



מעבדות צוף גלובוס בע"מ
Zuf Globus Laboratories Ltd.



30/07/2011

הסבר הבדיקות המיקרוביאליות שנערכו במיג"ל (ינואר 2011) על גסטומל, גרונמל, גלובוס ובונכומל

1. הקדמה

מטרת הבדיקות: לבדוק את השפעת הגסטומל, גרונמל, ובונכומל על חיידקים, בהשוואה לאנטיביוטיקות ידועות. המטרה הייתה להראות שמוצרי צוף גלובוס שנבדקו, הנם בעלי השפעה מעכבת על חיידקים, בהשוואה לאנטיביוטיות בהן השתמשו.

חלק מסוגי הדבש הם בעלי תכונות אנטיביוטיות אך חלק מתכונות אלו הולך לאיבוד בתהליך הייצור של הדבש. הדבורה שאוספת את הצוף בטבע, יכולה להביאו ממקורות שונים כך שהרכב צוף ממקור אחד, עלול לבטל או לפגוע בתכונות של הרכב צוף ממקור אחר. להבדיל מהתהליך הנ"ל שעלול להתרחש בטבע, בתהליך הייצור הייחודי שפותח במעבדות "צוף גלובוס", נמנעת תופעה זו ויתרה מכך – היא מתועלת לכיוון חיובי בהרבה – ביצירת הצוף המלאכותי השפעת צמח אחד בתמיסה מגבירה ומעצימה את השפעת הצמח האחר.

הרכב הדבש:

הדבש מכיל שפע של מינרלים, ויטמינים, טרפנואידים, פלבנואידים, שמנים אתריים ואנזימים ההכרחיים לתפקוד התקין של גוף האדם, ובהם: ברזל, סידן, נתרן, מגנזיום, צורן, אשלגן, זרחן, אבקת פרחים, חלבונים וחומצות אמינו. שיעורם של הרכיבים משתנה בין סוגי הדבש השונים בהתאם לסוגי הפרחים המהווים את מקור הצוף, עונת השנה בה נאסף הדבש, מזג האוויר ואופי הקרקע אשר בה צמחו הפרחים. סוג הפרחים מהם נאסף הצוף משפיע גם על צבעו וטעמו של הדבש (1). בניסויים שונים הראו שלסוגי דבש שונים (שהופקו מפרחים שונים), יש יכולת אנטי-מיקרוביאלית על פתוגנים שונים (2). מאחר ומוצרי "צוף גלובוס" הינם מוצרי כוורת המיוצרים ע"י דבורים ובעלי תכונות הזזה לדבש, נבדקה גם השפעתם של מוצרים אלו על חיידקים שונים (היכולת האנטימיקרוביאלית של מוצרים אלו). בבדיקות אלו, נלקחו דווקא זנים של חיידקים העמידים מאוד בפני אנטיביוטיות. נקודת המוצא הייתה, שבמידה ותהיה למוצרי צוף השפעה מעכבת, דווקא על זני חיידקים אלו, זו יכולה להיות דרך טיפול אלטרנטיבית כנגד החיידקים הנ"ל מאחר והם מפתחים עמידות נרכשת לאותן אנטיביוטיקות.



מעבדות צוף גלובוס בע"מ
Zuf Globus Laboratories Ltd.



2. סוגי החיידקים שנבדקו

בבדיקה של הגסטומל נבדקו זני החיידקים הבאים:

- *Helicobacter Pylori* (גורם למחלות כיב וסרטן מע' העיכול).
- *Lactobacillus plantrum* (חיידק פרוביוטי).

חיידק ה- *Lactobacillus plantrum* –הנו חיידק פרוביוטי ושימש כביקורת. המטרה הייתה להראות שיש לגסטומל השפעה ספציפית על החיידק *Helicobacter Pylori*, והשפעה פחותה יותר על החיידק הפרוביוטי. אחת הבעיות בטיפול האנטיביוטי המקובל כיום כנגד ה. פילורי, היא הפגיעה גם בחיידקים הפרוביוטיים המאכלסים את מערכת העיכול. פגיעה בחיידקים הפרוביוטיים, מפרה את האיזון האקולוגי במערכת העיכול, דבר העלול לגרום לתופעות לוואי מאוד לא נעימות כגון: הקאות, בחילות, צרבות וכד'.

בבדיקה של גרונמל ובונכומל נבדקו זני החיידקים הבאים:

- *Staphylococcus aureus* (גורם לזיהום פצעים, דלקות בגרון, הרעלות מזון וזיהום חיידקי בדם)
- *Enterococcus faecalis* (גורם למחלות במערכת העיכול, עששת (אחד מהזנים), דלקות בגרון ועוד).

הסטרפטוקוקים הינם חיידקים גרם-חיוביים. רבים מהם חיים כטפילים טבעיים בגופם של בעלי חיים, ביניהם האדם. בשעה שחלקם חיים בהדדיות עם הייצור המארח, הרי שרבים מהם גורמים למחלות. כמה מהמחלות הידועות והשכיחות ביותר באדם נגרמות על ידי חיידקי *Streptococcus*. קיימות שתי שיטות עיקריות למיון מיני ה-*Streptococcus* הרבים:

- לפי יכולתם לבצע המוליזה –הרס של תאי דם אדומים.
- לפי שיטה המבוססת על נוגדנים, והמחלקת את כל הסטרפטוקוקים ל-22 קבוצות המסומנות A עד V.

ה- **Enterococcus (אנטרוקוקוס)** הוא סוג נפרד של חיידקים אשר בעבר סווגו כסטרפטוקוקים. הם מעט יותר אליפטיים בצורתם מסטרפטוקוקים והם מראים את שלושת סוגי ההמוליזה (הרס מוחלט/חלקי או חוסר יכולת לגרום להרס תאי דם אדומים). האנטרוקוקוס משתייך לקבוצת סטרפטוקוקוס D. קיימים 16 מיני *Enterococcus*, כשהשכיחים ביותר הם *E. faecalis* ו-*E. faecium*. מינים אלו עלולים לגרום לדלקות בדרכי השתן, דלקת פנים הלב, אלח דם ובמקרים נדירים דלקת קרום המוח. זיהומים אנטרוקוקיים נפוצים בבתי חולים, במיוחד לאחר ניתוחים. לאחר שנים ארוכות של היחשפות לאנטיביוטיקה בבתי החולים, פיתחו חיידקים אלו עמידות בפניה (3).



מעבדות צוף גלובוס בע"מ
Zuf Globus Laboratories Ltd.



3. סוגי האנטיביוטיקות שנבדקו בהשוואה למוצרי "צוף גלובוס"

סוג אנטיביוטיקה	מאפיינים
Ampicillin	אנטיביוטיקה מסוג פניצילין הקיימת מאז 1966, משמש לטיפול במגוון של זיהומים. כמו אנטיביוטיקות אחרות מסוג פניצילין, אמפיצילין יעיל במיוחד לטיפול בזיהומי אף, אוזן וגרון, זיהומים בדרכי הנשימה, דלקת שלפוחית השתן, זיבה לא מסובכת, וזיהומים מסוימים בעור וברקמות רכות. אמפיצילין הניתן בהזרקה במינון גבוה יעיל לטיפול בזיהומים קשים יותר, כגון דלקת קרום הלב או המוח. אפשר להשתמש בו גם לטיפול בזיהומים של דרכי המרה ובטיפוס הבטן. לעתים ניתן לטפל עם אמפיצילין בזיהומים של דרכי העיכול הנגרמים על ידי חיידקי סאלמונלה ושיגלה, אך חיידקים אלה הולכים ונעשים עמידים לתרופה. כמו עם כל אנטיביוטיקה אחרת מסוג פניצילין, קיימת גם כאן האפשרות של תגובה אלרגית קשה הגורמת לחום, התנפחות הפה והלשון, גרד וקשיי נשימה (5)
Nalidixic	אנטיביוטיקה הממתייכת לקבוצת אנטיביוטיות מקבוצת הקינולונים הפוגעות בשכפול ה-DNA של החיידק וגורמות לתמותה מהירה שלו. ניתנת כטיפול בטווח רחב של זיהומים הנגרמים על ידי חיידקים שונים, כטיפול בדרכי הנשימה ובדרכי השתן. ידועים כבר מנגוני עמידות של חיידקים בפני אנטיביוטיקה זו (6).
Oxytetracycline	מקבוצת הטטראציקלינים המשמש לטיפול בזיהומים רבים כגון: זיהומי עור, זיהומים בדרכי הנשימה, במערכת השתן, באוזניים ובעיניים. מנגונון פעילותו הוא בעיכוב סינתזת החלבונים הדרושה לגדילה והתרבות החיידק. אוקסיטטראציקלין משמש כתחליף במקרה של רגישות לפניצילין ו/או מאקרולידיים. בדומה לטטראציקלינים אחרים, אוקסיטטראציקלין מצוי לרוב בתכשירים בשילוב עם אנטיביוטיקה נוספת הקרויה פולימיקסין B סולפאט, ממשפחת הפולימיקסינים. חומר זה נמצא יעיל גם כנגד חיידק הליקובקטר פילורי הגורם לאולקוס ובעיות במערכת העיכול (7), (8).
Chloramphenicol	כלוראמפניקול הוא חומר אנטיביוטי שהתגלה עוד ב-1947. הוא מופיע בתכשירים רבים לטיפול מקומי בזיהומי עיניים ואוזניים. בנטילה דרך הפה או בהזרקה הוא מתפזר היטב בגוף וחודר ביעילות למוח, ומכאן יעילותו בטיפול בדלקת קרום המוח ובמורסות במוח. נותנים אותו גם לטיפוס הבטן, וכן לטיפול בזיהומים חדים כגון דלקת כיסוי הגרון ודלקת קרום המוח הנגרמות על ידי חיידק העמיד לסוגים אחרים של אנטיביוטיקה (9)
Streptomycine	תרופה אנטיביוטית, הראשונה ממשפחת ה'אמינו-גליקוזידים' שנתגלתה, והתרופה הראשונה שהופקה למחלת השחפת.



מעבדות צוף גלובוס בע"מ Zuf Globus Laboratories Ltd.



כשהתחילו להשתמש בפניצילין, כל חיידקי הסטפילוקוקוס אאורוס, שגורמים זיהומים קשים ומשמעותיים, היו רגישים לפניצילין. תוך עשר שנים מתחילת השימוש בתרופה כמעט כל זני בתי החולים הפכו להיות עמידים לפניצילין. היו שנים שהיה מאוד קשה לטפל בזיהומים כאלה עד שהגיעו תרופות ממשפחת המתיצילין, שהן דור מתקדם יותר של פניצילין. אבל המתיצילין החזיקה תקופה קצרה בלבד לפני שחלק מהחיידקים גברו גם עליה. החיידק האמריקאי, שהוא ההוכחה הניצחת לסכנה הפוטנציאלית של חיידקים עמידים בקהילה, נקרא סטפילוקוקוס אאורוס שעמיד למתיצילין, או בקיצור מרסה (MRSA). עד העשור האחרון הוא פעל בעיקר בבתי חולים, אולם בשנים האחרונות דווח על התפרצויות של חיידק כזה, עם מאפיינים קצת אחרים מאלה של חיידק בית החולים, שנרכש בקהילה אצל אנשים בריאים ובמדינות נוספות ברחבי העולם. החיידק הזה גורם בעיקר לזיהומי עור ולזיהומים של הרקמות הרכות, אבל גם לדלקות ריאה קטלניות, זיהומי עצמות ואלח דם קשה (10), (11).

עד לא מזמן היה רק פתרון אחד כנגד חיידקים עמידים אלו והוא אנטיביוטיקת ה"ונקומיצין". ונקומיצין היא אנטיביוטיקה המשמשת לטיפול בזיהומים חמורים אשר יש חשד שנגרמו על ידי החיידק סטפילוקוקוס העמיד למתיצילין (MRSA). בנוסף, היא ניתנת לחולים אשר טיפול עם פניצילינים או צפלוספורינים כשל או לחולים הרגישים לתרופות אלו. ונקומיצין יעילה בטיפול בזיהומי סטפילוקוקוס כגון אנדוקרדיטיס, זיהומים בדרכי נשימה תחתונות, אלח דם וזיהומי עור ועצם. היא ניתנת לבדה או בשילוב עם תרופה אנטיביוטית נוספת ממשפחת האמינוגליקוזידים. במקרים נדירים ייתכן נזק כלייתי בעיקר בקרב חולים שקיבלו מינונים גבוהים או שהתפקוד הכלייתי שלהם היה לקוי מלכתחילה או שמקבלים ונקומיצין בשילוב תרופות אחרות העשויות לפגוע בכליות. כמו כן ונקומיצין עשויה לפגוע בשמיעה (12). לאחרונה יש עדויות שגם לאנטיביוטיקת הונקומיצין החיידקים הנ"ל פיתחו עמידות וכטיפול אלטרנטיבי החלו להשתמש באנטיביוטיקת הכלורמפניקול (13).

לאור האמור לעיל, נבחרו דווקא חיידקי *Staphylococcus aureus* ו-*Enterococcus faecalis* והאנטיביוטיקות השונות בבדיקות שנערכו במעבדות מיג"ל על גסטומל, גרונמל ובונכומל.



מעבדות צוף גלובוס בע"מ
Zuf Globus Laboratories Ltd.



4. תוצאות הבדיקות של הגסטומל ותיאורי מקרים

הילת העיכוב ברדיוס (מ"מ) עבור כל זן חיידקים וסוג אנטיביוטיקה או מוצר גסטומל (גסטומל 1 – מנה 158 וגסטומל 2 – מנה 170). תוצאות העיכוב הן ערך ממוצע של 4 חזרות.

Antibiotics/concentration per disc	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Lactobacillus plantrum</i>
Gastomel 1 (lot 158)	11	3.5
Gastomel 2 (lot 170)	12.3	4.7
Ampicillin 10µg	20	20
Nalidixic 30µg	0	1.3
Oxytetracycline 30µg	25	10
Chloramphenicol 30µg	14.7	10
Chloramphenicol 5µg	6.6	5
Streptomycine 10µg	10	1

ניתן לראות שהילת העיכוב של אמפיצילין היא הגבוהה ביותר על שני זני החיידקים, כלומר הוא פוגע באותה מידה, הן בחיידק ה. פילורי והן בחיידק הפרוביוטי. לעומת זאת, בהילת העיכוב של הגסטומל ניתן לראות כי היא יותר ספציפית ופוגעת יותר בחיידק ה. פילורי ופחות בחיידק הפרוביוטי.

תוצאות אלו עולות בקנה אחד עם שלושת המקרים הבאים:

1. סקר על גסטומל שנערך במעבדות "צוף גלובוס" - בבדיקות שנערכו במעבדות "צוף גלובוס" בהן

חולקו 500 צנצנות גסטומל לאנשים עם בעיות במערכת העיכול (5 צנצנות לכל אדם). לאחר חודשיים של טיפול בגסטומל, התקבל משוב מאותם אנשים ולאחר ניתוח סטטיסטי הסתבר שיש 80% הצלחה עם טיפול הגסטומל. בדיקות נשיפה לאבחון חיידק ה. פילורי שנערכו לאחר שימוש בגסטומל, היו שליליות. כמו כן, הנבדקים דיווחו על הקלה בצרבת, והעלמות בתופעות הלוואי השונות. מבחינת הנבדקים הנ"ל, הם הרגישו בריאים והפסיקו לקחת את הטיפול לאחר חודשיים. חשוב לציין שכולם קיבלו המלצה ממעבדות "צוף גלובוס" לעבור טיפול חוזר ומונע למשך חודש רצוף כחצי שנה לאחר הפסקת הגסטומל (נמסר מד"ר גורושיט).

2. סיפור המקרה של מטופלת של ד"ר מרינה שינקרנקו, רופאת משפחה מקופ"ח מאוחדת בסניף

בית אליעזר. המטופלת של ד"ר שינקרנקו אובחנה שיש לה את חיידק ה. פילורי לאחר שביצעה את בדיקת הנשיפה. אותה מטופלת החלה לקחת את הטיפול האנטיביוטי המקובל ולאחר כיומיים החלה להרגיש רע מאוד כולל הקאות, בחילות ותחושה כללית לא טובה. היא החליטה להפסיק בטיפול האנטיביוטי. ד"ר שינקרנקו המליצה לה על הגסטומל והיא לקחה אותו במשך שלושה חודשים רצוף במינון של 2 כפיות בוקר וערב. לאחר שלושת חודשי הטיפול בגסטומל המטופלת ביצעה בדיקת נשיפה לה. פילורי והתקבלה תוצאה שלילית, כלומר לא נמצאה אצלה נוכחות של חיידק ה. פילורי בתום סיום שלושה חודשים עם הגסטומל.

3. ד"ר אהרון מרגלית – במשך שלושה חודשים טיפל בחולה (חייל) שהיה לו כיב קיבה בגודל 3*3

ס"מ, בדופן הקדמי של המעי. לאחר שלושה חודשים של טיפול בגסטומל הפצע נסגר כפי שנמצא בצילום שבוצע לאחר מכן (נמסר מד"ר גורושיט).



מעבדות צוף גלובוס בע"מ
Zuf Globus Laboratories Ltd.



להלן טבלת הרופאים הממליצים על מוצרי "צוף גלובוס":

שם המטפל/רופא	כתובת	נייד	תאריך פגישה	ניתן אישור לשת"פ
ד"ר שינקרנקו מרינה, רופאת משפחה	מאוחדת חדרה -סניף בית אליעזר	052-5268569	11.7.2011	כן
ד"ר ברודסקי אינה, רופאת ילדים	מאוחדת רמלה	054-4677568	12.4.2011	לא
ד"ר ליובין אלינה, רופאה פנימית	מאוחדת אלעד סניף נחלת יצחק	054-7527300	26.4.2011	לא
ד"ר אנה לובובסקי, רופאת ילדים	מאוחדת חיפה ארלוזורוב		1.5.2011	לא
ד"ר אהרון דוידוביץ, רופא פנימי	מאוחדת תל אביב שפרינצק 15		17.5.2011	לא
ד"ר וליד בדיר, רופא פנימי	מאוחדת תל אביב שפרינצק 15	054-4628852	1.6.2011	לא
ד"ר גיטלה גרמן, רופאת משפחה	מאוחדת חיפה, סמילנסקי		12.6.2011	לא
ד"ר אייזנברג אירנה, רופאת ילדים	מאוחדת חדרה	054-6440620	13.6.2011	לא
ד"ר פולינה שיידמס, רופאת משפחה	מאוחדת חדרה		13.6.2011	לא
ד"ר פינקלזון שנה, רופאת משפחה	מאוחדת נצרת עילית, עצמון 18		21.6.2011	לא
ד"ר קוטלר רוזה, רופאת ילדים	מאוחדת ראש"צ הרצל 52		30.6.2011	לא
ד"ר ויימן אנה, רופאת ילדים	מאוחדת ראש"צ הרצל 52	054-7556633	30.6.2011	לא
ד"ר אלבינה ישיביב, רופאה כללית	מאוחדת ראש"צ הרצל 52	03-9597600	30.6.2011	לא

- סימון בכתום –רופאים שנתנו הסכמה ששמן המלא יופיע .
- סימון בצהוב - רופאים שנתנו מרשמים והמליצו על מוצרי "צוף גלובוס".
- ללא סימון - רופאים עם פוטנציאל, שיש לחזור אליהם ולברר התרשמותם ונכונותם ושיתוף פעולה.

5. תוצאות הבדיקות של הגרונמל

הילת העיכוב ברדיוס (מ"מ) עבור כל זן חיידקים וסוג אנטיביוטיקה או מוצר גרונמל. תוצאות העיכוב הן ערך ממוצע של 4 חזרות.

Antibiotics/concentration per disc	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Laryngomel(גרונמל)	7.5	5.5
Nalidixic 30µg	7.3	0
Chloramphenicol 30µg	12.3	3.3
Chloramphenicol 5µg	4.6	0
Streptomycine 100µg*	10	5
Streptomycine 10µg	5	2

במרבית המקרים (כ-90%), כאבי הגרון הם ממקור ויראלי. במקרה של מקור ויראלי אין צורך באנטיביוטיקה אך התכונות של גרונמל יכולות להפחית כאבים, להוריד דלקת מאחר והוא מכיל שמנים אתריים ופלבנואידים היכולים לגרום לאלחוש מקומי ועל הגברת ייצור הריר בגרון שמקלים על כאב הגרון.



מעבדות צוף גלובוס בע"מ
Zuf Globus Laboratories Ltd.



חיידקי האנטרוקוקים עמידים מאוד בפני אנטיביוטיקות. (13), ייתכן שבעתיד, הגרונמל יוכל לשמש כטיפול מונע בכאבי גרון.

6. תוצאות הבדיקות של הבונכומל

הילת העיכוב ברדיוס (מ"מ) עבור כל זן חיידקים וסוג אנטיביוטיקה או מוצר גרונמל. תוצאות העיכוב הן ערך ממוצע של 4 חזרות.

Antibiotics/concentration per disc	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Bonchomel	3.25	3.5
Nalidixic 30 μ g	6.5	1
Chloramphenicol 30 μ g	5.5	2
Chloramphenicol 5 μ g	1	1
Streptomycine 100 μ g*	9	3.6
Streptomycine 10 μ g	3.3	0.3

7. סיכום

ניתן לראות שמוצרי צוף שנבדקו, (הגסטומל, גרונמל ובונכומל) הנם בעלי יכולת עיכוב על גידול חיידקים המפתחים עמידות גוברת והולכת בפני האנטיביוטיקות השונות ולכן יש חשיבות רבה בתוצאות הנ"ל וייתכן שגם יהיו לכך השלכות יישומיות בעתיד.



מעבדות צוף גלובוס בע"מ
Zuf Globus Laboratories Ltd.



5. מקורות

1. <http://www.refua.info/siteFiles/1/564/7934.asp>
2. Voidarou C, Alexopoulos A, Plessas S, Karapanou A, Mantzourani I, Stavropoulou E, Fotou K, Tzora A, Skoufos I, Bezirtzoglou E.. *Antibacterial activity of different honeys against pathogenic bacteria*. Anaerobe. 2011 Apr 16
3. <http://he.wikipedia.org/wiki/Streptococcus>
4. <http://www.ynet.co.il/articles/0,7340,L-3832113,00.html>
5. <http://www.infomed.co.il/Drug-36/#>
6. <http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%A7%D7%91%D7%95%D7%A6%D7%95%D7%A%D7%90%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%91%D7%99%D7%95%D7%98%D7%99%D7%A7%D7%94>
7. <http://www.infomed.co.il/Drug-548/>
8. Wilhelmsen I, Weberg R, Berstad K, Hausken T, Hundal O, Berstad A. *Helicobacter pylori eradication with bismuth subnitrate, oxytetracycline and metronidazole in patients with peptic ulcer disease*. Hepatogastroenterology. 1994 Feb;41(1):43-7.
9. <http://www.infomed.co.il/Drug-128/>
10. <http://www.ynet.co.il/articles/0,7340,L-3832113,00.html>
11. Guadalupe Miranda, Linda Lee, Cindy Kelly, Fortino Solórzano, Blanca Leañós, Onofre Muñoz, Jan Evans Patterson, *Antimicrobial Resistance from Enterococci in a Pediatric Hospital. Plasmids in Enterococcus faecalis Isolates with High-Level Gentamicin and Streptomycin Resistance*, Archive of medical research, Volume 32, Issue 2, Pages 159-163 (March 2001)
12. <http://www.infomed.co.il/Drug-663/>
13. Piera T. Calissi, PharmD ,, George B. Pylypchuk, MD,, Judith Klassen, MD,, Ben J. Tan, MD, Joanne E. Kappel, MD, *Serum and effluent chloramphenicol concentrations to aid treatment of vancomycin-resistant enterococcus peritonitis*, *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 33, Issue 3 , Page E4, March 1999



מעבדות צוף גלובוס בע"מ
Zuf Globus Laboratories Ltd.



14. Pediatric Enterococcal Infection, Author: Meera Varman, MD; Chief Editor: Russell W Steele, MD

15. Lee DS, Sinno S, Khachemoune A. *Honey and wound healing: an overview*, Am J Clin Dermatol. 2011 Jun 1;12(3):181-90

a.