

שימוש בתרכובות נחושת במלחמה בזיהומים ובריפוי פצעים

גדי בורקוב¹

השימוש בתרכובות נחושת לקטילת מיקרואורגניזמים נהפך בשנים האחרונות לנפוץ מאוד, ואלפי טונות של נחושת משמשות מדי שנה בכל רחבי העולם למניעת היווצרות טחב, לשימור עץ, למניעת ירוקת בבִּרְכּוֹת חקלאיות, בשדות אורז, בצינורות השקיה, בתעלות ניקוז, בנהרות, באגמים ובברכות שחייה, למניעת כשותית על ענבים ולמניעת עובשים בצבעים.

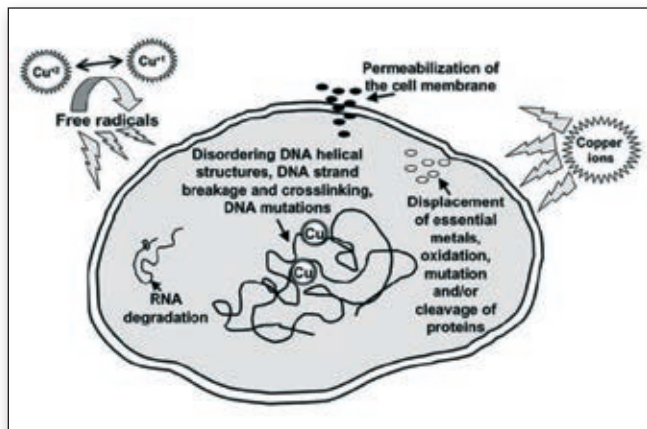
רקע

המילה "נחושת" מגיעה מהמילה הלטינית cuprum, אשר מקורה מהמילה הלטינית aes cyprium (המתכת Cyprus) - על שמו של האי קפריסין, שבו נמצא אחד ממכרות הנחושת הגדולים ביותר שהיו ידועים בעת העתיקה. עם זאת, פעילות כריית נחושת קדומה יותר ממקור השם. הנחושת הייתה אחת המתכות הראשונות בשימוש האדם, כנראה עקב היותה זמינה בכמויות גדולות וקלה יחסית לכרייה ולעיבוד (Reardon, 2011). נחושת שייכת לקבוצה הידועה של שבע "מתכות העת העתיקה" יחד עם זהב, כסף, עופרת, בדיל, ברזל וכספית. גילויין של כל אחת ממתכות אלה והשימוש בהן, יחד עם סגסוגות בהתאמה, סייעו בפיתוח מכשירים מתוחכמים שאפשרו לציביליזציות להתפתח מעבר לתקופת האבן (Reardon, 2011). בעוד שזהב שימש בעיקר למותרות, כגון תכשיטים, הרי לשימוש בנחושת הייתה משמעות מעשית גדולה יותר. תרבויות המזרח (מצרים והמזרח התיכון) פרחו בהתאם ליכולתן למצות ולעבד את הנחושת (Reardon, 2011). הנחושת שימשה לייצור כלים רבים, כולל כלי נשק, וסימנה את תחילת "עידן הנחושת". אולם חוזקה של הנחושת לא עמד לה כנגד חומרים קשים יותר כגון עצמות. בעיה זו נפתרה על ידי ערבוב שתי מתכות, נחושת ובדיל, כדי לייצר סגסוגת נחושת שהייתה חזקה יותר מכל מתכת בפני עצמה. השימוש בסגסוגת זו שיפר את הכלים הקיימים, אפשר גם יצירה של כלים חדשים והביא לעידן החדש של תקופת הארד והברונזה (Reardon, 2011).

בתקופות שונות תרבויות עתיקות רבות - שלא היה קשר גאוגרפי

ביניהן, גילו באופן בלתי תלוי שבנוסף לשימוש בנחושת לייצור כלים, ניתן להיעזר בה כדי למנוע זיהומים, לטהר ולרפא (Dollwet and Sorenson, 1985). פפירוס "סמית", מסמך רפואי מצרי, שנכתב בסביבות 2400 לפני הספירה, קובע כי נחושת שימשה לחיטוי מים ופצעים. מעניין כי ביציאת מצרים, בשנת 1230 לפנה"ס בערך, יצר משה רבנו במדבר, במצוות ה', נחש נחושת "נחושתן" על מנת להציל את בני ישראל ממגפה שהנחית עליהם אלוהים כעונש. בתקופתו של היפוקרטס (400 לפנה"ס) השתמשו היוונים הקדמונים בנחושת לטיפול במחלות ריאה וגם לטיהור מי שתייה. באימפריה הרומית (27 לפנה"ס ועד 476 אחרי הספירה) שימשו כלי בישול מנחושת את האוכלוסייה למניעת התפשטות של מחלות. גם בהודו נהוג (עד היום) לאכסן את "המים הקדושים" (הנקראים Gangajal) הניתנים להינדיים חסידים כמְנַחֵה, בכלי נחושת כך שהמים נשמרים נקיים ומטוהרים. הפיניקים (-1200 539 לפנה"ס) קיבעו רצועות נחושת אל גוף האניות כדי למנוע הצטברות אצות ובכך להגדיל את מהירות האניות. במאה ה-14 עד המאה ה-16 השתמשו האצטקים בתחמוצת של נחושת לטיפול בבעיות עור. החלוצים האמריקניים שגעו מערבה על פני יבשת אמריקה נהגו לשים מטבעות נחושת בחביות העץ הגדולות שבהן אחסנו את המים על מנת לשמור על מי השתייה שלהם מטוהרים בזמן המסע הארוך. כך עשו גם החיילים היפנים בזמן מלחמת העולם השנייה ששמו חתיכות נחושת במכלי המים שלהם כדי למנוע דיזנטריה (Dollwet and Sorenson, 1985). באירופה של המאה ה-18 הוכנסה נחושת לשימוש קליני נרחב לצורך טיפול

¹ ד"ר גדי בורקוב, מדען ראשי, חברת קופרון, הסדנאות 10, הרצליה.



איור 1. מנגנונים שונים ומקבילים שבאמצעותם הנחושת הורגת מיקרואורגניזמים (Borkow and Gabbay, 2005).

(Espirito et al., 2011) - הם בעלי פעילות ביוצידי, המכוונת גם כנגד נבגים שקשה מאוד לחסלם (Wheeldon et al., 2008). סגסוגות נחושת ומשטחים פולימריים המכילים נחושת מחומצנת הם החומרים היחידים מבין חומרים המכילים מתכות שקיבלו מהסוכנות להגנת הסביבה (EPA) האמריקנית אישורים רגולטוריים, כחומרים בעלי תכונות ביוצידי. בכך ה-EPA מאפשרת לטעון כי נחושת, פליז וברונזה ומשטחים פולימריים המכילים לפחות 16% נחושת מחומצנת מסוגלים להרוג בתוך שעותיים יותר מ-99.9% מהחיידקים הבאים במגע עם משטחים אלו, כולל חיידקים קטלניים העמידים לאנטיביוטיקה (כגון MRSA - Methicillin resistant Staphylococcus aureus שהוא חיידק Staphylococcus aureus העמיד למטיצילין, חיידק אלים ביותר הגורם לזיהומים נרכשים בבתי חולים ובקהילה), ומשיכו להרוג יותר מ-99% מהחיידקים גם לאחר זיהום חוזר ולאורך כל חיי המוצר. אישור זה ניתן לאחר שנים רבות של בדיקות מעבדה עצמאיות שהתבססו על פרוטוקולים קפדניים שאושרו מראש על ידי ה-EPA (Monk et al., 2014).

חשיפה לנחושת עלולה לגרום למות המיקרואורגניזמים אפילו בתוך דקות (לדוגמה, (Borkow et al., 2007; Espirito et al., 2011). רעילות נחושת למיקרואורגניזמים מושגת באמצעות מספר מנגנונים מקבילים ולא ספציפיים, עובדה המונעת התפתחות עמידות משמעותית של המיקרואורגניזמים לנחושת (איור 1). מנגנוני ההרג כוללים שינוי חדרות קרום התא של החיידקים, שינוי המבנה המרחבי של חלבוני קרום התא ושל חלבונים תוך-תאיים ופירוק חומצות גרעין

במחלות ריאה. ברבות ממדינות אפריקה ואסיה נחושת סולפט עדיין משמשת לריפוי מחלות עור ופצעים. החל משנת 1761 ועד היום טובלים זרעי דגנים בנחושת גפרתית (CuSO_4) כדי למנוע התפתחות פטריות. מ-1838 משתמשים בתרכובות נחושת לשימור עצים, לבנייה ולמניעת טחב הג.

עד המאה ה-19 השתמשו כל התרבויות הללו בנחושת ללא ידיעה על קיומם של מיקרואורגניזמים. השימוש בנחושת צבר משמעות מעשית יותר רק כאשר חשף אנטוני ואן לוונהוק (1632 - 1723) את קיומם של מיקרואורגניזמים, וכאשר העלה לואי פסטר (1822-1895) את התאוריה שלפיה חיידקים מיקרוסקופיים עלולים להוביל למחלה. במקביל בלטה העובדה כי עובדים במכרות נחושת לא הושפעו ממגפת כולרה משתוללת בפריז. כך נודעה הנחושת כקוטלת מיקרואורגניזמים. מאז החל השימוש במגוון רחב של תרכובות נחושת לטיפול במחלות כמו אגזמה, דלקות, שחפת ועגבת. עם זאת, גילוייה ושייחוקה המוצלח של האנטיביוטיקה הפכו את השימוש בה לטיפול שכיח בזיהומי בני אדם ובעלי חיים. לפיכך ננטש ניצולה של הנחושת כחומר אנטימיקרוביאלי. כיום, לאור התופעה הנרחבת של התפתחות חיידקים העמידים כמעט לחלוטין לאנטיביוטיקה - השימוש בתרכובות נחושת כחומר ביוצידי רחב טווח בתכשירים יומיומיים ורפואיים הולך ומתרחב (ביוצידי - biocide; חומר ביוצידי הוא חומר כימי או ביולוגי הקוטל מיקרואורגניזמים).

הנחושת כביוצידי

השימוש בתרכובות נחושת לקטילת מיקרואורגניזמים נהפך בשנים האחרונות לנפוץ מאוד, ואלפי טונות של נחושת משמשות מדי שנה בכל רחבי העולם למניעת היווצרות טחב (3M Industrial Schultz et al., 2004); לשימור עץ (Mineral Products Division, 2004); למניעת ירוקת בבבכות חקלאיות, בשדות אורז, בצינורות השקיה, בתעלות ניקוז, בנהרות, באגמים ובברכות שחיה (Weber, 2007); למניעת כשותית על ענבים (La Torre et al., 2001); ולמניעת עובשים בצבעים (Cooney and Tang, 1999).

גם תרכובות נחושת שאינן מסיסות, כגון סיבים מתכלים מזכוכית ופוספט, המכילים גרגרי CuO (Neel et al., 2005), זכוכית מצופה בשכבות דקות של CuO (Ditta et al., 2008), משטחים פולימריים המכילים Cu_2O (Monk et al., 2014) וסגסוגות נחושת



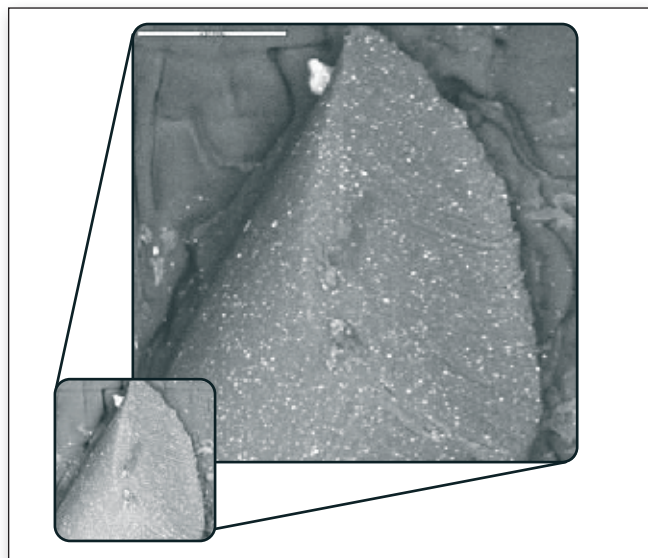
מינים הגדלים במים הדלים מאוד בנחושת (Fait et al., 2006); חיידקי Enterococci, שבודדו מהמעיים של חזירים שהוזנו משך חודשים רבים במזון בעל ריכוזים גבוהים של נחושת - רגישותם לנחושת הייתה רק פי 7 פחות מזו של חיידקי Enterococci שבודדו מחזירים שתזונתם לא כללה נחושת (Aarestrup and Hasman, 2004); ובדומה, לא התפתחו חיידקים עמידים לנחושת כאשר הם נחשפו מספר פעמים רב לבדים המכילים תחמוצת נחושת (Borkow et al., 2010b). הסיבה לאי יכולתם של מיקרואורגניזמים שנחשפו למינונים גבוהים וקבועים של נחושת, לפתח עמידות משמעותית לנחושת נעוצה במנגנון ההרג הלא-ספציפי ובעל מספר מסלולים מגבילים ולא תלויים של הנחושת (Borkow and Gabbay, 2005; Borkow and Gabbay, 2009). חיידקים בעלי רגישות פחותה לנחושת הם נדירים ביותר למרות שהנחושת היוותה מרכיב של כדור הארץ במשך מיליוני שנים. זאת בניגוד לעמידותם לאנטיביוטיקה של זני חיידקים רבים, שהתפתחה בפחות מ-50 שנה של שימוש באנטיביוטיקה. למשל MRSA הוא חיידק שרגישותו למטיצילין פחותה פי אלף מזו של Staphylococcus aureus הרגיל. ראוי לציין כי יורוסים רגישים מאוד לנזקי הנחושת, שכן אין להם מנגנוני יסוט של רמות הנחושת ואין להם מנגנוני תיקון כמו מנגנוני תיקון DNA, הנמצאים בחיידקים ובפטריות.

יישומי נחושת בתחום הבריאות

בנוסף להיות הנחושת חומר בעל פעילות ביוצידית חזקה, היא חומר החיוני לבריאות האדם. הנחושת מעורבת בתהליכים פיזיולוגיים ומטבוליים אנושיים רבים כגון חילוף חומרים, מטבוליזם של פחמימות, היווצרות המוגלובין, יצירת כלי דם חדשים, יצירת קישורים בין קולגן פיברונקטין ואלסטין בעור ובמנגנון הגנת נוגדי חמצון (Olivares and Uauy, 1996; Szauter et al., 2005). לאדם בוגר יש כמאה מ"ג של נחושת בגוף, ו-50% מהם נמצא בעצמות ובשרירים, 15% בעור, 15% במח עצם, 10% בכבד ו-8% במוח (Linder et al., 1998). מומלץ לאדם בוגר לאכול כ-1 מ"ג נחושת ביום. מקורות מזון רבים כגון אגוזים, בשר ודגנים מכילים נחושת. הספיגה, השליטה על רמות הנחושת והפצתו ברקמות השונות בגוף הם תהליכים יעילים, מבוקרים ומדויקים מאוד בגוף האדם (Linder et al., 1998). ייתכן שבתנאים פתוגניים מסוימים הנגרמים עקב חוסר חמצן, כגון בכיבים סוכרתיים או בפצעי לחץ, רמות הנחושת המופחתות ברקמות הרלוונטיות

(Borkow and Gabbay, 2005; Borkow and Gabbay, 2009). יוני Cu^{2+} נקשרים למעטפת השומנית באמצעות כוחות אלקטרוסטטיים ופוגעים בקרום הפלזמה החיצוני של החיידק, ואילו החלק הפנימי של קרום החיידקים נותר על כנו. פגיעה בשומני הקרום החיידקי גורמת לפגיעה בחדירות המעטפת ומובילה למות החיידק. הפגיעה בחלבוני המיקרואורגניזם חלה לרוב על ידי החלפת מתכות חיוניות מאתרי הקישור שלהם בחלבונים או דרך אינטראקציה ישירה עם החלבונים. בשני המקרים, שינוי קונפורמציה במבנה החלבון או באתר הפעיל של החלבון עלולים להתרחש, וכתוצאה מכך חל עיכוב או ניטרול של הפעילות הביולוגית של החלבון. לדוגמה, פעילות הפרוטאז של ה-HIV-1, חלבון חיוני לשכפול של הנגיף, מנוטרל על ידי ריכוזי אחד לאחד (stoichiometric) של יוני נחושת (Karlstrom and Levine, 1991). בנוסף חיזור/חמצון בין Cu^{+} ו- Cu^{2+} יוצרים רדיקלים הידרוקסילים הפוגעים בחומצות אמינו, במיוחד היסטידין ופרולין, וגורם לשינויים משמעותיים בחלבונים ואף לפירוקם (Davies et al., 1991). יוני הנחושת מגיבים גם עם חומצות גרעין. אתרי קישור נחושת נמצאו בכל שלושה נוקלאוטידים בממוצע בגדילי דנ"א יחידים, כגון אלה הנמצאים בנגיפי דנ"א רבים, ובשאריות גואנין בגדילי דנ"א כפול (Geierstanger et al., 1991). הקישור לדנ"א יכול לגרום להפרעות במבנה הסליל ולדנטורציה של הדנ"א. הוצע כי תגובות חיזור מחזוריות החוזרות ונשנות בין Cu^{+} ו- Cu^{2+} יוצרות רדיקלים הידרוקסיליים הגורמים אף הם נזק לחומר הגנטי (Keyhani et al., 2006). בכל המקרים הללו הפגיעה אינה ספציפית.

לחיידקים ופטריות ישנם מנגנונים שונים לוויסות רמות הנחושת התוך-תאית. אלה כוללים כליאת נחושת תוך-תאית וחוף-תאית על ידי מעטפות שומניות, משאבות המוציאות את עודף הנחושת מחוץ לתא ותפיסה (chelation) או השקעה (precipitation) של נחושת על ידי מטבוליטים מופרשים. בנוסף, הם יכולים להגביר ביטוי גנים רלוונטיים, כגון אלה המקודדים משאבות ממברנליות להוצאת נחושת ובאים לידי ביטוי רב יותר בעת חשיפה לריכוזים גבוהים של נחושת (Bersch et al., 2008). עם זאת, מעל לסף זמן מסוים של חשיפה לנחושת, המשתנה בין מיקרואורגניזמים, הם מוכרעים על ידי חשיפת היתר לנחושת ובסופו של דבר מתים. חשוב לציין שלא נמצאו מיקרואורגניזמים - ולא הצליחו לפתח מיקרואורגניזמים - העמידים משמעותית בפני נחושת. לדוגמה, בודדו ממקורות מים עתירי-נחושת חיידקים בעלי רגישות הנמוכה כפי 10 מזו של בני



איור 2. צילום על ידי מיקרוסקופ אלקטרוני סורק של חתך רחב בסיב פוליפרופילן המכיל גרגרי נחושת מחומצנת. הנקודות הלבנות הן הנחושת המחומצנת הפזורה באופן הומוגני בסיב.

ידיות, דלתות ומסילות מיטה מנחושת מתכתית או פולימרים המכילים נחושת מחומצנת (Monk et al., 2014; Noyce et al., 2006) וייצור טקסטיל כגון סדינים, שמיכות, גלימות ופיג'מות חולים ובגדי צוות המכילים נחושת מחומצנת (Borkow and Gabbay, 2008).

התרומה המשמעותית של משטחי נחושת להפחתת העומס החיידקי ואף להורדת זיהומים במסגרות קליניות הוכחה לאחרונה במספר מחקרים קליניים. במחקר שנערך באנגליה (Casey et al., 2010) כמות החיידקים במשטחים עם נחושת הייתה נמוכה באחוזים שבין 90% ל-100% מזו שנמצאה במשטחי הביקורת בביקורות (ערכי $p < 0.05$ ל > 0.0001). במחקר שנערך בדרום אפריקה (Marais et al., 2010) כמות החיידקים שבודדו ממשטחי נחושת הייתה נמוכה ב-71% מזו שבודדו ממשטחי הביקורת ($p < 0.001$). ובמחקר שנערך בגרמניה (Mikolay et al., 2010) היווה המספר הכולל של החיידקים במשטחי הנחושת 63% ממספרם במשטחי הביקורת ($p < 0.001$).

חשוב עוד יותר לציין שבמחקר שנערך ב-4 בתי חולים, שונים בארה"ב נמצא כי במחלקות שבהן היו משטחי נחושת, פחתה כמות הזיהומים לעומת הביקורות ב-58% ($p = 0.02$) (Salgado et al., 2013). בניסוי שנערך בבית חולים "רעות" בתל-

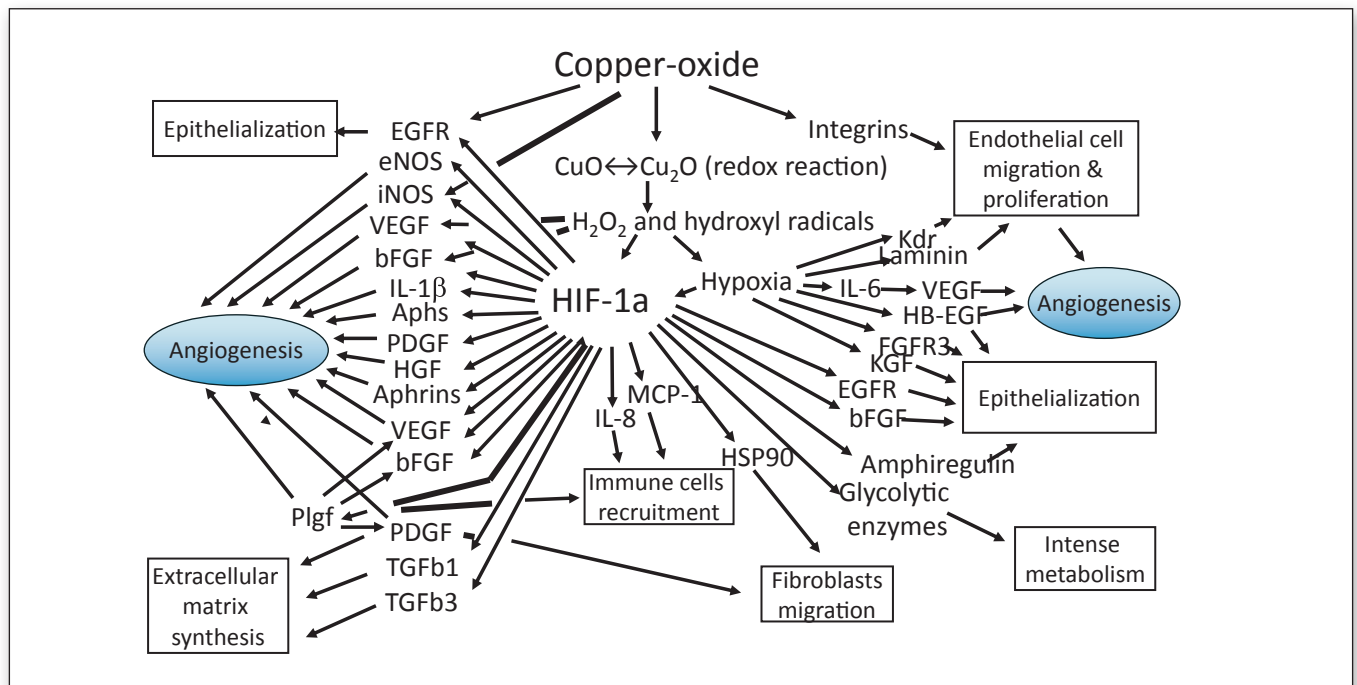
אחראיות באופן חלקי למצב הפתולוגי (Borkow et al., 2008). טיפולים רבים לריפוי פצעים שאינם דורשים מרשם רופא, מכילים נחושת (Pereira and Felcman, 1998). נחושת נחשבת בטוחה לבני אדם, כפי שהוכיח השימוש הנרחב והממושך של נשים בהתקנים תוך-רחמיים למניעת היריון העשויים מנחושת (O'Brien et al., 2008). הסיכון לתופעות לוואי כתוצאה ממגע עורי עם נחושת הוא נמוך ביותר (Hostynek and Maibach, 2003).

בשל המאפיינים הביוצידים החזקים שלהן, נחושת ותרכובות המבוססות על נחושת נמצאות כעת בשימוש שגרתי במספר תחומים הקשורים לבריאות. שימושים אלה כוללים.

1. מניעת התרבות חיידקי לגיונלה (Casari et al., 2007) וחיידקים אחרים (Huang et al., 2008) במערכות הפצת מים בבית חולים.
2. מניעת התפתחות של אצות וצמיחת טפילים אחרים במאגרי מים לשתיה (למשל Applied Biochemist Company et al., 2008).
3. הפחתה בעששת בשיניים (Mahler, 1997).
4. הפחתה של העברת חיידקים מסוכנים שמקורן במזון באמצעות שימוש במשטחי נחושת או בחומרים המכילים נחושת המחטאים את עצמם (Wilks et al., 2005).
5. התקן תוך-רחמי כאמצעי למניעת היריון (O'Brien et al., 2008).

ישנם שימושים חדשים בתחום הבריאות המבוססים על נחושת מתכתית או על מוצרים המכילים גרגרי נחושת מחומצנת. החדרת גרגרי הנחושת המחומצנת לפולימרים שמהם עשויים מוצרי פלסטיק שונים או מוצרי טקסטיל, מתבצעת בשלבים מוקדמים מאוד של הייצור, ללא צורך בשינויים משמעותיים ויקרים בתהליכי הייצור. בסיב טקסטיל, לדוגמה, הנחושת החמצנית מעורבת עם הפולימר לפני יצירת הסיב, על מנת להחדיר את החומר לכל נפח הסיב ולא רק לשטח הפנים שלו, כפי שניתן לראות בצילום של חתך רחב של הסיב באיור 2. פעולה זו מבטיחה קיום של גרגרי נחושת בכל הסיב, ולכן גם אם הסיב נשחק במהלך השימוש והכביסה - תמיד יהיו גרגרי נחושת על פני השטח של הסיב. הוחלט על שימוש ב- Cu_2O ולא בנחושת גפרתית עקב היותו חומר קשה-תמס, להבדיל מנחושת גפרתית שהיא בעלת מסיסות גבוהה במים.

אחד השימושים בנחושת קשור במניעת זיהומים נרכשים בבתי חולים, במרפאות ובבתי אבות על ידי ייצור משטחים קשיחים כגון דלפקים,



איור 3. מנגנונים מוצעים שבאמצעותם תחמוצת נחושת מעוררת יצירת כלי דם חדשים (angiogenesis) וריפוי פצעים (Borkow et al., 2010a).

הגרביים מונעים ריחות לא נעימים שמקורם בחיידקים שמתרבים ומפיקים חומרים נדיפים ומסריחים.

בנוסף הועלתה ההשערה כי החדרת נחושת לתוך תחבושות, לא זו בלבד שתפחית את הסיכון לזיהום הפצע והתחבושת, אלא גם תעודד ריפוי מהיר של הפצע. זאת תודות לעובדה שהנחושת שתשתחרר מהתחבושת תגיע ישירות לפצע ותגביר את יצירתם של כלי דם חדשים ושל רקמות העור המתחדש (Borkow et al., 2008). השערה זו הוכחה במודל של עכברים סוכרתיים (Borkow et al., 2010a). בעכברים אלו גרם השימוש בתחבושות שהכילו נחושת לעלייה מרשימה בגורמים המעודדים יצירת כלי דם וחלבונים המרכיבים את שכבת הדרמיס של העור, להיווצרות כלי דם מוגבר ($p < 0.05$) ולסגירת פצע מהירה יותר ($p < 0.01$). כל זאת בהשוואה לתחבושות הביקורת (ללא נחושת) או לתחבושות מסחריות המכילות כסף של ריפוי פצעים כרוניים שהטיפול הרגילים לא הצליחו לרפא.

המנגנון העיקרי לעידוד ריפוי הפצע שמוצע הוא שינוי הנחושת גורמים להיפוקסיה (חוסר בחמצן) (איור 3). במצב זה הגוף מקבל

אביב - שבמחלקת פגועי הראש שבו הוחלפו כל מוצרי הטקסטיל בטקסטיל המכיל גרגרי נחושת מחומצנת - נמצאה ירידה של 24% בכמות הזיהומים הנרכשים לעומת תקופת הביקורת המקבילה ($p < 0.05$) (מאמר בדפוס).

שימוש אחר בנחושת קשור במניעה ובטיפול בזיהומים פטרייתיים בכף הרגל (Borkow, 2013; Borkow and Mellibovsky, 2012; Zatzoff et al., 2008). בהקשר זה מעניין השימוש שנעשה בגרביים שהכילו נחושת מחומצנת אשר ניתנו לכורים שנלכדו במכרה בצ"ל במשך 69 יום, בעומק של 625 מטר מתחת לאדמה. את הגרביים קיבלו הכורים ביום ה-31 לשהותם מתחת לאדמה, כ-15 יום לאחר שהצליחו להגיע אליהם דרך צינורות האספקה. לאור התנאים הקשים של 90% לחות ו-35 מעלות צלזיוס התפתחו אצל רוב הכורים בעיות פטרת קשות. משחה אנטי פטרייתית שהועברה אליהם זמן קצר לאחר הקידוח הראשון, לא עזרה. לתדהמת הרופאים שטיפלו בהם ביציאתם מהמכרה, הסתבר שלאחר כ-3-5 ימים שבהם השתמשו בגרביים נפתרו בעיות הפטרת שלהם (Borkow and Mellibovsky, 2012). כיום כל חיילי צה"ל מקבלים עם גיוסם מספר זוגות גרביים המכילים נחושת מחומצנת. בנוסף למניעת פטרת



איור 4. יישומים נוכחיים ועתידיים פוטנציאליים של תרכובות נחושת בתחומים שונים, המבוססים על מאפייני הביוצידים של הנחושת (Borkow, 2012).

נמכרות היום לציבור הרחב במספר מדינות. שימושים נוספים הקשורים בתכונות האנטי-וירליות של הנחושת הם ייצור בגדי הגנה וציוד הגנה, כגון מסכות נשימה ומסכות מנתחים המכילות גרגרי נחושת מחומצנת וההורגים את הנגיפים הבאים במגע אתם וכך מקנים הגנה גבוהה יותר למשתמשים ולסביבה (Borkow et al., 2010c).

אותות להגדלת ריכוז החומרים המרפאים פצעים וכך מעודדים הפעלה של גנים רבים המחוללים תהליכים רבים שבסופם גורמים להתחדשות העור (Borkow et al., 2010a). ההשפעה החיובית על העור הוכחה גם ב-4 ניסויים קליניים קוסמטיים שעקבו אחר קבוצות אנשים שישנו במשך חודש על ציפיות המכילות נחושת מחומצנת. אצל נבדקים אלה נמצאו ירידה סטטיסטית מובהקת בעומק קמטי הפנים ושיפור במראה העור (Baek et al., 2012). ציפיות קוסמטיות



Borkow G. (2012). Using copper to fight microorganisms. *Curr Chem Biol* 6: 93-103.

Borkow G. (2013). Protection of Soldiers' feet by copper oxide impregnated socks. *Advances in Military Technology* 8: 101-108.

Borkow G Gabbay J. (2005). Copper as a biocidal tool. *Curr Med Chem* 12: 2163-2175.

Borkow G Gabbay J. (2008). Biocidal textiles can help fight nosocomial infections. *Med Hypotheses* 70: 990-994.

Borkow G Gabbay J. (2009). An ancient remedy returning to fight microbial, fungal and viral infections. *Current Chemical Biology* 3: 272-278.

Borkow G, Gabbay J, Dardik R, Eidelman AI, Lavie Y, Grunfeld Y, Ikher S, Huszar M, Zatzoff RC, Marikovsky M. (2010a). Molecular mechanisms of enhanced wound healing by copper oxide-impregnated dressings. *Wound Repair Regen* 18: 266-275.

Borkow G, Gabbay J, Zatzoff RC. (2008). Could chronic wounds not heal due to too low local copper levels? *Med Hypotheses* 70: 610-613.

Borkow G Mellibovsky JC. (2012). Resolution of skin maladies of the trapped Chilean miners: the unplanned underground copper-impregnated antifungal socks "trial". *Arch Dermatol* 148: 134-136.

Borkow G, Okon-Levy N, Gabbay J. (2010b). Copper oxide impregnated wound dressings: biocidal and safety studies. *Wounds* 22: 310-316.

Borkow G, Sidwell RW, Smee DF, Barnard DL, Morrey

בניגוד ליישומים שנסקרו לעיל, נחושת אינה מתאימה לשימוש מערכתי (סיסטמי), בעיקר משום שנחושת הנספגת במעי נקשרת לחלבונים ולליגנדים בעלי משקל מולקולרי נמוך באפייניות גבוהה המונעת ממנה להיות פעילה בגופנו (Krupanidhi et al., 2008).

לסיכום, חיוניות הנחושת לבני אדם והמאפיינים הביוצידיים החזקים שלה מאפשרים את השימוש בה ביישומים יומיומיים רבים, הן על ידי הציבור הרחב והן על ידי המוסדות השונים (איור 4). בעוד שחלק מיישומים אלה נמצא כבר בשימוש, ישומים אחרים עדיין נמצאים בשלב מחקרי.

רשימת ספרות

3M Industrial Mineral Products Division. (2004). The Scotchgard Algae Resistant Roofing System. http://solutions.3m.com/wps/portal/3M/en_US/IMP/D/Roofing-Solutions/Products/Scotchgard-Algae-Resistant/How-It-Works/

Aarestrup FM Hasman H. (2004). Susceptibility of different bacterial species isolated from food animals to copper sulphate, zinc chloride and antimicrobial substances used for disinfection. *Vet Microbiol* 100: 83-89.

Applied Biochemist Company, (2008). <http://www.appliedbiochemists.com/products/clearigate.htm>.

Baek JH, Yoo MA, Koh JS, Borkow G. (2012). Reduction of facial wrinkles depth by sleeping on copper oxide-containing pillowcases: a double blind, placebo controlled, parallel, randomized clinical study. *J Cosmet Dermatol* 11: 193-200.

Bersch B, Favier A, Schanda P, van Aelst S, Vallaeyts T, Coves J, Mergeay M, Wattiez R. (2008). Molecular structure and metal-binding properties of the periplasmic CopK protein expressed in *Cupriavidus metallidurans* CH34 during copper challenge. *J Mol Biol* 380: 386-403.



Fait G, Broos K, Zrna S, Lombi E, Hamon R. (2006). Tolerance of nitrifying bacteria to copper and nickel. *Environ Toxicol Chem* 25: 2000-2005.

Geierstanger BH, Kagawa TF, Chen SL, Quigley GJ, Ho PS. (1991). Base-specific binding of copper(II) to Z-DNA. The 1.3-Å single crystal structure of d(m5CGUAm5CG) in the presence of CuCl₂. *J Biol Chem* 266: 20185-20191.

Hostynek JJ, Maibach HI. (2003). Copper hypersensitivity: dermatologic aspects--an overview. *Rev Environ Health* 18: 153-183.

Huang HI, Shih HY, Lee CM, Yang TC, Lay JJ, Lin YE. (2008). In vitro efficacy of copper and silver ions in eradicating *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Acinetobacter baumannii*: implications for on-site disinfection for hospital infection control. *Water Res* 42: 73-80.

Karlstrom AR, Levine RL. (1991). Copper inhibits the protease from human immunodeficiency virus 1 by both cysteine-dependent and cysteine-independent mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 5552-5556.

Keyhani E, Abdi-Oskouei F, Attar F, Keyhani J. (2006). DNA strand breaks by metal-induced oxygen radicals in purified *Salmonella typhimurium* DNA. *Ann NY Acad Sci* 1091: 52-64.

Krupanidhi S, Sreekumar A, Sanjeevi CB. (2008). Copper & biological health. *Indian J Med Res* 128: 448-461.

La Torre A, Talocci S, Spera G, Valori R. (2008). Control of downy mildew on grapes in organic viticulture. *Commun Agric Appl Biol Sci* 73: 169-178.

Linder MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R, Lomeli N. (1998). Copper transport. *Am J Clin Nutr* 67: 965S-971S.

JD, Lara-Villegas HH, Shemer-Avni Y, Gabbay J. (2007). Neutralizing viruses in suspensions by copper oxide based filters. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 2605-2607.

Borkow G, Zhou SS, Page T, Gabbay J. (2010c). A novel anti-influenza copper oxide containing respiratory face mask. *PLoS One* 5: e11295.

Casari E, Ferrario A, Montanelli A. (2007). Prolonged effect of two combined methods for *Legionella* disinfection in a hospital water system. *Ann Ig* 19: 525-532.

Casey AL, Adams D, Karpanen TJ, Lambert PA, Cookson BD, Nightingale P, Miruszenko L, Shillam R, Christian P, Elliott TS. (2010). Role of copper in reducing hospital environment contamination. *J Hosp Infect* 74: 72-77.

Cooney JJ, Tang RJ. (1999). Quantifying effects of antifouling paints on microbial biofilm formation. *Methods Enzymol* 310: 637-644.

Davies MJ, Gilbert BC, Haywood RM. (1991). Radical-induced damage to proteins: e.s.r. spin-trapping studies. *Free Radic Res Commun* 15: 111-127.

Ditta IB, Steele A, Liptrot C, Tobin J, Tyler H, Yates HM, Sheel DW, Foster HA. (2008). Photocatalytic antimicrobial activity of thin surface films of TiO₂, CuO and TiO₂/CuO dual layers on *Escherichia coli* and bacteriophage T4. *Appl Microbiol Biotechnol* 79: 127-133.

Dollwet HHA, Sorenson JRJ. (1985). Historic uses of copper compounds in medicine. *Trace Elements in Medicine* 2: 80-87.

Espirito SC, Lam EW, Elowsky CG, Quaranta D, Domaille DW, Chang CJ, Grass G. (2011). Bacterial killing by dry metallic copper surfaces. *Appl Environ Microbiol* 77: 794-802.



Reardon AC. (2011). *Discovering metals?: a historical overview*. Second Edition. Materials Park, ASM International, Ohio.

Salgado CD, Sepkowitz KA, John JF, Cantey JR, Attaway HH, Freeman KD, Sharpe PA, Michels HT, Schmidt MG. (2013). Copper surfaces reduce the rate of healthcare-acquired infections in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34: 479-486.

Schultz TP, Nicholas DD, Preston AF. (2007). A brief review of the past, present and future of wood preservation. *Pest Manag Sci* 63: 784-788.

Szauter KM, Cao T, Boyd CD, Csiszar K. (2005). Lysyl oxidase in development, aging and pathologies of the skin. *Pathol Biol (Paris)* 53: 448-456.

Weber DJ Rutala WH. (2001). Use of metals as microbicides in preventing infections in healthcare. *fifth*: 415-430.

Wheeldon LJ, Worthington T, Lambert PA, Hilton AC, Lowden CJ, Elliott TS. (2008). Antimicrobial efficacy of copper surfaces against spores and vegetative cells of *Clostridium difficile*: the germination theory. *J Antimicrob Chemother* 62: 522-525.

Wilks SA, Michels H, Keevil CW. (2005). The survival of *Escherichia coli* O157 on a range of metal surfaces. *Int J Food Microbiol* 105: 445-454.

Zatcoff RC, Smith MS, Borkow G. (2008). Treatment of tinea pedis with socks containing copper-oxide impregnated fibers. *Foot (Edinb)* 18: 136-141.

Mahler DB. (1997). The high-copper dental amalgam alloys. *J Dent Res* 76: 537-541.

Marais F, Mehtar S, Chalkley L. (2010). Antimicrobial efficacy of copper touch surfaces in reducing environmental bioburden in a South African community healthcare facility. *J Hosp Infect* 74: 80-82.

Mikolay A, Huggett S, Tikana L, Grass G, Braun J, Nies DH. (2010). Survival of bacteria on metallic copper surfaces in a hospital trial. *Appl Microbiol Biotechnol* 87: 1875-1879.

Monk AB, Kanmukhla V, Trinder K, Borkow G. (2014). Potent bactericidal efficacy of copper oxide impregnated non-porous solid surfaces. *BMC Microbiol* 14: 57.

Neel EA, Ahmed I, Pratten J, Nazhat SN, Knowles JC. (2005). Characterisation of antibacterial copper releasing degradable phosphate glass fibres. *Biomaterials* 26: 2247-2254.

Noyce JO, Michels H, Keevil CW. (2006). Potential use of copper surfaces to reduce survival of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the healthcare environment. *J Hosp Infect* 63: 289-297.

O'Brien PA, Kulier R, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, d'Arcangues C. (2008). Copper-containing, framed intrauterine devices for contraception: a systematic review of randomized controlled trials. *Contraception* 77: 318-327.

Olivares M Uaay R. (1996). Copper as an essential nutrient. *Am J Clin Nutr* 63: 791S-796S.

Pereira CE Felcman J. (1998). Correlation between five minerals and the healing effect of Brazilian medicinal plants. *Biol Trace Elem Res* 65: 251-259.

