



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA YÖRESİNDE LEPTOSPIROZ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Velat AYTEKİN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut POLAT

ŞANLIURFA

2025

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA YÖRESİNDE LEPTOSPIROZ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Velat AYTEKİN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut POLAT

ŞANLIURFA

2025

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime katkı sağlayan; tez çalışmamın her aşamasında yol göstericiliği, desteği ve özverili yardımlarıyla yanımda olan, klinik ve bilimsel anlamda katkılarını her zaman hissettiğim değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Polat ve Prof. Dr. Savaş Cumali Efe'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve rehberliklerinden faydalanma ayrıcalığına eriştiğim; başta değerli Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Tevfik Sabuncu olmak üzere, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ahmet Uyanıkoğlu'na, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyelerine; her daim desteğini yanımda hissettiğim Sayın Doç. Dr. İdris Kırhan'a, hem bilgi hem gönül hocalığımı üstlenen Sayın Doç. Dr. Çiğdem Cindoğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zehra Ağan'a, ayrıca kıymetli hocalarımız Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Karaaslan, Dr. Öğr. Üyesi Oğur Karhan, Dr. Öğr. Üyesi Lütfiye Seçil Balyen, Dr. Öğr. Üyesi Sezai Tunç, Yandal asistanlarımız Uzm. Dr. Osman Yüksekayla, Uzm. Dr. Ersin Batıbay, Uzm. Dr. Akın Kaya, Uzm. Dr. Elif Topçuoğlu, Uzm. Dr. Burcu Gökçe ve Uzm. Dr. Faruk Elyiğit'e gönülden teşekkür ederim. Asistanlık sürecimde desteklerini ve dostluklarını her zaman yakından hissettiğim Uzm. Dr. İbrahim Bayhan, Uzm. Dr. Mehmet Aslan, Uzm. Dr. Mehmet Sidar Güler, Uzm. Dr. Nabi Kına, Uzm. Dr. Ensar Gazi Göçer, Uzm. Dr. Veysel Altınyaprak ve Uzm. Dr. İsmail Altıntaş'a, çok sevdiğim ve hayatım boyunca örnek alacağım değerli Prof. Dr. İbrahim Koruk hocama, Aynı zamanda birlikte emek verdiğimiz tüm yandal asistanı ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Bu zorlu süreçte her daim yanımda olan anneme babama ve tüm aileme,

Tıp eğitimim ve asistanlık sürecim boyunca bana her daim sevgiyle, sabırla ve içtenlikle destek olan, varlığıyla gücümü artıran canım eşim Helin'e; bu zorlu yolculukta zaman zaman ihmal etmek zorunda kaldığım, ancak sevgileriyle her daim yüreğimi aydınlatan kıymetli evlatlarım Can Jiyan ve Kıvanç Rezan'a;

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Velat AYTEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR	V
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mikrobiyoloji ve Taksonomi	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Risk Grupları	13
2.4. Patogenez.....	16
2.5. Klinik Belirti ve Bulgular.....	18
2.5.1. Anikterik Leptospiroz	18
2.5.2. İkterik Leptospiroz.....	20
2.6. Ayırıcı Tanı	22
2.7. Tanı Yöntemleri	23
2.7.1. Genel Laboratuvar Testleri.....	23
2.7.2. Mikroskopik İnceleme	23
2.7.3. Serolojik Tanı Yöntemleri	24
2.7.4. Kültür.....	26
2.7.5. PCR	26
2.8. Tedavi	27
2.9. Önleme	28
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Çalışmanın Katılımcıları	30
3.2. Klinik Bulgular ve Semptomlar	30
3.3. Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme.....	30
3.4. Klinik Yönetim ve Uygulanan Tedaviler	31
3.5. Klinik Süreç Zamanlamaları	31
3.6. Klinik Alt Grupların Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi	31
3.7. Epidemiyolojik ve Sosyodemografik Özellikler.....	32

3.8 İstatistiksel Analiz Yöntemleri	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	44
5.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları.....	54
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR.....	56
8. EKLER	70
Ek-1.....	70
Ek-2.....	73
EK-3	76



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Leptospiroz Açısından Risk Altındaki Gruplar (24, 40)	15
Tablo 2: Leptospiroz ile Klinik Benzerlik Gösterebilecek Hastalıklar (69).....	22
Tablo 3: Hastaların Klinik Semptomlarının Dağılımı	34
Tablo 4: Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Tarımsal/Çevresel Maruziyet Dağılımı	36
Tablo 5: Hastaların Laboratuvar Parametrelerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler	39
Tablo 6: Tedavi Protokollerinin Hasta Sayısı ve Yüzde Dağılımı	41
Tablo 7: Olguların Başvuru Aylarına Göre Dağılımı	43
Tablo 8: Türkiye’den Bildirilen Leptospiroz Olgu Serilerinde Klinik Bulguların Karşılaştırması (2)	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Alveolar Hemoraji Gelişen Hastanın Toraks Bt Görüntüsü	38
--	----

KISALTMALAR

%	: Yüzde
≥	: Büyük eşit işareti
°C	: Santigrat derece (Celsius)
µL	: Mikrolitre
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen Fosfataz (Alkaline Phosphatase)
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CFT	: Kompleman Fiksasyon Testi (Complement Fixation Test)
CK	: Kreatin Kinaz (Creatine Kinase)
CRP	: C-Reaktif Protein
DİK	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (WHO – World Health Organization)
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Test
EMJH	: Ellinghausen–McCullough–Johnson–Harris besiyeri
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı (Erythrocyte Sedimentation Rate)
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
HUS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IFA	: İndirekt İmmünofloresan Antikor Testi
IgA	: İmmüoglobulin A
IgG	: İmmüoglobulin G
IgM	: İmmüoglobulin M
IHA	: İndirekt Hemaglütinasyon Testi (Indirect Hemagglutination Assay)
IL	: Illinois (ABD eyaleti, SPSS adresinde)
IQR	: Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile Range)
IVIG	: İntravenöz İmmüoglobulin (Intravenous Immunoglobulin)
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (inducible Nitric Oxide Synthase)
L	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz (Lactate Dehydrogenase)

LPS	: Lipopolisakkarit (Lipopolysaccharide)
MA	: Makroskopik Aglütinasyon Testi
MAT	: Mikroskopik Aglütinasyon Testi (Microscopic Agglutination Test)
Mg	: Miligram
mm/saat	: Milimetre / saat (Sedimentasyon ölçüm birimi)
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
ng/mL	: Nanogram / Mililitre
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLT	: Platelet (Trombosit)
qPCR	: Kantitatif / Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RBC/HPF	: Yüksek Büyütme Alanında Eritrosit Sayısı
spp.	: species pluralis (Türler; örn. Leptospira spp.)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart Sapma
TDP	: Taze Donmuş Plazma
USG	: Ultrasonografi
µm	: Mikrometre

ÖZET

Şanlıurfa Yöresinde Leptospiroz Olgularının Değerlendirilmesi

Dr. Velat AYTEKİN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş-Amaç: Leptospiroz, leptospira türü spiroketlerin neden olduğu, dünya genelinde yaygın görülen zoonotik bir enfeksiyöz hastalıktır. Çoğunlukla kendini sınırlayan ateşli hastalık tablosu ile seyretse de olguların %5–10’unda Weil hastalığı olarak bilinen ağır klinik formlar gelişebilir. Bu çalışmanın amacı, Şanlıurfa yöresindeki leptospiroz olgularının etyolojisini, klinik seyir ve komplikasyonlarını değerlendirerek farkındalığı artırmak ve morbidite-mortaliteyi azaltmaya katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2020–Ocak 2025 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği’nde takip edilen leptospiroz tanılı 40 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, mesleki ve çevresel maruziyet öyküleri, klinik semptomlar, laboratuvar bulguları, görüntüleme sonuçları, uygulanan tedavi protokolleri ve prognoz verileri analiz edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 24.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın ortalama yaşı 43 (18-78) yıl olup, %85’i (n=34) erkekti. Vakaların büyük kısmı kırsal bölgelerde yaşamakta ve tarımsal faaliyetler veya kontamine su kaynaklarıyla ilişkili maruziyet öyküsüne sahipti. En sık görülen semptomlar karın ağrısı (%60), ateş (%47,5), halsizlik (%47,5) ve miyalji (%40) idi. Sarılık %30 hastada saptanırken, ağır olgularda renal yetmezlik (%15), alveolar hemoraji (%22,5) öne çıkan komplikasyonlardı. Yoğun bakım desteği 18 hastada (%45) gerekli olmuş ve 2 hasta tüm girişimlere rağmen ölüm gerçekleşmiştir.

Sonuç: Çalışmamız, leptospirozun Şanlıurfa yöresinde özellikle yaz-sonbahar aylarında artış gösterdiğini, tarımsal faaliyetler ve kuyu suyu kullanımıyla ilişkili önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymuştur. Mortalitede bilirubin yüksekliği, renal yetmezlik, alveolar hemoraji ve trombositopeni belirleyici faktörler olarak öne çıkmıştır. Tarım ve hayvancılıkla uğraşanlarda koruyucu önlemler ve erken tanı testleri, hastalık yükünü azaltmada kritik rol oynamaktadır. Ayrıca leptospirozun gerçek insidansını ortaya koymak için gelecekte prospektif, geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Leptospiroz, Şanlıurfa, Weil hastalığı, Spiroket,

ABSTRACT

Evaluation of Leptospirosis Cases in the Şanlıurfa Region

Dr. Velat AYTEKİN

Department of Internal Medicine Specialization Thesis

Objectives: Leptospirosis is a zoonotic infectious disease caused by spirochetes of the *Leptospira* species and is widely prevalent worldwide. Although it generally presents as a self-limiting febrile illness, severe clinical forms known as Weil's disease may develop in 5–10% of cases. The aim of this study is to evaluate the etiology, clinical course, and complications of leptospirosis cases in the Şanlıurfa region, thereby increasing awareness and contributing to the reduction of morbidity and mortality.

Methods: Between January 2020 and January 2025, the medical records of 40 patients diagnosed with leptospirosis and followed in the Gastroenterology Clinic of Harran University Hospital were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, occupational and environmental exposure histories, clinical symptoms, laboratory findings, imaging results, treatment protocols, and prognostic data were analyzed. Statistical evaluations were performed using the SPSS software, version 24.0.

Results: The median age of the 40 patients included in the study was 43 years (18–78), and 85% (n=34) were male. Most cases resided in rural areas and had a history of exposure related to agricultural activities or contaminated water sources. The most common presenting symptoms were abdominal pain (60%), fever (47.5%), fatigue (47.5%), and myalgia (40%). Jaundice was detected in 30% of patients, while renal failure (15%) and alveolar hemorrhage (%22,5) were the leading complications in severe cases. Intensive care support was required in 18 patients (45%), and despite all interventions, 2 patients died.

Conclusion: Our study demonstrated that leptospirosis shows a marked increase during the summer–autumn months in the Şanlıurfa region and represents a significant public health concern associated with agricultural activities and the use of well water. Elevated bilirubin, renal failure, alveolar hemorrhage, and thrombocytopenia emerged as key determinants of mortality. Preventive measures and early diagnostic testing among individuals engaged in farming and livestock breeding play a crucial role in reducing disease burden. Furthermore, prospective, large-sample, and multicenter studies are needed in the future to more accurately determine the true incidence of leptospirosis.

Key Words: Leptospirosis, Sanliurfa, Weil's disease, Spirochet,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Leptospiroz, *Leptospira* cinsine ait spiroket bakterilerin neden olduğu, hem insanları hem de hayvanları etkileyebilen zoonotik karakterde bir enfeksiyon hastalığıdır (1).

Antarktika dışındaki tüm kıtalarda görülmesi ve salgınlara yol açabilme potansiyeli nedeniyle, küresel ölçekte halk sağlığı açısından önemli bir tehdit oluşturmaktadır (2, 3). Bu bakteriler genellikle kemirgenler, köpekler, sığırlar ve bazı diğer memeli türlerinde enfeksiyon oluşturur ve enfekte hayvanlar idrarları aracılığıyla çevreye yayılım sağlar (1, 4).

İnsanlar, enfekte hayvanların idrarı ya da vücut sıvılarıyla doğrudan temas ettiklerinde ya da bu sıvılarla kirlenmiş toprak ya da su gibi çevresel kaynaklara temas ettiklerinde enfekte olabilir (1-4). *Leptospira* bakterileri vücuda, derideki küçük yaralanmalar, sıyrıklar veya göz, ağız gibi mukoza zarları yoluyla girebilir (1). Kuluçka süresi çoğunlukla bir ile iki hafta arasında değişmekle birlikte, bu süre bazı durumlarda 3 gün kadar kısa ya da 30 güne kadar uzun olabilir (5).

Leptospirozun belirtileri hafif grip benzeri semptomlardan (yüksek ateş, baş ağrısı, titreme, kas ağrıları, kusma) ciddi organ yetmezliklerine kadar değişebilir. Bazı durumlarda hastalık hiç belirti vermeyebilirken, ağır vakalarda sarılık, böbrek yetmezliği, akciğer kanaması veya menenjit gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir (5).

Leptospiroz enfeksiyonu klinik olarak iki farklı formda seyredebilir: kendi kendini sınırlayan anikterik form ve ağır sistemik bulgularla karakterize, ikterik seyreden Weil hastalığı. Olguların yaklaşık %90'ını oluşturan anikterik form, ani başlangıçlı, nonspesifik sistemik belirtilerle seyreden ve sıklıkla grip benzeri semptomlarla kendini gösteren hafif bir tablodur. Buna karşılık, Weil hastalığı olarak adlandırılan ikterik form; ateş, sarılık, böbrek yetmezliği, kanama eğilimi, solunum yetmezliği ve bazı durumlarda kardiyak tutulum gibi ciddi klinik bulgularla karakterizedir (6, 7).

Leptospirozun tedavisinde antibiyotikler kullanılır. Erken teşhis ve tedavi, kalıcı hasarların ve ölüm riskinin önlenmesi açısından büyük önem taşır. Hastalığın ilk 4 günü içinde antibiyotik tedavisine başlanması faydalıdır; bu, ateşli dönemi kısaltır ve

hastalığın ilerlemesini önler. Destekleyici bakım ve sıvı diürezisi de tedavinin önemli bir parçasıdır (3, 5).

Elena ve arkadaşları tarafından 2022 yılında gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışmada, Türkiye'nin de içinde yer aldığı 17 Orta Doğu ülkesi değerlendirmeye alınmıştır. Bu araştırmada, bölge genelinde hem doğrudan hem de dolaylı tanı yöntemleriyle insan ve hayvanlarda leptospiroz vakalarının bildirildiği vurgulanmıştır. Enfeksiyonun, özellikle tarım işçileri, pirinç tarlasında çalışanlar, tesisatçılar ve bölgeye seyahat eden kişiler gibi riskli meslek gruplarında daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca enfekte büyükbaş ya da küçükbaş hayvanlarla temas eden bireyler ile kontamine su kaynaklarına maruz kalan çocuklar ve yetişkinlerde de vaka bildirimi yapılmıştır. Literatürde en fazla vaka bildirilen ülkeler sırasıyla İran (50 yayın), Türkiye (21 yayın) ve Mısır (16 yayın) olarak saptanmıştır. Çalışmada yer alan seroprevalans verilerine göre, insanlarda leptospira seropozitifliği İran'da %1,1 iken, Türkiye'de bu oran %0,05 olarak bildirilmiştir (8).

Şanlıurfa yöresinde çiftçilik, hayvancılık ve tarımsal faaliyetler yaygın biçimde sürdürülmektedir. Bununla birlikte, bölgedeki hijyen koşullarının yetersizliği, düşük eğitim düzeyi ve sınırlı sosyoekonomik imkanlar, sağlık hizmetlerine erişimi önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Bu durum, leptospiroz olgularının hem tanı hem de tedavi süreçlerinde çeşitli güçlüklerin yaşanmasına neden olmaktadır.

Şanlıurfa yöresine ait leptospiroz verileri sınırlı olup, bu çalışmada leptospiroz olgularının retrospektif olarak incelenmesiyle literatüre katkı sunulması amaçlanmaktadır. Ayrıca, elde edilecek bulguların bölgesel farkındalığı artırarak erken tanı ve tedaviye olanak sağlaması, böylece morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunması beklenmektedir. Bu çalışmada, Ocak 2020 ile Ocak 2025 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tanı ve tedavisi gerçekleştirilen şiddetli leptospiroz olguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Leptospiroz, *Leptospira* cinsine ait patojen spiroketlerin neden olduğu, zoonotik özellik taşıyan bir enfeksiyon hastalığıdır. Tropikal ve subtropikal kuşaklarda daha sık rastlanmakla birlikte, dünya genelinde de önemli bir yayılım göstermektedir. Leptospirozun dağılımında çeşitli çevresel koşullar ve sosyoekonomik etkenler belirleyici bir rol üstlenmektedir. Morbidite ve mortalitedeki artış nedeniyle, hastalık son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir (6). Leptospirozun klinik spektrumu, asemptomatik veya subklinik seyreden hafif olgulardan, karaciğer ve böbrek yetmezliği, pulmoner hemoraji ve hemorajik diyatez ile karakterize Weil hastalığı gibi yaşamı tehdit eden tablolara kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilmektedir (9, 10).

2.1. Mikrobiyoloji ve Taksonomi

Leptospiralar, Spirochaetales takımına bağlı Leptospiaceae ailesi içerisinde yer almakta ve *Leptospira* cinsi altında tanımlanmaktadır. Leptospiralar, genel olarak gram negatif özellik gösteren, hareketli, spor oluşturmayan, kapsülsüz, zorunlu aerob metabolizmaya sahip, ince ve sıkı sarmal yapıda küçük boyutlu spiroket mikroorganizmalardır. Leptospiraların çapı yaklaşık 0,1 mikrometre (μm) olup uzunlukları 6–20 μm arasında değişmektedir. Leptospiraların yapısında 18 veya daha fazla sayıda spiral kıvrım bulunur ve bu kıvrımlar sağa yönlüdür. Leptospiralar, kendi eksenleri etrafında dönerek ya da ileri-geri hareket ederek mobilitelerini sağlarlar ve sıvı ortamlarda bir ya da her iki uçlarında tipik çengel benzeri yapılar taşırlar. Leptospiralar, dış membranla çevrili olup sitoplazmik membran ve peptidoglikan hücre duvarıyla yakın ilişki içerisinde bulunan karakteristik çift membranlı bir yapıya sahiptir. Leptospiraların periplazmik boşluğunda, hücrenin karşı uçlarına yerleşmiş iki aksiyal filament (periplazmik flagella veya endoflagella) bulunur ve bu yapılar mikroorganizmanın uzamasını ve hareket etmesini sağlayarak lokomotor görev üstlenir. Protoplazmik silindir, üç katmanlı hücre duvarı ile çevrelenmiş olup, aksiyal filamentlerle birlikte bu yapıyı saran bir dış kılıf bulunmaktadır. Üç tabakadan oluşan bu kılıf, yıkama işlemi ile kolaylıkla uzaklaştırılabilir (11-14). Hücre duvarları, antijenik özellik taşıyan lipopolisakkarit (LPS) açısından zengin bir membran ile çevrelenmiştir. Bu LPS'lerdeki yapısal varyasyonlar, mikroorganizmaların serolojik olarak sınıflandırılmasının temelini oluşturmaktadır (13-16).

Leptospiralar, optimum olarak 28–30°C’de çoğalmakta olup yaklaşık 6 ila 16 saatlik sürede bir kez bölünürler. Yavaş üreyen bu bakterilerin çoğalması için uzun zincirli yağ asitleri içeren sıvı veya yarı katı özel besiyerlerine ihtiyaç duyulmakta; bu amaçla Korthoff, Fletcher, Tween 80, Stuart, EMJH (Ellinghausen–McCullough–Johnson–Harris) ya da at ve koyun serumunu içeren Noguchi besiyeri gibi ortamlar kullanılmaktadır. Leptospiraların üreyebilmesi için ortamın amonyum tuzları ve çeşitli vitaminlerle desteklenmesi gereklidir. Sıvı kültür ortamlarında hafif bulanıklık oluşturarak çoğalırlar. Tripsin ve safra gibi maddelere duyarlıdırlar ve 50–55°C’de 30 dakika içinde inaktive olurlar. Leptospiralar antiseptik maddelere karşı duyarlıdır; mide ve idrarın asidik ortamında hızla tahrip olurken, hafif alkali koşullarda uzun süre canlılıklarını sürdürebilirler. Katalaz ve oksidaz enzimleri üretme yeteneğine sahip olan bu mikroorganizmalar, konvansiyonel ışık mikroskopuyla görüntülenemezler. Karanlık saha mikroskopisi ile sıvı besiyerinde uzun eksen boyunca ileri-geri ani hareketleri, kıvrılarak dönmeleri ve yılan benzeri hareketleri izlenebilir. Rutin boyalarla boyanamazlar; ancak Giemsa ya da gümüşleme gibi özel boyama yöntemleri ile görselleştirilebilirler (17-19). Leptospira cinsi, serolojik açıdan oldukça heterojen yapıda olup çok sayıda suştan oluşmaktadır. WHO Leptospira Araştırma ve Referans Laboratuvarı Taksonomi Alt Komitesi, bu cinsi iki ana gruba ayırmıştır. Bunlardan ilki olan Leptospira biflexa türü, çevrede yaygın olarak bulunan ve insan ya da hayvanlarda hastalık oluşturmeyen saprofitik suşları içerir. İkinci grup ise Leptospira interrogans türüdür ve hem insanlarda hem de hayvanlarda enfeksiyona neden olabilen patojenik suşları kapsamaktadır. Her iki kompleks içinde de antijenik farklılıklar gösteren çok sayıda serotip (serovar) yer almaktadır (16, 20). Bu serovarların büyük bölümü, aglütinasyon reaksiyonları ile tanınan özgül antikorlar kullanılarak serolojik olarak ayırt edilebilmektedir. Serovarlara özgü antijenik yapı ise LPS O antijenine bağlıdır. Günümüzde 250’nin üzerinde patojenik Leptospira serovarı tanımlanmıştır. Serovar sayısının fazlalığı nedeniyle, antijenik benzerlik gösterenler serogruplar altında toplanmış ve bu sayede serolojik tanı testlerinin uygulanabilirliği kolaylaştırılmıştır (21, 22).

2.2. Epidemiyoloji

Leptospiroz, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Özellikle nemli tropikal ve subtropikal iklime sahip gelişmekte olan

lkelerde, hastalıkla ilgili vakaların sıklığı daha yüksektir. Bu bölgelerde leptospirozun yaygınlığının artmasında başta iklimsel koşullar olmak üzere, çevresel faktörlerin belirleyici rol oynadığı bildirilmektedir (23-25). Leptospirozun yayılımında çevresel faktörler belirleyici bir rol oynamaktadır. Özellikle yerel tarım pratikleri, yetersiz konut koşulları ve atık yönetimindeki eksiklikler gibi etkenler, leptospira ile kontamine su ve toprakla temas riskini artırarak enfeksiyonun insana bulaşma olasılığını yükseltmektedir. Sıcak iklim kuşağındaki ülkelerde endemik olarak görülen leptospiroz vakalarına ek olarak, tropikal bölgelere seyahat eden bireyler aracılığıyla da hastalık farklı coğrafyalarda ortaya çıkabilmektedir (25).

Leptospiroz, her ne kadar en sık tropikal ve subtropikal iklim kuşağında yağışlı bölgelerde görülse de, küresel ölçekte yaygınlık gösteren önemli bir zoonotik enfeksiyondur. Hastalığın insidansı, sıcak iklim bölgeleriyle karşılaştırıldığında, nemli ve ılıman iklim koşullarında daha yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Bu durum, leptospira bakterilerinin ılıman evre koşullarında daha uzun süre canlı kalabilmesi, ortam neminin yüksek olması ve insanların bulaşıcı kaynaklara temas ihtimalinin artmasıyla ilişkilidir. Leptospiroz, mevsimsel değişkenlik gösteren bir hastalık olup; tropikal bölgelerde sıklıkla yağmur mevsiminde, ılıman iklimlerde ise yaz sonu ve ilkbahar başında artış göstermektedir. İnsidans oranları ılıman iklimlerde yılda 0.1–1/100.000 arasında değişirken, tropikal bölgelerde bu oran 10–100/100.000'e kadar yükselebilmektedir (24, 26, 27). Yalnızca Brezilya'da yılda 10.000'den fazla ciddi leptospiroz olgusu bildirilmektedir. Tayland'da ise 1995–2000 döneminde hastalık insidansında yaklaşık 30 katlık bir artış gözlenmiştir. Salgınlar genellikle sel gibi çevresel felaketleri takiben ortaya çıkar ve bu esnada kemirici popülasyonlarının sıkışarak şehir merkezlerine kayması bulaşıcı kaynakların girişini kolaylaştırmaktadır. Bu dinamiğe örnek olarak, Brezilya'nın Recife kentinde 1966 yılında 181, 1970 yılında ise 102 leptospiroz vakasının salgın şeklinde raporlandığı durumlar verilebilir (28, 29). Bir başka örnek; 2024 yılında Brezilya'nın Rio Grande do Sul eyaletinde meydana gelen büyük çaplı sel felaketi sonrasında leptospiroz olgu sayısında dikkat çekici bir artış gözlenmiştir. Bu dönemde vaka sayısı 10,3 kat artarak 958'e ulaşmış; leptospiroza bağlı ölüm sayısı ise önceki yıllara kıyasla yaklaşık 6 kat artarak 30 olarak kaydedilmiştir (30).

Leptospiroz, esas olarak enfekte hayvanların idrarlarıyla doğrudan ya da dolaylı temas sonucu insanlara bulaşan zoonotik bir enfeksiyondur. Bulaş, kontamine su

veya gıdaların tüketimi ile ya da enfekte hayvanların dokularıyla temas edilmesi sonucu da gerçekleşebilir. Mikroorganizma; bütünlüğü bozulmuş deri yüzeylerinden, sıyrık ve kesiklerden ya da sağlam mukozal membranlardan vücuda giriş yapabilir. Ayrıca, kontamine aerosollerin solunmasıyla inhalasyon yoluyla da bulaş mümkündür. Nadir olmakla birlikte, cinsel temas, transplasental geçiş veya anne sütü yoluyla insandan insana bulaş bildirilen olasılıklar arasındadır. Leptospirozlu bireylerin idrarı da enfeksiyon kaynağı olabileceğinden, hasta takibinde bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (25).

Nadiren de olsa leptospiroz, laboratuvar ortamında enfekte materyalin göz gibi duyarlı bölgelere sıçraması veya enfekte hayvanların ısırması yoluyla da bulaşabilir. Ayrıca, kontamine göl, havuz, kanal suyu, bataklık ve özellikle pirinç tarlalarındaki sularla temas, enfeksiyonun bulaşmasında yaygın bir risk oluşturur. Bu tür ortamlarda bulunan suyla temas sonrası derideki kesik ve sıyrıklardan ya da ağız, burun ve konjunktiva gibi mukozal yüzeylerden etkenin vücuda giriş yaptığı bilinmektedir (4, 24).

Leptospirozun yayılım döngüsünde esas karakteri belirleyen üç temel unsur vardır: rezervuar konak hayvanlar, çevresel unsurlar ve insan popülasyonu. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde, leptospiranın hayvandan hayvana direkt bulaşabilen türleri "rezervuar konak" olarak tanımlanır. Bu grubun en önemli temsilcileri, evcil çiftlik hayvanları, köpekler ve insanlara hastalığı bulaştırabilen küçük yabani memelilerdir. Bu türler, yaşamlarının erken dönemlerinde enfekte olur ve idrar yoluyla leptospirayı çevreye sürekli veya aralıklı olarak yayarak hastalığın devamlılığını sağlarlar (17, 31). Ayrıca enfekte hayvanların vücut sıvıları, tükürüğü, plasentası, amniyotik sıvısı ve enfekte dokuları da bulaş kaynağı olarak rol oynayabilir. *Leptospira* spp., toprak ve su gibi nemli ortamlarda haftalar hatta aylar boyunca canlılığını sürdürebilir. Hafif alkali pH'a sahip idrarda daha uzun süre hayatta kalabilmeleri nedeniyle, idrarı alkali olan hayvan türleri (örneğin domuzlar), leptospirayı idrarı daha asidik olan türlere (örneğin köpekler) kıyasla çevreye daha fazla yayma potansiyeline sahiptir. Bu durum, insanlarda *Leptospira canicola* serovarına bağlı enfeksiyonların daha seyrek görülmesini açıklayan önemli faktörlerden biridir (11, 32). Kemirici hayvanların çoğu idrarları aracılığıyla çevreye leptospira saçmalarına rağmen, serum örneklerinde spesifik antikor varlığına sıklıkla rastlanmamaktadır. Bu durum, leptospiroz salgınlarının ortaya

ıkmasında, bağışıklık geliştirmemiş ancak leptospira taşıyıcısı olan “antikorsuz rezervuar” rodentlerin başlıca sorumlu konaklar olduğunu dūřündürmektedir (33, 34). şiddetli ya da lml seyreden leptospiroz vakalarına neden olan farklı Leptospira serovarlarında, hayvanlar ya esas rezervuar konak ya da geçici taşıyıcı rolü üstlenebilir. İnsanlara bulaş genellikle doğrudan temasla değil, enfekte hayvanların idrarları veya kontamine çevresel materyaller aracılığıyla gerçekleşen dolaylı (indirekt) yollarla meydana gelir (24). İnsanlar, leptospirozun epidemiyolojik döngüsünde rezervuar ya da primer kaynak olarak değerlendirilmemektedir. Ancak enfekte bireylerin, hastalığın akut fazından sonra leptospira organizmalarını idrarlarıyla haftalar, nadiren aylar hatta bir yılı aşkın süre boyunca dış ortama yayabildikleri bildirilmiştir. İnsanlar; yabani kemiriciler gibi doğal rezervuar hayvanların yanı sıra, sığır gibi evcil rezervuarlar ve köpek gibi taşıyıcı evcil hayvanlar aracılığıyla da enfekte olabilmektedir (5, 35).

Leptospira patojenleri, yalnızca kemiriciler değil aynı zamanda farklı memeli türleri de dahil olmak üzere geniş bir hayvan yelpazesi tarafından taşınabilir ve bu türler, bakteriyi çevreye yayarak bulaş zincirinin sürdürülmesinde kritik rol oynarlar (34). Farklı kemirici türleri, çeşitli Leptospira serovarlarının rezervuarı olarak görev yapabilmektedir. Leptospiral serogruplar dünya genelinde yaygın olarak bulunmakla birlikte, belirli serotipler spesifik coğrafi bölgelerde ya da belirli memeli konak türlerinde yoğunlaşabilmektedir. Her ne kadar bu serotipler pek çok ülke ve hayvan türünde tespit edilmiş olsa da, klinik hastalık olguları genellikle belirli serogruplarla ilişkilidir. Örneğin, sıçanlar çoğunlukla *L. icterohaemorrhagiae* veya *L. copenhageni* serovarlarının doğal rezervuarıdır; fareler ise sıklıkla *L. ballum* serovarını taşır. Evcil hayvanlar arasında ise süt sığırları *L. hardjo* ve *L. pomona*, domuzlar *L. pomona*, *L. tarassovi* ve *L. bratislava*, köpekler ise çoğunlukla *L. canicola* serovarı için rezervuar konak olarak tanımlanmaktadır (36, 37). Leptospira türleri, dünya genelinde yaklaşık 160 farklı memeli türünde tespit edilmiş olup, bunlar arasında yaban hayvanlar (rneğin akal, tilki, yaras, kunduz), kümes hayvanları ve evcil türler bulunur. Hatta bazı kuş, sürüngen, kurbağalar ve artropodlarda bile Leptospira varlığı rapor edilmiştir, bu da patojenin geniş ekolojik yayılımına işaret etmektedir (38-40). Serovarlar ve bunlara özgü primer konaklardaki varyasyonlar, leptospirozun küresel ölçekte yayılımında önemli rol oynamaktadır. Belirli coğrafi bölgelerde hangi serovarların dolaşımda

olduğunun ve bu serovarların doğal rezervuarlarının saptanması, hastalığın epidemiyolojik dinamiklerinin anlaşılması ve etkili kontrol stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (38). Günümüzde leptospirozun epidemiyolojik profili önemli ölçüde değişime uğramıştır. Gelişmiş ülkelerde kentleşmenin artmasıyla birlikte, kırsal alanlarda mikroorganizmaya maruziyet azalmış; ayrıca evcil hayvanların düzenli aşılanması sayesinde enfeksiyonun kontrol altına alınması kolaylaşmıştır. Bu gelişmelere rağmen, özellikle şehirlerde kemiriciler aracılığıyla bulaşan leptospiroz vakaları hâlen bildirilmektedir. Öte yandan, tropikal bölgelere yapılan macera turizmi kapsamında tatlı su kaynaklarına temas eden bireylerde hastalık insidansında artış gözlenmektedir. Son yıllarda küresel ölçekte en dikkat çekici epidemiyolojik değişiklikler ise, aşırı yağışlara bağlı olarak meydana gelen geniş çaplı salgınlarla ilişkili olmuştur. Bu tür salgınlar çoğunlukla tanı olanaklarının kısıtlı olduğu bölgelerde ortaya çıkmakta ve tanı konulmasında gecikmelere neden olmaktadır (41).

Şiddetli yağışlar sonucu meydana gelen sel suları, *Leptospira* türlerinin çoğalması ve yayılması için uygun ortamlar oluşturmaktadır. Bu nedenle leptospiroz, kontamine su ile doğrudan bulaşabilen ve salgınlara neden olabilen ender zoonotik bakteriyel hastalıklardan biridir. Sel felaketlerinin ardından çıplak ayakla kirli su birikintileri, dere kenarları veya çamurlu alanlarda dolaşmak ve gıda hazırlama bölgelerinde kemirici temasına maruz kalmak, önemli risk faktörleri arasında yer alır. İnsanların taşkın sularla sürekli temas etmesi, bölgesel salgınların gelişimini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca *Leptospira* cinsinin çevre sıcaklığına ve nemli koşullara karşı dirençli yapısı, sel sularının çekilmesinden sonra dahi bakterinin bodrum katlarında, su kuyularında, su depolarında ve çamurlu ortamlarda haftalar ila aylar boyunca canlı kalabilmesini mümkün kılmaktadır. Bu doğrultuda, leptospiroz salgınları özellikle Hindistan, Latin Amerika ve Güneydoğu Asya gibi tropikal bölgelerde sel sonrası dönemlerde sıklıkla rapor edilmiştir (42, 43). Aşırı yağışların ardından meydana gelen sel baskınlarının, leptospiroz salgınlarıyla doğrudan ilişkili olduğu çeşitli epidemiyolojik verilerle gösterilmiştir. Şubat 1996'da Rio de Janeiro'nun birçok bölgesinde yaşanan yoğun yağışları takip eden süreçte, yüzlerce leptospiroz vakası rapor edilmiştir. Benzer şekilde, 8 Temmuz 2000'de Hindistan'ın Mumbai kentinde sel sularının ardından erişkin popülasyon arasında leptospiroz salgını ortaya çıkmıştır. Guyana'da ise 2005

yılında meydana gelen su baskını sonrasında bildirilen 40'tan fazla leptospiroz olgusu, çevresel felaketlerin bu zoonotik enfeksiyonun yayılımındaki belirgin rolünü bir kez daha ortaya koymuştur (5).

Leptospiroz, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kırsal ve kentsel toplulukları etkileyen, dünya genelinde yaygın görülen önemli bir zoonotik enfeksiyondur. Özellikle Latin Amerika ve Asya'da ciddi bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Bu tropikal bölgelerde leptospiroz salgınlarının büyük bir kısmı; sel, kasırga ve benzeri doğal afetlerin ardından meydana gelmektedir. Özellikle şehir merkezlerinde, altyapı hizmetlerinin yetersiz olduğu düşük sosyoekonomik geçeköndü bölgelerinde, mevsimsel yoğun yağış dönemlerinde salgın riski belirgin şekilde artmaktadır (41).

Gelişmiş ülkelerde doğayla temas içeren sportif ve rekreasyonel faaliyetler leptospiroz açısından önemli bir risk faktörüdür. Son yıllarda tatlı suya maruz kalınan rekreasyonel aktiviteler ile ilişkili leptospiroz vakalarında belirgin bir artış gözlenmektedir. Mağaracılık, kano, kayak, rafting ve triatlon gibi etkinlikler, enfeksiyon açısından risk oluşturan başlıca sporlar arasında yer almaktadır. Macera sporlarının popülerliğinin artması ve uzak destinasyonlara yapılan seyahatlerin daha ulaşılabilir hale gelmesi, bu tür maruziyetlerin son yıllarda önem kazanmasına neden olmuştur. Rekabetçi su sporları organizasyonlarında, çok sayıda kişinin aynı anda benzer çevresel koşullara maruz kalması salgın potansiyelini artırmaktadır. Bazı yarışmalarda onlarca katılımcının leptospiraya bağlı enfekte olduğu bildirilmiştir. Uluslararası etkinlikler sonrasında enfeksiyonun farklı ülkelere taşınması, tanı ve salgın araştırmalarını güçleştirmektedir. Ayrıca erkeklerde leptospiroz sıklığının daha yüksek olduğu düşünölmekle birlikte, benzer maruziyet düzeylerine sahip kadın ve erkek sporcularda hastalığın görölme oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (5).

Leptospiroz, genellikle genç erkeklerde daha sık görölmektedir. Bu durumun nedeni, mesleki risklerden ziyade kontamine sulara maruz kalmayı artıran sportif ve rekreasyonel aktiviteler olabilir. Çocuklarda ise yüzey suları ve toprakla temas yoğun olmasına rağmen hastalığın görölme sıklığı daha düşüktür. Ayrıca çocuklarda klinik belirti düzeyi daha hafif seyretmekte, hastalığın genellikle subklinik olduğu görölmekte ve ölüm oranı yalnızca %1.6–8 arasında bildirilmektedir (44).

Leptospirozun geniş çaplı salgınları, özellikle Orta ve Güney Amerika ile Karayipler'de meydana gelen tropikal fırtınalar, şiddetli yağışlar ve kasırgaları takip eden dönemlerde, nedeni açıklanamayan ateşli hastalık tabloları ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyonun gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörleri arasında; nehir ve dere kenarlarında yapılan doğa yürüyüşleri, kirli göl veya su birikintilerinde yüzme aktiviteleri ile kemiricilerin sıkça görüldüğü alanlarda gıda hazırlanması gibi çevresel maruziyetler yer almaktadır (41).

Fransa ve bağlı olduğu Atlantik ile Pasifik denizaşırı bölgelerinde, en sık izole edilen *Leptospira* serogrubu *Icterohaemorrhagiae*'dir. Bu serogrubun küresel yayılımında, enfekte kemiricilerin, özellikle sıçanların, farklı coğrafyalara taşınarak taşıyıcılık rolü üstlenmeleri önemli bir etkindir. Fransa, gelişmiş ülkeler arasında leptospiroz insidansının en yüksek olduğu ülkelerden biridir. Tropikal kuşakta yer alan Fransız denizaşırı topraklarında ise bölgesel hastalık insidansı büyük farklılıklar göstermektedir. Hint Okyanusu havzasında leptospiroz endemik özellik taşımakta olup, olgular çoğunlukla Aralık-Nisan arasındaki yağışlı sezonlarda ortaya çıkmaktadır. Bu bölgede hastalarda en sık saptanan serogruplar MAT (mikroskobik aglütinasyon testi) ile belirlenen *Icterohaemorrhagiae* (%65) ve *Canicola* (%18)'dir. Öte yandan, Pasifik bölgesinde leptospirozun görülme sıklığı oldukça yüksektir ve hastalık önemli bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir (13, 45).

Leptospiroz genellikle doğada tekil vakalar (sporadik) şeklinde seyreder; ancak çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin etkisiyle bölgeleri kapsayan salgınlara dönüşebilir. Bu durum, Nikaragua, Hindistan, Brezilya, Tayland ve Sri Lanka gibi gelişmekte olan ülkelerde yıllar içinde çeşitli dönemlerde gözlemlenmiştir. Öte yandan, gelişmiş ülkelerde özellikle yoğun nüfuslu kentsel alanlarda kayıtlara geçen salgın vakaları mevcuttur. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, Japonya, İrlanda ve Almanya'nın bazı şehirlerinde leptospiroz salgıları bildirilmiş; bu durumların çoğunlukla aşırı yağışlar, altyapı yetersizlikleri ve kemirici yoğunluğunun artışı gibi çevresel etmenlerle ilişkili olduğu anlaşılmıştır (46-48).

Küresel yaygınlığına rağmen, leptospirozun sporadik olduğu ve birçok gelişmekte olan ülkede salgın şeklinde de görüldüğü bilinmektedir. Bu bağlamda, Hindistan'ın kuzey bölgelerinde yapılan retrospektif bir inceleme, enfeksiyonun endemik kabul edilmediği bu coğrafyada bile insidansın önemli ölçüde arttığını

ortaya koymuştur. Ocak 2004'ten Aralık 2008'e kadar izlenen akut ateşli hastalar arasında, leptospiroz vakaları %11,7'den başlayarak 2008'de %20,5'e kadar yükselmiştir (49).

Tokyo'nun kentsel bölgelerinde leptospiroz tanısı konulan hastaların tamamına yakınında hastalardan önce farelerle temas öyküsü saptanmıştır. Hatta şehir içinden yakalanan Norveç sıçanlarının yaklaşık %17'sinin böbreklerinde *Leptospira* izolet edildiği ve bu izolatların çoğunun *Leptospira interrogans* serovar Copenhageni/Icterohaemorrhagiae olduğu anlaşılmıştır. Bu veriler, şehirde farelerin hastalığın önemli rezervuarları olduğunu açıkça göstermektedir (50).

Daher ve arkadaşlarının Brezilya Fortaleza'da gerçekleştirdiği gözlemsel çalışmada 201 leptospiroz olgusu değerlendirilmiştir. Olguların yaş ortalaması 38.8 ± 15.7 olup, %79'u erkekti. Katılımcıların en sık çiftçi, öğrenci, ev hizmetlisi ve taş işçisi oldukları belirlenmiştir. Vakaların %10'unda hastalık öncesi fare teması, tamamında ise semptomlardan yaklaşık bir hafta önce durgun suyla temas öyküsü saptanmıştır. Serolojik değerlendirmede vakaların %75'inde MAT ile $\geq 1/800$ titrede seropozitiflik saptanmış, en sık tespit edilen serovarlar ise *Icterohaemorrhagiae* (%100), Copenhageni (%59) ve daha düşük oranlarda *Cynopteri*, *Javanica*, *Djasiman* ve *Pyrogenes* olmuştur (51).

Desvars ve çalışma arkadaşları tarafından Hint Okyanusu'nda yer alan Réunion Adası'nda yürütülen retrospektif bir araştırmada, leptospiroz olgularının görüldüğü dönemler ile çeşitli meteorolojik parametreler arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Çalışmada özellikle aylık yağış miktarı, ortalama hava sıcaklığı ve global güneş radyasyonu gibi iklimsel değişkenlerin leptospiroz insidansı üzerindeki etkisi değerlendirildi. Bulgular, yağış ve sıcaklık artışının leptospiroz olgularının sayısında artışla pozitif yönde ilişkili olduğunu; buna karşın, global güneş radyasyonunun vaka sayısı ile ters orantılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, iklimsel değişkenlerin enfeksiyonun yayılım dinamikleri üzerinde belirleyici rol oynayabileceğini göstermektedir (52).

Sethi ve arkadaşlarının Kuzey Hindistan'da yürüttükleri retrospektif bir çalışmada, leptospiroz hastalarında gözlenen klinik tablo ile birlikte hastalığın ortaya çıkmasına katkı sağlayan risk faktörleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Çalışma sonucunda, nemli çevre koşullarında yaşamak, koruyucu ayakkabı

kullanmamak, kemiricilerin konutlara girmesi, tarımsal faaliyetlerde bulunmak, özellikle sığırlarla doğrudan temas, halka açık alanlarda yıkanmak ve kontamine durgun sularla çıplak temas gibi çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca alkol ve sigara kullanımı gibi bireysel davranışsal faktörlerin de leptospiroz açısından risk oluşturduğu ortaya konmuştur. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu; çiftçiler, ev hanımları, öğrenciler, inşaat işçileri, askeri personel, temizlik işçileri ve marangozlardan oluşmuştur. Bu durum, hastalığın yalnızca belirli meslek gruplarını değil, toplumun geniş kesimlerini etkileyebileceğini göstermektedir (49).

Türkiye’de leptospirozun insidansı ve prevalansı ile ilgili geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Bu alandaki mevcut literatür, çoğunlukla hayvan popülasyonlarında yürütülen seroepidemiyolojik incelemelere dayanmaktadır. İnsanlara yönelik çalışmalar ise genellikle olgu sunumları ve küçük örneklem gruplarıyla yapılan tarama araştırmaları şeklindedir. Yapılan sınırlı sayıdaki insan temelli seroepidemiyolojik araştırmalarda seropozitiflik oranları %2 ile %12 arasında değişmekte olup, hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda ise bu oran %3,5 ila %63 gibi oldukça geniş bir aralıkta bildirilmiştir. İnsan leptospiroz olguları ve Weil hastalığına dair olgu sunumları, özellikle Orta Karadeniz, Marmara ve Çukurova bölgelerinden daha sık raporlanmaktadır. Türkiye’de izole edilen başlıca *Leptospira* serotipleri arasında *L. icterohaemorrhagiae*, *L. grippotyphosa*, *L. bovis*, *L. hebdomadis*, *L. autumnalis*, *L. sejroe*, *L. pomona* ve *L. butembo* gibi çeşitli türler yer almaktadır. Bu veriler, ülkemizde leptospirozun varlığının yalnızca hayvan sağlığı açısından değil, aynı zamanda halk sağlığı yönünden de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (2, 15, 27).

Türkiye’nin güneydoğusu, Mardin ilinde gerçekleştirilen iki yıllık retrospektif bir çalışmada, 18 yaş altı bireyler arasında 36 doğrulanmış leptospiroz vakası tanımlanmıştır. Olguların yaş ortalaması 15 olup, tamamı erkekti. Hastaların hiçbirinin seyahat öyküsü bulunmazken, tamamının tarımsal sulama faaliyetlerine – özellikle mısır tarlalarında kuyu suyu kullanımı ve sulama işlerine yardımcı olma– katıldığı tespit edilmiştir. Katılımcıların %61’i Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı, %39’u ise Suriyeli mültecilerden oluşmaktadır. Vakaların büyük çoğunluğu (%92) kırsal alanlarda yaşamaktadır. Hastaların üçte biri ayaktan tedavi görmüş, %67’si

ise hastaneye yatırılmıştır. Yoğun bakım ihtiyacı veya mortalite izlenmemiştir. Tüm vakalar yaz aylarında görülmüş olup, sulama işleriyle temasın mevsimsel risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (53).

Türkiye’de leptospiroz vakaları ilk kez 1915 yılında Nüzhet ve Reşat Rıza Bey tarafından rapor edilmiştir. Bu erken dönem bildirimi, hastalığın ülkemizdeki varlığına dair ilk resmi belge niteliğindedir. İzleyen yıllarda Unat tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, Türkiye’nin farklı bölgelerinden toplanan şüpheli 100 hasta örneği değerlendirilmiş ve bunların dokuzunda leptospira enfeksiyonuna karşı yüksek düzeyde antikor titresi tespit edilmiştir. Bölgesel seroepidemiolojik incelemeler, özellikle kırsal yaşam koşullarıyla ilişkilendirilebilecek bazı risk gruplarında enfeksiyon prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çukurova bölgesinde ve Samsun yöresinde yürütülen araştırmalar, leptospirozun özellikle tarım ve sulama faaliyetleriyle uğraşan bireylerde, hayvancılıkla meşgul olan topluluklarda ve mevsimlik tarım işçilerinde daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu bulgular, leptospirozun ülkemizde çevresel maruziyet ve mesleki risklerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (40).

2.3. Risk Grupları

Maden işçileri, leptospiroz açısından tanımlanan ilk yüksek riskli meslek grubu olarak literatürde yer bulmuştur. Ancak hastalığın ciddi formu olan Weil hastalığı, ilk kez 1930 yılında kanalizasyon işçileri arasında bildirilmiş ve bu durum mesleki risk farkındalığını artırmıştır. Bu tespit, özellikle kemirici kontrol programlarının uygulanması ve kişisel koruyucu ekipman kullanımının teşvik edilmesi açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. Sonraki yıllarda bu önlemlerin yaygınlaşmasıyla birlikte, kanalizasyon işçileri arasında leptospiroz insidansında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Buna ek olarak, atıksu ortamlarında yaygın olarak bulunan deterjanların leptospiralara karşı inhibitör etki göstermesi, enfeksiyon riskini daha da düşürmüştür. Özellikle düşük konsantrasyondaki deterjanlı atıksular, leptospiraların canlı kalmasını engelleyerek bu meslek grubundaki maruziyet oranlarını azaltmıştır (11).

Baharom ve çalışma arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede, leptospiroz enfeksiyonunun gelişiminde çevresel ve mesleki faktörlerin belirgin rol oynadığı

ortaya konmuştur. Özellikle doğal su kaynaklarıyla temas, sel gibi su baskını durumlarına maruz kalma, çamurlu alanlarda bulunma ve durgun su birikintileriyle temas gibi çevresel faktörlerin enfeksiyon riskini artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, altyapı yetersizlikleri ve düşük sosyoekonomik yaşam koşulları da riski pekiştiren unsurlar arasında sayılmıştır. Bu kapsamda sıvasız yapılarda yaşamak, alçak kotlarda oturmak, killi topraklara sahip arazilerde bulunmak ve tarım arazilerinde ya da kauçuk plantasyonlarına yakın bölgelerde yaşamak gibi koşullar riskle ilişkilendirilmiştir. Hayvanlarla temas da önemli bir bulaş kaynağı olarak tanımlanmış; özellikle sığanlar, büyükbaş hayvanlar ve domuzlarla doğrudan ya da dolaylı temasın leptospira enfeksiyonunu kolaylaştırabileceği vurgulanmıştır. Mesleki açıdan değerlendirildiğinde ise, açık alanda çalışan bireylerin yanı sıra mezbaha çalışanları, orman işçileri, askerler, kentsel temizlik görevlileri, inşaat çalışanları ve çiftçilerin enfeksiyona yakalanma olasılıklarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, hem çevresel koşulların hem de mesleki maruziyetin leptospirozun epidemiyolojisindeki önemini açıkça ortaya koymaktadır (24).

Yüzme, kano, nehir raftingi, tatlı su balıkçılığı ve mağaracılık gibi çeşitli eğlence amaçlı su aktiviteleri, leptospira ile temas açısından önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Literatürde bu tür su temelli etkinliklere bağlı olarak birçok leptospiroz salgını rapor edilmiştir. Özellikle, uzun süreli kuru ve sıcak hava koşullarının ardından gelişen bu salgınların, patojenik leptospiraların tatlı su kaynaklarında çoğalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum, rekreasyonel su temasının leptospiroz bulaşında göz ardı edilmemesi gereken bir faktör olduğunu göstermektedir (11, 43, 54).

Güneydoğu Türkiye'nin bir bölgesinde, 2020–2022 döneminde retrospektif olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, 18 yaş altındaki çocuklarda leptospirozun çevresel ve mesleki bulaş yollarına dair önemli bulgular elde edilmiştir. Tespit edilen 36 vaka, ortak bir risk faktörü olarak mısır tarlalarındaki kuyulara ve sulama faaliyetlerine çocukların doğrudan katılımını göstermektedir. Bu durum, çocukların tarımsal sulama sırasında kontamine su ve toprakla temas etmesinin, hastalığın pediatrik vakaları için en belirgin bulaş yolu olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, olguların %92'sinin kırsal bölgede yaşaması, kırsal yaşam koşulları ve altyapı eksikliği gibi çevresel faktörlerin de etkili olduğunu vurgulamaktadır (53).

Türkiye'de leptospirozun yaygınlığına dair geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar eksik olmakla birlikte, mevcut veriler çevresel ve mesleki faktörlerin hastalığa katkısının olduğunu göstermektedir. Özellikle tarım alanlarında çalışan bireyler, durgun su birikintileri ve sularla yoğun temas durumunda risk altındadır. Ayrıca altyapısı zayıf kırsal bölgelerde yaşayanlar ya da temiz suya erişim sorunu olan topluluklar da bu enfeksiyon için daha savunmasız durumdadır. Bu veriler, Türkiye bağlamında tarım işçileri ve temiz suya erişimi sınırlı nüfus gruplarının leptospiroz açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (2, 10).

Tablo 1: Leptospiroz Açısından Risk Altındaki Gruplar (24, 40)

<u>Kategori</u>	<u>Riskli Kişiler / Meslek Grupları</u>	<u>Maruziyet Sekli</u>
Hayvancılıkla uğraşanlar	Çiftçiler, hayvan bakıcıları, veteriner hekimler ve teknikerler, mezbaha çalışanları	Hayvan idrarı ile kontamine su, toprak ve hayvan ürünlerine temas
Tarım işçileri	Pirinç ve şeker kamışı üreticileri, mevsimlik tarım işçileri	Durgun sularda uzun süreli çalışma, çamurla temas
Su teması olanlar	Balıkçılar, göl/ırmakta yüzenler, rafting, kano, sörf yapanlar	Durgun veya akan sularda spor veya mesleki nedenlerle uzun süreli temas
Altyapı çalışanları	Kanalizasyon işçileri, belediye temizlik görevlileri	Fekal atık ve kemirici idrarıyla kirlenmiş ortamlarda çalışma
Askeri personel	Tropikal bölgelerde saha eğitimi veya görev yapan askerler	Açık alanda, kontamine toprak ve suyla temas
Maden işçileri	Kömür madeni ve yeraltı işçileri	Nemli, kapalı, kemirici popülasyonunun yoğun olduğu alanlarda çalışma
Sağlık ve laboratuvar	Laboratuvar çalışanları	Enfekte materyallerle doğrudan temas (biyolojik örneklerle çalışanlar)
Avcılar ve kırsal halk	Avcılar, kemiriciyle teması olası kırsal kesim halkı	Doğrudan hayvan teması ve çevresel kontaminasyon
Atık toplayıcılar	Çöp toplayıcıları	Kemirici dışkısı ve

Seyahat edenler	Tropikal ve subtropikal bölgelere seyahat eden turistler	kontamine atıklarla temas Yetersiz hijyen koşullarına sahip alanlara maruz kalma
Ev hayvanı sahipleri	Özellikle dış ortamla teması olan evcil hayvan besleyenler	Evcil hayvanlar üzerinden dolaylı temas riski

Not:Tablo literatürdeki farklı kaynaklar temel alınarak yazar tarafından oluşturulmuştur.

2.4. Patogenez

Leptospira cinsi bakteriler insan vücuduna genellikle bütünlüğü bozulmuş deri yoluyla örneğin sıyrık, kesik veya çatlaklar aracılığıyla girmektedir. Ayrıca konjonktival yüzeyler ile oral ve nazal mukozal membranlar da giriş için önemli geçiş noktalarıdır. Nadir olmakla birlikte, enfekte sıvıların aerosolize hale gelmesi durumunda inhalasyon yoluyla bulaş da mümkündür. Oral yolla bulaşma ise oldukça seyrek görülmekle birlikte, literatürde bazı vakalarla tanımlanmıştır. *Leptospiraların* enfeksiyon sürecinde hangi moleküler veya hücresel mekanizmalarla patoloji oluşturduğu konusu ise halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak konak hücreye yapışma, doku invazyonu, endotel hasarı ve immün yanıtı modüle etme gibi süreçlerin leptospiral patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmektedir (16, 55).

Leptospira türleri, enfeksiyonun erken evresinde kan dolaşımına geçerek sistemik yayılım gösterir. Bu bakterilerin yüksek hareket kabiliyeti ve visköz ortamlarda etkin biçimde ilerleyebilme özellikleri, patojenitelerinde kritik rol oynar. Bu özellikler, mikroorganizmaların konak dokulara hızlı şekilde ulaşmasını ve çeşitli organ sistemlerini etkileyen klinik tabloların ortaya çıkmasını kolaylaştırır (56).

Leptospira'nın hedeflerinden biri olan vasküler endotel, bakterinin yayılımını kolaylaştıran ilk bariyerlerden biridir. Bu etkileşim sonucunda yaygın kapiller disfonksiyon ve vaskülit gelişir. Gelişen vaskülit, mikroorganizmanın farklı dokulara ulaşmasına ve bu dokularda özgül klinik belirtilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Enfeksiyonun sistemik doğası nedeniyle hastalarda çok geniş bir semptom yelpazesi gözlemlenebilir (57).

Ciddi olgularda, alveoler düzeyde hemoraji, böbrek korteksinde iskemi ve tübüler epitel hücre nekrozu gibi özgün patolojik bulgular ortaya çıkabilir. Renal tutulumda, özellikle non-oligürik akut böbrek hasarı ön plandadır. Karaciğerde ise hepatosit hasarı, hücre nekrozu ve safra pigmenti birikimine bağlı sarılık gelişebilir. Bu hepatik etkilenim, karaciğerin mikroskobik yapısının bozulmasına kadar ilerleyebilir (5, 58).

Leptospira enfeksiyonlarında, iskelet kas dokusunda fokal nekroz ve nekrobiyotik alanlar oluşabilir. Bu durum hemorajik diyateze yol açarak çeşitli organlarda yaygın kanamalara zemin hazırlar ve hastalığın seyrini ağırlaştırır. Ayrıca enfekte dokularda interstisyel ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonları da görülür. Bu tablolar, leptospiraların damar endoteline doğrudan zarar vermesini ve konak bağışıklık yanıtının etkilerini yansıtır (55, 59).

Leptospirozun patogenezinde konak bağışıklık yanıtı, çevresel faktörler ve etken mikroorganizmanın özellikleri birlikte rol oynar. Özellikle akciğer tutulumu gelişen olgularda sigara kullanımı önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (60). Leptospira türlerinin patogenezinde etkili olduğu düşünülen başlıca virülans faktörleri arasında, konak hücreye tutunma mekanizmaları (attachement), toksin üretimi, bağışıklık sisteminden kaçış stratejileri ve konak ile etkileşimde rol alan çeşitli yüzey proteinleri yer almaktadır (55, 58).

Leptospira türlerinin oluşturduğu damarsal hasarda; dış membran proteinleri, glikolipoproteinler, hemolizinler ve lipopolisakkaritler (LPS) gibi olası toksinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu yapılar aracılığıyla gelişen vasküler hasar, özellikle küçük damarları etkileyen kapiller düzeyde vaskülit oluşumuna yol açmaktadır (58, 61).

İmmünohistokimyasal çalışmalar, çeşitli organlarda indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitesinin artmış olduğunu göstermiştir. Elektron mikroskopi incelemelerinde en erken ve belirgin patolojik değişiklik olarak kapiller düzeyde hasar dikkat çekmektedir. Bu mikrovasküler hasara bağlı olarak gelişen hipoksemi, hiperglisemi ve dolaşımdaki nitrit-nitrat düzeylerindeki artış; metil guanidin birikimiyle birlikte çoklu organ yetmezliği, otonomik disfonksiyon, ciddi hipotansiyon ve bradikardi gibi sistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir (61, 62).

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Leptospiroz, çok çeşitli klinik bulgularla seyrettiği için ayırıcı tanıda zorluk yaratabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Ortalama inkübasyon süresi yaklaşık 12 gün olmakla birlikte bu süre 2 ila 30 gün arasında değişebilmektedir. Klinik olarak hastalık, anikterik (hafif) ve ikterik (şiddetli) olmak üzere iki temel formda sınıflandırılmaktadır(10, 55).

Anikterik form genellikle bifazik bir seyir izler. Akut (septisemik) faz hastalığın ilk evresini oluşturur ve bu dönemde leptospiralar kan ve beyin omurilik sıvısında (BOS) tespit edilebilir. Klinik bulgular arasında ateş, baş ağrısı ve kas ağrısı ön plandadır. Bu dönemi izleyen immün faz ise antikor üretimi ile karakterizedir. Leptospiralar bu dönemde genellikle idrarda ve böbrek dokusunda tespit edilirken, kan ve BOS'tan kaybolurlar. Bu evrede gelişen komplikasyonlar örneğin menenjit, üveit veya nefrit sıklıkla konakçı immün yanıtına bağlıdır (11, 55).

Daha nadir görülen ikterik form (Weil hastalığı) ise ciddi sistemik tutulumlarla seyreder ve mortalite riski taşır. Bu formda sarılık, akut böbrek yetmezliği, pulmoner hemoraji ve çoklu organ disfonksiyonu gibi komplikasyonlar ön plandadır. Özellikle vasküler endotel hasarına bağlı gelişen organ disfonksiyonları, hastalığın ağır seyrine katkıda bulunur (2, 10).

Leptospiroz için bildirilen ölüm oranları genellikle %5–30 arasında değişse de, bu oranların pek çok bölgede laboratuvarla doğrulanmamış vaka verilerine dayalı olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca, klinik bulguları hafif seyreden olgular genellikle leptospiroz tanısı alamaz, bu durum da bildirilen mortalite oranlarının gerçek riski yansıtmamasını güçleştirir (25, 41).

2.5.1. Anikterik Leptospiroz

Leptospira cinsine ait bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların büyük bir bölümü, asemptomatik ya da hafif klinik bulgularla seyretmekte ve hastalar çoğunlukla tıbbi yardım gereksinimi duymadan iyileşmektedir. Bu tür olgular sekel bırakmadan ve mortaliteye yol açmadan kendiliğinden gerileyebilir. Bununla birlikte, enfeksiyonun azınlıkta kalan kısmı, ani başlangıç gösteren, ateşin eşlik ettiği akut sistemik bir tablo ile kendini gösterebilir. Leptospirozun akut döneminde, ateş dışında titreme, başağrısı, ciddi kas ağrıları, bulantı, kusma,

iştahsızlık, karın ağrısı, konjonktival ve farengeal kızarıklık, artmış hassasiyet (hiperestezi), halsizlik ve ishal sık rastlanan şikâyetlerdir; nadiren cilt döküntüsü de görülebilir. Akciğer tutulumu varsa öksürük ve göğüs ağrısı eklenti semptomlardır. Hastalık genellikle iki fazlı seyir izler; ateş azaldıktan 3–4 gün sonra yeniden ikinci bir ateş atağı gözlemlenebilir. Baş ağrısı genellikle retroorbital veya frontal lokalizedir, sık sık fotofobi ile birlikte olur. Kas ağrıları ise özellikle alt sırt, uyluk ve baldır bölgelerinde yoğundur. Deri döküntüsü gelişirse genellikle 24 saat içinde kendiliğinden geçer. Nadiren herpes labialis eşlik edebilir. Klinik tablo hafiflediğinde, antikor cevabının geliştiği ve leptospiraların idrarla atıldığı immün faz başlar. Bu fazda leptospiralar kanda ve BOS'ta tespit edilmez, ancak böbreklerde, idrarda ve gözün hüümör aköz sıvısında izlenebilir. Bifazik seyir çoğu vakada diğer ateşli hastalıklardan ayırt edilmeden devam eder (5, 25, 55).

Leptospirozun ilk fazı olan leptospiremi döneminde, *Leptospira* spp. kan, BOS ve çeşitli dokulardan izole edilebilir. Bu akut fazı takip eden birkaç gün içerisinde, semptomların kısmen hafiflemesiyle birlikte, immün yanıtın başladığı ve patojenin idrarla atıldığı immün evreye geçiş gözlemlenir. Bu ikinci evrede, özgül antikorların saptanması mümkündür ve leptospiralar genellikle artık kan ve BOS'ta bulunmaz hale gelir. Ateş genellikle birkaç gün içinde gerilerken, belirgin baş ağrısı sıklıkla devam eder ve bu bulgu genellikle gelişen aseptik menenjit ile ilişkilidir. Ayrıca bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi semptomlar da bu dönemde sürebilir. Fizik muayenede dikkat çeken başlıca bulgular; taşikardi, servikal veya yaygın lenfadenopati, döküntüler, kas ağrıları, hepatosplenomegali ve çeşitli oküler bulgulardır. Bu tablo, leptospirozun bifazik klinik seyrini yansıtarak, tanı koymada önemli ipuçları sunar (5, 11, 58).

Leptospiroz olgularının küçük bir yüzdesinde, özellikle %25'inden daha azında, klinik tabloya aseptik menenjit eşlik edebilmektedir. Bu nörolojik komplikasyon, genellikle anikterik formda daha sık görülmekte olup, ikterik leptospiroz olgularına kıyasla daha genç yaş gruplarında ortaya çıkma eğilimindedir. Leptospiraların santral sinir sistemine geçişiyle ilişkili olan bu durum, nonspesifik semptomlarla seyredebilir ve ayırıcı tanıda viral menenjitlerle karışabilir (11).

Leptospirozun santral sinir sistemi üzerindeki etkileri genellikle ikincil olup, primer nörolojik tutulum oldukça nadir olarak bildirilmiştir. BOS incelemelerinde

karakteristik olarak açılış basıncında artış, proteinde yükselme ve glukoz düzeylerinin normal sınırlarda seyretmesi dikkat çeker. Ayrıca BOS'ta lenfosit ağırlıklı hücre artışı gözlenir. Bu bulgular, leptospira enfeksiyonuna bağlı gelişen aseptik menenjitin ayırıcı tanısında yol gösterici olabilir (11, 63).

2.5.2. İkterik Leptospiroz

İkterik form, leptospiroz enfeksiyonunun nadir ancak en ağır seyirli klinik varyantıdır ve genellikle hepatorenal sendromla karakterizedir. Bu tablo, hastalığın %5 ila %10'luk bir kesiminde görülmekte olup, hızlı progresyon gösteren ciddi sistemik belirtilerle seyreder. Hastalık tipik olarak bifazik klinik evrenin ardından ortaya çıkabilir; ancak bazı durumlarda doğrudan ağır seyirli şekilde başlayabilir (55, 64).

Klinik tabloda sarılık, akut böbrek hasarı ve hemorajik komplikasyonlar ön plandadır. Hepatik tutulumda bilirubin düzeylerinde belirgin artış, böbreklerde ise glomerüler filtrasyon hızında azalma ve oligüri izlenebilir. Leptospirozda en sık gözlenen hemorajik komplikasyonlar; gastrointestinal sistem, deri, konjonktivalar ve özellikle pulmoner sistem kanamalarıdır; bu durum en ağır haliyle ani başlayan dispne, hemoptizi ve hipoksemi ile karakterize olan ve yüksek mortaliteye neden olan pulmoner hemorajik sendrom şeklinde ortaya çıkabilir. Kanama eğilimi ise hem trombositopeni ve koagülopatiye bağlı gelişen hemorajik diyatez hem de sekonder gelişen yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) gibi komplikasyonlar sonucu derinleşmektedir. Mortalite oranı vakaların klinik durumuna ve destek tedavi olanaklarına göre değişmekle birlikte %5–15 arasında bildirilmiştir (61, 63-65).

Hepato-renal sendromun eşlik ettiği leptospiroz olgularında sarılık genellikle hastalığın 4–6. günlerinde ortaya çıkar; nadiren ikinci günde ya da üçüncü haftaya geçerken de görülebilir. Bu evrede karaciğer genellikle hassas ve büyümüştür; hastalığa bağlı mortalite ise çoğunlukla karaciğer yetmezliğinden değil, gelişen renal disfonksiyondan kaynaklanır. Klinik tabloda iştahsızlık, kusma ve hıçkırık gibi gastrointestinal yakınmaların yanı sıra konfüzyon, huzursuzluk, halüsinasyonlar ve konvülsiyon gibi nörolojik belirtiler de izlenebilir. Kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar sık görülür; bazen aritmi, kalp yetmezliği veya adrenal hemoraji gibi nedenlerle ani ölüm gelişebilir (42, 66).

Leptospiroz, olguların yaklaşık %16 ila %40'ında genellikle non-oligürik karakterde seyreden akut böbrek hasarına yol açmaktadır. Bu klinik durumda mortalite riskini öngören en belirgin faktör oligüri gelişimidir. Renal tutulumu eşlik eden serum amilaz düzeylerindeki hafif artış, pankreatit şüphesini doğursa da, klasik anlamda akut pankreatit gelişimi nadiren izlenmektedir. Bununla birlikte, trombositopeni hem yaygın damar içi koagülasyon sürecinin bir göstergesi hem de akut böbrek yetmezliği gelişme riskine işaret eden önemli ve genellikle geçici bir parametre olarak değerlendirilmektedir (11).

Leptospiroz vakalarının yaklaşık %20 ila %70'inde, çoğunlukla hafif ve geçici nitelikte akciğer semptomları izlenmektedir. Klinik tabloda kuru öksürük, göğüs ağrısı, dispne, değişen şiddette hemoptizi ve nadiren akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi belirtiler ön plana çıkabilir. Ağır akciğer tutulumlarında ise masif pulmoner hemoraji, ani gelişen solunum yetmezliği ve asfiksiye bağlı mortalite gözlenebilir. Pulmoner kanama, özellikle sarılık ve renal disfonksiyon gibi diğer sistemik bulguların önüne geçerek klinik tabloya hâkim olabilir. Literatürde hemoptizi oranı %17 ile %50 arasında bildirilmektedir. Leptospirozun ağır akciğer formu, hızlı progresyon gösteren, %30–60 gibi yüksek mortalite oranına sahip bir klinik durumdur. Nadiren de olsa, endotel hasarına bağlı gelişen ARDS tablosu pulmoner hemoraji ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir ve bu durum da oldukça yüksek ölüm oranlarıyla seyreder. Ayrıca, miyokardit, renal yetmezlik ve oligürik dönemde aşırı sıvı yüklemesi pulmoner ödemi tetikleyebilmektedir (25, 67).

Leptospiroz tanısında konjonktival hiperemi ve kas hassasiyeti, ayırt edici fizik muayene bulguları arasında öne çıkar. Literatürde, özellikle Hindistan'da yaşanan bir leptospiroz salgını sonrasında hastaların önemli bir kısmında, görme kaybına neden olabilecek üveit geliştiği raporlanmıştır. Göz tutulumları sadece üveitle sınırlı olmayıp; subkonjonktival kanamalar, koryoretinit, papıl ödemi, papillit, optik nörit ve retinal hemoraji gibi geniş bir klinik spektrumla kendini gösterebilir. Bu oftalmolojik bulgular, leptospirozun sistemik etkilerinin görsel sistemi de içerecek şekilde yaygın olabileceğini ortaya koymaktadır (63, 68). Skleral ikterin konjonktival hiperemi ile birlikte gözlenmesi, özellikle Weil hastalığı için ayırt edici klinik bir işaret olarak kabul edilmektedir. Bu iki bulgunun

birlikte görülmesi, leptospiral enfeksiyonun ağır formunu düşündürmekte olup, literatürde patognomonik olabileceği ifade edilmiştir (11, 63).

Leptospirozda erken dönemde uygun antibiyotik tedavisine başlanması, enfeksiyonun ilerlemesini sınırlayarak ciddi komplikasyonların gelişme riskini belirgin şekilde azaltmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle ağır seyirli formlarda mortalite ve morbiditenin önlenmesinde kritik öneme sahiptir (11, 42).

2.6. Ayırıcı Tanı

Leptospiroz, geniş klinik spektrumu nedeniyle birçok enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz hastalıkla karışabilir. Özellikle sıtma, dengue, viral hepatit, menenjit, hemorajik ateşler, Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) ve sepsis gibi tablolarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Klinik şüphe durumunda, laboratuvar testleri ve epidemiyolojik öykü tanıda belirleyici rol oynar (63).

Tablo 2: Leptospiroz ile Klinik Benzerlik Gösterebilecek Hastalıklar (69)

Endemik Yerlerde Benzer Hastalıklar	Endemik Olmayan Yerlerde Benzer Hastalıklar
Dengue ateşi	İdrar yolu enfeksiyonları ve piyelonefrit
Rickettsial enfeksiyonlar (örn. Q ateşi, tifüs)	Şiddetli adenovirüs enfeksiyonları
Sıtma	Akut batın tabloları
Akciğer tüberkülozu	Viral gastroenterit
Viral hepatitler	Atipik pnömoniler
Bakteriyel/viral menenjit	Seyahat öyküsü olanlarda görülebilecek viral hemorajik ateşler (ör. Kırım-Kongo, Ebola vb.)
İnfluenza benzeri viral hastalıklar	Konnektif doku hastalıkları
Bruselloz	Vaskülitik süreçler
Ehrlichiosis	
Tularemi	
Sifiliz	
HIV enfeksiyonu	
Sepsis	

2.7. Tanı Yöntemleri

2.7.1. Genel Laboratuvar Testleri

Leptospiroz tanısında kullanılan rutin laboratuvar testleri, hastalığa özgül olmamakla birlikte, tanının ön planda düşünülmesine yardımcı olabilir. Tanının kesinleşmesi için spesifik mikrobiyolojik testlerin uygulanması gerekmektedir. Laboratuvar değerlendirmelerinde sıklıkla eritrosit sedimentasyon hızında artış saptanır. Karaciğer fonksiyon testlerinde ise transaminazlar, alkalen fosfataz ve bilirubin düzeylerinde hafif yükselmeler gözlenebilir. Ayrıca idrar analizinde proteinüri, piyüri ve mikroskopik hematüri gibi bulgular da eşlik edebilir. Şiddetli seyreden leptospiroz vakalarında, periferik kan sayımında lökositozla birlikte sola kayma saptanabilir. Trombositopeni genellikle mevcuttur ve hastalığın ciddiyetini gösterebilir. BOS analizinde, hastalığın erken evresinde polimorfonükleer hücre ağırlıklı pleositoz izlenirken, takip eden örneklerde lenfositik pleositoz ön plana geçer. BOS protein düzeyleri genellikle normal sınırlarda olmakla birlikte hafif artış gösterebilir. Leptospirozun laboratuvar değerlendirmesinde, BOS glukoz düzeyleri genellikle normal sınırlarda bulunur. Böbrek fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak, plazma kreatinin düzeylerinde belirgin artış saptanabilir. İkterik formlarda, karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda seyretse bile, serum bilirubin konsantrasyonu yükselmiş olarak izlenebilir. Ayrıca, serum kreatin kinaz (CK) ve amilaz düzeylerinde de artış görülebilir; bu bulgular hem kas hem de pankreatik tutulumun dolaylı göstergeleri olabilir (58, 61, 63). Bu non-spesifik laboratuvar bulguları, leptospiroz olasılığını akla getirmekte ve hastalığın ön tanısını desteklemektedir. Ancak, kesin tanının konulabilmesi için spesifik mikrobiyolojik testlerin uygulanması gereklidir (70).

2.7.2. Mikroskopik İnceleme

Leptospira spp.'nin doğrudan gösterilmesine yönelik yöntemlerden biri, hastalardan alınan serum ya da idrar örneklerinin karanlık saha mikroskopisi ile incelenmesidir (11). Leptospiralar, karanlık alan mikroskopisiyle spiral yapılı, hareketli mikroorganizmalar olarak saptanabilir; ancak bu yöntem yalnızca yüksek bakteri yoğunluklarında duyarlıdır ($\geq 10^7$ leptospira/L) ve örneklerdeki fibrin ya da

protein iplikçikleri gibi artefaktlar nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle karanlık saha mikroskopisi, düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle tanıda destekleyici bir yöntem olarak değerlendirilmelidir (71, 72).

Mikroorganizmanın doğrudan saptanmasına yönelik olarak immünfloresan, immünperoksidaz ve gümüş boyama yöntemleri uygulanmıştır. Ancak bu teknikler, ticari olarak temin edilebilen reaktiflerin kısıtlılığı ve nispeten düşük duyarlılık düzeyleri nedeniyle rutin laboratuvar kullanımı açısından sınırlı kalmaktadır (70, 72).

2.7.3. Serolojik Tanı Yöntemleri

Leptospiroz tanısı, uygun zamanlama ile alınan kan örnekleri üzerinden uygulanan serolojik testlerle konulabilir. Enfeksiyonun ikinci haftasından itibaren, hastanın bağışıklık sisteminin antikor yanıtı vermesiyle birlikte bu testler pozitif hale gelmektedir. Bu amaçla kullanılan başlıca serolojik yöntemler arasında makroskopik aglütinasyon testi (MA), mikroskopik aglütinasyon testi (MAT), indirekt immünofloresan antikor testi (IFA), indirekt hemaglütinasyon testi (IHA), kompleman fiksasyon testi (CFT), enzim bağlantılı immünosorbent test (ELISA) ve lateks aglütinasyon testleri yer almaktadır. Bu yöntemlerin her biri, duyarlılık ve özgüllük açısından farklı avantajlar ve sınırlılıklar taşımaktadır (70).

MAT ve Tanıdaki Yeri

Leptospiroz tanısında kültürle etkenin izole edilmesi, hem zaman alıcı hem de teknik olarak zorluklar içeren bir süreçtir. Bu nedenle, canlı leptospira suşlarının antijen olarak kullanıldığı MAT, serolojik tanıda altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. MAT; serovar spesifikliği yüksek, özgüllüğü iyi ve sonuç verme süresi kısa olan bir testtir. Ancak uygulanması deneyim gerektiren karmaşık bir yöntemdir ve özellikle hastalığın akut fazında düşük duyarlılık göstermesi nedeniyle tanı koymadaki etkinliği sınırlı olabilir (11). Leptospirozun akut fazında, MAT ile 1/400'ün altında titre saptanan serum örnekleri tanı için tek başına yeterli değildir. Bu nedenle, serolojik doğrulama amacıyla hastadan 7–14 gün sonra ikinci bir örnek alınmalı ve iki örnek arasında en az dört katlık bir titre artışı gösterilmelidir (11). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), tek bir serum örneğiyle değerlendirme yapılan olgularda, klinik uyumun da göz önünde bulundurulması koşuluyla; endemik olmayan bölgelerde $\geq 1/200$, endemik bölgelerde ise $\geq 1/800$ titreyle MAT pozitifliğini leptospiroz tanısı açısından anlamlı kabul

etmektedir (73). Türkiye’de ise bu eşik değerlerin belirlenebilmesi için farklı coğrafi bölgeleri kapsayan, geniş örneklemli seroprevalans çalışmalarına gereksinim vardır. Öte yandan, Lyme hastalığı, lejyonelloz, sifiliz ve borelyoz gibi enfeksiyonlar, MAT testinde çapraz reaksiyonlara yol açarak yalancı pozitifliklere neden olabilir (55). Epidemiyolojik değerlendirmelerde, *Leptospira* ile temasın göstergesi olarak $\geq 1:100$ titrede MAT pozitifliği, seroprevalans açısından anlamlı kabul edilmektedir. Bu düzeydeki antikor yanıtı aktif enfeksiyonla uyumlu olmayabilir; ancak geçirilmiş enfeksiyon ya da çevresel maruziyetin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (11). MAT, leptospiroz tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilir. Duyarlılığı %30–63 arasında değişmekle birlikte, özgüllüğü genellikle %97’nin üzerindedir. Bu nedenle serotip spesifik doğrulamada güvenilir bir testtir (70, 74).

ELİSA ve Tanıdaki Yeri

ELISA yöntemiyle leptospira özgül immünoglobulin sınıfları olan İmmünoglobulin M (IgM), İmmünoglobulin A (IgA) ve İmmünoglobulin G (IgG) antikorları saptanabilmektedir. Bu testlerde sıklıkla antijen olarak non-patojenik *Leptospira biflexa* serovarı Patoc I kullanılmaktadır. Ancak, endemik bölgelerde yapılan çalışmalarda, sağlıklı bireylerin yaklaşık %25’inde ELISA ile IgM pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. Bu durum, testin yorumlanmasında epidemiyolojik bağlamın göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Hastalığın ilk haftasından itibaren serumda spesifik IgM antikorları saptanabilmektedir. ELISA yöntemi, MAT testine kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte, özgüllüğü nispeten düşüktür. Sarılık ile seyreden olgularda, BOS da IgM antikorlarının tespiti mümkündür. Tanı doğruluğunu artırmak amacıyla, akut ve konvalesan fazlara ait serum örneklerinde dört kat veya daha fazla antikor titre artışı gözlenmesi tanısal açıdan değerlidir (70, 74).

IgM ELISA testi, leptospiroz tanısında yaygın olarak kullanılmakta olup, çeşitli çalışmalarda duyarlılığı %52 ile %89 arasında, özgüllüğü ise %94’ün üzerinde bildirilmektedir. Bu test, özellikle erken faz tanısında faydalı olmakla birlikte, endemik bölgelerdeki asemptomatik bireylerde yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olabilmesi nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır. Tanısal performansı, kullanılan antijen tipi ve testin uygulandığı hasta popülasyonuna göre değişkenlik gösterebilmektedir (74, 75).

2.7.4. Kültür

Leptospira türlerinin kültür ortamında üretilmesi amacıyla hastalardan alınan kan, idrar ve BOS rnekleri; Fletcher, Korthof, EMJH ve Noguchi gibi özel sıvı veya yarı katı besiyerlerine inoküle edilir. Ayrıca, böbrek ve karaciğer gibi dokulardan elde edilen biyopsi materyalleri de kültür için kullanılabilir. Leptospiremi hastalığın erken fazında ortaya çıktığı için özellikle kan kültürlerinin bu dönemde alınması tanısıl açıdan önem taşır. Kültürler genellikle 28–30°C sıcaklıkta inkübe edilir ve ortalama 6–8 hafta, bazı durumlarda ise 4 aya kadar inkübasyon süresi gerekebilir. Uygun aralıklarla yapılan gözlemler sırasında, karanlık alan mikroskopisi ile kültürlerden doğrudan hazırlanan preparatlar incelenerek leptospiraların varlığı araştırılır (11, 58).

Kültür pozitifliğinin ardından tür düzeyinde tanımlama için aglütinasyon testleri uygulanabilir. Ancak antibiyotik duyarlılık testlerinin pratikte sınırlı yarar sağlaması ve standardizasyon eksiklikleri nedeniyle önerilmediği bildirilmektedir. Ayrıca, kültür yöntemi genel olarak düşük duyarlılığa sahip olup, sonuç almanın uzun sürmesi nedeniyle klinik uygulamalarda yaygın olarak tercih edilmemektedir (11, 58, 76).

2.7.5. PCR

Leptospira DNA'sının saptanmasına yönelik çeşitli polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri geliştirilmiştir. Bu moleküler tanı yöntemleri, özellikle yüksek duyarlılıkları sayesinde leptospirozun tanısında önemli bir yer edinmiştir. PCR'nin temel avantajı, IgM antikor yanıtı gelişmeden önce, hastalığın erken akut evresi olan leptospiremik fazda, doğrudan etkenin genetik materyalini tespit edebilmesidir. Bu yönüyle PCR, erken tanı konulmasını mümkün kılarak, hastalığın yönetiminde kritik bir rol oynar (11, 71). Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR), özellikle şiddetli seyreden leptospiroz olgularında, tanının hızlı ve güvenilir bir şekilde konmasına olanak sağlar. Bu yöntemle klinik örneklerde yalnızca Leptospira cinsinin varlığı değil, aynı zamanda patojen ve non-patojen türlerin ayrımı ile birlikte mikroorganizmanın kantitatif düzeyi de aynı gün içerisinde tespit edilebilmektedir. Kantitatif lm sayesinde, mikrobiyal yük ile hastalık şiddeti arasında ilişki kurulabilmekte ve bu da prognoz tahmininde önemli bir

biyobelirteç olarak değerlendirilebilmektedir. Ayrıca, antibiyotik tedavisine başlanmış hastalarda bile, qPCR yöntemi ile *Leptospira* DNA'sının saptanabilmesi, bu tekniğin duyarlılığını ve tanıdaki değerini daha da artırmaktadır. Otopsi sırasında yapılan analizlerde, leptospiral DNA'nın sadece kan ve idrar gibi sıvı örneklerden değil, aynı zamanda aköz hüner ve çeşitli doku örneklerinden de elde edilebildiği gösterilmiştir. Bu durum, moleküler tanı yöntemlerinin postmortem tanıda da değerli bir araç olduğunu ortaya koymaktadır (11, 77).

2.8. Tedavi

Leptospirozun tanısı, klinisyenler, laboratuvar çalışanları ve halk sağlığı uzmanları açısından hâlâ önemli güçlükler barındırmaktadır (78). Enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik ya da hafif ve nonspesifik bulgularla seyrettiğinden, klinik olarak sıklıkla gözden kaçmaktadır. Ayrıca hastalığın klinik spektrumunun geniş olması, alışılmadık veya nadir belirtilerle seyretmesi, doğru tanı konulmasında gecikmelere yol açabilmektedir. Bu nedenle, özellikle endemik bölgelerde sağlık çalışanlarının leptospiroz konusunda bilgi düzeyinin artırılması ve hastalığın akla getirilmesi, zamanında tanı ve tedavi açısından kritik öneme sahiptir. Leptospirozun özgül tanı testleri mevcut olsa da, öncelikli olarak bu hastalıktan klinik şüphe duyulması tanı sürecinin ilk adımını oluşturmaktadır (11). Eğer hastalığın erken döneminde tanı konulamaz ve uygun tedavi zamanında başlatılamazsa, klinik tablo hızla kötüleşerek pulmoner, hepatik, renal ve hematolojik sistemleri içeren ciddi organ disfonksiyonlarına dönüşebilir. Bu durum genellikle yüksek mortaliteyle seyreden ağır leptospiroz formuna neden olur (63).

Leptospiroz olgularında antibiyotik tedavisinin semptomların başlamasını takiben ilk 3–4 gün içinde başlanması, tedavi etkinliğini belirgin ölçüde artırmakta ve komplikasyon gelişimini azaltmaktadır (5). Hafif seyreden leptospiroz olgularında önerilen tedavi rejimleri arasında doksisiklin 100 mg günde iki kez oral yolla, ampisilin 500–750 mg günde dört kez oral olarak veya amoksisilin 500 mg günde dört kez oral yolla uygulanması yer almaktadır. Orta ve ağır olgularda ise intravenöz tedavi tercih edilmelidir. Bu kapsamda, penisilin G 1.5 milyon ünite günde dört kez, seftriakson 1 gram günde tek doz veya ampisilin 0.5–1 gram günde dört kez intravenöz olarak uygulanabilir. Penisilin tedavisi sırasında Jarisch–Herxheimer

reaksiyonu görülebileceği bildirilmiştir. Bu potansiyel komplikasyon, tedavi sırasında morbidite ve mortaliteyi artırabileceği için hastalar dikkatle izlenmelidir (11, 25, 63). Ağır seyreden leptospiroz vakalarında, azitromisin, kinolonlar, piperasilin-tazobaktam ve karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin de etkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle pulmoner hemoraji ile komplike olmuş olgularda, antiinflamatuvar tedavi seçeneği olarak sistemik kortikosteroidler ön plana çıkmaktadır. Bu bağlamda, prednizolon tedavisine intravenöz yolla 30–60 mg/gün dozunda başlanması ve tedavinin 7–10 gün içinde kademeli olarak kesilmesi, klinik iyileşmeyi desteklemek amacıyla giderek daha yaygın şekilde tercih edilmektedir (55, 67). Leptospirozun ağır formlarında antibiyotik tedavisine ek olarak, komplikasyonların önlenmesi ve yönetimi açısından destekleyici tedavi yaklaşımları büyük önem taşımaktadır. Özellikle dehidratasyon, masif kanama, hipotansiyon ve uzamış böbrek yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden durumlarda hastaların yakın klinik takibi zorunludur. Klinik gereksinime göre hemodiyaliz, mekanik ventilasyon, K vitamini uygulaması, taze donmuş plazma (TDP) ve trombosit süspansiyonu gibi destek tedavileri uygulanarak sistemik stabilizasyon sağlanmalıdır (51, 55). Konvansiyonel tedaviye yanıt alınamayan seçilmiş vakalarda, hastalığın şiddetli seyrini modüle etmek amacıyla immünmodülatör tedaviler gündeme gelebilir. Bu kapsamda, sistemik kortikosteroidler, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulamaları, özellikle immün aracılı mekanizmaların ön planda olduğu olgularda alternatif tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmektedir (51, 74).

Leptospirozun endemik olarak görüldüğü bölgelerde, bireylerin istem dışı şekilde *Leptospira* türlerine maruz kalma riski taşıdığı durumlarda, kemoprofilaksi amacıyla doksisisiklin kullanımı önerilmektedir. Bu kapsamda, doksisisiklin 200 mg dozunda, günde bir kez ve yedi gün süreyle uygulanması, enfeksiyon gelişimini önlemede etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir (11).

2.9. Önleme

Leptospirozun kontrol altına alınması, serovar çeşitliliğinin fazlalığı, enfeksiyon kaynaklarının çokluğu ve bulaş yollarındaki geniş varyasyonlar nedeniyle oldukça güçtür. Bu nedenle, kontrol stratejileri büyük ölçüde yerel koşullara ve bölgesel epidemiyolojik verilere dayandırılmalıdır. Enfeksiyonun yayılımını sınırlamada en etkili yöntemlerden biri, rezervuar konumundaki evcil hayvanların (özellikle köpekler ve çiftlik hayvanları) enfeksiyon yükünün azaltılmasıdır. Ancak

vahşi hayvanların oluşturduğu rezervuarları kontrol altına almak oldukça zordur. Bu nedenle, yüksek risk grubunda yer alan bireyler için alınacak önleyici tedbirler, çevresel faktörlerin ve bölgesel risklerin iyi analiz edilmesini gerektirir (25, 58).

Leptospirozun yayılımının önlenmesinde, kemirici popülasyonunun kontrol altına alınması ve evcil hayvanların düzenli olarak aşılması temel koruyucu halk sağlığı önlemleri arasında yer almaktadır. Kemiriciler, özellikle fareler, *Leptospira* spp. bakterisinin başlıca rezervuarlarıdır ve kontamine idrar yoluyla çevreye yayılım gösterirler. Bu nedenle, etkin bir çevresel kontrol programı kapsamında zararlı mücadelesi ve hayvanların bağışıklanması, hastalığın insanlara bulaşma riskini azaltmak için kritik öneme sahiptir (5, 11). Hayvanlar, inaktive edilmiş *Leptospira* suşları içeren aşılama protokolleri ile immünize edilebilir. Bu aşılar, genellikle serovara özgü bağışıklık sağlayarak enfeksiyonun klinik bulgularla seyretmesini engelleyebilir. Ancak, aşılama renal taşıyıcılığı her zaman önleyememektedir; bu durum özellikle hayvanların asemptomatik olarak bakteri yaymaya devam etmesi açısından halk sağlığı açısından önemlidir (25, 58).

İnsanlarda leptospirozdan korunma amacıyla aşı uygulamaları da geliştirilmektedir. Çeşitli ülkelerde, özellikle leptospirozun endemik olduğu bölgelerde, insan kullanımı için inaktive leptospira serovarlarını içeren bölgesel aşılar üretilmiştir. Örneğin, Fransa ve Çin’de bu amaçla uygulanan aşılar bulunmaktadır. Ancak bu aşıların koruyuculuğu sınırlı olup, genellikle serovara özgü bağışıklık sağladıkları ve uzun süreli koruma oluşturmadıkları bildirilmektedir. Bu nedenle yaygın ve standart bir insan aşısı henüz global olarak rutin kullanıma girmemiştir (11, 79). Leptospiral aşılar da yer alan koruma yalnızca içerdiği serovarlara karşı gelişmektedir. Ancak çok sayıda farklı serovarin dolaşımında olması nedeniyle, uygulanan aşıların geniş çaplı koruma sağlaması genellikle mümkün olmamaktadır. Bu durum, leptospiroz aşılmasının etkinliğini sınırlayan en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (25, 58).

Endemik bölgelerde leptospirozdan korunmada, çevresel faktörlerin iyileştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Kontamine su kaynaklarıyla teması azaltmak amacıyla, su sanitasyonunun iyileştirilmesi, riskli bölgelerde davranış değişikliklerinin teşvik edilmesi ve koruyucu giysi kullanımının yaygınlaştırılması gereklidir. Özellikle su sporlarıyla uğraşan bireyler ve tarım, kanalizasyon ya da askeri görevlerde bulunan yüksek riskli meslek gruplarında bu önlemler kritik rol

oynamaktadır. Bu bağlamda, askerî personel gibi yüksek risk altındaki bireyler için, endemik bölgelere maruz kalma durumlarında haftada bir kez 200 mg oral doksisisiklin kullanımıyla kemoprofilaksi önerilmektedir (5, 55).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma; Türkiye'nin Şanlıurfa Yöresi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Hastanesi'nin Gastroenteroloji Kliniği'nde Ocak 2020 ile Ocak 2025 tarihleri arasında izlenen leptospiroz olgularının hastane arşiv kayıtlarının incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Arşiv katılarının incelenmesi için Başhekimlik onayı alındı. Helsinki Bildirgesine uygun bir şekilde, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **14.07.2025** tarihinde, **25.13.35** numarası ile çalışma protokolü için onay verildi. Hasta isimleri ve kimlik bilgileri gizli tutuldu; çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu'nun etik ilkelerine uygun hareket edildi.

3.1. Çalışmanın Katılımcıları

Çalışmamıza leptospiroz nedeniyle Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilen 40 tane hasta dahil edildi. 18 yaşın altındaki hastalar, başka bir enfeksiyöz ajanın tespit edilmesi ve hastane kayıtlarında eksik veya yetersiz tıbbi veri bulunan kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tanı yöntemleri ve süreleri, tedavi süreleri, gelişen komplikasyonlar, ileri tedavi protokolleri, morbidite ve mortaliteleri karşılaştırılmak üzere kayıtlı veriler incelendi.

3.2. Klinik Bulgular ve Semptomlar

Hastalara ait ateş, baş ağrısı, miyalji, sarılık, bulantı, konjonktival enjeksiyon, hepatosplenomegali, oligüri, hipotansiyon, peteşi, gastrointestinal kanama ve akciğer hemorajisi gibi klinik bulgular ve semptomlar dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. Bu klinik belirtilerin şiddeti ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

3.3. Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme

Olguların tanı ve takip süreçlerinde kullanılan laboratuvar test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Lökosit, hemoglobin, trombosit sayısı, üre,

kreatinin, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), bilirubin, C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin, D-dimer ve idrar tahlili bulguları incelendi. Ayrıca, radyolojik değerlendirme kapsamında hastalara ait batin ultrasonografi, batin Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi (MRCP), akciğer grafisi ve toraks BT bulguları gözden geçirildi. Özellikle akciğer infiltrasyonu, pulmoner hemoraji, hepatosplenomegali ve böbrek tutulumu gibi bulgulara odaklanıldı.

3.4. Klinik Yönetim ve Uygulanan Tedaviler

Çalışmaya dahil edilen olguların aldığı tedaviler hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Başlanan antibiyotik tedavisinin türü, başlama zamanı ve süresi kaydedildi. Ayrıca sistemik kortikosteroid, intravenöz immünglobulin (IVIG), diyaliz, entübasyon, plazmaferez, yoğun bakım desteği ve vazopresör gereksinimi gibi destekleyici tedavi yaklaşımları da değerlendirildi. Tedavi yanıtı ve destek tedavi ihtiyacı ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişkiler analiz edilmek üzere kaydedildi.

3.5. Klinik Süreç Zamanlamaları

Hastaların klinik seyri ile ilişkili zamanlama verileri hasta kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Semptomların başlangıç tarihi, hastaneye başvuru tarihi, tanı konma süresi, antibiyotik başlama zamanı, hastanede yatış süresi ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi kaydedildi. Ayrıca tedaviye yanıt süresi ile taburculuk tarihi arasındaki süreler de değerlendirildi.

3.6. Klinik Alt Grupların Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamındaki hastalar bazı klinik ve biyokimyasal özelliklerine göre alt gruplara ayrılarak karşılaştırmalı olarak incelendi. Sarılık gelişen ve gelişmeyen, akut böbrek hasarı olan ve olmayan, yoğun bakım desteği gereksinimi bulunan ve bulunmayan hastalar arasında laboratuvar parametreleri, tedavi yanıtı ve hastanede yatış süresi gibi değişkenler açısından karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca mortal seyreden olgular ile sağ kalarak taburcu edilen hastalar arasında istatistiksel

anlamlılık taşıyan klinik ve tedaviye ilişkin farklılıklar değerlendirildi. Bu alt grup analizleri, hastalığın klinik seyrine etki eden belirleyici faktörlerin ortaya konması amacıyla planlandı.

3.7. Epidemiyolojik ve Sosyodemografik Özellikler

Olguların yaş, cinsiyet, yaşadıkları bölge (kırsal/kentsel), meslek grubu ve potansiyel riskli temas öyküsü gibi sosyodemografik bilgileri hasta kayıtlarından elde edildi. Hayvancılıkla uğraş, açık su kaynaklarına maruziyet, sel/fırtına sonrası çevresel temas gibi bulaş açısından risk oluşturan faktörler ayrıca değerlendirildi. Olguların tanı aldığı aylar kaydedilerek mevsimsel dağılım analizine dahil edildi. Bu veriler, hastalığın çevresel yayılım özellikleri ve potansiyel bulaş kaynakları hakkında bilgi edinmek amacıyla analiz edildi.

3.8 İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (versiyon 24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak elde edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Verilerin dağılımları dikkate alınarak ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca ve çeyrekler arası aralıklar (IQR, %25-75) hesaplanarak kayıt altına alındı. Sayısal değişkenler, normal dağılıp dağılmadıklarına göre bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, leptospiroz tanısı nedeniyle Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilen toplam 40 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların ortalama yaş 43 (18-78), yaş ortalaması $43,4 \pm 17,0$ yıl olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında hastaların %85'i erkek (n=34) idi.

Çalışmaya dahil edilen 40 olgunun kayıtları incelendiğinde, 6 hastada (%15) MAT pozitifliği ve 5 hastada (%12,5) ise PCR pozitif sonuç saptanmıştır. Klinik ve epidemiyolojik olarak uyumlu bulunan 29 hastada (%72,5) ise tanısal test sonuçları beklenmeksizin doğrudan tedaviye başlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın fizik muayene bulguları incelendiğinde, olguların önemli bir kısmında normal muayene bulguları saptanmıştır. Bununla birlikte patolojik bulgular değerlendirildiğinde, en sık kaydedilen bulgu sağ üst kadranda hassasiyet (n=7) olarak saptanmıştır. Daha nadir olarak epigastrik bölgede hassasiyet (n=5), epigastrik bölgede hafif hassasiyet (n=4) ve sol üst kadranda hafif hassasiyet (n=1) bildirilmiştir. Hepatomegali 2 hastada, batında distansiyon ise 2 hastada saptanmıştır. Ayrıca olguların bir kısmında konjunktivalarda hiperemi (n=1), bacaklarda peteşi (n=1), sarılık ve kızarıklık (n=1), akciğerde raller (n=2), suprapubik hassasiyet ve parapleji (n=1) bulguları rapor edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın 18'inde (%45) klinik seyir sırasında yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulmuştur. Bu hastalardan 5 tanesinde plazmaferez gereksinimi nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınmış; iki hasta ise tedavi sürecinde tüm girişimlere rağmen kaybedilmiştir. Ölüm gerçekleşen hastalardan birinci olgu, 46 yaşında erkek hastaydı. Başvuru yakınmaları arasında miyalji ve sarılık yer almakta olup, fizik muayenede sağ üst kadranda hassasiyet saptanmıştır. Laboratuvar incelemelerinde lökosit: 15.000/Mikrolitre (μ L), nötrofil: 11.000/ μ L, trombosit: 39.000/ μ L, üre: 218 mg/dL, kreatinin: 7,5 mg/dL, AST: 117 U/L, ALT: 89 U/L, Gamma Glutamil Transferaz (GGT): 77 U/L, Alkalen Fosfataz (ALP): 112 U/L, total bilirubin: 25 mg/dL, direkt bilirubin: 21 mg/dL, CK: 1325 U/L, Laktat Dehidrogenaz (LDH): 562 U/L ve CRP: 9,4 mg/dL olarak bulunmuştur. Akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonlar izlenmiştir.

İkinci olgu, 78 yaşında kadın hastaydı. Başvuru yakınmaları arasında nefes darlığı ve hemoptizi ön planda olup, fizik muayenede batında distansiyon saptanmıştır. Laboratuvar incelemelerinde lökosit: 9.500/ μ L, nötrofil: 8.160/ μ L, trombosit: 52.000/ μ L, üre: 74 mg/dL, kreatinin: 2,9 mg/dL, AST: 116 U/L, ALT: 69 U/L, GGT: 113 U/L, ALP: 168 U/L, total bilirubin: 6,4 mg/dL, direkt bilirubin: 4,6 mg/dL, CK: 255 U/L, LDH: 633 U/L, CRP: 14 mg/dL ve sedimantasyon: 22 Milimetre / saat (mm/saat) saptanmıştır. Akciğer görüntülemesinde alveolar hemoraji bulgusu görülmüş, ayrıca öyküsünde kuyu suyu tüketimi mevcut idi. Moleküler testlerde PCR sonucu pozitif bulunmuştur. Bu hastaya doksisisiklin, meropenem ve sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmıştır.

İncelenen hastaların klinik semptomları retrospektif olarak değerlendirildiğinde, en sık bildirilen bulgular arasında karın ağrısı (%60), ateş (%47,5), halsizlik (%47,5), miyalji (%40) sarılık (%30) ve baş ağrısı (%27,5) yer almaktadır. Gastrointestinal semptomlardan bulantı (%37,5) ve kusma (%35) da dikkate değer sıklıkta görülmüştür. Daha nadir olarak öksürük (%15), nefes darlığı (%12,5), terleme (%17,5), epigastrik ağrı (%12,5) ve ishal (%5) bildirilmiştir. Ayrıca yalnızca sınırlı sayıda hastada hemoptizi (%7,5), hematüri (%7,5), skleral hemoraji (%5), döküntü (%5), baş dönmesi (%2,5), oral alım bozukluğu (%2,5) ve göğüs ağrısı (%2,5) saptanmıştır (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hastaların Klinik Semptomlarının Dağılımı

Klinik Bulgular	n	%
Ateş	19	47,5
Baş ağrısı	11	27,5
Miyalji	16	40,0
Sarılık	12	30,0
Bulantı	15	37,5
Kusma	14	35,0
Karın ağrısı	24	60,0
Halsizlik	19	47,5
Öksürük	6	15,0
Nefes darlığı	5	12,5

Terleme	7	17,5
İshal	2	5,0
Hemoptizi	3	7,5
Hematüri	3	7,5
Skleral hemoraji	2	5,0
Döküntü	2	5,0
Baş dönmesi	1	2,5
Epigastrik ağrı	5	12,5
Oral alım bozukluğu	1	2,5
Göğüs ağrısı	1	2,5

Not: Veriler hasta sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Toplam hasta sayısı 40'tır.

Hastaların mesleki ve çevresel maruziyetlerine ilişkin değerlendirmede, 40 hastadan 19'unda (%47,5) tarlada sulama veya tarım işçiliği gibi doğrudan tarımsal faaliyetlerle ilişkili bir öykü mevcuttu. Hastaların 3 tanesinde kuyu suyu içme öyküsü, 18'inde ise kırsal alanda yaşama öyküsü mevcuttu (**Tablo 4**).

Tablo 4: Çalışmaya Dahil Edilen Hastalarda Tarımsal/Çevresel Maruziyet Dağılımı

Maruziyet Tanımı	n	%
Tarlada sulama / sulama işçisi	12	30,0
Tarım işçisi / tarım alanında çalışan	5	12,5
Biçerdöver sürücüsü	1	2,5
Tarlada çadırdaki kalan	1	2,5
Kuyu suyu içme öyküsü	3	7,5
Belirgin tarımsal maruziyet belirtmeyen benzer kırsal alanda yaşayanlar	18	45

Not: Veriler hasta sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Toplam hasta sayısı 40'tır.

Çalışma kapsamındaki olguların laboratuvar ve görüntüleme verileri retrospektif olarak incelendi. Karaciğer, böbrek ve akciğer sistemlerine ait radyolojik bulguların değerlendirildiği görüntüleme yöntemleri arasında batın ultrasonografi (USG) ve akciğer grafisi / toraks BT incelemeleri öne çıkmaktaydı. USG verileri 11 hastada USG normal sınırlarda değerlendirilmiş, 6 hastada herhangi bir görüntüleme yapılmadığı kaydedilmiştir. Geriye kalan hastalarda çeşitli patolojik bulgulara rastlanmış; bunlar arasında safra kesesi kontraksiyonu (n=4), semikontrakte görünüm (n=3), karaciğer parankiminde ekojenite artışı ve hemanjiom varlığı (n=1), hepatomegali (n=2), akut taşlı kolesistit (n=1), safra çamuru ve perihepatik sıvı (n=1) gibi değişkenler öne çıkmıştır.

Akciğer görüntülemesi yapılan 34 hastanın sonuçları incelendiğinde, 25 hastada (%73,5) patolojik bulguya rastlanmazken, 9 hastada (%26,5) alveolar hemoraji saptanmıştır. Ayrıca 7 hastada (%20,6) akciğer infiltrasyonu ve 2 hastada

(%5,9) plevral efüzyon izlenmiştir. Çalışmada pulmoner komplikasyonların yoğun bakım gereksinimi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, plevral efüzyon gelişen 2 hastanın 1'inde (%50) yoğun bakım desteği gerektiği, akciğer infiltrasyonu bulunan 7 hastanın ise 6'sında (%85,7) yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıktığı saptandı. Alveolar hemoraji görülen 9 hastanın 8'inde (%88,9) yoğun bakım desteği gerekmiş ve bu grup içinde 1 hasta exitus ile sonuçlanmıştır. Alveolar hemoraji ile takip edilen hastalardan birinde gelişen toraks BT görüntüsü şekil 1'de gösterilmiştir (**Şekil 1**).

Ayrıca, alveolar hemoraji gelişen olguların tamamında non-invaziv mekanik ventilasyon desteği gerekli olurken, plevral efüzyon ve akciğer infiltrasyonu gelişen olgularda çoğunlukla nazal oksijen desteği ile takip yeterli olmuştur. Çalışmaya dahil edilen toplam 40 hastadan 6'sında (%15) ise görüntüleme verisi mevcut değildir.

Bu veriler doğrultusunda, leptospiroz olgularında multiorgan tutulumu açısından radyolojik görüntüleme yöntemlerinin tanı ve klinik yönlendirme açısından önemli rol oynadığı tespit edilmiştir.

Şekil 1: Alveolar Hemoraji Gelişen Hastanın Toraks Bt Görüntüsü



Bt: Bilgisayarlı tomografi

Çalışmamızda yer alan 40 hastanın laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir (**Tablo 6**). Lökosit (WBC) değerleri $2,12 - 27,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ arasında değişmekte olup ortalama $10,31 \times 10^3/\mu\text{L}$, median ise $9,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak hesaplanmıştır. Hemoglobin düzeyleri $5,5 - 15,7 \text{ g/dL}$ aralığında olup ortalama $12,09 \text{ g/dL}$ bulunmuştur. Trombosit sayısı ise $7 - 192 \times 10^3/\mu\text{L}$ arasında değişmiş, ortalama $58,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve median $36,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptanmıştır. Nötrofil (NEU) değerleri $1,22 - 21,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ arasında olup ortalama $7,91 \times 10^3/\mu\text{L}$ bulunmuştur.

Böbrek fonksiyon parametrelerinden kreatinin düzeyleri $0,10 - 9,0 \text{ mg/dL}$ arasında değişmiş, ortalama $2,0 \text{ mg/dL}$ olarak kaydedilmiştir. Üre değerleri ise $21 - 269 \text{ mg/dL}$ aralığında olup ortalama $79,1 \text{ mg/dL}$ saptanmıştır.

Karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde, AST değerleri 28 – 458 U/L aralığında olup ortalama 139,8 U/L, ALT değerleri 24 – 619 U/L arasında ve ortalama 116 U/L olarak belirlenmiştir. Total bilirubin düzeyleri 0,45 – 49 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama 10,34 mg/dL, direkt bilirubin ise 0,22 – 31 mg/dL aralığında ve ortalama 7,04 mg/dL bulunmuştur.

Kas enzimlerinden CK düzeyleri oldukça geniş dağılım göstermekte olup 21 – 6591 U/L arasında değişmiş ve ortalama 1011,8 U/L olarak saptanmıştır. LDH düzeyleri ise 186 – 3452 U/L aralığında olup ortalama 448 U/L bulunmuştur.

Enflamatuvar belirteçlerden CRP değerleri 0,69 – 24,5 mg/dL aralığında olup ortalama 12,47 mg/dL; sedimentasyon (ESR) ise 3 – 121 mm/saat arasında değişmiş ve ortalama 64,1 mm/saat olarak tespit edilmiştir. Prokalsitonin düzeyleri 0,15 – 9,3 nanogram/mililitre(ng/mL) aralığında değişmiş, ortalama 3,98 ng/mL bulunmuştur.

Tablo 5: Hastaların Laboratuvar Parametrelerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Parametre	Minimum	Maksimum	Ortanca
WBC (x10 ⁹ /L)	2.12	27.0	9.4
NEU (x10 ⁹ /L)	1.22	21.0	7.65
Hb (g/dL)	5.5	15.7	12.65
PLT (x10 ³ /μL)	7	192	36.5
Üre (mg/dL)	21	269	65.17
Kreatinin (mg/dL)	0.10	9.0	1.5
AST (U/L)	28	458	112.5
ALT (U/L)	24	619	89.5
GGT (U/L)	6	769	91.5
ALP (U/L)	46	634	121.5
Total Bilirubin (mg/dL)	0.45	49.0	6.85
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0.22	31.0	4.75
Kreatin Kinaz	21	6591	540.5

(U/L)

LDH (U/L)	186	3452	342.5
CRP (mg/dL)	0.69	24.5	12.75
Sedim. (mm/saat)	3	121	68
Prokalsitonin (ng/mL)	0.15	9.3	2.0

WBC: White Blood Cell (Lökosit), **NEU:** Nötrofil, **Hb:** Hemogloblin, **PLT:** Platelet (Trombosit), **AST:** Aspartat Aminotransferaz, **ALT:** Alanin Aminotransferaz, **GGT:** Gamma-Glutamil Transferaz, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **T. Bil:** Total Bilirubin, **D. Bil:** Direkt Bilirubin, **CRP:** C-Reaktif Protein, **SED:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı, **CK:** Kreatin Kinaz, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **Üre, Kreatinin, Prokalsitonin:** Serum düzeyleri, **Not:** Veriler minimum, maksimum ve ortalama değerler olarak sunulmuştur. Toplam hasta sayısı: 40

Çalışmaya dahil edilen hastaların idrar incelemeleri değerlendirildiğinde, 31 hastada (%77,5) eritrosit, lökosit ve proteinüri açısından veri bulunmuş olup, bu hastaların 13'ünde (%41,9) proteinüri saptanmıştır. Geriye kalan 18 hastada (%58,1) ise proteinüri izlenmemiştir. 24 hastada (%77,4) idrarda eritrosit saptanırken yalnızca 7 hastada (%22,6) eritrosit görülmemiştir. İdrarda lökosit varlığı açısından 18'inde (%58,1) lökositüri saptanmış, 13 hastada (%41,9) ise lökosit negatif bulunmuştur.

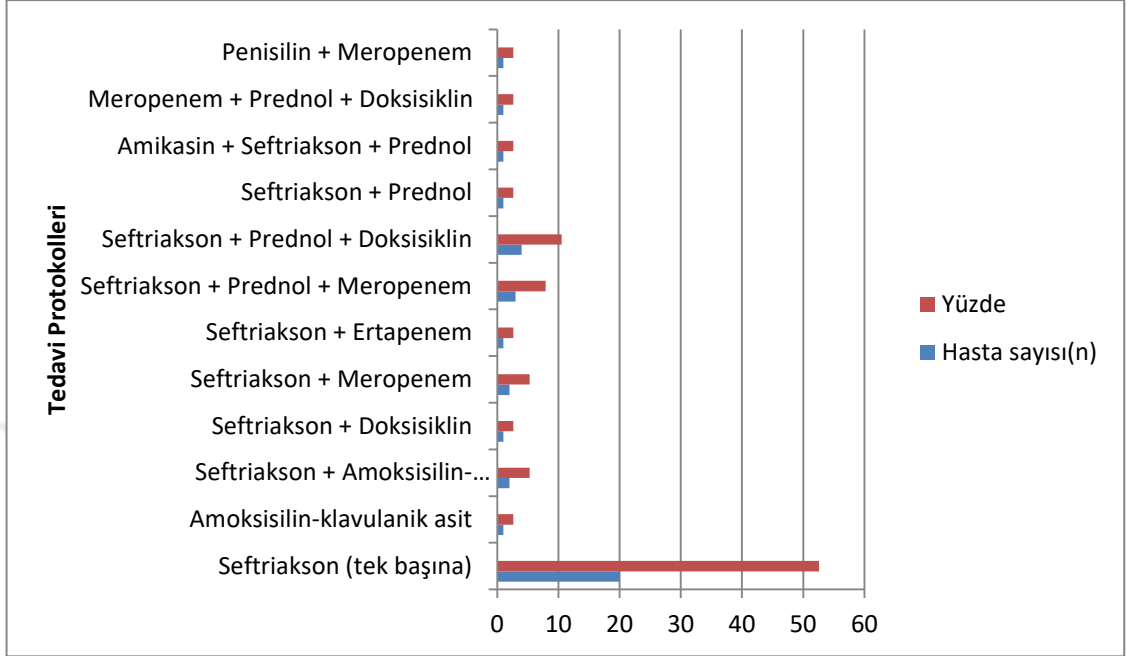
Genel olarak bakıldığında, olguların önemli bir kısmında idrarda eritrosit ve lökosit en sık karşılaşılan bulgular olup, proteinüri ise yaklaşık her üç hastadan birinde gözlenmiştir.

Olguların klinik yönetimi incelendiğinde, iki hastanın tedaviyi reddederek hastaneden ayrılması nedeniyle antibiyotik tedavisi uygulanamadığı ve bu hastaların izlenemediği belirlendi. Kalan 38 hastaya (%95) ise geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmış olup, en sık tercih edilen ajan seftriakson olmuştur. Seftriakson, 20 hastada (%52,6) tek başına uygulanmış, bunun yanında çeşitli kombinasyon protokollerinde de yer almıştır. Bu kombinasyonlar arasında seftriakson ile amoksisilin-klavulanik asit (n=2, %5,3), doksisisiklin (n=1, %2,6), meropenem (n=2, %5,3) ve ertapenem (n=1, %2,6) tedavileri yer almaktadır. Ayrıca amoksisilin-klavulanik asit tek başına 1 hastada (%2,6) uygulanmıştır.

Steroid içeren tedavi yaklaşımlarında ise seftriakson + prednol + meropenem (n=3, %7,9), seftriakson + prednol + doksisisiklin (n=4, %10,5) ve seftriakson + prednol (n=1, %2,6) protokolleri uygulanmıştır. Daha nadir olmakla birlikte, amikasin +

seftriakson + prednol (n=1, %2,6), meropenem + prednol + doksisisiklin (n=1, %2,6) ve penisilin + meropenem (n=1, %2,6) kombinasyonları da kullanılmıştır (**Tablo 6**).

Tablo 6: Tedavi Protokollerinin Hasta Sayısı ve Yüzde Dağılımı



Genel olarak değerlendirildiğinde, klinik yönetimde seftriakson temelli rejimlerin temel tedavi yaklaşımını oluşturduğu, yanıtsızlık veya klinik gereklilik durumlarında ise karbapenemler, doksisisiklin, amoksisilin-klavulanik asit ve kortikosteroid kombinasyonlarının tedaviye eklendiği görülmüştür. Destek tedavi yaklaşımları incelendiğinde, 10 hastada sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Ağır klinik seyir nedeniyle 5 olguda plazmaferez endikasyonu doğmuş ve toplamda 13 seans plazmaferez gerçekleştirilmiştir. Renal yetmezlik gelişen 2 hastada hemodiyaliz tedavisi uygulanmış, her iki olguda da akut böbrek yetmezliği tablosu baskın bulunmuştur. Ayrıca alveolar hemoraji gelişen hastalar daha ağır seyretmiş ve yoğun bakım desteği gerekmiş, hastalardan ikisine toplam 2 ünite eritrosit süspansiyonu (ES), birine 3 ünite taze donmuş plazma (TDP) ve iki hastaya ise toplam 2 ünite trombosit (PLT) transfüzyonu uygulanmıştır. Hastaların bir kısmında ek olarak vazopresör tedavi de kullanılmıştır. Alveolar hemoraji nedeniyle yoğun bakıma yatırılan üç hastaya üç gün boyunca günlük 500 mg pulse steroid uygulanırken, diğer olgularda prednol tedaviye vücut ağırlığına göre 1 mg/kg dozunda eklenmiştir.

Olguların klinik seyirlerine ait zamanlama verileri incelendiğinde, hastaların semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen sürenin ortalama 4 gün olduğu görüldü. Tanı konma süresi çoğunlukla başvuru sonrası ilk 1–3 gün içerisinde gerçekleşti. Antibiyotik tedavisi, vakaların büyük çoğunluğunda tanı kesinleşmeden ampirik olarak başlandı.

Hastanede yatış süresi hastanın klinik şiddetine göre değişkenlik gösterse de ortalama 7 ila 10 gün arasında seyretti. Yoğun bakım ihtiyacı olan olgularda bu süre 14 güne kadar uzadı. Tedaviye klinik yanıt süresi genellikle ilk 3–5 gün içinde gözlemlendi ve bu süre, antibiyotik değişikliği veya destek tedavi ihtiyacına göre uzayabildi. Taburculuk, genel klinik stabilizasyon ve laboratuvar parametrelerinin normale dönmesi sonrasında planlandı.

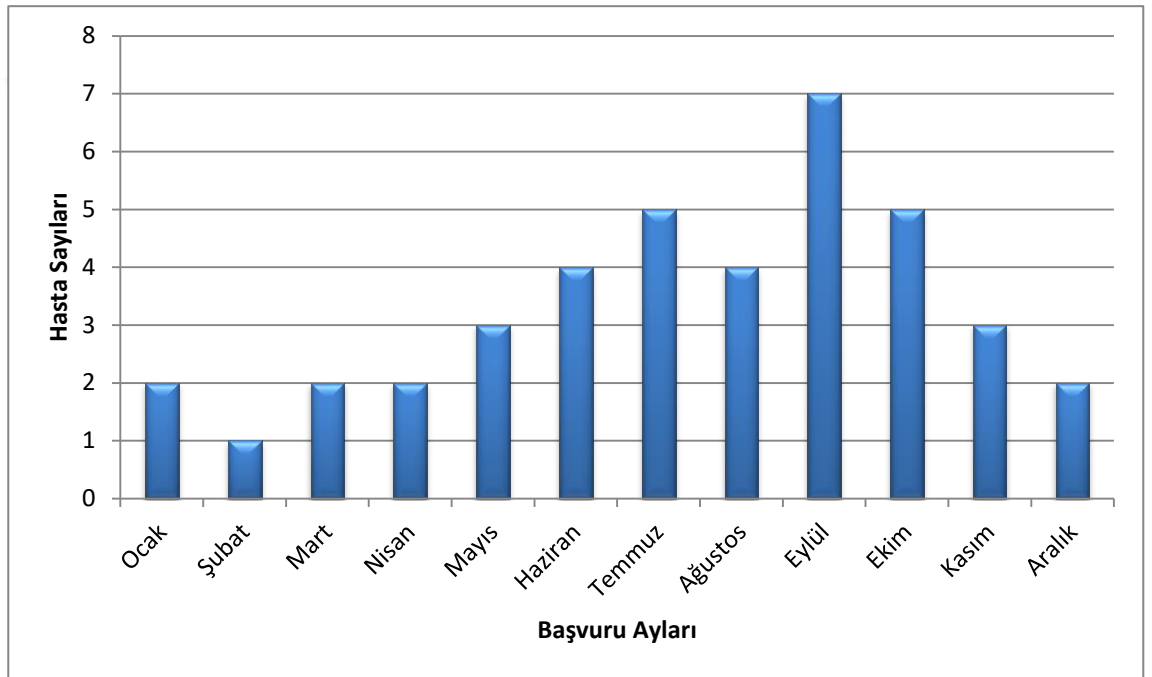
Çalışma kapsamındaki hastalar sarılık gelişimi, akut böbrek hasarı varlığı ve yoğun bakım ihtiyacı gibi klinik özelliklerine göre alt gruplara ayrılarak analiz edildi. Sarılığı olan olgularda karaciğer enzim düzeylerinin daha yüksek olduğu; ayrıca bu hastalarda klinik iyileşme süresinin uzadığı gözlemlendi. Bilirubin değerleri ile yoğun bakım ihtiyacı arasındaki ilişki incelendiğinde, toplam 40 hastanın 32'sinde (%80) bilirubin yüksekliği, 8'inde (%20) ise normal bilirubin düzeyi saptanmıştır. Yoğun bakım desteği gerekmeyen 22 hastanın 16'sında (%72,7) bilirubin yüksekliği mevcutken, yalnızca 6'sında (%27,3) normal bilirubin değerleri izlenmiştir. Buna karşılık yoğun bakım ihtiyacı gelişen 18 hastanın 16'sında (%88,9) bilirubin yüksekliği, sadece 2'sinde (%11,1) normal bilirubin düzeyi bulunmuştur. Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda üre ve kreatinin düzeyleri belirgin yüksek bulunurken, bu grup çoğunlukla yoğun destek tedavisi gerektirdi. Yoğun bakım desteği alan hastalarda ise mortalite oranı belirgin şekilde yüksek bulundu. Çalışmaya dahil edilen 40 hastanın 18'inde (%45) klinik seyir sırasında yoğun bakım ihtiyacı doğmuş, 22 hasta (%55) ise servis koşullarında izlenmiştir. Yoğun bakıma alınan hastaların 5'inde (%12,5) plazmaferez uygulaması amacıyla yoğun bakım desteği gerekmiştir. Yoğun bakım desteği alan olgularda mortalite oranı yüksek bulunmuş; exitus ile sonuçlanan hastalar ile sağ kalarak taburcu edilenler karşılaştırıldığında, hem klinik tablo hem de laboratuvar parametreleri açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Vakaların tamamı kırsal bölgelerde ikamet etmekteydi ve tarım ya da hayvancılıkla doğrudan uğraşmaktaydı. Özellikle tarlada sulama, biçerdöver kullanımı ve açık alanda çadırda konaklama gibi çevresel risklere maruz kalma öyküleri dikkat

çekmekteydi. Ayrıca birçok hastada kuyu suyu veya kontrolsüz doğal su kaynakları ile temas bildirilmişti.

Vakaların tanı aldığı aylar göz önünde bulundurulduğunda, olguların büyük çoğunluğunun yaz ve sonbahar aylarında kümелendiğı görüldü (**Tablo 7**).

Tablo 7: Olguların Başvuru Aylarına Göre Dağılımı



5. TARTIŞMA

Leptospiroz, literatürde Weil hastalığı, bataklık ateşi, domuz çobanı hastalığı ve pirinç tarlası hastalığı gibi farklı adlarla tanımlanan, dünya genelinde görülen, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde sıklıkla rastlanan zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır (5, 25, 58). Leptospiroz Hastalığı, insanlara genellikle kontamine su ve toprakla temas veya enfekte hayvan idrarı aracılığıyla bulaşmakta ve klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyonlardan, ağır sepsis ve multiorgan yetmezliğine kadar değişebilmektedir (41, 63). Bu nedenle leptospiroz, günümüzde küresel iklim değişikliklerinin de etkisiyle, hem dünya genelinde hem de ülkemizde önemini koruyan ciddi bakteriyel zoonozlardan biri olarak değerlendirilmektedir (2, 58).

Leptospiroz etkeni, *Leptospira* cinsine ait, dokuzdan fazla patojen tür ve 250'nin üzerinde serovar içeren spiroketlerdir. En önemli doğal rezervuarları, idrarları aracılığıyla bakteriyi çevreye yayabilen kemirgenlerdir; özellikle sıçanlar bu açıdan başlıca taşıyıcı olarak öne çıkmaktadır. Kemirgenler, mikroorganizmayı uzun süre asemptomatik olarak barındırabilmekte ve çevresel kontaminasyona neden olmaktadır. İdrarla kirlenmiş su ya da gıdaların tüketilmesi veya bütünlüğü bozulmuş deri ve mukozalardan temas yoluyla enfeksiyon insana bulaşabilmektedir. Enfekte hayvanlarla doğrudan temas olası olmakla birlikte, bulaş çoğunlukla dolaylı yollarla gerçekleşmektedir. Ayrıca çiftlik hayvanları, köpekler, kediler ve diğer bazı vahşi memeliler de bakterinin ikincil rezervuarları arasında yer almaktadır (5, 13, 25, 58).

Leptospiroz her yaş, cinsiyet ve mevsimde görülebilmekle birlikte, en sık genç erişkin erkeklerde ve yaz ile erken sonbahar dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Hastalığın gelişiminde mesleki ve çevresel maruziyetler önemli rol oynamakta olup, endemik bölgelerde görev yapan askerler, mezbaha çalışanları, tarım ve hayvancılıkla uğraşan bireyler, kanalizasyon işçileri, maden işçileri, avcılar, yüzücüler ve kamp yapan kişiler başlıca risk gruplarını oluşturmaktadır (5, 11, 55). Leptospiroz için risk faktörleri arasında sosyoekonomik düzeyin düşük olması, endemik bölgelere seyahatler, sanitasyon ve hijyen koşullarındaki yetersizlikler ile vahşi kemirici popülasyonlarının yoğunluğu yer almaktadır (5, 53, 55). Literatürde bildirilen bu faktörlere ek olarak, çalışmamızda incelenen Şanlıurfa yöresindeki

olgularda özellikle tarımsal faaliyetler (sulama işleri, biçerdöver kullanımı, tarlada çadırdaki konaklama) ve kuyu suyu veya kontrolsüz doğal su kaynaklarının tüketimi öne çıkmıştır. Bu durum, çevresel ve mesleki maruziyetin bölgemizde hastalığın epidemiyolojisinde belirleyici olduğunu ve küresel risk faktörleri ile bölgesel özelliklerin birbirini tamamladığını göstermektedir.

Ülkemizde leptospiroz ile ilgili olgu bazlı bildiriler bulunmakla birlikte, özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde hastalığın epidemiyolojik özelliklerini ortaya koyan çalışmalar sınırlıdır (53, 55). Bu çalışmamız, Şanlıurfa yöresinde leptospiroz olgularının klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendiren 40 olgu serisinden oluşan ilk çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilen 40 olgunun incelenmesinde, 6 hastada (%15) MAT pozitifliği, 5 hastada (%12,5) ise PCR yoluyla tanı doğrulanmıştır. Öte yandan, klinik ve epidemiyolojik olarak yüksek olasılıkla leptospiroz düşünülen 29 hastada (%72,5) tanı testleri beklenmeden hızla doğrudan tedaviye başlanmıştır. İlk olgularda PCR ve MAT sonuçlarının tanı koydurucu etkileri gözlemlendikten sonra, sonraki vakalarda tanı testleri beklenmeksizin, yalnızca klinik ve epidemiyolojik kriterlere dayanılarak tedavi başlatılması tercih edilmiştir. Bu yaklaşım erken dönem tedaviye erişimi sağlayarak potansiyel komplikasyonları önlemiş olsa da, bazı vakalarda PCR ve/veya MAT testlerinin hiç uygulanmaması ya da sonuçlarının kayıtlara girmemesiyle sonuçlanmıştır. Bu durum, çalışmanın pratik koşulları gereği laboratuvar testlerinden ziyade klinik öncelikli bir yaklaşımın benimsendiğini göstermektedir. Bu yaklaşım literatürde de desteklenmektedir; çünkü leptospirozda erken tanı büyük önem taşımakta, antibiyotik tedavisine en yüksek fayda hastalığın başlangıcında başladığında sağlanmaktadır. Ayrıca laboratuvar testlerinin, özellikle akut dönemde, sıklıkla erişim kısıtlılığı, gecikmeler veya duyarlılık sorunları nedeniyle sınırlı olduğu belirtilmiştir (71, 80).

Kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde, maliyet yüksekliği, özel laboratuvar donanımı gereksinimi ve teknik uzmanlık ihtiyacı, moleküler testlerin rutin kullanımını kısıtlayan temel engeller arasında yer almaktadır. Endemik bölgelerin çoğunda bu testlerin yaygın olarak uygulanamaması, tanının kısa sürede doğrulanmasını güçleştirmektedir (71). Bu çalışmada Şanlıurfa yöresinde de benzer şekilde imkanların kısıtlı ve koşulların zor olması, tanısal testlerin her olguda

uygulanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, literatürde de vurgulandığı üzere, klinik ve epidemiyolojik bulgularla uyumlu olgularda test sonuçları beklenmeden tedaviye başlanması uygun bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda en sık bildirilen klinik bulgular karın ağrısı (%60), ateş (%47,5), halsizlik (%47,5), miyalji (%40), sarılık (%30) ve baş ağrısı (%27,5) olarak kaydedilmiştir. Bu semptomların dağılımı, Türkiye'nin farklı bölgelerinden bildirilen olgu serileriyle karşılaştırıldığında bazı benzerlikler ve belirgin farklılıklar göze çarpmaktadır. Öncelikle ateş, literatürde neredeyse tüm serilerde en sık rapor edilen bulgular arasında yer almaktadır.

İnce ve ark. Altı olguluk seride tüm hastalarda ateş, baş ağrısı ve kas-eklem ağrısı görülmüş; ayrıca hastaların üçünde hepatosplenomegali, üçünde ARDS bildirilmiştir. Bu küçük seride mortalite oranı bildirilmemiştir (81). Çalışmamızda ise daha geniş hasta grubunda (n=40) semptomların çeşitliliği daha belirgin olup, ateş %47,5 oranında saptanmış, hepatomegali yalnızca iki hastada gözlenmiştir ve ARDS olgusuna rastlanmamıştır. Bu farklılık, hem vaka sayısının büyüklüğünden hem de bölgesel özelliklerden kaynaklanabilir.

Saltoğlu ve ark. On iki hastalık seride yüksek oranda ateş (%100), sarılık (%91,6) ve gastrointestinal semptomlar (%91,6 bulantı-kusma) bildirilmiştir. Ayrıca olguların neredeyse yarısında hepatomegali saptanmıştır (82). Bizim çalışmamızda sarılık oranı %30, bulantı-kusma %37,5 ile daha düşük bulunmuş, hepatomegali %5 oranında belirgin şekilde az görüldü. Bu durum, Şanlıurfa yöresindeki hastalarda hepatik ve gastrointestinal bulguların Çukurova bölgesine kıyasla daha sili seyrettiğini göstermektedir.

Şencan ve ark. Yirmi dört hastalık seride olguların büyük kısmında sarılık (%95,8) ve kas-eklem ağrısı (%87,4) ön planda olup, solunumsal komplikasyonlar da (%45,8 nefes darlığı) dikkate değer oranlarda görülmüştür (83). Çalışmamızda ise karın ağrısı en sık semptom (%60) olarak ön plana çıkmış, sarılık (%30) ve miyalji (%40) daha düşük oranlarda kaydedilmiştir. Ayrıca solunumsal bulgular (%12,5 nefes darlığı) Şencan'ın serisine göre belirgin olarak daha az görülmüştür.

Esen ve ark. Yetmiş iki olguluk geniş seride semptomların başında ateş (%61,1), bulantı-kusma (%62,5) ve kas-eklem ağrısı (%65,7) gelmiştir. Sarılık %75 gibi yüksek bir oranda bulunmuş, nefes darlığı ise %72,1 gibi oldukça dikkat çekici

bir sıklıkta rapor edilmiştir (84). Çalışmamızda sarılık (%30) ve nefes darlığı (%12,5) oranları bu seriye göre oldukça düşüktür. Bununla birlikte karın ağrısı bizim çalışmamızda %60 oranıyla ilk sırayı alırken, Esen'in serisinde bu oran %29,1 düzeyindedir. Bu farklılık, bölgesel epidemiyolojik faktörlerin semptom dağılımına etkisini göstermektedir.

Aydemir ve ark. Karadeniz Bölgesi'nden bildirilen 11 olguluk seride tüm hastalarda halsizlik, %81,8'inde ateş ve %54,5'inde bulantı-kusma rapor edilmiştir. İshal oranı %45,4 olup, çalışmamızdaki %5'lik orana göre oldukça yüksektir. Fizik muayenede hepatomegali %18,1 oranında görülürken, bizim çalışmamızda bu oran %5 düzeyindedir. Aydemir ve arkadaşlarının serisinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişen olgular bildirilmişken, bizim serimizde pulmoner komplikasyonlar arasında plevral efüzyon 2 hastada (%5,0), akciğer infiltrasyonu 7 hastada (%17,5) ve alveolar hemoraji 9 hastada (%22,5) saptanmıştır. Bu bulgular, serimizde özellikle alveolar hemorajinin en sık rastlanan pulmoner komplikasyon olduğunu göstermektedir. Buna karşın bizim çalışmamızda mortalite (%5) mevcutken, Aydemir ve ark. serisinde tüm hastalar sağ kalım ile taburcu edilmiştir (2).

Marteli ve arkadaşlarının Brezilya verilerine dayalı, 2007–2019 yılları arasında bildirilen 38.206 leptospiroz olgusunu kapsayan çalışmada mortalite oranı %10,39 olarak bildirilmiş olup, bu oran bizim serimizde saptanan mortalite oranının (%5) yaklaşık iki katıdır. Bununla birlikte, her iki çalışmada da böbrek yetmezliği ve pulmoner komplikasyonların, özellikle alveolar hemorajinin, ölüm açısından en kritik belirleyiciler olduğu görülmektedir (85).

Söz konusu araştırmada mortalitenin yalnızca klinik bulgularla değil; yaş, cinsiyet ve sosyodemografik faktörlerle de yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde olgu sayısı kadınlara göre yaklaşık dört kat daha fazla olmasına rağmen, mortalite oranları arasındaki fark sınırlı kalmıştır (%11'e karşı %9,8). Ayrıca yaş ilerledikçe mortalitenin arttığı, eğitim düzeyinin yükselmesiyle ise azaldığı saptanmıştır. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, böbrek yetmezliği (%24), solunumsal komplikasyonlar (%24), kardiyak tutulum (%25) ve alveolar hemoraji (%27) mortaliteyle en güçlü ilişkili parametreler olarak öne çıkmıştır (85).

Bizim serimizde mortalite ile sonuçlanan iki olgunun özellikleri, bu verilerle dikkate değer düzeyde örtüşmektedir. İlk olgumuz 46 yaşında erkek bir hastaydı ve başvuru sırasında gelişen ağır akut böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz başlanmasına karşın, yatışının ilk günü içerisinde kaybedilmiştir. Bu durum, söz konusu çalışmada böbrek yetmezliğinin mortalite açısından önemli bir risk faktörü olduğuna dair bulgularla uyumludur. İkinci olgumuz ise 78 yaşında kadın bir hastaydı ve başvuru anında alveolar hemoraji tablosu mevcuttu. Antibiyotik ve kortikosteroid tedavisine rağmen kısa sürede klinik yanıtsızlık gelişmiş ve üçüncü günde ölümle sonuçlanmıştır. Bu seyir, literatürde alveolar hemorajinin en ağır solunumsal komplikasyonlardan biri olduğu ve yüksek mortalite oranına sahip bulunduğunu gösteren bulgularla paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak, olgu sayımız sınırlı olmakla birlikte, mortalite ile ilişkili majör klinik belirleyicilerden böbrek yetmezliği ve alveolar hemorajinin her iki hastamızda da ortaya çıkmış olması dikkat çekicidir. Bu durum, bölgesel küçük serilerde dahi mortaliteye yol açan en kritik komplikasyonların benzer şekilde gözlenebildiğini ve Marteli ve arkadaşlarının geniş ölçekli epidemiyolojik sonuçlarıyla tutarlı bulgular sunduğumuzu göstermektedir.

Tablo 8: Türkiye’den Bildirilen Leptospiroz Olgu Serilerinde Klinik Bulguların Karşılaştırması (2)

Klinik Bulgular	İnce ve ark.(81) n=6 (%)	Saltoğlu ve ark.(82) n=12 (%)	Şencan ve ark.(83) n=24 (%)	Esen ve ark.(84) n=72 (%)	Aydemir ve ark.(2) n=11 (%)	Bu Çalışma n=40 (%)
Ateş, üşüme- titreme	6 (100)	12 (100)	14 (58.3)	44 (61.1)	9 (81.8)	19 (47.5)
Baş ağrısı	6 (100)	6 (50)	11 (45.8)	28 (39.4)	3 (27.2)	11 (27.5)
Bulantı- kusma	3 (50)	11 (91.6)	15 (62.4)	45 (62.5)	6 (54.5)	15 (37.5)

Kas, eklem ağrısı	6 (100)	7 (58.3)	21 (87.4)	47 (65.7)	4 (36.3)	16 (40.0)
Konjunktival kızarıklık	2 (33.3)	4 (33.3)	11 (45.8)	23 (31.9)	1 (9.09)	1 (2.5)
Sarılık	5 (83.3)	11 (91.6)	23 (95.8)	54 (75)	3 (27.2)	12 (30.0)
Döküntü	1 (16.6)	3 (25)	*	*	2 (18.1)	2 (5.0)
Nefes darlığı	3 (50)	2 (25)	11 ^a (45.8)	52 π (72.1)	1 (9.09)	5 (12.5)
İshal	*	1 (8.3)	6 (25)	16 (22.5)	5 (45.4)	2 (5.0)
Karın ağrısı	*	8 (33.3)	8 (33.3)	21 (29.1)	2 (18.1)	24 (60.0)
Splenomegali	2 (33.3)	4 (33.3)	12 ^b (50)	25 ^b (36.1)	0 (0)	0 (0)
Hepatomegali	2 (33.3)	5 (41.6)	12 ^b (50)	25 ^b (36.1)	2 (18.1)	2 (5.0)
ARDS	3 (50)	*	*	*	1 (9.09)	*

*Veri yoktur, ^aAkciğer bulgusu olarak bildirilmiştir, ^bHepatosplenomegali olarak bildirilmiştir,

^πSolunum yolu semptomu olarak bildirilmiştir. ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu. **Not:** Tablo aydemir ve ark. Çalışmasından alınmış, kendi çalışmamızın verileri eklenerek sunulmuştur.

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızda hepatik ve abdominal semptomların daha belirgin olduğu, buna karşılık literatürde özellikle gastrointestinal ve solunumsal bulguların daha sık raporlandığı görülmektedir. Bu farklılık, leptospirozun bölgesel ve epidemiyolojik koşullara göre değişkenlik gösteren geniş klinik spektrumunu yansıtmaktadır.

Efe ve ark. Tarafından yayınlanan 2 vakalık olgu sunumunda, leptospirozun nadir fakat kritik bir komplikasyonu olarak asit ve peritonit varlığına odaklanmaktadır. Bu durum, leptospirozun yalnızca hepatik ve renal değil, aynı zamanda periton ve karın zarlarını etkileyebileceğini göstermesi bakımından dikkat çekicidir (10).

Bizim çalışmamız ise 40 olguda leptospirozun klinik ve laboratuvar özelliklerini sistematik olarak irdeleyen daha geniş bir analiz sunmaktadır. Periton veya asit gelişimi bizim serimizde rastlanan bulgular arasında yer almamıştır. Fakat daha sık karşılaşılan bulgular arasında karın ağrısı (%60), hepatik tutulum (örneğin sarılık %30, hepatomegali %5) ve kapsamlı sistemik belirtiler yer almaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen 40 olgunun ortanca yaşı 43 yıl olup, olguların %85'i erkek, %15'i kadındı. Bu veriler, leptospirozun çalışmamızdaki örneklem grubunda daha çok orta yaş grubundaki erkek bireyleri etkilediğini göstermektedir. Hastaların büyük çoğunluğunun kırsal bölgelerde ikamet ettiği ve tarım ya da hayvancılıkla doğrudan uğraştığı saptandı. Özellikle tarlada sulama, biçerdöver kullanımı ve açık alanda çadırdaki konaklama gibi çevresel faktörler ile kuyu suyu veya kontrolsüz doğal su kaynaklarına temas öyküleri dikkat çekmekteydi. Olguların tanı aldığı dönemler incelendiğinde ise yaz ve sonbahar aylarında belirgin bir yoğunlaşma görüldü. Bu durum, sel, aşırı yağış ve sulama sezonlarıyla paralellik göstermekte olup, leptospira bakterisinin çevresel bulaşında iklimsel faktörlerin rolünü desteklemektedir. Bu bulgular, Harran ve ark.'nın Orta Doğu'daki leptospiroz epidemiyolojisine yönelik derlemesiyle uyumluluk göstermektedir. Söz konusu derlemede, bölgedeki insan vakalarının çoğunlukla çiftçiler, pirinç tarlası işçileri ve hayvancılıkla uğraşan bireylerde görüldüğü, ayrıca kuyu ve yüzey suları ile temasın önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında, yalnızca kırsal değil, şehir içi kaynaklı olguların da rapor edildiği vurgulanmıştır. Bizim serimizde kırsal maruziyetler baskın olmakla birlikte, çevresel su kaynaklarına temas öyküsünün sık gözlenmesi bu bulguları destekler niteliktedir. Ayrıca, vakaların mevsimsel kümelenmesi de literatürde tanımlandığı üzere yağış ve iklimsel faktörlerle doğrudan ilişkili görünmektedir (8).

Sonuç olarak, hem Orta Doğu literatüründe hem de bizim çalışmamızda leptospirozun çevresel koşullara sıkı sıkıya bağlı, kırsal ağırlıklı bir enfeksiyon olduğu ortaya konulmaktadır. Bununla birlikte, bölgesel farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda leptospirozu yalnızca kırsal bölgelerle sınırlı bir hastalık olarak tanımlamak yanıltıcıdır. İklim değişiklikleri, aşırı yağışlar, sel olayları ve kentleşme, bu enfeksiyonun kentsel alanlarda da yeniden ortaya çıkan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gündeme gelmesine neden olmaktadır (8, 26).

Güneydoğu Anadolu Bölgesinde, Orhan ve ark. 2020–2022 yılları arasında pediatrik olgularla yürüttüğü çalışmada, leptospirozun kırsal ve suyla ilişkili maruziyetlere yakından bağlı olduğu gösterilmiştir (53). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da olguların büyük çoğunluğunun tarımsal faaliyetler, sulama işleri ve kuyu/doğal su kaynaklarıyla temas öyküsüne sahip olduğu görülmektedir. Ancak iki çalışma popülasyonu arasında yaş grubu, klinik şiddet ve laboratuvar bulguları bakımından belirgin farklılıklar mevcuttur. Bizim yetişkin ağırlıklı serimizde (n=40; ortalama yaş 43; %85 erkek) olguların büyük kısmı tarım/hayvancılık, tarlada sulama, açık alanda konaklama ve kuyu/doğal su teması gibi risklere maruz kalmış; vakalar yaz–sonbahar döneminde kümelenmiştir. Orhan ve ark.’nın iki yıllık pediatrik serisinde ise tamamı erkek 36 çocuk (ortalama yaş 15) saptanmış, hepsinin sulama ve mısır tarlalarındaki kuyularla ilişkili çalıştığı bildirilmiş, vakaların tamamı yaz aylarında görülmüştür. Yani her iki çalışma aynı çevresel teması işaret ederken, pediatrik seride mevsimsellik daha “dar pencere”de ve homojen seyretmektedir (53).

Klinik şiddet açısından farklılık daha belirgindi. Bizim serimizde %45 yoğun bakım gereksinimi, plazmaferez uygulanan hastalar ve iki exitus varken; pediatrik seride yoğun bakım gereksinimi ve mortalite yok, tüm hastalar tedaviyle iyileşmiştir. Bu ayrım, yaş ve eşlik eden hastalık olasılığıyla ilişkili olabileceği gibi, başvuru zamanı ve tedaviye erişim dinamikleriyle de açıklanabilir (53).

Laboratuvar paternleri de iki seriyi ayırt ediyor. Bizde trombosit sayısının ortalama $58,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ gibi belirgin düşük düzeylerde seyretmesi ve total bilirubin yüksekliğinin yaygınlığı (serimizin 32/40’ında bilirubin yüksek) ağır hepatik/hematolojik tutulumla uyumludur; ayrıca iki olguda diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. Pediatrik seride CRP tüm hastalarda pozitif (yüksek titrelerde), lenfopeni (%86) ve trombositopeni (%64) ön planda; hiperbilirubinemi %44 ve kreatinin yüksekliği %8 ile sınırlıdır (53). Bu tablo, çocuklarda baskın inflamatuvar yanıt ve hematolojik etkilenmeyi, yetişkinlerde ise daha ağır hepatorenal tutulumu düşündürür.

Tedavi stratejileri aynı esaslara dayansa da, farklı klinik koşullar altında tedavi yaklaşımları farklılık gösterebilmektedir. Bizim kohortta seftriakson-temelli

rejimler (tek başına ve kombinasyonlarda) baskın; yanıtız olgulara karbapenemler, doksisisiklin ve steroid ekleri, ağır olgulara plazmaferez kullanılmıştır. Pediatrik seride en sık doksisisiklin + üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu tercih edilmiş, bir kısmı tek ajanla (doksisisiklin ya da sefalosporin) yönetilmiş, invazif desteklere gerek duyulmamıştır (53). Bu da çocuklarda klinik seyrin daha iyi prognozlu olduğunu destekler.

Özetle, aynı bölgesel ekolojide iki seri aynı çevresel riskleri paylaşsa da, yaş profili ve klinik şiddet belirleyici ayrıçlardır: yetişkinlerde daha geniş mevsimsel dağılım, daha yüksek yoğun bakım ve mortalite; çocuklarda yaz aylarına sıkı kümelenme, inflamatuvar/hematolojik baskınlık ve iyi seyir göstermektedir. Bu karşılaştırma, bölgemizde korunma stratejilerinin sulama dönemleri ve kuyu/doğal su temasına odaklanması gerektiğini; yetişkinlerde ağır seyri öngörebilecek bilirubin ve trombosit gibi göstergelerin, çocuklarda ise CRP ve lenfosit paternlerinin klinik yönetimde yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Gkentzi ve ark. (2013–2017) tarafından Güneybatı Yunanistan’da yapılan çalışmada olguların %71,1’inin kırsal bölgede yaşadığı ve önemli bir kısmının (%40) tarımsal ya da bahçecilik faaliyetleriyle ilişkili mesleki maruziyeti olduğu bildirilmiştir (86). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olguların büyük çoğunluğu kırsal kesimde yaşamaktaydı; ancak tarımsal maruziyetler daha çok sulama işleri, biçerdöver kullanımı ve kuyu suyu teması ile ilişkili bulunmuştur.

Klinik bulgular karşılaştırıldığında, Gkentzi ve ark.’nın Güneybatı Yunanistan’da yaptığı çalışmada en sık görülen semptom ateş olup hastaların %93,3’ünde rapor edilmiştir; bunu baş ağrısı (%66), hematüri (%31,1), konjonktival sufüzyon ve hepatomegali (%26,6), dispne/taşıpne ve splenomegali (%17,7) izlemiştir. Daha nadir olarak artralji ve oligüri (%2,2) bildirilmiş, bir hastada pulmoner kanamaya bağlı ciddi solunum yetmezliği gelişmiş ve mortal seyretmiştir (86). Bizim çalışmamızda ise en yaygın bulgular karın ağrısı (%60), ateş (%47,5), halsizlik (%47,5) ve miyalji (%40) olup; sarılık (%30), baş ağrısı (%27,5) ve gastrointestinal yakınmalar (bulantı %37,5, kusma %35) sık rastlanan diğer semptomlardır. Daha nadir bulgular arasında öksürük (%15), nefes darlığı (%12,5), hemoptizi (%7,5), hematüri (%7,5), skleral hemoraji (%5) ve döküntü (%5) yer almakta, iki olguda ise ağır multiorgan tutulum nedeniyle mortalite gözlenmiştir.

Çalışmamızda mortalite ile sonuçlanan iki olgu da dikkat çekiciydi. İlk olgu, 46 yaşında erkek bir hastaydı. Akut böbrek yetmezliği gelişmesi üzerine diyaliz tedavisi başlanmış, ancak yatışın ilk günü içerisinde hastada exitus gerçekleşmiştir. İkinci olgu ise 78 yaşında kadın bir hastaydı. Bu hastada alveolar hemoraji gelişmiş ve doksisisiklin, meropenem ile sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. Ancak klinik yanıtızsızlık nedeniyle hastada tedavinin üçüncü gününde ölüm gerçekleşmiştir. Bu durum özellikle alveolar hemorajinin hastalığın en ağır solunumsal komplikasyonu olduğunu ve yüksek mortalite riski taşıdığını göstermektedir.

Yunanistan'da Gkentzi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, laboratuvar incelemelerinde en sık saptanan anormallik yüksek CRP (%93,3; >5 mg/dL, medyan 19 mg/dL) olmuş, bunu trombositopeni (%80), yüksek aminotransferazlar (AST %73,3; ALT %66,6), anemi (%66,6) ve hematüri (%66,6; >100 RBC/HPF) izlemiştir. Hiperbilirubinemi >3 mg/dL hastaların %40'ında, aseptik piyüri ve CK yüksekliği ise %48,8'inde bildirilmiştir. Ayrıca, hastaların üçünde (%6,6) ARDS gelişmiş, sekizinde akciğer grafisinde infiltrasyon görülmüştür (86). Bizim çalışmamızda ise CRP yüksekliği %52,5 hastada (ortalama 12,4 mg/dL) saptanmış olup, trombositopeni oranı %82,5 ile benzer şekilde yüksek bulunmuştur. AST (%70) ve ALT (%65) yükselmeleri sık gözlenmiş, total bilirubin düzeyi ise hastaların %80'inde artmış olup, bunların %30'unda klinik sarılık tablosu gelişmiştir. Hematüri %7,5 gibi oldukça düşük oranda görülmüş, buna karşın eritrositüri (%77,4) ve lökositüri (%58,1) sık kaydedilmiştir. Kas enzimlerinden CK yüksekliği %60'ın üzerinde hastada mevcutken, LDH değerleri de belirgin yüksek bulunmuştur. Akciğer tutulumu açısından görüntüleme yapılan hastalarda ise alveolar hemoraji %26,5, akciğer infiltrasyonu %20,6 ve plevral efüzyon %5,9 oranında gözlenmiştir.

Bu bulgular, her iki çalışmada da sistemik inflamasyon ve karaciğer-böbrek tutulumu ön planda olmakla birlikte, bizim serimizde hiperbilirubinemi ve renal bulguların daha belirgin, Yunanistan serisinde ise hematüri ve CRP yüksekliğinin daha baskın olduğunu göstermektedir.

5.1. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Bu araştırma, Şanlıurfa yöresinde yetişkin leptospiroz olgularını sistematik biçimde inceleyen ilk çalışmalardan biri olması nedeniyle önemli bir özgünlük taşımaktadır. Bölgesel verilerin ortaya konması, hem hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin anlaşılmasına hem de klinik seyir ve komplikasyonların yerel dinamiklerle ilişkilendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca, elde edilen bulgular yalnızca literatüre katkı sunmakla kalmayıp, aynı zamanda klinik uygulamalara yol gösterici nitelik taşımakta ve özellikle yüksek riskli hasta gruplarının tanı, tedavi ve takip süreçlerinde pratik faydalar sağlamaktadır. Bu araştırmanın sınırlılıkları ise Öncelikle, çalışmanın retrospektif olarak tasarlanmış olması, veri kayıtlarının eksikliği ve heterojenliği nedeniyle bazı parametrelerin ayrıntılı analizini kısıtlamıştır. Ayrıca, tek merkezli bir çalışma olması, sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Hasta sayısının görece küçük olması da, özellikle prognostik faktörler ve mortalite ile ilişkili parametreler açısından güçlü istatistiksel analiz yapılmasına olanak vermemiştir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, leptospirozun gerçek insidansını daha doğru yansıtabilmek için prospektif, geniş örneklemli ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, bölgesel serotip dağılımlarının belirlenmesi ve çevresel risk faktörlerinin detaylı şekilde incelenmesi, hem koruyucu stratejilerin geliştirilmesi hem de erken tanı ve tedavi süreçlerinin optimize edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, Şanlıurfa Yöresinde yetişkin hastalarda leptospirozun epidemiyolojik özelliklerini, klinik seyirlerini, laboratuvar bulgularını ve uygulanan tedavi yaklaşımlarını ortaya koyan, 40 tane olgu serisinden oluşan ilk araştırmalardan biridir. Her ne kadar çalışmanın retrospektif tasarımı bulguların yorumlanmasını zorlaştırsa da, elde edilen veriler tarım ve hayvancılığın yoğun olduğu bölgede hastalığın klinik yükünü belirgin biçimde göstermektedir. Olguların büyük çoğunluğunun kırsal bölgelerde yaşaması ve sulama, tarım işleri ya da kuyu suyu kullanımı gibi çevresel maruziyetlere sahip olması, hastalığın bulaşmasında çevresel faktörlerin ve mesleki risklerin belirleyici olduğunu da ortaya koymaktadır.

Klinik tabloya bakıldığında, ateş, karın ağrısı, halsizlik ve miyalji gibi non-spesifik semptomların yanı sıra sarılık ve renal fonksiyon bozuklukları sık gözlenmiş; ağır seyreden olgularda alveolar hemoraji, plazmaferez gereksinimi ve yoğun bakım ihtiyacı dikkat çekmiştir. Ayrıca, bilirubin yüksekliği ve trombositopeni gibi laboratuvar parametrelerinin hastalık şiddeti ve yoğun bakım gereksinimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. İki hastada mortal seyir izlenmiş olup, bu durum özellikle çoklu organ tutulumu ve ağır laboratuvar anormallikleri olan olgularda prognozun kötüleştiğini göstermektedir.

Türkiye’de leptospiroz insidansına ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, çalışmamızın bulguları Şanlıurfa Yöresinde özellikle kırsal kesimde, tarım ile uğraşan ve kontrolsüz su kaynaklarıyla temas eden yetişkinlerde hastalığın düşündüğümüzden daha sık rastlanabileceğine işaret etmektedir. Yöredeki sosyoekonomik gelişmişlik düzeyinin görece düşük olması, eğitim seviyesindeki yetersizlikler ve hijyen ürünlerine erişimde yaşanan kısıtlılıklar, bölge halkını özellikle zoonotik ve enfeksiyöz hastalıklar açısından daha kırılgan hale getirmekte ve ciddi salgın risklerini artırmaktadır. Bu nedenle, yöredeki hem klinisyen farkındalığının artırılması hem de halk sağlığı düzeyinde koruyucu önlemlerin güçlendirilmesi gereklidir. Özellikle tarım ve hayvancılıkla uğraşan bireylerde koruyucu ekipman kullanımı, içme suyu güvenliğinin sağlanması ve risk gruplarının erken dönemde tanı testlerine yönlendirilmesi, hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmada önemli katkılar sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Obels I, Mughini-Gras L, Maas M, Brandwagt D, van den Berge N, Notermans DW, et al. Increased incidence of human leptospirosis and the effect of temperature and precipitation, the Netherlands, 2005 to 2023. *Euro Surveill.* 2025;30(15). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2025.30.15.2400611. PubMed PMID: 40248886; PubMed Central PMCID: PMC12007398.
2. Aydemir EA, Ozdemir Demirdelen AB, Gunal O, Taskin MH, Ture E, Kilic SS. [An Endemic Disease in the Black Sea Region: Leptospirosis]. *Mikrobiyol Bul.* 2025;59(1):102-10. doi: 10.5578/mb.202501106. PubMed PMID: 39878188.
3. Marotto LS, Marotto MS, Barrese TZ, Borges C, Guerra JM, Araujo LJT, et al. Leptospirosis and coinfections leading to fatal multiple organ and system failure. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2025;67:e26. Epub 20250414. doi: 10.1590/S1678-9946202567026. PubMed PMID: 40243798; PubMed Central PMCID: PMC11996032.
4. Cataldo C, Bellenghi M, Masella R, Busani L. One Health and sex and gender-related perspective in the ecosystem: Interactions among drivers involved in the risk of leptospirosis in Europe. A scoping review. *One Health.* 2024;19:100841. Epub 20240621. doi: 10.1016/j.onehlt.2024.100841. PubMed PMID: 39026545; PubMed Central PMCID: PMC11255102.
5. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:65-97. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8_5. PubMed PMID: 25388133; PubMed Central PMCID: PMC4442676.
6. Karpagam KB, Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance-an updated review. *Eur J Clin Microbiol*

Infect Dis. 2020;39(5):835-46. Epub 20200102. doi: 10.1007/s10096-019-03797-4. PubMed PMID: 31898795.

7. Dewi IP, Bagaskara AT, Anggitama AM, Damayanti KRS, Mukti I. Total atrioventricular block as a cardiac manifestation in Weil's disease: a case report. J Med Case Rep. 2025;19(1):91. Epub 20250303. doi: 10.1186/s13256-024-04970-w. PubMed PMID: 40033379; PubMed Central PMCID: PMC11877875.

8. Harran E, Hilan C, Djelouadji Z, Ayral F. Epidemiology of Leptospirosis: The First Literature Review of the Neglected Disease in the Middle East. Trop Med Infect Dis. 2022;7(10). Epub 20220924. doi: 10.3390/tropicalmed7100260. PubMed PMID: 36288001; PubMed Central PMCID: PMC9610218.

9. Liu YH, Chen YH, Chen CM. Fulminant Leptospirosis Presenting with Rapidly Developing Acute Renal Failure and Multiorgan Failure. Biomedicines. 2024;12(2). Epub 20240215. doi: 10.3390/biomedicines12020435. PubMed PMID: 38398036; PubMed Central PMCID: PMC10886720.

10. Efe C, Nasirglu N, Ozaslan E, Yuksel O, Tunca H, Sennaroglu E. Ascites and peritonitis due to leptospirosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(3):376-7. doi: 10.1097/MEG.0b013e328325d6a0. PubMed PMID: 20134259.

11. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev. 2001;14(2):296-326. doi: 10.1128/CMR.14.2.296-326.2001. PubMed PMID: 11292640; PubMed Central PMCID: PMC88975.

12. Raddi G, Morado DR, Yan J, Haake DA, Yang XF, Liu J. Three-dimensional structures of pathogenic and saprophytic *Leptospira* species revealed by cryo-electron tomography. J Bacteriol. 2012;194(6):1299-306. Epub 20120106. doi: 10.1128/JB.06474-11. PubMed PMID: 22228733; PubMed Central PMCID: PMC3294836.

13. Picardeau M. Leptospira and Leptospirosis. *Methods Mol Biol.* 2020;2134:271-5. doi: 10.1007/978-1-0716-0459-5_24. PubMed PMID: 32632877.
14. Nakamura S. Motility of the Zoonotic Spirochete Leptospira: Insight into Association with Pathogenicity. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3). Epub 20220207. doi: 10.3390/ijms23031859. PubMed PMID: 35163781; PubMed Central PMCID: PMC8837006.
15. Özdemir V, Diker KS. Köpek serumlarının Lestospirozis yönünden Mikroskopik Aglütinasyon Testi ve ELISA ile incelenmesi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi.* 1999;10(2):1-17.
16. Baron S. *Medical Microbiology.* 4th Edition ed: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
17. Davignon G, Cagliero J, Guentas L, Bierque E, Genthon P, Gunkel-Grillon P, et al. Leptospirosis: toward a better understanding of the environmental lifestyle of Leptospira. *Frontiers in Water.* 2023. doi: 10.3389/frwa.2023.1195094.
18. Yanagihara Y, Villanueva Sharon YAM, Nomura N, Ohno M, Sekiya T, Handabile C, et al. Leptospira Is an Environmental Bacterium That Grows in Waterlogged Soil. *Microbiology Spectrum.* 2022;10(2):e02157-21. doi: 10.1128/spectrum.02157-21.
19. Dhayabaran V, Chidambaram D, Krishnaswamy PR. Identification of compounds for improved growth of Leptospira in culture and isolation. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2020;96(1):114923. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114923>.
20. Nieves C, Vincent AT, Zarantonelli L, Picardeau M, Veyrier FJ, Buschiazzo A. Horizontal transfer of the rfb cluster in Leptospira is a genetic determinant of serovar identity. *Life Sci Alliance.* 2023;6(2). Epub 20221209. doi:

10.26508/lsa.202201480. PubMed PMID: 36622346; PubMed Central PMCID: PMC9736851.

21. Evangelista KV, Coburn J. *Leptospira* as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiol.* 2010;5(9):1413-25. doi: 10.2217/fmb.10.102. PubMed PMID: 20860485; PubMed Central PMCID: PMC3037011.

22. Lewicka AJ, Lyczakowski JJ, Pardyak L, Dubniewicz K, Latowski D, Arent Z. Beyond serology: saccharide profiling enables identification of antigenically similar *Leptospira* and prompts re-evaluation of bacterial lipopolysaccharide evolution. *Front Mol Biosci.* 2025;12:1581587. Epub 20250617. doi: 10.3389/fmolb.2025.1581587. PubMed PMID: 40600027; PubMed Central PMCID: PMC12208846.

23. Munoz-Zanzi C, Dreyfus A, Limothai U, Foley W, Srisawat N, Picardeau M, et al. *Leptospirosis-Improving Healthcare Outcomes for a Neglected Tropical Disease.* *Open Forum Infect Dis.* 2025;12(2):ofaf035. Epub 20250210. doi: 10.1093/ofid/ofaf035. PubMed PMID: 39963696; PubMed Central PMCID: PMC11832045.

24. Baharom M, Ahmad N, Hod R, Ja'afar MH, Arsad FS, Tangang F, et al. Environmental and Occupational Factors Associated with Leptospirosis: A Systematic Review. *Heliyon.* 2024;10(1):e23473. Epub 20231210. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23473. PubMed PMID: 38173528; PubMed Central PMCID: PMC10761560.

25. Terpstra WJ. *Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control.* WHO/CDS/CSR/EPH/2002.23. Geneva: World Health Organization, 2003.

26. Cunha M, Costa F, Ribeiro GS, Carvalho MS, Reis RB, Nery N, Jr., et al. Rainfall and other meteorological factors as drivers of urban transmission of leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(4):e0007507. Epub 20220411. doi: 10.1371/journal.pntd.0007507. PubMed PMID: 35404948; PubMed Central PMCID: PMC9022820.
27. Kuloglu E, Issever K. First report of human infection with *Leptospira interrogans* serovar Bratislava in the Eastern Black Sea region of Turkey. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2023;65:e48. Epub 20230908. doi: 10.1590/S1678-9946202365048. PubMed PMID: 37703119; PubMed Central PMCID: PMC10495113.
28. Correa MO. Human leptospirosis in Brazil. *Int J Zoonoses*. 1975;2(1):1-9. PubMed PMID: 1205669.
29. Sejvar J, Tangkanakul W, Ratanasang P, Dowell SF, Sangjun N, Bragg S, et al. An outbreak of leptospirosis, Thailand--the importance of the laboratory. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(2):289-95. PubMed PMID: 15916032.
30. Ranieri TM, Viegas da Silva E, Vallandro MJ, Oliveira MM, Barcellos RB, Lenhardt RV, et al. Leptospirosis Cases During the 2024 Catastrophic Flood in Rio Grande Do Sul, Brazil. *Pathogens* [Internet]. 2025; 14(4).
31. Di Azevedo MIN, Soares A, Ezepha C, Carvalho-Costa FA, Vieira AS, Lilenbaum W. Genetic Characterization and Zoonotic Potential of *Leptospira interrogans* Identified in Small Non-Flying Mammals from Southeastern Atlantic Forest, Brazil. *Trop Med Infect Dis*. 2025;10(3). Epub 20250227. doi: 10.3390/tropicalmed10030062. PubMed PMID: 40137816; PubMed Central PMCID: PMC11945321.

32. Monti G, Montes V, Tortosa P, Tejeda C, Salgado M. Urine shedding patterns of pathogenic *Leptospira* spp. in dairy cows. *Vet Res.* 2023;54(1):64. Epub 20230731. doi: 10.1186/s13567-023-01190-w. PubMed PMID: 37525220; PubMed Central PMCID: PMC10391894.
33. Özdemir V. Köpek serumlarının leptospiroz yönünden mikroskopik aglütinasyon testi ve ELISA ile incelenmesi [Doktora Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1998.
34. Medeiros LDS, Braga Domingos SC, Azevedo M, Peruquetti RC, de Albuquerque NF, D'Andrea PS, et al. Small Mammals as Carriers/Hosts of *Leptospira* spp. in the Western Amazon Forest. *Front Vet Sci.* 2020;7:569004. Epub 20201202. doi: 10.3389/fvets.2020.569004. PubMed PMID: 33344523; PubMed Central PMCID: PMC7738340.
35. Chow E, Deville J, Nally J, Lovett M, Nielsen-Saines K. Prolonged leptospira urinary shedding in a 10-year-old girl. *Case Rep Pediatr.* 2012;2012:169013. Epub 20120325. doi: 10.1155/2012/169013. PubMed PMID: 22606527; PubMed Central PMCID: PMC3350071.
36. Boey K, Shiokawa K, Rajeev S. *Leptospira* infection in rats: A literature review of global prevalence and distribution. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(8):e0007499. Epub 20190809. doi: 10.1371/journal.pntd.0007499. PubMed PMID: 31398190; PubMed Central PMCID: PMC6688788.
37. Musara C, Kapungu F. Addressing the burden of leptospirosis in Africa. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines.* 2025;11(1):16. doi: 10.1186/s40794-025-00250-7.
38. Hagedoorn NN, Maze MJ, Carugati M, Cash-Goldwasser S, Allan KJ, Chen K, et al. Global distribution of *Leptospira* serovar isolations and detections from

- animal host species: A systematic review and online database. *Trop Med Int Health*. 2024;29(3):161-72. Epub 20240213. doi: 10.1111/tmi.13965. PubMed PMID: 38351504; PubMed Central PMCID: PMC11076152.
39. Verma A, Brandt L, Runser S, Gruszynski K, Gallatin K, Morgan J, et al. Detection of pathogenic *Leptospira* spp. in herpetofauna in Central Appalachia. *Zoonoses Public Health*. 2022;69(4):325-32. Epub 20220206. doi: 10.1111/zph.12921. PubMed PMID: 35124897.
40. Müdürlüğü TCSBTSHG, Zoonotik Hastalıklar Daire B. Zoonotik Hastalıklar Hizmet İçi Eğitim Modülü. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2011. 209-29 p.
41. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0003898. Epub 20150917. doi: 10.1371/journal.pntd.0003898. PubMed PMID: 26379143; PubMed Central PMCID: PMC4574773.
42. Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biosci*. 2008;33(4):557-69. doi: 10.1007/s12038-008-0074-z. PubMed PMID: 19208981.
43. Bradley EA, Lockaby G. Leptospirosis and the Environment: A Review and Future Directions. *Pathogens*. 2023;12(9). Epub 20230916. doi: 10.3390/pathogens12091167. PubMed PMID: 37764975; PubMed Central PMCID: PMC10538202.
44. Doneray H, Keskin H, Akat H, Basaslan IH, Bagatir PS. Pediatric Leptospirosis: A Case Report and Review of Literature. *Eurasian J Med*.

2023;55(1):150-6. doi: 10.5152/eurasianjmed.2023.23380. PubMed PMID: 39128052; PubMed Central PMCID: PMC11075019.

45. Guernier V, Goarant C, Benschop J, Lau CL. A systematic review of human and animal leptospirosis in the Pacific Islands reveals pathogen and reservoir diversity. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5):e0006503. Epub 20180514. doi: 10.1371/journal.pntd.0006503. PubMed PMID: 29758037; PubMed Central PMCID: PMC5967813.

46. Reller ME, Wunder EA, Jr., Miles JJ, Flom JE, Mayorga O, Woods CW, et al. Unsuspected leptospirosis is a cause of acute febrile illness in Nicaragua. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2941. Epub 20140724. doi: 10.1371/journal.pntd.0002941. PubMed PMID: 25058149; PubMed Central PMCID: PMC4109853.

47. Rajapakse S, Fernando N, Dreyfus A, Smith C, Rodrigo C. Leptospirosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):32. Epub 20250502. doi: 10.1038/s41572-025-00614-5. PubMed PMID: 40316520.

48. Kamath R, Swain S, Pattanshetty S, Nair NS. Studying risk factors associated with human leptospirosis. *J Glob Infect Dis*. 2014;6(1):3-9. doi: 10.4103/0974-777X.127941. PubMed PMID: 24741223; PubMed Central PMCID: PMC3982353.

49. Sethi S, Sharma N, Kakkar N, Taneja J, Chatterjee SS, Banga SS, et al. Increasing trends of leptospirosis in northern India: a clinico-epidemiological study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(1):e579. Epub 20100112. doi: 10.1371/journal.pntd.0000579. PubMed PMID: 20084097; PubMed Central PMCID: PMC2797087.

50. Koizumi N, Muto M, Tanikawa T, Mizutani H, Sohmura Y, Hayashi E, et al. Human leptospirosis cases and the prevalence of rats harbouring *Leptospira interrogans* in urban areas of Tokyo, Japan. *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 9):1227-30. Epub 20090615. doi: 10.1099/jmm.0.011528-0. PubMed PMID: 19528143.
51. Daher EF, Lima RS, Silva Junior GB, Silva EC, Karbage NN, Kataoka RS, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(1):3-10. PubMed PMID: 20428646.
52. Desvars A, Jegou S, Chiroleu F, Bourhy P, Cardinale E, Michault A. Seasonality of human leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) and its association with meteorological data. *PLoS One*. 2011;6(5):e20377. Epub 20110531. doi: 10.1371/journal.pone.0020377. PubMed PMID: 21655257; PubMed Central PMCID: PMC3105052.
53. Orhan Ö, Elci H. Güneydoğu Türkiye'de Pediatrik Leptospirozun Epidemiyolojisi, Klinik ve Laboratuvar Bulguları. *International Journal of Pediatrics*. 2024;34(3):e142968. doi: 10.5812/ijp-142968.
54. Haake DA, Dundoo M, Cader R, Kubak BM, Hartskeerl RA, Sejvar JJ, et al. Leptospirosis, water sports, and chemoprophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2002;34(9):e40-3. Epub 20020404. doi: 10.1086/339942. PubMed PMID: 11941571; PubMed Central PMCID: PMC2662751.
55. Turhan V, Hatipoğlu M. Leptospiroz: “Yeni fark edilen eski bir enfeksiyon hastalığı”. *Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi*. 2013;29(3s):163-8. doi: 10.5835/jecm.omu.29.s3.012.
56. Sun AH, Liu XX, Yan J. Leptospirosis is an invasive infectious and systemic inflammatory disease. *Biomed J*. 2020;43(1):24-31. Epub 20200221. doi:

10.1016/j.bj.2019.12.002. PubMed PMID: 32200953; PubMed Central PMCID: PMC7090314.

57. Daroz BB, Fernandes LGV, Cavenague MF, Kochi LT, Passalia FJ, Takahashi MB, et al. A Review on Host-Leptospira Interactions: What We Know and Future Expectations. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:777709. Epub 20211125. doi: 10.3389/fcimb.2021.777709. PubMed PMID: 34900757; PubMed Central PMCID: PMC8657130.

58. Adler B, de la Pena Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):287-96. Epub 20090313. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.03.012. PubMed PMID: 19345023.

59. Miyahara S, Mori H, Fukuda K, Ogawa M, Saito M. Non-purulent myositis caused by direct invasion of skeletal muscle tissue by Leptospira in a hamster model. *Infect Immun.* 2024;92(2):e0042023. Epub 20240119. doi: 10.1128/iai.00420-23. PubMed PMID: 38240601; PubMed Central PMCID: PMC10870730.

60. Gulati S, Gulati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Lung India.* 2012;29(4):347-53. doi: 10.4103/0970-2113.102822. PubMed PMID: 23243349; PubMed Central PMCID: PMC3519021.

61. Petakh P, Isevykh V, Kamyshnyi A, Oksenykh V. Weil's Disease—Immunopathogenesis, Multiple Organ Failure and Possible Gut–Liver Axis Interactions. *Biomolecules.* 2022;12(12):1830. doi: 10.3390/biom12121830.

62. Chen HI, Kao SJ, Hsu YH. Pathophysiological mechanism of lung injury in patients with leptospirosis. *Pathology.* 2007;39(3):339-44. doi: 10.1080/00313020701329740. PubMed PMID: 17558862.

63. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(12):757-71. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00830-2. PubMed PMID: 14652202.
64. Vivero-Tellez D, Contreras-Ortiz JA, Flores-Martinez E, Gracia-Ramos AE. Weil's Disease with Multi-Organ Dysfunction: A Diagnostic Challenge. *Clin Med Res.* 2025;23(1):26-31. doi: 10.3121/cmr.2025.1963. PubMed PMID: 40527591; PubMed Central PMCID: PMC12172661.
65. Nicodemo AC, Duarte-Neto AN. Pathogenesis of Pulmonary Hemorrhagic Syndrome in Human Leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(6):1970-2. Epub 20210419. doi: 10.4269/ajtmh.20-1000. PubMed PMID: 33872210; PubMed Central PMCID: PMC8176490.
66. De Brito T, Silva A, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2018;60:e23. Epub 20180528. doi: 10.1590/s1678-9946201860023. PubMed PMID: 29846473; PubMed Central PMCID: PMC5975557.
67. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CR. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(1):142-8. doi: 10.1590/s1413-86702007000100029. PubMed PMID: 17625743.
68. Arrieta-Bechara CE, Carrascal-Maldonado AY. Ocular leptospirosis: a review of current state of art of a neglected disease. *Rom J Ophthalmol.* 2022;66(4):282-8. doi: 10.22336/rjo.2022.53. PubMed PMID: 36589326; PubMed Central PMCID: PMC9773111.

69. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes Infect.* 2000;2(10):1265-76. doi: 10.1016/s1286-4579(00)01280-6. PubMed PMID: 11008116.
70. Budihal SV, Perwez K. Leptospirosis diagnosis: competency of various laboratory tests. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(1):199-202. Epub 20130617. doi: 10.7860/JCDR/2014/6593.3950. PubMed PMID: 24596774; PubMed Central PMCID: PMC3939550.
71. Musso D, La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013;46(4):245-52. Epub 20130429. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.001. PubMed PMID: 23639380.
72. Wolff JW. *The Laboratory Diagnosis of Leptospirosis.* Springfield, Ill: Charles C Thomas, Publisher; 1954.
73. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-10):1-55. PubMed PMID: 9148133.
74. From: The Indian Society of Critical Care Medicine Tropical fever G, Singhi S, Chaudhary D, Varghese GM, Bhalla A, Karthi N, et al. Tropical fevers: Management guidelines. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(2):62-9. doi: 10.4103/0972-5229.126074. PubMed PMID: 24678147; PubMed Central PMCID: PMC3943129.
75. Goris MGA, Leeflang MMG, Loden M, Wagenaar JFP, Klatser PR, Hartskeerl RA, et al. Prospective Evaluation of Three Rapid Diagnostic Tests for Diagnosis of Human Leptospirosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2013;7(7):e2290. doi: 10.1371/journal.pntd.0002290.

76. Gültekin M. *Leptospira* türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Etkenlere Göre Enfeksiyonlar*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008. p. 2369-76.
77. Segura ER, Ganoza CA, Campos K, Ricaldi JN, Torres S, Silva H, et al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clin Infect Dis*. 2005;40(3):343-51. Epub 20050110. doi: 10.1086/427110. PubMed PMID: 15668855; PubMed Central PMCID: PMC2366057.
78. Guerra MA. Leptospirosis: public health perspectives. *Biologicals*. 2013;41(5):295-7. Epub 20130710. doi: 10.1016/j.biologicals.2013.06.010. PubMed PMID: 23850378; PubMed Central PMCID: PMC4629849.
79. Panagopoulos P, Terzi I, Karanikas M, Galanopoulos N, Maltezos E. Myocarditis, pancreatitis, polyarthritits, mononeuritis multiplex and vasculitis with symmetrical peripheral gangrene of the lower extremities as a rare presentation of leptospirosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2014;8:150. Epub 20140514. doi: 10.1186/1752-1947-8-150. PubMed PMID: 24885926; PubMed Central PMCID: PMC4038076.
80. Courdurie C, Le Govic Y, Bourhy P, Alexer D, Pailla K, Theodose R, et al. Evaluation of different serological assays for early diagnosis of leptospirosis in Martinique (French West Indies). *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2017;11(6):e0005678. doi: 10.1371/journal.pntd.0005678.
81. Ince N, Kilincel O, Demirel-Gugul T, Tanisman I, Altun G. Leptospirosis: a six-case report from west black sea, Turkey. *Infez Med*. 2020;28(1):91-7. PubMed PMID: 32172267.

82. Saltoglu N, Aksu HZ, Tasova Y, Arslan A, Canataroglu A, Dundar IH, et al. Leptospirosis: twelve Turkish patients with the Weil syndrome. *Acta Med Okayama*. 1997;51(6):339-42. doi: 10.18926/AMO/30774. PubMed PMID: 9439777.
83. Şencan İ, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M, Leblebicioğlu H. Leptospirozis’li hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*. 1998;32:273-83.
84. Esen S, Sunbul M, Leblebicioglu H, Eroglu C, Turan D. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(23-24):347-52. doi: 10.4414/smw.2004.10436. PubMed PMID: 15318284.
85. Marteli AN, Guasselli LA, Diament D, Marinho DS, Cunha GMD, Costa F. Factors associated with the lethality of human leptospirosis in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2025;41(6):e00144324. Epub 20250718. doi: 10.1590/0102-311XEN144324. PubMed PMID: 40699033; PubMed Central PMCID: PMC12315562.
86. Gkentzi D, Lagadinou M, Bountouris P, Dimitrakopoulos O, Triantos C, Marangos M, et al. Epidemiology, clinical and laboratory findings of leptospirosis in Southwestern Greece. *Infectious Diseases*. 2020;52(6):413-8. doi: 10.1080/23744235.2020.1739745.

Ek-2: Turnitin Raporu

velat-LEPTOSPIROZ.docx			
ORJİNALLİK RAPORU			
%8	%7	%1	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3	
2	www.mikrobiyolbul.org İnternet Kaynağı	%1	
3	tgd.org.tr İnternet Kaynağı	%1	
4	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1	
5	www.ahsm.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1	
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1	
7	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<%1	
8	www.greendog.com.tr İnternet Kaynağı	<%1	
9	app.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1	
10	www.ajol.info İnternet Kaynağı	<%1	
11	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<%1	
12	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1	

		<% 1
13	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
14	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
15	www.medrehab.sbm.ac.ir İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.hurriyet.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
17	www.uask2019.com İnternet Kaynağı	<% 1
18	TEKE, Zafer, ERCAN, Metin, ULAŞ, Murat, DALGIÇ, Tahsin, BOSTANCI, Erdal Birol and AKOĞLU, Musa. "Karaciğer sirozlu hastalarda laparoskopik kolesistektomi", Türk Cerrahi Derneği, 2010. Yayın	<% 1
19	Yaman, Aslı. "TCD ultrasonografi ile diyabetik retinopatili hastalarda serebral vazomotor reaktivitenin değerlendirilmesi", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Yayın	<% 1
20	jdigitaldiagnostics.com İnternet Kaynağı	<% 1
21	wjgnet.com İnternet Kaynağı	<% 1
22	Çatalbaş, Ali Özgün. "Futbolcularda Ayak Biyomekanik ve Antropometrik Parametrelerin Sıçrama Performansına Etkisi", Marmara Üniversitesi (Turkey) Yayın	<% 1

23	Musayeva, Günel. "Akut pankreatit'de kolesistektominin pankreatit atakları üzerine etkisi", Bezmialem Vakif University (Turkey) Yayın	<% 1
24	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
25	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
26	iyrsc.mehmetakif.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
27	jsurgmed.com İnternet Kaynağı	<% 1
28	ojs.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
29	scholar.archive.org İnternet Kaynağı	<% 1
30	tgkdc.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.azkurs.org İnternet Kaynağı	<% 1
32	www.diken.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
33	www.hpb2021.net İnternet Kaynağı	<% 1
34	www.mou.cz İnternet Kaynağı	<% 1
35	Güner, Özge. "Covid-19 Tanısı İle Yoğun Bakımda İzlenen Hastalarda Görülen Advers Olayların Değerlendirilmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 6 words

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat