

فصل اول

مقدمه

لپتوسپیروز (Leptospirosis) یک بیماری عفونی مشترک بین انسان و دام است که توسط باکتری پاتوژن لپتوسپیرا (*Leptospira*) ایجاد می شود. این بیماری با شدت متغیر در سرتاسر جهان، به غیر از قطب شمال و جنوب پراکنده می باشد ولی در مناطق گرمسیری و مناطقی با بارندگی زیاد و همچنین مناطقی که سطح آب های زیر زمینی بالاست آندمیک می باشد. عامل بیماری از خانواده اسپروکتها می باشد، باکتری هوازی مطلق و فوق العاده متحرک می باشد. در مقابل سرما مقاوم ولی به گرما، اسید، خشکی، اشعه UV و مواد ضد عفونی کننده حساس می باشد. بیشتر گونه های حیوانی ممکن است میزبان های تصادفی لپتوسپیرا باشند. عفونت های ایجاد شده در انسان بر حسب نوع سروتیپ تغییر می کند. سروتیپ های لپتوسپیرا *کانیکولا* (*Leptospira conicola*) در سگ ها، لپتوسپیرا *هارجو* (*Leptospira hardjo*) در گاوها و لپتوسپیرا *ایکتروهموراژی* (*Leptospira Icterohaemorrhagiae*) در موش ها شایع ترین می باشند [۸، ۲۱، ۲۷، ۳۹، ۴۰]. این بیماری انتشار جغرافیایی وسیعی دارد و مخازن آن متنوع می باشند. مهم ترین مخزن آلودگی، ادرار حیوان مبتلا است. عامل برای ماهها در لوله های پروکسیمال کلیه زنده می ماند و حداقل تا ۶ ماه از کلیه دفع می شود و از این طریق سبب آلودگی محیط می شود. همچنین جنین سقط شده و بافت های آلوده، ترشحات و شیر آلوده به طور مستقیم یا پس از آلودگی محیط در انتقال بیماری ایفای نقش می کنند [۱۰۲]. لپتوسپیرا از طریق خراش ها و زخم های پوستی، مخاط سالم و استنشاق آبروسل ها وارد بدن می شود. بیماری در انسان در ۴۰-۱۵٪ موارد بدون بروز علائم می باشد و شکل علامت دار بیماری معمولاً به صورت یک بیماری خفیف و بدون زردی و مننژیت است [۲۱]. جایگاه اصلی لپتوسپیرا در کبد و کلیه می باشد و جایگزینی عامل در این اعضا سبب صدمات شدید در آنها می گردد. پس از اینکه باکتری از راه پوست یا مخاط وارد بدن گردید به سرعت در کبد تکثیر می یابد و وارد جریان خون می شود و در کلیه ها مستقر شده و از راه ادرار دفع می شود [۸، ۱۰۴]. در گاو لپتوسپیروز به شکل حاد، تحت حاد و مزمن بروز می کند که نوع حاد بیماری

فقط از نظر شدت علائم با تحت حاد تفاوت دارد . علائم فرم حاد عبارت است از تب $41/5-40/5$ درجه، بی اشتها، ایجاد نقاط خونریزی در مخاطات، دپرسیون، زردی و رنگ پریدگی مخاطات، نارسایی تنفسی، لخته های خون در شیر، قطع کامل شیر، شل شدگی و نرمی پستان، سینوزیت و لنگش شدید و مرگ و میر به میزان 5% و سقط جنین به میزان 30% . لپتوسپیروا/ هارگو معمولاً بیماری ای شبیه به آنفولانزا ایجاد می کند که چند روز به طول می انجامد. در گاو تب، بی اشتها، افت شدید در تولید شیر، سقط جنین و ورم پستان حادث می شود. در انسان بزرگ شدن طحال با استحال کبدی و نفریت حادث می شود [104]. لپتوسپیروز در نشخوارکنندگان سبب کم خونی شدید و زردی خفیفی می شود، کبد بزرگ و شکننده می گردد، کلیه ها متورم می شوند و ممکن است خونریزی هایی روی سطح سرورزی مشاهده گردد [104]. افرادی که بیشتر در معرض خطر هستند افرادی هستند که یا در تماس نزدیک با حیوانات هستند یا کسانی که در معرض تماس با آب، گل، خاک یا کشت سبزیجات آلوده به ادرار حیوان می باشند، بیشتر در معرض خطر هستند. بعضی از مشاغل مثل کشاورزی، دامپزشکی، کارکنان کشتارگاه و کشاورزان مزارع نیشکر و موز بیشتر به بیماری مبتلا می شوند. انتقال انسان به انسان در موارد نادری از طریق شیر پستان و تماس جنسی می باشد [21].

از آنجا که لپتوسپیروز از بیماری های مهم مشترک بین انسان و دام است، کنترل و برخورد صحیح با آن مستلزم تحقیقات گسترده و پی در پی بر روی جمعیت های دامی در منطقه می باشد و از طرف دیگر هیچ واکنش انسانی ای جهت کنترل این بیماری وجود ندارد. لذا در این تحقیق سعی شده است تا وضعیت لپتوسپیروز را در گاوداری های منطقه شهرکرد مورد بررسی قرار دهد. همچنین با توجه به اینکه روش های سرولوژیک به دلیل عدم تشخیص سریع و زود هنگام بیماری کارآمد نمی باشند، استفاده از روشهای مولکولی با حساسیت و ویژگی بسیار بالا به عنوان جایگزین روش های سرولوژیک منطقی به نظر می رسند [72].

فصل دوم

کلیات

۱-۲- لپتوسپیروز

لپتوسپیروز یکی از بیماری های شایع مشترک بین انسان و گونه های حیوانی از قبیل اسب، گاو، خوک، سگ، گربه، جوندگان و حیوانات وحشی است. روباه، شغال، راکن، گربه وحشی، گرگ، پلنگ، ویزل (Weasel)، استوات (Stoat)، پل کات (Polecat)، منگوز (Mongoose) و اسکونگ (Skunk) نیز می توانند به لپتوسپیروز مبتلا گردند. وجود لپتوسپیروز در گونه های متفاوت پستانداران دریایی نیز گزارش شده است. در سال ۱۹۷۰ این بیماری در شیرهای دریایی ایالت کالیفرنیا در امریکا گزارش شد. این بیماری علاوه بر تهدید بهداشت عمومی، از لحاظ اقتصادی نیز خسارات عمده ای را به صنعت دامپروری کشور وارد می سازد. مهمترین آن شامل افت شدید تولید، سقط جنین و یا تولد گوساله های ضعیف، کاهش وزن و کاهش باروری می باشد، که حتی در برخی موارد شدید آلودگی، بیماری قادر است، دام را از پای درآورد. البته هزینه های سنگین ناشی از پیشگیری، کنترل و درمان را هرگز نباید از یاد برد [۲۲].

این بیماری با نام های متعددی بکار برده می شود از جمله: بیماری ویل، یرقان خونریزی دهنده (با عامل لپتوسپیرو/یکتروهموراژیه)، تب کانیکولا (با عامل لپتوسپیرو/کانیکولا)، تب کارکنان صنایع شیر (با عامل لپتوسپیرو/هارجو)، تب برنجکاران، زردی هموراژیک، تب کارگران گاوداری، تب باتلاق، بیماری نیشک رچینان، بیماری خوک چران و بیماری اشتوتکارت (در سگ). از بیماری به کرات به نام تب آب نیز نام برده می شود، زیرا انسان در کانون طبیعی لپتوسپیروز با مصرف آب آلوده یا استحمام در مخزن آب آلوده مبتلا می گردد. در

شمال ایران به ویژه استان گیلان فرم بالینی لیتوسپیروز در انسان به نام تب بیچار در بین مردم و پزشکان معروف شده است [۲۰].

عامل بیماری، لیتوسپیراهای پاتوژن (*Leptospira interrogans*) هستند که می توانند طیف وسیعی از تظاهرات بالینی از عفونت غیرآشکار تا بیماری برق آسای کشنده را ایجاد کنند. در گزارشات مرکز بین المللی تغییرات آب و هوا (IPCC) در سال ۲۰۰۱، آمده است که گرمای ناشی از اثرات گلخانه ای (خطری که چندین سال است پیرامون آن هشدار داده می شود) سرانجام به آستانه انفجار خود نزدیک می شود و طی سال های آینده گرمای کره زمین به دلیل تغییرات دی اکسید کربن جو، افزایش یافته و ذوب یخ های قطبی و روانه شدن صدها کوه یخ به سوی قاره ها باعث زیر آب رفتن قسمتهایی از زمین خواهد شد، که این موضوع بر اهمیت بیماری در سال های آینده می افزاید [۲۱]. این بیماری باعث بروز سپتی سمی، نفریت بینابینی، کم خونی همولیتیک و سقط جنین در اغلب گونه های دام ی و تورم پستان در گاو می گردد. گوساله ها و بره ها خیلی حساس هستند و معمولاً به شکل سپتی سمیک بیماری مبتلا می گردند.

۲-۱-۱- عوامل ایجادکننده لیتوسپیروز

عامل این بیماری باکتری لیتوسپیرا می باشد که از نظر رده بندی علمی، گونه های این باکتری، متعلق به شاخه اسپروکت ها (*Spirochaeta*)، راسته اسپروکتال (*Spirochaetales*) و خانواده لیتوسپیراسه (*Leptospiroaceae*) می باشد. در این خانواده، سه جنس لیتوسپیرا، لیتونما (*Leptonema*)، ترنیا (*Turneria*) وجود دارد. جنس لیتوسپیرا شامل ۲ گونه *Interrogans* (بیماریزا) و *Biflexa* (غیر بیماریزا) می باشد [۹]. در لغت *lepto* به معنای باریک و ضعیف و *spira* به معنای مارپیچی است [۲۷]. سروتیپ های معمول لیتوسپیرا در گاو، لیتوسپیرا پومونا (*Leptospira interrogans serover pomona*) و لیتوسپیرا هارجو هستند. پومونا که نخستین بار در استرالیا و سپس در اروپا و امریکا جدا شده [۱۴]، عامل سقط طوفانی در گاو است. سروتیپ های هارجو نیز عامل مهم سقط جنین های انفرادی در گاو می باشد [۹]. ایکتروهموراژی و کانیکولا نیز از گاو جدا شده اند. گاو نیز از نظر سروتیپ های هیوس (*Hyos*)، گریپوتیفوزا (*Grippotyphosa*)، سجره (*Sejrae*)، هبدمادیس (*Hebdomadis*) و اتومنالیس (*Autumnalis*) هم سرم مثبت بوده است [۱۴]. مهمترین سرووارهای لیتوسپیرا در حیوانات مزرعه در جدول ۲-۱ آمده است.

در بریتانیا آنتی بادی لیتوسپیرا براتیسلاوا (*Bratislava*)، ساکس کابینگ (*saxkaebing*) و بالوم (*Ballum*) نیز با تیتراژی در گاوها پیدا شده است. موارد انفرادی لیتوسپیروز در اسب ها با سروتیپ تاراسوی (*Tarassovi*)، در گوسفندان با سروتیپ هارجو و در سگ ها با سروتیپ کپنهاگنی (*copenhagani*) اتفاق می افتد [۲۳]. معمول ترین عامل ایجاد عفونت در انسان سروتیپ پومونا است. چنین به نظر می رسد که سروتیپ پومونا رایج ترین فرم آلوده کننده در اکثر گونه ها باشد [۳۸].

جدول ۱-۲- مهم ترین سرووارهای لیتوسپیرا در حیوانات مزرعه [۱۲]

گونه حیوانی	مهمترین سرووارها	سرووارهایی که به ندرت اتفاق می افتند
گاو	پومونا، هارجو، گریپوتیفوزا	سجره، ساکس کابینگ، ایکترهوموراژیه و سایرین
خوک	پومونا، تاراسوی، کانیکولا	سجره، گریپوتیفوزا، ایکترهوموراژیه و سایرین
اسب	گریپوتیفوزا، پومونا	ایکترهوموراژیه و سایرین
سگ	کانیکولا، ایکترهوموراژیه	گریپوتیفوزا، پومونا و سایرین
سایر نشخوارکنندگان	گریپوتیفوزا، پومونا	ایکترهوموراژیه، سجره، هارجو، ساکس کابینگ و سایرین

۲-۱-۲- تاریخچه بیماری در جهان

نخستین بار Weil در سال ۱۸۸۶ علائم بالینی بیماری لیتوسپیروز را شرح داد، اما موفق به شناسایی عامل بیماری نشد. به همین علت این بیماری را به افتخار وی بیماری ویل نیز می نامند. او این بیماری را با بیماری های مشابه دیگر مقایسه کرد و نتایج ارزشمندی به دست آورد. Inada و همکاران در سال ۱۹۱۴ با تزریق خون فرد مبتلا به سندرم ویل به خوکچه هندی موفق شدند، اجرام اسپیروکتی را در بافت کبد مشاهده کنند و عامل این سندرم را اسپیروکت هموراژیه نام نهادند. در همین سال Wolbach و Binger اسپیروکتی ساپروفیت را از طریق کشت از آب دریاچه جداسازی نمودند و آن را *لیتوسپیرا بایفلسا* نامیدند. در سال ۱۹۱۵، Ido و همکاران برای نخستین بار ایکترهوموراژیه را از بافت کلیه موش خانگی و صحرایی جداسازی کردند. در سال ۱۹۱۸ دومین سرووار لیتوسپیرا به نام هیدومادیس به عنوان عامل بیماری تب هفت روزه در ژاپن شناسایی شد. در سال ۱۹۲۵ نیز سرووار اوتمانلیس به عنوان عامل بیماری تب پاییزه ژاپنی معرفی گردید. در همین سال Eckel و همکارانش نشان دادند که بیماری زردی در سگ ها در اثر *لیتوسپیرا ایکترهوموراژیه* به وجود می آید [۲۱]. سروتیپ گریپوتیفوزا نخستین بار در سال ۱۹۲۸ از خون کشاورزان در مسکو جدا شد. در سال ۱۹۳۳، Schuffner در هلند از ادرار سگی مبتلا به این بیماری نوعی لیتوسپیرا جدا کرد که از لحاظ خواص سرولوژیکی با ایکترهوموراژیه متفاوت بود، بعدها این سویه *لیتوسپیرا کانیکولا* نام گرفت. سرووار پومونا و بالوم نیز به ترتیب در سال های ۱۹۲۷ و ۱۹۴۳ از نواحی به همین نام جدا شدند [۲۱].

اولین گزارش در مورد بیماری لیتوسپیروز در گاو، در سال ۱۹۳۵ در روسیه و فلسطین اشغالی توسط دو دانشمند به نام های Azinof و Michell داده شد که موفق به جداسازی سروتیپ گریپوتیفوزا، از گوساله ای با علائم حاد بیماری شدند [۲۳]. در سال ۱۹۳۷ Clinton و همکارانش در شهر پومونا اسپیروکت تب هفت روزه را در گاوهای شیری مطالعه کرد و توانست عامل بیماری را که یک نوع لیتوسپیرا بود جدا کند. در سال ۱۹۸۴ این سویه به نام *لیتوسپیرا پومونا* نامیده شد. Tarassov و همکاران در سال ۱۹۳۸ سروتیپ جدیدی به نام تاراسوی را در خاور دور از انسان جدا کردند. در سال ۱۹۴۳، Borgpetersen، در کشور دانمارک از ادرار موش

خانگی لپتوسپیرای جدیدی جدا کرد که لپتو سپیرا بالوم نامیده شد [۲۳]. اولین گزارشی که در م ورد ابتلای انسان به این سویه وجود دارد مربوط به کارمند آزمایشگاهی در آمستردام هلند است [۲۱].

۲-۱-۳- تاریخچه بیماری در ایران

اولین مطالعه در زمینه بیماری لپتوسپیروز در ایران مربوط به سال ۱۳۳۶ است که مقامی و همکاران در مؤسسه رازی واقع در حصارک کرج، نمونه‌های خون مربوط به ۳۰۰۰ رأس گاو و گوسفند و ۵ نفر شتر مربوط به مناطق مخ تلف استان‌های تهران، گیلان، مازندران و خراسان را بررسی کردند. نتایج این بررسی نشان داد که ۳۱٪ گاوها و ۱۷٪ گوسفندان به ترتیب درجه اهمیت، با سروتیپ‌های گریپوتیفوزا، پومونا و ایکتره‌موراژیه واکنش سرمی مثبت داشتند و از میان نمونه‌های سرمی مربوط به شتر یک نفر نسبت به سروتیپ ایکتره‌موراژیه واکنش سرمی مثبت نشان داد. دو سال بعد همین محقق موفق به جداسازی سروتیپ گریپوتیفوزا از دام‌ها و خود صاحب دامپروری آلوده‌ای در اطراف کرج شد [۳۲].

در سال ۱۳۴۰ صباغیان تحقیقی در زمینه وضعیت لپتوسپیروز در گاوداری‌های اطراف تهران انجام داد و نتایج حاصل از آزمایش‌های سرمی روی ۳۶۰۰ رأس گاو نشان داد که بیشترین آلودگی گاوها مربوط به گریپوتیفوزا و پس از آن پومونا، ایکتره‌موراژیه و کانیکولا بوده است [۲۴]. در سال ۱۳۵۲ در بررسی‌ای که توسط راد و همکاران با همکاری مرکز تحقیقاتی لپتوسپیروز در کشور چین روی ۳۰ نمونه خون، از سگ‌های ارجاعی به درمانگاه حیوانات کوچک دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران انجام شد، تنها یک مورد از نمونه‌ها واکنش سرمی مثبت نسبت به سروتیپ گریپوتیفوزا داشت [۲۸]. هوشمند و همکاران در سال ۱۳۵۴ موفق به جداسازی سروتیپ سجره از یک موش بلفی شدند [۲۸]. در سال ۱۳۵۶ مقامی و همکاران بررسی دیگری روی ۲۰۹۷ رأس گاو از گاوداری‌های اطراف تهران علیه ۱۴ سروتیپ رایج لپتوسپیرا به روش (Microscopic Agglutination Test) MAT انجام دادند. نتیجه این بررسی نشان داد که ۲۴/۶٪ گاوهای ماده از نظر سرمی مثبت بودند. در همین بررسی برای نخستین بار در کشور، سروتیپ پوم ونا از کلیه یک رأس گوساله جدا شد [۳۶].

مطالعه دیگری که در سال ۱۳۷۲ انجام شد، نشانگر پراکندگی وسیع سروتیپ‌های مختلف باکتری لپتوسپیرا در ایران می‌باشد و برای اولین بار وجود آنتی‌بادی‌های ضد سجره، شیفون (Shiffon) و گپنهاگنی در ایران گزارش شد [۹]. بررسی‌های متعددی که روی سرو اپیدمیولوژی لپتوسپیروز در نواحی مختلف کشور انجام گرفته، نشان می‌دهد که نه تنها فراوانی سروتیپ‌ها در مناطق مختلف کشور متفاوت است بلکه در یک منطقه خاص نیز با گذشت زمان به تدریج سروتیپ‌های شایع تغییر می‌کند [۲۱].

۲-۲- باکتری لپتوسپیرا

لپتوسپیرا جزو اسپیروکت های مربوط به راسته اسپیروکتال و خانواده لپتوسپیراسه است . اسپیروکت ها گروهی از باکتری ها را تشکیل می دهند که از نظر شکل یکسان بوده و ش امل گونه های مهم بیماریزا در پزشکی و دامپزشکی و عامل بیماری هایی همچون لایم (Lyme)، سیفلیس و لپتوسپیروز هستند [۸۰]. با استفاده از واکنش های سرمی، جنس لپتوسپیرا به گونه های بیماریزا و غیر بیماریزا تقسیم می کنند و لپتوسپیراهای پاتوژن بر اساس ترکیب آنتی ژنی خود در بیش از ۲۰۰ سرووار و ۲۵ سروگروپ جای می گرفتند [۲۰]. امروزه گونه های لپتوسپیرا بر پایه همولوژی DNA طبقه بندی می شوند که بر این اساس لپتوسپیرا بورگپترسنی (*Leptospira borgpetersenii*)، لپتوسپیرا فاینئی (*Leptospira finei*)، لپتوسپیرا اینادای (*Leptospira inadai*)، لپتوسپیرا اینتروگانس سنسواستریکتو (*Leptospira interrogans sensu stricto*)، لپتوسپیرا کیرشنری (*Leptospira kirschneri*)، لپتوسپیرا مایری (*Leptospira myeri*)، لپتوسپیرا نوگوچی (*Leptospira noguchi*)، لپتوسپیرا سانتاروسای (*Leptospira santarosai*) و لپتوسپیرا ویلی (*Leptospira weilli*) گونه های بیماریزا محسوب می شوند . گونه جدید لپتوسپیرا الکساندری (*Leptospira alexandri*) نیز اخیراً توصیف شده ، اما پاتوژنسیته آن نا مشخص است [۱۰]. سرووارهایی که پادگن مشترک دارند به یک گروه سرمی مشابه تعلق دارند، لپتوسپیراهای مشابه از نظر سرمی می توانند به گونه های مختلف تعلق داشته باشند. برای مثال سرووار هارجو به دو گونه بورگپترسنی و اینتروگانس تعلق دارد زیرا آنتی ژن های سطحی مشترک، بین این دو گروه جرم مجزا، از نظر ژنتیکی وجود دارد [۲۰].

۲-۲-۱- ویژگی باکتری لپتوسپیرا

لپتوسپیراها ارگانیزم ه ایی ماریپیچ، نازک، بسیار متحرک، با انتهای خمیده و دارای دو فلاژل پری پلاسمیک هستند که به آنها امکان داخل شدن به بافت را می دهد . هر فلاژل دارای ۲۰-۶ میکرومتر طول و ۰/۱-۰/۲ میکرومتر عرض می باشند [۶]. به دلیل قطر بسیار کم آنها، با میکروسکوپ نوری و رنگ های آنیلی قابل مشاهده نیستند. لپتوسپیراها اجرام آبی هستند و در باتلاق، فاضلاب ها و زمین های مرطوب وجود دارند . حرکت این باکتری با پیچش و انقباض صورت می گیرد [۹] و در محیط های با ویسکوزیته نسبتاً بالا، اغلب متحرک تر از سایر باکتری های تاژک دار است [۸۴]. گونه های لپتوسپیرا گرچه گرم منفی اند اما با رنگ های باکتریایی معمولی رنگ نگرفته و برای دیدنشان نی از به میکروسکوپ زمینه تاریک است [۲۰]. روش های رنگ آمیزی قابل استفاده برای لپتوسپیرا ها شامل نقره اندود کردن (silver stain) فونتانا (fontana) و آبی ویکتوریا (victoria Blue) است [۹].

دمای ایده آل برای رشد آنها ۲۸-۳۰ درجه سانتی گراد است و pH مطلوب رشد آنها ۷/۲ تا ۷/۴ می باشد [۲۷]. این باکتری هوازی اختیاری است. لپتوسپیراها نسبت به مواد ضد عفونی کننده متداول، گرم، حرارت، تابش مستقیم خورشید و اشعه UV و فلزات سنگین حساس هستند . هالوژن ها از قبیل کلر، ید و ترکیبات آنها مانند هیپوکلریت سدیم و نتور ید اثر باکتری کشی قوی روی لپتوسپیرا دارند . این باکتری در برابر پاک کننده ها نیز بسیار ناپایدار بوده و به سرعت از بین می رود . لپتوسپیرا به آنتی بیوتیک ها نیز حساس هستند اما نسبت به سولفانامید ها مقاومت طبیعی دارند [۱۲].

۲-۲-۲- بقاء باکتری در محیط

بقاء گونه های بیماریزا خارج از بدن میزبان اغلب کوتاه است اگر چه تحت شرایط مناسب تا چند هفته زنده می ماند [۹]. pH کمتر از ۶ یا بیشتر از ۸ و درجه حرارت کمتر از ۷-۱۰ یا بیشتر از ۳۶-۳۴ از رشد باکتری جلوگیری می کند. در خاک خشک فقط ۳۰ دقیقه زنده می ماند، در خاک آسیدی و مرطوب، سرووار پومونا به مدت ۴۲ روز و سرووار گریپوتیفوزا به مدت ۲۷۹ روز دوام دارند. پایداری در آب راکد بیشتر از آب های جاری است. زیستگاه اصلی لپتوسپیرا آب های سطحی راکد و لجن زارهایی است که بقایای حیوانی و گیاهی در آن وجود دارد. این باکتری به خشکی حساس است و در بدن در بافت هایی که رطوبت بیشتری دارند مانند لوله های کلیوی و کبد جایگزین می شود [۱۱]. حیات لپتوسپیراها در خارج از بدن می زبان بستگی به عوامل متعددی از جمله حرارت، اسیدیته و رطوبت دارد. مهمترین فلکتور در خارج از بدن میزبان رطوبت محیط می باشد [۱۰۴].

دمای بالای ۶۰ درجه سانتی گراد به سرعت باکتری را از بین می برد، این باکتری در ادرار اسیدی بقاء کمی دارد و چربی شیر از رشد آنها جلوگیری می کند [۱۰]. اگر با تغییر در جیره غذایی، pH ادرار گاو را به حد ۴/۸+۰/۲ برسانیم، یعنی نوعی اسیدوز تجربی در حیوان ایجاد کنیم، دفع لپتوسپیراهای متحرک و فعال از طریق ادرار این گاو متوقف می شود. لپتوسپیراها در آب با آسیدیته خنثی حداکثر چهار هفته، در فاضلاب های انسانی ۲۴-۱۲ ساعت و در پس آب کش تارگاهی گاو تا ۵ روز بقاء دارند [۵۵]. در خون آنتی کوآگوله (توسط هپارین، EDTA یا سیترات) تا ۱۱ روز زنده می ماند [۶].

۲-۲-۳- تکثیر باکتری

تکثیر این باکتری به روش تقسیم دو تایی است. مدت زمان لازم برای تکثیر در محیط کشت ۱۶-۱۲ ساعت و در بدن میزبان ۸-۴ ساعت است [۲۷]. در محیط های حاوی ۵-۱۰٪ سرم حیوانی یا آلبومین گاوی قابل جداسازی و کشت می باشد. افزایش ۲٪ آگار به محیط نیمه جامد و یا ۱٪ آگار به محیط جامد در جداسازی لپتوسپیرا از ادرار و بافت های حیوانی بسیار مفید بوده است. با وجود این برخی از کشت های لپتوسپیرا در محیط های عاری از پروتئین رشد داشته اند [۱۳]. اسیدهای چرب با زنجیره بلند به عنوان منبع اصلی انرژی و کربن مورد استفاده قرار می گیرند. نمک های آمونیوم نسبت به اسیدهای آمینه منبع مناسب تری از ازت هستند. با توجه به استفاده لپتوسپیراها از بازهای پورین به جای بازهای پیریمیدین در اسیدهای نوکلئیک خود، می توان از ۵-فلوئوروسیل به عنوان بازدارنده ضد باکتریال در محیط های انتخابی استفاده نمود [۱۳]. لپتوسپیراها برای رشد و تکثیر به ویتامین B_۱ و B_{۱۲} نیاز دارند [۲۳].

محیط های کشت مختلفی برای لپتوسپیراها وجود دارد که شامل: محیط های مایع کورتف (Korthof)، استوارت (Stuart)، شافنر (Schuffner)، توئین آلبومین گاوی (Bovine albumin toween)، محیط های نیمه جامد فلچر (Fletcher) و محیط تجاری EMJH (Ellinghausen Mucculogh Johnson Harris) می باشند [۸۵، ۲۸]. این محیط به صورت تجاری موجود است و شامل توئین ۸۰ یا ترکیب توئین ۸۰ و توئین ۴۰ و

آلومین سرم گاو است [۶۶]. در ایران در انیستیتو رازی محیطی به نام گارنر رازی تهیه می شود که یک محیط مایع است [۱۸]. متداول ترین محیط فلچر است که حاوی سرم خرگوش، سرم فیزیولوژی و آگار می باشد و از جنین تخم مرغ نیز برای کشت استفاده می شود که مناسب ترین روش برای نگهداری آری سویه در آزمایشگاه است. از آنجا که این اجرام در برودت به سرعت از بین می روند، برای نگهداری آنها نمی توان از یخچال استفاده کرد و باید سویه های کشت شده، در دمای آزمایشگاه نگهداری شوند. لپتوسپیراها هوازی مطلق بوده و کاتالاز و اکسیداز آنها مثبت است. مثبت شدن رشد ممکن است هفته ها به طول بیانجامد [۹]. مورفولوژی کلونی بدست آمده طی کشت، بستگی به غلظت آگار و سرووار دارد. هنگامی که لپتوسپیراها در سطح محیط های جامد مناسب کشت داده شود، دو تیپ کلونی آشکار می شود. یک دسته کلونی های کوچک و نسبتاً مات هستند و دسته دیگر کلونی های درشت تر و نیمه شفاف که قطر آنها ۱ تا ۴ میلی متر می باشد [۱۲].

۲-۲-۴- خصوصیات پادگنی

پادگن های لپتوسپیراها که عامل واکنش های سرمی و مقاومت می باشند مورد بررسی زیاد قرار گرفته اند. از مشاهدات درمانگاهی و آسیب شناسی چنین بر می آید که یک زهرا به ممکن است در بیماریزایی مربوط به لپتوسپیروز دخالت داشته باشد. محققین از مایع بالای کشت لپتوسپیراها مواد سمی نامشخصی را جدا کرده اند، این مواد در ضمن در پلاسمای حیواناتی که به طور طبیعی آلوده شده اند نیز یافت می شود. پادگن مخصوص هر تیپ (TM) به اندوتوکسین باکتری های گرم منفی شباهت دارد و حاوی کربوهیدرات، فسفولیپید و پروتئین است [۲۴]. اپی توپ های متعددی در مولکول این پادگن وجود دارد که برخی از آنها با سایر سرووارها مشترک اند. یکی از این اپی توپ ها الیگوساکاریدی غنی از رامونوز و آرابینوز است که در سرووار کانیکولا مورد بررسی قرار گرفته است [۲۴]. سرووار پومونا موادی را تولید می کند که باعث همولیز داخل رگی در گاوها می گردد و سرووار بالوم نیز دارای تولیداتی است که نشانه های مشابهی را در هامستر ایجاد می کند [۴۵،۲۴]. همولیزین در چندین سرووار شناخته شده است. همولیزین سرووارهای بالوم، هارجو، پومونا و تاراسوی اسفنگومیلیناز هستند [۴۵]. سرووارهای پومونا و کپنهاگنی پروتئین های سیتوتوکسیک دارند و فعالیت سیتوتوکسیک در پلاسمای حیوانات آلوده نشان داده شده است [۸۸].

غلاف خارجی لپتوسپیراها، بیشتر عوامل فعالیت های پادگنی و ایجاد مقاومت را در خود دارد و از مجموعه پروتئین، کربوهیدرات و لیپید که به صورت لایه هایی قرار گرفته اند تشکیل شده است. در غلاف خارجی پادگن اختصاصی سرووار و پادگن های ویژه جنس لپتوسپیراها قرار دارد. برداشتن غلاف از اطراف باکتری خاصیت آگلوتینه شدن لپتوسپیراها به صورت قابل توجهی کاهش می دهد. غلاف باکتری را اگر به صورت واکسن به کار برند ایجاد مقاومت می کند. پروتئین های فعال از نظر ایمنی در غلاف سرووار هارجو، دارای وزن مولکولی ۲۱ هزار تا ۵۰ هزار دالتون می باشند. پروتئین های عمده این سرووار با سرووار پومونا مشترک هستند. تاژک ها نیز واجد پادگن هایی هستند که پادتن ضد آنها تمام باکتری را آگلوتینه می کند. این آگلوتینین از آگلوتینین حاصل در برابر غلاف متمایز است [۲۴].

۲-۳- اپیدمیولوژی

بیماری لپتوسپیروز انتقال جهانی دارد و در تمام قاره ها و کشورها به جز قطب جنوب اتفاق می افتد [۱۲]. اما در بعضی مناطق سروتیپ های خاصی که میزبان نسبت به آنها عادت کرده، غالب است. به عنوان مثال سروتیپ هارجو در گاوهای زلاندنو، انگلستان و نیوزلند [۲]. بعضی از انواع لپتوسپیراها در اغلب کشورها دیده می شود ولی عده ای دیگر محدود به مناطق خاصی می باشند. این بیماری لاقلاً ۱۶۰ گونه از پستانداران را درگیر می کند. وجود لپتوسپیروز در گونه های متفاوت پستانداران دریایی نیز گزارش شده است و در سال ۱۹۷۵ این بیماری در شیرهای دریایی ایالت کالیفرنیا در آمریکا گزارش شد که سروتیپ پومونا بیشترین سروتیپ جدا شده بوده است. منبع عفونت و روش انتقال لپتوسپیروز در شیرهای دریایی ناشناخته است، اما مطالعه ای که در سال ۲۰۰۸ انجام شده نشان می داد که تجمع جمعیت سگ ها در نزدیکی محل زندگی شیرهای دریایی، با بروز این بیماری در این حیوانات در ارتباط است و رخداد این بیماری در این حیوانات متناوباً و با افزایش وقوع بیماری در سگ های همان ایالت افزایش می یابد [۱۱۳].

بعضی سرووارها با حیوانات بخصوصی در ارتباط هستند، مثلاً ایکترهوموراژیبه کپنهاگ زی با موش صحرائی، گریپوتیفوزا با نوعی موش به نام vole، هارجو با احشام، کانیکولا با سگ و پومونا با خوک. اما ممکن است این سرووارها در حیوانات دیگر نیز ایجاد بیماری کنند [۶]. بیماری در انسان با هر یک از سرووارها ی لپتوسپیرو/ اینتروگانس ممکن است اتفاق بیفتد. بسیاری از سرووارها با میزبان خاصی به عنوان میزبان نگهدارنده (maintenance host) در ارتباط اند. به عنوان مثال گاو تنها میزبان نگهدارنده برای وارینه سرمی هارجو است [۹]. در میزبان نگهدارنده بیماری غالباً به صورت خفیف یا تحت بالینی وجود داشته و اغلب، لپتوسپیراها را به مدت طولانی از ادرار دفع می کنند و مخازن عمده آلودگی محیطی محسوب می شوند. انتقال طبیعی عامل را به سایر گونه های حیوانی که میزبان تصادفی نامیده می شوند، ممکن می سازد. میزبان های تصادفی عموماً بیماری را به صورت شدید بروز داده و انتقال دهنده های خوب لپتوسپیروا به سایر حیوانات نیستند [۲۰].

شیوع بیماری در انسان به صورت پراکنده و انفرادی است [۱۴] و آلودگی انسان مستقیماً در اثر تماس با حیوان آلوده یا به صورت غیر مستقیم و در اثر تماس با آب، خاک و یا غذای آلوده به ادرار حیوان مبتلا اتفاق می افتد [۲۱]. سگ، گاو، جوندگان و دام های وحشی معمول ترین منابع بیماری برای انسان هستند. عامل تعیین کننده در انتقال لپتوسپیروز به انسان، حضور حیوانات ناقل، مناسب بودن محیط برای بقاء باکتری و تقابل انسان و حیوان در محیط می باشد. منشاء عفونت در یک منطقه توسط عواملی چون تراکم جوندگان، اندازه جمعیت فارم و دیگر حیوانات اهلی، بهداشتی سازی محل سکونت، ردیابی و درمان حیوانات لپتوسپیروزی و برنامه های کنترل حیوانات حامل تعیین می شود. همچنین ویژگی های فیزیکی- شیمیایی محیط و عوامل آب و هوایی نیز انتقال لپتوسپیروز را تحت تأثیر قرار می دهند. این عوامل شامل ریزش باران، رطوبت، دمای محیط، ظرفیت نگهداری آب توسط خاک، PH و میزان شوری خاک و آب های سطحی، پوشش جنگلی و غیره می باشد [۱۱۱]. در سال های اخیر وقوع لپتوسپیروز، چه به صورت همه گیری و چه به صورت انفرادی، به طور فزاینده ای، هم در کشورهای در حال توسعه و هم در کشورهای توسعه نیافته در سراسر دنیا دیده می شود.

از نظر اپیدمیولوژی لپتوسپیروز در انسان به اشکال زیر دیده می شود:

الف- لپتوسپیروز روستایی: در اجتماعات روستایی در کشورهای در حال توسعه دیده می شود و معمولاً با کشت محصول در ارتباط است. حضور حیوانات ناقل در فارم، شرایط آب و هوایی و فعالیت های گوناگون کشاورزی با انتقال عفونت در ارتباط است. انتقال لپتوسپیروز در این الگوی اپیدمیولوژی در فصل کشت و برداشت به پیک خود می رسد و این شکل بیماری در کشورهای جنوب و جنوب شرق آسیا مانند شبه جزیره هند و شمال تایلند دیده می شود [۱۱۱].

ب- لپتوسپیروز شهری: اغلب در شهرهای پرجمعیت در کشورهای در حال توسعه در مکان هایی که شرایط بهداشتی محیط و بهداشت فردی مردم در سطح پایینی است این الگوی اپیدمیولوژی در شهرهایی چون بمبئی در هند و هاوایی در آمریکا دیده می شود. در شکل دیگر اپیدمیولوژی یک بیماری که نسبت به نوع شهری و روستایی رایج تر است، لپتوسپیروز تفریحی و لپتوسپیروز مرتبط با حوادث طبیعی است. موارد گوناگونی از لپتوسپیروز ناشی از ورزش های آبی در کشورهای مختلف گزارش شده است، مانند ابتلای شرکت کنندگان در مسابقات ورزشی چندگانه در سال ۲۰۰۰ [۱۱۱]. در سال های اخیر وقوع لپتوسپیروز مرتبط با وقایع طبیعی مانند سیل و گردباد، نیز گزارش شده که موارد آن رو به افزایش است. این نوع شرایط آب و هوایی موجب تغییراتی در شرایط محیطی می گردد که در نتیجه بقاء باکتری لپتوسپیرا را تسهیل کرده و زمینه را برای در معرض قرار گرفتن طولانی مدت افراد فراهم می سازد. اپیدمی هایی از بیماری در نیکاراگوئه در سال ۱۹۹۵، orissa در سال ۱۹۹۹، پس از وقوع سیل و گردباد مشاهده شد همچنین در بمبئی در سال ۲۰۰۰ و ۲۰۰۵ پس از وقوع بارندگی شدید و سیل و نیز مواردی در کشورهای نظیر فیلیپین و تایلند شیوع بیماری گزارش شده است [۱۱۱].

گسترش بیماری از انسان به انسان نادر است لذا انسان های مبتلا، معمولاً میزبان های نهایی این بیماری هستند [۱۱۵]. مهم ترین مخزن بیماری، جوندگان بخصوص موش های صحرایی هستند که مهمترین میزبان های اولیه بیماری محسوب می شوند و دفع کننده شدید و دائمی جرم می باشند با این حال طیف وسیعی از پستانداران نیز به عنوان میزبان ثانویه قادر به حمل و انتقال لپتوسپیراها هستند [۱۱۲]. مهمترین میزبان های اولیه و ثانویه س روواری لپتوسپیرا در جدول ۲-۲ آورده شده است. طیف میزبانی سروواریایی چون براتیسلاوا و لورا (lora) از سروگروه استرالیسی (australis) و سروواریای جولس (jules) و زواجیزاک (szwajizak) از سروگروه هیدومادیس به طور کامل مشخص نشده است [۱۱۳]. سروواریای بیماریزا لپتوسپیرا حداقل یک میزبان و برخی چند میزبان حامل دارند. انسان به عنوان میزبان حامل هیچ یک از سروواریا شناخته نشده است [۱۱۳].

جدول ۲-۲- مهم ترین میزبان ها برای سرووارهای لپتوسپیروز [۱۲]

سرووار	میزبان های اولیه	میزبان های ثانویه
پومونا	خوک، موش محلی	گاو، موش جنگلی، موش صحرائی، موش خانگی، حیوانات شکاری سم دار
تاراسوی	خوک	اپوزوم و سایر کیسه داران، روباه قرمز، راکون، راسوی متعفن آمریکایی، آهو موش، حواصیل
گریپوتیفوزا	موش صحرائی، هامستر، موش مرداب	گاو، خوک، خرگوش صحرائی، موش راه راه محلی، موش جنگلی، موش brich
ایکتروهموراژیه	موش صحرائی نروژی	خوک، موش سفید، موش خانگی، رات خانگی
کانیکولا	سگ، شغال	خوک، موش صحرائی نروژی
سجره و ساکس کابینگ	موش زرد محلی گردن لخت، موش خانگی	خوک، گاو، خارپشت، موش محلی موش راه راه محلی، موش خرمن

۲-۳-۱- منابع عفونت و راههای انتقال باکتری

مهمترین منبع عفونت، ادرار دام آلوده است. حدود یک سوم از دام های آلوده، به صورت دفع کننده های دائم عامل بیماری در می آیند. گاو تا ۱۸۰ روز، خوک در تمام طول زندگی و سگ به مدت ۷۰۰ روز لپتوسپیروز را از راه ادرار دفع می کنند. حیوانات بیمار، عامل عفونت را منظم تر و به مقدار بیشتر از حیوانات بیمار نهفته و یا بهبود یافته دفع می کنند [۱۲]. لپتوسپیروزها تا ماهها در آب زنده می مانند، بنابراین آب به عنوان عامل مهمی برای انتقال محسوب می شود. در نیکاراگوئه هنگام سیل ممکن است اپیدمی های لپتوسپیروز در اثر تماس با آب آلوده رخ دهد [۶]. در میزبان مخزن معمولاً لپتوسپیروزها در کلیه کلونیزه شده، در مجاری لوله های به هم پیچیده دور و نزدیک تکثیر یافته و غالباً فاقد تحرک دژنراتیو یا التهابی هستند و این موضع گیری محیط مناسبی را برای باکتری فراهم ساخته تا از تأثیر آنتی بادی های همورال در امان مانده و به سادگی از ادرار دفع شود [۱۳]. دفع جرم از ادرار معمولاً در اواخر بیماری و در طی دوره نقاهت و به صورت دائم یا متناوب صورت می گیرد [۱۲]. متعاقب عفونت با سرووارهای تطبیق نیافته با میزبان مانند سرووار پومونا یا گریپوتیفوزا در گاو، دفع جرم نسبتاً کوتاه مدت است، در حالی که عفونت با سرووار تطبیق یافته هارجو، دفع جرم احتمالاً تک پایانی عمر ادامه خواهد یافت [۳۵]. انتقال لپتوسپیروزها از طریق تماس مستقیم با ادرار، جنین سقط شده، ترشحات رحمی آلوده، خون یا بافت حیوان مبتلا یا تماس با محیط آلوده صورت می گیرد. لپتوسپیروزها در مرحله لپتوسپیرومی قادر به عبور از خون مادر از طریق جفت به جنین بوده و عفونت

ممکن است به بیماری غیر آشکار خفیف در جنین تا سقط جنین و تولد نوزاد زود رس منجر گردد. برخی نوزادان ظاهراً نرمال، با عفونت نهفته متولد شده و روش دیگری برای انتشار بیشتر باکتری را فراهم می سازند [۱۳]. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۵ روی ۱۶۳ رأس گاو سقط کرده، بدون سابقه واکسیناسیون در برابر لپتوسپیروز و بروسلوز انجام شد در سرم ۴۶ رأس گاو (۲۸/۲٪) آنتی بادی لپتوسپیرو هارجو، در سرم ۳۹ رأس گاو (۲۳/۹٪) آنتی بادی ضد لپتوسپیرو گریپوتیفوزا و در سرم ۶۶ رأس گاو (۴۰/۵٪) آنتی بادی هر دو سویه هارجو و گریپوتیفوزا یافت شد [۷۴]. اسپرم آلوده گاو می تواند تلیسه ها را هنگام جفت گیری یا تلقیح مصنوعی، آلوده سازد. اما اینکه آیا اسپرم آلوده است یا از طریق ادرار و در مسیر خروجی، اسپرم آلوده می شود مشخص نیست [۹]. در مورد گوسفند و بز در این رابطه مطالعه ای در سال ۲۰۰۹ روی ۱۳ گله بز و ۷ گله گوسفند انجام شد. از بین اینها تعداد ۴۰ رأس گوسفند (۲۶ ماده و ۱۴ نر) و ۱۹ رأس بز (۱۶ ماده و ۳ نر) که بالاترین واکنش سرمی (تیترا ۴۰۰ در MAT) را داشتند برای بررسی های بعدی انتخاب شدند. از این دام ها، نمونه ترشحات واژن و اسپرم برای آزمایشات باکتریولوژیک و مولکولی اخذ شد در آزمایش میکروسکوپ زمینه تاریک در ۳ نمونه از ترشحات واژن (دو بز و یک میش) لپتوسپیراها مشاهده شدند. در آزمایش PCR نیز ۷ نمونه از ترشحات واژن (۴ بز و ۳ میش) و ۶ نمونه اسپرم گوسفند مثبت بودند. بر پایه مقایسه این یافته ها با نوع گاو، احتمال انتقال مقاربتی لپتوسپیراها در نشخوار کننده کوچک نیز وجود دارد [۹۲]. از دیگر راههای انتقال و انتشار بیماری ضایعات کشتارگا هی به خصوص دستگاه ادراری- تناسلی [۲۸] و ریز حیوانات آلوده می باشد. چربی شیر از رشد باکتری جلوگیری نموده و لذا باکتری دوام زیادی در این ماده نخواهد داشت [۲۵]. حیوانات وحشی نقش مهمی در گسترش بیماری دارند، به عنوان مثال خوک های وحشی برای ایکترهوموراژی، شغال برای کانیکولا و آهو بر ای پومونا [۱]. احتمالاً آلودگی در گوسفند به وجود گاو و سایر حیوانات بستگی دارد. اطلاعات کمی از ناقل بودن گوسفند در دست است. غوطه ور شدن در آب های آلوده و ورزش های تفریحی روی آب مانند قایق رانی، موج سواری، شنا و اسکی روی آب نیز در انتقال آلودگی به انسان اهمیت دارد. بیماری در مناطق شهری با شرایط نامناسب که جمعیت موش ها رو به افزایش است نیز قابل توجه می باشد. انتقال در اثر کار در آزمایشگاه نیز گزارش شده اما نادر است [۶]. اگر چه به نظر نمی رسد ناقلین بندپا در انتقال بیماری مهم باشند ولی سرووار گریپوتیفوزا و کانیکولا از کنه جدا شده است. بنابراین به نظر می رسد حشرات می توانند به عنوان ناقلین مکانیکی لپتوسپیراها عمل کنند [۹]. روند بیماری در مواجهه میزبان مخزن با سروتیپ سازگار، به این صورت است که:

الف- حیوان مخزن حساسیت زیادی به آلودگی با سروتیپ سازگار دارد. ب- سروتیپ سازگار بیماریزایی خفیفی برای میزبان مخزن دارد. ج- در جمعیت حیوان مخزن، آلودگی به صورت انزوتیک شیوع می یابد. د- بیماری بیشتر به شکل مزمن بروز می کند. ه- سروتیپ سازگار در دستگاه ادراری- تناسلی میزبان مخزن ماندگار می شود. و- پاسخ ضعیف ایمنی بدن نسبت به سروتیپ سازگار، تشخیص سرولوژی آن را با مشکل مواجه می نماید. ز- واکسیناسیون کارایی پایینی برای مقابله با شکل مزمن بیماری در میزبان تصادفی دارد.

از سوی دیگر روند بیماری در مواجهه میزبان تصادفی با سروتیپ ناسازگار، به این ترتیب است که:
الف- میزبان تصادفی حساسیت کمی نسبت به آلودگی با سروتیپ های ناسازگار دارد. ب- سروتیپ های ناسازگار برای میزبان تصادفی بیماریزا هستند. ج- بیماری بیشتر به شکل حاد و فوق حاد بروز می کند. د-

در میزبان تصادفی، بیماری بیشتر به صورت تک گیر شایع است . ه- مرحله حضور جرم در کلیه بسیار کوتاه است. و- به دلیل پاسخ شدید سیستم ایمنی بدن میزبان تصادفی نسبت به سروتیپ ناسازگار و تولید آنتی بادی به میزان زیاد، تشخیص سرولوژی بیماری بسیار آسان است . ز- واکسیناسیون در پیشگیری از بروز بیماری بسیار مؤثر واقع می شود [۱۰۴]. با توجه به اینکه عفونت های لپتوسپیروزی بی شتر به صورت تحت بالینی بروز می کند، بنابراین شکل تحت بالینی شیوع بسیار بیشتری دارد [۱۰۴].

۲-۳-۲- انتشار جغرافیایی

لپتوسپیروز در اغلب کشورها و پنج قاره زمین گزارش شده اما در کشورهای حاره ای با باران شدید و خاک خنثی یا قلیایی، بیماری شایع تر است . حداکثر میزان بروز در کشورهای غربی در تابستان و پاییز و در مناطق گرمسیری در فصول بارانی می باشد [۶]. در یک بررسی که در سال ۲۰۰۹ به منظور تعیین شیوع سرمی لپتوسپیروز در دامپزشکان انجام شد، تعداد ۵۱۱ نمونه خون از دامپزشکان در ایالت متحده جمع آوری شده و پس از جدا سازی سرم، به روش MAT مورد بررسی قرار گرفت، بر اساس نتایج این بررسی ۲/۵٪ از دامپزشکان نشانه های سرمی برخورد قبلی با این بیماری را داشتند ؛ اکثر این دامپزشکان طی یک سال گذشته بارها در معرض آلودگی با سویه های لپتوسپیروزی و سایر پاتوژن ها قرار گرفته بودند [۱۱۹].

۲-۴- پاتوژن (بیماری‌زایی)

لپتوسپیروزی از طریق خراش های پوستی، غشاهای مخاطی سالم به ویژه ملتحمه و پوشش حلق، بینی، دهان، مری، روده باریک و دستگاه تناسلی و حتی پوست سالم (به ندرت) وارد بدن میزبان می شوند. بعد از ورود به بدن میزبان، ایجاد لپتوسپیروزی کرده و به تمام ارگان ها گسترش می یابند و در خون و بافت ها تکثیر می شوند. شواهدی وجود دارد که شیمیوتاکسی لپتوسپیروزی به هموگلوبین می تواند در شروع عفونت نقش داشته باشد [۲۰]. در طی ۱۰-۴ روز اول بیماری، باکتری از خون و مایع مغزی نخاعی قابل جداسازی است . حضور باکتری در خون (10^7 باکتری در هر میلی لیتر خون) در خلال هفته اول پس از شروع بیماری می باشد [۲]. جایگاه اصلی لپتوسپیروزی، کلیه و کبد است و سبب صدمات شدید این دو ارگان می گردد، اما سایر ارگان ها می توانند درگیر شوند [۲]. چند روز پس از وقوع لپتوسپیروزی، تولید آنتی بادی بر علیه باکتری توسط سیستم میزبان شروع می گردد و به سرعت پاکسازی خون و بافت ها از جرم آغاز می شود . تعدادی از لپتوسپیروزی می توانند از دسترس سیستم ایمنی خارج شده و عمدتاً در توپول های کلیه، کبد، رحم، چشم و منتر استقرار یابند. تولید آنزیم اورثاز عاملی در جهت دوام جرم در کلیه ها می باشد [۲۰، ۱۴]. بقاء در زلالیه چشم گاهی ایجاد یووئیت مزمن یا راجعه می کند [۶]. در کلیه، ورود باکتری به بافت بینابینی، توپول های کلیه و لومن توپولی باعث ایجاد نفریت بینابینی و نکروز توپولی می گردد . هیپوولمی ناشی از دهیدراتاسیون یا تغییر نفوذپذیری مویرگی ممکن است منجر به نارسایی کلیه گردد . در کبد نکروز Centrolobular همراه با تکثیر سلول های کوپفر ممکن است دیده شود . با وجود این، نکروز هیپاتوسلولار شدید، جزء ویژگی های لپتوسپیروز

نمی باشد [۶]. زردی در لپتوسپیروز به دلیل انسداد مجاری صفراوی توسط سلول های کبدی اتفاق می افتد [۱۳]. درگیری ریه (که در انسان بیشتر گزارش شده) در اثر خونریزی است و ربطی به التهاب ندارد هر چند مکانیسم سندرم خونریزی ریوی در لپتوسپیروز (Leptospirosis pulmonary haemorrhage syndrome) هنوز تحت بررسی می باشد. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ به منظور کشف روندهای پاتولوژیکی که منجر به LPHS می شوند صورت گرفت، رسوب ایمنوگلوبولین ها در سطوح مختلف آئول ها در ۶۰٪ بیماران مورد مطالعه، شناسایی گردید. این مطالعه نشان می دهد که رسوب ایمنوگلوبولین ها (IgM، IgA، IgG) و سیستم کمپلمان در سطح آئول ها احتمالاً در پاتوژنز خونریزی ریوی در لپتوسپیروز در انسان نقش دارد [۶۰].

در دام آبستن، نفوذ و تکثیر جرم در جنین به یکی از این ۴ حالت می انجامد:

- الف- جنین می میرد و سقط اتفاق می افتد.
 - ب- نوزاد، نارس متولد می شود.
 - ج- نوزاد طبیعی با عفونت نهفته متولد می شود.
 - د- در صورتی که جنین در سه ماهه سوم آبستنی عفونی شود، می تواند آنتی بادی های اختصاصی تولید کرده و بر عفونت غلبه کند.
- در حیواناتی با جنین های متعدد، شدت عفونت در هر جنین ممکن است متغیر باشد [۱۳]. دوره و شدت بیماری لپتوسپیروز به چند عامل بستگی دارد که این عوامل شامل: سرووار آلوده کننده، دز عفونی، حدت لپتوسپیرا، حساسیت میزبان، امکان انتقال و سرعت در جمعیت میزبان و وضعیت مصونیت در گله. در مورد سرووار درگیری می توان گفت سرووارهایی که آلودگی ملایم ایجاد می کنند اغلب با میزبان سازگاری دارند. به عنوان مثال سرووار هارجو در گاو. سویه هایی که سازگار نمی شوند همانند سرووار پومونا، بیماری شدیدتری همراه با بروز علائم بالینی و گاهی مرگ ایجاد می کنند [۱۵].
- در بیماریزایی مربوط به لپتوسپیرا تعدادی فاکتور به عنوان عوامل حدت معرفی شده است.

۲-۴-۱- سمیت سلولی

تولید سم به وسیله لپتوسپیرا های پاتوژن در بدن، به وسیله شخصی به نام Arean مطرح شد [۲۳]. احتمالاً علائم و ضایعات، در نتیجه توکسین ها یا تولید فاکتور سیتوتوکسیک در عفونت، ایجاد می شود. شواهد اندکی دال بر تهاجم شدید سلولی یا آسیب سلولی وجود دارد [۱۳]. وجود یک فاکتور سیتوتوکسیک در پلاسمای بیماران مبتلا به عفونت حاد، با قابلیت تولید ضایعات شدید در رگ ها، در غیاب باکتری زنده نشان داده شده است [۱۳]. از مایع بالای کشت لپتوسپیرا، مواد سمی نامشخصی را جدا کرده اند. این مواد در ضمن، در پلاسمای حیواناتی که به طور تجربی آلوده شده اند نیز یافت می شوند [۴]. به نظر می رسد همولیزین در پاتوژنز و علائم بالینی این بیماری، درگیر باشند [۶۹]. بعضی سرووارها مثل ایکترهوموراژیه، پومونا و گریپتوفوزا تولید همولیزین کرده و باعث هموگلوبینوری در گوساله های جوانی که با سرووار های فوق آلوده شده اند، می شوند [۹]. همولیزین های سرووار های بالوم، پومونا و تاراسوی، اسفنگومیلیناز هستند. در سرووار

کانیکولا نیز فعالیت فسفو لیپاز C گزارش شده است [۲۳]. گلیکوپروتئین و لیپوپلی ساکارید باکتری نیز در پاتوژنز بیماری نقش دارند [۸۹]. در سرووار گ پنهاگنی، گلیکوپروتئینی کشف شده که دارای فعالیت سیتوتوکسیک است. بخش مشابهی در سرووار کانیکولا وجود دارد که پمپ سدیم - پتاسیم - ATPase را مهار می کند [۲۳]. اسیدهای چرب غیراشباع مثل اسید پالمیتیک، اسید اولئیک نیز دارای فعالیت مهار ی هستند. با توجه به این که چنین فعالیتی در سرووارهای *لیتوسپیرا بیفلکسا* هم ثابت شده [۵۴]؛ در نتیجه سایر فاکتورها مهم تراند.

۲-۴-۲- چسبندگی سلولی

لیتوسپیراها به سلول های پوششی می چسبند و این چسبندگی در حضور مقادیر کمتر آنتی بادی، بیشتر می شود [۲۳]. متعاقب چسبیدن به سلول میزبان، باکتری می تواند با آندوسیتوز وابسته به پذیرنده (Receptor mediated endosytosis) وارد یاخته شود [۲۰].

۲-۴-۳- مکانیسم ایمنی

مرحله دوم بیماری لیتوسپیروز، به عنوان فاز ایمنی مطرح است که در آن همزمان با حضور آنتی بادی در خون، لیتوسپیراها ناپدید می شوند. در لیتوسپیروز مزمن به نظر می رسد ضایعات در نتیجه اثر لیتوسپیراها و پاسخ ایمنی میزبان به طور توأم ایجاد می شود. نفريت مزمن، یووئیت مزمن، انسفالیت و عقیمی نمونه هایی از این پاسخ ها می باشند [۱۳]. در چشم درد دوره ای اسب، بیماریزایی لیتوسپیراها مربوط به تولید آنتی بادی علیه آنتی ژن لیتوسپیرا و واکنش متقاطع آنها با بافت چشم می باشد [۲۳]. آسیب به شبکه همراه با یووئیت در اسب ها مربوط به حضور لنفوسیت های B در شبکه است [۸۷]. لیتوسپیراهای بیماریزا در بدن ایجاد آپوپتوز می کنند. در موش ها آپوپتوز لنفوسیت ها به وسیله لیپوپلی ساکارید و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF_{α}) ایجاد شده است [۲۳]. در یک مطالعه تجربی در سال ۲۰۰۹، تعدادی هامستر با *Leptospira interrogans serovar pyogenes* تلقیح شده و در روزهای ۳، ۵، ۷ بعد از عفونت از بافت کلیه آنها نمونه برداری انجام شد. نمونه RNA از بافت کلیه استخراج شده و به منظور ارزیابی بیان ژن های TNF_{α} ، TGF_{β} ، IP_{10} ، IL_{10} با روش RT-PCR مورد آزمایش قرار گرفتند. TNF_{α} ، TGF_{β} ، IP_{10} از روز سوم بعد از عفونت تظاهر نمودند، در حالیکه IL_{10} از روز پنجم بعد از عفونت، قابل ردیابی بود. این بررسی نشان می دهد که عفونت لیتوسپیرایی نه تنها باعث تولید سیتوتوکسین های التهابی TNF_{α} می شود، بلکه موجب تولید کموکاین های تولیدی سلول های T و نیز تولید سیتوکین های ضدالتهاب TGF_{β} و IL_{10} نیز می شود.

ردیابی IP_{10} نشان دهنده درگیری سلول های T در ایجاد پاسخ ایمنی یا پاتولوژی کلیه آلوده می باشند. براساس این مطالعه به نظر می رسد بین تولید این سیتوکین ها در پاتولوژی ارگان های درگیر رابطه وجود

دارد [۹۴]. همچنین مطالعات نشان داده؛ در روند نفريت در لپتوسپیروز، توليد MHCII در سلول های اپیتلیوم توبولی در شدت واکنش التهابی نقش دارد [۱۰۳].

۲-۴-۴- پروتئین های سطحی

غشاء خارجی لپتوسپیراها دارای لیپوپلی ساکارید و لیپوپروتئین های مختلفی است که پروتئین های غشاء خارجی نامیده می شوند. لیپوپلی ساکاریدهای لپتوسپیرا عامل ایمنی زا هستند و مسئول اختصاصی بودن سرووارها می باشند. به نظر می رسد لیپوپلی ساکارید و گلیکوپروتئین لپتوسپیرا در پاتوژنز و علائم بالینی بیماری نقش داشته و موجب تحریک سیستم ایمنی در موش می شوند. سلول های B اصلی ترین مسئول پاک سازی لپتوسپیراها می باشند [۵۹].

۲-۵- علائم بالینی

چگونگی علائم بالینی بیماری لپتوسپیروز در گونه های مختلف در ادامه بحث آورده شده است، اما پیش از آن ذکر چند نکته ضروری به نظر می رسد. حیواناتی که از لپتوسپیروز حاد بهبود یافته اند ممکن است به صورت حامل آلودگی در آمده و لپتوسپیراها در لوله های کلیوی آنها از چند روز تا چند سال باقی می ماند. معمولاً بیماری در شکل تحت حاد، شبیه به شکل حاد است و فقط واکنش حیوان از شدت کمتری برخوردار است. این شکل در همه گونه ها رخ می دهد اما در اسب و گاو بالغ متداول تر است. گزارشی از وقوع ناباروری، که احتمالاً ناشی از شکل تحت حاد در دستگاه تناسلی است نیز وجود دارد [۷۰]. موارد پوشیده یا مخفی بیماری که هیچ گونه علائم بیماری در آن دیده نمی شود، اما با افزایش تیتراژ آنتی بادی همراه است، در همه حیوانات دیده می شود [۴۲]. علائم شکل مزمن عبارت است از: سقط جنین، مرده زایی، نوزاد نارس و زود هنگام و نیز نوزاد ضعیف، ناباروری، چشم دردهای متناوب در اسب ها و ورم پستان [۳۴].

۲-۵-۱- لپتوسپیروز در گاو

بیماری در گاو به سه شکل حاد، تحت حاد و مزمن دیده می شود. دام های جوان بیشتر به شکل حاد بیماری مبتلا می شوند [۹]. گوساله ها و بره ها خیلی حساس هستند و غالباً فرم سپتی سمیک بیماری را نشان می دهند [۱]. اما بالغین بیشتر به ۲ شکل دیگر بیماری مبتلا می شوند که البته به سروتیپ آلوده کننده و پاسخ ایمنی میزبان هم بستگی دارد. دوره کمون ۴ تا ۸ روز است. فاز اول بیماری، مرحله لپتوسپیرومی است که ۱ تا ۵ روز به طول می انجامد و فاز دوم مرحله پاسخ ایمنی است؛ که پاکسازی خون از لپتوسپیراها توسط آنتی بادی انجام می شود، ولی جرم در کلیه ها کلونیزه شده و از طریق ادرا ر دفع می گردد. در شکل حاد، بیماری با سپتی سمی یا کم خونی همولیتیک یا مجموعه ای از این دو حالت اتفاق می افتد. تب شدید ۴۱-۴۰ درجه

سانتی گراد، بی اشتهایی، نقاط خونریزی در مخاطات، کم خونی، هموگلوبینوری، یرقان و رنگ پریدگی مخاطات از علائم این شکل بیماری است. در گاو بالغ علاوه بر اینها سقط جنین، مرگ نوزادان و تغییراتی در شیر و پستان نیز اتفاق می افتد. سقط معمولاً در نیمه دوم آبستنی است. در گاو نر تورم بیضه، کاهش تعداد اسپرم و گاهی جراحات پوستی ناحیه اسکروتوم دیده می شود. در شکل تحت حاد، علائم مشابه شکل حاد است، اما شدت آن کمتر می باشد. این شکل بیماری در گاو بالغ و اسب معمول تر است. هموگلوبینوری مختصر، کاهش مقدار شیر، پیدایش خون در شیر و تغییر رنگ آن از علائم این شکل بیماری است. یرقان ممکن است نباشد. سقط ۳-۴ هفته بعد از بروز علائم دیده می شود. در شکل مزمن علائم درم انگاهی خفیف و نامشخص است، اما عیار پادتن در خون بالا است. سقط در ثلث آخر آبستنی اتفاق می افتد [۹۱،۹]. از بین سرووارهای *لیتوسپیرا/ اینتروگانس*، سرووارهای هارجو، پومونا و گریپوتیفوزا اکثراً در عفونت کلیوی دخالت دارند. سرووار هارجو با نوع گاو تطبیق یافته و عفونت ناشی از آن ممکن است باعث تورم مزمن بافت بینابینی کلیه با شدت های متفاوت گردد. اما این سرووار به ندرت باعث بدکاری واضح کلیه ها در گاو می گردد. ناباروری، مرده زایی، سقط و تولد گوساله های ضعیف نشانه های بالینی متداول ناشی از عفونت با سرووار هارجو در گاو هستند. برعکس این سرووار، عفونت با سرووارهای تطبیق نیافته مانند پومونا و گریپوتیفوزا می تواند سبب بیماری همولیتیک شدید، تورم بافت بینابینی کلیه و نفروز لوله های ادراری در گوساله ها و گاوهای بالغ گردد. همچنین امکان بروز سقط نیز وجود دارد [۳۵]. کلیه متورم و تیره عم وماً نشان گر بحران همولیتیک است [۲].

سرووار پومونا و به خصوص هارجو می توانند سبب آسیب به عروق در غدد پستانی و اختلالاتی در شیر گردند. این عوامل جزو علل سیستمیک ایجاد ورم پستان طبقه بندی شده و جزء پاتوزن های غیر متداول ایجاد ورم پستان هستند [۱۰۴]. تلیسه ه ای جایگزین حساس که برای اولین گوساله زایی وارد گله شیری آلوده می شوند، ممکن است علائم حاد بیماری همراه با تب، قطع شیر در همه کارتیه های مبتلا و نیز سقط و مرده زایی را از خود نشان دهند. اگر نحوه مدیریت دامداری به گونه ای باشد که اجازه تماس با عفونت را طوری دهد که قبل از سن تولید مثل، پاسخ ایمنی مناسب ایجاد گردد، مشکلات تناسلی بروز نمی کند [۲۰].

۲-۵-۲- لیتوسپیروز در گوسفند و بز

اولین گزارش منتشر شده در مورد لیتوسپیروز در گوسفند مربوط به سال ۱۹۵۲ می باشد. Hartley دو همه گیری را در زلاندنو گزارش داد و خداوردی و قوع بیماری را در گوسفند قره گل در روسیه گزارش کرد [۱۰]. در گوسفند و بز مانند گاو، بیماری اغلب بدون نشانه است. گاهی نیز به صورت فوق حاد با علائم تب، بی حالی و گاهی یرقان بروز می کند و م رگ در مدت ۲۴ ساعت اتفاق می افتد [۹]. سقط نیز می تواند اتفاق بیفتد. در بزها سقط به هنگام عفونت های حاد و متعاقب سپتی سمی دیده می شود در حالی که در گوسفند، سرووارهایی نظیر هارجو، پومونا، بالوم و براتیسلاوا می توانند در آخر آبستنی به سقط، مرده زایی و زایش بره های ضعیف، بچون سایر علائم کلینکی، منجر شوند [۳۸]. ابتلاء گوسفندان به سروتیپ هارجو، منجر به کاهش و یا فقدان تولید شیر می گردد [۲۰]. بره ها در برابر بیماری حساس هستند و در اثر ابتلا مرگ در کمتر از ۱۲

ساعت اتفاق می افتد. گوسفند همچنین می تواند منبع *Leptosira Prajitno* و *لپتوسپیرا هارجو* که عامل سقط در گاو هستند؛ باشند [۹]. جایگزین شدن ارگانیزم در نسوج عصبی در گوسفند و بز یک امر عادی است و ممکن است به ظهور علائم آنسفالیت منجر شود [۱]. سوش هارجو را از مغز بره هایی که مبتلا به مننژیت بوده اند جدا کرده اند [۳۸]. به نظر می رسد که نشخوارکنندگان کوچک نسبت به عفونت ناشی از لپتوسپیرا نسبتاً مقاوم باشند [۳۵]. گوسفند در مقابل بیماری از گاو و خوک مقاوم تر است. در تجربه ای که در اروپا روی انتقال *لپتوسپیرا هارجو* از گوسفندان آلوده به گوسفندان غیر آلوده و گوساله ها صورت گرفت یکی از ۶ گوسفند غیر آلوده و همه گوساله ها آلوده بودند. این تجربه نشان می دهد که انتقال *Leptosira hardjo* از گوسفندان آلوده به گوساله ها بیشتر از انتقال آن به گوسفندان غیر آلوده است [۷۸].

۲-۵-۳- لپتوسپیروز در خوک

لپتوسپیروز حاد خوک عموماً به وسیله سرووارهای عادت یافته به جوندگان مثل ایکترهومورازیه و کپنهاگنی ایجاد می شود. این سرووارها موجب بیماری های شدید و گاهی کشنده در خوک های جوان می شود. بسیاری از کشورها، سرووار اصلی عادت کرده به خوک، پومونا است. آلودگی می تواند موجب اختلالات تولیدمثلی مثل سقط و مرده زایی شود. خوک همچنین به عنوان میزبان نگهدارنده برای سرووار تاراسوی و براتیسلوا که ممکن است موجب نارسایی تناسلی گردند، مطرح است [۲۰]. سقط جنین و افزایش تلفات نوزادان، ویژگی خاص بیماری در خوک است. بنابراین در هر مورد از مشکلات تولید مثلی در خوک باید به لپتوسپیروز مشکوک شد [۱۲].

۲-۵-۴- لپتوسپیروز در اسب

براساس بررسی های سرولوژیک، بر وز لپتوسپیروز در اسب ها یک یافته متداول است اما علائم درمانگاهی به ندرت آشکار می گردد و بیماری بالینی نادر می باشد. سرووار پومونا از اغلب موارد سقط جنین، مرده زایی و تولد نوزاد نارس جدا شده است. سایر گروه های سرمی نیز از جنین های آلوده جدا شده اند [۹]. عفونت با سرووار براتیسلوا نیز با سقط و مرده زایی همراه است [۲۰]. اخیراً اسب به عنوان میزبان نگهدارنده سرووار براتیسلوا شناخته شده است. بیماری بالینی اغلب در اثر عفونت های تصادفی با سرووار پومونا اتفاق می افتد. بیماری حاد کلیوی، ناشی از سرووار اینتروگانس نیز در کره اسب گزارش شده است. علائم بالینی شامل سقط در مادیان و بیماری کلیوی در اسب های جوان است. سایر علائم درمانگاهی شامل تب، هماچوری، زردی و چشم درد دوره ای می باشد. علت چشم درد دوره ای اسب، حساسیت در مقابل پروتئین های عامل بیماری است در این حالت علائمی چون ترس از نور، ریزش اشک، ورم ملتحمه، ورم قرنیه و تورم عنبیه وجود دارد. این علائم اغلب پس از مدتی از بین می روند، اما مجدداً ظاهر می شوند و به دنبال عود مجدد، معمولاً هر دو چشم کور می شوند. در چشم درد دوره ای آگلوتینین زلالیه در مقایسه با سرم به میزان بیشتری دیده می

شود. علت ایجاد چشم درد دوره ای در اسب ایجاد واکنش افزایش حساسیت نسبت به پروتئین عامل بیماری است [۹].

۲-۵-۵- لیتوسپیروز در سگ و گربه

لیتوسپیروز در سگ بیشتر در اثر سروتیپ کانیکولا ایجاد شده و کمتر موجب یرقان می گردد، سروتیپ ایکتروهموراژیه در سگ ایجاد بیماری می کند که به شکل یک هموراژی حاد توأم با خونریزی لته ها و مخاطات، اسهال و یرقان تظاهر می یابد [۱۴]. در سگ ایکتروهموراژیه بیشتر منجر به خونریزی می شود در حالی که کانیکولا معمولاً به نفریت بینابینی منجر می شود [۲]. سگ عمده ترین حامل سرووار کانیکولا است [۹]. سگ ها می توانند به لیتوسپیراهای دیگر که می توانند منشأ آلودگی برای انسان باشند نیز مبتلا گردند مانند: پومونا، استرالیس، اتومنالیس، هبدمادیس و سجره [۲۵]. سرووار کانیکولا به سگ عادت کرده و باعث بیماری شدید کلیوی در توله ها می شود. عفونت تصادفی سگ ها معمولاً با سرووار ایکتروهموراژیه است. در عفونت تصادفی با سرووارهایی غیر از ایکتروهموراژیه علائم درگیری کلیوی غالب است. استفاده وسیع از واکسن دو سرووار کانیکولا و ایکتروهموراژیه باعث شده تا سرووارهای گریپوتیفوزا و پومونا به عنوان عامل مهم لیتوسپیروز در سگ محسوب شوند، به نظر می رسد سرووار براتیسلاوا که با سقط و ناباروری همراه است نیز به سگ عادت کرده و آن را به میز طبق نگهدارنده تبدیل کرده است [۲۰]. بیماری لیتوسپیروز در سگ به سه شکل دیده می شود: فرم حاد خونریزی دهنده، فرم تحت حاد همراه با یرقان و شکل اورمی، شکل حاد بیشتر در سگ های جوان اتفاق می افتد. تب شدید، عدم توانایی در حرکت و مرگ سریع در اثر خونریزی اندام های داخلی از علائم آن است. در فرم تحت حاد، سیر بیماری کندتر و علائم خفیف تر است. یرقان شدید، مدفوع خونی و ادرار یرقانی در این شکل بیماری دیده می شود. در فرم اورمیک، دهان بدبو و دارای زخم است و در نتیجه ضایعات کلیوی، آثار اورمی ظاهر می شود. شکل اورمی گاهی با نام بیماری اشتوتگارت یا تیفوس سگ نیز خوانده می شود [۹]. از نظر اپیدمیولوژی سرووار کانیکولا در سگ نر بیشتر ایجاد بیم اری می کند، در حالی که سرووار ایکتروهموراژیه در هر دو جنس نر و ماده شایع است [۱۸]. گربه در مقایسه با سگ و سایر حیوانات گرچه در معرض آلودگی به لیتوسپیراها قرار می گیرد ولی ظاهراً نسبت به آن مقاوم تر است و در اندونزی آلودگی حیوان با لیتوسپیرا باتاوی (*Leptospira bataviae*)، لیتوسپیرا جاوانیکا (*Leptospira javanica*) و به ندرت لیتوسپیرا ایکتروهموراژیه مشاهده نموده اند [۲۵].

۲-۵-۶- لیتوسپیروز در پرندگان

گونه لیتوسپیرا باتاوی را در ایتالیا از پرندگان آبی جدا کرده اند. پرندگان مهاجر مظنون به انتقال گونه های مختلف لیتوسپیرا از یک نقطه به نقطه دیگر هستند. طيور خانگی به این بیماری حساس بوده و برای مدت کوتاهی لیتوسپیراها را از طریق مدفوع منتشر می کنند [۲۵].