

השפעת עומס החום בקיץ על מדדי חיסון ועקה בפרות חלב בתקופת המעבר

**תקופת המעבר משלושה שבועות
בסוף ההיריון ועד שלושה שבועות
בתחלובה הינה מאתגרת במיוחד
עבור פרות חלב. בתקופה זו הפרה
חווה שינויים במצבה הפיזיולוגי
והאנרגטי, וכן שינויים בתפקוד
מערכת החיסון •**

מ. זכות¹, ג. קרא¹, נ.גבון^{1,2},
נ. בן-אהרון^{1,3}, ל. קורן²,
ע. מועלם¹, ש. יעקבי¹



רקע

ידוע כי התדירות ומידת החומרה של תחלואה מטבולית וזיהומית הינה גבוהה ביותר בראשית התחלובה. אחת הסיבות לכך הינה שינויים בתפקוד מערכת החיסון, כאשר תגובה דלקתית לא מבוקרת מהווה גורם מקשר בין מספר מחלות מטבוליות וזיהומיות בעלות משמעות כלכלית רבה כגון קטוזיס, היסט קיבה, דלקת עטין וצליעות. לתחלואה בתחילת התחלובה יש השלכות על רווחת החיה ועל הביצועים במשך כל התחלובה.

עבודות רבות מן השנים האחרונות הראו כי כל הפרות לאחר המלטה נמצאות במצב תת אקוטי דלקתי בהעדר תחלואה נראית לעין (דלקות שאינן בהכרח על רקע זיהומי). זוהי דלקת ברמה נמוכה בעיקרה שאינה פתולוגית ומהווה חלק מהתגובה הפיזיולוגית הטבעית לאחר ההמלטה. דלקת זו הינה לעיתים קרובות בדרגה נמוכה ללא הסימנים הקלאסיים של דלקת, וזאת בהתאם לתפיסה של דלקת מטבולית. אנו מניחים כי עוצמת הדלקת הזו תהיה קשורה במידת העקה של הפרה לאחר ההמלטה, ולכן בחינת תפקוד מערכת החיסון בתקופת המעבר מהווה תחום חדש בהבנת הפיזיולוגיה של פרות חלב גבוהות תנובה.

בישראל ובמרבית מדינות העולם גורם העקה הסביבתי העיקרי לפרת החלב הינו עומס החום בקיץ. כיום, למרות שהרפתות בארץ מפעילות משטרי צינון קפדניים בתקופת הקיץ, עומס החום עדיין גורם לפגיעה ביעילות הייצור, ברווחיות, ובביצועי הפוריות של הפרות. עומס החום משפיע על הפרה בכל שלבי התחלובה, אולם התקופה לאחר ההמלטה בה הפרה נמצאת בעקה מטבולית הינה רגישה במיוחד. למעשה, ישנן עדויות בארץ ובעולם לכך ששיעור התחלואה גבוה יותר בתנאי עומס חום בקיץ לעומת החורף. מכאן,

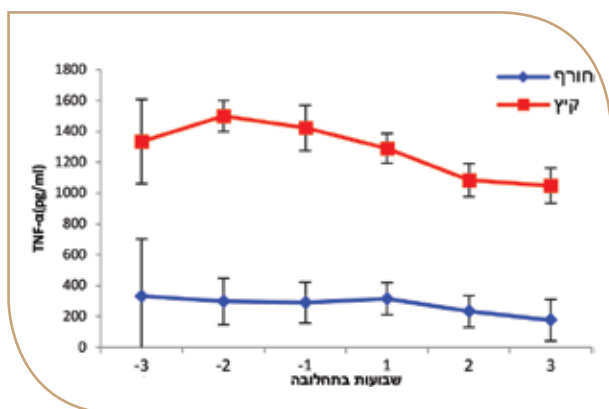
עומס החום משפיע
על הפרה בכל שלבי
התחלובה, אולם
התקופה לאחר
ההמלטה
בה הפרה נמצאת
בעקה מטבולית הינה
רגישה במיוחד

1. המחלקה לחקר בקר וצאן, המכון לחקר בע"ח, מנהל המחקר החקלאי;
2. אוניברסיטת בר אילן. 3. הפקולטה לחקלאות, האוניברסיטה העברית.

- למצב הדלקתי של הפרות.
2. בחנו אחת לשבוע את השיעור של מספר תתי האוכלוסיות של תאי דם לבנים (CD4, CD8, CD25, CD335, WC1) באמצעות מכשיר Flow cytometry.
 3. בחנו אחת לשבוע את הביטוי של גנים פרו-דלקתיים שונים בתאי הדם הלבנים כמדד לדלקת תת אקוטית. התוצאות נותחו באנליזת PROC MIXED של SAS. שלוש פרות שהמליטו בקיץ ו-1 שהמליטה בחורף אובחנו עם דלקת רחם וטופלו על פי הממשק המקובל. השארנו את הפרות האלו בנייתוח הניסוי על מנת לשקף את אוכלוסיית הפרות הרגילה ברפת, אולם באנליזה הסטטיסטית ווידאנו כי לתחלואה זו לא היה אפקט על מצאי המחקר (אפקט העונה).

התוצאות

בבחינת מדדי עקה בדם, נמצא כי הפרות שהמליטו בקיץ היו עם ריכוזי NEFA בדם נמוכים יותר, אך עם רמות MDA המשקפות עקה כימיונית גבוהה יותר, לעומת ממליטות בחורף (טבלה מס' 1). כמו כן, ריכוזי הציטוקין TNF α בפלסמה היו גבוהים פי 6.7 בממליטות קיץ לעומת ממליטות חורף לאורך כל תקופת המעבר ($P < 0.0009$, טבלה מס' 1 ואיור מספר 1).



איור מס' 1 – ריכוזי TNF α בדם של פרות בתקופת המעבר בתנאי עומס חום בקיץ או בחורף

בבחינת השיעור של תתי אוכלוסיות של תאי הדם הלבנים, נמצא כי אחוז תאי ה-CD8, אשר הינם תאי T ציטוטוקסים, היה נמוך בממליטות הקיץ לעומת החורף, בעוד אחוז תאי ה-CD4 (תאי T מסייעים) ו-CD25 (תאי T רגולטוריים) היו ללא שינוי בין העונות (טבלה 2). אחוז תאי ה-WC1 ($\gamma\delta T^-$ cells), אשר נבדק רק לפני המלטה (עקב בעיה טכנית), היה נמוך באופן מובהק בעונת הקיץ לעומת החורף. כמו כן, אחוז

שיעומס החום בקיץ עשוי להוות גורם עקה תוספתי לעקה המטבולית בפרות סביב ההמלטה, ושילוב גורמי עקה אלו עשוי להשפיע על תפקוד מערכת החיסון של פרות הממליטות בעונת הקיץ. אולם, עד כה לא נעשו בארץ מחקרים שבחנו מדדי חיסון של פרות בתקופת המעבר בתנאי עקת חום בקיץ. לכן, מטרת העבודה הנוכחית היא: 1. אפיון תפקוד מערכת החיסון ומדדי עקה בפרות בתקופת המעבר בתנאי עומס חום. ו-2. השוואת מדדי עקה ומערכת החיסון בפרות אשר ממליטות בעונת החורף לעומת הקיץ.

ממחקר זה עולה כי ישנו הבדל משמעותי בתפקוד מערכת החיסון של פרות בתקופת המעבר בתנאי עומס חום בקיץ לעומת החורף. ראשית, נמצא כי ריכוזי הציטוקין TNF α בדם, אשר מעיד על מצב דלקתי תת אקוטי, היה גבוה יותר בפרות שממליטות בעונת הקיץ לעומת החורף

מהלך הניסוי

במחקר זה השתתפו 24 פרות חלב בוגרות בסוף ההיריון ברפת וולקני, כאשר 12 פרות המליטו בעונת הקיץ (יוני עד אוגוסט) ו-12 המליטו בעונת החורף (דצמבר-פברואר). נאספו דמים פעמיים בשבוע מכל הפרות מ-3 שבועות לפני מועד ההמלטה הצפוי ועד חודש בתחלובה. הפרות נחלבו 3 פעמים ביום ומשקל גופן נמדד ביציאה ממכון החליבה (צח"מ אפיקים). בעונת הקיץ, הפרות לאחר ההמלטה צוננו 5 פעמים ביום כנהוג ברפת וולקני. ריכוזי חומצות השומן הבלתי מאוסטרות (NEFA) בדם נבחנו כמדד למצב המטבולי של הפרות. כמו כן, בחנו מדד לעקה כימיונית בדם הנקרא malondialdehyde (MDA).

במחקר זה בדקנו מספר פרמטרים של תפקוד מערכת החיסון בדם:

1. ציטוקינים הינם חלבונים מתווכי דלקת אשר מיוצרים ע"י תאי הדם הלבנים והרקמות. בחנו את ריכוזי הציטוקין TNF- α (tumor necrotizing factor alpha) בדם כמדד

טבלה 1. מדדי עקה ודלקת בדם של פרות בתקופת המעבר בחורף ובעומס חום בקיץ

P<	SEM ¹	ממליטות קיץ	ממליטות חורף	מדדי עקה בדם
0.05	46.6	406.5 ^b	543.7 ^a	חומצות שומן לא-מאוסטרות, NEFA, $\mu\text{Eq/L}$
<0.0001	47.5	417.6 ^a	83.1 ^b	מדד לעקה כימיונית, MDA Eq, nM
0.0009	248.2	1577.7 ^a	235.9 ^b	ציטוקין TNF α , pg/ml

SEM¹ = ממוצע שגיאת תקן.

טבלה 2. שיעור תתי אוכלוסיות של תאי דם לבנים בפרות בתקופת המעבר בעונות החורף (n = 12) או הקיץ (n = 12)

P<	SEM ¹	ממליטות קיץ	ממליטות חורף	תתי אוכלוסיות של תאי דם לבנים
0.0001	1.3	11.4	*21.5	אחוז תאי CD8 (T-cytotoxic)
0.3	1.5	15.4	17.4	אחוז תאי CD4 (T-helpers 1+2)
0.06	2.5	25.1	32.2#	אחוז תאי CD25 (T-reg)
0.047	2.7	19.4	*27.7	אחוז תאי WC1 (T-cells, לפני המלטה)
0.0001	0.3	3.0	*5.8	אחוז תאי CD335 (NK-Natural killer)

SEM¹ = ממוצע שגיאת תקן. * P < 0.05 # P < 0.1

טבלה 3. ביטוי גנים דלקתיים בתאי הדם הלבנים בפרות בתקופת המעבר בעונות החורף (n = 12) או הקיץ (n = 12)

P<	SEM ¹	ממליטות קיץ	ממליטות חורף	ביטוי גנים (Relative Quantity, RQ)
0.04	0.5	*2.0	0.4	Interferon gamma (IFN γ)
0.003	0.2	*1.7	1.0	Nuclear Factor Kappa B (NF κ B)
0.01	5.1	*39.9	19.8	Interleukin 6 (IL-6)
0.06	0.1	#1.3	0.9	Tumor necrotizing factor alpha (TNF α)
0.13	0.2	3.2	2.7	Interleukin 1beta (IL1 β)
0.005	0.09	*1.1	0.7	Chemokine ligand 2 (CCL2)
0.13	0.1	1.1	0.9	Interleukin 17 (IL17)

SEM¹ = ממוצע שגיאת תקן. * P < 0.05 # P < 0.1

גבוהות יותר בחורף, וזאת בהתאמה לידוע בספרות על כך שפרות בתנאי עומס חום מפחיתות את השימוש ב-NEFA כמקור לאנרגיה. עם זאת, המדד לעקה כימצונית MDA היה גבוה יותר בדם של פרות בתנאי עומס חום. עקה כימצונית קשורה ישירות לשינויים בתפקוד מערכת החיסון, ולכן ניתן להציע כי עלייה בעקה כימצונית בתנאי עומס חום עשויה בהחלט להיות גורם מקשר אשר משפיע באופן שלילי על מערכת החיסון של פרות בקיץ. מכיוון שבמחקר זה בחנו מספר קטן של פרות, לא נוכל לנתח את ההשלכות של הסטטוס החיסוני על המצב הבריאותי של הפרות לאחר ההמלטה. עם זאת, על בסיס עבודה זו נראה כי עומס החום הינה גורם עקה אשר מחמיר את הסטטוס החיסוני של פרות בתקופת המעבר בעונת הקיץ וייתכן וזהו חלק מההסבר לעלייה בתחלואה לאחר ההמלטה, בפרות שממליטות בתנאי עקת חום לעומת החורף.

מסקנות

על בסיס עבודה זו נראה כי עומס החום בקיץ הינו גורם עקה אשר פוגע בתפקוד החיסוני של פרות בתקופת המעבר בעונת הקיץ וייתכן וזהו ההסבר לעלייה בתחלואה לאחר ההמלטה בפרות שממליטות בתנאי עומס חום לעומת החורף. על בסיס מחקר זה אנו מציעים לבחון אסטרטגיות תזונתיות חדשניות כדוגמת מתן חומרים צמחיים נוגדי חמצון ואנטי-דלקתיים לשיפור המצב החיסוני והפחתת הדלקת התת-אקוטית לפרות בתנאי עומס חום, ואנו נעסוק בכך במחקר בשנים הקרובות. ▲

תאי ה-CD335+ (Natural killers) היה נמוך יותר בקיץ לעומת החורף לאורך כל תקופת המעבר (טבלה 2). רמות ביטוי הגנים של הציטוקינים IFN γ (Interferon gamma) ו-IL-6 (Interleukin 6) בתאי הדם הלבנים היו גבוהות יותר בקיץ לעומת החורף (טבלה 3). כמו כן, רמות הביטוי של הגנים הפרו-דלקתיים CCL2 (Chemokine ligand 2) ו-NF κ B (Nuclear Factor Kappa B) היו גבוהות יותר בתאי הדם הלבנים של פרות ממליטות בקיץ לעומת החורף. ביטוי הגן TNF α נטה להיות גבוה יותר בקיץ לעומת החורף (טבלה 3).

דיון

ממחקר זה עולה כי ישנו הבדל משמעותי בתפקוד מערכת החיסון של פרות בתקופת המעבר בתנאי עומס חום בקיץ לעומת החורף. ראשית, נמצא כי ריכוזי הציטוקין TNF α בדם, אשר מעיד על מצב דלקתי תת-אקוטי, היה גבוה יותר בפרות שממליטות בעונת הקיץ לעומת החורף. בהתאמה לכך, הביטוי של מספר גנים פרו-דלקתיים היה גבוה יותר בתאי הדם הלבנים בקיץ לעומת החורף. לעומת זאת, השיעור של חלק מתתי האוכלוסיות שנבחנו בתאי הדם הלבנים היה דווקא נמוך יותר בממליטות קיץ לעומת החורף, וייתכן והדבר מצביע על דיכוי בתפקוד מערכת החיסון, אשר הינו מצב ידוע בפרות לאחר ההמלטה. ממצאים אלה מצביעים על כך שעומס החום מגביר את הדיכוי החיסוני בתקופת המעבר, יחד עם עלייה בדלקת התת-אקוטית.

מבחינת מדדי העקה שנבחנו, רמות ה-NEFA בדם היו