

מושב שורש לא-קונבנציונלי

רס"ן ד"ר יובל כהן, קמ"א שלי אטנולוב, רס"ן ליבי וייס, קמ"א איתי חן, ד"ר מיכאל זנצקי, סרן ד"ר אלי קבקוב, סא"ל ד"ר עידו דכטמן¹
 ענף רפואת אב"ך, מפקדת קצין הרפואה הראשי, צה"ל
² משרד הביטחון

המחבר המכתוב: רס"ן ד"ר יובל כהן
 דוא"ל: docycohen@gmail.com

הקדמה

משחר ההיסטוריה שימשו חומרים כימיים וביולוגיים במגוון מתארי לחימה. מאז ועד ימינו איום הנשק הבלתי קונבנציונלי מתפתח בהתמדה, ובהתאם גם מחירי ומתעצם. ענף רפואת אב"ך בחיל הרפואה הוקם מראשית ימיו כדי להוביל מערך דינמי של תכניות לטיפול באירועי אב"ך ולשימור רמת מוכנות מרבית של כלל הגופים השותפים והחברים לניהול האירוע בכללותו. כל זאת, על סמך תכנית עבודה משותפת, ניטור ומידע שוטף המועבר בין הגורמים העושים במלאכה.

כימיה, ביולוגיה ורפואת קרינה

מפגש "שורש" החל אי-שם בשנות ה-80 של המאה הקודמת כמפגש בין קבוצות עבודה ישראליות ואמריקניות העוסקות בתחומי האב"ך. בתחילת שנות האלפיים הורחב המפגש למגוון תחומים נוספים הנוגעים לרפואה הצבאית בכללותה. השנה, בפעם הראשונה מאז החל מפגש "שורש", מושב אב"ך מורכב משלושה מושבים נפרדים, שכל אחד מהם מיוחד לתחום ליבה אחר של רפואת אב"ך: (1) כימיה - דיוני מושב הכימיה עסקו בסוגיות של טיפול בנפגעי חל"ך בדרג השדה וטיהורם, לצד השפעות היקפיות והגנה מרכזית בהרעלת אורגנו-זרחנים ובחומרים מגרים - זיקנטים ואיריטנטים; (2) ביולוגיה - דיוני מושב הביולוגיה נסובו סביב רעלנים ובהם ריצין, וכן עסק מושב זה בסוגיות הקשורות לחיידקים ולנגיפים רלוונטיים וכן לאבחון בדרגים השונים; (3) רדיולוגיה - מושב הרדיולוגיה ורפואת הקרינה עסק בדוקטרינות הטיפול הישראלית והאמריקנית למצבי חירום בתחום פגיעות הקרינה והטיפול במחלת קרינה חריפה. לצד דוקטרינת הטיפול הרפואי והאמצעים נגד פגיעות קרינה, נדונו גם תכנית הדרכה, הכשרה ושימור הכשירות, וכן דו"מטריה ביולוגית.

מהצד האמריקני בלטה נוכחות רבת-משתתפים, שמנתה 45 נציגים, וגם בצד הישראלי הנוכחות במושב אב"ך הייתה מרשימה: יותר מ-100 משתתפים, ובהם אנשי מילואים, אזרחים, רופאים וחוקרים ונציגים ממשרד הבריאות וממד"א. בסך הכול התקיימו במושב כולו 85 הרצאות, כמחציתן של נציגים אמריקנים. מעבר להרצאות, כלל מושב אב"ך ביקור בתרגיל קרינה וסיוור בבית החולים התת-קרקעי הממוגן שבמרכז הרפואי רמב"ם, וכן ביקור באנדרטה לחללי חיל הרפואה לדורותיהם. עוד כלל המושב "תרגיל שולחני": מש"מ (משחק מלחמה) של אירוע טרור בלתי קונבנציונלי.

להלן יוצגו סוגיות נבחרות שנדונו בכל אחד משלושת המושבים של רפואת אב"ך, ולצדן התובנות המרכזיות והמסקנות שעלו בהקשרים של חדשנות טכנולוגית ושיתופי פעולה בתחום רפואת האב"ך למען שיפור הטיפול בנפגעים במתארים אלו.

1. דיוני מושב הכימיה

ניהול אירועים התקפיים המערבים חומרי לוחמה כימיים הוא אתגר מורכב עבור לוחמים, מפקדים ומטפלים, בכל דרגי הטיפול. הקבוצה הדומיננטית ביותר של חומרים המהווים איום בהקשר של לוחמה כימית (חל"ך) היא קבוצת האורגנו-זרחנים (או"ז), הנקראים גם "חל"ך עצבים" [1]. החומרים בקבוצה זו נבדלים זה מזה בנדיפותם, ברעילותם ובאופן פיזורם, אך המשותף להם

הוא מנגנון הפגיעה - עיכוב בלתי הפיך של האנזים אצטילכולין אסטרזאז (אכ"א). אנזים זה, תפקידו הוא לפרק את המוליך העצבי (ניורו-טרנסמיטור) אצטילכולין, הפועל במערכת העצבים המרכזית והפרה-סימפתטית במרווח הסינפטי. מכאן שהשפעתם העיקרית של האורגנו-זרחנים המלחמתיים היא על מערכת העצבים המרכזית וההיקפית, אם כי החשיפה לחומרים אלו כרוכה גם בפגיעה רב-מערכתית, ומתאפיינת בתסמינים רבים: הפרשות יתר, כיווץ שרירים, פרכוסים, כשל נשימתי, היצרות האישונים (מיוזיס) והקאות. בהיעדר טיפול אנטידוטלי ייעודי, עלולים להיגרם נזק מוחי בלתי הפיך וכן נזקים למערכות גוף אחרות, עד כדי מוות. לאורך הטיפול כולו עולים קשיים הנובעים מרעילות החומרים, הן לנפגע והן למטפלים. בהקשר זה חשוב למנוע היפגעות משנית של הצוות הרפואי המטפל, העלולה להיות כרוכה בנטרול מהמשך תפקוד. על מנת לבלום את המשך החשיפה לחומרים ואת ההחמרה במצב הנפגע, הטיפול מתחיל כבר בשלב הטיהור: הפשטת הנפגע מסירה מעליו כ-80%-90% מהחומר הפעיל, ולפיכך מדובר בשלב קריטי במיוחד. ככלל, יש שני סוגים של טיהור:

1. **טיהור פסיבי** ("טיהור רטוב") - מבוסס על סילוק פיזי של החומר באמצעות מים זורמים או באמצעות אבקת פולר הסופחת את החומר מהעור. יעילות האבקה הוכחה בעבודות חיה רבות [2], והיא מצויה בערכה האיטית של כל חייל צה"ל בדרג הנפרש. עם זאת, האבקה אינה נטולת חסרונות, שכן אין לפזרה על פצעים פתוחים. חיסרון זה מתבטא במתארים של פגיעה משולבת - קונבנציונלית ובלתי קונבנציונלית. הטיהור הרטוב מבוצע בשטח הפרסה של פלוגות ההחייאה הקדמיות המשויכות לחיל השריון (פלה"קי חש"ן) או בעורף בבתי החולים. חיסרון נוסף של השיטה הוא התלות במקור מים זורמים.

2. **טיהור אקטיבי** - נעשה באמצעות חומר המפרק את החל"ך למרכיבים בלתי רעילים. הטיהור האקטיבי מבוצע באמצעות תכשיר RSDL (Reactive Skin Decontamination Lotion). התכשיר המפרק את האו"ז, וכך מונע המשך זיהום משני [3]. התכשיר קיים בתצורת ספוגיות, וניתן לשימוש במתארי שטח. עם יתרונותיו נמנים: טיהור יסודי המנטרל את האו"ז, היעדר תלות במקור מים זורמים ואפשרות לטיהור פצעים. חסרונותיו הם מחירו הגבוה וחי מדף קצרים, בעיקר בטמפרטורה גבוהה. יתר על כן, עלו טענות כי יעילות החומר פוחתת בנוכחות כמויות גדולות של או"ז. למעט בפיקוד העורף וביחידות מיוחדות ספורות, התכשיר אינו מצוי בדרג הנפרש.

העוברים בסמוך. כל כיס זוהם במנת VX ממיתה של LD_{50}^*5 , כש- LD_{50} הוא מינון הממית 50% מהאוכלוסייה הנבדקת. בוצעה חלוקה ל-4 קבוצות טיפול שוות, שכל אחת מהן מונה 6 פרטים: (1) קבוצת ביקורת שלא טופלה כלל; (2) קבוצה שנחבשה בתחבושת המוסטטית; (3) קבוצה שטופלה ב-RSDL בלבד, קרי הכנסת הספוגיות לתוך הפצע; (4) קבוצה שקיבלה את שני הטיפולים - RSDL ותחבושת המוסטטית. שרידות החזירים נמדדה לאורך 6 שעות.

לפי תוצאות הניסוי, הטיפול המיטבי הוא טיפול משולב: טיהור וחבישה המוסטטית (ר' טבלה 1). נראה כי טיהור הפצעים מנע את המשך החשיפה והגביר באורח ניכר את סיכויי השרידות. תוצאות המעקב של 6 השעות מצביעות אף על בטיחות בשימוש ב-RSDL בפצעים עמוקים. כמו-כן, בהינתן הרעלה במנה גבוהה של VX ופציעה שאינה כוללת שטף דם פורץ, גוברת תרומת הטיהור להעלאת שיעורי השרידות.

טבלה 1	
שרידות השוואתית כעבור 6 שעות מתן מנה ממיתה של גז העצבים VX*	
חזירים ששרדו יותר מ-6 שעות - n (%)	הקבוצה
0 (0%)	ביקורת
1 (16%)	נחבשו אך לא טוהרו
2 (33%)	טוהרו אך לא נחבשו
4 (66%)	טוהרו ונחבשו

* מתוך תוצאות המחקר האמריקני לבחינה השוואתית של יעילות ובטיחות השימוש ב-RSDL לטיהור פצעים עמוקים.

מחקר II - ניסוי שבחן את יעילותן של ספוגיות RSDL שפג תוקפן. שנות הייצור, כפי שהוטבעו במקור על גבי האריזות, נעו בין 2005 ל-2012. מרבית האריזות יוצרו בשנת 2007. מועד התפוגה של הספוגיות שיוצרו לפני שנת 2007 היה כעבור 3 שנים, ואילו

טבלה 2		
תוצאות בדיקת יעילות החומר שעל גבי ספוגיות RSDL, לפי מועד התפוגה*		
מועד התפוגה	בעלי החיים (n)	
	שנחשפו	שרדו
לפני 8 שנים ו-1 חודשים**	4	4
לפני 5 שנים	12	10
לפני שנתיים	12	8
בעוד שנתיים	12	9

* מתוך תוצאות מחקר אמריקני השוואתי לבחינת יעילותן ובטיחותן של ספוגיות RSDL לפי מידת התיישנותן.
** בשל מחסור בספוגיות מאותה סדרת ייצור, הנושאות אותו תאריך תפוגה, נוסו ספוגיות אלו בבעלי חיים מעטים בלבד.

מועד תפוגתן של ספוגיות שיוצרו לאחר שנת 2007 היה כעבור 5 שנים. לשם אחידות בתנאי הניסוי, נקבע כי מועד התפוגה של כל האריזות היה כעבור 5 שנים. החוקרים לא ידעו במדויק מה היו תנאי האחסון שהאריזות היו נתונות בהם עד אז במעבדות האחסון, אך ידוע כי בכל המעבדות הללו מתקיימת בקרת טמפרטורה.

ד"ר אדוארד קלרקסון מחיל הרפואה בצבא ארה"ב הציג במפגש עבודת מחקר שבחנה את יעילות ה-RSDL ובטיחותו בטיפול בפצעים עמוקים שזוהמו במנות ממיתות של גז העצבים VX. עבודה נוספת שהציג עסקה במידת יעילותם של תכשירים פגי תוקף. שתי עבודות אלה נועדו לספק מענה לחסרונותיהם של אמצעי הטיהור הקיימים, לרבות הארכת חיי מדף לתכשיר RSDL כדי לאפשר הפחתת עלויות.

טיפול אנטידוטלי

טיפול אנטידוטלי יינתן בשלב מוקדם ככל האפשר, כדי להפחית את חומרת הפגיעה החריפה וכן את הפגיעה ארוכת הטווח. הטיפול הוא עצמי, או לחלופין על ידי לוחם או חובש שבסביבת הנפגע ("buddy aid"). הטיפול האנטידוטלי הקיים כיום בצה"ל הוא 4-TMB - מזרק TA המכיל אטרופין ואוקסים. תפקיד האטרופין הוא לחסום את הקולטנים הקושרים את האצטילכולין העודף המצוי בסינפסה, והאוקסים משפעל את האנזים אצטילכולין אסטרזאז המעוכב על ידי האורגנו-זרחנים, בתנאי שהקשר ביניהם לא הספיק להתקבע ועדיין ניתן לפירוק. בדרג התאג"ד קיים סקופולמין - תרופה אנטי-כולינרגית מרכזית, המשמשת במקרים של סימני פגיעה במערכת העצבים המרכזית. בניגוד לאטרופין, סקופולמין חודר היטב את מחסום הדם-מוח (BBB), וכך מצמצם את התופעות המרכזיות וכן את הנזק המוחי ארוך הטווח.

בעבר שימש בצה"ל מזרק TAB שהכיל גם בנאקטיזין - תרופה אנטיכולינרגית חודרת BBB המשפיעה על מערכת העצבים המרכזית. אמנם תופעות הלוואי של הבנאקטיזין חמורות משל האטרופין שבמזרק ה-TA, אך השימוש ב-TAB משפר את גורם (פקטור) המיגון ואת חלון הזמנים האפקטיבי לטיפול, וכך מגביר את השרידות. עקב בעיה באספקה סדירה של המוצר, מזרק TAB אינו משמש כיום בצה"ל, אך בשנה הקרובה אמורה האספקה להתחדש, ומזרק TAB עתיד להחליף את מזרק ה-TA הקיים כעת. בארה"ב משמש מזרק אוטומטי המכיל שילוב של אטרופין ו-1-PAM (2-Pyridine Aldoxime Methyl chloride; אוקסים). סקופולמין אינו משמש בצבא האמריקני לטיפול בהרעלת ארז, שכן התוויה זו עדיין אינה כלולה באישור ה-FDA לתכשיר, אם כי מצויה בהליכי אישור מתקדמים. בצבאות נאט"ו אחרים משמשות תרופות נוספות.

הטיפול האנטידוטלי בהרעלת ארז הקיים כיום אינו מיטבי, ולראיה - ריבוי פרוטוקולי טיפול והשימוש במגוון תרופות בעלות פרופיל יעילות ובטיחות שונה. משלב טיפול יעיל יותר הוצג על ידי חוקר מהמכון הביולוגי בישראל. מדובר במחקר שבדק שילובי תרופות אחדים המכילים אוקסים, אטרופין ותרופה אנטיכולינרגית מרכזית. במחקר בוצעה השוואה בין השילובים השונים במודל חולדה. לתוצאות מחקר זה יש רלוונטיות גבוהה סביב פיתוח מזרק אוטומטי בעל פרופיל יעילות ובטיחות משופרים לדרג הנפרש בצה"ל.

מחקר חדשני להרחבת השימוש ב-RSDL

בדינוי מושב הכימיה של הכנס תוארו שני מחקרים ניסיוניים שבוצעו בארה"ב בתכשיר RSDL, שהוא כאמור תכשיר לטיהור אקטיבי המכיל חומר המפרק את הארז.

מחקר I - במחקר זה נבדקו יעילותו ובטיחותו של התכשיר לטיהור פצעים עמוקים. המחקר נעשה במודל חזיר, ובמהלכו הורדמו 24 חזירים, ובוצע בהם חתך עמוק באקסילה לצורך יצירת כיס שחשף את הווריד האקסילרי שנחתך, תוך הימנעות מפגיעה בעצב ובעורק

תערובת אחרת שהוצגה במחקר, המשלב החדש סיפק הגנה טובה יותר מפני פגיעה בחשיפה כל-גופית למנות נמוכות של סארין.

טיפול עיני בתסמינים הנגרמים מאורגנו-זרחנים

נוסף על הצלת חיי הנפגעים, יש להתייחס להקלת התסמינים הפוגעים בתפקודם ובאיכות חייהם. אחת הפגיעות הנפוצות בחשיפה לאורגנו-זרחנים היא פגיעה עינית, המתאפיינת במיזוס, בכאב עיניים ובטשטוש הראייה. התסמינים עלולים להימשך שבועות אחדים, לפגוע בתפקוד הכללי ולגרור אי-נוחות רבה; בקרב לוחמים, פגיעה כזו תגרע את החייל ממעגל הלחימה. פגיעה עינית היא גם הפגיעה העיקרית בנסיבות של חשיפה שניונית, לדוגמה בקרב כוחות הרפואה המטפלים בפצוע. נפגעים קל רבים עלולים להעמיס על מערכת הבריאות בתסמינים אלו, ולכן נודעת חשיבות גבוהה למציאת טיפול יעיל ובטוח, כך שהנפגעים יוכלו להמשיך את הטיפול עצמאית עד שוך התסמינים. כיום, משמשות טיפות אטרופין בריכוז 1%, המרחיבות את האישונים ומקלות את הכאב העיני, אך תופעות הלוואי שלהן כרוכות באי-נוחות רבה: בימים הראשונים של הטיפול תיתכן החמרה זמנית במצב הראייה עקב פוטופוביה וטשטוש ראייה, שעלולים להימשך יותר משבוע. המשמעות היא שלמעשה גם הטיפול מוציא את הנפגע מכלל פעולה. על כן, בולטת השאיפה למצוא טיפול בטוח יותר, הכרוך בפחות תופעות לוואי, וקצר השפעה לתסמינים אלו, כך שגם במקרה של שימוש בתרופה בשוגג, הראייה לא תיפגע.

ד"ר אריאל גור הציג מחקר אחר שנערך במכון הביולוגי [2], ובו נבדקו תפקודי הראייה של חולדות שנחשפו לסארין ול-VX. החולדות טופלו בטיפות אטרופין 1% ו-0.1%, ותפקודי הראייה שלהן נבדקו בהשוואה לתפקודי ראייתן לפני החשיפה לחומרים. קבוצת חולדות אחרת טופלה באותם מינונים של אטרופין אף שלא נחשפה לחומרים, במטרה לבחון את ההשפעות האופייניות במקרים של שימוש סרק בטיפות האטרופין (תרשימים 1-2). כמוכדגם בתרשימים 1 ו-2, בכל המקרים הטיפול בטיפות אטרופין בריכוז 0.1% השיב את רוחב האישונים למצבם המקורי, שלפני ההרעלה, כעבור כ-4 שעות, ואף את רפלקס התגובה לאור באישוני החולדות. במקרה של VX, ניתן מינון כפול של אטרופין 0.1%, שכן התופעות העיניות שה-VX גורם להן קשות יותר לטיפול, אך בכל זאת מינון של 0.2% אטרופין הספיק כדי להחזיר את תפקודי הראייה של החולדות.

בניסוי בחולדות שלא נחשפו לסארין נבדקה השפעת טיפות האטרופין בריכוזים 0.1% ו-1% (תרשימים 1). לאורך היממה הראשונה נראה כי תפקודי הראייה נפגעו בשני המינונים, אם כי השימוש באטרופין בריכוז 0.1% אפשר שיפור מהיר וחזרה של רפלקס התגובה לאור כבר כעבור 4 שעות, וכעבור יממה שבו תפקודי הראייה לתקנם. לעומת זאת, בשימוש ב-1% אטרופין ניכר שיפור איטי הרבה יותר ושיבה לתפקוד תקין רק כעבור 72 שעות. תוצאות הניסוי מעלות מסקנה בדבר עדיפותו של הטיפול בטיפות אטרופין בריכוז 0.1% לעומת ריכוז של 1%, הן במדד מועילות הטיפול והן במדד חומרתן של תופעות הלוואי: הנפגע יכול לשוב לתפקוד עצמאי בשלב מוקדם לאור חזרה מהירה יותר של תפקודי הראייה, ובמקרה של שיפור חלקי, ניתן לחזור על הטיפול עד להשלמתו, בדומה למינוני האטרופין החוזרים במתן מערכתית לטיפול בהרעלת אורגנו-זרחנים. גם הפגיעה משימוש בטיפות אטרופין בשוגג, בהיעדר חשיפה לאורגנו-זרחנים, קלה הרבה יותר בריכוז 0.1% מאשר בריכוז 1% ונמשכת פרק זמן קצר יותר. על סמך

תמונה 1

משמאל לימין - ספוגית RSDL "טרייה" (בתוקף עד 2020); ספוגית שתוקפה פג ב-2014; ספוגית שתוקפה פג ב-2012



תמונה 1 מציגה את המעקב אחר תהליך השתנות החומר במסגרת הניסוי. נראים לעין ההבדלים בין חומר "טרי", שמועד תפוגתו עדיין לא הגיע, לבין מצב החומר כעבור 5 שנים ו-7 שנים מתחלת מועד התפוגה: ככל שהחומר מתיישן, כך מתכהה צבעו, ונקבוביות הספוגית מתרחבות. עם זאת, בבדיקות מעבדה לא נמצאו סימני דגרדציה של החומר. ¹H-NMR ובדיקת GC-MassSpectrometry לא הראו שינוי בין הכרומטוגרמות שנבדקו.

מעבר לבדיקות הכימיות, נבחן במודל חיה באיזו מידה, אם בכלל, נפגע כושר הטיהור של החומרים עם הזמן. שיטת הבדיקה הייתה חשיפת בעלי החיים למנה של LD₃₀ וטיהורם לאחר מכן בעזרת הספוגיות, באמצעות פעולת ניגוב 10 פעמים באזור שנחשף. היעדר הבדלים של ממש בשרידות בין הקבוצות ממחיש כי יכולות הטיהור האקטיבי של הספוגיות לא נפגעו במדדים שנבדקו (שרידות, הרעלה). אמנם נדרשות בדיקות נוספות כדי לאשש את ההשערה שלפיה השימוש בספוגיות שפג תוקפן אינו מסוכן לאדם ואינו מעורר תגובות אלרגיות, אך תוצאות הניסוי מראות כי יש בסיס לבחינת האפשרות להאריך את תוקף ה-RSDL אל מעבר לתוקף שקובע היצרן, וכך להימנע מהצורך לרענן את המלאי בכל 5 שנים.

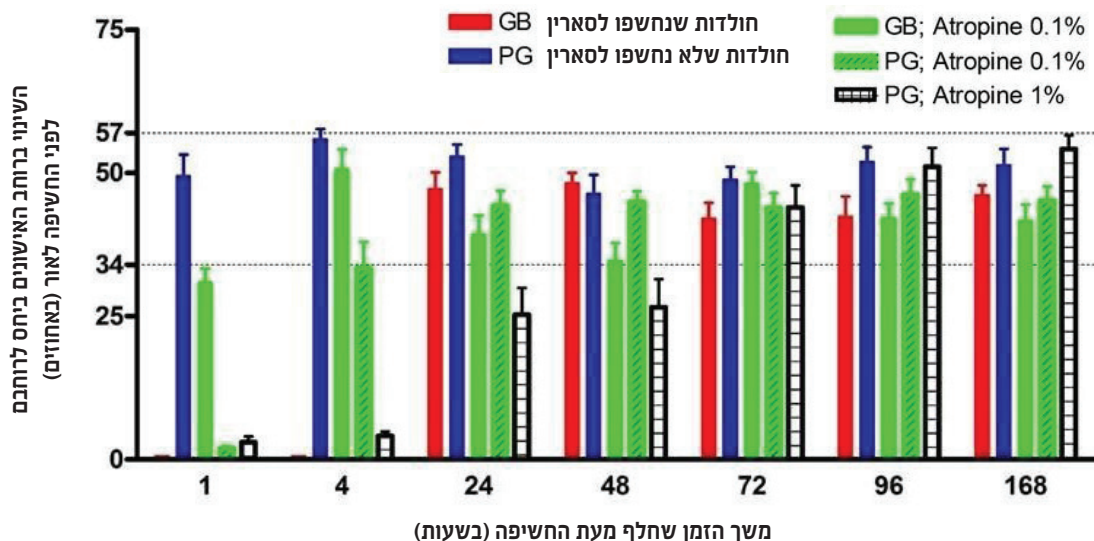
מחקר הבדק משלבי טיפול עיניים לשימוש הדרג הנפרש

ד"ר אורי נילי מהמכון הביולוגי הציג מחקר שמטרתו למצוא תחליף יעיל ובטוח יותר למזרק ה-TAB, על ידי החלפת ה-TMB-4 באוקסים משופר והחלפת הבנאקטיזין בתרופה אנטי-כולינרגית מרכזית יעילה ובטוחה יותר. במחקרים קודמים הראו חוקרי המכון כי משלב שונה, המכיל אוקסים אחר ותרופה אנטיכולינרגית אחרת, הוא המשלב היעיל ביותר במודל חולדה, בהיבטי שרידות ומהירות ההתאוששות מהרעלת סארין, סומן או VX. זאת בהשוואה למשלב ה-TAB במינונים שונים ולתרופות אחרות שנבדקו.

במחקר שהוצג בוצעה השוואה בין TAB לבין משלב שהראה את עליונותה של התערובת החדשה, בלי תלות במין החולדות ובגילן. יתרה מכך, תערובות נוספות המוגדרות "הדור הבא" של האנטידוטום הושוו לתערובת שהוצגה במבחני שרידות ובבדיקות פגיעה מוחית. גם בבדיקות אלה המשלב המוצע הציג יכולת אנטידוטלית טובה מזו של תערובות אחרות. בהשוואה לכל

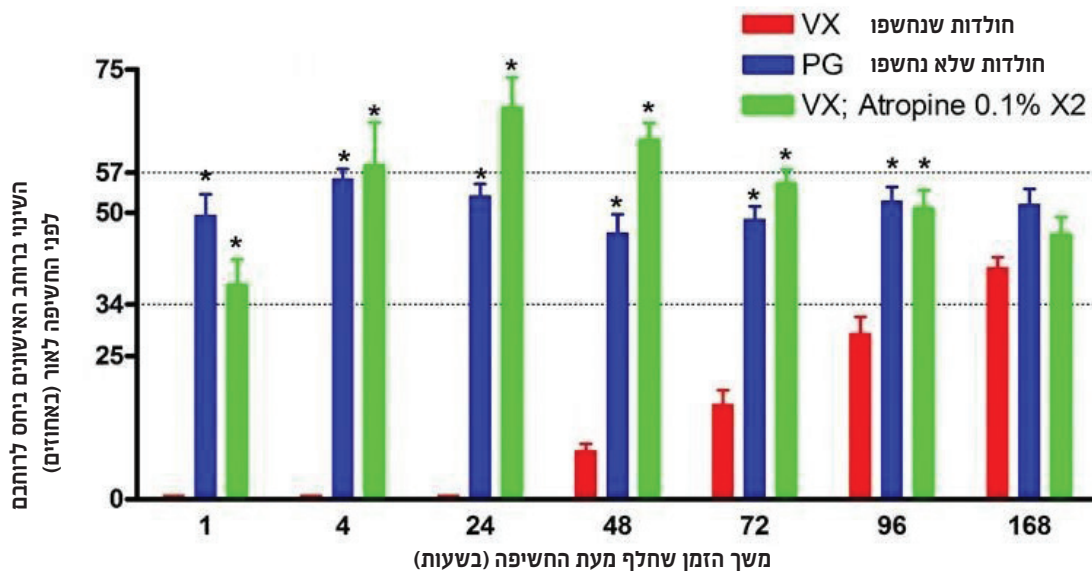
תרשים 1

תוצאות הניסוי בשימוש בסארין - השינוי ברוחב האישונים המגיבים (באחוזים), כביטוי של היחס בין גודל האישון לפני החשיפה לאור ולאחריה, על פני הזמן שחלף מעת החשיפה (בשעות)



תרשים 2

תוצאות הניסוי בשימוש ב-VX - השינוי ברוחב האישונים המגיבים (באחוזים), כביטוי של היחס בין גודל האישון לפני החשיפה לאור ולאחריה, על פני הזמן שחלף מעת החשיפה (בשעות)



אמת עם מקרי חשיפה שכאלה. זיהוי מדויק ויעיל עשוי להיות שובר השוויון להתגוננות ולטיפול מתאימים בתוך פרק זמן קצר, כמפתח להצלחת חיים. מבחינה אפידמיולוגית, לפי נתוני ארגון הבריאות העולמי, חיידקים מחוללי מחלות שמקורם במים ובמזון הם גורם תמותה בקרב מיליוני בני אדם בשנה ברחבי העולם [1, 5]. בהקשר זה, אחד האתגרים גלום בעובדה שהשיטות המעבדתיות הקונבנציונליות אינן מספקות מענה לזיהוי ולניטור מהירים בזמן אמת בשטח. כיום, השיטות ה"מסורתיות" מתבססות על

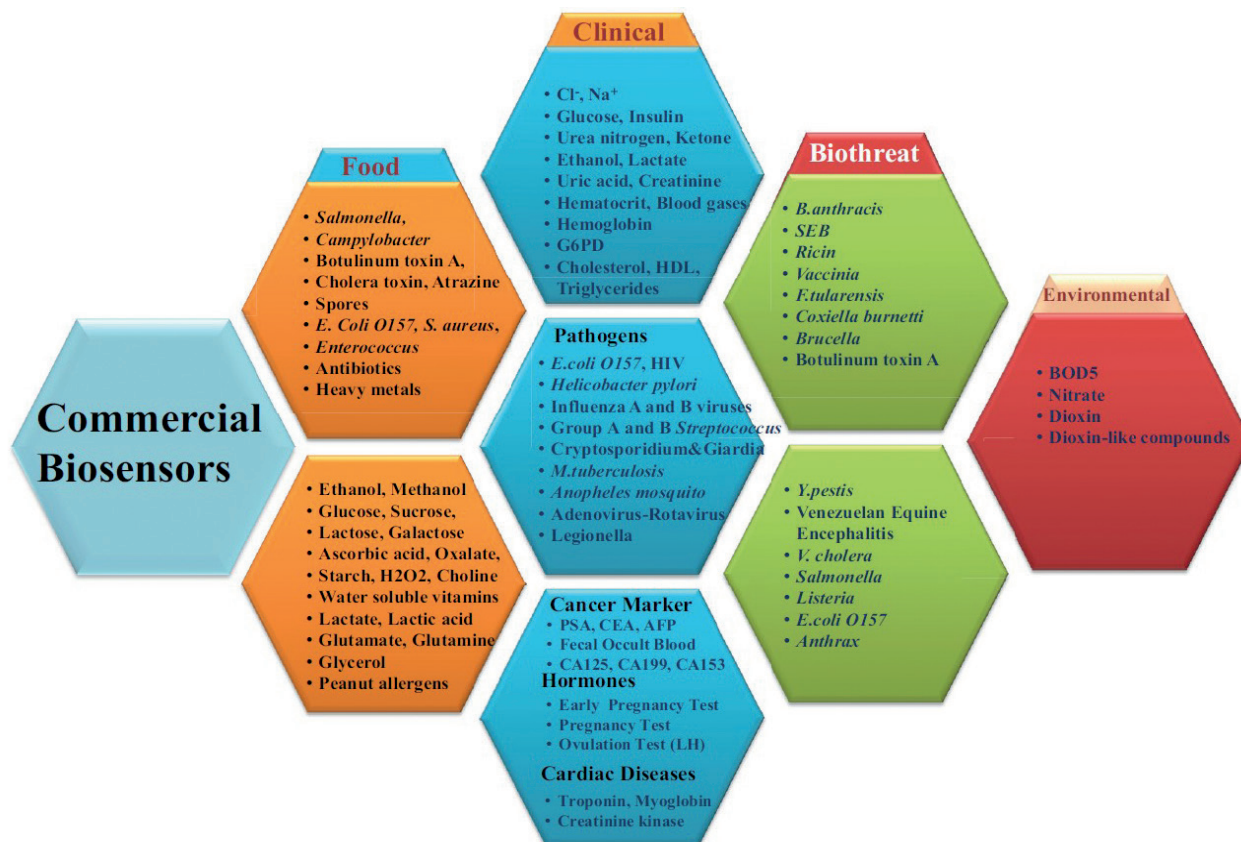
תוצאות המחקר, יש לשקול החלפת התכשיר בריכוז 1% המשמש כיום בצה"ל לתכשיר בריכוז 0.1%.

2. דיוני מושב הביולוגיה

הן בשדה הקרב והן בסביבה האזרחית קיים צורך מתמיד ביכולת זיהוי וניטור רמות של פתוגנים ביולוגיים. חשיבות הניטור, הגילוי והזיהוי (גו"ז) של מחוללים או רעלנים ביולוגיים היא מובהקת, הן לשם התרעה והן לצורך התמודדות משופרת ומדויקת יותר בזמן

תרשים 3

חיישנים ביולוגיים (Biosensors) המשלבים רכיב זיהוי ביולוגי עם מערכת העברת אות חשמלי. ייחודם הוא בזיהוי פתוגנים בזמן אמת, בלי צורך בשליחת דגימות למעבדה או בכוח אדם להשגת התוצאות. המערכות כוללות אתר זיהוי, בדומה למנגנון הקיים בנוגדנים, המכוון לגורם ביולוגי כגון חלבון, דנ"א או אנזים. קישור של פתוגן מסוים לאתר הזיהוי יפעיל את החיישן, וזה ייצר אות חשמלי ייחודי שינותח ויתורגם על ידי המערכת לזיהוי הפתוגן הספציפי [7]



ניטור יעיל ורציף עשוי להציל חיי אדם, לאפשר טיפול אפקטיבי, לחסוך עלויות טיפול למערכות הבריאות ואף למנוע פגיעה מורלית ופיזית בקרב אזרחים וחילים. מערכות הניטור והזיהוי החדשניות מבוססות לרוב על החידושים האחרונים בתחום. חיישנים ביולוגיים (Biosensors) הם רכיבים המשלבים זיהוי באמצעות רכיב ביולוגי וסיגנל חשמלי. ייחודן הוא ביכולת זיהוי פתוגנים בזמן אמת בצורה אוטומטית, בלי מגע יד אדם ובלי כל צורך לשלוח דגימות למעבדה. לרוב, המערכות כוללות אתר זיהוי, כדוגמת נוגדנים, המכוון לגורם ביולוגי כגון חלבון, דנ"א או אנזים. הימצאות פתוגן בדגימה מתבטאת בקישורו לאתר הזיהוי. הקישור מפעיל אות חשמלי ייחודי המנותח ומתורגם על ידי המערכת למדד לזיהוי הפתוגן [5]. כיום, האתגר המרכזי בפיתוח מערכות אלו מתמקד בצורך בווריאביליות: להקנות למערכות יכולת לזהות מגוון רחב ככל האפשר של פתוגנים מוגדרים [1]. מבחר גדול של חיישנים משווקים כיום וזמינים מסחרית (ר' תרשים 3) [3, 7]. מערכות אלו מהוות פריצת דרך מהפכנית, הן בהגנה על חיילים בשטח מפני פתוגנים מחוללי זיהומים והן בניטור רמות הפתוגנים באזורים אזרחיים, כחלק מההתגוננות מפני מגפות ומהמחויבות לתקנות בריאות הציבור.

גידול מושבות (cloning formation), ולפיכך מחייבות פרק זמן של כיממה ותנאי מעבדה לצורך זיהוי, אם כי במרוצת השנים שופרו ויועלו יכולות הניטור והזיהוי, וכן קוצר משך הזמן הנדרש לזיהוי, הודות לשדרוג שיטות המעבדה: (1) שילוב מדיומים מתקדמים ומיקרוסקופיה; (2) פיתוח ושכלול של שיטת ה-PCR (Polymerase Chain Reaction) המאפשרת הגברה של מקטעי דנ"א/רנ"א, זיהוי והערכה של כמות החיידקים ההתחלתית [2, 6]; (3) שימוש במיקרו-ריאקטורים להפחתת משך זמן התגובה וכמויות הדגימה הנדרשות.

אלא שלצורך טיפול מהיר דיו בשטח יש צורך בקיצור ניכר במשך הזיהוי, ובעיקר אוטומטיזציה של השיטה לכדי מערכת ניידת. דרישה זו זוכה בשנים האחרונות למענה באמצעות פיתוח של מגוון שיטות המתאפשרות הודות להתפתחות הטכנולוגיה. חברות ומעבדות בכל רחבי העולם מציגות כלים חדשניים בתחום, המתאמים למבחר סביבות, ובעיקר אוויר, קרקע, מזון ומים. כל זאת, בהפעלה פשוטה וידידותית, לעתים אוטומטית, בדרג השטח, ומתוך הנחה שהדגימה והניטור על בסיס יומי הם כלי מרכזי בבקרת המאזן הפתוגני ובמאמץ לאיתור עלייה חריגה, שמשמעותה עלולה להיות סיכון מוגבר לחיי אדם ופוטנציאל לתחלואה עתידית.

של חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה וזיהוי רגישות (אנטיביוגרם). יתרונותיו המרכזיים של המכשיר מתבטאים בניידותו ובמתן תוצאה כעבור שעות אחדות בלבד, ובלוויית המלצות לטיפול אנטיביוטי.

4. SynDx (Synthetic biology Diagnostics) - מערכת בפיתוח אמריקני לזיהוי עריכה גנטית (gene editing), העתידה לשמש לביצוע דיאגנוסטיקה בזמן אמת על ידי שימוש בריאגנטים המשובלים מראש (all-embedded reagent point-of-care) - שיטה מהירה ופשוטה שעלותה נמוכה.
5. IADS (In-vitro Affinity Diagnostics System) - מערכת ניידת לזיהוי אימונולוגי של סמנים ספציפיים לאיומים ביולוגיים בשדה הקרב. כלי בעל רגישות גבוהה ביותר, המאפשר זיהוי ריכוזים נמוכים שעד כה לא היו מדידים.
6. BANG (Biological Assays for Next Generation agents) - המערכת הראשונה מסוגה שאושרה לשימוש מטעם ה-FDA, כיעודית לניטור ולזיהוי מדגימות קליניות המבוסס על NGS (Next Generation Sequencing), בטכנולוגיה כדוגמת Nano Pore Oxford. המערכת נועדה לזהות מחוללים ביולוגיים, וכן הנדסה גנטית וביולוגיה סינתטית [5].

עקרונות מנחים במערכות ניטור

על הניטור להתבצע בפרקי זמן קבועים במשך היום. פונקציונליות ייחודית זו עשויה לשמש בכמה מישורים, לרבות ניטור רמות חיידקים שכיחים באוכלוסייה והצבעה על תחלואה חריגה. מערכות מסוג זה יפעלו לניטור באזורים ציבוריים הומי אדם וכן

מנגד, קיימת שיטה ותיקה, מבוססת טכנולוגיית שבבים מיקרו-פלוואידיים (Microfluidic chips), המהווים מעבדה מוקטנת ("מעבדה על שבב", Lab on chip או LOC). שיטה זו מאפשרת להעביר תהליך מעבדה או כמה תהליכי מעבדה לנפחים מוקטנים של ננו-ליטרים יחידים על גבי שבב שגודלו נע ממילימטרים ועד סנטימטרים רבועים ספורים. ה"מעבדה על השבב" משמשת בין השאר לצורך זיהוי פתוגנים, מבחנים כימיים, אנליזות של חלבונים וחומצות גרעין וביצוע ריאקציות כגון PCR. השבבים מהנדסים ייעודית לביצוע מיקרו-ריאקציות באופן יעיל ואוטומטי, וכך מתקבלות תוצאות בקלות ובמהירות, בלי כל צורך בצידוד מעבדה יקר, נייד ומסורבל. כמו כן, השבבים המיקרופלוואידיים מאפשרים שימוש בכמות דגימה קטנה ביותר וברגישות זיהוי גבוהה יותר, תוך שימוש בפחות חומרי מעבדה מתכלים, כגון תמיסות וריאגנטים. לדוגמה, ערכות מבוססות Lateral flow המאפשרות חיוי חזותי. הנפוצות והידועות שבהן הן הערכות המשמשות לבדיקת הריון, ואלה המיועדות לבדיקה של רמות הגלוקוז בדם עבור חולי סוכרת. אותן ערכות ניתנות להתאמה ייעודית לצורכי המערכת לזיהוי פתוגנים ורעלנים ולייצור המוני במחיר נמוך [3, 7].

המושג הביולוגי של קבוצת העבודה התרכזו בחדשנות הטכנולוגית שבמוקד המו"פ הייעודי לשיטות העתידות לשמש לצורכי ניטור, גילוי וזיהוי ביולוגי, הן בארה"ב, הן בישראל ובכלל בעולם.

תכניות מחקר ופיתוח אמריקניות

במפגש "שורש" האחרון הוצגו טכנולוגיות המצויות כעת בשלבי פיתוח בארה"ב. מטרתן העיקרית של טכנולוגיות אלו היא פיתוח אמצעים, הן לשימושם של המגיבים הראשוניים בשטח, לרבות חיילים, והן עבור אנשי הרפואה והמערכת הרפואית. אמצעים אלה כוללים הקניית יכולת לזיהוי (Chemical, Biological, Radiological, Nuclear) CBRN, כחלק ממערכת האבחון הרפואית שנושא עמו הצוות בשטח, בהתאם לדרישות המשתמשים. אמצעים אלה פועלים בסביבת מערכת GETAC laptop computer (ר' תמונה 2), המהווה פלטפורמת מחשוב ניידת אחידה עבור כלל חילות צבא ארה"ב - אוויר, ים ויבשה. בהיבט הביולוגי, מדובר באמצעים הפועלים במגוון גישות לזיהוי, מתוך התבססות על זיהוי חלבונים, חומצות אמיניות ופעילות אנזימתית לזיהוי ספציפי של חיידקים ונגיפים.

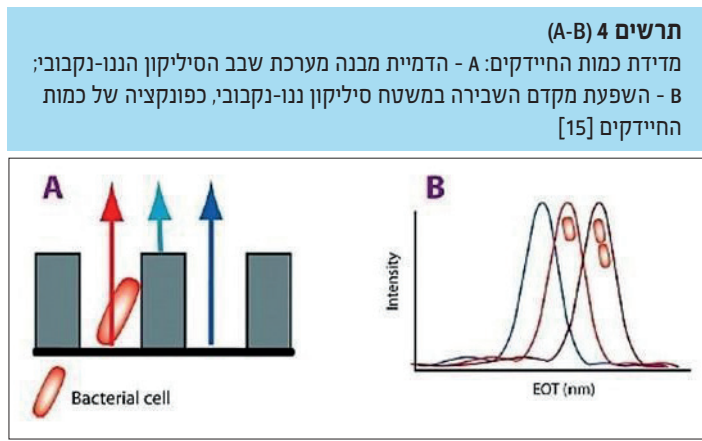
דוגמאות (ר' איור 1):

1. FEVER - מערכת שנועדה לאפשר אבחון מוקדם של הדבקה נגיפית ולהבדילה מהדבקה חיידקית. המערכת המבוססת על טכנולוגיית ImmunoPoc - פרי פיתוחה של חברת MeMed הישראלית, בשיתוף ובמימון משרד ההגנה האמריקני - מזהה נגיפי שפעת באמצעות שלושה סמנים ייחודיים של המאחסן. ייחודו של כלי זה ביכולת התאמתו לזיהוי של חיידקים ונגיפים נוספים במטרה לזהות את סוגם ולהתאים את הטיפול הספציפי נגדם.
2. SUDD (Single Use Disposable Diagnosis) - מערכת ניידת, מבוססת lateral flow [1], לזיהוי *Burkholderia pseudomallei* ו-*Yersinia pestis*. המערכת מצטיינת בעלות נמוכה ומאפשרת זיהוי מדגימות קליניות לא-פולשניות - כדוגמת שתן לזיהוי בורקולדריה, או דם נימי (קפילרי) לזיהוי דבר - ומתן תוצאה באמצעות סימון חזותי (ויזואלי). המכשיר פשוט לתפעול, ואינו דורש מקור חשמלי, אך הוא חד-פעמי.
3. RADAR (Rapid Automated Diagnosis of Antimicrobial Resistance) - מכשיר המאפשר איסוף דגימות לאורך זמן, בחינת הימצאותם

תמונה 2
מערכת ה-GETAC laptop computer האמריקנית, מערכת מחשוב נייד לצורכי אבחון רפואי [17]



איור 1
מערך המכשור האמריקני לניטור וזיהוי [17]



- בשטחים מועדים לפרענות, כגון אזורי הגבול, או בעת פעילות צבאית בשטח.
 עקרונות יעילותן של מערכות הניטור:
1. אוטומציה, פשטות ויעילות.
 2. יכולת לנטר הימצאות פתוגנים ולספק מדד כמותי לרמתם.
 3. אחזקה פשוטה - טיפול שוטף מועט.
 4. התבססות על טכנולוגיות לזיהוי ספציפי על סמך סמנים מזיהוי.
 5. דגימה בפרקי זמן קצובים או מתוזמנים.

בפני מפתחי מערכות אלו ניצבים אתגרים, ובהם: (1) הצורך לשחזר את המערכת לאחר כל הפעלה (restoration); (2) זיהוי ספציפי ואוניברסליות: הבחנה בין זנים, ובתוך כך נטרול רמות רקע בזאליות; (3) פיתוח יכולת איסוף אקטיבית מהסביבה.

שיטות ניטור עיקריות: (1) מדידה על סמך הגברת כמות החומר הגנטי (דנ"א/רנ"א) והערכת הריכוז ההתחלתי (PCR) [6]; (2) מדידת ריכוז פתוגנים באמצעות ניטור השינוי במדדים פיזיקליים - לדוגמה, שינוי בבליעת האור; (3) זיהוי ספציפי של מחוללים ביולוגיים על ידי מדידת יחסי הגומלין בין חלבונים. לדוגמה, חלבוני מעטפת או חלבונים תוך-תאיים ייחודיים, כדוגמת פרוטאזות, ליפאזות וחלבוני חמצון-חיזור [8]; (4) מערכות מבוססות שבב מיקרופלואידי; (5) זיהוי ומדידת ריכוז באמצעות מיקרוסקופיה.

:PCR) Multiplex Polymerase Chain Reaction
טכנולוגיות וגישות מחקריות עדכניות בתחום

אחת השיטות הפשוטות והנפוצות ביותר לגז' (גילוי זיהוי) ולניטור רמות חיידקים היא מדידה של רמת הדנ"א או הרנ"א. לשם כך מתבצעת ריאקציית real-time PCR או qPCR (quantitative PCR), המגבירות מקטעים גנטיים ספציפיים, תוך פליטת אור (סיגנל) פלואורסצנטי מדיד בהתאם לכמות הדנ"א/רנ"א שנוצרת. מדידת מספר המחזורים הדרושים להגעה לסף פלואורסצנטיים מסוים מאפשרת הערכה של כמות החומר הגנטי ההתחלתי וקביעה של כמות המחוללים שבדגימה [2]. תוצאות אלו זהות בדיוק לשיטה ה"מסורתית" של ספירת מושבות בתרבית (SPC-standard plate count). שיטה דומה אושרה מטעם המנהל האמריקני להגנת הסביבה לצורך זיהוי הימצאות חיידקי *E. coli* על בסיס זיהוי הגנים הספציפיים *uidA* ו-*lacZ* [9]. יתרון נוסף של שיטה זאת הוא יציבות רמות החומר הגנומי בתא הפתוגן, לעומת משתנים אחרים המשתנים במגוון מצבים פיזיולוגיים [6].

מערכת ניטור אופטית מבוססת שבב סיליקון ננו-נקבובי Porous Si-photonic crystals

חוקרת ישראלית מקיימת מ"פ של מערכת לזיהוי ולניטור הימצאות חיידקים באמצעות שבב סיליקון ייחודי (Porous Silicon Photonic Crystals). המערכת פועלת על בסיס זיהוי ספקטרום האור הנפלט מהארה של שבב. משטח הסיליקון הייחודי עשוי נקבוביות רבות (ר' תרשים 4A), בעלות ספקטרום מסוים וקבוע של אור הנפלט מהמשטח בעת הארה, ונמדד באמצעות FFT (Fast Fourier Transform Effective Optical). תוצאות מדידת ה-EOT (Thickness) משתנות כשיש קישור של פתוגנים למשטח הסיליקון, וזאת עקב שינוי מקדם השבירה (refractive index) (ר' תרשים 4B). קישורים ספציפיים מאופיינים בגודל נקבוביות מסוים וכן בהצמדה של נוגדנים למשטח. ייחודיותה של המערכת מתבטאת

בהתאמתה לניטור מגוון סוגים של חיידקים והצבעה על כמותם [5, 10, 11]. שיטה חדשנית זו מאפשרת זיהוי בלי צורך בטיפול מקדים בדגימה, למעט הרחפה שלה בנוזל סליין. עם זאת, נקודת התורפה של המערכת היא ההכרח להשתמש בנוגדנים חד-שבטיים (מונוקלונליים) לצורך הספציפיות. דרישה זו מחייבת פיתוח וייצור נוגדנים אלה, הכרוכים בעלויות גבוהות ובהתאמה לכל פתוגן [11].

מערכת מבוססת שבב מיקרופלואידי

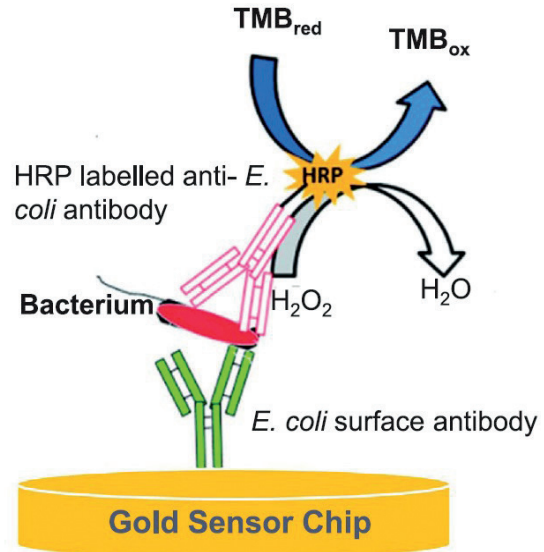
לצורך זיהוי, מבוססות המערכות בטכנולוגיה זו על שבבים חכמים הבנויים מתעלות מיקרופלואידיות, המכילות תעלות מיקרומטריות לזרימת נוזלים, ומאפשרות ביצוע ריאקציות בנפחים קטנים ושילוב מערכות לזיהוי ריכוז המטרה. מערכות מבוססות שבב מיקרופלואידי פותחו באינטנסיביות בשנים האחרונות, מתוך מחקר רב שהוביל להתקדמות טכנולוגית בתחום הפבריקציה (ייצור שתלים). מערכות אלה היוו פריצת דרך אל עבר למערכות קומפקטיות, אוטומטיות וקלות לשימוש. כך לדוגמה, מערכת MiSens לזיהוי חיידקי *E. coli* המבוססת על חיישן ביולוגי (ביו-סנסור) אלקטרוכימי המזהה קישור ספציפי לנוגדנים המאוחים אליו. המערכת שפותחה באוניברסיטת ברלין מתאפיינת ברמת רגישות בינונית (10^4 CFU/ml), אך היא ספציפית ביותר וניתנת לשימוש חוזר. החישן הביולוגי האלקטרוכימי מבוסס על זיהוי אות חשמלי המתקבל בעקבות פליטת האנרגיה של ריאקציית חמצון האנזים HRP (Horseradish Peroxidase) המאוחד לנוגדן חופשי, עם תמיסת ה-TMB שבה מושרה המשטח. האנרגיה מועברת כאות חשמלי לאלקטרודת זהב וכך מתבצעת הערכה של כמות הנוגדנים שקשרו חיידק, קרי כמות החיידקים בדגימה (איור 2) [12]. לפי עיקרון זה, אפשר לפתח שבב המשדר תוצאות באמצעות רכיב בלוטות' (Bluetooth) המקושר למכשירים ניידים ולעקוב בקלות אחר רמות החיידקים. מערכת זו פותחה במקור לזיהוי חיידקים (10 תאים/מ"ל) לפי גודלם, כך שנקודת התורפה שלה היא חוסר ספציפיות מוחלט [13].

זיהוי וסריקה באמצעות מיקרוסקופ

מערכות אלו מבוססות על זיהוי מורפולוגי באמצעות מיקרוסקופ אור, ולכן הן מוגבלות ואינן מסוגלות לזהות נגיפים ורעלנים הקטנים מסף ההגדלה האופטי (0.77 מיקרון). המערכת מבצעת צילום של כל חלקיק בכמה מישורי פוקוס, ובאמצעות תוכנה ייחודית בונה את הצורה התלת-ממדית שלו ומאפיינת אותה. לאחר מכן היא בוחנת את החלקיקים וקובעת אם הוא פתוגן, ואם כן - מאיזה

איור 2

אופן פעולתו של החיישן הביולוגי (הביו-סנסור) האלקטרוכימי [12]



בדגימה. לדוגמה, איחוי נוגדנים לכדורים מגנטיים חיוביים הקושרים אנזימי אוריזא (urease) ספציפיים. פעילות האנזים הקשור לביד המגנטי מובילה לשינוי באות (סיגנל) ולפליטה של אות אדום בנוכחות הסובסטרט (BSA). אות זה ניתן לקריאה בעין או לחלופין במצלמה פשוטה. שיטה זו הראתה רגישות גבוהה ביותר (זיהוי 10^1 תאים/מ"ל) לזיהוי החיידק *Proteus mirabilis* וניתן להתאימה לצורך זיהוי זני חיידקים נוספים [8]. שיטה אחרת משמשת בכדוריות מגנטיות להעשרת הדגימה, ולאחר מכן שימוש בריאקציית כימואילומינציה, ריאקציה כימית הפולטת אור, המבוססת על luciferin-luciferase, למדידת כמות ATP, המהווה מדד לכמות החיידקים החיים שבודדו. יתרונותיה של טכנולוגיה זו מתבטאים בהיותה רגישה, מהירה ואוטומטית [6].

זיהוי על בסיס תגובה אנזימית

שיטה המתבססת על מדידת תגובה אנזימית ייחודית לחיידק מסוים באמצעות ערבוב סובסטרט פלואורוגני - חומר בעל פוטנציאל להפוך לפלואורסצנטי לאחר ריאקציה מסוימת - עם הדגימה. ניתן לעקוב אחר פעילות האנזים, למדוד את רמת התוצר הפלואורסצנטי המתקבל מפעילותו באמצעות ספקטרופוטומטר, וכך לאמוד את כמות החיידקים שבדגימה. נקודת התורפה המרכזית של השיטה היא התלות במצב החיידק, שכן במצבים פיזיולוגיים מסוימים תיתכן כמות קטנה יותר של אותם אנזים וכך תיגרם הטעיה בתוצאות הבדיקה [6].

סיכום

מסקירת שלל המאמרים בתחום ולאחר חשיפה למגוון התכניות האמריקניות לפיתוח טכנולוגיות לניטור ולגילוי, עולה כי מדובר בתחום הנמצא בתנופה ובמוקד בשנים האחרונות. המגוון הרחב של שיטות וטכנולוגיות בשלות, על יתרונותיהן וחסרונותיהן, מאפשר בחינה של כל אחת מהן ובחירה בשיטה המתאימה ביותר, אם לצורכי הצבא ואם לצורכיהן של מערכות בריאות אחרות. מובן שכל טכנולוגיה כזאת דורשת התאמה לצורכי המערכת, לזיהוי הפתוגנים הרלוונטיים, וכן בחינה של היתכנות וכדאיות הייצור

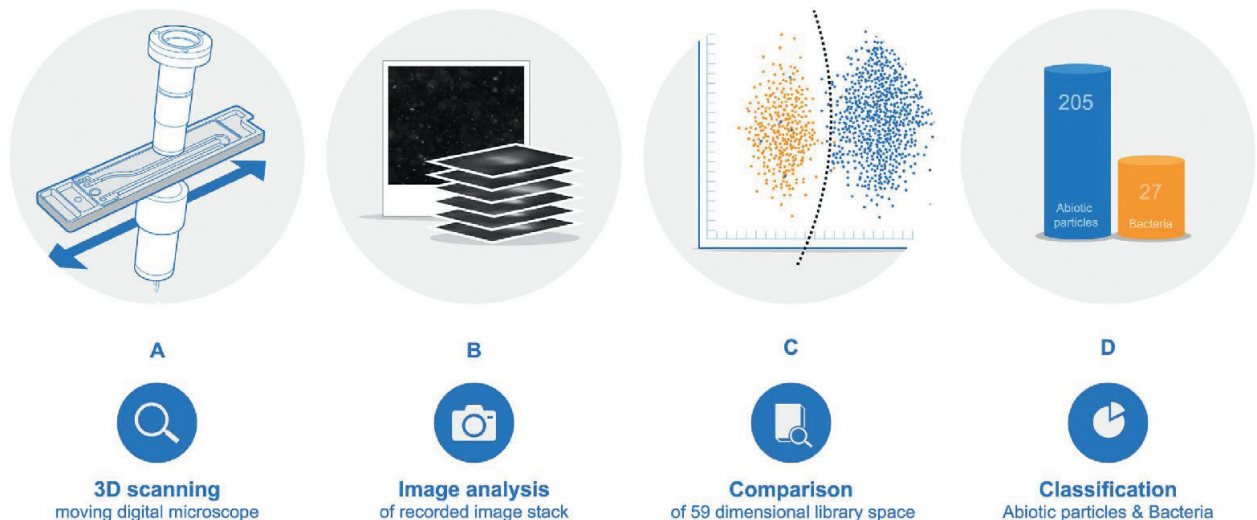
סוג. יתרונה הבולט הוא ביכולת למדוד ריכוזי חיידקים במדויק עם רמות שגיאה נמוכות, חיובי כוזב או שלילי כוזב (false positive) או (false negative). יעילותה של השיטה הוכחה בבחינת ריכוז חיידקים במי השתייה ובכך בקביעת טיבם. המערכת פועלת באופן אוטומטי ואינה דורשת הזנת חומרים או טיפול שוטף, אך עלותה הגבוהה מונעת את הצבתה בתפוצה נרחבת [16].

זיהוי על בסיס קישור

טכנולוגיות המתבססות על זיהוי קישור ספציפי של חלבונים ומדידת רמתם מאפשרות לאמוד את ריכוז החיידקים או הנגיפים

איור 3 (A-D)

שלבי מדידת ריכוז המחוללים. A - סריקת הנזל וצילום החלקיקים באמצעות מיקרוסקופ אור; B - יצירת Z-stack (רצף תמונות בכמה רמות מיקוד), לקבלת תמונה תלת-ממדית; C - מיצוי פרמטרים מהתמונות והשוואה לספריית מידע; D - זיהוי החלקיקים כ"בקטריה" או "א-ביוטיים" (מיקוד).



התמודדות רפואית עם נפגעים באירוע קרינה

טיפול בחולי תסמונת קרינה חריפה (ARS, Acute Radiation Syndrome) [1]: מדובר בהצלת הנחשפים למנות גבוהות מאוד של קרינה בחשיפה כל-גופית, בתוך פרק זמן קצר. במתאר של הפעלת מטען גרעיני מאולתר (IND), המשמעות היא אירוע המוני של אלפי נפגעים. לעומת זאת, באירועי קרינה אחרים, כגון טרור רדיולוגי או תקלות כור, מספר הנחשפים לפי התרחישים נע בין מעטים בלבד לבין עשרות אחדות של נחשפים. מבחינת הביטוי הקליני, תסמונת הקרינה החריפה מתאפיינת בארבעה שלבים: (1) השלב הקודמני; (2) שלב החבוין; (3) ביטוי קליני; (4) החלמה. הביטוי הקליני והחלמה תלויים כמובן במנת החשיפה וכן במערכת הנפגעת, אם כי ברוב המקרים מדובר בתסמונת המטופיזית ובתסמונת מערכת העיכול. הטיפול ב-ARS הוא תסמיני-תומך וכולל מאזן נוזלים, מניעת זיהומים, מתן מוצרי דם ומעוררי מח עצם ואף השתלת מח עצם או תאי מוצא.

במפגש הוצגה תרופה לטיפול בחולי ARS המסייעת בהתמודדות עם התסמונת. התרופה, פרי פיתוח ישראלי, מצויה עדיין בשלבי מו"פ מוקדמים, אך כבר כעת ברור כי היא משפרת את הפרוגנוזה של החולים, ובכלל זה את תמונת תאי הדם לסוגיהם, מדדי הדלקת והתמונה ההיסטולוגית של המעי. תרופה זו מורכבת מתאים מזנכימליים המוזרקים לשריר הירך, והשיפור בפרוגנוזה נקשר בהפרשת ציטוקינים ומודולטורים מתאים אלה שמכילה התרופה. מלבד ההיקף הנרחב של נחשפים ל-IND העתידיים ללקות בתסמונת קרינה חריפה בעת אירוע במקום הומה אדם - בעיה מובנית נוספת היא היעדר כוח אדם ומיטות אשפוז לטיפול הולם בנפגעי כוויות חום. אחד מצווארי הבקבוק באירוע המונה אלפי בני אדם שנפגעו מכוויות חום הוא מיעוט כוח אדם של מומחי כירורגיה פלסטית הדרושים לטיפול ברקמות: הטריות רקמה והסרת רקמה פגועה, תוך חשיפה של רקמה ויאבילית ובריאה. במושב זה הוצגה תרופה ייחודית, אף היא פרי פיתוח ישראלי [2], שעשויה ממיצוי של אנזימים מפרי האנס. אנזימים אלה מפרקים באופן מבוקר את הרקמה הפגועה, ומשמרים רק את הרקמה הוויאבילית המתחדשת. התרופה אמורה לאפשר התמודדות מול היקף נרחב של נפגעי כוויות חום, בלי צורך בכוח אדם רפואי המיומן בתחומי הפלסטיקה.

אימון והכשרה של כוחות הרפואה לאירוע רדיולוגי

אחד הפערים המשותפים של שני הצדדים במוכנות לתרחיש רדיולוגי הוא פער הידע בתחום הקרינה המיינת בקרב צוותי הרפואה. לשם התגברות על הפער יש לפעול בשני מישורים: הכשרה ואימון. במושב הוצגה תכנית הלימוד בקורס שפיתח צבא ארה"ב להכשרת כוחות הרפואה להתמודדות עם אירועים רדיולוגיים [17]. ההרצאה הציגה את הדילמות הרבות התובעות התמודדות והכרעה בפיתוח הכשרה מסוג זה, ובכלל זה משך ההרצאות, תדירות האימונים, התכנים הנחוצים ללמידה ומידת ההעמקה הנדרשת בכל היבט. לצד ההכשרה במסגרת הצבא האמריקני, הוצגה התורה הישראלית שבבסיס האימון ותרגול כוחות הרפואה הישראלים לאירוע רדיולוגי, ובכלל זה תדירות האימונים המומלצת, הנחות היסוד המובנות בעולם תוכן זה, המצב הקיים והפערים באימונים ובתרגילים, הן בדרג הגופים והן בדרג הארצי. בהמשך הוצגה סקירה על "ענן שחור 2" - התרגיל הלאומי האחרון בהתמודדות עם אירוע טרור רדיולוגי.

שלה. מרבית הכלים פותחו לצורך זיהוי חיידקים, אך על בסיס עקרונותיהם אפשר לזהות נגיפים ורעלנים אחרים.

מרבית הטכנולוגיות מאתגרות עדיין ברגישות נמוכה מדי אל מול הצורך, וכדי להשיג ריכוז מספק המגיע לסף הגילוי יש להעשיר את הדגימות מהסביבה. יתר על כן, במקרים של דגימות אוויר או קרקע, במרבית הדגימות מתבצעת אנליזה בנוזל, ועל כן יש צורך בשיקוע החלקיקים הנאספים לנוזל בטרם הבדיקה.

כבתחומים רבים אחרים במדע היישומי, גם לתחום הגילוי והניטור המיקרוביאליים חדרה השפעת הטכנולוגיה המתקדמת בשנים האחרונות. רתימת כמה סוגי טכנולוגיה הובילה לפריצת דרך ולפתרון בעיות שבעבר לא הייתה אפשרות להתגבר עליהן. הטכנולוגיות והשיטות מצויות בשלבי מו"פ, ולפיכך מניבות לעת עתה בעיקר תוצאות ראשוניות. עם זאת, בפריצת הדרך גלומה הבטחה לעתיד לבוא לתוצרים בדמות כלים דיאגנוסטיים ניידים וקלים לצורכי זיהוי יעיל בשטח בזמן אמת. צה"ל ומערכת הביטחון נדרשים למעקב אחר ההתפתחות המהירה בתחום זה. בהתחשב בעובדה שעיקר העבודה היא בתהליך יישום הכלי המחקרי למוצר פרקטי בר-ייצור, הרי שלשיקול הדעת בפיתוח כלים מתוך המבחר המבוסס על הידע הרב שנצבר בשנים האחרונות נודעת חשיבות מכרעת בהוצאת המשימה מן הכוח אל הפועל בדרך מיטבית.

3. מושב רפואת קרינה

זו הייתה הפעם הראשונה שלדיונים העוסקים בקרינה וברדיולוגיה מיוחד מושב המתנהל בנפרד לחלוטין משאר המושבים בקבוצת העבודה של רפואת האב"ך. נושאי המושב היו מגוונים והשתרעו בין דוקטרינה לדזימיטריה ביולוגית, ובין קווים מנחים מרכזיים העומדים לנגד עיניהם של מקבלי החלטות לבין השפעות הקרינה ברמה התאית על הכרומוזומים, וכיצד מידע זה עשוי לסייע באבחון נפגעים מקרינה מיינת ובטיפול בהם.

במהלך המושב התנהלו דיונים ערים בסוגיות מרכזיות, והוצפו פערים ושאלות למחקר עתידי במנעד רחב של תחומים. חוט השני שנמתח לאורך המושב - מההרצאה הראשונה ועד האחרונה שבהן, ביומו האחרון של הכנס - נסב סביב העובדה שכל אחת מהמדינות נערכת לתרחיש ייחוס שונה. שני התרחישים המרכזיים שמדינת ישראל נערכת אליהם הם: (1) "פצצה מלוכלכת" - מורכבת מחיבור של חומר נפץ וחומר רדיואקטיבי בכמות קטנה; (2) תקלת כור לסוגיה. לעומת זאת, תרחיש האימים המרכזי שאליו נערכת ארה"ב, פרט לתקלת כור בדומה לישראל, הוא מטען גרעיני מאולתר (IND, Improvised Nuclear Device), באזורים אורבניים צפופים. הסקירה שלהלן תציג מספר מצומצם של סוגיות ליבה העשויות להוות כר פורה למחקר ולשיתוף פעולה עתידי בין הצדדים.

הדוקטרינה בתחום המוכנות לאירוע קרינה

ההתמודדות עם אוכלוסיית "המודאגים-הבריאים" (Worried-Well): אוכלוסיות ששהו בסמיכות משתנה לאזור האירוע, אך אינן לוקות בתסמינים קליניים כלשהם, אלא חרדות שמא נחשפו. במהלך דיוני קבוצת העבודה במושב זה הסתבר כי הן לצד הישראלי והן לצד האמריקני במפגש חסרים קווים מנחים לטיפול באוכלוסיות אלה בשלב בית החולים. עם זאת, מדינת ישראל מציעה פתרון ייעודי ל"מודאגים הבריאים" מחוץ לכותלי בית החולים: מרכז בדיקה וטיהור רדיולוגיים (מב"ט), שעל פי התרחיש יוקם על אחד מרכזי הספורט/הקהילה ברחבי הארץ בתוך 6 שעות מקורות האירוע.

- הביודוזימטריה במושב רפואת הקרינה עסקו בשאלות אלה:
- האם תחום הביודוזימטריה רלוונטי לדרג השטח?
- מהם המשאבים שיש להשקיע בכלי זה?
- מהי תכנית העבודה בהקשר זה במתאר חירום?

תחום הביודוזימטריה עתיר אפשרויות למחקר עתידי משותף. לדוגמה, מחקר ציטוגנטי מעבדתי משותף בתחום גילוי אוכלוסייה בעלת רגישות יתר לקרינה, או פיתוח שיטות מהירות יותר לביצוע דוזימטריה ביולוגית בשיתוף חברות טכנולוגיה עילית ישראליות, בתחום עיבוד התמונה והרובוטיקה. מחקרים אלה ואחרים יוכלו להתנהל רק לאחר הקמת מעבדה ביודוזימטרית בישראל, תוך שיתוף פעולה, אימונים ותרגילים משותפים עם צבא ארה"ב.

התייצגות רסיס קורן בהדמיה: מוקד פוטנציאלי נוסף למחקר משותף

במהלך התרגיל הלאומי "ענן שחור 2", תורגלו שני המרכזים הרפואיים הגדולים בגוש דן: תל השומר ואיכילוב. תרגול זה נסב סביב היכולת לטפל בפצועים רבים שנפגעו באירוע רדיוולוגי של "פצצה מלוכלכת". פצצה שכזו עלולה להכיל מטען רדיואקטיבי מוצק, כגון קובלט, שבעת הפיצוץ יתפרק לרסיסים קורנים ויתפזר בעוצמה רבה, אך הפיצוץ עלול להיות עשיר גם ברסיסים מתכתיים רגילים, שאינם קורנים. לפיכך, נבדקה מוכנות בתי החולים להתמודד עם פגיעות משולבות: רסיסים "רגילים", שאינם קורנים, ורסיסים קורנים בעלי אקטיביות גבוהה, שעלולים להסב נזק רב לרקמות הסמוכות. נבדקו שני תרחישים:

תרחיש 1: רסיס מתכתי חודר סמוך מאוד לוותין (aorta). מאחר שהרסיס אינו קורן, הוא אינו מסכן את כלי הדם או הרקמות הסמוכות. בתרחיש זה המצב מאפשר ביצוע הדמיה בניחותא, והחלטה כיצד ומתי, ואם בכלל, יבוצע הניתוח להוצאת הרסיס.

תרחיש 2: רסיס קובלט בעל אקטיביות גבוהה חודר לגוף. הרסיס פולט שדה קרינה עוצמתי ישירות לכלי הדם. בתרחיש זה מדובר ברסיס שמעצם היותו רדיואקטיבי בסמוך לכלי דם עלול להביא לידי התפרקות מוחלטת של כלי הדם הסמוכים לו, קריסה המודימית של הפצוע ומוות מידי. ההבנה שהרסיסים שחדרו לגופו של הפצוע קורנים מתבססת על כמה אינדיקציות: (1) פצעי כניסה מרובים ואופי הפגיעות באירוע כולו; (2) מדידות חיוביות ועוצמתיות של קרינה מגופו של הפצוע, גם לאחר הפשטה ושיטיפה שלו, אם בוצעו. על סמך אינדיקציות אלו, יוסר הרסיס הקורן מגופו של הפצוע לאלתר.

כדי לאפיין את פיזור הרסיסים ולאחר את מיקומם, ביחוד לנוכח חוסר היכולת לעשות זאת באמצעות מונה גייגר, יופנה הפצוע לבדיקת הדמיה - במרבית המקרים טומוגרפיה מחשבית (CT), כחלק מפרוטוקול הטיפול בנפגע טראומה. במהלך התרגיל, בשלב הפניית הפצוע ל-CT לצורך מיקום הרסיסים, הועלתה שאלה בדבר ההבדל בין רסיס קורן לרסיס מתכתי רגיל כפי שמשקף בהדמיית ה-CT: האם העובדה שהרסיס קורן תשפיע על התמונה שתקבל בהדמיה? הוצעו כמה השערות, שנעו מקצה לקצה על הציר שבין שיבוש מלא של התמונה על ידי הקרינה לבין היעדר מוחלט של השפעת הרסיס הקורן על תמונת ההדמיה.

התייעצות עם גורמים אמריקנים לא תרמה למסקנות ברורות וחד-משמעיות, שכן נראה כי עדיין לא בוצעו ניסויים בתחום זה, ומובן שיש מקום לברר את הסוגיה. בתכנונו ובהוצאתו לפועל של ניסוי משותף שיבחן את הסוגיה ויספק מענה ברור וחד-משמעי יש פוטנציאל רב לשיתוף פעולה ישראלי-אמריקני.

שני הצדדים הסכימו שיש מקום לביצוע אימונים משותפים, הן בדרג צוותי ההתערבות והן בדרג בתי החולים.

דוזימטריה ביולוגית

מדובר במונח המתייחס לאוסף של שיטות לזיהוי חשיפה לקרינה שהמכנה המשותף שלהן הוא היכולת למדוד את מנת הקרינה שהאדם נחשף אליה באמצעות סמנים ביולוגיים. מקרב מקבץ כלים אלה, השיטה שנחשבת לסטנדרט הזהב היא DCA (Dicentric Chromosome Aberration) - שיטה ציטוגנטית המספקת אומדן ביחס לכמות הקרינה שאדם נחשף אליה על סמך ספירת הכרומוזומים הדי-צנטריים, שהם כרומוזומים בעלי שני צנטרומרים, בניגוד לצנטרומר יחיד במצב תקין. ואולם ל-DCA שלושה חסרונות מרכזיים, במדדים אלה:

1. **זמן** - בשיטת DCA התוצאות אינן מתקבלות לאלתר, ומעת נטילת הדגימה ועד לקבלת התוצאה ידרשו כשלוש יממות (כ-72 שעות).
2. **עלות המכשור** - מעבדה ביודוזימטרית קיימת בכל מדינות המערב, למעט בישראל, שכן עלותו של הציוד גבוהה מאוד.
3. **תלות בכוח אדם ייחודי** - השיטה מצריכה צוות מיומן המתמחה בשיטה זו.

בארה"ב פועלות מעבדות ביודוזימטריות אחדות המיועדות לספק מענה באירועי IND. באירוע IND המערב אלפי פצועים, ואף ועשרות אלפים, צפוי צוואר בקבוק רפואי בשני תחומים: (1) כוח אדם רפואי מיומן; (2) מיטות אשפוז וטיפול.

לפיכך, כדי להשתמש במשאבים אלו בתבונה וביעילות, חשובה הימונונת באבחון תסמונת קרינה חריפה (ARS) על סמך מומחיות. כך לדוגמה, בחלק מהמקרים הנחשף יהיה אי-תסמיני רק משום שהוא שרוי בשלב הקודמני - השלב שבין התרחשות החשיפה לבין הופעת התסמינים הידועים. ידע כגון זה מאפשר לצוות להשתמש כראוי בחלון הזמן הזה לאבחון ביודוזימטרי, המספק למטפלים ידע מעבדתי מדויק ביחס לנחשפים העתידיים לפתח תסמינים, מקרב כלל הנחשפים האי-תסמיניים, במטרה לבסס את השקעת המשאבים הנחוצים מבחינה רפואית בדרך משוקללת. מבחינת האמריקנים זו מטרתו העיקרית של הכלי הביודוזימטרי, ואולם בשונה מהיעוד האמריקני, מעבדה ביודוזימטרית בישראל תפעל בשלושה וקטורים מרכזיים:

1. **כלי עזר לביצוע מיון ראשוני** - ישמש לזיהוי של אלה הצפויים לפתח מחלת קרינה חריפה, בדומה ליעוד האמריקני של הכלי.
2. **התמודדות משופרת עם אוכלוסיית "המודאגים-הבריאים"** - מיון ההמונים מקרב האוכלוסייה ששהתה בסמיכות מסוימת לאזור האירוע, שהם אי-תסמיניים, אך מוטרדים מהעובדה ששהו במקום (Worried-Well). הכלי הביודוזימטרי יאפשר בדיקה של פלח אוכלוסייה זה, הן לצורכי הרגעתו והן כדי לאשר כי אכן לא נחשף לקרינה ואין נשקפת סכנה לבריאותו.
3. **שימוש אזרחי למטרות מחקר** - המעבדה תפעל בשוטף למטרת מחקר, וכך אף תתאפשר מוכנותה המתמדת למצבי חירום. השימוש האזרחי יישוב סביב מחקר שמטרתו תהיה לאפיין ולגלות באמצעות שיטות ביודוזימטריות אוכלוסייה בעלת רגישות יתר לקרינה מייננת. גילוי זה יאפשר התאמת טיפולים קרינתיים לחולים בהתאם לרגישותם ויהווה נדבך נוסף ב-Tailor Made Medicine.

צוותי חשיבה ומחקר בתחום הדוקטרינה של השימוש בכלי

1. Ciottone GR. Toxidrome recognition in chemical-weapons attacks. *NEJM* 2018;378(17):1611–20.
2. Taysse L, et al. Skin decontamination of mustard and organophosphates: comparative efficacy of RSDL and fuller's earth in domestic swine. *Hum Exp Toxicol* 2007;26(2):135–41.
3. Walters TJ, et al. Effects of reactive skin decontamination lotion on skin wound healing in laboratory. *Mil Med* 2007;172(3):318–21.
4. Egoz I, Nili U, Grauer E, Gore A. Optimization of the ocular treatment following organophosphate nerve agent insult. *Toxicol Sci* 2017;159(1):50–63.
5. סגל א'. שיטה חדשה ומהירה לזיהוי חיידקים מעוררי מחלות. הקרן הלאומית למדע. (test.isf.org.il) נדלה ביום 19-6-12.
6. Dufour AP, Stelma GN. Real-time monitoring technologies for indicator bacteria and pathogens in shellfish and shellfish harvesting water. WHO safe management of shellfish and harvest waters, London, IWA Publishing. 2010, pp. 110–20.
7. Burcu EB, Sezginturk MK. Applications of commercial biosensors in clinical, food, environmental, and biothreat/biowarfare analysis. *Analytical Biochemistry* 2015; 107–20.
8. Santopolo GA, Domenech-Sanchez SM, Russell R, et al. Ultrafast and ultrasensitive naked-eye detection of urease-positive. *ACS Sensors* 2019;4:961–7.
9. Bej AK, Mccarty SC, Atlas RM. Detection of coliform bacteria and *Escherichia coli* by multiplex polymerase chain reaction: Comparison with defined substrate and plating methods for water quality monitoring. *Applied and Environmental Microbiology*, 1991; 2429–32.
10. Mirsky Y, et al. Optical biosensing of bacteria and cells using porous silicon based photonic lamellar gratings. *Applied Physics Letters*. 2013;103.
11. Massad-Ivanir N, Mirsky Y, Nahor A, Ederei E, Bonanno LM, Segal E, Saar A. Trap and track: designing self-reporting porous Si photonic crystals for rapid bacteria detection. *Analyst*, 2014;139:3885–94.
12. Altintas Z, Akgun M, Kokturk G, Uludag Y. A fully automated microfluidic-based electrochemical sensor for real-time bacteria detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017;100:541–8.
13. Jinang J, Wang X, Chao R, Ren Y, Hu C, et al. Smartphone based portable bacteria pre-concentrating microfluidic sensor and impedance sensing system. *Sensors and Actuators B: Chemical* 2014;193:653–9.
14. Massad-Ivanir G, et al. Engineering nanostructured porous SiO₂ surfaces for bacteria detection via "Direct Cell Capture". *Analytical Chemistry*, 2011;83:3282–9.
15. Segal E, Borkom T, Massad-Ivanir N. "Ester Segal lab", <https://segallab.technion.ac.il/research/biosensors-for-bacteria-detection/> April 2019.
16. Hojris B, Albrechtsen HJ, Smith C, Dahlqvist M. A novel, optical, on-line bacteria sensor for monitoring drinking water quality. *Scientific Reports*, 2016;23935.
17. Schoske R. Medical diagnostic (DTRA-RD), Shoresh 2019.
18. Christensen DM, Iddins CJ, Sugarman SL. Management of ionizing radiation injuries. *Emerg Med Clin* 2014;32:245–65.
19. Schulz A, et al. Enzymatic versus traditional surgical debridement of severely burned hands: A comparison of selectivity, efficacy, healing time, and three-month scar quality. *J Burn Care Res*. 2017;38(4):e745-e755. doi: 10.1097/BCR.0000000000000478
20. <https://www.usuhs.edu/afri/militarymedicaloperations>. Armed Forces Radiobiology Research Institute site. [Online]