



Leptospiroz: “Yeni fark edilen eski bir enfeksiyon hastalığı”

Leptospirosis: “Newly discerning but an ancient infectious disease”

Vedat Turhan*, Mustafa Hatipoğlu

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul, Türkiye.

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş tarihi : 26 / 10 / 2011

Kabul tarihi : 22 / 01 / 2012

* Yazışma Adresi:

Vedat Turhan
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Servisi,
İstanbul, Türkiye
e-posta: vedatturhan@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Leptospiroz
Weil hastalığı
Hepatonefrit
İdrar bozuklukları
Salgın
CPK
Trombositopeni
Renal yetmezlik

Keywords:

Leptospirosis
Weil's disease
Hepatonephritis
Urine abnormalities
Outbreak
CPK
Thrombocytopenia
Renal failure

ÖZET

Leptospiroz global iklim değişikliğinin giderek belirginleştiği günümüzde ülkemiz açısından da oldukça önemli bir zoonotik hastalıktır. Tropikal ve yağışlı bölgeler başta olmak üzere dünyanın çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan afet (deprem, tsunami, toprak kayması, sel, ani veya şiddetli yağmurlar) ilişkili salgınlar şeklinde görülebilir. Gelişmiş ülkeler de dahil olmak üzere hastalığa maruziyetin olduğu seyahat hastalığı, meslek hastalığı, doğa sporları sonrası akut ateş etyolojisinde ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu hastalığa *Leptospira* genusunun patojenik türleri neden olmaktadır. Etken patojen bir çok hayvan tarafından taşınmakta, bu hayvanların böbreklerinde uzun süre kalmakta, çıkartılarının kirlettiği çevre veya enfekte hayvan ile temas sonrası bulaşmaktadır. Asemptomatik klinik tablodan çoklu organ yetmezliğinin geliştiği %5-40'a varan mortalitenin beklendiği Weil hastalığı (sarılık, karaciğer, böbrek yetmezliği, hemorajik diyatez) veya başka klinik tablolarla seyredebilmektedir. Risk faktörlerini taşıyan bireylerde, ateş, sarılık, kas ağrıları, konjunktival kızarıklık, periorbital ağrı, baş ağrıları gibi şikayetleri olan, transaminaz yüksekliği, üre-kreatinin yüksekliği ve tam idrar tetkikinde anormallikler ile birlikte nötrofil, trombositopeni ve/veya CPK yüksekliği bulunan hastalarda leptospiroz tanı testlerine başvurulmalıdır. Hastalığın ilk haftasında ELİSA testi daha duyarlıdır. Mikro Aglutinasyon Testi (MAT) ise güçlükleri olmasına rağmen hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin tespitinde altın standart olma özelliğini korumaktadır. Özellikle Leptospiroz epidemilerinde kullanılmak üzere lateks aglutinasyon testleri, idrar dipstick testleri gibi hızla yapılabilen, kolay ulaşılan ve yaygınlaşmış testlere gereksinim vardır. İnsanlar için de etkili bir aşı geliştirilmesi ile hekimlerde duyarlılığın artırılmasına ihtiyaç vardır.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S163-S168

ABSTRACT

Today, leptospirosis is also an important disease for our country which is commonly encountered type of zoonosis throughout the world especially in tropical regions. Leptospirosis can be seen as a natural disasters (earthquakes, tsunami, land sliding, flooding, sudden or heavy rains) associated outbreaks in tropical and plentiful rainy areas. Leptospirosis should be investigated in the occurrence of acute fever together with some occupational activities, recreational activities, or travel infections in both of developed and developing countries. Leptospirosis is an acute infectious disease caused by a spirochete of the pathogenic form *leptospira* gender. The pathogens are transmitted a lot of infected animal and retain in their kidneys for along time and eliminate them in the urine. Transmission follows contact with fresh water contaminated with the urine of infected animals. Leptospirosis course is vary; ranging from asymptomatic infections to severe in some cases with fatality ranging to 5 to 40 percent together with multiorgan failure (jaundice, liver and renal failures, haemorrhagic diathesis). Leptospirosis tests should be applied to patients who have cardinal symptoms and clinical findings as well as high fever, periorbital/frontal headache, myalgia, conjunctival hyperemia, neutrophilia, increased ALT/AST, increased CPK or thrombocytopenia, urine abnormalities, elevation of urea and creatinine. Leptospirosis-ELISA test is one of the standart methods to perform and more sensitive especially in the first week of the disease. Microagglutination test (MAT) still has a gold standart in the diagnosis of leptospirosis despite it's complexity to control, perform, and interpret. Preferring of the “rapid and easy to perform tests” like slide agglutination test or urine dipstick tests for leptospirosis diagnosis could be reasonable especially in the leptospirosis outbreaks. Currently, there is a need to development of an effective vaccine

for humans and also increase awareness in doctors against to leptospirosis.
J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S163-S168

© 2012 OMU

1. Giriş

Leptospiroz, *Leptospira* türlerinin etken olduğu dünyada izlenen en yaygın zoonozdur ve insanlar tesadüfi konaktırlar. Hastalık son zamanlarda tropikal ve yağışlı bölgeler başta olmak üzere dünyanın çeşitli bölgelerinde çıkan afet ilişkili salgınlar nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Meites ve ark., 2004; Pappas ve ark., 2008). Leptospiroz, genel adı leptospira olan uzun sarmal mikroorganizmaların evcil hayvanlarda, insanlarda ve rodentlerde neden olduğu vaskülit sonucu gelişen ve bifazik seyreden, çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilen bir grup multiorgan hastalığıdır. Sıklıkla gelişmekte olan ülkelerin hastalığı olmasına rağmen, gelişmiş ülkelerde de özellikle kontamine su ile kirlenmenin olduğu belirli meslekler, bazı bölgelere seyahat, bazı sportif ve askeri faaliyetler ile doğal afetler risk faktörü olabilir (Pappas ve ark., 2008).

2. Tarihçe

Leptospirozun ilk farkedilen formu, yani ikterik formu Weil hastalığıdır. Ateş ve sarılık çok bariz semptomlarıdır. Anikterik leptospiroz ise bugün bile dünyanın hemen her yerinde gözden kaçabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Weil hastalığı epidemik şekillerine nadiren rastlandığından ya da nadiren fark edilip bildirildiğinden uzun zaman diğer sarılıklar arasında değerlendirilmiştir. Minorca adasında 1745 yılında meydana gelen bir epidemik dikkat çekmiş, dönemin Fransız ve Alman yazarları ayrı tipte seyreden ikteriklerden bahsetmişler, ancak yine de kataral tipte sarılıklar ile karıştırılmaya devam edilmiştir. Alman asıllı hekim Adolf Weil 1886 yılında titreme ile yükselen ateş, miyalji, karaciğer ve dalağın büyümesi, nefrit, hemoraji ve sarılık ile seyreden dört vaka bildirmiştir (Onul, 1980). Bu gelişmelerden 20 yıl kadar sonra 1907 yılında Stimson tarafından sarı humma epidemisi esnasında ölmüş olan bir hastanın böbreğinden ilk kez leptospira spiroketleri izole edilmiştir. Daha sonra ise Inaba ve arkadaşları 1916 yılında Japon maden işçilerinden ve Uhlenhut ve Fromme 1946 yılında Fransa'daki Alman siper hastalığına yakalanmış askerlerden leptospiraları izole etmeyi başarmışlardır (Levett, 2001). Ülkemizdeki ilk leptospiroz olgusu ise 1915 yılında Nüzhet ve Reşat Rıza beyler tarafından bildirilmiştir (Reşat, 1915; Şerif, 1922).

3. Mikrobiyoloji

Leptospiralar, bakteriler için alışlagelen klasik besiyerlerinde üremezler. 18-30°C ve 7,2-7,6 pH'da ürer. Üreme için kan, serum gibi organik maddelere, B1 ve B12 vitaminleri ile demir ve uzun zincirli yağ asitlerine gereksinim duyar. Uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu enerji kaynaklarını sağlarlar. Enerji kaynağı olarak aminoasit ve karbonhidratları kullanmazlar. Amonyum tuzları ana nitrojen kaynaklarıdır (Kaufmann ve Weyant, 1995).

Leptospira genus'u serolojik, moleküler ve genetik olarak sınıflandırılabilir. Öte yandan serolojik sınıflama epidemiyolojik olarak kullanışlı olup, *Leptospira* türleri iki büyük kompleks içinde gruplandırılır. Biflexa türü hastalık yapmayan saprofitik suşları; interrogans türü de patojenik suşları

kapsar. Her iki kompleks içinde antijenik farklılık gösteren serotipler (serovar) vardır. Ortak antijen taşıyan tipler serogrup olarak sınıflandırılırlar. Halen "*Leptospira interrogans sensulato*" türü içinde geleneksel yöntemlere göre belirlenen 300'den fazla serotip (serovar) ve 26 serogrup bulunmaktadır. Son yıllarda leptospira serotipleri ile oluşturdukları klinik tabloların ağırlığı arasında bariz bir ilişki bulunmadığına dair iddialar söz konusudur. Bununla birlikte Storck ve ark. (2010) *L. Icterohemorrhagiae* gibi bazı serovarların daha ciddi hastalık tabloları ile seyrettiğine dair kanıtlar olduğunu bildirmişlerdir.

4. Epidemiyoloji

"Bataklık ateşi", "Stuttgart disease", "rice field fever", "swamp fever", "swineherd fever", "seven-day fever", "Weil hastalığı" vb birçok adlarla da anılan leptospiroz günümüzde dünyanın en sık karşılaşılan antropozoonotik hastalığı olarak kabul edilmektedir (Lim, 2011). Dünyadaki yıllık insidansı ılıman bölgelerde 0,1-1/100.000, tropikal bölgelerde 10-100/100.000 arasında değişmektedir. Salgın esnasında ve riskli gruplarda insidans 100/100.000'ün çok üzerindedir (Kriangsak ve ark., 2010).

Dünyada farklı coğrafik bölgelerin her birinde hakim olan farklı leptospira serotiplerine rastlanabilmektedir. Bunlar kemiricilerin doğal bir enfeksiyonudur. Özellikle *Mus decumanus* gibi tarla fare gruplarında taşıyıcılık özelliği de bulunur. Bu kemiricilerin yanı sıra başka yabancı ve evcil birçok hayvan da leptospirayı böbrek tübüllerinde taşıyarak idrarla dış ortama ve çevreye saçmaya devam ederler. Su, besin maddeleri ve toprak leptospiralar ile bulaşır. Bu yoldan insanları enfekte eder. Bulaşda en önemli araç-ortam ise sudur. İçerek veya bulaşık nehir ve göllerin içinde yüzerek enfeksiyonu almak mümkündür (Onul, 1980).

Leptospiralar canlıların dışında suda ve toprakta aylarca yaşayabilir. Deniz suyunda bile 24 saat yaşayabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde eğlence amaçlı yapılan rafting vb. su sporları leptospiroz endemilerinin başlıca sebeplerindedir. Malezya'nın Borneo adlı bölgesinde 2000 yılında yapılan su sporları müsabakası esnasında 158 yarışmacının %44'ünde leptospiroz bulguları ortaya çıkmıştır. Bu müsabakada leptospirozun bulaşma riski açısından Segama nehrinde yüzmeyle atfedilen risk oranı %38 olmuştur. 1987-1991 yılları arasında Hollanda'da bildirilen 237 vakanın hemen tamamı seyahat edenlerde tanımlanmıştır. ABD'de bir triatlano katılan atletlerde muhtemelen yarış sırasındaki 1,5 millik yürüyüşten kaynaklanan leptospira enfeksiyonu bildirilmiştir (Haake ve ark., 2002; Morgan, ve ark., 2002; Sejvar, ve ark., 2003). Sri Lanka'da özellikle aşırı yağışların ardından ortaya çıkan leptospiroz epidemilerinin sonucunda binlerce leptospiroz vakası ve yüzlerce insan kaybı bildirilmeye başlanılmıştır. Örneğin sadece 2008 yılı içerisinde resmi kayıtlara geçen toplam leptospiroz vaka sayısı 7423 ve kaybedilen vaka sayısı ise 207 (%2,6) dir. Bu olgular en az Ocak ayında, en fazla ise Eylül ayı içerisinde saptanmıştır (Sri Lanka CDC, 2008). Leptospirozun öneminin son yıllarda daha iyi anlaşılması ve yaygın olarak tanınmaya başlaması ile birlikte dünyada da

önemli bir konuma sahip olmuştur. Örneğin Hindistan'da Leptospiroz sadece enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının değil, göğüs hastalıkları, göz hastalıkları, dahiliye, nefroloji, nöroloji, gastroenterohepatoloji uzmanlarının ve pratisyen hekimlerin gündemini işgal eden bir hastalık olmuştur (Rathinam, 2005). Araştırma merkezlerinde de leptospiroza yönelik immüno-biyolojik çalışmalar ve aşı geliştirme gayretleri artmıştır. Bunun en büyük nedeni ise Hindistan'daki içme ve kullanma sularındaki problemler, kanalizasyon vb. altyapıdaki kronik sorunlar, aşırı yağışların oluşturduğu seller ile leptospiroza ilişkin farkındalığın artmış olmasıdır (EMEK, 2010). Tropikal bölgelerde özellikle yağmurlu mevsimlerde nedeni bilinmeyen ateşin en önemli nedeni leptospirozdur (Turhan, 2007).

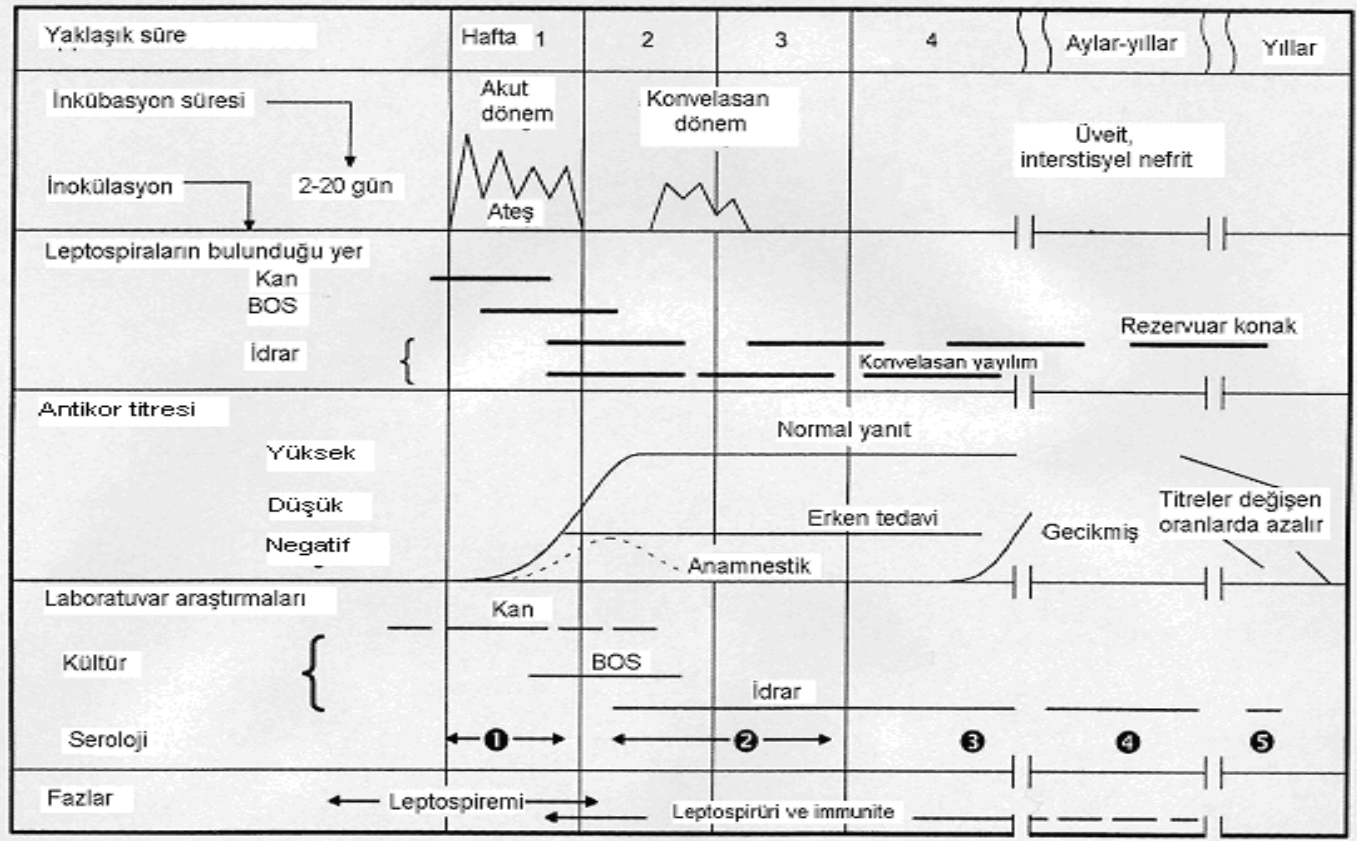
Etken, hastalığın ilk haftasında kanda ve organlarda bulunmaktadır. Bundan sonra farelerde olduğu gibi idrarla dışarı çıkar. Doğal olarak hasta idrarları ile de enfekte olma ihtimali vardır. Bazı ülkelerde leptospiroz maden işçileri, su ve kanalizasyon işçileri, pirinç tarlası çalışanları, laboratuvar çalışanları ve bazı durumlarda da askerler açısından meslek hastalığı konumundadır. Bundan dolayı erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür.

Ülkemizde bildirilen leptospiroz olgularının azlığının hiperendemik bir ülke olmayışımızın yanı sıra farkındalığın henüz yeterli düzeye gelmeyişi ve tanı problemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Türkiye'de leptospiroz ile ilgili çalışmalar sıklıkla hayvanlarda yapılan seroepidemiolojik çalışmalar ile insanlarda olgu sunumları niteliğindedir. Weil hastalığı ile ilgili olgu sunumları daha çok pirinç ekiminin yapıldığı Çukurova (Saltoğlu ve ark., 1997) ile Karadeniz (Leblebicioğlu ve ark., 1996) ve Bursa- Karacabey harası başta olmak üzere Marmara bölgelerini (Çaşkurlu,

1995; Çetin, 2004; Gürcüoğlu ve ark., 2009) içermektedir ve hiperendemik bölgelere göre çok az sayıdadır. İç Anadolu (Erdoğan ve ark., 2006) ve Doğu Anadolu Bölgeleri'nden (Buzgan ve ark., 2003) beşeri hastalık bildirimini yok denecek kadar azdır. Oysa başta sığırlar (%26) gibi evcil hayvanlara (Blu ve ark., 1990; Ertaş ve ark., 2002; Şahin ve ark., 2002) ve sokak köpeklerine (Aslantaş ve ark., 2005) yönelik yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda seropozitifliğin yüksek değerlere kadar ulaştığı (%43,96) görülmüştür. Geçtiğimiz son 10 yıl içerisinde leptospiroz ile ilgili saha çalışmaları, hayvan çalışmaları ve çok sayıda beşeri leptospiroz olgusuna dayanan analiz çalışmaları ulusal ve uluslararası tıbbi dergilerde yer almaya başlamıştır (Esen ve ark., 2004; Turhan, 2007). İnsidans, insanlarda yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda %2-12 oranlarında tespit edilmiştir. Türkiye'de *L. icterohemorrhagiae*, *L. grippityphosa*, *L. bovis*, *L. hebdomadis*, *L. autumnalis*, *L. sejroe*, *L. hardjo*, *L. pomona*, *L. butembo*, *L. wijnberg*, *L. bratislava* ve diğer bazı serotipler izole edilmiştir.

5. Patogenez ve patoloji

Leptospiralar kuluçka dönemini izleyerek üredikleri giriş yerinden kan yoluyla yayılırlar. Giriş yerleri kesiler veya abrazyonlardan, mukozalar ve konjunktivalardan, mikrobik damlacıkların aerosol inhalasyonları ile ya da çok nadir de olsa sindirim yolu ile olabilir. Sistemik bir vaskülit oluşur, spiroketlerin doku ve organlara ulaşması kolaylaşır böylece oldukça geniş bir spektrumdaki leptospiroz kliniği ortaya çıkar (Turhan ve ark., 2006b). Leptospiraların hangi mekanizmalarla hastalık oluşturduklarının mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır.



Şek. 1. Leptospirozun evresine göre gözlenen klinik ve laboratuvar bulgular (Levett, 2001).

Tablo 1. Farklı merkezlerde Leptospiroz tanısı konulan vakalardaki semptom ve bulguların görülme sıklığı (%)

Semptomlar	Puerto-Rico 1956- 1963 208 Olgu		GATA HEH Şubat-Temmuz 2004 22 Olgu	Samsun 19 Mayıs Üni. 1991-1995 12 Olgu	Çukurova Üni. 1994-1995 12 Olgu	Şişli Etfal Hst. 1998-2003 16 Olgu
	Anikterik Olgular	İkterik Olgular				
Ateş	100	99	90	75	100	88
Konjunktivit	100	98	22	33	33	88
Miyalji	97	97	64	100	58	75
Baş ağrısı	82	95	81	50	50	50
Titreme	84	90	50		100	
Farenjit	72	87	33			
Bulantı	71	81	68		92	75
Kas hassasiyeti	70	79	64			
Kusma	65	75	68		92	25
Hepatomegali	60	80	16	50 (HSM)	42	69
Taşikardi	64	83				
İkter	0	100 (Weil)	9	100 (Weil)	92 (Weil)	100 (Weil)
Gözlerde yanma	54	38				
İshal	25	30	40		8	25
Öksürük	11	36		25		
Akciğer bulguları	35	12	16		25 (Dispne)	
Adenopati	4	29	4		25	
Peteşi ve ekimozlar	8	14		50(Hemorajik Diatez)		
Hipotansiyon	12	5				
Ense sertliği	5	14	12			
Hemoptizi	0	19				
Koma	2	12	4			
Konjunktival kanama	4	9				
Makulopapüler deri döküntüleri	3	10				25
Diastolik hipertansiyon	3	8				
Kanlı ishal	1	6	4.5		33	
Splenomegali	2	5	12			25
Hematemez	0	6				
Epistaksis	0	5	4		17	
Herpes labialis	3	2	4			

İskelet kaslarında fokal nekroz ve nekrobiyoz görülmesi tipiktir. Hastalıkta özellikle böbrek, karaciğer, akciğer ve sürrenallerde hemorajik diyateze bağlı olarak kanamalar görülebilir. Sarılık varsa dokularda safra boyları birikebilir. Sarılık hepatoselüler nekrozla birlikte değildir; hepatik kapillerlerin vasküler hasarı nedeniyle gelişir. Böbreklerde özellikle tübülüslerde dilatasyondan ciddi dejenerasyon ve nekroza kadar gidebilen belirtiler görülebilir. İnterstisyel ödem ve hücre infiltrasyonu vardır. Böbrek yetmezliği özellikle tübüllerde oluşan hasardan dolayı gelişir. Renal tübüler hasardan ise daha çok hipoksemi veya immün kompleks glomerulonefriti sorumludur (Kılıçturgay, 1990).

6. Klinik

Hastalık çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Ayırıcı tanısında menenjit, pnömoni, nefrit, Kawasaki sendromu, toksik şok sendromu, tifo, lejyonelloz, eozinofilisiz formdaki trişinelloz, hepatitler, deng ateşi, influenza, sıtma ve meningoensefalitler düşünülmelidir. Anikterik formu %60-%70 sıklıkla, nonspesifik belirtilerle karşımıza çıkar ve genellikle kendini sınırladığından doğru tanı konmaz. Bu klinik 2-3 haftada iyi olur; ancak nekahati uzundur. Sadece %10-%15'i sarılık, proteinüri ve hemoraji ile Weil hastalığı kliniğinde seyrederek ve mortalitesi %5-%40 arasında bildirilmiştir (Lim, 2011).

Akut ve ateşli bir hepato-pulmoner-muskulo-nefrit olarak özetleyebileceğimiz leptospiroz olgularında diğer pek çok organ ve sistem tutulumu da söz konusu olabilir. Leptospiroz olgularında kardiyak semptom ve bulgular da (örneğin ciddi bradikardi, perikardit, vb. olabilir (Assimakopoulos ve ark., 2007). Klinik seyir ile ilgili birtakım bilgiler Şek. 1 ve Tablo 1’de sunulmuştur.

7. Tanı

Leptospiranın tanısı doğru zamanda doğru örnekten doğru testleri yapmak ile mümkün olabilir. Hastalığın ilk haftası içinde leptospira kandan, idrardan ve BOS’dan özel besiyer-

lerine (Korthoff veya Fletcher yarı katı besiyeri) ekilerek, 30°C’de enkübe edilirse 5-10 gün sonra üreyen leptospiralardan karanlık alan mikroskopunda görülebilir.

Çok sayıda serolojik yöntemlerle ikinci haftadan itibaren serolojik tanı mümkündür. Akut leptospirozun ateşli döneminde alınan örneklerde spesifik antikorlar bulunmaz, bundan dolayı beşinci günden itibaren ideal olarak ise 10-14 gün sonra tekrar örnek alınmalıdır. Akut ve nekahat faz serumlarının antikor titrelerinde 4 misli artış, tanı koydurucudur.

Leptospiroz tanısında kültür ile izolasyon güç ve oldukça uzun zaman aldığından, canlı leptospiralardan antijen olarak kullanıldığı MAT standart “referans prosedür” olarak kabul edilir ve serolojide yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Test edilecek serumlarda ısı ile inaktivasyona gerek yoktur. MAT; özgüllüğü yüksek, hızlı sonuç veren, serovar spesifik ancak zahmetli bir testtir ve akut faz örneklerinde duyarlılığı düşüktür. Ülkemizde ise MAT pozitifliği açısından eşik değerinin saptanabilmesi için geniş denek serili güncel seroepidemiolojik çalışmalara gereksinim vardır. Lyme hastalığı, sifiliz, lejyonelloz, boreliyoza varlığında çapraz reaksiyonlar bilinmektedir. ELISA testi, insanlarda cins-spesifik tarama testi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. IgM, IgA ve IgG antikorlarını saptar. Hastalığın birinci haftasında IgM’yi saptama açısından MAT’tan daha duyarlıdır. ELISA yöntemi ile ikterik olgularda BOS’ta da IgM saptanabilir. Son senelerde gelişmiş laboratuvarlarda amplifikasyon yöntemleri kullanılarak mikroorganizmaların DNA’sı kan, BOS ve idrarda hastalığın erken döneminde saptanabilmektedir (Sunbul ve ark., 2001; Bedir ve ark., 2010).

Leptospirozda lökosit sayısı normal olabildiği gibi, lökopeni (nadiren) veya lökositoz (70.000/mm³e kadar) olabilir. Genellikle orta şiddette bir anemi ve 20000-50000/mm³ sınırları arasında dolaşan bir trombositopeni (%50 olguda) söz konusudur (Kılıçturgay, 1990; Ardic ve Turhan, 2004; Solmazgül ve ark., 2005). Servisimizde izlenen bir olguda mevcut ateş, ishal ve 5000/mm³ gibi ciddi trombositopeni tablosunun leptospirozdan kaynaklandığı anlaşılmıştır. Orta Karadeniz

Bölgesi'nden bildirilen bir leptospiroz olgu serisinde ise 2800/mm³ kadar ciddi trombositopeni komplikasyonları yer almış (Şencan ve ark., 1998) ve mortalite açısından bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Turgut ve ark., 2002). Azotemi, oligüri ve anüri genellikle hastalığın ikinci haftası içerisinde görülür ancak bazen tablonun 3-4. gününde erkenden ortaya çıkabilir. Leptospiroz olgularının %70-80'inde idrar analizlerinde anormal bulgular mevcuttur; ilk haftada proteinüri, hyalen ve granüler silendiririler, piyüri, hematüri vardır (Cengiz ve ark., 2002; Turhan ve ark., 2005). Karaciğer enzimleri normalin 2-5 katı kadar yükselirler, serum bilirubin seviyeleri 80 mg/dL ye kadar yükselebilir de genellikle 20 mg/dL'nin altındadır. İlk haftada serum CPK seviyeleri çok fazla yükselir. Bu artış primer viral hepatitlerde görülmez. CPK daki artış oranının LDH deki artış oranına göre sıklıkla daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Akciğer grafisinde sıklıkla anormalliklere rastlanır. Alveoler kanama, nonkardiyojenik pulmoner ödeme bağlı diffüz alveoler dolma bulgusu veya bronkopnömoni benzeri lokalize infiltratlar (%25 olguda). Plevra effüzyonları da tanımlanmaktadır (Turhan ve ark., 2006a).

Menenjitte seyreden formda BOS'ta hücre 500-1000/mm³'nin altındadır. Genellikle lenfositöz söz konusudur. Viral menenjitlerin aksine BOS'ta protein 100 mg/dL'yi geçebilir. Hastanemizde takip edilen olguların berrak görünümdeki BOS incelemelerinde hakim olan hücre tipinin, sayıları 5-280 arasında değişen lenfosit olduğu, protein değerlerinin 465-1020 mg/dL, glukoz değerlerinin ise normal sınırlar içerisinde (54-99 mg/dL) olduğu saptanmıştır (Turhan, 2007).

8. Tedavi

Antibiyotik tedavisi olarak doksisiklin ve penisilin seçenekleri başta gelmekte ve ilk 3-4 gün içinde başladığı takdirde daha etkili olduğu kabul edilmektedir. Ciddi leptospiroz olgularında tanı geç konulduğu halde ya da hasta geç dönemde başvurduğu halde antibiyotik tedavisi (kristalize penisilin) ile iyi yanıt alındığına dair olgu bildirimleri mevcuttur (Buzğan ve ark., 2003; Demiroğlu ve ark., 2011). Bazı hastalarda penisilin tedavisine başlanmasından 4-6 saat sonra Jarish-Herxheimer tipinde reaksiyon (mevcut klinik bulguların alevlenmesi) görülebilir. Azitromisin, doksisiklin kadar etkili, uyum sorunu daha az, fakat daha yüksek maliyete sahip bir seçenektir (Nicholas ve ark., 2007; Kriangsak ve ark., 2010). Tedavide klasik öneriler hafif-orta şiddetli vakalarda amoksisilin ya da doksisiklinin verilmesi iken ağır vakalarda

kristalize penisilin 6-24 miü/gün dozunda verilmesi şeklindedir. Son 10 yılda yapılan olgu bildirimleri ve bazı çalışmalar ile seftriakson, kinolonlar, piperasilin-tazobaktam ve karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin de şiddetli vakalarda etkili olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır. Destekleyici tedavi klinik duruma göre eklenir. Dehidratasyon, hipotansiyon ve kanamalar ile mücadele edilir. Çoğunlukla geçici olan renal yetmezlikte birkaç kez hemodiyaliz gerekebilir. K vitamini, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyon destek tedavilerine ihtiyaç duyulabilir.

9. Korunma

Genel hijyen kurallarına uyulması ve kemiricilerin kontrolü büyük bir önem taşımaktadır. Leptospiroz açısından risk altındaki askerler arasında ("Panama Kanalı Deneyimi") haftada bir 200 mg doksisiklinin etkili bir profilaksi olduğu gösterilmiştir. Bu şema %95 etkilidir; plasebo grubunda atak oranı %4,2 iken tedavi grubunda oran %0,2 olmuştur (Takafuji ve ark., 1984). Güncel bir takım raporlar ise doksisiklin kemoprofilaksisinin etkili olmadığını iddia etmektedirler (Phimda ve ark., 2007). Veteriner tıbbında ve hayvan yetiştiriciliğinde leptospiroz aşısı yaygın olarak kullanılmakta ve aşılama önerilmektedir. Sığırların aşılmasının enfeksiyonu ve sonuç olarak fetal israfı önlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte taşıyıcılık önlenememekte ve periyodik aşı gerekmektedir (Bey ve Johnson, 1986). Yapılan çalışmalara rağmen, henüz leptospiroz ile ilgili insanlarda güven ve başarı ile kullanılacak bir aşı bulunmamaktadır (Lim, 2011).

Sonuç olarak, leptospiroz, su ile bulaşan ve sıklıkla gözden kaçabilen bir hastalıktır. Leptospiroz global iklim değişikliğinin giderek belirginleştiği günümüzde oldukça önemli bir enfeksiyon hastalığı konumundadır. Özellikle tabii afetler sonrasında karşılaşılan ve başta hepato-nefrit olmak üzere multi-organ tutulumu ile seyreden ateşli hastalıklarda akla getirilmelidir. Ciddi leptospiroz birçok ülkede yaşamı tehdit edebilen bir halk sağlığı problemidir. Risk faktörlerini taşıyan bireylerde, ateş, sarılık, kas ağrıları, konjunktival kızarıklık, nonhemorajik hiperemi, baş ağrıları gibi şikayetleri olan, azotemi ve transaminaz yüksekliği ile birlikte trombositopeninin ve/veya CPK yüksekliğinin eşlik ettiği hastalarda hastalığın fatalitesi yüksek olduğu için ayırıcı tanıda leptospiroz dikkate alınmalıdır (Karakaş ve Turhan, 2010). Etkili bir aşı geliştirilmesi ve hekimlerde duyarlılığın artırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Ardıç, N., Turhan, V., 2004. Leptospirozun laboratuvar tanısı. *İnfeksiyon Derg.* 18, 543-549.
- Aslantas, O., Ozdemir, V., Kilic, S., Babur, C., 2005. Seroepidemiology of leptospirosis, toxoplasmosis, and leishmaniasis among dogs in Ankara, Turkey. *Vet. Parasitol.* 129, 187-191.
- Assimakopoulos, S.F., Michalopoulou, S., Papakonstantinou, C., Lekkou, A., Syrokosta, I., Gogos, C., 2007. A case of severe sinus bradycardia complicating anicteric leptospirosis. *Am. J. Med. Sci.* 333, 381-383.
- Bedir, O., Kilic, A., Atabek, E., Kuskucu, A.M., Turhan, V., Basustaoglu, A.C., 2010. Simultaneous detection and differentiation of pathogenic and nonpathogenic *Leptospira* spp. by multiplex real-time PCR (TaqMan) assay. *Pol. J. Microbiol.* 59, 167-173.
- Bey, R.F., Johnson, R.C., 1986. Current status of leptospiral vaccines. *Prog. Vet. Microbiol. Immunol.* 2, 175-197.
- Bulu, A.A., Dörterler, R., Özkan, Ö., Hastürk, F., 1990. Doğu Anadolu'nun bazı illerinde (Kars, Artvin, Gümüşhane, Erzurum) sığır ve koyunlarda leptospiroz vakalarının yayılışı ve serotipleri üzerine bir araştırma. *Etlik Veteriner Mikrobiyol. Derg.* 6, 49-60.
- Buzğan, T., Irmak, H., Karahocagil, M.K., Evirgen, Ö., Akdeniz, H., Demiroz, A.P., 2003. Weil hastalığı. *Olgu Sunumu. Flora.* 8, 78-82.
- Cengiz, K., Sahan, C., Sünbül, M., Leblebicioğlu, H., Cüner, E., 2002. Acute renal failure in leptospirosis in the black-sea region in Turkey. *Int. Urol. Nephrol.* 33, 133-136.
- Çaşkurlu, H., Öztürk, R., Polat, E., Bağdatlı, Y. A., 1995. Leptospirosis Case. *Turk. J. Infection.* 9, 223-224.
- Çetin, B.D., Harmankaya, O., Hasman, H., Gunduz, A., Oktar, M., Seber, E., 2004. Acute renal failure: A common manifestation of leptospirosis. *Renal Failure.* 26, 655-661.

- Demiroğlu, Y.Z., Turunç T., Kasar, M., Boğa, C., Timurkaynak, F., 2011. Weil hastalığı: Çukurova'dan dört olgu bildirimi. *Klimik Dergisi*. 24, 52-56.
- Erdinc, F.S., Koruk, S.T., Hatipoglu, C.A., Kinikli, S., Demiroz, A.P., 2006. Three cases of anicteric leptospirosis from Turkey: Mild to severe complications. *J. Infect.* 52, 45-48.
- Ertaş, H.B., Çetinkaya, B., Muz, A., Öngör, H., Özdemir, V., Yazıcıoğlu, N., 2002. Sığırlarda leptospira seroprevalansının mikroskopik aglutinasyon testi (MAT) ve ELISA ile saptanması. *Türk. J. Vet. Anım. Sci.* 26, 1415-1420.
- Esen, S., Sunbul, M., Leblebicioğlu, H., Eroglu, C., Turan, D., 2004. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med. Wkly.* 134, 347-352.
- Gürçüoğlu, E., Öztürk, Ç., Bayat, N., Akalın, H., 2009. Leptospiroz: Güney Marmara'dan üç olgu. *Klimik Dergisi* 22, 62-65.
- Haake D.A., Dundoo, M., Cader, R., Kubak, B.M., Hartskeerl, R.A., Sejvar, J.J. Ashford, D.A., 2002. Leptospirosis, water sports, and chemoprophylaxis. *Clin. Infect. Dis.* 34, 40-43.
- EMEKE, 2010. http://www.emek-e-akademi.com/kendini-sinama-aciklama.php?soru_id=70&cevap=5 ("Dr. V. Turhan"). Erişim: 26 Haziran 2011.
- Karakaş, A., Turhan, V., 2010. Leptospiroz; "Tufan sonrası humma". *TAF Prev. Med. Bull.* 9, 651-654.
- Kaufmann, A.F., Weyant, R.S., 1995. Leptospiraceae. In: *Manual of clinical microbiology*, 6th ed, ASM Press, Washington, DC. pp. 621.
- Kılıçturgay, K., 1990. Leptospiroz. In: Öbek A, editor. *İç Hastalıkları*, 4. Baskı. Bursa: Güneş Kitabevi. pp. 163-164.
- Leblebicioğlu, H., Sencan, İ., Sünbül, M., Altıntop, L., Günaydın, M., 1996. Weil's disease: Report of 12 cases. *Scand. J. Infect. Dis.* 28, 637-639.
- Levett, P.N., 2001. Leptospirosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 14, 296-326.
- Lim, V.K.E., 2011. Leptospirosis: A re-emerging infection. *Malays. J. Pathol.* 33, 1-5.
- Meites, E., Jay, M. T., Deresinski, S., Shieh, Wun-Ju., Zaki, S. R., Tompkins, L. and Smith, D. S., 2004. Reemerging Leptospirosis, California; *Emerg. Infect. Dis.* 10, 406-412.
- Morgan, J., Bornstein, S.L., Karpati, A.M., Bruce, M., Bolin, C.A., Austin, C.C., Woods, C.W., Lingappa, J., Langkop, C., Davis, B., Graham, D.R., Proctor, M., Ashford, D.A., Bajani, M., Bragg, S.L., Shutt, K., Perkins, B.A., Tappero, J.W., Leptospirosis Working Group., 2002. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin. Infect. Dis.* 34, 1593-1599.
- Nicholas, P. J. D., Yupin, S., 2007. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob. Agents Ch.* 51, 3259-3263.
- Onul, B., 1980. Weil Hastalığı. Onul B, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları Kitabı*, 6. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınları, 39, 916-925.
- Pappas, G., Papadimitrou, P., Siozopoulou, V., Christou, L., Akritidis, N., 2008. The globalisation of leptospirosis : Worldwide incidence trends. *Int. J. Infect. Dis.* 12, 351-357.
- Phimda, K., Siriwan, H., Chuanpit, S., Sompong, C., Kittit, L., Sunee, C., Wirongrong, C., Duangjai, S., Saowaluk, S., Watcharee, S., Sharon, J. P., Lau, C, Smythe, L, Weinstein, P., 2010. Leptospirosis: An emerging disease in travellers. *Travel Med. Infect. Dis.* 8, 33-39.
- Rathinam, S.R., 2005. Ocular manifestations of leptospirosis. *J.P.G.M.* 51, 189-194.
- Reşat, R., 1915. Weil hastalığı. *Ceride-i Tıp Ask.* 3, 974-993.
- Saltoğlu, N., Aksu, H.Z., Taşova, Y., Arslan, A., 1997. Leptospirosis. Twelve Turkish patients with the Weil syndrome. *Acta Med. Okayama* 51, 339-342.
- Sejvar, J., Bancroft, E., Winthrop, K., Bettinger, J., Bajani, M., Bragg, S.S, Shutt, K., Kaiser, R., Marano, N., Popovic, T., Tappero, J., Ashford, D., Mascola, L., Vugia, D., Perkins, B., Rosenstein, N. and the Eco-Challenge Investigation Team. 2003. Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo. *Emerg. Infect. Dis.* 6, 702-707.
- Solmazgul, E., Turhan, V., Unver, S., Demirci, M., Nalbant, S., Danaci, M., 2005. A case of Weil's syndrome developing steroid resistant immune haemolytic anaemia. *Scand. J. Infect. Dis.* 37, 700-702.
- Sri Lanka CDC, 2008. <http://www.epid.gov.lk/pdf/Leptospirosis/leptos%202010%20pdf/2008-2009/total%20data%20Lepto-2008.pdf>. Erişim: 26 Haziran 2011.
- Storck, C.H., Lois, M.S., Foucand, T., 2010. Severe leptospirosis in hospitalised patients, Gadeloupe. *Emerg. Inf. Dis.* 16, 331-334.
- Sunbul, M., Esen, S., Leblebicioğlu, H., Hokelek, M., Pekbay, A., Eroglu, C., 2001. *Rattus norvegicus* acting as reservoir of leptospira interorgans in the Middle Black Sea region of Turkey, as evidenced by PCR and presence of serum antibodies to Leptospira strain. *Scand. J. Infect. Dis.* 33, 896-898.
- Şahin, M., Aydın, F., Özdemir, V., Genç, Ö., Gülere, M.A., 2002. Kars ve Ardahan illerinde sığır leptospirosisinin serolojik yöntemlerle araştırılması. *Turk J. Vet. Anım. Sci.* 26, 17-25.
- Şencan, İ., Sünbül, M., Eroğlu, C., Esen, Ş., Günaydın, M., Leblebicioğlu, H., 1998. Leptospirozis'li Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol. Bult.* 32, 273-283.
- Şerif, H., 1922. Memleketimizde ilk görülen Weil hastalığı: *Ceridei Tıp Ask.* 51, 1.
- Takafuji, E.T., Kirkpatrick, J.W., Miller, R.N., Karwacki, J.J., Kelley, P.W., Gray, M.R., McNeill, K.M., Timboe, H.L., Kane, R.E., Sanchez, J.L., 1984. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *New Engl. J. Med.* 310, 497-500.
- Turgut, M., Sünbül, M., Bayırlı, D., Bilge, A., Leblebicioğlu, H., Haznedaroğlu, I., 2002. Thrombocytopenia complicating the clinical course of leptospiral infection. *J. Int. Med. Res.* 30, 535-540.
- Turhan, V., Ardıç, N., 2004. Leptospiroz. *Türkiye Klinikleri J. Microbiol. Infec* 3, 107-115.
- Turhan, V., Atasoyu, E.M., Solmazgul, E., Evrenkaya, R., Cavuslu, S., 2005. Anicteric leptospirosis and renal involvement. *Renal Failure.* 27, 491-492.
- Turhan, V., Atasoyu, E.M., Kucukardali, Y., Polat, E., Cesur, T., Cavuslu, S., 2006a. Leptospirosis presenting as severe rhabdomyolysis and pulmonary haemorrhage. *J. Infect.* 52, 1-2.
- Turhan, V., Senol, M.G., Sonmez, G., Oncul, O., Cavuslu, S., Tanridag, O., 2006b. Cerebral venous thrombosis as a complication of leptospirosis. *J. Infect.* 53, 247-249.
- Turhan, V., 2007. "Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar"; Leptospiroz. *Fehmi Tabak, Ed. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sempozyum Kitabı. İstanbul. Sempozyum Dizisi* 55, 227-240.