بررسی شیوع لپتوسپیروزیز در شالیکاران منطقه ویسیان و مقایسه آن با دامداران ازنا استان لرستان سال 1385

غلامرضا طالعی[1]، علی شیخیان[2]، سیده زهرا موسوی[3]
1- استادیار، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
2- استادیار، گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
3- کارشناس آزمایشگاه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

یافته / دوره نهم / شماره 3 / پاییز 86 / مسلسل 33

چکیده

دریافت مقاله:86/1/15، **پذیرش مقاله**: 86/4/9

Ø مقدمه: لپتوسپیروزیز یکی از بیماریهای عفونی اسپیروکتی و قابل انتقال بین حیوان و انسان میباشد. آب آلوده حامل باکتری است و لذا این بیماری در مناطق پرباران و در میان حرفه های در تماس با آب آلوده وحیوانات بیشتر مشاهده می شود..علائم بالینی عفونت در 90 درصد موارد غیر اختصاصی و بشکل آنفلونزا بروز پیدا می کنند. لپتوسپیروزیز حاد میتواند چند عضو بدن از جمله کبد (سندرم ویلز)، کلیه، ریه و قلب را درگیر نماید. اثرات آن بخصوص بر جنین و در افراد مسن کشنده است.

علیرغم انتشار جهانی آن متاسفانه در کشور ما عفونت لپتوسپیروزیز تشخیص داده نمی شود و لذا قبل از تشخیص اختصاصی با مصرف انواع آنتی بیوتیکها درمان میشود. ضمن انکه کیت تشخیص ان نیز در بیشتر آزمایشگاه ها فراهم نمی باشد.

Ø مواد و روشها: درشهریور و مهر 1384 از افرادی که با علائم آنفلونزا شامل تب و درد بدن به درمانگاه ویسیان مراجعه کردند و سابقه کار در شالیزار در آن سال داشتند 5 میلی لیتر خون وریدی گرفته و پرسشنامه پر شد. سپس سرمها از نظر وجود آنتی بادی Ig M وIgG باکیت آلمانی آزمایش شد. **Virion/ Serion Classic IgG / IgM ELISA (Germany)** برای از بین بردن فاکتور روماتو ئید IgM از کیت همراه **Serion-Rhumatoid Factor**. در آزمایش استفاده شد.

Ø یافته ها: آنتی بادی ضد لپتوسپیرا در خون 80 نفر از بیماران شالیکار ویسیان مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج نشان داد که 48/8 درصد، شالیکاران آنتی بادی **IgG** و 75/ 38 درصد **IgM** ضد لپتوسپیرا دارند. بیشترین فراوانی در سن 41 سال به بالا دیده می شود. و از نظر جنسیت 76/92 درصد افراد مثبت منطقه ویسیان مرد و 23/08 درصد (9نفر) زن بودند. هیچ رابطه معنی داری بین نوع آب اشامیدنی مصرفی، سابقه سقط در دام یا خانواده بیماران بدست نیامد. مقایسه نتایج با دامداران غیر شالیکار و گزارشهای گیلان و بوشهر تاثیر آب و هوا وتماس شغلی را در میزان شیوع این عفونت را نشان داد.

Ø بحث و نتیجه گیری: لپتوسپیروزیز در سراسر ایران اتفاق می افتد اما تشخیص اختصاصی داده نمی شود و از آمار آن اطلاع دقیقی در دست نیست. افراد شاغل در شالیزارهای سراسر ایران دو برابر بیشتر در معرض خطر عفونت این اسپیروکت هستند و بایستی شرایط حفاظتی مناسب برای آنها فراهم گردد. ضمن آنکه امکانات سراسری تشخیص اختصاصی این میکروب برای انسان و دامها بایستی فراهم گردد.

Ø کلید واژه ها: لپتوسپیروزیز، لپتوسپیرا، شالیکاران، زنوزیز

آدرس مکاتبه: خرم آباد، کمالوند، مجتمع آموزشی پردیس، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پزشکی

پست الکترونیک: taleireza@yahoo.com

مقدمه

بیماریهای مشترک بین انسان و حیوان یکی از مشکلات عمده پزشکی در جوامع انسانی می باشد (1، 2). از آنجا که تماس و ارتباط انسانها با حیوانات از جمله دامها اجتناب ناپذیر است. به ناچار کنترل این عفونتها تنها با جستجو و کنترل عفونت در حیوانات امکان پذیر می باشد. لپتوسپیروزیز(leptospirosis)یکی از غفونتهای زنوزیز است که توسط سروارهای لپتوسپیرا اینتروگانس در انسان ایجاد می شود(1و2). لپتوسپیراها باکتریهای اسپیروکتی هستند که می توانند بیش از 160 گونه پستاندار اهلی و وحشی را آلوده نمایند. نحوه انتقال تماس مستقیم مخاط، پوست یا ادرار، بافت آلوده حیوان یا تماس و نوشیدن آب آلوده می باشد. باکتری می تواند سالها در توبولهای کلیه زنده بماند و از طریق ادرار دفع شود. همچنین می تواند ماهها در آب زنده بماند (2). علیرغم انتشار جهانی آن متاسفانه در کشور ما عفونت لپتوسپیروزیز تشخیص داده نمی شود. علائم بالینی این عفونت در 90 درصد موارد غیر اختصاصی و به شکل آنفلونزا مانند بروز پیدا می کند. علائم عمومی به شکل تب، سردرد، میالژی، بدحالی درد پشت و شکم و در بسیاری موارد کانژنکتیویت بروز پیدا میکند. اما در مواردی با گرفتاری کبدی که بنام سندرم ویلز (Weil's syndrome)نامیده می شود تظاهر می یابد. این سندرم با افزایش متوسط آنزیمهای کبدی و بیلی روبین خود را نشان می دهد (1، 2). در سندرم ویلز سایر اعضا داخلی نیز می توانند گرفتار شوند. گرفتاری کلیوی به شکل پروتئین اوری و تغییر رنگ ادرار بروز پیدا می کند. تغییرات خونی مانند آنمی، لکوسیتوز و افزایش سدیمانتاسیون و ترومبوسیتوپنی مشاهده می شود. گرفتاریهای تنفسی بشکل درد سینه، دیس پنی، هموپتزی و آریتمی قلبی می تواند بروز یابد. لپتوسپیروزیز بخصوص در سالمندان و جنین کشنده است (2). بعلت غیر اختصاصی بودن علائم بالینی این عفونت با بیماریهای دیگر اشتباه می شود و یا قبل از تشخیص دقیق با آنتی بیوتیک بطور اتفاقی درمان می شود. در صورت عدم تشخیص و درمان، بیماری به فاز حاد یا خود ایمنی وارد و صدمات جدی و طولانی مدت ایجاد میکند. در چند سال اخیر شیوع بالای این بیماری در شالیکاران گیلان جستجو و گزارش شده است(3و4). طغیان این عفونت به دنبال اپیدمی تب خونریزی دهنده دامی در دامداران رود حله کره بند استان بو شهر در سال1382نیزگزارش گردید (5). دربررسی خون 565 روستایی بیمار ساکن در اطراف ساری و قائم شهر 30% آنتی بادی ضد لپتوسپیرا داشتند و 7 نفر مبتلا به سندرم ویلز بودند (6). با توجه به گزارشات فوق لازم به نظر می رسید که در سایر مناطق دام پرور کشور از جمله در استان لرستان نیز شیوع این عفونت مورد آزمایش و بررسی مقایسه ایی شغلی قرار گیرد تا تدابیر لازم جهت فراهم نمودن تستهای تشخیصی، پیشگیریهای شغلی، واکسیناسیون دامها و درمان مناسب اتخاذ گردد.

در اولین جستجو در استان لرستان وجود آنتی بادی ضد لپتوسپیرا در دامداران ازنا مشاهده گردید (7). لذا لازم بود وجود عفونت در شالیکاران استان لرستان که عمدتاً در بخش ویسیان در نزدیکی خرم آباد فعالیت می کنند مورد مطالعه و آزمایش قرار گیرد (8). خرم آباد در ارتفاع 1470متری سطح دریا قرار دارد و متوسط بارندگی آن سالیانه 334 میلی متر می باشد که در میان استانها سومین میزان بارندگی را دارا می باشد. بخش ویسیان دارای 324 کشاورز بهره بردار برنجکار می باشد. ازنا در ارتفاع 1871 متری از سطح دریا واقع شده و از مناطق کو هستانی و سردسیری محسوب می شود و ضمنا دامپروری در آن رایج می باشد. علت انتخاب ازنا آن بود که با توجه به شرایط منطقه احتمال شرکت در فعالیتهای برنجکاری برای افراد مورد آزمایش بسیار کم می باشد.

مواد و روشها

نمونه برداریها در فصل تابستان انجام شد که عفو نتهای تنفسی ویروسی کمتر اتفاق می افتد. در مرداد ماه همه

بیماران بالغی که با علامت تب،سردرد و درد بدن به کلینیکهای ازنا مراجعه می کردند و دامدار بودند توسط پزشک مرکز معاینه شدند و پس از جلب رضایت آنان برای شرکت در پژوهش اطلاعات کلی آنان در پرسشنامه هایی جمع آوری شد. پس از پر کردن پرسشنامه 5 میلی لیتر خون از بیماران جمع آوری و به آزمایشگاه منتقل شد. در آزمایشگاه سرم بیمار جدا و در فریزر ذخیره گردید.

در شهریور و مهرماه نیزکه فصل فعالیت در شالیزار می باشد بیماران بالغی که با علامت تب،سردرد و درد بدن به مرکز بهداشت ویسیان مراجعه می کردند و در آن فصل در برنجزار فعالیت کرده بودند مانند فوق مورد نمونه برداری قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به متغیرهایی مثل سن، جنس، محل سکونت، نوع آب مورد استفاده در طی سال گذشته، سابقه تماس با سقط دام و مرگ خودبخودی دام، سابقه سقط در خانواده و سابقه بستری شدن بیماری مشکوک در خانواده همه در پرسشنامه گنجانده شده بودند. پس از پر کردن پرسشنامه و جلب رضایت کتبی آنان در پژوهش نمونه خون بیمار مانند فوق تهیه و ذخیره شد. در پایان نمونه ها بشرح زیر آزمایش گردیدند.

آزمایش آنتی بادی ضد لپتوسپیرا در آزمایشگاه سرم بیمار با کیت آلمانی Virion/Serion Classic Leptospira IgG/IgM از نظر وجود آنتی بادی ضد لپتوسپیرا بروش ELISA مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج بر اساس متغیرها با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. روش کار مطابق دستور العمل کیت به این ترتیب بود که نمونه بیمار در بافر به میزان1:100 رقیق شده و 100 میکرو لیتر در چاهکهای پلیت الیزا قرار گرفت. سپس به مدت یک ساعت در حرارت 37 درجه سانتی گراد و شرایط مرطوب انکوبه شد. سپس مواد دور ریخته شده چاهک ها با بافر 5 بارشسته شد و 100 میکرو لیتر سوبسترا اضافه شد. آنگاه برای بار دوم نیم ساعت در حرارت 37 درجه سانتی گراد انکوبه شد. در آخر محلول متوقف کننده به واکنش اضافه شد و با دستگاه الیزا ریدر در طول موج 450 نانومتر مطابق دستور العمل کیت خوانده شد. سرم استاندار مثبت و منفی که حد بالا و پایین تست را نشان می دهد در آزمایش منظور گردید. محدوده بینا بینی طبق دستورالعمل با ضرب عدد خوانده شده برای سرم مثبت در 0/502 حدبالایی یا مثبت و با ضرب در عدد 0/352حد پایینی یا منفی مشخص گردید. نتایج تست بیماران که بین این دو حد است بینابینی فرض کرده و افرادی که پایین تر از بینابینی بودند منفی تلقی شدند. برای حذف فاکتور روماتوئید از کیت Serion-Rhumatoid Factor استفاده گردید.

یافته ها

آنتی بادی IgG و IgM ضد لپتوسپیرا در خون 80 نفر از شالیکاران مشکوک به لپتوسپیروزیز در فصل شالیکاری در ویسیان مورد آزمایش قرار گرفت. از میان افراد 39 نفر (48/75درصد) IgG مثبت و 41 نفر (51/25 درصد) منفی بودند (جدول 1). 28 نفر (72 درصد) از افرادی که IgG داشتند دارای آنتی بادی از نوع IgM هم بودند(جدول2).

جدول شماره 1- توزیع فراوانی آنتی بادی IgG ضد لپتوسپیروزیز در شالیکاران ویسیان وگروه کنترل (دامداران ازنا) تابستان سال 1384

	شالیکاران ویسیان		گروه کنترل (دامداران ازنا)	
فراوانی	تعداد	درصد	تعداد	درصد
افراد IgG مثبت	39	48/75	14	15/55
افراد IgG منفی	41	51/25	76	84/45
جمع	80	100	90	100

جدول شماره2- توزیع فراوانی آنتی بادی پد؛ ضدلپتوسپیرا در شالیکاران ویسیان و دامدار ازنا تابستان 1384

	شالیکاران ویسیان		گروه کنترل (دامداران ازنا)	
فراوانی	تعداد	درصد	تعداد	درصد
افراد IgM مثبت	31	38/75	16	17/78
افراد IgM منفی	49	61/25	74	82/22
جمع	80	100	90	100

سه نفر از افرادی که IgM داشتند فاقد IgG بودند که نشان دهنده ابتلا اخیر آنها برای اولین بار به عفونت با لپتوسپیرا می باشد. در مقایسه با دامداران غیر شالیکاردر منطقه ازنا 15/55 درصد آنتی بادی IgG و 17/8 درصد آنتی بادی از نوع IgM ضدلپتوسپیرا داشتند (7).

از نظر توزیع جنسی 65 نفر مرد (81/25 درصد)، 15 نفر زن (18/75 درصد) بوده اند (جدول3). چون شرط شرکت در پژوهش مالکیت و تماس با دام بود لذا 98% افراد گروه کنترل مرد بودند. از لحاظ سنی در گروه آزمایش افراد حداقل 18 ساله و حد اکثر 81 ساله با میانگین سنی 45 سال بودند. بیشترین فراوانی آلودگی در گروه سنی 50-41 سال (33/8 درصد)،کمترین فراوانی در رده سنی 20-11 (1/2 درصد) مشاهده شد (جدول4).

جدول شماره 3- توزیع فراوانی آلودگی لپتو سپیروزیز در شالیکاران تب دار ویسیان در فصل شالیکاری در سال 1384 بر اساس جنس

جنس	سرم مثبت		سرم منفی		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
مرد	30	76/92	35	85/37	65
زن	9	23/08	6	14/63	15
کل	39	100	41	100	80

جدول شماره4- توزیع فراوانی آلودگی لپتوسپیروزیز در شالیکاران تب دار ویسیان در فصل شالیکاری 1384 بر اساس سن

سن	سرم مثبت		سرم منفی		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
10-12	1	2/56	0	0	1
21-30	3	7/7	8	19/52	11
31-40	8	20/51	8	19/52	16
41-50	14	35/9	11	26/82	25
50 سال به بالا	13	33/33	14	34/14	27
کل	39	100	41	100	80

در گروه کنترل متوسط سن 48 سال با حدود سنی 18 تا 68 سال بود. افراد مثبت گروه کنترل بیشتر در گروه سنی 50-30 قرار داشتند. از نظر محل سکونت در گروه آزمایش 5 نفر (6/25 درصد) در شهر 75 نفر (93/75 درصد) در روستا سکونت داشتند(جدول5). این اطلاعات از گروه کنترل جمع آوری نگردید. از لحاظ آب مورد استفاده در سال گذشته 11 نفر (13/8در صد) از آب چشمه یک نفر(1/2درصد) از آب چاه و 68 نفر(85درصد) از آب لوله کشی استفاده می کردند (جدول 6). چون در گروه کنترل همه سابقه استفاده از آب چشمه را داشتند، اما اطلاعات مربوط به آب لوله کشی جمع آوری نگردید.

جدول شماره 5- توزیع فراوانی آلودگی لپتوسپیروزیز در شالیکاران تب دار ویسیان در فصل شالیکاری سال 1384 بر اساس محل سکونت

محل سکونت	سرم مثبت		سرم منفی		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
شهر	3	7/7	2	4/88	5
روستا	36	92/3	39	95/12	75
کل	39	100	41	100	80

جدول شماره 6- توزیع فراوانی آلودگی لپتو سپیروزیز در شالیکاران تب دار ویسیان در فصل شالیکاری سال 1384 بر اساس آب مصرفی

نوع آب	سرم مثبت		سرم منفی		کل
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
چشمه	4	70/25	7	17/07	11
چاه	1	2/57	3	7/31	4
آب لوله کشی	34	87/18	31	75/6	65
کل	39	100	41	100	80

بحث و نتیجه گیری

از آنجائیکه از شیوع لپتوسپیروزیز انسانی در ایران اطلاع زیادی در دسترس نبود، بنابراین بررسی استانی این عفونت ضروری به نظر می رسید. به ویژه این که ایران از نظر اقلیمی بر اساس میزان بارندگی که گفته می شود در شیوع عفونت تأثیر دارد، بسیار متفاوت است. در این مطالعه از تعداد 80 نمونه مشکوک به لپتو سپیروزیز که از شالیکاران ویسیان تهیه شده بود تعداد 30 نفر (37/5 درصد) IgM مثبت شدند که نشان دهنده عفونت در آنان است (8). در این مطالعه 76/92

در صد از افراد سرم مثبت مرد و 23/08 درصد زن بودند. در مطالعه مشابهی که در سال 82 در شالیکاران گیلان انجام شد 635 مورد از 953 نمونه معادل 66/3 در صد آنتی بادی IgM مثبت بودند که از این تعداد 237 مورد معادل 37/23 مربوط به زنها و 398 مورد معادل 62/67 درصد مربوط به مردان گزارش شده است (3، 4). مقایسه این دو نشان می دهد که بطور کلی لپتوسپیروزیز در شالیکاران گیلان شیوع بیشتری دارد. این افزایش تا حدودی می تواند مربوط به تأثیر اقلیمی و میزان بارندگی بیشتر استان گیلان باشد. همچنین در مطالعه کنونی آلودگی به لپتوسپیرا در مردان شیوع بیشتر از زنان داشت که احتمالاً زنان گیلانی مشارکت بیشتری در شالیکاری داشته اند. در دامداران بوشهر که در معرض طغیان لپتوسپیروزیز در دامها بوده اند29/3 درصددارای آنتی بادی IgM و 15/5 درصد آنتی بادی IgG داشتند که این مقدار در گروه شاهد پژوهش مذکور به ترتیب 15و8/4 درصد بوده است (5). در مقایسه با شالیکاران ویسیان و گیلان، آنتی بادی ضد لپتوسپیراحتی در آن گروه از دامداران بوشهر که در معرض طغیان عفونت لپتوسپیروزیز در دام های خود بوده اند شیوع کمتری داشته است (5) (جداول 1 و 2). بنابر این شیوع عفونت لپتوسپیروزیبا شغل شالیکاری ارتباط داشته، افراد این شغل در معرض خطر جدی عفونت با باکتری لپتوسپیرا می باشند. شیوع کمتر آنتی بادی در دامداران کنترل مطالعه بوشهر در مقایسه با دامداران ازنا (5، 7) (جدول 1و2) نیز می تواند ناشی از تاثیر آب و هوایی و کمی بارندگی سالیانه در بوشهر باشد. همچنین در این مطالعه مشاهده شد که بیشترین افراد سرم مثبت در گروه سنی 41 سال به بالا (66/33 درصد) بوده اند که نشان می دهد این بیماری با فعالیت کشاورزی ارتباط دارد و در سنین فعالیت اشتغال بیشتر مشاهده می شود. درروستاهای ساری نیز 29/4 در صد افراد آنتی بادی ضد لپتوسپیرا داشته اند و 18/8 % موارد با سرولوژی مشکوک بوده اند. 54/8 % افراد مثبت زن بودند (6). در جهان بیشترین میزان آلودگی گزارش شده از مناطق گرمسیری بارانی و کمترین میزان از قطبین و بیابانی بوده است. کشورهای پر جمعیت و پر باران مانند هندوستان، تایلند و برزیل بالاترین میزان شیوع را گزارش نموده اند (1، 2، 9، 10، 11). در کشورهای پیشرفته لپتوسپیروزیز بصورت تک گیر اتفاق میافتد و بیشتر موارد با قایقرانی تفریحی، شنا در آبهای رودخانه ایی و شکار در ارتباط بوده اند (1، 2، 10). افزون بر این موارد عفونت در کارگران معدن، فاضلاب و ماهیگیران نیز گزارش شده است (1، 2، 10). در جنوب اروپا در پرتقال طی هشت سال بین سالهای 2003-1998 به طور متوسط سالیانه 57 مورد لپتوسپیروزیز تایید شده داشته اند که 67% آنان مرد بوده اند و بیماری با شرایط شغلی مانند تماس با دام اهلی مانند گاو، اسب و خوک رابطه قابل ملاحظه داشته است (12). در کشور پرتقال شیوع متوسط سالیانه بین 1/7 تا 70/3 درصد هزار نفر جمعیت در مناطق مختلف متفاوت بوده است در حالیکه در جزایر آتشفشانی آزور که شغل عمده مردم دامداری و ماهیگیری است این شیوع 1/ در صد هزار11 بوده است (12).

به طور کلی تماس شغلی اهمیت ویژه ایی در ابتلا به این بیماری داشته به گونه ای که در مطالعه ای که در آلمان صورت گرفته 30 در صد لپتوسپیروزیز ناشی از تماس شغلی بوده است (13).

بررسی گزارشهای دیگر کشور نشان می دهد که لپتوسپیروزیز در کشورهای منطقه نیز وجود دارد. مثلا در شمال هندوستان تحقیقی بر روی 40 نمونه خون مشکوک به لپتوسپیروزیز انجام گرفت. در این مطالعه که در جزیره آندامان هندوستان صورت گرفت شیوع بالای بیماری را در بین کشاورزان نشان داد. این مطالعه هم شیوع بیماری را در کشاورزان (62/5درصد) گزارش کرده است (9). در کشور سومالی 37 % افراد مگادیشو و 64 % اهالی ساکن کنار رودخانه شیبل، آنتی بادی ضد لپتوسپیرا داشته اند (14). آنتی بادی ضد لپتوسپیرا در 43/96 % سگهای آنکارا گزارش شده است (15).

از موارد خطر بیماری لپتوسپیروزیز می توان به اهمیت تماس با آب اشاره کرد آلودگی آب تأثیر مهمی در انتقال این بیماری به انسان دارد. باکتری دفع شده از ادرار حیوان آلوده می تواند مدتها در آب زنده بماند و با تماس یا نوشیدن آب آلوده میکروب از طریق خراش پوستی به فرد منتقل شود. در مطالعه دیگری که انجام دادیم ارتباط معنی داری بین آب مصرفی شالیکاران، سابقه تماس با دام و سقط خودبخودی در دامها با وجود آنتی بادی لپتوسپیرا در افراد دیده نشد ($p>0/05$) (7، 8) به جز اینکه همه افراد شرکت کننده در این پژوهش سابقه کار در شالی را داشته اند. از آنجائی که باکتری لپتوسپیرا میزبان اختصاصی ندارد و ریشه کنی بیماری مشکل است، آموزش راههای انتقال بیماری و ترویج استفاده از پوشش مناسب در شالیکاران و دامداران و همینطور بررسی بیماری در تمامی مناطق کشور و تعیین کانونهای آلوده بیماری در هر منطقه به منظور پیشگیری و کنترل لپتوسپیروزیز لازم می باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از حمایت مالی معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی لرستان و مرکز مدیریت بیماریهای وزارت بهداشت تشکر و قدردانی میگردد. از آقایان دکتر علی موحدی، دکترعزت اله کوهشاری دکتر کبری مشهودی، دکتر یاراحمدی تشکر و قدردانی میگردد. همچنین از آقای کرم وند که در اجرای این تحقیقات بسیار همکاری نمودند و سرکار خانمها شهرزاد مبصر و مرضیه مومن نسب که ما را یاری نمودند بسیار تشکر و قدردانی میشود.

References

1. Wald B, Kasper F. Harrison Principle of Internal Medicne;by Braun Wald Funcimd 16 th ed. 2005; 1: 988-991
2. Mandel GL, Bennett JE, Raphael D. Principles and Practice of Infectious Diseases 6 thend. Volum2 , Elsevier_Churchill Livingston 2005, PP: 2789-95

3- هنرمند ح م، اشراقی س، خرمی زاده م ر، منصور قناعی ف، فلاح م ص، بررسی انتشار موارد مثبت لپتوسپیروزیز در استان گیلان به روش الیزا مجله دانشکده پزشکی گیلان دوره چهاردهم، شماره 54، ص 65-59.

4. Mansour_Ghanaei F, Sarshad A, Sadegh-Fallah M, et al. Leptospirosis in Guilan, a northern province of Iran: Assesment of the clinical presentation of 74 cases. Med Sci Monit. 2005; 11: 219-223

5- وحدت ک، نبی پور ا، معتمدی م، جعفری م، قاجاری ا، بررسی سرواپیدمیرولوژیک لپتوسپیروز در دامداران دلتای رود حله کره بند در اپیدمی تب خونریزی دهنده دامی سال 1382،فصلنامه طب جنوب، سال هشتم، 1384، شماره 1، صص: 59-53

6- بابا محمودی ف، معتمد ن، مهدوی م ر، نیکخواه ف، قوی بنیه خ، همه گیر شناسی لپتوسپیروزیز در مناطق روستایی شهرستان قائم مازندران در شهریورو مهر ماه 1383، مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران، 1385، شماره 53، صص: 56-51

7-کوهشاری ع. بررسی شیوع لپتوسپیروزیز بر اساس آنتی بادی IgG در دامداران ازنا که به مرکز بهداشتی درمانی مراجعه کرده اند.پایان نامه دکترای پزشکی، شماره 251، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، 1384

8- مشهودی ک. بررسی در صد آلودگی با لپتوسپیروز بر اساس آنتی بادی IgM و IgG در شالیکاران تب دار ویسیان که در فصل شالیکاری سال 1384 به مرکز بهداشتی درمانی مراجعه کردند. پایان نامه دکترای پزشکی، شماره 305، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، 1384

9. Sharm S, Vijayachari P, Sugunan AP, Seroprevalence of leptospirosis among high – risk population of Andman Island, India.Am J Trop Med Hyg. 2006; 74: 278-283.
10. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and Pathogenesis of Leptosspira spp. In humans. 2000; 2: 1265-1276
11. Binder WD, Mermel LA. Leptospirosis in urban setting ; case report and review of an emerging infectious disese. 1998; 16: 851-856
12. Vieria ML. Gama-Simoes MJ, Collares M, Human leptospirosis in Portugal: a retrospective study of eight years. International Journal of Infectious Diseases. 2006; 10: 378-386
13. Janesen A, Schoneberg I, Frank C, Alpers K. Leptospirosis in Germany, 1962-2003. Emerg. Infect. Dis. 2005; 11: 1048-1054
14. Cacciapnoti B, Nuti M, Pinto A. Human leptospirosis in Somalia: a serological survey, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1982; 76: 178-182
15. Aslantas O, Ozdemir V, Kilic S, Babur C. Seroepidemiology of leptospirosis, toxoplasmoaia, and leshmaniosis among dogs in Ankara, Turkey. Veterinary Parasitology 2005; 129: 187-191