

## שימוש בהידרוליזט של קזאין כטיפול יובש

נ. סילניקוב<sup>1</sup>, פ. שפירו<sup>1</sup>, י. שמאי<sup>1</sup>, ג. לייטנר<sup>2</sup>

<sup>1</sup>המחלקה לבקר וגנטיקה, מינהל המחקר החקלאי; <sup>2</sup>המכון הווטרנרי ע"ש קימרון

קזאין, החלבון העיקרי בחלב והמרכיב החשוב ביותר להכנת גבינות, משחרר חומרים בעלי פעילות ביולוגית מגוונת בעקבות פרוק אנזימטי. האנזים העיקרי בחלב המפרק קזאין הנו פלזמין. פלזמין נמצא בחלב בעיקר במצב בלתי פעיל (פלזמינוגן) ומשופעל במצבים מסוימים ע"י האנזים פלזמין אקטיבטור. פלזמין אקטיבטור נוצר ע"י התאים האפיתליאליים בבלוטת החלב תחת בקרה הורמונלית. במצבים של ייבוש הפרה, או דלקת עטין, חלה עליה דרמטית בהפרשת פלזמין אקטיבטור ובעקבות כך בפעילות הפלזמין בחלב. העלייה הדרמטית גורמת לפרוק מואץ של קזאין בבלוטת החלב ולהצטברות פפטידים קצרים, הידועים בשם הכולל פרוטאז פפטונס, הנמצאים במקטע מי הגבינה.

בשנים קודמות הראנו שע"י החדרת קזאין הידרוליזט (ק"ה) לחלל הבלוטה אנו מסוגלים לזרז את התהליך הטבעי של ייבוש העטין משלושה שבועות לכ- 3 ימים. הכושר לעצור את ייצור החלב בעטין בזמן קצר הנו בעל השלכות מעשיות בהקשר לרפוי דלקות עטין כרוניות ומניעת מעבר זיהומים ע"י חיידקים, פטריות ושמרים מתחלובה לתחלובה.

אחד האלמנטים המרכזיים בהקשר להגנה מפני פתוגנים בעקבות טיפול ב-ק"ה נובע מיכולתו לעורר באופן מסיבי את מערכת החיסון המולדת, כפי שמתבטא בזרימה מסיבית של כדוריות דם לבנות (למעלה מ-10 מליון תאים למ"ל) לחלל בלוטת החלב. מרכיבים נוספים של מערכת החיסון המולדת התורמים ליכולת העטין להתגונן מפני פתוגנים הנם הפרשה מוגברת של אמיונוגלובולינים, התורמים להצמדה של החיידקים לכדוריות הדם הלבנות וחומרים בעלי פעילות אנטיבקטריאלית (לקטופרין וחלבונים אנטי-מיקרוביאליים אחרים). אלמנט חשוב נוסף הוא ייצור של רדיקלים פעילים של חמצן בריכוז עד פי 100 מריכוזם בחלב ועד פי 10 מהעלייה שדווחה במצבי דלקת עטין. לרדיקלים חופשיים של חמצן פעילות אנטיבקטריאלית חזקה. בהתאמה לתגובות בעטין שתוארו לעיל, נמצא שהטיפול העלה בצורה ניכרת את הפעילות האנטיבקטריאלית כלפי חיידקי אשריכיה קולי וסטפילוקוקוס אוראוס, המהווים פתוגנים חשובים בבלוטת החלב. במקביל נמצאה עלייה בפעילותם של מרכיבים בעלי פעילות נוגדת חמצון, שמטרתה קרוב לוודאי מניעת נזק לרקמת העטין ולכדוריות הדם הלבנות הפעילות. ירידה דרמטית (עד כדי קרוב ל-0%) בריכוז סוכר החלב (לקטוז) ומרכיבי תזונתיים אחרים מהווה גורם נוסף התורם לכך שההפרשה מבלוטת החלב בעקבות הטיפול הופכת לסביבה עוינת כלפי חיידקים.

תחילה ניסינו שימוש ב-ק"ה לריפוי דלקות עטין תת-קליניות וכרוניות. יעילות החומר נבחנה כנגד מגוון רחב של חיידקים גרם חיוביים וגרם שלילים, פתוגנים וסביבתיים, המהווים גורמים פתוגנים ראשיים ברפת החלב בארץ. טיפול אחד ליום ברבע נגוע ב- 37 פרות, במשך 3 ימים רצופים, גרם לייבוש הרבע המטופל ב-100% של המקרים ולשיפור מיידי באיכות החלב הנחלב למיכל, כפי שהתבטא בירידה במספר התאים הסומאטיים לסמ"ק חלב מכ- 2 מיליון לפחות מ-200,000. ראוי



לציין, שהשיפור באיכות החלב לא היה מלווה בירידה בייצור החלב בשלושת הרבעים הבריאים. כל הרבעים המטופלים חזרו לפעילות ייצור חלב תקינה בתחלובה העוקבת, תוך כדי שמירה על ספירה נמוכה של תאים סומאטיים (פחות 300,000) והיעלמות (דהיינו, ריפוי) החיידק הפתוגני מהרבע המטופל ב-87% מהמקרים. ראוי לציין, שההצלחה בטיפול הייתה מרשימה גם במקרים של אילוח עם חיידק הפיוגנס, היוצר מוגלה בעטין ומחייב לעיתים קרובות טיפולים דרסטיים כגון קיצוץ הפטמה, שגורמת לנזק בלתי הפיך לבלוטה המטופלת.

התוצאות המדווחות לעיל הוצגו בכנס הקודם בירושלים (2005), ובכנס הנערך אחת ל-10 שנים ע"י ארגון החלב העולמי (IDF), בהולנד (יוני 2005). התוצאות עוררו עדים רבים הן בארץ והן בעולם ועודדו אותנו להמשיך לבחון את יעילות הטיפול ב-ק"ה כטיפול יובש ביום הייבוש. בשלב ראשון החלטנו לתת את החומר במשולב עם טיפול אנטיביוטי קונבנציונאלי, על מנת להקטין את הסיכונים, בעיקר בהחדרת זיהום חיידקי בעת הטיפול.

נכון להיום טופלו ברפת המחקר של המינהל למעלה מ-100 פרות. בכל פרה נערך מעקב ברמה של רבע (שלוש בדיקות עוקבות) לגבי נוכחות חיידקים וסת"ס לפני הכניסה ליובש ושלוש בדיקות במשך 100 יום לאחר ההמלטה העוקבת. הבדיקות הבקטריאליות נעשו במעבדה למחלות עטין בבית דגן בסטנדרטים בין לאומיים. נכון ליום הצגת התקציר, סוכמו התוצאות מ-84 פרות (336 רבעים) עד ל-30 יום לאחר ההמלטה (הסטנדרט המקובל בעולם) ומ-60 פרות (200 רבעים) עד ל-60 יום אחרי ההמלטה (הסטנדרט שנבחר ע"י קבוצת מחקר זו). ב-33 רבעים אובחנה נגיעות בחיידקים (סטפ. אוראוס, CNS, וסטריפטוקוקוס דיסגלקטיא) לפני הייבוש (נגיעות של 9.8%). לאחר ההמלטה אובחן אותו החיידק ב-4 רבעים, משמע, אחוז הצלחת הטיפול עמד על 87.9% (4/33 רבעים). נגיעות חדשה במהלך היובש או בשבוע הראשון לאחר ההמלטה, אובחנה ב-15 רבעים. משמע 5% מהרבעים ללא נגיעות בחיידקים לפני היובש נדבקו במהלכו בחיידקי CNS, וסטריפטוקוקוס דיסגלקטיא. דלקות קליניות לאחר 15 יום מההמלטה מחיידקי א. קולי וסטריפטוקוקוס דיסגלקטיא עמדו על כ-10% מהרבעים.

למרות שהתוצאות שהוצגו לעיל הושגו ללא שימוש בקבוצת ביקורת, הרי שהן חסרות תקדים מבחינת שיעור הריפוי. להשוואה, % הריפוי הספונטאני (להוציא חיידקי א. קולי שיש להם שיעור החלמה ספונטאני גבוה), כפי שדווח בעבודות רבות, נע בין 40 ל-60%, ושימוש באנטיביוטיקה מעלה את שיעור הריפוי ל-60 עד 70%. בכל העבודות עד היום, הריפוי מתייחס למעקב אחר הפרות המטופלות עד ל-30 יום בלבד אחר ההמלטה. לכן, ניתן לסכם ששיטה זו הינה בעלת פוטנציאל מהפכני בבחינת יכולת הרפתן לרפא ולמנוע מחלות עטין בממשק המודרני.