

דוח מסכם למועצה לענף החלב
תכנית מחקר מס' 20-0076-705
2023

הקדמת מועד הביוץ הראשון לאחר ההמלטה כאמצעי לשיפור ביצועי הפוריות בפרות חלב
הולשטיין-פריזי ישראלי לאחר תום ימי המנוחה

חוקר הראשי: ד"ר טל רז, ביה"ס לרפואה וטרינרית ע"ש קורט, האוניברסיטה העברית.
חוקרים שותפים: ד"ר מאור קדמי, ד"ר שני שינין, ד"ר אלון קפלן, החקלאית. ד"ר ערן גרשון, מינהל המחקר החקלאי.

תקציר

מחלות רחם דלקתיות הן אחד הגורמים הנפוצים שמשפיעים לרעה על פוריות הפרה, עם נזקים כלכליים משמעותיים ביותר בעדרי הבקר לחלב. אנדומטריטיס הנה מחלת רחם המאובחנת בד"כ מיום 21 ימים בתחלובה (DIM) ע"י הערכת אחוז תאי-דלקת פולימורפונוקלארים (Polymorphonuclear cells; PMN) במשטח ציטולוגי מרירית הרחם (אנדומטריום). לרוב, מדובר במחלה תת-קלינית בעלת השפעה שלילית על ביצועי הפוריות, שלא מאובחנת באופן שגרתי בישראל. מחקרים קודמים העלו כי למועד החזרה לתפקוד שחלתי ספונטני לאחר ההמלטה עשויה להיות השפעה על הסיכון לתחלואה באנדומטריטיס תת-קליני. השערת המחקר היתה כי חשיפה של הרחם להורמונים שחלתיים, ופעילות שחלתית לפני תום ימי המנוחה יהיו בעלי אפקט חיובי על בריאות הרחם. בהתאם לכך, יתכן כי גם לפרוטוקול טיפול התערבותי הורמונלי להשראת ביוץ בשלב מוקדם בתחלובה יש פוטנציאל לשיפור בריאות הרחם ומדדי הפוריות. אי לכך, מטרת המחקר היו: (1) לבחון את התפלגות מועד הביוץ הספונטני הראשון בפרות חלב בתקופה שלאחר ההמלטה; (2) לבחון ולהשוות יעילותם של שני פרוטוקולי טיפול (Select-synch, Select-synch-CIDR; תחילת טיפול ב-24-27DIM) לצורך השראת ביוץ מוקדם לאחר ההמלטה; ו- (3) לבחון את ההשפעה של פרוטוקולי השראת הביוץ המוקדם על בריאות הרחם (אנדומטריטיס תת-קליני - CEM; Purulent Vaginal Discharge - PVD) ומדדי הפוריות. פרות חלב הולשטיין-פריזי ישראלי (n=450) נכללו במחקר עוקבה פרוספקטיבי. בהתבסס על בדיקת אולטרסאונד טרנס-רקטלי (נוכחות גוף צהוב, CL) בשילוב עם בדיקת חלב פרוגסטרון בחלב (mP4) ב-24-27DIM, הפרות חולקו לארבע קבוצות: **ביקורת חיובית**: פרות שבייצו באופן ספונטני עד 24-27DIM - ללא טיפול. פרות שלא בייצו באופן ספונטני חולקו באופן אקראי לאחת מהקבוצות הבאות (n=101 פרות/קבוצה): **Select-synch**: GnRH analog ו- PGF2α 7 ימים לאחר מכן; **Select-synch-CIDR**: כמו הקבוצה הקודמת, אך גם עם CIDR ל- 7 ימים; **ביקורת שלילית**: ללא טיפול הורמונלי (שתי זריקות סליין בהפרש של 7 ימים). פרות נבדקו באולטרסאונד טרנס-רקטלי חמש פעמים (-31; 24-27DIM; 38-41; 45-49DIM; 66-69DIM). אבחון CEM בוצע על סמך ציטולוגיה מהאנדומטריום ב- DIM 38-41 ו- 66-69DIM, על פי הקריטריונים שהגדרנו לאחרונה. ב- 24-27DIM, 92.7% (417/450) מהפרות הוגדרו בבירור כמבייצות או לא. מתוכן, 114 (27%) בייצו באופן ספונטני עד למועד הבדיקה הראשונה. שיעור הפרות המבייצות ספונטנית בשלב מוקדם בתחלובה היה גבוה יותר בקרב פרות בוגרות לעומת מבכירות (33%)

לעומת 17% (OR=2.44, 95%CI 1.49-4.00; P=0.0003). שני הפרוטוקולים ההורמונליים היו יעילים בהשראת ביוץ והעלו את שיעור הפרות המבייצות במהלך תקופת ימי המנוחה (Select-synch 92.1%, Select-synch-) Purulent (CIDR 89.1%; בקרה שלילית 71.3%; P=0.0466). כמו כן, שני הטיפולים הפחיתו את התחלואה ב Vaginal Discharge (PVD) יתר על כן, Select-synch הוריד באופן משמעותי את הסיכון לאנדומטריטיס תת-קליני (CEM) יחסית לקבוצת הביקורת השלילית, במיוחד בפרות ללא קטוזיס לאחר לידה (18.6% לעומת 35.4%; P=0.0295, OR=0.42, 95%CI 0.18-0.90). פרות שאובחנו עם אנדומטריטיס תת-קליני הראו ירידה בביצועי הפוריות. המסקנה העיקרית היתה כי טיפולים ההורמונליים פשוטים בתחילת התחלובה עשויים להיות יעילים בעידוד פעילות שחלתית וביוץ, הפחתת שיעור התחלואה באנדומטריטיס, עם פוטנציאל לשיפור ביצועי הפוריות.

מבוא ותיאור הבעיה

תחום הפוריות בענף הבקר לחלב מהווה חלק מרכזי הן מבחינה ממשקית והן מבחינה כלכלית (Zeron et al., 2001, Butler, 2003). על אף השיפור בתחומים רבים בענף זה (כגון: הזנה, תנובת חלב, רפואה מונעת, ממשק ציננים, זיהוי ייחומים, ועוד) בעיות הפוריות בעדר הפרות לחלב בישראל ובעולם חמורות וגורמות לנזק כלכלי וממשקי אדיר (Sicsic et al., 2018, Druker et al., 2022, Tasara et al., 2023). לאורך השנים קיימת עלייה מתמדת בתנובת החלב של הפרות, אולם במקביל ישנה עלייה במספר הפרות שמראות עיכוב במועד הביוץ הראשון וירידה במספר הפרות בעלות מחזוריות תקינה (Crowe, 2008). מחקרים מהשנים האחרונות מעידים על כך שלמועד החזרה לתפקוד שחלתי ספונטני לאחר ההמלטה יש השפעות ניכרות על הפוריות, כאשר פרות המבייצות את הביוץ הספונטני הראשון במועד מוקדם לאחר ההמלטה מראות ביצועי פוריות טובים יותר לעומת פרות שמבייצות ביוץ ראשון במועד רחוק יותר מההמלטה (Rhodes et al., 2003, Crowe, 2008). מחקר נרחב שהשווה את ביצועי הפוריות במבכירות ובפרות חלב מצא הבדלים משמעותיים ומצטברים (additive) בין כאלו שבייצו עד 21 ימים לאחר ההמלטה (DIM), כאלו שבייצו ב 22-49DIM, ופרות שבייצו במועד שמעל 50DIM. הנ"ל התבטא בפרות שבייצו במועד מוקדם יותר לאחר ההמלטה בזמן קצר יותר עד להזרעה ראשונה (71DIM, 76, 96 בהתאמה), שיפור בשיעורי ההתעברות מהזרעה ראשונה (38.6%, 28.1%, 23.6% בהתאמה), הקטנת ימי הריק (103DIM, 147, 173, בהתאמה) והקטנת הסיכון לאנדומטריטיס תת-קליני (אבחון ציטולוגי ב 49DIM: 29.9%, 39.1%, 43.7% בהתאמה) (Galvão et al., 2010). מחקר אחר הראה כי השפעת מועד הביוץ הראשון על ימי הריק משמעותית יותר לפרות מתחלובה שלישית ומעלה, ואילו במבכירות ופרות בתחלובה שנייה ההבדל אינו מובהק (Dubuc et al., 2012).

תפקוד שחלתי ספונטני בתקופה שלאחר ההמלטה נחקר בשנים האחרונות בפרות חלב (Opsomer et al., 2000, Butler, 2003, Butler et al., 2006, Walsh et al., 2007, Williams et al., 2007, Crowe, 2008). מאמרים מעידים על כך שבפרות רבות גיוס גל הזקיקים הראשון מתחיל כבר לאחר ההמלטה, וזקיק דומיננטי מופיע ב- 7-10 ימים לאחר ההמלטה. גורל זקיק דומיננטי זה תלוי בין היתר ברמות האסטרדיול שהוא מייצר, שהן תלויות בתדירות ההפרשה של ההורמון LH מההיפופיזה. ב- 30-80% מפרות החלב הזקיק הדומיננטי הראשון מביץ, כאשר ביוץ זה מתרחש לרוב ללא סימנים התנהגותיים לייחום. המחזור העוקב לביוץ זה יהיה עפ"ר מחזור קצר עם גל זקיקים אחד, והביוץ מתרחש כ- 9-11 ימים לאחר הביוץ הראשון (Crowe, 2008). עם זאת,

נראה כי קיימים הבדלים גדולים בנתונים בין מחקרים שונים וקיימת שונות בין אוכלוסיות של פרות, יתכן שעל רקע גנטיקה, ייצור חלב, תזונה וממשק, סביבה וכו', שיש לקחתם בחשבון. בהתאם לזאת, במחקר אפידיומלגי שערכו Opsomer et al. נמצאו גורמי סיכון עיקריים לעיכוב בחזרה למחזוריות לאחר ההמלטה: ירידה משמעותית במצב גופני מההמלטה לשיא חלב, קטוזיס, מחלות קליניות בחודש הראשון לאחר ההמלטה (צליעות, היסט קיבה, דלקת רחם), הפרשות ואגינליות לא תקינות, עונתיות והמלטה קשה (Opsomer et al., 2000, Walsh et al., 2007,). (Vercouteren et al., 2015, Walker et al., 2015). תוצאות הקדמיות שהיו ברשותנו טרם התחלת המחקר העידו על כך שביוץ ספונטני מוקדם קשור לביצועי פוריות טובים יותר בפרות הולשטיין-פריזי ישראליות, גם ללא קשר למצב מטבולי-פתולוגי בפרות.

השערת המחקר היתה כי חשיפה של הרחם להורמונים שחלתיים, ופעילות שחלתית לפני תום ימי המנוחה יהיו בעלי אפקט חיובי לשיפור בריאות הרחם ומדדי הפוריות של פרות חלב לאחר ההמלטה. השפעה כזו עשויה להיות גם בעקבות פעילות שחלתית וביוץ ספונטניים, וגם בעקבות מתן טיפול הורמונלי להשראת ביוץ מוקדם בפרות חלב לאחר ההמלטה.

מטרות המחקר

המטרה הראשית הראשית של המחקר היתה לבחון יעוותם והשפעתם של טיפולים להשראת ביוץ מוקדם לאחר המלטה על בריאות הרחם וביצועי הפוריות בפרות הולשטיין-פריזי ישראלי ברפת החלב בישראל.

מטרות ספציפיות:

א. לבדוק מהי התפלגות מועד הביוץ הספונטני הראשון בקרב פרות חלב הולשטיין-פריזי ישראלי בתקופה שלאחר ההמלטה. קרי, פרות שמבייצות עד 24-27DIM, 38-41DIM, 38-41DIM, 45-49DIM, 66-69DIM, ומעל 66-69DIM.

ב. לבחון ולהשוות יעילותם של שני פרוטוקולי טיפול (Select-synch, או Select-synch-CIDR; תחילת טיפול ב 24-27DIM) לצורך השראת ביוץ מוקדם, לעומת קבוצות ביקורת חיובית (Positive Control) וקבוצת ביקורת שלילית (Negative Control) בפרות הולשטיין-פריזי ישראלי.

ג. לבחון את ההשפעה של פרוטוקול השראת ביוץ מוקדם בתחלובה על בריאות הרחם (אנדומטריטיס תת-קליני, ע"ב ציטולוגיה מהאנדומטריום, CEM; ו- Purulent Vaginal Discharge) ועל מדדי הפוריות לאחר ימי המנוחה, בהשוואה לפרות בקבוצות הביקורת החיובית והשלילית.

אופן ביצוע המחקר

המחקר תוכנן כמחקר עוקבה פרוספקטיבי, שהתבצע במשקי חלב מסחריים. אופן ביצוע המחקר מוצג בתרשים 1. המחקר כלל פרות הולשטיין-פריזי ישראלי (n=450) שעברו המלטה תקינה, ללא אצירת שלייה, ובמצב גופני של 2.5/5 לפחות. בין ימים 24-27 מההמלטה, הפרות נבדקות בדיקה טרנס-רקטלית אולטראסונוגרפית (Ibex, EVO; E.I Medical Imaging) להערכת תפקוד שחלתי (הימצאות גו"צ, קוטר גו"צ, זקיקים) ומצב הרחם (קוטר קרני רחם, קוטר צוואר הרחם, נוכחות נוזלים, אקוגניות נוזלים, טונוס קרני הרחם, טונוס צוואר רחם). כמו כן, נמדד ריכוז פרוגסטרון בחלב (P4 Rapid; Ridgeway Science) לצורך הערכת סטטוס שחלתי (בייצו/לא בייצו). פרות

הוגדרו ככאלו שבייצו אם נמצאו שני תנאים: (1) ריכוז פרוגסטרון בחלב גבוהה מ- 1.5ng/ml, ובנוסף (2) נמצא גוף צהוב בשחלות בבדיקה האולטראסונגרפית שלהן. מנגד, פרות אשר רמת הפרוגסטרון שלהן בחלב היתה נמוכה מ- 1.5ng/ml ובנוסף לא נמצא גוף צהוב בשחלות בבדיקה האולטראסונגרפית הוגדרו כפרות שלא בייצו. פרות שלא הוגדרו בצורה ברורה (כלומר, ללא התאמה בין שני המדדים הללו) לא נכללו בהמשך המחקר. פרות אשר בייצו עד 24-27DIM (בהתאם לממצאי הבדיקה הראשונה) לא טופלו והן היוו קבוצת **ביקורת חיובית (Positive Control, קבוצה I)**. בהתאם לזאת, הן נבדקו לתקינות מערכת הרבייה ב- 38-41DIM, וכן ב- 66-69DIM, וכלל מדדי היצרנות והפוריות שלהן נרשמו, באופן זהה לפרות בקבוצות הטיפול השונות, כמפורט בהמשך.

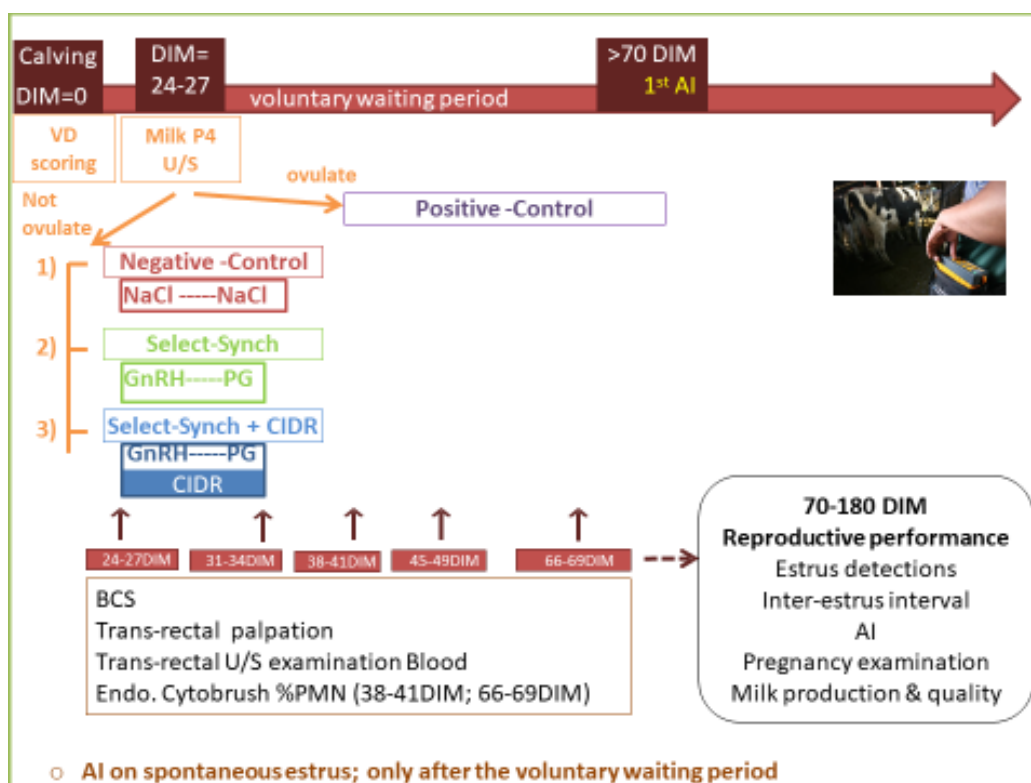
פרות אשר לא בייצו עד ל- 24-27DIM חולקו באופן אקראי לאחת משלוש קבוצות טיפול הבאות:
 (II) **טיפול בפרוטוקול Select-synch** להשראת ביוץ [מתן של אנלוג ל GnRH (GonaBreed; Parnell)], ומתן של PGF2α (Estrumate; Merck) שבוע אח"כ].

(III) **טיפול בפרוטוקול Select-synch-CIDR** להשראת ביוץ [מתן של אנלוג ל GnRH הכנסת CIDR (Eazi- Breed CIDR; Zoetiss)], שבוע אח"כ מתן של PGF2α והוצאת ה- CIDR].

(IV) **קבוצת ביקורת שלילית (Negative Control)**: ללא טיפול הורמונלי. הפרות "טופלו" בשתי זריקות של סליין (2 מ"ל 0.9% NaCl), בהפרש של שבוע אחד (אותם ימי טיפול של קבוצות הטיפול האחרות).

פרות הטיפול נבדקות טרנס-רקטלית אולטראסונגרפית כדי לאפיין את הפעילות השחלתית והתגובה לטיפול במועדים כדלהלן: (א) לפני תחילת הטיפול ההורמונלי (24-27DIM); (ב) שבוע לאחר תחילת הטיפול (קרי, 31-34DIM); (ג) שבוע לאחר סיום הטיפול (קרי, 38-41DIM); (ד) לאחר שבועיים מסיום הטיפול (קרי, 45-49DIM).

תרשים 1: אופן ביצוע המחקר



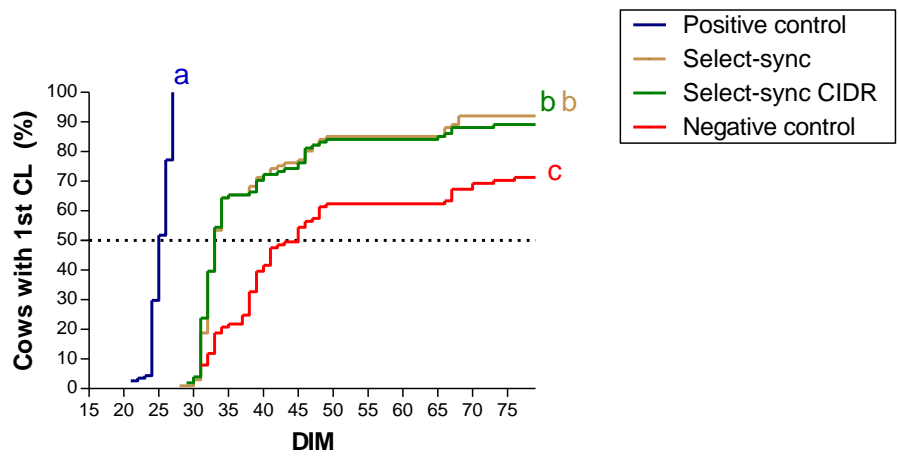
בימים 38-41DIM, וכן ב- 66-69DIM, נבדקה תקינות מערכת הרבייה טרנס-רקטלית אולטראסונוגרפית, וכן, נלקחה דגימה טרנס-צרביקלית סטרילית מהאנדומטריום בעזרת מטוש double-guarded endometrial brush, ששימש להכנת משטחי ציטולוגיה. משטחים ציטולוגיים מהאנדומטריום נצבעו ב- modified giemsa staining ואחוז התאים הדלקתיים ופילוגם נספר (ספירה מבודלת של 300 תאים, ללא ידיעת זהות הפרה; blinding). הגדרת אנדומטריטיס תת-קליני התבצע ע"ב אחוז תאי PMN בציטולוגיה עפ"י ערכי-סף שנבדקו במחקר אחר שבוצע במעבדתינו ומותאם לפרת החלב הישראלית (Druker et al., 2022). בנוסף, אבחון של Purulent Vaginal Discharge בוצע ע"י בדיקת ההפרשות הוגינליות ע"י Metrichick™ ב- 66-69DIM, כפי שתואר בעבר (Williams et al., 2005, Sheldon et al., 2008, LeBlanc et al., 2011, LeBlanc, 2023). ניהול הפוריות של הפרות התבצע ע"י צוות המשקים כמקובל. הזרעות בוצעו רוטינית בזרמה קפואה-מופשרת על ידי המזריעים הקבועים של המשק. ההזרעה התבצעה רק לאחר תום ימי המנוחה הקבועים במשק, באסטרוס ספונטני, ללא קשר להשראת הביוץ שבוצעה במחקר, ובהתאם להחלטת צוות המשק והרופא המטפל בלבד, ללא התערבות של צוות המחקר. צוות המשק, הרופא המטפל והמזריעים לא יהיו מודעים לסוג הטיפול שהפריה קיבלה במהלך המחקר (blinded).

תוצאות ודיון

במחקר נכללו 450 פרות, ומתוכן, הסטטוס השחלתי הוגדר בבירור ב- 417 פרות (92.6%). לא ניתן היה להגדיר בצורה חד-משמעית 33 פרות (7.3%); ב- 18 פרות זוהה CL, אך רמות הפרוגסטרון בחלב היו נמוכות; 15 פרות היו בעלות רמת פרוגסטרון גבוהה, אך לא זוהה CL ברור. מבין הפרות שהוגדרו, 27% (n = 114/417) הוגדרו כפרות עם ביוץ ספונטני מוקדם (נוכחות CL ורמת פרוגסטרון גבוהה בבדיקה הראשונה), והוקצו לקבוצת הביקורת החיובית. שיעור הפרות עם ביוץ ספונטני מוקדם היה נמוך יותר במבכירות לעומת פרות בוגרות (Primiparous=17%, Multiparus=33%, OR=2.44, 95%CI=1.5-4). פרות שהוגדרו ושלא בייצו (73% n=303/417, הוקצו באופן אקראי לאחת מהקבוצות (n=101/group): קבוצה II (Select-synch), קבוצה III (Select-synch-CIDR), או לקבוצה IV (בקרה שלילית, טיפול בסליין). כפי שמודגם בתרשים 2, הזמן לביוץ הראשון היה מוקדם יותר באופן משמעותי בקבוצות II ו-III, בהן ניתן טיפול הורמונלי להשראת פעילות שחלתית, בהשוואה לפרות בקבוצה IV - קבוצת הביקורת השלילית ללא טיפול (Kaplan Meier Survival; Log-rank analysis, P<0.0001). בתרשים 3 מוצגות התוצאות של שיעור הפרות עם CL ראשון בתקופה שלאחר ההמלטה בארבע קבוצות המחקר, כפי שאובחן על ידי בדיקה טרנס-רקטלית אולטראסונוגרפית בכל אחת מ-5 הבדיקות שבוצעו. תוצאות אלו תומכות במסקנה ששני הטיפולים ההורמונליים (Select-synch; Select-synch-CIDR) היו יעילים בהשראת פעילות שחלתית וביוץ מוקדמים אצל הפרות המטופלות, יחסית לקבוצת הביקורת השלילית. אנליזות הישרדות לזמן מועד הביוץ הראשון בוצעו גם בנפרד במבכירות (primiparous) ובפרות בוגרות (multiparus) ומוצגות בתרשים 4. בתרשים 5 מוצגות התוצאות של שיעור הפרות עם CL ראשון בתקופה שלאחר ההמלטה בארבע קבוצות המחקר, בנפרד במבכירות (פאנל עליון) ובפרות בוגרות (פאנל תחתון). נמצא כי פרוטוקולי הטיפול ההורמונלי, Select-synch; Select-synch-CIDR, היו יעילים באופן משמעותי ומובהק בהקדמת הביוץ הראשון במבכירות, יחסית לקבוצת הביקורת השלילית. עם זאת, בפרות בוגרות, השפעות הטיפולים ההורמונליים

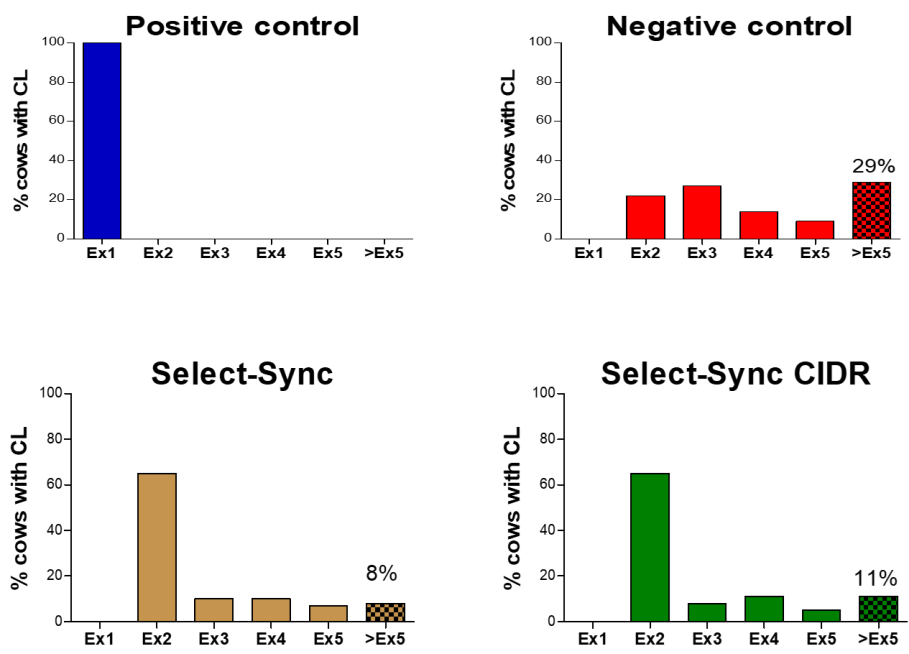
היו פחות דרמטיים יחסית לקבוצת הביקורת ($P=0.0524$), בעיקר בגלל שהחזרה לפעילות שחלתית ספונטנית בפרות בוגרות היתה מהירה יותר מאשר במבכירות. עדיין, בנקודות הזמן השונות היו יותר פרות שבייצו יחסית לקבוצת הביקורת השלילית, הן במבכירות והן בפרות.

תרשים 2: עקומת הישרדות למועד זיהוי הביזץ הראשון (CL ראשון), בכל אחת מארבעת קבוצות המחקר בימים שלאחר ההמלטה (DIM).

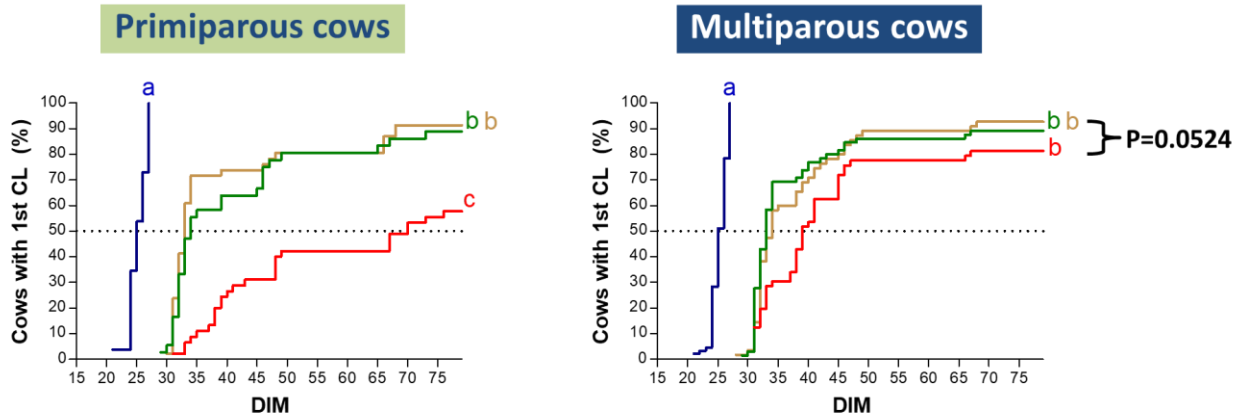


Kaplan Meier Survival analysis; n=417 cows; Log-rank analysis; a,b,c - different letters represent significant differences between groups $P<0.0001$.

תרשים 3: שיעור הפרות עם CL ראשון בתקופה שלאחר ההמלטה בארבע קבוצות המחקר, כפי שאובחן על ידי בדיקה טרנס-רקטלית אולטרסאונגרפית בכל אחת מ-5 הבדיקות שבועו.



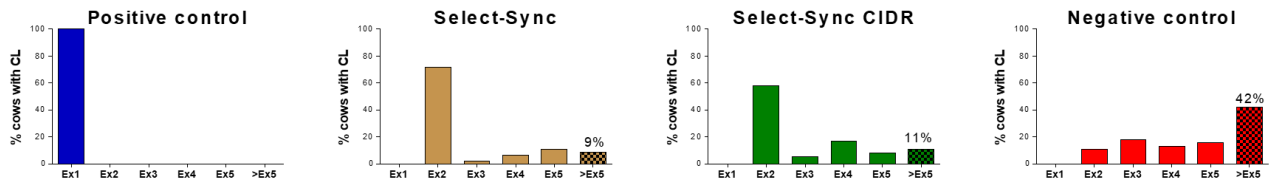
תרשים 4: עקומת הישרדות למועד זיהוי הביזן הראשון (CL ראשון), בכל אחת מארבעת קבוצות המחקר, בימים שלאחר ההמלטה (DIM) במבכירות (primiparous) ובפרות בוגרות (multiparous).



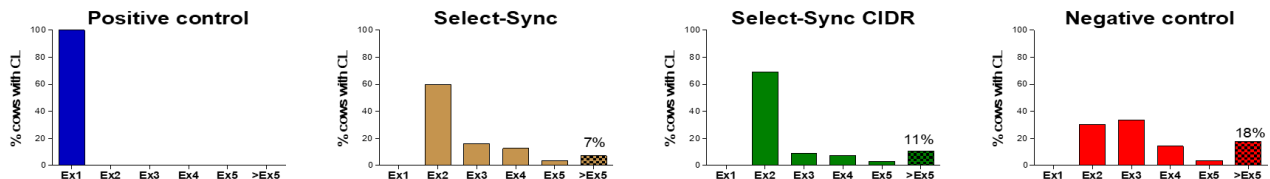
Kaplan Meier Survival analysis; n=417 cows; n=153 primiparous; n = 264 multiparous; Log-rank analysis; a,b,c - different letters represent significant differences between groups $P < 0.0001$.

תרשים 5: שיעור הפרות עם CL ראשון בתקופה שלאחר ההמלטה בארבע קבוצות המחקר, כפי שאובחן על ידי בדיקה טרנס-רקטלית אולטרסאונגרפית בכל אחת מ-5 הבדיקות שבוצעו במבכירות (primiparous) ובפרות בוגרות (multiparous).

Primiparous cows



Multiparous cows



כפי שניתן לראות בטבלאות 1-4, הטיפול ב Select-synch היה היעיל ביותר בהורדת שיעור הפרות שאובחנו עם אנדומטריטיס תת-קליני, לעומת קבוצת הביקורת השלילית. האפקט החיובי של הורדת שיעור התחלואה היה משמעותי יותר בפרות שלא אובחנו עם קטזיס בתחילת התחלובה, וכן במבכירות יותר מאשר בפרות בוגרות.

טבלה 1: שיעור התחלואה באנדומטריטיס תת-קליני בארבע הקבוצות השונות בכלל הפרות במחקר
ה Odds Ratio חושב ביחס לקבוצת הביקורת השלילית

	CEM incidence	Odds Ratio	P-value
Negative control	35.5%	1	
Positive control	31.0%	0.60	0.2378
Select synch	22.3%	0.50	0.0629
Select synch CIDR	26.9%	0.56	0.1249

טבלה 2: שיעור התחלואה באנדומטריטיס תת-קליני בארבע הקבוצות השונות, בקרב פרות ללא קטוזיס
ה Odds Ratio חושב ביחס לקבוצת הביקורת השלילית

	CEM incidence	Odds Ratio	P-value
Negative control	35.4%	1	
Positive control	30.5%	0.77	0.4717
Select synch	18.6%	0.42	0.0295
Select synch CIDR	24.7%	0.58	0.1540

טבלה 3: שיעור התחלואה באנדומטריטיס תת-קליני בארבע הקבוצות השונות, בקרב מבכירות (Primiparous) ללא קטוזיס
ה Odds Ratio חושב ביחס לקבוצת הביקורת השלילית

	CEM incidence	Odds Ratio	P-value
Negative control	32.3%	1	
Positive control	19.0%	0.14	0.0473
Select synch	18.2%	0.21	0.0448
Select synch CIDR	28.6%	0.44	0.2724

טבלה 4: שיעור התחלואה באנדומטריטיס תת-קליני בארבע הקבוצות השונות, בקרב פרות בוגרות (Multiparous) ללא קטוזיס
ה Odds Ratio חושב ביחס לקבוצת הביקורת השלילית

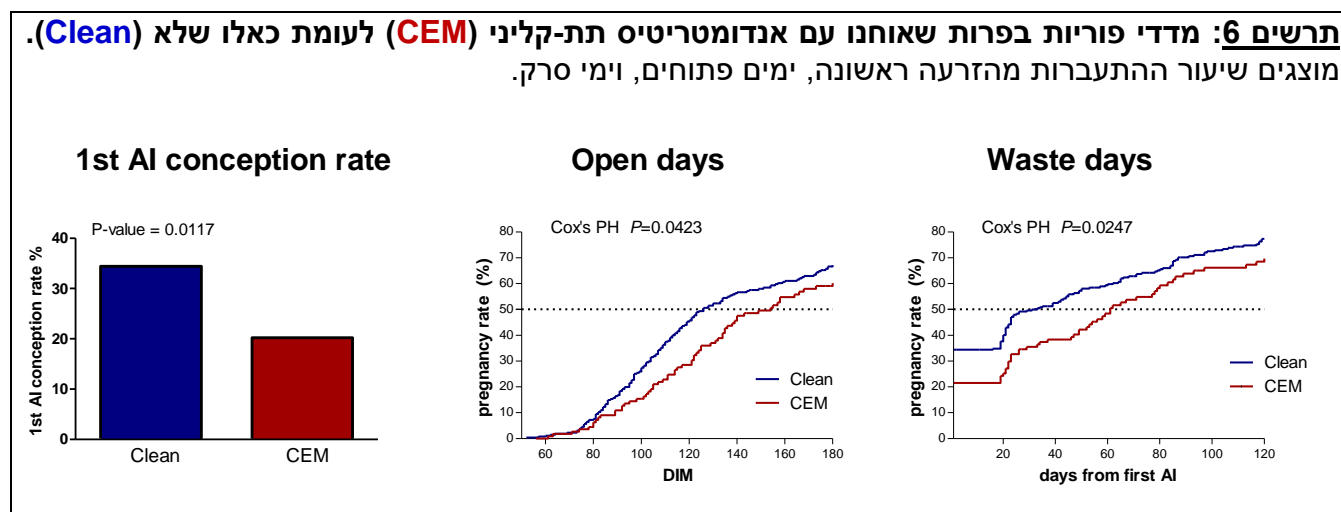
	CEM incidence	Odds Ratio	P-value
Negative control	38.2%	1	
Positive control	34.4%	0.83	0.6818
Select synch	18.9%	0.40	0.0958
Select synch CIDR	22.2%	0.46	0.1237

כפי שניתן לראות בטבלה 5, שיעור הפרות שאובחנו עם Purulent Vaginal Discharge (PVD) נטה להיות נמוך יותר בפרות שטופלו ב Select-synch (P=0.1094) וב Select-synch-CIDR (P=0.0549), בעיקר אם הן לא סבלו מקטוזיס בתקופה שלאחר ההמלטה, יחסית לקבוצת הביקורת השלילית.

טבלה 5: שיעור התחלואה ב Purulent Vaginal Discharge (PVD) בארבע הקבוצות השונות בפרות ללא קטוזיס
ה Odds Ratio חושב ביחס לקבוצת הביקורת השלילית

	PVD incidence	Odds Ratio	P-value
Negative control	35.8%	1	
Positive control	21.6%	0.50	0.0344
Select synch	25.0%	0.59	0.1094
Select synch CIDR	22.3%	0.53	0.0549

כפי שניתן לראות בתרשים 6, מדדי הפוריות היו טובים יותר בפרות שלא אובחנו עם אנדומטריטיס תת-קליני.



לסיכום, במחקר זה בחנו את ההשפעה של טיפולים הורמונליים קצרים (Select-synch, Select-synch-CIDR) על הפעילות השחלתית ומועד הביוץ הראשון לאחר ההמלטה, על בריאות הרחם, ועל מדדי הפוריות בפרות חלב הולשטיין-פריזי ישראלי. מצאנו שכרבע מהפרות מבייצות מוקדם בתחלובה (עד ל 24-27DIM) באופן ספונטני, כאשר שיעור הפרות שבייצו מוקדם היה גבוה יותר בקרב פרות בוגרות יחסית למבכירות. מצאנו ששני הטיפולים היו יעילים בהשראת ביוץ מוקדם בתחלובה, והעלו את שיעור הפרות שבייצו במהלך תקופת ימי המנוחה. השפעה זו היתה משמעותית יותר במבכירות, לעומת פרות בוגרות. כמו כן, מצאנו ששני הטיפולים עשויים להפחית את שיעור התחלואה ב- PVD בסוף ימי המנוחה, וכי Select-synch היה יעיל יותר בהורדת שיעור התחלואה באנדומטריטיס תת-קליני, בעיקר בפרות שלא סבלו מקטוזיס בתחילת התחלובה, ובאופן משמעותי יותר בקרב מבכירות לעומת פרות בוגרות. המסקנה העיקרית מהמחקר היא שטיפול ב Select-synch בתחילת התחלובה יעיל בהורדת הסיכון לתחלואה באנדומטריטיס תת-קליני בהמשך התחלובה. המחקר מספק מידע חדשני ופרקטי שעשוי להביא למניעת תחלואה במחלות רחם דלקתיות ולשיפור ביצועי הפוריות במשקי החלב בישראל ובעולם.

- Butler, S. T., S. H. Pelton, and W. R. Butler. 2006. Energy balance, metabolic status, and the first postpartum ovarian follicle wave in cows administered propylene glycol. *Journal of dairy science* 89(8):2938-2951.
- Butler, W. R. 2003. Energy balance relationships with follicular development, ovulation and fertility in postpartum dairy cows. *Livest Prod Sci* 83(2-3):211-218.
- Crowe, M. A. 2008. Resumption of Ovarian Cyclicity in Post-partum Beef and Dairy Cows. *Reproduction in Domestic Animals* 43:20-28.
- Druker, S. A., R. Sicsic, M. van Straten, T. Goshen, M. Kedmi, and T. Raz. 2022. Cytological endometritis diagnosis in primiparous versus multiparous dairy cows. *J Dairy Sci* 105(1):665-683.
- Dubuc, J., T. F. Duffield, K. E. Leslie, J. S. Walton, and S. J. LeBlanc. 2012. Risk factors and effects of postpartum anovulation in dairy cows. *Journal of dairy science* 95(4):1845-1854.
- Galvão, K., M. Frajblat, W. Butler, S. Brittin, C. Guard, and R. Gilbert. 2010. Effect of early postpartum ovulation on fertility in dairy cows. *Reprod Domest Anim* 45:e207-e211.
- LeBlanc, S. J. 2023. Review: Postpartum reproductive disease and fertility in dairy cows. *Animal* 17 Suppl 1:100781.
- LeBlanc, S. J., T. Osawa, and J. Dubuc. 2011. Reproductive tract defense and disease in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 76(9):1610-1618.
- Opsomer, G., Y. T. Grohn, J. Hertl, M. Coryn, H. Deluyker, and A. de Kruif. 2000. Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium: A field study. *Theriogenology* 53(4):841-857.
- Rhodes, F. M., S. McDougall, C. R. Burke, G. A. Verkerk, and K. L. Macmillan. 2003. Invited review: Treatment of cows with an extended postpartum anestrous interval. *Journal of dairy science* 86(6):1876-1894.
- Sheldon, I. M., E. J. Williams, A. N. Miller, D. M. Nash, and S. Herath. 2008. Uterine diseases in cattle after parturition. *Vet J* 176(1):115-121.
- Sicsic, R., T. Goshen, R. Dutta, N. Kedem-Vaanunu, V. Kaplan-Shabtai, Z. Pasternak, Y. Gottlieb, N. Y. Shpigel, and T. Raz. 2018. Microbial communities and inflammatory response in the endometrium differ between normal and metritic dairy cows at 5-10 days post-partum. *Vet Res* 49(1):77.
- Tasara, T., A. B. Meier, J. Wambui, R. Whiston, M. Stevens, A. Chapwanya, and U. Bleul. 2023. Interrogating the Diversity of Vaginal, Endometrial, and Fecal Microbiomes in Healthy and Metritis Dairy Cattle. *Animals (Basel)* 13(7).

- Vercouteren, M. M., J. H. Bittar, P. J. Pinedo, C. A. Risco, J. E. Santos, A. Vieira-Neto, and K. N. Galvao. 2015. Factors associated with early cyclicity in postpartum dairy cows. *Journal of dairy science* 98(1):229-239.
- Walker, C. G., S. Meier, H. Hussein, S. McDougall, C. R. Burke, J. R. Roche, and M. D. Mitchell. 2015. Modulation of the immune system during postpartum uterine inflammation. *Physiol Genomics* 47(4):89-101.
- Walsh, R. B., D. F. Kelton, T. F. Duffield, K. E. Leslie, J. S. Walton, and S. J. LeBlanc. 2007. Prevalence and risk factors for postpartum anovulatory condition in dairy cows. *Journal of dairy science* 90(1):315-324.
- Williams, E. J., D. P. Fischer, D. E. Noakes, G. C. England, A. Rycroft, H. Dobson, and I. M. Sheldon. 2007. The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology* 68(4):549-559.
- Williams, E. J., D. P. Fischer, D. U. Pfeiffer, G. C. England, D. E. Noakes, H. Dobson, and I. M. Sheldon. 2005. Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology* 63(1):102-117.
- Zeron, Y., A. Ocheretny, O. Kedar, A. Borochoy, D. Sklan, and A. Arav. 2001. Seasonal changes in bovine fertility: relation to developmental competence of oocytes, membrane properties and fatty acid composition of follicles. *Reproduction* 121(3):447-454.

הכרת תודה

אנו מודים לקרן המחקר של מועצת החלב ול- Goldinger Trust על מימון המחקר. תודה לצוות רפתות בארות יצחק, דורות, נחשונים, וגברעם על העזרה הרבה והשתתפותם במחקר. תודה לחקלאית על שיתוף הפעולה הפורה ולצוות מעבדת המחקר של ד"ר טל רז בביה"ס לרפואה וטרינרית באוניברסיטה העברית, ובמיוחד לד"ר שקד דרוקר, ד"ר רון סיקסיק, ד"ר נצר חביב וגב' נטלי ויצמן.