

Nedeni bilinmeyen ateş etyolojisinde leptospira infeksiyonları

Müferet ERGÜVEN (*), Olcay YASA (**), Nevin AKSU (***), Mine ERTEN (****), Özgür OKUMUŞ (****), Rüstem ÜÇEL (****), Arzu AKDAĞ (****), Meltem PELİT (***)

ÖZET

Leptospiroz, infekte hayvanlar veya onların vücut sıvılarıyla temas yoluyla insanlara bulaşan bir hastalıktır. Baş ağrısı, kas ağrısı gibi hafif klinik bulgulardan sarılık, böbrek yetersizliği (Weil hastalığı), menenjit, miyokardit ve hemodinamik yetersizlikle ölüme kadar geniş spektrum gösteren bir hastalık olup, nedeni bilinmeyen ateş etyolojisinde yer almaktadır.

Olası bir epidemiyi işaret edebilmesi açısından son bir yılda kliniğimizde leptospiroz tanısı konan 15 olgu yaş, cins, semptom, klinik ve laboratuvar bulguları, prognostik faktörler ve tanısal yaklaşım açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların hepsinde kanda direkt inceleme ile karanlık sahada leptospira görüldü, 13 olguda lateks aglutinasyon testi pozitif ve 9 olgunun kan kültüründe üreme oldu. İdrar incelemesi gönderilen 5 olgunun birinde direkt inceleme ve lateks pozitif bulundu, ancak kültürde üreme olmadı. 6 olgudan BOS'da Leptospira incelemesi istendi. 2 olguda direkt baki, 1 olguda lateks aglutinasyon testi pozitif bulundu, sadece 1 olguda kültürde üreme sağlandı. Tanı kesinleşince penisilin kristalize 300.000 U/kg/gün, 6 dozda iv. başlandı. Ateşi devam eden iki hastada doksisiklin tedavisine cevap alındı. Weil hastalığı tanısı alan bir hastamız kaybedildi.

Sonuç olarak; kötü hijyen koşullarında kolaylıkla epidemiyi yapma potansiyeli olan leptospira infeksiyonunun, nedeni bilinmeyen ateş etyolojisinde akılda tutulması vurgulanmak istendi.

Anahtar kelimeler: Ateş, hepatosplenomegali, leptospiroz

SUMMARY

Leptospirosis infections in fever unknown origin

Leptospirosis is a zoonotic disease. Humans infected through direct contact with infected animals or through exposure of fresh water or soil contaminated by infected animal urine, develop on acute febrile illness with headache or myalgia or that can be followed by a more severe sometime fatal illness that may include jaundice and renal failure (Weil's disease), meningitis, myocarditis or hemodynamic collapse. Leptospirosis may also be presented with fever of unknown origin. We report 15 cases of leptospirosis diagnosed in the last one year. Age, sex, presenting symptoms, laboratory data, prognostic factors and diagnostic approach were investigated retrospectively. Leptospire were demonstrated with direct darkfield microscopy in the blood sample of all 15 patients. The agglutination test was positive in 13 patients and blood cultures revealed leptospire in 9 cases. Urine specimen investigation was done in 5 cases. Agglutination test and direct microscopy were positive only in one of them. All the wine cultures for leptospira were negative. Cerebrospinal fluid specimen of 6 patients were examined. Direct microscopy was positive in 2 cases where as agglutination test and culture was positive in one case. All patients were treated with a penicilline 300 000 U/kg/day. In two patients with prolonged fever doxycylin was also administered. One case of weil disease was die because of hemodynamic collapse. Poor hygienic conditions may lead leptospirosis outbreaks easily. We conclude that leptospirosis must be kept in mind in the differential diagnosis of fever of unknown origin and also patients with poor hygienic conditions.

Key words: Fever, hepatosplenomegaly, leptospirosis

Nedeni bilinmeyen ateş, immün sistemi normal olan hastada ateşin en az 2 hafta olmak üzere, 3 haftadan daha uzun süre 38°C veya daha yüksek devam etmesi, anamnez, fizik muayene ve yapılan laboratuvar incelemelerle bir haftadan daha uzun sürede ateşe neden olabilecek bir hastalık saptanamaması durumudur. Nedeni

bilinmeyen ateş için en önde gelen nedenler infeksiyonlar, kollajen-vasküler hastalıklar ve habasetlerdir. İnfeksiyon hastalıkları arasında da leptospira akılda tutulması gereken bir nedendir.

Leptospiroz, leptospira cinsi spiroketlerin neden olduğu

ateş, baş ağrısı, miyalji gibi hafif klinik bulgulardan en-sefalit, hepatik ve renal yetersizlikle ölüme kadar geniş spektrum gösteren bir hastalıktır. Birincil olarak yabancı ve evcil memeli hayvanların hastalığıdır (1). İnsanlara bulaşma, genellikle uzun süre taşıyıcı kalabilen infekte hayvanların idrarı ve/veya herhangi bir dokusu ile direkt temas sonucu ya da kontamine su, toprak ve sebzeler yoluyla indirekt şekilde olur (2). Mikroorganizma derideki çatlak veya sağlam konjonktiva mukozasından organizmaya girebilir (3). Köpekler ve sıçanlar en çok bulaştıran hayvanlardır. Hastalık, klinik olarak ikterik ve anikterik olarak iki ayrı formda gelişir. Ağır seyreden leptospiroz sıklıkla *Leptospira icterohaemorrhagiae* tarafından oluşturulmakla birlikte, bazen diğer patojen leptospiralarda bu hastalığa neden olabilmektedir. İkter, hepatik ve renal disfonksiyon, hemoraji ve kollaps ile karakterize olan bu tablo Weil hastalığı olarak adlandırılır (1). Literatürde hemoptizi ve akut sıkıntılı solunum sendromu ile seyreden leptospiroz olguları bildirilmektedir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda Mart 2003/ Mart 2004 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde nedeni bilinmeyen ateş ön tanısı ile yatarak leptospira infeksiyonu tanısı alıp, takibi yapılan 15 olgu yaş, cins, semptom, klinik ve laboratuvar bulguları, prognostik faktörler ve tanısal yaklaşım bakımından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalığın tanısında kan, idrar ve BOS'un karanlık alan incelemesi, lateks aglutinasyonu ve kültür sonuçları esas alındı. Çalışmamızda bilirubin düzeylerinin >2 mg/dl, karaciğer transaminazların >50 U/L, LDH> 480 U/L, CPK >190 U/L, üre >50 mg/dL, kreatinin >1.5 mg/dL, albumin <3 g/dL, lökosit sayısı >10.000/mm³, trombosit sayısı <70.000/mm³, hematokrit <% 35, CRP >16 mg/L, ESR>20 mm/saat olması patolojik bulgu olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmamızda olgularımızın yaşları 1.5 ile 17 (ortalama 10.5 yaş) yaş arasında değişen 9'u erkek 6'sı kız idi. Hastalarımızdan alınan anamnezde; 4 olguda kaynak ve tanker suyu içme, 2 olguda toprak sahada oynama, 2 olguda parkta su birikintisinde yıkanma, 1 olguda havuzda yüzme, 1 olguda hijyeni kötü tekstil atölyesinde çalışma mevcuttu. Başvuru yakınmaları 15 olguda ateş, 10 olguda baş ağrısı, 10 olguda kas ve eklem ağrısı, 7 olguda şuur bulanıklığı, 5 olguda döküntü, 2 olguda öksürük ve göğüs ağrısıydı (Tablo 1). Fizik muayenede olguların 6'sında hepatomegali, 4'ünde meningeal iritasyon bulguları, 3'ünde splenomegali, 3'ünde sarılık, 2 hastada

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri.

Yaş (yıl)	10.5 (1.5-18)
Cinsiyet (K/E)	6/9
Geliş yakınmaları	
Ateş	15/15
Baş ağrısı	10/15
Kas-eklem ağrısı	10/15
Şuur bulanıklığı	7/15
Kusma	6/15
Döküntü	5/15
Göğüs ağrısı-öksürük	2/15
Fizik muayane bulguları	
Ateş	15/15
Hepatomegali	6/15
Döküntü	5/15
MIB	4/15
Splenomegali	3/15
Sarılık	3/15
Artrit	2/15

Tablo 2. Laboratuvar bulguları.

Lökosit (mm ³)	11.400 (2700-25.000)
Hb (gr/dl)	11.2 (8.5-12.8)
Trombosit (mm ³)	167.380 (70.000-566.000)
ESR (mm/saat)	61 (18-120)
SGOT (U/L)	167.5 (25-532)
SGPT (U/L)	103.2 (14-381)
CPK (U/L)	361 (25-960)
Üre (mg/dL)	30.7 (10-98)
Kreatinin (mg/dL)	1.3 (0.5-8.8)

Tablo 3. Bakteriyolojik inceleme sonuçları.

	Kan	İdrar	BOS
Direkt bakı	15/15	1/5	2/6
Lateks aggl.	13/15	1/5	1/6
Kültür	9/15	0/5	1/6

artrit tespit edildi (Tablo 1). Ortalama lökosit sayısı 11.400/mm³, hemoglobin 11.2 g/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 61 mm/st, SGOT 167.5 U/L, SGPT 103 U/L, CPK 361 U/L idi (Tablo 2). Hastaların hepsinde kanda direkt inceleme ile karanlık sahada leptospira görüldü, 13 olguda lateks aglutinasyon testi pozitifliği saptandı ve 9 olgunun kan kültüründe üreme oldu. İdrar incelemesi gönderilen 5 olgunun birinde direkt inceleme ile karanlık sahada leptospira görüldü ve lateks aglutinasyon testi pozitif bulundu. Meningeal iritasyon bulgusu olan 6 olgudan BOS'da leptospira incelemesi istendi. 2 olguda direkt bakı, 1 olguda lateks aglutinasyon testi pozitif bulundu, sadece 1 olguda BOS kültüründe üreme sağlandı (Tablo 3). Tamı kesinleşince penisilin kristalize 300.000 U/kg/gün 6 dozda iv. başlandı. Ateşi devam eden iki hastada doksisisiklin tedavisine cevap alındı.

Weil hastalığı tanısı alan hasta multiorgan yetersizliği tablosuyla tedaviye rağmen yoğun bakım ünitesinde kaybedildi.

TARTIŞMA

Leptospiroz, yaygın zoonotik infeksiyonlardan biri olmakla birlikte, oluşturduğu klinik tablolar grip benzeri hastalıktan multiorgan yetersizliği ile seyreden Weil hastalığına kadar çok çeşitli semptom ve bulgularla seyretmekte ve bu durum tanıda güçlükler neden olmaktadır (5). İnfeksiyon, taşıyıcı hayvanlarla direkt temas ya da kontamine su, toprak ve sebzeler yoluyla indirekt olarak insanlara bulaşır (6). Yapılan bir çalışmada, leptospiroz tanısı konan üç olguda hastalık ortaya çıkmadan 18 gün önce tipik olarak kontamine su ve/veya idrarla temas öyküsü alındığı vurgulanmıştır (7). Bir başka çalışmada da, bulaşmanın % 40 oranında hasta hayvanla temas, % 40 oranında tarım sulama, % 18 oranında nehirde seyahat sonucunda olduğu bildirilmiştir (8). Bu bulgulara benzer olarak, bizim olgularımızdan 4'ünün kaynak ve tanker suyu içme, 2 olguda toprak sahada oynama, 2 olguda parkta su birikintisinde yıkanma, 1 olguda havuzda yüzme mevcuttu.

Leptospira infeksiyonları subklinik formda olabileceği gibi, kendi kendini sınırlayan sistemik hastalık veya şiddetli fatal formda da ortaya çıkabilir. Ortalama inkübasyon süresi 5-14 gün olup, bazı durumlarda birkaç gün ile 30 gün arasında değişebilir (1). Bizim çalışmamızda da inkübasyon süresi belirlenebilen 4 olgumuzda bu sürenin sırasıyla 5, 6, 10 gün arasında değiştiği görüldü. Akut septisemik dönem aniden ortaya çıkan remitan seyirli yüksek ateş (38-40°C), baş ağrısı (>% 95), titreme ve miyalji (>% 80), konjonktivada kızarıklık, abdominal ağrı (% 30), bulantı-kusma (% 30-60), ishal (% 15-30), öksürük ve farenjit (% 20) ve pretibiyal makülopapüler kütanöz erupsiyon (< % 10) bulguları ile başlayabilir. Akut septisemik dönemden sonra % 85 oranında hiperbilirubinemi ortaya çıkabilir. Bizim çalışmamızda olgularımızın tümünde ateş, % 70'inde miyalji, % 53'ünde şuur bulanıklığı, % 46'sında kusma, % 38'inde döküntü, % 15'inde göğüs ağrısı ve öksürük saptandı. Hastalarımızın % 15'inde sarılık ortaya çıktı.

Stephan ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada da, hastalığın başlangıç bulgularının yüksek ateş (39-40°C), titreme, meningismus ya da fasial paralizi ile birlikte olan baş ağrısı, hafif hepatik ve renal tutulum bulguları oldu-

ğu bildirilmiştir (7). Bir çalışmada ise, leptospirozlu 5 olguda saptanan üç temel klinik bulgunun yüksek ateş, miyalji ve sarılık olduğu ve bir olguda akut solunum yetersizliği ile birlikte septik şok geliştiği vurgulanmıştır (9).

Weil hastalığı, hepatik ve renal yetersizlikle karakterize olup, şiddetli infeksiyonun göstergesidir ve hastalığın akut fazından sonra gelişebilir. Bu akut faz sonrasında 1-3 günlük iyileşme dönemini, aniden 40°C üzerine yükselen ateş hepatorenal yetersizlik, hemorajik pnömoni, kardiyak aritmi ve dolaşım kolapsi izleyebilir (1). Weil hastalığı tanısı alan iki hastamızda, literatürle uyumlu olarak hastalığın akut fazından sonra hepatorenal yetersizlik tablosu gelişti. Weil hastası olan bir olgumuz multiorgan yetersizliğinden kaybedildi.

Hastaların genellikle laboratuvar bulgularında üre, kreatinin yüksekliği, trombositopeni, bilirubinemi, karaciğer transaminazlarında yükseklik, ESR yüksekliği saptanır. Bizim olgularımızda da üre ortalama 30.7 mg/dL (10-98 mg/dL), kreatinin ortalama 1.3 mg/dL (0.5-8.8 mg/dL), trombosit ortalama 167.380/mm³ (70.000-566.000/mm³) olarak bulundu. Karaciğer transaminazları ise SGOT ve SGPT değerleri ortalamaları sırası ile 167.5 U/L ve 100.2 U/L saptandı. CPK ise ortalama 361 U/L (25-960 U/L) bulundu. CRP ve ESR'de belirgin olarak artışın olduğu gözlemlendi.

Klinik bulguların yanı sıra leptospirozisin kesin tanısı mikroorganizmanın klinik örneklerden izolasyonu, serokonversiyonun saptanması veya antikor titresinde dört kat ya da daha fazla artışın gösterilmesi ile konulur (3). Mikroskopik aglutinasyon testi özgül olmakla birlikte, erken tanı için uygun olmadığı öne sürülmektedir (1,10,11). Günümüze leptospiral IgM antikorlarının saptanmasında daha duyarlı ve özgül olan ELISA yöntemi tercih edilmektedir (1,12). ABD'de, özellikle hastalığın erken dönemlerinde tarama testi olarak sadece indirekt hemaglutinasyon yönteminin kabul edilebileceği bildirilmiştir (10). Ayrıca, yeni geliştirilen lateks aglutinasyon yönteminin de duyarlı ve özgül olduğu, hızlı bir tarama testi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (11). Günümüzde rutin laboratuvar incelemelerinin yanı sıra leptospirozis tanısında PCR tekniği de kullanılabilir (1,13). Camargo ve ark.(12), yaptıkları bir çalışmada 37 leptospirozisli olgunun beşinde etkeni izole etmiş ve bu olguların serumlarında ELISA testi ile leptospiral IgM antikorlarını pozitif bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda

da tüm olgularımızın kanında, bir hastamızın idrarında direkt bakı ile karanlık alan incelemesinde leptospiralar gözlenmiştir. İdrarı gönderilen beş hastamızdan birinde, BOS gönderilen altı hastamızın ikisinde de direkt bakı ile karanlık sahada leptospiralar gözlenmiştir. Onbeş hastamızın onüçünde lateks aglutinasyonu pozitif bulunmuş ve dokuz hastamızda kan kültüründe üreme saptanmıştır.

Kliniği ağır seyreden formlar da dahil olmak üzere, tüm leptospira infeksiyonlarının tedavisinde kristalize penisilin etkili olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁾. Ayrıca, hafif ve orta şiddetteki infeksiyonlarda ampisilin, amoksisilin, tetrasiklin ve doksisisiklin etkili bulunmuştur ⁽¹⁾. Yapılan bir çalışmada, doksisisiklinin yanında seftriaksonun da tedavide etkin olduğu gözlenmiştir ⁽⁷⁾. Bizim çalışmamızda, tüm olgularımızın tedavisinde kristalize penisilin 300.000 U/kg/gün (6 dozda) kullanıldı. Ateşi devam eden iki hastada doksisisiklin tedavisi uygulandı.

Sonuç olarak; kötü hijyen koşullarında kolaylıkla epidemiyi yapma potansiyeli olan leptospira infeksiyonunun nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisinde akıldan tutulması vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR

1. **Tappero SW, Ashford DA, Perkins BA:** Leptospira species. In: Mandell OL, Douglas RO Bennet JE eds. Mandell, Douglas and Ben-

nett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000, 2495-501.

2. **Speelman P:** Leptospirosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper L, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, 1055-8.
3. **Ooldstein E:** Leptospirosis. Infect Dis Clin North Am 5(1):117-30, 1991.
4. **Vuong TK, Laaban JP, Rabbat A, Bouvet A:** Icterohaemorrhagic leptospirosis with acute respiratory distress syndrome and pulmonary haemorrhage. Rev Mal Respir 8(2):256-7, 1991.
5. **Plank R, Dean D:** Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of Leptospira spp in humans. Microbes Infect 2(10):1265-76, 2000.
6. **Sanchez RP:** Care of a patient with leptospirosis icterohemorrhagic. Enferm Intensiva 11(1):17-22, 2000.
7. **Stephan C, Hunfeld KP, Ot MG, et al:** Leptospirosis illnesses after a staff outing. Dtsch Med Wochenschr 125(19):623-7, 2000.
8. **Stoilova Y, Popivanova N:** Epidemiologic studies of leptospirosis in the Plovdiv region of Bulgaria. Folia Med 41(4):73-9, 1999.
9. **Resano IAB, Camino OBX, Urbe CPK, et al:** Leptospirosis: review of 5 cases. An Med Interna 16(10):527-9, 1999.
10. **Emer PV, Domen HY, Bragg SL, et al:** Evaluation of the indirect hemagglutination assay for diagnosis of acute leptospirosis in Hawaii. J Clin Microbiol 38(3):1081-4, 2000.
11. **Smits HL, Hom MA, Goris MG, et al:** Simple latex agglutination assay for rapid serodiagnosis of human leptospirosis. J Clin Microbiol 38(3):1272-5, 2000.
12. **Camargo ED, Silva MV, Batista L, Vaz AJ, Sakata EE:** An evaluation of the ELISA-IgMtest in the early diagnosis of human leptospirosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 34(4):355-7, 1992.
13. **Merien F, Amouriaux P, Perolat P, Baranton G, Saint Girons I:** Polymerase chain reaction for detection of leptospira spp in clinical samples. J Clin Microbiol 30(9):2219-24, 1992.
14. **Dalier E, Zanetta DM, Cavalcante MB, Abdulkader RC:** Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. Am J Trop Med Hyg 61(4):630-4, 1999.
15. **Marotto PC, Nascimento CM, Eluf-Neto J, et al:** Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. Clin Infect Dis 29(6):1561-3, 1999.