

# LEPTOSPIROZ

## Neşe SALTOĞLU\*

Leptospiroz, patojen *Leptospira* türlerinin hayvanlar aracılığı ile insanlara bulaşması sonucunda ortaya çıkan asemptomatik infeksiyondan yaygın vaskülit, ağır renal yetmezlik, aseptik menenjit ve hemorajik diateze değin değişik klinik tablolara yol açabilen zoonotik bir infeksiyondur. Tüm dünyada görülmekle birlikte, özellikle tropikal iklimlerde daha sıktır. İnsanlardaki infeksiyonun büyük kısmından infekte fareler sorumlu olup, diğer kemiriciler, köpekler, kediler, çiftlik hayvanlarıyla temasla da bulaşabilir.

İnsidansı birçok ülkede kırsal alanlarda, şiddetli yağmurlarla ve sellerle ilişkili olarak yüksek bulunmuştur. Değişen iklim, su baskınlar topraktan mikroorganizmanın hareketini veya yüzey sularına kanalizasyon karışımını kolaylaştırabilir. Son yıllarda küçük salgınlara neden olduğunun görülmesi ile önemi daha da artmıştır.

Tüm yaş gruplarında ve her iki cinste de görülür. Erkeklerde, tropikal iklimde yaşayanlarda, kırsal alanlarda yaşayanlarda daha sık görülür. Sonbahar ve yaz aylarında daha sık saptanmıştır.

Leptospiralar suda ve toprakta, sıcak ve nemli ortamda haftalar-aylarca yaşayabilir. Tanı problemleri ve klinik olarak şüphe eksikliği gibi nedenlerle insidansı tahminlerin altındadır. Endemik alanlarda asemptomatik veya subklinik infeksiyon sıktır.

İnsanlarda infeksiyon direkt olarak taşıyıcı memelilerin idrarı, ya da kontamine toprak ya da su ile temasla ortaya çıkabilir. Etken hasarlı deriden ya da konjonktiva gibi mukozalar yoluyla alınabilir. Su kaynaklarının kontaminasyonu küçük salgınlara sebep olur. İnsanlar kirli sulara yüzmeye ya da sportif faaliyetler sonucunda kirli suların inhalasyonu sonucunda solunum yolu müköz membranı yolu ile infekte olabilir. İnsanlarda infeksiyon mesleki, meslek dışı sportif faaliyetlerle ilişkili ortaya çıkabilir. Çiftçiler, veterinerler, mezbaha işçileri, kanalizasyon işçileri, pirinç, şeker kamışı gibi sulu tarımla uğraşanlar, hayvan bakıcıları, süt ürünleri hazırlayanlar, kemirici kontrol çalışanları, sahadaki askeri birlikler, septik tank temizleyiciler gibi mesleği gereği hayvan teması olanlar risk grubu olarak be-

lirlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde sportif faaliyetler sırasında kirli sulara yüzmeye, rafting, kano sporları, nehir kenarında uzun yürüyüşler, tatlı su balıkçılığı gibi faaliyetler sonucunda infeksiyona yakalanma sporadik olgular ve epidemiler belirlenmiştir. İnsandan insana bulaşta transplental geçiş bildirilmiştir.

Türkiyede leptospiroz ile ilgili çalışmalar sıklıkla hayvanlarda yapılan seroepidemiolojik çalışmalar ile insanlarda olgu sunumlarıdır. İnsanlarda sero-epidemiolojik çalışmalarda %2-12, hayvanlarda %3.5-63 oranlarında bildirilmiştir. Çukurova bölgesinde, Karadenizde ve ülkemizin diğer bölgelerinden olgular bildirilmiştir. En sık izole edilen tipler *L. icterohaemorrhagiae*, *L. grippityhosa*, *L. bovis*, *L. hebdomatis*, *L. autumnalis*, *L. sejiro* gibidir.

Leptospiralar, spiroket familyasında yer alan zorunlu aerob, heliksoidal, ince, esnek, hareketli, iki periplazmik flagellaya sahip mikroorganizmalardır. Spiralleri sık ve sabit olup bir veya iki uçları çengel gibi kıvrımlıdır. Karanlık alan mikroskopisinde iyi görülürler. Leptospiraların *El-linghausen-Mc Cullough-Johnson-Harris* (EMJH) medium veya %1 lik siğir serumu ile uzun zincirli yağ asitleri içeren besiyerlerinde ürerler. %10 tavşan serumu içeren sıvı ve yarı katı mediumlar Kortoff, Noguchi, Stuart ve Fletcher'dir. pH 6.6-7.4 te kültürü yapılmalıdır. Uzun inkübasyon periyoduna gereksinimleri vardır, kültürler 13 haftaya kadar bekletilebilir. Bununla birlikte, sıvı ortamda, pür sub-kültürlerde 10-14 günde ürerler.

*Leptospira* sınıfının üyeleri 2 grup altında sınıflanmıştır, *L. interrogans* türleri patojen tür, *L. biflexa* saprofit türdür. Leptospiroz, *L. interrogans* 'ın neden olduğu 240'ın üzerinde serovarın kemiriciler, memeliler, kuşlar ve sürüngenlerde görüldüğü bir infeksiyondur. En sık bilinen serovaryları *L. icterohaemorrhagiae* farelerle, *L. hardjo* siğirlerle, *L. canicola* köpeklerle, *L. pomona* domuzlarla bulaşır. *L. grippityhosa*'nın neden olduğu hastalığa "Bataklik humması", *L. hebdomatis* ve *L. autumnalis*'in neden olduğu hastalığa "Yedi gün humması", *L. pomona*'nın neden olduğu hastalığa "Domuz çobanı hastalığı" isimleri de verilmiştir. Leptospiralar birçok konakçı hayvan ile simbiyotik ilişki

\* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

kurabilir. Renal tübüllerde hastalık oluşturmaksızın uzun süre kalabilir. Leptospiraların infekte hayvanın idrarı veya plasenta ve amniyotik sıvı gibi materyalle atıldığı saptanmıştır. Suda, toprakta haftalar, aylarca yaşayabilir. Konak serovar ilişkisi dinamiktir ve coğrafik alanlar arasında ve zamanla değişir.

Leptospiralar genellikle hasarlı deri ve muköz membranlardan vücuda girer. Mikroorganizma aşırı hareketliliği nedeni ile kan dolaşımına katılarak tüm vücuda yayılır. Beyin omurilik sıvısı ve göze de yayıldığı bildirilmiştir. İnkübasyon süresi 2-26 gün arasında değişir, ortalama 10 gündür. Etkenle karşılaştıktan 5- 10 gün içerisinde spesifik IgM antikorları oluşur. Leptospiralar kandan ve dokulardan fagositoz ile yok edilir. Defans mekanizması yeterli ise infeksiyon sonlanır, yetersiz ise konjonktival kızarıklık, yaygın vasküler genişleme, kaslarda fokal dejenerasyon, interstisyel nefrit, diğer organ tutulumları görülebilir. Lezyonun yayılımı infekte eden serotipe ve etkenin miktarına da bağlıdır. Leptospirozun patogenezi halen çok iyi anlaşılammıştır. Hücre duvarında endotoksine benzer bir madde tanımlanmıştır. Ölüm nedenlerinin başında renal yetmezlik yer alır. Diğer ölüm nedenleri karaciğer yetmezliği, nadiren de kalp yetmezliğidir. Renal yetmezliğin mekanizması iskemi, hipoksi, renal tübül hasarıdır. Renal hasardan, dolaşımdaki immun kompleksler sorumlu tutulur. Hipovolemi ve hipotansiyonun nedeni endotel hasarı sonucu intravasküler volüm kaybıdır. ARDS'nin fizyolojisi iyi anlaşılammıştır.

Leptospirozda klinik görünüm değişiktir. Ateşli hastalıktan böbrek ve akciğer tutulumu ile karakterize ikterik-hemorajik şiddetli forma kadar değişen klinik tablolara neden olabilir. Şiddetli formu Weil hastalığı olarak adlandırılmıştır.

Leptospira ile infekte olan kişilerde %90 oranında anikterik formu gözlenir. Hastalık hafif seyrettiğinde belirgin bir bulgu olmayabilir, ateşle seyreden diğer hastalıklarla karışabilir. Bu nedenle ancak seroepidemiolojik çalışmalarla ortaya konulabilmektedir. Sıklıkla L. hardjo, L. pomona, L. canicola gibi suşlar sorumlu bulunmuştur.

Özellikle endemik alanlarda asemptomatik infeksiyon sıklığıdır. Leptospiralı olguların çoğunda hafif şiddetli infeksiyon ya da subklinik hastalık belirlenmiştir. Antimikrobiyal tedavisiz, tipik olarak bifazik hastalık şeklinde seyreder. Başlangıçta akut septisemik faz 4- 7 gün sürer. Ani başlayan ateş, titreme, güçsüzlük, baş ağrısı, şiddetli kas ağrısı, konjonktival suffüzyon, karın ağrısı, anoreksi, bulantı, kusma, daha azında maküler, makülopapüler, ürtikeryal ya da purpurik deri döküntüsü belirtileridir. Ateş 3- 4 günlük bir remisyondan sonra tekrar ortaya çıkar, bifazik bir seyir gösterir. Bu dönemde mikroorganizma kanda, BOS'ta, humör aközde bulunur. Bunu leptospiraların idrarda atılı-

mı ile immun faz (4- 30 gün) izler. Komplikasyonlar genellikle immun faz sırasında ortaya çıkar. Bu dönemde ateş düşer, ya da normaldir. Baş ağrısı karakteristiktir. Leptospirozlu olguların %25'inde aseptik menenjit görülür. Şuur bulanıklığı, baş ağrısı, kusma, menenjiyal irritasyon bulgularını içeren menenjizme karakterizedir. BOS basıncı proteini artmış, glukoz normal, lenfositik pleositoz vardır. Şiddetli hastalıkta kardiyak tutulum sıklığıdır.

Ayırıcı tanıda influenza, HIV, dang, tifo, ensefalit, poliomyelit, riketsiyoz, glandular ateş, bruselloz, infeksiyöz mononükleoz, sıtma, viral hepatit, pnömonit yer almaktadır.

Weil hastalığı olarak bilinen ikterik formu tüm olguların %10'unu oluşturur. Sarılık, ateş, konjonktival suffüzyon, hemoraji, proteinüri önemli bulgularıdır. Bilurubin seviyeleri yüksektir, trombositopeni, orta şiddette transaminaz yüksekliği, hafif ALP yüksekliği, üre, kreatinin yüksekliği, steril pyüri, hematüri, silendirüri gözlenir. Böbrek tutulumu sıklığı, interstisyel ödem, tübüler nekroz görülür. Akciğer tutulumu olguların %20-70'inde bildirilmiştir. Solunum bulguları öksürük, nefes darlığı, hemoptiziden ARDS'ye kadar değişebilir.

Hastalığın yönetiminde erken tanı önemlidir. Belirtileri spesifik olmadığı için öncelikle hastalığın ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir. Leptospiraların herhangi bir klinik örnekten izolasyonu ile direkt olarak ya da serolojik tanı yöntemleri ile indirekt tanı konulur. Karanlık alan mikroskopisinin genellikle duyarlılığı düşüktür, yanılıya yol açabilir. Hastalığın ilk 10 gününde etken kan ve BOS'tan, ikinci haftasında idrardan saptanır. Örnek alınırken kesinlikle sitratlı tüpe kan alınmamalıdır. Spesifik besiyerlerine ekim yapılmalıdır. Etkenin izole edilemediği durumlarda leptospiroz genellikle serolojik olarak doğrulanır. Klinik bulguların varlığı ile yüksek titrede antikor pozitifliği ya da 2 hafta ara ile alınan örneklerde antikor titre artışının gösterilmesi tanıyı destekler. Canlı antijenlerin kullanıldığı mikroaglutinasyon testinin sensitivitesi ve spesifitesi güvenilirliği makroaglutinasyondan yüksektir. Makroaglutinasyon testinde 1/400ün üzerindeki antikor testleri anlamlıdır, ancak bu test daha çok geçirilmiş infeksiyonların tanısı için daha uygundur, erken tanı için çok duyarlı değildir. ELİSA ya da dot-ELİSA gibi yöntemler de tanıda kullanılır. PCR referans laboratuvarlarda yapılabilmektedir.

Leptospirozda biyokimyasal testler de tanıya yardımcıdır. ALT, AST (100-200mg arası) bilirubin, ALP, serum kreatinin fosfokinaz, üre, kreatin, sedimantasyon, lökosit artışı saptanır. Trombositopeni sıklığıdır. Weil olgularında bilirubin 20-40mg/dL, serum kreatini 8 mg/dl, üre 100mg/dL ye yükselebilir.

Leptospirozun tedavisi, hastalığın şiddeti ve başvuru zamanındaki semptomların süresi ile ilişkili olarak farklı

olabilir. En önemli nokta erken uygun tedavi başlanmasıdır. Şiddetli formların fatalitesi yüksektir, ölüm renal yetmezlik, bazen de akciğer kanaması nedeniyledir. Hafif hastalığı olan, influenzaya benzer semptomu olan hastalarda sadece semptomatik yaklaşım yeterli olabilir. Çok ciddi leptospirozu olan ikterik olguların hastaneye yatırılarak izlenmesi gerekir. Günümüzde uygulama semptomatik, supportif tedavi ve yakın izleme birlikte antimikrobiyal tedavinin başlanmasıdır. Ateş, ağrı, kusma, mental değişiklikler izlenmeli, sıvı-elektrolit dengesi düzenlenmeli, renal yetmezlik, hemoraji, hiperbilirubinemi, hipotansiyonun önlenmesi amaçlanmalıdır. Renal ve hepatik yetmezliği olan, Weil düşünülen hastalar başlangıçta yoğun bakım ünitesine alınmalıdır. Prerenal azotemisi olanlar rehidrate edilebilir. Akut böbrek yetmezliği olan olgularda dializ ihtiyacı vardır. Kan ve trombosit transfüzyonu gerekli olgularda yapılabilir. Başlangıçta kardiyak monitorizasyon da yapılmalıdır.

Leptospirozda antimikrobiyal tedavi semptomların süresini ve şiddetini azaltmakta, leptospirüriyi önlemektedir. Tedavi süresi 5- 7 gün olarak önerilmektedir. Penisilin önerilen ilaçtır. Yatan hastada i.v yol ile 6mu/gün doz önerilmiştir. Alternatif olarak ampisilin, amoksisilin, doksisisiklin kullanılabilir. Hafif şiddetli olgularda oral doksisisiklin 200mg/gün iyi bir seçenek olabilir. Oral ampisilin, amoksisilinde kullanılabilir. Baş ağrısı, kas ağrısı için analjezikler, ateşi için antipiretikler verilebilir. Konvülsiyon varsa i.v diazepam önerilir. Korunmada uygun giysiler giyilerek vücudun korunması, önerilir. Özellikle el ve ayaklar için koruyucu elbise uygulanmalıdır ve şüpheli bir cilt yaralanmasında tedavi başlanması önemlidir. Risk söz konusu olduğu durumlarda temas süresi boyunca haftada 1 kez 200mg doksisisiklin önerilir.

Tarımsal alanda bulaşı engellemede makine ile tarım yapılması, uygun herbisidlerin uygulanması önerilir.

Evcil hayvan aşılması, kemiricilerin kontrolü bulaşı engellemede önemlidir. Köpek, sığır ve domuzlar için aşilar mevcuttur. İnsanlarda korunma için Uzakdoğu ülkelerinde aşı uygulanabilmekle birlikte batıda uygulanmaları yaygın değildir. Risk grupları için önerilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Ashford DA, Kaiser RM, Spiegel RA, et al. Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63 (5): 249-54.
2. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet* 2003; 3: 757- 71.
3. Dupont H, Dupont- Pertrized D, Perie J, et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with morta-

- lity. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 720- 24.
4. Farr WR. Leptospirosis. *Clin Infect Dis*1995; 21: 1- 8.
5. Fazlı ŞA. Leptospirolojide son gelişmeler ve şimdiye kadar Türkiye'de tespit edilen *Leptospira* serotipleri. *Mikrobiyoloji Bült* 1970; 4: 216- 22.
6. Haake DA; Dundoo M, Cader R, et al. Leptospirosis, water sports, and chemoprophylaxis. *Clin Infect Dis* 2002; 34(9): e40- 3.
7. Kobayashi Y. Clinical observation and treatment of leptospirosis. *J Infect Chemother* 2001; 7: 59- 68.
8. Leblebicioğlu H, Şencan İ, Sünbül M et al. Weil disease: report of 12 cases. *Scand Infect Dis* 1996; 28: 637- 39.
9. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001; 12: 296- 326.
10. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes and Infect* 2000; 2 (10): 1265- 76.
11. Saltoğlu N, Aksu HS, Taşova Y, Arslan A, Dündar İH, Köksal F. Leptospirosis: Twelve Turkish patients with Weil Syndrome. *Acta Med Okayama* 1997; 61: 301 -4.
12. Saltoğlu N. Leptospiroz ve yurdumuzdaki önemi. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12 (2): 261- 65.
13. Saltoğlu N. *Leptospira* infeksiyonları: Türkiye ve dünyada durum. *Klimik Derg* 2003: Özel sayı Cilt 16: 108-110.
14. Sehgal SC, Vijayachari P, Sharma S, Sugunan AP. LEPTO Dipstick: a rapid and simple method for serodiagnosis of acute leptospirosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 161- 64.
15. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, et al. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13: 249- 55.
16. Tangkanakul W, Tharmaphornpil P, Plikaytis BD, et al. Risk factors associated with leptospirosis in Northeastern Thailand, 1998.
17. Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. *Leptospira* species (Leptospirosis). In: Mandell GL, Douglas R, Bennett J eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. New York, Churchill Livingstone; 2000: 2495- 501.
18. Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 357- 61.