

# On Üç Leptospiroz Olgusunun Değerlendirilmesi

Birsen Durmaz Çetin, Hatice Hasman, Alper Gündüz, Engin Seber

**Özet:** Çalışmamızda 1996-2002 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde leptospiroz tanısı ile izlenen 13 olgu yaş, cins, hastalığın mevsimsel dağılımı, semptom, klinik ve laboratuvar bulguları, prognostik faktörler ve tanısal yaklaşım bakımından retrospektif olarak değerlendirildi. Toplam 13 olgudan dokuzu şifa ile çıkarılırken, dördü hepatorenal yetmezlik sonucu kaybedildi. Kaybedilen olguların yaşlarının 52-67 (ortalama 61) arasında değiştiği, bilirübin düzeylerinin 39-44 mg/dl (ort. 41) arasında olduğu ve tümünün başyuru sırasında anürik olduğu gözlemlendi. Şifa ile çıkarılan olgularda ise yaşların 14-60 (ort 40) ve bilirübin düzeylerinin 9-35 mg/dl (ort. 26) arasında olduğu belirlendi. Olguların tümüne 6x2 milyon Ü/gün dozunda kristalize penisilin uygulandı. Çalışmamızda, hepatit markerları negatif olan, belirgin hiperbilirubinemiye rağmen transaminazları nispeten düşük (2-5 kat artış) seyreden, erken dönemde yüksek CPK değerleri ve böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenen olguların, leptospiroz yönünden araştırılması gerektiğini vurguladık.

**Anahtar Sözcükler:** Leptospiroz, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, Weil hastalığı.

**Summary:** Evaluation of 13 cases with leptospirosis. In this study, 13 cases with leptospirosis were evaluated retrospectively according to age, gender, seasonal distribution of the disease, symptoms, clinical and laboratory findings, prognostic factors and diagnostic approach in Şişli Etfal Education and Research Hospital. Out of the 13 cases, nine were totally cured and four died due to hepato-renal failure. The age of the patients who died was 52-67 (mean 61), the level of their serum bilirubins 39-44 mg/dl (mean 41) and all of them were anuric on admission. The age of the totally cured patients was 14-60 years (mean 40) and the level of their serum bilirubins was 9-35 mg/dl (mean 26). Penicillin G 12 million unit/day was administered to all patients. We would like to emphasize that cases with negative hepatitis markers which have high serum bilirubin levels with relatively low transaminase activities (2-5 fold increase), but in the early phase of the disease have high CPK levels and renal failure should be investigated for leptospirosis.

**Key Words:** Leptospirosis, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, Weil's disease.

## Giriş

Leptospiroz, *Leptospira* cinsi spiroketlerin neden olduğu yaygın vaskülit ile karakterize akut bakteriyel bir enfeksiyondür. Birincil olarak yabani 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). *Leptospira*'lar insana sağlam mukozalar veya zedelenmiş deri yoluyla girdikten sonra, kan yoluyla vücudun tüm bölgelerine yayılabilir (3). Hastalığın şiddeti, subklinik formdan kendi kendini sınırlayan sistemik forma ve şiddetli fatal forma kadar değişebilir. Ağır seyreden leptospiroz sıklıkla *Leptospira icterohaemorrhagiae* tarafından oluşturulmakla birlikte, bazen diğer patojen *Leptospira*'lar da 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 respiratuar distress sendromu ile seyreden leptospiroz olguları bildirilmektedir (4).

## Yöntemler

Çalışmamızda 1996-2002 yılları arasında Şişli Etfal

Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde izlenen, leptospiroz tanısı konulmuş 13 olgu yaş, cins, hastalığın mevsimsel dağılımı, semptom, klinik ve laboratuvar bulguları, prognostik faktörler ve tanısal yaklaşım bakımından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalığın tanısında, idrarın karanlık alan incelemesi ve serumda lateks aglütinasyon testi pozitifliği ile olgularda saptanan semptomlar, klinik ve laboratuvar bulguları esas alındı. Çalışmamızda bilirübin düzeylerinin > 2 mg/dl, transaminazların >50 U/l, LDH >480 U/l, CPK > 190 U/l, üre > 50 mg/dl, kreatinin > 1.5 mg/dl, albümin < 3 gr/dl, PTZ > 13 saniye, lökosit sayısı > 10 000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı < 70 000/mm<sup>3</sup>, hematokrit < %35, CRP > 48 mg/l, ESR > 50 mm/saat olması patolojik bulgu olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

Çalışmamızda olgularımızın tümünün erkek olduğu ve yaşlarının 14-67 (ortalama 40) arasında değiştiği bulundu. Ayrıca üç olgunun balıkçı, üç olgunun temizlik işçisi, bir olgunun çiftçi olduğu öğrenildi. Üç olgudan da kanalizasyon temizleme öyküsü alındı. Beş olguda hastalığın yaz, beş olguda da sonbahar aylarında ortaya çıktığı gözlemlendi. Olgularda saptanan semptomlar ile klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de izlenmektedir.

**Tablo 1. Olgularda Gözlenen Semptomlar ile Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

Semptom ve Bulgular	n
Sarılık	13
LDH artışı	13
Konjunktivalarda kızarıklık	10
CPK artışı	13
Yüksek ateş	10
Hipoalbuminemi	13
Kas ağrısı	9
Lökositoz	13
Bulantı	8
CRP artışı	13
Karın ağrısı	5
ESR artışı	13
Baş ağrısı	6
Anemi	11
İshal	3
Trombositopeni	10
Kusma	3
Hematüri	10
Döküntü	3
Protrombin zamanında uzama	8
Hepatomegali	9
Proteinüri	8
Splenomegali	3
Lateks aglütinasyon testi pozitifliği	9
Hiperbilirubinemi	13
Karanlık alanda <i>Leptospira</i> varlığı	8
Transaminazlarda artış	13
Akut hepatit marker negatifliği	13
Üre-kreatinin artışı	13

Hastalığın en şiddetli seyrettiği dönemlerde, olgularda saptanan laboratuvar bulguları ile ilgili minimum, ortalama ve maksimum değerler Tablo 2’de izlenmektedir.

Çalışmamızda olguların yatış sürelerinin 1-26 gün (ort. 15 gün) arasında değiştiği gözlemlendi. Şifa ile çıkarılan olguların tümüne 12-14 gün süreyle 6x2 milyon Ü/gün dozunda kristalize penisilin; altı olguya hepatik koma tedavisi uygulandı ve altı olgu da hemodiyalize alındı. Ancak bu olgulardan dokuzu şifa ile çıkarılırken, dördü hepatorenal yetmezlik sonucu kaybedildi. Kaybedilen olguların yaşlarını 52-67 (ort. 61) arasında değiştiği, bu olguların bilirübin düzeylerinin 39-44 mg/dl (ort. 41) arasında olduğu gözlemlendi. Şifa ile çıkarılan olgularda ise yaşların 14-60 (ort. 40) ve bilirübin düzeylerinin 9-35 mg/dl (ort. 26) arasında olduğu belirlendi. Ayrıca kaybedilen olguların tümünün başvuru sırasında oligürik olduğu saptandı. Bu olgulara penisilin tedavisi yanında hemodiyaliz ve hepatik koma tedavisi uygulandı; ancak olgular yatışlarından sonraki birkaç gün içinde hepatorenal yetmezlik sonucunda kaybedildi. Kaybedilen ve şifa ile çıkarılan olgularda başvuru sırasında gözlenen bazı risk faktörleri Tablo 3’te izlenmektedir.

#### İrdeleme

Leptospiroz yaygın zoonotik infeksiyonlardan biri olmakla birlikte, oluşturduğu klinik tablolar grip benzeri hasta-

**Tablo 2. Hastalığın En Şiddetli Seyrettiği Dönemlerde Saptanan Minimum, Ortalama ve Maksimum Laboratuvar Değerleri**

Parametreler	Değerler		
	Min.	Ort.	Maks.
Total bilirübin (mg/dl)	9.3	30.5	44.0
Albümin (gr/dl)	1.1	2.1	3.3
Direkt bilirübin (mg/dl)	1.5	22.9	35.1
PTZ (saniye)	11.7	18.5	60.1
AST (U/lt)	54	172	371
Lökosit (sayı/mm <sup>3</sup> )	10 300	17 746	28 200
ALT (U/lt)	37	103	228
Trombosit (sayı/mm <sup>3</sup> )	20 000	70 000	313 000
LDH (U/lt)	711	838	1259
Hematokrit (%)	16	27	41
CPK (U/lt)	97	2 366	7 740
CRP (mg/dl)	24	130	190
Üre (mg/dl)	56	216	424
ESR (mm/saat)	41	107	145
Kreatinin (mg/dl)	1.5	7.1	10.0

lıktan multiorgan yetmezliği 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 sebze 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 da nehirde seyahat sonucunda olduğu bildirilmiştir; yüksek risk grubundaki kişilerin karakteristik olarak 20-39 yaş arasında oldukları, sıklıkla balıkçılık, hayvancılık ve tarım işçiliği yaptıkları vurgulanmıştır. Ayrıca infeksiyonun sıklıkla Temmuz ve Ağustos aylarında ortaya çıktığı gözlemlenmiştir (8). Bu bulgulara benzer olarak, bizim olgularımızdan da üçünün (%23) balıkçı, üçünün (%23) temizlik işçisi ve birinin (%8) çiftçi olduğu, üç olgunun (%23) ise yaklaşık 7-10 gün önce atık su sistemini temizlediği; ayrıca hastalığın %38 oranında yaz ve %38 oranında sonbahar aylarında ortaya çıktığı belirlendi. Çalışmamızdaki olguların yaşlarının 14-67 (ort. 40) arasında olduğu görüldü (Tablo 3).

*Leptospira* infeksiyonları subklinik formda olabileceği gibi, kendi kendini sınırlayan sistemik hastalık veya şiddetli fatal formda da ortaya çıkabilir. Ortalama inkübasyon periyodu 5-14 gün olup, bazı durumlarda birkaç gün ile 30 gün arasında değişebilir (1). Bizim çalışmamızda da inkübasyon süresi belirlenebilen üç olgumuzda bu sürenin sırası ile 7, 10 ve 12 gün (ort. 10) arasında değiştiği görüldü. Akut septisemik dönem, aniden ortaya çıkan remitan seyirli yüksek ateş (38-40°C), baş ağrısı (>%95), titreme ve myalji (>%80), konjunktivada kızarıklık, abdominal ağrı (%30), bulantı-kusma (%30-60), diyare (%15-30), öksürük ve farenjit (%20) ve pretibiyal makülopapüler kutanöz erüpsiyon (<%10) bulguları ile başlayabilir. Akut septisemik dönemden sonra %85 oranında hiperbilirubinemi orta-

Tablo 3. Kaybedilen ve Şifa ile Çıkarılan Olguların Sırasında Gözlenen Bazı Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	Şifa ile Çıkarılan Olgular												
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	No.9	No.10	No.11	No.3	No.3
Yaş	52	60	64	67	14	30	60	30	28	35	17	37	32
Bilirubin (mg/dl)	40	42	39	44	27	32	35	9	18	13	29	30	39
Oligüri (idrar ml/gün)	50	57	30	62	>500	>500	160	>500	>500	>500	350	250	>500
Kanama	hematüri	hematüri	hematüri	hematüri	melen	(-)	hematüri	(-)	(-)	melen	hematüri	hematüri	hematüri
Kardiyak hastalık	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Pulmoner tutulum	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CPK (U/lt)	420	446	2808	1638	208	2699	97	1216	3204	125	518	6714	7740
K (mmol/lt)	6.2	5.9	6.5	5.4	3.5	3.4	5.7	3.5	3.6	3.3	5.1	5.5	3.1

ya çıkar (1). Bizim çalışmamızda olgularımızın tümünde sarılık, on olgumuzda yüksek ateş ve konjunktivalarda kızarıklık, dokuz olgumuzda kas ağrısı, altı olgumuzda baş ağrısı, beş olgumuzda karın ağrısı, üç olgumuzda kusma, ishal ve makülopapüler döküntü bulguları saptandı.

Stephan ve arkadaşları (7)'nin yaptıkları bir çalışmada da, hastalığın başlangıç bulgularının yüksek ateş (39-40°C), titreme, meningismus ya da fasyal paralizi ile birlikte olan baş ağrısı, hafif hepatik ve renal tutulum bulguları olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise leptospirozlu beş olguda saptanan üç temel klinik bulgunun yüksek ateş, myalji ve sarılık olduğu ve bir olguda akut solunum yetmezliği ile birlikte septik şok geliştiği vurgulanmıştır (9).

Weil hastalığı hepatik ve renal yetmezlikle karakterize olup şiddetli infeksiyonun göstergesidir ve hastalığın akut fazından sonra gelişebilir. Bu akut faz sonrasındaki 1-3 günlük iyileşme dönemini, aniden 40°C üzerine yükselen ateş, hepatorenal yetmezlik, hemorajik pnömoni, kardiyak aritmi ve sirkulatuar kollaps izleyebilir. Akut renal yetmezlik hastalığın sıklıkla ikinci haftasında gözlenen hızlı başlangıçlı bir üremi, oligüri ve anüri ile karakterizedir ve sıklıkla ikterle birlikte ortaya çıkar. Genellikle başlangıçta üre > 100 mg/dl ve kreatinin > 2-8 mg/dl iken, hastalığın ileri dönemlerinde üre 300 mg/dl, kreatinin 18 mg/dl'ye yükselebilir (1). Bizim çalışmamızda ortalama ve maksimum laboratuvar değerlerinin üre için 216 ve 424, kreatinin için 7.1 ve 10.0 mg/dl olduğu gözlemlendi. Trombositopeni de sıklıkla gözlenen diğer bir bulgudur (1). Çalışmamızda trombositopeni 10 olguda gözlemlendi. İkter, hepatoselüler nekroz olmaksızın hepatik kapilerde oluşan vasküler hasar sonucunda ortaya çıkar. Bilirubinler sıklıkla > 20 mg/dl olup, hepatosplenomegali olguların %25'inde gözlenir (1). Bizim çalışmamızda ise ortalama ve maksimum değerler total bilirubin için 30.5 ve 44.0, direkt bilirubin için 22.9 ve 35.1 mg/dl olarak bulundu ve bu bulgular doğrultusunda direkt bilirubin artışının daha belirgin olarak ortaya çıktığı sonucuna varıldı. Bizim olgularımızdan üçünde splenomegali ile birlikte olmak üzere toplam dokuz olgumuzda hepatomegali saptandı. AST ve ALT değerleri nadiren >200 U/lt olur. CPK ise sıklıkla transaminazlardan bağımsız olarak yükselebilir (1). Bizim olgularımızda da ortalama ve maksimum değerlerin AST için 172 ve 371 U/lt, ALT için 103 ve 228 U/lt, LDH için 838 ve 1259 U/lt, CPK için ise 2366 ve 7740 U/lt olarak saptandı. Tüm olgularımızda bilirubin, transaminaz, üre, kreatinin, LDH, CPK, lökosit, ESR, CRP değerleri normalden yüksek ve yine tüm olgularımızda albümin düzeyi normalden düşük bulunurken; 11 olgumuzda anemi, 10 olgumuzda trombositopeni ve hematüri, sekiz olgumuzda PTZ'de uzama ve altı olgumuzda proteinüri gözlemlendi (Tablo 1). Çalışmamızda hastalığın en şiddetli seyrettiği dönemde saptanan diğer laboratuvar parametrelerinden albümin için minimum ve ortalama değerler 1.1 ve 2.1 ve hematokrit için %16 ve %27, trombosit için 20 000 ve 70 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Ayrıca ortalama ve maksimum değerlerin PTZ için 18.5 ve 60.1 saniye, lökosit için 17 746 ve 28 200/mm<sup>3</sup>, CRP için 130 ve 190 mg/lt, ESR için 107 ve 145 mm/saat olduğu gözlemlendi. Bu bulgularla leptospirozda albümin değerlerinin ve trombosit sayısının belirgin olarak düştüğü; aneminin sıklıkla ortaya çıktığı; PTZ'de uzama ile CRP ve ESR'de artışın belirgin olarak gözlemlendiği sonucuna vardık.

Klinik bulguların yanı sıra leptospirozun kesin tanısı mikroorganizmanın klinik örneklerden izolasyonu, serokonversiyonun saptanması veya antikor titresinde dört kat ya da daha fazla artışın gösterilmesi ile konulur (3). Mikroskopik aglütinasyon testi özgül olmakla birlikte, erken tanı için uygun olmadığı öne sürülmektedir (1,10,11). Günümüzde 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 kullanılabilirliği bildirilmiştir (11). Günümüzde rutin laboratuvar incelemeleri yanı sıra leptospiroz tanısında PCR tekniği de kullanılabilir (1,13). Camargo ve arkadaşları (12), yaptıkları bir çalışmada 37 leptospirozlu olgunun beşinde etkeni izole etmiş ve bu olguların serumlarında ELISA testi ile leptospiral IgM antikorlarını pozitif bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki dokuz olguda lateks aglutinasyon testi pozitif bulunmuş ve sekiz olgunun idrarının karanlık alan incelemesinde *Leptospira*'lar gözlenmiştir. Sonuç olarak etkenin idrar örneklerinde direkt görülmesi tanıda kullanılan etkili bir yöntem olma özelliğini korumaktadır.

Kliniği ağır seyreden formlar da dahil olmak üzere tüm *Leptospira* infeksiyonlarının tedavisinde kristalize penisilin etkili olduğu bildirilmiştir (1). Ayrıca hafif ve orta şiddeteki infeksiyonlarda ampicilin, amoksisilin, tetrasiklin ve doksisisiklin de etkili bulunmuştur (1). Yapılan bir çalışmada doksisisiklin yanında seftriaksonun da tedavide etkin olduğu gözlenmiştir (7). Bizim çalışmamızda tüm olgularımızın tedavisinde kristalize penisilin günde 6x2 milyon ünite dozunda kullanıldı. Ayrıca toplam altı olguya hepatik koma tedavisi uygulandı ve bu olgular hemodiyalize alındı. Ancak bu olguların dokuzu şifa ile çıkarılırken, dördü hepatorenal yetmezlik sonucu kaybedildi.

Yapılan çalışmalarda ileri yaş, oligüri, kardiyak aritmi, dispne ve pulmoner tutulumun mortaliteyi artırarak risk faktörleri olduğu bildirilmiş ve bunlardan oligürinin diğerlerinden bağımsız olarak tek başına bir mortalite kriteri olduğu vurgulanmıştır (14). Ayrıca hemodinamik bozukluk, CPK > 265 U/lit ve K > 4.0 mmol/lit değerleri de, birbirinden bağımsız üç mortalite kriteri olarak ele alınmıştır (15). Çalışmamızda şifa ile çıkarılan ve kaybedilen olguların bilirubin düzeylerinin sırası ile 9-35 (ort. 26) mg/dl ve 39-44 (ort. 41) mg/dl arasında olduğu gözlemlendi. Yukarıdaki kriterlere ek olarak total bilirubin değerinin 36 mg/dl üzerine çıkmasının da mortalite kriterleri içinde ele alınabileceği; ancak bu saptamamızın doğrulanması için daha fazla sayıda olgunun izlenmesi gerektiği görüşüne vardık. Ayrıca çalışmamızda kaybettiğimiz dört olgunun yaşlarının > 50 olduğu, başvuru sırasında bu olguların tümünde oligüri geliştiği, hematüri ve vücut bölgelerinden kanama oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlendi; ortalama K<sup>+</sup> düzeyleri de > 4.0 mmol/lit (ort. 6.0 mmol/l) saptandı. Ancak CPK yüksekliği, kardiyak hastalık ve pulmoner tutulum bakımından şifa ile çıkarılan grup ile aralarında önemli bir fark bulunmadı (Tablo 3).

Sonuçta leptospirozda semptomların nonspesifik olması, ayrıca bazı olgularda laboratuvar testlerinin de negatif bulunması klinik tablonun tanıdaki önemini artırmaktadır

(7). Çalışmamızda, hepatit markerları negatif olan, belirgin hiperbilirubinemiye rağmen transaminazları nispeten düşük seyreden, erken dönemde yüksek CPK değerleri ve böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenen olguların, leptospiroz yönünden araştırılması gerektiğini vurguladık.

Ülkemizde hızlı kentleşme ve buna bağlı olarak gelişen alt yapı yetersizliğinin doğurduğu çevre kirliliği, *Leptospira* infeksiyonları için uygun zemin hazırlamaktadır. İhter saptanan olguların ayırıcı tanısında, leptospirozun da dikkate alınması gerektiği görüşündeyiz.

#### Kaynaklar

1. Tappero SW, Ashford DA, Perkins BA. *Leptospira* species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE eds. *Mandell, Douglas and Bennett'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. Goldstein E. Leptospirosis. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5(1):117-30
4. Vuong TK, Laaban JP, Rabbat A, Bouvet A. Icterohaemorrhagic leptospirosis with acute respiratory distress syndrome and pulmonary haemorrhage. *Rev Mal Respir* 1991; 8(2):256-7
5. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp in humans. *Microbes Infect* 2000; 2(10):1265-76
6. Sanchez RP. Care of a patient with leptospirosis icterohemorrhagic. *Enferm Intensiva* 2000; 11(1): 17-22
7. Stephan C, Hunfeld KP, Ott MG, et al. Leptospirosis illnesses after a staff outing. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125(19): 623-7
8. Stoilova Y, Popivanova N. Epidemiologic studies of leptospiroses in the Plovdiv region of Bulgaria. *Folia Med* 1999; 41(4): 73-9
9. Resano IAB, Camino OBX, Urbe CPK, et al. Leptospirosis: review of 5 cases. *An Med Interna* 1999; 16(10): 527-9
10. Effler PV, Domen HY, Bragg SL, et al. Evaluation of the indirect hemagglutination assay for diagnosis of acute leptospirosis in Hawaii. *J Clin Microbiol* 2000; 38(3):1081-4
11. Smits HL, Horn MA, Goris MG, et al. Simple latex agglutination assay for rapid serodiagnosis of human leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38(3):1272-5
12. Camargo ED, Silva MV, Batista L, Vaz AJ, Sakata EE. An evaluation of the ELISA-IgM test in the early diagnosis of human leptospirosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992; 34(4):355-7
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* 1992; 30(9):2219-24
14. Daher E, Zanetta DM, Cavalcante MB, Abdulkader RC. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(4):630-4
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* 1999; 29(6):1561-3