

مروری بر بیماری لپتوسپیروز در ایران

علیرضا رفیعی^۱
اکبر هدایتی زاده عمران^۲
فرهنگ بابا محمودی^۳
رضا علیزاده نوایی^۲
رضا ولدان^۴

چکیده

لپتوسپیروز یکی از بیماری‌های مشترک انسان و دام می‌باشد که تقریباً در تمام نقاط جهان به‌ویژه در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری و همچنین در نواحی گرم و مرطوب شیوع زیادی دارد. در استان‌های شمالی ایران به‌ویژه حاشیه دریای خزر، به‌واسطه دارا بودن آب و هوای معتدل و مرطوب شرایط انتشار این بیماری بیشتر از سایر نواحی کشور فراهم است. امروزه سیر تحولی بیماری لپتوسپیروز از بیماری سنتی روستاییان که موجب افزایش شیوع آن در نزد شالیکاران، ماهیگیران و کشاورزان می‌شد، تغییر یافته و به عنوان عامل اپیدمی‌ها در جوامع شهری که از سطح بهداشت مناسبی برخوردار نیستند، تبدیل شده است. هدف از این مطالعه مروری بررسی اپیدمیولوژی، تشخیص، پیشگیری و درمان بیماری لپتوسپیروز در ایران می‌باشد. شیوع این بیماری در هر منطقه به وضعیت آب و هوایی، موقعیت جغرافیایی، جمعیت حیوانات اهلی و وحشی و بالاخره به وفور آب‌های سطحی بستگی دارد. تشخیص آزمایشگاهی برای اثبات لپتوسپیروز اهمیت خاصی داشته آزمون میکروآگلوتیناسیون (MAT) در تشخیص نهایی بیماری با ارزش است. آزمایشات مولکولی از جمله PCR می‌تواند در تشخیص زود هنگام بیماری به‌ویژه هنگامی که آنتی‌بادی‌های اختصاصی گونه ایجاد نشده است حائز اهمیت باشد. آزمایش‌ها نیز نقش مهمی در غربالگری اولیه بیماری دارد. پیشگیری از بیماری نیز با افزایش آگاهی افراد در معرض خطر و پرسنل سیستم‌های بهداشت و درمان منطقه‌ای و جلوگیری از تماس انسان با مواد آلوده و همچنین واکسیناسیون دام‌ها و حیوانات امکان پذیر خواهد بود.

واژه های کلیدی: لپتوسپیروز، اپیدمیولوژی، تب

مقدمه

در حال توسعه و توسعه یافته، شناخته شده است (۳). همانند دیگر بیماری‌های زئونوز، این بیماری با از بین بردن حیوانات و عوارض جدی بهداشتی با ایجاد بیماری و مرگ و میر حدود ۱۰ درصد در انسان باعث خسارت‌های اقتصادی می‌شود. البته میزان مرگ و میر گزارش شده از سراسر جهان کمتر از ۵ تا ۳۰

لپتوسپیروز از شایع‌ترین بیماری‌های مشترک انسان و حیوان، با بیشترین پراکندگی در جهان است (۱). این بیماری یکی از رایج‌ترین و مخوف‌ترین عفونت‌های مشترک انسان و حیوان در سراسر دنیا به‌شمار می‌رود (۲). امروزه لپتوسپیروز به دلیل اپیدمی و شیوع فزاینده، به عنوان یک مشکل مهم بهداشت عمومی در کشورهای

مؤلف مسئول: اکبر هدایتی زاده عمران - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی E-mail: akbar_hedayati@yahoo.com

۱. گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. دانشجوی PhD بیولوژی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۳. مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۴. دانشجوی PhD بیوتکنولوژی، دانشگاه فردوسی مشهد

تاریخ دریافت: ۹۱/۳/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۱/۵/۲۱ تاریخ تصویب: ۹۱/۷/۲۲

مطالعات متعددی که به صورت پراکنده در کشور انجام شده است، تاکنون بررسی جامعی که به جمع‌بندی مطالعات انجام شده پردازد، گزارش نشده است. لذا نظر به اهمیت این بیماری و شیوع قابل ملاحظه آن در سال‌های اخیر مطالعه حاضر به بررسی مطالعات انجام شده در خصوص لپتوسپیروزیس در ایران می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با بررسی منابع اطلاعاتی مختلف در سایت‌هایی همچون Pubmed، Google Scholar، Scopus، SID، Iran Medex، همایش‌ها و سمینارهای اختصاصی در مورد این بیماری انجام گردید. کلید واژه مورد جستجو در پایگاه‌های فارسی لپتوسپیروز بود که در فیلد عنوان جستجو گردید و در پایگاه‌های بین‌المللی از کلید واژه Leptospirosis در عنوان و کلید واژه Iran در کل مقاله برای جستجو استفاده گردید. کلیه منابع به‌دست آمده تا پایان سال ۱۳۹۰ مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات مورد نیاز در مورد اپیدمیولوژی، روش‌های تشخیصی و درمان از مطالعات استخراج گردید.

یافته‌ها

طبقه‌بندی و مورفولوژی

خانواده لپتوسپیراسه‌ها که از راسته اسپروکت‌ها محسوب می‌شوند، به سه جنس تقسیم می‌شوند که عبارتند از: *Leptospira*، *Leptonema* and *Turneria*. به تازگی، مطالعات ژنتیکی با دقت بیشتر جهت تعیین گونه‌ها در درون لپتوسپیراها پرداخته است. در طبقه‌بندی جدید، که هنوز هم در حال پیشرفت است، لپتوسپیراها به دوازده گونه: *L. biflexa*، *L. alexanderi*، *L. interrogans*، *L. inadai*، *L. fainei*، *L. borgpetersenii*، *L. santarosai*، *L. noguchii*، *L. kirschneri*، *L. wolbachii* و *L. weilii* تقسیم می‌شوند (۷). لپتوسپیراهای

درصد بوده است. در سال ۱۹۹۹ در کشور چین بیش از ۵۰۰/۰۰۰ مورد بیماری با مرگ و میر ۰/۹ تا ۷/۹ درصد گزارش شده است. این ارقام چندان قابل اعتماد نیستند زیرا در بسیاری از مناطق این بیماری به خوبی به اثبات نمی‌رسد (۴، ۵). لپتوسپیروز در مناطق گرمسیری، نیمه گرمسیری و معتدله، به‌ویژه در نواحی گرم و مرطوب شیوع زیادتری داشته و در اغلب این مناطق آندمیک است (۱). این بیماری در کشورهای در حال توسعه مثل ایران یک بیماری شغلی محسوب می‌شود و بیشتر در کشاورزان، دامداران، کارکنان کشتارگاه‌ها، قصاب‌ها و ماهیگیران، در فصول گرم سال رخ می‌دهد. در کشورهای توسعه یافته فعالیت‌های اوقات فراغت افراد از قبیل شنا، اسکی روی آب و سایر ورزش‌های آبی و به‌سر بردن در کمپ‌های مناطق آلوده از راه‌های آلودگی لپتوسپیروزیس به شمار می‌آیند (۶). حاشیه دریای خزر شرایط جلگه‌ای و آب و هوای معتدل و مرطوب دارد. هر ساله تعداد زیادی از بیماران با تشخیص بالینی لپتوسپیروز در بخش‌های اورژانس، داخلی و عفونی بیمارستان‌های این منطقه بستری می‌شوند و موارد مرگ و میر نیز قابل توجه است. در این ناحیه کشت برنج فعالیت غالب و اصلی روستاییان است و اغلب کشاورزان در منزل خود یک یا چند رأس دام (به‌طور عمده گاو) نگه‌داری می‌کنند و در بعضی منازل، سگ نگهبان و اسب نیز نگهداری می‌شود. چونندگان به‌ویژه موش بسیار فراوان بوده، در مجاورت منازل روستایی و مزارع برنج رفت و آمد زیادی دارند. در اغلب روستاها از آب‌های سطحی و راکد و یا رودخانه برای آبیاری مزارع استفاده می‌شود. مجموعه این شرایط وضعیت مناسبی برای اشاعه لپتوسپیروز انسانی در این ناحیه ایجاد می‌کنند (۱). با توجه به شرایط آب و هوایی حاشیه دریای خزر پتانسیل ایجاد مشکلات فراوان توسط لپتوسپیروز و از آنجایی که شناخت وضعیت بیماری نقش به‌سزایی در اتخاذ روش‌های پیشگیرانه در این منطقه خواهد داشت، و با عنایت به

بیماری می‌شود و در کشورهای توسعه یافته، بیماری فعالیت‌های اوقات فراغت افراد به شمار می‌آید. اولین مطالعه گزارش شده در مورد لپتوسپیروز در ایران در سال ۱۳۴۷ به وسیله رفیعی و مقامی بوده است (۵،۴). شیوع این بیماری در هر منطقه به وضعیت آب و هوایی، جغرافیایی، جمعیت حیوانات اهلی و وحشی و بالاخره به وفور آب‌های سطحی بستگی دارد. افرادی که به دلایل شغلی و یا غیرشغلی در تماس با این مخازن قرار می‌گیرند گروه‌های پرخطر را تشکیل می‌دهند (۱۳). بروز بیماری در مردان بیشتر از زنان بوده و با توجه به اطلاعات موجود در ایران تاکنون این بیماری عمدتاً محدود به شمال کشور به ویژه استان گیلان، بوده است که به صورت آندمیک در استان گیلان و به صورت اسپورادیک در استان‌های مجاور آن مازندران و گلستان و نیز در تهران، قم، جهرم، سبزوار و اردبیل بروز نموده است، به طوری که طبق آمار ارائه شده در ۴ ماه اول سال ۱۳۸۲ در میان ۲۶۹ مورد آزمایش شده از ۳۴۱ مورد مشکوک به بیماری در استان گیلان، ۱۸۴ مورد دارای نتیجه سرولوژی مثبت در آزمون الیزا بودند که بیشترین موارد آنان را روستائیان، کشاورزان، کارگران و خانم‌های خانه‌دار تشکیل می‌دادند (۱۴،۱۲). حیوانات وحشی و اهلی و جوندگان، مخزن انواع لپتوسپیراهای بیماری‌زا هستند. اغلب حیوانات پس از ابتلاء به لپتوسپیروز به مدت طولانی و گاهی تا آخر عمر خود حامل باقی می‌مانند و به صورت دوره‌ای باکتری را از راه ادرار خود دفع می‌کنند. بسیاری از لپتوسپیراهای بیماری‌زا می‌توانند در آب و خاک مرطوب و در دمای مناسب به مدت طولانی زنده بمانند و می‌توانند از طریق خراش‌های جلدی به بدن میزبان دیگر (حیوان یا انسان) وارد گردند (۱). هنرمند و همکاران (۱۳۸۸) در مطالعه‌ای در گیلان اعلام کردند که سرورگروپ‌های غیر بیماری‌زا در همه انواع آب‌های سطحی وجود داشته، ولی سرورگروپ‌های بیماری‌زا به‌طور عمده در شالیزارها وجود دارند به علت این که رودخانه و کانال‌ها منشأ

بیماری‌ها بسیار متنوع هستند و تاکنون حدود ۲۵۰ سروراز آن‌ها شناخته شده که در ۲۳ سرورگروپ، متعلق به ۷ گونه، دسته‌بندی شده‌اند (۸). معمولاً در هر منطقه آندمیک تعداد اندکی از سروراهای بیماری‌زا شایع بود و شناخت آن‌ها به شناسایی مخزن و یا مخازن اصلی بیماری کمک می‌کند و شناسایی مخازن بیماری گام بزرگی در کنترل آن است (۹). گونه اینتروگانس شامل بیشترین سروراهای بیماری‌زا است و در اغلب مناطق جهان بیشترین پراکندگی را دارد. در مطالعه‌ای در مازندران اعلام شد که سروتیپ‌های شایع منطقه بالوم - سجر - تاراسووی و استرالیس است. میزبان مخزن سرورگروپ بالوم موش‌های خانگی و رت‌ها و میزبان مخزن سرورگروپ سجر و استرالیس حیوانات مزرعه می‌باشند (۱۰). هنرمند و همکاران (۱۳۸۸) در مطالعه‌ای در گیلان اعلام کردند که انواع بیماری‌زای لپتوسپیراها در شالیزارها وجود دارد و گونه‌های اینتروگانس، بورگ پترسنی و کیرشنری بیشتر از دیگر گونه‌ها شناسایی شدند (۱۱).

پیدمیلوژی

اطلاعات دقیقی درباره میزان بروز بیماری در دست نیست اما براساس گزارش اخیر سازمان بهداشت جهانی، میزان سالیانه بروز ۰/۱ الی ۱ در صد هزار نفر در مناطق معتدل تا ۱۰ الی ۱۰۰ درصد هزار نفر در مناطق گرمسیری و مرطوب متفاوت است و در کشورهای صنعتی به صورت اسپورادیک رخ می‌دهد (۱۲). در سال‌های اخیر وقوع لپتوسپیروز در بسیاری از نقاط جهان افزایش یافته و به عنوان یک بیماری باز پدید مطرح شده است. با بهبود وضعیت بهداشت عمومی در کشورهای پیشرفته صنعتی، بروز موارد بیماری در سال‌های اخیر کاهش یافته است (۱۳). بیشترین درگیری در مناطق شهری پرجمعیت و با سطح اقتصادی پایین و همچنین مناطق روستایی صورت می‌گیرد. لپتوسپیروز در کشورهای در حال توسعه مثل ایران یک بیماری شغلی

جدول شماره ۱: مقایسه انتشار شغلی لیتوسپیروز در مطالعات مختلف

مطالعه	شغل	کشاورز	زنان خانه‌دار	کارگر	کارمند	سایر
(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)	(درصد)
میزان وقوع در مطالعه هنرمند در سال ۷۸ تا ۸۷	۶۸/۹	۱۵/۷	۲/۴	۲/۲	۱۰/۸	
میزان وقوع در مطالعه هنرمند در سال ۸۲	۶۱/۵	۲۴/۳	۵/۳	۱/۲	۷/۷	
میزان وقوع در مطالعه اسماعیلی در سال ۸۸	۴۶/۱	۲۲/۵	۷/۸	۶/۹	۱۶/۷	
میانگین مطالعات انجام شده در کشور	۵۸/۸۳	۲۰/۸۳	۵/۱۶	۳/۴۳	۱۱/۸۳	

مقایسه انتشار سنی بیماران در مطالعات مختلف

نشان داد که بیشترین انتشار این بیماری در محدوده سنی ۵۰ سال به بالا رخ می‌دهد (۱، ۱۳، ۱۹). اسماعیلی و همکاران (۱۳۸۸) در مطالعه‌ای در مازندران اعلام کردند که میانگین سنی بیماران مورد بررسی $۱۵/۵ \pm ۴۴/۸$ سال بود که در محدوده ۵ تا ۷۵ سال قرار داشت و نزدیک به نیمی از افراد مبتلا در گروه سنی ۴۰ تا ۶۰ سال قرار داشتند (۲۰). ذاکری و همکاران (۱۳۸۸) در مطالعه‌ای میانگین سنی افراد مورد مطالعه را که مشکوک به لیتوسپیروز بودند را ۴۰ سال (دامنه سنی ۱۳ تا ۷۸) سال اعلام نمودند (۲۱).

همچنین مطالعات حاکی از شیوع بیشتر بیماری در مردان نسبت به زنان و نیز روستائیان نسبت به شهرنشینان است و بیانگر این نکته می‌باشد که شیوع لیتوسپیروز به طور عمده در ماه‌های گرم سال بوده و بیشتر بیماران سابقه کار در مزرعه برنج و سابقه تماس با حیوانات اهلی و آب‌های سطحی داشتند (۱، ۱۳، ۱۹). گلشا و همکاران و همچنین ایماندار و همکاران (۱۳۸۹) در دو مطالعه جداگانه اعلام نمودند که لیتوسپیروز یک بیماری شغلی محسوب می‌شود (۱۸، ۲۲). در مطالعه‌ای در مازندران فرجی و همکاران (۱۳۸۷) اعلام نمودند که کارگران زمین برنج به‌عنوان پرخطرترین گروه شغلی برای ابتلاء به این بیماری شناخته می‌شوند (۱۰). بابا محمودی و همکاران (۱۳۸۷) در مطالعه‌ای در بین کشاورزان، دامداران، کارکنان کشتارگاه، کارکنان معادن و صیادان استان مازندران اعلام نمودند که شیوع کلی آلودگی در بین کشاورزان منطقه مازندران ۲۹/۵ درصد است که نسبت به آمار ارایه شده در مطالعه قبلی آن‌ها به یک

آبیاری مزارع هستند حضور گونه‌ها و زیرگونه‌های بیماری‌زا را می‌توان به راکد ماندن آب در شالیزار و آلوده شدن آن با ادرار جوندگان و حیوانات اهلی منطقه در شالیزارها که رفت و آمد زیاد دارند و نیز به بالا رفتن دما و اسیدیته آب راکد شده در مزارع که بقاء و دوام آن‌ها را مساعدتر و طولانی‌تر می‌کند، نسبت داد شیوع بیماری لیتوسپیروز در نواحی روستایی هر منطقه در فصل شالیکاری تأییدی بر یافته‌های این مطالعه است (۱۵). همچنین در مطالعه‌ای در بوشهر ارتباط میان بارندگی شدید و بروز لیتوسپیروز گزارش گردید. جاری شدن سیلاب پس از بارندگی برای رخدادهای لیتوسپیروز بسیار مناسب است، زیرا این وضعیت، مانع جذب ادرار حیوانات به خاک و یا تبخیر آن می‌شود و لیتوسپیراها به راحتی بر سطح آب‌ها روان شده، در لجن‌ها بر جای می‌مانند (۱۶). گاهی اوقات فرو رفتن غیر منتظره در آب مانند حوادث رانندگی یا سقوط از ارتفاع نیز عامل بیماری شده است. لیتوسپیروز انسانی در ایران، در حاشیه دریای خزر، به‌ویژه در استان گیلان و به‌طور عمده در کشاورزان شالیکار شیوع دارد و معروف به تب شالیزار می‌باشد و شیوع آن در فصول گرم سال قابل توجه است و تشخیص آن از معضلات بهداشتی شایع این منطقه می‌باشد (۱۷، ۴). همچنین آلودگی انسان در مناطق گرمسیری ایران مانند جیرفت و بوشهر به صورت آندمیک گزارش شده است (۶، ۴). در مطالعه‌ای گلشا و همکاران (۱۳۸۶) اعلام نمودند که لیتوسپیروز یک بیماری شغلی محسوب می‌شود و در شالیکاران خطر ابتلاء به این بیماری بیشتر است (۱۸). مطالعات مختلف در مقاطع زمانی مختلف نشان دادند که این بیماری توزیع بیشتری را در کشاورزان و زنان خانه‌دار روستایی نشان می‌دهد. همچنین رابطه سن و فعالیت در شالیزار، با ابتلاء به بیماری ارتباط تنگاتنگ دارد (۱، ۱۳، ۱۹، ۲۰). مطالعه حاضر نیز با بررسی مطالعات گذشته (میانگین انتشار شغلی) نشان دهنده توزیع بیشتر این بیماری به ترتیب در کشاورزان و سپس در زنان خانه دار می‌باشد (جدول شماره ۱).

از آن‌ها آزمون سرولوژی مثبت داشتند، اعلام نمودند که میانگین فاصله شروع علایم بیماری تا مراجعه به این مراکز ۶/۱۷-۶/۴۱ روز می‌باشد. در این مطالعه شایع‌ترین شکایت اولیه بیماران تب و لرز (۴۳ درصد) و سپس تب و سردرد (۳۶ درصد) بود. شایع‌ترین علایم بالینی به ترتیب تب خفیف کمتر از ۳۹ درجه سانتی‌گراد در ۹۶/۶ درصد (میانگین تب در بیماران 0.93 ± 38.5)، ضعف ۹۶/۶ درصد، سردرد ۹۳/۱ درصد، بی‌اشتهایی ۸۹/۷ درصد، درد عضلانی ۸۵ درصد و لرز ۸۶/۲ درصد بود. در این مطالعه ۱۹/۵ درصد سندرم ویل و ۲/۸ درصد فلج روده در بیماران گزارش شده بود (۶). گلشا و همکاران در مطالعه‌ای در استان گلستان اعلام نمودند که تب، لرز و درد عضلانی شایع‌ترین علایم بالینی (۱۰۰ درصد) بود (۱۸). توزیع فراوانی شکایات و نشانه‌های بالینی بیماران مبتلا به لپتوسپیروز در جدول شماره ۲ آمده است.

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی شکایات و نشانه‌های بالینی بیماران مبتلا به لپتوسپیروز

شکایت و نشانه بالینی	تب (درصد)	سردرد (درصد)	زردی (درصد)	درد عضلانی (درصد)	تهوع (درصد)
شکایت و نشانه بالینی بیماری در مطالعه گلشا	۱۰۰	۸۳/۳	۲۵	۱۰۰	۱۶/۶
شکایت و نشانه بالینی بیماری در مطالعه اسماعیلی	۷۴/۵	۱۷/۶	۴۷/۱	۶۸/۶	۱۷/۶
شکایت و نشانه بالینی بیماری در مطالعه عالیان	۹۶/۶	۹۳/۱	-	۸۵	-
شکایت و نشانه بالینی بیماری در مطالعه ذاکری	۹۳/۳	۱۰	۵۳/۳	۸۱/۷	۶/۶
شکایت و نشانه بالینی بیماری در مطالعه دیگر ذاکری	۸۵	-	۴۸/۳	۸۰	-
میانگین درصد شکایت و نشانه بالینی بیماری در	۸۹/۸۸	۵۱	۴۳/۴۲	۸۳/۰۶	۱۳/۶

مطالعات انجام شده

روش‌های تشخیصی

تابلوی بالینی لپتوسپیروز مشابه بسیاری از عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی دیگر است و از آن‌جایی که لپتوسپیروز علایم پاتوگونومیک و اختصاصی ندارد تا با تکیه بر آن تشخیص بالینی امکان‌پذیر شود، بنابراین تشخیص آزمایشگاهی آن اهمیت ویژه دارد. تشخیص آزمایشگاهی بیماری با روش‌های زیر انجام می‌شود.

- یافتن آنتی بادی Serodiagnosis

میزان بوده است و نسبت به آمار ارائه شده توسط قانعی و همکاران و همچنین، کتاب هاریسون داخلی ۲۰۰۸ بیشتر بوده است. بین شیوع آلودگی و مشاغل رابطه مشخصی پیدا شد به طوری که بیشترین شیوع آلودگی، در شغل کشاورزی و کمترین شیوع آلودگی را در کارکنان کشتارگاه، مشخص شد. بعد از کشاورزان در منطقه مازندران، صیادان و کارکنان معادن بیشترین شیوع آلودگی را نسبت به این ارگانیزم داشتند. به نظر می‌رسد تماس کشاورزان در شالیزارها، تماس صیادان با آب‌های آلوده و تماس کارکنان معادن با خاک آلوده به ادراک جوندگان و آب‌های سطحی و زیر سطحی و یا دام‌های ناقل لپتوسپیرا، علت این ارتباط باشد. بین شیوع آلودگی و تماس کشاورزان، صیادان و کارکنان معادن با آب‌های مزارع یا آب‌های سطحی یا عمقی منطقه مازندران رابطه معنی‌داری وجود دارد (۵). فاخری و همکاران (۱۳۸۷) مهم‌ترین عوامل خطر ابتلاء به بیماری را تماس شغلی در کشاورزان، دامداران، کارگران کشتارگاه‌ها، شکارچیان و ماهیگیران یا فعالیت‌های تفریحی مثل شنا و قایقرانی و اسکی و یا تماس خانگی با حیوانات آلوده ذکر کردند (۲۳). در مطالعه اسماعیلی (۱۳۸۸) عوامل خطر برای ابتلاء به این بیماری عبارتند از زندگی در مناطق روستایی و گرمسیری، تماس با آب‌های آلوده به عامل بیماری، زندگی در حاشیه فاضلاب‌ها و کار در اماکن بهداشتی ذکر شد (۲۰). در مطالعه ذاکری از ریسک فاکتورهای بیماری به موارد تماس با حیوانات و آب‌های آلوده و شغل کشاورزی اشاره شد (۲۴).

علایم بالینی

علایم و نشانه‌های بالینی متغیر بوده، از تظاهرات تحت بالینی تا تظاهرات بالقوه کشنده می‌تواند خود را نشان دهند (۱۶). عالیان و همکاران (۱۳۸۵) در مطالعه‌ای در مازندران (در مراکز درمانی ساری و قائم شهر) از بین ۶۳ بیمار با علایم بالینی شاخص لپتوسپیروز که ۳۶ نفر

- کشت دادن باکتری از خون- ادرار یا بافت

- اثبات حضور لپتوسپیرو در بافت با استفاده از آنتی‌بادی‌هایی کونژوگه با مواد فلورسنت.

- می‌توان با استفاده از روش‌های دیگری که در برخی از آزمایشگاه‌ها وجود دارند نظیر PCR و Immuno Staining نیز به اثبات وجود لپتوسپیرو پرداخت (۴).

ذاکری و همکاران در مطالعه‌ای در مازندران اعلام کردند PCR ابزار مناسبی برای تشخیص لپتوسپیروز است زیرا قادر به تشخیص DNA لپتوسپیرویی قبل از انتشار آنتی‌بادی‌ها و تشخیص با روش‌های سرولوژیک می‌باشد (۲۱).

هنرمند و همکاران در مطالعاتی در گیلان اعلام کردند با توجه به مشکلات متعدد در سروتایپینگ لپتوسپیروها PCR می‌تواند در تشخیص سریع بیماری مؤثر باشد ولی موارد منفی کاذب قابل توجهی وجود دارد کم بودن دقت تام این روش (حساسیت برابر با ۷۴/۵ درصد بوده است) را به اشتباهات تکنیکی، عدم کارایی مواد شیمیایی مصرفی، کم بودن مقدار DNA (یا کمبود- تعداد باکتری) در نمونه و نیز به مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک می‌توان نسبت داد، لذا در مطالعه دیگری آن‌ها اعلام نمودند که روش PCR-RFLP برای تعیین هویت و مطالعه ساختارهای یک جمعیت داخل گونه‌ای می‌تواند مفید باشد و استفاده مستقیم از آن برای نمونه‌های بالینی و تشخیص سریع و تعیین هویت، کاربرد دارد (۲۵۸). دین پرست و همکاران (۱۳۸۷) طی مطالعه‌ای اعلام کردند که Nested PCR یک روش سریع و ساده در جهت افتراق لپتوسپیروهای پاتوژن از غیر پاتوژن است (۲۶).

پیشگیری

از آنجایی که انسان میزبان اتفاقی این بیماری می‌باشد، بنا بر این کنترل منبع عفونت، قطع راه‌های انتقال لپتوسپیروها و مداخلات انسانی را می‌توان به عنوان

محورهای اساسی پیشگیری از این بیماری ذکر نمود:

۱- کنترل منبع عفونت

- کاهش جمعیت برخی از مخازن حیوانی (مانند موش) به وسیله سموم یا تله گذاری
- درمان یا ذبح حیوانات آلوده (گاو، سگ و...)
- جلوگیری از دسترسی جوندگان و حیوانات وحشی به مناطق مسکونی انسان با استفاده از دیواره‌های عمودی، توری فلزی و اصطبل‌های مقاوم به نفوذ جوندگان
- ایمن سازی مناسب سگ‌ها و چهارپایان اهلی و واکسیناسیون دام‌ها در منطقه
- استفاده از مخازن آب و انبارهای مناسب برای نگهداری غله و مواد غذایی و ممانعت از دسترسی جوندگان به این منابع
- تمیز نگاه داشتن محیط مسکونی انسان و اطراف آن (دفع صحیح زباله و فضولات حیوانی، دفع بهداشتی فاضلاب، تأمین آب آشامیدنی سالم، گندزدایی نواحی آلوده).

۲- قطع راه‌های انتقال

- پیشگیری از تماس انسان با حیوانات مبتلا یا ادرار آنان، خطر انتقال را کاهش می‌دهد، بنابراین موارد زیر توصیه می‌شود:
- الف- استفاده از لباس‌های محافظ و پوشاندن زخم‌ها با پوشش ضد آب
- ب- شستشو و تمیز نگاه داشتن زخم‌ها یا دوش گرفتن پس از مواجهه با ترشحات ادرار یا آب و خاک آلوده
- ج- احتراز از تماس با ترشحات ادرار و قطرات ترشحاتی و لمس حیوانات بیمار یا مرده، جنین، جفت و اعضای حیوان
- د- رعایت دقیق معیارهای بهداشتی در حین مراقبت از حیوانات و احتراز از تماس با ادرار یا مایعات بدن حیوان
- هشدار دادن در مورد آب‌هایی که مظنون به آلودگی هستند (استخرها، حوض‌ها و رودخانه‌ها)

بیماری‌های تب‌دار ویروسی، بروسلوز، مونونوکلئوز، هپاتیت، تب طول کشیده بدون کانون و سایر بیماری‌های عفونی و غیر عفونی تب‌دار قرار گیرد (۶، ۹، ۱۰، ۱۲، ۱۶، ۱۸).

درمان

لپتوسپتوسپیراها باکتری‌هایی هستند که به آمینو گلیکوزیدها و فلوروکینولون‌ها و ماکرولیدها حساس هستند. مؤثرترین درمان در فاز شروع بیماری (فاز حاد) می‌باشد که شامل داکسی‌سایکلین خوراکی و یا پنی‌سیلین وریدی است (۷). خسروی و همکاران (۱۳۸۶) پنی‌سیلین را به‌عنوان داروی انتخابی در درمان لپتوسپتوسپروز معرفی نموده و اعلام کردند که استروپتومایسین، اریترومایسین، تراسایکلین، داکسی‌سایکلین، و سفالوسپورین‌ها هم در درمان لپتوسپتوسپروز مؤثرند (۲۷).

بحث

بیماری لپتوسپروز بیشتر در کشاورزان دیده می‌شود. در اکثر مطالعات انجام شده شغلی در بین افراد مبتلا کشاورزان از بیشترین فراوانی برخوردار بودند و میانگین درصد ابتلاء در بین آن‌ها در مطالعات انجام شده ۵۹/۵ به‌دست آمد. در مطالعه Perret (۲۰۰۵) در شیلی نیز درصد بروز این بیماری در کشاورزان ۷۲ درصد گزارش گردید (۲۸). Slack (۲۰۱۰) مهم‌ترین ریسک فاکتورهای بیماری را عوامل شغلی (دامداری و صنایع کشت موز)، تماس مستقیم یا غیر مستقیم با حیوانات یا لاشه آن‌ها، تماس با علفزار و بوته‌ها، شنا، صیادی، ورزش‌های آبی و مسافرت به مناطق بارانی و گرم ذکر نمود که بیانگر تأثیر مهم نوع شغل و تماس‌های شغلی در بروز این بیماری می‌باشد (۲۹). اپیدمی‌های لپتوسپروزی می‌تواند بعد از وقوع سیل و در اثر تماس با سیلاب اتفاق افتد این شکل از پیدایش اپیدمی در نیکاراگوئه گزارش شده است (۴).

مقایسه انتشار سنی بیماران در مطالعات مختلف

- مکانیزه کردن اقدامات مخاطره‌آمیز از قبیل دروی برنج یا بردن نیشکر
- برقراری روش‌های استاندارد ایمنی در آزمایشگاه‌ها
- توصیه به زنان باردار برای پرهیز از داشتن شغل پر خطر مانند کار با حیوانات مشکوک یا بیمار، کار با باکتری‌ها در آزمایشگاه، کار در مزارع برنج یا کاری که وی را در معرض جوندگان وحشی قرار می‌دهد.

۳- مداخله در سطح میزبان انسانی

از آنجایی که انسان میزبان اتفاقی این بیماری می‌باشد، بنابراین مداخلات انسانی یکی از محورهای مهم در پیشگیری بوده می‌تواند شامل موارد زیر باشد:
- آموزش گسترده جامعه در شناسایی عوامل خطر، روش‌های پیشگیری، کاهش دوره بیماری و آموزش مداوم و منظم پزشکان و کارکنان بهداشتی
- با توجه به گزارش این بیماری از دو استان گیلان و گلستان، توصیه برنامه‌های آموزشی به‌ویژه در مورد شناخت بیماری لپتوسپروز و علایم بالینی آن در بازآموزی پزشکان استان‌های شمالی کشور
- بالابردن آگاهی شالیکاران در مورد راه انتقال بیماری و استفاده از وسایل حفاظت فردی مانند دستکش و چکمه در هنگام کار در مزرعه
- پیشگیری با داکسی‌سیکلین در شرایط خاص و در دوره‌های کوتاه مدت (۲۰۰ میلی‌گرم یک‌بار در هفته برای ۴ هفته)

- ایمن‌سازی در انسان و تولید واکسن پلی‌والان از سروتیپ‌های شایع در منطقه و استفاده آن در مشاغل پر خطر
- ایمن‌سازی حیوانات (بخش دامپزشکی کشور در این زمینه فعالیت‌هایی را آغاز نموده است).

- استفاده از آنتی‌بیوتیک در کشاورزان در این فصول (مثلاً داکسی‌سیکلین به صورت هفتگی).

- پیشنهاد می‌شود لپتوسپروزیس در فصول گرم سال در فهرست تشخیص‌های افتراقی بیماری‌هایی از قبیل

حاد، گاستروانتریت و پنومونی آتیپیکال اعلام نمودند (۳۵). لذا با وجود این که علایمی شبیه تب، درد عضلانی، سردرد و زردی از علائم شایع این بیماری می باشد که تقریباً در تمامی مطالعات به آن اشاره شده است ولی Perolat و Perrocheau (۱۹۹۷) معتقدند علایم بالینی لیتوسپیروز فاقد حساسیت و اختصاصیت کافی جهت تشخیص این بیماری می باشد و توجه متخصصان باید معطوف به حضور یک یا تعدادی از این علایم به همراه علایمی نظیر تب، درد عضلانی و سردرد باشد (۳۱).

در مورد علایم بالینی باید گفت با توجه به این که لیتوسپیروز نوعی التهاب عروقی (Vasculitis) با درگیری سیستمیک است دو فاز اسپروکتی و ایمنی دارد و دو سندرم تحت حاد را ایجاد می کند: ۱- شکل خفیف و بدون زردی که ابتدا همانند آنفلوآنزا علایمی از قبیل تب، سردرد شدید، دردهای عضلانی به خصوص در ناحیه ساق، مچ و پشت پا، لرز، تهوع و پرخونی ملتحمه ایجاد می کند که افتراق آن از سایر بیماری های تب دار مشکل است و اغلب بیماران همه علایم را با هم ندارند ۲- شکل همراه با زردی و خونریزی یا سندرم ویل (Weil's) که با سه علامت اصلی زردی، خونریزی مخاطی و نارسایی کلیوی مشخص می شود و در ۱۰ درصد موارد موجب فوت بیماران می گردد (۶). در مطالعات مختلف درصد فراوانی شکایات اصلی و علایم و نشانه های بیماران لیتوسپیروز بیانگر این بود که تب (۸۹/۸۸ درصد)، درد عضلانی (۸۳/۰۶ درصد)، سردرد (۵۱ درصد)، زردی (۴۳/۴۲ درصد) و تهوع (۱۳/۶ درصد) از بیشترین فراوانی برخوردار می باشد اما در مطالعه Rebeca Piank در جهان (در مناطق: برزیل، هاوایی، ایتالیا، کره، سیشل و کالدونیال جدید ترتیب فراوانی این علایم و نشانه ها شامل تب (۹۴/۴ درصد)، درد عضلانی (۷۹/۷ درصد)، سردرد (۶۶/۷ درصد)، زردی (۴۷/۴ درصد) و تهوع (۳۹/۸ درصد) می باشد که به مطالعه حاضر نزدیک است (۳۵، ۲۴، ۲۱، ۲۰، ۱۸، ۱۶).

نشان داد که بیشترین انتشار سنی این بیماری در محدوده سنی ۵۰ سال به بالا رخ می دهد (۱، ۱۳، ۱۹). مطالعه Ferro (۲۰۰۶) در کلمبیا بیشترین فراوانی موارد مثبت بیماری را در سنین بالای ۵۷ سال اعلام نمود که به نتایج مطالعه حاضر نزدیک است (۳۰).

مطالعات انجام شده در ایران نشان داد که میانگین درصد تب در مطالعات مختلف ۸۹/۸ درصد بود و بعد از آن درد عضلانی (۸۳/۶ درصد)، زردی (۴۳/۴ درصد) و سردرد (۵۱ درصد) از بیشترین فراوانی برخوردار بود. Perrocheau و همکاران (۱۹۹۷) نیز در تحقیقات خود وجود تب (۶۰ درصد)، درد عضلانی (۵۸ درصد) و زردی (۵۰ درصد) را در بیماران مورد بررسی گزارش نمودند (۳۱). آن ها در ادامه با ذکر تحقیقات Sasaki و همکاران (۱۹۹۳) و Health همکاران (۱۹۶۵)، میزان بروز تب در بیماران لیتوسپیروزیس را بین ۶۰ تا ۹۰ درصد تخمین می زنند. وحدت و همکاران (۱۳۸۴) در مطالعه ای در بوشهر اعلام کردند که سه علامت شایع که در ۹۰ درصد بیماران لیتوسپیروزیس یافت شد شامل تب، سردرد و درد عضلانی و کمر درد است که مشابه سری بیماران گزارش شده از گیلان می باشد (۱۶). هنرمند و همکاران در مطالعه ای که در استان گیلان اعلام کردند بیشترین علایم و نشانه های بالینی به ترتیب شامل تب، میالژی، ایکتر و التهاب ملتحمه بود که به مطالعه Niewepathomwat (۲۰۰۵)، نزدیک بود (۳۲). در حالی که در مطالعات Sehgal (۲۰۰۵) و Katz (۲۰۰۱) تب و سردرد شایع ترین علایم بودند (۳۴، ۳۳). هنرمند علت کمتر بودن فراوانی سردرد را مصرف خودسرانه مسکن دانست که مصرف این داروها در کشور بسیار مرسوم است (۱). Rebeca Plank و همکاران (۲۰۰۰) تشخیص های افتراقی لیتوسپیروز را در مناطق آندمیک بیماری های تب دنگو، ریکتزوز، مالاریا، سل ریوی، آنفلوآنزا، هپاتیت ویروسی، تولارمی، سیفلیس، ایدز، بروسلوز، سپسیس، تب زرد و ارلیشیوز و در مناطق غیر آندمیک پیلو نفریت و عفونت دستگاه ادراری، شکم

این وجود، بعد از پیدایش این آنتی‌بادی‌ها، آزمایشات سرولوژیک جایگاه مهمی در تشخیص آزمایشگاهی بیماری دارند زیرا مشاهده مستقیم باکتری در نمونه‌های بالینی توسط میکروسکوپ زمینه تاریک بسیار مشکل است و حساسیت و ویژگی بالایی ندارد و جدا کردن باکتری نیز از نمونه‌های بالینی با روش کشت بسیار مشکل، وقت‌گیر، طولانی و اغلب ناموفق است. آزمایش الیزا می‌تواند به‌عنوان روش سرولوژی متداول تشخیصی به‌ویژه در مناطق شایع بیماری، مناسب باشد و برای غربالگری اولیه با ارزش است. الیزا خود پرورش‌های نیمه کمی خانگی و کیفی تجاری قابل انجام است. در مطالعه هنرمند و همکاران به این نتیجه رسیدند که الیزای نیمه کمی از ارزش تشخیصی و اطمینان بیشتری برخوردار است که مطالعات مشابه در سایر کشورها همخوانی دارد به طوری که از حساسیت ۸۶/۵ تا ۱۰۰ درصد و ویژگی ۸۴ تا ۹۷ درصد را برای آن گزارش کردند. در مورد روش‌های درمانی این بیماری نیز مطالعات محدودی در ایران انجام شده است با این حال Rebeka Pelank و همکاران طی مطالعه‌ای در آمریکا اعلام داشتند اگر در ۴ روز اول بیماری از پنی‌سیلین (۱۵۰۰۰۰) واحد داخل وریدی هر ۶ ساعت برای ۷ روز) استفاده شود می‌توان از آن به‌عنوان مؤثرترین دارو در درمان لپتوسپیروز نام برد (۳۵). Hartskeerl و همکاران اعلام نمودند در موارد شدید می‌توان از ۲/۰۰۰/۰۰۰ واحد ۴ بار در روز پنی‌سیلین وریدی استفاده نمود (۳۸). به بیمارانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند اریترومايسين (۲۵۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز برای ۵ روز) داده می‌شود. تتراسایکلین در درمان این بیماری مؤثر شناخته شده است اما در بیماران با نارسایی کلیوی، کودکان و زنان باردار منع مصرف دارد (۳).

در پایان می‌توانیم نتیجه‌گیری کرد که لپتوسپیروز در مناطق گرمسیری، نیمه گرمسیری و معتدله، به‌ویژه در نواحی گرم و مرطوب شیوع زیادی دارد و با توجه به

بررسی زیادی بر روی روش‌های تشخیصی بیماری در ایران صورت نگرفته است با این حال نتایج حاصله از مطالعات متعدد نشان می‌دهند که تست IgM-ELISA در تشخیص لپتوسپیروز انسانی ارزشمند است و در مقایسه با MAT (به‌عنوان استاندارد طلایی تشخیص) قابل اعتماد است ولی مثل هر تست دیگر، محاسن و معایبی دارد که عبارتند از: ۱- انجام آن به تجهیزات آزمایشگاهی اختصاصی زیادی نیاز ندارد و در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی معمولی و غیر مجهز نیز قابل اجرا می‌باشد. ولی در خواندن نتایج آن ذهنیت دخالت داشته، قابلیت سنجش آنتی‌بادی‌ها در آن با گذشت زمان کاهش چشمگیر می‌یابد. ۲- تست IgM-ELISA چون قادر است IgM را جداگانه بسنجد می‌تواند موارد جدید و فعال بیماری را با مواجهات قبلی تفکیک دهد اما این تست قادر نیست سرووار سبب ساز بیماری را تشخیص دهد (۳۶، ۳۸، ۱۸) رایج‌ترین تست‌های آزمایشگاهی تشخیص لپتوسپیروز در جدول شماره ۳ آمده است.

جدول شماره ۳: تست‌های آزمایشگاهی رایج تشخیص لپتوسپیروز

تست آزمایشگاهی	حساسیت	ویژگی
Culture ۵-۵۰	۱۰۰	
Dark-Field Microscopy (DFM) ۱۰/۱۰۰۰ باکتری میلی‌لیتر کم: بعلت وجود فیبرهای پروتینی گمراه‌کننده است		
Microscopic Agglutination Test (MAT) ۹۰		بالاتر از ۹۰
In-house ELISA, IgM ۸۴		۹۹
Commercial ELISA, IgM ۹۰		۸-۹۵
DriDot test ۸۲		۹۵
IgG-ELISA for cattle ۹۰		۹۵
Lateral flow test ۸۱		۹۶
Real-time PCR ۷/۱۰۰		۹۳
Multiplex PCR(37) ۷۴/۵		۱۰۰ باکتری در هر سی‌سی سرم

کشت باکتری و آزمون آگلوتیناسیون میکروسکوپی MAT به‌عنوان تست‌های استاندارد برای تشخیص بیماری هستند اما متأسفانه این آزمایشات در تشخیص زودهنگام بیماری کارآیی ندارند (۳۹). به عبارت دیگر در هفته اول عفونت که هنوز سطح آنتی‌بادی‌های اختصاصی گونه و یا غیر اختصاصی به میزان قابل شناسایی نرسیده است، آزمون‌های سرولوژی معمول کارآیی مناسبی برای تشخیص بیماری ندارند. با

بیماری استاندارد طلایی می‌باشد. PCR می‌تواند در تشخیص سریع بیماری کمک کننده و الیزا نیز می‌تواند به عنوان روش سرولوژی متداول تشخیصی به‌ویژه در مناطق شایع مناسب باشد و می‌توان آن را برای غربالگری اولیه نیز به کار برد. پیشگیری از بیماری با بالا بردن آگاهی و آموزش افراد در معرض خطر و پرسنل در سیستم بهداشت و درمان منطقه و جلوگیری از تماس انسان با موارد آلوده کننده و واکسیناسیون دام‌ها و حیوانات و در صورت تشخیص، درمان سریع و به‌موقع امکان پذیر می‌باشد.

شرایط آب و هوایی منطقه شمال ایران به‌ویژه در استان‌های گیلان و مازندران از شیوع بیشتری برخوردار می‌باشد. سروتیپ‌های شایع منطقه بالوم-سجرو-تاراسوی و استرالیس است. از طرف دیگر لپتوسپیروز یک بیماری شغلی محسوب می‌شود و بیشترین شیوع در کشاورزان مرد دیده می‌شود. شکایات شایع بیماران تب، لرز، سردرد، ضعف و بی‌اشتهایی است. لپتوسپیروز علائم بالینی اختصاصی برای تشخیص ندارد. بنابراین تشخیص آزمایشگاهی برای اثبات آن اهمیت دارد و آزمون میکروآگلوتیناسیون (MAT) در تشخیص این

References

- Honarmand H. A decade, the incidence of leptospirosis in Guilan. *Iranian Journal of Infectious Diseases* 2009; (47): 47-53.
- Pappas G, Papadimitriou P. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *International Journal of Infectious Diseases* 2008 (12): 351-357.
- Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biosci* 2008; (33): 557-569.
- Baba Mahmoudi F, editor. *Human Leptospirosis*; 2008.
- Babamahmoodi F, Salmani Mojaveri M, Babamahmoodi A. Seroepidemiology of leptospirosis in workers of high risk occupation in Mazandaran province-Iran 2007-2008. *J Mazand Univ Med Sci* 2009; 19(73): 11-15.
- Alian S, Baba Mahmoudi F. Clinical and paraclinical findings of Leptospirosis in Mazandara, June-September 2004. *Journal of Mazand Univ Med Sci* 2006; 16(53): 78-85.
- Levett PN. Leptospirosis: A forgotten zoonosis? *Clinical and Applied Immunology* 2004; Reviews 4: 435-448.
- Honarmand H. Isolation of pathogenic leptospires in blood from patients and their detection and typing by PCR-RFLP. *J Gorgan Univ Med Sci* 2010; 12(1): 70-79.
- Honarmand HR. Isolation and Serotyping of Endemic Leptospire of West and Central Regions of the Flat Areas of Guilan Province. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2009; 8(3): 173-184.
- Faraji H. Prevalence of leptospirosis in Mazandaran province, using micro-agglutination and indirect fluorescence immunoassay. *Iranian Journal of Biology* 2009; 22(4): 608-618.
- Honarmand H, Fatalahi M. Molecular Typing of Endemic Isolates of Leptospire in Guilan, Iran, by Restriction Endonuclease Analysis (REA). *J Ilam Univ Med Sci* 2009; 17(2): 24-31.
- Soltani PR. Leptospirosis in pregnancy. *Two Seasons Journal of Nursing School of Guilan* 2008; 19(61): 42-37.
- Honarmand H, Mansour Ghanaei F. The epidemiology of Leptospirosis in Guilan province, 2003. *J Gorgan Univ Med Sci* 2005; 7(16): 52-56.

14. Sharifian. Treatment of leptospirosis for 14 years. 2nd national congress of leptospirosis; 2011. 2011
15. Honarmand HR, Mansour Ghanaei F. Isolation and Serotyping of endemic leptospire of eastern part of flat area of Guilan province, Iran. *J Gorgan Univ Med Sci* 2009; 11(3): 53-59.
16. Vahdat K, Nabi Pour I. A seroepidemiological study on Leptospirosis in the livestock breeders during the outbreak of hemorrhagic fever in domestic animals of the Helleh river area in 2004. *Iranian South Medical Journal* 2005; 8(1): 53-59.
17. Honarmand HR, Nezafat-tabalvandi M. Evaluation of latex agglutination test for diagnosis of leptospirosis using native strains. *J Mazand Univ Med Sci* 2009; 19(71): 27-32.
18. Golsha R, Khodabakhshi B. Leptospirosis in Golestan province in Iran (Reports of twelve cases). *J Gorgan Univ Med Sci* 2007; 9(2): 76-80.
19. Honarmand H, Eshraghi S. Survey spread of positive Leptospirosis by ELISA in Guilan province. *Journal of Medical Faculty Guilan University of Medical Sciences* 2005; 14(54): 59-65.
20. Esmaili R, Alhani F. A report of 102 patients with leptospirosis in Mazandaran province between 2003 and 2008. *J Mazand Univ Med Sci* 2009; 19(72): 72-75.
21. Zakeri S, Khorami N. *Leptospira wolffii*, a potential new pathogenic *Leptospira* species detected in human, sheep and dog. *Infection, Genetics and Evolution* 2010; (10): 273-277.
22. Imandar M. Seroprevalence of leptospirosis in industrial livestock slaughterhouse workers in Khoy City Scientific. *Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 2011; 16(2): 77-85.
23. Fakheri H, Makhloogh A. Acute pancreatitis in severe leptospirosis infection. *J Mazand Univ Med Sci* 2008; 18(66): 93-98.
24. Zakeri S, Sepahian N. Molecular Epidemiology of Leptospirosis in Northern Iran by Nested Polymerase Chain Reaction/ Restriction Fragment Length Polymorphism and Sequencing Methods. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82(5): 899-903.
25. Honarmand H, Khoramizadeh M. Evaluation of Patients Sera for Early Diagnosis of Leptospirosis by PCR. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences & Health Services* 2010; 9(4): 353-359.
26. Dinparast Djadida N, Faghanzadeh Ganjia Z. A simple and rapid nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism technique for differentiation of pathogenic and nonpathogenic *Leptospira* spp. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2009; (63): 251-256.
27. Khosravi M, Bastani B. Acute Renal Failure Due to Leptospirosis in a Renal Transplant Recipient. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 1263-1266.
28. Perret PC, Abarca VK. Risk factors and frequency of positive antibodies for leptospirosis in a sub urban population near Santiago. *Rev Med Chil* 2005; 133(4): 426-431.
29. Slack A. Leptospirosis. *Australian Family Physician* 2010; 39(7): 495-498.
30. Ferro B, Rodríguez A. Seroprevalence of *Leptospira* infection in habitants of peripheral neighborhoods in Cali, Colombia. *Biomedica* 2006; 26(2): 250-257.
31. Perrocheau A, Perolap P. Epidemiology of leptospirosis in new Calendonía. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(2): 161-167.
32. Niewepathomwat A, Niwatayakul K.

- Surveillance of Leptospirosis at Loei province-Thailand by year 2002 Southeast Asian. J Trop Med Public Health 2005; 4(36): 202-205.
33. Sehgal S, Sugunan A. Surveillance of Leptospirosis at a Primary Health Care Center. International Leptospirosis Society 2005: 123.
34. Kats A, Ansdell V. Assessment of clinical presentation and treatment of 533 cases of laboratory-confirmed Leptospirosis in Hawaii. Clin Infect Dis 2001; 11(33): 1834-1841.
35. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. Microbes and Infection 2000; 2: 1265-1276.
36. Honarmand H, Eshraghi S. Identifying serogroup and servers of acute human Leptospirosis in Guilan province by MAT method. Journal of Medical Faculty Guilan University of Medical Sciences 2006; 15(57): 8-14.
37. Honarmand H, Eshraghi S. Evaluation of Two Commercial Qualitative and Semi Quantitative ELISA Methods for Diagnosis of Acute Human Leptospirosis. Journal of Medical Faculty Guilan University of Medical Sciences 2006; 15(59): 31-26.
38. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2011; (17): 494-501
39. Rafiei A. Early Diagnosis of leptospirosis. 2nd National congress of Leptospirosis; 2011. 2011.

Archive of SID