

Bölüm 3

LEPTOSPIROZ

Mehmet CEYLAN¹

TANIM

Leptospiroz, *Leptospira* cinsi patojenik spiroketlerin neden olduğu değişken klinik ile seyreden salgın yapması nedeni ile halk sağlığı açısından önemli zoonotik bakteriyel bir enfeksiyondur. İlk defa 1886 yılında Adolph Weil tarafından tanımlanmıştır. Weil hastalığı, şeker kamışı ateşi, domuz çobanı hastalığı, pirinç tarlası ateşi, su kaynaklı ateş, nanukayami ateşi, bataklık ateşi, çamur ateşi, Stuttgart hastalığı ve Canicola ateşi olarak da adlandırılır (1).

MİKROBİYOLOJİ

Etken, Spirochaetales takımının Leptospiroceae ailesinden, *Leptospira* cinsinde yer alan, Gram negatif, zorunlu aerob, sporsuz ve kapsülsüz, sıkı dizi şeklinde halkaları olan 0.1µm x 6-20µm ebadında ince spiral bir mikroorganizmadır. Spiroketin iki ucu genellikle bükülür veya çengellenir ve dönme/kıvrılma şeklinde hareket eder. Uygun havalandırılmış ortamda ortalama 30°C'de 7,2 ila 7,6 pH'da ürer, 50-55 °C'de otuz dakikada ölürler. Tripsin ve safrada erirler. Antiseptiklere, mide ve idrar asiditesine duyarlıdırlar. B1 ve B12 vitaminleri ve uzun zincirli yağ asitleri üremeleri için gerekli olan organik bileşiklerdir. Yağ asitleri, mikroorganizma tarafından sentezlenemediğinden hücresel lipid kaynağı olarak gereklidir. Katalaz ve oksidaz reaksiyonları pozitifdir (2,3).

Adi boyalarla boyanmadıkları için boyamada Giemsa ve gümüşleme yöntemleri kullanılır. Işık mikroskopunda görülemezler. Karanlık alan mikroskopunda parlak tanecikli spiraller şeklinde gözlenirler.

Klasik besi yerlerinde üremezler. Tavşan serumu ve (Korthof, Stuart, Fletcher), at koyun serumu ile zenginleştirilmiş (Noguchi), Tween 80 ve bovin serum albümin içeren (Ellinghausen-McCollough-Johnson-Harris) besi yerlerinde üretilirler. Üremeleri yavaş olduğundan ortalama 13 hafta inkübe edilmelidir (2,4).

¹ Uzm. Dr., İzmir Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drmehmetceylan23@gmail.com

Leptospira bakterisi filogenisinin büyük ölçekli genom dizilimi nedeni ile revize edilmesi sonrası günümüzde 64 alt tür tanımlanmıştır. Geleneksel sınıflamada da olduğu gibi patojen ve saprofit olarak iki ana grup altında toplanırlar. Ayrıca her iki grup ikiye ayrılmak üzere toplam 4 alt gruba ayrılmıştır. Patojen alt grup P1'in yeni tanımlanan türleri yanı sıra geleneksel olarak patojenik kabul edilen türleri (*Leptospira interrogans*, *L.kirschneri*, *L.noguchii*, *L.alexanderi*, *L.weilii*, *L.alstonii*, *L.borgpetersenii*, *L.santarosai*, *L.kmetyi* and *L.mayottensis*) bulunur. Alt grup P2 daha önce orta veya belirsiz patojenite olarak kabul edilen türler de dâhil olmak üzere 20 tür içerir. Saprofit olarak sınıflandırılan S1 ve S2 alt grupları sırasıyla 22 ve 5 tür içerirler (5).

Filogenik tanımlamaya ek olarak serolojiye dayalı daha eski bir sınıflandırma sistemi de vardır ve 250 patojenik *Leptospira* serovarı tanımlanmıştır. Her türde farklı ve çok sayıda serovar bulunabilmektedir. Her serovar farklı klinik ve farklı konak özelliklerine sahip olması nedeni ile epidemiyolojik açıdan önemlidir (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Leptospiroz yaygın bir zoonotik hastalıktır. Farkındalığın az olması nedeni ile teşhiste güçlükler yaşandığı için insidans verileri güvenilir olmamakla birlikte sistematik bir modelleme çalışmasında dünya çapında yıllık yaklaşık bir milyon olgu ve tahmini 60.000 civarı ölüm olduğu bildirilmektedir. Serilere bağlı olarak vakaların ölüm oranı %5-20'si arasındadır. Son yıllarda artan kentleşme, yetersiz sağlık koşullarına sahip yerleşim alanlarından göçler gibi faktörlere bağlı olarak hastalık insidansında artış olduğu bildirilmektedir (6). Tropikal bölgelerde daha sık görülür. Türkiye gibi ılıman kuşakta yer alan ülkelerde yaz sonu ve ilkbahar başında olgularda artış bildirilmektedir. Endemik olduğu tropikal bölgelerde yağmur yağışı ve seller ile ilişkili salgınlar görülebilir. Bulaş riski, düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkili olsa da gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde de gözlenir (7-9).

Zoonotik bir hastalık olan Leptospiroz evcil ve yabani birçok hayvanda görülebilir. En önemli rezervuar kemirgenlerdir. Bunun dışında köpekler, domuzlar, sığırlar, koyunlar, keçiler, atlar, kuşlar, sürüngenler, kediler enfekte olabilir. Bazı *Leptospira* türlerinin özgün konakları vardır. Örneğin *L. Interrogans serovar icterohaemorrhagiae* sıçanlar (*Rattus rattus*) tarafından taşınır. Hayvanlarda leptospiroz asemptomatik olabileceği gibi ölümcül de seyredebilir. Leptospiroz brusellozda olduğu gibi bazı çiftlik hayvanlarında spontan düşüklere yol açabilir. Hayvanlar özellikle kemirgenler yaşamlarının ilk yıllarında enfekte olduktan sonra mikroorganizmalar proksimal renal tübüllerde kolonize olur ve aralıklı veya

devamlı olarak idrar yoluyla doğaya yayılabilirler. Enfekte hayvan yaşamı boyunca asemptomatik olabilir (10).

En sık bulaş leptospira ile kontamine su, toprak, hayvan dokusu gibi çevresel kaynaklar ile temas sonucu oluşur. Genellikle bütünlüğü bozulmuş deri, ağız, konjunktiva ve burun yoluyla vücuda giriş yapar. Özellikle kemirgen idrarı ile kontamine su kaynakları bulaşta en önemli rol oynarlar (3).

İnsan enfeksiyonları mesleki veya eğlence kaynaklı maruziyetlerden kaynaklanabilir. Hastalık ilk olarak madencilerde tanımlanmış olup çiftçiler, veterinerler, mezbaşa çalışanları, kanalizasyon işçileri, askerler de risk gruplarında yer alır. Eğlence amaçlı yapılan su sporları (yüzme, rafting, tatlı su balıkçılığı, mağaracılık, kanyon geçişi, kampçılık) gelişmiş ülkelerde leptospiroz endemilerin önemli nedenini oluşturur. Ulaşımın kolaylaştığı günümüz koşullarında endemik bölgelere seyahat öyküsü risk faktörü olarak tanımlanabilir (1,9,11).

Leptospiroz tropik bölgelerde genellikle bir yoksulluk hastalığıdır. Düşük eğitim düzeyi, sanitasyon yetersizliği, düşük gelir, sele eğilimli aşırı kalabalık kentsel yaşam gibi pek çok faktör ile ilişkilendirilmiştir. Binlerce insanı etkileyen salgınlar bildirilmiş ve bunlar genellikle yağış ve sel nedeni ile kontamine sulara maruziyet ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (12-14).

Ülkemizde leptospiroz insidansını bildiren geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır ve yayınlar çoğunlukla olgu sunumu şeklindedir. Geniş serili çalışmaların bulunmayışının farkındalığın yeterli düzeyde olmayışı, hiperendemik bölgede yer almamız ve tanı problemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çeşitli yörelerde risk grupları üzerinde yapılan çalışmalarda %2-12 oranında seropozitiflik saptanmıştır (15).

PATOGENEZ

Leptospiroz patogenezinin mekanizmaları tam anlaşılamamıştır. Bütünlüğü bozulmuş deri veya mukozalar yolu ile mikroorganizma nüfuz ettikten sonra konakçı ile etkileşime girerek hematojen yolla bakteriyemiye neden olur. Konak dokularına yapışma enfeksiyon için ön şart gibi görünmektedir. Öte yandan kesin olarak patogeneizde rol alan spesifik bir adeziv bakteri komponenti saptanamamakla birlikte yüzey lipoproteini Lipl32 ve yüzey yapışma proteini LigB'nin adezyonda rolü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (16).

Patojenik Leptospira antikor olmadığı sürece nötrofil ve makrofajlara direnir. Ayrıca mikroorganizma kompleman yolağını nötralize ederek bağışıklık sisteminden kaçır. Bazı çalışmalar mikroorganizmanın makrofaj içinde de hayatta ka-

labildiğini ve apopitozu indükleyebildiğini göstermiştir. Başka bir virülans faktörü de mikroorganizmanın morfolojisi, hareketliliği ve viskoz ortamda yüzebilme yeteneğidir (16–18). Konakta oluşan hasar hem patojenik *Leptospira* virülans faktörüne hem de pro-inflamatuar kaskad aktivasyonuna yol açan konak yanıtına dayanmaktadır. *Leptospira* hücreler arası bağlantıları bozarak kapiller endotel hasara ve kapiller aşırı geçirgenliğe neden olur. Bundan başta böbrek, karaciğer ve akciğer olmak üzere birçok organ etkilenir (19).

Böbrekteki esas patoloji tübülointersitisyel enflamasyondur. İskemi sonucu doku hipoksisi ve tübüler hasar meydana gelir. *L. interrogans* glikoprotein yağ asitleri doza bağımlı olarak sodyum-potasyum ATPaz pompa aktivitesini inhibe eder. Potasyum kaybı ile seyreden proksimal tübüler disfonksiyona yol açar. Endotelial hasar nedeni ile damar içi volüm azalmasına bağlı oluşan hipotansiyon böbrek yetmezliği gelişimine neden olur (1,3).

Karaciğer hasarı, kısmen E-cadherin ekspresyon kaybı ilişkili hücreler arası bağlantıların tahrip olmasına dayanır. Safra kanaliküllerinden safra sızar ve sarı-lığa neden olur (20,21).

Leptospira pulmoner epitelde hasara yol açan doğrudan bir etkisi yok gibi görünmekte ve pulmoner etkilenimde ön planda immun aracılı mekanizmaların rol aldığını düşünülmektedir. Dokularda ödem ve kanamaya yol açan hücreler arası bağlantı bozuklukları gözlenir (22).

Kas hasarı miyozit nekrozu ve hemorajik infiltrasyonlara yol açan direkt etkiye dayanır (23).

Gram negatif bakteriler tipik olarak Toll-like reseptör (TLR)-4 aracılığı ile hücreleri uyarırken *Leptospira*lar TLR-2 ile uyarılır. Bunun nedeni *Leptospira*ların hücre duvarı lipid A kısmında diğer gram negatif basillerde bulunmayan L-metilfolat grubunun oluşudur (10).

KLİNİK

Klinik asemptomatik ve hafif olgulardan ciddi seyirli SPHS (Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome) ve Weil Sendromuna uzanan geniş yelpazede seyredebilir. Hastalığın inkübasyon süresi 2-26 (ortalama 10 gün) gündür. Hayvan ısırığı ve laboratuvar bulaşı halinde inkübasyon 1-2 gün olabilmektedir.

Leptospira bifazik klinik prezentasyon ile seyreder. Ortalama bir hafta süren septisemik (akut) fazdan sonra idrardan *Leptospira* atılımı ile seyreden ve konakta antikor üretimi ile karakterize immun dönem gelir. Genellikle komplikasyonlar bu immun dönemde gelişir (1).

Hastalar tipik olarak ateş, üşüme-titreme, baş ağrısı ve kas ağrıları ile başvururlar. Baş ağrısı genellikle şiddetli bitemporal, frontal zonklayıcı olarak tanımlanmıştır. Kas ağrısı yaygın olup en sık baldır ve bel kasları tutulur. Gözde kızarıklık ile seyreden konjoktival sufüzyon Leptospirozun tanımlanmasında önemli bir ipucudur. Ek olarak subkonjoktival kanama ve ikter görülebilir. Non-produktif öksürük hastaların %20-57'sinde görülmesinden dolayı klinisyenler tarafından üst solunum yolu enfeksiyonları ile karıştırılabilir. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar da sık görülür. Döküntü Leptospirozda nadir görülür ve genellikle alternatif tanılarla aklı getirmelidir. Bununla birlikte *L. interrogans* serovar Autumnalis'in etken olduğu Fort Bragg ateşinde pretibial bölgede eritematöz döküntüler karakteristiktir (3,24). Şiddetli baş ağrısı genellikle ve sıklıkla aseptik menenjit ile ilişkilidir. Menenjit genellikle kısa sürer ve anikterik olgularda ölümcül seyretmez.

Leptospiroz çoğunlukla komplikasyonsuz, ateş yüksekliği ile kendini gösterirken olguların yaklaşık %10'unda ciddi hastalık gelişir. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), pulmoner kanama, rabdomiyoliz, miyokardit ile komplike olabilir (25,26). İleri yaş, oligüri, hipotansiyon, merkezi sinir sistemi tutulumu, pulmoner tutulum, *L. interrogans* serovar *icterrohaemorrhagiae*'nin etken olması, antibiyoterapinin geç başlanması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (27,28). Ayrıca genellikle *L. interrogans* serovar *icterrohaemorrhagiae*'nin neden olduğu böbrek yetmezliği ve sarılık ile seyreden 'Weil' ciddi bir hastalıktır.

TANI

ÖZGÜL OLMAYAN LABORATUAR BULGULARI

Hastalarda beyaz küre sayısı normal veya yüksek olabilir ve üçte ikisinde sola kayma mevcuttur. Sedimentasyon hızı hastaların yarısında yüksek saptanır. Özellikle ikterik olgularda trombositopeni olabilir. Serum kreatinin kinaz, alkalin fosfataz ve amilaz düzeylerinde belirgin artış mevcuttur. Karaciğer fonksiyon testleri hafif-orta düzey yükselirken serum bilirubin çok yükselebilir. Sodyum-potasyum ATPaz pompa aktivitesini inhibe ederek hiponatremi ve hipokalemiye neden olur. Şiddetli olgularda böbrek yetmezliği gelişebilir. Beyin omirilik sıvısı (BOS) incelemesinde bulgular genellikle aseptik menenjit ile uyumludur (29,30).

ÖZGÜL LABORATUAR BULGULARI

Mikroskopi

Mikroorganizma ilk 7-10 gün kan ve BOS'da, ikinci haftada idrarda saptanır. Hazırlanan preparat karanlık alan mikroskopunda incelenir.

Bakteriyoloji

Kan ve BOS kültürü hastalığın başlangıcından hemen sonra antibiyotik tedavisine geçilmeden önce yapılmalıdır. Kan kültürü %5-50 civarında duyarlı olup mikroorganizmanın üremesi birkaç hafta sürebilir. İdrar kültürü hastalığın ikinci haftasından başlayarak haftalarca pozitif saptanabilir. Mikroorganizma idrar asiditesine duyarlı olduğundan idrar alkalileştirildikten sonra örnek alınması gerekir (31). Kültür, altın standart yöntem olmakla beraber duyarlılığın düşük ve üremenin uzun zaman alması nedeni ile referans laboratuvarlarında yapılmaktadır.

Moleküler Testler

Leptospiroz tanısı için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) geliştirilmiştir. Günümüzde üremenin zaman alması, kültür ve mikroskopik aglütinasyon test (MAT) duyarlılığın düşük olması gibi nedenlerden dolayı PZR kullanımı giderek artmıştır. Akut leptospirozun hızlı ve doğru tanısı için kullanışlıdır (32).

Seroloji

Leptospiroz tanısında en sık serolojik testler kullanılır. Önceden hastalıkla karşılaşmamış bireylerde 5-7 günde pozitiflik saptanabilir. Endemik bölgelerde sık seropozitiflik nedeni ile akut ve iyileşme dönemi örnekleri karşılaştırılması tercih edilir. Serolojik testler MAT, indirekt hemaglütinasyon, makroskopik aglütinasyon testi ve enzyme-linked immunosorbent assay'i (ELISA) içerir. MAT, akut ve iyileşme dönemi serum numuneleri arasında titrede dört kat veya daha fazla artış tespit edildiğinde spesifiktir. Ayrıca tek bakıda 1:800 üzeri bir titre enfeksiyon kanıtı için anlamlı kabul edilir. MAT, referans merkezlerinin dışında mevcut olmadığından, şüphelenilen leptospiroz vakalarında tipik olarak ilk önce başka bir seroloji testi yapılır. Bu genellikle IgM ELISA testidir beraberinde konvansiyonel ya da gerçek zamanlı PCR testi yapılır, ideal olarak her ikisinin birlikte değerlendirilmesidir (3,33-35).

TEDAVİ

Destek Tedavi

Leptospiroza bağlı ciddi hastalık durumunda, renal replasman tedavisi, solunum desteği ve kan ürünleri ile destekleyici bakım gerekli olabilir. Çoklu organ yetmezliği yönetimine benzer yaklaşım gerektirir. Hemen başlatılan sürekli diyalizis sağ kalım üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (36).

Antimikrobiyal Tedavi

Çoğu Leptospiroz olgusu, antimikrobiyal tedavinin yokluğunda kendi kendini sınırlamakla birlikte bazı hastalarda önemli morbidite ve mortalite gelişir. Genel olarak, hastalığın süresini kısaltmak ve mikroorganizmaların idrarla atılmasını azaltmak için antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

Şiddetli olmayan Leptospiroz olgularında yedi gün süre ile oral 2 x 100 mg doksisisiklin veya üç gün süre ile oral 1 x 500 mg azitromisin ile tedavi önerilir. Ciddi Leptospiroz olgularında genellikle yedi günlük intravenöz penisilin G, seftriakson ve sefotaksim tedavisi önerilir.(37,38)

Antimikrobiyal tedaviyi takiben Jarisch-Herxheimer reaksiyonu meydana gelebileceğinden hastalar ilk 24 saatte hipotansiyon ve cilt reaksiyonları açısından yakın takip edilmelidir (39).

KORUNMA VE KONTROL

Önleme önlemleri, potansiyel enfeksiyon kaynaklarından kaçınmayı, maruziyet riski yüksek bireyler için profilaksi uygulamasını ve hayvan aşılmasını içerir. Endemik bölgeye seyahat veya yüksek riskli temas durumunda haftada bir 200 mg tek doz doksisisiklin kemoprofilaksisi önerilir. Serovara özgün insan aşıları geliştirilmiş olsa da yaygın kullanımda değildir. Hayvan aşlarından sonra bile leptospirüri devam edebildiğinden hastalığın eliminasyonu zor görünmektedir (40).

KAYNAKÇA

1. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev. 2001 Apr;14(2):296–326.
2. Faine S (Solomon), Organization WH. Guidelines for the control of leptospirosis / edited by S. Faine. World Health Organization; 1982.
3. Adler B, de la Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. Vet Microbiol. 2010 Jan 27;140(3):287–96.
4. Turner LH. Leptospirosis. 3. Maintenance, isolation and demonstration of leptospire. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1970;64(4):623–46.
5. Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, Neela VK, Bernet E, Thibeaux R, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus Leptospira through the prism of genomics. PLoS Negl Trop Dis. 2019 May 23;13(5):e0007270.

6. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0003898.
7. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Oct;104(10):631–8.
8. Bovet P, Yersin C, Merien F, Davis CE, Perolat P. Factors associated with clinical leptospirosis: a population-based case-control study in the Seychelles (Indian Ocean). *Int J Epidemiol*. 1999 Jun;28(3):583–90.
9. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*. 2003 Dec 1;3(12):757–71.
10. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. Leptospira: The Dawn of the Molecular Genetics Era for an Emerging Zoonotic Pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Oct;7(10):736–47.
11. Le Turnier P, Epelboin L. Mise au point sur la leptospirose. *Rev Médecine Interne*. 2019 May;40(5):306–12.
12. Smith JKG, Young MM, Wilson KL, Craig SB. Leptospirosis following a major flood in Central Queensland, Australia. *Epidemiol Infect*. 2013 Mar;141(3):585–90.
13. Reis RB, Ribeiro GS, Felzemburgh RDM, Santana FS, Mohr S, Melendez AXTO, et al. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Apr 23;2(4):e228.
14. Khalil H, Santana R, de Oliveira D, Palma F, Lustosa R, Eyre MT, et al. Poverty, sanitation, and *Leptospira* transmission pathways in residents from four Brazilian slums. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Mar;15(3):e0009256.
15. Turhan V, Hatipoğlu M. Leptospiroz: “Yeni fark edilen eski bir enfeksiyon hastalığı”. *J Exp Clin Med*. 2013 Jan 30;29(s3):S163–8.
16. Adler B. Pathogenesis of leptospirosis: Cellular and molecular aspects. *Vet Microbiol*. 2014 Aug 27;172(3):353–8.
17. Jin D, Ojcius DM, Sun D, Dong H, Luo Y, Mao Y, et al. *Leptospira interrogans* induces apoptosis in macrophages via caspase-8- and caspase-3-dependent pathways. *Infect Immun*. 2009 Feb;77(2):799–809.
18. Fraga TR, Courrol D dos S, Castiblanco-Valencia MM, Hirata IY, Vasconcellos SA, Juliano L, et al. Immune Evasion by Pathogenic *Leptospira* Strains: The Secretion of Proteases that Directly Cleave Complement Proteins. *J Infect Dis*. 2014 Mar 15;209(6):876–86.
19. Reis EAG, Hagan JE, Ribeiro GS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Montgomery RR, et al. Cytokine Response Signatures in Disease Progression and Development of Severe Clinical Outcomes for Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Sep 19;7(9):e2457.
20. De Brito T, Menezes LF, Lima DMC, Lourenço S, Silva AMG, Alves V a. F. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of the liver and kidney in human leptospirosis. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2006 May;448(5):576–83.
21. Miyahara S, Saito M, Kanemaru T, Villanueva SYAM, Gloriani NG, Yoshida S ichi. Destruction of the hepatocyte junction by intercellular invasion of *Leptospira* causes jaundice in a hamster model of Weil’s disease. *Int J Exp Pathol*. 2014;95(4):271–81.
22. De Brito T, Silva AMG da, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60:e23.
23. Solbrig MV, Sher JH, Kula RW. Rhabdomyolysis in Leptospirosis (Weil’s Disease). *J Infect Dis*. 1987 Oct 1;156(4):692–3.
24. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65–97.
25. Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, Mueller P, Kaslow DC. Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Med*. 1996 Nov 15;125(10):794–8.
26. Togonal T, Sener A, Yucel N, Demirbilek S, Akgun FS, Aydogan M, et al. Intensive Care of a Weil’s Disease With Multiorgan Failure. *J Clin Med Res*. 2010 Jun;2(3):145–9.

27. Pappachan MJ, Mathew S, Aravindan KP, Khader A, Bharghavan PV, Kareem MMA, et al. Risk factors for mortality in patients with leptospirosis during an epidemic in northern Kerala. *Nat Med J India*. 2004 Oct;17(5):240–2.
28. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat AC, et al. Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e1991.
29. Ahmad SN, Shah S, Ahmad FM. Laboratory diagnosis of leptospirosis. *J Postgrad Med*. 2005 Sep;51(3):195–200.
30. Chierakul W, Tientadakul P, Suputtamongkol Y, Wuthiekanun V, Phimda K, Limpaboon R, et al. Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Jan 15;46(2):254–60.
31. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Dec 1;33(11):1834–41.
32. Yang B, de Vries SG, Ahmed A, Visser BJ, Nagel IM, Spijker R, et al. Nucleic acid and antigen detection tests for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Aug 1;8:CD011871.
33. Levett PN, Whittington CU. Evaluation of the indirect hemagglutination assay for diagnosis of acute leptospirosis. *J Clin Microbiol*. 1998 Jan;36(1):11–4.
34. Vedhagiri K, Velineni S, Timoney JF, Shanmughapriya S, Vijayachari P, Narayanan R, et al. Detection of LipL32-specific IgM by ELISA in sera of patients with a clinical diagnosis of leptospirosis. *Pathog Glob Health*. 2013 Apr;107(3):130–5.
35. Schreier S, Dounghawee G, Chadsuthi S, Triampo D, Triampo W. Leptospirosis: current situation and trends of specific laboratory tests. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Mar;9(3):263–80.
36. Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2007 Jul;2(4):739–44.
37. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 Jun 15;36(12):1507–13.
38. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, Losuwanaluk K, Limpaboon R, Chierakul W, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Nov 15;39(10):1417–24.
39. Takamizawa S, Gomi H, Shimizu Y, Isono H, Shirokawa T, Kato M. Leptospirosis and Jarisch-Herxheimer reaction. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2015 Dec;108(12):967–8.
40. Laurichesse H, Gourdon F, Smits HL, Abdoe TH, Estavoyer JM, Rebika H, et al. Safety and immunogenicity of subcutaneous or intramuscular administration of a monovalent inactivated vaccine against *Leptospira interrogans* serogroup Icterohaemorrhagiae in healthy volunteers. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Apr;13(4):395–403.