

Aşırı yükselmiş ve uzun süreli devam eden hiperbilirubineminin nadir sebebi: Weil hastalığı

A rare cause of long-standing and severe hyperbilirubinemia: Weil's disease

Elif Tuğba TUNCEL, Hüseyin KAÇMAZ, Muhsin KAYA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır

Leptospirozis vakalarının büyük çoğunluğunda grip benzeri hafif klinik tablo görülürken, %10'u sarılık ve böbrek yetmezliği bulgularının olduğu ve Weil hastalığı olarak adlandırılan klinik formda görülür. Çalışmamızda Weil hastalığı tanısı konulan, yaş ortalaması 36.2 ± 1.7 olan beş erkek hasta sunulmuştur. Tüm hastalarda ateş, yaygın kas ağrısı, karın ağrısı, sarılık, konjunktivalarda kızamıklık ve şişlik, üç vakada kaşıntı ve yaygın cilt döküntüleri mevcuttu. Biyokimya tetkiklerinde tüm vakalarda bilirubin ve kreatin kinaz seviyesinde belirgin artma ve normal protrombin düzeyi ile beraber aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz, alkalen fosfatase ve gama glutamil transferaz seviyesinde hafif artma; dört vakada kreatin seviyesinde belirgin artma saptandı. Tam kan sayımında tüm vakalarda trombositopeni ve lökositoz vardı. Weil hastalığı tanısı mikroskopik aglutinasyon testi ile doğrulandı. Tüm hastalara yatışının ilk gününden itibaren geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Akut böbrek yetmezliği olan üç hastamız hemodiyaliz tedavisine alındı. Tüm hastalara tedavinin ilk gününden karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmeye kadar ursodeoksikolik asit tedavisi verildi. Hastalardan biri yatışının birinci gününde akciğer içi kanama nedeniyle vefat etti. Geriye kalan dört hastanın diğer klinik ve laboratuvar bulguları erken düzeldi, serum bilirubin düzeyleri ortalama 99.2 ± 7.4 gün sonra normale döndü. Sonuç olarak, akut enfeksiyon belirtileriyle başlayan ve uzun süreli devam eden sarılık olgularının ayırıcı tanısında Weil hastalığı da düşünülmalıdır.

Anahtar kelimeler: Weil hastalığı, kolestaz, uzamış sarılık

GİRİŞ

Leptospirozis; Leptospira cinsi spiroketlerin neden olduğu yaygın vaskülit ile karakterize akut bir enfeksiyondur. Özellikle tropikal bölgelerde olmak üzere dünyada sık görülen bir zoonozdur (1). Dünyadaki yıllık insidansı ılıman bölgelerde 0.1-1/100.000, tropikal bölgelerde 10-100/100.000 arasında değişmektedir (2,3). Olguların çoğu hafif ve anikterik seyrettiğinden çoğu olgu tanı almadan iyileşmektedir (4). Bu nedenle gerçek insidans bilinmemektedir. Ülkemizde de gerçek insidans bilinmemesine karşın Marmara, Karadeniz, Doğu Anadolu ve Çukurova bölgelerinden çok sayıda olgu serileri bildirilmiştir (5-8).

Leptospira türleri aerob, hareketli ve spiral şekilli mikroorganizmalardır. Leptospiralar içinde 2 tür bulunmakta-

dir. Bunlar *L. interrogans* ve *L. biflexis*'dir. Bunlardan *L. interrogans* (serovar icterohaemorrhagiae ve serovar Copenhageni) insanda patojen olandır. Doğal kaynakları kemiriciler, sıçan, kocarca, tilki gibi vahşi hayvanlar ya da köpek, sığır, domuz, at gibi evcil memelilerdir. Hastalık çiftçiler, kanalizasyon işçileri, avcılar ile dere ve göllerde yüzenlerde görülür. Enfekte hayvanın idrarı ile temas eden su ve topraktaki spiroketlerin deri, mukoza ve konjunktivalardan geçmesiyle bulaş olur. İnkübasyon süresi 2-26 gündür (yaklaşık 10 gün). İnkübasyon dönemi sonrasında hastalık akut olarak başlar. Leptospirozisli hastaların %90'ında non-ikterik form görülürken, hastaların yaklaşık % 5-10'unda ateş, sarılık, kanamaya eğilim ve fulminan hepatorenal yetmezlikle seyreden ve Weil hastalığı

Key words: Weil disease, cholestasis, prolonged jaundice

İletişim: Muhsin KAYA

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır
Tel: +90 412 248 80 01/4454 • Faks: +90 412 248 85 23
E-mail: muhsinkaya20@hotmail.com

Geliş Tarihi: 09.02.2016 • **Kabul Tarihi:** 15.03.2016

olarak adlandırılan şiddetli formu görülür. Ciddi sarılık ve hepatorenal yetmezlikle seyreden bu formunda mortalite oranı yüksektir (9).

Bu çalışmada belirgin ve uzun süreli hiperbilirubinemi ile seyreden ve şiddetli leptospirozis (Weil hastalığı) tanısı konulan beş vaka sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Tüm vakalarımızın demografik özellikleri, ilk tanı sırasındaki anormal laboratuvar sonuçları, bilirubin yüksekliğinin normale dönmesi için geçen süre Tablo 1’de özetlenmiştir.

OLGU 1

Mısır sulama işçiliği yapan, 31 yaşındaki erkek hasta son 6-7 günden beri devam eden ateş, karın ağrısı, sarılık, kaşıntı, yaygın kas ağrısı, yaygın deri döküntüleri ve genel durum bozukluğu nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durum bozuk, tüm vücudunda aşırı sararma ve yaygın deri döküntüleri mevcuttu. Kan basıncı 110/60 mmHg, nabız 96/dk ve vücut sıcaklığı 38.4°C idi. Sistem muayenelerinde patolojik olarak konjunktivalarda kızarıklık ve ödem dışında anlamlı patoloji saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde patolojik olarak lökosit 22.260/mm³, trombosit 47.000/mm³, total bilirubin 24.3 mg/dL, alanin aminotransferaz (ALT) 106 U/L, aspartat aminotransferaz (AST) 14 U/L, alkalen fosfataz (ALP) 116 U/L, gama glutamil transferaz (GGT) 93 U/L, kreatin fosfokinaz (CK) 2083 U/L, kreatinin 3.68 mg/dL ve idrarda hafif proteinüri saptandı. Hepatit A, hepatit B ve hepatit C ile ilgili belirteçler negatifti. Kan kültüründe üreme olmadı. Akciğer grafisi ve batin ultrasonografisinde anlamlı patoloji saptanmadı.

Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak hastada Weil hastalığı düşünülerek, serolojik

tanı için kan numunesi alındıktan sonra seftriakson 2 g/gün (intravenöz; yedi gün), ciprofloksasin 1 g/gün (oral; yedi gün) ve ursodeoksikolik asit 750 mg/gün (oral; hiperbilirubinemi devam ettikçe) verildi. Daha sonra Leptospira mikroskopik aglutinasyon testi (MAT) 1:200 titrede pozitif olarak geldi. Klinik takiplerinde genel durumu düzelen hasta yatışından 28 gün sonra taburcu edildi. Taburcu olduğunda semptomları belirgin azalmış olmakla beraber, belirgin sarılığı halen devam ediyordu (total bilirubin 12 mg/dL). Ayaktan yapılan takiplerde semptomları azalmış olmakla beraber, bilirubin ve karaciğer enzimleri düzeyleri yaklaşık 5 ay sonra normale döndü.

OLGU 2

Mısır sulama işçiliği yapan, 28 yaşındaki erkek hasta son 4-5 günden beri devam eden ateş, karın ağrısı, sarılık, yaygın kas ağrısı, yaygın deri döküntüleri ve genel durum bozukluğu nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durum bozuk, bilinci hafif bulanık, dispneik, takipneik olup, tüm vücudunda aşırı sararma ve yaygın deri döküntüleri mevcuttu. Kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 96/dk ve vücut sıcaklığı 38.5°C idi. Sistem muayenelerinde patolojik olarak konjunktivalarda kızarıklık ve ödem, dinlemekle iki tarafta akciğerlerin bazal ve orta zonlarında krepitan raller mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde patolojik olarak lökosit 22.270/mm³, trombosit 10.000/mm³, total bilirubin 24.5 mg/dL, ALT 182 U/L, AST 357 U/L, ALP 116 U/L, GGT 31 U/L, CK 3344 U/L, kreatinin 5.36 mg/dL ve idrarda hafif proteinüri saptandı. Hepatit A, hepatit B, hepatit C, Brucella ve Salmonella ile ilgili tetkik sonuçları negatif saptandı. Akciğer grafisinde akciğerin orta alt zonlarında belirgin düzensiz sınırlı opasite artışları alveolar kanamayla uyumlu olarak değerlendirildi.

Hastada Weil hastalığı düşünülerek serolojik tanı için kan alındıktan sonra, hastaya seftriakson 2 g/gün intravenöz ve ciprofloksasin 1 g/gün, oral başlandı. Hasta yoğun

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri, ilk yatış sırasındaki anormal laboratuvar bulguları ve hiperbilirubinemi süresi

Olgu no	Yaş, Cins	T bil mg/dL	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	CK (U/L)	PTZ (sn)	Kre. mg/dl)	WBC (n/mm3)	Plt (n/mm3)	Süre (gün)
1	31/E	24.3	106	114	116	93	2083	12.2	3.68	22.260	47.000	150
2	28/E	24.5	182	357	116	31	3344	12	5.36	22.270	10.000	&
3	65/E	28.3	139	221	178	57	1548	12.2	4.14	20.530	21.640	180
4	38/E	21.9	128	84	81	16	747	11.5	8.9	13.200	8.000	120
5	19/E	18.2	74	82	80	95	224	12	0.7	11.100	100.000	45

Tbil: total bilirubin (normali: 0.2-1.2 mg/dL), **ALT:** alanin aminotransferaz (normali: 10-40 U/L), **AST:** aspartat aminotransferaz (normali: 10-35 U/L), **ALP:** alkalen fosfataz (normali:40-150 U/L), **GGT:** gama glutamil transferaz (normali:9-64 U/L), **CK:** kreatin fosfokinaz (normali:40-165 U/L), kreatinin (normali:0.5-1.4 mg/dl), **WBC:** lökosit (normali:4.6-10.2 K/uL), **Plt:** trombosit (normali:142-424 K/uL), süre: serum bilirubin düzeyinin normale dönmesi için geçen süre, **&:** Hasta yatışından bir gün sonra vefat etti.

bakım ünitesine alınarak invaziv solunum desteği verildi. Ancak hastaneye yatışından yaklaşık 12 saat sonra solunum yetmezliğinden vefat etti. Hasta sahiplerinin isteğiyle hastaya otopsi yapıldı. Otopside hastanın intraalveolar kanamaya bağlı vefat etmiş olduğu kanaatine varıldı. Daha sonra hastanın Leptospira MAT sonucu 1:200 pozitif olarak geldi.

OLGU 3

Mısır sulama işçiliği yapan 65 yaşındaki erkek hasta son 5-6 gündür devam eden yüksek ateş, karın ağrısı, sarılık, yaygın kas ağrısı ve kaşıntı şikayetleri nedeniyle servisimize yatırıldı. Hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede genel durum orta ve tüm vücudunda sararma mevcuttu. Kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 92/dk, ateş 38.5°C saptandı. Sistem muayenesinde konjunktivalarda kızarıklık ve ödem dışında patoloji saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde patolojik olarak lökosit 20.530/mm³, trombosit 21.640/mm³, total bilirubin 28.3 mg/dL, ALT 139 U/L, AST 221 U/L, ALP 178 U/L, GGT 57 U/L, CK 1548 U/L, kreatinin 4.14 mg/dL ve kan gazı tetkikinde metabolik asidoz saptandı (pH: 7.32). Protrombin zamanı normal olup 12.2 sn saptandı. Tüm viral belirteçler negatifti. Kan kültüründe üreme olmadı. Akciğer grafisi ve batin ultrasonografisinde anlamlı patoloji saptanmadı.

Genel durum bozukluğu nedeniyle hasta yoğun bakım ünitesine alınarak takip edildi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak hastada Weil hastalığı düşünülerek serolojik tanı için kan numunesi alındıktan sonra seftriakson 2 g/gün (intravenöz; yedi gün), ciprofloksasin 1 g/gün (oral; yedi gün) ve ursodeoksikolik asit 750 mg/gün (oral; hiperbilirubinemi devam ettikçe) verildi. Ayrıca metabolik asidozunun olması ve yetersiz idrar çıkışı nedeniyle hasta toplam 4 kez hemodiyalize alındı. Kanama riski nedeniyle bir ünite trombosit verildi. Daha sonra Leptospira MAT 1:400 pozitif olarak geldi. Klinik takiplerinde genel durumu düzelen hasta yatışından 28 gün sonra taburcu edildi. Taburcu olduğunda semptomları belirgin azalmış olmakla beraber belirgin sarılığı halen devam ediyordu (total bilirubin 14.4 mg/dL). Ayaktan yapılan takiplerde semptomları azalmış olmakla beraber, bilirubin ve karaciğer enzimleri düzeyleri yaklaşık 6 ay sonra normale döndü.

OLGU 4

Mısır sulaması işiyle uğraşan 38 yaşındaki erkek hasta son beş gündür devam eden ateş yüksekliği, karın ağrısı, sarılık, kaşıntı, yaygın kas ağrıları ve halsizlik şikayetleriyle kliniğimize yatırıldı. Hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede genel durum orta, tüm vücudun-

da sararma ve döküntüler mevcuttu. Kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 88/dk, ateş 38°C saptandı. Konjunktivalarda ödem ve kızarıklık dışında sistem muayenesinde patoloji saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde patolojik olarak lökosit 13.200/mm³, trombosit 8.000/mm³, total bilirubin 21.9 mg/dL, ALT 128 U/L, AST 84 U/L, ALP 81 U/L, GGT 16 U/L, CK 747 U/L, kreatinin 8.9 mg/dL ve kan gazı tetkikinde (pH:7.4). Protrombin zamanı normal olup 11.5 sn saptandı. Tam idrar tetkikinde dansite:1020, pH:5.5, protein:25, lökosit:100, nitrit ve keton: negatif idi. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Tüm viral belirteçler negatifti. Akciğer grafisi ve batin ultrasonografisinde anlamlı patoloji yoktu.

Genel durum bozukluğu nedeniyle hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Metabolik asidoz varlığı ve idrar çıkışının az olması nedeniyle hasta 4 kez hemodiyalize alındı. İki ünite trombosit verildi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak hastada Weil hastalığı düşünülerek, serolojik tanı için kan numunesi alındıktan sonra seftriakson 2 g/gün (intravenöz; yedi gün), doksisiklin 400 mg/gün (oral; yedi gün) ve ursodeoksikolik asit 750 mg/gün (oral; hiperbilirubinemi devam ettikçe) verildi. Daha sonra Leptospira MAT sonucu 1:200 pozitif olarak geldi. Kliniğimizde 26 gün takip edildikten sonra genel durumu düzelen, ciltteki döküntüleri tamamen kaybolan hasta ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Hasta taburcu olduğunda halen belirgin ikteri mevcuttu (total bilirubin 13 mg/dL). Takiplerde hastalığın başlangıcından yaklaşık dört ay sonra karaciğer enzimleri ve total bilirubin normale döndü.

OLGU 5

İnşaat işçisi olarak çalışan 19 yaşındaki erkek hasta yaklaşık 10 gündür devam eden ateş, giderek artan sarılık, bulantı, halsizlik, karın ağrısı ve yaygın kas ağrısı şikayetleriyle başvurdu. Hastada alkol ve ilaç alım hikayesi yoktu. Hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede genel durum iyi ve tüm vücudunda sararma mevcuttu. Kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 76/dk ve ateş 37°C saptandı. Sistem muayenesinde konjunktivalarda kızarıklık ve hafif ödem dışında patoloji saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde patolojik olarak lökosit 11.100/mm³, trombosit 100.000/mm³, total bilirubin 18.2 mg/dL, ALT 74 U/L, AST 82 U/L, ALP 80 U/L, GGT 95 U/L, CK 224 U/L ve kreatinin 0.7 mg/dL saptandı. Protrombin zamanı normal olup 12 sn saptandı. Tam idrar tetkikinde dansite:1006, pH:6 protein, lökosit, nitrit ve keton: negatif idi. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Tüm viral belirteçler negatifti. Akciğer grafisi ve batin ultrasonografisinde anlamlı patoloji yoktu.

Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları Weil hastalığı için tipik olmamakla beraber, daha önceden aynı bölgeden dört hastaya Weil hastalığı tanısı koymuş olmamız, belirgin hiperbilirubinemi ile beraber hafif transaminaz yüksekliği ve CK yüksekliği olması nedeniyle Weil hastalığı düşünülerek serolojik tanı için kan numunesi alındıktan sonra seftriakson 2 g/gün (intravenöz; yedi gün), doksisiklin 400 mg/gün (oral; yedi gün) ve ursodeoksikolik asit 750 mg/gün (oral; hiperbilirubinemi devam ettikçe) verildi. Daha sonra Leptospira MAT sonucu 1:800 pozitif olarak geldi. Kliniğimizde 15 gün süreyle takip edildikten sonra genel durumu düzelmekle beraber halen hafif ikteri (total bilirubin 3.5 mg/dL) devam ederken ayaktan takip edilmek üzere burcu edildi. Ayaktan yapılan takiplerde 1 ay sonra karaciğer enzimleri ve bilirubin normale döndü.

TARTIŞMA

Leptospirozisin dünyada en yaygın görülen zoonotik hastalık olduğu kabul edilir. Enfeksiyonun insanlara geçişi genellikle fare, köpek, sığır ve domuz gibi enfekte hayvanların idrar veya herhangi bir dokusuyla doğrudan temas ya da kontamine su, sebzeler ve toprak yoluyla dolaylı temas sonrası olur. Enfeksiyon genellikle ılıman iklimli yerlere göre sıcak iklimli yerlerde daha fazla görülür. Leptospiraların sıcak ve nemli ortamlarda daha uzun süreli yaşaması nedeniyle sıcak iklimli yerlerde leptospirozis daha fazla görülür. Hastalık özellikle yaz ve sonbahar aylarında daha fazla görülür. Çiftçiler, balıkçılar, sulu tarımla uğraşanlar, lağım işçileri ve hijyeni bozuk yerlerde çalışanlar daha çok risk altındadır (10). Türkiye’de hastalığın sıklığı hakkında sağlıklı veriler olmamakla beraber daha çok vaka serileri şeklinde yayınlar yapılmıştır (1,11). Sulama sırasında hastalığın bulaşımının önlenmesi için su geçirmez elbise, çorap veya çizme giyilmesi önemli bir önleyici tedbirdir. Ayrıca kirliliği toprak ve suyun olduğu ortamda çalışanların mümkün olan en kısa zamanda temiz suyla yıkanmalarının önemli bir önleyici tedbir olduğu kabul edilir. Hastalarımızın tamamı yazları oldukça sıcak olan bölgede yaşıyordu. Dört hastamız mısır sulamayla ve çiftçilikle uğraşırken biri inşaat işçisi erkek hastaydı. Üç hastamıza yaz sonu ve ikisine ise sonbaharda Weil hastalığı tanısı konuldu. Bölgemizde sulama işinin genellikle erkekler tarafından yapılması ve sulama sırasında genellikle çıplak ayakla dolaşılmasının bu enfeksiyonun bulaşımında önemli bir risk faktörü olduğu düşünüldü.

Leptospirozis klasik olarak kendini bifazik hastalık olarak gösterir. Septisemik faz veya leptospiremik faz olarak adlandırılan fazda hastaların kan ve beyin omurilik sıvısında bakteri saptanır. Septisemik faz genelde bir hafta kadar

sürer. İkinci faz leptospirurik veya immün faz olup, bu fazda Leptospiraya karşı immünglobulin M (IgM) tipi antikorlar mevcut olup, idrarda Leptospiralar atılır. Komplikasyonların çoğu Leptospiraların immün fazda dokularına içine yerleşmesi sonucu gelişir (10,12). Leptospirozis geniş spektrumlu semptom ve bulgulara sebep olduğu için tanısı zor olabilir. Vakaların %90’ı sarıksız ve grip benzeri klinik tabloyla kendini gösterir. Özellikle karın, baldır ve sırt kaslarında ağrıya beraber konjunktivalarda ödem ve kızarıklık olması leptospirozisi diğer ateşli hastalıklardan ayırmada önemli özelliklerdir. Leptospirozisin şiddetli formu Weil hastalığı olarak adlandırılır. Weil hastalığında rabdomyolizis, yaygın vaskülit, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve akciğer içi kanama görülebilir. Weil hastalığı genellikle Icterohaemorrhagiae formu gelişir. Artmış kreatin fosfokinaz seviyesiyle beraber bilirubin seviyesinde aşırı artma, alkalin fosfataz ve transaminaz seviyelerinde hafif artış olması leptospirozisin önemli laboratuvar özellikleridir. Weil hastalığında mortalite %22 oranında bildirilmiştir (13). Mortalitenin en önemli sebebi akciğer içi kanamadır. Bizim vakalarımızın hepsinde akut başlangıçlı enfeksiyon semptomları, yaygın kas ağrısı ve tüm vücutta sararma vardı. Vakalarımızın üçünde (%60) vaskülit destekleyen yaygın döküntü ve dört (%80) vakada akut böbrek yetmezliği bulguları vardı. Bir (%20) vakamız akciğer içi kanamaya vefat etti.

Leptospirozisin tanısı klinik olarak hastalıktan şüphelenmek ve laboratuvar olarak doğrulamayla konulur. Laboratuvar olarak tanının konulması bakteri kültürü ve serolojik olarak antikorların varlığının gösterilmesiyle olur. Kültür zor ve uzun zaman gerektiren bir yöntemdir. Leptospirozis faz olan hastalığın ilk haftasında kan veya beyin omurilik sıvısından Leptospira izolasyonu yapılarak tanı doğrulanabilir. Leptospiralara karşı gelişen IgM tipi antikorların saptanması serolojik tanıyı koydurur. Ancak semptomların başlamasından sonraki ilk 5-7 günde yalancı negatif sonuçlar saptanabilir. ELISA yöntemi en çok tercih edilen yöntemlerden biridir. Yüksek titrede IgM tipi antikorların saptanması veya bu antikorların bazalin dört katı kadar artması serolojik olarak leptospirozis tanısını doğrular. Hastalığın ikinci haftasında yapılan serolojik testlerin duyarlılığı artar. Leptospirozis tanısı için referans test olarak kabul edilen ve serogrup spesifik test olan mikroskopik aglutinasyon testi (MAT)’dir. Bu testte hastanın serumu canlı veya formollenmiş Leptospira süspansiyonlarıyla reaksiyona girer. Bu testte aglutinasyon oluşturan antikorlar hem IgM ve hem de IgG sınıfı antikorlar olup genellikle semptomların başlangıcından 7 ile 10 gün sonra saptanır (10,12). Vakalarımızın tümünün klinik ve laboratuvar özellikleri Weil hastalığını düşündürdüğü ve serolojik test sonuçlarının geç gelmesi nedeniyle, hastalardan serolojik

tanı için serum alındıktan sonra spesifik antibiyotik tedavisine başlandı. Tüm vakalarda MAT yöntemiyle antikor varlığı araştırıldı. Her sonucun kuvvetli pozitif saptanmasıyla tanı doğrulandı.

Leptospirozisde temel patoloji monosit, plazma hücresi, histiosit ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize olan ve endotel hasarının ön planda olduğu vaskülit tablosudur. Patolojik değişiklikler özellikle karaciğer, böbrekler, kalp ve akciğerlerde belirgindir (10,12). Karaciğerin temel çarptısı korunmuş olmakla beraber, bazı vakalarda belirgin intrahepatik kolestaz bulguları mevcuttur. Leptospirozis vakalarının %5 ile 10'unda ikter görülür. Leptospirozisde hiperbilirubinemi hepatosellüler nekrozla beraber değildir. Hafif transaminaz ve alkalen fosfataz yüksekliği saptanır. Klinik düzelme sonrası karaciğer fonksiyon testleri normale döner. Serum bilirubin düzeyi çok yüksek olabilir ve normale dönmesi birkaç hafta gerektirebilir (10). Uzun süreli takip ettiğimiz dört vakamızda karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyi ortalama 123 (45-180) gün sonra normale döndü. Hastalarımızda kolestatik tip karaciğer hasarını dolaylı olarak gösteren çok belirgin ALP ve GGT yüksekliği olmamakla beraber, üç vakamızda haftalarca devam eden kaşıntı olması ve karaciğerin sentez fonksiyonlarında bozulma olmadan uzun süreli yüksek bilirubin düzeylerinin olması bu vakalarda muhtemelen immüno-lojik mekanizmayla gelişen ve hepatosit düzeyinde olan kolestaz varlığını düşündürdü.

Şiddetli leptospirozis vakaların çoğunda göz tutulumu olduğu bildirilmiştir. Sarılıklı hastalarda kanamayla beraber olmayan konjunktival kızarıklık ve şişliğin Weil hastalığı için patognomonik olduğu bildirilmiştir. Tek taraflı veya iki taraflı anterior üveit vakaların bir kısmında gelişebilir. Akut hastalığın iyileşmesinden haftalar ve aylar sonra üve-

it gelişebilir (10). Vakalarımızın tümünde ilk günden itibaren çok belirgin şekilde göze çarpan, kanamayla beraber olmayan iki taraflı konjunktival şişlik ve kızarıklık mevcuttu. Ancak hastalarımızın takibi sırasında spesifik göz muayenesi yapılmadığı halde, üveiti düşündürebilecek görme bozukluğu veya gözle ilgili şikayet saptanmadı.

İkterik leptospirozis başlangıçta yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektirebilir. Prerenal azotemisi olanlar başlangıçta sıvı tedavisiyle düzelebilir. Akut böbrek yetmezliği olanlara hemodiyaliz gerekebilir. Hastalığın başlangıcında olarak doksisisiklin, penisilin, seftriakson gibi antibiyotikler kullanılmış olmakla beraber (6,11), antibiyotik tedavisinin hastalık iyileşme süresi üzerine etkili olmadığını bildiren yayınlar da vardır (14). Tüm vakalarımıza antibiyotik tedavisi verildiği halde, vaka sayımızın az ve kontrol grubumuzun olmaması nedeniyle antibiyotik tedavisinin şiddetli leptospirozis seyrindeki etkisi hakkında sağlıklı yorum yapamayız. Akut böbrek yetmezliği ile beraber asidozu ve belirgin oligurisi olan vakalarda hemodiyaliz belirgin klinik düzelme sağlar. Takip ettiğimiz dört hastamızda da karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyi normale dönene kadar ursodeoksikolik asit kullandık. Ancak ursodeoksikolik asit etkinliğinin ortaya konulması için kontrollü çalışma yapılması faydalı olabilir.

Sonuç olarak sulama işiyle uğraşan, hastalığının başlangıcında akut enfeksiyonun semptom ve bulguları bulunan, çok yüksek bilirubin düzeyi, hafif karaciğer enzim yüksekliği, akut böbrek yetmezliği ve trombositopeni saptanan hastalarda leptospirozisin şiddetli formu olan Weil hastalığı düşünülmelidir. Bu hastalarda uzamış intrahepatik kolestaz bulguları olduğundan ursodeoksikolik asitin etkinliğinin araştırılması için kontrollü, geniş vaka serili ve çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Turhan V, Polat E, Atasoyu EM, et al. Leptospirosis in Istanbul, Turkey: a wide spectrum in clinical course and complications. *Scand J Infect Dis* 2006;38:845-52.
2. Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO [erişim 25 Mart 2010] http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CSR_EPH_2002_23.pdf
3. Lau C, Smythe L, Weinstein P. Leptospirosis: an emerging disease in travellers. *Travel Med Infect Dis* 2010;8:33-9.
4. Karande S, Bhatt M, Kelkar A, et al. An observational study to detect leptospirosis in Mumbai, India, 2000. *Arch Dis Child* 2003;88:1070-5.
5. Esen S, Sünbül M, Leblebicioğlu H, et al. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly* 2004;134:347-52.
6. Gürcüoğlu E, Öztürk C, Bayat N, Akalin H. Leptospiroz: Güney Mar-mara'dan üç olgu. *Klimik Dergisi* 2009;22:62-5.
7. Turhan V, Doğru T, Ardiç N, et al. Bir olgu nedeniyle anikterik leptospiroz: sıklıkla gözden kaçabilen bir enfeksiyon hastalığı. *Klimik Dergisi* 2007;20:29-31.
8. Karsen H, Karahocagil MK, Sünnetcioğlu M, et al. Weil hastalığı: bir olgu sunumu. *Klimik Dergisi*. 2008;21:34-5.
9. Yavaşca P, Kepekçi AB, Telli S. Weil's disease: A case report with icterus, thrombocytopenia and acute renal failure. *Ege Journal of Medicine* 2014;53:109-11.
10. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296-326.
11. Çelikbaş AK, Ulu A, Eren Ş, et al. İki leptospiroz olgusu ve yerli literatürün gözden geçirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2005;39:357-61.
12. Forbes AE, Zochowski WJ, Dubrey SW, Sivarrakasman V. Leptospirosis and Weil's disease in UK. *QJM* 2012;105:1151-62.
13. Griffith ME, Hospenthal DR, Murray CK. Antimicrobial therapy of leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:533-7.
14. Edwards CN, Nicholson GD, Hassel TA, et al. Penisilin therapy in icteric leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1988;39:388-90.