

Bir Olgu Nedeniyle Anikterik Leptospiroz: Sıklıkla Gözden Kaçabilen Bir İnfeksiyon Hastalığı

Vedat Turhan¹, Teoman Dođru², Nurittin Ardıç³, Şener Ağdaş⁴, Vildan Özdemir⁵

Özet: *Leptospiroz, tüm dünyada yaygın bir zoonotik infeksiyondur. Özellikle anikterik form sıklıkla gözden kaçmaktadır. Oysa erken tanı ve tedavi, hastalığın kısa süreli ve komplikasyonsuz seyri açısından önem arz eder. Bu raporda, anikterik leptospiroz tanısı konulan bir olgu sunulmuştur. Hastaya öncelikle üst solunum yolu ve idrar yolu infeksiyonu ön tanısı konulmuş, ancak daha sonra klinik durumu ve laboratuvar bulgularına göre leptospiroz düşünülmüş ve mikroaglutinasyon yönteminde Leptospira semeranga patoc I suşuna karşı 1/50 titrede pozitiflik saptanmıştır. 56 yaşında bir erkek olan hasta 10 günlük seftriakson tedavisine olumlu yanıt vermiştir. Bu olgu nedeni ile sıklıkla gözden kaçan bir hastalık olan anikterik leptospiroza dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.*

Anahtar Sözcükler: İkterik leptospiroz, anikterik leptospiroz, Weil hastalığı.

Summary: *A case of anicteric leptospirosis. An infectious disease that may frequently be overlooked. Leptospirosis is a worldwide zoonosis. It is frequently overlooked and this is especially the case with its anicteric form. Whereas, its early diagnosis and treatment is crucial for the prognosis of the disease. In this report, a case with anicteric leptospirosis was presented. The patient was pre-diagnosed as upper respiratory tract infection and urinary tract infection. Afterwards, it was thought that the illness might be leptospirosis according to patient's clinical situation and laboratory findings. And also, it was found that anti-Leptospira semeranga patoc I antibodies were positive (1/50 titer) by microagglutination method. The 56 years old male patient responded well to ceftriaxone, (10 days; 2 gr bid) therapy. By presenting this case, it was aimed to attract attention to anicteric leptospirosis, which is frequently overlooked.*

Key Words: Anicteric leptospirosis, icteric leptospirosis, Weil's disease.

Giriş

Leptospiroz, tüm dünyada yaygın bir zoonotik infeksiyondur. Başlıca iki klinik formda görülür. Olguların %85-90'ı anikterik formda seyrederek ve genellikle kendi kendini sınırlar. Weil hastalığı olarak da bilinen ikterik form ise daha ciddi olup, bu olguların %5-10'unda mortalite görülür. Özellikle anikterik form sıklıkla gözden kaçmaktadır; ancak erken tanı ve tedavi, hastalığın kısa sürede ve komplikasyonsuz seyri açısından önem arz eder (1,2).

Bu raporda, üst solunum yolu ve idrar yolu infeksiyonu ön tanısı konularak ampirik antibiyotik tedavisi başlanan; daha sonradan ateş ile birlikte giden multiorgan tutulumu (hepatonefritik sendrom) ve trombositopeni varlığından yola çıkılarak anikterik leptospiroz tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Hasta 56 yaşında bir erkek olup, üşüme, titreme, kasılma, halsizlik, iştahsızlık, baş (alın bölgesinde) ve bel ağrısı, uykusuzluk ve yüksek ateş yakınmalarıyla birinci basamak sağlık kuruluşuna başvurmuş ve burada yapılan değerlendirme sonucun-

da üst solunum yolu ve idrar yolu infeksiyonu tanısı konularak ampirik antibiyotik tedavisi (seftriakson 2x1 gr/gün) başlanmıştır. Antibiyotik tedavisinin ikinci gününde hasta, hastanemiz acil servisine başvurdu. Burada yapılan fizik muayenesinde ateş 42°C (farklı termometrelerle doğrulanmış), nabız 120/dakika ritmik, kan basıncı 140/90 mmHg, solunum sayısı 30/dakika, şuur açık, koopere ve oldukça ajite idi. Baş-boyun muayenesinde farinkste ve konjunktivalarda hafif hiperemi dışında patoloji saptanmadı. Solunum sistemi muayenesi normal olarak değerlendirildi. Batın muayenesinde palpasyonda her iki kostovertebral açıda minimal hassasiyet saptandı. Organomegali saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında lökosit 15 500/mm³ (%70'i nötrofil), eritrosit 4 000 000/mm³, Hb 12.1 g/dl, Hct %38.1, trombosit 95 000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 20 mm/saat, protrombin zamanı 13.4 saniye olarak saptandı. Tam idrar tetkikinde bilirubin ve ürobilinojen normal idi, protein ve glikoz saptanmadı. İdrar mikroskopisinde her sahada bol lökosit ve 8-10 eritrosit görüldü. Rutin biyokimyasal incelemelerde AST 163 U/lit, ALT 44 U/lit, total bilirubin 0.7 mg/dl, direkt bilirubin 0.1 mg/dl, LDH 295 U/lit, kreatin kinaz 163 IU/lit, üre 83 mg/dl, kreatinin 2.48 mg/dl, Na 137 mEq/lit, K 3.8 mEq/lit ve kalsiyum 9.2 mg/dl olarak saptandı. Periferik yaymada sıtma açısından trofozoit araştırıldı, ancak saptanmadı. Serojik incelemelerde anti-HAV IgM, anti HBc IgM, HBsAg, anti-HCV ve rose Bengal ile Gruber-Widal testleri negatif idi. Radyolojik incelemelerde arka-ön akciğer grafisi ve paranazal sinüs grafileri normal olarak değerlendirildi. Tüm abdomen ultrasonografik incelemede minimal hepatomegali (kraniyokaudal 155 mm) dışında patoloji saptanmadı.

- (1) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul
- (2) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Servisi, Etlik-Ankara
- (3) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul
- (4) Balıkesir Asker Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, Balıkesir
- (5) Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Leptospira Laboratuvarı, Keçiören-Ankara

Hasta mevcut klinik ve laboratuvar bulguları nedeniyle araştırılmak üzere kliniğe yatırıldı. Akut böbrek yetmezliği nedeniyle destek tedavisi başlandı. Laboratuvar tetkikleri için kan ve idrar örnekleri alındıktan sonra daha önce başlanan antibiyotik ve antipiretik tedaviye devam edildi. Kan ve idrar kültüründe üreme olmadı. Hastaneye yatışının üçüncü gününde klinik olarak yakınmaları azalan hastada laboratuvar tetkikleri tekrarlandı. Lökosit $6800/\text{mm}^3$, eritrosit $3\ 750\ 000/\text{mm}^3$, Hb 11.5 g/dl, Hct %35 ve trombosit $80\ 000/\text{mm}^3$, glikoz 82 mg/dl, üre 24 mg/dl, kreatinin 1.13 mg/dl, AST 103 U/lit ve ALT 71 U/lit idi.

Hastadan alınan serum örneğinin Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Leptospira Laboratuvarı'nda yapılan mikroskopik aglütinasyon testinde (MAT) *Leptospira semeranga patoc I* suşuna karşı 1/50 pozitiflik saptandı. Yatışının dördüncü gününde hastanın ateşi normale döndü ve klinik olarak belirgin iyileşme gözlemlendi. Antibiyoterapi toplam 10 gün uygulandıktan sonra sonlandırıldı. Klinik ve laboratuvar olarak gözlenen bu iyileşme sonucunda hastaneye yatışının yedinci gününde hasta taburcu edildi.

İrdeleme

Leptospiroz, *Leptospira* serotiplerinin oluşturduğu yaygın vaskülit sonucu gelişen bifazik seyirli bir multiorgan hastalığıdır. *Leptospira* generi serolojik olarak heterojen ve çok sayıda *Leptospira* türünden oluşur. İnsan ve hayvanlarda hastalık yapıcı özelliklere sahiptir. *Leptospira semeranga patoc I*'in, normalde insanlar için patojen bir *Leptospira* türü olmamakla beraber insanlarda leptospiroz (ikterik ya da anikterik) tablosu oluşturan çok sayıda *Leptospira* serovaryıyla ortak antijenik yapıya sahip olduğu bilinmektedir. Bu serovarlardan biri de *L. interrogans serogrup pomona*'dır. *L. pomona* sığır, domuz ve kemiricilerle taşınabilir ve insanlarda domuz çobanı hastalığı olarak da bilinen tabloya yol açar. *L. pomona*, *L. hardjo* ile birlikte sığırlardaki leptospirozun iki önemli etkeninden birisidir (3).

Leptospira'lar insan konağına ciltteki sıyrık ve yaralar, müköz membranlar ile konjunktivalardan girer. Ayrıca infekte hayvanların idrar, kan ve dokularına temas veya kontamine su, toprak ve sebzelerden dolayı olarak geçebilir. İnsandan insana bulaşma yok denecek kadar azdır. İnfeksiyon her yaş, cins ve mevsimde görülebilir. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle tarım ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülürken gelişmiş ülkelerde daha çok yüzme, kano sporu yapanlar ve avcılıkla uğraşanlarda görülmektedir. Leptospiroz aynı zamanda bir meslek hastalığı olarak görülebilmekte ve askerler, kanalizasyon işçileri, mezbaha çalışanları ve veterinerleri de etkileyebilmektedir (3).

Leptospira cinsinin patojen üyeleri ile hastalık tablosu asemptomatik infeksiyondan sarılık, hepatit, hemorajik diyetez, akut renal yetmezlik, aseptik menenjitte ve ölümle sonuçlanabilen Weil hastalığına kadar geniş bir spektrum gösterebilir. Weil hastalığı tüm olguların %10 kadarını oluşturur. Erken tanı, hastalığın daha kısa sürede ve komplikasyonsuz olarak iyileşmesine imkan sağlayabilir. Ölüm oranı hastalığın seyrine bağlı olarak %18-40 oranında bildirilmektedir (4).

Olgumuzda acil servise ilk başvuru anında saptanan yüksek ateş, şiddetli titreme, kasılma, ileri derecede halsizlik ve

myalji şikayetlerinin yanısıra, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, böbrek fonksiyonlarında bozulma, pyüri (idrar mikroskopisinde tüm sahalarda bol lökosit varlığı), mikroskopik hematüri, trombositopeni ve lökositoz tablosu akla leptospiroz ön tanısını getirmiştir. Olguda var olan hem karaciğer hem de renal fonksiyon bozuklukları değerlendirilirken hastanın hikayesinde daha önceden kronik bir karaciğer hastalığının olması ve bunun yanı sıra akut viral hepatit markırlarının negatif olması ve serum albümin değerinin normal olması nedeni ile hepatorenal sendromdan uzaklaşmıştır. Hastanın serum örneğinde leptospiroz MAT sonucunun pozitif olarak saptanmasıyla bu ön tanı doğrulanmıştır. MAT'taki antikor titresinin düşük olarak saptanması antibiyoterapinin çok erken dönemde başlanmasına bağlanmıştır. Hızla iyileşip taburcu olan hasta ile irtibat kurulamaması nedeniyle konvelesan döneme ait serum örneği alınamamış ve antikor titresinin değişimi hakkında bilgi edinilememiştir.

Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalarda, insanlarda %3-13 oranında bir seropozitiflik oranı saptanmıştır. Bu çalışmalardaki olguların hemen hepsi çiftçilik ve hayvancılıkla uğraşan insanlardır (5). Nitekim olgumuzun anamnezinde hastanın şehir merkezinde yaşamakta olduğu; ancak son üç-dört aydır babasının rahatsızlığı nedeniyle, refakatçilik yapmak, tarım ve hayvancılıkla ilgili işlerde yardım etmek üzere köyde yaşamaya ve sığır yetiştirmeye başladığı saptanmıştır.

Leptospirozda teşhis için ikterik görünüm şart değildir; çünkü ikterik leptospiroz zannedildiğinin aksine tüm leptospiroz olgularının sadece %5-10 kadarını oluşturmaktadır. Anikterik leptospirozların sıklığı ise ikterik leptospirozların yaklaşık 10 katıdır. Ayrıca anikterik leptospirozlar ikterik leptospirozlara göre genellikle daha hafif seyirli olmakla birlikte bu mutlak bir kural değildir. Anikterik olmakla birlikte hayatı tehdit edebilen leptospiroz olguları da söz konusudur (6,7,8).

Anikterik leptospiroz yüksek ateş, titreme, ciddi baş ağrısı, bulantı, kusma ve myalji gibi akut influenza benzeri semptomlarla başlar. Özellikle sırt, karın ve baldır kaslarını tutan myalji, leptospiral infeksiyonun önemli bir özelliğidir. Birçok olguda öksürük, göğüs ağrısı ve az sayıdaki hastada hemoptizi, pulmoner tutulumun bulgularıdır. Fizik muayenede en sık saptanan bulgu ateştir. Önemli klinik bulgular konjunktival hipermi, fotofobi, göz ağrısı, kas tonusunda artış, hepatosplenomegali ve lenfadenopatidir. Hastaların çoğunda aseptik menenjit vardır. Semptomatik hastalar bitemporal ve frontal yoğun ağrıdan şikayet ederler. Lenfositik pleositoz meydana gelir ve artan hücre sayısı mm^3 'te 500'ün altındadır. BOS proteini hafif artmıştır, glikoz düzeyi normaldir (9). Hastalığın ilk beş-on günü içerisinde kandan, beş-yedi günden sonra ise etken *Leptospira*'lar idrardan izole edilebilir. *Leptospira* kültürü tanıda çok değerli olmasına rağmen izolasyon şansı nispeten düşüktür ve süre olarak iki-üç aylık bir zaman dilimine ihtiyaç duyulabilmektedir. Bu nedenle organizmada *Leptospira* antikor varlığını göstermeye dayanan serolojik testler tanıda daha çok tercih edilmektedir. Bununla birlikte ülkemizde leptospiroz tanısı testlerinin rutin olarak çalışıldığı merkezlerin sayısı halen yeterli değildir. Leptospiroz, dünyanın pek çok bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olmakla birlikte olguların çoğunun belirtisiz geçirilmesi veya tanı konulamaması sebebiyle bildirilen olgu sayısı oldukça düşüktür.

Ülkemizde son yıllarda leptospiroz olgularının teşhis edilmeleri ve bildiriimi yönündeki hassasiyetin artışı dikkat çekmekle birlikte geniş ölçekli seroepidemiolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Leptospiroz tedavisinde ilk seçenек antibiyotik doksisisiklidir. Oral amoksisilin ve doksisisiklin, hafif ve orta şiddetinde infeksiyonlarda etkilidir. Penisilin G'nin intravenöz kullanımı ise ağır seyreden olgularda en iyi seçenektir. Eritromisin iyi bir seçenек olmamakla beraber orta ve şiddetli infeksiyonlarda kullanılabilir. Patojen *Leptospira*'lar (kloramfenikol hariç) antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlı olmakla birlikte klinikte elde edilen sonuçlar çelişkilidir (10). Antibiyotik tedavisi ilk üç-dört gün içinde başladığında etkili olmakla birlikte hastalığın geç döneminde bile etkili olabildiğine ilişkin yayınlar mevcuttur (5,11). Leptospiroz tedavisinde seftriaksonun etkinliğine dair literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmamış olmasına rağmen olgumuzda ampirik seftriakson antibiyoterapisinin (üst üriner sistem infeksiyonu ön tanısıyla başlanan) etkili olduğunu gözlemledik. Nitekim bu olgunun karşılaşıldığı yıl olan 2003'ün son ayları içerisinde rapor edilen bir ciddi seyirli leptospiroz olgu serisinde seftriakson ve penisilin G arasında etkinlik açısından önemli bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (12).

Olgumuzda gözlenen dramatik ve komplikasyonsuz iyileşme süreci antibiyoterapinin çok erken dönemde başlanmasına bağlanmıştır. Hastanın ilk başvurusu anındaki üşüme, titreme, hiperpireksi ve ajitasyon şeklindeki oldukça gürültülü tablo ise Jarish-Herxheimer tipinde reaksiyon (JHR) ile ilişkilendirilmiştir. Bu reaksiyon merkezimize başvurmadan önce üç doz seftriakson almış olan olgumuzun β -laktam antibiyotiklerle tedaviye başladıktan sonra ortaya çıkan endotoksin benzeri substansların veya ölmüş mikroorganizmalardan serbestleşen antijenlere bağlı olarak maruz kaldığı bir tablo olarak yorumlanmıştır.

Sonuç olarak leptospiroz tarım ve hayvancılığın yaygın olduğu ülkemizde önemli bir klinik tablodur. Hastalığın fatal seyir gösterebilmesi, buna karşılık tedaviye yanıtın olumlu olması erken tanı ve tedaviye önem kazandırmaktadır. Bu nedenle özellikle yüksek ateş ve multiorgan tutulumunun söz konusu olduğu, CPK yüksekliği ve/veya trombositopeninin eşlik ettiği olgularda leptospiroz ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 296-326
2. 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
3. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. 11th ed. St. Louis: Mosby, 2002: 601-2
4. Saltoğlu N. Leptospira infeksiyonları: Türkiye ve dünyada durum. *Klimik Derg* 2003; 16 (Suppl): 108-10
5. Şencan İ. Leptospiroziste tedavi ve profilaksi. *Klimik Derg* 2003; 16 (Suppl): 115-7
6. Turhan V, Polat E, Murat Atasoyu E, Ozmen N, Kucukardali Y, Cavuslu S. Leptospirosis in Istanbul, Turkey: a wide spectrum in clinical course and complications. *Scand J Infect Dis* 2006; 38(10): 845-52
7. Turhan V, Atasoyu EM, Kucukardali Y, Polat E, Cesur T, Cavuslu S. Leptospirosis presenting as severe rhabdomyolysis and pulmonary haemorrhage. *J Infect* 2006; 52(1): e1-2
8. Turhan V, Senol MG, Sonmez G, Oncul O, Cavuslu S, Tanridag O. Cerebral venous thrombosis as a complication of leptospirosis. *J Infect* 2006; 53(6): e247-9
9. Leblebicioğlu H, Sünbül M. Leptospirosis: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin* 2003; 27(1): 172-4
10. Kılıçturgay K. Leptospirosis. In: Öbek A, ed. *İç Hastalıkları*. 4. Baskı. Bursa: Güneş Kitabevi, 1990: 163-4
11. Buzğan T, Irmak H, Karahocagil MK, et al. Weil hastalığı olgu sunumu. *Flora* 2003; 8: 78-82
12. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1507-13