

โรคเลปโตสไปโรซิสสำคัญอย่างไร

หากกล่าวถึงโรคเลปโตสไปโรซิส หลายคนอาจจะไม่รู้จัก แต่เมื่อพูดถึงโรคนี้แล้ว ท่านคงคุ้นเคยกว่า โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และหากท่านเคยดูหนังเรื่อง หมอเจี๊ยะ คงเคยได้ยินเพลงโรคนี้หนุ ซึ่งนักศึกษาแพทย์ (ในหนัง) แต่งเพลงเพื่อสื่อสารให้ชาวบ้านเข้าใจได้ง่ายขึ้น โรคนี้เป็นโรคที่พบมานาน แต่โด่งดังในช่วงประมาณ 10 ปีที่ผ่านมา เนื่องจากเกิดการระบาดเกือบทั่วทุกภาคของประเทศ ทั้ง ๆ ที่ก่อนหน้านี้ก็เคยมีการระบาดหลายครั้ง เช่น ในปี พ.ศ. 2526 ระบาดในกรุงเทพมหานคร ซึ่งเกิดภาวะน้ำท่วมขังในหลายพื้นที่ ในปี พ.ศ. 2532 ระบาดในจังหวัดสงขลา ซึ่งเกิดน้ำท่วมเช่นกัน และยังมีการระบาดที่ จังหวัดนครราชสีมา บุรีรัมย์ และกาฬสินธุ์ ในช่วงเดือน มิถุนายน-ตุลาคม 2539

สำหรับสถานการณ์การเกิดโรคที่ผ่านมามีพบว่ามีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2515 มีผู้ป่วยที่รายงานเพียง 2 ราย จากนั้นก็พบเพิ่มขึ้นเป็นจำนวน 10 ราย แล้วเพิ่มเป็นร้อยในปี พ.ศ. 2526 (113 ราย อัตราป่วย 0.23 ต่อแสนประชากร) เป็นพันในปี พ.ศ. 2540 (2334 ราย อัตราป่วย 3.84 ต่อแสนประชากร) และมากที่สุดในปี พ.ศ. 2543 (14,285 ราย อัตราป่วย 23.13 ต่อแสนประชากร) จากนั้นเริ่มลดลงจนในปี พ.ศ. 2547 มีอัตราป่วย 5.12 ต่อแสนประชากร สำหรับอัตราตายถึงแม้ไม่สูงมาก (ปี พ.ศ. 2543 สูงสุด เท่ากับ 0.59 ต่อแสนประชากร) แต่อัตราป่วยตายบางปีมีอัตราป่วยตายถึงร้อยละ 15 ในปี พ.ศ. 2523 (อัตราป่วยตายอยู่ระหว่างร้อยละ 1.5 – 5) ในปี พ.ศ. 2547 อัตราป่วยตายร้อยละ 1.41 ซึ่งอยู่ในอันดับที่ 6 - 7 ของอัตราป่วยตายของโรคติดต่อที่เฝ้าระวังอยู่

โรคเลปโตสไปโรซิส เป็นโรคที่พบในสัตว์หลายชนิด โดยเฉพาะ หนู โค กระบือ สุกร และสุนัข คนติดโรคโดยการสัมผัสเชื้อในปัสสาวะสัตว์ หรือสัมผัสน้ำ อาหารหรือสิ่งอื่น ๆ ที่ปนเปื้อนเชื้อจากปัสสาวะสัตว์ เชื้อเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังที่มีบาดแผล รอยถลอก ผิวหนังที่ชุ่มน้ำจากการแช่น้ำนาน ๆ และเชื้ออื่นต่าง ๆ สาเหตุของโรค คือ เชื้อเลปโตสไปโรซิส ซึ่งเป็น Spirochete มี 2 species คือ *Leptospira interrogans* เป็นเชื้อก่อโรค และ *Leptospira biflexa* ซึ่งไม่ก่อโรค เมื่อแบ่ง *Leptospira interrogans* ตามองค์ประกอบของ antigen สามารถแบ่งได้มากกว่า 200 serovars ใน 23 serogroups นอกจากนี้ในแต่ละ serovar ยังมีการจำแนกเป็น strain ต่อไปอีก

สำหรับอาการของโรคเลปโตสไปโรซิส มีตั้งแต่ไม่มีอาการในผู้ที่สัมผัสสัตว์ที่ติดเชื้อ ซึ่งจากการตรวจทาง serology พบว่า มีการติดเชื้อ ประมาณร้อยละ 15 ของคนงานในโรงฆ่าสัตว์ และสัตว์แพทย์ ในผู้ป่วยเองส่วนใหญ่ ประมาณ ร้อยละ 90 จะมีอาการไม่รุนแรง และไม่มีอาการเหลือง ส่วนพวกที่มีอาการเหลืองและรุนแรง มีเพียงร้อยละ 5 - 10 เท่านั้น ในกลุ่มที่ไม่มีอาการเหลือง (Anicteric Leptospirosis) อาการที่พบ ได้แก่ ไข้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง โดยเฉพาะกล้ามเนื้อน่อง อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน และปวดท้อง นอกจากนี้ อาจมีอาการเจ็บคอ มีผื่น ไอ เจ็บบริเวณหน้าอก หรือ เกิดอาการสับสนหรือประสาทหลอนได้ อาการแสดงที่พบบ่อยคือ มีไข้ และตาแดง อาจพบกดเจ็บบริเวณกล้ามเนื้อ ต่อมมน้ำเหลืองโต คอแดง มีผื่น ตับโต ม้ามโต ตัวเหลืองเล็กน้อยได้ และอาจมีอาการของเยื่อหุ้มไขสันหลังอักเสบ ซึ่งอาจพบได้ถึง ร้อยละ 15 ของผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่มีอาการเหลือง (Icteric Leptospirosis) มักเกิดจากเชื้อ *L. icterohaemorrhagiae* อาการที่สำคัญ คือ อาการเหลือง มีการสูญเสียการทำงานของไตและตับ อาจมีอาการเลือดออกตามอวัยวะต่าง ๆ จนถึงเสียชีวิตได้

จากข้อมูลที่น่าเสนาสม่าจะพบว่า ปี พ.ศ. 2540 ที่พบว่า มีผู้ป่วยเพิ่มจำนวนมากขึ้นเป็น 2,000 ราย ซึ่งทำให้มีข้อสงสัยว่ามีโรคเลปโตสไปโรซิสระบาดจริงหรือไม่ เนื่องจากขณะนั้นไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการอะไรที่สามารถยืนยันการวินิจฉัยโรคได้ถูกต้อง และต้องการหาเกณฑ์บางอย่างมาช่วยแพทย์ในการวินิจฉัยโรคให้ถูกต้อง และง่าย ทางสำนักกระบาดวิทยา (ขณะนั้นเป็นกองกระบาดวิทยา) จึงได้ส่งเจ้าหน้าที่ที่เข้าไปศึกษาที่ จังหวัดอุดรธานี และผู้เขียนซึ่งเข้ารับการศึกษาแพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ป้องกันแขนงกระบาดวิทยาในช่วงนั้น ได้รับมอบหมายให้ออกไปทำการเก็บรวบรวมข้อมูลที่โรงพยาบาลอุดรธานี เป็นเวลา 1 เดือน ในการเก็บข้อมูลครั้งนั้นเราได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดีจากโรงพยาบาลอุดรธานี และ มีนายแพทย์ รุ่งเรือง ลิ้มไพบุลย์ แพทย์ประจำโรงพยาบาลอุดรธานีเป็นผู้ประสานงาน

ทำการศึกษายังไง

ในการศึกษามีเกณฑ์ในการเก็บข้อมูล คือ ผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป และมีอาการไข้ ร่วมกับปวดศีรษะ หรือปวดกล้ามเนื้ออย่างใดอย่างหนึ่ง หรือ แพทย์วินิจฉัย หรือสงสัยว่าเป็น Leptospirosis

แล้วแพทย์ส่งตรวจ Leptospirosis Antibody แต่ต้องไม่มีน้ำมูก ร่วมกับ ไอ หรือเจ็บคอ เราจะทำการศึกษาประวัติ ตรวจร่างกาย และเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจ serology และนับเจาะเลือดครั้งที่ 2 อีก 2 สัปดาห์ สำหรับเลือดที่เจาะมาเราส่งตรวจ CBC, urine analysis, BUN, Creatinine, Liver Function Test, ส่งตรวจทาง serology โดยวิธี Microscopic agglutination Test (MAT: 12 serovars) paired serum ตรวจที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และวิธี Microscopic agglutination Test (MAT: 23 serovars) paired serum ตรวจที่ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) สหรัฐอเมริกา

จากการศึกษาพบอะไรบ้าง

จากการเก็บข้อมูล ตั้งแต่วันที่ 1 - 31 ตุลาคม 2540 มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดจำนวน 91 ราย สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลจะนำมาเฉพาะผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ MAT จาก CDC ครบทั้ง acute และ convalescent และคุณสมบัติเข้าได้กับ criteria ที่ตั้งไว้เท่านั้น ซึ่งมีจำนวน 74 ราย คิดเป็น ร้อยละ 81 ของจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด พบว่า ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยในร้อยละ 54.1 เพศชาย ร้อยละ 81.1 เพศหญิงร้อยละ 18.9 อายุเฉลี่ย คือ 35 ปี (15 - 73 ปี) อยู่ในช่วง 21- 40 ปี ร้อยละ 51.3 อาชีพที่พบบ่อยคือ ทำนาร้อยละ 52.7 รองลงมาคือ รับจ้าง ร้อยละ 25.7 มีภูมิลำเนาอยู่ในอำเภอเมืองมากที่สุดร้อยละ 79.7 จากการวินิจฉัยของแพทย์ พบว่า มีโรคเลปโตสไปโรซิส หรือ สงสัยร้อยละ 29.7 ถูกวินิจฉัยโรคว่าเป็น Fever, Pyrexia, Viral Infection หรือ Systemic Infection ร้อยละ 28.4 และ Upper Respiratory Infection ร้อยละ 20.3

อาการที่พบในผู้ป่วยส่วนใหญ่ คือ ไข้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นอาการที่เป็นเกณฑ์ในการรับผู้ป่วย อาการที่พบบ่อยรองลงมา คือ คลื่นไส้/อาเจียน ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป, อ่อนเพลีย และค่า Blood Urea Nitrogen (BUN) มากกว่า 27 mg % (ค่าปกติของโรงพยาบาลอุดรธานี 8 - 26 mg %) ส่วนตาแดง อาการเหลือง และ มีคอแข็งนั้นพบน้อย

จากการตรวจ Serology พบว่า มีผล 1 : 100 ขึ้นไป คิดเป็น ร้อยละ 83 (63 ราย) โดยมี 4- fold rising จำนวน 27 ราย (ตารางที่ 1) และเมื่อแบ่งตาม serotype พบว่า serotype ที่พบบ่อยที่สุด คือ bratislava 35 ราย รองลงมา คือ autumnalis 21 ราย และ australis 7 ราย นอกจากนี้ยังพบ serotype อื่น ๆ เช่น geogia, djasiman, bataviae, javanica, icterohaemorrhagiae และ cynopteri เป็นต้น

นอกจากนี้ในการศึกษาฯ ได้ส่งซีรัม ตรวจหาเชื้ออื่น ๆ ด้วย ได้แก่ การตรวจหา melioidosis โดยวิธี IHA (Indirect haemagglutination assay) โดยมีผลบวกของการเจาะเลือดครั้งใดครั้งหนึ่งที่ titer มากกว่า 1: 160 หรือ 4 - fold rising ของการเจาะเลือดสองครั้ง พบว่า ในผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสจากผล MAT มีผลบวกของ melioidosis

ร้อยละ 48.8 (20/41) และตรวจหา scrub typhus โดยวิธี IFA (Immunofluorescence assay) โดยมีผลบวกในการเจาะเลือดครั้งใดครั้งหนึ่ง เป็น IgG หรือ IgM ที่ titer ตั้งแต่ 1: 400 ขึ้นไป หรือ ในการเจาะเลือดสองครั้ง มี 4-fold rising ถึงที่ titer ตั้งแต่ 1 : 200 ขึ้นไป พบว่า ในผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสจากผล MAT มีผลบวกของ scrub typhus ร้อยละ 9.8 (4/41)

จากผลที่ได้เราทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบเพื่อหาเกณฑ์ในการคัดกรองโรคเลปโตสไปโรซิส โดยใช้ การเปรียบเทียบกับเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก และเปรียบเทียบอาการ อาการแสดง และการตรวจต่าง ๆ จากเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกมีการวินิจฉัยโรคเลปโตสไปโรซิส (ตารางที่ 2) โดยมีเกณฑ์ ดังนี้

1. Presumptive Diagnosis วินิจฉัยจาก

1.1 อาการและอาการแสดง รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ในส่วนของ 1) หรือ ส่วนที่ 1 รวมกับมีประวัติในการสัมผัสสัตว์ หรือน้ำที่สงสัยว่าเป็นแหล่งโรค มีคะแนนตั้งแต่ 26 คะแนนขึ้นไป

1.2 อาการและอาการแสดง รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมกับมีประวัติในการสัมผัสสัตว์ หรือน้ำที่สงสัยว่าเป็นแหล่งโรค และ ผลการตรวจ MAT มีคะแนนตั้งแต่ 25 คะแนนขึ้นไป

2. Possible Diagnosis วินิจฉัยจากอาการและอาการแสดง

รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีคะแนน ตั้งแต่ 20 - 25 คะแนน

จากเกณฑ์ดังกล่าว เมื่อนำผลการตรวจ MAT ที่ไตเตอร์มากกว่า 1:400 ขึ้นไป และ 4-fold rising ถือเป็นผู้ป่วย เปรียบเทียบกับเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกตั้งแต่ 20 คะแนนขึ้นไป พบว่า ความไว (sensitivity) ร้อยละ 68 (28/41) และ ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 58 (19/33) ค่าพยากรณ์บวก (predictive value positive) ร้อยละ 64 (28/42) และ ค่าพยากรณ์ลบ (predictive value negative) ร้อยละ 59 (19/32) (ตารางที่ 3)

เมื่อนำอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย มาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยตามนิยามจากผล MAT พบว่าอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ โปรตีนในปัสสาวะเกิน 1 บวก และ BUN มากกว่า 27 mg%

นอกจากนี้ เมื่อนำอาการที่พบได้มากที่สุด 3 อาการ คือ ไข้ ปวดศีรษะ และปวดกล้ามเนื้อ แล้วนำมาเปรียบเทียบกับผล MAT พบว่า มีความไวในการตรวจจับถึง ร้อยละ 92 (36/39) แต่มีความจำเพาะต่ำมาก คือ ร้อยละ 14.29 (5/35) ดังนั้นจึงมีการนำอาการแสดง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาช่วย และพบว่า การเพิ่มโปรตีนในปัสสาวะ ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไปรวมกับอาการทั้งสาม ถึงแม้ความไวจะลดลงเป็น ร้อยละ 56 แต่ความจำเพาะเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 80 ส่วนอาการและอาการแสดงอื่น ๆ ถึงแม้จะมีความไว และค่าพยากรณ์บวกเพิ่มขึ้น

แต่ความไวต่ำเกินไป ยกเว้นการเพิ่มประวัติสัมผัสสัตว์ หรือน้ำที่อาจเป็นแหล่งโรค ทำให้ความไวเพิ่มขึ้น แต่ความจำเพาะต่ำมาก (ตารางที่ 4) **ข้อเสนอแนะ**

จากการศึกษาในครั้งนี้ พบว่า เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ที่ได้ 20 คะแนนขึ้นไป ถึงแม้จะมีความไวและความจำเพาะไม่มาก แต่ก็ไม่น้อยเกินไป อาจจะช่วยในการคัดกรองโรคได้ แต่ในสภาพจริงอาจมีความยุ่งยากเนื่องจากต้องนำมาคำนวณด้วย สำหรับอาการที่มีความไวมากที่สุด คือ ไข้ ปวดศีรษะ และปวดกล้ามเนื้อ ก็ไม่เฉพาะเจาะจงเลยที่จะนำมาช่วยในการวินิจฉัยในช่วงที่ไม่มีภาวะโรค เนื่องจากโรคอื่น ๆ ก็มีอาการคล้ายกัน แต่เมื่อนำการตรวจ urine albumin ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป มาช่วยก็จะทำให้วินิจฉัยได้แม่นยำมากขึ้น จากประสบการณ์ผู้เขียนนำมาลองใช้ดูก็ช่วยในการวินิจฉัยได้ และทำให้นึกถึงโรคเลปโตสไปโรซิสมากขึ้นเมื่อตรวจพบ urine albumin ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป ถ้าท่านผู้อ่านสนใจก็ลองนำไปใช้ดู ถ้ามีโอกาสก็สามารถนำไปศึกษาต่อ หรือนำไปเปรียบเทียบกับโรคอื่น ๆ เช่น Melioidosis และ Scrub typhus ซึ่งเราพบการติดเชื้อซ้ำซ้อนก็น่าจะเกิดประโยชน์มาก อย่างไรก็ตามเราได้ข่าวว่ากรมวิทยาศาสตร์การแพทย์กำลังเก็บรวบรวมผู้ป่วยที่เป็นไข้ไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งอาจจะอธิบายเรื่องการตรวจพบเชื้อที่ซ้ำซ้อนกันได้ในอนาคตต่อไป

จากเกณฑ์ที่ได้จากการศึกษา คือ ไข้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ และ Urine albumin ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป อาจจะช่วยใน

การวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสได้ทันเวลาที่ แต่สำหรับการเฝ้าระวังโรคของสำนักกระบาดวิทยาก็มีเกณฑ์ในการเฝ้าระวังเช่นกัน โดยใช้เกณฑ์ทางคลินิก (Clinical Criteria) และเกณฑ์ทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory Criteria) ท่านสามารถค้นหาได้จาก URL: <http://epid.moph.go.th/dssur/zoonosis/lepto.htm> และอย่าลืมว่าเมื่อไรที่ท่านสงสัยว่าเป็นเลปโตสไปโรซิสท่านสามารถรายงานและออกสอบสวนโรคได้เลย ไม่ต้องรอยืนยันการวินิจฉัย

ตารางที่ 1 แสดงผล MAT และจำนวนผู้ป่วย

ผล MAT	จำนวนผู้ป่วย (ราย)
- negative	13 (17%)
- positive (titer ตั้งแต่ 1: 100 หรือ four-fold rising)	63 (83%)
four-fold rising	27
titer สูงสุดใน acute หรือ convalescent serum	
1 : 100	9
1 : 200	11
1 : 400	3 (1 รายมี four-fold rising)
= >1 : 800	38 (26 รายมี four-fold rising)

ตารางที่ 2 แสดงคะแนนตามหลักเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลก (WHO)

อาการและอาการแสดง	คะแนนตาม WHO
1. อาการ อาการแสดง	
- ไข้	2
- มีไข้ ตั้งแต่ 39 องศาเซลเซียสขึ้นไป	2
- ปวดศีรษะ	2
- ปวดกล้ามเนื้อ	4
- ตาแดง (conjunctival suffusion)	4
- Meningism	4
- มีอาการทั้ง ตาแดง ปวดกล้ามเนื้อ และ Meningism	10
- ตัวเหลือง หรือ ตาเหลือง	1
- urine albumin ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป หรือ BUN ตั้งแต่ 27 mg % ขึ้นไป	2
2. มีประวัติสัมผัสสัตว์ หรือน้ำที่อาจเป็นแหล่งโรค	10
3. ผลการตรวจทาง serology	
- single serum low titer	2
- single serum high titer	10
- paired serum four - fold rising	25

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกที่คะแนน 20 กับการป่วยและไม่ป่วย โดยใช้เกณฑ์ MAT 1:400 ขึ้นไป หรือ 4 - fold rising

ผล MAT WHO clinical score	1 : 400 ขึ้นไป หรือ 4 - fold rising (case)	น้อยกว่า 1 : 400 หรือ negative (non-case)	รวม
ตั้งแต่ 20 ขึ้นไป	28	14	42
น้อยกว่า 20	13	19	32
รวม	41	33	74

ตารางที่ 4 แสดงอาการ และอาการแสดง ที่เพิ่มในอาการทั้ง 3 อาการ เปรียบเทียบในผู้ป่วยและไม่ป่วย (จากผลMAT) แบ่งตาม ความไว ความจำเพาะ ค่าพยากรณ์บวก และค่าพยากรณ์ลบ

อาการ / อาการแสดง ที่เพิ่ม	ความไว (sensitivity)	ความจำเพาะ (specificity)	ค่าพยากรณ์บวก (PPV)	ค่าพยากรณ์ลบ (NPV)
- อาการทั้ง 3 อาการ	92.31	14.29	54.54	62.50
- มีไข้ ตั้งแต่ 39 องศาเซลเซียสขึ้นไป	30.77	74.29	57.14	49.06
- ปวดท้อง	17.95	85.71	58.33	48.39
- ตาแดง (conjunctival suffusion)	20.51	88.57	66.67	50.00
- Meningism	0	94.29	0	45.83
- ตัวเหลือง หรือ ตาเหลือง	12.82	94.29	71.43	49.25
- คับโต	17.95	91.43	70.00	50.00
- urine albumin ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป	56.41	80.00	75.86	62.22
- BUN ตั้งแต่ 27 mg % ขึ้นไป	23.08	97.14	90.00	53.13
- Creatinine ตั้งแต่ 1.9 ขึ้นไป	19.44	97.14	87.50	53.97
- เกร็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 / mm ³	7.89	97.14	75.00	49.28
- มีประวัติสัมผัสสัตว์ หรือ น้ำที่อาจเป็นแหล่งโรค	92.31	17.14	55.38	66.67

เอกสารอ้างอิง

1. คาริกา กิ่งเนตร. ประวัติการระบาดและแนวทางป้องกันควบคุมโรคโรคลेปโตสไปโรซิส (Leptospirosis). [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก URL: <http://nonthaburi.moph.go.th/cyber/journal/tomj/v19/d2.htm>
2. สำนักโรคระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. โรคในระบบเส้นระวัง. [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก URL: <http://epid.moph.go.th/dssur/zoonosis/lepto.htm>
3. Peter Speelman, Leptospirosis. In : Anthony S. Fauci et. al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 14th edition. Newyork : The McGraw-Hill Companies, 1998 : 1036-1038.
4. W.Edmund Farr. Leptospira species (Leptospirosis). In : Gerald . Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 4th edition. New york : Churchill Livingstone, 1995 : 2137-2141.
5. Faine S. Guidelines for the control of Leptospirosis. Department of Microbiology, Monash University, Melbourne, Australia: World Health Organization Geneva, 1982 : 50-51.
6. วลัยรัตน์ ไชยฟู. การศึกษาทางคลินิกเพื่อหาคำนิยามของโรคลेปโต สไปโรซิส. วารสารการแพทย์ กลุ่มเครือข่าย 6/22541 ; 2 : 170 – 82.