

**ניסוי אקראי, מבוקר ורב מוקדי לבחינת יעילותו של
בולוס המכיל מוננזין (קקסטון) למניעת מחלות
המלטה ושיפור תנובת החלב וביצועי הפוריות
בפרות חלב.**



**ד"ר יוני בן-גרא, ד"ר עמיר בירנבוים, ד"ר גבי קניגסוולד וד"ר מיכאל
ואן-סטרטן**



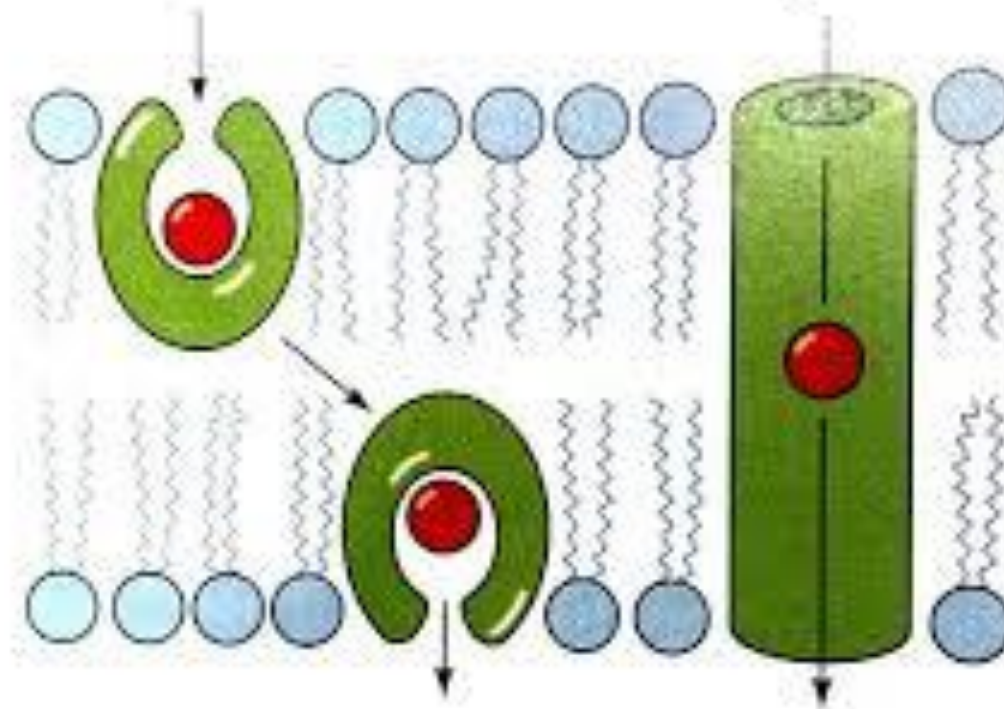
רקע: יונופרים

- מיוונית "נשא יונים"
- מולקולות אורגניות בעלות מרכז הידרופילי (יכול לקשור יונים ספציפיים) וחלק הידרופובי שנקשר לממברנה ביולוגית
- "התגלו" סוף שנות ה-60, מאושר שימוש FDA שנות ה-70
- בתחילה כאנטי-קוקסידיה בעופות
- אנטי קוקסידה במע"ג
- אנטיביוטיקה
- "זרזי גדילה" במע"ג.

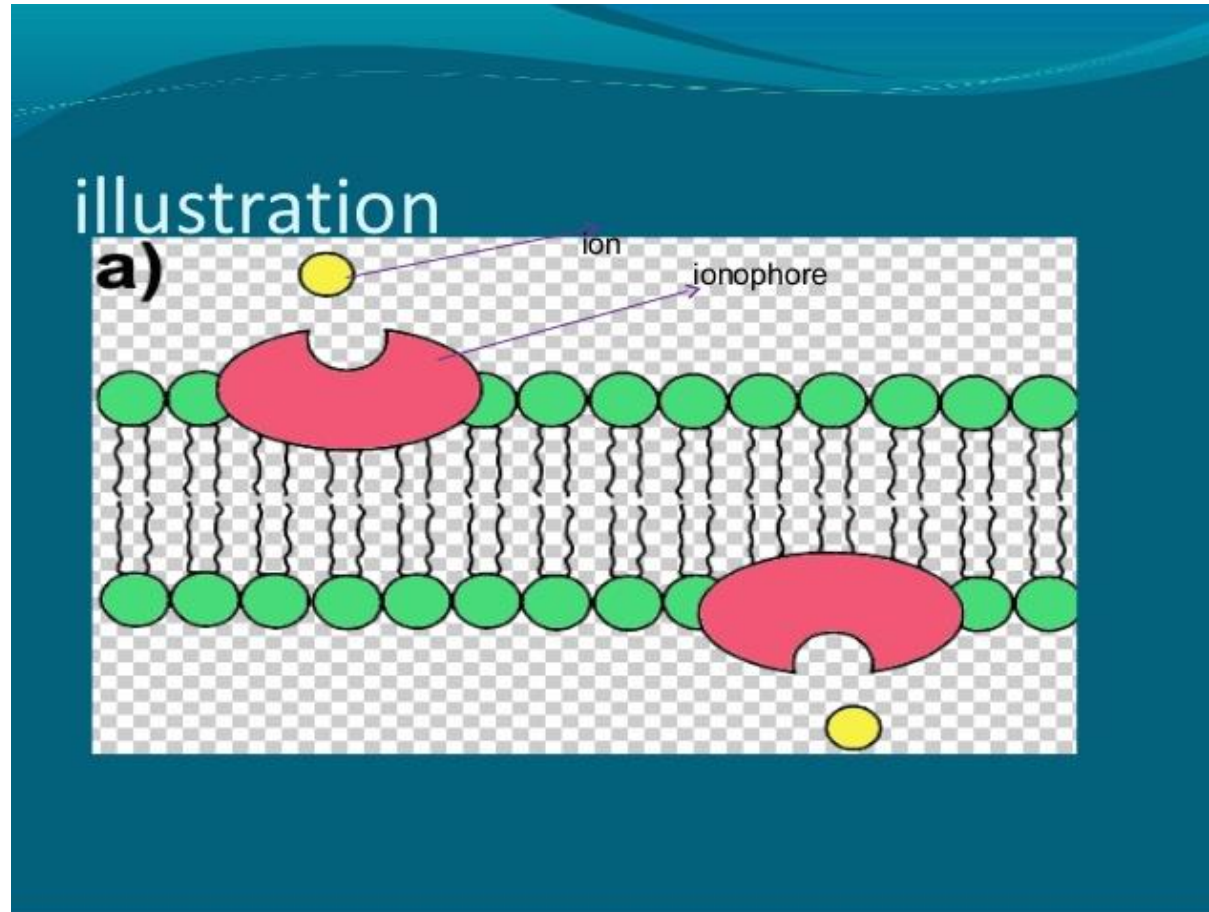
רקע: סוגי ינופרים

(a) carrier ionophore

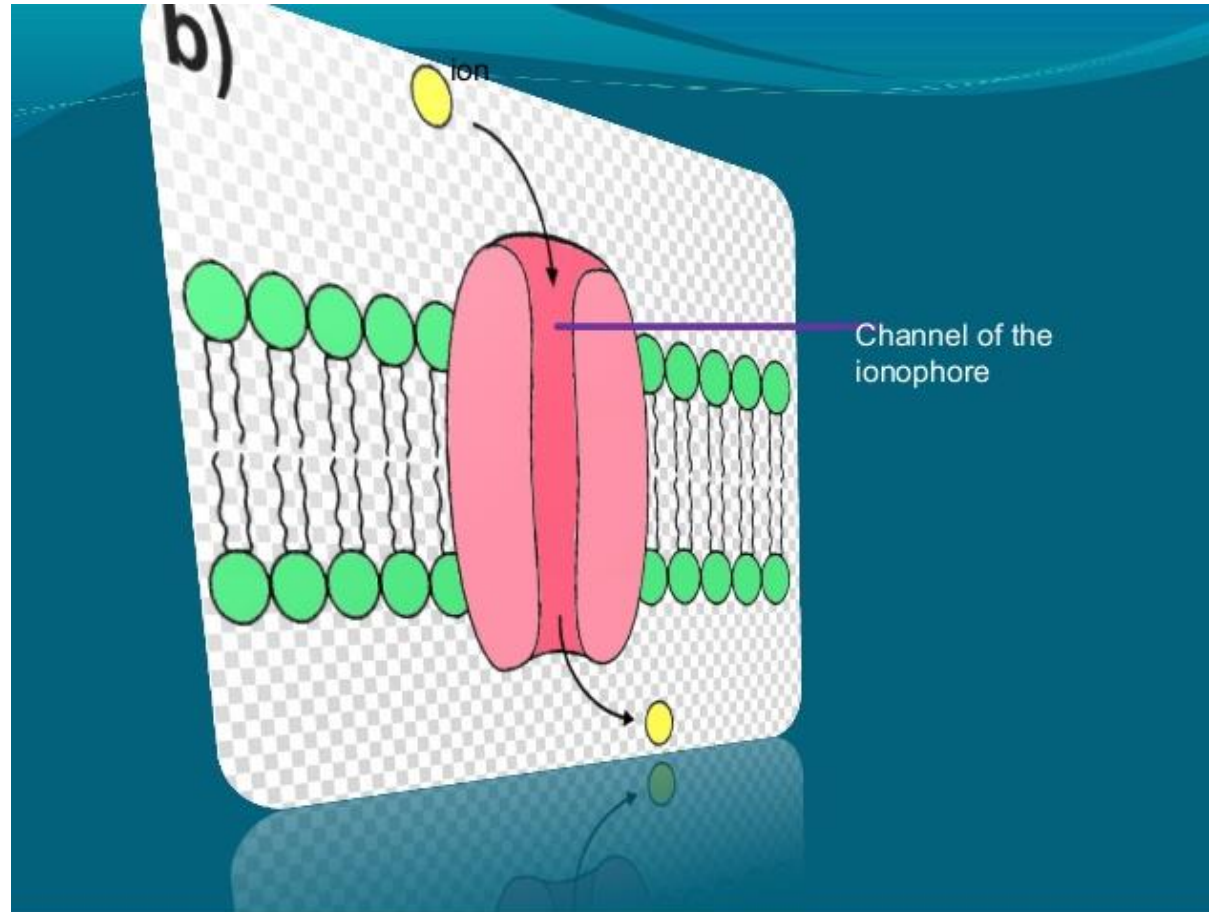
(b) channel-forming ionophore



יונופורים "נשאים": מונבזין Valinomycin, לסלוסיד



יונופורים יוצרי תעלה (בד"כ מולקולות גדולות) Gramicidin



מונזין

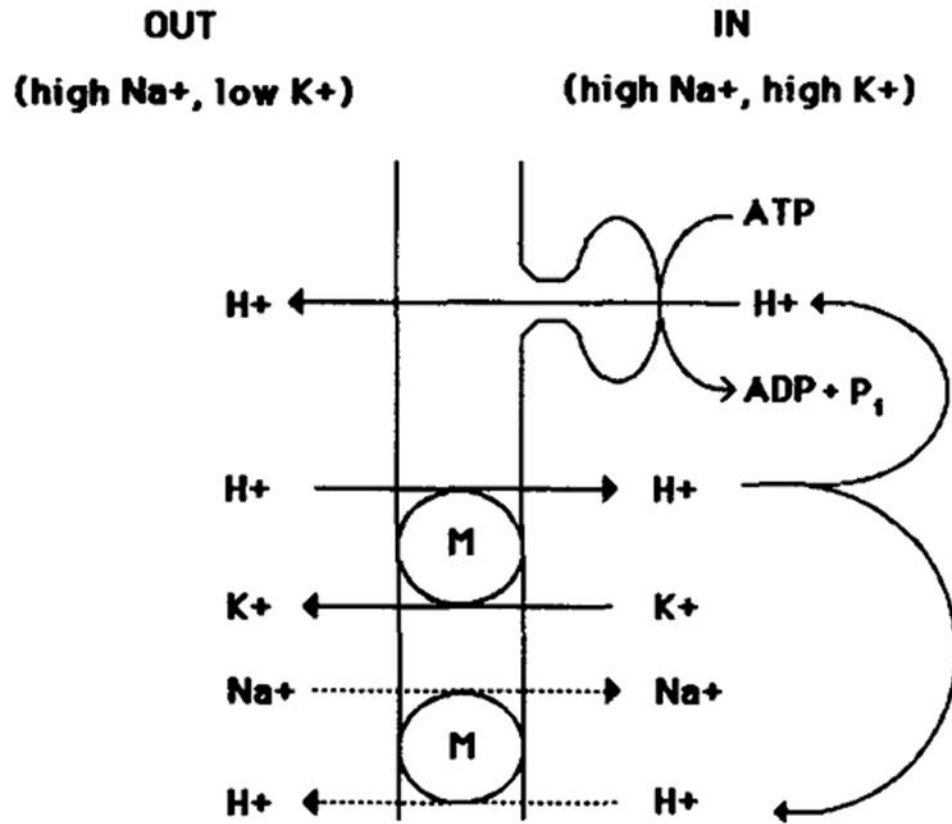
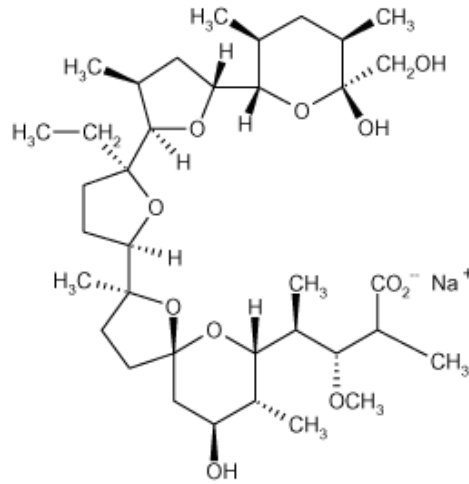


Figure 3. A schematic showing a proposed mechanism of monensin action in Gram-positive rumen bacteria.



- תוצר תסיסה פטרייה *Streptomyces cinamonensis*

- ינופור בשימוש הנרחב ביותר

- עיקר פעילותו בתנאים ביולוגים הוא שינוי ריכוז נתרן, אשלגן, פרוטונים בין שני צידי ממברת התא.

- השפעה על קוקסידיה

- השפעה על חיידקים (בעיקר G+)

מונזין- תוצאה בכרס מע"ג

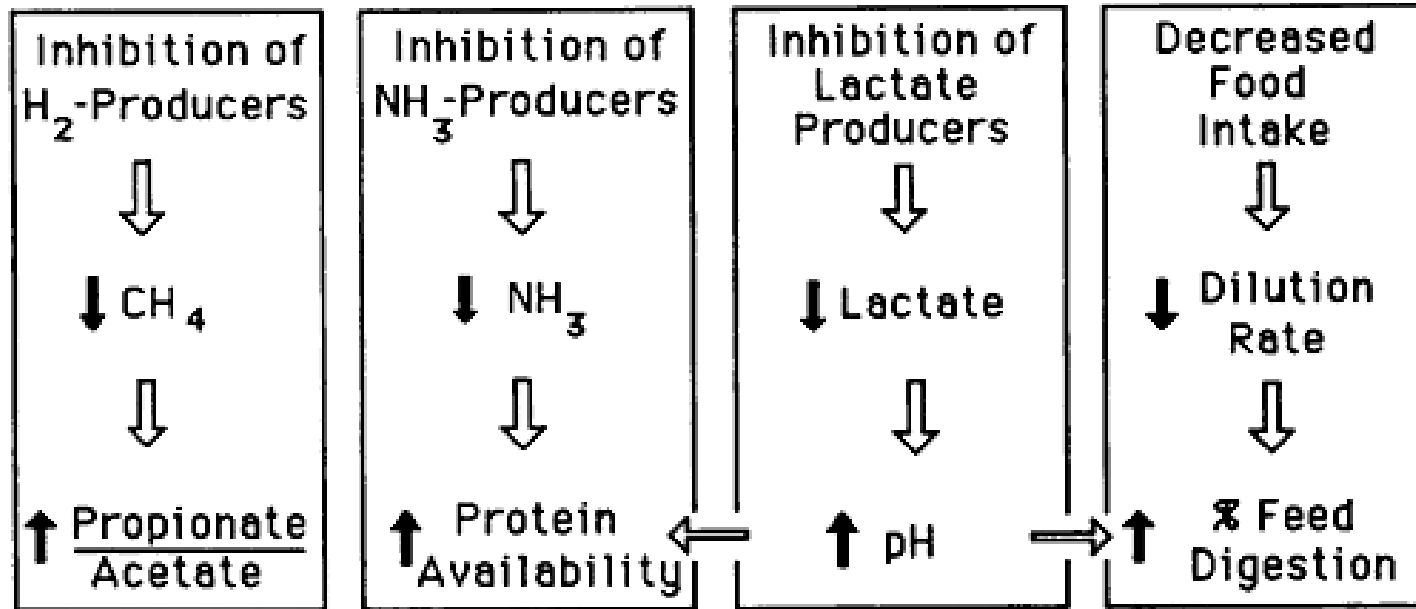


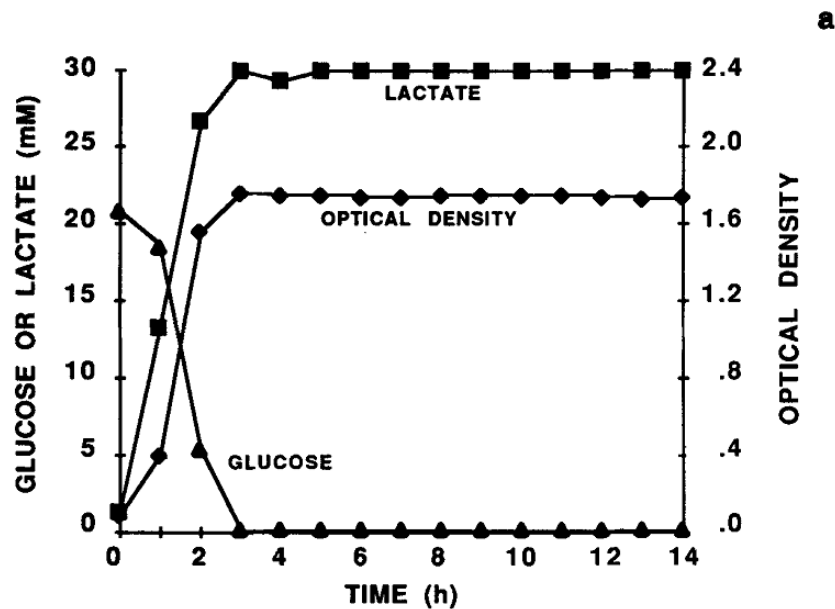
FIG. 1. Summary of possible ionophore effects in the rumen.

- פוגע סלקטיבית חיידקים
- מעלה PH בכרס (ממתן תופעות SARA)
- ירידה ייצור מתאן בכרס (ירידה 30% פליטת מתאן)

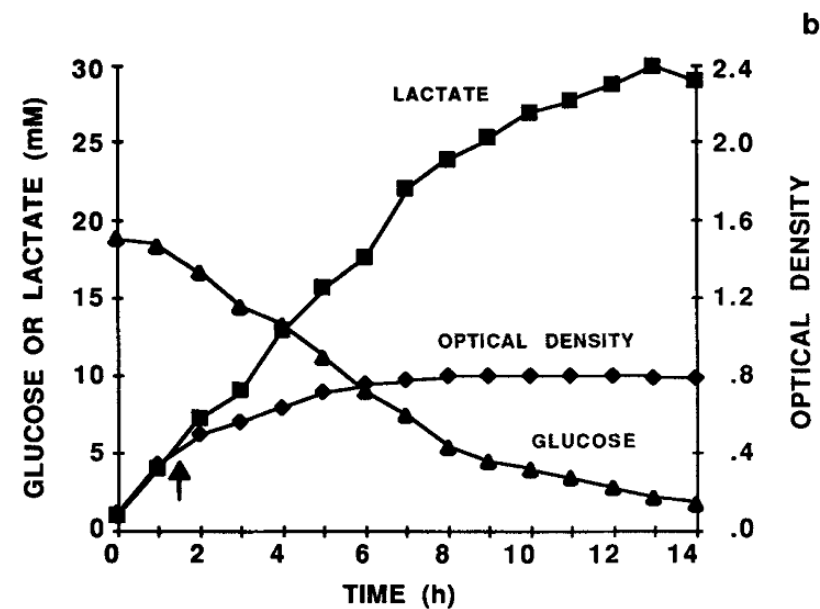
• העלאת יחס ח.פרופיונית\ ח.אצטית

- מעלה זמינות חלבון

תסיסה של גלוקוז - תרבית סטרפ. בוביס עם\ בלי מוננזין



בלי מוננזין



עם מוננזין

Figure 1. The fermentation of glucose by (a) non-treated cells of *Streptococcus bovis* and (b) cells that were treated with .5 mg/liter monensin at 1.5 h. Changes in glucose (▲), lactate (■) and optical density (◆) are shown.



בעולם- קנדה ($n=52$), ללא השפעה
משמעותית על יצרנות.

BHBA נמוך יותר וגלוקוז גבוה יותר בקבוצת
טיפול מוננזין

SUBCLINICAL KETOSIS AND MONENSIN IN DAIRY COWS

TABLE 3. Least squares means and treatment effects for milk production and milk components during the first 6 wk of lactation in primiparous and multiparous Holstein cows that received a monensin controlled-release capsule or a placebo controlled-release capsule at 3 wk prepartum.

Variable	Primiparous		Multiparous		SE	Effect		
	Monensin (n = 7)	Placebo (n = 4)	Monensin (n = 22)	Placebo (n = 19)		Age (A)	Treatment (T)	T × A
Milk, kg/d	23.53	23.13	33.27	32.55	5.24	0.0001	0.76	0.93
Fat, ¹ %	2.06	2.01	2.10	2.18	0.19	0.12	0.79	0.29
Protein, ² %	1.07	1.05	1.07	1.09	0.06	0.33	0.97	0.41
Lactose, ¹ %	2.18	2.16	2.15	2.13	0.05	0.05	0.33	0.89

¹Data were log-transformed.

²Data were transformed by square root.



קנדה (n = 1010)
ירידה 50% קטוזיס
סאב-קליני
(BHBA > 1200)
($\mu\text{Mol/L}$)

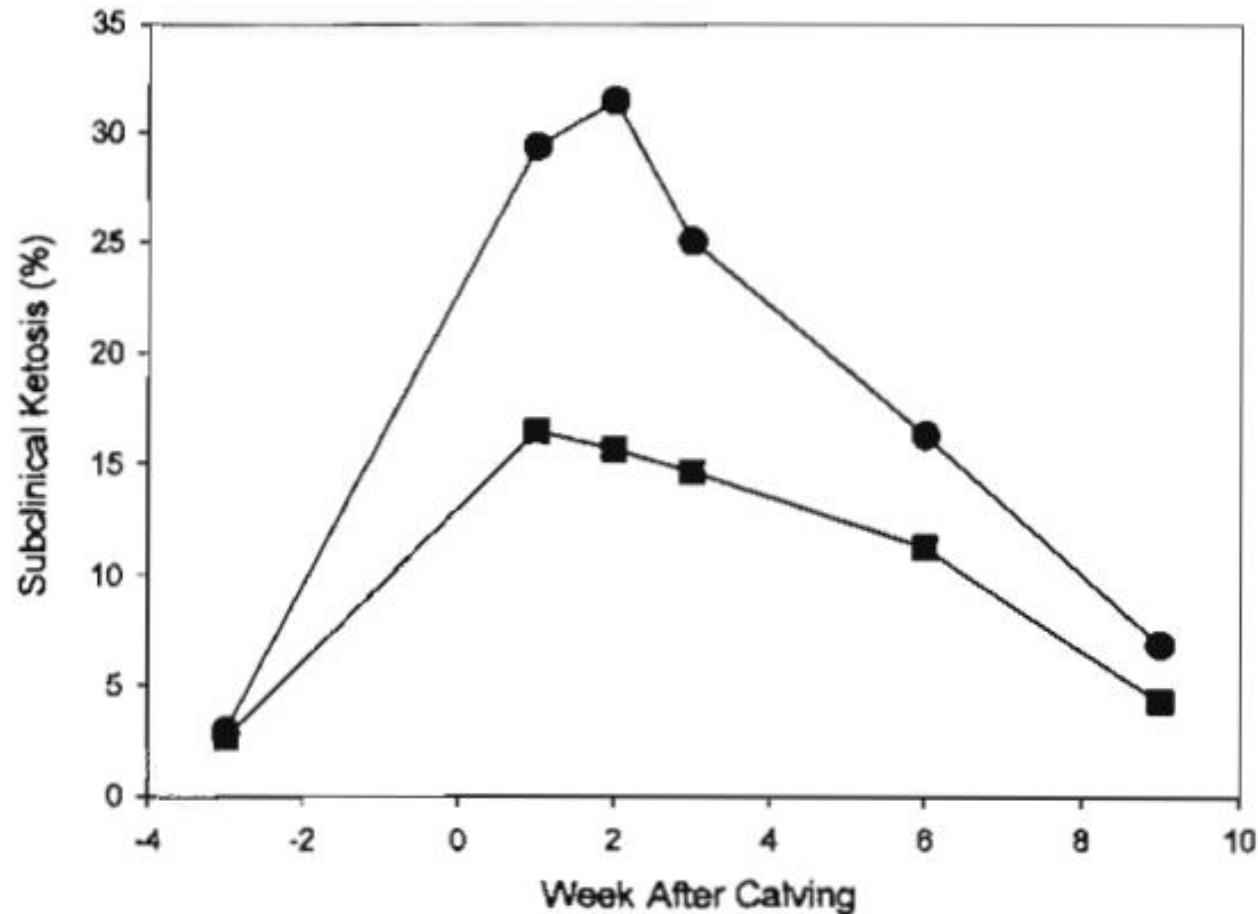


Figure 1. Percentage of cows with subclinical ketosis as defined by a serum threshold of $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ of BHBA in dairy cows that received a controlled-release capsule of monensin (■) or a placebo (●) at 3 wk prepartum. The prevalence of subclinical ketosis post-calving differed ($P < 0.01$).



Elanco

Kexxtone

קקסטון

- כל התקן מורכב מ-12 תתי יחידות המכילות 2.7 גרם מוננזין (בכל התקן סה"כ 32.4 גרם מוננזין).
- ההתקן מיועד להחדרה לכרס בעגלות ופרות לפני המלטה.
- המוננזין משוחרר בשחרור איטי.
- המוצר משחרר מנה ממוצעת של 335 מ"ג למשך 95 יום.
- זמן ההמתנה לבשר וחלב: 0 ימים.



שימוש בחקלאית

• נופק מהמחסן החל 2014

• מתחילת 2018 - הושתלו 3065 בולוסים

• רופאים: סה"כ שימוש ב-17 אזורים (מינימום 7 בולוסים, מקסימום 506 בולוסים)

• 114 משקים: 72 משפחתיים, 42 קיבוצים.



ניסוי קקסטון

ניסוי אקראי, מבוקר ורב מוקדי לבחינת יעילותו
של בולוס המכיל מוננזין (קקסטוןTM) למניעת
מחלות המלטה ושיפור תנובת החלב וביצועי
הפוריות בפרות חלב



כללי

- ניסוי קליני עם הקצאה אקראית, מבוקר ורב-מוקדי שהתקיים ב-8 רפתות שיתופיות.
- לרשותנו היו 700 יחידות קקסטון שהוחדרו לפרות תח' 1 ומעלה ע"פ טבלת רנדומיזציה. ($n=1400$)
- כל פרה < תחלובה 1 יכלה להיכלל בניסוי בתנאי שהייתה הרה ובריאה למראית עין.
- הניסוי לא הוגבל לפרות עם גורמי סיכון לקטוזיס.
- משתני תוצא עיקריים: קטוזיס ומחלות המלטה אחרות, יציאה > 61 יום מהמלטה, ציון גופני בין 40 ל-60 יום מהמלטה, ביצועי התעברות ופוריות ותנובת חלב.

• איילון (רפת מנור) - ד"ר איתי עסיס

• תפן-ד"ר בני שריר

• **מירב-ד"ר יוסט דוכס**

• רגבים (רפת רגלים) - ד"ר עומר קליין

• רפת חוף השרון- ד"ר אבי מאיר

- **עין החורש** - ד"ר אבי מאיר

- **אור הנר** - ד"ר גבי קניגסואלד, ד"ר שלומי לוי

• **עלומים - ד"ר אלון בן-דוד**



ניתוח נתונים

- פרות נבדקו שגרתית אחרי המלטה 5-12 יום
- אבחנת רופא נרשמה בנ.ע.ה (קטוזיס, דלקת רחם, ציון-גופני...)
- נתונים (אבחנה, פוריות, יצרנות) נלקחו מנ.ע.ה ונותחו במחלקת רפואת עדר של "החקלאית"

לאחר ניקוי נתונים ראשוני נותרו 698 פרות עם קקסטון ו-693 פרות ביקורת במסד הנתונים לניתוח ראשוני ($N=1391$)

רפת	גויסו לניסוי			זמינים לניתוח ראשוני (ITT)		
	קקסטון	ביקורת	סה"כ	קקסטון	ביקורת	סה"כ
אור הבר	50	48	98	50	48	98
חוף השרון	146	145	291	143	143	286
מירב	90	89	179	89	88	177
מנור	89	90	179	89	90	179
עין החורש	50	52	102	50	52	102
עלומים	49	43	92	49	43	92
רגבים	140	139	279	139	139	278
תפן	90	90	180	89	90	179
סה"כ	704	696	1400	698	693	1391

*לניתוח הסופי ירדו עוד מספר פרות בשל
רישום לא מדוייק, תאריך החדרה שגוי,
זמן בין החדרה להמלטה קצר מידי..

תוצאות: קשר בין קקסטון למחלות המלטה:

קטוזיס

- שיעור קטוזיס בפרות הביקורת 13.9% ובפרות עם קקסטון 6.1% ($P < 0.001$)

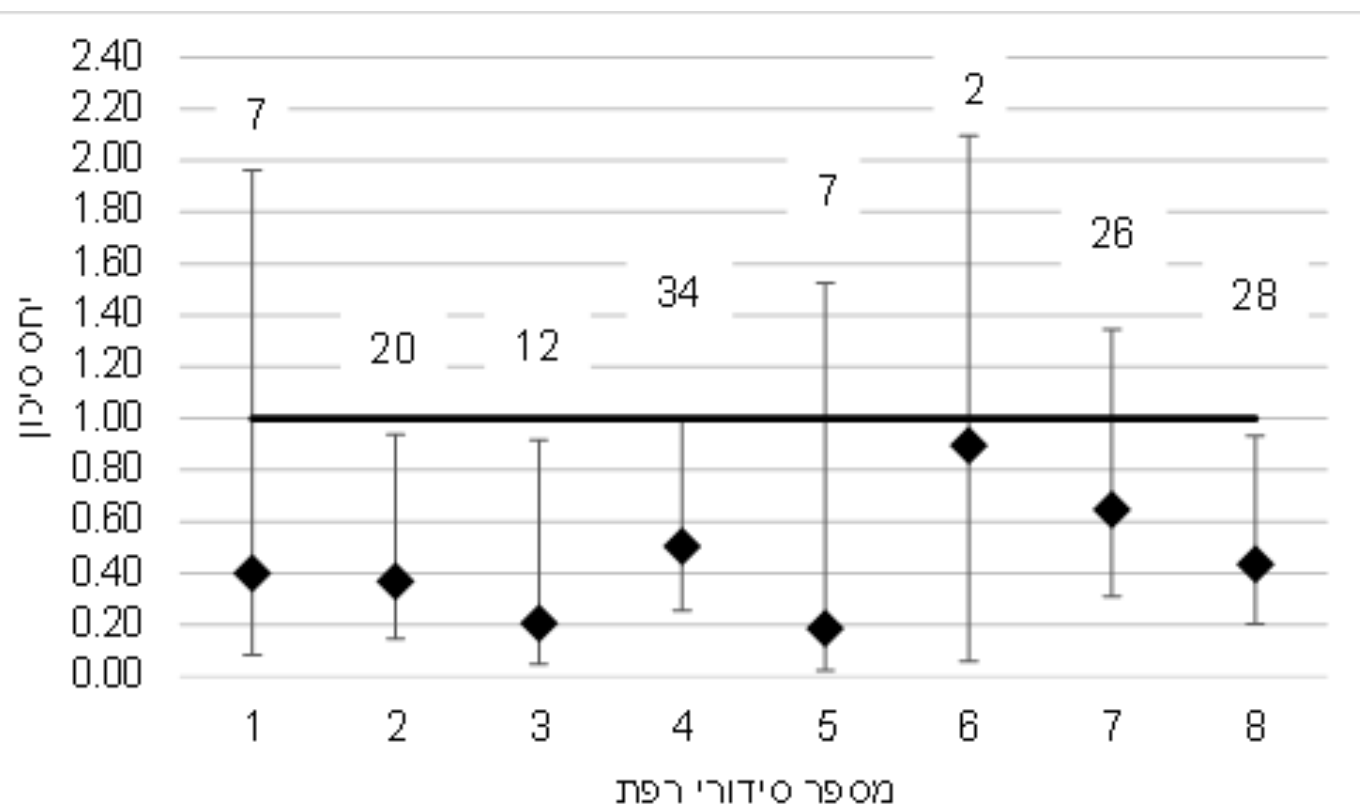
סה"כ	קטוזיס		טיפול
	ק	לא	
693	96	597	ביקורת
	13.9	86.2	%
658	40	618	קקסטון
	6.1	93.9	%
1,351	136	1,215	סה"כ
100	10.1	89.9	%

- יחס הסיכון לקטוזיס היה 2.28 לפרות הביקורת ביחס לפרות שטופלו בקקסטון

$P < 0.001$

יחס הסיכון (RR) למניעה של קטוזיס בפרות שטופלו בקקסטון ביחס לפרות ביקורת שלילית לכל רפת.

- בכל הרפתות יש אפקט מגן, לא בכולן מובהק.
- המגמה גם חשובה...



קקסטון- קטוזיס: מודל רב משתני

- האפקט המניעתי של קקסטון לקטוזיס, המתוקן למשתנים רפת, מספר תחלובה וציון גופני בייבוש כומת במודל רב משתני .
- השתמשנו במודל רגרסיה לוגיסטית מסוג מעורב (רפת הוכנס כמשתנה אקראי).

משתנה		יחס צולב		רווח בר סמך 95%	
קקסטון				גבוה	נמוך
לא	2.59	1.67	4.02		
p	1				
מספר תחלובה					
2	0.50	0.31	0.82		
>2	1				
ציון גופני בייבוש					
<2.75	0.22	0.10	0.48		
2.75-3.50	0.29	0.18	0.47		
>3.50	1				

- הסיכון ב- (odds) של פרת ביקורת לקטוזיס לאחר המלטה היה גדול פי 2.59 מזה של פרה שטופלה בקקסטון, בתקנון לכל המשתנים האחרים במודל.



הקשר בין קקסטון לקטוזיס לפי ציון גופני בייבוש

• הפרות חולקו ל-3 קטגוריות לפי ציון גופני (צ"ג) בייבוש:

- **רזות** (1): צ"ג בין 1.00 ל-2.50, כולל
- **סטנדרטיות** (2): צ"ג בין 2.75 ל-3.50, כולל
- **שמנות** (3): צ"ג בין 3.75 ל-5.00, כולל



הקשר בין קקסטון לקטוזים לפי ציון גופני בייבוש

- קקסטון לא מנע קטוזים בפרות הרזות בייבוש (מספר מקרי הקטוזים באוכלוסייה זו היה גם קטן).
- בפרות הסטנדרטיות בעת הייבוש ($N=786$), אחוז הקטוזים בקבוצת הביקורת היה 11.6% לעומת 3.5% בקבוצת הקקסטון ($P < 0.001$) יחס הסיכון לקטוזים בקבוצת הביקורת ביחס לקבוצת הקקסטון היה 3.29
- בפרות השמנות בייבוש ($N=258$), אחוז הקטוזים בקבוצת הביקורת היה 18% לעומת 11% בקבוצת הקקסטון. יחס הסיכון לקטוזים בקבוצת הביקורת ביחס לקבוצת הקקסטון היה 1.8 (לא מובהק)
- כלומר, אפקט מניעתי מובהק סטטיסטית ובעל עוצמה גדולה התקבל רק בפרות סטנדרטיות. (בניגוד לנוהג מקובל בחלק מהמשקים...)

קשר בין קקסטון לדלקת רחם

- לא נמצא קשר מובהק סטטיסטי או בעל חשיבות ביולוגית בהיארעות דלקת רחם בין פרות שטופלו בקקסטון לבין כאלו שלא .
- גם בתוך תתי האוכלוסייה של צ"ג לפני ייבוש לא נמצא קשר .

סה"כ	דלקת רחם		טיפול
	p	לא	
693	309	384	ביקורת
	44.6	55.4	%
658	269	389	קקסטון
	40.9	59.1	%
1351	578	773	סה"כ
100	42.8	57.2	%

$P = 0.186$



קשר בין טיפול בקקסטון ל"נקיות" מדלקת רחם עד 21 יום מהמלטה

- הקשר בין טיפול בקקסטון ל"נקיות" מדלקת רחם ≥ 21 יום מהמלטה נמצא רק בפרות שהתייבשו בצ"ג < 3.50 .
- בפרות אלו, 13 מתוך 52 (25.0%) היו נקיות בקבוצת הביקורת לעומת 25 מתוך 49 (51.0%) בקבוצת הפרות שטופלו בקקסטון ($P = 0.013$)
- יחס הסיכון לפרות הביקורת לעומת פרות הקקסטון היה 0.49 (רווח בר סמך 95%: 0.28-0.84).
- פרת קקסטון שמנה יותר סיכוי להיות נקיה ב- 21 יום.



הקשר בין קקסטון לתמותת וולדות בהמלטה

- נמצא קשר בין טיפול בקקסטון לתמותת וולדות בהמלטה רק בפרות עם צ"ג
 < 3.50 לפני ייבוש.

- בפרות אלו, 16 מתוך 125 (12.80%) וולדות מתו בהמלטה בפרות הביקורת, לעומת 8 מתוך 146 קבוצת הקקסטון (5.48%).

- בפרות השמנות בייבוש יחס הסיכון לתמותת ולד בקבוצת הביקורת
ביחס לקבוצת הקקסטון היה 2.34 ($P = 0.057$).

- מנגנון פיזיולוגי ?



הקשר בין טיפול בקקסטון ליציאה < 61 יום מהמלטה

- נמצא קשר בין טיפול בקקסטון ליציאה < 61 ימים מהמלטה .
- אחוז יציאה > 61 ימים מהמלטה בקבוצת הביקורת היה 6.3% לעומת 3.6% בפרות שטופלו בקקסטון ($P = 0.030$)
- הסיכון היחסי לפרות הביקורת ביחס לפרות שטופלו בקקסטון היה 1.75 (רווח בר סמך 95% : 1.08-2.84).
- לא נמצאה אינטראקציה עם צ"ג בייבוש

צ"ג שיא חלב (40-60 ימים מהמלטה)

• מדד מתאר התמודדות עם NEB:
"פרה רזה בצ"ג שיא לא התמודדה טוב"

Table of Treat by thin40			
Treat	thin40		
	סטנדרטית	רזה	Total
קקסטון	347	299	646
	26.69	23	49.69
	53.72	46.28	
	52.42	46.87	
ביקורת	315	339	654
	24.23	26.08	50.31
	48.17	51.83	
	47.58	53.13	
Total	662	638	1300
	50.92	49.08	100

• 299 קקסטוניות רזות (<2.5)
מול 339 ביקורת רזות.

• $0.6-95\%$ בר סמך ($0.77 = OR$)
(0.99)

תוצאות- המשך

• לא נמצא קשר בין טיפול בקקסטון ל- LDA

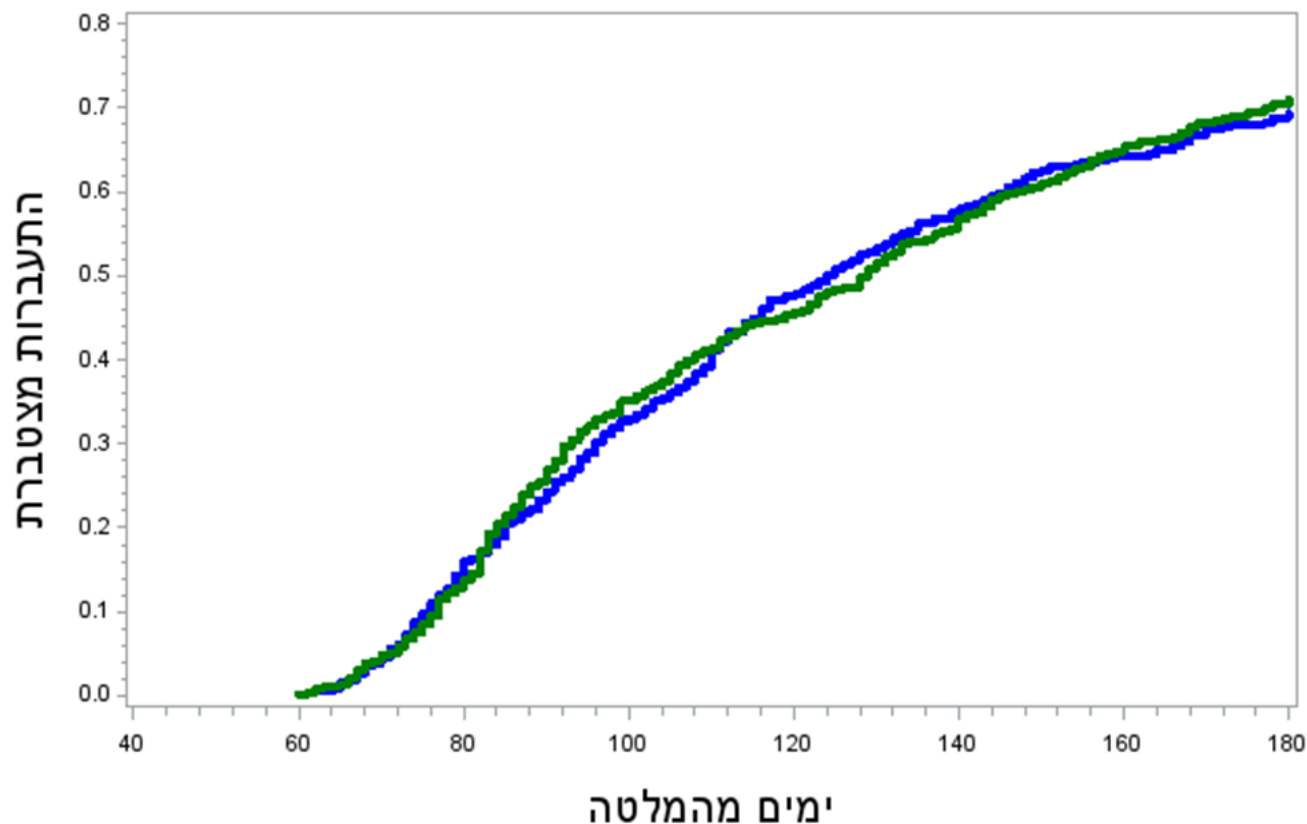
• לא נמצא קשר בין טיפול בקקסטון להפלות



תוצאות: קשר בין קקסטון לפוריות

• התעברות הזרעה ראשונה – אין אפקט, לא מובהק

Table of Treat by ist			
Treat	ist		
	F	T	Total
1 קקסטון	405	187	592
	34.73	16.04	50.77
	68.41	31.59	
	51.86	48.57	
2 ביקורת	376	198	574
	32.25	16.98	49.23
	65.51	34.49	
	48.14	51.43	
Total	781	385	1166
	66.98	33.02	100
Frequency Missing = 1			



תוצאות: קשר בין קקסטון לפוריות התעברות מצטברת

• אין אפקט

תוצאות: קשר בין קקסטון ליצרנות

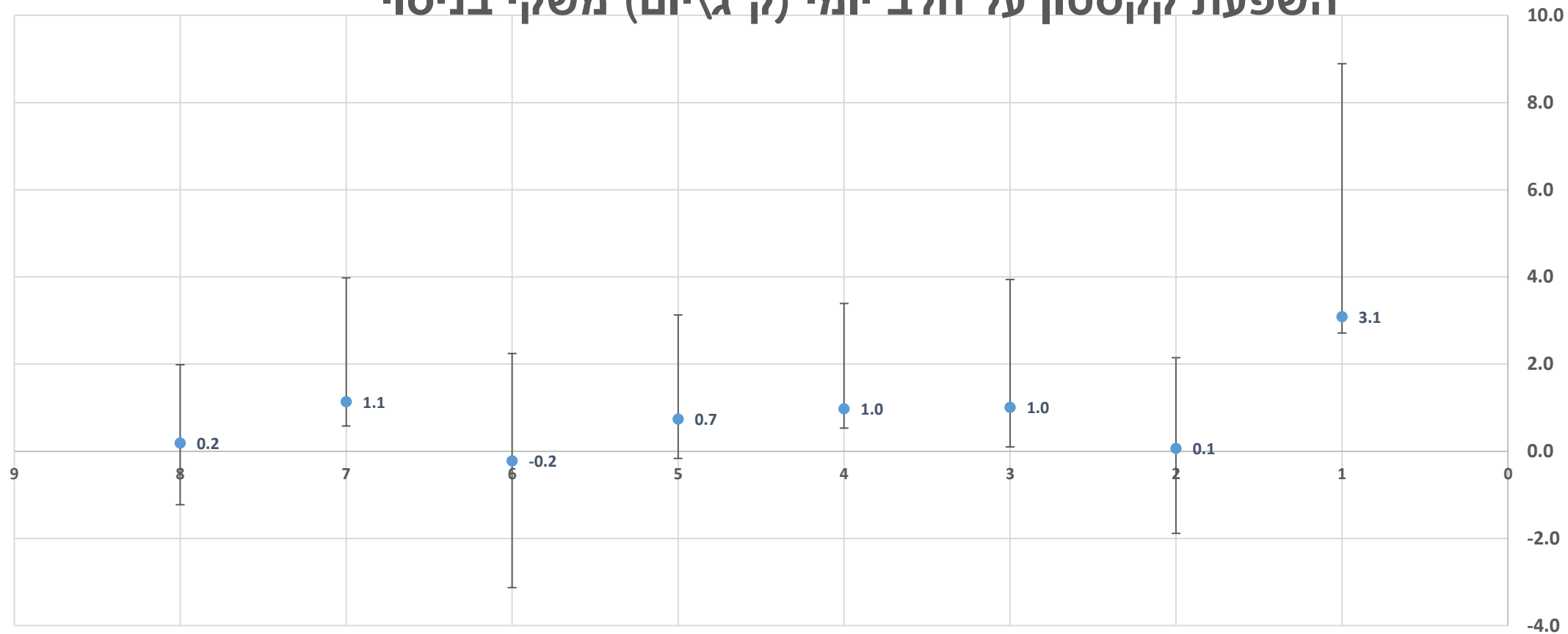
- כל אוכלוסיית הניסויי : בממוצע ליום פרת קקסטון 0.96 ק"ג חלב יותר מפרת ביקורת.

- 150 יום תחלובה: 144 ק"ג יותר. ($p=0.0042$)



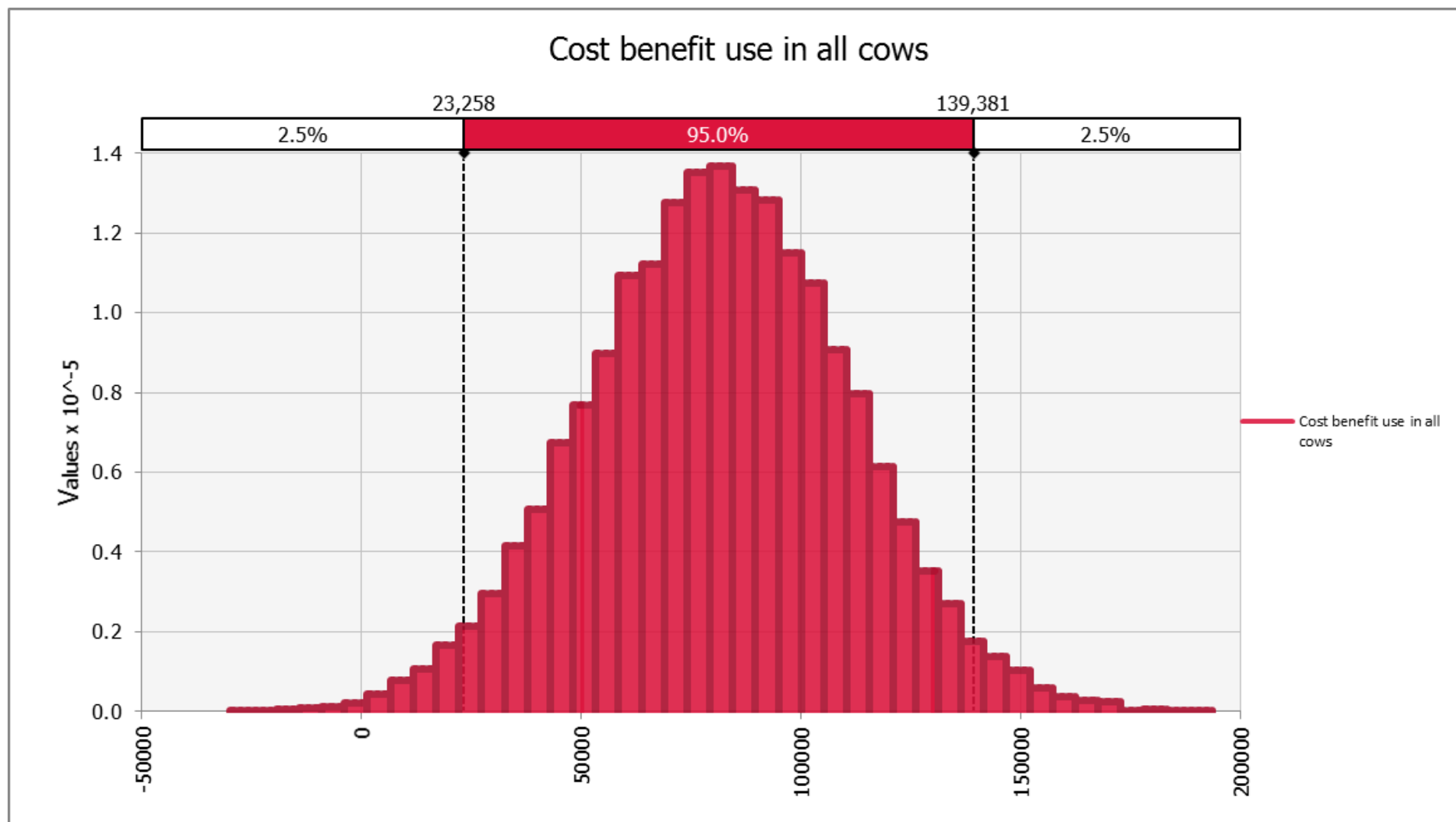


השפעת קקסטון על חלב יומי (ק"ג/יום) משקי בניסוי



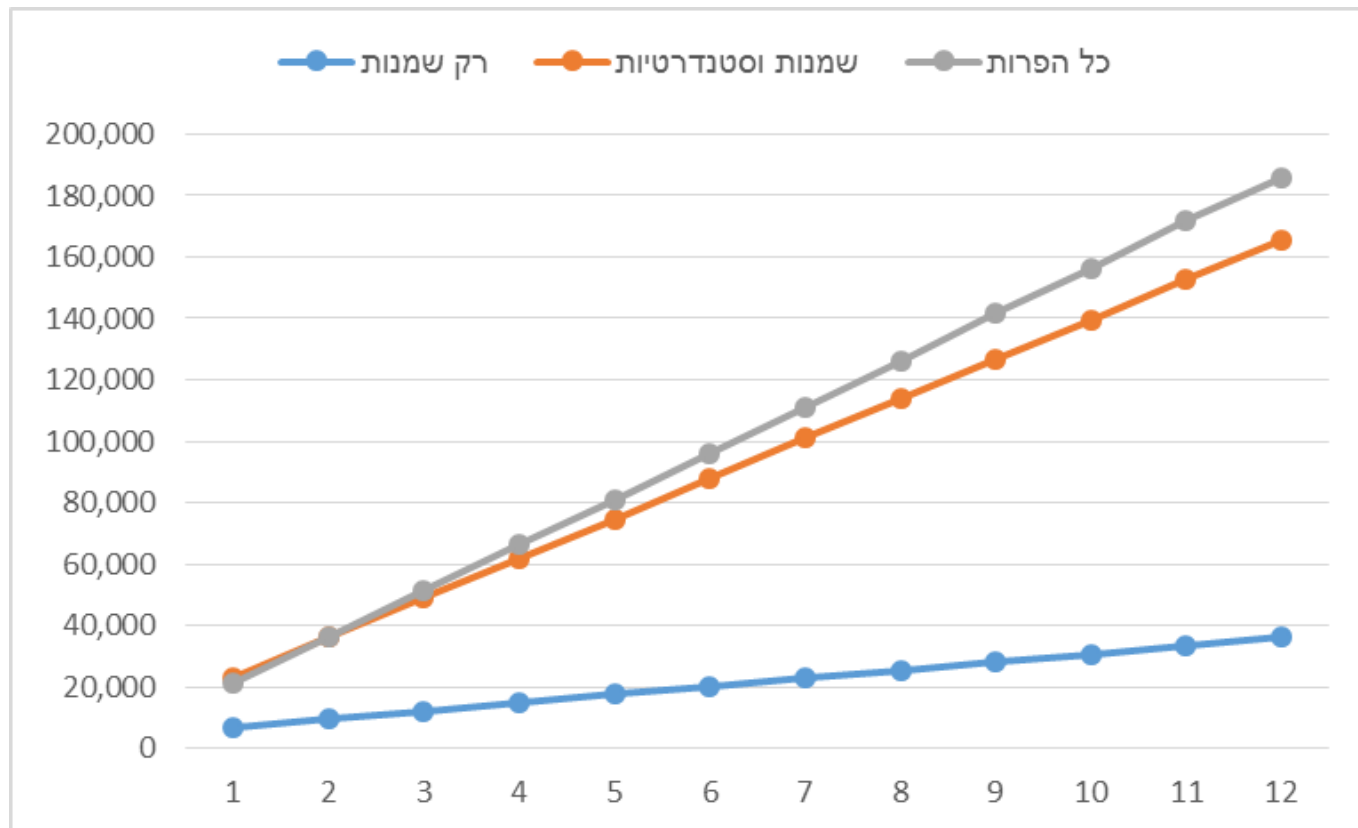


תועלת כלכלית: מתן קקסטון לכל הפרות (5% שיעור יציאה < 60 יום).





תועלת כלכלית- מתן קקסטון לכל הפרות כתלות בשיעור יציאה < 60 יום (ללא תלות חלב)



בניסוי נמצא יעילות
של קקסטון בהורדת
שיעור יציאה < 60



יתרון הכלכלי



לסיכום

- בולוס קקסטון יעיל בהקטנת הסיכון לחלות בקטוזיס
- בולוס קקסטון יעיל בהקטנת הסיכון ליציאה < 60 יום מהמלטה
- יעיל בעיקר בפרות בעלות מצב גופני סטנדרטי בעת הייבוש.
- ללא אפקט משמעותי בשאר מחלות המלטה
- ללא אפקט על פוריות
- בעל אפקט על יצרנות

• השאלה: אם יעילות פיזיולוגית = יעילות כלכלית ?

.... תלוי....

למה לא מוננזין

• דעת קהל

• עמידות אנטיביוטיקה חידקים \ קוקצידיה

• סיכון הומני די קטן: ינופורים לא משמשים בטיפול באדם.



• "פלסטר" על הבעיה האמתית במשק

• עלות\ תועלת !!



תודות

לצוות הרפת

אחראי בריאות

והרופא המטפל

• רפת מנור

• רפת תפן

• רפת מירב

• רפת עין החורש

• רפת חוף השרון

• רפת רגלים

• רפת עלומים

• רפת אור הנר

"החקלאית"

* הניסוי נערך במימון חברת