

---

# Aynı Aileden İki Bireyin Etkilendiği Seyahat İlişkili Lejyoner Hastalığı#

Efsun AKBAŞ\*, Ayşegül GÖZALAN\*, İbrahim DALKILINÇ\*

\* Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, ANKARA

## ÖZET

Bu raporda, Türkiye’de ilk kez seyahat-ilişkili lejyoner hastalığı olarak tanımlanan iki olgu tartışılmıştır. Yirmidört ve otuz yaşlarında, önceden sağlık problemi olmayan iki kızkardeşin ateş, öksürük ve genel enfeksiyon bulguları ile hastaneye başvurmalarından on gün kadar önce Orta Anadolu’da bir otelde kaldıkları bilinmektedir. Serum örnekleri, indirekt floresan antikor yöntemi ile *Legionella* antikorlarının varlığı yönünden incelemeye alınmıştır. Her iki olguda da *Legionella pneumophila* antikorları yüksek titrelerde (sırasıyla 1/256 ve 1/1024) pozitif bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Seyahat-ilişkili lejyoner hastalığı, Epidemiyoloji, Seroloji, *Legionella pneumophila*

## SUMMARY

### Travel-associated Legionnaires’ Disease Affected Two Individuals from the Same Family

In this report the first two cases of travel-associated Legionnaires’ disease in Turkey were discussed. It is known that 24 and 30 years old, previously healthy sisters had stayed in a hotel in central Anatolia, just ten days before admission to the hospital with fever, cough and weakness symptoms. Their serum samples were examined by indirect fluorescent antibody assay for the presence of *Legionella* antibodies. In both cases *Legionella pneumophila* antibodies were found to be positive in high titers, as 1/256 and 1/1024 respectively.

Key Words: Travel-associated Legionnaires’ disease, Epidemiology, Serology, *Legionella pneumophila*

Bilindiği üzere lejyoner hastalığı; adını ilk olarak 1976 yılında Philadelphia’da, Amerikan Lejyon Kongresi esnasında bir otelde kalan kongre katılımcıları arasında patlak veren bir pnömoni salgınından almıştır<sup>[1]</sup>. Tanımlanan bu ilk salgının otel kaynaklı olması dikkatlerin konuya bu yönde yoğunlaşmasına

neden olmuştur. Nitekim takip eden yıllarda dünyanın birçok bölgesinden yapılan bildirimler; “seyahat-ilişkili lejyoner hastalığı”nın hem epidemiler tarzında hem de sporadik olgular şeklinde ortaya çıkabildiğini göstermiştir<sup>[2-4]</sup>.

# Bu çalışma “8. Ulusal Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi”nde sunulmuştur. (6-10 Ekim, 1997; Antalya - Türkiye).

Ülkemiz; iklimi, coğrafi konumu ve tarihi özellikleri ile turizm potansiyeli yüksek bir ülkedir. Her yıl yerli ve yabancı binlerce turist, turistik bölgelerimizi ziyaret etmektedir. *Legionella* infeksiyonları Avrupa Çalışma Grubu'nun (Europoean Working Group on *Legionella* Infections-EWGLI) yıllık raporlarında<sup>[5,6]</sup> Türkiye'de geçirilmiş bir tatilden sonra ülkelerinde Lejyoner hastalığı tanısı konulan olguların varlığı dikkat çekmektedir. Yanısıra, turizm-yoğun bölgelerimizdeki otel su sistemlerinde yaptığımız çalışmalar da, bu tesislerde *Legionella* türlerinin kolonize olduklarını göstermektedir (henüz yayınlanmamış bilgi). Bu veriler ışığında, seyahat-ilişkili lejyoner hastalığının iç turizm açısından da potansiyel bir risk olduğu söylenebilir. Nitekim bu bildiride, ülkemizde ilk kez tarafımızdan saptanmış olan iki seyahat ilişkili lejyonellozis olgusu ele alınmış ve tartışılmıştır.

## OLGULAR ve METOD

### Olgu 1:

GA, 24 yaşında, kadın. Bir hafta kadar süren genel infeksiyon bulguları, öksürük ve subfebril ateş yakınmaları ile bir hastane polikliniğine başvuran hastanın fizik muayenesinde anormal bir bulgu saptanmamış olup, kan tablosu normal, beyaz küre sayımı 8600/mL bulunmuş. Başlanan ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması sonucu akciğer grafisi istenmiş. Akciğer grafisinde sol akciğer alt lobda 5-6 cm çaplı bir infiltratif alanın görülmesi üzerine 11 Haziran 1996'da atipik pnömoni etkenleri açısından incelenmek üzere hasta serum örneği laboratuvarımıza gönderilmiştir. Laboratuvar kayıtları için alınan anamnezde; semptomların başlamasından on gün kadar önce hastanın tatil amacıyla Orta Anadolu'da bir turistik tesiste kaldığı ve aynı şartlarda birlikte olduğu kızkardeşinde de benzer bir tablonun geliştiği öğrenilmiştir. Hastanın serum örneğinde atipik pnömoni etkenlerinin yanısıra *Legionella pneumophila* antikörlerinin de araştırılmasına karar verilmiştir.

### Olgu 2:

GA, 30 yaşında, kadın. Daha hafif bir semptomatoloji ile genel infeksiyon bulguları tanımlanmıştır. Akciğer bulguları normal olarak değerlendirilen olgunun temel yakınması -kızkardeşinde olduğu gibi- ampirik antibiyotik tedavisine rağmen semptomların devam etmesidir. Öykü benzerliği dolayısı ile *L. pneumophila* antikör varlığı araştırılmak üzere serum örneği alınmıştır.

Olası bir serokonversiyonu değerlendirebilmek amacıyla olgulardan en az 4 hafta sonra tekrar serum örneklerinin alınması istenmiştir. Her iki olgu-

dan da olası bir etken izolasyonu amacıyla balgam örneği istenmiş, ancak uygun balgam örneği alınamamıştır.

Serum örnekleri kısımlara bölünerek test gününe kadar -20°C'de saklanmışlardır. Atipik pnömoni etkenleri yönünden serolojik incelemelerin (*Mycoplasma pneumoniae* için soğuk aglutininler ve *Chlamydia pneumoniae* mikro-immün floresan-MIF) yanısıra *L. pneumophila* antikörlerinin varlığının araştırılması için indirekt floresan antikör yöntemi ile (IFA, *L. pneumophila* SG1-6, MarDx Diagn., Inc.) incelemeye alınmışlardır. İlk olarak her serum örneği 1/64, 1/128 ve 1/256 titrelerde test edilmiş, 1/256 titrede pozitiflik saptanması halinde 1/512, 1/1024 ve 1/2048 titrelerde test tekrarlanmıştır. Ayrıca, her iki olgudan yaklaşık on hafta sonra alınan ikinci serum örnekleri de ilk serum örnekleri ile birlikte paralel olarak çalışmaya alınmışlardır.

## BULGULAR

İlk alınan hasta serumlarının *L. pneumophila* antikörlerinin varlığı yönünden IFA yöntemi ile incelenmesi sonucunda; Olgu 1'in 1/256 titrede, Olgu 2'nin ise 1/1024 titrede pozitif oldukları saptanmıştır. Her iki olgudan alınan ikinci serum örneklerinde yapılan çalışmada titre değişikliği (artma veya azalma) olmadığı gözlenmiştir. *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* için test sonuçları negatif bulunmuştur.

Olguların kaldıkları turistik tesis, İl Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile durumdan bilgilendirilmiş ve laboratuvarımızın "su sistemlerinde *Legionella* spp. varlığının araştırılması protokolü"ne uygun bir şekilde su örneklerinin alınması istenmiştir. Otelin değişik kısımlarından alınarak gönderilen 1000'er mL'lik yedi adet su örneği filtrasyon metodu ile (0.2 µm pore size, Sartorius-Germany) konsantre edildikten sonra özel besiyerlerine [α-ketoglutarat ile desteklenmiş BCYE agar baza GVPC suplement (SR152; Oxoid) ve MWY suplement (SR118; Oxoid) ilavesi ile hazırlanan besiyerleri] ekimleri yapılmıştır. Yaklaşık 10 günlük inkübasyon süresinin ardından kültürlerde yapılan incelemelerde *Legionella* türlerine ait kolonizasyon saptanamamıştır.

## TARTIŞMA

Serolojik olarak elde edilen bulgular; seyahat öyküsü, semptomlar ve akciğer bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, olguların tanısı "lejyoner hastalığı" olarak kabul edilmiştir.

Bilindiği üzere, lejyoner hastalığının klinik tablosu; klinik ve radyolojik olarak diğer akut alt solunum yolu infeksiyonlarından ayırdedilememektedir. Kesin

tanı ancak bakteriye özgü testlerin kullanımıyla mümkün olmaktadır. *Legionella* infeksiyonlarının laboratuvar tanısında kullanılan başlıca metodlar; kültür ile bakterinin izolasyonu, klinik örneklerden bakterinin antijen ve nükleik asitlerinin tespiti ve serolojik yöntemlerdir<sup>[7]</sup>. Bakterinin izolasyonu "altın standart" olarak kabul edilmekle birlikte birçok nedenle kültürlerde izolasyon oranları düşük kalmaktadır. Bugün serum antikor düzeylerinin saptanması lejyoner hastalığının tanısında dünyada en yaygın başvurulan yöntem olarak görünmektedir<sup>[7,8]</sup>. IFA, (ELISA ve mikroaglutinasyon teknikleri de çeşitli çalışmalarda bu amaçla kullanılmıştır) ile serokonversiyonun ya da dört kat titre artışının gösterilmesi, veya 1/256 titrede antikor pozitifliğinin klinik bulgular ve risk faktörleri ile birlikte saptanması hastalığın tanısında yeterli kabul edilmektedir<sup>[7-9]</sup>. Nitekim lejyoner hastalığının kesin tanısında bugün kabul edilen yaklaşım; akut alt solunum yolu infeksiyonunun klinik ve/veya radyolojik belirtilerine şu laboratuvar bulgularından en az birinin eşlik etmesi şeklindedir:

- Solunum yolu sekresyonları, akciğer dokusu veya kandan *Legionella* türü bakterilerin izole edilmesi,
- Serumda IFA tekniği ile  $\geq 1/256$  dilüsyonda antikor pozitifliği saptanması veya dört kat titre artışının gösterilmesi<sup>[9]</sup>.

Bu raporda olguların lejyoner hastalığı olarak tanımlanmasını destekleyen en önemli nokta kuşkusuz semptomların başlangıcından uygun bir zaman önce bir turistik tesiste kalmış olmalarıdır. Bu; gönderilen serum örneğinin lejyoner hastalığı tanısı yönünde çalışmaya alınması için de önemli bir veri olmuştur. Anamnezde, ön tanıyı destekleyen ikinci nokta ise uygulanan nonspesifik antibiyotik tedavilerine yanıt alınmadığının belirtilmesi olmuştur. İlginç olarak Olgu 1'de antikor düzeyleri akciğerlerde bir infiltrasyonla birlikte 1/256 titrede pozitif olarak saptanırken, Olgu 2'de akciğer bulguları eşlik etmediği halde 1/1024 olarak bulunmuştur. Bu, infeksiyonun klinik seyirinin ağırlığı ile serolojik değişikliklerin paralel olmayabileceğinin bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Öyle ki; kültür ile tanı konmuş olguların %25 kadarında serolojik testlerin negatif olabileceği bilinmektedir<sup>[10]</sup>. Öte yandan Olgu 2'nin, semptomatolojisinin hafifliği dolayısıyla "influenza-like illness" olarak tanımlanması mümkündür. Olguların her ikisinin de genç erişkin olmaları, bir başka deyişle, yaygın bir şekilde belirtilenin aksine risk grubu özelliklerini (> 50 yaş, sigara ve/veya alkol bağımlılığı, KOAH, immünsüpresif tedavi, transplantasyon)

taşıyor olmaları ilginçtir. Ancak her ne kadar lejyonellozis için risk grubu bireylerde hastalığa rastlanma olasılığı daha yüksek ise de salgınları takibeden çalışmalarda etkene maruz kalan genç erişkinlerin de önemli ölçüde etkilendiği anlaşılmaktadır<sup>[2,3]</sup>. Büyük bir olasılıkla, yaş ve diğer risk faktörleri infeksiyonun prognozunu ve mortalite oranlarını etkilemektedir.

Olguların her ikisinde de infeksiyon bulgularının ortaya çıkışından 11 hafta sonra alınan serum örneklerinde antikor titrelerinin değişmediği saptanmıştır. Bu durum daha önceki çalışmalarda da kaydedilmiş olup antikor titrelerinin bazen yıllarca yüksek kalabileceği belirtilmektedir<sup>[2]</sup>.

Ülkemizde son yıllarda giderek daha fazla lejyoner hastalığı olgusu rapor edildiği dikkati çekmektedir<sup>[11-16]</sup>. Bunda hastalığın tanısına yönelik laboratuvar olanaklarının yaygınlaşmasının rolü olduğu söylenebilir. Bu bildirimlerde karşımıza çıkan ortak özellik ise epidemiyolojik kaynağı tanımlanmamış sporadik olgular niteliğinde olmalarıdır. Olgular genellikle önceden sağlıklı<sup>[11,16]</sup> veya renal transplantasyon ve benzeri nedenlerle immün sistemleri baskılanmış bireylerdir<sup>[12,14]</sup>. Hiçbirinin; seyahat veya inkübasyon periyodu için gerekli sürede hastanede yatma öyküsü bildirilmediği için seyahat-ilişkili veya nozokomial lejyoner hastalığı olarak tanımlanmaları, bir diğer deyişle epidemiyolojik bir bağlantı içinde değerlendirilmeleri olanaklı görünmemektedir. Raporumuzda bildirilen olgularda semptomların tatil amacıyla bir turistik tesiste bulunulmasından sonra ortaya çıkması, ülkemizde ilk kez turist lejyonellozis yerli turizm için de potansiyel bir risk olduğunu teorik varsayımlardan öteye taşınması bakımından önemli görünmektedir.

Vurgulanması gereken diğer bir nokta ise, her iki olgunun infeksiyon etkenine maruz kaldığı düşünülen turistik tesiste bir lejyoner hastalığı salgınından söz edilebileceğidir. Nitekim EWGLI'nın surveyans raporlarında, bir otelden aynı dönemde (~6 ay içinde) iki veya daha fazla olgunun saptanması halinde bu seyahat-ilişkili lejyoner hastalığı epidemisi olarak tanımlanmaktadır<sup>[17]</sup>. Tesisin su sisteminde *Legionella* spp. kolonizasyonunun saptanamamış olması bu olasılığı ortadan kaldırmamaktadır. Gönderilen su örneklerinin su sistemini yeterince temsil etmeme olasılığı her zaman bulunmaktadır. Böylesi durumlarda önerilen; su sisteminin belirli aralıklarla incelenmesi için işletmenin gerekli işbirliğini sürdürmesidir.

Öte yandan akla şu sorular gelebilir. Aynı dönemde otelde kalanlar arasında etkilenen başka ol-

gular var mıdır? Tesis halen bir odak mıdır? Bu ve benzer durumlar için yanıtlar ancak, lejyoner hastalığı tanısı ve epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda ülkemizde yeterince gelişmiş bir koordinasyon sistemi oluşturulduğunda verilebilecektir. Gerek kendi pratiğimizde saptadığımız, gerekse araştırmacıların vurguladıkları en önemli nokta olguların “atlanma” olasılıklarının yüksek oluşudur<sup>[9]</sup>. Lejyoner hastalığının da en az diğer pnömoniler kadar ilk sıralarda akla getirilmesi, onu düşündüren risk faktörlerinin iyi tanınması ve Türkiye'nin de turist lejyonellozisi açısından en az İtalya ve İspanya kadar potansiyel risk taşıdığı bilmesi ile mümkün olacaktır. Bu yönde gelişmeler, olgulara -ki buna ülkemizde tatil yapmakta olan yabancı turistler de dahildir- daha hastalıklarının başlangıcından itibaren müdahale edilebilmesini ve özellikle yaşlı popülasyonda fatal seyirli olabilen infeksiyonun, erken dönemde kontrol edilebilmesini de sağlayacaktır. Diğer taraftan epidemiyolojik odak(lar)ın tespitine ve sonucunda gereken önlemlerin alınmasına yönelik çalışmalar da bu bilgilerin bir koordinasyon merkezine ulaşması ile gerçekleştirilebilecektir. *Legionella* Araştırma Laboratuvarı olarak sözü edilen türden bir çalışmayı halen yurt dışı kaynaklardan (DSÖ ve EWGLI) kurumumuza ulaştırılan veriler ölçüğünde sürdürmekteyiz. Ancak henüz lejyoner hastalığı epidemiyolojisi ve kontrolü için geliştirilmiş bir “sürveyans” sistemi olmayışının ve bilgi aktarım eksikliğinin pratik sorunlarını da bu süreçte tanımlamış bulunmaktayız. Bunlardan başkası; yabancı turistlerde infeksiyonun kendi ülkelerine dönüşlerinde tanımlanabilmesi ve kimi zaman bunun prognoz açısından olumsuz sonuçlar doğurmasıdır. Bir diğeri de, iç turizmde etkilenen olguların tanısının bu rapor örneğinde olduğu gibi rastlantıya kalmış olmasıdır. Raporumuzun bunları tartışma gündemine getireceğini ve lejyoner hastalığı ve epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al. Legionnaires' disease: Description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977;297:1189-97.
2. Grist NR, Reid D, Najera R. Legionnaires' disease and traveller. Ann Int Med 1979;90:563-4.
3. Cossar JH, Dewar RD, Fallon RJ, Grist NR, Reid D. Legionella pneumophila in tourists. Practitioner 1982; 226:1543-7.
4. Joseph C, Morgan D, Birtles R, et al. An international investigation of an outbreak of Legionnaires' disease among UK and French tourists. Eur J Epidemiol 1996; 12:213-9.
5. Joseph C, Harrison TG, Watson JM. Legionnaires' disease surveillance: England and Wales, 1992. Commun Dis Rep CDR Rev 1993;3(9):124-6.
6. Joseph C. Legionnaires' disease in Europe-1994. Proceedings of EWGLI-95 European Working Group on Legionella Infections 10th Meeting, Istanbul, 4-7 June 1995, Published by Turkish Microbiological Society.
7. Edelstein PH. Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease: An update from 1984. In: Barbaree JM, Breiman RF, Dufour AP. Legionella: Current status and emerging perspectives. Washington DC: ASM Press, 1993:7-11.
8. Edelstein PH. Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 1993;16:741-9.
9. Hoge CW, Breiman RF. Advances in the epidemiology and control of Legionella infections. Epidemiol Rev 1991;13:329-40.
10. Harrison TG, Dourmon E, Taylor AG. Evaluation of sensitivity of two serological tests for diagnosing pneumonia caused by Legionella pneumophila serogroup 1. J Clin Pathol 1987;40:77-82.
11. Yılmaz G, Badur S, Çetin ET, Çelikel T. Serokonversiyonun ELISA ile belirlendiği bir Legionella pnömonisi olgusu. İnfeksiyon Dergisi 1991;5(1):71-3.
12. Ögünç G, Özdemir T. Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen lejyoner hastalığı. Mikrobiyoloji Bülteni 1993; 27:137-42.
13. Müsellim B, Vahaboğlu H. Üç Legionella pnömonisi olgu bildirisi. Endoskopi Dergisi 1994;2:89-94.
14. Yenicesu M, Gün H, Vural A ve ark. Legionella pnömonisi görülen renal transplantlı bir olgu. GATA Bülteni 1994;34:101-4.
15. Vural T, Süleymanlar G, Demircan A, et al. Four patients with Legionnaires' Disease detected by direct fluorescence antibody and culture methods. Proceedings of EWGLI 11th Meeting, Oslo, Norway 1996:123.
16. Özyürek S, Şimşek S, Hocaoğlu B, Hitit G, Göktaş P. Toplumdan edinilmiş bir Legionella pneumophila pnömonisi olgusu. Flora 1997;2(3):212-5.
17. Joseph C. Guidelines for reporting cases to the surveillance scheme and for responding to information from the Surveillance Scheme for Travel Associated Legionnaires' Disease. Draft. Proceedings of EWGLI-95 European Working Group on Legionella Infections 10th Meeting, Istanbul, 4-7 June 1995, Published by Turkish Microbiological Society.

#### Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Efsun AKBAŞ  
Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı  
Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü  
A-B Blok  
06100 Sıhhiye - ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 05.11.1998

Kabul Tarihi: 09.06.1999