

Leptospiroz

LEPTOSPIROSIS

Dr. Vedat TURHAN,^a Dr. Nurittin ARDIÇ^b

^aİnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,

^bMikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Leptospiroz, leptospira cinsi spiroketlerin neden olduğu dünyada yaygın zoonotik bir enfeksiyondur. İnsandaki enfeksiyon genellikle infekte hayvanın idrarı ile doğrudan veya dolaylı temastan sonra ortaya çıkar. Hastalık iki klinik formda görülür. En yaygın görülen anikterik form olup, olguların %85-90'ında hastalık kendi kendini sınırlar. Weil hastalığı olarak da bilinen ikterik form ise daha ciddi olup, Weil hastalarının %5-10'unda, hatta tedavisiz olanlarda %40 kadarında mortalite görülür. Hastalığın çok farklı klinik tablo ve komplikasyonlarla seyrebilmesi nedeni ile, tanısında laboratuvar temel rolü oynar. Tedavisi hastalığın şiddetine ve dönemine göre değişiklik göstermekle birlikte, en yaygın olarak kullanılan antibiyotik penisilindir. Korunmada en önemli yol, infekte hayvan veya bu hayvanların idrarı ile kontamine bölgeyle temastan kaçınmaktır. Temas öncesi veya temas sırasında doksisisiklin uygulanması, hastalığın ortaya çıkmasını önleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Leptospiroz, Weil hastalığı

Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2004, 3:107-115

Giriş ve Tarihçe

Leptospiroz, genel adı leptospira denilen uzun sarmal mikroorganizmaların evcil hayvanlarda, insanlarda ve rodentlerde neden olduğu vaskülit sonucu gelişen ve bifazik seyreden bir grup multiorgan hastalığıdır. Klinik olarak diğer birçok hastalıkla karışabilmesi ve laboratuvar tanısındaki zorluklar nedeni ile sıklıkla gözden kaçmaktadır. Leptospiroz esasen bir zoonozdur ve insanlar tesadüfi konaktırlar.¹

Hastalık ilk kez 1886 yılında böbrek yetmezliği olan ve ikterik seyreden bir hastada

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nurittin ARDIÇ
GATA Haydarpaşa Eğitim Mikrobiyoloji
ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL
nurittinardic@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec 2004, 3

Abstract

Leptospirosis is a worldwide zoonotic infection caused by spirochaete belongs to leptospira genus. The infection in humans occurs usually following either direct or indirect contact with the urine of an infected animal. The disease have two clinically recognizable syndromes. Anicteric leptospirosis is the most common form, a self-limited illness that occurs in 85% to 90% of the cases. Another form is icteric leptospirosis (Weil's syndrome), is a more serious, potentially fatal; the mortality rate in this syndrome occurs in 5% to 10% of the cases, and even up to 40% of untreated ones. The diverse clinical presentations of this disease make it essential for the laboratory to play a role in diagnosis. Treatment of leptospirosis differs depending on the severity and duration of symptoms at the time of presentation. The antibiotics most usually recommended are penicillin. The best way to avoid leptospirosis is to keep away from animals and areas that may be contaminated by their urine. Doxycycline can prevent leptospirosis, if given before and during exposure.

Key Words: Leptospirosis, Weil' disease

Adolf Weil tarafından tanımlanmış ve araştırmacının adına izafeten bu hastalığa Weil hastalığı adı verilmiştir. Bununla birlikte kanalizasyon işçilerinde benzeri bir hastalığın daha önceden tanımlandığı da bilinmektedir. 1907'li yıllarda Stimson tarafından sarı hummadan öldüğü düşünülen, ancak viral orijinin saptanamadığı bir hastanın karaciğer dokusunda gümüş boyama yöntemiyle etken gösterilmiş, fakat kültürde üretilmemiştir. Bulaşıcı özelliği ve mikrobiyal orijini ilk kez 1915 yılında Japonya'da İnaba ve arkadaşları ile kısa süre sonra Almanya'da Uhlenhuth ve Fromme tarafından birbirlerinden bağımsız olarak ortaya konmuştur. Her iki grup da etkeni üretmeyi başarmışlardır. 1918 yılında Noguchi bu ajan için ince spiraller anlamına gelen "Leptospira" terimini önermiştir.²

1915-1930'lu yıllarda dünya çapında yaygın olan leptospira serovarları saptanmıştır. 1920 ve 1950'li yıllar esnasında daha hafif seyirli leptospiroz vakaları ile ilişkili farklı serotipler ortaya konulmuş; ayrıca Japonya, Endonezya ve Almanya'da hastalığın mesleklerle olan ilişkisi aydınlığa kavuşturulmuştur. Takip eden dönemlerde yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda mikroorganizmanın detaylı yapısal özellikleri ortaya konmuştur. Yanagawa ve Faine, 1966 yılında leptospiraların temel yapısal özellikleri açısından diğer bakterilere benzediğini ve ortak yapısal antijenlerinin olduğunu göstermişlerdir.

Daha sonra araştırmacılar, antiserumların absorpsiyon ve çapraz aglutinasyon temeline göre serolojik sınıflandırılmasına ilgi duymuşlardır. Aglutine olan ve olmayan antijenleri analiz etmek için ELISA yöntemini kullanmışlar, bağışıklık ve sınıflandırmadaki yer alan epitoplara identifiye etmek için ise monoklonal antikorları tercih etmişlerdir. Son 15 yılda ise tanı ve identifikasyonda özellikle moleküler yöntemlerle ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.¹

Türkiye'de leptospiroz ile ilgili çalışmalar son derece sınırlı olup, daha çok hayvanlarda yapılan

seroepidemiolojik çalışmalar ile insanlarda sporadik olgu sunumları niteliğindedir.³⁻⁵ Weil hastalığı ile ilgili olgu sunumları daha çok Çukurova, Karadeniz, Marmara bölgelerini içermektedir ve az sayıdadır.⁶⁻⁹ Geride bıraktığımız son dekad içerisinde saha çalışmalarının yanı sıra leptospiroz vakalarının yakalanması ve rapor edilmesi konusundaki hassasiyet artmıştır.

Etiyoloji

Etken, Leptospiraceae ailesinde yer alan leptospira'dır. Leptospira genus'u serolojik olarak, heterojen ve çok sayıda leptospira suşundan oluşur. Bunların başlıca iki büyük kompleks içinde toplandıkları kabul edilmektedir. Biflexa türü doğada yaygın olarak bulunan, insanda ve diğer memelilerde hastalık yapmayan saprofitik suşları; interrogans türü ise patojenik suşları kapsar. Her iki kompleks içinde antijenik farklılık gösteren serotipler (serovar) vardır. Ortak antijen taşıyan tipler serogrup olarak sınıflandırılırlar. *L.australis*, *L.autumnalis*, *L.fortbragg*, *L.bataviae*, *L.canicola*, *L.grippotyphosa*, *L.hebdomadis*, *L.icterohaemorrhagiae* önemli bazı serovarlar olarak sayılabilir (Tablo 1). Halen interrogans türü içinde 240'den fazla serotip (serovar) ve 26 serogrup bulunmaktadır.

Tablo 1. İnsan patojeni leptospiraların genel özellikleri¹⁰

<i>Leptospira interrogans</i> Serovar	İnfeksiyon Kaynağı	İnsanda Oluşturduğu Hastalık	Klinik Bulgular	Dağılım
<i>autumnalis</i>	?	Pretibial ateş veya Fortbragg ateşi, Autumn fever	Ateş, tibia üzerinde döküntü, splenomegali	ABD, Japonya
<i>ballum</i>	Fareler, Tarla Faresi	-	Ateş, döküntü, sarılık	ABD, Avrupa, İsrail
<i>bovis</i>	Sığır, tarla faresi	-	Ateş, halsizlik	ABD, İsrail, Avusturya
<i>canicola</i>	Köpek idrarı, Çakal ve Domuzlar	İnfeksiyöz sarılık	İnfluenza benzeri hastalık, aseptik menenjit	Tüm dünyada
<i>grippotyphosa</i>	Kemirgenler, su	Sıtma, bataklik ateşi, çamur ateşi, infeksiyöz hemoglobinüri	Ateş, halsizlik aseptik menenjit	Avrupa, ABD, Afrika
<i>hebdomadis</i>	Tavşan, Tarla Faresi	Yedi gün ateşi	Ateş, sarılık	Japonya, Avrupa
<i>icterohaemorrhagiae</i>	Tavşan idrarı, Sıçanlar, Su	Weil hastalığı	Sarılık, hemoraji, aseptik menenjit	Tüm dünyada
<i>mitis</i>	Domuz		Aseptik menenjit	Avustralya
<i>pomona</i>	Domuz, sığır	Swineherd hastalığı	Ateş, halsizlik aseptik menenjit	Avrupa, ABD, Avustralya

Bu geleneksel sınıflamanın aksine, DNA-DNA hibridizasyon çalışmalarında iki grup arasında yüksek seviyede heterojenite saptanmıştır. Şu ana kadar 16 genomik tür tanımlandığı ve bunlara ilavelerin olacağı da belirtilmektedir. DNA ilişkisine göre üç cins olduğu belirtilmektedir. Geleneksel serolojik sınıflama moleküler seviyede tanımlama için yetersiz kalırken, epidemiyolojik açıdan yararlıdır.¹⁰

Leptospiralar gram negatif, hareketli, sporsuz, zorunlu aerop, kapsülsüz, helikoidal, fleksibl yapıda ve iki uçları semisirküler kanca şeklinde, 0.1x6-20 mikron büyüklüğünde mikroorganizmalardır. Yarı katı besiyerinde yılanvari, turbüsonvari ve bükülme hareketleri yaparak ilerler. Leptospiralar ışıklı alan mikroskopide görülemezler, ancak karanlık alan ve faz kontrast mikroskopide görülebilirler. Bakteriler için alışlagelen klasik besiyerlerinde üremezler.^{1,11}

18-30°C'de 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.^{2,10}

Leptospiralar kompleks antijenik yapıya sahiptir. Somatik antijenler cins spesifik, polisakkarit yapıdaki yüzey antijenler ise serovar spesifiktir. Lipopolisakkarit yapıdaki dış zar antijeni potent bir immunojen özelliğe sahiptir. Bunlara karşı oluşan antikorlar koruyucu özellik taşır. Flajellar antijen cins ve serovar spesifik antijenlerden ibarettir. *L.icterohaemorrhagiae* gibi bazı serovarlar ayrıca virulansla ilişkili Vi antijenine sahiptir.²

Epidemiyoloji

Leptospira infeksiyonları çöller ve kutuplar dışında dünyanın her yerinde yaygın olarak bulunur. Gelişmekte olan ülkelerde leptospiroz hem endemik, hem de epidemik olarak görülebilir. Leptospiroz gerçekte bir zoonozdur. Bir çok suş için asıl rezervuar kemiricilerdir. ABD'de fareler insan infeksiyonunun en sık vektörüdür, bunu kö-

pekler, çiftlik hayvanları, diğer kemiriciler, vahşi memeliler ve kediler izler.¹² Bazı leptospira serotiplerinin ülkemizdeki yabancı kemiricilerde de bulunduğu (*rattus rattus*, *rattus norvegicus* gibi) gösterilmiştir.⁹ Bazı suşlar evcil memeli hayvanlardan da (köpek, sığır, domuz, at, koyun, kedi...) izole edilebilir.¹³

Evcil hayvanlar arasında leptospira mikroorganizmaları ekonomik olarak önemli hastalığa ve ölüme neden olabilir. Akut ve uzun süren infeksiyonlar süt üretiminde azalma, abortus, infertilite, ölüm ve canlı organizmaların kronik olarak üriner yolla atılmasına yol açabilir. Hayvanlar leptospiraları aylarca hatta yıllarca çıkarabilir.

Etken özellikle konakçı hayvanın renal tübülüslerinde simbiyotik bir ilişki ile ve herhangi bir patolojiye neden olmaksızın yerleşir ve idrarla dış ortama atılırlar. Ayrıca infekte hayvanın placentaya veya amniyotik sıvı gibi materyalleriyle de atıldığı saptanmıştır. İnsanlara enfekte hayvanların idrar ya da dokularına temas suretiyle doğrudan veya kontamine su, toprak ve sebzelere dolaylı olarak geçebilir. Sularda, özellikle alkali pH'de haftalarca canlı kalırlar.¹⁰ Deniz suyunda bile 24 saat yaşayabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde eğlence amaçlı yapılan rafting gibi su sporları günümüzdeki leptospiroz endemilerinin başlıca sebeplerindedir. Bir çalışmada nehirde yüzmeye atfedilen risk %38 olarak belirtilmiştir. 1987-1991 yılları arasında Hollanda'da bildirilen 237 vakanın hemen tamamı seyahat edenlerde tanımlanmıştır. ABD'de triatlona katılan atletlerde muhtemelen yarış sırasında 1.5 millik yürüyüş ile ilgili olarak leptospira infeksiyonu bildirilmiştir.¹² Tropikal bölgelerde özellikle yağmurlu mevsimlerde nedeni bilinmeyen ateşin en önemli nedeni leptospirozdur.

Etken, deri sıyrıklarından, konjonktiva, ağız, burun ve vajen mukozasından bulaşabilir. Hatta sağlam derinin ince kısımlarından bile etkenin girdiği görülebilir. Ayrıca deney hayvanlarının ısırması, otopsi esnasında enfekte maddenin göze sıçramasıyla oluşan laboratuvar infeksiyonları da kaydedilmiştir. İnsanlar son konaktır. İnsandan insana geçiş son derece azdır.²

İnfeksiyon her yaş, cins ve mevsimde görülebilir. Ancak hastalık daha çok genç yetişkin erkekleri etkilemekte (%73) ve zaman olarak da daha çok yazın ve erken sonbahar aylarında görülmektedir. Tarımla ve hayvancılıkla uğraşanlar ile mez-baha çalışanları, kanalizasyon işçileri ve endemik bölgelerde görevli askerler tehlikeye daha fazla maruz sayılabilirler. Anikterik formunun tanısında sorunlardan dolayı klinik olarak düşük oranda olgu bildirimini mevcuttur.¹⁴

Ülkemizde leptospiroz insidensinin bildirildiği geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır. Bildiriler daha çok olgu sunumları şeklindedir. Olguların azlığı tanı problemlerinden kaynaklanmaktadır. Pirinç ekimi yapılan Çukurova bölgesi, Bursa'da Karacabey harası ve Karadeniz bölgesinde infeksiyonun sık olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda %2-12 oranlarında tespit edilmiştir. Türkiye'de *L. icterohemorrhagiae*, *L. grippotyphosa*, *L. bovis*, *L. hebdomadis*, *L. autumnalis*, *L. sejroe*, *L. pomona*, *L. butembo* ve diğer serotipler izole edilmiştir.¹⁴

Patogenez ve Patoloji

Etkenin giriş yerinde belli bir patoloji saptanmaz. Leptospiralara kuluçka dönemini izleyerek üredikleri giriş yerinden kan yoluyla yayılırlar.¹⁵ Daha sonra karaciğer ve böbrek başta olmak üzere parankimatöz organlarda yerleşerek oluşturduğu hemoraji ve doku nekrozu sonucunda ilgili organın disfonksiyonuna yol açar.¹⁰ Leptospirozda patolojik bulgular esas itibarıyla kapiller endotelin hasarı, yani vaskülit sonucu ortaya çıkmaktadır. Glikoprotein yapısındaki toksinlerin de oluşan hasara katkıda bulunduğu belirtilmektedir.

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 hepatosellüler nekrozla birlikte değildir; hepatik kapillerlerin vasküler hasarı nedeniyle gelişir. Karaciğerdeki yetmezlik nedeni ile kanın pıhtılaşmasında bozukluk ortaya çıkabilir. Yine trombositopeni gelişebilir.

Böbreklerde özellikle tübülüslerde dilatasyondan ciddi dejenerasyon ve nekroza kadar gidebilen belirtiler görülebilir. İnterstisyel ödem ve hücre infiltrasyonu vardır. Böbrek yetmezliği, özellikle tübülüslerde oluşan hasardan dolayı gelişir. Renal tübülüs hasardan ise daha çok hipoksemi veya immün kompleks glomerülonefriti sorumludur.

Septisemik fazda etken BOS'a geçer, fakat BOS'ta inflamatuvar yanıt az görülür. Akut hastalık döneminde bakteriler gözün ön kamarasına girebilir ve kan dolaşımından bu bölgeye geçen antikor yanıtı nedeniyle aşırı duyarlılık sonucunda üveit tablosu ortaya çıkabilir.

Leptospiralara karşı oluşan immünolojik reaksiyonlar hem humoral hem de hücresel tiptedir. Leptospiralara organizmaya girdikten sonra B ve T-lenfosit stimule olur. Başlangıçtaki eliminasyon fagositoz yolu ile gerçekleşir. Leptospiralara çoğunluğu makrofajların vakuelleri içerisinde sindirilir. Polimorfonükleer lökositlerin fagositik aktiviteleri opsonizan antikorlar aracılığı ile güçlendirilir. Hücresel immünite böbrek lokalizasyonunun önlenmesinde rol oynar.

Antikor cevabı klasiktir, ilk önce Ig M düzeyleri pik yapar takiben hızla Ig G antikorları artış gösterir. Yüksek Ig M düzeyleri hastalığın ilk iki ayı boyunca gözlenebilir. Ig A antikorları beşinci gün ortaya çıkar ve dokuz ay kadar devam eder böylece Ig G'den bile daha iyi bir seroepidemiolojik markır olarak karşımıza çıkar. Önce cins spesifik heterolog antikorlar ortaya çıkar, fakat çabuk azalma gösterirler; serovar spesifik homolog antikorlar ise daha geç ortaya çıkar ve uzun süre kalırlar.

İyileşme litik ve opsonizan antikorların ortaya çıkması ve leptospiralara kandan ve dokulardan fagositik klirensleri ile mümkündür.²

Klinik Bulgular

Hastalığın kuluçka dönemi 12 gün kadardır. Bu süre seyrek olarak uzayabilir ve kısalabilir (2-30 gün). Hastalık asemptomatik infeksiyondan ikterle seyreden ciddi hepatorenal sendroma (Weil hastalığı) kadar değişen klinik tablolarla seyredebilir. Hastalığın semptomları oldukça geniştir. Daha önceleri belirli klinik sendromların spesifik

serogruplarla ilişkili olduğu düşünülmesine karşın, son 30 yıl içerisinde yapılan yoğun çalışmalar bu hipotezin geçersiz olduğunu göstermiştir.²

Başlıca iki klinik formda ortaya çıkmaktadır:

1. Anikterik leptospiroz: En yaygın şekli olup, %85-90 oranında hastalık kendi kendini sınırlar (2). Hemen hemen hiç mortalite görülmez.¹ Bu form, karakteristik olarak iki fazlı bir hastalıktır:

Septisemik ya da akut faz: İlk faz olup 4-9 gün sürer. Septisemik fazda leptospiralar kanda ve BOS'ta bulunabilirler. Leptospiromi bir hafta kadar devam eder. Ig M tipi antikorların oluşmasıyla belirtiler kaybolmaya başlar ve ateş düşer.

İmmünojenik faz: 4-30 gün sürer. Antikor üretimi ve leptospiraların idrardan eksresyonu ile karakterizedir. İkinci, bazen üçüncü hafta içinde kısa süren ateşli bir rölaps görür. Belirtiler tekrarlanır. Bu ikinci fazın aşırı duyarlılığa dayanan immun mekanizma ile oluştuğu kabul edilmektedir. Bu dönemde (immün faz) menenjeal irritasyon belirtileri, iridosiklit, optik nörit veya ensefalomyelit, periferik nöropati gibi sinir sistemi ile ilgili belirtiler ve gebelerde düşük görülebilir. İmmün dönem olarak adlandırılan periyotta etken kan ve BOS'da bulunmazken idrar, böbrekler ve humour aqueous içerisinde bulunur.

2. İkterik form (Weil hastalığı): Kısaca akut ve bulaşıcı bir hepato-nefritir. Hepatorenal hastalık olarak da adlandırılan bu tabloda başlangıç anidir. Ateş titreme ile yükselir. Baş ağrısı (bilateral frontal, retroorbital), miyalji, şiddetli hiperestezi, bitkinlik, bulantı, kusma, faranjeal hiperemi, konjunktival hiperemi, fotofobi, nisbi bradikardi vardır. Bu genel belirtilerle hastalık influenzaya büyük benzerlik gösterir ve özgül olmayan bir infeksiyöz tabloyu akla getirir. Akciğer lokalizasyonu varsa bulgulara öksürük ve göğüs ağrısı eklenir. Bazı hallerde hepatomegali, lenfadenopati, sarılık görülebilir. Weil hastalığı gibi ciddi ikterle seyreden klinik tablo vakaların %5 kadarını oluşturmaktadır. Makülopapüler, ürtiker tipi döküntü, deri kanamaları görülebilir. Herpes labialis nadiren görülür (Tablo 2). Weil hastalığı %5-10 mortal seyredir.² Bu oran tedavisiz olgular da %18-40'lara kadar yükselebilmektedir.¹⁶

Tablo 2. Leptospiroz tanısı konulan 208 vakada semptomların görülme sıklığı¹⁶

Semptomlar	Anikterik olgular (%)	İkterik olgular (%)
Ateş	100	99
Baş ağrısı	82	95
Titreme	84	90
Miyalji	97	97
Kas hassasiyeti	70	79
Bulantı	71	81
Kusma	65	75
İshal	25	30
Kanlı ishal	1	6
Hematemez	0	6
Farenjit	72	87
Öksürük	11	36
Akciğer bulguları	35	12
Hemoptizi	0	19
Koma	2	12
İkter	0	100
Hepatomegali	60	80
Splenomegali	2	5
Taşikardi	64	83
Diastolik hipertansiyon	3	8
Hipotansiyon	12	5
Epistaksis	0	5
Konjunktivit	100	98
Gözlerde yanma	54	38
Konjunktival kanama	4	9
Ense sertliği	5	14
Makülopapüler deri döküntüleri	3	10
Peteşi ve ekimozlar	8	14
Adenopati	4	29
Herpes labialis	3	2

1963 yılında Portoriko'dan rapor edilen bu geniş serili leptospiroz epidemisine ait tablodan da anlaşılacağı üzere en sık olarak saptanmış dört belirti-bulgu azalan sırayla ateş, baş ağrısı, miyalji ve konjunktival kızarıklıklardır.¹⁷ Weil hastalığına birden çok türler arasında, özellikle Avrupa'da ratlar tarafından taşınan *L.icterohemorrhagiae* ve *L.copenhagen* sayılabilir. Güneydoğu Asyada ise büyük ölçüde serovar Lai sorumludur.

Burada genel belirtileri müteakip sarılık (hepatit), azotemi, iç organlarda kanamalar, merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları, oligüri (akut tübüler nekroz) ile oluşan ciddi akut bir karaciğer ve böbrek bozukluğu söz konusudur. Ancak hastalık genellikle anikterik formda görülür. *L.canicalo*, *L.icterohaemorrhagiae*, *L.pomona*, *L.grippo-*

typhosa gibi bazı serovarlar aseptik menenjit veya miyokardit (atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi, prematüre ventrikül kontraksiyonu) yapma eğilimi taşırlar. Daha çok *L. autumnalis*'in etken olduğu pretibial ateşte (Fort Bragg ateşi), yaklaşık dördüncü günde simetrik olarak pretibial alanda ortaya çıkan 2-5 cm çapında, ciltten hafif kabarıklık eritematöz döküntülerle birlikte dalak büyümesi tesbit edilir.

Anikterik leptospiroz 2-3 haftada iyileşir; ancak nekahati uzundur.

Bunların dışında nadiren serebrovasküler aksedanlar, rabdomyoliz, trombotik trombositopenik purpura, akut taşsız kolesistit, eritema nodosum, aort stenozu, Kawasaki sendromu, reaktif artrit, epididimit, sinir paralizisi, hipogonadizm, Guillain-Barré sendromu gibi komplikasyonlar geliştiği, hatta Lyme hastalığında olduğu gibi kronik leptospiroz formunun ortaya çıkabileceği bildirilmektedir. Süregiden bir karaciğer veya böbrek yetmezliğinin biyokimyasal belirtileri kesin olarak ortaya konamamıştır, ancak geçirilen bir leptospiroz infeksiyonundan yıllar sonra ortaya çıkan üveit gibi komplikasyonlar gözlenmiştir.¹

Tanı

Leptospiroz bir çok klinik antiteye benzerlik gösterir. Hastalık menenjit, pnömoni, nefrit, hepatit yapan diğer nedenler, influenza, Kawasaki sendromu, toksik şok sendromu ve lejyoner hastalığından ayrılmalıdır.

Hastalığın ilk haftası içinde leptospira kandan (1-2 ml) ve BOS'dan (0.5 ml) izole edilebilir. Özel besiyerlerine (Korthoff, Noguchi veya Fletcher yarı katı besiyerleri gibi) ekilen örnekler 30°C'de enkübe edilir. Besiyerleri haftalık olarak karanlık saha incelemeleri ile takip edilir ve negatif sonuç vermeden evvel inkübasyon süresinin dört aya kadar uzatılması önerilir. Ortalama iki hafta-iki ay arasında üreyen leptospiralar karanlık alanda görülebilir. İlk haftadan sonra hasta idrarından leptospira izolasyonu mümkün olabilir. Orta idrar alınır ve besiyerinde 1/10 ve 1/100 oranında bulunacak şekilde ekilerek enkübe edilir. Leptospira izolasyonu için gerekli olan spesifik besiyerleri temin edilemediği durumlarda kan ve BOS örnekle-

leri referans laboratuvarlara gönderilmek üzere heparin ya da sodyum okzalit içeren steril tüplere konulmalıdır. Antikoagülan konmuş kanda leptospiralar 10 gün kadar canlı kalabilirler. Sitrata solüsyonları inhibitör özellik taşıdığından leptospiraların transportunda kullanılması elverişli değildir.

Hayvan deneyleri yapılabilir, ancak kültürlerle göre üstünlük sağlamaz. İdrar ve kanın karanlık alanda direkt muayenesi tecrübesiz kişiler tarafından yapılması durumunda yanlışlara neden olabilir.

Kültür sonuçlarının çok zaman alması nedeniyle leptospira antikorlarını belirlemede serolojik yöntemlere daha çok başvurulur. Serolojik yöntemlerle leptospirozun teşhisi uygun zamanda alınan kan örneklerinden yapılabilmektedir. İkinci haftadan itibaren serolojik tanı mümkündür ve bu amaçla makroskopik aglütinasyon, mikroskopik aglütinasyon (MAT), immüno floresans, indirekt hemaglütinasyon (İHA), kompleman fiksasyon (KF) veya ELISA testleri sıklıkla kullanılır. Akut leptospirozun ateşli döneminde alınan örneklerde spesifik antikorlar bulunmaz, bundan dolayı 10-14 gün sonra tekrar örnek alınmalıdır. Akut ve nekahat faz serumlarının antikor titrelerinde dört kat artış tanı koydurucudur. Kompleman fiksasyon testinde patoc I suşundan elde edilen genus spesifik antijen kullanılarak test çalışılır. Makroskopik aglütinasyon testi için antijenler formol ile inaktive edilip santrifüj edildikten sonra standart yoğunluğa ayarlanır. Aglütinasyon gözle okunabilir. Mikroskopik aglütinasyon testi kadar spesifik değildir ve eski infeksiyon ile yeni infeksiyonlardaki antikorları birbirinden ayıramaz. Leptospiroz tanısında kültür ile izolasyon güç olduğundan, canlı leptospiraların antijen olarak kullanıldığı MAT, standart "referans serolojik test" olarak kabul edilir ve serolojide en yaygın kullanılan yöntemdir. Test edilecek serumlarda ısı ile inaktivasyona gerek yoktur. MAT; duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, hızlı sonuç veren, serovar spesifik ancak zahmetli bir testtir.^{1,2,18} Ayrıca uygulamalarda biyolojik tehlike sözkonusudur. CDC referans laboratuvarı 17 serogrup ve 21 serovarı temsil eden 23 antijeni standart bir panel olarak kullanmaktadır. İhtiyaç

duyulduğunda ilave serovarlar da bu panele dahil edilebilmektedir. Leptospirozu düşündüren bir klinik tablo ile birlikte en azından 1/800'lük bir titre tek başına akut ya da geçirilmekte olan bir leptospiroz açısından güçlü bir kanıttır. Öte yandan semptomlar başladıktan sonra tesbit edilen en azından 1/200'lük bir titre ya da ardarda saptanan en azından 1/100'lük titrelere de yine akut bir leptospiroz düşündürür. Leptospirozda gecikmiş serokonversiyon yaygındır ve hastaların %10 kadarında klinik tablonun başlamasından sonraki 30 gün içinde serokonversiyon oluşmaz. Öte yandan leptospiroz açısından hiperendemik bir bölge için düşük ve klinik açıdan önemli olmayan titrelere, endemik olmayan bölgeler için anlamlı derecede yüksek olarak kabul edilebilir. MAT testinde sifiliz, dönek ateş, Lyme hastalığı ve lejyonellozda çapraz reaksiyona bağlı yanlış pozitif sonuç alınabilir.¹³ Ayrıca bir serogrup içindeki serotipler arasında ve bazı serogruplar arasında çapraz reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Özgül serolojik tanı için kantitatif testler ve antikor absorpsiyon testi yapılır.¹⁰

ELISA testi, insanlarda cins-spesifik tarama testi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.² IgM, IgA ve IgG antikorlarını saptar. Hastalığın birinci haftasında IgM'yi saptama açısından MAT'tan daha duyarlıdır. ELISA yöntemi ile ikerik olgularda BOS'ta da IgM saptanabilir.¹⁸

Leptospiral antijenle lateks partiküllerin duyarlılaştırılma temeline dayanan lateks aglutinasyon testi, özellikle konvelasan serumlarda tarama testi olarak kullanılır.²

Leptospira-spesifik IgM'nin saptanması amacıyla geliştirilen lepto-dipstick testi, duyarlılık ve özgüllük açısından IgM ELISA ile oldukça uyumlu bulunmuştur.²

Son yıllarda gelişmiş laboratuvarlarda nükleik asit amplifikasyon yöntemleri kullanılarak mikroorganizmaların DNA'sı kan, BOS ve idrarda hastalığın erken döneminde saptanabilmektedir.

Leptospirozda genellikle 15000-20000 dolaylarında bir lökositöz söz konusudur. Bazen lökosit sayısı normal ya da düşük olarak (lökopeni) saptansa bile lökosit formülünde yine nötrofil

dominans gösterir ve adeta kuraldır. Weil hastalığında (şiddetli leptospiroz) lökosit sayısı 70.000/mm³'e kadar çıkabilir. Genellikle orta şiddette bir anemi ve 20000-50000 sınırları arasında dolaşan bir trombositopeni (%50 olguda) konusudur. Elektrolitlerde bir değişme olmaksızın serum kreatininde yükselmeler çoğu hastada görülür. Azotemi, oligüri ve anüri genellikle hastalığın ikinci haftası içerisinde görülür ancak bazen tablonun 3.-4. gününde erkenden ortaya çıkabilir. Azotemi seviyeleri çoğu hastada 100 mg/L'nin altındadır, fakat arasına 300 mg/L'yi aşabilir. Serum kreatinin seviyeleri ise genellikle 2-8 mg/dl arasındadır ancak bazen bu değer 18 mg/dl'yi bulabilir.¹² Leptospiroz olgularının %70-80'inde idrar analizlerinde anormal bulgular mevcuttur; ilk haftada proteinüri, hyalen ve granüler silendirüriler, piyüri, hematüri vardır. İlginç olarak glikozüri de sıklıkla saptanır. Azotemi mutad olarak sarılıkla birlikte görülür. Anürinin başlaması kötü prognoz habercisidir ve diürezin gelişmesi rezolüsyona işaret eder.² Karaciğer enzimleri normalin 2-5 katı kadar yükselirler (genellikle <200 IU/L), serum bilirubin seviyeleri 80 mg/dl ye kadar yükselebilir de genellikle 20 mg/dl'nin altındadır. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)'de önemli değişikliklere rastlanılmaz. İlk haftada serum kreatin fosfokinaz (CPK) seviyeleri çok fazla yükselir. Bu artış viral hepatitte görülmez ve ayırıcı tanıda oldukça önemlidir.^{13,15} Leptospirozun akut döneminde sıklıkla CRP pozitifliğine rastlanılır ve belirgin derecede yüksektir. Ateş semptomuna eşlik ederek hızla kantitatif olarak düşme gösterir ve septisemik dönemin sonunda normale döner. Sedim yüksekliğine ise daha az oranda rastlanılır ve sedim yüksekliği olan vakalardaki ortalama değer 60 mm/saat dolayındadır.

Akciğer grafisinde sıklıkla anormalliklere rastlanılır. Alveoler kanamaya ya da nonkardiyojenik pulmoner ödeme bağlı diffüz alveoler dolma bulgusu veya bronkopnömoni benzeri lokalize infiltratlar (%25 olguda) ile plevra effüzyonları da tanımlanmaktadır.¹²

Menenjitte seyreden formda BOS'da hücre 500/mm³'nin altındadır. Genellikle ilk haftalarda PMNL hakimiyeti vardır, daha sonra yerini

mononükleer hücreler alabilir. Viral menenjitlerin aksine BOS'ta protein 100 mg/dl'yi geçebilir (30-300 mg/dl). BOS şekeri normaldir.^{2,15}

Ayırıcı Tanı: Leptospirozun ayırıcı tanısında bakteriyel menenjitler, viral hepatitler, influenza, hantavirus infeksiyonu, sarı humma, dang humması, lejyoner hastalığı, toksik şok sendromu ve Kırım-Kongo hemorajik humması gibi hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁹

Tedavi

Patojen leptospiralar kloramfenikol ve rifampin hariç, diğer sıklıkla kullanılan antibiyotiklere karşı duyarlı olmakla beraber klinikte elde edilen sonuçlar çelişkilidir.^{2,15} Antibiyotik tedavisi, ilk 3-4 gün içinde başlandığı takdirde etkili kabul edilir. Tedavide penisilin veya tetrasiklin seçilmiştir. 5-7 gün süre ile, intramusküler 12-24 milyon Ü/gün penisilin G veya peroral 30 mg/kg/gün tetrasiklin verilir.¹⁹ Bazı hastalarda penisilin tedavisine başlanmasından 4-6 saat sonra ölen leptospiralardan salınan endotoksinlere bağlı olarak Jarish-Herxheimer tipinde reaksiyon görülebilir. Bu reaksiyon tedavi başlandıktan sonraki ilk 24 saat sonuna kadar beklenebilir. Böyle bir durumda İV mayi verilmesi ve semptomatik tedavi faydalı olur.

Kullanılabilecek diğer antibiyotiklerden amoksisilin her 6 saatte bir 500 mg ve ampisilin her 6 saatte bir 500-750 mg verilebilir.²⁰ 2003 yılında yayınlanmış olan geniş vaka serili bir çalışmada seftriaksonun da penisilin G'ye benzer etkinlikte olduğu ve kullanım kolaylığı ve spektrum genişliği ile ek yarar sağlayabileceği belirtilmiştir.^{11,21}

Gerekirse hastaların yoğun bakım ünitelerine yatırılarak uygun sıvı ve elektrolit düzenlenmeleri yapılır. Renal hasar periton diyalizi veya hemodiyaliz gerektirebilir. Bilirubineminin çok yükselmesi halinde exchange transfüzyon denenebilir. Destekleyici tedavi bunlara eklenir.¹

Prognoz

Şiddetli leptospirozun komplikasyonları hastalığın multisistemik tutulum özelliğinden kaynaklanmaktadır. Leptospiroz vakalarının %16-40'ında akut renal yetmezlik (ARY) ortaya çıkmakta-

dır.^{22,23} Ayırım prerenal azotemi (non-ARY)li hastalar ile ARY'li olan hastalar arasında yapılabilir. Prerenal azotemili hastalar rehidrasyona cevap verebilirler ve kendileri ile ilgili diyaliz kararı 72 saate kadar ertelenebilir.²⁴ ARY'li bir hastada oligüri ölümün önemli bir habercisidir.²⁵ Hepatorenal hastalıkta (Weil Hastalığı) mortalite yaş ve sarılık varlığıyla, trombositopeni düzeyi ile yakından ilişkilidir. İkterik seyreden vakalarda ölüm oranı 30 yaşın altındakiler için %5 iken, 60 yaşın üstündekilerde %30'lara kadar çıkmaktadır.²⁶ Genel bir ortalama ile mortalite oranı %5-10 arasında değişir. Ölümün en sık nedeni ise böbrek yetmezliğidir. Serum amilaz seviyeleri sıklıkla ARY ile birlikte sıklıkla artmış olarak bulunur.²⁷ Buna karşılık pankreatitin klinik semptomları yaygın değildir.²⁸ Nekrotizan pankreatit otopside tesbit edilmiştir.²⁹ Trombositopeni (<100.000/mm³) yaklaşık %50 vakada gelişir ve ARY gelişeceğinin önemli bir habercisi olarak görülmektedir.³⁰ Leptospirozda gelişen trombositopeni değişken tiptedir (alternating thrombocytopenia), ancak geçicidir ve disemine intravasküler koagülasyon patiden (DİK) kaynaklanmaz.³¹

Diyaliz ve hemofiltrasyon tedavi yöntemlerinin yaygınlaşması ve gelişmesi sayesinde solunum yetmezliğine bağlı ölüm oranı artmıştır. Solunum yetmezliği genellikle yoğun hemoptiziyle giden hemorajik pnömoni ve asfiksiye ya da akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişimine bağlıdır. DİK, EKG anormallikleri, kardiyojenik şok ve konjestif kalp yetmezliği de görülebilir. Antibiyotik tedavisi ve destekleyici bakımla, hastalığın ortaya çıkışında hayatta kalan hastaların, böbrek işlevlerinin de düzelmesiyle tamamen iyileşeceği beklenebilir.^{7,12}

Korunma

Su vb. kontamine materyallerle temasın önlenmesi ve kemirici kontrolü korunmada en önemli yeri tutar.¹⁰ Risk altındakilere yoğun temas sırasında haftada bir 200 mg doksisiklinin etkili bir profilaksi sağladığı gösterilmiştir. Bu şema %95 etkilidir; plasebo grubunda atak oranı %4.2 iken, tedavi grubunda bu oran %0.2 olmuştur. Veteriner tıbbında ve hayvan yetiştiriciliğinde leptospiroz aşısı yaygın olarak kullanılmaktadır. Sığırların

aşılmasının enfeksiyonu ve sonuç olarak fetal israfı önlediği gösterilmiştir. İnsanlarda profilaksi için Rusya, Çin, Vietnam gibi ülkelerde aşı kullanılmakta ise de etkisi henüz iyi bilinmemektedir. Ayrıca çok sayıda serovarin varlığı immünizasyon ile genel korunmayı hemen hemen olanaksız hale getirir. Hastalık geçirenlerde etken olan serovara özgü uzun süreli bağışıklık kalır.¹²

KAYNAKLAR

- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296-326.
- Sambasiva RR, Naveen G, Bhalla P, Agarwal SK. Leptospirosis in India and the rest of the world. *Braz J Infect Dis* 2003;7:178-93.
- Bulu AA, Dörterler R, Özkan Ö, Hastürk F. Doğu Anadolunun bazı illerinde (Kars, Artvin, Gümüşhane, Erzurum) sığır ve koyunlarda leptospiroz vakalarının yayılışı ve serotipleri üzerine bir araştırma. *Etlik Veteriner Mikrobiyol Derg* 1990;6(6):49-60.
- Ertaş HB, Çetinkaya B, Muz A, Öngör H, Özdemir V, Yazıcıoğlu N. Sığırlarda leptospiroze seroprevalansının mikroskopik aglutinasyon testi (MAT) ve ELISA ile saptanması. *Türk J Vet Anim Sci* 2002;26:1415-20.
- Temur A, Sağlam YS. Sığır abortuslarında leptospirozis yönünden immünoperoksidaz incelemeler. *Türk J Vet Anim Sci* 2003;27:917-21.
- Saltoğlu N, Aksu HZ, Taşova Y, Arslan A. Leptospirosis. Twelve Turkish patients with the Weil syndrome. *Acta Med Okayama* 1997;51(6):339-42.
- Şencan İ. Leptospiroziste Tedavi ve Profilaksi. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2003) Program Kitabı, İstanbul, 2003:115-7.
- Buzğan T, Irmak H, Karahocagil MK ve ark. Weil Hastalığı Olgu Sunumu. *Flora*. 2003;8(1):78-82.
- Leblebicioğlu H, Sencan İ, Sünbül M, Altıntop L, Günaydın M. Weil's disease: report of 12 cases. *Scand J Infect Dis* 1996;28:637-9.
- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. 20th ed, McGraw-Hill Comp., International Ed (2001).
- Levett PN. Leptospira and leptonema. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgansen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington D.C.: ASM Press, 2003: p.929-36.
- Crawley EA. Leptospirosis. In: Gates RH, ed. *Infectious Diseases Secrets*, Hanley & Belfus, 2000: p.340-2.
- Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. Leptospira species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. *Mandell, Douglas, Bennet's Practice of Infectious Diseases*, fifth ed, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: p.2495-501.
- Saltoğlu N. Leptospira İnfeksiyonları: Türkiye ve dünyada durum. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2003) Program Kitabı, İstanbul, 2003:108-10.
- Kılıçturgay K. Leptospirozis. In: Öbek A, ed. *İç Hastalıkları*, 4. Baskı. Bursa: Güneş Kitabevi, 1990: s.163-4.
- Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Larrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: Prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997;25:720-4.
- Alexander AD, Benenson AS, Byrne RJ, et al. Leptospirosis in Puerto Rico. *Zoonoses Res* 1963;2:152-227.
- Özdemir V. Leptospiroziste Klinik Mikrobiyolojik Tanı. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (KLİMİK 2003) Program Kitabı, İstanbul, 2003:113.
- Jones RC, Opal SM. Leptospirosis. In: PDxMD Infectious Diseases Volume 1: Bacterial, 1st ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2003: p.297-322.
- Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 30th ed., Jeb C. Sanford Publisher. 2002: p.43.
- Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Sussaengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003;36(12):1507-13.
- Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard COR, Callender J. Leptospirosis in Barbados: a clinical study. *West Indian Med J* 1990;39:27-34.
- Ramachandran S, Rajapakse CNA, Perera MVF, Yogananthan M. Patterns of acute renal failure in leptospirosis. *J Trop Med Hyg* 1976;79:158-60.
- Nicholson GD, Edwards CN, Hassell TA, Everard COR, Callender J. Urinary diagnostic indices in the management of leptospirosis. *West Indian Med* 1989;38:33-8.
- Dai B, Xiao J, Shen C. Identification of pathogenic leptospires by recombinant DNA probes. *Chin Med Sci J* 1994;9:209-14.
- Artürk S. Leptospirozis. Berk AÖ, Koçar İH, editors. *İç Hastalıkları*, Ankara: GATA Basımevi, 1991: s.349.
- Edwards CN, Everard COR. Hyperamylasemia and pancreatitis in leptospirosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1665-68.
- Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:256-371.
- Stolze E, Schaad JDG, Bool PH. Weil's disease associated with pancreatic necrosis. *Trop Geogr Med* 1959;11:93-5.
- Edwards CN, Nicholson GD, Everard COR. Thrombocytopenia in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1982;31:827-9.
- Nicodemo AC, Duarte MIS, Alves VAF, Takakura CFH, Santos RTM, Nicodemo EL. Lung lesions in human leptospirosis: microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features related to thrombocytopenia. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:181-7.