

**בחינת השפעת עקת חום על זרימת הדם לעורק הרחם בפרות לחלב לאורך**

**מחזור מיני**

**The effect of heat stress on uterine blood flow during the estrus cycle in  
the dairy cow**

עבודת גמר כמילוי חלקי של הדרישות לקבלת תואר דוקטור לרפואה וטרינרית מטעם ביה"ס  
לרפואה וטרינרית ע"ש קורט של האוניברסיטה העברית בירושלים

שם הסטודנט: מיכל פוגל רוסק, Michal fogel russek

כתובת מייל: [michal.fogel@mail.huji.ac.il](mailto:michal.fogel@mail.huji.ac.il)

מתוכננת לסיים את לימודי לתואר DVM בשנת: 2019

המנחה: ד"ר ערן גרשון

כתובת דוא"ל: [eran.gershon1@mail.huji.ac.il](mailto:eran.gershon1@mail.huji.ac.il)

מקום בצוע העבודה : המחלקה לחקר בקר וצאן, הרפת המחקרית במרכז וולקני, בית דגן,

ישראל

תאריך: 8.6.20

## תקציר

מחקרים שנעשו בשנים האחרונות מראים כי רפתות המאופיינות בגנטיקה איכותית ותנובות גבוהות, נמצאות בנסיגה בביצועי הפוריות ונוצר קונפליקט בין מדדי היצור לביצועי הפוריות. בארץ, משנת 2000, אנו עדים לירידה של 6.2% ו-14.7% בשיעור ההתעברות במבכירות ובפרות בהתאמה. ישנם נתונים המעידים כי שיעור התעברות מהזרעה ראשונה של פרות יורד מ-45% בחורף, ל-17% בפרות לא מצוננות בקיץ. זאת מכיוון שעומס חום נחשב גורם המדכא ייצור חלב ופוריות בפרות.

אולטרסאונד הינו כלי מחקר וכן כלי עזר ממשקי במערך הרבייה ברפת החלב במעקב אחר המחזור המיני וכן היריון והתפתחות העובר בפרה. בשנים האחרות נוסף מדד הדופלר לבדיקת האולטרסאונד, בעזרתו ניתן לאמוד את קצב זרימת הדם וכמות הדם המגיעה לרחם ובכך ללמוד על התהליכים השונים המתרחשים ברחם.

במחקר הנוכחי חקרנו ואפיינו את זרימת הדם בעורק הרחם בפרת החלב הישראלית לאורך המחזור המיני בעזרת מדד הדופלר, ובחנו את השפעת עקת החום על זרימת הדם לעורק הרחם. לשם כך, שש פרות לא הריוניות מתחלובה שנייה ומעלה עברו סנכרון ייחומים על פי שיטת Synchron ov בעונה הקרה (ינואר-מרץ) ובעונה החמה (יולי-אוגוסט).

הערכים שנמדדו בעורק הרחם היו:

RI (Resistance Index) - ערכי מדד זה כמעט ולא השתנו לאורך המחזור המיני בעונות השונות אך רמתו היתה גבוהה יותר בצורה מובהקת בעונה החמה לעומת העונה הקרה.

PI (Pulsatility Index) - לא נמצא שינוי מובהק בערך זה לאורך המחזור המיני בעונות השונות אם כי ראינו שנמדדו ערכים נמוכים בצורה מובהקת בעונה החמה בהשוואה לעונה הקרה.

Velocity (זרימה) - בשתי העונות נמדדה עליה במהירות זרימת הדם לאורך התקדמות המחזור המיני, אולם בעונה הקרה נמדדה מהירות זרימה וקצב עליה נמוכים באופן מובהק ביחס לעונה החמה.

BFV (Blood Flow Volume) - על הפי המדידות שביצענו ראינו כי ישנה עליה בנפח הדם המגיע לרחם לאורך המחזור המיני הן בעונה החמה והן בעונה הקרה אך הנפח הנמדד בעונה החמה גדול בצורה מובהקת מזה הנמדד בעונה הקרה.

על פי תוצאות המחקר הנוכחי שהראו כי  $PI$ ,  $RI$ ,  $BFV$  וכן מהירות הדם היו גבוהים משמעותית לאורך כל המחזור בקיץ בהשוואה לחורף, ניתן להסיק כי ההבדל בפרמטרים שנמדדו בין העונות עשוי להיות גורם תורם לפוריות המופחתת בעונה החמה. איסוף המידע על זרימת הדם לאורך המחזור המיני של הפרה בעונות השונות יאפשר לאפיין את השפעת עקת החום על זרימת הדם לרחם והכנתו להיריון ובכך להגדיל את אחוז הפוריות בקרב פרות החלב.

## **Abstract**

Studies conducted in recent years show that dairy cows characterized by high quality genetics and high yields are in decline with fertility performance, and there is a conflict between production indexes and fertility performance.

In Israel, since 2000, we have witnessed a 6.2% and 14.7% reduction in fertility in heifer and in dairy cows respectively. Previous studies indicate a decline in fertility from first insemination, 45% at winter to 17% at summer in uncooled cows, since heat load is considered as a factor that suppresses milk production and fertility in cows.

Ultrasound is a research tool as well as an auxiliary tool in the dairy cow fertility management to monitor estrous cycle as well as pregnancy and fetal development. In recent years, Doppler index was added to the ultrasound measurements, which can help to estimate the rate of blood flow and the amount of blood reaching the uterus, thereby learning about the various processes that occur in the uterus.

In the present study we investigated and characterized the uterine artery blood flow in the Israeli dairy cow throughout the estrous cycle using the Doppler index, and examined the influence of heat stress on the uterine blood flow. For this purpose, six Israeli-Holstein dairy cows, in second lactation or higher, were synchronized using the ovsynch protocol in the cold season (jan-mar) and in the hot season (jul-aug).

The following parameters were examined in the uterine artery:

RI (Resistance Index) - The values of this index hardly changed throughout the estrous cycle in the different seasons, although its level was significantly higher in the warm season in compare to the cold season.

PI (Pulsatility Index) - There was no significant change in this value throughout the estrous cycle in the different seasons, although we did see significantly lower values during the warm season in compare to the cold season.

Velocity - In both seasons, blood flow increased as the estrous cycle progressed, although in the cold season, flow velocity and rate of growth were significantly lower relative to the warm season.

BFV (Blood Flow Volume) - Based on the measurements we made, we saw that there is an increase in the volume of blood reaching the uterus throughout the estrous cycle in both the warm season and the cold season, although the volume measured during the warm season was significantly higher than that measured in the cold season.

Based on the results of the current study showing that PI, RI, BFV and blood velocity were significantly higher throughout the summer cycle compared to winter, it can be concluded that the difference in measured parameters between seasons may be a contributing factor to reduced fertility in the hot season. The collection of blood flow information throughout the cow's estrous cycle in different seasons will allow studying the effect of the heat stress on the blood flow to the uterus and its preparation for pregnancy, thereby increasing the percentage of fertility among the dairy cows.

## תוכן עניינים

7	מבוא	1
9	1.1 השערת עבודה	1.1
9	1.2 מטרות העבודה	1.2
9	2 שיטות וחומרים	2
9	2.1 אוכלוסיית המחקר	2.1
10	2.2 פרוטוקול ovsynch	2.2
10	2.3 אולטראסאונד	2.3
11	2.4 ניתוח תמונות האולטראסאונד ומדידות	2.4
12	2.5 ניתוח סטטיסטי	2.5
13	3 תוצאות	3
13	3.1 קוטר עורק הרחם	3.1
13	3.2 RI	3.2
14	3.3 PI	3.3
14	3.4 Velocity	3.4
15	3.5 BFV	3.5
16	4 דיון	4
19	5 סיכום	5
20	6 תודות	6
21	7 רשימת ספרות	7

## 1. מבוא

אולטרסאונד פותח ככלי מחקר וכלי עזר ממשקי בכל הקשור למערך הרבייה ככלל וברפת החלב בפרט. היתרון העיקרי של השימוש באולטרסאונד למעקב ויזואלי (בניגוד לפלפציה) על עורק הרחם הינו היותו מדויק יותר כיוון שניתן למדוד ולכמת את המידע החדש המתקבל על הפיזיולוגיה של מערכת הרבייה במהלך ההיריון, לאחר ההמלטה ולאורך המחזור המיני של הפרה. טכניקה זו תרמה רבות להבנה של השינויים במהלך התכנסות הרחם וכאמור אבחון ואספקת נתונים ברמת דיוק גבוה בהרבה מזו שמתקבל במישוש רקטלי ( Miyamoto *et al.* 2006).

בשנים האחרונות מחקרים הראו שבעזרת הוספת מדד הדופלר לבדיקת האולטרסאונד ניתן לאמוד את קצב הזרימה וכמות הדם המגיעה לרחם ובכך ללמוד על הדינאמיקה של התהליכים השונים המתרחשים ברחם כגון: השרשת עובר, היריון בשלבים השונים והתכנסות הרחם לאחר המלטה ( Hartmann *et al.* 2013, Camacho *et al.* 2014, ) כמו גם התקדמות ההיריון, תפקוד השלייה ואספקת הדם לעובר (Nakamura *et al.* 2014) (Herzog *et al.* 2011, Heppelmann *et al.* 2015).

בנוסף, מדידת מהירות ולחץ זרימת הדם בעורק בתחילת המחזור המיני בעזרת מדד הדופלר יכולה להעיד על מוכנות הרחם להיריון ויכולת השרשת העובר וכן להעיד על קשיי התעברות (Bollwein *et al.* 2000).

במבכירות בריאות, כשבועיים לאחר ההמלטה נצפתה ירידה בזרימת הדם בעורק הרחם (Heppelmann *et al.* 2013a). כמו כן, תועדה גם ירידה ב- Pulsatility Index (PI) שבועות הרחם עד שבוע 12 שלאחר המלטה בפרות בריאות (Krueger *et al.* 2009). על סמך מחקרים אלה ניתן להסיק שמדידת זרימת הדם והמדדים המוזכרים לעיל בעורק הרחם ע"י שיטת הדופלר יכולים לשמש כשיטה אוביקטיבית לתאר את התכנסות הרחם והכנתו למחזור חדש. מחקרים נוספים הראו שבכדי לאפשר חלון ההזדמנויות להשרשת העובר ותחילת ההיריון צריכה להיות ירידה בזרימת הדם בעורק הרחם ( Nakamura *et al.* 2014).

עקת חום אפילו לזמן קצר, פוגעת בתהליכים רבייתיים רבים (Roth *et al.* 2008) בכללם יצירת כלי הדם הן בשלייה והן בעובר (Ealy *et al.* 1993). כמו כן, עקת חום פוגעת בזרימת הדם לשחלה בחיות שונות (wolfenson *et al.* 1996, Lublin *et al.* 1996, Honig *et al.* 2016) (al.1981, ביצועי פוריות ירודים בתקופת הקיץ בפרות לחלב נחקרו רבות ונקשרים לירידה ביכולת התרמורגולציה של הפרה עקב סלקציה גנטית אינטנסיבית לביצועי ייצור חלב גבוהים. האסטרטגיה הנפוצה ביותר להקלה בהשפעת עקת החום הינה לספק צל ומערכות צינון המתבססות על התזת מים ומאווררים על מנת לאפשר לבעלי החיים לשמור על נורמותרמיה. גישה זו יכולה להביא לירידה בטמפרטורת הגוף ועליה בייצור החלב אך השפעתה על ביצועי הפוריות מוגבל (Hansen *et al.* 1997).

במחקרים שנערכו נמצא כי גם בעונת הסתיו בה הטמפרטורות נמוכות והפרות אינן סובלות מעקת חום ישנה ירידה בביצועי הפוריות דבר המצביע על כך שלהיפרתרמיה ישנה השפעה ישירה וכן השפעה מאוחרת על התפתחות זקיקים הכוללת דיכוי זקיק דומיננטי, סטרואידגנזה לקויה של הזקיקים והפרשה לקויה של גונדוטרופינים (wolfenson *et al.* 2000). בנוסף, נמצא כי עוברים בשלבי ההיריון הראשונים רגישים מאוד לעליה בטמפרטורה, דבר היכול להסביר את העליה בשיעור אובדן היריון בתנאי עקת חום (Hansen *et al.* 2007).



## 1.1 השערת עבודה

אנו משערים כי בעונת החורף כאשר אין עומס חום, זרימת הדם בעורק הרחם תהיה טובה יותר, על מנת לספק לרחם חמצן ונוטריינטים רבים יותר ולהכינו לקראת השרשת העובר. זאת לעומת עונת הקיץ בה עומס החום גורם לירידה בזרימת הדם בעורק הרחם ובכך פוגע בהכנת הרחם להיריון ובפוריות הפרה.

## 1.2 מטרות העבודה

1.2.1 פיתוח וכיול שיטה למדידת זרימת, נפח ולחץ הדם בעורק הרחם לאורך המחזור.  
1.2.2 איסוף נתוני זרימה, עוצמת ולחץ הדם ברחם לאורך המחזור המיני בפרת חלב לא הריונית, בעונות השונות של השנה, במטרה לפתח כלי הערכה למידת מוכנות הרחם להיריון, השרשת העובר והבנה כיצד עקת חום משפיעה על זרימת דם לרחם.

## 2. שיטות וחומרים

### 2.1 אוכלוסיית המחקר

הניסוי נערך ברפת הניסויית של מכון וולקני בחורף (ינואר-מרץ) ובקיץ (יולי-אוגוסט), בתחילת הניסוי בכל עונה נבחרו 12 פרות חלב מגזע הולשטיין ישראלי בתחלובה שנייה ומעלה, שאינן בהיריון ושוכנות בקבוצה של 30 פרות בסככות הכוללות חצר קיץ (לא מקורה) עם מרחב מחייה של כ-20 מ"ר לפרה, מדרך ואבוס. הפרות הואבסו על בסיס יומימי במנת חולבות המבוססת על תחמיץ חיטה בעלת ערכים תזונתיים: 1.75Mcal, CP 16.5%, 31.5% crude NDF, לפרה ליום. הפרות עברו סנכרון ייחומים הורמונלי על פי פרוטוקול "ovsynch" אשר יתואר בהמשך.

בחורף, מתוך שתיים עשרה הפרות שעברו סנכרון בתחילת הניסוי, נכללו לבסוף שמונה ואילו בקיץ נבחרו שש פרות, כיוון שעומס החום מקשה על קבלת מזחוק תקין. בנוסף, בקיץ פרה

אחת הוצאה מהניסוי עקב צליעה כל הפרות מחזור תקין מוגדר כאשר ישנו גופיף צהוב בתחילת ובסוף הניסוי, דבר המעיד על מחזוריות תקינה של הפרות.

## 2.2 פרוטוקול ovsynch

הפרות הנבחרות עברו סנכרון ייחום הורמונלי "ovsynch": מתן (2 מ"ל) בזריקה לשריר של gonadotropin-releasing hormone (GNRH) analog - (GONAbreed®, gonadorelin acetate, 100 mcg/ml Parnell manufacturing PTY ) (LTD, Australia) לאחר 7 ימים מתן של 2 מ"ל PGf2 $\alpha$  analog בזריקה לשריר - (estroPLAN®, Cloprostenol Sodium, 250 mcg/ml, Parnell manufacturing PTY ) (LTD, Australia) לאחר יומיים נוספים מתן נוסף של GNRH (2 מ"ל) בזריקה לשריר. ביוץ אמור להתרחש עד כ-36 שעות לאחר זריקת ה-GNRH השנייה. שחלות הפרות נסרקו ע"י מכשיר אולטרסאונד לזיהוי נוכחות גוף צהוב בשחלה ביום 3 למחזור המיני על מנת לוודא את הצלחת הסנכרון.

## 2.3 אולטרסאונד

זרימת הדם וכל המדידות הנוספות של הרחם נעשו ע"י מכשיר אולטרסאונד MyLab 5 (MyLab™ five; ESAOTE, Maastrich, Netherland) המתמר (המותאם לפרות ובעזרת מתמר רקטאלי 7.5 MHZ). עורק הרחם נסרק בימים 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 של המחזור (ביוץ יום 0) ובכל יום החל מיום 18 עד לסיום המחזור המיני וזיהוי גופיף צהוב השייך למחזור העוקב. במהלך סריקות האולטרסאונד צולמו תמונות של עורק הרחם לשם הערכת המדדים השונים המאפיינים את זרימת הדם לשחלה, בעזרת הפעלת פונקציה ה-power doppler. חתך רחב של עורק הרחם צולם במצב B-mode (מדידות אולטרסאונד בשני מדדים).

## 2.4 ניתוח תמונות האולטרסאונד ומדידות

בסיום הניסוי המדדים נותחו וכומתו בעזרת תוכנות ייעודיות (MyLab ו-pixelflux). בכל תמונה מסוג B-mode נמדד קוטר עורק הרחם, כאשר שטח החתך של העורק (A) חושב ע"י הנוסחה  $A = (\pi/4) \times D^2$ , D מייצג את קוטר עורק הרחם.

שאר הפרמטרים נמדדו על סמך תמונות הדופלר, המדדים הבאים מוצגים ע"י התוכנה בעת הצגת גרף הזרימה בעורק:

Resistance indices - מדדים המבוססים על היחס בין הזרימה הסיסטולית לבין הזרימה הדיאסטולית על כן לא קיימת חשיבות לזווית המתמר ביחס לכלי הדם.

נמדדו שני פרמטרים המבוססים על עיקרון זה:

1. RI (Resistance Index) - ההבדל בין שיא הסיסטולה לבין סוף הדיאסטולה, RI הינו מדד של התנגדות כלי הדם למעבר הדם בו, הוא מושפע ממארג כלי הדם שבאיזור העורק כמו גם מגמישות כלי הדם.

2. PI (Pulsatility Index) - מדידה בין שיא פעימה אחת לשיא הפעימה העוקבת. PI מחושב כהבדל בין מהירות זרימת הדם הסיסטולית והדיאסטולית מחולק במהירות הממוצעת, הוא עולה ככל שכלי הדם עצמו וכלי הדם הסובבים אותו מכווצים יותר או לחילופין ערכי PI נמוכים מצביעים על חוסר עיכוב בזרימת הדם בכלי הדם.

Velocity - מייצג את מהירות הזרימה הממוצעת בעורק בזמן פעימת לב אחת ביחידות של ס"מ לדקה. בעזרת מדד זה התאפשר חישוב מדד ה-BFV.

BFV (Blood Flow Volume) - מייצג את כמות הדם העוברת בעורק בכל רגע נתון, ביחידות של מ"ל לדקה.  $BFV = Velocity \times A$ , כאשר A מייצג את שטח החתך של עורק הרחם.

כל התוצאות מוצגות כממוצע±שגיאות תקן (SEM)



## 2.5 ניתוח סטטיסטי

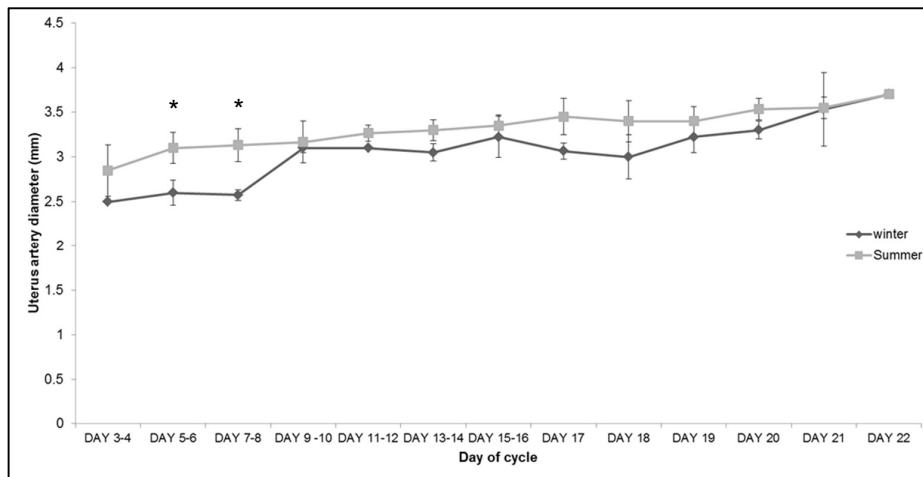
הניתוח הסטטיסטי שבוצע תוכנן בעזרתה של ד"ר שלי דרוין (המכון לחקר בע"ח, מינהל המחקר החקלאי), סטטיסטיקאית מומחית. כל הניתוחים הסטטיסטיים בוצעו באמצעות תוכנת JMP (SAS Institute, 2005).

ההבדלים בין עונות השנה נותחו באמצעות Repeated Measures ANOVA. השערת האפס היתה שאין השפעה של הגורם הנבחן (עונות השנה), כאשר רמת המובהקות היא  $\alpha = 0.05$ , בהתקבל ערך נמוך מערך זה השערת האפס תידחה, ותתקבל המסקנה כי יש השפעה לגורם הנבחן. בתום הניסוי חושב ממוצע המדידות של כלל הפרות לכל יום מדידות. מאחר וכל פרה נמדדה לאורך מספר ימים היא חושבה כ-repeated measurement בניתוח הסטטיסטי.

## תוצאות

### 3.1 קוטר עורק הרחם

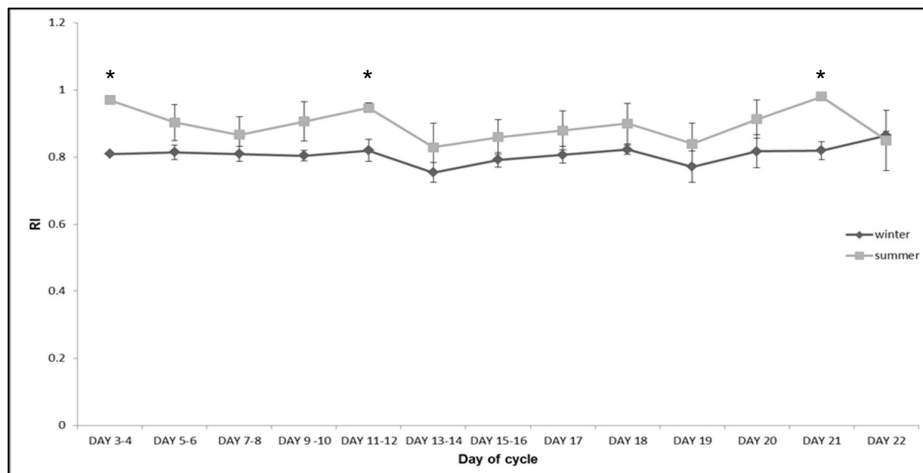
קוטר עורק הרחם הולך וגדל לאורך המחזור המיני אם כי לא בצורה מובהקת, הן בחורף והן בקיץ (תמונה 3.1). לעומת זאת נמצא כי קוטר עורק הרחם גדל מהר יותר באופן מובהק בקיץ לעומת החורף. אולם, כפי שניתן לראות, הקוטר הסופי של עורק הרחם ביום האחרון של המחזור הן בקיץ והן בחורף זהה ועומד על כ- 3.5 מ"מ (תמונה 3.1).



איור 3.1 קוטר כלי הדם ברחם לאורך מחזור מיני אחד בחורף לעומת הקיץ. \* מסמן  $p < 0.05$

### 3.2 Resistance indices (RI)

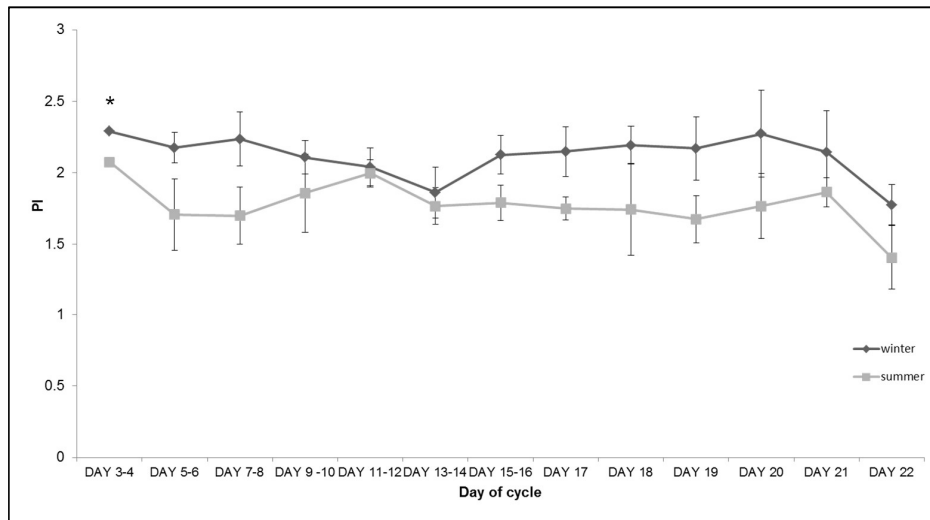
ערכי ה-RI כמעט ולא השתנו לאורך המחזור המיני הן בחורף והן בקיץ, אולם רמתו היתה גבוהה יותר באופן מובהק בקיץ לעומת החורף (תמונה 3.2).



תמונה 3.2 ערכי ה-RI של עורק הרחם לאורך מחזור מיני אחד בחורף לעומת הקיץ. \* מסמן  $p < 0.05$

### (Pulsatility Index) PI 3.3

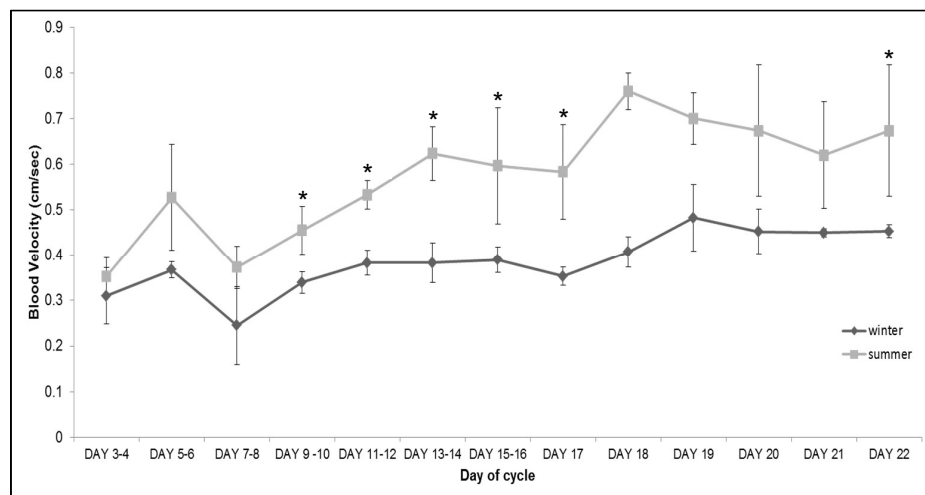
על פי הערכים שנמדדו לא נמצא כי ישנו שינוי מובהק ברמות ה-PI לאורך המחזור הן בחורף והן בקיץ. כן ראינו כי בעונה החמה ערכי ה-PI היו נמוכים יותר באופן מובהק בהשוואה לעונה הקרה (תמונה 3.3).



תמונה 3.3 ערכי ה-PI של עורק הרחם לאורך מחזור מיני אחד בחורף לעומת הקיץ. \* מסמן  $p < 0.05$

### 3.4 זרימה (Velocity)

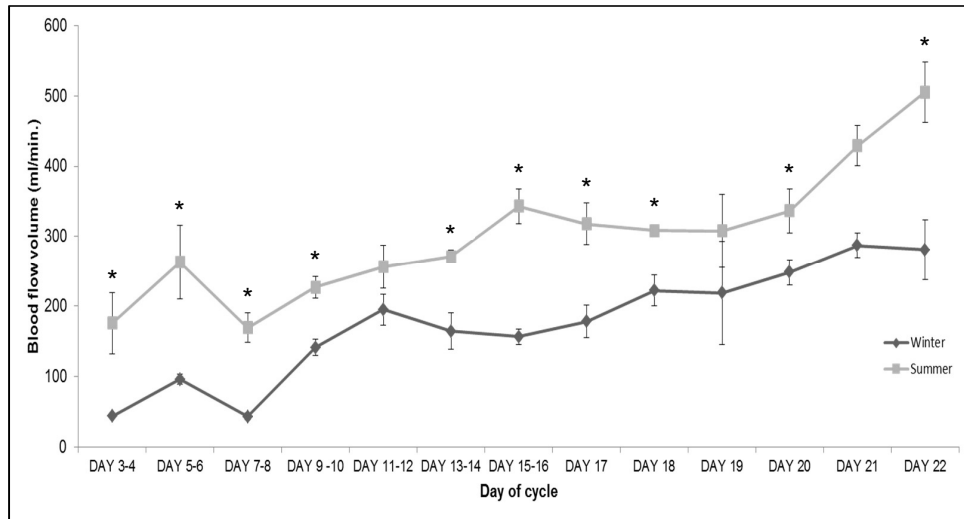
מהירות זרימת הדם שנמדדה בעורק הרחם לאורך מחזור אחד עלתה לאורך המחזור, אולם לא בצורה מובהקת (תמונה 3.4). כמו כן, בחורף, מהירות הזרימה וקצב העלייה היו נמוכים באופן מובהק בהשוואה לקיץ (תמונה 3.4).



תמונה 3.4 מהירות זרימת הדם בעורק הרחם לאורך מחזור מיני אחד בחורף לעומת הקיץ. \* מסמן  $p < 0.05$

### (Blood flow volume) BFV 3.5

בעזרת חישוב נפח זרימת הדם בעורק הרחם כפי שמתואר בשיטות וחומרים מצאנו שגם בקיץ וגם בחורף נפח הדם המגיע לרחם עולה ככל שימי המחזור מתקדמים (תמונה 3.5). בנוסף, נפח הדם ומהירות הזרימה שנמדדו בקיץ היו גבוהים באופן מובהק לעומת אלו שנמדדו בחורף.



תמונה 3.5 ערכי ה-BFV של עורק הרחם לאורך מחזור מיני אחד בחורף לעומת הקיץ. \* מסמן  $p < 0.05$



#### 4. דיון

במחקר זה אפיינו וכן ביססנו וכיילנו פרמטרים שונים, של זרימת הדם בעורק הרחם במהלך המחזור המיני של פרת החלב הישראלית, באמצעות מכשיר האולטרסאונד בשילוב מדד הדופלר. מצאנו כי בעוד שה-RI וה-PI לא משתנים במהלך ימי המחזור, BFV ומהירות זרימת הדם גדלים ככל שהמחזור מתקדם. מצאנו גם כי קוטר העורק גדל לאורך המחזור. עוד השווינו בין הפרמטרים הללו בין העונה החמה והקרה ולא מצאנו שום הבדל בקוטר העורק, RI ו-PI. לעומת זאת, BFV וכן מהירות הדם היו גבוהים משמעותית לאורך כל המחזור בקיץ בהשוואה לחורף. ההבדל בפרמטרים שנמדדו בין העונות עשוי להיות גורם התורם לפוריות המופחתת בעונה החמה.

מחקרים קודמים הראו כי באמצעות הדמיית אולטראסאונד בשילוב עם מדד דופלר ניתן ללמוד את ההמודינמיקה של תהליכים שונים המתרחשים ברחם. בפרה המחזורית אנו יכולים לזהות את העיתוי בו הרחם רצפטיבי וכן מתי הוא חלון ההשרשה האפשרי. אצל הפרה ההרה ניתן להשתמש במדד דופלר לגילוי העובר, שלבי ההיריון השונים כמו גם את שלבי האינבולוציה שעובר הרחם לאחר ההמלטה ולקראת ההיריון הבא.

בעוד שישנם מחקרים שבדקו את זרימת הדם לרחם במהלך ההיריון, מחקרים שנערכו על זרימת הדם לרחם במהלך המחזור המיני בחיות משק ובפרט בבקר הם נדירים.

במחקרים אלה, שלושת הפרמטרים העיקריים המהווים מדד לזרימת דם בעורק הינם PI, RI ונפח הדם הזורם בעורק הרחם. PI עולה ככל שקלי הדם עצמו וכלי הדם הסובבים אותו מכווצים יותר על כן ניתן להגיד שערכי PI נמוכים מעידים על התרחבות כלי הדם, שמביאה להסרת עיכוב זרימת הדם בכלי הדם. RI הינו מדד התנגדות כלי הדם, מדד זה מושפע ממארג כלי הדם שבאזור העורק וכן מגמישות כלי הדם.

בסוסות הראו שיש שינוי מובהק בערכי PI בקורלציה עם ימי המחזור. בימים הראשונים עד אמצע המחזור יש עלייה בערכי ה-PI ואילו לאחר מכן הערכים יורדים עד לסוף המחזור (Bollwein et al. 2002). בפרות שעברו גירוי שחלתי לביזן מוגבר נמצאה עלייה בנפח הדם (BFV) וירידה ב-PI בעורק הרחם בימים 10 עד 22 של המחזור המיני (Honnens et al. 2008). שני מחקרים אלו מנוגדים לממצאים שלנו, שמראים שאין שינוי ב-PI לאורך המחזור המיני בפרה. ייתכן והשוני בתוצאות המחקרים נובע מההבדל בחיית המודל שנחקרה, מחקר אחד עסק בסוסות והשני עסק בגירוי יתר ובזן שונה של פרות.

במחקר נוסף, שנערך בסוסות נמצא כי ערכי ה-RI מתנהגים כגל לאורך המחזור כאשר ביום הביזן ערכי ה-RI גבוהים ויורדים לקראת יום 5 של המחזור, לאחר מכן ישנה מגמת עליה נוספת ביום העשירי למחזור שלאחריה מגמות ירידה ועליה נוספות (Bollwein et al. 1998). מחקר נוסף בפרות מצא כי בדומה לסוסות ערכי ה-RI משתנים לאורך המחזור המיני. בתחילת המחזור נמדדו ערכי RI גבוהים ולאחר מכן ישנן מגמות ירידה ועליה לאורכו של המחזור (Bollwein et al. 2000). גם כאן ניתן להסביר את ההבדלים בין תוצאות המחקר שלנו לבין המחקרים שתוארו בכך שמחקרים אלו עסקו בחיות מודל שונות, המחקר הראשון עסק בסוסות והמחקר השני אומנם חקר פרות חלב אך מגזע Deutsch Fleckvieh ולא מגזע ההולשטיין אותו חקרנו אנחנו. כמו כן, מחקרים אלה לא נעשו בקיץ הישראלי בו עקת החום היא קשה מאד.

במחקרנו לא נמדד שינוי ברמות PI ו-RI לאורך המחזור הן בחורף והן בקיץ. לעומת זאת ראינו כי נפח הדם המגיע לרחם עולה כאשר מתקדמים בימי המחזור בשתי העונות. כאשר השווינו מדדים אלה בעונה הקרה לעונה החמה מצאנו, שבעוד שבקיץ נפח הדם הזורם בעורק וערכי ה-RI היו גבוהים יותר בהשוואה לחורף לאורך כל ימי המחזור, ערכי ה-PI היו

נמוכים יותר בעונה זו בהשוואה לחורף. ערך נוסף שמדדנו היה מהירות זרימת הדם. בשתי העונות מהירות זרימת הדם לאורך התקדמות המחזור גברה, אך בחורף גם מהירות הזרימה וגם קצב העלייה היו נמוכים באופן מובהק בהשוואה לקיץ.

במחקרים אחרים נמצאה קורלציה חיובית בין ה-BFV וקורלציה שלילית בין ה-PI לבין רמות הפרוגסטרוגן שנמדדו (Honnens et al. 2008). בנוסף, נמצאה קורלציה בין ה-RI ומהירות זרימת הדם לרמות האסטרוגן (Bollwein et al. 2000). מחקרים הראו כי אסטרוגן גורם לואזודילציה משמעותית של עורק הרחם ולעליה בזרימת הדם לרחם (Honnens et al. 2008). כמחקר המשך למחקר שלנו יהיה מעניין לבדוק האם גם בפרת החלב הישראלית קיימת קורלציה בין מדדי זרימת הדם לרחם לרמות ההורמונים בדם, והאם בעזרת מדידת הפרמטרים הנ"ל בעורק הרחם בעזרת שיטת האולטראסאונד משולבת בדופלר ניתן יהיה לחזות בעתיד את רמות ההורמונים ולהסיק על כדאיות ההזרעה, והסיכוי להתפתחות היריון תקין.

לבסוף, במחקר זה אפיינו את זרימת הדם בעורק הרחם לאורך המחזור המיני בפרת החלב הישראלית וכן בדקנו את השפעת עקת חום על זרימה זו. התוצאות שלנו הראו שאומנם לאורך המחזור עורק הרחם מתרחב הן בקיץ והן בחורף בקורלציה עם היום במחזור, כמו גם הקוטר הסופי של עורק הרחם זהה בין העונות, אולם בקיץ קצב ההתרחבות מהיר יותר בהשוואה לחורף.

על סמך התוצאות שלנו ניתן להגיד כי בקיץ, ככל הנראה על רקע עקת החום, עורק הרחם מתרחב יותר, דבר המביא לזרימה מהירה יותר ולנפח דם רב יותר העובר בעורק, ועל כן נמדדים ערכי PI נמוכים יותר. יתכן ועל מנת לווסת את הזרימה המהירה של הדם בקיץ, ערכי ההתנגדות של כלי הדם עולים, ולכן ערכי ה-RI גבוהים יותר. יתכן שזרימת הדם המהירה ומעבר נפח דם גדול יותר בזמן קצר יותר, כפי שמתקבל בקיץ, מפריע לתפקוד תקין של הרחם, להכנה בריאה שלו להשרשת היריון חדש ואולי אף לתמיכה בעובר ובהיריון.

בניגוד למיעוט המחקרים שנעשו על זרימת הדם בעורק הרחם לאורך מחזור הייחום, קיימים

מספר מחקרים שמדדו את זרימת הדם לאחר המלטה בחיות משק. (Krueger *et al.* 2009, Nakamura *et al.* 2014, Heppmann *et al.* 2013)

מחקרים קודמים שנעשו בפרות תומכים בממצאים שלנו ומראים שבשבועיים עד 12 שבועות לאחר המלטה קוטר עורק הרחם, נפח הדם ומהירות זרימת הדם יורדים בימים ובשבועות הראשונים לאחר ההמלטה. (Krueger *et al.* 2009, Heppmann *et al.* 2013)

## 5. סיכום

על סמך התוצאות שלנו ניתן לשער כי זרימת הדם המוגברת בעורק הרחם בעונה החמה מהווה נדבך נוסף בהפרעה של עקת חום על אחוזי הפוריות בקיץ.

אפיון זרימת הדם לרחם בעזרת הדופלר מהווה כלי מחקרי חשוב להבנת התהליכים המתרחשים ברחם בזמן מחזור הייחום, ההיריון ולאחר ההמלטה והכנת הרחם להיריון הבא.

המחקר שתואר פה פותח פתח למחקרי המשך בנושא זה ע"י יצירת מסד נתונים ראשוני של ערכי זרימת דם נורמליים בפרות בריאות לאורך המחזור כמו גם את השפעת עקת החום על זרימת הדם לרחם. ייתכן ובעתיד, על סמך ממצאי מחקר זה ומחקרים נוספים שיעשו, יוכל מדד הדופלר להשתלב ככלי יישומי במשקי החלב לזיהוי מוכנות הרחם להזרעה ולהיריון חדש, כמו כן לאבחון של מצבים פתולוגיים שונים בזמן עקת חום.

## 6. תודות

מחקר זה היווה עבורי הזדמנות להעמיק בתחום הפוריות בקרב פרות החלב ולהיודע לשיטות העבודה עם מכשיר אולטראסאונד ככלי אבחוני בענף הרפת.

אני מודה על הזדמנות זו ורוצה להביע את הערכתי לאלו אשר תמכו, סייעו ועזרו לאורך הדרך:

לד"ר ליאור עופר על העזרה בתפעול השוטף של מכשיר האולטרסאונד וביצוע המדידות, על ההדרכה, הליווי והתמיכה לאורך כל הניסוי.

לד"ר ערן גרשון, המנחה האקדמי, על האפשרות לבצע את המחקר, על הכלים, הליווי, התמיכה והסבלנות הרבה, מקור להשראה וגם אוזן קשבת, תודה.

- Bollwein H, Maierl J, Mayer R, Stolla R, 1998, Transrectal color Doppler sonography of the uterine in cyclic mares. *Theriogenology*, 49:1483-8.
- Bollwein H, Meyer HH, Maierl J, Weber F, Baumgartner U & Stolla R, 2000, Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow in cows during the estrous cycle. *Theriogenology*, 53: 1541-1552.
- Bollwein H, Weber F, Kolberg B, and Stolla R, 2002, Uterine and ovarian blood flow during the estrous cycle in mares. *Theriogenology*, 57: 2129-2138.
- Camacho LE, Lemley CO, Prezotto LD, Bauer ML, Freetly HC, Swanson KC & Vonnahme KA, 2014, Effects of maternal nutrient restriction followed by realimentation during midgestation on uterine blood flow in beef cows. *Theriogenology*, 81: 1241-1243, 1248-1256.
- Dickey RP, 1997, Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. *Hum Reprod Update*, 3: 467-503.
- Ealy AD, Drost M & Hansen PJ, 1993, Developmental changes in embryonic resistance to adverse effects of maternal heat stress in cows. *J Dairy Sci*, 76: 2899-2905.
- Hansen PJ, 1997, Effects of environment of bovine reproduction. *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*, 403-415.
- Hansen PJ, 2007, To be or not to be; determinants of embryonic survival following heat shock. *Theriogenology*, 68: 40-48.
- Hartmann D, Honnens A, Piechotta M, Luttenau J, Niemann H, Rath D & Bollwein H, 2013, Effects of a protracted induction of parturition on the incidence of retained placenta and assessment of uterine artery blood flow as a measure of placental maturation in cattle. *Theriogenology*, 80: 176-184.
- Heppelmann M, Krach K, Kruger L, Benz P, Herzog K, Piechotta M, Hoedemaker M & Bollwein H, 2015, Technical note: The use of a sonomicrometry system for monitoring uterine involution in postpartum dairy cows. *J Dairy Sci*, 98: 1862-1869.
- Heppelmann M, Kruger L, Leidl S & Bollwein H, 2013, a Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow during the first two weeks after parturition in Simmenthal heifers. *J Vet Sci*, 14: 323-327.
- Heppelmann M, Weinert M, Brommling A, Piechotta M, Hoedemaker M & Bollwein H, 2013, The effect of puerperal uterine disease on uterine involution

in cows assessed by Doppler sonography of the uterine arteries. *Anim Reprod Sci*, 143: 1-7.

Herzog K, Koerte J, Flachowsky G & Bollwein H, 2011, Variability of uterine blood flow in lactating cows during the second half of gestation. *Theriogenology*, 75: 1688-1694.

Honig H, Ofer L, Kaim M, Jacobi S, Shinder D & Gershon E, 2016, The effect of cooling management on blood flow to the dominant follicle and estrous cycle length at heat stress. *Theriogenology*, 86: 626-634

Honnens A, Niemann H, Paul V, Meyer HH, Bollwein H, 2008, Doppler sonography of the uterine arteries during a superovulatory regime in cattle. Uterine blood flow in superovulated cattle. *Theriogenology*, 70:859-67.

Krueger L, Koerte J, Tsousis G, Herzog K, Flachowsky G & Bollwein H, 2009, Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow during the first 12 weeks after parturition in healthy dairy cows. *Anim Reprod Sci*, 114: 23-31.

Lublin A, Wolfenson D, 1996, Lactation and pregnancy effects on blood flow to mammary and reproductive systems in heat-stressed rabbits. *Comparative Biochemistry and Physiology - A Physiology*, 115(4): 277-285.

Magata F, Hartmann D, Ishii M, Miura R, Takahashi H, Matsui M, Kida K, Miyamoto A & Bollwein H, 2013, Effects of exogenous oxytocin on uterine blood flow in puerperal dairy cows: the impact of days after parturition and retained fetal membranes. *Vet J*, 196: 76-80.

Miyamoto A, Shirasuna K, Hayashi KG, Kamada D, Awashima C, Kaneko E, Acosta TJ & Matsui M, 2006, A potential use of color ultrasound as a tool for reproductive management: New observations using color ultrasound scanning that were not possible with imaging only in black and white. *J Reprod Dev*, 52: 153-160.

Nakamura H, Hosono T, Minato K, Hamasaki T, Kumasawa K & Kimura T, 2014, Importance of optimal local uterine blood flow for implantation. *J Obstet Gynaecol Res*, 40: 1668-1673.

Redmer DA, Wallace JM & Reynolds LP, 2004, Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. *Domest Anim Endocrinol*, 27: 199-217.

Roth Z, 2008, Heat stress, the follicle, and its enclosed oocyte: mechanisms and potential strategies to improve fertility in dairy cows. *Reprod Domest Anim*, 43 Suppl 2: 238-244.

Wolfenson D, Frei Y.F, Snapir N, Berman A, 1981, Heat stress effects on capillary blood flow and its redistribution in the laying hen. *Pflügers Archiv*, 390(1): 86-93.

Wolfenson D, Roth Z, Meidan R, 2000, Impaired reproduction in heat stressed cattle: basic and applied aspects. *Animal Reproduction Science*, 61:535-547.