

İKİ LEPTOSPIROZ OLGUSU VE YERLİ LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

TWO LEPTOSPIROSIS CASES AND REVIEW OF THE NATIONAL LITERATURE

Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ*, **Ayşegül ULU***, **Şebnem EREN***
Önder ERGÖNÜL*, **Başak DOKUZOĞUZ***

ÖZET: Bu raporda, kliniğimize aynı dönemde başvuran ve leptospiroz tanısıyla izlenen iki olgu sunulmaktadır. Birinci olgu çiftçilikle uğraşan 29 yaşında bir erkek hasta, ikinci olgu ise 44 yaşında bir mahkûm hastadır. Klinik tabloları benzer olan (subfebril ateş, gastrointestinal şikayetler, sklerada ikter, lökositoz, karaciğer enzimleri, üre ve kreatin düzeylerinde yükselme) her iki olgu da İç Anadolu Bölgesi'nden gelmişlerdir. Hastaların tanısı, Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'nde yapılan *Leptospira* mikroaglutinasyon testi ile konulmuştur. Birinci olguda *L.grippotyphosa*, ikinci olguda ise *L.australis* serovar bratislava'ya karşı 1/800 titrelerinde antikor pozitifliği saptanmıştır. Hastalar ampirik antibiyotik tedavisi ile (birinci hasta seftriakson 2x1 gr, ikinci hasta ampisilin-sulbaktam 4x1 gr) yatışlarının onuncu günü şifa ile taburcu edilmişlerdir. Bu iki olgudan yola çıkarak ülkemizde leptospiroz ile ilgili yayınlanan çalışmalar değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: *Leptospira*, leptospiroz, mikroaglutinasyon testi.

ABSTRACT: In this report, two cases of leptospirosis admitted to our clinic in the same periods, have been presented. The first patient was a 29 years old male farmer, and the other was a 44 years old male prisoner. Both of them were from Middle Anatolian Region with the similar clinical findings (subfebrile fever, gastrointestinal complaints, icterus in sclera, leucocytosis, and increased levels of liver enzymes, urea and creatine). The diagnosis was based on the antibody positivities against *Leptospira* with microscopic agglutination test which performed in the Etlik Central Veterinary Control and Research Institute. The first case was positive for *L.grippotyphosa*, and the second was positive for *L.australis* serovar bratislava at the titers of 1/800. Both of the patients were given empirical antibiotic treatment (ceftriaxone 2x1 gr, and ampicillin-sulbactam 4x1 gr, respectively), and discharged with complete healing. These cases led us to review the other leptospirosis cases in our country.

Key words: *Leptospira*, leptospirosis, microscopic agglutination test.

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

GİRİŞ

Leptospiroz, *Leptospira* cinsi spiroketlerin neden olduğu yaygın vaskülit ile karakterize akut bakteriyel bir enfeksiyondur¹. Hastalık insanlara kronik taşıyıcı olan enfekte hayvanların idrar ve/veya herhangi bir dokusu ile mukozal veya perkütan temas sonucu bulaşmaktadır².

Leptospiroz tüm dünyada görülen bir zoonoz olup, daha çok sıcak ve tropikal iklimlerde endemiktir. Çiftçi, balıkçı, veteriner, gemici, pirinç tarlalarında çalışanlar, askeri personel, mezbaha işçileri, kanalizasyon işçileri ve avcılar leptospiroz açısından mesleki risk taşıyan gruplardır. Ayrıca yüzme, balık avlama, su sporları sırasında kontamine göllerden ve nehirlerden kaynaklanan enfeksiyonlar da ortaya çıkabilir¹. Hastalık genellikle genç erişkin erkeklerde yaz ve sonbahar aylarında görülmektedir^{2,3}. Ülkemizin doğu bölgesinde kırsal alanda saptanmış çocuk olgular da bildirilmiştir⁴.

Bu raporda, İç Anadolu Bölgesi'nden gelen iki leptospiroz olgusu sunulmuş ve bu vesile ile literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU 1

Yirmidokuz yaşında erkek hasta, 2004 Ekim ayında, 3-4 gün önce başlayan bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve idrar miktarında azalma yakınmaları ile kliniğimize yatırıldı. Mesleği çiftçilik olan hasta Konya'dan gelmekteydi. Fizik muayenesinde; ateş: 36.5°C, kan basıncı: 120/80 mm/Hg, nabız: 88/dakika, genel durumu orta, cilt ve skleralarda ikter olduğu saptandı. Solunum sistemi muayenesinde ralleri mevcuttu.

Laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre: 15.600/mm³, hemoglobin: 16.9 gr/dL ve trombosit sayısı 195.000/mm³ bulundu. Periferik yaymada %94 nötrofil, %5 lenfosit, %1 monosit saptandı. Biyokimyasal testlerinde aspartat aminotransferaz (AST): 55 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 75 U/L, alkalen fosfataz (ALP): 202 U/L, gama glutamil transferaz (GGT): 99U/L, total bilirubin: 8.2 mg/dL, üre: 298 mg/dL, kreatin: 8.1 mg/dL, kreatin kinaz: 276 U/L, amilaz: 864 U/L olarak bulundu. Tam idrar tetkikinde 25 mg/dL protein, 1 mg/dL bilirubin mevcuttu. İdrar mikroskopisinde 8-10 lökosit görüldü. Wright, Gruber Widal aglütinasyon testleri ve hepatit göstergeleri negatif bulundu. Akciğer grafisinde parakardiyal infiltrasyon saptandı. Takiplerde maksimum ateşi 37.5°C oldu.

Bu klinik ve laboratuvar bulguları ile hastaya ampirik olarak seftriakson (2x1 gr) tedavisi başlandı. Yatışının üçüncü gününde Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü *Leptospira* Laboratuvarı'nda yapılan mikroaglütinasyon testi (MAT) sonucunda *Leptospira grippotyphosa* (Moscow V)'ya karşı 1/800 titrede antikor pozitifliği saptandı. Tedavinin beşinci gününde üre, kreatin değerleri diyalize gerek duyulmadan normal değerlere dönen hasta onuncu günde şifa ile taburcu edildi.

OLGU 2

Kırkdört yaşında erkek hasta; ishal, kas ağrısı yakınmaları ve genel durum bozukluğu tablosuyla başvurdu. Hastanın uzun süredir mahkûm olduğu ve bulunduğu hapisane ortamında fare olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde; ateş: 36°C, kan basıncı: 130/80 mm/Hg, nabız: 80/dakika, genel durum orta, skleralarda ikter saptandı.

Laboratuvar tetkiklerinde; beyaz küre: 10.600/mm³, hemoglobin: 14.3 mg/dL, trombosit: 140.000/mm³ bulundu. Biyokimyasal testlerinde AST: 434 U/L, ALT: 283 U/L, ALP: 40 U/L, GGT: 71 U/L, total bilirubin: 0.7 mg/dL, üre: 89 mg/dL, kreatin: 3.4 mg/dL, K: 4.9 mg/dL, kreatin kinaz: 84 U/L, amilaz: 86 U/L olarak tespit edildi. İdrarda 1mg/dL bilirubin ve 75 mg/dL protein tespit edildi. İdrar mikroskopisinde 2-3 eritrosit, 4-5 lökosit görüldü. Wright ve Gruber Widal aglütinasyon testleri ve tüm hepatit göstergeleri negatif bulundu. Ampisilin-sulbaktam (4x1 gr) tedavisi başlanan hastanın hastaneye yatırılışının ikinci gününde Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü *Leptospira* Laboratuvarı'nda çalışılan MAT ile *Leptospira australis* serovar bratislava'ya karşı 1/800 oranında antikor cevabı tespit edilmesi ile leptospiroz tanısı konuldu. Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olması nedeniyle tedavi değişikliği yapılmadı. Takibinin onuncu gününde hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Leptospira türlerinin neden olduğu akut bakteriyel bir enfeksiyon olan leptospiroz, birincil olarak yabani ve evcil memeli hayvanların hastalığıdır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda hayvanlarda leptospirozis açısından %3.5-63.5 oranında seropozitiflik olduğu bildirilmektedir⁵. Orta ve Doğu Anadolu'da sığırların ve kümes hayvanlarının *L.grippotyphosa*, *L.serjoe* ve *L.grippomoscov*'a karşı antikor taşıdıkları saptanmış, Karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada ise bölgedeki farelerin böbreklerinde *Leptospira*'ların varlığı gösterilmiştir⁶⁻⁸.

Leptospiroz insanlarda belirtisiz, subklinik ve kendi kendini sınırlayan sistemik formdan şiddetli fatal forma kadar değişebilen farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkar. Ülkemizde leptospiroz ile ilgili olarak yayınlanan makaleler değerlendirildiğinde geniş olgu serilerinden çok sporadik olgu sunumları ile karşılaşılmaktadır⁹⁻¹². Seroprevalansın %3-13 arasında olduğu bildirilen ülkemizde bu durum, olguların daha çok asemptomatik ve subklinik seyir göstermesine bağlı olabilir¹³. Nitekim Çukurova bölgesinde hastalar ve daha çok hayvancılıkla uğraşan risk gruplarında MAT ile leptospiroz seroprevalansı sırasıyla %69 ve %4.4 oranında bulunmuş, pozitif olguların %85.7'sinde *L.icterorga*, %21'inde ise *L.grippomoscowa V*'ye karşı antikor varlığı gösterilmiştir¹⁴. Bildirilen olgular değerlendirildiğinde çiftçilik, balıkçılık, sulu tarımla uğraşmanın ve sanitasyonu bozuk yerlerde çalışmanın risk faktörü olduğu görülmektedir^{6,15,16}.

Leptospira serovarının tanımlanması, kaynak hayvan hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. *L.grippotyphosa* daha sık olarak koyunlar ve çiftlik hayvanlarından bulaşırken, *L.australis* ve *L.icterohaemorrhagiae* daha çok kemirici kaynaklıdır¹. Çiftçilikle uğraşan birinci hastamızda *Leptospira grippo. Moskowa V*'ye, mahkûm olan ve bulunduğu ortamda fare olduğunu öğrendiğimiz ikinci hastamızda ise *Leptospira aust. Bratislava*'ya karşı antikor cevabı saptanmıştır.

Weil hastalığı olarak adlandırılan ağır leptospiroz olguları sarılık, karaciğer ve böbrek işlev bozukluğu, kanama ve kollaps gibi tablolarla ortaya çıkmaktadır¹. Bu hastalarda genellikle böbrek veya karaciğer işlevlerinde bozukluk ön planda

olduğundan erken dönemde böbrek yetmezliği ve hepatitler akla gelmekte, ayırıcı tanıda leptospiroz düşünülmemektedir. Nitekim sunulan ilk olgu diyaliz sınırında üre ve kreatin değerleri ile hastaneye başvurmuştur.

Leptospiroz tanısında kültür altın standarttır. Ancak izolasyondaki zorluklar, kültürün uzun sürede sonuç vermesi ve duyarlılığının düşük olması gibi nedenlerle, serolojik testler leptospiroz tanısında en sık kullanılan tanısall yöntemlerdir. *Leptospira* mikroaglutinasyon testi (MAT) yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle referans laboratuvarlarında kullanılan serolojik bir testtir. MAT ile tanı koymak için, ABD'de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin önerisi, tek serum örneği alınmış hastalarda klinikle uyumlu olmak koşulu ile endemik olmayan bölgelerde $\geq 1/200$, endemik bölgelerde $\geq 1/800$ titrelerinde pozitiflik saptanmasıdır^{17,18}. Her iki olgumuzda da tanı MAT ile konulmuştur. Bunun yanında son yıllarda yapılan yayınlarda ELISA yönteminin hastalığın ilk döneminde daha duyarlı olduğu, IgM pozitifliğini daha erken dönemde saptayabildiği ve bazı ELISA pozitif ve MAT negatif olgular olduğu belirtilmektedir^{6,13,18}.

Leptospiroz tedavisinde ilk tercih edilen ilaç penisilinlerdir. Ancak bazı çalışmalarda leptospirozun geç evresinde penisilin tedavisinin prognozu kötü yönde etkilediği bildirilmektedir. Belirtili leptospirozun dördüncü gününden sonra penisilin tedavisine başlamanın faydası olmadığını bildiren yayınlar vardır^{6,19,20}. Tedavi yaygın vaskülit gelişmeden önce hastalığın semptomlarının başlamasından sonraki 2 gün içerisinde verilirse başarılı olmaktadır. Penisilinler dışında doksisiklin, ampisilin, amoksisilin gibi antibiyotikler de tedavide kullanılabilir¹. Bizim olgularımızda sulbaktam-ampisilin ve seftriakson tedavisi ile başarılı sonuç elde edilmiştir. Son yıllarda seftriakson tedavisinin penisilin G ile yapılan tedavi ile eşit etkinliğinin olduğu, hatta uygulama şekli ve geniş spektrumu ile ek avantajları olması nedeniyle ciddi leptospiroz tedavisinde kullanılabilceği bildirilmiştir^{22,23}.

Sunduğumuz olgular hariç, ülkemizde son on yılda yayınlanan 103 olgudan 20'si (%19.4) tedaviye rağmen ölümlü sonuçlanmıştır^{6,9,10-12,15,16,20,21}. Bu hastalara ait veriler Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I: Son 10 Yılda Ülkemizde Bildirilen Leptospiroz Olguları

Çalışmacılar (Kaynak No)	Çalışma Yılı	Olgu Sayısı	Yöntem	Tedavi	Şifa	Ölüm
H. Ataoğlu, Ç. Bal (9)	1995	1	Kültür	Kr. penisilin*	-	1
H. Çaşkurlu, R. Öztürk (10)	1995	1	Karanlık saha + lateks agl.	Kr. penisilin	1	-
B. Çetin, H. Hasman (15)	1996	13	Karanlık saha + lateks agl.	Kr. penisilin	9	4
N. Saltoğlu, H.S. Aksu (16)	1997	12	Karanlık saha + MAT	Penisilin, doksisiklin	10	2
N. Gönüllü, Ç. Bal (11)	1998	1	Kültür + faz kontrast	Kr. penisilin	1	-
M.S. Alan, S. Güldüren (19)	2001	1	Karanlık saha + Kültür	Kr. penisilin, SAM*	-	1
N. Özgüneş, G. Bekler (20)	2002	1	Karanlık saha	Kr. penisilin	1	-
T. Buzgan T, H. İrmak (12)	2003	1	Karanlık saha + MAT	Kr. penisilin, SAM	1	-
Ş. Esen, M. Sünbül (6)	2004	72	ELISA + MAT	Penisilin, sefalosporin, karbapenem	60	12
Bu çalışma	2004	2	MAT	Seftriakson, SAM	2	-
Toplam		105			85	20

*Kr. penisilin: Kristalize penisilin, SAM: Sulbaktam-ampisilin.

Sonuç olarak Türkiye'de leptospirozun görüldüğü unutulmamalı, böbrek ve karaciğer tutulumu ile seyreden hastalık tablolarında leptospiroz düşünülmelidir. Ayrıca mahkûm hastaların da risk grubu içine dahil olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tappero SW, Ashford DA, Perkins BA: *Leptospira* species, p. 2495-2501. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2000, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Speelman P: Spirochetal diseases, leptospirosis, p. 1036-1038. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. 1998, 14th ed. McGraw-Hill Companies, USA.
3. Çelikbaş A, Dokuzoğuz B: Leptospirosis. İnfeksiyon Hastalıkları Serisi, Cilt: 5, Sayı: 4, 2002.
4. Kurtoğlu M, Tuncer O: Report of three children with leptospirosis in rural area of the east of Turkey. Tohoku J Exp Med 2003, 201: 55-60.
5. Saltoğlu N: Leptospiroz ve yurdumuzdaki önemi. İnfeksiyon Derg 1998, 12: 261-265.
6. Esen Ş, Sünbül M, Leblebicioglu H, Eroglu C, Turan D: Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. Swiss Med Wkly 2004, 134: 347-352.
7. Sünbül M, Esen Ş, Leblebicioglu H, et al: *Rattus norvegicus* acting as reservoir of *Leptospira interrogans* in the Middle Blacksea region of Turkey, as evidenced by PCR and presence of serum antibodies to *Leptospira* strain. Scand J Infect Dis 2001, 33: 896-898.
8. Bulu AA, Dörtler R, Özkan O, Hostürk F: Doğu Anadolu'nun bazı illerinde sığır ve koyunlarda leptospiroz vakalarının yayılışı ve serotipleri üzerine araştırma. Etlik Veterin Mikrobiyol Derg 1990, 6: 49-60.
9. Ataoğlu H, Bal Ç: Ölümle sonlanan bir leptospiroz olgusu. İnfeksiyon Derg 1995, 9: 221-222.
10. Çaşkurlu H, Öztürk R: Bir leptospiroz olgusu. İnfeksiyon Derg 1995, 9: 223-224.
11. Gönüllü N, Bal Ç ve ark: Bir olgu nedeniyle leptospiroz. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1998, 28: 40-41.
12. Buzgan T, Irmak H ve ark: Weil hastalığı; olgu sunumu. Flora 2003, 8: 79-82.
13. Altındaş F, Özakin C: Leptospira tanısında ELISA'nın yeri. VIII.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 6-10 Ekim 1997, Antalya. Program ve Özet Kitabı, s. 640.
14. Yargın F: Çukurova bölgesinde leptospiroz. Klimik Derg 1996, 9: 138-141.
15. Çetin B, Hasman H ve ark: On üç leptospiroz olgusunun değerlendirilmesi. Klimik Derg 2003, 16: 91-94.
16. Saltoğlu N, Aksu HS: Leptospirosis: Twelve Turkish patients with the Weil Syndrome. Acta Med Okayama 1997, 61: 301-304.
17. Ardiç N, Turhan V: Leptospirozun laboratuvar tanısı. İnfeksiyon Derg 2004, 18: 543-549.
18. Bajani MD, Ashword DA: Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. J Clin Microbiol 2003, 41:803-809.
19. Morgan LK: Fatal leptospirosis presenting as musculoskeletal pain. Med J Aust 2004, 181: 229.
20. Alan MS, Güldüren S: Tedaviye dirençli leptospiroz olgusu. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana. Kongre Kitabı, s. 248.
21. Özgüneş N, Bekler G: Weil Hastalığı. XXX.Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 30 Eylül-4 Ekim 2002, Antalya. Kongre Kitabı, s. 296.
22. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W: Ceftriaxone compared with sodium penicilin G for treatment of severe leptospirosis. Clin Infect Dis 2003, 36: 1507-1513.
23. Vinetz JM: A mountain out of a Molehill: Do we treat acute leptospirosis, and if so, with what? Clin Infect Dis 2003, 36: 1514-1515.