

מציאת מינון ניקלוזאמיד אופטימלי לטיפול בטטרהימנה

מרסיה פימנטה ליבוביץ, טל גור - מו"פ ערבה תיכונה וצפונית
דינה זילברג - המכון לחקר המידבר, אוניברסיטה בו גוריון

תקציר

מחלת הטטרהימנה (*Tetrahymenosis*) תוקפת דגי גופי (*Poecilia reticulata*) ודגים נוספים ברחבי העולם. עד היום לא נמצא טיפול למחלה והפתרון היחיד היה השמדת כל הדגים. הטיפול הקונבנציונלי (פורמלין) יעיל נגד פגיעה חיצונית של הטפיל, אך לא נגד הדבקה סיסטמית. במחקר ראשוני שנערך בשדה בוקר, נמצא כי בתנאי מעבדה החומר היעיל ביותר נגד טטרהימנה היה ניקלוזאמיד (Niclosamide). ניסויי ההמשך נערכו בתחנת יאיר בערבה - כניסוי מקדים נבדקה הרעילות של ניקלוזאמיד לדגים ומאחר שלא נמצאה כל רעילות לדגים בריכוזים בין 400 - 5 מ"ג ניקלוזאמיד / ק"ג דג, נערך ניסוי לבדיקת המינון האפקטיבי למניעת המחלה בריכוזים 100, 200, 50 ו-0 מ"ג ניקלוזאמיד / ק"ג דג. הניסוי כלל 16 אקווריונים בנפח 7 ליטר כל אחד, עם 15 דגים לכל אקווריון ומערכת פילטר וחמצן נפרדת. הדגים הוזרקו באזור הבטן בתרבית הטטרהימנה (3,000 טפילים לדג). למחרת ההזרקה החלה הזנה במזון מסחרי מתוסף בניקלוזאמיד למשך שבועיים. מתוצאות הניסוי עולה כי במינונים של 100, 200 ו-50 מ"ג ניקלוזאמיד/ק"ג דג התקבלו תמותות של 10, 13 ו-35 אחוז מהדגים, בהתאמה, לעומת טיפול הביקורת בו נמצאו 64 אחוזי תמותה. לאור התוצאות, המינון האידיאלי הוא 100 מ"ג ניקלוזאמיד/ק"ג דג.

מבוא

מחלת הטטרהימנה (*Tetrahymenosis*) תוקפת דגי גופי ודגים נוספים ברחבי העולם (Imai *et al.*, 2000; Pimenta Leibowitz *et al.*, 2005, 2009). עד היום לא נמצא טיפול למחלה והפתרון היחיד היה השמדת כל הדגים. המחלה נגרמת ע"י טפיל מסוג פרוטוזואה (*Tetrahymena*) הגורם לפצעים לבנים על פני העור ותוקף את כל המערכות בגוף הדג (Thompson 1958; Pimenta Leibowitz *et al.*, 2005, 2009). במחקר ראשוני שנערך במעבדה בשדה בוקר (פימנטה ליבוביץ וחוב', לא פורסם), נבדקו חומרים אפשריים לטיפול במחלה באמצעות מבחן קולורימטרי - כימיקלים אנטי בקטריאליים ואנטי פרזיטים ומיצויים מצמחים שונים. באותו מחקר נמצא כי בתנאי מעבדה החומר היעיל ביותר נגד טטרהימנה היה ניקלוזאמיד. ניסויי ההמשך נערכו בשנת 2009 בתחנת יאיר בערבה - כניסוי מקדים נבדקה הרעילות של ניקלוזאמיד לדגים בריכוזים של 400 - 5 מ"ג ניקלוזאמיד / ק"ג דג ומאחר ולא נמצאה כל רעילות נערך ניסוי לבדיקת המינון האפקטיבי למניעת המחלה.

חומרים ושיטות

טטרהימנה (*Tetrahymena*) זוהתה בדגים שיובאו מסינגפור. הטפיל המכונה Tet-NI בודד מדם שנלקח מזימי הדגים והועבר למצע המכיל פניצילין G (3 מ"ג / ליטר) וסטרפטומיצין סולפט (3 מ"ג / ליטר) שהודגר ב- 25 מ"צ. הטטרהימנה גודלה והועברה לתרבית נקייה ללא אנטיביוטיקה.

כניסוי מקדים בתחנת יאיר בערבה נבדקה הרעילות של ניקלזואמיד לדגים בריכוזים של 5, 20, 40, 100, 200 ו- 400 מ"ג/ק"ג דג באקווריונים של 25 ליטר, 30 דגים לאקווריון. נבחנו שלוש חזרות למשך שבועיים. הריכוזים נמצאו כבלתי רעילים לדגים.

ניסוי ההמשך נערך בחדר מבודד עקב השימוש בטפיל הטטרהימנה. נעשה שימוש בדגי גופי (*Poecilia reticulata*) נקיים שהובאו מחווה מסחרית בערבה. המערכת כללה 16 אקווריונים בנפח 7 ליטר כל אחד, עם 15 דגים לכל אקווריון ומערכת פילטר וחמצן נפרדת. הדגים הוזרקו באזור הבטן בתרבית הטטרהימנה (3,000 טפילים לדג). למחרת ההזרקה החלה הזנה במזון מסחרי מתוסף בניקלזואמיד ע"פ הטיפולים שלהלן למשך שבועיים. הניסוי נערך בארבע חזרות לכל טיפול.

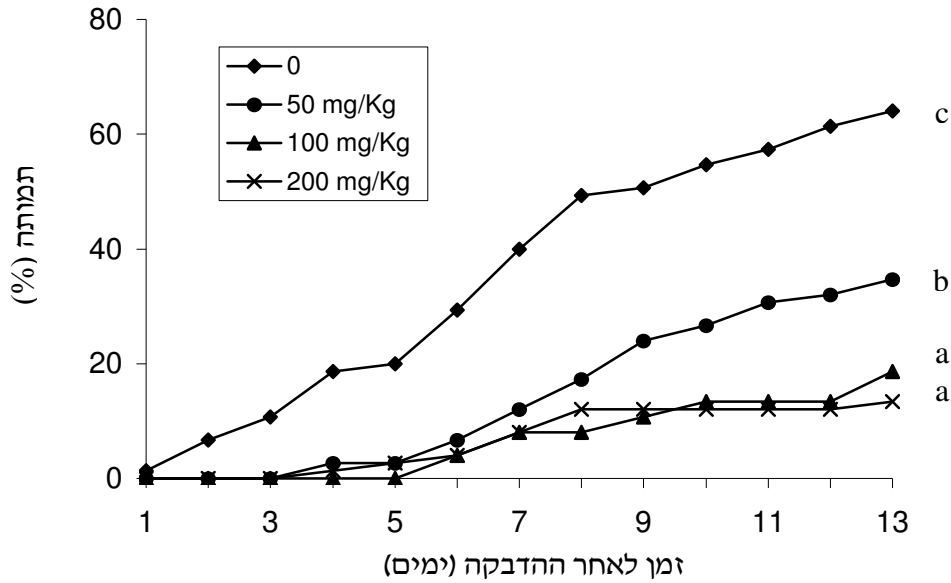
טיפולים

1. 0 – ביקורת
2. 50 מ"ג ניקלזואמיד / ק"ג דג.
3. 100 מ"ג ניקלזואמיד / ק"ג דג.
4. 200 מ"ג ניקלזואמיד / ק"ג דג.

הדגים קיבלו מזון ע"פ 1% מהביומסה להאכלה. בוצע סיפון יומי להוצאת הפסולת, נבדקו תמותות בכל יום והדגים המתים נבדקו על מנת לוודא שאכן מתו כתוצאה מהמחלה.

תוצאות

האכלת דגי גופי מודבקים בטטרהימנה, במזון רפואי המכיל ניקלזואמיד במינונים של 100 ו- 200 מ"ג ניקלזואמיד/ק"ג דג הפחיתה את התמותה באופן משמעותי (13% ו- 10% בהתאמה) בהשוואה לקבוצה שקיבלה 50 מ"ג/ק"ג (35% תמותה) ולקבוצת הביקורת (64% תמותה) (איור 1).



איור 1: תמותה כתוצאה מהדבקה בטטרהימנה לאחר טיפול במינונים שונים של ניקלואמיד

דיון ומסקנות

לאור התוצאות, המינון האידיאלי של ניקלואמיד לטיפול במחלת הטטרהימנה הוא 100 מ"ג ניקלואמיד/ק"ג דג. למרות השיפור הניכר בתמותה, טטרהימנה נשארה בעיה בלתי פתורה העלולה לגרום לאובדן משמעותי בעיקר בחוות לגידול דגי גופי. עדיין אין טיפול מוחלט למחלה. הטיפול הקונבנציונלי (פורמלין) יעיל נגד פגיעה חיצונית של הטפיל, אך לא נגד הדבקה סיסטמית. המשך המחקר בעתיד יכול פיתוח חיסון שימנע את הופעת המחלה. כמו כן יש לבחון את רעילות הניקלואמיד על דגים צעירים ולבדוק את ההשפעות של החומר לטווח ארוך.

מקורות

- Imai, S., Tsurimaki, S., Goto, E., Wakita, K. and Hatai, K. (2000). *Tetrahymena* infections in guppies *Poecilia reticulata*. Fish Pathology 35: 67–72.
- Pimenta Leibowitz, M., Ariav, R. and Zilberg, D. (2005). Environmental and physiological conditions affecting *Tetrahymena* sp. infection in guppies, *Poecilia reticulata* Peters. Journal of Fish Diseases 28: 539–547.
- Pimenta Leibowitz and Zilberg, D. (2009). *Tetrahymena* sp. infection in guppies (*Poecilia reticulata*): parasite characterization and pathology of infected fish. Journal of Fish Diseases (in press)
- Thompson, J.C. Jr. (1958). Experimental infections of various animals with strains of the genus *Tetrahymena*. Journal of Protozoology 5: 203–205.