

דו"ח סופי לתכנית מחקר – 705-0012-08

חקירת האפידמיולוגיה והאנטומולוגיה של קטרת העור ברפתות חלב בישראל

מוגש להנהלת מועצת החלב ע"י

ד"ר אייל קלמנט      ביה"ס לרפואה וטרינרית ע"ש קורט, הפקולטה ע"ש סמית  
לחקלאות, מזון וסביבה, האוניברסיטה העברית  
פרופ' נחום שפיגל      ביה"ס לרפואה וטרינרית ע"ש קורט, הפקולטה ע"ש סמית  
לחקלאות, מזון וסביבה, האוניברסיטה העברית

Eyal Klement      *Koret School of Veterinary Medicine, Robert Smith Faculty  
of Agricultural, Food and Environmental Sciences, Hebrew  
University. P.O.B. 12, Rehovot 76100, Israel.*

*E-mail: [klement@agri.huji.ac.il](mailto:klement@agri.huji.ac.il)*

Nahum Y.  
Shpigel      *Koret School of Veterinary Medicine, Robert Smith Faculty  
of Agricultural, Food and Environmental Sciences, Hebrew  
University. P.O.B. 12, Rehovot 76100, Israel.*

*E-mail: [chk1360@netvision.net.il](mailto:chk1360@netvision.net.il)*

פברואר 2009

הממצאים במחקר זה הינם תוצאות ניסויים.

הניסויים אינם מהווים המלצות לחקלאים.

חתימת החוקר: 

## **Abstract**

Lumpy skin disease (LSD) is a disease of cattle caused by a capripox virus of the family Poxviridae. The most prominent clinical sign of LSD is the appearance of typical skin lesions (lumps). Others characteristic of the disease are fever, enlarge lymph nodes, and lethargy. Although mortality is relatively low (about 10%), it causes severe economic damages as a result of defective skin, decrease in milk production, weight loss, and infertility. LSD is enzootic in most of Africa's states. In Israel, the disease was first diagnosed in 1989 at Peduim (south of Israel). It has since occurred in 2006 at Ein-zurim and in 2007 in number of farms surrounding Gaza strip. The latest outbreaks in Israel emphasize the importance of finding an efficient method for preventing LSD and raises a few unsolved questions which our research attempts to answer, including: 1. **How did the disease arrive in Israel, and what are the risk factors for morbidity?**; Transfer of infected animals into Israel and transmission by winds are likely possibilities for LSD introduction into Israel. Since the boundaries of Israel are almost completely blocked for smuggling of dairy and beef cattle, the first possibility is of low probability. It was suggested previously that the virus entered Israel by winds from Egypt, but this assumption was never examined. We assume that in 1989 and 2006 the virus arrived from Egypt by winds, and in 2007 the source of the outbreak was closer – the Gaza strip. 2. **What is the vector transmitting the virus?**; Previous studies have shown blood sucking insects, among them the stable fly (*Stomoxys calcitrans*), are able to mechanically carry the virus. However, those researches failed to demonstrate transfer of the virus by these insects. Based on the large amounts of stable flies observed in the Israeli outbreaks, we assume that this fly has a vast significance in the transfer of the virus in Israel. Following our assumptions, this research has 3 goals: 1. finding the risk factors for morbidity in the herd and between herds by epidemiological analysis of the Israeli LSD outbreaks, including examination of the arrival possibilities of the virus to Israel, 2. Identifying the vectors involved in transmission of the virus in Israel.

## **Results:**

The analysis of the winds in 1989 and 2006 shows that in those two years, about one and a half months before each outbreak, winds passed through parts of Egypt which reported of infected herds and arrived in Israel to an area which were infected

afterward. According to this finding, the most reasonable source of the disease in these years is indeed Egypt.

Analysis of outbreak spread within the herd, showed that transmission of LSD by direct contact between the cows is negligible, while spread of LSD was found to be significant by indirect contact (through sucking insects). Another finding supporting the insect role in transmission of the disease is the fact that groups of cows with higher density of cows per area showed a lower attack rate than less dense groups, as shown in the past for diseases spread by insects. Analysis of the data from the 2007 outbreaks, revealed that the proximity of infected herds to the source of the disease in Beit-Hanun within the Gaza strip constitutes a main risk factor for LSD. There was no significant correlation to infected herds and the angle from the average wind direction from Beit-Hanun in the month prior to the outbreak or the herd type (dairy/beef cattle). The analysis of risk factors for extent of morbidity in the herd showed that the most important factor influencing the outbreak size is discovery of the disease in its early stages and a fast eradication of infected animals.

In the present research we did not succeed to demonstrate clearly the transmission ability of a certain fly or mosquito. A survey evaluating the number of stable flies in Israel in 2006 found that the areas closest to the Gaza strip had the largest number of flies captured. However, the virus was not demonstrated in flies caught in the area of the outbreaks. Also, only few flies that were fed on lumps of sick cows demonstrated virus presence. From first results of artificially feeding the mosquito *Culex pipiens*, the virus was demonstrated by PCR 8 hours after taking the blood meal. Further research is needed to examine longer period of virus survival after a blood meal.

## תקציר

קטרת העור (Lumpy skin disease) היא מחלה נגיפית, הנגרמת על-ידי נגיף ממין Capripox, ממשפחת ה-Poxviridae, ופוגעת בבקר. הסממן הקליני הבולט ביותר של המחלה הוא הופעת גושים תחומים על העור (קטריות). בין היתר תתכן הופעת חום גבוה, קשרי לימפה מוגדלים, וכיבים בריריות. למרות שקטלניות המחלה נמוכה יחסית (כ-10% לערך), היא גורמת לנזקים כלכליים קשים בשל פגיעה בעור, תפוקת חלב ירודה, ירידה במשקל, חוסר פוריות ותמותה. קטרת העור אנוזאוטית בכל מדינות אפריקה. המחלה התפרצה לראשונה בישראל ב-1989, בפדויים שבדרום הארץ, ולאחר מכן התרחשו התפרצויות בישראל גם ב-2006, בעין-צורים, וב-2007, במספר ישובים מסביב לרצועת עזה. ההתפרצויות שאירעו לאחרונה בישראל הדגישו את החשיבות במציאת אמצעים יעילים למניעת קטרת העור והעלו שוב מספר שאלות בלתי פתורות בהן עוסק מחקר זה: 1. כיצד הגיעה המחלה לישראל ומה גורמי הסיכון לתחלואה? האפשרויות הקיימות הן העברת בעלי-חיים נגועים אל תוך ישראל והסעה באמצעות רוחות. מאחר וגבולות הארץ חסומים כמעט באופן מוחלט מפני הברחה של בקר ומשקי הבקר לחלב מקבלים בני בקר אך ורק ממשקים אחרים בארץ או מיבוא, האפשרות של מעבר על-ידי בעלי-חיים אינה סבירה. בעבר הוצע כי הנגיף הגיע לישראל באמצעות הסעה של הווקטור על ידי רוחות ממצרים, אולם השערה זו מעולם לא נבדקה. השערתנו היא כי בשנים 1989 ו-2006 הגיע הנגיף לישראל ממצריים באמצעות רוחות ואילו ב-2007 מקורו היה קרוב יותר – ברצועת עזה. 2. מיהו הווקטור המעביר את הנגיף? מחקרים קודמים הראו כי חרקים מוצצי דם, ביניהם זבוב האורווה (*Stomoxys calcitrans*) יכולים לשאת את הנגיף בגופם אולם עדיין לא הודגמה העברה של קטרת העור באמצעותם. השערתנו היא, בהתבסס על הרמות הגבוהות של זבוב האורווה שנצפו בהתפרצויות בישראל, כי לזבוב זה חשיבות רבה בהעברת הנגיף בישראל.

## תוצאות:

מניתוח הרוחות בשנים 1989 ו-2007 עולה כי בשתי השנים הללו, כחודש וחצי לפני ההתפרצות בארץ, עוברת רוח באזור בו לפי הדיווחים מתחוללת מחלה במצרים, ומגיעה ליישובים הנפגעים. לפי ממצאים אלו, המקור הסביר ביותר של המחלה בשנים אלו הוא אכן מצרים. מניתוח גורמי הסיכון בתוך המשק עולה כי בעת התפרצות, העברה של קטרת העור על-ידי מגע בין הפרות היא בעלת אפקט זניח, וההתפשטות היא כנראה דרך נתיבים לא ישירים, כגון חרקים מוצצי דם. ממצא נוסף התומך בתפקיד החרקים בהעברת המחלה, היא העובדה כי קבוצות בעלות צפיפות גבוהה של בקר לשטח הראו שיעור התקף נמוך יותר מקבוצות פחות צפופות, כפי שהראו בעבר לגבי מחלות המועברות על-ידי חרקים מוצצי דם. ניתוח גורמי הסיכון לפגיעה בין משקים שונים על-פי נתוני התפרצות 2007, הראה כי קרבה למקור המחלה בבית-תאנון שברצועת עזה, היווה את גורם הסיכון העיקרי לפגיעה ע"י קטרת העור ב-2007. הזווית מכיוון הרוח הממוצע מבית תאנון בחודש שלפני ההתפרצות, וסוג העדר (בקר לחלב/ בשר) לא הראו קשר מובהק לסיכון לפגיעה במשקים. תוצאות ניתוח גורמי הסיכון לתחלואה בעדר, מראות כי הגורם המשפיע ביותר על גודל ההתפרצות, הוא גילוי המחלה בשלביה המוקדמים, והתחלת השמדה מהירה של בעלי-החיים. במחקר הנוכחי לא הצלחנו להדגים באופן ברור יכולת העברה של הנגיף על-ידי זבוב או יתוש מסוימים. בסקר להערכת זבוב האורווה ב-2006, נמצא כי באזור עוטף עזה והדרום נלכד

מספר הזבובים הרב ביותר בארץ. אולם לא הודגמה נוכחות נגיף בזבובים שנתפסו בשטחי ההתפרצות. כמו-כן, רק זבובי אורווה מעטים שהואכלו על קטריות בשטח ההתפרצות, הדגימו נוכחות נגיף. מתוצאות ראשוניות של ניסויי האכלה מלאכותית של יתוש כולכית הבית הודגמה נוכחות נגיף 8 שעות לאחר האכילה, אולם יש צורך בהדגמת הישרדות הנגיף לתקופה ממושכת יותר.

## 1. מבווא:

קטרת העור (Lumpy skin disease) היא מחלה נגיפית הנגרמת על-ידי נגיף ממין ה-Capripoxvirus, ממשפחת ה-poxviridae, ופוגעת בבקר (Carn, 1993). שלושת זני ה-Capripox הידועים הם ה-Sheepox (פוגע בכבשים), Goatpox (עיזים), ו-Lumpy skin disease virus (בקר).

המחלה מאופיינת בהופעת גושים תחומים על העור (קטריות) בקוטר הנע בין 0.5 ל-5 ס"מ. במקביל תתכן הופעת חום גבוה, קשרי למפה מוגדלים, וכיבים על הריריות, בעיקר סביב הפה. המחלה יכולה להתבטא בצורה אקוטית, סאב-אקוטית וכרונית. במקרים רבים התחלואה היא תת-קלינית ובאחד המחקרים אף נמצא כי רק 40-50% מחיות שהודבקו במהלך ניסוי פיתחו נגעים עוריים (Weiss, 1968). הופעת הקטריות מתרחשת בדרך כלל במהלך 48 השעות מרגע עליית החום. המופע יכול להיות נקודתי, כמספר קטריות בלבד, או מפושט בכל הגוף. אחוז התחלואה בהתפרצויות יכול לנוע בין 3% ל-85%. קטלניות המחלה היא כ-10% לערך (Carn, 1993).

למרות שקטלניותה נמוכה יחסית, המחלה גורמת לנזקים כלכליים קשים בשל פגיעה בעור (פגיעה בטבחה), תפוקת חלב ירודה, ירידה במשקל, חוסר פוריות ותמותה. פרות הרות עלולות להפיל, וחוסר הפוריות עלול להמשך מספר חודשים (Weiss, 1968). בשל כך ובשל פוטנציאל ההדבקה הגבוה שלה, שייכת קטרת העור לרשימת המחלות המחייבות דיווח של ה-OIE (OIE, 2004).

קטרת העור זוהתה לראשונה בצפון זמביה ב-1929. בתחילה העריכו כי התופעה היא תגובה אלרגית לעקיצות חרקים (MacDonald, 1931) או צמחים (Le Roux, 1945). ב-1945 התרחשה התפרצות בדרום-אפריקה, שם קיבלה המחלה את שמה קטרת העור (Lumpy skin disease). כמו כן הודגמה העברה של הגורם המזהם על ידי הזרקות תרחיף של קטרית לפרה (Thomas, 1945). משם התפשטה המחלה צפונה לקניה (1957), ולמערב אפריקה, עד שזוהתה במצרים ב-1988, באיסמעליה ובאל-עריש. כיום המחלה אנזואוטית בכל מדינות אפריקה שמדרום למדבר סהרה (OIE, 2004). בשנת 1989, הופיעה המחלה לראשונה בישראל, במושב פדויים שבנגב המערבי (Yeruham et al., 1995). ההתפרצות בארץ התרחשה מספר חודשים לאחר ההתפרצויות באיסמעליה ובאל-עריש. המחלה פגעה נקודתית רק בפדויים וגררה השמדה מוחלטת של כל העדרים במושב. ההשערה הרווחת באשר לסיבת ההתפשטות של המחלה לישראל היא כי הווקטור הוסע על ידי רוחות ממצרים (Yeruham et al., 1995). מאז נעלמה

המחלה מישראל והופיעה שוב רק לאחר 17 שנה, ב-2006 בקיבוץ עין-צורים המצוי 24.5 ק"מ מצפון לרצועת עזה. כתוצאה מן ההתפרצות הוצאו מן העדר 207 פרות (מעל 30% מן העדר) והנזקים הכלכליים נאמדו במיליוני שקלים. בשנה זו פגעה המחלה בצורה נקודתית בקיבוץ עין צורים, ללא התפשטות לעדרים אחרים, למעט 2 פרות בודדות בשפיר ובכפר וורבורג. נראה היה כי ההתפרצות חלפה, אך ביוני 2007 המחלה תקפה בשלישית והפעם בעדרים מחוסנים. תחילה הופיעה המחלה בעלומים, לאחר מכן באור-הנר, קודם בעדר הבקר לבשר ולאחר מכן התפשטה גם לעדר הבקר לחלב. אחר-כך חלו התפרצויות בסדרי גודל שונים בחוות השקמים וניר-עם בעדרי בקר לבשר, ובארז, בעדר הבקר לבשר ומספר שבועות לאחר מכן גם בעדר הבקר לחלב. מקרים ספוראדיים התרחשו גם ביד-מרדכי ודורות. מדיווחים לא רשמיים עולה כי המחלה התפרצה באזור בית-חאנון שברצועת עזה כחודש עד חודשיים לפני ההתפרצות בישראל. לאור זאת, קיים החשש כי המחלה הגיע לישראל מרצועת עזה וזאת על רקע חוסר פיקוח מאורגן על הכנסת בקר לרצועה ועל השמדת בקר נגוע.

דרכי ההעברה של המחלה וההתפשטות אינן ברורות. בעבר הוצע כי המחלה עלולה לעבור כתוצאה מזיהום המזון ומי השתייה בנגיף, העברה לעגלים דרך חלב נגוע והעברה בזרע (Haig, 1957; Weiss, 1968). מחקרים הראו כי המחלה אינה מועברת ביעילות במגע ישיר בין הפרות בשטח המוגן מפני חדירת חרקים (Carn and Kitching, 1995b; Weiss, 1968), ועל-כן ההעברה היא ככל הנראה על ידי פרוקי רגלים. הנגיף אינו עובר שלבי התפתחות או מדביק תאים בתוך הווקטור, ולכן העברתו מכאנית בלבד (Carn and Kitching, 1995a). ב-1968 בודד הנגיף מזבובי אורווה (*Stomoxys Calcitrans*) שהואכלו על פרות נגועות בקטרת העור (Weiss, 1968). במחקר שפורסם ב-2003 (Chihota et al., 2003) הודגם הנגיף ב-5 זבובים מתוך 12 מיד לאחר אכילה על קטרית בפרה נגועה, ורק ב-3 מתוך 12 כיממה לאחר האכילה. הנגיף לא הודגם בזבובים שאכלו על קטרית מעל ליום אחד. כמו כן, פרים רגישים שנעקצו על ידי זבובים שניזונו על פרים נגועים כ-24 שעות לאחר האכילה, לא נדבקו במחלה, ולא הדגימו רמות נוגדנים בדם. צורת האכילה של הזבוב, היא הגורמת לו להיחשב כמעביר העיקרי של המחלה. זבוב האורווה נחשב כ-Interrupted feeder. עקיצת הזבוב, שמתבצעת הן על-ידי הזכר והן על-ידי הנקבה הניזונים מדם, כואבת לפרה, והיא מגרשת אותו בעזרת תזוזת השרירים או עם הזנב. על כן, הזבוב נאלץ לעקוץ מספר פרות עד שמצליח להשלים את ארוחת הדם שלו, ולכן יכול להתאים כמעביר של המחלה. בכל ההתפרצויות בישראל נצפו רמות גבוהות מאוד של זבוב האורווה ברפתות ובשטחי הרעייה. ווקטורים נוספים הנחשבים כמעבירים אפשריים של המחלה הם יתושים, שצורת אכילתם היא לרוב תוך ורידית. ב-2001 הראתה קבוצת חוקרים (Chihota et al., 2001), כי היתוש *Aedes aegypti* מסוגל להעביר את קטרת העור בהעברה מכנית. על כן סביר להניח כי יתושים נוספים מסוגלים להעביר את המחלה גם כן.

## 2. מטרת המחקר:

ניתוח גורמי הסיכון לקטרת העור באמצעות חקירה אפידמיולוגית של ההתפרצויות בעין צורים ב-2006 וביישובים עוטפי עזה ב-2007. החקירה כוללת את בחינת אפשרויות ההגעה של הנגיף

לישראל, ודינאמיקת ההתפשטות של המחלה בין עדרים ובתוך העדר, תוך זיהוי גורמי סיכון שונים להדבקת עדרים מבחינת מקום, מצב חיסוני, סוג הבקר וגודל העדר.

זיהוי הווקטורים המעורבים בהעברת קטרת העור בישראל על ידי פיתוח מערכות PCR לזיהוי נגיף קטרת העור ובידודו מפרוקי רגליים. עיקר המחקר יתמקד בביסוסו של זבוב האורווה כמעביר העיקרי של המחלה, ויכלול סקר לנוכחות זבוב האורווה בסביבת היישובים בהם התפרצה המחלה, איסוף נרחב של זבובים משטחי ההתפרצות, והקמת מערכת האכלה מלאכותית. ווקטור נוסף שייבדק לנוכחות הנגיף הוא יתוש כולכית הבית.

## תוצאות

### 1. ניתוח אפידמיולוגי של התפרצויות קטרת העור בארץ

#### 1.1 השוואה בין התפרצויות קטרת העור בישראל

תחילה, נבדק אופן התפשטות המחלה ב-1989 ו-2006, השונה ביסודו מאופן ההתפשטות שנצפתה ב-2007. השוואה בין ההתפרצויות מודגמת בטבלה מס' 2:

טבלה מס' 2: השוואה בין התפרצויות קטרת העור בישראל

2007	2006	1989	
6	1	1	מספר משקים שנפגעו
מספר משקים המקיפים את רצועת עזה. מרחקים של 1.4 עד 6.8 ק"מ מרצועת עזה	עין צורים - משק המוקף רפתות חלב רבות. ממוקם 30 ק"מ מרצועת עזה	פדויים - משק המוקף רפתות חלב רבות. ממוקם כ-20 ק"מ מרצועת עזה	מיקום הפגיעה
נע בין 8% ל-50% פרות מושמדות	כ-34% פרות מושמדות	14 מתוך 17 משקים נפגעים. כל הפרות מושמדות	שיעור הפגיעה בפרות
משקי בקר לחלב ובקר לבשר	בקר לחלב	בקר לחלב	סוג המשק
בית חאנון ברצועת עזה	מצרים - איסמעליה	מצרים - איסמעליה ואל-עריש	המקום הקרוב ביותר הנגוע מחוץ לישראל
קוטלי חרקים, חיסון, מעקב והוצאה מן העדר	קוטלי חרקים, חיסון, מעקב והוצאה מן העדר	קוטלי חרקים, חיסון, מעקב והוצאה מן העדר	התערבות
9/6/2007	7/6/2006	19/8/1989	תאריך התפרצות ראשונה
משקים מחוסנים	כשבועיים לאחר תחילת ההתפרצות	חיסון לכל העדרים ברדיוס 50 ק"מ לאחר ההתפרצות	שימוש בתרכיב

למרות שצפיפות העדרים סביב פדויים ועין צורים גבוהה מאוד, ההתפרצות התרחשה ביישוב אחד בלבד, בעוד ב-2007 ההתפרצות התרחשה במספר עדרים, ועם תלות מרחבית במקור הסביר של המחלה ברצועת עזה. כמו כן, מתחקיר ההתפרצויות עולה כי לא התקיימה תנועה של בעלי חיים חדשים לרפתות ממשקים אחרים. ראיות אלו, בנוסף לעדויות לכך שהמקום הקרוב ביותר ב-1989 ו-2006 בו דווח על התפרצות קטרת העור הוא מצרים, מחזקות את ההנחה שמקור ההדבקה בשנים אלו רחוק מאזור ההתפרצות.

תחילה, התבצע ניתוח גורמי סיכון לקטרת העור ברמת המשק, על פי נתוני ההתפרצות בעין צורים ב-2006. לאחר מכן, על מנת לחזק את הקשר בין הגעת הנגיף לישראל מאזור מצרים, התבצעה אנליזה של רוחות בעזרת תוכנת ה-Hysplit, לאיתור רוחות דרומיות בתקופה הקודמת להתפרצות בארץ, בשנים 1989 ו-2006. לבסוף, בוצע ניתוח גורמי הסיכון לתחלואה בין משקים שונים, על פי התפרצויות קטרת העור במשקי בקר לחלב ובשר באזור עוטף עזה ב-2007.

## 1.2 ניתוח גורמי הסיכון לתחלואה ברמת המשק

### 1.2.1 גורמי סיכון למחלה ממושטת של קטרת העור

כל הקבוצות בעדר היו נגועות במחלה בשיעור התקף שנע בין 20%-56%. קבוצת העגלים היונקים, וקבוצת העגלות בנות 10-12 חודשים, הראו סיכון מופחת מובהק סטטיסטית לחלות במחלה ממושטת בהשוואה לקבוצת העגלות הנחלבות. בניתוח החד-משתני, גיל, סטטוס חליבה (נחלבת או יבשה), תחלובה, וצפיפות פרות/עגלות בכל קבוצה היו קשורים בצורה מובהקת לסיכון לקטרת העור (טבלה מס' 3 ו-4). רק צפיפות הפרות בקבוצה וסטטוס החליבה נמצאו כקשורים בצורה מובהקת בניתוח הרב-משתני, ולכן נכללו במודל הרגרסיה הלוגיסטי הסופי (טבלה מס' 5).

טבלה מס' 3: ניתוח חד-משתני של גורמי סיכון למחלה ממושטת

P value	סיכון יחסי (CI95%)	שיעור התקף	משתנה
			תחלובה (להוציא זכרים)
NA	Reference	50/199 (25.1%)	0
0.007	1.59 (1.14-2.2)	45/113 (39.8%)	1
0.001	1.63 (1.21-2.2)	70/171 (40.9%)	>2
			קבוצה
NA	Reference	43/105 (41%)	עגלות חולבות, 1
1	1 (0.72-1.39)	41/100 (41%)	פרות חולבות, 2
0.29	1.37 (0.84-2.24)	9/16 (56.2%)	הכנה להמלטה, 15
0.32	0.75 (0.43-1.28)	11/36 (30.6%)	עגלות הרות והזרעה 21
0.016	0.53 (0.31-0.9)	13/60 (21.7%)	עגלות, 10-12 חודשים 23
0.39	0.76 (0.42-1.37)	9/29 (31%)	24- עגלות הרות
0.16	0.65 (0.35-1.18)	9/34 (26.5%)	25- פרות יבשות
0.27	1.25 (0.86-1.82)	21/41 (51.2%)	26- קבוצת חליבה אחרונה
0.55	0.87 (0.6-1.25)	30/84 (35.7%)	38- עגלי פיטום
0.002	0.49 (0.31-0.76)	21/105 (20%)	39- עגלים יונקים
			מין
NA	Reference	41/126 (32.5%)	זכר
0.75	1.05 (0.8-1.39)	166/484 (34.3%)	נקבה



			פרות לעומת עגלים
NA	Reference	89/323 (27.6%)	עגל/עגלה
<0.001	1.48 (1.18-1.85)	116/285 (40.7%)	פרה

טבלה מס' 4: ניתוח חד-משתני של משתנים רציפים המראים קשר למחלה ממושטת

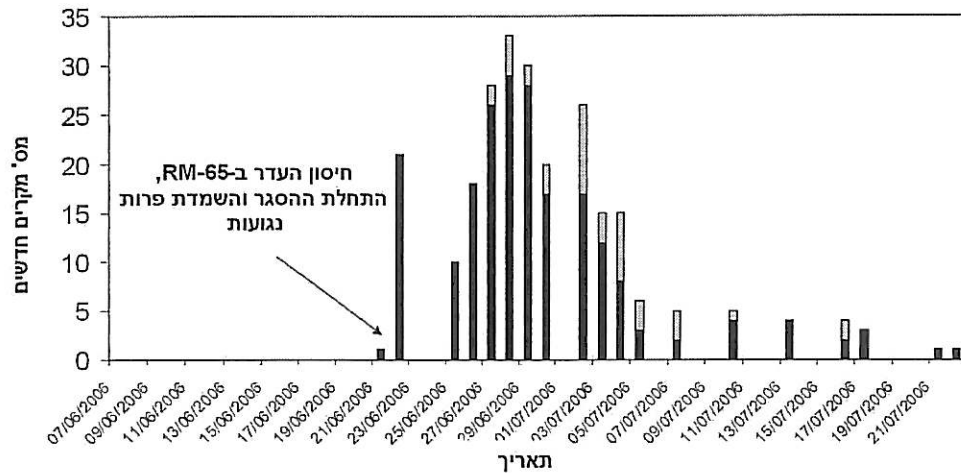
P value	יחס צולב (CI95%)	משתנה
0.005	1.12 (1.04-1.21)	גיל (שנים)
<0.001	0.91 (0.86-0.95)	צפיפות (עגלים/פרות ל-100 מטרים ריבועיים)

טבלה מס' 5: ניתוח רב משתני של גורמי הסיכון למחלה ממושטת

P value	יחס צולב (CI95%)	משתנה
0.009	0.91 (0.86-0.98)	צפיפות (עגלים/פרות ל-100 מטרים ריבועיים)
0.056	1.52 (0.99-2.33)	פרות לעומת עגלים

### 1.2.2 דינאמיקת ההתפרצות

העקומה האפיוזואוטית מראה שלושה גלים רציפים של תמותה (איור מס' 1). מקרה המפתח, ה-Index case, התגלה ב-7 ביוני. המקרים הבאים התגלו 12 ימים מאוחר יותר, אבל ייתכן שהתרחשו גם לפני. רק ב-22 ליוני התחיל הפיקוח היומי האקטיבי. אולם, הפיקוח היה בלתי רציף במהלך סופי השבוע, ולכן, 10 בעלי חיים אשר התגלו ב-25 ביוני, יכלו לפתח את המחלה ב-24 וב-23 ליוני גם כן. מכאן ניתן להסיק כי בשלב זה נצפתה ירידה בהופעת המקרים החדשים, אשר מקבילה לסוף של הגל השני של ההדבקה. לאחר מכן נצפה גל שלישי עוקב, עם פיק של מקרים ב-30 ליוני, שאחרי נצפית ירידה בהופעת המקרים החדשים. הנגיף התפשט ל-7 קבוצות ב-15 הימים הראשונים ממציאית מקרה המפתח. בקבוצות אלו לא היה קשר בין שיעור ההתקף בשלב התחלתי זה לבין אחוז בעלי החיים שהודבקו בשלבים מאוחרים יותר של ההתפרצות ( $R^2=0.03$ ). 3 קבוצות אחרות הודבקו במחלה ב-8 הימים שלאחר מקרה המפתח. בשתיים מהקבוצות הללו (פרות יבשות ועגלות הרות), 90% מבעלי החיים שהודבקו הראו סימנים קליניים תוך 4 ימים מהתחלת המקרה הראשון בקבוצה, כלומר פחות מחצי מזמן האינקובציה הידוע של קטרת העור. בקבוצה השלישית (עגלים יונקים), המחלה החלה להופיע רק 23 ימים לאחר תחילת ההתפרצות. קבוצה זו היתה ממוקמת במרחק של לפחות 50 מטרים צפון-מערבית לקבוצות האחרות. ייתכן והתחלואה מאוחרת קשורה למרחק משאר קבוצות העדר או לגיל הנמוך במיוחד של בעלי-החיים בקבוצה זו. לא ניתן להפריד בין שני המשתנים הללו על מנת למצוא מי מהם הוא בעל המשמעות בקביעת מועד תחילת המחלה המאוחר בקבוצה.



איור מס' 1: עקומה אפידמית של התפרצות קטרת העור בעין-צורים.

### 1.3 ניתוח רוחות באמצעות מודל HYSPLIT

#### 1.3.1 תבנית הרוחות בשנים 1989 ו-2006

בחינת הרוחות בשנים 1989 ו-2006 בין החודשים פברואר ליולי, מצביעה על תבנית דומה בחודשי החורף (פברואר עד אפריל); רוב הרוחות בחודשים אלו מגיעות לישראל מכיוון מערב וצפון-מערב. כל מספר ימים מתרחש תהליך מחזורי, במהלכו הרוחות מגיעות לארץ ישראל מהמערב, לאחר מכן מהצפון, מהמזרח ומדרום, שוב ברוחות מהמערב וצפון-מערב וחוזר חלילה. מעגל רוחות זה נמשך מספר ימים, והוא מתרחש במרווחים שונים, שטווחם נע בין 5 ל-14 ימים. בחודשי הקיץ לעומת זאת, לא נצפו מעגלי רוחות דומים, והרוחות מגיעות בעיקר מכיוון מערב וצפון-מערב. מעגל הרוחות האחרון בשתי השנים (1989 ו-2006) מתקיים בסוף חודש אפריל.

#### 1.3.2 רוחות בשנת 1989

ב-9-1988 התרחשו התפרצויות קטרת עור באיסמעליה ובאל-עריש שבמצרים, ועל כן מטרת סריקת הרוחות היתה לאתר רוחות מכיוון דרום המגיעות לאזור פדויים. כאמור, במהלך החודשים פברואר – יולי, ישנן רוחות שמגיעות מכיוון דרום רק עד סוף חודש אפריל, ולאחר מכן, בחודשי הקיץ, מגיעות הרוחות בעיקר מכיוון מערב וצפון-מערב. במהלך החודשים מאי-יולי ישנם 2 ימים בלבד, בהם עוברות רוחות באזור אל-עריש ובאזור פדויים; ראשונה, בתאריך 12/6/1989 (כחודשיים לפני ההתפרצות), רוח בגובה 1000 מטרים העוברת באל-עריש בשעה 6:00, ומגיעה לפדויים לאחר 5 שעות, ב-11:00. שנייה, בתאריך 7/7/1989 (כחודש וחצי לפני ההתפרצות), רוח בגובה 700 מטרים העוברת באל-עריש בשעה 9:00, ומגיעה לפדויים לאחר 6 שעות, ב-15:00. לא נצפו רוחות בחודשים האלו שעברו באיסמעליה.

#### 1.3.3 רוחות בשנת 2006

ב-2006 התרחשה התפרצות קטרת העור באיסמעליה שבמצרים מספר חודשים לפני ההתפרצות בעין צורים ביוני 06'. כאמור, במהלך החודשים פברואר – אפריל מתקיים מעגל רוחות שבו מגיעות לאזורינו רוחות גם מהדרום. הפעם האחרונה שבו התקיים מעגל רוחות כגון זה, היה ב-29/4/06. בתאריך זה התקיימו רוחות דרומיות ודרום-מערביות שהגיעו מכיוון מצרים. הרוח

נמדדה בגובה 600 מטרים מעל הקרקע, עוברת באיסמעליה בשעה 00:00, ומגיעה לעין-צורים 12 שעות לאחר מכן, ב-12:00. הרוח הדרומיות מתקיימות כחודש וחצי לפני ההתפרצות.

#### 1.4 ניתוח גורמי הסיכון בין משקים שונים

##### 1.4.1 ניתוח גורמי הסיכון לפגיעה בעדר

בניתוח החד-משתני, רק גורם המרחק מבית-חאנון שברצועת עזה, הראה קשר מובהק לסיכון לקטרת העור (טבלה מס' 6). באיור מס' 2 מודגם הקשר בין המרחק לבית חאנון, לבין אחוז היישובים הנפגעים. לא נמצא קשר מובהק בין מיקום העדר ביחס לכיוון הרוח הממוצעת בשלוש תקופות הזמן הנמדדות (טבלה מס' 6), למעט כיוון הרוח הממוצעת בין ה-15-1 למאי 2007, שהיא קרובה למובהקת. כמו-כן, סוג העדר (בקר לבשר או בקר לחלב) לא נמצא כמהווה גורם סיכון לפגיעה. בניתוח רב-משתני (טבלה מס' 7), נכללו רק המרחק מבית חאנון, וזווית הרוח הממוצעת בין ה-1 ל-15 במאי כמשתנים רלוונטיים. גם בניתוח זה המרחק מבית-חאנון הוא מובהק, ואילו זווית הרוח קרובה למובהקת.

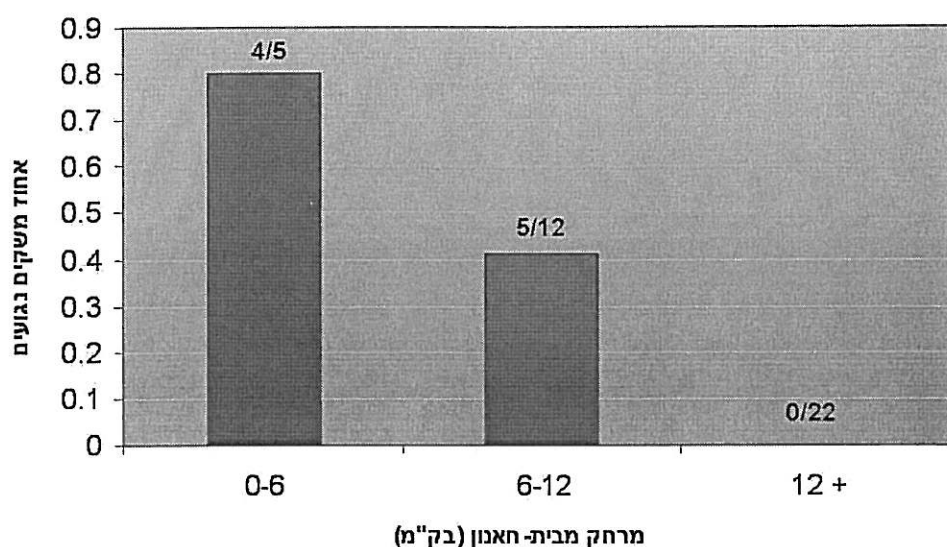
טבלה מס' 6: מודל רגרסיה לוגיסטית לתיאור גורמי הסיכון להדבקה של עדר בקטרת העור בעת ההתפרצות ב-2007 (ניתוח חד-משתני):

משתנה	יחס צולב (CI95%)	P value
מרחק מבית חאנון (ק"מ)	0.69 (לק"מ) (-0.5-0.95)	0.023
הזווית של מיקום העדר ביחס לכיוון הרוח הממוצע*	תקופת מדידת הרוח:	
	1-15 במאי	0.095
	16-31 במאי	0.77
	1-15 ביוני	0.77
	16-30 ביוני	0.311
	1-15 ביולי	0.183
סוג העדר		
בקר לבשר	קטגורית יחוס	לא רלוונטי
בקר לחלב	0.25 (0.04-1.8)	0.17

\*נכללו רק רוחות במהירות גבוהה מ-3.5 מ' לשנייה

טבלה מס' 7: מודל רגרסיה לוגיסטית לתיאור גורמי הסיכון להדבקה של עדר בקטרת העור בעת ההתפרצות ב-2007 (ניתוח רב-משתני):

משתנה	יחס צולב (CI95%)	P value
הזווית ב-1-15 למאי	0.97 (0.93-1.004)	0.09
מרחק מבית חאנון (בק"מ)	0.68 (0.48-0.96)	0.029



איור מס' 2: גרף המתאר את אחוז היישובים שנפגעו בקטרת העור ב-2007 במרחקים שונים מבית חאנון. ניתן לראות שככל שמתרחקים מבית-חאנון, אחוז התחלואה יורד.

#### 1.4.2 ניתוח גורמי הסיכון לתחלואה בעדר

בהשוואה בין עקומות ההישרדות של המשקים השונים נמצאו הבדלים ברורים בין 2 סוגי משקים – משקים בהם התחלואה מגיעה ללמעלה מ-20%, ומשקים בהם התחלואה לא עולה על 10%. ב-2007, המשקים בהם אחוזי התחלואה עוברים את ה-20% הם משקי הבקר לבשר באור-הנר (כולל עגלי הפיטום), ניר-עם וארז. המשקים בהם התחלואה לא עולה על 10% הם רפתות החלב בעלומים, באור-הנר, בארז, ועדר הבקר לבשר בחוות השקמים. עקומת ההתפרצות ברפת החלב בעין-צורים נכנסת לקטגוריה הראשונה עם אחוזי תחלואה גבוהים.

ניתן לראות שבקבוצת אחוזי התחלואה הגבוהים, כל המשקים הם משקי בקר לבשר למעט עין-צורים, ובקבוצת האחוזים הנמוכים, כל המשקים הם רפתות חלב, למעט חוות השקמים. ההבדל המובהק בין שתי קבוצות אלו הוא באחוז בעלי החיים המושמד ההתחלתי (ביום גילוי המחלה). בקבוצת המשקים בהם אחוזי התחלואה לא עוברים את 10%, אחוז המושמדים ב-5 ימים הראשונים להתפרצות נמוך מאוד (ממוצע של 1.8%), ואילו במשקים בהם אחוזי התחלואה גבוהים, אחוז המושמדים ב-5 ימים הראשונים גבוה בהרבה (ממוצע של 16.6%). ברוב המשקים בהם אחוזי התחלואה גבוהים, ההשמדות מתחילות ממספר בעלי-חיים גבוה כבר מהיום הראשון לגילוי.

#### 2. זיהוי הווקטור המעורב בהעברת קטרת העור בישראל

##### 2.1 סקר להערכת כמות זבובי האורווה

בסקר להערכת כמות הזבובים נמצא כי באזור הדרום בכלליות, ובאזור עוטף עזה בפרט, נאספו זבובים רבים יותר מאשר באזורים הצפוניים של הארץ. באזור הצפון נלכדו עד כ-5 זבובים ברבע שעה, ואילו באזור הדרום נלכדו במספר משקים כ-200 זבובים. כמו כן בקיבוץ עין צורים, נלכד מספר הזבובים הגבוה ביותר – כ-300 זבובים ברבע שעה.

##### 2.2 מערכת ה-PCR לזיהוי הנגיף ברקמות בקר ובחזקים

נגיף קטרת העור זוהה באמצעות מערכת ה-PCR (תחלי ה-viral fusion and attachment gene) ב-DNA שבודד מקטרית של פרות בהתפרצויות שהתרחשו ב-2006 ו-2007. הנגיף לא זוהה ברקמת Lymph node של פרה נגועה מעין צורים.

כמו כן, נבדק DNA שהופק מקטרית של פרה נגועה, לעומת DNA שהופק מהעור ליד הקטרית בפרה מאור-הנר (התפרצות 2007). נמצא כי נגיף קטרת העור מצוי בצורה מזערית אם בכלל בעור ליד הקטרית, לעומת כמותו הגבוהה בקטרית עצמה.

בניסויים שמטרתם לזהות את הנגיף בחרקים (מודגם בהמשך), פרט לביקורת שלילית וחיובית, בוצעה ביקורת גם על הפקת ה-DNA מהחרקים, בעזרת בדיקת נוכחות גן היחידה הריבוזומלית הקטנה (18S) של חרקים. בניסוי הודגמה באמצעות PCR נוכחות הגן 18S בצורה ברורה בזבובים, ובצורה מעטה בפרה (הדבר נובע מכך שישנו דמיון מסוים בין ה-18S של הפרה לזה של החרקים, ולכן הגן מוגבר בצורה מעטה).

על מנת לוודא שהתהליך מתאים להפקת ה-DNA של החרקים וגם ל-DNA של הנגיף, נערך ניסוי spiking של הנגיף במהולים שונים לתוך זבובים –  $10^{-1}$ ,  $10^0$ ,  $10^1$ ,  $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$ . מכשיר ה-PCR הגביר את מקטע ה-DNA של הנגיף עד מיהול  $10^2$  TCID<sub>50</sub> (תמונות לא מובאות).

### 2.3 ניסוי האכלה על קטרית של פרה נגועה

מתוך 85 זבובי אורווה שהאכלו על קטרית נגועה, רק 5 הדגימו נוכחות של נגיף, ורק בקבוצה שהומתה בזמן 0 לאחר ההאכלה. הקטרית נבדקה ב-PCR לנוכחות הנגיף. כמו-כן המקטעים שהוגברו ב-PCR מהזבוב ומהקטרית נשלחו לריצוף והשוו עם ה-GenBank.

### 2.4 בדיקת זבובים משטח ההתפרצות ב-PCR

לא הודגמה נוכחות נגיף ב-120 זבובים שנלכדו משטח הרפת בעלומים, בזמן ההתפרצות ב-2007.

### 2.5 ניסוי ראשוני של האכלה מלאכותית ביתושים

בניסוי האכלה מלאכותית של יתוש כולכית הבית (*Culex pipiens*), כל 5 קבוצות בטני היתושים שהומתו בזמנים שונים (10 דקות, 1 שעה, 2 שעות, 4 שעות ו-8 שעות) לאחר אכילת הדם הדגימו נוכחות של נגיף. לא הודגמה נוכחות של נגיף מראשי היתושים (לא מופיע בתמונה).

## דיון ומסקנות

### 1. הניתוח האפידמיולוגי של התפרצויות קטרת העור בישראל

1.1 ניתוח גורמי סיכון בתוך העדר - חקירה אפידמיולוגית של ההתפרצות בעין-צורים, 2006 – תוצאות ניתוח גורמי הסיכון בתוך העדר, מראות כי בהתפרצויות טבעיות, העברה של קטרת העור על ידי מגע בין הפרות היא בעלת אפקט זניח. המסקנה הזו נתמכת על ידי מספר ממצאים – ההתפשטות ההתחלתית של המחלה ממקרה המפתח (ה-Index case), התרחשה בו זמנית ל-7 קבוצות בעדר, אשר לא באו במגע ישיר אחת עם השנייה, ולא חלקו מזון ומים. ממצא זה מוביל לכך שהתפשטות הנגיף היא דרך נתיבים לא-ישירים. ברוב הקבוצות עברו יותר מ-8 ימים (תקופת האינקובציה של הנגיף) בין ההופעה של המקרים הראשונים בקבוצה, עד להופעת הסימנים הקליניים ב-90% מבעלי-החיים המודבקים בקבוצה. דבר זה מצביע על הדבקה

שניונית בקבוצה. אולם, העובדה כי אין קורלציה בין אחוז החיות המודבקות בהתחלה בכל קבוצה, לשיעור ההתקף הסופי בכל קבוצה, מראה על העברה שווה של הנגיף בתוך ובין הקבוצות. העדר הדבקה במגע ישיר נתמך באופן הטוב ביותר על ידי העובדה כי בשתי הקבוצות שנדבקו אחרונות, רק 3-5 ימים עברו בין ההתחלה של הסימנים הקליניים במקרים הראשונים, להופעה של סימנים קליניים ב-90% מהחיות שהודבקו בסופו של דבר. תקופת זמן זו, מהווה בערך חצי מתקופת הזמן הממוצעת לאינקובציה של קטרת העור (Tuppurainen et al., 2005). דבר זה מצביע על כך שההדבקה השניונית בקבוצות אלו בקושי התרחשה, ורוב המקרים הם כתוצאה מהדבקה לא-ישירה בנגיף מקבוצות אחרות. ממצא מעניין נוסף הוא הקשר בין צפיפות נמוכה של בקר בקבוצה, לשיעור התקף הסופי גבוה. ממצא זה, אשר כביכול מנוגד להגיון, תומך גם בחשיבות הרבה של חרקים מוצצי דם בהעברת הנגיף, וגם בחוסר החשיבות או בחשיבות הזניחה של העברה ישירה; אם מגע ישיר היה מהווה חלק משמעותי בהעברת הנגיף, היינו מצפים לקשר חיובי בין צפיפות הבקר לשיעור ההתקף הסופי, מכיוון שצפיפות גבוהה גורמת למגע גדול יותר בין הפרות. בניגוד לכך, העברה על-ידי חרקים צפויה להיות בעלת קשר הפוך עם צפיפות הבקר; בעבר הראו מתמטית כי קיים קשר חיובי בין היחס בין מספר החרקים המעבירים ומספר המארחים (hosts), ובין עליה בקצב ההעברה של הנגיף (Gubbins et al., 2008). במחקר נוסף הראו כי ככל שגודל העדר עולה, היחס בין מספר החרקים מוצצי הדם למספר המארחים יורד (Toir et al., 2007). לפיכך, ניתן להניח כי בקבוצות צפופות, היחס בין מס' החרקים למספר המארחים נמוך יותר, ולכן ההעברה נמוכה יותר. קשר זה נמצא מובהק גם בניתוח החד-משתני וגם בניתוח הרב-משתני, וגם לאחר הוצאה של קבוצת היונקים (קבוצה מיוחדת בהתפרצות זו, הסבר בהמשך). גיל נמצא כגורם סיכון מובהק בניתוח החד-משתני, וכמעט מובהק סטטיסטית בניתוח הרב-משתני. ניתוח גורם התחלובה, לאחר הוצאה של היונקים הזכרים, הראתה הבדל מובהק סטטיסטי בין עגלות לפרות (תחלובה ראשונה ומעלה). ייתכן כי מיקום הקבוצה היווה תפקיד בהעברת המחלה, כפי שנראה בשיעור ההתקף הנמוך בקבוצת היונקים, אשר ממוקמת במרחק של לפחות 50 מטרים מהקבוצות האחרות. אולם סביר כי סיבה זו היא האחרונה להשפיע. למרות שבגורם המרחק בקבוצה זו יכול להיות מעורב גם גורם הגיל, ממצא זה מדגיש את חשיבות המיקום בניתוח גורמי סיכון בהעברה של מחלות מדבקות. תוצאות המחקר הנוכחי מדגימות כי קטרת העור מועברת בעיקר על ידי מגע לא-ישיר, וזוהי דרך ההדבקה היעילה ביותר. דרך הדבקה פוטנציאלית לא-ישירה יכולה להיות או על-ידי הרופא/ הגורם המטפל, או על-ידי חרקים מעופפים. הדבקה על ידי הגורם המטפל, לפי היקף התפרצות זו, אינה סבירה. חיסון לכל העדר סופק ב-21 וב-22 ליוני, וההתפרצות הגיעה לשיאה 6-7 ימים מאוחר יותר, שזו תקופה קצרה מתקופת האינקובציה המשוערת. כמו כן, החיסון ניתן תת-עורי, וכפי שהראו בעבר, דרך חיסון זו עלולה לגרום לכל היותר למחלה נקודתית (Carr and Kitching, 1995a), בעוד שרוב בעלי החיים בעדר זה פיתחו מחלה ממושטת. ניתוח של גל ההתפרצות השני, אשר ארע בין ה-21 ל-25 ליוני, הראה חוסר קשר בין תמותה לבין מתן החיסון. לכן, הדרך הסבירה ביותר להעברת הנגיף היא על ידי חרקים מוצצי דם (ידון בפרק נפרד).

## 1.2 ניתוח הרוחות

ניתוח הרוחות בשנים 1989 ו-2006, ובשנים נוספות, מגלה תבנית קבועה. רוב הרוחות במהלך השנים הללו (ומספר שנים נוספות שנבדקו) מגיעות לישראל מכיוון מערב וצפון-מערב. בחודשי החורף מתקיים מעגל רוחות המתרחש כל מספר ימים משתנה. המעגל מתחיל מרוחות צפוניות (רוחות המגיעות לארץ מכיוון צפון), לאחר מכן רוחות מזרחיות, דרומיות, ומערביות. לקראת סוף אפריל-תחילת מאי, מעגלי הרוחות נפסקים, והרוחות הן בעיקר מערביות וצפון-מערביות (מכיוון הים). נוסף לממצא זה, ניתוח הרוחות בשנים 1989 ו-2006 לפי מודל Hysplit מעיד כי כחודש וחצי לפני ההתפרצויות בשתי השנים הללו, עוברת רוח באזור בו לפי עדויות מתחוללת מחלה במצרים ומגיעה לישובים הנפגעים; ב-1989 רוח בגובה 700 מטרים עוברת באל-עריש, ומגיעה למושב פדויים אשר נפגע באותה שנה, 6 שעות לאחר מכן. ב-2006 עוברת רוח בגובה 600 מטרים באיסמעליה, ומגיעה לקיבוץ עין-צורים 12 שעות לאחר מכן. בשתי השנים הללו, נפגע כאמור יישוב אחד בלבד, בעוד שב-2007 נפגע מספר רב של ישובים. לפי ממצאים אלו, המקור הסביר ביותר של המחלה בשנים 1989 ו-2006 הוא מצרים, ולא ניתן להוציא מכלל אפשרות את נשיאת הנגיף על ידי רוחות. את התוצאות מחזקת העובדה, כי בשנים אלו נפגע רק יישוב אחד (עם מקרים ספוראדיים בישובים נוספים) מתוך עשרות ישובים המצויים בצפיפות רבה. הדבר מעיד כי זליגת הנגיף היא ככל הנראה ממקום רחוק. בניגוד לשנים אלו, אופן ההתפשטות השונה בשנת 2007, בה נפגעים מספר ישובים וביחס הפוך למרחק מנקודה קרובה בה ידועה מחלה (רצועת עזה), מחזק את העדויות לכך כי מקור המחלה נמצא בקרבת מקום. לפי דיווחים, הוצאת פרות נגועות מהעדר, לא מהווה מדיניות מקובלת ברצועת עזה. על כן סביר שבמשך תקופה ארוכה הנגיף זלג מאזור הרצועה לאזור יישובי עוטף עזה, וגרם לתחלואה הרבה והממושכת בששת היישובים שנפגעו. ההשערה לפיה דרך כניסת קטרת העור לישראל היא הסעת הווקטור על-גבי רוחות הועלתה בעבר על ידי ירוחם ושותפיו (1992). ההשערה מבוססת על מחקרים אנטומולוגיים המראים כי חרקים שונים יכולים להינשא על ידי רוחות בצורה פאסיבית או אקטיבית (Reynolds et al., 2006). הצורה הפאסיבית היא כאשר מתקיימות רוחות חזקות בגובה נמוך, המעלות חרקים לגובה בו הם נישאים על-גבי רוחות למרחקים ארוכים. הצורה האקטיבית היא כאשר חרקים עפים בצורה אקטיבית לגובה גבוה בו יש רוחות חזקות על מנת להינשא על-ידי הרוח לבתי גידול חדשים. אחת הסיבות להתנהגות זו היא תחרות בין חרקים מאותו המין או בין מינים שונים, חוסר במזון בבתי הגידול, הרס של בית הגידול הנוכחי ועוד. אמיתות ההשערה לפיה הווקטור הוסע לארץ על-גבי רוחות לא נבדקה אמפירית במחקר זה. אולם התוצאות מדגימות כי האפשרות להסעה של הווקטור על ידי רוחות היא אפשרית מבחינת זמני התפרצות המחלה בארץ, ומתיישבת עם תוצאות התפשטות המחלה בשטח. הממצאים מאפשרים עם כן חיזוי של התפשטות המחלה לישראל. במידה וישנם דיווחים על קטרת עור במצרים בחודשי החורף המאוחרים, ישנה אפשרות לחזות התפרצויות של המחלה בסביבות חודש יוני. קיום התפרצות בלתי נשלטת באזור קרוב הרבה יותר כמו רצועת עזה תגרום לצורת התפשטות שונה ומטבע הדברים מעמידה בסיכון רב יותר את משק הבקר בישראל כפי שנצפה ב-2007. מחקר זה אינו הראשון להשתמש ברוחות על-מנת להסביר התפשטות מחלות. ב-2007 הצליחו גלוסטר ושותפיו (Gloster et al., 2007) לחזות בעזרת מודל רוחות כי מחלת הבקר והצאן כחול-הלשון (Blue-tongue) המשתוללת בצפון-אירופה תתפרץ גם באנגליה. מודל הרוחות הפרוספקטיבי אשר הסתמך על תבנית רוחות ידועה החוזרת על עצמה כמעט מדי שנה

חזה כי מאזור נגוע במחלה בצפון-אירופה יגיעו רוחות לאזור בו יש בקר רגיש באנגליה. במחקר נוסף שהתפרסם ב-2007 הראו חוקרים ישראלים (Paz and Broza, 2007) קשר בין אזורי התפשטות מחלת הכולרה באפריקה לכיווני הרוחות הדומיננטיות על-פני הקרקע. במחקר זה השתמשו החוקרים באחד המודלים של NOAA, אותו הארגון לו שייך גם מודל ה-Hysplit, בו נעשה שימוש במחקר הנוכחי. תוצאות המחקר בנושא הרוחות מבוססות על מודל, ועל כן המשך המחקר צריך לכלול אימות של תוצאות המודל, על-ידי כלי מחקר אחר. כלי מחקר מטאורולוגיים אפשריים הם תחנות מדידה המפוזרות ברחבי הארץ, ומודדות את כיוון הרוח ומהירותה על פני הקרקע. הכלי אמור לאמת את כיוון הרוח, ולא את מהירותה, שכן מדובר ברוחות נמוכות יותר, ובדרך-כלל פחות מהירות.

חשוב לציין כי האפשרות שהווקטור נישא על-גבי רוחות אינה מסייעת בזיהוי הווקטור שמעביר את המחלה בארץ ואל הארץ. כמו-כן, ייתכן בהחלט כי הווקטור שנישא על-גבי הרוח שונה מזה שגרם להתפשטות המחלה בתוך העדר עצמו, ובין עדרים שונים.

### **1.3 ניתוח גורמי סיכון לתחלואה בין משקים שונים**

#### **ניתוח גורמי הסיכון לפגיעה בעדר**

תוצאות ניתוח גורמי הסיכון לפגיעה בעדר, מראות כי ב-2007, הגורם שהשפיע על הפגיעה בעדרים הוא המרחק מבית-חאנון, מקור המחלה ברצועת עזה. מספר העדרים הרב שנפגע ב-2007 הוא תוצאה ישירה של הקרבה למקור המחלה, לעומת ההתפרצויות ב-1989 ו-2006, בהם מתפשטת המחלה רק בעדר אחד. למרות העובדה כי לא נמצא קשר בין כיוון הרוח הממוצע ב-2007 לעדרים שנפגעו, קשה לשלול אפשרות זו לחלוטין בעיקר מאחר וגודל המדגם קטן. בנוסף ניתוח הקשר לזווית ממוקד אחד עיקרי היא בעייתית מאחר וקיימת גם הדבקה בין המשקים. בהנחה כי המחלה מועברת באמצעות ווקטור, סביר כי תזוזת החרקים בין המשקים יכולה להיות גם על ידי רוחות וגם תנועה עצמאית. הגורם הנוסף שנמצא כי אינו גורם סיכון לקטרת העור הוא סוג העדר. זאת למרות פרסומים בעבר שטענו כי בקר לחלב רגיש יותר לקטרת העור מאשר בקר לבשר (Davies, 1991). בהתפרצות ב-2007 נפגעו עדרי בקר לבשר רבים, עם אחוזי תחלואה גבוהים ביותר.

#### **ניתוח גורמי הסיכון לתחלואה בעדר**

תוצאות ניתוח גורמי הסיכון לתחלואה בעדר ב-2006 ו-2007 מראות כי הגורם המשפיע ביותר על גודל ההתפרצות בעדר, הוא גילוי המחלה בשלביה המוקדמים, והתחלת השמדה מהירה של בעלי חיים נגועים. מסקנה זו נתמכת על ידי הממצא הבולט, לפיו עדרים אשר התחילו את ההשמדות ממספר בעלי-חיים גבוה (ביום הראשון עד ל-5 ימים הראשונים לאחר הגילוי), משמע גילו את המחלה בעדר בשלב מתקדם, הגיעו לאחוזי תמותה סופיים גבוהים. לעומתם, עדרים אשר החלו את ההשמדות ממספר בעלי-חיים נמוך מאוד, משמע גילו את ההתפרצות בשלבים מוקדמים של המחלה, הגיעו לאחוזי תמותה סופיים נמוכים, שלא עולים על 10%, ללא קשר לגודל העדר. מהתבוננות בסוג העדרים המראים אחוזי תמותה גבוהים או נמוכים, ניתן לראות כי רוב העדרים שלהם אחוזי תמותה גבוהים הם עדרי בקר לבשר (למעט עין-צורים), ורוב העדרים בעלי אחוזי תמותה נמוכים הם רפתות חלב (למעט חוות-השקמים). ישנם שני הסברים אפשריים לתופעה – פרות בקר לבשר, שהן פרות חומות מזני סימנטל, בראמה, שרולה ודרוטמאסטר, רגישות יותר למחלה מאשר פרות חלב שחור-לבן מסוג הולשטיין (Holstein- Friesian). אפשרות שנייה היא



שהפיקוח של עדרי הבקר לחלב הוא צמוד ותכוף יותר מאשר הפיקוח על עדרי הבקר לבשר. זאת מאחר ופרות החלב נצפות על בסיס יומי בעת החליבה, ומצויות בשטח מוגדר וקטן יחסית המקל על המעקב, בעוד פרות לבשר רועות בשטח מרעה פתוח, ואינן נצפות על בסיס יומי. כמו-כן, פעולות לבלימה של המחלה, כגון ריסוס בקוטלי חרקים יעילות יותר ברפת מאשר בשטח מרעה. ההשערה כי פרות בקר לבשר שייכות לזן רגיש יותר למחלה מאשר פרות החלב, אינה סבירה. זאת מפני שניתן לראות שבעדר הבקר לבשר בחוות השקמים, אחוזי התחלואה היו נמוכים. חיזוק נוסף מגיע מכך שלעדר החלב בעין-צורים, אחוזי תמותה גבוהים בהתפרצות ב-2006, בדומה לעדרי הבשר האחרים. לעומת זאת, ההשערה השנייה מתיישבת היטב עם 2 יוצאי דופן אלו- ההתפרצות בעין-צורים ב-2006 היתה פתאומית, לאחר 17 שנים בהן לא התרחשה התפרצות של קטרת העור בישראל, ועל כן לקח זמן רב עד לאבחון המחלה, והתחלת ההתערבות והשמדת הפרות. על-כן הגיעו אחוזי התחלואה בעדר למעל ל-30%. ב-2007 לעומת זאת, אובחנה המחלה במהירות ברפתות החלב, עקב המודעות הגבוהה מהשנה הקודמת, וההשמדות החלו עם גילוי הפרות הנגועות הראשונות. בעדרי הבקר לבשר, למרות הידיעה על המחלה המתפשטת, עצם המעקב הפחות על העדר, גילוי המחלה ארך זמן רב יותר. יוצאת דופן היא חוות-השקמים, בה נעשה פיקוח צמוד ויום-יומי על הפרות. אכן, פיקוח צמוד זה אפשר בלימה יעילה של המחלה בעדר, ואחוזי תמותה סופיים של 10% בלבד. בסיכומו של דבר, תוצאות המחקר הנוכחי מדגימות את חשיבות גילוי המחלה מוקדם, והתחלה מוקדמת של הוצאת בקר מהעדר. בניגוד לדעה שרווחה לפני ההתפרצות ב-2007, שגרסה כי תרכיב אבעבועות הצאן יעיל בבלימת המחלה, מדגימות התוצאות כי בלימת המחלה ב-2007, התאפשרה בעיקר אודות להוצאת הפרות מהעדר במהירות.

## 2. זיהוי הווקטור המעורב בהעברת קטרת העור בישראל

בהסתמך על מחקרים קודמים, מחקר זה התמקד בעיקר בביסוס זבוב האורווה (*Stomoxys calaitrans*) כמעביר אפשרי של נגיף קטרת העור. בנוסף, נבדק גם יתוש כולכית הבית (*Culex pipiens*) כמעביר אפשרי של הנגיף (תוצאות ראשוניות בלבד). בשלב ראשון של המחקר, היה צורך לברר את פיזור זבוב האורווה בישראל, והאם ברפתות נגועות ישנו מספר גבוה של זבובים. בסקר להערכת כמות זבובים אלו ב-2006, נמצא כי באזור עוטף עזה והדרום נלכד מספר זבובים רב בהרבה (עד 300 זבובים ברבע שעה), לעומת אזור הצפון והמרכז (0-65 זבובים בלבד). מספר הזבובים הרב ביותר נמצא בקיבוץ עין-צורים שבדרום. אולם, במחקר הנוכחי לא הצלחנו להדגים באופן ברור יכולת העברה של נגיף על-ידי זבוב או יתוש מסויים. מתוך 85 זבובי אורווה שהואכלו על קטריות, רק 5 הדגימו נוכחות של נגיף (עלומים, 2007). לא הודגמה נוכחות נגיף בזבובים שנלכדו משטח התפרצות קטרת העור (עלומים, 2007), בזמן ההתפרצות. מתוצאות ראשוניות של ניסוי האכלה מלאכותית של יתוש כולכית הבית בדם נגוע בנגיף, הודגמה נוכחות נגיף, כמעט בכל היתושים שנבדקו, 8 שעות לאחר האכילה. בכל המקרים בהם זוהה נגיף, הזיהוי התקבל מהבטן של הזבוב או היתוש, ולא מהראשים. היתושים הם מעבירים פוטנציאליים טובים כי ניזונים ישירות מכלי הדם. מחקרים קודמים הראו כי הדבקה תוך ורידית גורמת למחלה ממושטת וקשה יותר מאשר הדבקה עורית (Carn and Kitching, 1995b). העובדה כי צורת אכילת רוב היתושים היא תוך ורידית הופכת אותם למועמדים אידיאליים להעברה מכנית של קטרת העור. ב-2001 הראתה קבוצת חוקרים (Chihota et al., 2001) כי היתוש *Aedes aegypti*

מסוגל להעביר את קטרת העור בהעברה מכאנית לפרים רגישים, עד 6 ימים לאחר האכילה על פרים נגועים. לכן הגיוני כי מינים אחרים של יתושים מסוגלים להעביר את קטרת העור גם כן. בשני מינים נוספים של יתושים שנבדקו (Chihota et al., 2003), *Culex quinquefasciatus*, *Anopheles stephensi*, הודגם הנגיף ב-PCR ביתושים שאכלו על דם נגוע בנגיף 6 ו-8 ימים בהתאמה לאחר האכילה. אולם בניסיון הדבקה של פרים על ידי יתושים שאכלו על פרים נגועים, לא הודבקו אף אחד מהפריים, ולא הודגמו נוגדנים בדם. מאחר והעברה מכאנית אינה נחשבת כיעילה רצוי כי הפרש הזמן בין ארוחת הדם בה מודבק הווקטור ובין הארוחה בה הוא מדביק תהיה קצרה ככל שניתן. ביתושות פרק הזמן הזה הוא ממושך מאחר ונקבת היתוש זקוקה לארוחת הדם על מנת לפתח את הביצים שבבטנה וניזונה מדם רק לפני ההטלות. מרגע סיום ארוחת הדם, מחכה הנקבה מספר ימים משתנה (תלוי במין היתוש) עד לארוחת הדם הבאה. כל אלו פוגעים ביכולתם של יתושים להיות מעבירים מכאניים יעילים של הנגיף.

כאמור, יכולת העברה פוטנציאלית הודגמה בעבר במיני יתושים שונים, בעוד באחרים נמצא כי הנגיף אינו שורד די זמן כדי לאפשר העברתו. מכיוון שליתושים יש פוטנציאל להוות מעביר אידיאלי למחלת קטרת העור, ישנו צורך לבדוק יתושים שונים בארץ כמעבירים אפשריים. המחקר נמצא בראשיתו, ומתמקד תחילה ביתוש הנפוץ ביותר בארץ, כולכית הבית (*Culex pipiens*). ממצאינו הראשוניים מראים כי הנגיף שורד לפחות 8 שעות ביתוש, אולם יש צורך בהדגמת הישרדות הנגיף לתקופות ממושכות יותר ובהדגמת יכולת העברה לחיות רגישות. לעומת נקבת היתוש, זבוב האורווה (*Stomoxys calcitrans*), אינו ניזון ישירות מהווריד, אך הוא נחשב כמעביר פוטנציאלי טוב מפני שהוא ניזון ממספר פרות בזמן קצר. זבוב האורווה נחשב כאוכל מופרע (Interrupted feeder). עקיצתו כואבת לפרה, והיא מגרשת אותו בעזרת תזוזת השרירים, או בעזרת הזנב. על-כן נאלץ הזבוב לעקוץ מספר פרות עד שהוא משלים את ארוחת הדם שלו, ויכול להתאים כווקטור מכני יעיל ביותר של הנגיף. יתרה מכך, לעומת היתוש, גם הזכר וגם נקבת הזבוב ניזונים על דם באורח קבוע ולכן זמן המתנה בין ארוחות הדם אינו קשור להטלת ביצים ואינו עולה לרוב על יום. ב-1968 בודד נגיף קטרת העור מזבובי אורווה שהואכלו על בקר מודבק (Weiss, 1968). ב-1987 הצליחו Mellor ושותפיו להראות הדבקה של כבשים ועיזים בנגיפי ה-Sheep and Goat pox, על ידי זבובי אורווה שהואכלו על בע"ח מודבקים (Mellor et al., 1987). ב-2003, הודגם הנגיף בזבובים שאכלו על קטרית מיד לאחר ההדבקה, ויממה לאחר מכן. הנגיף לא הודגם בזבובים שאכלו על קטרית מעל ליום אחד (Chihota et al., 2003). כמו כן, בוצע ניסיון הדבקה של פרים בעזרת זבובים שאכלו על פרים נגועים אולם אף אחד מהפריים לא נדבק במחלה, ולא הדגים רמת נוגדנים בדם. ממצאי המחקר הנוכחי תומכים בממצאים אלו. ייחודו של המחקר הנוכחי, לעומת מחקרים שבוצעו בעבר, הוא בכך שלראשונה נעשה ניסיון לבודד את הנגיף מזבובי אורווה משטח ההתפרצות. העובדה כי לא זוהה נגיף באף אחד מהזבובים שנלכדו בשטח ההתפרצות בעלומים, אינה מפתיעה. הפרות הנגועות בקטרת העור ביום איסוף דגימות הזבובים בעלומים היוו אחוז קטן מסך כל הפרות בעדר. הזבובים נאספים ממשטחים שעליהם הם נחים, ולא מהפרות הנגועות עצמן, ועל-כן הסיכוי לאסוף כמות זבובים רבה, שלא ניזונו מהפרות הנגועות, גבוה. בנוסף, ישנו הבדל בין זיהוי הנגיף ב-PCR בזבובים שהואכלו על קטריות, לבין זבובים מהשטח. הסיכוי של זבוב שמואכל על אזור תחום

שבו קטריות להכיל כמות גבוהה יותר של נגיף הוא גבוה יותר. אולם תוצאות זיהוי הנגיף בזבובים שהואכלו על קטריות אינן תואמות את השערת המחקר. רק אחוז קטן מאוד מהזבובים הראה נוכחות נגיף (5 מתוך 85) בניגוד לציפיות. ייתכן כי משך הזמן שבו שהו הזבובים בהקפאה השפיע על פירוק ה-DNA של הנגיף. למרות שתוצאות ה-PCR אינן מצביעות על זבוב האורווה כמעביר האפשרי, אין לשלול את האפשרות שהוא לקח חלק בהעברת הנגיף בהתפרצויות בארץ. ראשית, ניסויי ההאכלה נעשו בתנאי שטח, ולא בתנאי מעבדה. שנית, ייתכן שכלי ה-PCR הרגיל אינו רגיש מספיק לזיהוי הנגיף בכמויות קטנות, שכן בניסוי הביקורת הנגיף זוהה עד ריכוז  $10^2$  TCID<sub>50</sub>, ולא פחות. לבסוף, אוכלוסיית הזבובים הגדולה שקיימת באזור הדרום וסביב רצועת עזה, מחזקת את הקשר בין זבוב האורווה לקטרת העור. תוצאות המחקר אינן מצביעות בצורה חד-משמעית על הווקטור המעביר את קטרת העור בישראל. אמנם, הן מבססות את הדרך להמשך המחקר לזיהוי הווקטור. קיים צורך להמשיך ולחקור את הנושא תוך פיתוח מערכת Real-Time PCR רגישה לזיהוי הנגיף, ובחינת הווקטורים שנבדקו לעיל, וווקטורים נוספים, לתקופות זמן ממושכות. לסיכום, מכיוון שדרך העברת הנגיף היא מכאנית, אין הכרח שישנו ווקטור יחיד שאחראי על ההעברה. ייתכן כי מספר ווקטורים מהווים בעת ובעונה אחת נתיב העברה בין הפרות. בסביבת הרפתות קיימות אוכלוסיות גדולות הן של זבובים והן של יתושים. בתי הגידול של היתושים הם מקורות המים הנמצאים בסביבת הרפת. בתי הגידול של זבובי האורווה הם אדמה רטובה ורקב בסביבת הרפת. לעיתים ריסוס בקוטלי חרקים של אזור הרפת עצמה, ועל הפרות, אינו מספיק על מנת להפחית את אוכלוסיות החרקים. טיפול נכון באזורי הגידול שלהם, כגון ייבוש מקווי מים עומדים ואזורי אדמה ורקב לחים, יכול להפחית משמעותית את מספר החרקים מוצצי הדם בסביבת הרפת.

## רשימת ספרות:

- Carmean, D., Kimsey, L.S., Berbee, M.L., 1992, 18S rDNA sequences and the holometabolous insects. *Mol Phylogenet Evol* 1, 270-278.
- Carn, V.M., 1993, Control of capripoxvirus infections. *Vaccine* 11, 1275-1279.
- Carn, V.M., Kitching, R.P., 1995a, The clinical response of cattle experimentally infected with lumpy skin disease (Neethling) virus. *Arch Virol* 140, 503-513.
- Carn, V.M., Kitching, R.P., 1995b, An investigation of possible routes of transmission of lumpy skin disease virus (Neethling). *Epidemiol Infect* 114, 219-226.
- Chihota, C.M., Rennie, L.F., Kitching, R.P., Mellor, P.S., 2001, Mechanical transmission of lumpy skin disease virus by *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Epidemiol Infect* 126, 317-321.

- Chihota, C.M., Rennie, L.F., Kitching, R.P., Mellor, P.S., 2003, Attempted mechanical transmission of lumpy skin disease virus by biting insects. *Med Vet Entomol* 17, 294-300.
- Davies, F.G., 1991, Lumpy skin disease: a growing problem in Africa and the Near East. *World Amm. Rev* 68, 37-42.
- Draxler, R.R., Hess, G.D., 1997, Description of the Hysplit\_4 modeling system. NOAA Technical Memorandum ERL ARL-224.
- Gloster, J., Mellor, P.S., Burgin, L., Sanders, C., Carpenter, S., 2007, Will bluetongue come on the wind to the United Kingdom in 2007? *Vet Rec* 160, 422-426.
- Gubbins, S., Carpenter, S., Baylis, M., Wood, J.L., Mellor, P.S., 2008, Assessing the risk of bluetongue to UK livestock: uncertainty and sensitivity analyses of a temperature-dependent model for the basic reproduction number. *J R Soc Interface* 5, 363-371
- Haig, D.A., 1957, Lumpy skin disease. *Bull. of Epi. dis. Afr* 5, 421-430.
- Le Roux, P.L., 1945, Notes on the probable cause, prevention and treatments of pseudo-urticaria and associated septic conditions in cattle. Northern Rhodesia Department of animal health, Newsletter, 1-4.
- MacDonald, R.A.S., 1931, Pseudo-urticaria of cattle. Northern Rhodesia Department of animal health. Annual Report 1930, 20-21.
- Mellor, P.S., Kitching, R.P., Wilkinson, P.J., 1987, Mechanical transmission of capripox virus and African swine fever virus by *Stomoxys calcitrans*. *Res Vet Sci* 43, 109-112.
- OIE, 2004, Lumpy Skin Disease. In: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, OIE
- Paz, S., Broza, M., 2007, Wind direction and its linkage with *Vibrio cholerae* dissemination. *Environ Health Perspect* 115, 195-200.
- Reynolds, D.R., Chapman, J.W., Harrington, R., 2006, The migration of insect vectors of plant and animal viruses. *Adv Virus Res* 67, 453-517.
- Thomas, A.D., Mare, C.v.E., 1945, Knopvelsiekte. *J. of sou. Afr. Vet. Med. Ass* 16, 36-43.

- Torr, S.J., Prior, A., Wilson, P.J., Schofield, S., 2007, Is there safety in numbers? The effect of cattle herding on biting risk from tsetse flies. *Med Vet Entomol* 21, 301-311.
- Tuppurainen, E.S., Venter, E.H., Coetzer, J.A., 2005 The detection of lumpy skin disease virus in samples of experimentally infected cattle using different diagnostic techniques. *Onderstepoort J Vet Res* 72, 153-164.
- Weiss, K.E., 1968, Lumpy skin disease virus. *Vir. Mon.* 3, 111-131.
- Yeruham, I., Nir, O., Braverman, Y., Davidson, M., Grinstein, H., Haymovitch, M., Zamir, O., 1995, Spread of lumpy skin disease in Israeli dairy herds. *Vet Rec* 137, 91-93.