

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

ZONGULDAK BÖLGESİNDE MADEN İŞÇİLERİNDE
LEPTOSPIROZ SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Özlem YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güven ÇELEBİ

ZONGULDAK
2014

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

ZONGULDAK BÖLGESİNDE MADEN İŞÇİLERİNDE
LEPTOSPIROZ SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Özlem YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güven ÇELEBİ

ZONGULDAK
2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Zonguldak Bölgesinde Maden İşçilerinde Leptospiroz Seroprevalansının Araştırılması

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Özlem YILMAZ

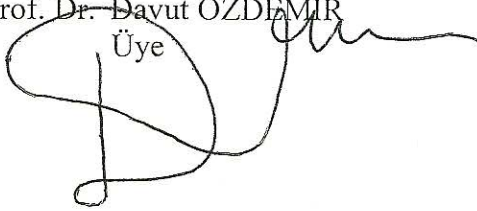
Tez Savunma Tarihi: 01/08/2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Güven ÇELEBİ

Prof. Dr. Güven ÇELEBİ
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Davut ÖZDEMİR
Üye



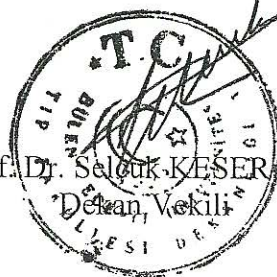
Doç. Dr. Hande AYDEMİR
Üye



UYGUNDUR
01/10/2014

Prof. Dr. Selçuk KEŞER

Dekan Vekili



ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince anlayışını ve desteğini benden esirgemeyen, hoşgörü ortamında huzurlu çalışmamızı sağlayan, uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Güven ÇELEBİ'ye,

Asistanlığım boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle uzman olarak yetişmemde büyük emekleri olan, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Deniz ATAKENT'e, Sayın Doç. Dr. Nihal PİŞKİN'e ve Sayın Doç. Dr. Hande AYDEMİR'e,

Değerli fikirleri ve bilgileri ile tezimin istatistiksel analizine yaptığı katkılarından ötürü, Sayın Öğretim Görevlisi Fürüzan KÖKTÜRK'e,

Tezimle ilgili mikrobiyolojik testleri büyük bir özen, sabır ve zaman harcayarak sonuçlandıran Sayın Veteriner Hekim Erdiñ ATABEK'e,

Tez grubum olan, bir avuç kömür için bir ömür veren tüm kömür madeni işçilerine,

Pek çok anıyı kendileriyle paylaştığım, bilgi ve tecrübelerini bana aktaran bölümümdeki birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma,

Diğer bölümlerde bulunan tıp eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince yaşadığım zorlukları aşmamda anlayışlı ve sabırlı tutum sergileyen, çözümler üreten, varlığıyla huzur bulduğum, hayat arkadaşım, değerli eşim, Sayın Hüseyin YILMAZ'a,

Küçüklerime teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Özlem YILMAZ

Zonguldak, 2014

ÖZET

Yılmaz Ö. Zonguldak Bölgesinde Maden İşçilerinde Leptospiroz Seroprevalansının Araştırılması. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014.

Amaç: Leptospiroz, dünya çapında en yaygın görülen zoonozlardandır. Enfeksiyona *Leptospira* cinsi patojen bir spiroket neden olmaktadır. İnsanlarda hastalık genellikle non-spesifik kendini sınırlayan ateşli hastalık şeklinde görülür; ancak olguların %5-10'unda Weil hastalığı (sarılık, akut böbrek yetmezliği, kanama diyatezi ile karakterize) ve şiddetli pulmoner hemorajik sendrom şeklinde hastalığın şiddetli formları da gelişebilmektedir. Bu çalışmada amaç, Zonguldak bölgesinde kömür madeni işçilerinde leptospiroz seroprevalansının belirlenmesidir.

Yöntem: Çalışma kapsamında 20 Haziran 2013- 20 Temmuz 2013 tarihleri arasında Zonguldak Türkiye Taşkömürü Kurumu'na bağlı 5 farklı kömür madeninde çalışan toplam 185 maden işçisinden, gönüllülük esasına göre 5 cc kan örneği alınmıştır, serum örnekleri -80°C'de saklanmıştır. Maden işçilerine yaş, yerleşim bölgesi, madende çalışma yılı, madende haftalık çalışma saati, halen başka bir meslekle uğraşma, önceden başka bir meslekle uğraşma, madende fare görme ve görme sıklığı, farenin en sık görüldüğü mevsimler, madende fare pisliği görme, madende eşyalarda fare yeniği görme, madende farenin yiyecek ve içeceklerle teması, madende el temizliği hakkında soruların bulunduğu bir anket formu da doldurulmuştur. 09.06.2014- 10.06.2014 tarihlerinde T.C Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Spiroket Hastalıkları Teşhis Laboratuvarı'nda, leptospiroz yönünden seroepidemiolojik çalışmalarda referans test yöntemi olarak kullanılan mikroskopik aglütinasyon testi (MAT) ile serum örneklerinde 8 ayrı serotipte Anti-*Leptospira* antikor düzeyleri araştırılmıştır.

Bulgular: Yapılan bölgesel seroprevalans çalışmasında leptospiroz açısından risk grubunda bulunan maden işçilerinin serum örneklerinin hiçbirisinde MAT ile seropozitiflik saptanmamıştır. Yapılan anket ile maden işçileri ile ilgili olarak demografik veriler ortaya konulmuştur. %100'ü erkek olan işçilerin yaş ortalamaları 36±6 yıl olarak saptandı. Madende yeraltında çalışma yılı ortalamaları 11±6 idi.

Yeraltında haftalık olarak ortalama çalışma saatleri 44 ± 6 idi. İşçilerin %18.9'unun köyde, %50.3'ünün ilçede, %30.8'inin il merkezinde ikamet etmekte olduğu tespit edildi. Maden işçilerinin %7.0'si çiftçilik, %2.7'si avcılık, %0.5'i gemicilik ve %0.5'i besicilik yapmaktaydı. Maden işçiliği öncesinde işçilerin %13.5'i çiftçilik, %3.8'i avcılık, %1.1'i gemicilik ve %2.7'si besicilik yapmıştı. Farelerin madenler içerisinde işçilerin %82.7'si tarafından her gün görüldüğü tespit edildi. İşçilerin %65.4'ü farelerin her mevsim aynı oranda görüldüğünü, %20.0'si farelerin en çok yaz mevsiminde görüldüğünü belirtti. Çevrenin kontaminasyonu ile ilgili olarak işçilerin %35.7'si madende fare pisliği gördüğünü belirtti. Madene götürülen yiyeceklerde, yiyecek ve içecek kaplarında fare yeniği görme, işçilerin %68.1'i tarafından belirtildi. İşçilerin %55.7'si tarafından farelerin madene götürülen yiyeceklerle ve içeceklerle temasının olduğu belirtildi. Madene götürülen yiyeceklerin yemek vaktine kadar işçilerin %91.9'u tarafından poşet/kese kağıdı içerisinde saklandığı tespit edildi. Madende işçilerin %76.2'sinin el temizliği yaptığı, bunların da %94.3'ünün sadece su ile el temizliği yaptığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda maden işçilerinin serum örnekleri leptospiroz açısından MAT ile Türkiye'de rutinde kullanılan 8 leptospira serotipi ile test edilmiştir. Yukarıda belirtilen tüm risk oluşturacak durumlara ve sonuçlara rağmen hiçbirinin serum örneğinde leptospiroz açısından teması göstermesi bağlamında seropozitiflik saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Leptospiroz, seroprevalans, maden işçileri, mikroskopik aglütinasyon testi (MAT).

ABSTRACT

Yılmaz Ö. Research the Seroprevalence of Leptospirosis in Mine Workers in Zonguldak Region. Bulent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Thesis. Zonguldak, 2014.

Background: Leptospirosis is one of the most widespread zoonoses. It is caused by infection with pathogenic spirochetes of the *Leptospira* genus. Human patients usually present with a non-specific self-limiting febrile illness; however, 5-10% of cases develop severe forms of the disease such as Weil's disease (which is characterized by jaundice, acute renal failure, hemorrhagic diathesis) and severe pulmonary hemorrhagic syndrome. Aim of our study is to determine the seroprevalence of leptospirosis in the coal mine workers in Zonguldak.

Methods: 5 cc blood sample was taken on a voluntary basis from 185 employees of mine workers from the 5 different coal mine depending on Turkey Hard Coal Authority in Zonguldak, from June 2013 to July 2013 and the following data were recorded for each participant; age, residential area, year of study in the mine, weekly working hours in the mine, currently working in another occupation, previously working in another occupation, seeing the mouse in the mine and the frequency of seeing, seasons in which mice are the most common, seeing mice dropping in the mine, seeing the mouse-eaten goods in the mine, mouse in contact with food and beverages in the mine, hand cleaning in the mine. Anti-*Leptospira* antibody levels with the reference test method microscopic agglutination test (MAT) in serum samples was detected.

Results: In this regional seroprevalence study, seropositivity was detected in any of the serum samples of the mine workers studied with MAT, who are at risk group for leptospirosis. With questionnaire, demographic data about miners have been introduced. 100% of the workers were male with a mean age of 36 ± 6 years. Underground work in mines, the average was 11 ± 6 . The average weekly working hours underground was 44 ± 6 . 18.9% of workers residing in the village, 50.3% in the district, 30.8% in the city has been detected. 7.0% of mine workers are working in the farming, 2.7% in the fishing, 0.5% in the shipping and 0.5% in the livestock. 13.5% of workers had worked in the farming, 3.8% in the fishing, 1.1% in the

shipping, 2.7% in the livestock . 82.7% of workers seeing mouse in each day in the mines has been detected. 65.4% of workers were seen mouse at the same rate in all seasons, 20.0% most of the summer. About contamination of the environment 35.7% of workers said that seeing mouse droppings in the mine. Taken to the mine of clothing, food and beverage containers seen in the mouse-eaten, was mentioned by 68.1% of the workers. 55.7% of workers were stated that the mouse contacted with food and drinks in the mine. Food stored by 91.9% of the workers in pochette/purse paper in time for dinner in the mine was detected. 76.2% of workers in the mine cleaning his hand, 94.3% of them were cleaning hands only with water was detected.

Conclusions: In our study, serum samples of the miners tested with 8 leptospira serotypes that are routinely used in the MAT in Turkey. Despite all of the situations and the results that pose a risk for leptospirosis, showed above, seropositivity was not detected in terms of leptospirosis in the serum samples of the miners.

Keywords: Leptospirosis, seroprevalence, coal miners, microscopic agglutination test (MAT).

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
TABLOLAR LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mikrobiyoloji ve Taksonomi	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Risk Grupları.....	11
2.4. Patogenez	12
2.5. Klinik Belirti ve Bulgular.....	13
2.5.1. Anikterik Leptospiroz	14
2.5.2. İkterik Leptospiroz.....	15
2.6. Ayırıcı Tanı	16
2.7. Tanı Yöntemleri	17
2.7.1 Genel Laboratuvar Testleri	17
2.7.2. Mikroskopik İnceleme	17
2.7.3. Serolojik Tanı Yöntemleri	18
2.7.4. Kültür	19
2.7.5. PCR.....	19
2.8. Tedavi.....	20
2.9. Önleme	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Leptospira Serotip Antijenlerinin Hazırlanışı	23
3.2. Fizyolojik Tuzlu Su (FTS) Hazırlanışı.....	23
3.3. MAT Yapılışı	23
3.4. İstatistiksel Analiz.....	24

4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER.....	53
Ek 1: Etik Kurul Onayı	53
Ek 2: Onam Formu.....	54
Ek 3: Anket Formu.....	59

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ARDS	: Akut Respiratuvar Distress Sendromu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMJH	: Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris
ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FTS	: Fizyolojik Tuzlu Su
gr	: Gram
Ig	: İmmünglobulin
iv	: İntravenöz
<i>L.</i>	: <i>Leptospira</i>
LPS	: Lipopolisakkarid
lt	: Litre
µm	: Mikrometre
MAT	: Mikroskopik Aglütinasyon Testi
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Leptospiroz açısından riskli meslek grupları	11
Tablo 2: Leptospiroz ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar.....	16
Tablo 3: MAT'ta kullanılan Leptospira suşları	22
Tablo 4: İşçilerin maden ocaklarına göre dağılımı	25
Tablo 5: İşçilerin yaş dağılımı	26
Tablo 6: İşçilerin yaşadıkları yerleşim yerlerine göre dağılımı.....	26
Tablo 7: İşçilerin madende çalışma yılları dağılımı	26
Tablo 8: İşçilerin madende haftalık olarak çalışma saatlerinin dağılımı.....	27
Tablo 9: Halen yaptıkları ek mesleklere göre işçilerin dağılımı.....	27
Tablo 10: Önceden yaptıkları mesleklere göre işçilerin dağılımı.....	28
Tablo 11: Madenlerde fare görme sıklığının dağılımı	28
Tablo 12: İşçilerin madenlerde mevsimlere göre fare görme dağılımı.....	29
Tablo 13: İşçilerin madende fare pisliği görme bakımından dağılımı.....	29
Tablo 14: İşçilerin madendeki eşyalarında fare yeniği görme bakımından dağılımı.....	30
Tablo 15: Maden içerisinde yiyeceklerin nasıl saklandığının dağılımı	30
Tablo 16: Madende farenin yiyecek ve içeceklerle temasının dağılımı	31
Tablo 17: İşçilerin maden içinde el temizliği yapmalarına göre dağılımı	31
Tablo 18: Madende el temizliğinin hangi ne ile yapıldığının dağılımı	31
Tablo 19: Dünya genelinde leptospiroz görülmesi açısından yüksek insidansa sahip ülkeler	34
Tablo 20: Dünya genelinde leptospiroz görülmesi açısından düşük insidansa sahip ülkeler	35
Tablo 21: Türkiye'de çeşitli hayvan popülasyonlarında, leptospiroz seroprevalansını gösteren bazı çalışma sonuçları.....	39
Tablo 22: Türkiye'de 2001-2010 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'na bildirilen leptospiroz olgularının sayısı	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Leptospiroz, Leptospira adı verilen mikroorganizmalar tarafından oluşturulan dünya çapında yaygın bir zoonozdur (1).

Mortaliteyi ve morbiditeyi arttırdığı için, son yıllarda global halk sağlığı problemi olarak tanımlanan leptospiroz, tropikal ve subtropikal bölgelerde daha sık görülmektedir (2).

Enfeksiyonun bulaşmasından kemiriciler sorumludur ve doğal rezervuar farelerdir. Hastalık kemiriciler, kedi, köpek ve başta domuz olmak üzere birçok evcil ve vahşi hayvan türünü etkilemektedir. İnsanlara bulaş, enfekte hayvanların idrarıyla kontamine olan su ve toprak aracılığı ile, mikroorganizmanın bütünlüğü bozulmuş deriden veya mukozadan vücuda girmesiyle gerçekleşmektedir (3).

Çiftçiler, çeltik işinde çalışanlar, kanalizasyon işçileri, maden işçileri, avcılar, askeri personel, gemiciler, çobanlar, süt sağıcıları, mezbaha işçileri, kasaplar, veterinerler ve laboratuvar çalışanları leptospiroz açısından riskli meslek gruplarıdır (4).

Leptospirozun bazı hastalarda subklinik seyir göstermesi nedeniyle, leptospiroz vakalarının bir kısmında tanı atlanmaktadır. Türkiye’de leptospiroz insidansını ve prevalansını bildiren geniş seri çalışmalardan ziyade, çeşitli meslek gruplarını ve bölgeleri kapsayan çalışmalar bulunmaktadır. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde Türkiye’de insanlarda bu oran %2-12, hayvanlarda ise %3,5-63 oranında tespit edilmiştir (5).

Leptospiroz, anikterik ve ikterohemorajik olmak üzere iki ayrı klinik formda görülmektedir. Akut leptospirozda sık olarak baş ağrısı, ateş yüksekliği, kas ağrıları, kusma, iştahsızlık, konjuktival kızarıklık, titreme gözlenmektedir. Ölüm daha sık olarak akciğer tutulumu ve akut böbrek yetmezliği sonucunda görülmektedir (6).

Hastalığın tanısında plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısının mikroskopik incelenmesi, etkene karşı gelişen antikorların gösterildiği Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELİSA), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), kültür ve mikroskopik aglütinasyon testi (MAT) kullanılmaktadır. Bunlardan MAT epidemiyolojik araştırmalarda referans yöntemdir. 1/100 ve üzerindeki titrelerdeki pozitiflik, teması göstermesi açısından anlamlıdır (3,7).

Bu çalışmada amaç Leptospiroz açısından risk grubunda bulunan maden işçilerinin serum örneklerinde MAT yöntemi ile anti-Leptospira antikorlarının araştırılması, bu hastalık konusundaki bilgi birikimimizin arttırılması, madencilerin sağlığının korunması stratejilerine ve epidemiyolojik verilere katkı sağlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Leptospiroz, genel olarak leptospira genusuna bağlı patojen spiroketlerden kaynaklanan bir zoonozdur. Özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde görülmekle beraber tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Bazı çevresel ve sosyoekonomik durumlar hastalığın yayılımına katkıda bulunmaktadır. Mortalitesindeki ve morbiditesindeki artış nedeniyle son yıllarda global sağlık sorunu olarak tanımlanmaktadır (2). Hastalık insanlarda belirtisiz, subklinik, kendi kendini sınırlayan sistemik form veya çoklu organ yetmezliği ile karakterize, ölüme neden olan farklı klinik tablolar şeklinde ortaya çıkabilir (8).

2.1. Mikrobiyoloji ve Taksonomi

Leptospiralar, Spirochaetales takımında, Leptospiraceae ailesinde ve Leptospira cinsinde yer almaktadırlar. Genel olarak gram negatif, hareketli, sporsuz, zorunlu aerob, kapsülsüz, ince, sıkı sarmal biçimli, en küçük boyutlu spiroketal mikroorganizmalardır. Çapları 0.1 mikrometredir (μm), uzunlukları 6-20 μm 'dir. Yapılarında 18 veya daha fazla kıvrım bulunmaktadır ve bu kıvrımlar sağa dönüşlüdür. Kendi eksenleri etrafında dönerek veya ileri geri giderek hareket ederler. Leptospiraların sıvı ortamda bir veya her iki ucunda tipik çengeller bulunmaktadır. Leptospiralar, dış membranla çevrili, sitoplazmik membran ve peptidoglikan hücre duvarı ile sıkı ilişkili tipik çift membran yapısına sahiptir. Periplazmik alanda, lökomotor organ görevi üstlenen, mikroorganizmanın karşıt uçlarına yerleşmiş, boyunun uzamasını ve hareket etmesini sağlayan iki aksial filamentleri (periplazmik flagella veya endoflagella) bulunur. Protoplazmik silindir yapısı üç katlı hücre duvarı ile çevrilidir. Aksial filamentlerle beraber protoplazmik silindiri de çevreleyen bir dış kılıf vardır. Üç tabakadan meydana gelen bu kılıf yıkama yoluyla kolaylıkla çıkartılabilir (4,9,10). Hücre duvarları antijenik özellik gösteren lipopolisakkarid (LPS)'den zengin bir zar ile çevrilmiştir. Bu LPS'lerdeki varyasyonlar mikroorganizmaların serolojik sınıflandırılmasının temellerini oluşturmaktadır. LPS tabakası diğer gram negatif bakterilerdekiyle aynı yapıdadır, fakat diğerlerine göre endotoksik aktivitesi daha azdır (4, 9, 10, 11).

Leptospiraların optimum üreme ısıları 28-30°C dir. 6-16 saat arasında bölünürler. Yavaş ürerler, üremeleri için uzun zincirli yağ asitleri içeren, sıvı ve yarı katı ortamlar Korthoff, Fletcher, Tween 80, Stuart, Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH) veya at-koyun serumu içeren Noguchi besiyeri gibi özel besiyerleri gerekmektedir. Üremeleri için ortamın vitaminler ve amonyum tuzları ile de zenginleştirilmesi gerekir. Sıvı ortamlarda hafif düzeyde bulanıklık oluştururlar. Tripsin ve safrada erirler, 50-55°C'de 30 dakikada ölürler. Antiseptiklere duyarlıdırlar. Mide ve idrar asiditesinde harap olurken, hafif alkali ortamlarda uzun süre canlılıklarını koruyabilirler. Katalaz ve oksidaz üretirler. Konvansiyonel mikroskopla görülmezler. Karanlık saha mikroskopunda sıvı besiyeri içinde, uzun eksenli boyunca öne, arkaya ani hareketleri, hızlı dönüşleri ,kıvrılmaları ve yılanvari hareketleri gözlenebilir. Sıradan boyalarla boyanmazlar, gümüşleme ya da Giemsa yöntemleri ile boyanabilirler (4, 9,11). Leptospira cinsi, serolojik olarak, heterojen ve çok sayıda leptospira suşundan oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Leptospira Araştırma ve Referans Laboratuvarı Taksonomik alt komitesi leptospiraları iki büyük gruba ayırmıştır. Birinci grubu oluşturan *Leptospira (L.) biflexa* türü doğada yaygın olarak bulunur, insanlarda ve diğer memelilerde hastalık yapmayan saprofitik suşları içerir. İkinci grubu oluşturan *L. interrogans* türü de insan ve hayvanlar için patojenik suşları içerir. Bu iki kompleks içinde antijenik farklılık gösteren serotipler (serovar) vardır (11, 12). Bu serovarların çoğunluğu aglütinasyon gösteren antikorlar kullanılarak ayırtdedir. Serovarların özgünlüğü LPS O antijenine bağlıdır. 250'nin üzerinde patojenik leptospira serovarı tanımlanmıştır. Serovarların çok sayıda olmalarından dolayı, antijenik olarak ilişkili olan serovarlar, serolojik testlerin daha kolay bir şekilde yapılması için serogruplara ayrılmıştır (13).

2.2. Epidemiyoloji

Leptospiroz tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. Sıcak iklimli bölgelere göre, çoğu gelişmekte olan ülkelere sahip nemli tropikal ve subtropikal bölgelerde karşılaşılan en büyük problemidir. Tropikal ve subtropikal bölgelerde sorunun büyüklüğü, genellikle iklimsel ve çevresel şartlara bağlanmaktadır (14). Çevresel şartlar leptospirozun yayılımını oldukça önemli bir şekilde etkiler (15). Aynı

zamanda büyük olasılıkla yerel tarım uygulamaları, kötü iskan şartları, atıkların yokedilme şartları gibi leptospira ile kontamine olmuş alanların kullanımları enfeksiyon kaynaklarının girişini arttırabilir. Sıcak iklimli ülkelerde, bölgesel gelişen leptospiroza ek olarak, tropik bölgelerde seyahat edip, gelenler aracılığıyla da enfeksiyon ortaya çıkabilir (14).

Leptospiroz, çok yağış alan tropikal ve subtropikal ülkelerde daha çok olmakla birlikte, tüm dünyada yaygın olarak görülen bir zoonozdur. Leptospiroz insidansı sıcak iklimli bölgelere göre ılıman iklimli bölgelerde daha yüksektir. Bunun nedeni leptospiraların ılıman çevrede daha uzun süre hayatta kalmaları, nemli koşullar ve insanların leptospiralara maruz kalma durumlarının daha fazla olmasıdır. Hastalığın insidansı mevsimsel olarak da değişiklik göstermektedir. İnsidansının en yüksek olduğu zamanlar; tropikal bölgelerde yağmur mevsimi, ılıman iklimlerde yaz sonu-ilkbahar başlarıdır. İlıman iklimlerde yıllık insidansı 0.1-1/100.000 iken, tropikal bölgelerde bu oran 10-100/100.000'e çıkmaktadır. Sadece Brezilya'da yılda 10.000'nin üzerinde ciddi leptospiroz olgusu tanımlanmaktadır. Tayland'da 1995-2000 yılları arasında insidans 30 kat artış göstermiştir. Epidemik salgınlar, sel baskını gibi çevresel değişiklikler sonrasında kemiricilerin şehirlere doğru yönelmesi sonucu ortaya çıkar. Bu epidemilere Brezilya'da Recife şehrinde 1966 yılında 181, 1970 yılında 102 olgunun görüldüğü salgınlar örnek olarak verilebilir. (11, 16).

Leptospiroz insanlara öncelikle enfekte olmuş hayvanların idrarlarıyla direkt veya indirekt temas sonucu bulaşmakla birlikte, enfekte hayvanın dokularıyla temas, kontamine olmuş su ve yiyeceklerin tüketilmesi ile de geçebilmektedir. Derideki sıyrıklardan, kesiklerden, intakt muköz membranlardan vücuda girebildiği gibi, inhalasyon yoluyla da mikroorganizma vücuda alınabilir. Çok nadiren de olsa seksüel yolla, transplasental olarak ve anne sütü ile insandan insana geçişler olabilir. Leptospirozlu hastanın idrarının da enfeksiyöz olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır (14). Nadiren laboratuvarda enfekte örneğin göze sıçraması, hayvan ısırığıyla da geçişler olabilir (1, 16). Enfekte olmuş göl, havuz, kanal suyu, bataklık, pirinç tarlalarındaki sularla temas sonucu derideki yaralardan, ağız, burun, konjunktiva mukozalarından etkenin alınması da sık geçiş yollarındandır (11).

Leptospiroz yayılım siklusunda asıl taşıyıcı konaklar, çevresel şartlar ve insanlar bulunmaktadır (17). Enfeksiyonun endemik olarak görüldüğü bölgelerde

direkt temas ile hayvandan hayvana geçişin olduğu türler asıl konak olarak adlandırılırlar. En önemli asıl konak, enfeksiyonu evcil çiftlik hayvanlarına, köpeklere ve insanlara bulaştıran küçük yabani memelilerdir. Bu hayvanlar erken yaşlarda enfekte olurlar ve sonraki yaşamları boyunca zaman zaman veya devamlı olarak idrarları ile leptospiraları doğaya yayarlar (16). Ayrıca hasta hayvanların vücut sıvıları, tükürük, plasenta, amniyon sıvısı ve enfekte dokuları da bulaş kaynağı olabilir. Toprak ve suda haftalar ve aylarca canlı kalırlar. Hafif alkali idrarda daha uzun süre yaşarlar. Bu nedenle idrarı alkali olan hayvanlar (domuzlar) mikroorganizmayı idrarı asit olan hayvanlara (köpeklere) göre daha fazla miktarda yayarlar. Bu nedenden dolayı insanlarda *L. Canicola* serovarı ile gelişen enfeksiyonlara daha az rastlanır (1, 11). Kemiricilerin çoğu idrarları ile leptospira çıkarmalarına rağmen serum örneklerinde antikora rastlanmamıştır. Bu da leptospirozis salgınlarının esas sorumlusunun ‘‘antikorsuz taşıyıcı’’ rodentler oranına bağlı olduğunu göstermektedir (9). Şiddetli veya ölümcül seyreden hastalığa neden olan farklı serovarlar için hayvanlar asıl veya taşıyıcı konak olabilirler. İnsanlara asıl konaktan indirekt yayılım ile enfeksiyon geçer (16). İnsanlar hiçbir zaman epidemiyolojik açıdan kaynak olarak gösterilmemiştir. Buna rağmen enfekte kişilerin leptospiraları idrarlarıyla haftalar, nadiren aylar boyunca veya bir yıldan daha fazla süre attığı görülmüştür (15). İnsanlar yabani rezervuar hayvanlar, sığır gibi evcil rezervuar hayvanlar ve köpek gibi evcil hayvanlar aracılığıyla da enfekte olabilirler (16).

Kemiricilerin bilinen keseli ve memeli türleri leptospiraları taşıyabilir ve doğaya yayabilirler (17). Farklı kemiriciler farklı serovarlar (serogrup) için rezervuar olabilirler (16). Leptospiral serogruplar dünyada genel olarak her yere dağılmışlardır. Bazı serotipler bir bölgedeki bir veya daha fazla memeli konakçıda görülebilmektedir. Leptospiral serotipler değişik ülkelerde ve çok çeşitli hayvan türlerinde bulunmalarına rağmen, hastalığı belli serogruplar oluşturmaktadır (9). Ratlar, genelde *İcterohaemorrhagiae* veya *Copenhageni* serovarları için asıl konaktırlar, fareler de *Ballum* serovarı için asıl konaktırlar. Evcil hayvanlardan mandıra sığırı *Hardjo* ve *Pomona*, domuzlar *Pomona*, *Tarassvi* veya *Bratislava*, köpekler *Canicola* serovarı için asıl konaktırlar (16). Enfeksiyon dünya çapında yaklaşık 160 memeli türünü etkilemektedir (11). Yabani hayvanlardan çakal, tilki,

vahşi kedi, yarası, köstebek, geyik, kokarca, firavun faresi, kır faresi, kunduz, misk sıçanı, dağ sıçanı, rakun, tavşan, şempanze, babun, Kalifornia deniz aslanı ve armadillolar da leptospira izole edilebilen türlerdir. Ayrıca birkaç kuş türünde, sürüngenlerde, kurbağagillerde, artropodlarda, yumuşakçalarda ve helmintlerde leptospiralar bulunmuştur (9). Serovarlardaki ve asıl konaklardaki farklı varyasyonlarla hastalık dünya geneline taşınmaktadır. Bölgelerde mevcut serovarlara ve onların asıl konaklarının bilinmesi, hastalığın epidemiyolojisinin ve kontrol yöntemlerinin öğrenilmesini sağlayacaktır (16).

Son yıllarda leptospirozun epidemiyolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. Gelişmiş ülkelerde bazı nedenlerden dolayı enfeksiyon iki kuşak öncesine göre daha az görülmektedir. Kentleşmedeki artış ile birlikte kırsal çevrede mikroorganizmaya maruz kalma durumu azalmıştır, evcil hayvanların aşılmalara da hastalığın geniş çapta kontrol edilmesini sağlamıştır. Bunlara rağmen rat kaynaklı leptospiroz devam etmektedir. Tropik bölgelere macera turizmi nedeniyle seyahat edenlerde, her zaman tatlı suya maruz kalmaya bağlı olarak, leptospiroz görülme oranında önemli düzeylerde artış saptanmıştır. En önemli global epidemiyolojik değişiklikler aşırı yağışlarla gelişen geniş salgınlar sonucunda olmaktadır. Bu salgınlar genelde tanıtıl kapasitenin az gelişmiş olduğu bölgelerde görülmektedir (16).

Şiddetli yağmurlar sonucu oluşan sel suları da leptospiralar için uygun ortamlardır ve salgınlar gözlenebilir. Muhtemelen, doğrudan kontamine su ile bulaşabilen tek epidemik eğilimi olan zoonotik bakteriyel hastalık leptospirozdur. Bu doğal felaketlerden sonra dere, akarsu ve kirli su birikintilerinin kenarında çıplak ayakla yürümek ve yiyecek hazırlanan yerlerde kemirici hayvanların görülmesi en belirgin risk faktörleridir. İnsanların büyük kısmının taşkın sulara devamlı olarak maruz kalmaları, salgınların ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. Çevre ısısına ve kuruluğa dirençli bir bakteri olmasından dolayı sel sonrası sular çekildiğinde su depolarında, su kuyularında, bodrum katlarında, çamurlu ortamlarda etkenin aylarca canlılığını koruyabileceği unutulmamalıdır. Leptospiroz salgınları başta Hindistan, Latin Amerika, Güney Doğu Asya olmak üzere dünyanın değişik bölgelerinde sel baskınları sonrasında defalarca görülmüştür. Kupek ve arkadaşları Şubat 1996 yılında Rio de Janeiro'nun bir çok bölgesinde aşırı yağış sonrası gelişen su baskınını takip eden haftalarda yüzlerde leptospiroz olgusunun saptandığını bildirmişlerdir.

Temmuz 2000’de şiddetli yağmurlar sonrası sular altında kalan Hindistan’ın Mumbai şehrinde, yetişkinler arasında leptospiroz salgını görülmüştür. Aynı şekilde Guyana’da 2005 yılındaki sel baskını sonrasında 40’den fazla leptospiroz vakası bildirilmiştir (11, 18).

Leptospiroz hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde, kırsal ve kentsel ortamlarda insanları etkileyen küresel önemli bir zoonotik hastalıktır. Latin America ve Asya’da en önemli halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu tropik bölgelerde genelde geniş leptospiroz salgınları seller, kasırgalar ve diğer doğal afetler sonrasında gelişmektedir. Kentlerde yaşayan yoksul gecekondu toplulukları bölgelerinde yoğun yağış periyodlarının olduğu mevsimlerde salgınlar gelişmektedir (19).

Çoğu gelişmiş ülkede, doğadaki serbest aktiviteler infeksiyonun gelişmesi açısından risk oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Illinois eyaletinde düzenlenen triatlonda çoğu yarışmacı 1.5 mil yüzme parkuru nedeniyle leptospiralar ile enfekte olmuştur. Endemik bölgelerde yüzmek, rafting yapmak, çamurda yürümek, macera turizmine katılmak, su ilişkili başka aktivitelerde bulunmak leptospiroz riskini arttırmaktadır. Leptospirozun endemik ve epidemik olduğu gelişmekte olan ülkelerde, maruziyet riski sadece sınırlandırılmış mesleki veya eğlence amaçlı aktiviteleri yapanlar için değil, tüm popülasyon için geçerlidir (20).

Leptospiroz sıklıkla genç erkeklerde görülmektedir. Bu duruma meslekleri dışında yaptıkları aktivitelerle kontamine sulara maruz kalmalarının neden olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda yüzey suları ve toprakla temaslarının çok olmasına rağmen leptospiroz sık olarak görülmez. Ayrıca çocuklarda, erişkinlere göre hastalığın klinik belirtileri daha hafif ve mortalite oranı 1.9 olarak belirlenmiştir. Çocuklarda ön planda subklinik hastalık gelişir (5).

Leptospirozun büyük epidemileri Orta ve Güney Amerika ve Karayipler’de tropikal fırtına, tufanlar ve kasırga ile ilişkili açıklanamayan ateşli hastalıklardan sonra bildirilmiştir. Irmak, dere, küçük çay boyunca yapılan yürüyüşler, kirli gölde veya su birikintisinde yüzülmesi ile yemek hazırlanan alanda kemiricilerin bulunması, hastalıkla ilişkili tanımlanan risk faktörlerindedir (5).

Fransa ve Fransız Atlantik ve pasifik bölgelerinde *Icteromaemorrhagiae* en sık tespit edilen serogruptur. Ratlar seyahat ederek kendi serogrubunu tüm dünyaya yayar. Fransa en yüksek leptospiroz insidansına sahip olan gelişmiş ülkelerden

biridir. Tropikal bölgede bulunan deniz aşırı Fransa topraklarında bölgesel insidans oldukça değişkendir. Tüm Hint Okyanusu bölgesinde leptospiroz endemiktir. Vakalar mevsimsel olarak yağışlı dönemlerde Aralık ayından Nisan ayına kadar olan süreçte daha fazla görülürler. İcteromaemorrhagiae (% 65) ve Canicola (% 18) hastalarda MAT ile en sık tespit edilen serogruplardır. Pasifik bölgesinde leptospiroz insidansı en yüksek düzeydedir (21).

Leptospiroz doğada sporadik olarak görülmektedir. Nicaragua, Hindistan, Brezilya, Tayland, Sri Lanka gibi gelişmekte olan ülkelerde ve ABD, Fransa, Japonya, İrlanda ve Almanya gibi gelişmiş ülkelerin kentsel yerleşim bölgelerinde salgınlar şeklinde rapor edilmiştir (22). Brezilya'da bulunan Nova Friburgo bölgesinde 2011 doğal felaket sonrası gelişen 177 doğrulanmış leptospiroz vakası vardır (23).

Güney, Batı ve Doğu Hindistan'da leptospiroz yaygın olarak görülmektedir. Leptospiroz açısından endemik kabul edilmeyen Kuzey Hindistan'da da, Ocak 2004-Aralık 2008 tarihleri arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, 2004 yılında hastalık insidansı %11.7, 2008 yılı sonunda ise %20.5 oranında tespit edilmiştir (24).

Nobuo Koizumi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Tokyo'nun kentsel bölgelerinden gelen leptospiroz tanısı konulan hastaların hepsinin hastalık gelişimi öncesinde ratlarla temas ettiği öğrenilmiştir. Şehir içinde yakalanan ratların böbreklerinde leptospira taşıdıkları tespit edilmiştir (19).

Daher ve arkadaşları tarafından, Brezilya Fortaleza'da yapılan bir çalışmada toplamda 201 leptospiroz vakası incelenmiştir. Bu vakaların yaş ortalaması 38.8 ± 15.7 idi. 159 tanesi erkekti. Hastaların %12.6'sı çiftçi, %11.6'sı öğrenci, %11.1'i hizmetçi, %10'u taşıyıcı olarak çalışmaktaydı. Vakaların %10'unda hastanın hastalığın başlamasından önce ratlarda temas öyküsü vardı. Tüm hastaların hastaneye başvurularından 1 hafta öncesinde durgun suyla temas öyküsü vardı. Hastaların %75'inin serum örneklerinde MAT ile $\geq 1/800$ titrede seropozitiflik saptandı. Serovarlardan İcteroaemorrhagiae %100, Copenhageniini %59, Cynopteri, Javanica, Djasiman ve Pyrogenes %9 olarak saptandı (6).

Desvars ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Hint Okyanusu'nda bulunan Reunion adalarında yapılan retrospektif bir çalışmada leptospiroz tanısı olan hastaların görülme dönemlerinde aylara göre yağış, ortalama sıcaklık, global güneş

radyasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu üç meteorolojik parametrenin insan leptospiroz vakalarının sayısını etkilediği tespit edilmiştir. Yağış ve ortalama sıcaklık artışı ile pozitif yönde korelasyon, global güneş radyasyonu ile de negatif yönde korelasyon saptanmıştır (25).

Sethi ve arkadaşlarının Kuzey Hindistan'da yaptığı retrospektif bir çalışmada, leptospirozla ilişkili klinik spektrum ve risk faktörleri araştırılmıştır. Islak çevresel yaşam koşulları, koruyucu ayakkabı eksikliği, farelerin konutları istila etmesi, tarım arazilerinde çalışmak, hayvanlarla temas, özellikle sığırlar, halka açık yerlerde yıkanmak, korunmasız olarak kirli durgun suyla temas, alkol ve sigara kullanımı gibi epidemiyolojik risk faktörleri leptospiroz gelişimi ile ilgili bulunmuştur. Çiftçiler, ev hanımları, öğrenciler, işçiler, askeri personel, çöpçüler, marangozlar hasta grubunda bulunmaktaydı (24).

Türkiye'de leptospiroz insidansını ve prevalansını bildiren geniş seri çalışmalar yoktur. Türkiye'de leptospiroz ile ilgili çalışmalar sıklıkla hayvanlarda yapılan seroepidemiolojik çalışmalardır. İnsanlarda ise ön planda olgu sunumları şeklinde çalışmalar mevcuttur. Kısıtlı sayıda küçük ölçekli seroepidemiolojik çalışmalar mevcuttur. Türkiye'de insanlarda yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda %2-12, hayvanlarda ise %3.5-63 oranlarında seropozitiflik saptanmıştır. Ülkemizde hem seroepidemiolojik çalışmaların, hem de Weil hastalığı ile ilgili olgu sunumlarının bildirimleri ön planda Orta Karadeniz, Marmara ve Çukurova bölgelerinden yapılmaktadır. Türkiye'de başlıca *L. icterohemorrhagiae*, *L. grippotyphosa*, *L. bovis*, *L. hebdomatis*, *L. autumnalis*, *L. sejroe*, *L. pomona* , *L. butembo* ve başka serotipler izole edilmiştir (5). Ülkemizde leptospiroz ilk defa 1915 yılında Nüzhet ve Reşat Rıza Bey tarafından bildirilmiştir. Unat, Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanan şüpheli 100 hasta örneğinde yapılan çalışmada, dokuz serum örneğinde leptospiralara karşı yüksek düzeyde antikor titresi saptandığını bildirmiştir. Çukurova bölgesinde hayvancılıkla uğraşanlarda %4.4, Samsun yöresinde çiftçi, veteriner, çeltik işçisi gibi riskli meslek gruplarında da %4.3 seropozitiflik bulunduğu bildirilmiştir (11).

2.3. Risk Grupları

Tablo 1: Leptospiroz açısından riskli meslek grupları (11)

-
- Hayvancılıkla uğraşanlar (hayvanlar, hayvan ürünleri, kontamine su ve toprak ile temas olasılığı olanlar)
 - Çiftçiler
 - Laboratuvar çalışanları
 - Veteriner hekimler, veteriner sağlık teknisyenleri
 - Avcılar, balıkçılar
 - Pirinç ve şeker kamışı üreticileri
 - Kömür madeni işçileri
 - Çöp toplayıcılar
 - Endemik bölgelerde askerlik yapanlar
 - Hayvan bakıcıları
 - Kanalizasyon işçileri
 - Mezbaha ve balık endüstrisinde çalışanlar
 - Askerler
 - Gölde, dereye yüzen, nehirde rafting , rüzgar sörfü, kano gibi sportif eğlence amaçlı faaliyetler yapanlar
 - Tropikal bölgelere, az gelişmiş ülkelere seyahat edenler
 - Ev hayvanı besleyenler
-

Maden işçileri, leptospiroz riski açısından kabul edilen ilk riskli meslek grubuydu. Fakat Weil hastalığı ilk olarak 1930 yılında kanalizasyon işçilerinde raporlandı. Bu önemli aktivitenin leptospiroz açısından risk olarak kabul edilmesi, kemiricilerin kontrol programlarının ve koruyucu giysi kullanımının kabul edilmesini sağladı ve bu durumlar kanalizasyon işçilerinde hastalığın daha az görülmeye başlaması ile sonuçlandı. Aynı zamanda atıksularda deterjanların bulunması, düşük konsantrasyonlardaki deterjanlı ortamda leptospiraların inhibe edilmeleri, lağım işçilerinin leptospiroz açısından risklerini azaltmıştır (4).

Balık işçiliği de erken dönemde risk grubu olarak kabul edilen meslekler arasındadır. Risk faktörlerinin kabul edilmesi, önleyici önlemlerin alınması, kemiricilerin kontrolü, bu meslek grubunda leptospiroz insidansını belirgin düzeyde azaltmıştır. Balık çiftliğinde çalışanlarda, sıklıkla *Icterohaemorrhagiae* serogrubundaki serovarlarla gelişen enfeksiyon açısından risk saptandı. Etkilenen işçilerin sayıca az olmalarına rağmen, *Icterohaemorrhagiae* ile gelişen enfeksiyonlarda ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle, bu meslek grubu en önemli risk grubu olarak kabul edildi (4).

Hayvancılık ile uğraşma, dünya genelinde başlıca risk faktörüdür. En yüksek risk, mandıracılık yapılması, özellikle süt ineğinin sağılması ile ilişkilidir. Sığırlar, hardjo serovarı için asıl konaktırlar ve bu serovar ile enfeksiyon tüm dünyada görülmektedir (4).

Yine yüzme, kano, beyaz su raftingi, tatlı suda balık tutma ve başka eğlenceli su sporlarıyla uğraşmak, mağaracılık gibi faaliyetler de leptospiralara maruz kalma açısından önemli risk faktörlerindedir. Su ile ilişkili pek çok leptospiroz salgını bildirilmiştir. Çoğu salgın, muhtemelen tatlı su havuzları ve nehirlerinde çoğalan patojenik leptospiralardan dolayı,uzamış kuru,sıcak hava periyodlarını takiben gelişmiştir (4).

2.4. Patogenez

Leptospiralar, vücuda derideki sıyrıklardan, kesiklerden, konjontivadan, müköz membranlardan girerler. Mikroskopik damlacıkların aerosol inhalasyonu vücuda diğer giriş yoludur. Çok nadir de olsa sindirim yolu ile de vücuda girebilirler. Leptospiraların hangi mekanizmalarla hastalık oluşturdukları henüz tam olarak ortaya konulamamıştır (12). Kan yoluyla tüm vücuda yayılırlar (13). Motilite ve leptospiraların visköz ortamda yüzebilme yetenekleri önemli virülans faktörleridir (15). Sistemik olarak vaskülit gelişir, bundan dolayı leptospiraların organ ve dokulara migrasyonu kolaylaşır ve böylece oldukça geniş bir spektrumda klinik belirtiler oluşur. Şiddetli vasküler hasar nedeniyle pulmoner hemoraji, renal kortekste iskemi, tübüler epitelyal nekroz gelişmektedir. Karaciğerin ana yapısının bozulması ile sarılık ve nekrozlu veya nekrozsuz hücre hasarı gelişmektedir (13). İskelet kaslarında fokal nekroz, nekrobiyoz,

hemorajik diateze bağlı olarak çeşitli organlarda kanamalar, interstisiel ödem ve hücre infiltrasyonları da görölmektedir (12).

Konakçının immün sisteminin, çevresel koşulların ve etyolojik ajanların leptospiroz patogeneğinde etkili olduğu ileri sürölmektedir. Akciğer tutulumunda, sigara kullanımı önemli bir etkendir (26). Potansiyel virulans faktörleri ‘attachement’, toksin üretimi, immün mekanizmalar ve yüzey proteinleri olarak sıralanabilir (12). Dış membran proteinleri, membran glikolipoproteinleri, hemolizinler ve LPS’ler gibi olası toksinler aracılığıyla damarsal hasar gelişmektedir ve özellikle küçük damar vaskülitleri ortaya çıkmaktadır. Bu vaskülitler ön planda kapillerleri etkilemektedir (26). Leptospiral LPS’ler zayıf düzeyde endoksin aktiviteye sahiptir. Bazı serovarlar sifingomyelinaz, fosfolipaz veya por oluşturan proteinler gibi etki eden hemolizinler oluştururlar (12). İmmunohistokimyasal örneklerde birçok organda uyarılabilir nitrik oksit sentaz aktivitesinin bulunduğu ortaya konulmuştur. Elektron mikroskopunda primer lezyon olarak kapiller hasarı görülür. Hipoksemi, hiperglisemi, nitrit, nitrat ve metil guanidine yüksekliği nedeniyle çoklu organ yetmezliği ve otonomik disfonksiyonla birlikte olan şiddetli hipotansiyon ve bradikardi gelişmektedir (27).

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Leptospiroz, klinik olarak değişken belirtilere sahiptir ve diğer pek çok hastalığı taklit edebilir. Hastalığın kuluçka süresi 12 gündür. Bu süre 2-30 gün arasında da değişebilir. Hastalığın anikterik ve ikterik olmak üzere iki formu vardır. Anikterik form akut (septisemik) faz veya immün faz ile karakterizedir ve bifazik seyir göstermektedir. 4-9 gün süren akut veya septisemik fazda leptospiralar kanda ve beyin omurilik sıvısı (BOS) içerisinde bulunabilirler. Bir hafta kadar leptospiremi devam eder. Bu fazı immün faz denilen antikor üretimi ve leptospiraların idrarla atılmasını içeren süreç izler. Leptospirozun pek çok komplikasyonu hastalığın ikinci haftasında gelişen immün fazla ilişkilidir. Bu fazda leptospiralar kan ve BOS’ta bulunmazken, idrar, böbrekler ve hümour aqueous içerisinde bulunurlar. İkterik form ise ciddi hastalık belirtileri oluşturan, fulminant seyirlidir (4, 12, 28).

Dünyanın farklı bölgelerinden rapor edildiği kadarıyla vaka ölüm oranları %5-30 civarındadır. Bu oranlar dünyanın pek çok bölgesinde hastalık laboratuvar yöntemle doğrulanmadığı için çok güvenilir değildir. Ek olarak, hafif kliniği olan hastalar leptospiroz şeklinde tanı almazlar (14).

2.5.1. Anikterik Leptospiroz

Leptospiralardan kaynaklanan infeksiyonların büyük bir kısmı, hastaların medikal yardım almalarına gerek kalmadan, sekel bırakmadan, ölüme neden olmadan ya subklinik ya da çok hafif şiddette seyreder. Küçük bir bölümü ise ani başlangıçlı ateşli hastalık şeklinde görülür. Akut leptospirozda ateş dışında görülen diğer semptomlar titreme, baş ağrısı, şiddetli kas ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, konjonktival hiperemi, farengeal hiperemi, şiddetli hiperestezi, halsizlik, ishal, daha az sıklıkla da deri döküntüsüdür. Akciğer lokalizasyonu mevcutsa öksürük ve göğüs ağrısı şikayetleri tabloya eklenir. Ateş hafifledikten 3-4 gün sonrasında tekrar ortaya çıkacak şekilde bifazik seyir izleyebilir. Baş ağrısı genellikle şiddetlidir ve çoğunlukla bilateral retroorbital ve frontal bölgelere lokalizedir. Baş ağrısına fotofobi eşlik eder. Kas ağrısı daha sıklıkla sırtın alt kısımlarında, uyluk ve baldır bölgelerinde görülür. Eğer deri döküntüsü gelişmişse genellikle 24 saat içerisinde geriler. Nadiren herpes labialis görülebilir. Klinik belirtilerin hafiflemesiyle birlikte, antikorların üretilmeye ve leptospiraların idrarla atılmaya başladığı immün faz başlamaktadır. Çoğu vakada, klinik olarak bifazik hastalık, tanımlanmamış diğer ateşli hastalıklardan ayırt edilemez (12, 28).

Hastalığın ilk fazı olan leptospiremik evrede leptospiralar kan, BOS ve dokulardan izole edilebilir. Bu evreden 1-3 gün sonra, klinik belirtilerin hafiflemesiyle birlikte, antikorların üretilmeye ve leptospiraların idrarla atılmaya başladığı immün faz, leptospirürik evre başlamaktadır. Bu dönemde hastada özgül antikorlar oluşmuştur ve leptospiralar kandan ve BOS'tan kaybolmuştur. Ateş 1-3 günde normale döner. Şiddetli baş ağrısı devam eder ve sıklıkla gelişen aseptik menenjit ile ilişkilidir. Bulantı, kusma, karın ağrıları devam edebilir. İmmün dönemin en önemli fizik muayene bulguları taşikardi, servikal veya yaygın lenfadenopati, döküntü, kas ağrısı, hepatosplenomegali ve göz bulgularıdır (8).

Tüm leptospiroz hastalarının %25'inden azında aseptik menenjit görülebilmektedir. İkterik leptospiroza göre aseptik menenjit daha genç yaşta olanlarda görülmektedir (4). BOS incelemesinde basınç, protein artmıştır, glukoz normaldir ve lenfositik pleositoz vardır. Leptospirozun primer nörolojik hastalık olarak ortaya çıkması çok nadir bir durumdur (28).

2.5.2. İkterik Leptospiroz

İkterik leptospiroz, klinik kötüleşmenin hızla ilerlediği, çok şiddetli bir hastalık tablosu olan hepato-renal sendroma (Weil Hastalığı) neden olur. Tüm leptospirozlu hastaların %5-10 kadarında ikterik form görülmektedir. Bifazik hastalık sonrasında gelişebileceği gibi, direkt olarak ilerleyici hastalık şeklinde de başlayabilir. Klinik süreci değişkenlik göstermekle beraber ön planda sarılık, böbrek yetmezliği ve hemoraji ile karakterizedir. Ölüm oranı %5-15 arasındadır (12, 28). Hepato-renal sendromda, sarılık hastalığın dördüncü-altıncı günleri arasında gelişmekle birlikte erken ikinci günde, en geç ikinci haftadan üçüncü haftaya geçişte de gelişebilmektedir. Karaciğer çoğunlukla hassastır ve büyümüştür. Ölüm nadiren karaciğer yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. Anoreksia, kusmada artış, hıçkırık gelişebilir. Konfüzyon, huzursuzluk, halüsinasyonlar ve konvülsiyonlar ortaya çıkabilir. Kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar sıklıkla görülmektedir. Hastalığın bu evresinde, böbrek yetmezliği nedeniyle ölüm gelişmektedir. Bazen aritmi, kalp yetmezliği veya adrenal hemoraji nedeniyle ani ölümler görülebilmektedir (17).

Leptospiroz hastaların %16-40'ında, genellikle non-oligürik akut böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Ölüm riskini belirleyen en önemli belirteç oligüridir. Akut böbrek yetmezliği ile birlikte serum amilaz düzeylerinde hafif artış görülebilir ancak akut pankreatit tablosu olağan değildir. Trombositopeni akut böbrek yetmezliği gelişim riskini gösteren önemli bir belirteç olmakla birlikte geçicidir ve yaygın damar içi koagülasyondan kaynaklanabilir (4).

Hastaların %20-70'inde genellikle sekelsiz ve hafif düzeyde akciğer semptomları görülmektedir. Hastalarda kuru öksürük, göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı, hafif veya şiddetli hemoptizi, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişebilmektedir. Şiddetli akciğer tutulumunda genellikle masif pulmoner hemoraji,

solunum yetmezliği, asfiksiye bağlı ölüm gelişmektedir. Pulmoner hemoraji, sarılık ve akut renal yetmezlik gibi leptospirozda görülen diğer tüm semptomların önüne geçer. Hemoptizinin %17-50 hastada görüldüğü rapor edilmiştir. Leptospirozun şiddetli akciğer formu hızlı gelişen ve ciddi seyreden bir tablodur ve %30-60 gibi yüksek ölüm oranı görülür. Nadiren hastalarda endotel hasarından kaynaklanan, pulmoner hemoraji ile ilişkili olan ARDS tablosu gelişebilmektedir. ARDS tablosu yüksek ölüm oranına sahiptir. Miyokardit, böbrek yetmezliği ve/veya oligürük fazda aşırı düzeyde hidrasyon pulmoner ödeme neden olabilir (14).

Konjonktival hiperemi ve kas hassasiyeti önemli ayırteci fiziksel bulgulardandır. Hindistan'da bir leptospiroz salgını sonrası, olguların büyük bir bölümünde görmeyi tehdit eden üveitis rapor edilmiştir. Subkonjonktival kanama, koryoretinit, papil ödem, papillit, optik nörit, retinal kanama leptospirozun diğer göz bulgularındandır (28). Skleral ikterle beraber konjonktival hipereminin görülmesinin Weil hastalığı açısından patognomonik olduğu söylenebilir (4).

Erken dönemde antibiyoterapiye başlanması, komplikasyonların şiddetini önemli oranda azaltmaktadır (17).

2.6. Ayırıcı Tanı

Tablo 2: Leptospiroz ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (20)

Endemik bölgelerde	Endemik olmayan bölgelerde
<ul style="list-style-type: none">• İnfluenza gibi viral enfeksiyonlar• Dang Hemorajik Ateşi• Bakteriyel, viral menenjit• Riketsiyoz (Q ateşi, tifüs)• Bruselloz• Sıtma	<ul style="list-style-type: none">• Pyelonefrit/ idrar yolu enfeksiyonu• Şiddetli adenovirüs enfeksiyonu• Akut batın• Gastroenterit• Atipik pnömoni• Seyahat edenlerde viral hemorajik ateş (Dang, Lassa, Kırım-Kongo, Ebola, Marburg, Hantavirüs)• Konnektif doku haslaıkları• Vaskülitler
<ul style="list-style-type: none">• Viral hepatitler• Pulmoner tüberküloz• Sarıhumma• Sepsis• Sifiliz• Tularemi• Ehrlichiosis• İnsan immünyetmezlik virüs enfeksiyonu	

2.7. Tanı Yöntemleri

2.7.1 Genel Laboratuvar Testleri

Rutin laboratuvar testleri leptospiroza spesifik olmamakla birlikte, leptospiroz tanısının düşünülmesini sağlar. Hastalığın doğrulanması için özel mikrobiyolojik testlerin yapılması gerekmektedir. Genel olarak kan tetkiklerinde sedimantasyon yüksekliği, transaminaz, alkalen fosfataz ve bilirubin seviyelerinde hafif düzeyde artış, idrarda proteinüri, piyüri ve mikroskopik hematüri görülebilir. Şiddetli leptospirozda sola kayma ile birlikte periferik lökositoz vardır. Trombositler azalmıştır. İlk BOS örneğinde polimorf nüveli lökosit veya lenfositler ağırlıklı pleositoz olarak tespit edilebilir fakat takiplerde lenfositler ön planda görülür. BOS proteini normal veya hafif düzeyde artabilir. BOS glukozu genelde normaldir. Böbrek fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak plazma kreatinin konsantrasyonu artmıştır. İkterik hastalarda diğer karaciğer fonksiyon testleri değerlerinden bağımsız olarak bilirubin düzeylerinde artış saptanır. Serum kreatinin fosfokinaz ve amilaz değerlerinde de artış görülmektedir (28). Bu non-spesifik tetkik sonuçları ile leptospiroz "ön tanısı" konulabilir. Ön tanının netleştirilmesi için spesifik mikrobiyolojik testlerin yapılması gerekmektedir (29).

2.7.2. Mikroskopik İnceleme

Hastaların serum veya idrar örneklerinden hazırlanan preparatlar direkt olarak karanlık saha mikroskopunda incelendiğinde, leptospiralar hareketli, spiral şekilli, beyaz pırıltılar şeklinde görülürler (7). Fakat artefaktlardan dolayı çoğunlukla leptospiralar için yanlış sonuç verilmektedir. Bu durumdan dolayı metodun duyarlılığı %40.2 ve özgüllüğü %61.5 olarak saptanmıştır (13).

İmmunfloresan, immunoperoksidaz ve gümüş boyama gibi boyama yöntemleri mikroorganizmanın doğrudan saptanması için uygulanmıştır. Fakat bu yöntemler, ticari olarak temin edilebilen reaktiflerin yokluğu ve nispeten düşük duyarlılığı olması nedenleriyle yaygın olarak kullanılmamaktadırlar (13).

2.7.3. Serolojik Tanı Yöntemleri

Leptospiroz tanısı uygun zamanda alınan kan örneklerinden serolojik yöntemlerle yapılabilmektedir. Hastalığın ikinci haftasından itibaren serolojik tanı mümkündür. Bu amaçla; makroskopik aglütinasyon testi, MAT, immonfloresans, indirekt hemaglütinasyon, kompleman fiksasyon testi, ELİSA, latex aglütinasyon testi yapılmaktadır (12).

MAT

Leptospiroz tanısında kültür ile izolasyon güç ve zaman alıcı olduğundan dolayı, canlı leptospiraların antijen olarak kullanıldığı MAT standard “referans prosedür” olarak kabul edilmektedir ve serolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. MAT; hızlı sonuç veren, özgüllüğü yüksek, serovar spesifik, fakat yapılması zahmetli bir testtir ve akut faz örneklerinde duyarlılığı düşüktür (12). Leptospirozun akut döneminde MAT ile $<1/400$ titrelerde pozitiflik saptanan örneklerde, 2 hafta sonra tekrar örnek alınması ve bu iki örnek arasında 4 kat titre artışının gösterilmesi gerekmektedir (3). ABD Hastalık Kontrol Merkezi’nin tek bir serum örneği alınmış hastalardaki önerisi, klinikle uyumlu olmak şartıyla endemik olmayan bölgelerde $\geq 1/200$, endemik bölgelerde ise $\geq 1/800$ titrede MAT pozitifliği saptanmasıdır. Türkiye’de MAT pozitifliği açısından eşik değerin saptanabilmesi için geniş denek serili güncel seroepidemiolojik çalışmalara gereksinim vardır. Lyme hastalığı, lejyonelloz, boreliyoz, sifiliz varlığında çapraz reaksiyonlar bilinmektedir (12). Epidemiyolojik amaçla yapılan çalışmalarda, $\geq 1/100$ titredeki pozitiflikler teması göstermesi açısından anlamlıdır (3). MAT için duyarlılık %30-63, özgüllük >97 olarak belirlenmiştir (30).

ELİSA

Bu yöntemle özgül leptospira Immünglobulin (Ig) M, IgA, IgG antikorları araştırılmaktadır. ELİSA kitlerinde antijen olarak non-patojen *L.biflexa patoc I* suşu kullanılmaktadır. Endemik bölgelerdeki sağlıklı kişilerde %25’e varan oranlarda ELİSA IgM pozitifliği tespit edilmiştir. Hastalığın birinci haftasında IgM saptanabilmektedir. MAT’a göre daha duyarlıdır fakat özgüllüğü daha düşüktür.

İkterik olgularda ELİSA yöntemi ile BOS'ta da IgM saptanmaktadır. Akut ve konvelasan faz serum örneklerinin antikor titrelerinde dört kat artış tanı koydurucudur (1, 12). IgM ELISA duyarlılığı %52-89, özgünlüğü >%94 olarak belirlenmiştir (30).

2.7.4. Kültür

Leptospiraların kültür ortamında üretilmeleri amacıyla hastanın kan, idrar ve BOS örnekleri Fletcher, Khorthoff, EMJH, Noguchi besiyerlerine ekilir. Böbrek, karaciğer gibi biyopsi örneklerinin de kültürü yapılabilmektedir. Leptospiremi, hastalığın ilk evresinde geliştiği için, kan kültürlerinin hastalığın başlangıcında alınması gerekmektedir. 28-30C°'de ortalama 6-8 hafta, bazen 4 aya kadar inkübe edilir. Besiyerlerinden preparatlar hazırlanarak direkt karanlık alan mikroskopunda incelenir. Leptospiraların cins-tür tayini için aglütinasyon testleri yapılır. Antibiyotik duyarlılık testi yapılması önerilmemektedir. Kültür çok zaman almaktadır ve duyarlılığı da düşüktür (1).

2.7.5. PCR

Çeşitli PCR yöntemleri leptospiraların deoksiribonükleik asit (DNA) moleküllerinin tespiti için geliştirilmiştir. Duyarlılığı yüksek düzeydedir. Bu yöntemin başlıca avantajı daha IgM antikorları oluşmadan önce, hastalığın erken akut evresinde (leptospiremik evre), leptospiraların tespit edilmesi ile tanının doğrulanmasıdır (13). Kantitatif real-time PCR yöntemi, özellikle şiddetli leptospirozda, tanının hızlı bir şekilde konulmasını sağlamaktadır. Bu yöntemle klinik ve çevre örneklerinde leptospiralar, hem patojen, non-patojen ayırımı yapılarak, hem de kantite edilerek aynı gün içerisinde saptanabilmektedir. Kantitasyon hastalığın prognozunun belirlenmesinde değerli olabilmektedir. Antibiyotik başlanmış hastalarda bile etkenin saptanması bu yöntemle mümkündür (31). Leptospiral DNA otopsi esnasında serum, idrar, aköz hümor ve başka pek çok doku örneğinden elde edilmiştir (13).

2.8. Tedavi

Leptospiroz tanısı klinisyenler, laborantlar ve halk sağlığı personeli için zorluklar sunmaya devam etmektedir (32). Leptospiroz sıklıkla hafif, asemptomatik ve nonspesifik semptomlarla kendini gösterdiği için insanlarda çoğunlukla atlanmaktadır. Hastalığın şiddetinin değişken olması yanı sıra alışılmadık veya nadir klinik bulguların varlığı tanıda gecikmelere neden olabilir. Hastaların zamanında tedavi edilebilmeleri için, hastalık konusunda bilgi ve farkındalığın artırılmasına ihtiyaç vardır. Leptospirozun klinik özellikleri ve tanısal bulguları spesifik olmadığı için, tanı konulabilmesi için öncelikle hastalıktan şüphelenmek gerekmektedir (33). Kısa sürede tanı konulamaz ve tedaviye başlanılmazsa pulmoner, hepatik, renal yetmezlik ve hematolojik belirtilerle karakterize şiddetli hastalık tablosu gelişebilir (32).

Leptospiroz olgularında, antibiyotik tedavisi semptomlar başladıktan sonraki ilk 3-4 gün içerisinde başlandığında daha etkili olmaktadır (34). Hafif hastalıkta doksisisiklin 100 miligram (mg) günde iki defa, oral yolla, ampisilin 500-750 mg günde dört defa oral yolla, amoksisilin 500 mg günde dört defa oral yolla verilmesi önerilmektedir. Şiddetli, orta düzeydeki hastalıkta penisilin G 1.5 milyon ünite günde dört defa intravenöz (iv) olarak, seftriakson 1 gram (gr) günde bir defa iv veya ampisilin 0.5-1 gr günde dört defa iv uygulanması önerilir. Penisilin ile tedavi edilen hastalarda Jarish–Herxheimer reaksiyonu rapor edilmiştir. Mortaliteyi ve morbiditeyi arttıran bu tarz reaksiyonlar için hastalar yakından izlenmelidir (13). Azitromisin, kinolonlar, piperasilin-tazobaktam ve karbapenem gibi ajanların da şiddetli olgularda etkili olarak kullanılabilceği anlaşılmıştır. Pulmoner hemorajinin eşlik ettiği şiddetli hastalık durumlarında prednizolon 30-60 mg dozunda iv başlanması ve 7-10 gün içinde azaltılarak kesilmesi giderek daha fazla tercih edilmektedir (34). Antibiyoterapiye ek olarak dehidratasyon, ciddi kanamalar, hipotansiyon ve uzamış renal yetmezlik gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar açısından yakın takip ve hemodializ, mekanik ventilasyon, K vitamini yapılması, taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu verilmesi gibi destekleyici tedavilerin uygulanması da önem taşımaktadır (7, 34). Konvansiyonel tedaviden fayda görmeyen seçilmiş hastalarda, kortikosteroid, plazmaferez ve iv Ig uygulanabilir (30).

Endemik bölgelerde elinde olmadan bir şekilde leptospiralara maruz kalan kişilerde doksisisiklin 200 mg günde bir defa, bir hafta boyunca kemoproflaksi uygulanması önerilmektedir (13).

2.9. Önleme

Serovaların sayısının, enfeksiyon kaynaklarının sayılarının çok fazla olması ve bulaşma koşullarında geniş farklılıklar olması nedenleriyle leptospirozun kontrol altına alınması zordur ve yerel koşullara bağlıdır. Rezervuarların kontrol edilmesiyle veya köpek, çiftlik hayvanları gibi rezervuar popülasyonda enfeksiyonun azaltılması ile kontrol elde edilebilir. Vahşi hayvanların kontrol edilmesi zor olabilir. Önleyici tedbirler enfeksiyon açısından risk taşıyan grupların ve yerel epidemiyolojik faktörlerin bilinmesine dayandırılmalıdır (14).

Kemiricilerin kontrolü ve evcil hayvanların aşılması şeklinde genel koruyucu önlemler alınmalıdır (5). Hayvanlar ölü leptospira süspansiyonları içeren aşılarda korunabilirler. Aşılarla koruma serovara özeldir. Aşılama hastalığı önleyebilir fakat her zaman böbrek taşıyıcılığının gelişmesini önleyemez (14).

Aynı şekilde insanların hastalıktan korunmalarında da aşılama yöntemi kullanılabilir. Leptospiroz için bölgesel aşılarda Fransa ve Çin gibi ülkelerde geliştirilmiştir (33). Fakat çok sayıda serovara varlığı aşılama ile genel olarak korumaz (5). Sadece aşılarda kullanılan serovara için , koruyucu antikorlar gelişir (14).

Çevre koşullarının düzeltilmesi, kontamine sularla temasın önlenmesi, su sporları sırasında ve risk grubundaki mesleklerde çalışanlarda koruyucu elbiselerin kullanımı, su sanitasyonunda iyileştirme yapılması, çevresel teması azaltmak için davranış değişiklikleri yapılması endemik bölgelerde leptospiroz riskini azaltma açısından alınacak önemli önlemlerdendir. Askerler gibi bazı risk gruplarında endemik alanlar için haftada bir 200 mg oral doksisisiklin kullanımı önerilmiştir (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif tanımlayıcı çalışmada, Zonguldak Türkiye Taş Kömürü Kurumu'na bağlı Karadon, Amasra, Üzülmöz, Armutçuk, Kozlu Maden Ocakları'nda, yeraltında çalışan toplam 185 maden işçisinden 20 Haziran 2013- 20 Temmuz 2013 tarihleri arasında, gönüllülük esasına göre toplam 185 kan örneği alındı ve her maden işçisine bir anket formu dolduruldu. Alınan kan örnekleri 4.000 gravity'de 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorflara aktarılarak çalışma yapılana kadar saklanmak üzere -80°C'de donduruldu.

Serum örnekleri, 09.06.2014- 10.06.2014 tarihlerinde T.C Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Spiroket Hastalıkları Teşhis Laboratuvarı'nda leptospiroz yönünden MAT ile aşağıdaki tabloda yer alan serotiplerle test edildi.

Tablo 3: MAT'ta kullanılan Leptospira suşları

Sıra No	Tür İsmi	Serovar	Suş
1	<i>L. kirschneri</i>	Grippotyphosa type Moskva	Moskva V
2	<i>L. interrogans</i>	Bratislava	Jez Bratislava
3	<i>L. interrogans</i>	Canicola	Hond Utrecht IV
4	<i>L. interrogans</i>	Hardjo type Prajitno	Hardjoprajitno
5	<i>L. interrogans</i>	Pomona	Pomona
6	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Ictero I
7	<i>L. interrogans</i>	Hebdomadis	Hebdomadis
8	<i>L. biflexa</i>	Semarang Patoc	Patoc I

3.1. Leptospira Serotip Antijenlerinin Hazırlanışı

Pozitif ve negatif kontrol serumları Royal Tropical Institute, Hollanda'dan temin edilmiştir. Sıvı besiyerinde (Johnson) üretilen suşlar bir seri pasajları yapılarak, 4-14 gün süre ile 30°C'de inkübe edildi. Canlı leptospiraların sayısı Hawksley-Thomalamı ile $1-2 \times 10^8$ /mililitre (ml)'ye ayarlandı. Kullanılacak antijenlerde spontan aglütinasyonun olmaması için, aglütinasyon görülen antijenler 1,2 µm porlu membran filtreden (Sartorius Minisart) süzüldü.

3.2. Fizyolojik Tuzlu Su (FTS) Hazırlanışı

1 litre (lt) FTS için 8,5 gr NaCL tartıldı ve 1 lt distile suya eklendi. 121°C'de 15 dakida süre ile otoklavlandı. Üzerine tarih yazılarak buzdolabında 2-8°C'de muhafaza edildi.

3.3. MAT Yapılışı

- Canlı leptospiraların antijen olarak kullanıldığı MAT'ın ilk aşamasında her bir serum örneği için ayrı dilüsyonlarda 2 tane tüp hazırlandı.
- İlk dilüsyon tüpü 2.40 ml FTS ve 100 mikrolitre (µl) serum örneğinin karıştırılması ile hazırlandı. Hazırlanmış olan bu 1/25 serum sulandırmasından 100 µl alınarak düztabanlı mikropleyte konuldu. Üzerine aynı miktarda (100 µl) Leptospira antijeni eklendi. Böylelikle serum örneği 1/50 oranında sulandırılmış oldu. 1/50 titre elde edildi.
- 2. dilüsyon tüpü 1 ml FTS ve 1 ml ilk dilüsyon örneğinin karıştırılması ile hazırlandı. Hazırlanmış olan bu 1/50 serum sulandırmasında 100 µl alınarak düztabanlı mikropleyte konuldu. Üzerine aynı miktarda (100 µl) Leptospira antijeni eklendi. Böylelikle serum örneği 1/100 oranında sulandırılmış oldu. 1/100 titre elde edildi.
- 1/50 ve 1/100 şeklinde 2 adet dilüsyon hazırlandıktan sonra mikropleyt aşamasına geçildi.

- Bir mikropleytin yatay konumda yan kısımlarına, kullanılacak serotiplerin başharfleri yazıldı. Her bir serotip antijeni için ayrı bir mikropleyt kuyucuğu kullanılmış oldu. Mikropleytin sütunlarına da, ilk olarak kontrol kuyucuğu olacak şekilde, sırasıyla hastaların numaraları yazıldı. Sonraki aşamada mikropleyt kuyucukları doldurulmaya başlandı.
- İlk kuyucuk olan kontrol kuyucuklarına 100 µl FTS konuldu. Hasta numaralarının yazıldığı kuyucuklara ise sırasıyla 100 µl hazırlanan serum dilüsyonundan (1/100'lük dilüsyondan) konuldu ve üzerlerine 100 µl seçilen canlı leptospira kültür antijenlerinden eklendi.
- İyice çalkalandıktan sonra hazır hale gelen mikropleytler 28-32°C'de, 2,5-4 saat etüvde inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında etüvden çıkartılan mikropleytlerden pozitif kontrolden başlamak üzere, serum-antijen karışımından sıra ile otomatik pipet yardımıyla 5 µl alınarak, bir lam üzerine konuldu. 10 x objektif ile lamel kapatılmadan karanlık alan mikroskopunda (Olympus BX51, Japonya) inceleme yapıldı. Tüm serum örneklerinde 8 ayrı serotip antijeni ile yapılan incelemede 1/100 dilüsyonda %50 aglütinasyon görülmemesi nedeniyle sonuçlar negatif olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Zonguldak Türkiye Taş Kömürü Kurumu'na bağlı Karadon, Amasra, Üzülmöz, Armutçuk, Kozlu Maden Ocakları'nda yeraltında çalışan 7927 işçi arasından seçilen 185 işçi üzerinde yapıldı. Maden işçilerinin hepsi erkekti. Tüm işçiler maden içerisinde fare gördüklerini belirttiler. Leptospiroz açısından risk grubunda olan maden işçilerinin alınan serum örneklerinde MAT ile 8 ayrı leptospira serotipi test edildi. Tüm serum örneklerinde MAT negatif olarak sonuçlandı.

Maden ocaklarına göre, yeraltı maden işçilerinden alınan serum örneği sayısı dağılımı Tablo 4'de gösterildi. En fazla serum örneği, 3036 yeraltı maden işçisinin çalıştığı Karadon Maden Ocağı'nda 73 işçiden alındı. En az serum örneği de 596 yeraltı maden işçisi çalıştıran Amasra Maden Ocağı'nda 12 işçiden alındı.

Tablo 4: İşçilerin maden ocaklarına göre dağılımı

Maden ocağı adı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karadon	73	39.5
Armutçuk	23	12.4
Kozlu	39	21.1
Üzülmöz	38	20.5
Amasra	12	6.5
Toplam	185	100

Örneklem grubundaki işçilerin yaş dağılımları Tablo 5'de gösterildi. İşçilerin çoğunluğu genç-orta yaşta idi. En genç işçi 26, en yaşlı işçi 52 yaşındaydı. İşçilerin yaş ortalaması 36 ± 6 olarak saptandı.

Tablo 5: İşçilerin yaş dağılımı

	Ortalama±S.S	Minimum-Maksimum
Yaş	36±6	26-52

Çalışmamızdaki işçilerin yaşadıkları yerleşim yerlerine göre dağılımları Tablo 6'da gösterildi. Toplam 185 yeraltı maden işçisinden 35'inin (%18.9) köyde, 93'ünün (%50.3) ilçede, 57'sinin (%30.8) ise il merkezinde ikamet ettiği belirlendi.

Tablo 6: İşçilerin yaşadıkları yerleşim yerlerine göre dağılımı

Yerleşim yerleri	n	%
Köy	35	18.9
İlçe	93	50.3
Merkez	57	30.8
Toplam	185	100

İşçilerin madende kaç yıldır çalıştıkları Tablo 7'de gösterildi. En az çalışma yılı 1, en fazla çalışma yılı 30, ortalama çalışma yılı ise 11±6 olarak tespit edildi.

Tablo 7: İşçilerin madende çalışma yılları dağılımı

	Ortalama±S.S	Minimum-Maksimum
Madende çalışma yılı	11±6	1-30

Tablo 8'de araştırmamıza katılan işçilerin haftalık olarak toplamda kaç saat yeraltında çalıştıkları gösterildi. Haftalık olarak en az 6 saat, en fazla 48 saat yeraltında çalışan işçilerin, haftalık olarak yeraltında çalışma saatleri ortalaması 44±6 olarak belirlendi.

Tablo 8: İşçilerin madende haftalık olarak çalışma saatlerinin dağılımı

	Ortalama±S.S	Minimum-Maksimum
Madende haftalık çalışma saati	44±6	6-48

Çalışmaya alınan işçilerin maden işçiliği ile beraber halen uğraştıkları mesleklere bakıldığında 165'inin (%89.2) halen başka bir meslekle uğraşmadığı görülmektedir. Geri kalan 20 işçinin 13'ünün (%7.0) çiftçilikle, 5'inin (%2.7) avcılıkla, 1'inin (% 0.5) gemicilikle, 1'inin de (%0.5) besicilikle halen uğraştığı gösterildi (Tablo 9).

Tablo 9: Halen yaptıkları ek mesleklere göre işçilerin dağılımı

Halen yapılan ek meslek	n	%
Uğraşmıyorum	165	89.2
Çiftçilik	13	7.0
Avcılık	5	2.7
Gemicilik	1	0.5
Besicilik	1	0.5
Toplam	185	100

Tablo 10'da yeraltı maden işçiliği öncesinde işçilerin yaptıkları meslekler incelendiğinde 146'sının (%78.9) önceden başka herhangi bir meslekle uğraşmadığı gösterildi. Yeraltı maden işçiliği yapmadan önceki dönemlerinde başka meslekle uğraştıklarını belirten toplam 39 işçiden 25'inin (%13.5) çiftçilik, 7'sinin (%3.8) avcılık, 2'sinin (%1.1) gemicilik, 5'inin de (%2.7) besicilik yaptığı tespit edildi.

Tablo 10: Önceden yaptıkları mesleklere göre işçilerin dağılımı

Önceden yapılan meslek	n	%
Uğraşmadım	146	78.9
Çiftçilik	25	13.5
Avcılık	7	3.8
Gemicilik	2	1.1
Besicilik	5	2.7
Toplam	185	100

Çalışmamız dahilindeki beş farklı madende çalışan toplam 185 işçinin madenlerin içinde fare görme sıklıkları değerlendirildiğinde, 153'ünün (%82.7) hergün, 10'unun (%5.4) haftada bir defa, 22'sinin (%11.9) nadiren maden içerisinde fare gördükleri belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11: Madenlerde fare görme sıklığının dağılımı

Madenlerde fare görme sıklığı	n	%
Hergün	153	82.7
Haftada bir	10	5.4
Nadiren	22	11.9
Toplam	185	100

Örneklem grubunda bulunan işçilerin madenler içinde hangi mevsimlerde daha sık fare gördükleri Tablo 12'de gösterildi. İşçilerin 10'u (%5.4) ilkbaharda, 37'si (%20.0) yaz mevsiminde, 2'si (%1.1) sonbaharda, 15'i (%8.1) kış mevsiminde, 121'i (%65.4) tüm mevsimlerde maden içinde fare gördüklerini belirtti.

Tablo 12: İşçilerin madenlerde mevsimlere göre fare görme dağılımı

Mevsimlere göre fare görme	n	%
İlkbahar	10	5.4
Yaz	37	20
Sonbahar	2	1.1
Kış	15	8.1
Tüm mevsimler	121	65.4
Toplam	185	100

Yeraltı maden işçilerinin madende fare pisliği görme dağılımları Tablo 13’de gösterildi. İşçilerin 66’sı (%35.7) madende fare pisliği gördüğünü, 119’u (%64.3) ise madende fare pisliği görmediğini belirtmiştir.

Tablo 13: İşçilerin madende fare pisliği görme bakımından dağılımı

Fare pisliği görme	n	%
Evet	66	35.7
Hayır	119	64.3
Toplam	185	100

İşçilerin madene götördükleri eşyalarında fare yeniği görme bakımından dağılımları Tablo 14’de gösterildi. İşçilerin 126’sı (%68.1) madendeki eşyalarda fare yeniği gördüğünü, (%31.9) ise madendeki eşyalarda fare yeniği görmediğini belirtti.

Tablo 14: İşçilerin madendeki eşyalarında fare yeniği görme bakımından dağılımı

Madendeki eşyalarda fare yeniği görme	n	%
Evet	126	68.1
Hayır	59	31.9
Toplam	185	100

Çalışma grubumuzdaki işçilerinin madene götürdükleri yiyeceklerinin hangi şekilde saklandığının dağılımı Tablo 15’de gösterildi. İşçilerin 15’inin (%8.1) yiyeceklerini ağız kapaklı kaplar içerisinde, 170’inin (%91.9) ise poşet/kese kağıdı içerisinde sakladıkları tespit edilmiştir.

Tablo 15: Maden içerisinde yiyeceklerin nasıl saklandığının dağılımı

Yiyeceklerin saklanma şekli	n	%
Ağız kapaklı kaplar içinde	15	8.1
Poşet/kese kağıdı içinde	170	91.9
Toplam	185	100

Örnekleme grubundaki işçilerin madene götürdükleri yiyeceklerin ve içeceklerin fare ile temasının dağılımı Tablo 16’da gösterildi. İşçilerin 103’ü (%55.7) yiyeceklerle ve içeceklerle farenin temas ettiğini belirtirken, 54’ü (%29.2) farenin yiyecek ve içeceklerle temas etmediğini, 28’i (%15.1) ise madene götürülen yiyeceklerle ve içeceklerle farenin temas edip etmediğini bilmediklerini belirtti.

Tablo 16: Madende farenin yiyecek ve içeceklerle temasının dağılımı

Yiyecek ve içeceklerle farenin teması	n	%
Evet	103	55.7
Hayır	54	29.2
Bilmiyorum	28	15.1
Toplam	185	100

Tablo 17’de işçilerin madende çalışmaları sırasında el temizliği yapıp, yapmadıklarının dağılımı gösterildi. 185 işçiden 141’i (%76) madende el temizliği yaptığını belirtirken, 44’ü (%24) yapmadığını belirtti.

Tablo 17: İşçilerin maden içinde el temizliği yapmalarına göre dağılımı

Madende el temizliği	n	%
Evet	141	76.2
Hayır	44	23.8
Toplam	185	100

Madende el temizliği yapan maden işçilerinin bunu ne ile yaptıklarının dağılımı Tablo 18’de gösterildi. Madende el temizliği yaptığını belirten toplam 141 maden işçisinin 8’inin (%5.7) el temizliğini su ve sabunla, 133’ünün (%94.3) ise sadece su ile el temizliği yaptığı tespit edildi.

Tablo 18: Madende el temizliğinin hangi ne ile yapıldığının dağılımı

El temizliği	Sayı	%
Su ve sabunla	8	5.7
Sadece su ile	133	94.3
Toplam	141	100

5. TARTIŞMA

Leptospiroz, Weil hastalığı, bataklık ateşi, domuz çobanı hastalığı, pirinç tarlası hastalığı gibi isimler ile de adlandırılan zoonotik bir hastalıktır. Hastalığın insanlara bulaşmasında insan ve ekolojik çevre arasındaki dinamikler önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle leptospiroz global iklim değişikliklerinin görüldüğü günümüz dünyasında hem dünya, hem de ülkemiz açısından oldukça önemli bakteriyel bir zoonotik hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (35, 36).

Leptospiroz etkeni, en az dokuz patojenik türe ve 250'nin üzerinde serovara sahip, *Leptospira* genusunda bulunan spiroketlerdir. Asıl konak, idrarlarıyla leptospira türlerini çıkaran özellikle ratlar olmak üzere genel olarak kemiricilerdir. Bakteri rodentler tarafından uzun süre taşınabilmektedir. Bu hayvanlar idrarları ile çevreyi kontamine etmektedirler. Kontamine olmuş su veya gıdaların tüketilmesi veya mikroorganizmanın bütünlüğü bozulmuş deriden veya mukozalardan vücuda girmesi yoluyla bulaş gerçekleşmektedir. İndirekt temas, infekte hayvanla direkt temastan daha fazla görülen bir bulaş yoludur. Çiftlik hayvanları, köpekler, vahşi memeliler ve kediler de bakteri için rezervuar olabilirler (37, 38, 39, 40).

Hastalık her cinste, yaşta ve mevsimde görülebilmekle birlikte en çok genç yetişkin erkeklerde, yaz ve erken sonbahar aylarında görülmektedir. Endemik bölgede görevli askeri personel, mezbaha çalışanları, tarım ve hayvancılıkla uğraşanlar, kanalizasyon işçileri, avcılar, maden işçileri, yüzücüler ve kamp yapanlar risk grubunu oluşturmaktadır (40, 41). Düşük sosyoekonomik düzey, endemik bölgelere seyahat, sanitasyon koşullarının yetersizliği, bölgenin vahşi kemirici türleri de epidemiyolojik risk faktörleri arasında sayılabilmektedir (3).

Hastalığın inkübasyon periyodu 1-2 hafta (2-30 gün) arasındadır. İnsanlarda leptospiroz klinik olarak bifazik seyir göstermektedir. Hastalığın ilk fazı 7 güne kadar süren kanda leptospiraların bulunduğu leptospiremi dönemidir. Bu dönemde ateş yüksekliği, kas ağrısı gibi spesifik olmayan belirtiler görülebilir. Nadiren de olsa konjonktivit, makülopapüler deri döküntüsü ve sporadik olarak sarılık kaydedilmiştir. Bu dönem sonrasında bazı hastalar herhangi bir tedavi almadan düzelebilir veya hastalıkları subklinik forma gerileyebilir. Fakat 1-3 günlük belirgin remisyon sonrasında, leptospiraların kandan organlara yayıldığı hastalığın ikinci fazı

başlamaktadır. Hastalığın ikinci fazı klinik olarak ikterik ve anikterik formda seyredebilir. Anikterik form daha sık teşhis edilir ve daha hafif seyirlidir. Menenjit semptomları en sık bu formda görülmektedir. Sporadik ensefalit vakaları tanımlanmıştır. Bazı hastalarda da ilk haftalarda veya yıllar sonrasında gelişebilen üveit tablosu görülmektedir. İkterik form ise hepatik, renal ve pulmoner hastalık tabloları ile karakterizedir. Bu formda kanda üre, kreatinin, aminotransferaz, bilirubin yüksekliği, idrarda piyüri, hematüri, proteinüri saptanır. Sarılık, anüri, oligüri, santral sinir sistemi ile ilgili belirtiler ikterik formda görülmektedir. Her zaman leptospiroz ile ilişkili olmamakla birlikte ARDS tablosuna neden olan şiddetli hemorajik pnömoni de ikterik formda gelişmektedir. Hafif hastalık formu nadiren ölüme yol açmaktadır. Şiddetli hastalık formunda mortalite %5-40 arasındadır (42). Yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahip olmasından dolayı hastalığın erken tanısı ve tedavisi önemlidir (43).

Leptospiroz endemik olabilme özelliği ve artan insidansından dolayı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaygın halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (17). Dünyada son dönemlerde yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda bazı endüstrileşmiş ülkelerin kentlerinde leptospiroz insidansında önceki dönemlere göre belirgin şekilde artış olduğu, hatta seçilmiş bazı kentlerde bu artışın %30'un üzerinde olabileceği tahmin edilmektedir (44). Dünyadaki yıllık insidansı salgın durumuna ve iklim şartlarına göre değişmektedir. Tropikal bölgelerde 10-100/100.000, ılıman bölgelerde 0.1-1/100.000, salgın durumunda ve riskli gruplarda insidansının 100/100.000'ün üzerinde olabileceği bildirilmektedir (36). Dünya genelinde leptospiroz görülmesi açısından yüksek ve düşük insidansa sahip ülkeler Tablo 19'da ve Tablo 20'de gösterilmiştir (45).

Tablo 19: Dünya genelinde leptospiroz görülmesi açısından yüksek insidansa sahip ülkeler

Ülke	Milyonda görülme sıklığı
Sejšeller	432.1
Trinidad ve Tobago	120.4
Barbados	100.3
Jameyika	78.0
Kostrika	67.2
Srilanka	54.0
Tayland	48.9
Salvador	35.8
Yeni Zellanda	26.0
Uruguay	25.0

Dünya genelinde, leptospiroz açısından endemik olan bölgeler değerlendirildiğinde, Şeyşeller’de leptospiroz insidansının en yüksek oranla 432/1.000.000 olduğu görülmektedir. Bu ülkeyi Trinidad ve Tobago 120/1.000.000, ayrıca Barbados 100/1.000 000 insidans oranlarıyla takip etmektedir (45).

Tablo 20: Dünya genelinde leptospiroz görülmesi açısından düşük insidansa sahip ülkeler

Ülke	Milyonda görülme sıklığı
Fransa	3.9
Venezuela	3.8
Bulgaristan	3.7
Belarus	3.4
Macaristan	3.1
Honduras	3.1
Hollanda	1.9
Kolombiya	1.6
Almanya	0.7
Amerika	0.1

Dünya genelinde, leptospiroz Amerika Birleşik Devletleri'nde 0,1/1.000.000 oranı ile en düşük insidansa sahiptir. Almanya, Hollanda gibi Avrupa ülkeleri de bu ülkeyi yine düşük insidans oranlarıyla takip etmektedirler. Hindistan, Malezya, Bangladeş ve Vietnam gibi leptospiroz açısından endemik olduğu düşünülen bazı ülkeler ile ilgili yeterli düzeyde veri bulunmadığı bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda da veri eksikliğine bağlı olarak hastalıkla ilgili bilgilerin net olmadığı belirtilmektedir (45).

Orta, Güney Amerika'da ve yüksek endemik bölge olan, hastalık seroprevalansının %50'nin üzerinde olduğu rapor edilen Güneydoğu Asya ülkelerinde yoğun yağışlar ve sel felaketleri sonrasında geniş çapta leptospiroz salgınları ortaya çıkmıştır (46). Sri Lanka'da özellikle aşırı yağışlardan sonra gelişen endemilerde binlerce leptospiroz vakası ve yüzlerce insan kaybı bildirilmiştir (36).

Eğlence amaçlı su sporlarının çok yapıldığı ülkelerde de leptospiroz endemilerine rastlanmaktadır. Bu durumun en önemli sebebi leptospiraların canlılar dışında su ve toprakta aylarca yaşayabilmesidir. Deniz suyunda bile 24 saat canlı kalabilmektedir. 2000 yılında Malezya'nın Borneo bölgesinde yapılan su sporlarında 158 yarışmacının %44'ünde leptospiroz bulguları tespit edilmiştir (36).

Jansen ve arkadaşları tarafından 1997-2000 yılları arasında Almanya'da leptospiroz tanısı alan 102 vaka retrospektif olarak değerlendirilmiştir. %30 vakada doğada eğlence amaçlı su sporu yapma esnasında, %3'ünde suya düşme ve ısırılma gibi kazalar sonrasında, %37'sinde ise yaşam tarzı, yerleşim yeri şartları sonucunda leptospirozun geliştiği saptanmıştır. Vakaların %30'unun mesleki olarak risk taşıyan grupta olduğu ve bunların da %1'inin maden işçilerinden oluştuğu belirtilmiştir (44).

Stoilova ve arkadaşlarının Bulgaristan'da yapmış oldukları seroepidemiolojik bir çalışmada seropozitif grubun %18'inin nehir seyahati öyküsü olduğu, %40'ının tarım sulamasıyla uğraştığı, %40'ında hasta hayvanla temas öyküsü olduğu tespit edilmiştir (47).

Dahler ve arkadaşları, 1985-2006 yılları arasında, leptospiroz tanısı almış 201 hastanın klinik ve epidemiyolojik verilerini retrospektif olarak incelediklerinde, hastaların hepsinin hastalanmadan 1-2 hafta önce durgun suyla temas ve %30 hastanın semptomları başlamadan önce ratla karşılaşma öyküsü olduğu tespit etmişlerdir. İncelenen serum örneklerinde hastaların %75'inde, MAT ile $\geq 1/800$ titrede seropozitiflik saptanmıştır (6).

Hindistan'ın güneyinde, leptospiroz açısından endemik bir bölge olan Udipi'de 2011 yılında leptospiroz tanısı alan 70 hasta ve bu hastalarla komşu olan sağlıklı 140 kişi üzerinde 2012 yılında yapılan bir çalışmada, çevresel ve mesleki risk faktörleri araştırılmıştır. Doğada aktivitelerde bulunmak, çalışma esnasında deride kesik veya yara olması, rat yeniği olan yiyecekler aracılığıyla kemiricilerle temas ve rat idrarıyla kontamine olmuş toprak ve su ile temas gibi çevresel faktörlerin hastalıkla ilişkili risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Evcil hayvana sahip olmak, evde veya çalışma yerinde kemiricilerin varlığı ve günde beşten fazla sayıda rat görülmesi hastalık için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ratlar tarafından yenilmiş olan yiyeceklerin kullanılması, evin çevresinde rat idrarıyla kontamine olmuş toprakla temas, hastalıkla yüksek düzeyde ilişkili, fakat bağımsız faktörler olarak tespit edilmiştir (22).

Sharma ve arkadaşlarının, Hindistan'da bulunan Andaman Adaları'nda yaptıkları bir seroprevalans çalışmasında leptospiroz açısından risk altında bulunan 611 kişinin ve risk altında bulunmayan 150 kişinin serum örneklerinde MAT çalışılmıştır. Çalışmaya risk grubunda bulunan 104 kanalizasyon işçisi, 55 orman

işçisi, 392 tarım işçisi, 20 kasap, 40 hayvan bakıcısı ve risk grubunda olmayan 150 memur dahil edilmiştir. Serum örneklerinde 12 serotipte MAT ile anti-leptospira antikorları araştırılmıştır. Tarım işçilerinde %62.5 oranı ile en yüksek seroprevalans tespit edilmiştir. Kanalizasyon işçilerinde %39.4, hayvan bakıcılarında %37.5, orman işçilerinde %27.3, kasaplarda %30.0 oranlarında tespit edilen seropozitiflik, en düşük oranla memurlarda %14.7 olarak saptanmıştır (48).

Daher ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 1985-2006 yılları arasında Brezilya Fortaleza’da 3. basamak bir sağlık merkezine birbiri ardına başvuran ve leptospiroz tanısı alan 201 hasta klinik, epidemiyolojik özellikleri ve MAT titrasyonları açısından incelenmiştir. %12.6’sı çiftçi, %11.6’i öğrenci, %11.1’i ev hizmetçisi, %10’u taşıyıcı olarak çalışmaktaydı. Bu mesleklerin sadece %28’i leptospiroz açısından risk grubundaydı. Hastaların yaş ortalamaları 38.9±15.7 yıldı. Vakaların %79.1’i erkekti. %30 hasta hastalık belirtilerinin gelişmesi öncesinde ratlarla ve durgun suyla temaslarının olduğunu belirtmişlerdi. Vakalarda 6 serovarla MAT çalışılmıştır. Hastaların %75’inde $\geq 1/800$ titrede seropozitiflik saptanmıştır (6).

Sunil Sethi ve arkadaşlarının Kuzey Hindistan’da Ocak 2004 ve Aralık 2008 tarihleri arasında, akut ateşli hastalığı gelişen hastalarda yaptıkları retrospektif bir çalışmada, leptospirozla ilişkili klinik spektrum ve risk faktörleri araştırılmıştır. Hasta grubu çiftçiler, ev hanımları, öğrenciler, işçiler, askeri personel, çöpçüler, marangozdan oluşmaktaydı. Hastalık yağmurlu sezon olan Ağustos ve Eylül aylarında pik yapmıştır. Akut ve konvelasan dönemlerde serum örneklerinde IgM ELİSA ve MAT çalışılmıştır. Islak çevresel yaşam koşulları, koruyucu ayakkabı eksikliği, farelerin konutları istila etmesi, tarım arazilerinde çalışmak, özellikle sığırlar olmak üzere hayvanlarla temas, halka açık yerlerde yıkanmak, korunmasız olarak kirli durgun suyla temas, alkol ve sigara kullanımı gibi epidemiyolojik risk faktörlerinin hastalıkla ilgili olduğu saptanmıştır (24).

Soares ve arkadaşları tarafından, Güneydoğu Brezilya’da bulunan São Paulo’da 1998-2006 yılları arasında leptospiroz tanısı alan toplamda 2.490 hastanın demografik ve klinik özelliklerinin tanımlandığı bir çalışmada, hastaların %80.4’ü erkekti, %45.4’ü 20-39 yaşları arasındaydı. Hastaların %49.3’ünün evde, %15’inin ise çalışma bölgesinde enfekte olduğu öngörülmüştü (49).

1940-1952 yılları arasında İskoçya' da bulunan bir kömür yatağı bölgesinde leptospiroz önemli bir problem olarak ortaya çıkmıştır. 15 kömür ocağı işçisine Weil hastalığı tanısı konulmuştur. Hastalık 4 vakada mortal seyretmiştir. Vakaların 11 tanesi aynı maden ocağından bildirilmiştir. Bu maden ocağında 1953 ve 1954 yıllarında Adam ve arkadaşları tarafından bir çalışma yapılmıştır. Yaşları 15 ile 65 arasında değişen toplam 201 maden işçisinin (hem yer altında, hem de yerüstünde çalışan) serum örnekleri alınmıştır. Kültür yapılarak, serum örnekleri karanlık saha mikroskopunda incelenmiştir. Toplamda 2 (%1) işçinin serum örneklerinde *L. icterohaemorrhagiae* Winberg ve Jackson suşları ve *L. canicola* kültürde üretilmiştir (50).

Koizumi ve arkadaşları tarafından, Tokyo'nun kentsel bölgesinde 2003-2008 yılları arasında leptospiroz tanısı almış 13 hasta ve 2002-2007 yılları arasında 14 ayrı lokalizasyondan (sokaklardan, evden, parklardan, ev bahçesinden, dükkandan) yakalanan toplamda 127 rat üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Hastalar farklı meslek gruplarındalardı. Fakat hepsinin ortak noktası hastalık belirtilerinin başlamasından önce evlerinde veya çalıştıkları yerlerde, bazılarının sadece rat görmeleri, bazılarının rat tarafından ısırılmaları, bazılarının ise rat idrarı ve feçesini eldiven giymeden temizlemiş olmalarıydı. Hastaların serum örneklerinde MAT ile seropozitiflik saptanmıştır. Ratların böbrekleri leptospira taşıyıcılığı açısından inoküle edilmiş, MAT ile serum örneklerinde seropozitiflik saptanmıştır (19).

Faria ve arkadaşlarının seroepidemiolojik olarak ratlar üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada leptospiroz tanısı almış hastaların evlerinde ve çevrede yakalanan 142 rat incelenmiştir. %80.3'ünün idrar veya böbrek biyopsi kültürü pozitif olarak sonuçlanmıştır. Yaşlı ratlarda kültür pozitifliği %79, genç ratlar da ise %35.7 olarak tespit edilmiştir. %68,1'inde ise MAT ile seropozitiflik saptanmıştır (51).

Almanya'da, ülke genelinde toplamda 31.000 değişik hayvan üzerinde yapılan seroepidemiolojik bir çalışmada leptospira türleri için prevalans koyunlarda %14.4, atlarda %4.5 olarak bulunmuştur. Sığırlarda *L. interrogans* serovar Hardjo için seroprevalans %10.3 ve *L. interrogans* serovar Saxkoebing için seroprevalans %11.3 olarak saptanmıştır. Leptospiral antikolar tilkilerde %2, yabani domuzlarda %24 oranında tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla bu hayvanlarla karşılaşabilecek insanlar üzerinde epidemiyolojik çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (44).

Ülkemizdeki, leptospiroz ile ilgili yayınlar, ön planda hayvanlarda yapılan seroepidemiolojik çalışmalar şeklindedir. Türkiye’de çeşitli hayvanlarda leptospiroz açısından seropozitiflik bölgeye ve hayvanlara göre değişmekle birlikte, genel olarak ülkemizdeki hayvanlarda leptospiroz insidansı %3.5-63 olarak saptanmıştır (5). Aslantaş ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada köpeklerde %43.6 oranında seropozitiflik saptanmıştır. En yüksek oranda da serovar Bratislava’ya karşı seropozitiflik saptandığı bildirilmiştir (52).

Orta Karadeniz bölgesindeki bazı farelerin böbreklerinde leptospiraların olduğu tespit edilmiştir. Sünbül ve arkadaşlarının Çarşamba ve Bafra arasındaki 100 kilometrelik mesafeden yakaladıkları 59 rat üzerinde yapmış oldukları çalışmada böbreklerinde %27.1, beyinlerinde %16.9 oranında PCR pozitifliği ve serum örneklerinde %8.4 oranında MAT ile seropozitiflik tespit edilmiştir. Türkiye’deki çeşitli bölgelerdeki sığırlardan toplanan serum örneklerinde ise seropozitiflik %32.9 olarak tespit edilmiştir (7, 53). Türkiye’de çeşitli hayvan popülasyonlarında, leptospiroz seroprevalansını gösteren bazı çalışma sonuçları Tablo 21’de gösterilmiştir (52-56).

Tablo 21: Türkiye’de çeşitli hayvan popülasyonlarında, leptospiroz seroprevalansını gösteren bazı çalışma sonuçları

Çalışma yılları	Çalışma bölgeleri	Örneklem sayıları	Hayvan türleri	Yapılan test	Seroprevalans (%)
1998-1999	Orta Karadeniz	59	Alandan toplanmış rat	MAT	32.20
2000	Kars ve Ardahan	990	Sığır	MAT	33.63
2003	Hatay	512	Sığır	MAT	8.80
2005	Ankara	116	Sahipsiz Köpekler	MAT	43.96
2005-2006	Kayseri	2395	Sığır	MAT	25.43

Ülkemizdeki insanlarda leptospiroz ile ilgili yapılan yayınlar ise ön planda olgu sunumları şeklindedir. Tez çalışmaları, proje bağlamında yapılan çalışmalar olmakla birlikte geniş çaplı seroepidemiolojik çalışmalar mevcut değildir. Yapılan çalışmalar daha çok kırsal alanlarda ve kıyı bölgelerinde yapılmaktadır. Ülkemizde leptospiroz olgularının bildirimlerinin az oranda olmasının, hiperendemik bir ülke olmamızla birlikte, bu hastalık açısından farkındalığın henüz yeterli düzeyde olmaması ve tanı problemlerinin bulunmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Hastalığın asemptomatik ve subklinik seyir göstermesi nedeniyle çoğu vaka atlanabilmekte ve tanı alamamaktadır. Yapılan çalışma sonuçları da ülke genelinde epidemiyolojik veri sağlamak için yeterli olmamakla birlikte, ülkemizde insanlarda hastalık insidansının %2-12 arasında olduğu ve hastalığın en yüksek oranda çiftçiler ve çeltik işinde çalışanlarda görüldüğü bildirilmektedir. Ülkemizde Weil hastalığı ile ilgili olgu sunumları ön planda Orta Karadeniz, Marmara, pirinç ekiminin yapıldığı Çukurova bölgesinden yapılmaktadır (3, 5, 40, 57).

Türkiye genelinde 2001-2010 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'na bildirilen leptospiroz olgularının sayısı yıllara göre Tablo 22'de gösterilmiştir. 2005-2010 yılları arasında bildirilen toplam 71 olgunun 59'u (%83.1) erkektir, 12'si (%16.9) kadındır. 2010 yılında bildirilen toplam 26 olgunun 4'ü 15-19; 5'i 20-29; 9'u 30-44; 5'i 45-64; 3'ü 65 üzeri yaş grubundadır. Olgu sayıları son 10 yılda artıp azalmakla birlikte, 2010 yılında diğer yıllara göre artış görülmüştür. 2010 yılında Adana'dan yedi olgu, Antalya, Diyarbakır ve Samsun illerinden dörder olgu bildirilmiştir. Hastalık erkeklerde daha fazla tespit edilmiştir. 2012 yılında düzenlenen Halk Sağlığı Uzmanları Derneği Toplantısı'nda Türkiye'deki olgu sayısında 2010 yılında gözlenen artışın gerçek bir artışa mı, yoksa daha fazla bildirim mi bağlı olduğunun net olarak bilinmediği belirtilmiştir. Fakat hastalığın hayvan seroprevalansının ülkemizde yüksek olması nedeniyle, leptospirozun halk sağlığı açısından önemli olduğu ve hastalığın yakından takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir (35).

Tablo 22: Türkiye’de 2001-2010 yılları arasında Sağlık Bakanlığı’na bildirilen leptospiroz olgularının sayısı

Yıl	Olgu sayısı	Yıl	Olgu sayısı
2001	14	2006	6
2002	13	2007	12
2003	6	2008	8
2004	11	2009	12
2005	7	2010	26

Türkiye’de leptospiroz açısından mesleki risk gruplarında yapılan seroepidemiolojik çalışmalar kapsamında, Altıntaş ve arkadaşlarının, 1997 yılında Bursa yöresinde hayvancılık ve çiftçilik yapanlar üzerinde yaptıkları çalışmada MAT ile %4.6 oranında anti-leptospiroz antikor pozitifliği saptanmıştır (58). Şencan ve arkadaşlarının 1999 yılında Samsun yöresinde yaptıkları seroepidemiolojik bir çalışma dahilinde, leptospiroz açısından risk oluşturan mesleklerle uğraşan (çeltik işçisi, çiftçi, hayvan bakıcısı, kara ve balık avcısı, veteriner teknisyeni ve veteriner hekim) 279 kişiden ve risk oluşturan mesleklerle uğraşmayan 200 sağlıklı kişiden serum örnekleri alınmıştır. Riskli grubunun %4.3’ünde ve kontrol grubunun %0.05’inde MAT ile 1/20-1/160 titreler arasında seropozitiflik saptanmıştır (59). Babür ve arkadaşları tarafından, 2003 yılında Ankara’da bulunan çeşitli mezbahalarda çalışan toplamda 102 mezbaha işçisinden alınan serum örneklerinde MAT ile 40 serotip çalışılmıştır. İki serum örneğinde *L. austuralis* Jez-Bratislava antijeniyle aglütinasyon görülmüştür. %1.9 oranında seropozitiflik saptanmıştır. 100 serum örneği seronegatif olarak değerlendirilmiştir (3).

Onüç leptospiroz olgusunun Çetin ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak yapılan değerlendirmesinde, olguların %23’ünün balıkçılık, %23’ünün temizlik işçiliği, %8’inin çiftçilik ile uğraştığı ve %23’ünün 7-10 gün önce atık su

sistemi temizliği yaptığı belirtilmiştir. Bu vakaların %38'i yaz ve %38'i sonbahar döneminde tespit edilmiştir (60).

Çavuşoğlu ve arkadaşlarının 1978 yılında yaptıkları bir olgu sunumunda, aynı yıl Zonguldak'taki bir maden ocağında çalışmakta olan 23 yaşındaki bir maden işçisi ateş ykseklilđi, burun kanaması ve takiplerinde gelişen hematemez, sarılık, idrar miktarında azalma şikayetleri ile Ankara Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne, şikayetleri başladıktan yaklaşık 1 hafta sonra, ileri tetkik ve tedavi amacıyla sevk edilmiştir. Santrifüj edilen idrar sedimentinde karanlık saha mikroskobunda hareketleri yavaşlamış leptospiralar tespit edilmiştir, MAT ile değerlendirilen serum örneğinde de *L. australis* ile 1/10.000 titrede aglütinasyon saptanmıştır. Hasta, şikayetleri başladıktan yaklaşık 1 ay sonrasında, uygulanan antimikrobik ve destek tedavilerine cevap vermeyerek kaybedilmiştir (61).

Bizim yapmış olduğumuz bölgesel seroprevalans çalışmasında, çalışma grubunda bulunanların tamamı leptospiroz açısından risk oluşturan kömür madeni iřçililđi yapıyordu. İşçilerin %100' erkekti. Yaş ortalamaları 36±6 yıldı. Madende yeraltında çalışma yılı ortalamaları 11±6 idi. Yeraltında haftalık olarak ortalama çalışma saatleri 44±6 idi. Bunlara ek olarak, leptospiroz açısından yine risk oluşturabilecek halen ikinci bir mesleği olanlar mevcuttu. Maden işçilerinin %7.0'si çiftçilik, %2.7'si avcılık, %0.5'i gemicilik ve %0.5'i de besicilik yapmaktaydı. Maden iřçililđi yapmaya başlamadan önce leptospiroz açısından risk oluşturan mesleklerle uğraşanlar da vardı. Maden iřçililđi öncesinde işçilerin %13.5'i çiftçilik, %3.8'i avcılık, %1,1'i gemicilik ve %2.7'si besicilik yapmıştı. Çalışmamız dahilinde maden işçilerinin serum rnekleri Türkiye'de MAT ile rutinde kullanılan 8 leptospira serotipi ile test edilmiştir. Yukarıda belirtilen tüm risk oluşturacak durumlara ve sonuçlara rağmen hiçbirinin serum örneğinde leptospiroz açısından teması göstermesi bağlamında seropozitiflik saptanmamıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmamızda ayrıca leptospiroz taşıyıcılığı açısından önemli bir yeri olan farelerin madenler içerisinde işçilerin %82.7'si tarafından her gün görüldüğü tespit edildi. İşçilerin %65.4' farelerin her mevsim aynı oranda görüldüğünü, %20.0'si farelerin en çok yaz mevsiminde görüldüğünü belirtti. Çevrenin kontaminasyonu ile ilgili olarak işçilerin %35.7'si madende fare pisliği gördüğünü belirtti. Madene götürülen giyeceklerde, yiyecek ve içecek kaplarında

fare yeniği görme, işçilerin %68.1'i tarafından belirtildi. Tüm bu riskli durumlara rağmen herhangi bir maden işçisinin serum örneğinde seropozitiflik saptanmadı.

Tarafımızca seçilen çalışma grubuna bakıldığında leptospiroz açısından risk oluşturacak tüm özellikleri taşıdığı görülmektedir. Fakat çalışma dahilinde maden işçilerinin serum örneklerinin hiçbirisinde aglütinasyon tespit edilmemiştir. Pozitif bir örneğin tespit edilmemesi birkaç sebebe bağlı olabilir. Bunlardan bir tanesi çalışmanın az sayıda kişi ile yapılmış olması olabilir. Kişi sayısının artırılması pozitif serum örneği tespit edilebilirliğini artırabilir. Diğer bir sebep de, mevcut çalışmayı Türkiye'de en sık rastlanılan ve rutinde kullanılan 8 serotip antijeni ile yapmış olmamız olabilir. Çalışmanın daha fazla sayıda serotip ile yapılması, seropozitiflik saptanmasını sağlayabilir.

Zonguldak bölgesinde maden işçiliği uzun süredir yapılmaktadır. Buna rağmen leptospiroz ile birkaç olgu sunumu dışında, herhangi bir toplu veya seri olgulara rastlanılmamıştır. Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucunu desteklemektedir.

Leptospiroz taşıyıcılığının yüksek olduğu bilinen ratların, bölgemizde bulunan, çalışmamızın yapıldığı mevcut maden ocaklarında yakalanması ve incelenmeleri, bölgesel leptospiroz seroprevalansı açısından önemli olabilir.

Ülkemizde leptospirozun bölgesel farklılıklarını, seroprevalansını, serovar dağılımını değerlendirmek için hem mesleki risk gruplarında, hem de genel popülasyonda uzun süreli, daha kapsamlı, fazla sayıda serotiple yapılacak epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma kapsamına yeraltında çalışan toplam 185 maden işçisi alındı. İşçilerin serum örneklerinde MAT ile Türkiye’de rutinde kullanılan 8 leptospira serotipi test edildi. Serum örneklerinde 1/100 ve üzerindeki dilüsyonlarda aglütinasyon tespit edilmemesi ve serbest leptospira sayısında %50 azalma görülmemesi nedenleriyle tüm sonuçlar negatif olarak değerlendirildi. Seropozitiflik saptanmadığı için herhangi bir demografik veri ile karşılaştırma yapılamadı.

2. İşçilerin demografik bilgilerinin alındığı anket değerlendirildi.

a. Maden işçilerinin hepsi erkekti.

b. Tüm işçiler maden içerisinde fare gördüklerini belirttiler.

c. İşçilerin yaş ortalaması 36 ± 6 olarak saptandı.

d. İşçilerin 35’inin (%18.9) köyde, 93’ünün (%50.3) ilçede, 57’sinin (%30.8) ise il merkezinde ikamet ettiği belirlendi.

e. İşçilerin maden içinde ortalama çalışma yılları ise 11 ± 6 olarak tespit edildi.

f. Haftalık olarak yeraltında çalışma saatleri ortalaması 44 ± 6 olarak belirlendi.

g. İşçilerin 165’inin (%89.2) halen başka bir meslekle uğraşmadığı, 13’ünün (%7.0) çiftçilikle, 5’inin (%2.7) avcılıkla, 1’inin (% 0.5) gemicilikle, 1’inin de (%0.5) besicilikle halen uğraştığı gösterildi.

ğ. İşçilerin 146’sının (%78.9) önceden başka herhangi bir meslekle uğraşmadığı, 39 işçinin ise önceden 25’inin (%13.5) çiftçilik, 7’sinin (%3.8) avcılık, 2’sinin (%1.1) gemicilik, 5’inin de (%2.7) besicilik yaptığı tespit edildi.

- h. İşçilerin 153'ünün (%82.7) hergün, 10'unun (%5.4) haftada bir defa, 22'sinin (%11.9) nadiren maden içerisinde fare gördükleri belirlendi.
- ı. İşçilerin 10'u (%5.4) ilkbaharda, 37'si (%20.0) yaz mevsiminde, 2'si (%1.1) sonbaharda, 15'i (%8.1) kış mevsiminde, 121'i (%65.4) tüm mevsimlerde maden içinde fare gördüklerini belirtti.
- i. İşçilerin 66'sı (%35.7) madende fare pisliği gördüğünü, 119'u (%64.3) ise madende fare pisliği görmediğini belirtmiştir.
- j. İşçilerin 126'sı (%68.1) madendeki eşyalarda fare yeniği gördüğünü, (%31.9) ise madendeki eşyalarda fare yeniği görmediğini belirtti.
- k. İşçilerin 15'inin (%8.1) yiyeceklerini ağzı kapaklı kaplar içerisinde, 170'inin (%91.9) ise poşet/kese kağıdı içerisinde sakladıkları tespit edilmiştir.
- l. İşçilerin 103'ü (%55.7) yiyeceklerle ve içeceklerle farenin temas ettiğini belirtirken, 54'ü (%29.2) farenin yiyecek ve içeceklerle temas etmediğini, 28'i (%15.1) ise madene götürülen yiyeceklerle ve içeceklerle farenin temas edip etmediğini bilmediklerini belirtti.
- m. Yüzseksenbeş işçiden 141'i (%76) madende el temizliği yaptığını belirtirken, 44'ü (%24) yapmadığını belirtti.
- n. El temizliği yapan maden işçilerinin de 8'inin (%5.7) el temizliğini su ve sabunla, 133'ünün (%94.3) ise sadece su ile yaptığı tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Gültekin M. *Leptospira* türleri. Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Etkenlere Göre Enfeksiyonlar*. 3.baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul; 2369-2376, 2008.
2. Ganoza CA, Matthias MA, Saito M, Cespedes M, Gotuzzo E, Vinetz JM. Asymptomatic renal colonization of humans in the peruvian Amazon by *Leptospira*. *PLoS Negl Trop Dis* 4(2): e612, 2010.
3. Babür C, Özdemir V, Kılıç S, Erol E, Esen B. Anti- *Leptospira* antibodies in slaughterhouse workers in Ankara. *Mikrobiyoloji Bul* 37(2-3): 143-50, 2003.
4. Levett PN, *Leptospirosis*. *Clin Microbiol Rev* 14(2): 296-326, 2001.
5. Saltoğlu N. *Leptospira* infeksiyonları: Türkiye ve dünyada durum. *Klimik Dergisi* 16 (2): 108-109, 2003.
6. Daher EF, Rafael SA, Lima R SA, Geraldo B, Júnior GBS, Eveline CS et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis* 14(1): 3-10, 2010.
7. Sümbül M. *Leptospiroz*. *ANKEM Dergisi*. 20 (Ek 2): 219-221, 2006.
8. Kocagül Çelikbaş A, Ulu A, Eren Ş, Ergönül Ö, Dokuzoğuz B. İki leptospiroz olgusu ve yerli literatürün gözden geçirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 39: 357-361, 2005.
9. Özdemir V. Köpek serumlarının leptospiroz yönünden mikroskopik aglütinasyon testi ve ELİSA ile incelenmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara, 1998.

10. Ed: Murray PR, Rosenthal KS, Phaller MA. Medikal Mikrobiyoloji. Leptospira. 6 th edition. Mosby Elsevier, Canada; 416-419, 2009.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı Zoonotik Hastalıklar Hizmet İçi Eğitim Modülü. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 799, Ankara; 209-229, 2011.
12. Turhan V. Leptospiroz. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 55: 227-240, 2007.
13. Levett PN, Haake DA, *Leptospira* species. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases . 7 th edition. Elsevier Churchill Livingstone, United States; 3059-3065, 2010.
14. World Health Organization. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control:1-105, 2003.
15. Ustaoglu M. Leptospirozis tanılı hastalarda bir inflamasyon belirteci olarak solubl P-selektin seviyesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Samsun, 2005.
16. Levett PN. Leptospirosis :A forgotten zoonosis?. Clinical and Applied Immunology Reviews 4: 435-448, 2004.
17. Vijayachari P, Sugunan AP and Shriram AN. Leptospirosis : an emerging global public health problem ; *J. Biosci.* 33: 557-569, 2008.
18. Karakaş A, Turhan V, Leptospiroz: ”Tufan Sonrası Humma”. TAF Prev Med Bull 9(6): 651-654, 2010.

19. Koizumi N, Muto M, Tanikawa T, et al. Human leptospirosis cases and the prevalence of rats harbouring *Leptospira interrogans* in urban areas of Tokyo, Japan. *Journal of Medical Microbiology* 58: 1227-1230, 2009.
20. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes and Infection* 2: 1265-1276, 2000.
21. Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Me'decine et maladies infectieuses* 43: 1-9, 2013.
22. Kamath R, Swain S, Pattanshetty S, Nair NS. Studying risk factors associated with human *Leptospirosis*. *J Glob Infect Dis* 6(1): 3-9, 2014.
23. Pereira C, Barata M, Trigo A. Social cost of leptospirosis cases attributed to the 2011 disaster striking Nova Friburgo, Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 11(4): 4140–4157, 2014.
24. Sethi S, Sharma N, Kakkar N, et.al. Increasing trends of leptospirosis in Northern India :a clinico-epidemiological study. *PLoS Negl Trop Dis* 4(1): e579, 2010.
25. Desvars A, Je'go S, et.al. Seasonality of human leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) and its association with meteorological data. *PLoS ONE* 6 (5): e20377, 2011.
26. Gulati S and Glati A. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Lung India*. 29(4): 347-353, 2012.
27. Chen HI, Kao SJ, Hsu YH. Pathophysiological mechanisms of lung injury in patients with leptospirosis . *Pathology* 39: 339-44, 2007.
28. Bharti AR, Nally JE, Ricadi JN. et.al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 3(12): 757-71, 2003.

29. Ahmad SN, Shah S, Ahmad FMH. Laboratory diagnosis of leptospirosis. *J Postgrad Med* 51: 195-200, 2005.
30. Sunit Singhi, Dhruva Chaudhary, George M Varghese, Ashish Bhalla, N Karthi, S Kalantri, JV Peter, Rajesh Mishra, Rajesh Bhagchandani, M Munjal, TD Chugh, Narendra Rungta, Tropical fevers: Management guidelines ,*Indian Journal of Critical Care Medicine* 18(2): 62-69, 2014.
31. Segura ER, Ganoza CA, Campos K,et.al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clinical Infectious Diseases* 40: 343-51, 2005.
32. Guerra MA. Leptospirosis :Public health perspectives. *Biologicals* 41: 295-297, 2013.
33. Panagopoulo P, Terzi I, Karanikas M, Galanopoulos N and Maltezos E. Myocarditis, pancreatitis, polyarthritits, mononeuritis multiplex and vasculitis with symmetrical peripheral gangrene of the lower extremities as a rare presentation of leptospirosis: a case report and review of the literature, *Journal of Medical Case Reports* 8: 150, 2014.
34. Turhan V. Leptospiroz. Ed: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF.Enfeksiyon hastalıkları. 1.baskı. Nobel Tıp Kitabevi; 464-466, 2013.
35. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği Türkiye Halk Sağlığı Raporu. 76-100-101, 2012.
36. Turhan V, Hatipoğlu M. Leptospiroz: “Yeni fark edilen eski bir enfeksiyon hastalığı”. *J. Exp. Clin. Med.* 29: S163-S168, 2012.
37. Kalugalage T, Rodrigo C, et. al. Lob serum total nitrite and nitrate levels in severe leptospirosis. *BMC Infectious Diseases* 13: 206, 2013.

38. Werve C, Perignon A, Jauréguiberry S, Bricaire F, Bourhy P, Caumes E. Travel-Related Leptospirosis: A Series of 15 Imported Cases. *Journal of Travel Medicine* 20(4): 228–231, 2013.
39. Gürçoğlu E, Öztürk Ç, Bayat N, Akalın H. Leptospiroz: Güney Marmara'dan üç olgu. *Klimik Dergisi* 22(2): 62-65, 2009.
40. Ünsal A, Tanrısever M, Çakın S, Aygen Ş, Kuzucu L. Bir Çöp Toplayıcısında Gelişen İkterik Leptospiroz Olgusu. *Klimik Dergisi* 24(3): 195-197, 2012.
41. Turhan V, Ardıç N. Leptospiroz. *Türkiye Klinikleri J Microbiol-Infec* 3: 107-115, 2004.
42. Wasinski B, Dutkiewicz J. Leptospirosis- current risk factors connected with human activity and the environmental. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 20(2): 239-244, 2013.
43. Arumugan G, Jacob SM, Anitha D, Rajappa SM. Occurrence of leptospirosis among suspected cases in Chennai, Tamil Nadu. *Indian J Pathol Microbiol.* 54(1): 100-2, 2011.
44. Jansen A, Schöneberg I, Frank C, Alpers K, Schneiner T, Stark K. Leptospirosis in Germany, 1962-2003. *Emerg Infect Dis.* 11(7): 1048-54, 2005.
45. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *International Journal of Infectious Diseases* 12: 351-357, 2008.
46. Poepl W, Orola MJ, Herkner H, et. al. High prevalence of antibodies against *Leptospira* spp. In male Austrian adults: a cross-sectional survey, April to June 2009. *Euro Surveill.* 18(25): pii=20509, 2013.

47. Stoilova Y, Popivanova N. Epidemiologic studies of leptospiroses in the Plovdiv region of Bulgaria. *Folia Med* 41(4): 73-9, 1999.
48. Sharma S, Vijayachari P, et. al. Seroprevalance of Leptospirosis among high-risk population of Andaman Islands, India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74(2): 278-283, 2006.
49. Soares TSM, Latorre MRDO, Laporta GZ, Buzzar MR. Spatial and seasonal analysis on leptospirosis in the municipality of São Paulo, Southeastern Brazil, 1998-2006.
50. Adam RSF, Edmunds PN. Leptospiral serology in Scottish coal-miners, *Brit. J. Industr. Med.* 12: 100, 1955.
51. Faria MT, Calderwood MS, Athanazio DA, McBride AJ, Hartskeerl RA, Pereira MM, Ko AI, Reis MG. Carriage of *Leptospira interrogans* among domestic rats from an urban setting highly endemic for leptospirosis in Brazil. *Acta Tropica* 108: 1-5, 2008.
52. Aslantaş O, Özdemir V, Kılıç S, Babur C. Seroepidemiology of leptospirosis, toxoplasmosis and leishmaniosis among dogs in Ankara, Turkey. *Vet Parasitol.* 129(3-4): 187-91, 2005.
53. Sünbül M, Esen S, Leblebicioğlu H et. al. *Rattus norvegicus* acting as reservoir of leptospira interrogans in the Middle Blacksea Region of Turkey, as evidenced by PCR and presence of serum antibodies to *Leptospira* strain. *Scand J Infect Dis.* 33: 896-898, 2001.
54. Şahin M, Aydın F, Özdemir V, Genç O, Güler MA. Kars ve Ardahan illerinde sığır leptospirozisinin serolojik yöntemlerle araştırılması. *Turkish Journal of Animal Sciences* 26: 17-25, 2002.

55. Aslantaş Ö, Özdemir V. Determination of the seroprevalence of leptospirosis in cattle by MAT and ELISA in Hatay, Turkey. *Turkish Journal of Animal Sciences* 29: 1019–1024, 2005.
56. Gümüşsoy KS, Özdemir V, Aydın F, et al. Seroprevalence of bovine leptospirosis in Kayseri, Turkey and detection of leptospire by polymerase chain reaction. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 8(6): 1222-1229, 2009.
57. Kocagül Çelikbaş A, Ulu A, Eren Ş, Ergönül Ö, Dokuzoğuz B. İki Leptospiroz olgusu ve yerli literatürün gözden geçirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 39: 357-361, 2005.
58. Altındaş F, Özakin C, Göral G. Leptospiroz tanısında ELISA'nın yeri. Poster sunumu, VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Program ve Özet Kitabı, p 640, 1997.
59. Şencan I, Leblebicioğlu H, Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, Günaydın M. Samsun'da insan ve hayvanlarda leptospirosis sıklığı. *Flora* 4(1): 58-63, 1999.
60. Çetin BD, Hasman H, Gündüz A, Seber E. On üç Leptospiroz olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 16(2): 91-94, 2003.
61. Çavuşoğlu T, Özsan K, Nazlıoğlu A, Mercangöz F. Türkiye'de İlk Defa Saptanan ve *Leptospira Australis* ile Husule Gelen Bir Leptospiroz Olgusu. *12(3): 343-350, 1978.*

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

20

TOPLANTI TARİHİ : 12/06/2012
TOPLANTI NO : 2012/13

KARARLAR :

- 7- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Güven ÇELEBİ'nin sorumluluğunda yapılacak olan 2012-89-12/06 Protokol no'lu "Zonguldak Bölgesinde Maden İşçilerinde Leptospiroz Seroprevalansının Araştırılması" konulu çalışmanın Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Onam Formu



BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın

Sizi Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülen “ *Zonguldak bölgesinde maden işçilerinde leptospiroz seroprevalansı* ” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu

Prof. Dr. Güven ÇELEBİ

İmza:

Katılma ve Çıkma:

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Gizlilik:

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilmektedir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Herhangi bir zararlanma durumunda yükümlülük/sorumluluk:

Bu çalışma Zonguldak bölgesinde maden işçilerinde leptospiroz yaygınlığı ile ilgili olup, çalışma kapsamında kolunuzdan oturur pozisyonda, 5 cc venöz kan alınacaktır. Bu işlem esnasında beklenen herhangi bir maddi zarar yoktur.

Araştırmanın amacı:

Leptospiroz, dünyada ve Türkiye'nin bazı bölgelerinde yaygın olarak görülen enfeksiyöz bir hastalıktır. Kemiriciler, bu hastalığın hayvanlardan insanlara geçişinde önemli rol oynamaktadırlar. Çiftçiler, mezbaha işçileri, kanalizasyon işçileri, maden işçileri bu hastalık açısından risk grubunu oluşturmaktadırlar. Bu hastalıkla ilgili olarak bölgemizde yapılan herhangi bir çalışma yoktur.

Bu çalışmadaki amacımız; leptospiroz açısından risk grubunda bulunan siz maden işçilerinde, bu hastalığın görülme sıklığını saptamaktır. Bu çalışmadan elde edilecek bilimsel veriler, bu hastalık konusundaki bilgi birikimimizin artması ve siz madencilerin sağlığının korunması açısından önemli katkılar sağlayabilir.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Araştırma kapsamında, kolunuzdan bir tüp (5 cc) venöz kan alınacaktır. Bu işlem deneyimli sağlık personeli tarafından tekniğine uygun olarak yapılacaktır. Kan alınmasının, sağlığınız açısından herhangi bir riski yoktur. Ayrıca sizlere, kişisel ve çalışma koşullarınızla ilgili bir anket formu sunulacaktır. Anket formunda demografik bilgilerinizle ilgili (adı, soyadı, yaşı, altta yatan hastalıkları vb.), çalışma ortamınızla ilgili (madende fare görme, madende yiyeceklerin ve içeceklerin korunma şartları, el hijyeni vb.) bazı sorular sorulacaktır.

Sizlerden alınacak olan kan örnekleri, Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Spiroket Hastalıkları Teşhis Laboratuvarı'na gönderilecektir.

Bu araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz yoktur. Bu araştırmada sizler açısından herhangi bir risk veya rahatsızlık oluşturabilecek bir durum söz konusu değildir. Bu araştırma kapsamında sizlerden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Araştırmanın Yapılacağı Yerler:

- 1- Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
- 2- Zonguldak Türkiye Taşkömürü Kurumu'na bağlı 5 farklı kömür madeni (Karadon, Kozlu, Üzülmaz, Armutçuk, Amasra kömür madenleri)
- 3- Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Spiroket Hastalıkları Teşhis Laboratuvarı
- 4- Bülent Ecevit Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar:

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Güven ÇELEBİ

Yardımcı Araştırmacılar: Araş. Gör. Dr. Özlem YILMAZ

Veteriner Hekim Erdiñ ATABEK

Öğretim Üyesi Fürüzan KÖKTÜRK

Prof. Dr. Şahenis Deniz ATAKENT

Doç. Dr. Nihal PİŞKİN

Doç. Dr. Hande AYDEMİR

Araştırmanın Süresi: 1 yıl (15 Haziran 2012 - 15 Haziran 2013 tarihleri arasında)

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 185

Size Getirebileceği Olası Faydalar:

Bu çalışmanın hedefi, leptospiroz açısından risk grubunda bulunan siz maden işçilerinde, bu hastalığın sıklığını saptamaktır. Bu çalışmadan elde edilecek veriler, bu hastalık konusundaki bilgi birikimimizin artması ve siz madencilerin sağlığının korunması açısından önemli katkılar sağlayabilir.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:

Kan alınması güvenli bir işlemdir. Bazen işlem sırasında cilt altına kan kaçması sonucu, kan alma yerinde geçici bir morarma oluşabilir.

Masraflar:

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

İletişim Kurulacak Kişi:

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmeniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için **günün 24 saatinde 0 506 6998088 nolu telefondan Dr. Özlem YILMAZ'a** ulaşabilirsiniz.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz.

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimim bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurumkuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

“Zonguldak bölgesinde maden işçilerinde leptospiroz seroprevalansı” çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.); (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.

Ek 3: Anket Formu

Hasta No:

BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI
VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI TARAFINDAN ZONGULDAK
BÖLGESİNDE YERALTI MADEN İŞÇİLERİNDE LEPTOSPIROZ YAYGINLIĞININ
ARAŞTIRILMASI AMACIYLA YAPILAN ANKET FORMU

1. Adınız – Soyadınız :.....

2. Yaşınız :.....

3. Ev Adresiniz :.....

.....

.....

(1) Köy:

(2) İlçe :

(3) Merkez:

4. Telefon Numaralarınız : Ev:.....

Cep:.....

5. Kaç yıldır madende çalışıyorsunuz ? :.....

6. Haftada kaç saat yeraltında kalıyorsunuz ? :.....

7. Maden işçiliği dışında, halen başka bir meslekle uğraşıyor musunuz ?

0. () Uğraşmıyorum

1. () Çiftçilik

2. () Kanalizasyon İşçiliği

3. () Avcılık

4. () Gemicilik

5. () Besicilik

6. () Mezbaha İşçiliği

8. Maden işçiliği dışında, önceden başka bir meslekle uğraştınız mı ?

- 0. () Uğraşmadım
- 1. () Çiftçilik
- 2. () Kanalizasyon İşçiliği
- 3. () Avcılık
- 4. () Gemicilik
- 5. () Besicilik
- 6. () Mezbaha İşçiliği

9. Madende fare görüyor musunuz ? :

- 1 () Evet
- 2 () Hayır

10. Madende fare görüyorsanız, hangi sıklıkla görüyorsunuz ? :

- 1 () Hergün
- 2 () Haftada bir
- 3 () Nadiren

11. Madende fareyi aşağıdaki mevsimlerden hangisinde daha sık görüyorsunuz ? :

(Birden çok şık işaretlenebilir)

- 1 () İlkbahar
- 2 () Yaz
- 3 () Sonbahar
- 4 () Kış
- 5 () Tüm mevsimler

12. Madende fare pisliği görüyor musunuz ? :

- 1 () Evet
- 2 () Hayır

13. Madende eşyalarda fare yeniği görüyor musunuz ? :

- 1 () Evet
- 2 () Hayır

14. Madene götürdüğünüz yiyecekler yemek vaktine kadar nasıl saklanıyor ? :

1 () Ağız kapaklı kaplar içinde

2 () Poşet /kese kağıdı içinde

3 () Ambalajsız / korunmasız

15. Farenin yiyecekleriniz ve içecekleriniz ile teması oluyor mu ? :

(Doğrudan farenin temasının görülmesi, farenin pisliğinin görülmesi, fare yeniğinin görülmesi)

1 () Evet

2 () Hayır

3 () Bilmiyorum

16. Madende el temizliği yapabiliyor musunuz ? :

1 () Evet

2 () Hayır

17. Madende el temizliğinizi hangi yöntemle yapıyorsunuz ? :

1 () Su ve sabunla yıkayarak

2 () Sadece su ile yıkayarak

3 () Islak mendil ile silerek

4 () Diğer.....