

השפעת סוגי אנטיביוטיקה

מטרת הטיפול באנטיביוטיקה במקרים של דלקות עטין היא לרפא את התהליך הדלקתי. אך בנוסף, הפרה שנפגעה צריכה לחזור לייצר חלב. במחקר המוצג נבדקה ההשפעה של אנטיביוטיקות שונות על התאוששות הרקמה מפרישת החלב

החלב (אלואולי) וצינוריות ההולכה. הוספת הורמונים לקטוגנים מביאה ליצירת חלבוני החלב בתרבית והפרשתם. במחקר הנוכחי קבענו את השפעת אנטיביוטיקה ממשפחות שונות על פרמטרים הקשורים בהתפתחות ובתפקוד בלוטת העטין תוך שימוש בקו התאים האפיתליאליים L-1 ממקור עטין בקר. נבחנו השפעת האנטיביוטיקות מהמשפחות הבאות:

1. משפחת הביטא לקטם: פניצילין, אמפיצילין.
 2. משפחת האמינוגליקוזידים: גנטמיצין.
 3. משפחת המקרולידיים: אריתרומיצין.
 4. משפחת הטטרציקלינים: כלורטטריצקלין דוקסיצקלין
- תאים אפיתליאליים ממקור עטין בקר גודלו במדיום המכיל תוספות של אינסולין, growth factor (EGF) 10% (FCS) Foetal calf serum.
- לקביעת השפעת האנטיביוטיקות השונות על קצב גדילת התאים, נזרעו 2×10^4 תאים בצלחות פלסטיק בהעדר או בנוכחות האנטיביוטיקה הספציפית בריכוזים שבין 10^{-3} – 10^{-6} M. התאים נספרו לאחר יום, שלשה וחמישה ימים. בהעדר אנטיביוטיקה נקבע כי לאחר 5 ימי ניסוי יגיע מספר התאים ל- 4×10^6 - פי 200 בהשוואה לכמותם בתחילת הניסוי. לקביעה מדויקת של השפעת האנטיביוטיקות השונות על פונקציונליות התאים, הוחדר לגנום התאים בתהליך של טרנספקציה קבועה, גן לחלבון חלב נוסף המורכב מרצפי הבקרה של הגן לביתא-לקטוגלובלין ורצפים מקודדים לגן המדווח לוציפרז. פעילות לוציפרז על הסובסטרט לוציפרין גורמת לפליטת אור הנמצאת בהתאמה לפעילות רצפי הבקרה של הגן לחלבון החלב וניתנת למדידה. תאים אלה נזרעו על המצע המיוחד בהעדר סרום ובנוכחות ההורמונים הלקטוגניים אינסולין הידרוקורטיזון ופרולקטין. בתנאים אלה מפסיקים התאים להתחלק, עוברים התמיינות ומבטאים את הגנים לחלבוני חלב. טבלה 1 מסכמת את השפעת האנטיביוטיקות התרבות ופעילות התאים בטווח ריכוזים רחב.

תוצאות

משפחת הביטא לקטם

אמפיצילין. נסיונות רבים נערכו על מנת לאשר את הממצא המפתיע של הגברת קצב חלוקת תאים העטין בהשפעת

מבוא



הסלקציה של בקר לחלב לתנובה גבוהה העלתה באופן משמעותי את פגיעותן של הפרות למקרים של דלקות עטין. כ-40% מכלל דלקות העטין הנגרמות ע"י E coli מאובחנות בחודש הראשון לאחר ההמלטה והטיפול בהן מתבצע, בעיקר, על ידי מתן אנטיביוטיקה דרך הפטמה עצמה. במקרים מסוימים נתן גם להזריק לשריר ומשך הטיפול יגיע לכ-10 ימים. טיפול אנטיביוטי בתקופת היובש עשוי להקטין עד כ-80% את רמת הדלקות בהשוואה לפרות לא מטופלות.

הנוק המצטבר לחקלאי בגלל דלקות העטין הינו רב, הן בגלל שלא ניתן לשווק את החלב בתקופת הטיפול באנטיביוטיקה וזמן מסוים לאחריה, וגם בגלל הפגיעה בבריאות הפרה המתבטאת בירידה בכמות החלב ובנוק למערכת החיסונית. טפול מתמשך באנטיביוטיקה עלול לגרום לעמידות אוכלוסיית המיקרואורגניזמים ולהגדלת הסיכון בשאריות אנטיביוטיקה הן בבשר והן בחלב. במקרים של דלקות קשות או מתמשכות מומלץ על ידי החברות המסחריות להגדיל את כמות האנטיביוטיקה הניתנת, למרות שלא בכל המקרים ניתן להביא בכך ל-"הבראה קלינית" של העטין במחקרים רבים נבדקה השפעת אנטיביוטיקה מסוגים שונים על הפעילות האנטי-מיקרוביאלית בבלוטת העטין ונבחנו השפעת משטרי טיפול שונים על קצב הבראת העטין ממקרי דלקת. עם זאת, בגלל העדר מודל מחקר מתאים, לא נבחנו ההשפעה הישירה של טיפול באנטיביוטיקה על מדדים הקשורים ישירות בחלוקה ובפונקציונליות של תאים אפיתליאליים מפרישי החלב בבלוטה.

מהלך העבודה

בשנים האחרונות פיתחנו במעבדה מודל מחקר לבעיות מסוג זה. המודל מבוסס על קו תאים אפיתליאליים מעטין בקר שמקורו בתת-אוכלוסייה זעירה של תאי גזע שלא עברו התמיינות. בתנאים מוגדרים, כאשר התאים מקוימים על מצע עשיר בלמינין המדמה את הסביבה החוץ תאית, הם מתמיינים ויוצרים מבנים תלת ממדיים דמויי נאדיות



בדלקות עטין

איתמר ברש

מנהל המחקר החקלאי, מכון וולקני,
המכון לחקר בעלי חיים

טבלה 1. השפעת אנטיביוטיקות ממשפחות שונות על קצב חלוקת תאים אפיתליאליים ממקור עטין בקר ועל מדד היצרנות שלהם כפי שבא לידי ביטוי בפעילות רצפי הבקרה של הגן לחלבון החלב ביתא לקטוגלובולין

השפעה על פעילות רצפי הבקרה של הגן לחלבון החלב ביתא-לקטוגלובולין			השפעה על חלוקת התאים			משפחה	סוג האנטיביוטיקה
ריכוז גבוה	ריכוז בינוני	ריכוז נמוך	ריכוז גבוה	ריכוז בינוני	ריכוז נמוך		
-----	-----	-----	▼	▲	-----	ביתא לקטם	אמפיצילין
-----	-----	-----	▼	▼	-----	ביתא לקטם	פניצילין G
-----	-----	-----	-----	-----	-----	אמינו-גליקוזידים	גנטמיצין
▼	-----	-----	-----	-----	-----	מקרולידים	אריטרומיצין
▼	▼	-----	▼	▼	-----	טטראציקלינים	כלורוטטריצקלין
▼	-----	-----	▼	▼	-----	טטראציקלינים	דוקסיצילין

ריכוז נמוך: $10^{-8}M-10^{-7}M$, ריכוז בינוני: $10^{-5}M-10^{-6}M$, ריכוז גבוה: $10^{-3}M-10^{-4}M$

חץ עולה - זרוז, חץ יורד - דיכוי, קו רוחבי - אין השפעה, קו רוחבי וחץ - השפעה שנקבעה רק בחלק מהניסויים

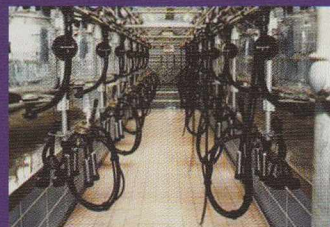
לא נצפתה עלייה בקצב חלוקת התאים כפי שנמצא לגבי בן המשפחה אמפיצילין. כמו כן, לא נמצאה לפניצילין G השפעה על פעילות רצפי הבקרה של הגן לביתא לקטוגלובולין עד לריכוז של $10^{-3}M$ גם כאשר הטיפול נמשך 9 ימים רצופים. כלומר לטיפול בפניצילין אין השפעה על יצרנות התאים.

הבקרה של הגן לחלבון החלב ביתא-לקטוגלובולין המעידה על פגיעה בסינתזה של חלבוני חלב. פניצילין G. בניגוד לתוצאות שהתקבלו בהשפעת אמפיצילין, חשיפת תאי הבקר לפניצילין G גרמה לדיכוי תלוי-ריכוז של עד 30% בקצב חלוקת תאי הבקר. בשום מקרה

ריכוזי אמפיצילין בטווח שבין 10^{-5} ל- 10^{-6} מולר. הגברה זו נמצאה ספציפית לתאים אפיתליאליים שכן תאים פיברובלסטיים הגיבו באופן שלילי לאנטיביוטיקה ועיכוב נרשם בקצב חלוקתם בטווח ריכוזים זה. בריכוזים גבוהים יותר של אמפיצילין נקבע דיכוי בקצב חלוקת התאים. במספר ניסויים נפגעה גם פעילות רצפי

החברה המובילה בעולם בתחום הניקוי והחיסוי

פרטים על המוצרים
ניתן למצוא
ב"כיכר השוק"
www.icba.org.il



ניקוי וחיטוי מערכות חליבה



היגיינה אישית



ניקוי בהקצפה



חיטוי עטינים



דור העתיד במינון חומרים

חברת JohnsonDiversey
מציעה לרפתות את המוצרים הטובים והוותיקים:

- סטרופוס אבקה
- רד לבל
- קומוספטיל V
- פרסטריל

בצד חומרים חדשניים להשלמת תוכניות היגיינה:

- חיטוי ידיים
- משחת יוד
- פתרונות ריח



JohnsonDiversey
Clean is just the beginning

ג'ונסון דיברסי ישראל בע"מ

א.ת. צפוני יבנה ת.ד. 13260, טל. 08-9323700 פקס. 08-9323750
שרות לקוחות: 08-9323777 פקס. 08-9323770
www.johnsondiversey.com

גירוש יונים ממרכזי מזון ומרפאות

גירוש יונים בשיטות
מתקדמות ביותר

הצלחה בטוחה

מספר רישיון הדברה 1042

היתרי הדברה של
המשרד לאיכות הסביבה

עמית הדברות
קיבוץ בית השיטה 18910
טלפקס: 04-6536307
עמית הנאירי 052-5254254
www.p200.co.il

משפחת האמינוגליקוזידים

ג'נטמיצין. בניסויים שנערכו לא נמצאה השפעה לאנטיביוטיקה זו על קצב חלוקת התאים או פעילות רצפי הבקרה לביתא לקטוגלובלין בטווח הריכוזים שבין 10^{-3} M ל- 10^{-8} M.

משפחת המקרולידיים

אריטרומיצין. התאים האפיתליאליים מעטין הבקר הדגימו עמידות לאריטרומיצין בריכוזים שבין 10^{-5} M ל- 10^{-4} M ולא נרשם שינו בקצב חלוקתם או בפרוטנציאל היצרנות שלהם. לעומתם, תאים פיברובלסטים שהינם תאי חיבור נמצאו רגישים יותר להשפעת אריטרומיצין וקצב החלוקה שלהם הואט ב- 50% בנוכחות אריטרומיצין בריכוז של 10^{-4} M. בבחינת היצרנות - פעילות הפרומוטר לביתא לקטובולין לא נמצאו שינויים בריכוזים שבין 10^{-5} M ל- 10^{-4} M.

משפחת הטטרציקלינים

כלורוטטריצקלין. בניסויים שנערכו לקביעת השפעתה של אנטיביוטיקה זו על קצב גדילת התאים אפיתליאליים נמצא כי כבר בריכוז של 10^{-5} M ירד קצב חלוקת התאים ל-60% מרמת הביקורת. בריכוז של 10^{-4} M, התאים האפיתליאליים כמעט ולא שינו את מספרם ביחס ליום הזריעה. ירידה חדה זו בקצב החלוקה נמצאה ספציפית לתאים אפיתליאליים (לא רק מבקר אלא גם מעכבר ואדם). לעומת זאת, השפעה פחותה בהרבה נקבעה לטטרציקלין על התחלקות תאים פיברובלסטיים ותאים ממקור של סחוס. מבחינת ההתאוששות מהאפקט המדכא של הכלורוטטריצקלין, נמצא כי יש ביכולתם של תאי L-1 להתאושש מטיפול בן חמישה ימים של כלורוטטריצקלין בריכוז של 10^{-5} M, אם כי לאחר חמישה ימי התאוששות הגיע מספרם רק ל-50% מרמת הביקורת התואמת. תאים שטופלו בריכוז של 10^{-4} M כלורוטטריצקלין לא הגדילו את מספרם במשך חמשת ימי ההתאוששות.

בבחינת מדד היצרנות של התאים נמצא כי רמת הפעילות של רצפי הבקרה של ביתא לקטוגלובלין, אשר מעידה על סינתזה של חלבוני חלב זה, ירדה ב-75% בתאים שטופלו בכלורוטטריצקלין בריכוז של 10^{-5} M ונעלמה כמעט לחלוטין בתאים שטופלו בריכוז של 10^{-4} M.

דוקסיצקלין. אנטיביוטיקה נוספת ממשפחת הטטרציקלינים שנבחנה הינה דוקסיצקלין. אנטיביוטיקה זו הינה איזומר חצי סינתתי ויוחסו לה חדירה טובה לתאי החידקים ופעילות אנטיבקטריאלית משופרת.

נמצא כי לדוקסיקלין השפעה חזקה יותר מאשר לטטרציקלין על קצב חלוקת התאים. ירידה מובהקת מבחינה סטטיסטית במספרם התקבלה לאחר חמישה ימי טיפול בריכוז של 10^{-6} M. לעומת זאת, השפעה משמעותית על יצרנות הבלוטה (פעילות רצפי הבקרה לבטא-לקטוגלובלין) נמצאה רק בריכוז אנטיביוטיקה מכסימלי של 10^{-4} M.

סיכום

בהתייחס לתוצאות שהתקבלו לגבי המדדים השונים אנו מציעים כי בבחירת משטר הטיפול האנטיביוטי וריכוז החומר יילקחו בחשבון תגובת התאים האפיתליאליים, מייצרי חלבוני החלב וכיושר התאוששותם. כדאי להביא בחשבון את ההשפעה המזרזת של אמפיצילין על זרז חלוקת תאים כאשר שוקלים טיפול אנטיביוטי בתקופת היובש. ייתכן וטיפול באנטיביוטיקה זו, בטווח ריכוזים ספציפי, ישפר את ביצועי הפרה בתקופת התחלובה. ■