Gözden Kaçabilen Zoonotik Hastalık Leptospiroz: Türkiye'nin Doğusundan Üç Olgu Sunumu

The Overlooked Zoonotic Disease Leptospirosis: Three Case Reports in Eastern Turkey

Ayşe SAĞMAK TARTAR (iD), Mehmet Ali AŞAN (iD), Hatice ÜDÜRGÜCÜ (iD), Ayhan AKBULUT (iD), Kutbeddin DEMİRDAĞ (iD)

Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Makale atfı: Sağmak Tartar A, Aşan MA, Üdürgücü H, Akbulut A, Demirdağ K. Gözden kaçabilen zoonotik hastalık leptospiroz: Türkiye'nin doğusundan üç olgu sunumu. FLORA 2021;26(4):767-771.

ÖZ

Leptospiroz *leptospira* cinsi spiroketlerin neden olduğu, dünyada en sık görüldüğü kabul edilen zoonotik bir enfeksiyondur. İnsanlara en çok kemirgen idrarıyla kontamine suların bütünlüğü bozulmuş deri ve mukozalarla temasıyla bulaşır. Özellikle risk grubundaki mesleklerle uğraşanlarda ateş, sarılık, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile başvuruda ayırıcı tanıda leptospiroz tanısı göz önünde bulundurulmalıdır. Sunduğumuz üç vaka ile epidemiyolojik anamnez, uygun klinik ve laboratuvar bulguları varlığında leptospirozun göz önünde bulundurulmasını vurgulamayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Leptospiroz; İkterohemoraji; Weil

ABSTRACT

The Overlooked Zoonotic Disease Leptospirosis: Three Case Reports in Eastern Turkey

Ayşe SAĞMAK TARTAR, Mehmet Ali AŞAN, Hatice ÜDÜRGÜCÜ, Ayhan AKBULUT, Kutbeddin DEMİRDAĞ

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Firat University Faculty of Medicine, Elazığ, Turkey

Leptospirosis is a zoonotic infection, which is considered to be the most common in the world, caused by spirochetes of the genus *Leptospira*. It is most commonly transmitted to humans by contact of rodent urine-contaminated water with damaged skin and mucous membranes. The diagnosis of leptospirosis should be considered in the differential diagnosis of fever, jaundice, thrombocytopenia and acute renal failure, especially in those working in occupations in the risk group. In the cases we presented, it was aimed to emphasize that leptospirosis should be considered in the presence of epidemiological history.

Key Words: Leptospirosis; Icterohemorrhage; Weil

GİRİŞ

Leptospiroz, tüm dünyada görülmesine rağmen tropikal ve subtropikal bölgelerde daha yaygın rastlanılan, leptospira cinsi spiroketlerin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. En önemli rezervuarı fareler, kedi, köpek, keçi, sığır, domuz, kuş, sürüngenler, çiftlik hayvanlarıdır. Bu hayvanlar yaşamlarının ilk yıllarında enfekte olup, dönem dönem ya da sürekli olarak idrarlarından spiroket yayarlar. Bu idrarla kontamine havuz, göl, bataklık, kanal suyu teması ile derideki yaralardan veya mukozalardan insanlara bulaşır. Ayrıca laboratuvarında enfekte materyalin mukozalara sıçraması, enfekte hayvanın ısırığı da bulaşa neden olabilir^[1].

Risk altındaki meslek grupları maden işçileri, askerler, çiftçiler, balıkçılar, gemiciler, veterinerler, kanalizasyon işçileri, mezbahe ve pirinç tarlası gibi sulak alanlarda çalışanlardır. Ayrıca endemik bölgelere tatile giden ve bu bölgelerde göle-dereye giren, avcılık yapanlar da risk altındadır. İnsan doğal konak olmayıp idrarıyla yeterli spiroket yoğunluğu oluşmadığından insandan insana bulaş nadirdir.

Hastalığın non-ikterik ve ikterik formu mevcut olup, yaklaşık %90 non-ikterik form görülürken, %5-10 hastada ateş, sarılık, kanamaya eğilim ve fulminan hepatorenal yetmezlikle seyreden ve Weil hastalığı olarak adlandırılan şiddetli formu görülür^[2]. Farklı klinik semptomlarla seyretmesi, kendine özgül klinik semptomlarının olmayışı ve laboratuvar tanısındaki zorluklar nedeni ile sıklıkla gözden kaçmaktadır. Salgın potansiyeli nedeniyle halk sağlığı açısından önemlidir. Bildirimi zorunlu bir enfeksiyondur.

Bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz ve laboratuvar testleri ile doğrulanan 3 leptospiroz vakası sunularak, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları açısından ayırıcı tanı için hastalığa dikkat çekilmesi amaçlandı.

Olgu 1

Yirmi yedi yaşında kadın hasta baş ağrısı, güçsüzlük, ateş, idrar renginde koyulaşma, ciltte sararma nedeniyle Silopi'den hastanemize sevk edilmiş. Epidemiyolojik anamnezinde kırsalda yaşama ve kaynağı belli olmayan su içme öyküsü vardı. Bilinen kronik hastalığı olmayan hastanın fizik muayenesinde ateş 38.3°C, nabız 104/dakika, solunum sayısı 24/dakika, kan basıncı 130/70

mmHg, skleralar ve cilt ikterik idi. Diğer fizik muayene bulguları doğal olan hastanın yatışının 3. gününde makülopapüler döküntü gelişti. Kan kültürü, idrar kültürü, brusella tüp aglütinasyon testi, hepatit markerları (HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, anti-HAV IgM), Kırım kongo kanamalı ateşi IgM, real time PCR ve leptospiroz açısından mikroskopik aglütinasyon testi (MAT) gönderildi. Hastanın kabulünde, beşinci ve onuncu gün saptanan çeşitli laboratuvar parametreleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaya ampirik olarak seftriakson başlandı. Leptospiroz mikroskopik aglütinasyon testi *Leptospira icterohaemorrhagiae* Wijnberg 1/200 titre olarak sonuçlandı. Bölgemizin endemik olmaması nedeniyle sonuç anlamlı kabul edildi. On dört gün takip edilen hasta şifa ile taburcu edildi.

Olgu 2

Yirmi dört yaşında erkek, bir önceki vaka ile aynı köyde yaşayan hasta ilk vakadan bir hafta sonra kliniğimize kabul edildi. Baş ağrısı, şiddetli halsizlik, karın ağrısı, ateş şikayeti olan hastanın özgeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde ateş 38.5°C, nabız 100/dakika, solunum sayısı 24/dakika, kan basıncı 130/70 mmHg, skleralar ve cilt ikterik idi, göğüs ön yüzde maküler döküntüleri mevcuttu. Diğer fizik muayene bulguları haricen doğaldı. Hastanın kabulünde, beşinci ve onuncu gün saptanan çeşitli laboratuvar parametreleri Tablo 1'de sunulmuştur. Batın USG'sinde splenomegali saptandı. Hastaya ampirik olarak seftriakson+ doksisisiklin tedavisi başlandı. Leptospiroz açısından gönderilen mikroskopik aglütinasyon testi *L. icterohaemorrhagiae* Wijnberg 1/200 titre sonuçlandı. Şikayetleri gerileyen hasta şifa ile taburcu edildi.

Olgu 3

Elli dört yaşında erkek, bilinen hipertansiyon öyküsü olan hasta, tarla sulama işiyle uğraşırken on gün tarlada yatmış, kaynak suyu kullanmış. Aynı dönemde sulama sistemi borularından ölü fare çıkarmış. Hasta acil servise üç-dört gündür başlayan el ayaklarda uyuşma, şiddetli kas ağrısı, döküntü, ateş, baş ağrısı şikayetleriyle başvurmuş. Fizik muayenesinde orofarenks hiperemik, skleralar hafif ikterik, batın distandü idi ve sağ üst kadranda hassasiyeti mevcuttu. Kan kültürü, hepatit markerları, brusella tüp aglütinasyonu ça-

Tablo 1. Hastaların başvuru günü, 5. ve 10. günde saptanan çeşitli laboratuvar parametreleri

	1. hasta			2. hasta			3. hasta		
	1. gün	5. gün	10. gün	1. gün	5. gün	10. gün	1. gün	5. gün	10. gün
WBC/nötrofil (mm ³)	15.470/10.970	31.000/26.000	8610/5900	6700/4900	8560/6200	7940/4700	5580/5010	14310/10360	8200/4100
Platet (mm ³)	17000	122000	52500	34000	141000	196000	26000	95000	187000
Üre (mg/dL)	152	93	46	41	34	27	139	29	26
Kreatinin (mg/dL)	4.45	2.2	1.2	0.7	0.8	1	2.23	0.59	0.68
Aspartat aminotransferaz (u/L)	250	45	23	75	75	39	43	40	29
Alanin aminotransferaz (u/L)	119	48	32	69	126	71	62	40	26
Total bilirubin (mg/dL)	24	22	6.1	12	10	3.9	3.7	1.1	0.9
Direkt bilirubin (mg/dL)	16	16	4.6	8	7	2.9	3	0.7	0.4
C-reaktif protein (mg/L)	207	52	23	72	15	3	201	31.1	9
Sedimentasyon (mm/h)	135	92	42	60	55	38	50	66	38
Prokalsitonin (mg/L)	2.6	1.3	0.4	0.47	0.23	0.16	1.5	0.69	0.14
Sodyum	130	132	135	133	135	138	132	141	139
Potasyum	3.1	3.4	4.4	3.6	3	4.5	3.8	4.4	4.3

lııldı, Kırım Kongo kanamalı ateşi ve leptospiroz açısından örnek alındı (Tablo 1). Ampirik olarak seftriakson başlandı. Leptospiroz real time PCR pozitif sonuçlandı. Takiplerde laboratuvar ve klinik parametreleri düzelen hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Leptospirozun dünyada en sık görülen bakteriyel zoonoz olduğu tahmin edilmektedir. 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. Ancak olguların çoğu hafif ve anikterik seyrettiğinden çoğu olgu tanı almadan iyileşmektedir^[3]. Bu yüzden gerçek insidans bilinmemektedir. İlıman bir iklim kuşağında olan ülkemizde de gerçek insidans bilinmemesine karşın Marmara, Karadeniz, Doğu Anadolu ve Çukurova bölgelerinden çok sayıda olgu ve olgu serileri bildirilmiştir^[4].

Leptospiroz asemptomatik tablodan hepatit, pnömoni, sarılık, akut böbrek yetmezliği, kanama diyatezi, aseptik menenjit ile seyreden Weil hastalığına kadar geniş bir tabloda karşımıza çıkabilir. Hatta %18-40 oranında ölümle sonuçlanabilir. Hayvan idrarı ile kontamine olan sıvılara veya infekte hayvan dokularına maruz kalma öyküsü olan kişilerde şüpheli klinik bulgularla birlikte akut ateşli hastalık saptanması durumunda leptospirozdan şüphelenilmelidir. Bizim takip ettiğimiz hastaların üçü de kırsalda yaşayan ve kaynağı belli olmayan su tüketimi olan hastalardı. Ayrıca sel gibi doğal afetlerden sonra, endemik bölge seyahatleri sonrasında, risk grubundaki meslek mensuplarında, kırsal alanlardan başvuran hastalarda ayırıcı tanıda leptospiroz mutlaka akla gelmelidir. Leptospiroz yaklaşık %80 oranında erkeklerde görülür^[1]. Bu durum çiftçilik, veterinerlik, kanalizasyon işçiliği, özel hareket gibi meslekler ve balık avlama, su sporları gibi aktivitelerdeki erkek dominansı ile ilişkilidir. Bizim vakalarımızın ikisi erkekti.

Olgularımızda en yaygın semptomlar literatürle uyumlu olarak ateş, halsizlik, baş ağrısı ve miyalji idi^[5]. Leptospiroz vakalarında serum lökosit seviyeleri genellikle <10.000/μL'dir, ancak daha yüksek de olabilir^[6]. Vakaların yarısından fazlasında 11.000/μL'yi aşan seviyeleri bildiren çalışmalar da vardır^[7]. Bizim vakalarımızda başvuru anında sadece bir hastamızda lökositoz mevcuttu ve bu vaka

sevk ile gönderilen gecikmiş bir vaka idi. Leptospiroz, anikterik ve ikterik form (Weil hastalığı) olmak üzere başlıca iki klinik formda görülebilmektedir. Bizim hastalarımızın üçü de ikterik formda idi. İnce ve arkadaşlarının olgu serisinde altı vakanın beşi ikterikti^[8]. Vries ve arkadaşlarının seyahat ilişkili leptospiroz vakalarını içeren çalışmalarında ikterik form %19.5 oranında görülmüştür^[9]. İkterik vakalarda konjuge serum bilirubin seviyeleri ciddi oranlarda artış gösterebilirken, serum AST ve ALT düzeyleri ılımlı bir artış ile nadiren 200 IU/L'yi aşar. Böbrek tutulumu başlangıçta nonoligürik hipokalemi böbrek yetmezliği formu ile karakterizedir. Ayırt edici özellikler, bozulmuş sodyum geri emilimi ve potasyum kaybıdır. Hastalığın akut evresinde kan üre nitrojen düzeyi genellikle 100 mg/dL'den, serum kreatinin düzeyi ise 2 ila 8 mg/dL'den azdır. Trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşma olmaksızın ortaya çıkar ve ilerleyici böbrek hastalığı eşlik edebilir^[6]. Üç vakamızda da trombositopeni olmasına rağmen, birinci ve üçüncü vakalarımızda akut böbrek hastalığı saptanmıştır.

CRP ve PCT, özellikle leptospiroz ve febril viral enfeksiyonları ayırt etmek için önerilen biyobelirteçlerdir^[6]. CRP'nin daha duyarlı olduğu bildirilirken, PCT şiddeti belirlemede faydalıdır^[10]. Turnier ve arkadaşları, Deng ateşi ve akut leptospiroz ayırımında CRP cut-of değerinin 50 mg/L ve üstü olarak alınması durumunda spesifik tanısal testler sonuçlanıncaya kadar leptospiroz için destekleyici olduğunu bildirmişlerdir^[11]. Bizim olgularımızda nispeten daha hafif klinik seyir gösteren ikinci hastamızda orta, diğerlerinde ise ciddi PCT ve CRP yüksekliği saptanmıştır.

Leptospirozun teşhisi zordur ve çoğu zaman benzer klinik prezentasyona sahip diğer enfeksiyonların ekarte edilmesi gerekir. Ayırtıcı tanımlar arasında sıtma, bakteriyel hastalıklar, riketsiyal hastalıklar, ehrlichiosis, Deng humması, chikungunya humması ve grip gibi viral enfeksiyonlar yer alır. Leptospiroz tanısı en sık olarak ELISA kullanılarak yapılan serolojik testlerle konur. Leptospirozun serolojik tanısının bir sınırlaması, sifiliz, *Borrelia*, EBV ve influenza virüsü antikorları ile olası çapraz reaksiyonlar nedeniyle özgüllüğünün düşük olmasıdır^[12]. Kültür numuneleri kan, BOS ve idrardan elde edilebilir, ancak leptospiralar normal kültür ortamında üremez. Leptospira'ya özgü besiyerleri kullanıldığında bile duyarlılığı düşüktür ve sonuç için birkaç hafta

beklemek gerekir. PCR gibi moleküler teknikler, özellikle akut enfeksiyonun erken evresinde kan, BOS veya idrarda leptospiral DNA'nın varlığını yüksek bir duyarlılık ve özgüllükle hızla tespit edebilir. Bu nedenle PCR, serolojik testlere ek olarak paha biçilmez bir tanı aracıdır^[10]. Bizim hastalarımızın ikisinde MAT titresini *L. icterohaemorrhagiae* Wijnberg 1/200 titre olarak sonuçlandı. Diğer hastamızda ise real time PCR ile tanı konuldu.

Leptospirozda pulmoner tutulum insidansı %20-70 oranında bildirilmektedir^[13]. Ciddi pulmoner leptospirozda hemorajik pnömoni görülür, ilerleyen vakalarda Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) veya diffüz alveolar hemoraji gelişir^[14]. Pulmoner leptospirozda kuru öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi gibi solunumsal semptomlar genelde hastalığın dördüncü gününden sonra ortaya çıkar. Spesifik olmayan semptomlardan dolayı hastaların çoğuna tanı konulamamaktadır. Pulmoner leptospirozda radyolojik olarak AC grafisinde bilateral alveolar infiltrasyon gözlenir. Yüksek çözünürlüklü toraks tomografisinde ise nodüler infiltrasyon, konsolidasyon alanları, buzlu cam görünümü ve retiküler patern görülebilir^[15]. Bu görünüm COVID-19 pnömonisi, viral pnömoni, bronkopnömoni, tüberküloz ve Goodpasture sendromu gibi pulmoner hemorajinin diğer nedenlerinde de gözlenir. Bizim hastalarımızda pulmoner tutulum gözlenmemiştir.

Hayvan idrarı ile kontamine olan sıvalara veya enfekte hayvan dokularına maruz kalma öyküsü olan kişilerde şüpheli klinik bulgularla birlikte akut ateşli hastalık saptanması durumunda leptospirozdan şüphelenilmelidir. Sunduğumuz olgularla ateş, sarılık, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile gelen hastalarda ayırtıcı tanıda leptospirozun da akılda tutulması gerektiğini vurgulamak istedik.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: AST

Analiz/Yorum: AST, MAA, AA

Veri sağlama: AST, MAA, HÜ

Yazım: AST, MAA, HÜ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: AA, KD

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Haake DA, Levett PN. *Leptospira species*. In: John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser (Eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2020: 2898-905.
2. Turhan V, Hatipoğlu M. Leptospiroz: Yeni fark edilen eski bir enfeksiyon hastalığı. *J Exp Clin Med* 2012;29:163-8.
3. Karande S, Bhatt M, Kelkar A, Kulkarni M, De A, Varaiya A. An observational study to detect leptospirosis in Mumbai, India, 2000. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1070-5.
4. Demiroğlu YZ, Turunç T, Kasar M, Boğa C, Timurkaynak F. Weil's Disease: Four Cases from Çukurova, Turkey, *Klimik Dergisi* 2011;24(1):52-6.
5. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;387:65-97.
6. Kaya S, Yılmaz G, Aydın M, Aksoy F, Koksall I. The "MICE" scoring system in differentiating the identical twins leptospirosis and hantavirus infection. *Infection* (2020)48:99-107.
7. Chierakul W, Tientadukul P, Suputtamongkol Y, Wuthiekanun V, Phimda K, Limpaboon R, et al. Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2008;46:254.
8. Ince N, Kılınçel Ö, Demirel-Gügöl T, Tanışman I, Altun G. Leptospirosis: a six-case report from west black sea, Turkey. *Infez Med* 2020 Mar 1;28(1):91-97.
9. Vries SG, Bekedam MMI, Visser BJ, Stijns C, van Thiel PPAM, van Vugt M, et al. Travel-related leptospirosis in the Netherlands 2009-2016: An epidemiological report and case series. *Travel Med Infect Dis* 2018 Jul-Aug;24:44-50.
10. Brehm TT, Schulze Zur Wiesch J, Lütgehetmann M, Tappe D, Eisermann P, Lohse AW, et al. Epidemiology, clinical and laboratory features of 24 consecutive cases of leptospirosis at a German infectious disease center. *Infection* 2018;46:847-53.
11. Le Turnier P, Bonifay T, Mosnier E, Schaub R, Jolivet A, Demar M, et al. Usefulness of C-Reactive Protein in Differentiating Acute Leptospirosis and Dengue Fever in French Guiana. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jul 8;6(9):ofz323.
12. Trombert-Paolantoni S, Thomas P, Hermet F, Clairet V, Litou N, Maury L. Leptospirosis screening: performance of the Serion Elisa Classic Leptospira IgM KIT. *Pathol Biol* 2010;58:95-9.
13. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet* 2003;3:757-71.
14. Gulati S, Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Lung India* 2012;29:347-53.
15. Marchiori E, Lourenço S, Setúbal S, Zanetti G, Gasparetto TD, Hochegger B. Clinical and imaging manifestations of hemorrhagic pulmonary leptospirosis: a state-of-the-art review. *Lung* 2011;189:1-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ayşe SAĞMAK TARTAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ-Türkiye

E-posta: dr.ayse01@gmail.com