

דו"ח שנתי לשנת 2024 – שנה שלוש מתוך שלוש
דו"ח שנתי לתוכנית מחקר מספר 705-0080

המצאות וגורמי הסיכון ללפטוספיריה מסרובר פומונה וסרוברים אחרים בחיות משק ובר בישראל

Prevalence and risk factors for leptospirosis in wild and domestic animals in Israel

מוגש למועצת החלב

ע"י

אהוד אלנקוה, ביה"ס לוטרניריה, הפקולטה לחקלאות האוניברסיטה העברית בירושלים

ehud.elnekave@mail.huji.ac.il

שותפים:

שלמה בלום – מעבדה לבקטריוולוגיה ומיקולוגיה, המכון הוטרינרי על שם קימרון.

Shlomobl@moag.gov.il

רגב כהן – בי"ח הלל יפה, היחידה למחלות זיהומיות ולמניעת זיהומים.

regevco@gmail.com

טטיאנה רוזנטל-בורדמן – מעבדה לבקטריוולוגיה ומיקולוגיה, המכון הוטרינרי על שם קימרון.

tatianar@moag.gov.il

גבי קניגסוולד – "החקלאית"

Kenigswald@hak.org.il

רוני קינג – רשות הטבע והגנים

king@npa.org.il

הצהרת החוקר הראשי:

הממצאים בדו"ח זה הינם תוצאות ניסויים.

הניסויים מהווים המלצות לחקלאים: לא (מחק את המיותר)

תקציר

הצגת הבעיה :

על אף הישנות התפרצויות הלפטוספירה באדם ובבע"ח בשנים האחרונות קיים חוסר ידע על היקף התחלואה בבע"ח וכן פעמים רבות מקור ההדבקה אינו ידוע.

מטרות המחקר

1. לבצע סקר המצאות לפטוספירה מסרוברים שונים בשלוחות גידול הבקר והצאן ברחבי ישראל.
2. לבצע סקר המצאות לפטוספירה מסרוברים שונים בחזירי בר ברחבי ישראל.
3. לקבוע מהם גורמי הסיכון להדבקה בחיות משק ובר.
4. לבנות תשתית לתחקור עתידי של התפרצויות במשקים/חיות בר. תשתית זו תאפשר הגעה מהירה למקרי התפרצות יחד עם האמצעים הדרושים לבידוד החיידק ועל ידי כך יגדילו משמעותית את הסיכוי לבידודו.

שיטות העבודה

- איסוף דגימות סרום ממשקי בקר בשלוחות הבקב"ש, הפיטום והחלב וכן ממשקי צאן באיזורים שונים בארץ (איזורים גיאוגרפים יקבעו בהתאם לחלוקה ללשכות הוטרינריות).
- זיהוי נוגדנים כנגד סרוטיפים שונים בשיטות micro agglutination test (MAT) ו-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).
- כחלק מאיסוף הדמים יערך במשק תחקור אפידמיולוגי על ידי שאלון מובנה לצורך איתור של גורמי סיכון לתחלואה, כמו למשל מגע עם חיות בר, מקור המזון, מקור עגלות תחלופה וכו'.
- איסוף דגימות שתן וחלב ממשקים חיוביים לצורך בידוד החיידק
- איסופים יזומים מחזירי בר באיזורים שונים בארץ. במהלך האיסופים, יאספו דגימות סרום, כליה ושתן באופן סטרילי מגופות החזירים.
- תחקור התפרצויות לפטוספירה בתקופת המחקר – תחקור אפידמיולוגי ואיסוף דגימות.

תוצאות עיקריות:

ב-902 דגימות סרום שנאספו מ-53 עדרי צאן (כבשים ועיזים) ברחבי ישראל ונבדקו בשיטת MAT לשמנת הסרוברים שנבדקים באופן שגרתי בבע"ח בישראל: Hardjo, Bratislava, Ballum, Canicola, Grippytyphosa, Pomona, Icterohaemorrhagiae ו-Tarassovi, נמצאו רק שתי דגימות חיוביות בכייל נמוך (1:100; אייל וכבשה משני משקים נפרדים באותו הישוב) לסרובר Pomona. כמו כן, נבדקו באמצעות קיט ELISA מסחרי 757 דגימות שנאספו מבקר בשנת 2023 ו-785 דגימות היסטוריות שנאספו בשנים 2017-2018. ההמצאות הכוללת של סרובר Hardjo בבקר גדלה בצורה מובהקת סטטיסטית מ-55/785 (7.01%, ר"ס^{95%}: 5.42%-9.01%) ב-2017-2018 ל-121/757 (15.98%, ר"ס^{95%}: 13.55%-18.77%) ב-2023 (p<0.005). ההמצאות הכוללת של סרובר Pomona בבקר לא השתנתה בצורה מובהקת סטטיסטית בין 2018-2017 (42/785) (5.35%, ר"ס^{95%}:

הבדלים בין פרות לעגלות בהמצאות הסרוברים, אך עבור שני הסרוברים ההמצאות בבקב"ש בשנת 2023 היתה גבוהה באופן מובהק מאשר בפרות חלב. (7.15%-3.98% ל-2023 (44/757) 5.81%, ר"ס 95%: 4.36%-7.71%) ($p=0.16$). לא נמצאו יתר על כן, במהלך תחקור התפרצות לפטוספירה מסרובר Pomona במשק במושב כפר הס שבשטחו רפת פרות חלב, מפטמת צאן ומגוון חיות משק אחרות, נאספו דגימות סרום ושתן מפרטי בקר בגילאים שונים ומקבוצות צאן במשק. חשיפה סרולוגית וזיהוי החיידק בדגימות שתן באמצעות PCR נמצאו אך ורק ברפת החלב למרות הסמיכות הגיאוגרפית בין הרפת למפטמת הצאן וכן הופעת המקרים הקליניים בסמיכות להגעת פרטי צאן למשק. במשק נערכו ביקורים תדירים כפינת חי וכן תוארה גישה של חיות בית ובר אל המשק ועל כן יתכן שאלו היוו את מקור ההדבקה. ניסיונות לבידוד החיידקים ממקרה זה לא צלחו.

מסקנות והמלצות לגבי ישום התוצאות:

ממצאי המחקר מראים כי המצאות החיידק בקרב צאן בישראל היא זניחה ועל כן סביר שמעורבותו בהפצת הסרוברים הנבדקים, ובפרט הסרובר המתפרץ Pomona, היא שולית. מסקנה זו נתמכת גם על ידי ממצאי תחקור התפרצות סרובר Pomona ברפת המושבית. מידת החשיפה וההדבקה בשני הסרוברים שנמצאה בבקר עלולה להיות מושפעת גם מחיסונים קודמים, אם כי העדר הבדל מובהק בהמצאות בין עגלות לפרות עשויה להעיד שחיסונים אינם הגורם היחיד שהשפיע על הממצאים. כמו כן, ההמצאות הגבוהה בבקב"ש לעומת פרות חלב מעידה על חשיבות ממשק הגידול וחשיפה לגורמים שונים, כמו למשל חיות בר, באפידמיולוגית המחלה בישראל. לצערנו, איסוף הנתונים בקרב חיות הבר לא בוצע ועל כן מידת מעורבותם באפידמיולוגית המחלה לא נאמדה. אף על פי כן, לאור ההתאמה למאכסן בזן המתפרץ Pomona, והסמיכות הרבה בין חיות הבר למשקי גידול הבקר, כמו גם במקרה ההתפרצות ברפת בכפר הס, ניתן להניח שבאפידמיולוגיית המחלה בארץ ישנה מעורבות של חיות הבר, וחזירי בר בפרט. לאור ממצאי ההמצאות של החיידק בבקר ואירועי התחלואה באיזורים שונים בארץ והשלכותיהם על רווחת בע"ח, הנזקים הכלכליים והסיכון לבריאות הציבור, מומלצת הקפדה על בטיחות ביולוגית וצמצום מגע ככל הניתן עם חיות הבר יחד עם מדיניות חיסון שגרתית בעדרי בקר וברפתות וזאת ביחוד באיזורי סיכון גבוהים שכבר התרחשו בהם התפרצויות בעבר.

תוכן עניינים:

1-3	דף שער ותקציר
4	תוכן עניינים
5-6	מבוא
6-7	מטרות המחקר
7-9	פירוט עיקרי הניסויים
9-10	דיון
11	ביבליוגרפיה
12-16	תרשימים וטבלאות
16	נספח

מבוא

לפטוספירוויזיס היא מחלה זואונוטית בעלת תפוצה גלובלית [1] שנגרמת על ידי חיידק מקבוצת הספירוכטות. מספר רב של מאכסנים כדוגמת בקר, חזירים, מכרסמים עלולים לשאת את החיידק ולהעבירו לבני האדם [2]. חיידקי הלפטוספירה מקוטלגים לקבוצות סרולוגיות שכוללות מספר רב של סרוטיפים [2]. סרוטיפים שונים עברו התאמה למיני בע"ח שונים שמהווים מאכסנים של הסרוטיפ, אך יכולה להיות הדבקה מקרית של מיני בע"ח שונים בסרוטיפים "מזדמנים" שאינם מותאמים אליהם [2].

שיטת Microscopic agglutination test (MAT) משמשת כשיטה העיקרית לאבחון ויתרונה בכך שהינה ספציפית לסרובר, אף שתתכן תגובה צולבת (קרוס ריאקטיביות) בין סרוברים. ערך הסף לכייל חיובי עלול להשתנות במדינות שונות, אך על פי הגדרות הארגון העולמי לבריאות בע"ח (ה-OIE) הערך הינו $\geq 1:100$ [4]. כמו כן, קיימות שיטות enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) מסחריות לזיהוי נוגדנים כנגד סרוטיפים ספציפיים של לפטוספירה בבקר. האחרונות מאפשרות סריקה מהירה ונוחה של סרומים רבים למטרות קביעת מידת חשיפה באוכלוסיה כחלק ממחקרים אפידמיולוגיים [4].

בישראל, בעשור האחרון ישנה עליה במספר מקרי הלפטוספירה בבע"ח שנגרמים על ידי הקבוצה הסרולוגית Pomona. העליה בהארעות נמצאה במיני חיות משק ובית. מקרי התלואה בלפטוספירה (כל הסרוטיפים) באדם אינם נפוצים בישראל. אך, לאחרונה בשנת 2018 כ-600 בני אדם נדבקו בסרוברים Pomona ו-Balcanica. מקרי ההדבקה ב-2018 קושרו לשהות בנחלים במורדות רמת הגולן שרמת הזיהום הצואתי ממקור בע"ח בהם עלתה בעקבות התדלדלות מאגרי המים לאחר מספר שנים שחונות [5]. בהתאמה, נמצאה המצאות גבוהה של פרות עם כייל חיובי לסרובר Pomona בעדרי בקב"ש שרעו ברמה"ג בסמיכות לנחלים אלו ושתו ממימיהם בהשוואה לעדרים סמוכים שקיבלו אספקת מים קבועה משקתות. כמו כן, כ-30% מחזירי הבר שנדגמו באיזור באותה תקופה נמצאו חיוביים לסרובר Pomona [6]. התפרצות התלואה בקרב עדרי הבקב"ש, שהתבטאה בגלי הפלות, נבלמה ע"י מתן טיפול אנטיביוטי לכלל העדר וכן הוחל במתן של חיסונים כנגד לפטוספירה בעדרי הבקב"ש ברמה"ג למשך תקופת ההתפרצות. בשאר הארץ (ובזמן שאין התפרצות פעילה) החיסונים הינם חיסוני רשות שניתנים ע"י הרופאים המטפלים. החיסונים כוללים חמישה זנים מומתים של לפטוספירה כולל סרוברים Hardjo, Pomona, bovis, Icterohaemorrhagiae, Gripotyphosa ו-Canicola. יעילותם של החיסונים היא ככל הנראה מוגבלת - הם אינם מונעים הדבקה, אלא רק מפחיתים את התלואה הקלינית ואת הפרשת החיידק. כמו כן, מאחר שאבחון ההדבקה מבוסס על שיטות סרולוגיות, תיתכן פגיעה ביכולת ניטור לפטוספירה בעדרים מחוסנים [7].

על אף המאמצים לשליטה בהתפשטות המחלה, בשנים האחרונות חלו מספר התפרצויות של סרובר Pomona ברפתות חלב. תחילה בעמק החולה ובהמשך באיזורים שונים בארץ. איתור המקרים נעשה בעקבות הופעת סימנים קליניים שכללו ירידה בתנובת החלב ואיכותו, הופעת דם בחלב ללא סימנים קליניים של דלקת עטין וכן תמותה עם סימנים קליניים אופייניים כדוגמת צהבת ושתן דמי בבני בקר

(personal communication ד"ר בני שריר) או, במידה מועטה, גם בהעדר סימנים קליניים כחלק מבדיקות שגרתיות לקנייה ומכירה של בקר. בחלק מהמקרים המחלה זוהתה בדיעבד בבדיקות לאחר הפלות ולעיתים נמצא כי טרם הופעת ההפלות היו סימני מחלה שלא העלו חשד ספציפי ללפטוספירוזיס באותם המשקים (personal communication ד"ר שלמה בלום). על אף שמקור ההדבקה לא זוהה באף אחד מן המקרים, הועלו חשדות למעורבות של חזירי בר בין אם בשל חדירת חזירי הבר אל תוך הרפתות או ע"י זיהום פוטנציאלי של מקורות המזון, מקורות מים מזוהמים והכנסת בקר נשא לעדר. בד בבד, עד כה משנת 2020 זוהו בישראל מעל ל-50 מקרי לפטוספירה בבני אדם שנגרמו ע"י הסרוברים Bratislava-Pomona (personal communication ד"ר יפית עטיה). העלייה בהארעות המקרים בקרב בני אדם בשנים האחרונות יחד עם זיהוי העלייה בהארעות במיני בע"ח ובשלוחות גידול נוספות בישראל מדגישים את הסיכון לבריאות הציבור בשל מחלה זו ואת הצורך בהשקעת מאמצים לניטור התחלואה בקרב חיות משק ובר כשלב מקדים והכרחי למיגור החיידק. יתר על כן, על אף הקשר הנסיבתי בין התחלואה בבע"ח לתחלואה שנראתה באדם, החיידק בודד במיעוט של מקרים מבע"ח ולא בוצעה השוואה מסודרת בין תבדידים ממקור בע"ח וממקור הומני. למידע זה חשיבות רבה בקביעת מקורות ההדבקה בבע"ח ובבני אדם. התוכנית המוצעת בעבודה זו תהווה את התשתית לבנייה של תוכניות לשליטה וניטור של התחלואה תוך התמקדות באיזורי סיכון גבוה וכן באיתור של מקורות ההדבקה האפשריים בחיידק הן בקרב בע"ח והן בקרב בני אדם וע"י כך הפחתת המשאבים (כוח אדם וכלכליים) המושקעים בטיפול ומניעת המחלה וכן בשל ההשלכות השליליות של פרסום מקרי ההתפרצות על הצרכנים שעלולות להוביל לירידה בצריכת מוצרים אלו הן בשל החשש מהמחלה או בשל החשש מהשימוש באנטיביוטיקה לצורך טיפול בבעלי חיים חולים.

מטרות המחקר:

מטרות מרכזיות:

מטרותיו המרכזיות של המחקר הן לקבוע את מידת ההמצאות וגורמי הסיכון לתחלואה בלפטוספירה בקרב חיות משק ובר בישראל. יתר על כן, איפיון גנטי של חיידקי לפטוספירה ממקורות שונים לצורך שיפור של תוכניות הניטור והשליטה במחלה.

מטרות ספציפיות:

- איסוף דגימות סרום ממשקי בקר בשלוחות הבקב"ש, הפיטום והחלב וכן ממשקי צאן באיזורים שונים בארץ (איזורים גיאוגרפים יקבעו בהתאם לחלוקה ללשכות הוטרינריות).
- זיהוי נוגדנים כנגד סרוטיפים שונים בשיטת MAT ו-ELISA.
- כחלק מאיסוף הדמים יערך במשק תחקור אפידמיולוגי על ידי שאלון מובנה לצורך איתור של גורמי סיכון לתחלואה, כמו למשל מגע עם חיות בר, מקור המזון, מקור עגלות תחלופה וכו'.
- איסוף דגימות שתן וחלב ממשקים חיוביים לצורך בידוד החיידק

- איסופים יזומים מחזירי בר באיזורים שונים בארץ. במהלך האיסופים, יאספו דגימות סרום, כליה ושתן באופן סטרילי מגופות החזירים.
 - תחקור התפרצויות לפטוספירה בתקופת המחקר – תחקור אפידמיולוגי ואיסוף דגימות
- * מטרה נוספת היא הכשרה של וטרינרים שיתמחו בביצוע חקירות אפידמיולוגיות ואיסוף דגימות בעת התפרצויות לפטוספירוזיס בישראל.

פירוט עיקרי הניסויים

בחינת החשיפה ללפטוספירוזיס –

צאן – בין החודשים מרץ 2022 ליוני 2023 נאספו 902 דוגמאות סרום מצאן. 782 כבשים (308 זכרים ו-474 נקבות) ו-120 עיזים (43 זכרים ו-77 נקבות) מ-53 משקים שונים ברחבי הארץ (תמונה 1) בששת הלשכות הוטרינריות (נגב, שפלה והר, שרון, גליל מערבי, גליל-גולן ועמקים). דגימות סרום נאספו מ-10 משקים לגידול עיזים, 35 משקים לגידול כבשים ו-8 משקים לגידול מעורב (עיזים וכבשים). מכל משק בו נדגמו עיזים נאספו 1-35 דגימות סרום ומכל משק בו נדגמו כבשים נלקחו 1-42 דגימות סרום. 679 מדגימות הסרום נאספו מ-26 עדרים כחלק מתוכנית הניטור השגרית של *Brucella melitensis* בישראל והגיעו מעבדת הייחוס של ברוצלה במכון הוטרינרי ע"ש קימרון. דגימות סרום המגיעות לניטור במעבדה כוללות פעמים רבות מבע"ח סנטינליים (לא מחוסנים כנגד ברוצלה) או ממשקים חשודים בהם נמצאו בע"ח חיוביים לברוצלה. מכיוון שבאזור הנגב נמצא ריכוז גדול של עדרי צאן יחסית לשאר הארץ, רבות מהדגימות בתוכנית הניטור לברוצלה מגיעות מאזור זה. עקב כך, מרבית העדרים שמהם נאסף מספר גדול של דגימות הגיעו מאזור הנגב. בנוסף, על מנת להרחיב את המדגם לאזורים נוספים בארץ, 223 דגימות נאספו ישירות מ-27 משקים השונים ברחבי הארץ ע"י הוטרינרים הממשלתיים המטפלים במשקים.

כלל הסרומים (משתי דרכי האיסוף) נבדקו במכון הוטרינרי להגבה חיובית כנגד הסרוברים: Pomona, Canicola, Icterohaemorrhagiae, Bratislava, Tarassovi, Griptophosa, Ballum and Sejroe (Hardjo serovar). הגבה חיובית הוגדרה כזיהוי נוגדנים כנגד החיידק במיהול של 1:100 ויותר בבדיקת MAT, בהתאם להנחיות הארגון העולמי לבריאות בע"ח (OIE). מתוך הדגימות שנאספו, רק שתי דגימות בישוב מיצר (איל וכבשה שני עדרים נפרדים) שלשכה הוטרינרית גליל-גולן נמצאו חיוביות בכייל נמוך (כייל של 1:100) כנגד סרובר Pomona (טבלה 1). לפיכך, שיעור ההמצאות בצאן בישראל עומד על 0.2% (רווח סמך של 95% (ר"ס_{95%}): 0.03-0.8%). התוצאות השליליות שהתקבלו עבור כל הדגימות בגודל דגימה זה מאוכלוסייה מוערכת של כ-500 אלף ראשי צאן בארץ מעידות כי

ההדבקה בצאן בישראל היא ככל הנראה אפסית. ממצאים אלו נתמכים גם ממצאי תחקור התפרצות לפטוספירה Pomona במשק מעורב כפי שיתואר בהמשך הדו"ח.

בקר – בין התאריכים 27/02/2023 ל-14/09/2023 נאספו 757 דגימות מ-22 משקים ע"י ד"ר ליאור זמיר ורופאי החקלאית. כל הדגימות, למעט 88 דגימות שנאספו משני משקי בקר לבשר (בקב"ש), נדגמו מרפתות חלב. בין 30 ל-53 דגימות נדגמו מכל משק, למעט שתי חוות בהן נדגמו 24 ו-16 דגימות. מסיבות טכניות ואילוצים שנכפו בשל מצב המלחמה המתמשך בארץ, האיסוף התקיים בצורה מוגבלת והפצת השאלון שנבנה לצורך איסוף מידע אפידמיולוגי (מצ"ב בנספח) לא הושלמה ולכן אינו נכלל בניתוח. הדגימות נבדקו באמצעות קיט מסחרי Lepto HP ELISA kit (Biovet; Canada) Bovichek® לזיהוי של נוגדנים כנגד הסרוטיפים Hardjo ו-Pomona. ערכי הסף שהוגדרו על ידי היצרן שימשו לזיהוי דגימות חיוביות. ע"מ להגדיל את רגישות הבדיקה, דגימות חיוביות (ערך מעל 0.3) וחשודות כחיוביות (ערכים בין 0.2 ל-0.3) הוגדרו כחיוביים לצורך אנליזה זו. כמו כן, נבדקו במסגרת העבודה 785 דגימות היסטוריות שנאספו בין ה-04/07/2017 ל-19/12/2018 מ-22 רפתות חלב בצפון הארץ (בין 28 ל-98 דגימות מכל משק) לצורך סקרי המצאות של מחלות ויראליות שמועברות ע"י פרוקי רגליים (באדיבותו של פרופ' אייל קלמנט). שבע רפתות נדגמו בשני פרקי הזמן.

המצאות סרובר Hardjo במשקי בקר נעה בין 0% ל-86.67% בשנים 2017 ו-2018, ובין 0% ל-71.7% במהלך 2023 (**תמונה 2**). ההמצאות הכוללת של סרובר Hardjo בבקר גדלה בצורה מובהקת סטטיסטית מ-55/785 (7.01%, ר"ס 95%: 5.42%-9.01%) ב-2017-2018 ל-121/757 (15.98%, ר"ס 95%: 13.55%-18.77%) ב-2023 ($p < 0.005$). במהלך 2023, שני עדרי בקב"ש נדגמו בנוסף לרפתות. המצאות סרובר Hardjo בבקב"ש (49/88 (55.68%)) היתה גבוהה באופן מובהק סטטיסטית מאשר בפרות חלב (72/669 (10.76%); יחס צולב (ר"ס 95%): 10.42: (6.40-10.95), $p < 0.005$). גם לאחר הסרה של הבקב"ש מהאנליזה, המצאות סרובר Hardjo בשנת 2023 בפרות חלב (72/669 (10.76%)) נותרה גבוהה באופן מובהק סטטיסטית מאשר ב-2017-2018 (יחס צולב (ר"ס 95%): 1.60: (1.11-2.30), $p < 0.005$). בשתי תקופות האיסוף לא נמצאו הבדלים מובהקים בהמצאות נוגדנים כנגד סרובר Hardjo בין פרות ועגלות (**טבלה 2**). מבין שבע הרפתות שנדגמו בשני פרקי הזמן, רק ברפת אחת נמדדה עלייה מובהקת בהמצאות סרובר Hardjo לאורך זמן (**טבלה 3**).

המצאות סרובר Pomona במשקי בקר נעה בין 0% ל-21.35% בשנים 2017 ו-2018, ובין 0% ל-64.15% במהלך 2023 (**תמונה 3**). ההמצאות הכוללת של סרובר Pomona בבקר לא השתנתה בצורה מובהקת סטטיסטית בין 2017-2018 (42/785 (5.35%, ר"ס 95%: 3.98%-7.15%) ל-2023 (44/757 (5.81%, ר"ס 95%: 4.36%-7.71%) ($p = 0.16$). במהלך 2023, שני עדרי בקב"ש נדגמו בנוסף לרפתות. המצאות סרובר Pomona בבקב"ש (41/88 (46.59%)) היתה גבוהה באופן מובהק סטטיסטית מאשר בפרות חלב (3/669 (0.45%); יחס צולב (ר"ס 95%): 193.66: (648.79-57.81), $p < 0.005$). לאחר הסרה של הבקב"ש מהאנליזה, המצאות סרובר Pomona בשנת 2023 בפרות חלב (3/669 (0.45%)) היתה נמוכה באופן מובהק סטטיסטית

מאשר ב-2017-2018 (יחס צולב (ר"ס 95%): 0.07 (0.01-0.23), $p < 0.005$). בשתי תקופות האיסוף לא נמצאו הבדלים מובהקים בהמצאות נוגדנים כנגד סרובר Pomona בין פרות ועגלות (טבלה 2). מבין שבע הרפתות שנדגמו בשני פרקי הזמן, לא נמצא שינוי מובהק סטטיסטית בהמצאות סרובר Pomona לאורך זמן (טבלה 3).

בנוסף לעבודה בה הדגמנו את מעורבותם של עדרי הבקר לבשר וכן של חזירי הבר בתחלואה בלפטוספירה באיזור רמת הגולן [6], במהלך חודש יוני 2023 תחקרנו התפרצות במשק במושב כפר הס שבו רפת חלב, מפטמת צאן ופינת חי. במהלך ההתפרצות אספנו דגימות 84 דגימות סרום (41 מבקר, 35 מכבשים ו-8 מעיזים) ו-41 דגימות שתן (28 מבקר ו-19 מכבשים). נוכחות נוגדנים כנגד הסרוטיפים Hardjo ו-Pomona נבחנה באמצעות Lepto HP ELISA kit (Biovet; Canada) Bovichek® וכן נוגדנים כנגד סרוטיפ Pomona בלבד נבדקו באמצעות בדיקת MAT. תוצאות ה-ELISA וה-MAT כנגד סרוטיפ Pomona הושו ונמצא כי, בתנאי ההתפרצות כאשר החשיפה וההדבקה בחיידק היא רבה, בשימוש בערך cut-off של 0.1 בבדיקת ה-ELISA (בניגוד לערך סף של 0.3 שהומלץ ע"י היצרן) נתקבלה מידת ההתאמה הגבוהה ביותר בין הבדיקות עם ערך KAPPA של 0.9 (טבלה 4). בשימוש בערך סף זה 30/41 מהבקר שנבדק בהתפרצות נמצא חיובי לסרוטיפ Pomona ולא נמצאו חיוביים בצאן. דגימות השתן נבדקו באמצעות PCR לזיהוי הגן *Lip132* ו-11/28 מדגימות הבקר נמצאו חיוביות (רק בקבוצת החולבות; במרבית המקרים מפרטים עם היסטוריה של הפלה לאחרונה). בדגימות השתן מהצאן לא נמצא החיידק. ניסיונות לבידוד החיידק מדגימות שתן חיוביות לא צלחו.

חיות בר – איסוף הדגימות מחיות בר התעכב מסיבות טכניות ואדמיניסטרטיביות שונות (פרישתו של ד"ר רוני קינג וכניסה של מחליפו ד"ר תומר ניסימיאן לרשות הטבע והגנים) וכן בשל מצב המלחמה המתמשך שהגביל עד מאוד את יכולת האיסוף. לכן לצערנו, חלק זה בפרויקט לא יצא אל הפועל.

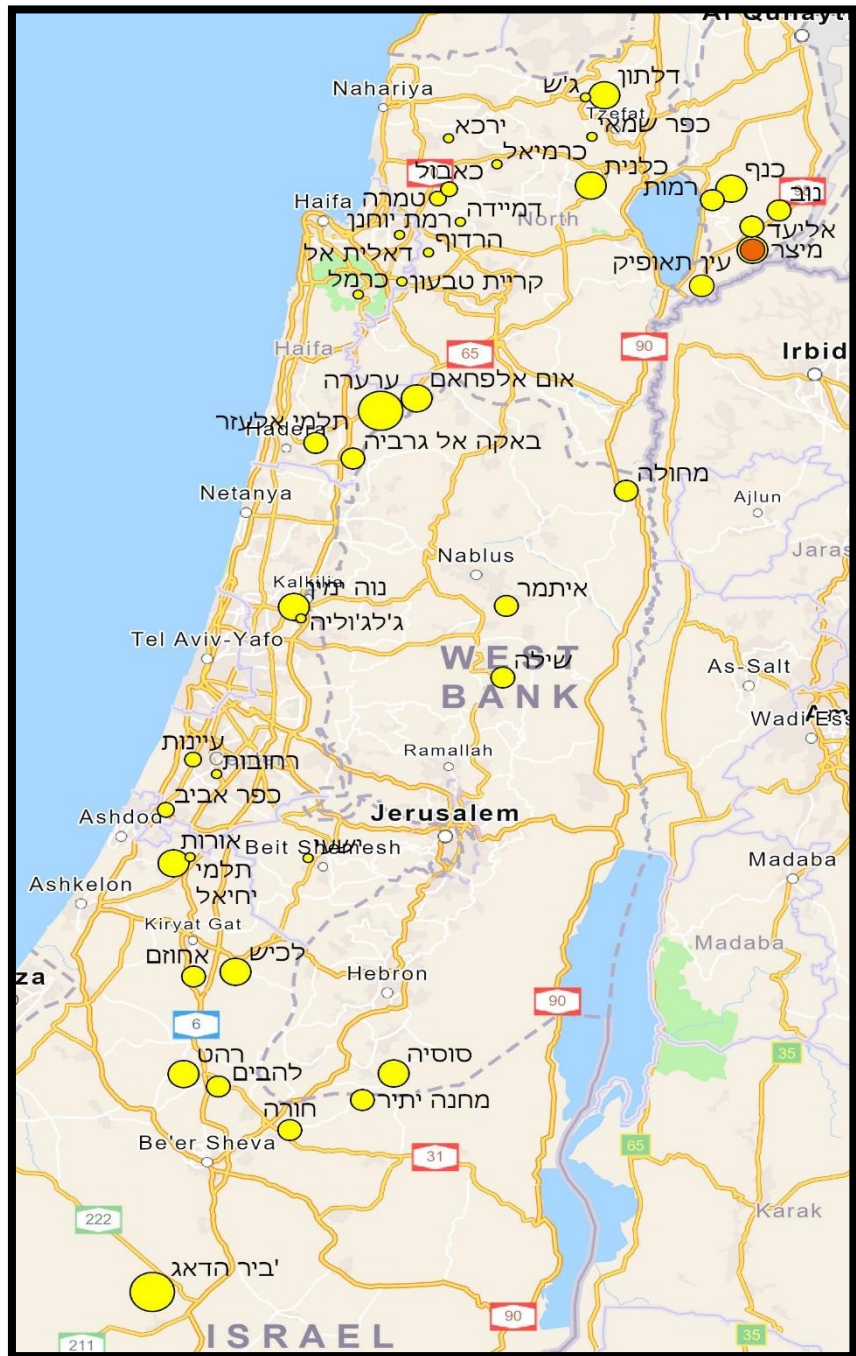
דיון

ממצאי המחקר שערכנו הראו כי המצאות נוגדנים לחיידקי לפטוספירה בקרב צאן היא אפסית. בבקר לעומת זאת נמצאו נוגדנים הן כנגד הסרובר המתפרץ Pomona והן כנגד הסרובר המותאם למין Hardjo. מידת ההמצאות בבקר עלתה לאורך השנים עבור סרובר Hardjo, אך נשארה ללא שינוי סטטיסטי מובהק לסרובר Pomona, אם כי ברמת העדר כן נצפתה עלייה באחוז ההמצאות בעדרים חיוביים ביחס לדגימות ההיסטוריות. בעוד שמידת ההמצאות לא הושפעה מקבוצת הגיל, על אף מיעוט הדגימות שנאספו מבקב"ש, נמצא כי עבור שני הסרוברים ההמצאות בבקב"ש היתה גבוהה באופן מובהק מזו שנמצאה בפרות חלב.

ממצאי מחקר שפרסמנו לאחרונה הראו כי חשיפה למקורות מים מהווה גורם סיכון משמעותי לעדרי בקר שרועים באיזור רמת הגולן [6] ועל כן נקיטת אמצעים שונים להפחתת מגע זה (לדוגמה ע"י שימוש בשקתות עם מקור מים לא מזוהמים) עשוי להביא להפחתת הסיכון להדבקה. ההנחה שעמדה

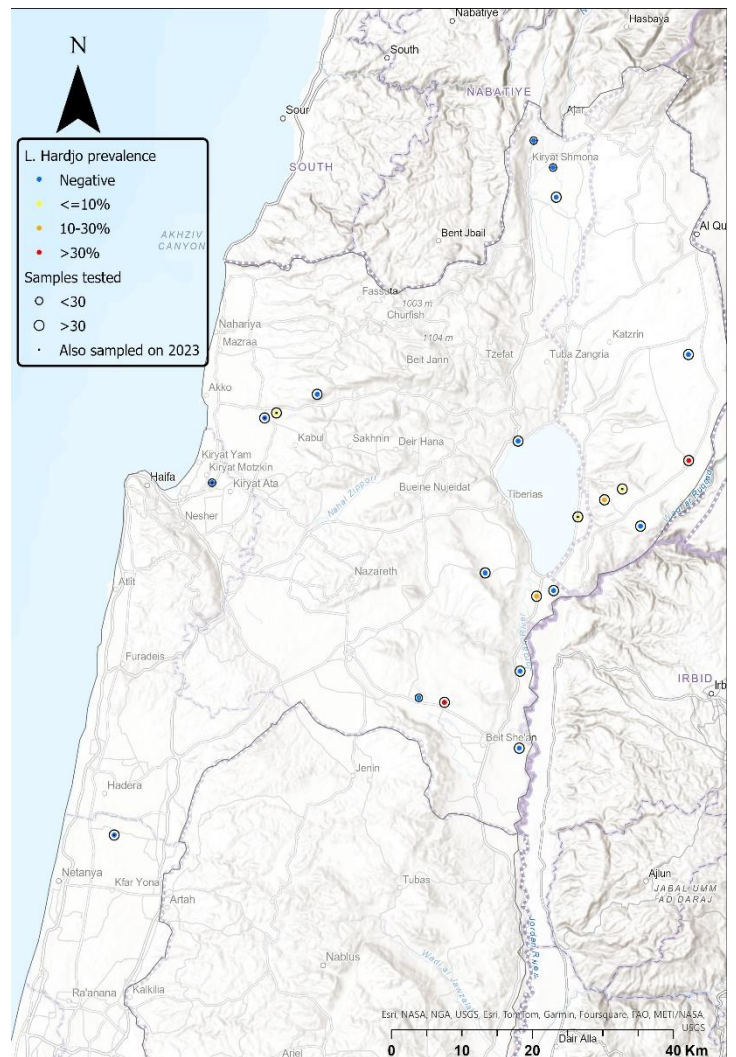
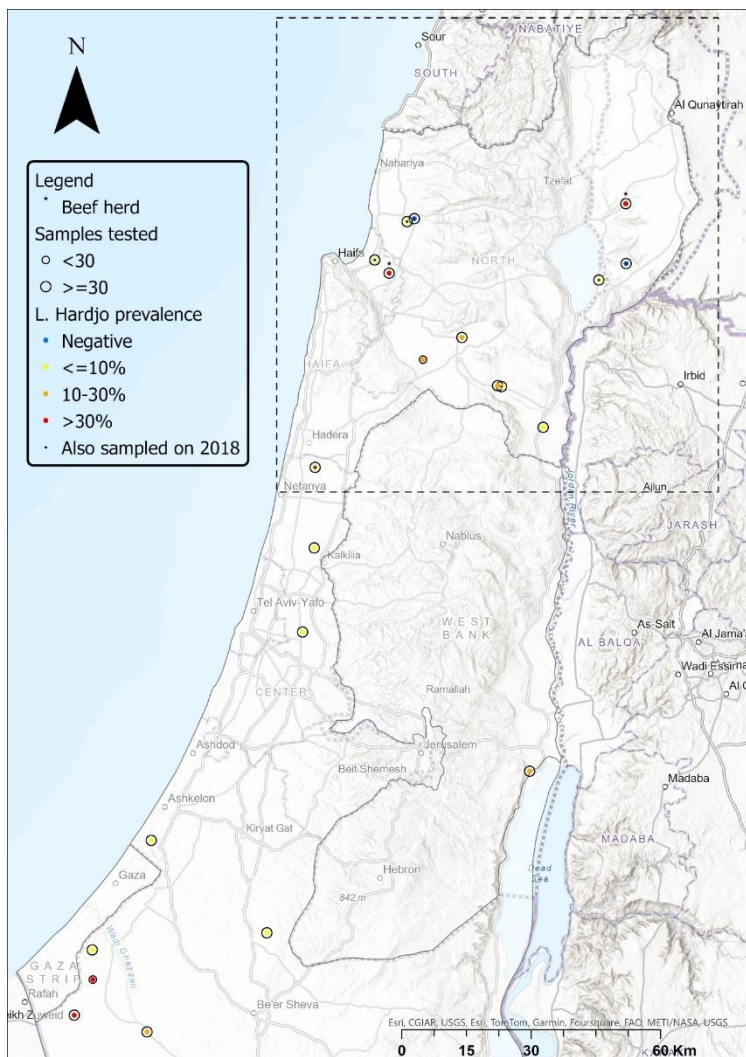
בבסיס המחקר היא כי חשיפה מוגברת של הבקב"ש בשדה לחיות בר שונות, ובפרט חזירי בר להם הסרובר Pomona מותאם, מעלה את הסיכון להדבקה. כמו כן, במחקר המצוטט נמצאה המצאות גבוהה יחסית במדגם קטן של חזירי בר. לצערנו במחקר זה לא עלה בידינו לדגום חזירי בר על מנת לאשש/להפריך הנחה זו. יחד עם זאת ההמצאות האפסית של נוגדנים ללפטוספירה בשלוחת הצאן מעידים שמעורבותם באפידמיולוגית המחלה בארץ היא שולית – בין אם כתוצאה מהעדר חשיפה או העדר הדבקה. ממצאי התחקיר בהתפרצות בכפר הס בה סביר שהצאן ששהה באותו משק עם הפרות הנגועות נחשף לחיידק אך לא הראה סימני הדבקה תומכים בכך שהעדר הדבקה של צאן בסרוברים הקיימים כיום בארץ היא כנראה הגורם המרכזי להעדר מעורבותם בהפצת המחלה בארץ, אם כי במקומות אחרים הדבקה של צאן בסרוברים שונים תועדה [8-10]. ההמצאות הכוללת של הסרובר המותאם למין Hardjo בבקר היתה גבוהה מזו של הסרובר המתפרץ Pomona שאינו מותאם למין זה. יחד עם זאת, ההמצאות ברמת העדר עבור כל אחד הסרוטיפים הציגה שונות רבה. בעוד שעבור סרובר Hardjo המצאות בינונית גבוהה (<10%) נראתה באיזורים שונים בארץ, עבור סרובר פומונה העדרים עם המצאות בינונית גבוהה (<5%) נמצאו רק בצפון הארץ. ממצאים אלו עלולים להיות מושפעים מגורמים שונים, כמו למשל מדיניות החיסונים בארץ, אך גם לשקף את ההבדלים באפידמיולוגית הסרוברים. הסרובר Hardjo שהינו מין מותאם לבקר ואינו גורם פעמים רבות לתחלואה משמעותית, למעט הפלות ספורדיות [11], נמצא בתפוצה רחבה בארץ. בעוד שהסרובר Pomona שאינו מותאם למין ולכן גם מוביל לתחלואה קשה יותר שמלווה פעמים רבות בגלי הפלות וסימנים קליניים שכוללים חום, ירידה בחלב וכו'. נמצא בעיקר באיזורים בהם הסיכון לתחלואה הוא גבוה יותר בין השאר בשל קרבה אפשרית למאכסנים הטבעיים שלו, חזירי הבר. חשוב לציין אם זאת כי מחקרנו מוגבל בכך שלא עלה בידינו לדגום חזירי בר לצורך אישוש הטענה בדבר מעורבותם בתחלואה וכן כי עיקר האיסופים נעשו בעיקר מפרות חלב ורק ממספר מצומצם של עדרי בקב"ש. יחד עם זאת ממצאי מחקר זה, יחד עם ממצאי מחקר קודם [6], תומכים בחשיבות הגברת הבטיחות הביולוגית במשקי בקר, יחד עם המשך שימוש בחיסונים, ביחוד באיזורי סיכון בהם חלו התפרצויות בשנים האחרונות (בצפון הארץ וגם באיזור השרון), לאור החשיפה המתמשכת לחיידק וספציפית לסרובר Pomona. כמו כן המשך ניטור הדבקה הן בקרב חיות משק והן בקרב חיות הבר הינה הכרחית על מנת לעקוב אחר שינויים בדינמיקת המחלה והסרוברים באיזור ולמנוע תחלואה בקרב בע"ח ושמירה על בריאות הציבור.

1. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* **2015**; 9(9): e0003898.
2. Adler B, de la Pena Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol* **2010**; 140(3-4): 287-96.
3. Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. Diseases associated with *Leptospira* *Borrelia* spp. . *Veterinary Medicine: The Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. 10th ed: Elsevier Science Health Science Division, **2006**:1094-122.
4. World organization for animal health (OIE). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Chapter 3.1.12 - Leptospirosis. **2019**:503-16.
5. Dadon Y, Haas EJ, Kaliner E, et al. Outbreak of human leptospirosis linked to contaminated water bodies in Northern Israel, June to August 2018. *Euro Surveill* **2018**; 23(38).
6. Zamir L, Baum M, Bardenstein S, et al. The association between natural drinking water sources and the emergence of zoonotic leptospirosis among grazing beef cattle herds during a human outbreak. *One Health* **2022**; 14: 100372.
7. O'Keefe JS. A brief review on the laboratory diagnosis of leptospirosis. *N Z Vet J* **2002**; 50(1): 9-13.
8. Leon-Vizcaino L, Hermoso de Mendoza M, Garrido F. Incidence of abortions caused by leptospirosis in sheep and goats in Spain. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* **1987**; 10(2): 149-53.
9. Dorjee S, Heuer C, Jackson R, et al. Prevalence of pathogenic *Leptospira* spp. in sheep in a sheep-only abattoir in New Zealand. *N Z Vet J* **2008**; 56(4): 164-70.
10. Martins G, Penna B, Hamond C, et al. Leptospirosis as the most frequent infectious disease impairing productivity in small ruminants in Rio de Janeiro, Brazil. *Trop Anim Health Prod* **2012**; 44(4): 773-7.
11. Ellis W. Bovine leptospirosis in the tropics: prevalence, pathogenesis and control. *Preventive Veterinary Medicine* **1984**; 2(1-4): 411-21.

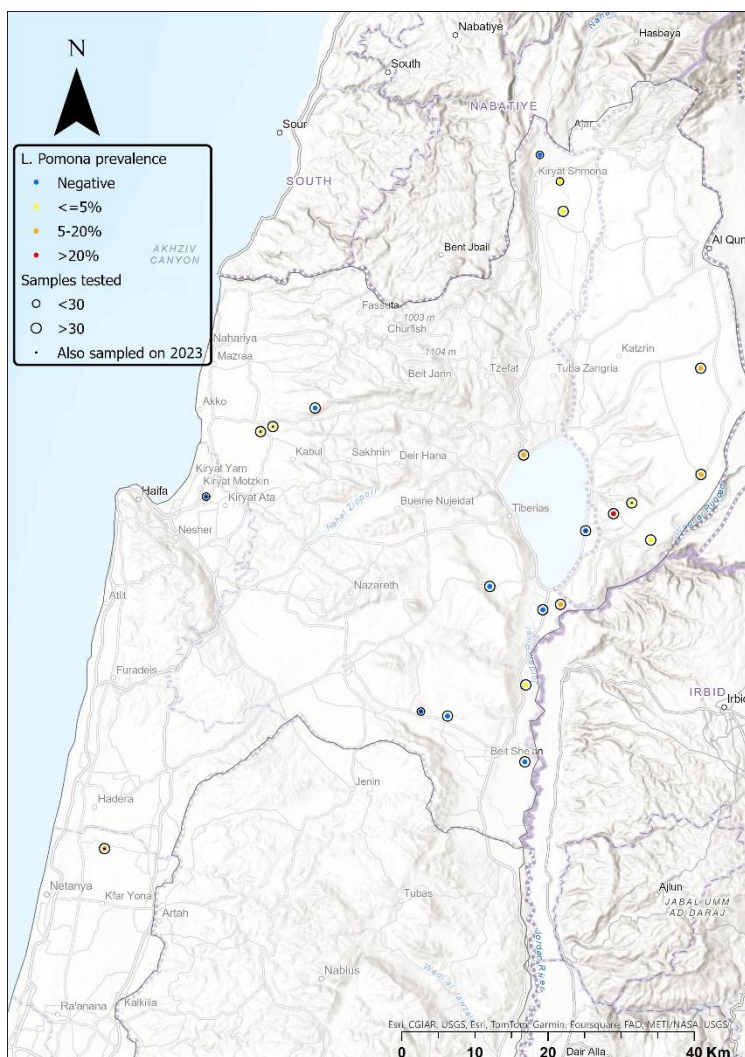
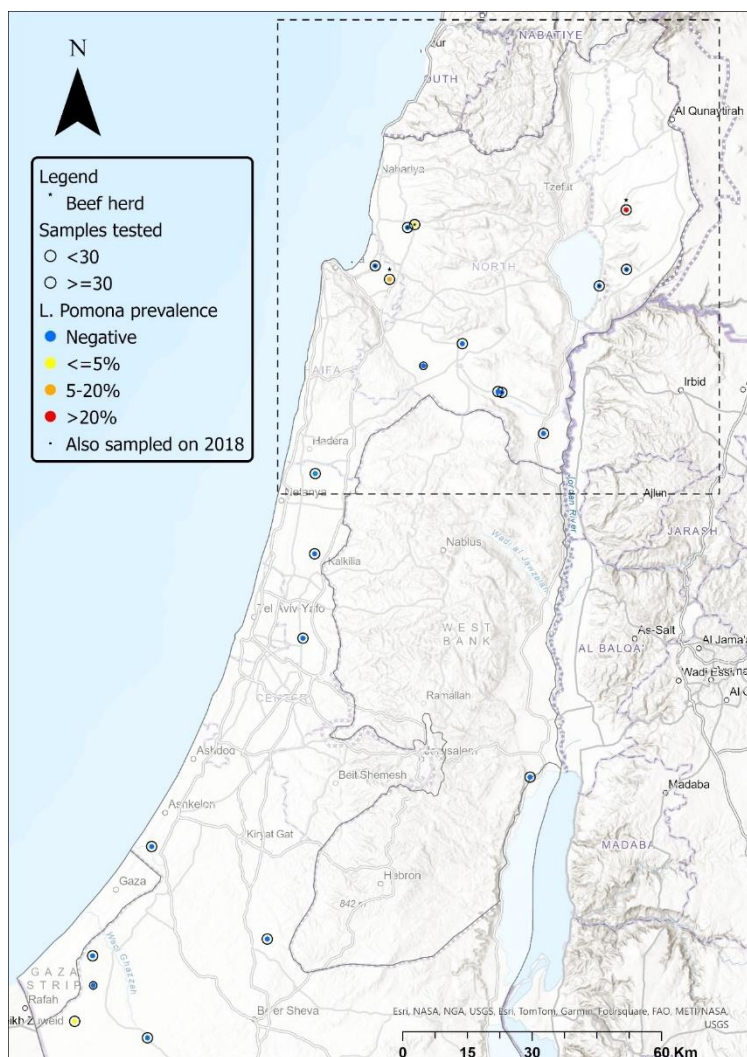


תמונה 1 – משקי הצאן שנדגמו במסגרת המחקר. קוטר הסימון נמצא בקורלציה למספר הדגימות שנאספו

בכל ישוב (10-1, 30-11, ו-45-31 פרטים). הישוב שבו נמצאו דגימות חיוביות מסומן בכתום.



תמונה 2 – המצאות לפטוספירה *Hardjo* במשקי בקר. מימין -דגימות היסטוריות. משמאל – דגימות שנאספו ב2023. משקי בקב"ש מסומנים בכוכבית. האיזור בו נדגמו משקים היסטוריים מוקף בקו מקווקו ומשקים שנדגמו גם ב2018/2023 מסומנים בנקודה. מספר הדגימות ומידת המצאות מצוינים בקוטר הסימון וצבע בהתאמה.



תמונה 3 – המצאות לפטוספירה Pomona במשקי בקר. מימין-דגימות היסטוריות. משמאל – דגימות שנאספו ב2023. משקי בקב"ש מסומנים בכוכבית. האיזור בו נדגמו משקים היסטוריים מוקף בקו מקווקו ומשקים שנדגמו גם ב2023\2018 מסומנים בנקודה. מספר הדגימות ומידת ההמצאות מצוינים בקוטר הסימון וצבע בהתאמה.

טבלה 1: פירוט משקי הצאן שנדגמו לפי לשכות

תוצאה	סוג	בע"ח במשק	משקים	ישובים	לשכה וטרינרית
0/315	כבשים	29-60	10	8	נגב
0/161	כבשים ועזים	1-42	9	9	שפלה והר
0/22	כבשים	22	1	1	עמקים
0/127	כבשים	2-40	6	6	שרון
2/208	כבשים ועזים	2-40	10	9	גליל-גולן

טבלה 2 – הערכת הסיכון לתחלואה בלפטוספירה בבקר לפי קבוצות גיל

סרובר Pomona			סרובר Hardjo			קבוצת גיל*	תקופה
<i>p value</i>	יחס צולב (ר"ס 95%)	המצאות	<i>p value</i>	יחס צולב (ר"ס 95%)	המצאות		
0.955	1.02 (0.46 - 2.25)	19/318 (5.97%)	0.251	0.64 (0.30-1.37)	16/318 (5.03%)	עגלות	2017-2018
-	Ref.	10/171 (5.85%)	-	Ref.	13/171 (7.6%)	פרות	
0.813	1.10 (0.49-2.47)	29/496 (5.85%)	0.389	1.27 (0.74-2.17)	77/496 (15.52%)	עגלות	2023
-	Ref.	8/150 (5.33%)	-	Ref.	19/150 (12.67%)	פרות	

*מידע על קבוצת הגיל היה חסר עבור 296 ו-111 מהדגימות שנאספו ב-2018 ו-2017 וב-2023, בהתאמה.

טבלה 3 – המצאות לפטוספירה מסרוברים Hardjo ו-Pomona במשקי בקר שנדגמו בשני מועדים

סרובר Pomona				סרובר Hardjo				משק/שנה
<i>p value</i>	שינוי	2023	2018	<i>p value</i>	שינוי	2023	2018	
0.45	1.92	1/34 (2.94%)	1/98 (1.02%)	1	-1.02	0/34 (0%)	1/98 (1.02%)	רפת 1
0.462	-3.33	0/35 (0%)	1/30 (3.33%)	1	2.86	1/35 (2.86%)	0/30 (0%)	רפת 2
0.209	-6.67	0/35 (0%)	2/30 (6.67%)	0.006	22.86	8/35 (22.86%)	0/30 (0%)	רפת 3
0.462	-3.33	0/35 (0%)	1/30 (3.33%)	0.462	-3.33	0/35 (0%)	1/30 (3.33%)	רפת 4
-	0	0/39 (0%)	0/29 (0%)	1	2.56	1/39 (2.56%)	0/29 (0%)	רפת 5
-	0	0/35 (0%)	0/29 (0%)	0.245	8.57	3/35 (8.57%)	0/29 (0%)	רפת 6
-	0	0/32 (0%)	0/30 (0%)	1	2.92	2/32 (6.25%)	1/30 (3.33%)	רפת 7

טבלה 4 – השוואה של מבחני סרולוגיים MAT ו-ELISA לאבחון לפטוספירה בדגימות סרום שנאספו

מבקר וצאן בזמן ההתפרצות בכפר הס

		MAT			Kappa value
		שלילי	חיובי	סה"כ	
ELISA	שלילי	50	4	54	0.90
	חיובי	0	30	30	
	סה"כ	50	34	84	

נספח – שאלון שפותח לצורך איסוף מידע מהמשקים על גורמי סיכון אפשריים לחשיפה והדבקה בלפטוספירה

תאריך דיגום: □□□□□□

פרטי המשק:

שם המשק: □□□□□□	שם ישוב: □□□□□□
שם בעלים/מנהל: □□□□□□	טלפון: □□□□□□
כתובת מ"ל: □□□□□□	רופא מטפל: □□□□□□
בעל חיים: <input type="checkbox"/> בקר <input type="checkbox"/> כבשים <input type="checkbox"/> עזים	שלוחה: <input type="checkbox"/> חלב <input type="checkbox"/> פיתום מקומי <input type="checkbox"/> פִּטוּם יבוא
	<input type="checkbox"/> בקר/צאן מרעה <input type="checkbox"/> פיתום יבוא ומקומי

כמות בע"ח:

פרות	פרים	עגלים*	עגלות
□□□□□□	□□□□□□	□□□□□□	□□□□□□
כבשים	איילים	טלאים	טליות
□□□□□□	□□□□□□	□□□□□□	□□□□□□
עזים	תיישים	גדיים	גדיות
□□□□□□	□□□□□□	□□□□□□	□□□□□□

שימוש באומנה לגידול חלק מבע"ח של המשק: כן לא אם כן נא לציין את שם המשק ומיקומו: _____

מקורות מזון:

□□□□□□	<input type="checkbox"/>
□□□□□□	<input type="checkbox"/>

מקורות מי שתיה:

מי מאגרים מקור מים טבעי (מעין/נחל) מים באיכות מי שתייה רגילים אחר: □□□□

משקים סמוכים:

האם קיימים משקים סמוכים: כן/ לא

במידה וכן:

נא לציין את סוג בע"ח: בקר / כבשים/עזים

שלוחה: חלב, בשר (מרעה), מפטמה יבוא, מפטמה מקומי, מפטמה- מקומי ויבוא.

מידת קרבה של משקים סמוכים:

- משק צמוד עם גדר הפרדה
- משק צמוד במתחם ללא גדר הפרדה
- משק ביישוב המרוחק עד כ 1 ק"מ מהמשק.