

Türkiye’de Leptospiroz: Tanı Yöntemleri ve Karşılaşılan Sorunlar

Erdal Polat¹, Gökhan Aygün¹, Vildan Özdemir², Sebati Özdemir³, Kemal Altaş¹

Özet: Çalışmada 197 kan, 48 idrar, 15 BOS, 1 kemik iliği, 1 karaciğer biyopsisi ve 1 asit sıvısı olmak üzere toplam 263 materyal *Leptospira* yönünden incelenmiştir. 197 serum örneğinin 128 (%65)’inde karanlık alan mikroskobu pozitif, 69 (%35)’unda negatif bulunmuştur. Lam aglütinasyon (LA) testi yapılan 197 serum örneğinin 112 (% 57)’si pozitif, 85 (% 43)’i negatif olarak belirlenmiştir. Mikroskopik aglütinasyon testi (MAT) yapılan 65 serum örneğinin 22 (%33.8)’sinde MAT’ın pozitif, 43 (%66.2)’ünde negatif olduğu görülmüştür. Kültürü yapılan 197 kan örneğinin 102 (%51.8)’sinde üreme olurken, 95 (48.2)’inde üreme olmamıştır. Kemik iliğinin direkt mikroskop incelemesinde *Leptospira* görülmüş ve kültürde *Leptospira* üremiştir. BOS örneğinin 9 (%60)’unda LA testi pozitif, 6 (%40)’sında negatif bulunmuş; ancak karanlık alan mikroskobu negatif bulunmuş ve kültürde üreme olmamıştır. 48 idrar örneğinin 1 (%2.1)’inde karanlık alan mikroskobunda *Leptospira* görülmüş, ancak hiçbir idrar örneğinin kültüründe *Leptospira* ürememiştir. Karaciğer biyopsisi ve asit sıvısının direkt mikroskop incelemesinde *Leptospira* görülmemiş ve kültürde üreme olmamıştır. Çalışmamızda, leptospirozun ülkemizde azımsanmayacak oranda var olduğu görülmüş; dolayısıyla kuşku infeksiyonların ayırıcı tanısında leptospirozun daima göz önüne alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Leptospira*, leptospiroz, tanı.

Summary: *Leptospirosis in Turkey. Its diagnostic methods and challenges.* In this study, we investigated a total of 263 specimens for leptospirosis (blood 197, urine 48, cerebrospinal fluid 15, bone marrow 1, liver biopsy 1 and ascites 1). Dark-field examinations and cultures of all specimens were performed and cultured in Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH), Fletcher, and Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) media. Dark-field examination was found positive in 128 (65%) and negative in 69 (35%) of investigated 197 sera specimens. Microscope slide agglutination was positive in 112 (57%) and negative in 85 (43%) of 197 sera samples. Microscopic agglutination test (MAT) was positive in 22 (33.8%) and negative in 43 (66.2%) of 65 sera samples. 102 (51.8%) of 197 specimens cultured became positive. Dark-field examination and culture was positive for bone marrow specimen. Microscope slide agglutination in 9 (60%) of cerebrospinal fluid was positive; however, dark-field examination and culture was negative. *Leptospira* was seen in 1 (2.1%) of 48 urine specimens in dark-field microscopy, however no leptosira was recovered from the culture. *Leptospira* was not seen in liver biopsy and ascitic fluid by direct microscopy and no growth was detected in culture. Our study showed that leptospirosis is not uncommon in our country and leptospirosis should be always considered in the differential diagnosis of undiagnosed infectious cases.

Key Words: *Leptospira*, leptospirosis, diagnosis.

Giriş

Dünyada büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturan leptospiroz ülkemizde de yaygındır. Ancak leptospirozun klinik tanısı zordur; çünkü *Leptospira* çok değişik organ sistemlerini etkileyebilmektedir. Leptospirozun tanısı çoğunlukla grip, aseptik menenjit, ensefalit, dang ateşi, hepatit ve gastroenterit gibi klinik tablolarla karışabilir. Leptospirozun kesin tanımı etkenin veya etkene karşı oluşan antikorların bulunmasıyla konur (1). Fakat

kolay uygulanabilen tanı testlerinin her yerde bulunamaması nedeniyle leptospirozun tanısı zordur. Leptospiroz ülkemizde genel epidemiyolojik özellikleri konusunda yeterli bilgi bulunmayan bir zoonozdur.

Yeryüzünün çeşitli bölgelerinden izole edilmiş *Leptospira*’ların morfolojileri ve kültür özellikleri benzerdir. Ancak *Leptospira*’lar klasik taksonomiye göre 26; DNA yapılarına göre 23 serogrup ve 250’nin üzerinde serotipe sahiptir (2). Bu serovarlardan büyük bir bölümünü patojen *Leptospira* olarak kabul edilen *Leptospira interrogans* kapsar (*Interrogans* kompleksi). Diğer büyük bir bölümünü de patojen olmayan *Leptospira biflexa* (*Biflexa* kompleksi) kapsar (2,3).

L. interrogans kolay bükülebilir 6-12 m uzunluğunda, 0.1 m eninde, canlı halde adi mikroskopta ancak karanlık sahada görülebilen, bir veya iki ucu kıvrık sık spiralli, çok hareketli ve hareket ettikçe çeşitli şekiller alan bakteriler olup boyalarla zor boyanırlar; Giemsa yöntemi ile boyamada geç olarak veya gümüşleme yöntemiyle boyanırlar.

- (1) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul
- (2) Etlik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Etlik-Ankara
- (3) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hepatoloji Bilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul)’nde bildirilmiştir.

Tablo 1. 197 Kan Örneğinden Elde Edilen Sonuçlar

Karanlık Alan Mikroskopisi		Lam Aglutinasyonu		Kültür		Toplam
Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	
128	69	112	85	101	96	197

Tablo 2. 197 Kan Örneğinin Kültürde Üreme Sonuçlarına Göre Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPD* %	NPD** %
Karanlık alan mikroskopisi	98	67	75	97
Lam aglutinasyonu	90	78	82	87

*Pozitif prediktif değer, **Negatif prediktif değer

Aerop olan bu bakteriler en iyi 28-30°C'de nötr veya hafif alkali (pH 7.2-7.6) ortamda ürerler. Bu bakteriler asid (pH 6.5) ortamda hızlı bir şekilde öldükleri halde alkali ortamda (pH 8.4) yaşayabilirler (2,4). Sentetik besiyerinde üreyebilen *Leptospira*'lar doymamış uzun zincirli yağ asidlerine muhtaçtırlar. Üremeleri için ortamda kan veya daha iyisi %12 tavşan serumu bulunmalıdır. Bu amaç için geliştirilmiş, Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH), Johnson, Korthof, Fletcher, Noguchi ve Stuar gibi besiyerleri albüminli ve yağ asidlidir. Bu besiyerlerinde en erken 3-20 günde (2-3 ay) ürerler. Besiyerlerini bulandırmazlar veya çok az bir bulanıklık oluştururlar. Yarı katı besiyerinde üstten birkaç milimetre aşağıda daha çok üremektedir. Serolojik tanı için makroskopik aglutinasyon, mikroskopik aglutinasyon testi (MAT), lateks aglutinasyonu, lam aglutinasyonu (LA), ELISA IgM, IFAT testleri kullanılmaktadır. Ancak bu testlerden pozitif kan kültürü ve MAT çoğu araştırmacı tarafından leptospiroz tanısında altın standard olarak kabul edilir (1,3-5).

Bu çalışmada leptospiroz düşünülen hastalardan gönderilen materyallerde karanlık alan mikroskopunda direkt inceleme, LA ve MAT; *Leptospira* kültürü için EMJH, Fletcher ve Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) besiyerleri kullanılmıştır. Bu yöntemlerle elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Yöntemler

Leptospiroz şüphesi ile İstanbul'daki değişik hastanelerden ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden laboratuvarımıza gönderilen 197 kan, 48 idrar, 15 BOS, 1 kemik iliği, 1 karaciğer biyopsisi ve 1 asit sıvısı olmak üzere toplam 263 materyal çalışılmıştır.

Kan örnekleri ve kemik iliği 3 000 devirde 30 dakika santrifüje edildikten sonra ayrılan serumlardan lam-lamel arası hazırlanan preparatlar karanlık alan mikroskopunun 400X büyütmesinde incelenmiştir. Serum, taze kan ve kemik iliği örneklerinden *Leptospira* kültürü için EMJH, Fletcher ve BSK besiyerlerine, yine kanın şekili elamanlarını içeren dipteki çöküntüsü 20 ml BSK besiyeri bulunan 50 ml flaslara ekilmiştir.

İdrar ve BOS örnekleri 3 000 devirde 30 dakika santrifüje edildikten sonra üst kısmı boş steril tüplere alınmış ve dipteki çöküntülerinden lam-lamel arası hazırlanan preparatlar karanlık alan mikroskopunun 400X büyütmesinde incelenmiş ve *Leptospira* kültürü için EMJH, Fletcher ve BSK besiyerlerine ekilmiştir. İdrar örneklerinin pH'sine pHmetre ile bakılmıştır.

Karaciğer biyopsisi ve asit sıvısı *Leptospira* kültürü için EMJH, Fletcher ve BSK besiyerlerine ekilmiştir.

Ekim yapılan besiyerleri 30°C etüvde bekletilmiş ve 7. günden itibaren üremenin olup olmadığına bakılmış; üreme olanlar pozitif olarak kabul edilmiş; üreme olmayan

kültürler 3 ay süresince takip edilmiş ve üreme olmayanlar negatif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışılan 197 serum örneğinin, 197'sine LA testi (Sanofi Pasteur, France), 65'ine MAT [(Etlık Veteriner Araştırma Enstitüsü) (*L. australis* serotip Bratislava, *L. semeranga* serotip Patoc 1, *L. canicola* serotip Hond Utrecht IV, *L. grippotyphosa* serotip Moskova 5, *L. hebdomadis* serotip Hebdomadis ve *L. icterohaemorrhagiae* serotip Copenhageni wijnberg)] ve LA testi yapılmıştır. 15 BOS örneğine de sadece LA testi yapılmıştır.

Karanlık alan mikroskopunda tipik iki ucu kıvrık, hareketli spiral bakterilerin varlığı, LA testinde üretici firma önerilerine göre parçalı aglutinasyon, MAT'ta herhangi bir serotipe karşı 1/50 ve üzeri titrelerde mikroaglutinasyon pozitif olarak kabul edilmiştir. Birden fazla serotipe karşı aglutinasyon saptandığında en yüksek titre, etken serotip olarak yorumlanmıştır. Kültür yapılan besiyerlerinden herhangi birinde, karanlık alan mikroskopunda tipik iki ucu kıvrık, hareketli spiral bakterilerin varlığı pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Çalışılan 197 serum örneğinin 128 (%65)'inde karanlık alan mikroskopu pozitif, 69 (%35)'unda negatif bulunmuştur. LA testi yapılan 197 serum örneğinin 112 (%57)'inde pozitif, 85 (%43)'inde negatif olduğu belirlenmiştir. MAT yapılan 65 serum örneğinin 22 (%33.8)'inde MAT pozitif, 43 (%66.2)'ünde negatif olduğu tespit edilmiştir. Kültürü yapılan 197 kan örneğinin 102 (%51.8)'inde üreme olurken, 95 (%48.2)'inde üreme olmamıştır.

197 kan örneğinin sonuçları Tablo 1, sonuçların duyarlılık ve özgüllük değerleri ise Tablo 2'de sunulmuştur.

MAT pozitif bulunan serotipler ve MAT sonuçlarına göre direkt mikroskopik inceleme, LA testi ve kültür sonuçlarının duyarlılık ve özgüllük verileri Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmiştir.

Kemik iliğinin direkt mikroskop incelemesinde *Leptospira* görülmüş ve kültürde *Leptospira* üremiştir.

15 BOS örneğinin 9 (%60)'unda LA testi pozitif, 6 (%40)'sında negatif bulunmuştur. Karanlık alan mikroskopunda

Tablo 3. MAT Testinde Pozitif Bulunan Serotipler

<i>L. australis</i> serotip Bratislava	15
<i>L. semeranga</i> serotip Patoc 1	2
<i>L. grippotyphosa</i> serotip Moskova 5	1
<i>L. icterohaemorrhagiae</i> serotip Copenhageni	1
Karışık serogrup	3

Leptospira görülmeyen BOS örneklerinin kültüründe de üreme olmamıştır.

48 idrar örneğinin 1 (%2.1.)'inde karanlık alan mikroskopunda *Leptospira* görülmüş, ancak hiçbir idrar örneğinin kültüründe üreme olmamıştır. Bu idrarlarda pH 5.3-5.5 arasında bulunmuştur.

Karaciğer biyopsisi ve asit sıvısının direkt mikroskop incelemesinde *Leptospira* görülmemiş ve kültürde üreme olmamıştır.

İrdeleme

Tüm dünyada yaygın bir zoonoz olan leptospiroz, çok geniş bir klinik spektruma sahip olup grip benzeri semptomlarla karakterize anikterik formdan sarılıkla seyreden ağır ıtkerli forma (Weil hastalığı) kadar değişik bulgularla ortaya çıkabilmektedir (6). *Leptospira*, infeksiyonlu hayvanlardan insanlara deriden ve mukozadan bulaşır. Meslek hastalıklarından sayılan leptospirozda, en fazla bulaşmaya maruz kalanlar, tarım işlerinde ıslak toprakta veya hayvanlarla uğraşanlar, maden işçileri, lağım ve kanal temizleyicileridir (6).

Yurdumuzda klinik bulgulara dayanılarak Weil hastalığının varlığı, ilk kez Reşat Rıza (Kor) (7) tarafından 1915 yılında yazılmıştır. Etken ayırımı tanımlanması 1921'de Hüsamettin Şerif (Kural) (8) tarafından bildirilmiştir. Plevnelioğlu (9) ise İkinci Dünya Savaşı sırasında *L. grippotyphosa*, *L. bataviae*, *L. autumnalis* ile oluşan infeksiyonları bildirmiştir.

Unat ve Gürtürk (10), 1954 yılında *Leptospira* şüpheli bir köpekten aldıkları kanın Korthof besiyerinde kültürünü yapmışlar ve *L. canicola*'yı izole etmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar İstanbul'da, karın altlarını tıraş ettikleri koyaları lağım suyuna daldırılmışlar ve bu koyalardan birinden *L. icterohaemorrhagiae* izole etmişlerdir (11). Unat ve Gürtürk (12), bir yıl kadar sonra ise laboratuvara seroloji testleri için gönderilen 100 serum örneğine (*L. icterohaemorrhagiae*, *L. bovis*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa* suşları) MAT yapmışlar ve bu serum örneklerinden 4'ünde *L. icterohaemorrhagiae*'ye, 1'inde *L. bovis*'e, 4'ünde ise *L. grippotyphosa*'ya karşı antikor cevabının pozitif olduğunu bulmuşlardır.

Fazlı (13,14), Orta ve Güneydoğu Anadolu bölgesinden topladığı yabancı kemirgenlerden bir tanesinden *L. grippotyphosa*'yı izole etmiştir. Bu kemirgenlerin serum örneklerinde seroloji testiyle *Leptospira*'ya karşı antikor araştırmış ve *Citellus gelingensis* türü kemirgenlerde; *L. grippotyphosa*, *L. djasiman*, *L. autumnalis* ve *L. alexi* türlerine karşı antikor cevabının pozitif olduğunu sap-

tamıştır. Yurdumuzun farklı bölgelerinden topladığı 1405 serum örneğinde MAT yapmış ve 42 (%3) serum örneğinin seropozitif olduğunu ve pozitif örneklerin, sıklık sırasına göre *L. butembo* (%42.9), *L. icterohaemorrhagiae* (%38), *L. grippotyphosa* (% 8) ve karışık antikor cevabı olduğunu belirlemiştir.

Ulaş ve Alver (15), 1973 yılında serolojik yöntemlerle Trakya ve Anadolu'daki çiftlik hayvanlarında ve köpeklerde *L. grippotyphosa*, *L. icterohaemorrhagiae* ve *L. serjoe* infeksiyonunun varlığını göstermişler; Özhan ve arkadaşları (16) ise 1974'de Ankara, Konya ve Şanlıurfa'dan topladıkları 795 yabancı kemirgenin 2'sinde *L. djasiman* izole etmişlerdir. Bu hayvanların 500 tanesinin böbrek süspansiyonu ile infekte ettikleri koyalardan 10 tanesinde *L. grippotyphosa*, *L. djasiman*, *L. butembo* ve *L. boricana*'ya karşı antikor cevabının pozitif olduğunu saptamışlardır.

Bulut ve arkadaşları (17,18) 1979-1981 yıllarında Ankara ve Doğu Anadolu bölgelerinde büyük ve küçük baş hayvanlar üzerinde yaptıkları iki ayrı çalışmada *L. grippotyphosa*, *L. grippomoskova* ve *L. serjoe* türlerinin varlığını bildirmişlerdir.

Çaşkurlu ve arkadaşları (19), 1992'de İstanbul'un Arnavutköy civarında sanitasyonu bozuk bir dereye balık avladıkları sonra oluşan bir leptospiroz olgusu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, Trakya, Orta, Doğu ve Güneydoğu Anadolu, Karadeniz, Marmara bölgeleri gibi Türkiye'nin hemen hemen her bölgesinden gelen hastalarda leptospiroz görülmüştür. Bu hastalar, İstanbul'daki değişik hastanelere tedavi amacıyla gelmiş ve bu hastanelerde leptospiroz ön tanısı konulan hastalardır.

Toplam 48 idrar örneğinin 1 (%2.1.)'inde karanlık alan mikroskopunda *Leptospira* görülmüş, ancak hiçbir idrar örneği kültüründe *Leptospira* ürememiştir. Bu durumu, *Leptospira*'ların idrarda çıkmalarının düzensiz ve nöbetler şeklinde olmasına; asid (pH 6.5) reaksiyondaki idrarlarda çabuk parçalanarak tanınmaz hale geldikleri halde, alkali ortamda (pH 8.4) yaşamalarına bağlayabiliriz. Çünkü çalışmadaki tüm idrarların, pH değerinin 5.3-5.5 arasında olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu pH değerlerinde çalışılan idrar örneklerinde *Leptospira* araştırılmasının tanıya yardımcı olmayacağı düşünülebilir.

Karanlık alan mikroskopu incelemesi, LA testi ve kültürü yapılan 197 kan örneğinin sonuçları ile kültür sonuçlarını altın standard olarak karşılaştırdığımızda, karanlık alan mikroskopu sonuçlarının kültüre göre; duyarlılığı %98, özgüllüğü %76, PPD %75 ve NPD %97'dir. LA testi sonuçlarının kültüre göre duyarlılığı %90, özgüllüğü %78, PPD %82 ve NPD %87'dir. Görüldüğü gibi bu üç yöntemin sonuçları birbiriyle ve değişik

Tablo 4. MAT Yapılan 65 Kan Örneğinin Sonuçlarına Göre Duyarlılık ve Özgüllük Verileri

	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPD* %	NPD** %
Karanlık alan mikroskopisi	81.8	32.5	38.2	77.2
Lam aglütinasyonu	77.2	37.2	38.6	76.1
Kültür	81.8	34.8	39.1	78.9

*Pozitif prediktif değer, **Negatif prediktif değer

ülkelerde yapılan birtakım çalışma sonuçları ile oldukça uyumludur. Smits ve arkadaşları (20), *Leptospira* genusuna spesifik geliştirdikleri yeni lateks aglütinasyon testi ile Hawaii, Şeyssel Adaları, Tayland ve Hollanda'dan kontrol grubundaki ve leptospirozu olan hastalara ait serum örneklerini çalışmışlar ve lateks aglütinasyon testinin duyarlılığın %82.3 ve özgüllüğünün %94.6 olduğunu bildirmişlerdir.

Kan örneklerinin 65'inde karanlık alan mikroskobu incelemesi, LA, MAT'i ve kültürü yapılmıştır. MAT sonuçlarını altın standard olarak aldığımızda, karanlık alan mikroskopisi sonuçlarının MAT'a göre duyarlılığı %81.8, özgüllüğü %32.5, PPD %38.2 ve NPD %77.2'dir. LA testi sonuçlarının MAT sonuçlarına göre duyarlılığı % 77.2, özgüllüğü % 37.2, PPD % 38.6 ve NPD % 76.1'dir. Kültürün MAT sonuçlarına göre duyarlılığı %81.8, özgüllüğü %34.8, PPD %39.1 ve NPD %78.9'dur. Görüldüğü gibi MAT altın standard olarak alındığında karanlık alan mikroskobu incelemesi, LA testi ve kültürün özgüllüğü ile PPD %40'ın altına düşmektedir. Bu durum, MAT'ın çok duyarlı ve güvenilir bir test olmasına karşın, testte kullanılan serotiplerin sayısının yetersiz olmasına bağlanabilir.

Şencan ve arkadaşları (21), 1998'de leptospirozlu hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirdikleri yayınlarında, kültürde bakteri izole edemediklerini; ancak karanlık alan mikroskobunda idrar örneklerinin %45.8'inde, plazma örneklerinin ise %70.8'inde spiral bakterileri saptadıklarını ve bu hastaların %95.8'inde ELISA-IgM pozitif buldukları halde MAT pozitiflik oranının %62.5 olduğunu bildirmişlerdir.

Vijayachari ve arkadaşları (5), Hindistan'da leptospiroz şüpheli 170 hastadan alınan kan örneklerini karanlık alan mikroskobu, MAT ve kültürle incelemişlerdir. Sonuçları kıyasladıklarında karanlık alan mikroskobunun duyarlılığının %40.2, özgüllüğünün %61.5, PPD %55.2 ve NPD %46.6 olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, ülkemizde yapılmış olan araştırmaların yanı sıra, sunduğumuz bu çalışma da göstermektedir ki, leptospiroz ülkemizde azımsanmayacak düzeydedir; dolayısıyla kuşkulu infeksiyonların ayırıcı tanısında daima göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Efler PV, Bogard AK, Domen HY, Katz AR, Higa HY, Sasaki DM. Evaluation of eight rapid screening tests for acute leptospirosis in Hawaii. *J Clin Microbiol* 2002; 40(4): 1464-9
2. Faine S. *Leptospira*. In: Balows A, Sussman M, Duerden BI, eds. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Systematic Bacteriology*. 9th ed. Vol. 2. London: Arnold, 1998: 1287-303
3. Vinetz JM. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2001; 14(5): 527-38
4. Faine S. Leptospirosis. In: Balows A, Sussman M, Hausler Jr WJ, eds. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Systematic Bacteriology*. 9th ed. Vol. 3. London: Arnold, 1998: 849-69
5. Vijayachari P, Sugunan AP, Umapathi T, Sehgal SC. Evaluation of darkground microscopy as a rapid diagnostic procedure in leptospirosis. *Indian J Med Res* 2001; 114: 54-8
6. Farrar WE. *Leptospira species (leptospirosis)*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:2137-41
7. Rıza R. Eczacı Dr. Ahmet Nüzhet bey ve Weil-hastalığı. *Sıhhiye Mecm* 1915; 3: 974
8. Şerif H. İstanbul'da görülen Weil-hastalığı münasebetiyle. *İstanbul Seririyatı* 1921; 5: 102-7
9. Plevnelioğlu KH. Çamur humması (Leptospirosis grippo-typhosa). *Askeri Sıhhiye Mecm* 1946; 75:1-14
10. Unat EK, Gürtürk S. Türkiye'de *Leptospira canicola* infeksiyonu. *Mikrobiol Derg* 1954; 7:179
11. Unat EK, Gürtürk S. İstanbul'da lağım suyundan tecrid edilen bir *Leptospira icterohaemorrhagiae* suşu. *Mikrobiol Derg* 1954; 7(5-6): 1
12. Unat EK, Gürtürk S. *Leptospiroloji*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Monografi Serisi No.17, 1955
13. Fazlı ŞA. *C. gelengeus* cinsi yabancı kemiricilerden izole edilen *L. djasmani* serotipi. *Mikrobiyol Bül* 1970; 6(2):183-5
14. Fazlı ŞA. Orta ve Güney Doğu Anadolu yabancı kemiricileri favonasında leptospira araştırması. *Mikrobiyol Bül* 1970; 4(1): 111-36
15. Ulaş H, Alver H. Batı Anadolu ve Trakya sığırlarında leptospirosis insidansı ve etken izolasyonu üzerine bir çalışma. *Pendik Vet Kontrol Araş Enst Derg* 1973; 4(1): 41-9
16. Özhan K, Atakan M, Fazlı A, Beyoğlu K. Ankara, Konya ve Urfa'da yakalanan yabancı hayvanlarda leptospirosis yönünden araştırma. *Mikrobiyol Bül* 1974; 8(3):271-5
17. Bulut AA, Yumşak M. Ankara bölgesinde sığırlar arasında seyreden ikterohemoglobinüri vakalarında serolojik ve kültür metodlarla tespit edilen leptospira olayları. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg* 1979; 5(1-3): 78-85
18. Bulut AA, Dörtler R, Özkan Ö, Hoştürk F. Doğu Anadolu'nun bazı illerinde sığır ve koyunlarda leptospirosis vakalarının yayılışı ve serotipleri üzerine araştırma. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg* 1990; 6(6): 49-60
19. Çaşkurulu H, Öztürk R, Polat E, Bağdatlı Y. Bir leptospiroz olgusu. *İnfeks Derg* 1995; 9(1-2): 223-4
20. Smits HL, van der Hooft MAWG, Goris MGA, Gussenhoven GC, Yersin C, Sasaki DM, Terpstra WJ, Hartskeen RA. Simple latex agglutination assay for rapid serodiagnosis of human leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38(3): 1272-5
21. Şencan İ, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M, Leblebicioğlu H. Leptospirozis'li hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 1998; 32: 273-83