

## علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماری تب بازگرد آندمیک در شهرستان زنجان

دکتر محمد باقر قوامی \*، دکتر رجبعلی مقدم زرزی

### خلاصه

بیماری تب بازگرد آندمیک مهمترین بیماری عفونی در شهرستان زنجان است که توسط بورلیا پرسیکا ایجاد و از طریق اورنیتودوروس تولوزانی به انسان منتقل می‌شود. تظاهرات بالینی و غیر اختصاصی بیماری حملات متناوب تب و لرز است ولی برای تشخیص سریع آن تعیین علائم شایع بالینی و یافته‌های بارز آزمایشگاهی ضروری است. به منظور تعیین گروه آسیب پذیر، تغییرات سلولهای خونی و علائم شایع بالینی، مطالعه‌ای در بیماران بستری شده با این بیماری در بیمارستان شهید بهشتی زنجان از سال ۱۳۷۰ لغایت ۱۳۷۷ انجام یافت. یافته‌های همه گیرشناسی، آزمایشگاهی و علائم بالینی بیماران در پرسشنامه‌ای قید واز ۶۰ نفر از آنها که قابل دسترسی بودند نمونه خون گرفته شد. به صورت تصادفی از ۳۸۴ نفر از ساکنین شهرستان زنجان که سابقه ابتلا به بیماری تب بازگرد نداشتند نیز نمونه خون گرفته شد. در سرم نمونه‌ها آنتی بادی بورلیا پرسیکا به شیوه ایمونوفلورسانس ردیابی گشت.

در این مطالعه مشخص شد که کودکان ۲۶/۷٪ موارد را تشکیل می‌دهند و به طور کلی ۸۲٪ موارد در گروه‌های سنی زیر ۲۰ سال قرار دارند. تائیکاردی، خستگی، دردهای عضلانی و ضعف علائم شایع بودند و تمامی کودکان تشنج داشتند. در بیماران لکوسیتوزیس، افزایش سرعت رسوب گلبولهای قرمز و ترومبوسیتوپنی دیده می‌شد. نزدیک به ۹۴٪ افراد بیمار با اریتروما سین یا تتراسیکلین درمان شده بودند و واکنش "جاریش - هرگز - هایمر" (Jarisch-Herx-Heimer) به هنگام درمان در افراد مشاهده نگشته بود. بررسی سروزولوزیک مشخص ساخت که عیار قابل بررسی سرم نمونه‌ها  $\frac{1}{64}$  است و با این عیار آنتی بادی بورلیا تا ۳۰ ماه در سرم بیماران قابل ردیابی است.

واژه‌های کلیدی: تب بازگرد، ایمونوفلورسانس آنتی بادی، بورلیا پرسیکا، زنجان.

### مقدمه

بیماری تب بازگرد آندمیک بیماری عفونی است که توسط گونه‌های مختلف بورلیا (Borrelia) ایجاد و از طریق کنه‌های اورنیتودورس (Ornithodoros) به

انسان منتقل می‌شود. این بیماری باعث کاهش قدرت جسمانی، دفاعی بدن و گاهی مرگ می‌گردد و صدمات اقتصادی فراوانی به بار می‌آورد.

بیماران بستری شده، علایم شایع بالینی و یافته‌های بارز آزمایشگاهی مشخص می‌کند و به تشخیص سریع بیماری کمک می‌نماید. بدین ترتیب مطالعه‌ای جهت تعیین مدت قابل تشخیص آنتی بادی و تغییر آن در مبتلایان، گروه‌های آسیب‌پذیر، میزان گلبولهای خونی و علایم بالینی شایع در مبتلایان انجام یافت.

### روش کار:

با مطالعه گذشته نگر، پرونده بیماران تب بازگرد که در بیمارستان شهید بهشتی زنجان از سال ۱۳۷۰ لغایت ۷۷ بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفت و در آن محل سکونت، جنس، سن، تاریخ بستری، طول بستری، نحوه ارجاع به بیمارستان، علایم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی، داروهای تجویز شده و وجود واکنش در مقابل داروهای تجویزی در پرسشنامه همه گیرشناسی قیدگردید. با مراجعه به محل سکونت افراد مبتلا، نمونه خون تهیه و در سرم نمونه‌ها، آنتی بادی بورلیا پرسیکا به روش سرولوژیک IFA در عیارهای کمتر از  $\frac{1}{64}$  ردیابی گردید. همچنین به صورت تصادفی ۳۸۴ نفر از ساکنین شهرستان زنجان که سابقه ابتلا به بیماری تب بازگرد نداشتند، انتخاب و از آنها نمونه خون گرفته شد. این افراد در ۴ گروه سنی زیر ۵ سال، ۶-۱۲ سال، ۱۳-۲۰ سال و بیش از ۲۱ سال قرار داشتند و فراوانی هر گروه به ۹۶ نفر می‌رسید. در سرم این نمونه‌ها آنتی بادی بورلیا پرسیکا به روش IFA ردیابی گردید و در آنها آخرین عیار قابل رویت آنتی بادی مشخص گشت.

داده‌های همه گیرشناسی که در پرسشنامه‌ای قید گشته بودند با نرم افزار SPSS آنالیز گشتند و فراوانی افراد با آنتی بادی و فاقد آنتی بادی ساکن مناطق روستایی و

چهار گونه بورلیا پرسیکا (*B. persica*)، بورلیا میکرونی (*B. microti*)، بورلیا لاتیشوی (*B. latyschevii*) و بورلیا بالتازاردی (*B. balthazardi*) عوامل شناخته شده بیماری در ایران هستند. با این حال بورلیا پرسیکا که توسط اورنیتودوروس تولوزانی (*O. tholozani*) به انسان منتقل می‌شود گونه غالب بوده و انتشار وسیعی در ایران دارد. این گونه در مناطق مجاور رشته کوه‌های آرات، البرز، و زاگرس پراکنده است و کانونهای شناخته شده قدیمی بیماری را در استانهای همجوار این رشته کوهها بوجود آورده است.

شهرستان زنجان یکی از کانونهای اصلی بیماری تب راجعه آندمیک در ایران است و نزدیک به ۱۰٪ ساکنین این شهرستان سابقه ابتلا به این بیماری را دارند. در این شهرستان بورلیا پرسیکا عامل شناخته شده بیماری است که توسط اورنیتودوروس تولوزانی به انسان منتقل می‌شود. این بورلیا اسپیروکتی است که با تغییر ماهیت آنتی‌ژنهای سطحی و مخفی شدن در بافتهای عصبی، حملات متناوب بیماری را بوجود می‌آورد. بدین خاطر نمونه‌گیری و بررسی گسترش خونی افراد مشکوک که شیوه رایج تشخیص بیماری است فقط در اوج بار انگلی و حمله بیماری ارزش تشخیصی دارد. درحالیکه بدنال حمله بیماری، آنتی بادی‌هایی که با پاسخ‌های ایمنی حاصل می‌شوند به شیوه سرولوژیک ایمونوفلورسانس (Immunofluorescence Assay = IFA) قابل تشخیص هستند و محدودیت زمانی برای تشخیص بیماری وجود ندارد.

تظاهرات بالینی و غیر اختصاصی بیماری تب راجعه؛ حملات متناوب تب و لرز است که به تدریج از دامنه حملات کاسته می‌شود. با این حال مطالعه پرونده

شهری زنجان، مؤنث و مذکر، گروه‌های مختلف سنی، و ماه‌های مختلف سال مشخص گردید. همچنین در افراد مورد مطالعه فراوانی علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی مشخص گشت.

## نتایج

به منظور تعیین علائم بالینی و یافته‌های بارز آزمایشگاهی مطالعه‌ای که در شهرستان زنجان انجام یافت، پرونده ۶۰ نفر که با بیماری تب بازگرد در بیمارستان شهید بهشتی زنجان بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفت. از افراد مورد مطالعه ۳۹ نفر (۶۵٪) مرد و ۲۱ نفر (۳۵٪) دیگر زن بودند. در آنها ۳۸ نفر (۶۳/۳٪) ساکن مناطق روستایی و مابقی که ۲۲ نفر می‌باشند در شهرستان اقامت داشتند. فقط ۵۸/۳٪ افراد مورد مطالعه توسط سیستم ارجاع، جهت درمان به بیمارستان مراجعه نموده بودند.

فراوانی مبتلایان در گروه‌های مختلف سنی در جدول (۱) آمده است. در این افراد کودکان که در گروه سنی زیر ۵ سال هستند بیشترین میزان ابتلا (۲۶/۷٪) را دارند. در مجموع ۸۱/۷٪ (۴۹ نفر) در گروه‌های سنی زیر ۲۰ سال قرار داشتند. دردهای کمر، خستگی، اسهال، کاهش وزن، ناتوانی شدید، وجود راش در بدن، سرگیجه، بی‌قراری و هذیان‌گویی از علائم بالینی دیگر بودند که میزان آنها در هر دو جنس یکسان بود.

در افراد مبتلا، قبل از درمان میزان لکوسیت و سرعت رسوب گلبولهای قرمز (erythrocyte sedimentation rate = ESR) در ساعت اول بالا ولی میزان ترومبوسیت آنها کم بود (جدول ۲). نزدیک به نیمی از افراد مورد بررسی با اریتروماکسین خوراکی درمان شده بودند. تتراسیکلین نیز داروی دیگری بود که

۴۱/۷٪ موارد بیماری با آن درمان شده بودند. داروهای پنی سیلین جی، آمپی سیلین و کلرامفنیکل ۶٪ بقیه را شامل می‌شدند. در افراد مورد مطالعه به دنبال درمان دارویی واکنش «جاریش - هرگز - هایمر» (Jarisch-Herx-Heimer) مشاهده نگردید.

بررسی سرم ۳۸۴ نفر که به صورت تصادفی از مناطق مختلف زنجان انتخاب شده بودند و سابقه بیماری تب راجعه نداشتند، نشان داد که با روش ایمونوفلورانس در ۲۱۵ نفر (۵۶٪) آنتی بادی بورلیا وجود دارد. در این افراد میانگین هندسی عیار معکوس (geometric mean reciprocal titre) ۸ بود و فقط در ۳٪ آنتی بادی بورلیا در عیارهای کمتر از  $\frac{1}{64}$  وجود داشت که در کل این نسبت به  $\frac{7}{1000}$  افراد مورد بررسی می‌رسید (جدول ۳). نمونه خون ۶۰ نفری که با بیماری تب بازگرد در بیمارستان شهید بهشتی بستری شده بودند با روش ایمونوفلورانس آنتی بادی بورلیا در عیارهای کمتر از  $\frac{1}{64}$  در ۳۵ نفر (۵۸/۳٪) آنتی بادی بورلیا پرسیکا دیده شد. در این میان ۸۰٪ (۲۸ نفر) از آنها در گروه سنی زیر ۲۰ سال قرار داشتند (جدول ۱). پراکنش زمانی قدمت آلودگی افراد، نشان می‌دهد که در عیارهای کمتر از  $\frac{1}{64}$  آنتی بادی بیماری حداکثر تا ۳۰ ماه در افراد قبایل ردیابی است (نمودار ۱).

## بحث و پیشنهادات

شهرستان زنجان یکی از کانونهای قدیمی بیماری تب راجعه آندمیک می‌باشد. در این شهرستان بورلیا پرسیکا عامل شناخته شده بیماری است که توسط اوریتودوروس تولوزانی به انسان منتقل می‌شود. در این شهرستان عامل بیماری بر حسب سویه، وضعیت

جدول شماره ۱:

فراوانی موارد IFA مثبت در گروه‌های مختلف سنی بیماران بستری شده باتب راجعه آندمیک در بیمارستان شهید بهشتی زنجان، ۱۳۷۷-۱۳۷۰.

| موارد IFA مثبت |    | موارد بررسی |      |              |    | گروه سنی      |
|----------------|----|-------------|------|--------------|----|---------------|
| فراوانی درصد   | کل | مذکر        | مونث | فراوانی درصد | کل |               |
| ۳۷/۲           | ۱۳ | ۱۳          | ۳    | ۲۶/۷         | ۱۶ | زیر ۵ سال     |
| ۵/۷            | ۲  | ۵           | ۴    | ۱۵           | ۹  | ۶-۱۰ سال      |
| ۲۲/۹           | ۸  | ۷           | ۵    | ۲۰           | ۱۲ | ۱۱-۱۵         |
| ۱۴/۳           | ۵  | ۷           | ۵    | ۲۰           | ۱۲ | ۱۶-۲۰ سال     |
| ۱۷/۱           | ۶  | ۶           | ۴    | ۱۶/۷         | ۱۰ | ۲۱-۴۰ سال     |
| ۲/۸            | ۱  | ۱           | ۰    | ۱/۶          | ۱  | بیش از ۴۱ سال |
| ۱۰۰            | ۳۵ | ۳۹          | ۲۱   | ۱۰۰          | ۶۰ | جمع           |

(IFA = Immunofluorescence Assay)

جدول شماره ۲:

یافته‌های آزمایشگاهی موارد بستری شده باتب راجعه آندمیک در بیمارستان شهید بهشتی زنجان، ۱۳۷۷-۱۳۷۰.

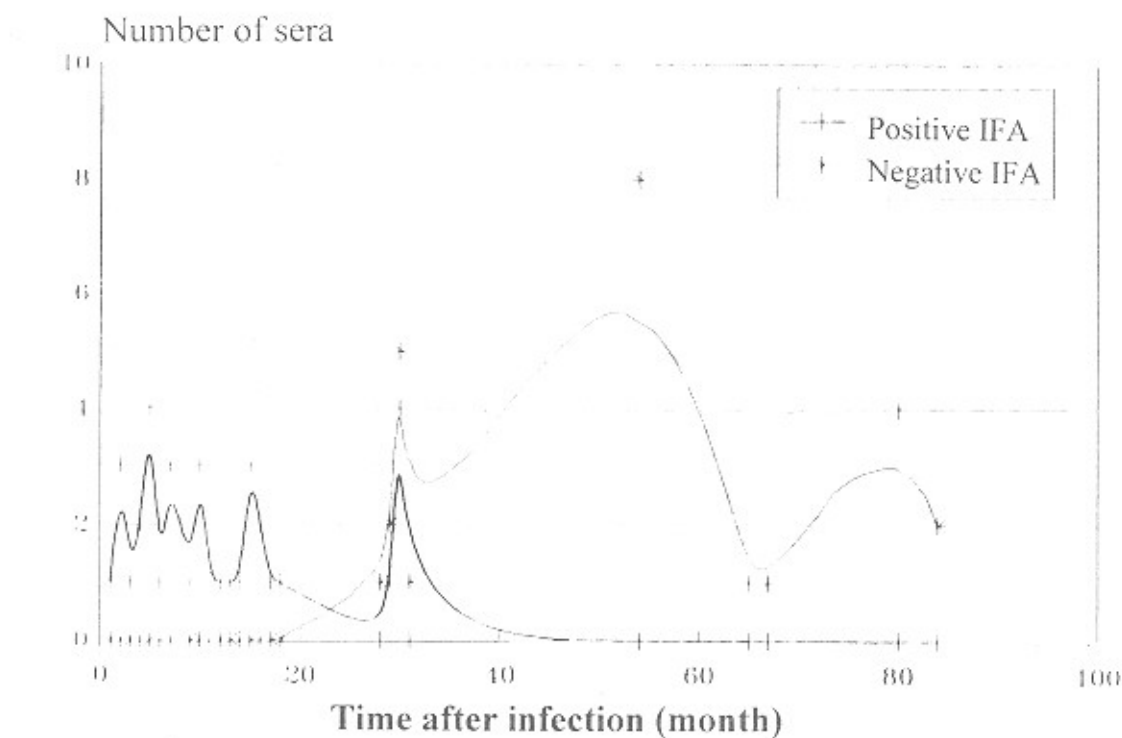
| بعد از درمان |         | قبل از درمان |         | شاخص          |
|--------------|---------|--------------|---------|---------------|
| انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین |               |
| ۲۴۵۳/۰۹      | ۷۳۱۸/۱۸ | ۲۸۱۶/۷       | ۸۶۹۶/۶۱ | Leukocyte     |
| ۱۶/۵۳        | ۵۲/۸۲   | ۱۱/۳۱        | ۶۵/۳۱   | Poly %        |
| ۱۷/۰۷        | ۴۱/۰۹   | ۱۲/۶         | ۳۲/۸۸   | Lymp %        |
| ۱/۵          | ۲/۵     | ۱/۲۸         | ۲       | Eos %         |
| ۱/۴۱         | ۲/۶۷    | ۲/۴۷         | ۳/۱۲    | Mon %         |
| ۲/۱۵         | ۱۰/۴۶   | ۱/۸۴         | ۱۱/۳۸   | Haemoglobin % |
| ۵/۹۹         | ۳۲/۳۶   | ۴/۸۹         | ۳۴/۸۶   | Haematocryt % |
| ۷۸۱۹         | ۲۳۶۰۰۰  | ۵۸۹۰         | ۱۱۵۰۰۰  | Platlet       |
| ۳/۹          | ۶۵      | ۴/۵          | ۸۵      | ESR %         |

جدول شماره ۳:

فراوانی موارد IFA مثبت در گروه‌های مختلف سنی افراد نرمال (بدون سابقه ابتلا به بیماری تب بازگرد آندمیک) در شهرستان زنجان، ۱۳۷۷.

| گروه سنی      | تعداد بررسی | موارد IFA منفی | موارد IFA مثبت<br>در عیار معکوس سرم<br>۱ ۲ ۴ ۸ ۱۶ ۳۲ ۶۴ |
|---------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------------|
| زیر ۵ سال     | ۹۶          | ۵۰             | ۱۳ ۷ ۸ ۸ ۶ ۴ ۰                                          |
| ۶-۱۲ ساله     | ۹۶          | ۴۷             | ۱۴ ۱۵ ۹ ۷ ۴ ۰ ۰                                         |
| ۱۳-۲۰ ساله    | ۹۶          | ۵۰             | ۱۶ ۱۴ ۹ ۵ ۲ ۰ ۰                                         |
| بیش از ۲۰ سال | ۹۶          | ۲۲             | ۱۵ ۱۰ ۱۲ ۱۰ ۱۱ ۱۰ ۶                                     |
| جمع           | ۳۸۴         | ۱۶۹            | ۵۸ ۲۶ ۳۸ ۳۰ ۲۳ ۱۴ ۶                                     |

(IFA = Immunofluorescence Assay)



\* = cases of Tick - borne Relapsing Fever

نمودار شماره ۱:

توزیع فراوانی IFA مثبت و منفی Sera در ۶۰ نفر، زنجان ۱۳۷۷

مصونیت مردم و عوامل همه‌گیرشناسی ساکنان، علائم بالینی خاصی را بوجود آورده است. مطالعه پرونده بیماران علائم شایع بالینی و یافته‌های بارز آزمایشگاهی این بیماری را مشخص کرده و نهایتاً به تشخیص و درمان سریع آن کمک می‌کند و بدین ترتیب از بروز خسارات اقتصادی بعدی جلوگیری می‌نماید. بررسی پرونده‌های بیماران بستری شده در بیمارستان شهید بهشتی زنجان از سال ۱۳۷۰ لغایت ۱۳۷۷ نشان می‌دهد که ۸۲٪ موارد در گروه‌های سنی زیر ۲۰ سال قرار دارند و در این میان ۲۶/۷٪ را کودکان تشکیل می‌دهند تمامی بیماران تائیکاردی، تب و لرز متناوب، ضعف، بی‌اشتهایی، سردرد، تهوع، دردهای عضلانی و عرق شدید داشتند و در تمامی کودکان تشنج دیده می‌شد.

علائم بالینی بیماران با موارد ذکر شده در منابع مختلف کاملاً مطابقت دارد بدین ترتیب به کادر درمانی شهرستان زنجان توصیه می‌شود که در معاینه موارد با علائم بالینی تب و لرز متناوب، تائیکاردی، بی‌حالی، بی‌اشتهایی، سردرد، دردهای عضلانی، بیماری تب بازگرد را در تشخیص خود قرار دهند.

لوکوسیتوزیس، افزایش ESR و ترومبوسیتوپنی بارزترین شاخص آزمایشگاهی بیماران تب راجعه آندمیک در شهرستان زنجان می‌باشد. البته بیماری‌های لوسمی مولتیپل میلوما و آرتریت تمپورال نیز ESR را افزایش می‌دهند ولی این بیماری‌ها تب شدید در انسان ایجاد نمی‌کنند. بدین ترتیب به کادر درمانی شهرستان پیشنهاد می‌شود که با رویت علائم بالینی بارز و یافته‌های آزمایشگاهی لوکوسیتوزیس، ESR بالا و ترومبوسیتوپنی در بیماران به بیماری تب بازگرد مشکوک شوند و بعد از اطمینان از آلودگی افراد، آنها را با

آنتی‌بیوتیک اریثرومایسین یا تتراسیکلین درمان کنند و مطمئن باشند که بدنبال بکارگیری این داروها واکنش «جاریش - هرگز - هایمر» در بیماران مشاهده نمی‌شود. آسمار و همکارانش (۱۳۶۰) در بررسی اپیدمیولوژیک از شهرستان اردبیل عیار کمتر از  $\frac{1}{4}$  را برای تعیین آنتی بادی بورلیا پرسیکا انتخاب نموده بودند. در صورتیکه مطالعه انجام یافته از شهرستان زنجان این شاخص  $\frac{1}{64}$  مشخص شده است. وجود اختلاف در عیار سرم‌های بررسی دو منطقه به وضعیت مصونیت مردم این دو شهرستان مربوط می‌شود. قوامی و همکارانش (۱۳۷۹) در مطالعات انجام یافته از شهرستان زنجان معلوم نمودند که فقط ۱۰٪ مردم در عیارهای کمتر از  $\frac{1}{8}$  آنتی بادی بورلیا را دارند. در صورتیکه در شهرستان اردبیل ۷۵٪ مردم در عیارهای کمتر از  $\frac{1}{4}$  آنتی بادی عامل بیماری را داشتند.

نتایج بررسی سرولوژیک موارد بیماری شهرستان زنجان مشخص می‌سازد که اختلافی در میزان آلودگی گروه‌های مختلف سنی و جنسی و وقوع آن در فصول مختلف سال وجود ندارد. و در افراد مبتلا تا ۳۰ ماه آنتی بادی قابل تشخیص است و بعد از آن غیر قابل تشخیص می‌گردد. چنین وضعیتی گرچه اعتبار روش سرولوژیک IFA را در مطالعه همه‌گیرشناسی افزایش می‌دهد بلکه از آن می‌توان برای تشخیص موارد مشکوک این بیماری نیز استفاده نمود.

#### کتابنامه:

- ۱- آسمار م، کریمی ی. و قاسمی م. «سرواپیدمیولوژی تب‌های بازگرد در کانون اندمیک آذربایجان شرقی». مجله طب و دارو. شماره ۸۳، ۱۳۶۰، صفحات ۱۲-۱۳.

1567-1589.

10 - Cadavid D., Barbour A.G. 1998. Neuroborreliosis during relapsing fever, review of the clinical manifestations. Clin. Infect. Dis.

11 - Campbell G.L. & Dennis D.T. 1998. Relapsing Fever. in: Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed. by: Fauci A.F., Braunwald E., Isselbacher K.J., Wilson J.D., Martin J.B., Kasper D.L., Houser S.I. & Longo D.L. 14th edition. McGraw-Hill Health Profession's Division. PP. 1038-1044.

12 - Ciceroni L., Bartoloni A. Guglielmetti P., Paradisi F., Barahona H.G., Rosselli A.H., Ciarrochi S., Cacciopuoti B., 1994. Prevalence of antibodies to *Borrelia bergdorferi*, *B. parkeri* & *B. turicata* in human settlements of the Cordillera province Bolivia. J. Trop. Med. Hyg. 97(1): 13-17.

13 - Coyle P.K. & Duttwyler R. 1990. Spirochetal infection of the central nervous system. Infect. Clin. North. 4(4):431-446.

14 - Davis B.D., Dulbecco R., Eisen H.N. & Ginsberg H.S. 1990. Microbiology. 4th edition. J.B. Lippincott Company. London. PP. 681-682.

15 - Higginbottom p. 1986. Relapsing

۲ - قوامی، م. ب. (مترجم). «حشره شناسی

پزشکی». انتشارات دانشگاه علوم پزشکی زنجان ۱۳۷۷، صفحات ۲۹۰-۲۸۰.

۳ - قوامی، م. ب.، آسمار، م. و پیازک، ن. «بررسی بیماری تب بازگرد آندمیک در شهرستان زنجان». مجله حکیم ۱۳۷۹ (زیر چاپ).

۴ - کریمی، ی. «تب های بازگرد و همه گیرشناسی آن». انتشارات انستیتو پاستور ایران. ۱۳۶۰، ۱۲۰ صفحه.

5 - Abidov Z.L., Vasileva I.S., Rahimow N.R., Gutova V.P. & Parpiev A.M. 1993. Tick\_borne relapsing fever morbidity in namangan. Med. Parazitol. Mosk. (1):32-35.

6 - Barbour .1990. Antigenic variation of a relapsing fever *Borrelia* species. Ann. Rev. Microbiol. 44:155-171.

7 - Boyd R.F. and Hoeri B.G. 1991. Basic Medical Microbiology. 4th. ed. Little, Brown & Company. London. PP. 560-562.

8 - Burgdorfer W. 1985. *Borrelia*. In Manual of Clinical Microbiology. 4th edition. Ed. by: Lennette E.H. American society for Microbiology. Washington, DC. PP. 479-485.

9 - Butler T. 1998. Relapsing Fever. In Infectious Disease. Ed. by: Gorbach S.L., Bartlett J.G. & Blacklow N.R. 2th Edition. W.B. Sanders Company. London. PP.

Fever. in: Infectious Disease and Medical Microbiology. Ed. by : Braude A.I., Davis C.E. & Fierer J. 2th Ed. W.B. Saunders company. London. PP. 1559-1562.

16 - Hentges D. J. 1995. Microbiology and Immunology. An Illustrated Review with Questions and Emplanations. 2th edition. Little Brown and Company. London. PP. 131-132.

17 - Johnson R.C. 1991. Leptospira, Borrelia (including lyme disease ) and Spirillum.in Medical Microbiology. 3th Editio. Ed. by: Baron S. Churchill Livingstone.London. PP. 479-490.

18 - Kehl K.S., Farmer S.G., Komoroviski R.A. & Knox K.K. 1986. Antigenic variation among Borrelia spp in relapsing fever. Infec. Immun. 54(3): 899-902.

19 - Krieg N. R. & Holt J.G. 1984. Bergey's Manual of Systemic Bacteriology. Vol.I.Williams & Wikings. London. PP. 59-61.

20 - Mims C.A., Playfaier J.H., Roitt I.M., Wakelin D., Williams R.& Anderson R.M.1993. Medical Microbiology. Mosby. London. PP. 306-308.

21 - Murray P., Drew W.L., Kobayashi G.S. and Thompson J.H. 1990. Medical Microbiology. Wolfe Publishing Limited. International Student Edition. PP. 238-244.

22 - Musher D.M. 1982. Spirochetes: Trepanema and Borrelia. in:Microbiology. Ed.by Braude A.I., Davis C.E. and Fierer J. W.B. Saunders company. London. PP . 492 - 494.

23 - Petti W.A. 2000. Relapsing Fever. in Cecil Textbook of Medicine. Vol.III. Ed. by:Goldman L. & Bannett J.C. 21th edition. W.B. Saunders Company. London.PP. 1756-1757.

24 - Sherris J.C. 1990. Medical Microbiology. An Introduction to Infectious diseases.2th edition. Prentice- Hall Intrnational Inc. PP. 435-440.