

نوپدیدی و بازپدیدی بیماری‌ها

و

سلامت حرفه‌های پزشکی

گفتار بیست و ششم / دکتر محمود نبوی

بازپدیدی لپتوسپیروز

فهرست مطالب

۶۵۱	مقدمه:
۶۵۱	وضعیت لپتوسپیروز در ایران و جهان
۶۵۲	وضعیت جهانی بیماری
۶۵۲	اتیولوژی
۶۵۳	رده بندی لپتوسپیراها
۶۵۳	اپیدمیولوژی
۶۵۵	بیماری زایی
۶۵۵	مراحل بیماری
۶۵۶	علائم بالینی
۶۵۷	یافته‌های آزمایشگاهی و رادیولوژی
۶۵۸	تشخیص
۶۶۰	درمان
۶۶۱	پیشگیری
۶۶۲	نکاتی از راهنمای کشوری مبارزه بالپتوسپیروز
۶۶۲	طبقه بندی در مورد بیماری
۶۶۲	برنامه مراقبت بیماری در کشور
۶۶۳	اقدامات کنترلی بیماران، موارد تماس و محیط
۶۶۳	منابع

بازپدیدی لپتوسپیروز

دکتر محمود نبوی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه:

لپتوسپیروز یکی از بیماری‌های مشترک انسان و دام (Zoonosis) است که عامل ایجاد کننده آن باکتری گرم منفی فنری شکل و متحرک از راسته Spirochaetales و خانواده و جنس لپتوسپیروا به نام گونه لپتوسپیروا اینتروگانس است که سرو تایپ‌های زیاد (حدود ۲۰۰ سرو تایپ) در ۱۶ سروگروپ دارد و بیماری‌زایی سرو تایپ‌های مختلف برای انسان و حیوانات مختلف متفاوت است (۲،۱) شرایطی مانند افزایش تماس انسان با دام‌های اهلی و وحشی با توجه به این نکته که تقریباً تمامی پستانداران می‌توانند ناقل بیماری باشند و افزایش تعداد دام‌های اهلی و سکونت انسان و دام‌های اهلی در مناطق جدید که احتمال برخورد آن‌ها را با حیوانات وحشی آلوده زیاد می‌کند و نیز وسعت یافتن ورزش‌های آبی و امکان تماس با آب‌های سطحی آلوده، تماماً منجر به افزایش احتمال تماس انسان با لپتوسپیروای بیماری‌زا و ابتلا به عفونت و بیماری می‌شود. (۳،۲) به اضافه به دنبال طوفانها و حوادث طبیعی مانند سیل و زلزله، همه‌گیری‌های لپتوسپیروز دیده شده و بیماری به شکل همه‌گیری‌های یک بیماری بازپدید در نقاط مختلف جهان دیده می‌شود. (۲۱،۷،۱) به عنوان نمونه به همه‌گیری دهه اخیر در استان‌های شمالی به خصوص استان گیلان در کشور ما می‌توان اشاره کرد، (۳) و در بررسی‌های انجام شده دامپزشکی، ابتلای گسترده به بیماری در گاوداری‌های تهران (۲) و سایر نقاط کشور دیده شده که احتمال برخورد و ابتلای انسان را زیاد تر می‌کند و حاکی از بازپدیدی بیماری می‌باشد.

وضعیت لپتوسپیروز در ایران و جهان

در سال ۱۳۳۹ محققین موسسه رازی در یک بررسی در گله مبتلا به لپتوسپیروز، متوجه بیماری چوپان گله با علائم تب و یرقان شده و در کشت خون وی لپتوسپیروا اینتروگانس جدا شد که اولین گزارش بیماری انسانی در کشور ما است. در دهه‌های بعد، پزشکان به موارد تک گیر، شکل شدید بیماری (سندرم Weil) برخورد می‌کردند. در اواسط دهه هفتاد هجری دکتر طاهباز و همکارانش در مرکز رشت متوجه افزایش موارد بستری به علت سندرم Weil در بیمارستان‌های رشت شده و اولین اپیدمی ثبت شده در ایران را گزارش کردند (۳). در بررسی انجام شده در سال‌های ۷۰-۱۳۶۹ در دامداری‌های اطراف تهران (شهرری، شهریار، ورامین،

دماوند و فیروز کوه)، آلودگی در دمداری‌های بزرگ بیشتر و سروتایپ غالب سروتایپ‌ها (Hardjo) و سپس تاراسوی (Tarasovi) و در درجات بعد سروتایپ‌های گریپوتیفوزا (Gryppothyphosa)، پومونا (pomona) و به ندرت ایکترو هموراژیکا (Icterohemorrhagica) بوده اند. و بخصوص سروتایپ‌ها (Hardjo) که بیماری زایی چندانی برای انسان ندارد، مخازن دیگر بیماری به خصوص چونندگان که بیشتر ناقل سروگروپ ایکترو هموراژیکا هستند از نظر بیماری انسانی مهم به نظر می‌رسد و باید در مورد آن‌ها بررسی بیشتری صورت گیرد (۲).

وضعیت جهانی بیماری

در سال ۱۸۸۶ پزشک هایدلبرگ، Weil برای اولین بار، شکل شدید بیماری لپتوسپیروز را (که بعداً به نام وی سندرم Weil نامیده شد) به عنوان یک بیماری جداگانه از تیفوئید و هیپاتیت، گزارش کرد، سی سال بعد Inada ژاپنی و همکارانش باکتری عامل بیماری را جدا کردند. در سال‌های بعد Nuguchi باکتری را لپتوسپیرو ایکتر و هموراژیکا نامید. (۲) در بررسی‌های متعدد قرن بیستم وسعت آلودگی پستانداران از توندرای قطبی (دشت‌های بی‌درخت اطراف قطب) تا استوا دیده شده و با توجه به بقای طولانی تا (۲ تا ۳ ماه) لپتوسپیروی بیماری‌زا در آب‌های غیر اسیدی و با آلودگی کمتر، احتمال انتقال بیماری به انسان به طور غیرمستقیم (بدون تماس با جانوران و از طریق تماس با آب‌های آلوده به ارادر جانداران ناقل) در فصول مرطوب و بلافاصله بعد از بارندگی‌ها و در مناطق مرطوب بیشتر است (۱) و این راه انتقال چنان اهمیت دارد که در اندونزی به علت قلیایی بودن آب‌های جزیره سوماترا، لپتوسپیروز در انسان و دام با شیوع زیادی عارض می‌شود، در صورتی که در جزیره جاوه به علت اسیدی بودن آب‌ها لپتوسپیروز نادر است. (۲) گرچه در مناطق پر باران و استوایی در برخی از نقاط حتی تا ۸۰٪ افراد، آنتی بادی علیه لپتوسپیروی بیماری‌زا دارند و تا ۴۰٪ آن‌ها IgM ضد لپتوسپیرو که نشانه عفونت جدید در سال اخیر است را نیز دارا می‌باشند (۱۸). ولی بیماری شدید در انسان نادر است که علت آن فراوانی عفونت بدون علامت به بیماری لپتوسپیروز و نادر بودن نوع شدید بیماری (سندرم Weil) نسبت به کل موارد (حداکثر ۵ تا ۱۰٪ موارد بالینی) است، چون معمولاً بیماری Weil به عنوان لپتوسپیروز در انسان گزارش می‌شود و ۹۰ تا ۹۵٪ موارد خفیف بدون ایکتر با بیماری‌های شایع ویروسی همراه با میوزیت مانند آنترو ویروس و آنفلوانزا اشتباه شده و گزارش نمی‌شوند.

اتیولوژی

لپتوسپیرو باکتری گرم منفی و متحرک و فنری شکل و هوازی است که جزو خانواده لپتوسپیرواسه بوده و شامل یک جنس لپتوسپیرو و احتمالاً یک جنس لپتونما است و جنس لپتوسپیرو ۲ گونه دارد: اول، گونه بیماری‌زای لپتوسپیرو اینتروگانس و دوم، گونه غیر بیماری‌زای یا ساپروفیت لپتوسپیرو Biflexa ساکن آب‌های سطحی (۱). لپتوسپیرو اینتروگانس ۲۰۰ سروتایپ یا Serovar دارد که در ۱۶ سروگروپ تقسیم بندی می‌شوند و این خانواده جزو راسته اسپروکتال (Spirocaetal Order) می‌باشند که شامل باکتری‌های فنری شکلی هستند که تاژک‌های پری پلاسمیک (تاژک‌های بین غشاء داخلی یا سیتوپلاسمیک و غشاء خارجی سلول باکتری به دور آن می‌پیچند و با حرکات انقباضی خود سبب حرکت باکتری می‌شوند). دارنده فشرده ترین پیچ‌ها و باریک ترین باکتری در این

راسته همین خانواده لپتوسپیرا است (عرض ۰/۱ تا ۰/۲ میکرون) و فقط از زیر هر انتها یک تاژک پری پلاسمیک به دور باکتری می‌پیچد و نرسیده به وسط باکتری خاتمه می‌یابد (۵). لپتوسپیرا Biflexa در آب‌های سطحی زندگی کرده و فاقد پاتوژنیسیته برای انسان و حیوانات است و ساپروفیت می‌باشد (۳).

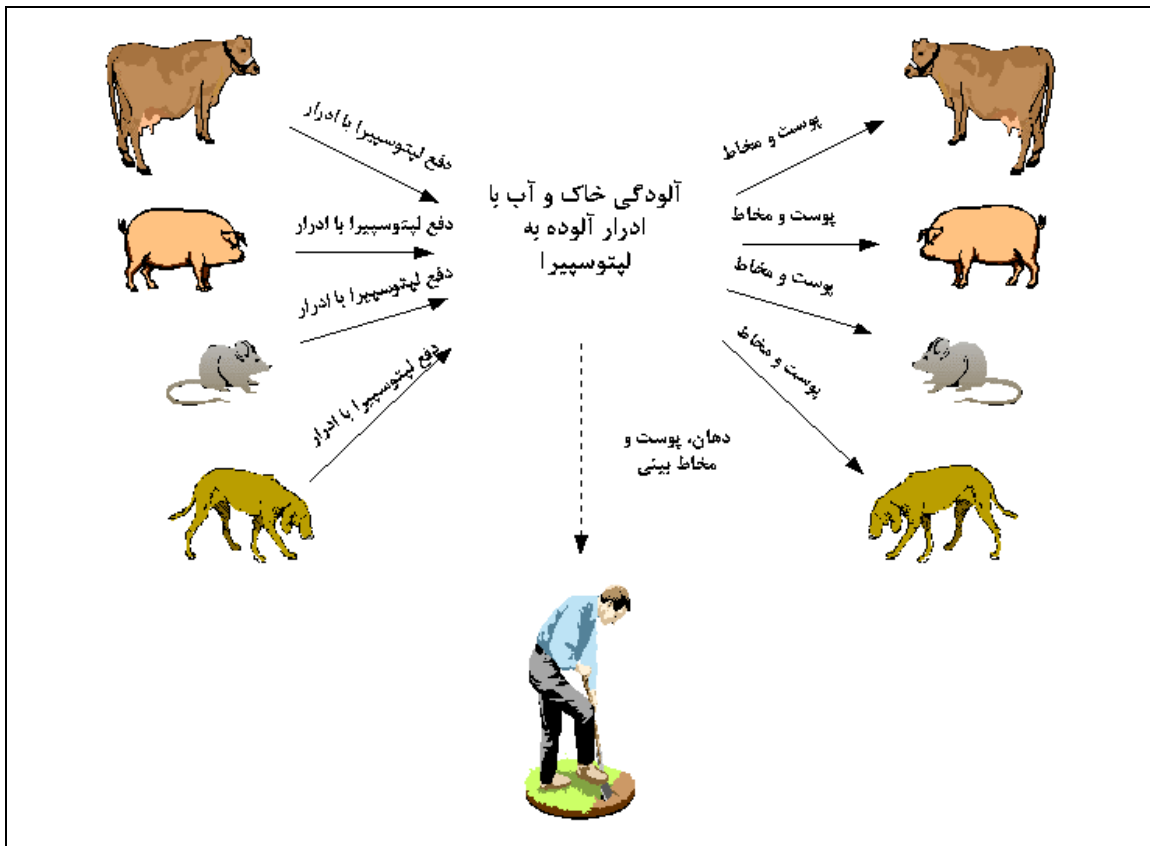
رده بندی لپتوسپیراها

Chritsispira. Genus - ۱	} خانواده اسپيروكتاسه	} راسته اسپيروكتال	
Spirochaeta.G - ۲			} Spirochaetace family
Treponema. G - ۳			
Borrelia. G - ۴			
		Order (۳۴)	
L.Interrogans - ۱ جنس لپتوسپیرا	} خانواده لپتوسپیراسه	} راسته اسپيروكتال	
L.Biflexa - ۲ جنس لپتو نما			} Leptospiracel Family

غشای خارجی باکتری لپتوسپیرا حاوی آنتی ژنهای مختلف از جمله پروتئین خارجی غشاء (OMP) یا Outer membrane. P و لیپوپلی ساکارید است که در پاتوژنز باکتری نیز دخالت دارند (۲).

اپیدمیولوژی

چنانکه در ابتدا ذکر شد، مخازن عمده لپتوسپیرای بیماریزا در طبیعت را پستانداران تشکیل می‌دهند (شکل ۱). ضمناً دوزیستان، خزندگان و پرندگان می‌توانند به لپتوسپیرا مبتلا شوند ولی جز در مورد لاک پشت که مخزن سروتایپ براتیسلاوا در اروپا بوده است (۲) در مورد مخزن بودن سایر این جانداران شک وجود دارد. انسان نیز به مدت کوتاه و با مقدار کم پس از ابتلاء به لپتوسپیروز، ممکن است لپتوسپیرا را از طریق ادرار دفع کند و پتانسیل آلودگی کمی دارد و میزبان تصادفی باکتری به حساب می‌آید (۳) علفخوارانی مانند خوک که ادرار قلیایی دارند نسبت به گوشتخوارانی نظیر سگ که ادرار اسیدی دارند به تعداد زیاد تر و در زمان طولانی تری باکتری را با ادرار دفع می‌کنند و ناقلین مؤثر تر و مخازن پایدار تر باکتری می‌باشند (۲). در بیمار یابی انفعالی، یعنی گزارش موارد بیماری از مراکز درمانی، به علت عدم شناسایی و گزارش موارد خفیف، بیماری بسیار کم گزارش می‌شود و لذا به علت گزارش کم موارد بیماری در بیماریابی انفعالی، در برخی کشورهای صنعتی مانند آمریکا بیماری را از لیست بیماری‌های قابل گزارش حذف کرده‌اند (۱) ولی در کشور ما با توجه به آلودگی وسیع دام‌ها و امکان بروز اپیدمی در مناطقی نظیر گیلان بر عکس پس از آموزش در مورد شناسایی بیماری قرار است بیماری وارد لیست بیماری‌های قابل گزارش شود. علاوه بر این در برخی از مناطق جهان به دنبال طوفان‌ها سیل و حوادث طبیعی، به



شکل ۱ - سیکل زندگی لپتوسپیرا، مخازن و نحوه انتقال به انسان

علت تماس بیشتر انسان با عوامل خطری مانند آب آلوده و تماس با چونندگان، همه‌گیری این بیماری ممکن است حادث شود (۷). همچنین افرادی که از نظر شغلی در تماس با لپتوسپیرا قرار می‌گیرند از قبیل: دامداران، کارگران کشتارگاه و کارگران فاضلاب و شالیکاران و کشاورزان و افرادی که در ورزش‌های آبی شرکت کرده یا در دریاچه‌ها، رودخانه‌ها، کانال‌ها و قنات‌ها شنا و قایقرانی می‌کنند، در معرض خطر ابتلاء می‌باشند. سایر افراد جامعه در صورت تماس تصادفی یا آشامیدن آب آلوده و تماس با خاک مرطوب و گل و لای آلوده و خوردن سبزی و صیفی‌های در تماس با آب آلوده و خود حیوانات آلوده ممکن است به بیماری مبتلا شوند (۱). بدیهی است که مردها به علت کار خارج از خانه بیشتر و امکان تماس بیشتر، درصد بالاتری از مبتلایان را تشکیل می‌دهند و از نظر حساسیت به ابتلاء تفاوتی بین دو جنس وجود ندارد. در مشاهده نگارنده در سال ۱۳۶۶ در بلوچستان به علت انجام کارهای شستشو در چاله‌های ذخیره آب باران در اطراف سراوان توسط زنان، تمام ۵ بیمار مبتلا به سندرم Weil ارجاعی از سراوان در آن سال به مرکز عفونی بوعلی زاهدان، زن بودند گرچه از لحاظ آماری در بیماران سرگروه اپیکتروهموراژیکا بیشتر جدا می‌شود ولی برخی مؤلفین حساسیت بیشتر انسان به این سروتایپ را قبول ندارند و علت آن را لانه‌گزینی موش و موش صحرائی در نزدیکی مسکن انسانی و امکان تماس بیشتر انسان با این سروتایپ می‌دانند، و بر این نکته تأکید می‌کنند، که تقریباً تمام سروتایپ‌های لپتوسپیرا اینتروگانس می‌توانند،

تمام طیف بیماری لپتوسپیروز از خفیف تا شدید را در انسان ایجاد کنند (۳۵) ولی در طبیعت و در عمل، اکثر سروتایپ‌ها میزبان‌های خاصی دارند اگرچه گاهی میزبان‌ها عوض می‌شوند ولی مثلاً سروتایپ کانیکولا بیشتر در سگ‌ها و در گاوها، هارگو و سجرود دیده می‌شود. علت این تمایل سروتایپ‌ها به میزبان‌های خاص یا تعویض گاه به گاه میزبان مشخص نمی‌باشد (۲).

بیماری‌زایی

لپتوسپیرا اینتروگانس مانند سایر اسپیروکتال‌های بیماریزا (تریونما پالیدوم و بورلیاهای ایجاد کننده تب راجعه و لایم) نمی‌تواند از پوست سالم عبور کند ولی از خراش‌های پوستی (مانند اطراف ناخن‌ها) و مخاط چشم، بینی و دهان به راحتی عبور کرده، وارد محیط داخلی بدن شده به علت باریک بودن و توان انجام حرکات در جهات مختلف و ترشح آنزیم هیالورونیداز، به راحتی از فواصل و اتصالات بین سلول‌ها عبور کرده، وارد جریان خون و لنف شده در سراسر بدن، منتشر شده و حتی در نقاطی مانند ویتره (زجاجیه) چشم و مایع مغزی نخاعی که سایر باکتری‌ها معمولاً نمی‌توانند راه پیدا کنند، دیده می‌شوند (۱). ضایعه ایجاد شده التهاب در جدار عروق کوچک و مویرگ‌های اعضای مختلف بخصوص عضلات مخطط و کلیه‌ها و سپس سایر اعضا است. شایان ذکر است که علیرغم انجام بررسی‌های فراوان، هنوز پاتوژن باکتری دقیقاً روشن نگردیده و احتمالاً هم آندوتوکسین باکتری (پروتئین خارجی، لیپوپلی ساکارید یا ترکیب آن‌ها یعنی گلیکولیپوپروتئین) و هم سایتوکین‌های ناشی از تحریک سیستم ایمنی و هم چنین کمپلکس آنتی ژن و آنتی بادی و کمپلمان در ایجاد ضایعات بیماری نقش دارند.

مراحل بیماری

لپتوسپیروز، بیماری دو مرحله‌ای است، در مرحله اول یا سیتی سمی بیماری، لپتوسپیرا در خون، لنف، CSF و ویتره دیده می‌شود. در مرحله دوم (فاز ایمون) لپتوسپیرا فقط در لوله‌های خمیده کلیه و ادرار دیده شده و از خون و CSF پاک می‌شود و عوارض عروقی اعضا و مننژیت آسپتیک و اووئیت به علت اثر آندوتوکسین باکتری و سیستم ایمنی (سایتوکین‌ها و ایمون کمپلکس) است (۲،۲،۱). مرگ و میر بیشتر به علت نارسایی کلیه و خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی می‌باشد. در شکل نادر ریوی، هموپتیزی شدید و در میوکاردیت، آریتمی و شوک کاردیوژنیک باعث مرگ می‌شوند. البته اکثر موارد میوکاردیت، سبک و خود بهبود یابنده‌اند ولی گاهی شدید و کشنده واقع می‌شود. با وجود اینکه گاهی شدید (بیلیروبین بالاتر از ۲۰ mg/dl) می‌شود. نارسایی کبد و مرگ و میر ناشی از آن نادر است (۲،۱) برحسب شدت گرفتاری و نارسایی سایر ارگان‌ها در چهره‌های نادر بیماری (پانکراتیت، هپاتیت کولستاتیک و آنمی و . . .) مرگ و میر متفاوت است (۱۱،۱۳) در مننژیت آسپتیک به علت لپتوسپیرا بیماری معمولاً خودمحدودشونده و بدون سیکل است و چون بیماری همزمان با منگو آنسفالیت‌های شایع‌تر آتروویروسی در فصول بهار تا پاییز شایع است. اگر به فاکتورهای اپیدمیولوژیک توجه نشود با آن‌ها اشتباه خواهد شد. ضمناً در مناطقی نظیر شرق آسیا که Hantavirus شایع است بیماران مبتلا به تب و نارسایی کلیه به لپتوسپیروز شباهت داشته و حتی امکان عفونت همزمان در یک فرد نیز وجود دارد (۱۲).

علائم بالینی

علائم بالینی لپتوسپیروز از عفونت بدون علامت تا دو شکل بالینی که گاهی تشابه زیادی به یکدیگر دارند و اشکال شایع بیماری بالینی را تشکیل می‌دهند و تعدادی سندرم‌های بالینی متنوع و نادر متفاوت است. دو شکل شایع بالینی، شامل بیماری سیستمیک خودمحدودشونده که ۹۰ تا ۹۵٪ موارد بالینی را تشکیل می‌دهد و بیماری شدید ایکتریک با مرگ و میر بالا (بین ۵ تا ۴۰٪) که شامل اکثر ۵ تا ۱۰٪ باقیمانده بیماری است می‌باشد و ترکیبی از علائم نارسایی کلیه، ترومبوسیتوپنی و خونریزی، ایکتر و التهاب کبدی و به ندرت هموپتیزی شدید و شوک و کلاپس گردش خون در آن دیده می‌شود (۲،۱) در هر دو شکل شایع بیماری ابتدا یک دوره نهفتگی ۱ تا ۲ هفته‌ای (به طور متوسط بین ۲ تا بیش از سی روز) وجود دارد. سپس مرحله اول بالینی که مرحله سپتی سمیک تب دار است و تا حدود یک هفته (۷-۳ روز) طول می‌کشد و با تب و درد عضلات بخصوص در کمر و ساق پا همراه است، بعد یک بهبودی نسبی و اُفت تب ۱ تا ۳ روزه است و در فرم سبک در تعدادی از موارد بیماری همین جا ختم شده ولی در بقیه موارد و نیز در موارد شدید، تب برگشت کرده و حتی شدیدتر هم می‌شود، این حمله ثانویه تب با مرحله ایمنی (که در آن جز در کلیه‌ها لپتوسپیرواز سایر نقاط بدن پاک شده و صدمات بافتی به علت واکنش‌های ایمنی و توکسین لپتوسپیرواز است) در فرم سبک معمولاً پس از ۱ تا ۳ روز بهبود می‌یابد و در تعدادی از بیماران با سندرم مننژیت آسپتیک همراه می‌شود، اگر چه در ۸۰٪ بیماران در فاز ایمنی، پلئوسیتوز در CSF دیده می‌شود ولی تعداد کمی از آن‌ها دچار سندرم مننژه خودمحدودشونده‌ای می‌گردند و بدون سبک بهبود می‌یابند و در برخی مناطق آمریکا تا ۱۰٪ علل مننژیت آسپتیک را شامل می‌شود (۱).

در مرحله ایمنی، به ندرت اووئیت در این مرحله یا هفته‌های بعد دیده می‌شود و گاهی بثورات پوستی گذرای دیده می‌شود (۱). در شکل شدید گاهی تب از مرحله سپتی سمیک به مرحله ایمنی قطع نشده و تشدید می‌گردد و به 40°C می‌رسد و بیمار ایکتر پیدا کرده و به سرعت اورمیک و الیگوریک شده و پتشی و پورپورای پوستی - مخاطی در اکثر موارد، حادث می‌شود و غالباً با خونریزی بینی، همراه است ولی خونریزی گوارشی (برخلاف تب خونریزی دهنده کریمه و کنگو) و خونریزی زیر آراکنوئید و خونریزی آدرنال نادر است (۲،۴) در فرم شدید لپتوسپیروز، بیماری کلیه بیشتر به شکل نکروز توبولی حاد که غالباً برگشت پذیر است و گاهی نفریت ایمنی کمپلکس که ممکن است فعالیت کلیه برگشت نکند، دیده می‌شود. در نارسایی کلیه گاهی نیاز به همودیالیز پیدا می‌شود (۲). در گرفتاری ریه در ابتدای شروع هموپتیزی CXR طبیعی به نظر می‌رسد ولی در ساعات بعد در قاعده ریه‌ها انفیلتراسیون‌های ندولر و ضایعات Patchy دیده می‌شود و در پاتولوژی ریه خونریزی از جدار مویرگ‌های آلوئول‌ها به داخل آلوئول دیده می‌شود (۳۰،۲۹،۹،۱) در بیماری کبد بیشتر التهاب در مویرگ‌ها و کولستاناز در کانالیکول‌های صفراوی دیده شده و نکروز حاصله، چهار چوب سلول‌های کبدی را به هم نمی‌زند و در آزمایش‌های کبدی، بیلیروبین معمولاً تا 20 mg/dl می‌رسد، (گاهی تا 80 gm/dl رسیده است) ولی معمولاً ترانس‌آمیناز به ندرت بیش از ۱۵۰ تا ۲۰۰ واحد افزایش می‌یابد (حداکثر ۳ تا ۵ برابر طبیعی) (۲). گرچه در مشاهده شخصی، موردی با هپاتیت کولستاتیک و ترانس‌آمیناز ۴۰ تا ۵۰ برابر طبیعی با پلاکت و اوره و کراتینین طبیعی، کاملاً مشابه هپاتیت کولستاتیک ویروسی بستری شده ولی در بررسی آزمایشگاهی، شاخص‌های ویروسی منفی و

اینکه بیمار در ابتدای بیماری سابقه تب و کار در شالیزار را ذکر می‌کرد و سرولوژی لپتوسپیرو با عیار بالایی مثبت و با درمان با پنی سیلین بهبود یافت، با توجه به چهره‌های گوناگون بیماری، گرفتن سابقه بیماران از نظر تماس با لپتوسپیرو (شغل و تماس با آب آلوده و مصرف سبزی آلوده) مهم است. در ۲۰٪ بیماران درجاتی از آریتمی قلبی دیده می‌شود، به ندرت آریتمی‌های خطرناک و کلاپس قلبی عروقی و شوک و حتی مرگ ناگهانی دیده می‌شود. (۱۵،۱). آنمی و پان‌سیتوپنی نیز از چهره‌های نادر لپتوسپیروز است (۲۷).

در این اشکال نادر، سوابق اپیدمیولوژیک باید مارا به فکر بیماری بیندازد و در اکثر بیماران کونژونکتیویت دیده می‌شود و در کل اگر بیماری درد شدید عضلات و تب و کونژونکتیویت داشت باید علاوه بر عفونت‌های ویروسی به لپتوسپیروز نیز فکر کرد (۱).

جدول ۱ - علائم بالینی لپتوسپیروز براساس بررسی در ویتنام و پورتوریکو (۳۵)

علائم بالینی	بیماری بدون ایکتر (مورد ۱۰۶)	بیماری با ایکتر (مورد ۱۰۲)	درصد	علائم بالینی	درصد
تب	۱۰۰	۹۹	۹۸٪	سر درد	۹۸٪
کونژونکتیویت	۱۰۰	۹۸	۹۷٪	تب	۹۷٪
میالژی	۹۷	۹۷	۷۹٪	درد عضلات	۷۹٪
سر درد	۸۲	۹۵	۷۸٪	لرز	۷۸٪
لرز	۸۴	۹۰	۴۲٪	کونژونکتیویت	۴۲٪
فارنژیت	۷۲	۸۷	۴۱٪	تهوع	۴۱٪
الیگوری	۲۰	۳۰	۲۹٪	اسهال	۲۹٪
علایم ریوی	۱۱	۳۶	۲۸٪	درد شکم	۲۸٪
آدنوپاتی	۳۵	۱۲	۱۵٪	هیپاتومگالی	۱۵٪
پتشی و پورپورا	۴	۲۹	۱۲٪	ردور	۱۲٪
			۷٪	راش	۷٪
			۱/۵٪	یرقان	۱/۵٪

براساس بررسی در پورتوریکو

براساس بررسی در ویتنام

یافته‌های آزمایشگاهی و رادیولوژی

کلیه‌ها در تمام موارد بیماری لپتوسپیروز گرفتار شده و در شکل خفیف، افزایش WBC و RBC و در سدیمان ادرار سیلندرهای هیالین یا گرانولر و پروتئینوری خفیف دیده شده و در فرم شدید، الیگوری، ازوتمی و

نارسایی کلیه دیده می‌شود. در گرفتاری کبد، ترانس آمیناز معمولاً کمتر از ۲۰۰ u/dl و آلکالن فسفاتاز، کمی بالاتر از طبیعی و بیلروبین معمولاً تا ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر می‌رسد و تفاوت آن با هپاتیت ویروسی، شامل ترانس آمیناز پایین و افزایش CPK در ۵۰٪ موارد بیماری است، که در هپاتیت ویروسی طبیعی می‌باشد (۲). گاهی زمان پروترومبین، در لپتوسپیروز، طولانی می‌شود که با ویتامین K اصلاح می‌گردد (۲). ترومبوسیتوپنی شدید در شکل سخت بیماری دیده شده که با شدت اورمی نسبت مستقیم دارد و هرچه اورمی، شدیدتر شود، ترومبوسیتوپنی از شیوع بیشتری برخوردار گردیده، منجر به خونریزی‌های پوستی و مخاطی و احشایی می‌شود در CBC لکوسیت‌ها بین ۳ تا ۲۶ هزار دیده شده و انحراف به چپ در فرمول خونی، بارز و ESR معمولاً افزایش می‌یابد (۲۷).

در مننژیت آپتیک لپتوسپیرایی CSF شفاف و پلئوسیتوز، ابتدا غلبه با PMN و سپس لنفوسیت‌ها خواهد بود، پروتئین کمی بالا تا ۱۰۰ mg/dl و قند معمولاً طبیعی است. (۲۷، ۱). در CXR بیماران مبتلا به لپتوسپیروز در تعدادی از بیماران که هیچ‌گونه علامت ریوی ندارند انفیلتراسیون Patchy در قاعده ریه‌ها دیده می‌شود که با بهبودی بیمار، محو خواهند شد (۱)، در شکل ریوی با هموپتیژی ابتدا CXR طبیعی و سپس در قاعده ریه‌ها مناظر گرانولر و Patchy (ناشی از خونریزی درون آلوئول‌ها) دیده خواهد شد (۱).

تشخیص

سابقه ایدمیولوژیک و بویژه، اشتغال بیمار از نظر تماس با حیوانات یا آب‌های آلوده، مهم است و الا در شکل خودمحدودشونده بیماری با علائم تب حداکثر یک هفته‌ای، درد شدید عضلات و کونژونکتیویت، بیماری با آنفلوآنزا و آنتروویروس و سایر میوزیت‌های ویروسی که فراوان‌ترند اشتباه می‌شود و یکی از علل مهم گزارش کم موارد بیماری همین است چون ۹۰ تا ۹۵٪ موارد بیماری به شکل فوق تظاهر می‌نماید (۱، ۳). در شکل شدید باتب، ایکتر، پتشی و پورپورای پوستی و مخاطی و الیگوری، تشخیص‌های افتراقی، شامل هپاتیت فولمینانت، تب خونریزی دهنده کریمه - کنگو (CCHF) و TTP (پورپورا، ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک) و سیتی‌سمی‌های استافیلوکوکی و در صورت ایکتر خفیف، مننگوکوکسمی و سایر سپسیس‌ها و در مناطق آندمیک مالاریای فالسیپاروم شدید و موارد شدید هپاتیت تیفوئیدی و بروسلائی در کشور ما مطرح می‌باشند. در آمریکا و آسیای شرقی، هانتاویروس با تب و گرفتاری کلیه از نظر بالینی با لپتوسپیروز اشتباه شده و عفونت همزمان در بیماران دیده شده (۱۲) عفونت همزمان با مالاریا و تیفوس نیز گزارش گردیده است (۲۴، ۳۳).

در کشور ما در شکل شدید و ایکتریک، اورمی همراه با ترومبوسیتوپنی CPK بالا و ترانس آمیناز کمی بالا در لپتوسپیروز، ردکننده هپاتیت ویروسی و عدم وجود همولیز در لام خون محیطی ردکننده TTP و عدم وجود خونریزی گوارشی و ترانس آمیناز پایین تر ردکننده CCHF و عدم مشاهده باکتری در اسمیر پتشی‌ها و کشت خون معمولی منفی، ردکننده Sepsis که همگی جزو بیماری‌های اورژانس، هستند می‌باشند. در بروسلوز و تیفوئید توأم با هپاتیت باکتریال علائم بیماری اصلی وجود دارد و سرولوژی، اثبات کننده است. ضمناً در مالاریا لام خونی محیطی بیماری را به اثبات می‌رساند.

تشخیص آزمایشگاهی

۱- روش جدا کردن و شناسایی

جدا کردن لپتوسپیروا در محیط کشت از نمونه‌های انسانی، روش انتخابی (Gold Standard) شناسایی لپتوسپیروز است. و حسن آن تعیین دقیق سروتایپ بیماریزا است که در سرولوژی به علت قرابت آنتی ژنی سروتایپ‌ها همیشه ممکن نیست و ارزش پیگیری منشاء بیماری و بررسی اپیدمیولوژیک دارد ولی جدا کردن لپتوسپیروا آسان نیست و همیشه کشت نمونه‌ها مثبت نمی‌شود (۱).

برای کشت لپتوسپیروا از بیمار مشکوک به بیماری در هفته اول علایم بالینی، نمونه‌های خون، CSF و ادرار و از هفته دوم به بعد ادرار در محیط‌های اختصاصی کشت داده می‌شود، نمونه خون و CSF باید در لوله استریل هپارینه یا اگزالاته (سیترات به عنوان ماده ضد انعقاد باعث ممانعت از رشد لپتوسپیروا شده نباید به کار رود) نمونه‌ها در حرارت اتاق حداکثر ظرف یک هفته باید کشت داده شود (۱) ادرار باید فوراً کشت داده شود یا در محیط نگهدارنده حاوی سرم گاو ریخته شده در اسرع وقت کشت داده شود. برای کشت لپتوسپیروا محیط‌های اختصاصی چندی شامل: Stuart, Fletcher Ellinghausen-McCullough – Jhonson – Harris (EMJH) یا PML۵ به کار می‌روند و با کشت نمونه‌ها باید هفتگی از نظر رشد لپتوسپیروا کنترل شده و تا ۴ ماه از نظر رشد لپتوسپیروا نگهداری شده و سپس دور ریخته می‌شوند. (۱).

تلقیح به حیوانات حساس (هامستر و خوکچه هندی جوان) در زیر پوست یا داخل صفاق این حیوانات، برای نمونه‌های آلوده انسانی به سایر باکتریها یا آب‌های مشکوک به آلودگی (برکه، نهر، رودخانه ...) سبب عفونت حیوان و جدا کردن باکتری از آن می‌شود (۳،۱) پس از جدا شدن لپتوسپیروا، سروتایپ آن با روش آگلوتیناسیون میکروسکوپی با سرم خرگوشی استاندارد، ضد سروتایپ یا روش‌های مولکولی (PCR) تعیین می‌شود (۱).

۲ - روش‌های غیرمستقیم

روش استاندارد و مرجع سرولوژیک برای مشخص کردن آنتی بادی‌های ضد لپتوسپیروا در سرم روش آگلوتیناسیون میکروسکوپی (Microscopic Agglutination Test (MAT) است، که از لپتوسپیروای زنده به عنوان آنتی ژن استفاده می‌شود. این روش بسیار حساس و اختصاصی است ولی وقت بر و برای پرسنل آزمایشگاه خطر بالقوه ابتلا به بیماری دارد و تیتراژ آزمایش حداکثر رقت سرم که با آن ۵۰٪ یا بیشتر از لپتوسپیرواها آگلوتینه شوند (در زیر میکروسکوپ باشی ۱۰۰ ×) ثبت می‌شود و معمولاً در آزمایشگاه‌های مرجع از ۲۱ سروگروپ و سروتایپ شایع استفاده می‌شود و از سایر سروتایپ‌ها بر حسب مورد استفاده خواهد شد، تیتراژ ۱/۸۰۰ یا بالاتر در حضور علایم بالینی، Highly Suggestive است، یک تیتراژ ۱/۲۰۰ با علایم بالینی مطابق بیماری یا تیتراژ ۱/۱۰۰ در آزمایش‌های سریال به فواصل حداقل یک هفته Suggestive بیماری اند در ۱۰٪ بیماران مبتلا به لپتوسپیروز سرولوژی تا ۳۰ روز پس از شروع بیماری هم مثبت نمی‌شود و ممکن است در ماه بعد مثبت شود. آنتی بادی‌های با واکنش متقاطع با بیماری‌های سیفیلیس، تب راجعه، بیماری لایم و لژیونلوز ایجاد می‌شوند. (۱) آزمایش‌های سرولوژی جانشین MAT و سریع تر وجود دارند که دو تای آن‌ها که کاربرد عمومی دارد یکی (indirect IHA)

hemagglutinin assay) و دیگری (Enzyme Linked immunosorbant assay) می‌باشند که ELISA تست‌های IgM و IgG دارد، حساسیت و ویژگی این روش‌ها بسیار بستگی به منطقه جغرافیایی و سروتایپ‌های شایع دارد و در سروتایپ مشابه سروتایپ استفاده شده در آزمایش هر دو بالای ۹۰٪ و در سایر سروتایپ‌ها بین ۵۰ تا ۶۰٪ است، همیشه نتایج این تست‌ها و صحت آن‌ها با MAT کنترل می‌شود.

اخیراً نوار (dipstick) حاوی سوبسترا برای بررسی IgM ضد لپتوسپیروا در سرم ساخته شده که در کنترل اولیه با MAT حساسیت و اختصاصی بودن حدود ۷۰٪ داشته و باید بررسی بیشتری صورت گیرد (۳۱، ۱) به هرحال تست‌های dipstick و آگلوتیناسیون ماکروسکپی روی لام (روش قدیمی) کاربرد غربالگری دارند و تشخیص موارد بیماری باید با IHA یا Elisa انجام شده و صحت تست‌ها به صورت دوره‌ای با MAT کنترل شود (۱).

۳- روش‌های تشخیص مستقیم

میکروسکوپ دارک فیلد جهت دیدن لپتوسپیروا در مایعات بدن و بافت‌ها به علت کم بودن تعداد لپتوسپیروا و وجود پروتئین‌های رشته‌ای مانند فیبرین، دقت چندانی ندارد و معمولاً به کار نمی‌رود. روش‌های ایمونوهیستوشیمی به منظور رنگ آمیزی لام‌های پاتولوژی برای دیدن خود لپتوسپیروا و آنتی ژن آن به علت سهولت و دقت جایگزین رنگ آمیزی‌های املاح نقره شده است. اخیراً PCR برای شناسایی DNA لپتوسپیروا به کار رفته و کاربرد آن در CSF و خون، حساس تر بوده و آن را در خون و مایع نخاع در ۷ تا ۱۰ روز اول بیماری و در هفته‌های بعد در ادرار و پس از یکی دو ماه فقط ممکن است در ویترو مثبت شود. در مورد کاربرد PCR در خون باید دقت کرد گلبول‌های قرمز هنگام جدا کردن سرم لیز نشوند. چون در آن صورت مواد متوقف کننده PCR آزاد خواهند شد (۱).

درمان

از دهه ۱۹۴۰ میلادی آنتی بیوتیک‌های گوناگونی به قصد کوتاه کردن دوره بیماری لپتوسپیروز و کاهش مرگ و میر در موارد شدید در انسان و حیوانات آزمایش شد. در حیوانات اهلی بهترین نتیجه درمانی با استرپتو-مایسین و پنی‌سیلین و تتراسیکلین به دست آمده (۲). استرپتومایسین به علت خطر نارسایی کلیه که در لپتوسپیروز انسانی وجود دارد در درمان انسان به کار نمی‌رود ولی در بررسی‌های متعدد انجام شده: پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و تتراسیکلین، مؤثرترین آنتی بیوتیک‌ها بوده‌اند و در بررسی‌های اخیر، سفتریاکسون تزریقی به اندازه پنی‌سیلین وریدی، مؤثر بوده است ولی اوفلوکساسین، اثری نه در درمان و نه در کاهش لپتوسپیروزی نداشته است (۲۰، ۲۵). در موارد سبک که نیاز به بستری ندارد درمان با آموکسی‌سیلین، آمپی‌سیلین و تتراسیکلین و از جمله داکسی‌سیکلین به مدت ۷ روز خوراکی مؤثرند. (۱، ۲، ۳) در درمان موارد خفیف، درمان اول داکسی‌سیکلین یا آمپی‌سیلین ۵۰۰ mg هر ۶ ساعت تا ۷ روز به کار می‌روند (۲، ۳). در شکل شدید و موارد بستری، پنی‌سیلین کریستال ۱/۵ میلیون واحد هر ۶ ساعت تزریقی یا آمپی‌سیلین ۱ گرم داخل ورید هر ۶ ساعت یا اریترومایسین ۵۰۰ mg هر ۶ ساعت (۲) یا سفتریاکسون ۱ گرم

تزریقی BID (۲۵) به مدت ۷ روز (۳) به کار می‌روند. در مورد تأثیر سایر سفالو سپورین‌های نسل سوم خوراکی و تزریقی بررسی کافی انجام نشده گرچه شواهدی بر تأثیر آنها در دست است (۲).

واکنش جاریش هرکس‌هایمر که در درمان اسپیروکتال‌های بیماریزا با آنتی بیوتیک‌ها به علت پاسخ ایمنی شدید بدن و بالا رفتن سایتوکین‌ها به صورت دیلاتاسیون عروق محیطی و افت فشار خون (حالت شوک مانند) بروز می‌کند در درمان تب راجعه شدیدتر و در سیفلیس و لپتوسپیروز خفیف‌تر است ولی در برخی بیماران ممکن است واکنش شدید، بروز کند و در شروع درمان لپتوسپیروز در چند ساعت اول، به خصوص اگر بیمار پیر یا زمینه بیماری‌های قلبی و عروقی داشته باشد باید فشار خون مرتباً کنترل شود و در صورت افت فشار خون سرم نمکی نظیر سالین یا رینگر تزریق شود. لازم به ذکر است که حتی در مواردی تا ۴ لیتر سرم برای بالا آوردن فشار خون لازم شده است (۵). در مورد عوارض لپتوسپیروز، مانند اورمی و افت پلاکت درمان برحسب عارضه (اورمی شدید، دیالیز و ترومبوسیتوپنی شدید) تزریق پلاکت انجام می‌شود (۱). در درمان خونریزی ریوی ناشی از لپتوسپیروز که مرگ و میر بالایی دارد مصرف IVIG به صورت پالس‌های ۴۰۰ mg/kg روزانه (۳ تا ۵ دوز) چنانچه در ابتدای بیماری و همزمان با شروع آنتی بیوتیک شروع شود، مرگ و میر را کاهش می‌دهد (۹) ولی حتی در بیماری پیشرفته تر و خونریزی شدید که IVIG مؤثر نبوده است مصرف دسموپرسین که در بیماری‌های خونریزی دهنده مانند هموفیلی خفیف به علت تشدید اثر فاکتور ۸ بکار رفته با دوز ۰/۴ میکروگرم بر هر کیلوگرم وزن بدن به صورت وریدی و آهسته تا خونریزی کنترل شده یا عوارضی نظیر آنژین قلبی، آریتمی قلبی و اولیگوری بروز کند به کار رفته است. شایان ذکر است که مصرف دسموپرسین در IHD و نارسایی کلیه ممنوع است. کاربرد همزمان دسموپرسین + IVIG بررسی نشده است و نیز آنالوگ دسموپرسین یعنی وازوپرسین نیز مورد بررسی قرار نگرفته است (۲۹). در یرقان شدید (بیلی‌روبین بالای ۳۰ mg/dl) روش‌های پلاسما فرز یا Exchange Transfusion به کار رفته و اثر نسبی داشته است (۱۹).

پیشگیری

کاهش تماس مستقیم با حیوانات آلوده و غیرمستقیم با آب و خاک مرطوب و گل آلوده به ادرار حیوانات ناقل، مؤثرترین استراتژی پیشگیری است (۱)، نظافت و ضدعفونی مرتب دامداری‌ها و کشتارگاه‌ها توصیه می‌شود و سطوح صاف این مناطق مرتباً با محلول هیپوکلریت سدیم یا سایر دترژانت‌ها ضدعفونی کرد و لباس‌های محافظ شامل دستکش لاستیکی و چکمه لاستیکی بلند برای مشاغل در معرض آلودگی مانند کارگران فاضلاب توصیه می‌شود. چون یکی از ریسک فاکتورهای عمده در اپیدمی‌های انسانی آمدن جوندگان به اطراف و داخل مسکن انسانی است (۸) مبارزه با جوندگان و کاهش جمعیت آن‌ها گرچه مشکل است در اطراف مسکن انسانی بعد از سیل‌ها و طوفان‌ها مؤثر بوده است. ضدعفونی کردن منابع بزرگ آب شیرین (برکه‌ها و رودخانه‌ها) غیرعملی است ولی در جنگ دوم جهانی ارتش آلمان با حمل آب دریا و ریختن آن در کانال‌های آب شیرین آمستردام آنها را به صورت موفقیت‌آمیز از نظر لپتوسپیرو پاکسازی کرد (۱).

ایمونیزاسیون حیوانات با واکسن حاوی سرووارهای شایع در منطقه از نظر کاهش بیماری در دام‌ها و

کاهش انتقال به حیوانات دیگر و انسان مفید است (۱) ولی ایمنی برای هر سروتایپ اختصاصی است و به عنوان نمونه واکسیناسیون مرتب سگ‌ها در اروپا سبب حذف سروتایپ کانیکولا در سگ‌های اروپا شده ولی به احتمال قوی سایر سروتایپ‌های جانداران دیگر جای کانیکولا را خواهند گرفت (۲). واکسن ضد سروتایپ‌های شایع در معدنچیان ژاپن و برنجکاران استرالیا و اسپانیا به مدت محدود به کار رفته و ایمنی اختصاصی به سروتایپ‌های واکسن داده است ولی به علت وسعت سروتایپ‌های گوناگون در طبیعت به طور معمول واکسیناسیون انسانی توصیه نمی‌شود (۱).

کمپروپویلاکسی با آنتی بیوتیک‌ها، در مورد افرادی که از نظر زمانی تماس محدودی با منابع آلودگی دارند توصیه می‌شود. طی مطالعاتی مصرف روزانه پنی سیلین ۷ خوراکی و هفتگی داکسی سیکلین بررسی شده و مشخص گردیده است که مصرف هفتگی ۲۰۰ mg داکسی سیکلین تا ۹۵٪ از موارد بیماری پیشگیری می‌کند، همچنین پروفیلاکسی با داکسی سیکلین برای ورزشکارانی که در آب‌های آلوده ورزش می‌کنند، توصیه می‌شود، پروفیلاکسی بعد از تماس، کمتر از پیشگیری قبل از تماس، مؤثر است (۱).

نکاتی از راهنمای کشوری مبارزه با لپتوسپیروز

طبقه بندی در مورد بیماری (تعریف)

براساس توصیه‌های سازمان جهانی بهداشت و نظریه کمیته فنی کشوری، طبقه بندی موارد لپتوسپیروز به شرح زیر است؛

مورد مشکوک: موردی که با توصیف بالینی بیماری مطابقت داشته باشد

مورد محتمل: مورد مشکوک با یک آزمایش مثبت بررسی آنتی بادی به روش زیر:

- یک آزمایش آگلوتیناسیون میکروسکوپی MAT با رقت $\frac{1}{100}$ یا بیشتر

$\frac{1}{100}$

- آگلوتیناسیون روی لام

- ELISA

- ایمونوفلوئورسانس

- ثبوت مکمل.

مورد قطعی: مورد مشکوک با یک آزمایش مثبت به روش زیر؛

- جدا کردن لپتوسپیرا از نمونه بافتی یا ادرار به روش مستقیم، کشت یا تلقیح به حیوانات.
- افزایش ۴ برابر عیار آنتی بادی به روش میکروسکوپی (MAT) به فاصله ۱ تا ۲ هفته.
- نشان دادن لپتوسپیرا در نمونه‌های بافتی به روش‌های رنگ آمیزی ایمونوفلوئورسانس یا ایمونوهیستوکمیکال.

برنامه مراقبت بیماری در کشور

به علت اپیدمی لپتوسپیروز در استان گیلان در دهه اخیر، بین کشاورزان و شالیکاران و گزارش افزایش

موارد بیماری از مازندران و قم و موارد تک گیر بیماری در سراسر کشور، از سال ۱۳۷۹ جلسات کمیته مشورتی لپتوسپیروز در مرکز مدیریت بیماری‌ها تشکیل شده و در نتیجه بحث‌های انجام شده جهت کنترل و پیشگیری و پایش لپتوسپیروز در کشور، برنامه مراقبت در سه سطح مرکزی، دانشگاهی و شهرستان تنظیم گردید.

در سطح مرکزی (مرکز مدیریت بیماری‌ها):

آمار دانشگاه‌های علوم پزشکی جمع آوری و تجزیه و تحلیل می‌شود. آزمایشگاه‌های سه مرکز: انستیتو رازی، انستیتو پاستور و دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران به عنوان آزمایشگاه‌های مرجع کشوری نمونه‌های ارجاعی از کشور را بررسی و تست اثباتی MAT انجام خواهند داد.

در سطح دانشکده‌های پزشکی (استان‌ها):

موارد محتمل و مشکوک به روش‌های ایمنوفلوئورسانس یا الیزا از نظر آنتی بادی لپتوسپیروز بررسی می‌شوند و موارد مثبت از نظر اپیدمیولوژی و احتمال منبع مشترک، بررسی شده و آمارهای دانشگاه‌ها به مرکز مدیریت بیماری‌ها فرستاده می‌شوند.

در سطح شهرستان:

آموزش پزشکان و پرسنل بهداشتی در باره وجود بیماری و تشخیص آن و ارسال نمونه‌های لازم از بیماران مشکوک به دانشکده پزشکی مربوطه.

اقدامات کنترلی بیماران، موارد تماس و محیط

علاوه بر اقداماتی که ذکر شد، گزارش موارد بیماری به مرکز بهداشت محل، تبادل اطلاعات منظم بین بخش دامپزشکی و بخش بهداشت، جهت اطلاع و برنامه ریزی در هنگام افزایش موارد بیماری یا بروز اپیدمی بیماری لازم است.

از نظر حفاظت پرسنل بهداشتی و درمانی: چون در دوره تب دار و قبل از دریافت آنتی بیوتیک، لپتوسپیروز به میزان کم در خون و CSF و سپس ادرار وجود دارد، باید در تماس با بیماران و ترشحات و مایعات بدنی آن‌ها کارکنان آزمایشگاه و پزشکان و پرستاران، از پوشیدن خون، CSF و ادرار به مخاط، خود را حفاظت کرده در حین خونگیری و انجام آزمایش، بر روی خون، احتیاطات همه جانبه را مانند پوشیدن دستکش لاتکس و دقت در خونگیری به کار ببرند تا از اصابت سرسوزن، جلوگیری شود. چون احتمال انتقال عفونت، هر چند کم ولی وجود دارد.

منابع

۱ - هاشم زاده اهرنجانی، مسعود: (۱۳۶۵)؛ بررسی تحلیلی لپتوسپیروز - پایان نامه برای دریافت دکترای دامپزشکی از دانشگاه

تهران.

۲ - محرمی، مجتبی: (۱۳۷۰)؛ بررسی سرواپیدمیولوژیک لپتوسپیروز در دامداری‌های اطراف تهران - پایان نامه برای دریافت دکترای دامپزشکی از دانشگاه تهران.

۳ - طاهباز، علی و همکاران: لپتوسپیروز انسانی، مجله بیماری‌های عفونی و گرمسیری شماره ۳، سال اول، پاییز ۷۵.

۴ - راهنمای کشوری میارزه بایماری لپتوسپیروز، اداره میارزه با بیماری‌های قابل انتقال بین حیوان و انسان - چاپ: مرکز مدیریت بیماری‌ها - فروردین ۱۳۸۲.

۵ - تب‌های بازگرد در ایران: نوشته دکتر یونس کریمی انتشارات انستیتو پاستور ایران، چاپ سال ۱۳۶۰.

6) Gerald Mandell et al. principles and practice of infectious diseases , 2nd ed. (2000 ed) , page : 2495 – 2500

7) Fauci et al , principles of internal medicine (Harrison 1998) 4th ed , page : 1036 – 1038
Manson – Bahr. P.E.C et al. , Tropical medicine , 18th (1982) ed , page: 425-429

8) Pai ND. Adhikario P. : painless pancreatitis, a rare manifestation of leptospirosis , journal o Indian physicians association , Oct 2002 , No : 50 page : 1318-9

9) Pharisuwan p et al.: Leptospirosis , skin wounds and control strategies , Thailand , 1999 , Journal of emergency infectious diseases, Dec 2002 ; No 8(12) page : 1455-9

10) Rajajee S. et al. : pediatric presentations of Leptospirosis, Indian Journal of pediatrics, Oct 2002; No.69(10), page: 851-3

11) Vanasco N et al. ; outbreak of human Leptospirosis after a flood in Reconquista, Santafe 1998, Journal of Review Argentina Microbiology July 2002 , No:34(3) page : 124-31

12) Sarkar.U et al : population- based Case – Control investigation of risk factors for Leptospirosis during an urban epidemic, American tropical medicine 2002 May ;66(5): page : 605-10

13) Vieira SR et al.; Leptospirosis as a Cause of respiratory failure: clinical features and outcome in 35 critical care patients; Brazilian Journal of infectious diseases; 2002 June; 6(3) : page 135-9

14) Katz Ar Etal. : Leptospirosis in Hawaii , 1974 -1998 : epidemiology of 353 laboratory Confirmed Cases ; American Journal of Tropical medicine;2002 January: No. 66(1) , page : 61-70

15) Niwattayakal K et al.: Leptospirosis in northeastern Thailand; hypotension and Complications; Southeast Asian Journal of tropical medicine and public Health ;2002 March , No :33(1) ,page :155-60

16) Sion ML et al.: Acute renal failure caused by Leptospirosis and Hantavirus infection in an Urban hospital; European Journal of internal medicine; 2002 June, No:13(4) page : 264-268

17) Panaphut T et al.; prognostic factors of death in Leptospirosis: a prospective Cohort study in KhonKaen Thailand ,American Journal of infectious diseases 2002 March; No 6(1) page : 52-9

18) Theilen IJ et al.: Fatal intracranial hemorrhage due to Leptospirosis : Infection Journal ,2002 April , No 30(2) , page : 100-12

- 19) Sacramento E, et al: Electrocardiographic alterations in patients hospitalized with Leptospirosis in the Brazilian city of Salvador ;*Arc Brazil Cardiology* ,2002 March : 28(3) : 267-70
- 20) BAL AM ,et al : Evaluation of clinical criteria for the diagnosis of Leptospirosis , *Journal of Indian physicians association* ,2003 March , No (51) page : 329-30
- 21) Bishara J, et al :Epidemiological and clinical features of Leptospirosis in Israel. *European Journal of clinical Microbiology and infectious diseases* ; 2002 January , No : 21(1) page : 50-52
- 22) Thornely CN, et al : Changing Epidemiology of human Leptospirosis in New Zealand ; *Journal of Epidemiology of infectious disease* , 2002 Feb : No: 128(1) ; page: 29-36
- 23) TSe KC et al: Potential benefits of plasma exchange in treatment of severe icteric Leptospirosis complicated by acute renal failure. *Clinical diagnostic Laboratory immunology journal*, 2002 March; 9(2): 482-4
- 24) Truccolo J. et al: Quantitative PCR assay to evaluate ampicillin & ofloxacin and doxycycline for treatment of experimental Leptospirosis, *journal of antimicrobial agent chemotherapy*, 2002 March, No: 46(3), page: 848-53
- 25) Langston CE et al: Leptospirosis, A re-emerging zoonotic disease; *Journal of Veterinary Clinics of North America, Small animal practice*; 2003 July, No(4); page: 791-801
- 26) Klaasen HL et al: Duration of immunity in dogs vaccinated against Leptospirosis with α bivalent inactivated vaccine; *journal of veterinary microbiology*. 2003 August, No(1-2), page: 121-32
- 27) Kaur IR et al: Preliminary survey of Leptospirosis among febrile patients from urban slums of east Delhi; 2003 March, No. 51, p: 249-51
- 28) Wangsrichanalai C, et al: Coinfection with malaria and Leptospirosis: *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 2003 May, No:68(5), page: 583-5
- 29) Panaphut T, et al: Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment severe Leptospirosis; *Journal of Clinical Infectious Disease*, 2003 June, No:36(12); page: 1514-15
- 30) Sejvar J et al: Leptospirosis in "Eco-challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000; *Journal of Emerging infectious diseases*, 2003 June; 9(6), page: 702-7
- 31) Avdeeva MG et al: Bone marrow hematopoiesis in Leptospirosis and its role in anemia pathogenesis, *journal of clinical laboratory diagnosis*, 2003 January, No(1), page: 38-40
- 32) Katz AR, et al: "Probable" versus "Confirmed" Leptospirosis; an epidemiologic and clinical comparison utilizing a surveillance case classification; *Annals of Epidemiology*, 2003 March: 13(3), page: 196-203
- 33) Peal et al: Desmopressin therapy for massive hemoptysis associated with severe Leptospirosis; *American journal of critical care medicine*, 2003 March 1; 167(5), page: 726-8
- 34) Lukas AM et al: Leptospirosis presenting as diffuse alveolar hemorrhage: *Journal of chest*; 2003 February; 123(2), page: 639-43
- 35) Bajani MD et al: Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of Leptospirosis, *journal of clinical microbiology*, 2003 February; 41(2), page: 803-9
- 36) Levett PV; Usefulness of serologic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients with severe Leptospirosis
- 37) Watt G et al: Possible scrub typhus coinfection in Thai agricultural workers hospitalized with Leptospirosis; *American journal of tropical medicine and hygiene*, 2003 January; 68(1), page: 89-91
- 38) Bergey: *Manual of systematic Bacteriology* (volume one p: 69-72) 1984 ed Hoeprich: *Textbook of infectious diseases* 1985 edition.