דמודקס לבין סימנים קליניים של דלקת עפעפיים באוכלוסייה בישראל, גם לאחר תקנון לגיל. שימוש בצבע פלורסצאין עזר במקרים ספורים לזהות טפילים שלא זוהו בדגימות ללא הצבע. המחברים ממליצים על מריטת מספר ריסים לבחינה תחת מיקרוסקופ אור בחולים עם דלקת עפעפיים עמידה לטיפול למטרת זיהוי טפילים בדגימה ושקילת טיפול מתאים.

איתן לבני^{2,1}
עמיר רוזנבלט^{3,2}
זאהי אבו גוש⁴
יפתח יסעור¹
אירית בכר^{2,1}

¹ מערך עיניים, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
² הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
³ מחלקת עיניים, המרכז הרפואי תל אביב, תל אביב
⁴ מחלקת פנימית ב', מרכז רפואי הדסה, ירושלים

ר' במת מערכת של איתי לביא בעמוד 112-114

מילות מפתח: דלקת עפעפיים כרונית; דמודקס; פלורסצאין.
:KEY WORDS Chronic Blepharitis; Demodex; Flurescein.

נשלל קשר פתוגני שכזה והטפיל הוגדר בהם כפלורה טבעית של העפעפיים [6,7], הרי שבמטה-אנליזה שבוצעה על 13 מחקרים נמצא קשר פתוגני מובהק בין הטפיל לבין דלקת עפעפיים כרונית [8]. בדומה לכל המחלות הנגרמות ממחוללים זיהומיים, קיימת שונות בהימצאות המחולל באוכלוסיות שונות ובאזורים גיאוגרפיים שונים [9-12].

מטרות

מטרת מחקר זה הייתה לבדוק את הימצאות המחולל בריסיהם של חולים בדלקת עפעפיים כרונית בישראל לעומת קבוצת בקרה בריאה. כמו כן, הדגימות נצבעו בצבע Flurescein שהשימוש בו הומלץ במחקר קודם, כדי להדגיש את קווי המתאר של הטפיל ובאופן זה להקטין את שיעור טעות הדגימה מסוג השלילי כוזב (false negative) בזיהוי הטפילים בדגימות [13].

הקדמה

דלקת עפעפיים כרונית היא מחלה נפוצה ביותר המתבטאת בדלקת קצה העפעף, לרוב בשתי העיניים, ומערבת את העפעפיים העליונים והתחתונים. הריסים וטפולות העור מעורבים אף הם במחלה זו. גורמים שהוכח במחקרים קודמים כי הם תורמים להתפתחות או להחמרה במחלה זו כוללים הימצאות של החיידקים, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter* כגון *Malassezia spp* [1-3]. הטפיל הספרופיטי *Demodex* (דמודקס) הוא אקרית החיה בזקיק השיער, בסביבה הקרובה לזקיק השערה או בבלוטות החלב (סבום) סביב זקיקי השערה.

במחקרים שנערכו בשנים האחרונות נמצא קשר פתוגני בין הטפיל *Demodex Brevis* וכן *Demodex folliculorum* לבין דלקת עפעפיים כרונית [4,5]. אף על פי שבמחקרים ספורים

שיטות

תמונה 1:
קשקשת צילינדרית אופיינית בקצה העפעף
וסביב שורשי הריסים בדלקת עפעפיים כרונית



כל הנכללים חתמו על טופס הסכמה מדעת והמחקר אושר על ידי ועדת האתיקה המוסדית. מחקר זה נערך בשיטת מקרה-בקרה (case control). קבוצת המחקר (קבוצה א') מנתה 60 חולים בדלקת עפעפיים כרונית. אבחנת דלקת העפעפיים הכרונית הייתה קלינית, וכללה הימצאות קשקשת צילינדרית סביב שורשי הריסים (תמונה 1) או אי ספיקת בלוטות המייבומיאן (meibomian gland dysfunction) המתבטאת בבלוטות מייבומיאן גדושות, חסומות, מודלקות ולעיתים לוותה בהפרשה דמוית קצף (foamy) בקצה העפעף.

לאחר שחתמו על טופס הסכמה מדעת, נלקחו מחולים אלו 6-8 ריסים לבדיקה תחת מיקרוסקופ אור, ונרשמה הימצאות של הטפיל בסביבת הריסים שנמרטו (תמונה 2 א'). מספר זה של ריסים מרוטים הודגם במחקרים קודמים כמייצג נאמנה את המצאות הטפיל בזיקי הריסים ובטפולות [14] קבוצת הבקרה (קבוצה ב') מנתה 50 נבדקים בריאים שבהם לא זוהו סימני דלקת עפעפיים כרונית. כאשר לא זוהו טפילים בדגימות בכל אחת מהקבוצות, הוסף הצבע Fluorescein לדגימה לצורך הדגשת קווי המתאר של הטפיל והדגימה נבדקה שוב לזיהוי הטפיל. ברשות בודק הדגימות במיקרוסקופ לא היה המידע האם הדגימה שייכת לנבדק חולה (קבוצה א') או נבדק בריא (קבוצה ב'), כדי לצמצם אפשרות שיחוד (Bias) של תוצאות המעבדה.

עיבוד סטטיסטי בוצע באמצעות PASW statistics 21. להשוואת שיעורי הימצאות הטפיל בין הקבוצות נערך תבחין Chi square או Fischer exact כשהקבוצות היו קטנות, וכן נערך תבחין t למשתנים כמותיים (qualitative variables). לאחר מכן ביצענו תסוגה לוגיסטית מרובה (multivariate logistic regression) לבחינת גורמי סיכון עצמאיים (Independent risk factors) להימצאות דלקת עפעפיים כרונית וגיל הנבדק ביחס להימצאות הטפיל בדגימה.

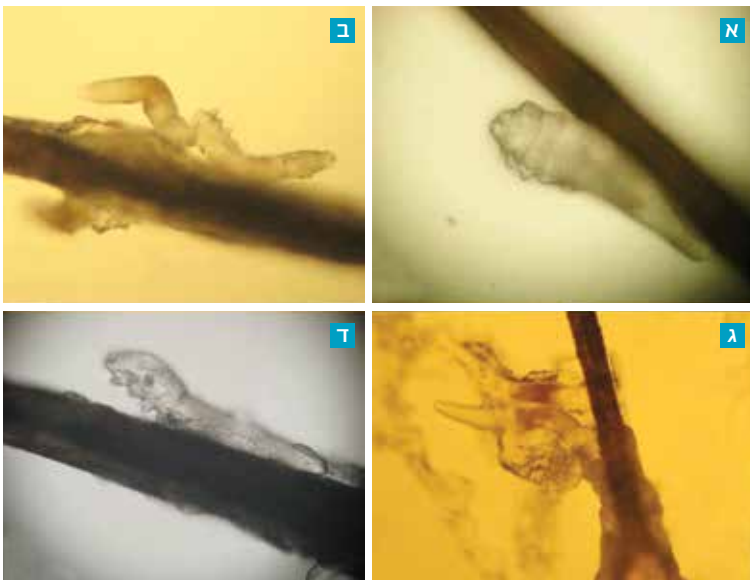
תוצאות

בקבוצה א' (קבוצת הלוקים בדלקת עפעפיים) נמצאו טפילים ב-44 דגימות מתוך 60 נבדקים (73.3%). בקבוצה ב' (קבוצת הבקרה - ללא דלקת עפעפיים) נמצאו טפילים ב-20 דגימות מתוך 50 נבדקים (40%). הבדל זה נמצא מובהק סטטיסטית ($p < 0.001$, טבלה 1). יחס הסיכויים (odds ratio) להימצאות הטפילים בקבוצה א' ביחס להימצאות הטפילים בקבוצה ב' היה 4.125 (95% CI = 1.8-9.2). בעיבוד הימצאות הטפילים ביחס לגיל הנבדק נמצא, כי היארעות (incidence) דלקת עפעפיים כרונית עלתה לאחר גיל 40 שנים (OR=9.986, 95% CI 3.6-27.5), וכך גם הימצאות הטפילים בדגימה של נבדקים מבוגרים מגיל 40 שנים (OR=3.4, 95% CI 1.4-8). לאחר שבוצע תקנון (adjusting) לגיל נמצא, כי דלקת עפעפיים כרונית הייתה עדיין גורם סיכון להימצאות טפילים בדגימה, ללא קשר לגיל (OR=2.96, 95% CI 1.2-7.3) (טבלה 2).

בהמשך, קבוצה א' סווגה לשתי תתי קבוצות לבחינת הימצאות הטפילים: תת קבוצת נבדקים הלוקים בקשקשת עפעפיים ותת קבוצת נבדקים הלוקים באי ספיקת בלוטות

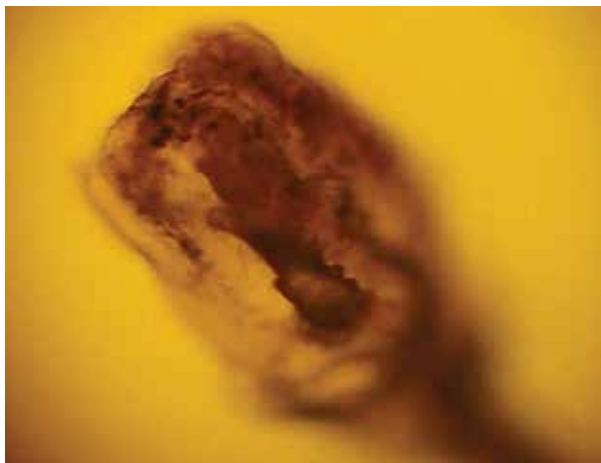
תמונה 2 א':

טפילי דמודקס שזוהו בקבוצת המחקר.
א', ב': דמודקס קצר (BREVIS). ג', ד': דמודקס ארוך (FOLLICULORUM)



תמונה 2 ב':

טפיל שלא זוהה בתחילה וכנראה בשל גודלו הקטן ומיקומו בזיקי הריס) זוהה לאחר הוספת הצבע פלורסצאין לדגימה



טבלה 2:

לאחר תקנון לגיל - דלקת עפעפיים היא גורם סיכון לזיהוי הטפיל דמודקס בדגימות, ללא קשר לגיל

מתוקנן			לא מתוקנן			O.R.	95% C.I.
עליון	תחתון	95% C.I.	עליון	תחתון	O.R.		
7.3	1.2	3.0	9.2	1.8	4.1	דלקת עפעפיים	
5.4	0.8	2.0	8.0	1.4	3.4	גיל מעל 40	

Odds Ratio - Confidence Interval O.R. - C.I
*מתוקנן לגיל, מתוקנן דלקת עפעפיים

העפעפיים הכרונית יוצרת סביבה מיטבית להדבקות בטפיל או שמא עצם ההדבקות בטפיל גורם בחלק מהמטופלים הנגועים ללקות בדלקת עפעפיים כרונית, בעוד שאצל אנשים אחרים עצם הימצאות הטפיל אינו גורם כלל לדלקת. כמו כן, נושא הטיפול בדלקת עפעפיים כרונית בנוכחות הטפיל נותר גם כיום ללא מענה מלא. עם זאת, יש דיווחים על הקלה בתסמינים לאחר שפשוף העפעפיים בשמן עץ התה, נטילת אנטיביוטיקות מקומיות ומערכתיות שונות, היגינה קפדנית של שולי העפעפיים ושימוש בקומפרסים חמים [14-17]. אך ידוע כי דלקת העפעפיים הכרונית כשמה כן היא - כרונית, עמידה ומציבה אתגר טיפולי. ככל שתגבר הבנתנו את האטיולוגיה של מחלה זו, כך יגברו הסיכויים שנוכל להתמודד עם בעיה זו בצורה מיטבית.

לסיכום

מחקר זה העלה קשר מובהק בין הימצאות הטפיל דמודקס לבין הימצאות סימנים קליניים של דלקת עפעפיים באוכלוסייה בישראל, גם לאחר תקנון לגיל. שימוש בצבע פלורסצאין עזר במקרים ספורים לזהות טפילים שלא זוהו בדגימות ללא הצבע - אך עובדה זו לא שינתה את מסקנות המחקר. המחברים ממליצים במקרים של דלקת עפעפיים תסמינית משמעותית לשלוח מספר ריסים לבחינה תחת מיקרוסקופ אור לבחינת הימצאות הטפילים.

מחבר מכותב: איתן לבני

מרכז רפואי רבין, מחלקת עיניים
ז'בוטינסקי 39, פתח תקווה
טלפון: 03-9376101
פקס: 03-9376104
דוא"ל: eitanlivny@gmail.com

טבלה 1:

גיל, מין והימצאות הטפיל דמודקס בקבוצת הלוקים בדלקת עפעפיים כרונית ובקבוצת הבקרה הבריאה

P	ללא דלקת עפעפיים (n=50)	לוקים בדלקת עפעפיים (n=60)	גיל ממוצע (± ס.ט.)
<0.001	46.1 ± 20.3	67.0 ± 17.7	
0.250	28 (56)	27 (45)	מין - זכר, n (%)
<0.001	20 (40)	44 (73.3)	המצאות הטפיל n (%)

ס.ט.: סטיית תקן, n: מספר הזכרים, מספר הנבדקים, גיל: גיל הנבדק בזמן הבדיקה בשנים

המייבומיאן. בתת הקבוצה הראשונה שבה היה גיל הנבדקים הממוצע 67.09 שנים, נמצאו טפילים ב-73.9% מהדגימות. בתת הקבוצה השנייה שבה גיל הנבדקים הממוצע היה 66.81 שנים נמצאו טפילים ב-73.0% (P=0.936 ו-P=0.952, בהתאמה); משמע - לא היה הבדל משמעותי בגילאי הנבדקים או בהימצאות הטפילים בתתי קבוצות אלה. נציין כי מהדגימות שבהן לא נמצאו טפילים בבדיקה ראשונה בשתי הקבוצות, נמצאו שלוש דגימות (שתיים מקבוצה א' (3.3%) ואחת מקבוצה ב' (2%)) שהיו נגועות בטפיל לאחר הוספת הצבע Fluorescein, ממצאים אלו נכנסו לניתוח הראשוני המופיע מעלה (תמונה 2 ב').

דיון ומסקנות

במחקר זה, נבדקה בישראל הימצאות הטפיל דמודקס בקבוצת חולים בדלקת עפעפיים כרונית לעומת קבוצת בקרה בריאה. ברוב המחקרים שנערכו בעולם בנושא נמצא קשר שכזה, אולם תוצאות מחקרים ספורים בעבר שללו קשר שכזה. מחקר זה מדגים כי בישראל, כמו ברוב המחקרים שחקרו את הנושא באזורים אחרים בעולם, אכן נמצא קשר בין דלקת העפעפיים לבין הימצאות הטפיל. קשר זה נמצא גם לאחר שבוצע תיקנון לגיל מתוך כוונה לנטרל את ההשפעה הידועה של הגיל על הימצאות הטפיל (ככל שהגיל מבוגר יותר כך עולה שיעור הימצאות הטפיל). שימוש בצבע פלורסצאין סייע בזיהוי טפילים במס' קטן של דגימות שהוגדרו לפני השימוש בצבע כ"נקיות", אך למעשה היו נגועות, והמחברים ממליצים להוסיף צבע זה לדגימה אם יצאה "נקייה" בבדיקה ראשונה. עדיין נותרת שאלה שעליה לא ניתנה תשובה בספרות הרפואית, והיא מהי הסיבה ומהו המסובב: האם עצם הימצאות דלקת

ביבליוגרפיה

- Bernardes TF & Bonfioli AA, Blepharitis. Vol. 25, Seminars in Ophthalmology. 2010. p. 79-83.
- Dadaci Z, Kılınç F, Ozer TT & al, Periodic acid-Schiff staining demonstrates fungi in chronic anterior blepharitis. Eye (Lond). 2015;29(12):1522-7.
- Groden LR, Murphy B, Rodnite J & Genvert GI, Lid flora in blepharitis. Cornea, 1991;10(1):50-3.
- Kamoun B, Fourati M, Feki J & al, Blepharitis due to Demodex: myth or reality? J Fr d'ophtalmologie. 1999;22(5):525-7.
- Luo X, Li J, Chen C & al, Ocular demodicosis as a potential cause of ocular surface inflammation. Cornea, 2017;36:S9-14.

6. Arici MK, Sümer Z, Toker MI & al, The prevalence of Demodex folliculorum in blepharitis patients and the normal population. *Ophthalmic Epidemiol*, 2005;12(4):287-90.
7. Kabataş N, Doan AŞ, Kabataş EU & al, The effect of Demodex infestation on blepharitis and the ocular symptoms. *In: Eye and Contact Lens*. 2017. p. 64-7.
8. Zhao YE, Wu LP, Hu L & Xu JR, Association of Blepharitis with Demodex: A Meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol*. 2012;19(2):95-102.
9. Laspina F, Samudiro M, Arrua M & al, Demodex spp in chronic blepharitis patients. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(1):37-42.
10. Türk M, Oztürk I, Sener AG & al, Comparison of incidence of Demodex folliculorum on the eyelash follicle in normal people and blepharitis patients. *Turkiye Parazitoloj Derg*, 2007;31(4):296-7.
11. Rodríguez AE, Ferrer C & Alió JL, Chronic blepharitis and Demodex. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(11):635-42.
12. Kasetsuwan N, Kositphipat K, Busayarat M & al, Prevalence of ocular demodicosis among patients at Tertiary Care Center, Bangkok, Thailand. *Int J Ophthalmol*, 2017;10(1):122-7.
13. Kheirkhah A, Blanco G, Casas V & Tseng SCG, Fluorescein dye improves microscopic evaluation and counting of Demodex in blepharitis with cylindrical dandruff. *Cornea*, 2007;26(6):697-700.
14. Szkaradkiewicz A, Chudzicka-Strugala I, Karpiński TM & al, Bacillus oleronius and Demodex mite infestation in patients with chronic blepharitis. *Clin Microbiol Infect*, 2012;18(10):1020-5.
15. Koo H, Kim TH, Kim KW & al, Ocular surface discomfort and demodex: Effect of tea tree oil eyelid scrub in demodex blepharitis. *J Korean Med Sci*, 2012;27(12):1574-9.
16. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W & al, In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol*, 2005;89(11):1468-73.
17. Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK & al, Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol*, 2011;151(6).

כרוניקה

מחלת הברוצלוזיס בבני אדם בישראל



לנווה [2] מציע דניאל גליקמן, כי התפוצה של המחלה בעיקר בקרב האוכלוסייה הערבית והדרוזית, ונובעת מעדרים בבעלות משפחתית, שאינם מחוסנים ולא נמצאים בפיקוח וטרינרי, ושיטות ביתיות להכנת מוצרי חלב, בצד שיווק פרטני מדלת לדלת של מוצרים אלה.

בנוסף, יש הברחות של בעלי חיים מהרשות הפלסטינית לישראל, בצד חוסר במנות תרכיב נגד המחלה. שיעורי ההדבקות המצטטים נתונים ממשד הבריאות לוקים בחסר ולמעשה רק כמחצית מהמקרים מדווחים למשרד הבריאות. לדוגמה, משרד הבריאות דווח על 301 חולים בדרום הארץ בשנים 2010-2012, בעוד שבמחקר אחר מצטט 614 חולים באותה תקופה.

גליקמן גורס כי יש לנקוט אמצעים משמעותיים לטיפול בבעיה זו ולהפחית את שיעורי ההדבקות בחיידק זה כפי שנעשה במדינות אירופיות. כדי להשיג מטרה זו, יש לנקוט שיתוף פעולה בין משרדי הבריאות והחקלאות, רשויות מקומיות, קהילות והתקשורת.

ביבליוגרפיה:

1. Ghanem-Zoubi N, Eljay SP, Anis E & Paul M, Reemergence of human brucellosis in Israel. *Isr Med Assoc J*, 2019;21:10.
2. Glikman D, Human brucellosis in Israel: the saga continues. *Isr Med Assoc J*, 2019;21:52.

איתן ישראלי

ברוצלוזיס היא אחת המחלות הזואוונטיות הנפוצות ביותר בישראל ובעולם. בקרב הציבור הרחב הדבקה במחלה מתרחשת בעיקר עקב צריכת מוצרי חלב נגוע בלתי מפוסטרים. חיידק הברוצלה מגורם הפלות בקר ובצאן, ואף בגמלים. החיידק מופרש בחלב ושומר על חיוניותו לאורך זמן, ולכן ללא פיסטור מתרחשות הדבקות. בנוסף, הדבקות בחיידק זה מתרחשות בשכיחות גבוהה, גם בקרב עובדי מעבדות המטפלות בחיידק זה, לצורך מחקר או אבחון, ואז רוב ההדבקות מתרחשות עקב שאיפת אירוסולים מזהמים, כאשר המנה המדבקה בדרכי הנשימה מוערכת כנעשרה חיידקים בלבד.

גאנם-זוואבי וחב' [1] מבית החולים רמב"ם, הפקולטה לרפואה בטכניון ומשרד הבריאות, תיארו את האפידמיולוגיה של ההדבקות בברוצלה באוכלוסיית בישראל בין השנים 2009-2014, שהצביעה על עלייה של פי ארבעה בשכיחות המחלה. רוב החולים שייכים לאוכלוסייה הערבית בישראל (מעל 95%), שכיחות המביאה לערך היארעות של 33.5 חולים ל-100,000 בשנת 2014, לעומת 7.3 ל-100,000 בכל האוכלוסייה בארץ. כל ערך מעל 10 חולים ל-100,000 נחשב להיארעות גבוהה. לשם השוואה הערכים לגבי יוון, פורטוגל וספרד הם - 1.2, 0.5 ו-0.1, בהתאמה, שהם הערכים הגבוהים ביותר שנרשמו בקהילה האירופית.

כמו כן, מדווח במאמר על עלייה במספר האזורים שבהם נרשמו ההדבקות, בין השנים 2009-2014 מ-35-82, כאשר חלה הגברה משמעותית הן באזור הנגב סביב באר שבע, אך גם הופעה של אזורים נגועים נוספים בגליל ובשרון. במאמר מערכת