



T. C.

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KAN DONÖRLERİNDE *LEPTOSPIRA* SEROPREVALANSININ
ELİSA YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

**ZEYNEP ÖZGE NACAK
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

Gaziantep

2017

T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KAN DONÖRLERİNDE *LEPTOSPIRA* SEROPREVALANSININ
ELİSA YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI**

ZEYNEP ÖZGE NACAK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

Gaziantep

2017

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KAN DONÖRLERİNDE *LEPTOSPIRA* SEROPREVALANSININ ELİSA
YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

ZEYNEP ÖZGE NACAK

Tez Savunma Tarihi: 05.01.2017
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Fahriye EKŞİ
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

Prof.Dr. Ayşen BAYRAM

Doç.Dr. Fahriye EKŞİ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

16.12.2016

Zeynep Özge NACAĞ

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen başta tez danışman hocam Doç. Dr.Fahriye EKŞİ'ye eğitim sürecimde deneyimlerini ve bilgi birikimleri ile her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL, Prof. Dr. Ayşen BAYRAM'a, Prof. Dr. Yasemin ZER'e teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen biricik aileme ve kuzenim Yrd.Doç.Dr. Gökhan KILIÇ'a teşekkür ederim. Yüksek lisans arkadaşlarım Gaye Hösükoğlu Çelikkan'a ve İrem Güneş'e teşekkür ederim. Desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Neslihan Candemir, Asena Beyza Cengiz, Ülkü Sena Uygur, Gizem Koyuncuoğlu ve Buse Bereket, Erman Uğurluer ve Bekir Titiz'e teşekkür ederim.

16.12.2016

Zeynep Özge NACAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Spiroketler	5
2.1.1. Diğer İnsan İle İgili Spiroketler	8
2.1.1.1. Oral Spiroketler	8
2.1.1.2. Genital Bölgedeki Patojen Olmayan Spiroketler	9
2.1.1.3. İntestinal Spiroketler	10
2.2. Leptospiralar	10
2.2.1. Tarihçe	12
2.2.2. Epidemiyoloji	13
2.2.3. Patogenez	16
2.2.4. Klinik Özellikleri	19
2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	19
2.2.5.1. Anikterik Leptospiroz	20
2.2.5.2. İkterik Leptospiroz	21
2.2.6. Örneklerin Toplanması, Taşınması ve Saklanması	23
2.2.7. Tanı	24
2.2.7.1. Özgül Olmayan Laboratuvar Bulguları	24
2.2.7.2. Özgül Laboratuvar Bulguları	25
2.2.7.2.1. Serolojik Testler	27
2.2.8. Tedavi	28
2.2.9. Korunma Ve Kontrol	29
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. Testin Kullanımı	31

3.2. Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi	32
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
6. KAYNAKLAR	44
7. EKLER	49
8. ÖZGEÇMİŞ	51



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CDC	: Center for Diseases Control and Prevention
CPK	: Creatine phosphokinase enzyme
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EIA	: Enzyme immun assay
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EMJH	: Ellinghausen-McCullough-Johnson Harris besiyeri
GİS	: Gastrointestinal sistem
HIV	: Human immunodeficiency virüs
IgG	: İmmünoglobülin G
IgM	: İmmünoglobülin M
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testi
KOH	: Potasyum hidroksit
IL-10	: Interleukin 10
MAT	: Mikroskopik Aglütinasyon Testi
mL	: Mililitre
NaOH	: Sodyum hidroksit
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PFGE	: Pulsed-Field Gel Electroophoresis
Ph	: Power of hydrogen
PNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
RIA	: Radio immun assay
RNA	: Ribonükleik asit
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik asit.
SPHS	: Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TC	: Türkiye Cumhuriyeti
TL-2	: Toll-like reseptör 2
TL-4	: Toll-like reseptör 4
TLR	: Toll-like reseptörleri
µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tıbbi açıdan önemli bazı spiroketler ve yaptığı hastalıklar .	6
Tablo 2. İnsan ile ilişkili diğer spiroketler	9
Tablo 3. Çalışmaya katılan donörlerin cinsiyete göre dağılımı	34
Tablo 4. Çalışmaya katılan donörlerin yaş aralıklarına göre dağılımı	34
Tablo 5. Çalışmaya katılan donörlerin meslek gruplarına göre dağılımı	35
Tablo 6. Çalışmaya katılan donörlerde <i>Leptospira</i> IgG antikor varlığı sonuçları	35
Tablo 7. Çalışmaya katılan donörlerde cinsiyete göre <i>Leptospira</i> IgG antikor varlığı sonucu	36
Tablo 8. Donörlerin yaş aralığına göre <i>Leptospira</i> IgG antikor varlığı sonucu	37
Tablo 9. <i>Leptospira</i> IgG antikor varlığının meslek gruplarına göre dağılımı	38

ÖZET

KAN DONÖRLERİNDE *LEPTOSPIRA* SEROPREVALANSININ ELISA YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Zeynep Özge NACAK

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

51 sayfa, Ocak 2017

Leptospira'lar organik maddelerin yaygın bulunduğu lağım ve çamurlu sularda uzun süre canlı kalabilen ve hatta üreyebilen spiral bakterilerdir. Leptospiroz, *Leptospira* cinsi bakterilerin neden olduğu, dünyada geniş yayılıma sahip bir enfeksiyon hastalığıdır. İnsanlarda enfeksiyon kaynağı genellikle hayvan idrarı ile doğrudan veya dolaylı temastır. Doğadaki en önemli kaynak kemiricilerdir. Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Kan Bankası'na başvuran kan donörlerinden elde edilen serum örneklerinde *Leptospira* IgG antikor varlığı araştırılması amaçlandı.

Bu çalışmada 30'u (%47) kadın, 64'ü (%53) erkek, 18-24 yaş aralığında olan 94 donörden alınan kan örnekleri araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan donörlerin meslekleri; 47'si (% 50) esnaf, 16'sı (%17)öğrenci, 10'u (% 10.6) kamu çalışanı, 8'i (%8.5) çiftçi, 9'u (%9.6) ev hanımı, 4'ü (%4.3) sağlık çalışanından oluşmuştur. Serum örneklerinde *Leptospira* IgG antikor varlığı Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile araştırıldı.

Çalışma kapsamına alınan 94 donör serumundan 88'inde (%93.6) antikor varlığı saptanmazken, 6'sında (%6.4) *Leptospira* antikor varlığı zayıf pozitif olarak saptandı. *Leptospira* IgG antikoru saptanan 6 donörün 4'ü (%6.2) erkek, 2'si (%6.7) kadın, meslek grubu olarak 2'si (%4.3) esnaf, 2'si (%22.2) ev hanımı, 1'i (%6.2) öğrenci, 1'i (%12.5) çiftçiden oluşmuştur.

Çalışmamızda sağlıklı donörlerde saptanan *Leptospira* IgG antikor pozitifliği, Leptospiroz'un bölgemizdeki zoonotik hastalıklar içerisinde ele alınması gerektiğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: *Leptospira* spp., IgG, ELİSA.

ABSTRACT

Investigation of the Seroprevalence of *Leptospira* in Blood Donors by ELISA

Zeynep Özge NACAK

Master Thesis, University of Gaziantep, Institute of Medical Sciences

Department of Medical Microbiology

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fahriye EKŞİ

51 pages, January 2017

Leptospira are spiral bacteria can survive for a long time in sewage and muddy water where organic matter is widespread. Leptospirosis is considered to be the causative agent of *Leptospira* bacteria species, widespread worldwide. In humans, the source of infection is usually direct or indirect contact with animal urine. Rodents are the most important source in the country. In this study, it was aimed to investigate the presence of *Leptospira* IgG antibody in serum samples obtained from blood donors at Gaziantep University Şahinbey Research Application Hospital Blood Bank.

94 donors, 30 (47%) female, and 64 (53%) male, aged 18-24 years participated in the study: 47 (50%) artisans, 16 (17%) students, 10 (10.6%) public employees, 8 (8.5%) agriculturist, 9(9.6%) housewives, and 4 (4.3%) health workers. The presence of *Leptospira* IgG antibody in serum samples was investigated using Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method.

Serum samples from the 94 donor taken at the study site showed that 88 (93.6%) had no antibody, while 6 (6.4%) had a weak positive *Leptospira* antibody. Of these 6, 4 (6.2%) were male, 2 (6.7%) were female, 2 (4.3%) were artisans, 2(22.2%)were housewives, 1 (6.2%) was a student, and 1 (%12.5) was agriculturist had a spouse who also tested positive.

Leptospira IgG antibody positivity detected in healthy porcine weeds suggests that Leptospirosis should be addressed in the context of zoonotic diseases in our region.

Key words: *Leptospira spp.*, IgG, ELISA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Leptospiroz, *Leptospira* cinsindeki patojen spiroketlerin neden olduğu, dünya çapında endişe verici şekilde geniş yayılım gösteren, bir zoonotik hastalık olarak sınıflandırılmıştır (1, 2). Esas olarak yabani ve evcil memeli hayvanların enfeksiyonu olup; kronik böbrek enfeksiyonu olan hayvanların idrarları ile çevreyi kirletmeleri sonucunda *Leptospira* lar doğada yaygın olarak devamlılık gösterirler. İnsanlarda enfeksiyon, hayvanların idrarları veya dokuları ile direkt olarak, daha sıklıkla nemli toprak veya sulardaki *Leptospira* larla indirekt olarak mukozal veya perkütan temas sonucu ortaya çıkar ve salgınlar gözlenebilir (3).

Leptospira lar her yerde yaşayabilirler. Suda serbest yaşayabildikleri gibi hayvanlarda renal enfeksiyona sebep olabilirler (3). Leptospiroz, infekte fare ve diğer memeli hayvanların idrarıyla kirlenmiş su, toprak ve besinlerle bulaşmaktadır (4-6). Asemptomatik enfeksiyon şeklinde olabileceği gibi; aseptik menenjit, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi çoğul organ tutulumlarıyla karakterize şiddetli semptomatik enfeksiyon şeklinde de seyredabilmektedir. Semptomatik enfeksiyon %90 oranında anikterik, %5-10 oranında ise Weil hastalığı denen ağır ikterik formda görülür (4,5).

Çiftçiler, veterinerler, mezbaha işçileri, madenciler, lağımcılar, yüzücüler ve kamp yapanlar hastalık açısından risk gruplarını oluştururlar (7-9). Anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar tetkiklerinde, destekleyici bulgular saptanan olgularda kesin tanı için etkenin izolasyonu gerekir. Ancak izolasyondaki güçlükler ve kültürün uzun sürede sonuç vermesi nedeniyle tanı genellikle serolojik testlerle konulur (10).

Ülkemizde sporadik olarak rastlanmaktadır. Genellikle teşhis konamayan ve sık rastlanan hastalıklardan biridir. Ilıman ve tropikal iklimlerde endemik olarak görülür. Klinik özellikleri hafif grip benzeri bir hastalıktan akut hayatı tehdit edici forma kadar değişir. Sıklıkla genç erkeklerde ilkbahar ve yaz mevsiminde görülmektedir (3).

Leptospirozun en ciddi formu olan Weil hastalığı sarılık, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, hemorajik diyatez ve yüksek mortalite ile karakterizedir. Olguların %90'ı sarılıksızdır; %5-10 olguda Weil hastalığı bulguları olan sarılık, kanamaya eğilim, renal yetersizlik, ateş vardır. Nadir olguda hemorajik miyokardit görülür. Kesin tanı başlıca serolojik testlerle konur. Ciddi hastaların tedavisinde penisilin ilk tercih edilecek antibiyotiktir. Oral doksisiklin tedavisi hastalığın hafif formlarında hastalık süresini kısaltmaktadır (3).

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Uygulama Hastanesi Kan Bankasına başvuran kan donörlerinden alınan serum örneklerinde ELISA yöntemi ile *Leptospira* IgG antikor varlığı araştırılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spiroketler

Spiroketler, prokaryot aleminde “*Spirochates*” sınıfının “*Spirochaetales*” takımında yer alırlar. Filogenetik sınıflandırmada *Spirochaetales* takımı; *Spirochaetaceae*, *Brachyspiraceae* ve *Leptospiraceae* ailelerine ayrılır. *Spirochaetaceae* ailesinde *Borrelia*, *Brevinema*, *Cristispira*, *Spirochaeta*, *Spironema* ve *Treponema* cinsleri; *Brachyspiraceae* ailesinde *Brachyspira* (*Serpulina*) cinsi ve *Leptospiraceae* ailesinde *Leptonema* ve *Leptospira* cinsleri bulunmaktadır. İnsan sağlığı açısından *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira* cinsleri önemlidir (11).

Spiroketler gram negatif, hareketli, ince, helikal kıvrımlı yapıya sahip spiral şekilli bakterilerdir. Genişlikleri 0.1 – 0.5 µm, boyları ise 10 – 50 µm arasında değişmektedir. Diğer bakterilere kıyaslandıklarında daha uzun (50 µm uzunlukta olabilirler) ancak çok daha ince bakterilerdir. Periplazmik aralıkta bulunan aksiyel fibril de denen endoflajellalar ile kendi eksenleri boyunca ileri-geri, eğilip-bükülme ve burğu şeklinde dalgalanma hareketleri yaparlar. Cinslere göre spiralleri dar- geniş, düzenli-düzensiz ve sık-seyrekle olabilmektedir. Benzer şekilde uçları sivri ya da çengel şeklinde olabilir (11).

Spiroketler oldukça nazik bakterilerdir. Laboratuvarında üretilmeleri zordur, özel besiyerlerine ve özel koşullara (düşük oksijen basıncı gibi) gereksinim duyarlar. Üreme hızları yavaştır; in vivo koşullarda bölünme zamanları 24-33 saattir (*E.coli*’nin 20 dakika). Patojenik treponemalar besiyerlerinde üretilemezler, *Treponema pallidum* gibi bazı türlerin canlılıkları tavşanlarda in vivo pasajlarda sağlanabilmektedir. Spiroketler esas olarak hücre dışı mikroorganizmalardır. Isıya ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) çok duyarlıdırlar. Hücre duvarları yapısal ve biyokimyasal olarak gram negative bakteri hücresi yapısında olmakla birlikte spiroketler pek çok bakterinin aksine Gram boyama yönteminde kullanılan anilin boyaları ile iyi boyanmazlar. Spiroketleri görebilmenin en iyi yolu karanlık alan veya faz kontrast mikroskobu ile incelemektir. Ayrıca akridin oranj gibi florokrom bir boyamada mikroskobu ile görüntülenebilirler (11).

Tablo 1. Tıbbi açıdan önemli bazı spiroketler ve yaptığı hastalıklar (11).

Patojenik Spiroket	İnsan Hastalığı	Vektör veya enfeksiyon kaynağı
<i>Treponema</i> <i>T.pallidum ssp.pallidum</i> <i>T.pallidum ssp.endemicum</i> <i>T.pallidum ssp.pertenue</i> <i>T.carateum</i>	Sifiliz 'Bejel' (endemik sifiliz) 'Yaws' 'Pinta'	Cinsel ilişki, kan transfüzyonu, transplasental Direkt temas Direkt temas Direkt temas
<i>Borrelia</i> <i>B.burgdorferi</i> <i>B.recurrentis</i>	Lyme'hastalığı Epidemik tekrarlayan ateş	Kene Vücut Biti
<i>Leptospira</i> <i>L.interrogans</i> <i>L.icterohaemorrhagica</i> <i>L.biflexia</i>	Leptospiroz	Kontamine hayvan idrarı ile temas

Doku örneklerinde ise gümüş boyama tekniği ile boyanırlar. Spiroketlerin şimdiye kadar herhangi bir toksin ürettikleri saptanmamıştır (11).

Spiroketler; sifiliz, borreliyo (‘Lyme’ hastalığı), leptospiroz gibi hastalık etkenidirler (Tablo 1).

Treponema cinsi bakteriler içinde; *Treponema pallidum*, *Treponema pallidum ssp.endemicum*, *Treponema pallidum ssp.pertenue* ve *Treponema carateum* gibi çeşitli tür ve alttürler insanlar için patojendir (11). *Treponema pallidum*’un neden olduğu sifiliz hala dünyanın birçok yerinde sağlık problemidir. ‘Syphilis’ sözcüğü ilk kez 1530’da İtalyan hekim Girolamo Francastoro’nun epik şiirinde yer almıştır. Hastalık ‘Lues Venerium’, ‘Morbus Gallicus’ isimleri ile de bilinmektedir (11). Sifiliz hastalığının başlangıcı ve yayılımı ile ilgili çeşitli görüşler günümüzde de halen tartışılmaktadır. Bir görüşe göre Christopher Coloumbus’un gemicileri ile Yeni Dünya ülkelerine ve şehirleşmenin artmasıyla da tüm Avrupa’ya yayılmıştır. Ülkemizde sifiliz Avrupa’dan (Frenk’den) gelen anlamında Frengi ismi ile de bilinmektedir (11). *T.pallidum* cinsel ilişki, kan transfüzyonu ve transplasental yolla bulaşmaktadır. *T.pallidum* ’un neden olduğu sifiliz hastalığı karakteristik olarak üç dönemdir; lokal primer enfeksiyondan sonra mikroorganizma tüm vücuda yayılır ve ardından aylar hatta

yıllar süren bir sessizlik dönemine girer. Üçüncü dönemde konakta meydana gelen hasarda immünopatoloji önemli rol oynar. Epidemiyolojik çalışmalar, sifiliz seroprevalansının ırk, yaş, eğitim, sosyoekonomik düzey ve yaşam yeri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (11).

Borrelia cinsi mikroskopik olarak 1873 yılında Obermeier tarafından gösterilmiş ve 1891 yılında Flugge tarafından vücut biti ile yayıldığı bulunmuştur. Dutton ve Todd 1905 yılında *Ornithodoros* kenelerinde bu spiroketleri göstermişlerdir. *Borrelia* cinsi içinde 'Lyme' hastalığı etkeni olan *Borrelia burgdorferi* ve tekrarlayan ateş etkeni olan *Borrelia recurrentis* insanlar için önemlidir. 'Lyme' hastalığı Amerika'da artropodlarla en sık bulaşan hastalıktır (11). *B.recurrentis* insandan insana bitlerle bulaşmaktadır. 'Lyme' hastalığı ise kene ile bulaşır. Her iki hastalığın patogenezi hakkında sınırlı bilgiler mevcuttur. *B.recurrentis*'in antijenik yapısının değiştirmesi immun yanıtı kaçmasını sağlamaktadır (11).

Leptospira cinsi içinde *Leptospira interrogans* ve *Leptospira biflexia* bulunmaktadır. İnsanlar için patojenik olan *L.interrogans*'tır. Leptospiraların oluşturduğu leptospiroz hastalığını 1886 yılında Weil tanımlamıştır. Leptospiroz ('Weil' hastalığı), dünyada en yaygın su kaynaklı zoonozdur (11). *L.interrogans* insan ve hayvanlarda leptospiroz etkenidir. Leptospiroz insanlarda zoonotik bir hastalıktır. *Leptospira*; kemiriciler, yarasalar, sığır, koyun,keçi ve diğer evcil hayvanlarda idrarında bulunmaktadır. Hayvanların idrarları ile atılan *leptospiralarla* yiyecekler kontamine olmaktadır. İnsanlar meslekleri nedeni ile (kanalizasyon işçileri, çiftçiler gibi) ya da tatlı sularda kano, sörf gibi su sporları yapanlarda bakteri sağlam deri ve konjunktivadan penetre olur, ardından hematojen yayılım ile çeşitli organlara ulaşır (11).

Spiroketlerin neden olduğu enfeksiyonlar tüm dünyada halk sağlığı açısından önemlidir. Toplumda vektör kontrolü, kişisel hijyen önlemleri ve seksüel yaşam özellikleri her zaman değiştirilebilir olmadığından etkili aşı geliştirilebilmesinde; hastalık oluşturan spiroketlerin moleküler biyoloji, patogenezi, ve immünoyoloji özelliklerinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. İmmünizasyonla kontrol altına alınabilmeleri için; bu patojenlere karşı oluşan immune yanıt ve konak-spiroket ilişkisi ile ilgili daha ayrıntılı bilgilere gereksinim vardır (11).

2.1.1. Diğer İnsan İle İlgili Spiroketler

T. pallidum ve onunla ilişkili patojenlere ilave olarak çok sayıda anaerobik treponema ve diğer spiroketler insanları enfekte edebilirler. Bu spiroketler, ağız boşluğunda (özellikle dişeti ceplerinde), genital bölge sebase sekresyonlarda, kolon ve rektumda bulunurlar (Tablo 2). Genel olarak bu mikroorganizmaların kommensal mikroorganizmalar olduğu kabul edilir. Ancak bu spiroketlerin diş eti iltihabı, periodontal hastalıkla ilişkisini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. İntestinal spiroketlerin aşırı çoğalması ile diyare ve diğer barsak bozuklukları arasında da ilişki bulunabilir (3).

2.1.1.1. Oral Spiroketler

İnsanda dişeti üstü ve altındaki plaklarda çeşitli spiroketler bulunur, bunların ancak küçük bir bölümünün invitro kültürü yapılabilmiş ve özellikleri belirlenmiştir. Kültürü yapılan ve tür düzeyinde belirlenen spiroketlerin *Treponema* cinsinde yer aldığı gösterilmiştir (Tablo 2) (3).

Tablo 2’de yer alan oral spiroketleri, sağlıklı dişetinden izole etmek güçtür. Ancak gingivitisli veya periodontal hastalığı olan hastalarda bu mikroorganizmaların prevalansları ve sayıları artar, dişeti dokusunun enflamasyonu, sıklıkla kemik rezorbsiyonu ardından da diş kaybına yol açar. Periodontal hastalığı olan hastaların

% 88-97’sinde dişeti altındaki plakta *treponemalar* saptanır. Periodontal hastalığı olmayan hastalarda en sık saptanan izolat, *T.socranskii* ‘dir; bunu *T. denticola* ve *T. pectinovorum* izler. Bu mikroorganizmalar periodontal hastalığı olmayanlara göre periodontal hastalığı olan hastaların büyük bölümünden izole edilirler. Oral spiroketlerin tümü *Treponema* cinsinde yer alır. İnsanda dişeti altındaki plaklarda 415’ten fazla kültür yapılmış veya yapılmamış bakteri türü yayımlanmıştır, fakat treponemalar bu bakteriler arasında en sık rastlanan gruplardan biridir. Periodontit gibi poli mikrobiyal enfeksiyonlarda etkenle enfeksiyon arasındaki ilişkinin ortaya konması güç olsa da oral spiroketler, daima etyolojide yer almaktadırlar (3).

Tablo 2. İnsan ile ilişkili diğer spiroketler (3).

	Bulunduğu yer	Türler
Oral Spiroketler	Diş Eti ceplerindeki dental plak	<i>Treponema amylovorum</i> <i>Treponema denticola</i> <i>Treponema lecithinolyticum</i> <i>Treponema maltophilum</i> <i>Treponema medium</i> <i>Treponema parvum</i> <i>Treponema pectinovorum</i> <i>Treponema putidum</i> <i>Treponema skolidontum</i> <i>Treponema socranskii</i> <i>Treponema vincentii</i> <i>Treponema minutum</i>
Deri ile ilişkili Spiroketler	Genital bölgede sebore sekresyonlar	<i>Treponema minutum</i> <i>Treponema phagedenis</i> <i>Treponema refringens</i>
İntestinal Spiroketler	Kolon, rektum, dışkı	<i>Brachyspira aalborgi</i> <i>Brachyspira pilosicoli</i>

2.1.1.2. Genital Bölgedeki Patojen Olmayan Spiroketler

T.phagedeni, *T.minutum*, *T.refringens* genital bölgedeki prepsiyum altı ve diğer epitelyal katlantı yerlerinde bulunan smegmada (sebore sekresyonları ve dökülmüş epitelyum hücrelerinden oluşur) yaşayan *Treponema* türleridir (3).

Normal floranın bu zararsız üyeleri, ciltten hazırlanan preparatların karanlık alan mikroskopisi ile incelemesinde yanlış olarak *T.pallidum* olarak tanımlanabilirler (3).

2.1.1.3. İntestinal Spiroketler

İntestinal kolon, rektum ve dışkıda spiroketlerin varlığı, 100 yıldan daha uzun süreden beri bilinmektedir. İntestinal spiroketlerin 1967 yılında “insan intestinal spiroketozisi” ile ilişkisinin saptanması, eşcinsel erkekler ve HIV ile enfekte kişilerdeki bu mikroorganizmanın prevalansının belirgin şekilde yüksek bulunmasında olduğu gibi diyare ve diğer gastrointestinal hastalıklarda intestinal spiroketlerin olası katkısına olan ilgi artmıştır (3).

Şu ana dek saptanan insan intestinal spiroketleri iki tür altında toplanır:

Brachyspira pilosicoli, *Brachyspira aalborgi*. *Brachyspira pilosicoli*, önceden *Serpulina pilosicoli* olarak isimlendirilmiş; ancak bu ve diğer *Serpulina* türleri (Ör: Domuzlarda dizanteri etkeni olan *B.hydysenteriae*) fenotipik özellikleri, rRNA gen sekans analizleri ve DNA hibridizasyon çalışmalarına göre *Brachyspira* olarak yeniden sınıflandırılmışlardır (3). İntestinal spiroketler ve hastalık arasında kesin ilişki kurulamamıştır. Spiroketler, sağlıklı bireylerde bulunabileceği gibi diyare ve diğer GİS semptomları olan bireylerde de saptanabilir (3).

2.2. Leptospiralar

Leptospiralar, Spirochaetales takımında, Leptospiraceae ailesinde, *Leptospira* cinsinde yer alırlar (12).

Geleneksel sınıflamada iki ana grup altında toplanırlar:

- 1- *L. interrogans* kompleksi
- 2- *L. biflexa* kompleksi

Her iki türde çok sayıda serovar bulunmaktadır. Serovarlar, lipopolisakkaridin O antijenik özelliklerine göre belirlenmektedir. Ortak antijenik özelliği olan serovarlar da serogruplar olarak tanımlanır (12).

İnsan ve memeli hayvanlarda hastalık yapan patojen *leptospiralar* *L. Interrogans* grubunda yer alan serovarlardır. Bu komplekste 200'ün üzerinde serovar bulunmakta olup, bunun yaklaşık yarısı insanlardan izole edilmiştir. *L. biflexa* grubunda ise; suda, nemli toprakta saprofit olarak yaşayan *leptospiralar* bulunur ve *L. biflexa* patoc serovar I suşu bazı tanı testlerinde antijen olarak kullanılmaktadır. Moleküler çalışmalar sonucunda *leptospiralar* günümüzde genetik benzerliklerine göre yeniden sınıflandırılmıştır. Buna göre 13 tür ve henüz isim verilmemiş 4 “genomospices” bulunmaktadır. *Leptospira* serovarlari ile virölans arasında ilişki yoktur (12).

Leptospiralar; 6-25 µm uzunluğunda, 0.1- 0.2 µm genişliğinde, sık (ort. 20 adet) spiralli, bir ya da iki uçlarından kıvrık, çok hareketli mikroorganizmalardır. Kıvrımlar arası yaklaşık 0.1-0.15 µm ve kıvrımın boyu yaklaşık 0.5 µm'dir. Hücrelerin arası sivridir ve bu sivri uçlardan biri veya her ikisi de genellikle kanca biçiminde kıvrıktır. Polar yerleşimli iki aksiyel filamentli (periplazmik flajella), periplazmik boşlukta bulunmaktadır. *Leptospiralar* transyonal (geri- ileri hızlı hareketler) veya rotasyonal (hücrenin eksenini boyunca hızlı bir şekilde) olmak üzere iki farklı hareket formu gösterirler. Bütün *leptospiralar*, morfolojik olarak ayırt edilmemektedir (3,12).

Boyalı preperatlarda çengel, soru işareti, C veya S harfi şeklinde görülürler. Karanlık alan mikroskopisinde mikroorganizmaya inci dizisi görünümü veren parlak tanecikler şeklinde spirallerin varlığı saptanır. Adi boyalarla boyanmazlar. Gümüşleme ya da Giemsa yöntemleri ile boyanabilirler (12).

Leptospiraların aksiyel filamentleri vardır. Filamentlerin kasılması sonucunda spiral bakteri eksenini etrafında dönerek ve aynı zamanda, ileri-geri giderek hareket ederler. Sporsuz, kapsülsüzdürler. Patojen ve saprofit *leptospiralar* morfolojik olarak farklılık göstermezler (12).

Leptospiralar aerop mikroorganizmalardır. Optimal üreme ısıları 28-30 °C 'dir. Zorunlu aerop organizmalardır. Gelişmeleri için optimum pH 6.8-7.4'dır (12). Vitaminler (vitamin B₂ ve B₁₂, büyüme faktörleridir), uzun zincirli yağ asitleri ve amonyum tuzlarını içeren basit besiyerlerinde üreyebilirler (12). *Leptospiralar*, at-koyun serumu içeren Noguchi, tavşan serumu içeren Korthoff, Fletcher, ya da sığır serum albumini ve Tween 80 içeren EMJH (Elling-hausen, McColloug, Johnson, Harris) besiyerlerinde aerop koşullarda, pH: 6.8-7.4; 28-30 °C'de ve karanlık ortamda üretilirler. Üremeleri yavaş olduğundan kültür besiyerleri 5-6 hafta süre ile inkübe edilmelidir. Katalaz ve oksidaz reaksiyonları pozitifdir (12).

50-55 °C'de 30 dakikada ölür, tripsin ve safrada erirler. Antiseptiklere duyarlıdır. Normal mide ve idrar asiditesinde kısa sürede harap olur iken, hafif alkali ortamlarda uzun süre canlılıklarını koruyabilirler (12).

Leptospiroz, *Leptospira* cinsindeki patojen spiroketlerin neden olduğu, dünya çapında yayılım gösteren zoonozdur. Esas olarak yabani ve evcil memeli hayvanların enfeksiyonu olup; kronik böbrek enfeksiyonu olan hayvanların idrarları ile çevreyi kirletmeleri sonucunda *Leptospira* ' lar doğada yaygın olarak devamlılık gösterirler. İnsanlarda enfeksiyon, hayvanların idrarları veya do kuları ile direk olarak, daha sıklıkla nemli toprak veya sulardaki *Leptospira* 'larla indirek olarak mukozal veya perkütan temas sonucu ortaya çıkar ve salgınlar gözlenebilir (12).

2.2.1.Tarihçe

Weil hastalığı, ilk kez 1886 yılında Adolp Weil tarafından "sarılık, nefrit, ateşle seyreden olgular" olarak tanımlanmıştır. Etken spiral mikroorganizmanın hasta kanında gösterilmesi ise 1914 yılına rastlar (12). Hemen ardından, "yedi gün ateşi" olarak tanımlanan hafif seyirli olgularda da leptospiraların etken olduğu gösterilmiş ve leptospirozun anikterik de seyredebileceği belirtilmiştir. Nitekim, ilerleyen yıllar içersinde, ateşle seyreden, anikterik, iyi seyirli olgularla karakterize salgınlar tanımlanmış, ev ve hendek farelerinin yarısının leptospira taşıdığı, dolayısıyla bulaşta önemli rolleri olduğu saptanmıştır. 1940'lı yıllarda ABD'de gözlenen anikterik, ateşli ve pretibial bölgede döküntü ile seyreden salgının etkeninin bir leptospira (*leptospira*

interrogans serovar autumnalis) olduğu ileriki yıllarda yapılan ileriye dönük serolojik çalışmada gösterilmiştir (12).

Günümüze gelinceye değin de, “şeker kamışı hastalığı, domuz çobanı, menenjit, pirinç tarlası ateşi, bataklık ateşi, Japon sonbahar ateşi, fare ateşi, yedi gün ateşi” gibi, hastalığın epidemiyolojik ve klinik özelliklerini yansıtan adlar altında, sporadik veya salgınlar şeklinde leptospiroz olguları tanımlanmıştır (12).

Genellikle iyi seyirli bir enfeksiyon hastalığı olarak değerlendirmesine karşın, ilk kez 1995 yılında Nikaragua’dan bildirilen SPHS (severe pulmonary hemorrhagic syndrome) epidemisi ardından ciddi seyirli leptospiroz olgu bildirimleri artmaya başlamış olup, önceki yılların iyi seyirli enfeksiyon hastalığı son yılların önemi giderek artan enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaya başlamıştır (12).

2.2.2. Epidemiyoloji

Leptospiroz; tropik, subtropik yörelerde, az gelişmiş, gelişmekte olan ülkelerde daha sık olmak üzere, dünyanın her tarafında görülebilen, yaygın zoonotik bir enfeksiyondur. İnsidans, tropik yörelerde yağmur mevsiminde; ılıman iklimlerde yaz sonu- ilkbahar başlarında en üst düzeydedir. Sadece Brezilya’da yılda 10.000’in üzerinde ciddi leptospiroz olgusu tanımlanmaktadır. Tayland’da 1995-2000 yılları arasında insidans 30 kat artış göstermiştir. Leptospiroz, bulaş yollarının özelliğinden dolayı, son yıllarda sadece gelişmekte olan değil, endüstri toplumu bireyleri için de sorun olmaya başlamıştır (13-15).

Leptospiraların en önemli rezervuarı fareler olup, ayrıca kedi, köpek, keçi, sığır, domuz, kuş, sürüngenler, çiftlik hayvanları, koyun, geyiklerde de enfeksiyon oluştururlar. Bazı türlerin belli konakları vardır. Örneğin; *L. Interrogans sv.icterohaemorrhagiae* farelerde, *Leptospira conicola* serovarı köpeklerde, *Leptospira gryppotyphosa* koyun ve çiftlik hayvanlarında enfeksiyona neden olur. Hayvanlar genellikle yaşamlarının ilk yılında enfekte olur ve bundan sonra tüm yaşamları boyunca zaman zaman ya da devamlı olarak leptospiraları idrarları ile doğaya yayarlar. Asidik olan köpek idrarında spiroket canlılığını kaybettiğinden, insanlarda *Leptospira conicola* serovarı ile enfeksiyona daha az rastlanır (12).

İnsanlarda enfeksiyonun kaynağı, genellikle enfekte hayvan idrarı ile doğrudan veya dolaylı temastır. İnsidans, sıcak ve nemli ortam koşullarında *leptospiraların* daha uzun süre hayatta kalmalarına bağlı olarak sıcak iklime sahip ülkelerde ılıman bölgelere nazaran çok daha yüksektir. Isının *leptospiraların* canlı kalmasında sınırlayıcı faktör olduğu ılıman bölgelerde yaz ve sonbahar mevsimlerinde, diğer taraftan canlı kalmayı engelleyen hızlı kurumanın olduğu sıcak iklimli bölgelerde yağmur mevsimlerinde hastalık insidansında artış görülmektedir; dolayısıyla hastalık mevsimseldir (3).

İnsanlar da dahil olmak üzere hayvanlar, ana konak ve tesadüfi konak olmak üzere ikiye ayrılır. Ana konak; enfeksiyonun endemik bulunduğu, genellikle hayvandan hayvana doğrudan temas ile bulaşın olduğu bir tür olarak tanımlanır. Enfeksiyon genelde erken yaşta oluşur. İdrardan kronik olarak salınımın prevelansı, hayvanın yaşı ile birlikte artar. Diğer hayvanların (insanlar gibi), ana konak ile indirekt temas sonucu enfekte olabilir. Hayvanlar bazı serovarların ana konağı olabilir; ama, diğer tesadüfi konaklarda hastalık şiddetli ya da ölümcül olabilir. En önemli ana konaklar küçük memelilerdir (3).

Bunlar enfeksiyonu küçük, evcil çiftlik hayvanlarına, köpeklere ve insanlara taşıyabilirler. Değişik kemirgen türleri, farklı serovarların rezarvuarları olabilir; fakat, sıçanlar genellikle *icterohaemorrhagiae* serogrubunun serovarları için, fareler genellikle serogrup ballum serovarları için ana konaktır. Evcil hayvanlar, ayrıca ana konak olabilir. Mandıra sığırları Hardjo ve Pomona serovarlarını; domuzlar Pomona, Tarassovi veya Brastislava serovarlarını ve köpekler Canicola serovarını barındırabilir. Ana konak ve serovarlardaki farklı varyantlar dünyanın her yerinde ortaya çıkmakta ve aralarındaki bu ilişki zamanla değişebilmektedir (3).

Yaygın serovarlar ve bunların ana konakları hakkındaki bilgi, hastalığın epidemiyolojisini anlamada gereklidir. Örneğin köpek leptospirozu, Kuzey Amerika'nın kuzeydoğu bölgesinde artmaktadır. Çok az vaka kültür ile teşhis edilebilmiştir; fakat seroloji, bunların sıklıkla grippotyphosa serovarı tarafından meydana geldiğini düşündürmektedir (16,17). Epidemiyoljik kanıtlar, rakunların ve muhtemelen kokarcaların rezervuar olduğunu göstermektedir. Vakalar özellikle yeni kentleşen varoş bölgelerde kümelenmektedir (17). Epidemiyolojideki bu değişimin bir sonucu olarak

köpek aşı kompozisyonu, grippotyphosa ve pomona serovarlarını içerecek şekilde değiştirilmiştir (3).

En sık bulaş yolu *leptospira* ile kontamine havuz, göl, kanal suyu, bataklık, pirinç tarlalarındaki sularla temas sonucu derideki yaralardan, ağız, burun, konjunktiva mukozalarından etkenin alınmasıdır (12).

Özellikle fare idrarı ile kontamine olmuş bataklık, kanalizasyonlar enfeksiyonun bulaşmasında önemli rol oynarlar. Şiddetli yağmurlar sonucu oluşan sel suları da *leptospiralar* için uygun ortamlardır ve sel sonrası salgınlar gözlenebilir. Endemik yörelerde yağmur yağışı ile ilişkili olarak mevsimsel salgınlar gözlenir. *Leptospiraların* dış ortamlarda yaşayabilmeleri için alkali pH yanı sıra, ısı da önemlidir. Optimal üreme ısısı 28-30 °C olduğundan leptospiroz ılıman iklimde daha sık görülür (14, 18, 19,20).

Leptospiroz olguları sıklıkla maden işçileri, askerler, çiftçiler balıkçılar, gemiciler, veterinerler ve kanalizasyon, mezbaha, pirinç tarlası gibi sulak alanlarda çalışanlarda görülür. Ancak son yıllarda çeşitli hobilerin artması ile ev hayvanı besleyenler, avcılar, göl-derede yüzen, rafting yapan, bisiklet binen, Hawaii adalarında tatile gidenler gibi gruplar da risk grubu olarak tanımlanmaktadır. Evde kedi besleme ile *L. australis* enfeksiyonu görülmesi arasında ilişki vardır. Laboratuvarda çalışırken enfekte örneğin göze sıçraması ya da hayvan ısırığı ile de *leptospiralar* insana bulaşabilir. Az gelişmiş veya gelişmemiş yörelere seyahat etme de, leptospiroz gelişimi açısından bir risk faktörüdür. İnsandan insana bulaş çok nadirdir. Nadiren, cinsel temas, anne sütü ile bulaşabildiği belirtilmektedir. Önceki yıllarda leptospiroz olgularının çoğunun genç erkek olmasına karşın, bulaş yollarının özelliklerinin değişmesi nedeniyle son yıllarda olgularda cinsiyet farklılığı gözlenmemekte ve enfeksiyon çocukluk veya ileri yaş grubunda da görülebilmektedir (21-25).

Mezbaha işçilerinde, kemirgen kontrol işçilerinde ve hayvanlarla temas gerektiren diğer mesleklerdeki insanlarda birçok enfeksiyonun sebebidir, bununla birlikte kanalizasyon işçilerinde, madencilerde, askerlerde, septik tank temizliyicilerinde, balık çiftliklerinde, pirinç tarlası işçilerinde ve şeker kamışı kesicilerinde dolaylı temas önemlidir. Tüm dünyada çiftlik hayvanı üreticiliği, büyük bir mesleki risk faktörüdür (12).

Leptospirozun kendine özgü klinik bulguları olmadığından ve büyük bir kısmı asemptomatik, subklinik ya da kendi kendini sınırlayan sistemik bir enfeksiyon şeklinde seyrettiğinden olguların çoğuna tanı konulamamaktadır (12).

Dünya çapında leptospiroz olguları, Uluslararası Leptospira Cemiyeti tarafından geliştirilen surveyans sistemi (<http://www.leptonet.net>) ile kayıt altında alınmaktadır (10). Yurdumuzda da bildirimi zorunlu bir hastalık (Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirimi Sistemi Laboratuvar Rehberi Grup C) olmasına karşın enfeksiyonun gerçek prevelansı ve insidansı bilinmemektedir. Hayvanlarda saptanan % 3.5-63.5 oranındaki seropozitiflik değeri göz önüne alınırsa, özellikle ılıman iklime sahip, sanitasyon koşullarının da iyi olmadığı yörelerimizde, leptospirozun bildirilen olgu sunumlarından daha yaygın olduğu öngörülebilir. Nitekim Çukurova yöresinde yapılan araştırmada hayvancılıkla uğraşanlarda %4.4 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Çiftçilik, balıkçılık ve sulu tarımla uğraşma yanı sıra mahkumlar da ortamda bulunan farelerden dolayı risk grubunda yer almaktadır (19-23,26). Türkiye’de leptospiroz ilk defa 1915 yılında Nüzhet ve Reşat Rıza Bey tarafından bildirilmiştir (10).

2.2.3. Patogenez

Çok geniş bir klinik yelpazesi olan leptospiroz patogenizinde, etkenin virulansı, inokülüm miktarı ile konak immun yanıtı ve genetik özellikleri rol oynamaktadır. Springfield salgınında, HLA-DQ6 genotip ile leptospiroz gelişimi arasında ilişki olduğu (Odds Ratio, 2.8; p:0.04) ve göl suyu içme ile HLA-DQ6 genotipi varlığının enfeksiyonun gelişiminde sinerjistik etki oluşturduğu gösterilmiştir (22).

Leptospiraların hareketli oluşu önemli bir virülans faktörüdür. Böbrek tübüllerinde penetre olmaları ve yayılmalarında, *Rickettsia prowazekii* invazyon geni ve *M. tuberculosis* adezyon geni ile homoloji gösteren, adezyon ve invazyonu yönlendiren genlerinin rolü vardır. Deri mukozalarından giriş yerlerinde, invazyonda virulan *L. Interrogans* serovar *icterohaemorrhagie* suşlarında gösterilen fibronektin bağlayan proteinler etkilidir. Ayrıca hemolizin, “hemolysis associated protein 1” (Hap1: Lip132) sfingomyelinaz C, sfingomyelinaz H aktiviteleri saptanmıştır. Patojen

serovarlarda bulunan LipL 32 yüzey proteini, insan immün yanıtının ana hedefidir ve interstisyel nefrit patojenizinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (26,27).

Mukozalardan ve masere deriden giren leptospiralar, kan dolaşımına karışıp BOS (Beyin omurilik sıvısı) ve humor aköz dahil tüm vücuda yayılırlar ve sistemik vaskülit meydana gelir, böylece spiroketlerin doku ve organlara yayılımı hızlanır (12). Leptospirozda primer patoloji, böbreklerde tübüler hasar ve karaciğerde hepatoselüler fonksiyon bozukluğudur. Ayrıca deri, mukoza, seröz yüzeyler, akciğer, kalp, adrenallerde kanamalar meydana gelebilir. Böbreklerde iskemi sonucu doku hipoksisi ve tübüler hasara bağlı olarak böbrek yetmezliği gelişir. Tübülüs lümeninde çok sayıda leptospira mevcuttur. Böbrekte *leptospiralar* konak savunmasından korunur ve enfeksiyonun gelişmesinde kaynak oluşturlar (12).

Leptospira enfeksiyonu geliştirilen hayvan modellerinde, böbrek histopatolojisi bakteri sayısı ile ilişkili olarak interstisyel nefrit bulgularını göstermektedir. Buna karşın, taşıyıcıların böbreklerinde patolojik bulgu saptanamaz. *L. Interrogans* glikoproteininin doymamış yağ asitlerinin, doza bağımlı olarak sodyum-potasyum ATPaz (adenozin trifosfataz atpaz) pompa aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle, i.v albumin uygulaması ATPaz inhibisyonunu düzelterek tedavide etkili bir yaklaşım olmuştur. Akut böbrek yetmezliği geliştiğinde lezyon esas olarak proksimal tübüldedir ve sodyum geri emilimi bozulmuştur. Ancak, hastalarda furosemid yanıtının bozuk olması, enfeksiyonun çıkan Henle kulpunu da etkilediğini göstermektedir. Tübüler hasardan, leptospiraların toksik etkisinin yanı sıra dolaşan immün komplekslerin neden olduğu glomerulonefrit de sorumludur. Endotelyal hasar sonucu, damar içi volüm azalmasına bağlı olarak oluşan hipovolemi ve hipotansiyon da böbrek yetmezliği gelişimine katkıda bulunur (26-29).

Ciddi leptospiroz olgularında sarılık sık gözlenir. Karaciğerde Kuppfer hücre hipertrofisi, parankimal hücrelerde sayı ve şekil değişikliği, kolestaz bulguları mevcuttur. Hepatoselüler fonksiyon bozukluğu sonucunda, transaminazlarda hafif yükselme saptanır. Karaciğerde leptospiralar nadiren görülür. SPHS olgularının akciğer dokularında PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile yoğun (10^6 bakteri/mg) miktarda leptospira olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, hayvan çalışmalarında akciğerde az miktarda bakteri olabileceği ancak bunlarda alveolar bazal membran boyunca

immunoglobulin ve kompleman depozitlerinin saptanmasının patogeneizde immun mekanizmalarının rolü olduğunu gösterdiği belirtilmektedir (26).

Enfeksiyonun ilk haftasında leptospiralar kan ve BOS'ta bulunur, ancak meningeal tutulum bulguları yoktur. İkinci haftada, özgül antikorların gelişimi sonucunda mikroorganizma BOS'tan kaybolur ancak bu immun dönemde aseptik menenjit gelişebilir (30).

Hastalığın seyri sırasında erken dönemde şiddetli kas ağrıları görülebilir. Kaslarda, miyofibrillerde sitoplazmik vakuoller, geç dönemde de PNL (Polimorf Nüveli Lökosit) infiltrasyonu saptanır (20,21,31). Leptospiroz olgularında nadiren, vaskülite bağlı fokal hemorajik myokardit gelişebilir. Ayrıca koroner arterit, aortit, perikardit gibi vasküler problemler gözlenebilir (12).

Hamilelik döneminde leptospiroz, düşük, erken doğum, ölü doğum veya nadiren konjenital leptospiroz gelişimi ile sonlanır. Septisemik dönemde emziren annelerin sütlerinde leptospiralar bulunur (26).

Leptospirozda bağışıklık genellikle humoraldir. Dolaşan özgül antikorlar, mikroorganizmanın opsonizasyonuna neden olur. Enfeksiyonu geçirenlerde uzun yıllar antikor pozitifliği devam eder (13,18,27,31). Akut leptospirozda, yüksek titrede aglütinan antikor olmasına karşın, bakteriyemi gözlenebilmesi, antilipopolisakkarit antikorlardan başka mekanizmalarında doğ al bağışıklıkta rolü olduğunu göstermektedir. *Leptospiralar*, Toll-like reseptör (TLR)-2 aracılığı ile hücreleri uyarır. Tipik gram negatif basiller ile Toll-like reseptör (TLR)-4'ü aktive ederler. Farklılığın nedeni, leptospiraların hücre duvarı lipid A kısmında, diğer gram negatif basillerde bulunmayan L-metilfosfat grubunun oluşudur. *Leptospira* glikoproteinleri, periferal kan mononükleer hücrelerinden, TNF (tumor necrosis factor) ve IL-10 (Interleukin 10) salgılanmasını sağlarlar (28,29).

2.2.4. Klinik Özellikleri

Bulaş bütünlüğü bozulmuş deri veya konjonktivadan olabilir. İnsandan insana bulaş çok nadirdir. Nadiren, cinsel temas, anne sütü ile bulaşabildiği belirtilmektedir. Enfeksiyon çoğunlukla subklinik ya da hafif seyirlidir. Enfekte kişiler çoğu zaman hastalığın farkında olmayabilir ya da tıbbi bakıma ihtiyaç duymayabilirler. Leptospirozun klinik seyri; bir hafta süren septisemik faz ve bunu takiben antikor üretimi ve *Leptospiraların* idrarla atılımı ile karakterize immun faz olmak üzere iki fazdan oluşur. Leptospirozun birçok komplikasyonu, hastalığın ikinci haftasında meydana gelen immun faz sırasında dokulardaki *leptospiraların* lokalizasyonu ile ilişkilidir (3).

Tanı konmuş vakaların büyük çoğunluğunda ani başlangıçlı ateş, soğuk algınlığı, baş ağrısı, miyalji, abdominal ağrı ve konjoktival kızarıklık gibi semptomlar görülür. Aseptik menenjit, bütün leptospiroz vakalarının %25'inden daha azında görülebilmektedir. Leptospirozlu bütün hastaların %5-10'unda hastalığın klinik seyri, sıklıkla çok hızlı ilerleyen ikterik form (Weil hastalığı) şeklindedir. Sarılığa ilaveten ikterik leptospirozlu hastalarda akut böbrek yetmezliği, pulmoner hemoraji ve kardiyak aritmi gelişebilir. Şiddetli vakalar, genellikle hastalığın seyrinin sonlarında ortaya çıkmaktadır ve bu %5-15 arasında değişen yüksek ölüm oranına neden olmaktadır (3).

2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Leptospiroz; enfeksiyonun bifazik seyirli ve asemptomatik olgularından, ciddi seyirli SPHS ve Weil Sendromuna uzanan geniş bir klinik yelpazede seyretmesi ve bazı hastalıklar taklit edebilmesi nedeniyle ön tanıda düşünülmez ise tanısı kolaylıkla atlanabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Salgınların epidemiyolojik verileri, olguların ancak dörtte birinde ateşli hastalığın geliştiğini göstermektedir. Endemik yörelerde asemptomatik enfeksiyon yaygındır. Veteriner, mezbaha işçisi gibi risk grubundan olanların %5-16'sında, herhangi bir klinik bulgu olmaksızın leptospira antikorları saptanmıştır (20-24).

İnkübasyon dönemi ort. 7-12 gündür. Hayvan ısırığı ile veya laboratuvar bulaşı olduğunda inkübasyon dönemi daha kısa (bir- iki gün) olabilmektedir (27,30,31,32).

Leptospirozun en önemli özelliği bifazik seyretmesidir(18,27,32,33):

1. Septisemik veya leptospiremik dönem: Bu dönemde leptospiralar kan, BOS ve diğer dokularda saptanabilir.
2. İmmun veya leptospirürik dönem: Bu evrede hastada özgül antikorlar oluşmuştur, kan ve BOS'da leptopiralara rastlanmaz ancak böbrek, idrar ve göz sıvısında bulunurlar.

2.2.5.1. Anikterik Leptospiroz

Leptospirozun en yaygın olan bu şekli, hafif veya orta şiddette seyreder, sekel bırakmaz, ölümle sonlanmaz. Hastalık; 40°C'ye kadar çıkabilen ateş, titreme, şiddetli baş ağrısı, kas ağrıları ile başlar. Baş ağrısı, frontal veya temporal bölgeye lokalize olup, analjeziklerle kontrol altına alınmayabilir. Genellikle paranspinal bölge ve boyunda olmak üzere şiddetli kas ağrıları vardır. Öyle ki, bu kasların üzerindeki deriye hafif basmakla hasta şiddetli ağrı duyar. Nadiren abdominal kasların etkilenmesi sonucunda hasta yaygın karın ağrısından yakınır. Akut batın ve enterik ateşle karışabilir. Hastalarda genellikle bulantı, kusma vardır, ilave olarak ishal veya kabızlık da olabilir (12).

Hastalığın ilk üç gününde en önemli gözlenen belirti ve bulguları, konjktiva damarlarının genişlemesi sonucu oluşan kızarıklık, ağrı, fotofobi, veya kanamadır. Herhangi bir tedavi uygulanmaksızın bir haftada kendiliğinden geçer. Ancak leptospiralar gözün ön kamarasına penetre olarak aylarca kalabilir ve geç dönemde kronik veya tekrarlayan üveite neden olabilirler. Üveite ikincil olarak göz içi basıncı artabilir. Prognoz genellikle iyidir ama nadiren gelişen katarakt ve ön kamara hipopiyonu kalıcı görme kaybına neden olabilir. Ayrıca iridosiklit, koriyoretinit, papillit, optik nörit gelişebilir (34).

Hastalığın ilk evresinde, leptospiralar kan, BOS ve dokulardan izole edilebilir. Leptospiremik evreden sonra bir-üç günlük asemptomatik dönemi takiben immün (leptospirürik) faz başlar. Bu dönemde hastada özgül antikorlar oluşmuş, leptospiralar kan ve BOS'tan kaybolmuştur. Ateş normaldir veya hafif yüksektir, bir-üç günde normale döner. Şiddetli baş ağrısı devam eder ve sıklıkla, gelişen aseptik menenjit ile ilişkilidir. Halüsinasyon gibi ciddi mental değişiklikler nadirdir, ancak orta şiddette

delirium sık gözlenir. Bulantı, kusma, karın ve kas ağrıları da devam etmektedir. İmmun dönemin en önemli fiziki bulguları; taşikardi, servikal veya yaygın lenfadenopati, döküntü, kas duyarlılığı, hepatosplenomegali bulgularıdır (27,32, 35).

Hastalarda göğüs ağrısı, öksürük olabilir. Hemoptizi nadirdir ve hafif derecededir. Endemik yörelerde, toplumdan kazanılmış pnömoni olgularında, geleneksel yöntemlerle etken gösterilmediği ve tedavinin başarısız olduğu durumlarda, etyolojide leptospiralar düşünülmelidir. Nadiren, solunum zorluğu sendromu şeklinde seyredebilmektedir, ancak bu klinik, ikterik leptospirozda daha sık gözlenebilir (36,37).

Hastalarda maküler, makülopapüler, eritematöz, purpurik döküntüler görülebilir. Döküntüler esas olarak gövdede olup, kendiliğinden geçer. *L.autumnalis* ve daha az oranda *L.pomona* serovarlarının etken olduğu Fort Bragg ateşinde pretibial bölgelerde 1-5 cm çaplı eritematöz döküntülerin olması karakteristiktir. Bu olguların çoğunda splenomegali saptanır (32).

İmmun dönemde en önemli klinik sendrom aseptik menenjit gelişimidir. Anikterik leptospiroz olgularının %90'ında, BOS'ta pleositoz mevcuttur ve bunların yarısında aseptik menenjit kliniği vardır. Leptospiral menenjitin özgül belirti ve bulguları olmadığından öyküden ve bifazik klinik gidişten şüphelinerek tanıya varılabilir (12).

Aseptik menenjit olgularının % 5-13'ünden, *L.interrogans* sorumlu tutulmaktadır. PCR gibi duyarlı tanı yöntemlerinin uygulandığı araştırmalarda ise bu oran % 40'lara yükselebilmektedir. Menenjit, genellikle birkaç günde sonlanır ve anikterik olgularda fatal seyretmez. BOS basıncı genellikle normal ya da hafif yükselmiştir ama lumbar ponksiyon uygulandığında, hastanın baş ağrısı dramatik bir şekilde iyileşir (27,37).

2.2.5.2. İkterik Leptospiroz

Leptospirozun en ölümcül seyredabilen bu ciddi formu daha çok *L.interrogans* sv. *icterohaemorrhagiae* enfeksiyonlarında tanımlanmıştır, ancak diğer serovarlar da Weil Sendromuna neden olabilir. Hastalık esas olarak, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, kanama, kollaps, bilinç bozukluğu ile karakterizedir. Anikterik leptospirozdan farklı olarak, septisemik fazdan sonra asemptomatik bir dönem gözlenmez ve septisemik faz belirti ve bulguları şiddetlenerek artar. Septisemik hafif

dönemi takiben gelişebileceği gibi bazı olgularda ilk günden ciddi, ağır semptom ve bulgularla başlayabilir. Ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, döküntüleri takiben enfeksiyonun ortalama 3-9. haftalarında karaciğer fonksiyonları bozulur, sarılık gelişir (12).

Olguların yaklaşık olarak 1/4'ünde hepatomegali saptanır. İyileştikten sonra kalıcı bozukluk olmaz. Akut viral hepatitin tersine, leptospirozda ateş daha uzun süre sürer. Konjunktival kızarıklık, baş ağrısı gibi belirti ve bulgularının yanı sıra, serum transaminaz düzeyindeki 2-3 kat artışa karşın CPK (Creatine phosphokinase) düzeyinin çok yükselmesi viral hepatitlerden ayırt edici laboratuvar özellikleridir (27,32,33).

Enfeksiyonun ikinci haftasından itibaren böbrek fonksiyonları bozulmaya başlar ve böbrek kan akımındaki ani azalmaya bağlı olarak akut tübüler nekroz gelişebilir. Leptospiroz olgularının % 16-40'ında akut böbrek yetmezliği görülmektedir. Oligüri, kötü prognozun önemli belirticidir. Ancak, önceki yıllarda ölüm genellikle gelişen böbrek yetmezliğinden iken, günümüzde hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz uygulamaları sonucunda böbrek yetmezliğinden ölüm oranı azalmıştır (38).

Akciğer tutulumunun insidansı %20-70 oranındadır. Öksürük, dispne, hemoptizi ile karakterize Solunum Zorluğu Sendromu (ARDS) prognozu sarılığın varlığı ile paralellik göstermez. Alveolar infiltrasyon, serum keratinin yüksekliği (265 mol/L üzeri) prognozun kötü olacağını belirler. Akciğer grafisinde, yama tarzında alveolar infiltrasyon ve intra-alveolar ve interstisyel hemorajiyi belirten yaygın konsolidasyon alanları mevcuttur (36,39,40).

Ciddi *L. autumnalis* enfeksiyonlarında nadiren cerrahi girişim uygulanabilecek düzeyde akut kolesistit gelişebilir (12).

Leptospirozun fatal seyirli bir diğer komplikasyonu da aritmi, atriyoventriküler blok, hemorajik miyokardit ya da konjestif kalp yetmezliği şeklinde seyredebilen kardiyak tutulumudur. Nadiren gözlenen adrenal kanama da ani ölüme neden olabilir (27,40).

Leptospiroz prognozunu belirleyen, mortalite üzerine etkili en önemli faktörler; ileri yaş, oligüri, serum kreatinin düzeyinde yükselme, lökositoz, aritmi, solunum sistemi bulguları, hipotansiyon gelişimidir (27,32).

Özellikle miyalji ve şiddetli baş ağrısı ile beraberinde ani başlayan ateşle gelen hastalarda leptospiroz ön tanıda yer almalıdır. Ayrıca tanıda; grip, viral hepatit, riketsiyozlar, bruselloz, toksoplazmoz, sıtma, o yörenin endemik atipik ateşle seyreden hastalıkları; sarı humma, dang gibi arboviral enfeksiyonlar, akciğer tutulumunda Hanta virus enfeksiyonu, Lejyoner hastalığı düşünülmelidir. Hemorajik bulgular geliştiğinde, viral hemorajik ateşten klinik olarak ayırt edilemez. Böbrek ve karaciğer tutulumu ile seyreden olgularda ön tanıda leptospiroz da düşünülmelidir (24,25,27,32,41,42).

2.2.6. Örneklerin Toplanması, Taşınması ve Saklanması

Leptospiralar, hastalığın ilk on günü boyunca kandan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve periton diyaliz sıvısından izole edilebilir. Örnekler antibiyotik tedavisi başlamadan ve hasta ateşli iken alınmalıdır. Optimum koşullar altında, bir veya iki kan damlası yatak başında besiyerine doğrudan inoküle edilir. Ticari kan kültür besiyerlerinde leptospiraların birkaç gün canlı kaldıkları üretilbildikleri bildirilmiştir. Taşıma besiyeri mevcut değildir; fakat kan, sitrat, oksalat veya heparin içeren tüplerde oda sıcaklığında taşınabilir. Sitrat ya da EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) içeren tüpler PCR (Polymerase Chain Reaction) reaksiyonunu inhibe etmektedir (3).

Hastalığın ilk haftasından sonra idrar kültürü yapılabilir. İdrar örnekleri, aseptik koşullarda, koruyucu madde içermeyen steril kaplara alınmalı ve en fazla bir saat içerisinde işlenmelidir. PCR için idrar örnekleri, uzun mesafelerde taşımaya imkan veren DNA / RNA koruyucu kaplara alınmalıdır (3).

2.2.7. Tanı

2.2.7.1. Özgül Olmayan Laboratuvar Bulguları

Leptospiroz olgularının yarısında eritrosit sedimentasyon hızı yükselmiştir. Özellikle ciddi olgularda anemi vardır. Lökosit sayısı $5.000 - 15.000 / \text{mm}^3$ olup, ciddi olgularda $50.000 / \text{mm}^3$ 'e değin çıkabilir. Genellikle nötrofil hakimiyeti vardır. İkterik leptospirozda, trombositopeni saptanır ama trombosit sayısı $50.000 / \text{mm}^3$ altına pek düşmez. Kan üre düzeyi hastalığın şiddetine göre değişir. Çoğu olguda 100 mg/dl altındadır. Serum kreatinin düzeyi de 8 mg/dl değerini nadiren geçer (3).

Anikterik olgularda KCFT (karaciğer fonksiyon testi) normal düzeyde iken, ikterik leptospirozda hafif-orta derecede yükselir. Serum CPK (kreatin kinaz enzimi), alkalen fosfotaz ve amilaz düzeylerinde belirgin artış vardır. Amilaz yüksekliği, ateş, karın ağrısı ile birlikte değerlendirildiğinde kolesistit ya da pankreatitle karışabilir. Sarılık, böbrek yetmezliği ve kanamalar ile karakterize Weil hastalığında ikter, hepatoselüler hasar sonucu olmayıp, sepsise bağlı kolestaz sonucunda oluşur. Serum bilirubini hafif ve orta seyirli, leptospirozda genellikle 20 mg/dl altında iken, Weil olgularında çok yükselmiştir ve normal düzeylere dönmesi haftalar alır. İdrarda orta derecede proteinüri, pyüri, mikroskobik hematüri, hastalığın ilk safhasında hyalen ve granüler silendirler saptanabilir (18,33,39).

Aseptik menenjit geliştiğinde alınan BOS örneğinde, basınç genellikle normal ya da hafif yüksek, protein normal ya da hafif yüksek ($50-100 \text{ mg / ml}$) glukoz normal düzeydedir. BOS (Beyin omurilik sıvısı)'da hücre sayısı $1000 / \text{mm}^3$ 'e ulaşabilir ancak genellikle $500 / \text{mm}^3$ altındadır ve başlangıçta PNL, takiben mononükleer hücreler hakimdir. BOS bulguları haftalarca hatta aylarca sürebilir (39).

Akciğer grafisi bulguları özgül değildir. Nonsegmental opasite, bazal lineer opasite, plevral enfüzyon saptanabilir (43).

2.2.7.2. Özgöl Laboratuvar Bulguları

Leptospiralar, hastalığın ilk yedi-on gününde kan ve BOS (Beyin omurilik sıvısı)'tan, ikinci haftasından itibaren de idrardan izole edilebilir. Ayrıca karaciğer, böbrek gibi biyopsi örneklerinin de kültürü yapılabilir. Örnekler dondurulmamalıdır. Antibiyotik tedavisi başlamadan, sodyum oksalatlı veya heparinli tüpe alınan kan 1500 devirde 15 dakika santrifüj edilir ve plazmadan hazırlanan preparat karanlık alan mikroskopunda incelenir, spiral mikroorganizmalar aranır, görülmez ise plazma 3000 devirde 30 dakika santrifüj edilerek dipten tekrar örnek hazırlanır. Karanlık alan mikroskopisinin duyarlılığı (%40) çok düşüktür (12).

Alanda sadece tek bir *leptospiranın* gözlenebilmesi için, örnek ml.de en az 10000 bakteri içermelidir (35,40). Ayrıca yöntemin özgüllüğü de çok düşüktür (%61.5), ancak deneyimli gözlerle incelendiğinde tanı koydurucudur. Örnekte fibrin gibi maddelerin varlığı yalancı pozitif sonuca neden olabilir (12).

Leptospiralar asit idrarda parçalandıklarından, mümkünse hastaya önce alkali diyet verilip, daha sonra idrar örneği alınmalıdır. Santrifüjden sonra dip çökeltiden yayma hazırlanır, Giemsa yöntemi ile boyanır. *Leptospiralar* ayrıca immunoflorans ve doku örneklerinde Warthin-Starry boyama yöntemi ile de gösterilebilirler (27,35,40,44).

Kültür için kan, idrar, BOS örneklerinin Fletcher, Khorthoff, EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson Harris (besiyeri; *Leptospira* için)), Noguchi besiyerlerine ekimi yapılır. Kan kültürü hastalık belirtilerinin hemen başlangıcında ve mümkünse yatak başında yapılmalıdır. Bu olası değilse, heparinli kan örneği laboratuvara gönderilmelidir. Sitratın inhibitör etki gösterdiği unutulmamalıdır (12).

Leptospiralar enfeksiyonun ikinci haftasından başlayarak haftalarca hatta bazen aylarca idrarda bulunduklarından genelde kültürü yapılan idrardır. Ancak, *leptospiralar* idrar asiditesinden olumsuz etkilendiklerinden hasta örnek alınmadan önce mümkünse alkali diyetle alınmalı, idrar alındığı zaman da hemen santrifüj edilerek sediment PBS (phosphate buffered saline) ile nötralize edildikten sonra ekim yapılmalıdır (12).

Kontaminasyonu önlemek için besiyerlerine antibiyotik (5 flourasil, vankomisin, neomisin, sülfat, polimiksin B ya da rifampisin) ilave edilir. 1:10, 1:100, 1:1000 dilüsyonlarda 0.5-1 ml örnek, 5-10 ml hacimdeki yarı katı besiyerlerine inoküle edilir ve 28-30 °C'de 6-8 hafta, hatta 4 ay inkübe edilir. Besiyerleri 3-4 gün sonra kontaminasyon açısından değerlendirilir ve genellikle 7. ve 21. günde subkültür yapılır (12).

Leptospiralar genellikle inkübasyonun 6-14. günlerinde besiyerinin yüzeyinden 0.5-1 cm aşağıda yoğun bir halka şeklinde ürerler. Buradan hazırlanan preparatlar karanlık alan mikroskopunda incelenir, ayrıca boyalı preparatlar hazırlanır, *Leptospiralar* cins - tür tayini için de özgül serogrup- serovar monovalan antiserumlarla aglütinasyon deneyleri yapılır (14,27,28).

Leptospiralar, makrolid, tetrasiklin, streptomisin, florokinolon, betalaktam grubu antibiyotiklere duyarlıdırlar. Pratik uygulamada duyarlılık testi yapılması bugün için önerilmemektedir (12).

Kültürün duyarlılığının düşük olması ve üremenin çok zaman almasından dolayı, günümüzde PCR rutin laboratuvarlarda giderek artan oranda kullanım alanı bulmaya başlamıştır (12). Son yıllarda PCR (Polimeraz zincirleme tepkimesi=Polymerase Chain Reaction) teknolojisinin bu alanda da kullanımı, örneklerden izolasyon oranını arttırmıştır (12). TaqMan PCR ile klinik ve çevre örneklerinde *leptospiralar*, patojen ve non-patojen ayırımı yapılarak ve kantite edilerek –ki kantitasyon progonuzun belirlenmesinde değerli olabilir- aynı gün içersinde saptanabilmektedir. Duyarlı (100 bakteri / ml) oluşu yanısıra antibiyotik tedavisi başlamış hastalarda da etkenin saptanabilmesi yöntemin avantajıdır (43). Fulminan vakalarda serokonversiyon oluşmayabilir. Bu nedenle ciddi olgularda özgül laboratuvar tanısı henüz IgM yanıtı oluşmadan PCR yöntemi ile konulabilir. Klinik örneklerinde RIA (Radioimmunoassay :Radyoimmün test) ya da EIA (enzim immunotest:enzyme immunoassay) yöntemi ile de leptospira antijenleri saptanabilmektedir (12).

Salgınlarda kaynağı saptamaya yönelik araştırmalarda PFGE (Pulsed-Field Gel Electroforesis) yöntemi ile 16 S rRNA saptanarak etken leptospira serovarı saptanır (35).

Referans laboratuvarlarında leptospira izolasyonu için hayvan deneyi de yapılabilir. Klinik örnekler yavru hamster ve kobayların deri altına veya peritona inoküle edilir. Ateş ve ikter gelişimi ardından hayvan ölmeden önce alınan periton sıvısı veya kalp kanındaki ya da öldükten sonra alınan biyopsi örneklerinde leptospiralar üretilir (12).

2.2.7.2.1. Serolojik Testler

Pratik uygulamada, leptospirozun laboratuvar tanısı genellikle serolojik yöntemler ile yapılmaktadır. Özgül aglütinan antikorlar, hastalığın birinci haftası sonunda belirir, 3-4. Haftada 1/100.000 titre gibi en yüksek düzeylere ulaşabilir. Hastalık geçtikten sonra antikor pozitifliği yıllarca 1/100 gibi düşük titrelerde devam edebilir. Erken dönemde “negatif sonuç alınabilmesi” yanısıra antijen havuzunda bulunmayan bir *leptospira* serovarı ile enfeksiyon oluştuğunda seroloji sonucunun “olumsuz” olacağı unutulmamalıdır. Ayrıca antibiyotik tedavisi de antikor yanıtını baskılar. Bu nedenlerden dolayı, antikor yanıtının saptanamaması durumunda 2 hafta sonra test tekrarlanmalıdır. Kültürde üreme olan hastaların %10’unda, seroloji olumsuz sonuç vermektedir. Serolojik testler ile serotip saptanmaz (12).

Slide Mikroaglütinasyon Test: O yöre için seçilmiş leptospira serovarlarından hazırlanan antijenin kullanıldığı, basit, hızlı bir tarama testidir. Duyarlılığı, özgüllüğü düşüktür ama klinik bulgular varlığında testin pozitif sonucu tanı koydurucudur (45).

MAT (Mikroskobik Aglütinasyon Testi) : Leptospirozun serolojik tanısında referans standart yöntemdir. Hasta serumunda *leptospiralar*ı aglütine eden antikorların varlığı araştırılır. Deneyde, canlı ve patojen *leptospiralar* kullanıldığından; yapılması, kontrolü, değerlendirmesi zor bir testtir. Daha önceden seronegatif olduğu bilinen hastada 1/100 üzerindeki titreler anlamlı iken, endemik yörelerde seropozitiflik oranı yüksek olduğundan sonuçları değerlendirirken dikkatli olmalı, titrasyon artışı (4 kat) varlığında tanı konmalıdır. Semptomları olan hastada, 1/800 ve üzeri pozitif sonuç geçirilmekte olan ya da yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonun güçlü kanıtıdır (12).

Makroaglütinasyon test ile alınan pozitif sonuç, makroaglütinasyon yöntemi ile doğrulanmalıdır (44, 46,47).

Kompleman birleşmesi deneyi; zahmetli bir deneydir, aynı zamanda özgüllüğü de düşüktür ve standardize değildir (35).

İndirekt hemagglütinasyon testi ise CDC (Centers for Disease Control) tarafından geliştirilmiş olup, leptospira antijeni ile kaplanmış koyun eritrositleri kullanılarak leptospira antikorlarının varlığı araştırılır (12).

ELISA (Enzim İmmunotest:Enzyme Immunoassay): Özgül leptospira IgM antikoruna araştırılabilmektedir. ELISA kitlerinde antijen olarak non-patojen *L.biflexa patoc I* suşunun kullanılması teste uygulama kolaylığı sağlanmaktadır. Ancak, MAT yöntemine göre daha duyarlı olmasına karşın, özgüllüğü daha düşüktür. Endemik bölgelerde sağlıklı kişilerde %25'e varan oranlarda ELISA IgM pozitifliği saptanmıştır.

Immunblot yöntemi ile yapılan çalışmalar umut vaat etmektedir (48). Antijen olarak sentetik polimerlerin kullanıldığı mikrokapsül aglütinasyon testi ile bazı serovarlar saptanamamaktadır (12).

2.2.8. Tedavi

Leptospirozda, uygun tedaviye başlanabilmesi, dolayısıyla tedavinin etkili olabilmesi için erken tanı çok önemlidir. Zamanında başlanan tedavi sonucunda ateşli dönem kısalmır; böbrek, karaciğer, meningeal komplikasyonların gelişmesi önlenir. İmmun fazda artık olaylar antijen – antikor reaksiyonuna bağlı geliştiğinden tedavinin etkin olduğu faz leptospiremik evredir. Semptomatik leptospirozun dördüncü gününden sonra tedaviye başlamanın yararı olmadığı belirtilmektedir (12).

Edward ve ark (49), enfeksiyonun 6-7. günlerinde penisilin G tedavisi (2 milyonU x 4-5 gün) başladıkları hastalarında, kontrol grubuna göre leptospirünün durması dışında herhangi bir klinik etki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Buna karşın, Watt ve ark (50), semptomların 9. gününde penisilin tedavisine (15 milyonU x 4-7 gün) başladıkları hastalarında leptospirünün düzeldiğini, ateşin ve hastanede yatma süresinin kısaldığını, serum kreatinin düzeyinde düzelme olduğunu belirtmişlerdir. Bu alanda yapılan çeşitli araştırmalarda, klinik ve serovar değişkenlikleri, uygulanan tedavinin doz ve süresindeki farklılıklar, sonuçların aynı zeminde tartışılmasını da kısıtlamaktadır. Etkili olabilmesi için tedavinin leptospiremik dönemde başlanması gereklidir, ancak bu yorum

“geç kalınan olgularda antibiyotik tedavisi uygulanmamalıdır” sonucunu doğurmaz (12).

Hafif – orta derecede leptospiroz olgularının tedavisinde 5-7 gün süre ile 2 x 100 mg doksisisiklin (doxycycline) oral veya 4 x 500-750 mg ampisilin (ampicillin) oral veya 4 x 500 mg amoksisilin (amoxicillin) oral, ciddi enfeksiyonların tedavisinde, 4 x 1.5 milyon U penisilin G i.v. kullanılır. Penisilin tedavisi sırasında nadiren Jarish-Herxheimer reaksiyonu gelişebilir (51).

Panaphut ve ark. (48), ağır leptospiroz olgularının tedavisinde penisilin ve seftriakson uygulamasını karşılaştırılmışlar, morbidite ve mortalite açısından bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Seftriakson, kullanım kolaylığı avantajından dolayı ve özellikle anafilaksi dışı penisilin alerjisi olan hastalarda tedavide alternatif bir antibiyotiktir. Üveitte, standart tedaviye siprofloksasin eklenmesi önerilmektedir (12).

Leptospiroz olguları, kanama, hipotansiyon, böbrek yetmezliği açısından dikkatle izlenmelidir. Akut böbrek yetmezliği erken dönemde saptanırsa sadece potasyum ve sıvı replasman tedavisi ile başarılı yanıt alınabilir. Sodyum ve sıvı kaybı devam eder, oligürik böbrek yetmezliği, akut tübüller nekroz gelişirse hata gecikmeden dialize alınır. Akut böbrek yetmezliği gelişmiş SPHS olgularında diyalize ne denli erken başlanırsa mortalite oranının o ölçüde azaldığı gösterilmiştir (12). Hastalarda ateş, ağrı, kusma, kanamalara yönelik destekleyici tedavi uygulanır. Ciddi trombositopenide kısa süreli steroid kullanılması önerilmektedir (12).

2.2.9. Korunma Ve Kontrol

Leptospiroz önlenmesi zor bir zoonotik enfeksiyondur. Çünkü; (12)

1-*Leptospiralar* çok sayıda hayvan türünde bulunurlar ve çoğunda herhangi bir hastalık oluşturmaksızın böbrek tübüllerinde uzun süre canlılıklarını korurlar. Hatta hayvanların aşılansması sonucunda hayvanlar hastalanmakta ancak, maalesef leptospiroz devam ettiğinden hayvan-insan bulaş zinciri kırılmamaktadır.

2-Rezervuar olan vahşi hayvanlar, evcil hayvanları sürekli olarak enfekte ederler. Tüm hayvan türlerinden leptospirozun eliminasyonu güç görünmektedir (12).

Özellikle endemik yörelerde yaşayanlara su-besin hijyeni, kontamine sulara girilmemesi, yüzülmemesi konularında ve yağışlardan sonra olası tehlikelere karşı eğitim verilmelidir. Kanalizasyon mezbaha işçileri çizme, eldiven gibi uygun koruyucu kıyafetler giyilmelidir. Önemli kaynak olan farelerle savaşım gereklidir (12).

Küba, Çin ve Rusya'da ölü leptospira aşısı ile geniş kitlelerin aşılandığı, yüksek oranda bağışıklık sağlandığı ve yan etki gözlemlenmediğine ilişkin yayınlar olmasına karşın; bağışıklamanın uzun dönem etkilerini gözlemek için zamana gereksinim vardır ve henüz uluslar arası geçerliliği olan, lisansı alınmış *leptospira* aşısı yoktur. İnsanlarda hastalığa neden olan çok sayıda leptospir serovarı bulunduğundan, polivalan özellikte aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (12).

Profilakside, doksisisiklin (200 mg / hafta, oral) önerilmektedir. Doksisisiklin profilaksisinin morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkisi olmasına karşın, yarılanma ömrünün 18 saat olası nedeni ile endemik yörelerde yaşayanlara uygulanmasının pratik değeri yoktur. Profilaksi, endemik yörelere giden askerlere, yine bu yörelerde su ile temas etme olasılığı olan sporları yapacak olan turistlere önerilmelidir (12).

3. MATERYAL VE METOD

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kan Bankası Ünitesine 10 Kasım 2014-12 Aralık 2014 tarihleri arasında kan bağışında bulunan 94 kan donöründen alınan serum örneklerinde ELİSA testi ile IgG antikor varlığı araştırıldı.

Değerlendirmede kan donörlerinden alınan kan örneklerinde, *Leptospira* IgG ELİSA testi uygulanarak değerlendirildi. Araştırma kapsamına alınan kan donörlerinin demografik bilgileri kaydedildi. Çalışma öncesinde araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 10.11.2014 tarihinde 352 karar numarası ile onay alındı (Bkz. Ek).

3.1. Testin Kullanımı

Leptospira IgG ELİSA testi (DRG International Inc., ABD) serum ve plazma örneklerinde *Leptospira biflexia*'ya (serovar patoc 1) karşı antikor varlığını araştırır. Kan donörlerinden alınan örnekler 3000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilip, serum örnekleri elde edildi. Serum örnekleri steril koşullarda 4 °C'de test uygulanıncaya kadar saklandı. Test uygulanıncaya kadar alınan serum örnekleri; 2 °C – 8 °C'de 5 güne kadar muhafaza edilebilirken, -20 °C'de 3 ile 6 ay arası dondurularak muhafaza edilebilir. Lipemik ve hemoliz olmuş serumlar çalışılmadı.

Test uygulanmadan önce tüm örnekler ve reaktiflerin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Hava kabarcığı oluşumu, test sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu yüzden serum örnekleri çalışılırken hava kabarcığı oluşumu engellendi. Pozitif ve negatif kontroller kullanıma hazırды.

ELİSA testinin uygulanışı ve sonuçların değerlendirilmesi aşamaları aşağıdaki gibi gerçekleştirildi:

1. Kitteki kuyucuklar numaralandırıldı.
 2. Hasta serumları seyreltme tamponu ile 1:40 oranında seyreltildi (10 µg serum ve 390 µg seyreltme tamponu kullanıldı. 1 numaralı kuyucuğa (negatif kontrol) 100 µl eklendi ve 2 numaralı kuyucuğa (pozitif kontrol) 100 µl eklendi.
 3. Oda sıcaklığında 10 dakika inkube edildi ve yıkandı. Yıkamadan sonra kuyucuklar kağıt havlu üzerine ters çevrilerek fazla sıvı uzaklaştırıldı.
 4. Her kuyucuğa 2 damla (100 µL) enzim konjugat eklendi.
 5. Oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi ve yıkandı. Yıkamadan sonra fazla yıkama tamponunu çıkarmak için kağıt havlu üzerine ters çevrilerek fazla sıvı uzaklaştırıldı.
 6. Her kuyucuğa 2 damla (100 µL) kromojen eklendi.
 7. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi.
 8. Her kuyucuğa 2 damla (100 µL) durdurma solüsyonu eklendi. Şerit tutacağından yanından işaret parmağı ile nazikçe 15 saniye tutarak solüsyonunun karışması sağlandı.
 9. Durdurma solüsyonunu ekledikten 1 saat sonra sonuçlar okundu.
- Test basamakları tamamlandıktan sonra ELİSA okuyucusu ile 450/620-650 nm’de sonuçlar okundu. Çalışmada bir negatif ve bir de pozitif kontrol kullanıldı. Kontrollerin beklenen değerleri şu şekildeydi; 0.0 ile 0.3 OD birimi **Negatif kontrol**, 0.5 ve üzeri OD birimi **pozitif kontrol**.

3.2. Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kitin tüm basamakları uygulandıktan sonra ELİSA okuyucusu ile test sonuçları değerlendirildi. Buna göre;

- 0.0 ile 0.3 OD birimi arası ya da renk değişimi olmayan örnekler *Leptospira* IgG antikor varlığı **negatif** olarak kabul edilirken,
- 0.3 ile 1 OD birimi arası zayıf pozitif
- 1 OD birimden büyük olanlar ise pozitif olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 22.0 Paket programı kullanıldı. Çalışmamızda *Leptospira* IgG antikor varlığı pozitifliği düşük düzeyde saptandığı için istatistiksel farklılıklar değerlendirilemedi.



4. BULGULAR

Çalışmada Kan Bankasına başvuran 94 kan donöründen alınan kan örnekleri çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan hastaların 64'ü (% 68.1) erkek, 30'u (% 31.9) kadınlardan oluştu (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya katılan donörlerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı	(%)
Kadın	30	31.9
Erkek	64	68.1
Toplam	94	100.0

Yaş aralıklarına göre dağılımı ise 18-27 yaş aralığında 37 (%39.4), 28-37 yaş aralığında 19 (%20.2), 38-47 yaş aralığında 15 (%16), 48-57 yaş aralığında 22 (%23.4), 57 yaş ve üzerinde 1 kişi (%1.1) bulunmaktaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya katılan donörlerin yaş aralıklarına göre dağılımı

Yaş Aralığı	Sayı	(%)
18-27 yaş	37	39.4
28-37 yaş	19	20.2
38-47 yaş	15	16.0
48-57 yaş	22	23.4
57 yaş ve üzeri	1	1.1
Toplam	94	100.0

Çalışmaya katılanların mesleklere göre dağılımı ise, esnaf grubunda 47 (%50), öğrenci grubunda 16 (%17), kamu çalışanı grubunda 10 (%10.6), çiftçi grubunda 8 (%8.5), ev hanımı grubunda 9 (%9.6), sağlık çalışanı grubunda 4 kişi (%4.3) olarak belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya katılan donörlerin meslek gruplarına göre dağılımı

Meslek Grubu	Sayı	(%)
Esnaf	47	50.0
Öğrenci	16	17.0
Kamu çalışanı	10	10.6
Çiftçi	8	8.5
Ev hanımı	9	9.6
Sağlık Çalışanı	4	4.3
Toplam	94	100.0

Alınan 94 kan örneğinden 6'sında (% 6.4) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif olarak saptandı, 88'inde (% 93.6) *Leptospira* IgG antikor varlığı saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya katılan donörlerde *Leptospira* IgG antikor varlığı sonuçları

<i>Leptospira</i> IgG antikor varlığı	Sayı	(%)
Negatif	88	93.6
Zayıf Pozitif	6	6.4
Toplam	94	100.0

Leptospira IgG antikor varlığının cinsiyete göre dağılımı ise çalışmamızdaki kadın grubundaki 30 kişiden 28'inde (%93.3) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 2'sinde (%6.7) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif. Erkek grubundaki 64 kişiden 60'ında (% 93.8) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken 4'ünde (% 6.2) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya katılan donörlerde cinsiyete göre *Leptospira* IgG antikor varlığı sonucu

Cinsiyet	<i>Leptospira</i> IgG antikor varlığı					
	Negatif		Zayıf Pozitif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kadın	28	93.3	2	6.7	30	100.0
Erkek	60	93.8	4	6.2	64	100.0
Toplam	88	93.6	6	6.4	94	100.0

Leptospira IgG antikor varlığının yaşa göre dağılımı ise; 18- 27 yaş aralığındaki 37 kişiden 36'sında (% 97.3) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 1'inde (% 2.7) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif. 28- 37 yaş aralığındaki 19 kişiden 16'sında (%84.2) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 3'ünde (% 15.8) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif. 38- 47 yaş aralığındaki 15 kişiden 15'inde (% 100) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatifti. 48- 57 yaş aralığındaki 22 kişiden 20'sinde (% 90.9) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 2'sinde (% 9.1) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif. 57 ve üzeri yaş aralığındaki 1 kişide (% 100) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatifti (Tablo 8).

Tablo 8. Donörlerin yaş aralığına göre *Leptospira* IgG antikor varlığı sonucu

Yaş Aralığı	<i>Leptospira</i> IgG Antikor Varlığı					
	Negatif		Zayıf Pozitif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
18-27 yaş	36	97.3	1	2.7	37	100.0
28-37 yaş	16	84.2	3	15.8	19	100.0
38-47 yaş	15	100.0	0	0.0	15	100.0
48-57 yaş	20	90.9	2	9.1	22	100.0
57 yaş ve üzeri	1	100.0	0	0.0	1	100.0
Toplam	88	93.6	6	6.4	94	100.0

Leptospira IgG antikor varlığının meslek gruplarına göre dağılımı ise esnaf grubundaki 47 kişinin 45'inde (% 95.7) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 2'sinde (%4.3) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif idi. Öğrenci grubundaki 16 kişiden 15'inde (% 93.8) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 1'inde (% 6.2) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif idi. Kamu çalışanı grubundaki 10 kişiden 10'unda (% 100) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatifti. Çiftçi grubundaki 8 kişiden 7'sinde (% 87.5) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 1'inde (% 12.5) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif idi. Ev hanımı grubundaki 9 kişiden 7'sinde (% 77.8) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 2'sinde (% 22.2) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif idi. Sağlık çalışanı grubundaki 4 kişiden 4'ünde (% 100) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatifti (Tablo 9).

Tablo 9. *Leptospira* IgG antikor varlığının meslek gruplarına göre dağılımı

Meslek Grubu	<i>Leptospira</i> IgG Antikor varlığı					
	Negatif		Zayıf Pozitif		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Esnaf	45	95.7	2	4.3	47	100.0
Öğrenci	15	93.8	1	6.2	16	100.0
Kamu çalışanı	10	100.0	0	0.0	10	100.0
Çiftçi	7	87.5	1	12.5	8	100.0
Ev hanımı	7	77.8	2	22.2	9	100.0
Sağlık Çalışanı	4	100.0	0	0.0	4	100.0
Toplam	88	93.6	6	6.4	94	100.0

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Leptospirozun, en sık bulaş yolu leptospiralar ile kontamine havuz, göl, kanal suyu, bataklık, pirinç tarlalarındaki sularla temas sonucunda deriden, ağız, burun ve konjoktiva mukozalarından etkenin alınmasıdır. Leptospiroz olguları sıklıkla maden işçileri, askerler, çiftçiler, balıkçılar, gemiciler, veterinerler ve kanalizasyon, mezbaha, pirinç tarlası gibi sulak alanlarda çalışanlarda görülür. Bu sebeplerden ötürü leptospiroz daha çok leptospira ile kirli sularla bulaşmaktadır. Çiftçiler, veterinerler, mezbaha işçileri, madenciler, lağımçılar, yüzücüler ve kamp yapanlar hastalık açısından risk gruplarını oluştururlar (7-9). Leptospiroz'un bulaşı; kirli sularda temas halinde olan kişilerde daha sıktır. Ülkemizde *Leptospira* seroprevalansını araştıran çok az araştırma bulunmaktaydı, bu nedenle biz bu çalışmada sağlıklı kişilerde *Leptospira* seroprevalansını araştırmayı amaçladık.

Ülkemizde Yarkin ve ark. (5) Çukurova bölgesinde yaptığı araştırmada hayvancılıkla uğraşanlarda %4.4 oranında seropozitiflik saptamışlardır. Bizim çalışmamızda sağlıklı donörlerde %6.4 oranında seropozitiflik saptanmıştır.

Samsunda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada leptospiroz için riskli meslek grubunda yer alan çiftçi, veteriner, çeltik işçisi gibi 279 kişi ile 200 sağlıklı insanda mikroskopik aglütinasyon testi (MAT) ile leptospiroz araştırılmış, riskli grubun % 4.3'ü ve kontrol grubunun % 0.5'inde seropozitiflik bulunmuştur (52).

Watt ve ark. (53) Filipinler'de risk grubunda bulunan işçilerde *Leptospira* seroprevalansını %9 olarak bulmuşlardır.

Hindrichsen ve ark. (54) Brezilya'da 1990 yılında yaptıkları çalışmada akut leptospiroz belirtisi gösteren grupla yaptığı çalışmada *Leptospira* seropozitifliğini %35 olarak bulmuş, asemptomatik olanlarda ise bulmamışlardır.

1979 ve 1989 yılları arasında Cumberland ve ark (55) Barbados'ta yaptığı çalışmada *Leptospira* IgM antikorunun seropozitifliğini ELISA testi kullanarak %25'e varan oranlarda saptamışlardır.

Takufuji ve ark. (6) Panama'ya eğitime giden Amerikan askerleri ile yaptıkları çalışmada *Leptospira* IgM seroprevalansını %2-8 olarak bulmuşlardır.

Caruso ve ark. (56) İtalya'nın Vicenza şehrinde 1992 yılında yaptıkları çalışmada riskli grupta yer alan işçilerde *Leptospira* seropozitifliğini %20 olarak bulmuşlardır.

Leptospiroz tanısı, organizmanın izolasyonu, Leptospiral DNA'nın kandan, idrardan veya diğer örneklerden izole edilerek çoğaltılması *leptospiraların* dokularda immunohistokimyasal boyalarla gösterilmesi, aynı zamanda aynı yöntemle test edilen akut ve konvelesan dönem serum örneklerinde dört kat veya daha fazla titre artışının saptanması ile konmaktadır (3). Çapraz-reaktif antikorlar, bazen belirgin serokonversiyon ile birlikte, sifiliz, tekrarlayan ateş, Lyme hastalığı ve legionelloz ile ilişkilidir (3,57). Uyumlu semptomların varlığında negatif test sonuçlarının görülmesi durumunda leptospiroz şüphesinden uzaklaşılmalıdır, daha fazla örnek incelenmelidir (3). *Leptospira* ların izolasyonu, moleküler yöntemlerle leptospiral DNA'nın gösterilmesi ya da dokularda immunohistokimyasal yöntemle *leptospiraların* tespiti tanıyı doğrulamakta ve seroloji ile açıkça ayrımı yapılamayan akut enfeksiyon ile geçirilmiş enfeksiyon arasındaki tanıyı ayırt edebilmektir (3).

Leptospiraların moleküler tespiti ve tanımlanmasındaki son ilerlemelere ve hızlı serolojik testlerin gelişmesine rağmen, hala dünya genelinde *Leptospira* tanısında uygun kapasitede çok az laboratuvar vardır (3). Akut ateşli hastalıkta *Leptospira* aglütinasyon titresinin artması ile muhtemel tanı konulabilir. Bu şekilde yüksek titreler, popülasyonun geçmişte maruz kalma seviyesine ve dolayısıyla seroprevalansına bağlıdır. CDC'nin güncel vaka tanımlamasına göre; kliniği ile uyumlu hastada 200 ve üzerindeki aglütinasyon titresi olası bir vakayı göstermektedir (58).

Swapna ve arkadaşlarının çalışmasında *Leptospira* IgM antikor varlığının ELISA ve MAT yöntemleri ile karşılaştırıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla% 25.6 ve% 83.3'tür. Hindistan'da yapılan bir çalışmada leptospiroz, yüksek risk taşıyan gruplarda (balıkçı, kanalizasyon işçisi, hastane sağlık görevlileri) seroprevalans % 38.1 iken sağlıklı kişilerde bu oran % 24 olarak bulunmuştur (59).

Aynı çalışmada *Leptospira* seroprevalansı en fazla; hastanede çalışan sağlık görevlileri (% 56.2) ve balıkçılarda (% 52.8), ardından inşaat işçileri (% 40), tarım işçileri (% 30), kanalizasyon işçileri (% 28.2), veteriner hekimler (% 13.3) ve laboratuvar personelinde

(% 3.3) olarak bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde bu oran % 24 olarak bulunmuştur. Tüm bulgular leptospirozun aslında bulunulan ortam koşullarından ve mesleki faaliyetten kaynaklanan bir hastalık olduğu kanısına varılmıştır (59).

Lopez ve ark. (60) Paraguay'da 2015 yılında yapılan bir çalışmada *Leptospira* seropozitifliğini belediye temizlik görevlilerinde % 8.6 olarak bulmuşlardır. Ve seropozitiflik erkeklerde bulunmuştur. Prevalans, toplama alanındaki işçilerle (temizlik görevlilerinde) diğer belediye çalışanlara (çöpçüler, park-bahçe görevlileri, atık toplama görevlileri) kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulmuşlardır.

Croda ve ark (51) Brezilya'nın Salvador şehrinde Mart 1996 ile Şubat 2003 yılları arasında yaptıkları çalışmada ise *Leptospira* enfeksiyonunun seropozitifliğini:

- Akut fazda ; 2.-6. günleri arasında alınan 95 örnekten 17 (% 81)'sinde *Leptospira* IgM pozitif, 13 (% 62)'ünde *Leptospira* IgG pozitif olarak, 7.-11. günleri arasında alınan 95 örnekten 52 (% 94)'sinde *Leptospira* IgM pozitif, 51 (% 93)'inde *Leptospira* IgG pozitif olarak, enfeksiyonun 12.-23. günleri arasında alınan 95 örnekten 18 (% 95)'sinde *Leptospira* IgM pozitif, 17 (% 89)'inde *Leptospira* IgG pozitif olarak bulmuşlardır.
- İyileşme evresinin başlarında ise 18.-28. günleri arasında alınan 95 örnekten 37 (% 88)'sinde *Leptospira* IgM pozitif, 40 (% 95)'inde *Leptospira* IgG pozitif olarak, 29.-36. günleri arasında alınan 95 örnekten 25 (% 76)'inde *Leptospira* IgM pozitif, 33 (% 100)'ünde *Leptospira* IgG pozitif olarak, enfeksiyonun 37.-113. günleri arasında alınan 95 örnekten 7 (% 35)'sinde *Leptospira* IgM pozitif, 20 (% 100)'inde *Leptospira* IgG pozitif olarak bulmuşlardır (51) .
- İyileşme evresinin sonlarında ise 4.-23. aylarında arasında alınan 58 örnekten 4 (% 17)'ünde *Leptospira* IgM pozitif, 13 (% 54)'ünde *Leptospira* IgG pozitif olarak, 24.-47. aylarında arasında alınan 58 örnekten 1 (% 6)'inde *Leptospira* IgM pozitif, 13 (% 18)'ünde *Leptospira* IgG pozitif olarak, 48.-72. aylarında arasında alınan 58 örnekten 1 (% 6)'inde *Leptospira* IgM pozitif, 13 (% 18)'ünde *Leptospira* IgG pozitif olarak bulmuşlardır (51) .

Alan ve ark. (61) 2007 yılında Brezilya’da yaptığı çalışmada *Leptospira* IgM antikor seropozitifliğini:

- Hasta grubunda; Akut fazda ELISA testinde % 75.5, MAT testinde % 40.2 olarak, örnek alımından 2. -7. gün arası ELISA testinde % 91.7, MAT testinde % 19 olarak, örnek alımından 8.-13. gün arasında ELISA testinde % 91.7 MAT testinde % 19 olarak, örnek alımından 14.-19. gün arasında ELISA testinde % 91.7, MAT testinde % 19 olarak bulmuşlardır.
- Bununla birlikte, leptospiroz için hastaneye kaldırılanların beş yıl sonrasına kadar hastaların % 50'sinde tespit edilebilir *Leptospira* IgM ELISA reaktivitesi vardı.
- Sağlıklı grupta ise; Endemik olmayan toplumda (Amerikan vatandaşı olanlarda) ELISA ve MAT testinde bulunmamışken, Kan bankası donörlerinde ELISA testinde % 6.5 bulunmuş, MAT testinde bulunmamıştır. Endemik toplumda ELISA testinde ve MAT testinde bulunmamışlardır. Hiper endemik toplumda ELISA testinde % 2.2 bulunmuş, MAT testinde bulunmamıştır.

Alvarado-Esquivel ve ark. (62) Meksika’da yaptıkları çalışmada *Leptospira* IgG seropozitifliğini % 15.6 olarak bulmuşlardır. Kırsal alanlarda yaşayanlarda ise, 282 kişiden alınan örnekten (42.91 ± 17.53 yaş), *Leptospira* IgG antikor seropozitifliği 44 (% 15.6) olarak bulmuşlardır. Kan donörlerinde yaptıkları çalışmada ise *Leptospira* IgG seropozitifliğini MAT testi kullanarak Meksika sehrinde % 7 olarak, Yukata şehrinde % 14.2 bulmuşlardır. Güney Meksika’da bulunan Jaltipan ve Veracruz topluluğunda *Leptospira* IgG antikor varlığının seropozitifliğini %4 olarak bulmuşlardır.

Zákutná ve ark (63) 2011 yılında Doğu Slovakya’da yaptıkları çalışmada 124 kan donöründen aldıkları örnekleri Western-blot yöntemi ile çalışarak *Leptospira* IgG seropozitifliği bulunmamıştır.

Bizim çalışma grubumuzda, kadınların 2’sinde (%6.7), erkeklerin 4’ünde (% 6.2) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif olarak belirlenmiştir. *Leptospira* IgG antikor varlığının meslek gruplarına göre dağılımı ise esnaf grubundaki 47 kişinin 45’inde (% 95.7) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 2’sinde (%4.3) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif, öğrenci grubundaki 16 kişiden 15’inde (% 93.8) *Leptospira* IgG

antikor varlığı negatif iken, 1'inde (% 6.2) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitifdir. Kamu çalışanı grubundaki 10 kişiden 10'unda (% 100) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken çiftçi grubundaki 8 kişiden 7'sinde (% 87.5) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif, 1'inde (% 12.5) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitifdir. Ev hanımı grubundaki 9 kişiden 7'sinde (% 77.8) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif iken, 2'sinde (% 22.2) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitifdir. Sağlık çalışanı grubundaki 4 kişiden 4'ünde (% 100) *Leptospira* IgG antikor varlığı negatif olarak belirlenmiştir.

Conti ve ark. (64) İtalya'nın Vicenza şehrinde 1990 ve 2003 yılları arasında yaptığı çalışmada; *Leptospira* seroprevalansını % 68 olarak bulmuşlardır. Pozitif olguların % 42'sini risk altında bulunan grup olan çiftçiler ve inşaat işçileri oluşturmaktadır.

Al-Robasi ve ark. (65) Yemen'de 2012 yılında yaptıkları çalışmaya 136 erkek ve 64'ü kadın olmak üzere 200 kişi katılmıştır. Çalışmaya katılanların 10'u kanalizasyon işçisi, 22'si kasap, 16 inşaat işçisi, 108 tarım işçisi, 200 sağlık çalışanı ve 24 kan donöründen oluşmuştur. Alınan örneklerde *Leptospira* IgG antikor varlığı ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. *Leptospira* seroprevalansını % 42 olarak bulmuşlardır. *Leptospira* IgG seropozitifliğini erkeklerde %42.6 kadınlarda %34.4 olarak bulunmuştur *Leptospira* IgG seroprevalansını mesleklere göre dağılımı ise ; kanalizasyon işçi grubunda %80 , sağlık çalışanlarında %60 inşaat işçilerinde % 37.5, tarım işçilerinde %37.5, kan donörlerinde %25 ,kasaplarda % 36.4 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, hastanemiz Kan Bankasına başvuran kan donörlerinde yaptığımız araştırmada, 94 kan örneğinden 6'sında (% 6.4) *Leptospira* IgG antikor varlığı zayıf pozitif olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır, Yapılan çalışmalarda daha çok hayvanlarda yapılmıştır. Ülkemizin hiperendemik bir ülke olmayışı ve farkındalığın henüz yeterli düzeyde olmaması bu durumdan sorumlu olabilir.

Ancak özellikle yağışın bol olduğu, sulu tarımla uğraşan, subtropik iklim özelliği gösteren bölgelerimizde *Leptospira* enfeksiyonlarının görülmesi kaçınılmazdır. Bu anlamda bizim yaptığımız çalışma epidemiyolojik verilere, iyi bir kaynak oluşturacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Schneider MC, Jancloes M, Buss D.F, Aldighieri S, Bertherat E, Najera P, Galan D.I, Durski K, Espinal M.A. Leptospirosis: A silent epidemic disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013; 10;7229–7234.
2. Abela-Ridder B, Sikkema R, Hartskeerl R.A. Estimating the burden of human leptospirosis. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2010, 36, 5–7.
3. Murray PR, Baron EJ Manual of Clinical Microbiology- Klinik Mikrobiyoloji Çeviri: Başustaoğlu A. 9. Baskı, 2009; 963-1000.
4. Leblebicioglu H, Sencan I, Sunbul M, Altintop L, Gunaydin M. Weil's disease: report of 12 cases. *Scand J Infect Dis.* 1996; 28(6): 637-9.
5. Yarkın F, Sadr RE, Sadr YE, Apan T, Yiğit S, Koksall F. Çukurova bölgesinde leptospiroz. *Klinik Derg.* 1996; 9(3): 138-41.
6. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, *et al.* An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med.* 1984; 310(8): 497-500.
7. Aslantaş O, Ozdemir V, Kilic S, Babur C. Seroepidemiology of leptospirosis, toxoplasmosis, and leishmaniosis among dogs in Ankara, Turkey. *Vet Parasitol.* 2005; 129(3-4): 187-91.
8. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin A.M, Nelson WE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 853-61.
9. Buzğan T, Irmak H, Karahocagil MK, *et al.* “Weil” hastalığı: olgu sunumu. *Flora.* 2003; 8: 78-82.
10. Ünsal A, Tanrısev M, Çakın S. , Aygen Ş.A, Kuzucu L. Bir Çöp Toplayıcısında Gelişen İkterik Leptospiroz Olgusu *Klinik Dergisi* 2011; 24(3): 195-7.
11. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th Edition 1997;2495-2365.
12. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2 cilt 3.basım 2008; 2369-2377.
13. Trevejo RT, Rigau-Pérez JG, Ashford DA, *et al.* Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. *J Infect Dis.* 1998;178(5):1457-63.
14. Van CT, Thuy NT, San NH, Hien TT, Baranton G, Perolat P. Human leptospirosis in the Mekong delta, Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92(6):625-8.
15. Murhekar MV, Sugunan AP, Vijayachari P, Sharma S, Sehgal SC. Risk factors in the transmission of leptospiral infection. *Indian J Med Res.* 1998;107:218-23.

16. Brown CA, Roberts AW, Miller MA, Davis DA, Brown SA, Bolin CA, Jarecki-Black J, Greene CE, Miller-Liebl D. *Leptospira interrogans* serovar grippityphosa infection in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1996;209(7):1265-7.
17. Ward MP, Guptill LF, Prah A, Wu CC. Serovar-specific prevalence and risk factors for leptospirosis among dogs: 90 cases (1997-2002). J Am Vet Med Assoc. 2004 Jun 15;224(12):1958-63.
18. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis. 2003;3(12):757-71.
19. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. Clin Infect Dis. 2002;34(12):1593-9.
20. Simón MC, Ortega C, Alonso JL, Gironés O, Muzquiz JL, García J. Risk factors associated with the seroprevalence of leptospirosis among students at the veterinary school of Zaragoza University. Vet Rec. 1999;144(11):287-91.
21. Bolin CA, Koellner P. Human-to-human transmission of *Leptospira interrogans* by milk. J Infect Dis. 1988;158(1):246-7.
22. Çaşkurlu H, Öztürk R, Polat E, Bağdatlı Y. "Bir Leptospiroz Olgusu", İnfeksiyon Dergisi(Turkish Journal of Infection), 1995,cilt 9,223-224.
23. Gönüllü N, Bal Ç, Şalcıoğlu M, Güvener Z, Çevik H, Anı Ö. "Bir Olgu Nedeniyle Leptospiroz", Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1998;40-41.
24. Saltoğlu N, Aksu HZ, Taşova Y, Arslan A, Canataroğlu A, Dündar IH, Köksal F. Leptospirosis: twelve Turkish patients with the Weil syndrome. Acta Med Okayama. 1997;51(6):339-42.
25. Erdinc FS, Koruk ST, Hatipoğlu CA, Kinikli S, Demiroz AP. Three cases of anicteric leptospirosis from Turkey: mild to severe complications. J Infect. 2006;52(2):45-8.
26. Heath CW Jr, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949, 1961. N Engl J Med. 1965;273(17):915-22 .
27. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev. 2001;14(2):296-326.
28. Que-Gewirth NL, Ribeiro AA, Kalb SR, Cotter RJ, Bulach DM, Adler B, Girons IS, Werts C, Raetz CR. A methylated phosphate group and four amide-linked acyl chains in *leptospira interrogans* lipid A. The membrane anchor of an unusual lipopolysaccharide that activates TLR2. J Biol Chem. 2004; 11;279(24):25420-9.
29. Nally JE, Chow E, Fishbein MC, Blanco DR, Lovett MA. Changes in lipopolysaccharide O antigen distinguish acute versus chronic *Leptospira interrogans* infections. Infect Immun. 2005;73(6):3251-60.

30. Brenner DJ, Arnold F. Kaufmann, Katherine R. Sulzer, Arnold G. Steigerwalt, Rogers FC, Weyant RS. Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. and four new *Leptospira* genomospecies. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1999;49, 839-858.
31. Nally JE, Chantranuwat C, Wu XY, Fishbein MC, Pereira MM, Da Silva JJ, Blanco DR, Lovett MA. Alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in a guinea pig model of severe pulmonary leptospirosis. *Am J Pathol.* 2004;164(3):1115-27.
32. Winn WC Jr, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC color Atlas And Textbook of Diagnostic Microbiology 6th ed. New York: Lipincott; 2006.
33. McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. *Leptospirosis* 2005;18:376-386.
34. Chu KM, Rathinam R, Namperumalsamy P, Dean D. Identification of *Leptospira* species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in south India. *J Infect Dis.* 1998 May;177(5):1314-21.
35. Binder WD, Mermel LA. Leptospirosis in an urban setting: case report and review of an emerging infectious disease. *J Emerg Med.* 1998;16(6):851-6.
36. Chee HD, Ossenkoppele GJ, Bronsveld W, Thijs LG. Adult respiratory distress syndrome in *leptospira icterohaemorrhagiae* infection. *Intensive Care Med.* 1985;11(5):254-6.
37. Kuriakose M, Eapen CK, Punnoose E, Koshi G. Leptospirosis--clinical spectrum and correlation with seven simple laboratory tests for early diagnosis in the Third World. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84(3):419-21.
38. Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron.* 1990;55(2):146-51.
39. Ahmad SN, Shah S, Ahmad FM. Laboratory diagnosis of leptospirosis. *J Postgrad Med.* 2005;51(3):195-200.
40. Ramachandran S, Perera MV. Cardiac and pulmonary involvement in leptospirosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1977;71(1):56-9.
41. Chu KM, Rathinam R, Namperumalsamy P, Dean D. Identification of *Leptospira* species in the pathogenesis of uveitis and determination of clinical ocular characteristics in south India. *J Infect Dis.* 1998;177(5):1314-21.
42. Celikbaş AK, Ulu A, Eren S, Ergönül O, Dokuzoğuz B. Two leptospirosis cases and review of the national literature. *Mikrobiyol Bul.* 2005;39(3):357-61.
43. Lee RE, Terry SI, Walker TM, Urquhart AE. The chest radiograph in leptospirosis in Jamaica. *Br J Radiol.* 1981;54(647):939-43.

44. Matsunaga J, Sanchez Y, Xu X, Haake DA. Osmolarity, a key environmental signal controlling expression of leptospiral proteins LigA and LigB and the extracellular release of LigA. *Infection and Immunity* 2005;73(1):70-8.
45. Effler PV, Bogard AP, Doms H, Katz AR, Higa HY, and Sasaki DM. Evaluation of Eight Rapid Screening Tests for Acute Leptospirosis in Hawaii. *Journal Clinical Microbiology* 2002; 40(4): 1464–1469.
46. Chandrasekaran S, Krishnaveni S, Chandrasekaran N. Darkfield microscopic (DFM) and serologic evidences for leptospiral infection in panuveitis cases. *Indian Journal Medicine Sci.* 1998;52(7):294-8.
47. Segura ER, Ganoza CA, Campos K, Ricaldi JN, Torres S, Silva H, Céspedes MJ, Matthias MA, Swancutt MA, López Liñán R, Gotuzzo E, Guerra H, Gilman RH, Vinetz JM; Peru-United States Leptospirosis Consortium. 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.
48. Kahn JB. A case of Weil's disease requiring steroid therapy for thrombocytopenia and bleeding. *Am J Trop Med Hyg.* 1982;31(6):1213-5.
49. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Penicillin therapy in icteric leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;39(4):388-90.
50. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, Calubaquib C, Santiago E, Ranoa CP, Laughlin LW. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet.* 1988;1(8583):433-5.
51. Croda J, Ramos JGR, Matsunaga J, Queiroz A, Homma A, Riley LW, Haake DA, Reis MG, Albert IK. *Leptospira* immunoglobulin-like proteins as a serodiagnostic marker for acute leptospirosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2007;45(5):1528–1534 .
52. Şencan I, Leblebicioğlu H, Sünbül M, Esen C, Eroğlu C, Günaydın M: Samsun’da insan ve hayvanlarda leptospirosis sıklığı, *Flora* 1999;4 (1):58-63.
53. Watt G, Alquiza LM, Padre LP, Tuazon ML, Laughlin LW. The rapid diagnosis of leptospirosis: a prospective comparison of the dot enzyme-linked immunosorbent assay and the genus-specific microscopic agglutination test at different stages of illness. *J Infect Dis.* 1988;157(4):840-2.
54. Hindrichsen S, De Andrade AM, Clement J, Leirs H, McKenna P, Matthys P, Neild GH. Hantavirus infection in Brazilian patients from Recife with suspected leptospirosis. *The Lancet*, 1993;341(8836), 50.
55. Cumberland P, Everard CO, Levett PN. Assessment of the efficacy of an IgM-elisa and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999;61(5):731-4.
56. Caruso G, Rigoli R, Conz P, Cinco M, Banfi E, & De Lalla, F. Human leptospirosis in the Vicenza area, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992,11(1), 77-79.

57. Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL, Woods CW, Aye T, Spiegel RA, Plikaytis BD, Perkins BA, Phelan M, Levett PN, Weyant RS. Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):803-9.
58. Centers for disease control prevention (www.cdc.net). 1997. Case Definitions for Infectious Conditions Under Public Health Surveillance Morbidity and Mortality Weekly Report 46 (RR-10):49.
59. Swapna RN, Tuteja U, Nair L, Sudarsana J. Seroprevalence of leptospirosis in high risk groups in Calicut, North Kerala, India. *Indian Journal of Microbiology.* 2006;24(4):349-352.
60. López F, Samudio M, de Assis DM, Cabello Á. Seroprevalence of leptospirosis and associated factors in workers of the urban cleaning service of the Municipality of Asuncion, Paraguay. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(6):628-33.
61. Alan JA, McBride, Fernanda A, Pereira Emilson D. da Silva, de Matos RB, da Silva ED, Ferreira AGP, Reis MG, and Albert IK. Evaluation of the *EIE-IgM Leptospire* assay for the serodiagnosis of leptospirosis. *Acta Trop.* 2007; 102(3): 206–211.
62. Alvarado-Esquivel C, Sánchez-Anguiano LF, and Hernández-Tinoco J. Seroepidemiology of *Leptospira* Exposure in General Population in Rural Durango, Mexico. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2015, Article ID 460578, 5 pages.
63. Zákutná L, Dorko E, Rimárová K, Kizeková M. Pilot Cross-Sectional Study Of Three Zoonoses (Lyme Disease, Tularaemia, Leptospirosis) Among Healthy Blood Donors. *Cent Eur J Public Health* 2015; 23 (2): 100–106.
64. Conti E, Lazzarini L, Reatto P, Tositti G, Lalla FD. Human leptospirosis in the Vicenza area (Italy) from 1990 to 2003: an epidemiological and clinical study. *Le Infezioni in Medicina*, 2005;13(4): 235-240.
65. Al-Robasi AA, Rohaim WD, Al-Danani DA. Seroprevalance of *Leptospira* antibodies among populations at risk. *Journal of Microbiology and Infectious Disases* 2015;5 (1):1-4.

7. EKLER

Ek-1.

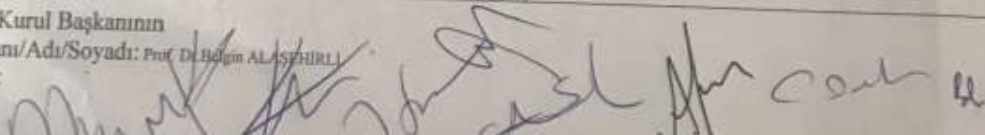
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kan donörlerinde Leptospira seroprevelansının ELISA yöntemi ile araştırılması			
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		352			

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep			
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704			
	FAKS	0342 360 39 27			
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com			

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Fahrîye EKŞİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji A.D			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji A.D			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
Gözetimsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
İmza: 

KARAR
BİLGİLERİ

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Feridun IŞIK	GÖĞÜS CERRAHİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Bünyamin KISACIK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Kemal ÖSTÜN	DIŞ HEKİMLİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Sevil KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ	İNŞ. MÜH. (sivil üye)	GASKİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*: Toplantıda Bulunma

Elden teslim aldım.
Zeynep Öge NAC
muez

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

İmza:

Scanned by CamScanner

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

8. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Gaziantep’te doğdu. 2010 -2012 yılları arasında Ankara Gazi Osmangazi Üniversitesi Fen-Matematik Eğitim Alanları Bölümü Fen ve Teknoloji Öğretmenliği Bölümünde okudu. 2012 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans programına başladı. Aynı zamanda 2012–2016 yılları arasında Gaziantep Hasan Kalyoncu Üniversitesi Hukuk Fakültesinde eğitim gördü. 2016 yılından bu yana Gaziantep Barosu’na kayıtlı avukat olarak çalışmaktadır.

