

## *Review of Leptospirosis in Iran*

Alireza Rafiei<sup>1</sup>,  
Akbar Hedayati Zadeh-Omran<sup>2</sup>,  
Farhang Babamahmoodi<sup>3</sup>,  
Reza Alizadeh Navaei<sup>2</sup>,  
Reza Valadan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Immunology, Molecular & Cell-Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> PhD Student in Molecular & Cell-Biology, Molecular & Cell-Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Antimicrobial Resistance Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> PhD Student in Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

(Received June 5, 2012 ; Accepted October 13, 2012)

### ***Abstract***

Leptospirosis is a zoonotic disease found in nearly all parts of the world, especially in tropical, subtropical, hot, and humid areas. Mild and wet weather conditions in Northern provinces of Iran have put this area at more risk for leptospirosis. In the past *Leptospira*, disease was more common in villages and among farmers and fisher men. But today the disease is epidemic in urban communities without good health conditions. The purpose of this paper is to review the epidemiology, prevention, diagnosis and treatment of leptospirosis in Iran. Prevalence of the disease in each zone depends on climate, geography, number of domestic and wild animals, and the abundance of surface water. Laboratory diagnosis of leptospirosis is important and Micro Agglutination Test (MAT) could be of great benefit in the diagnosis of the disease. Molecular tests such as PCR can be used in early detection of the disease particularly when there are no specific antibodies. ELISA tests are also important in early screening. Preventing leptospirosis would be possible by increasing awareness of the people at risk, employees in regional health systems, and avoidance of human contact with contaminated materials and vaccination of livestock and animals.

***Keywords:*** Leptospirosis, epidemiology, fever

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(94): 114-125 (Persian).

## مروری بر بیماری لپتوسپیروز در ایران

علیرضا رفیعی<sup>۱</sup>  
اکبر هدایتی زاده عمران<sup>۲</sup>  
فرهنگ بابا محمودی<sup>۳</sup>  
رضا علیزاده نوایی<sup>۲</sup>  
رضا ولدان<sup>۴</sup>

### 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 به‌طور 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. آزمایش الیزا 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 امکان‌پذیر خواهد بود.

واژه‌های 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: خیابان معلم، ساختمان شماره ۲ دانشگاه علوم پزشکی مازندران، کمیته تحقیقات دانشجویی E-mail: akbar\_hedayati@yahoo.com

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

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۳/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۵/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۷/۲۲

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

بیماری‌ها بسیار متنوع هستند و تاکنون حدود ۲۵۰ سرووار از آن‌ها شناخته شده که در ۲۳ سروگروپ، متعلق به ۷ گونه، دسته‌بندی شده‌اند (۸). معمولاً در هر منطقه آندمیک تعداد اندکی از سرووارهای 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 سرووارهای بیماری‌زا است و در اغلب مناطق جهان بیشترین پراکنندگی را دارد. در مطالعه‌ای در مازندران اعلام شد که سروتیپ‌های شایع منطقه بالوم - سجر - تاراسووی و استرالیس است. میزان مخزن سروگروپ بالوم موش‌های خانگی و رت‌ها و میزان مخزن سروگروپ 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. لپتوسپیروزیس در کشورهای در حال توسعه مثل ایران یک بیماری شغلی

محسوب 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 روستاییان، کشاورزان، کارگران و خانم‌های خانه‌دار تشکیل می‌دادند (۱۴،۱۲). حیوانات وحشی و اهلی و جوندگان، مخزن انواع لپتوسپیراها 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 لپتوسپیراها 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 سروگروپ‌های غیر بیماری‌زا در همه انواع آب‌های سطحی وجود داشته، ولی سروگروپ‌های بیماری‌زا به‌طور عمده در شالیزارها وجود دارند به علت این که رودخانه و کانال‌ها منشأ

جدول شماره ۱: مقایسه انتشار شغلی لپتوسپیروز در مطالعات مختلف

مطالعه	شغل	کشاورز (درصد)	زنان خانه‌دار (درصد)	کارگر (درصد)	کارمند (درصد)	سایر (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 لپتوسپیروز 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 روستائینان نسبت به شهرنشینان است و بیانگر این نکته می‌باشد که شیوع لپتوسپیروز 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، ۱۳، ۱۹). گلشا و همکاران و همچنین ایماندار و همکاران (۱۳۸۹) در دو مطالعه جداگانه اعلام نمودند که لپتوسپیروز یک بیماری شغلی محسوب می‌شود (۲۲، ۱۸). 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 لپتوسپیروز 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 لپتوسپیروز گزارش گردید. جاری شدن سیلاب پس از بارندگی برای رخداد لپتوسپیروز بسیار مناسب است، زیرا این وضعیت، مانع جذب ادرار حیوانات به خاک و یا تبخیر آن می‌شود و لپتوسپیراها 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. لپتوسپیروز 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 لپتوسپیروز 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  $0.93 \pm 38.5$ )، 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 لیتوسپیروز در جدول شماره ۲ آمده است.

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

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

مطالعات انجام شده

#### روش‌های تشخیصی

تابلوی بالینی لیتوسپیروز مشابه بسیاری از عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی دیگر است و از آن‌جایی که لیتوسپیروز 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 لیتوسپیرا، 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 لیتوسپیروز 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
- ایمن‌سازی 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 ترشحي 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)

- مکانیزه کردن اقدامات مخاطره آمیز از قبیل دروی برنج یا بریدن نیشکر  
- برقراری روش های استاندارد ایمنی در آزمایشگاه ها  
- توصیه به زنان باردار برای پرهیز از داشتن شغل پر خطر مانند کار با حیوانات مشکوک یا بیمار، کار با باکتری ها در آزمایشگاه، کار در مزارع برنج یا کاری که وی را در معرض جوندگان وحشی قرار می دهد.

### ۳- مداخله در سطح میزبان انسانی

از آنجایی که انسان میزبان اتفاقی این بیماری می باشد، بنابراین مداخلات انسانی یکی از محورهای مهم در پیشگیری بوده می تواند شامل موارد زیر باشد:  
- آموزش گسترده جامعه در شناسایی عوامل خطر، روش های 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 برنامه های آموزشی به ویژه در مورد شناخت بیماری لپتوسپیروز و علایم بالینی آن در بازآموزی پزشکان استان های 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 داکسی سیکلین در شرایط خاص و در دوره های کوتاه مدت (۲۰۰ میلی گرم یک بار در هفته برای ۴ هفته)

- ایمن سازی در انسان و تولید واکسن پلی والان از سروتیپ های شایع در منطقه و استفاده آن در مشاغل پر خطر  
- ایمن سازی حیوانات (بخش دامپزشکی کشور در این زمینه فعالیت هایی را آغاز نموده است).

- استفاده از آنتی بیوتیک در کشاورزان در این فصول (مثلاً داکسی سیکلین به صورت هفتگی).  
- پیشنهاد می شود لپتوسپیروزیس در فصول گرم سال در فهرست تشخیص های افتراقی بیماری هایی از قبیل

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

### درمان

لپتوسپتوسپیراها باکتری هایی هستند که به آمینو گلیکوزید ها و فلوروکینولون ها و ماکرولیدها حساس هستند. مؤثرترین درمان در فاز شروع بیماری (فاز حاد) می باشد که شامل داکسی سایکلین خوراکی و یا پنی سیلین وریدی است (۷). خسروی و همکاران (۱۳۸۶) پنی سیلین را به عنوان داروی انتخابی در درمان لپتوسپتوسپیروز معرفی نموده و اعلام کردند که استروپتومایسین، اریترومایسین، تراسایکلین، داکسی سایکلین، و سفالوسپورین ها هم در درمان لپتوسپتوسپیروز مؤثرند (۲۷).

### بحث

بیماری لپتوسپیروز بیشتر در کشاورزان دیده می شود. 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 به دست آمد. در مطالعه Perret (۲۰۰۵) در شیلی نیز درصد بروز این بیماری در کشاورزان ۷۲ درصد گزارش گردید (Slack (۲۰۱۰). مهم ترین 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 بوته ها، شنا، صیادی، ورزش های آبی و مسافرت به مناطق بارانی و گرم ذکر نمود که بیانگر تأثیر مهم نوع شغل و تماس های شغلی در بروز این بیماری می باشد (۲۹). اپیدمی های لپتوسپیروزی می تواند 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



حاد، گاستروانتریت و پنومونی آتپیکال 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، ۶).

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 لیتوسپیروز 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 لیتوسپیروزی 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، ریکتیوز، 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

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 (به عنوان 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 ایللی لیزر کم: به‌لخت وجود فیبرهای پروتئینی گره‌گرفته است		
Microscopic Agglutination Test (MAT) ۹۰		بالاتر از ۹۰
In-house ELISA, IgM ۸۴		۹۹
Commercial ELISA, IgM بالاتر از 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 سی سی سرم

کشت باکتری و آزمون آگلوتیناسیون میکروسکوپی MAT به عنوان 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

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 به عنوان 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 Rebeke Pelank و همکاران طی مطالعه‌ای در آمریکا اعلام داشتند اگر در ۴ روز اول بیماری از پنی‌سیلین (۱۵۰۰۰۰۰) واحد داخل وریدی هر ۶ ساعت برای ۷ روز) استفاده شود می‌توان از آن به عنوان 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 اریترومایسین (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

بیماری استاندارد طلایی می‌باشد. PCR می‌تواند در تشخیص سریع بیماری کمک کننده و الیزا نیز می‌تواند به‌عنوان 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, Siozopoulou V, Christou L. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *International Journal of Infectious Diseases* 2008 12(4): 351-357.
- Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biosci* 2008; 33(4): 557-569.
- Babamahmoudi F. *Human Leptospirosis*. Tehran: Agah press; 2008.
- Babamahmoudi F, Salmani Mojaveri M, Babamahmoudi 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? *Clin Appl Immunol Rev* 2004; 4: 435-448.
- Honarmand H, Khayat L, Ghanaei M, Taromsari M. 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 Leptospires 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. *Iran J Bio* 2009; 22(4): 608-618 (Persian).
- Honarmand H, Fatalahi M. Molecular Typing of Endemic Isolates of Leptospires in Guilanm, Iran, by Restriction Endonuclease Analysis (REA). *J Ilam Univ Med Sci* 2009; 17(2): 24-31.
- Soltani PR. Leptospirosis in pregnancy. *J Nurs Sch Guilan* 2008; 19(61): 42-37 (Persian).
- 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. 2<sup>nd</sup> National congress of leptospirosis; Ramsar, Iran. 2011.
  15. Honarmand HR, Mansour Ghanaei F. Isolation and Serotyping of endemic leptospires 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 (Persian).
  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. *J Med Guilan Univ Med Sci* 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, Ganji ZF, Sepahian N, Malmasi AA, Gouya MM, et al. *Leptospira wolffii*, a potential new pathogenic *Leptospira* species detected in human, sheep and dog. *Infect Gen Evol* 2010; 10(2): 273-277.
  22. Imandar M. Seroprevalence of leptospirosis in industrial livestock slaughterhouse workers in Khoy City Scientific. *J Kurdistan Univ Med Sci* 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. *J Ardabil Univ Med Sci Health Services* 2010; 9(4): 353-359.
  26. Djadid ND, Ganji ZF, Gouya MM, Rezvani M, Zakeri S. A simple and rapid nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism technique for differentiation of pathogenic and nonpathogenic *Leptospira* spp. *Diag Microbiol Infect Dis* 2009; 63(3): 251-256.
  27. Khosravi M, Bastani B. Acute Renal Failure Due to Leptospirosis in a Renal Transplant Recipient: A brief review of the literature. *Transplantation Proceedings* 2007; 39(4): 1263-1266.
  28. Perret PC, Abarca VK, Dabanch PJ, Solari GV. 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 (South Pacific): a one-year survey. *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; 36(suppl 4): 202-205.
33. Sehgal S, Sugunan A. Surveillance of Leptospirosis at a Primary Health Care Center. *International Leptospirosis Society congress India, 2005.*
34. Kats A, Ansdell V, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of clinical presentation and treatment of 533 cases of laboratory-confirmed Leptospirosis in Hawaii. *Clin Infect Dis* 2001; 33(11): 1834-1841.
35. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes and Infection* 2000; 2(10): 1265-1276.
36. Honarmand H, Eshraghi S. Identifying serogroup and servers of acute human Leptospirosis in Guilan province by MAT method. *J Med Guilan Univ Med Sci* 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. *J Med Guilan Univ Med Sci* 2006; 15(59): 31-26.
38. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 17(4): 494-501.
39. Rafiei A. Early Diagnosis of leptospirosis. 3<sup>rd</sup> National congress of Leptospirosis; Sari, Iran, 2011.