
Lejyoner Hastalığında Tanı Yaklaşımı: 1995-2002 Yılları Arasında İncelenen Olgularda Klinik, Mikrobiyolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirme#

Efsun AKBAŞ*, Ayşegül GÖZALAN*, Gül Ruhsar YILMAZ*, Bülent ACAR*, Berrin ESEN*

* Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ulusal *Legionella* Referans Laboratuvarı, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada, Şubat 1995-Temmuz 2002 tarihleri arasında Lejyoner hastalığı ön tanısı ile örnekleri laboratuvarımıza gönderilmiş 183 olguya ait bulgular uygun vaka seçimi ve sonuç ilişkisi açısından irdelenmiştir. Tanı yöntemi olarak, gönderilen örnek cinsine göre kültür, direkt floresan antikor, üriner antijen testi ve seroloji kullanılmıştır. Demografik, klinik ve epidemiyolojik özellikler "Laboratuvar İnceleme İstek Formu" kayıtlarından analiz edilmiştir. Olguların büyük kısmının (%60.4) toplum kökenli pnömoni olduğu gözlenmiştir. Bunların %80.3'ünün Lejyoner hastalığı epidemiyolojisi açısından tartışmalı orta ve düşük sosyoekonomik standartlara sahip kesimlere dahil bireyler oldukları görülmüştür. İncelenmek üzere en çok tercih edilen örneğin idrar (145/183), en az tercih edilenin ise solunum yolu örnekleri (52/183) olduğu izlenmiştir. Toplam 6 (%3.3) olguda üriner antijen pozitifliği temelinde Lejyoner hastalığı saptanmıştır. Bu olguların dördü öykülerine göre seyahat-ilişkili Lejyoner hastalığı olarak bildirilmiştir. Ayrıca, serolojik inceleme bulgularına göre 9 (%4.1) olgu olası Lejyoner hastalığı olarak kaydedilmiştir. Klinik ve radyolojik olarak diğer pnömonilerden ayırt edilememesi nedeniyle, Lejyoner hastalığı tanısı spesifik mikrobiyolojik inceleme gerektirir. Buna karşın laboratuvara örnek gönderilirken bazı klinik ve epidemiyolojik özelliklerin göz önüne alınması, zamanın ve kaynakların verimli kullanımı için önemli görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lejyoner hastalığı, Standart vaka tanımları, Epidemiyoloji, Tanı

SUMMARY

Diagnostic Approches in Legionnaires' Disease: A Clinical, Microbiological and Epidemiological Review on Cases Between 1995-2002

In this report, results of 183 cases, dispatched to our laboratory by suspicion of Legionnaires' disease between February 1995 and July 2002, were interpreted for matching to the standard case definitions and outcomes. As diagnostic techniques, culture, direct fluorescence antibody assay, urinary antigen test, and serology were used according to the samples. Demographical, clinical and epidemiological characteristics were analyzed from the records of "Laboratory Request Log". It is observed that the most of the cases (60.4%) were classified as community-acquired pneumonia. The 80.3% of these individuals came from the populati-

ons by having medium- and low socio-economic standards, that are controversial for the epidemiology of Legionnaires' disease, were comprehended. The most preferred samples were urine (145) and the less preferred samples were from lower respiratory tract (52) for sending to the laboratory. Totally 6 (3.3%) cases were confirmed as Legionnaires' disease based on positive urinary antigen test results. Four of these cases were reported as travel-associated Legionnaires' disease based on their travel histories. Additionally 9 (4.1%) cases were classified as probable Legionnaires' disease by serological findings. Since the clinical and radiological presentations of Legionnaires' disease are not discriminative, definitive diagnosis requires application of specialized microbiology techniques. However, it seems that as the samples are sending to the laboratory to take into account some of the clinical and epidemiological characteristics is essential for using the time and sources effectively.

Key Words: Legionnaires' disease, Standard case definitions, Epidemiology, Diagnose

Bu çalışma, XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (30 Eylül-5 Ekim 2002 Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Klinik bulgular ve radyolojik görünüm ile diğer pnömonilerden ayırt edilememesi nedeniyle, Lejyoner hastalığı tanısı spesifik mikrobiyolojik inceleme-ye dayanır^[1,2]. Ülkemizde 1996 yılında bildiri- mi zorunlu hastalıklar listesine giren Lejyoner hastalığı- nın rapor edilebilmesi için de standart vaka tanımlarına göre en az bir laboratuvar bulgusuna gereksinim vardır^[3-5]. Öte yandan olgulardaki bazı klinik ve epide- miyolojik özellikler, hastalığın akla getirilmesine yar- dımcıdır^[2,6-8]. Laboratuvara örnek gönderilirken bu özelliklerin göz önüne alınması, zamanın ve kaynak- ların verimli kullanımında önemli görünmektedir.

Bu çalışmada da Lejyoner hastalığı ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilmiş olgulara ait veriler uy- gun vaka seçimi ve sonuç ilişkisi açısından irdelen- miş; elde edilen bulgular tartışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Olgulara ait demografik, klinik, epidemiyolojik özellikler ile Lejyoner hastalığı için risk faktörlerinin varlığı "Laboratuvar İnceleme İstek Formu" kayıtlarımızdan elde edilmiştir. Tanı yöntemi olarak gönde- rilen klinik örneğe göre *Legionella* spesifik kültür (BCYE agar ve diğer BCYE bazı selektif besiyerleri), direkt floresan antikor (DFA; Prolab, UK; MarDx, USA), üriner antijen testi (ELISA Binax; ICT Binax- Now, USA) ve indirekt floresan antikor tekniği ile seroloji (*Legionella pneumophila* SG1-6 polivalan IFA; MarDx, USA; Bios, Germany) kullanılmıştır. Çift serum örneğinde $\geq 1/128$ dört kat titre artışı veya tek serum örneğinde $\geq 1/256$ titrede pozitif serolojik bulgu değerlendirmeye alınmıştır. İnceleme sonuçları (geriye dönük olarak) klinik örnek protokol defterinden derlenmiştir. Laboratuvar bulgusu pozitif bulunan vakaların sınıflandırılmasında standart vaka tanımları esas alınmıştır^[4,5]. Buna göre olgular, olası vaka ve kesin vaka olarak iki kategoriye ayrılmıştır.

BULGULAR

Lejyoner hastalığı ön tanısı ile Şubat 1995-Tem- muz 2002 tarihleri arasında klinik örnekleri labora- tuvarımıza gönderilen 183 olgunun "Laboratuvar İnce- leme İstek Formu" kayıtlarına göre demografik özellikleri incelendiğinde; cinsiyet dağılımı; 106 (%58) erkek, 77 (%42) kadın olarak saptanmıştır. Yaş kaydı bulunan 144 olguda yaş 5-85 arasında olup, ortalama yaş 47.39 ± 21.04 olarak hesaplan- mış; Lejyoner hastalığı için risk faktörü olarak bili- nen 50 yaş ve üzerindeki olguların oranı %51.4 (74/144) bulunmuştur. Kayıtlara göre olguların 144 (%78.7)'ünün epidemiyolojik olarak sınıflandırılabil- diği; bunlardan ikisinde semptomlar solunum yolu ile ilgili olmadığı halde laboratuvara örnek gönderildiği belirlenmiş olup; kalan 39 (%21.3) olguda ise her- hangi bir epidemiyolojik ilişki kaydına rastlanmamış- tır (Tablo 1).

Epidemiyolojik ilişkisine göre olguların büyük ço- ğunluğunu (%60.4) toplum kökenli pnömoni (TKP) kategorisi oluşturmaktadır. TKP olguları arasında ya- şadıkları yerleşim yeri bilinen 61 olgunun ise %80.3'ünün Ankara dışı şehir, kasaba veya köyler- den (17/61) ya da Ankara'nın orta ve düşük sosyo- ekonomik yaşam standardına sahip semtlerinden (39/61) başvurmuş olgular oldukları saptanmıştır (Tablo 1). Yaşadıkları yerleşim yeri bilinen tüm olgu- ların %13.5 (15/111)'inin ise ülkemize tatil amacıyla yurtdışından gelen turistler olduğu görülmüştür. Kli- nik örneklerin gönderilmesinde mevsimlere göre da- ğılım farkı izlenmemiştir (Tablo 1).

Gönderildiği kurum ve/veya izlenmekte oldukla- rı kliniğe göre kaydı bulunan 140 olgudan %73.5'inin yaklaşık oranlarla yoğun bakımda yat- maktaki olduğu veya enfeksiyon ya da göğüs hastalık- ları kliniklerinde tedavi gördüğü anlaşılmaktadır. Ol-

Tablo 1. 1995-2002 yılları arasında Lejyoner hastalığı ön tanısı ile örnekleri laboratuvarımıza gönderilen olguların "Laboratuvar İnceleme İstek Formu" kayıtlarına göre demografik özellikleri ve epidemiyolojik dağılımı

• Demografik özellikler	
Ortalama yaş (kayıdı bulunan n= 144)	47.39 ± 21.04
Kadın/erkek dağılımı	77/106
• Epidemiyolojik ilişki (kayıdı bulunan n= 144)	
Toplum kökenli pnömoni (n= 87)	%60.4
Seyahat ilişkili pnömoni (n= 27)	%18.8
Nozokomiyal pnömoni (n= 28)	%19.4
Pnömoni ön tanısı yok (n= 2)	%1.4
• Toplum kökenli pnömoni olgularının yaşadığı yere göre dağılımı (kayıdı bulunan n= 61)	
Ankara dışı şehir, kasaba, köy (n= 17)	%27.8
Ankara orta-düşük sosyoekonomik düzey semt (n= 32)	%52.4
Ankara yüksek sosyoekonomik düzey semt (n= 12)	%19.6
• Mevsimlere göre dağılım (n= 183)	
Aralık-Mayıs (n= 86)	%46.9
Haziran-Kasım (n= 97)	%53.1
• Gönderen kuruma/kliniğe göre dağılım (n= 140)	
Yoğun bakım üniteleri (n= 38)	%27.1
İnfeksiyon hastalıkları kliniği (n= 34)	%24.3
Göğüs hastalıkları kliniği (n= 31)	%22.1
Diğer klinikler (n= 29)	%20.8
Ayaktan tedavi kurumları (n= 8)	%5.7

guların %5.7'si çeşitli sağlık ocakları veya daire tabiplikleri gibi ayaktan tedavi kurumlarından gönderilirken, kalan olgular (%20.8) fizik tedaviden dermatolojiye kadar değişen 15 değişik klinikten gelmiştir (Tablo 1).

Olgularda kaydedilen bulgu ve semptomların dağılımı Tablo 2'de özetlenmiş olup, radyolojik olarak pnömoni bulgusu kaydı olan 131 olgunun 16 (%12.2)'sında pnömonik infiltrasyon görülmediği halde örneklerin Lejyoner hastalığı yönünden incelenmek üzere laboratuvarımıza gönderildiği izlenmiştir. Risk faktörü olarak bilinen parametrelerin varlığı incelendiğinde ise, sigara kullanımı birinci sırada (%28) gelmektedir (Tablo 3).

İncelenmek üzere gönderilen klinik örnekler türlerine göre sınıflandırıldığında en sık olarak üriner antijen testi için idrar örneği alındığı (145/183) izlenmektedir. Bunu serolojik çalışmada [indirekt floresan antikor (IFA)] amacıyla gönderilen serum örneklerinin izlediği (90/183); en az gönderilen örneğin

ise kültür ve/veya direkt floresan antikor testi (DFA) için balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı gibi solunum yolundan alınan örnekler (52/183) olduğu gözlenmiştir (Tablo 4). Serolojik inceleme istenen 90 olgudan yalnızca 10'unda ikinci serum örneklerinin incelemeye gönderildiği belirlenmiştir.

Yapılan incelemeler sonucunda idrar örneklerinin 6 (%4.1)'sında üriner antijen pozitif bulunmuştur. Serolojik inceleme için gönderilen örneklerin de 15 (%16.6)'inde antikor düzeyleri 1/128-1/1024 aralığında saptanmıştır (Tablo 4). Ancak dört olguda titreler $\geq 1/128$ bulunmuşken, bunlardan üçü hakkında epidemiyolojik ilişki ve/veya risk faktörleri açısından yeterli kayıt bulunmadığından dolayı Lejyoner hastalığı tanısı açısından değerlendirme dışı bırakılmıştır. Üriner antijen pozitifliği saptanan altı olgunun beşinde aynı zamanda serolojik inceleme de yapılmış olup, üçünde antikorlar $\geq 1/256$ titrede pozitif bulunmuştur. Buna göre yalnızca serolojik incelemeye dayanılarak olası Lejyoner hastalığı tanısı alan

Tablo 2. 1995-2002 yılları arasında Lejyoner hastalığı ön tanısı ile örnekleri laboratuvarımıza gönderilen olgulardan "Laboratuvar İnceleme İstek Formu" kayıtlarına göre kaydı bulunanların klinik belirti ve bulgulara göre dağılımı

Klinik belirti/bulgu	Belirti/bulgu var	
	n	%
• Radyolojik olarak pnömoni (n= 131)	115	87.8
• Öksürük (n= 131)	97	74.0
• Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) (n= 132)	96	72.7
• Antibiyotik tedavisine yanıt (n= 94)		
Yanıt yok	64	68.1
Yanıt var	7	7.4
Antibiyotik tedavisi yapılmamış	5	5.3
Antibiyotiğe yeni başlanmış	18	19.1
• Balgam (n= 130)	59	45.4
• Dispne (n= 130)	57	43.8
• Yan ağrısı (n= 128)	48	37.5
• Nörolojik bulgu (n= 131)	31	23.7
• Gastrointestinal semptom (n= 131)	28	21.4
• Diğer semptomlar (n= 116)	21	18.1
• Baş ağrısı (n= 129)	23	17.8
• Hemoptizi (n= 130)	14	10.8

n= Kaydı bulunan olgu sayısı.

Tablo 3. 1995-2002 yılları arasında Lejyoner hastalığı ön tanısı ile örnekleri laboratuvarımıza gönderilen olgularda "Laboratuvar İnceleme İstek Formu" kayıtlarına göre Lejyoner hastalığı için risk faktörü olarak bilinen parametrelerin varlığı

Risk faktörü	Risk faktörü bulunan olgu	
	n	%
• Sigara (n= 132)	37	28.0
• KOAH (n= 132)	25	18.9
• Steroid kullanımı (n= 132)	14	10.6
• Diabetes mellitus (n= 132)	14	10.6
• Malignite (n= 132)	16	12.1
• Alkol (n= 131)	12	9.2
• Cerrahi girişim (n= 132)	12	9.1
• Transplantasyon (n= 132)	8	6.1

n= Kaydı bulunan olgu sayısı.
KOAH= Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

olgu sayısı dokuz olarak saptanmıştır. Serolojik inceleme ile pozitif bulunan bu olguların ikisinde ise serokonversiyon izlenmiştir. Kültürlerin hiçbirinde üreme saptanmamıştır (Tablo 4). Böylece olası ve kesin vaka kategorilerine giren tüm olguların bazı demografik özellikleri, klinik belirti/bulguları, risk faktörleri ve epidemiyolojik ilişkinin dağılımı Tablo 5'te özetlenmiştir.

TARTIŞMA

"Yirmüç yaşında kadın hasta; önceden sağlıklı, ev hanımı ve Ankara'nın Mamak semtinde oturuyor. Parakardiyak efüzyon, sol bazalde ampiyemle uyumlu görünüm ve alt solunum yolu semptomları ile altı gün önce hastaneye yatırılmış. Hastaneye yatıştan önce kusma ile birlikte birkaç günlük bir ishal öyküsü var. Ateş yüksek ($> 38.5^{\circ}\text{C}$). Günde yarım paket sigara içiciliği dışında herhangi bir risk faktörü olmayan hasta, son 15 gün içinde seyahat etmemiş". Lejyoner hastalığı düşünüülerek üriner antijen araştırılmak üzere laboratuvarımıza gönderilmiş.

"Altmışyedi yaşında, erkek hasta, Ankara'nın Altındağ ilçesine bağlı bir köyde yaşıyor. Yüksek ateş bulgusu ve pnömoni ön tanısı ile hastaneye yatırılmış. Özgeçmişinde hiçbir özellik belirtilmemiş; ileri yaşta olması hariç risk faktörü taşımayan hasta son 15 gün içinde seyahat etmemiş". Lejyoner hastalığı düşünüülerek üriner antijen araştırılmak üzere laboratuvarımıza gönderilmiş. Bu örnekler çoğaltılabilir.

Gündelik hayatın içinde suyun kullanım dinamiklerindeki önemli farklılıklar nedeniyle, Lejyoner hastalığı kırsaldan ziyade kent yaşamının beraberinde getirdiği bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Geleneksel kırsal yaşam süren bir bireyin ise Lejyoner hastalığı olabilmesi için kendi koşullarında *Legionella* bakterisi ile enfeksiyona maruz kalacak düzeyde karşılaşma olasılığı neredeyse yok gibidir. Önceden sağlıklı, genç bireylerde yüksek çevresel risk olmadığına da Lejyoner hastalığı uzak bir olasılıktır.

Lejyoner hastalığı, *L. pneumophila* başta olmak üzere Legionellaceae üyelerinin neden olduğu bir tür pnömonidir. Diğer pnömonilerden ayrıldığı en önemli nokta; su sistemlerinde yerleşip çoğalabilmesinden dolayı etkenin kişiye çevresel bir kaynaktan ulaşmasıdır. Aynı nedenle hastalık epidemik karaktere sahiptir. Suyun büyük ünitelerde biriktirildiği, ısıtıldığı; bir merkezden dağıldığı ve çeşitli teknolojik ekipman ile aerosol haline getirildiği sistemler şehir yaşamının unsurlarıdır^(6,7). Doğadaki sular ve toprak her ne kadar bakterinin orjinal yaşam çevresini oluşturuyorsa da pratik olarak denilebilir ki; Lejyoner hastalığı bir "şehirli birey" hastalığıdır. Kişinin hasta-

Tablo 4. 1995-2002 yılları arasında Lejyoner hastalığı ön tanısı almış olgulardan araştırılmak üzere laboratuvarımıza gönderilen örneklerin ve elde edilen pozitif bulguların dağılımı

Klinik örnek/inceleme	Örnek (n)	Pozitif bulgu	
		n	%
• İdrar/üriner antijen	145	6	4.1
• Serum/IFA*	90	15	16.6
• Balgam (ya da diğer ASY örneği)/kültür	52	0	0
• Balgam (ya da diğer ASY örneği)/DFA	22	0	0

* IFA tekniği ile antikor düzeyi $\geq 1/128$ titrede olan örneklerin tamamı dahil edilmiştir.
ASY: Alt solunum yolu.

Tablo 5. 1995-2002 yılları arasında laboratuvarımızda incelenen; pozitif üriner antijen bulgusuna göre kesin ve serolojik bulgulara göre olası Lejyoner hastalığı tanısı konan olgularda bazı demografik özellikler, klinik belirti/bulgular, risk faktörleri ve epidemiyolojik ilişkinin dağılımı

	Pozitif vakalar	
	Üriner antijen (n= 6)	Seroloji* (n= 9)
• Ortalama yaş	65 ± 8.81	35 ± 22.5
• Kadın/erkek oranı	1/5	4/5
• Klinik belirti/bulgu		
Radyolojik olarak pnömoni	6	5
Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	6	4
Öksürük	6	4
Antibiyotik tedavisine yanıt yok	4	5
Balgam	5	2
Dispne	5	2
Yan ağrısı	3	1
Nörolojik bulgu	4	1
Gastrointestinal semptom	2	1
Diğer semptomlar	1	2
Baş ağrısı	1	0
Hemoptizi	1	2
• Risk faktörü		
Sigara	3	2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	0	1
Steroid kullanımı	0	1
Diabetes mellitus	1	0
Malignite	1	0
Alkol	2	1
Cerrahi	0	2
Transplantasyon	0	1#
• Epidemiyolojik ilişki		
Toplum kökenli pnömoni	2	2
Seyahat-ilişkili pnömoni	4	5
Nozokomiyal pnömoni	0	2#

* Bir olgu hariç tümü $\geq 1/256$ titrede pozitif olgular.

$\geq 1/128$ titrede bir olgu klinik bulgular, risk faktörü ve epidemiyolojik ilişki nedeniyle bu grup içinde sınıflandırılmıştır.

lığa yakalanabilmesi için her şeyden önce bir çevresel rezervuar bulunması (havalandırma sistemi, soğutma kulesi, sıcak su tankları...), suyun bu rezervuardan kişiye ulaşabilmesi için bir neden veya aracı mekanizma bulunması (soğutma kulesi fanları, duş başlıkları, manav ve çiçek standlarında kullanılan sprey nemlendiriciler, aspirasyon...) ve son olarak kişinin bazı risk faktörlerine sahip duyarlı bir birey olması (yaşlılık, sigara ve alkol bağımlılığı, transplantasyon, immünsüpresif tedavi...) şeklinde sayılabilecek birden fazla koşulun bir araya gelmesi gereklidir.

1982 yılından bu yana yapılmış çalışmaların irделendiği bir raporda; hastaneye yatış gerektiren TKP'lerin değişik serilerde %2-16'sında, yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektirenlerin ise %5-25'inde etkenin *Legionella* spp. olarak tanımlandığı ve sıralamada ilk beş etken içinde yer aldığına dikkat çekilmiştir^[1]. Ancak çoğu araştırmada TKP'lerde %15-85 oranı ile birinci sıradaki yerini koruyan *Streptococcus pneumoniae* başta olmak üzere karşımıza çıkan diğer etkenler göz önüne alındığında, ayırıcı tanı büyük önem kazanmaktadır. Bir diğer ifade ile; klinik ve radyolojik olarak diğer pnömonilerden ayırt edilemeyişi nedeniyle Lejyoner hastalığında tanı mikrobiyolojik olarak konur^[1].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sürveyans standartları da olguları olası ve kesin vaka olarak iki kategoriye ayırırken, vakaların bu tanımlardan birine girebilmesi için belirtilen en az bir laboratuvar kriterinin sağlanmış olması istenmektedir^[5]. Bu sınıflandırmaya göre klinik ve/veya radyolojik olarak pnömoni tanısı almış hastaların solunum sekresyonları veya akciğer dokusunda monoklonal rejenlerin kullanıldığı DFA yöntemi ile bakterinin boyanarak gösterilmesi ya da *L. pneumophila* Sg1 dışındaki diğer *Legionella* türlerine karşı serolojik bir test ile antikor titrlerinin ≥ 4 kat arttığına gösterilmesi halinde olgu olası Lejyoner hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır. Alt solunum yollarına ait herhangi bir klinik örnekten kültür yöntemi ile bakterinin izolasyonu ya da idrarda *L. pneumophila* Sg1 için spesifik antijen saptanması ya da bir serolojik yöntem ile *L. pneumophila* Sg1 spesifik antikor titrelerinin ≥ 4 kat arttığına gösterilmesi halinde ise olgu kesin Lejyoner hastalığı tanısı alır ve rapor edilir. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 2001 yılında yayımlanmış olduğu genelgede de aynı vaka tanımları esas alınmıştır^[4]. Her iki dokümanda başlıca amaç vaka bildiriminde standardizasyonu sağlamak olduğu kadar; hem DSÖ'nün sürveyans önerileri hem de Sağlık Bakanlığı genelgesi hastalığın po-

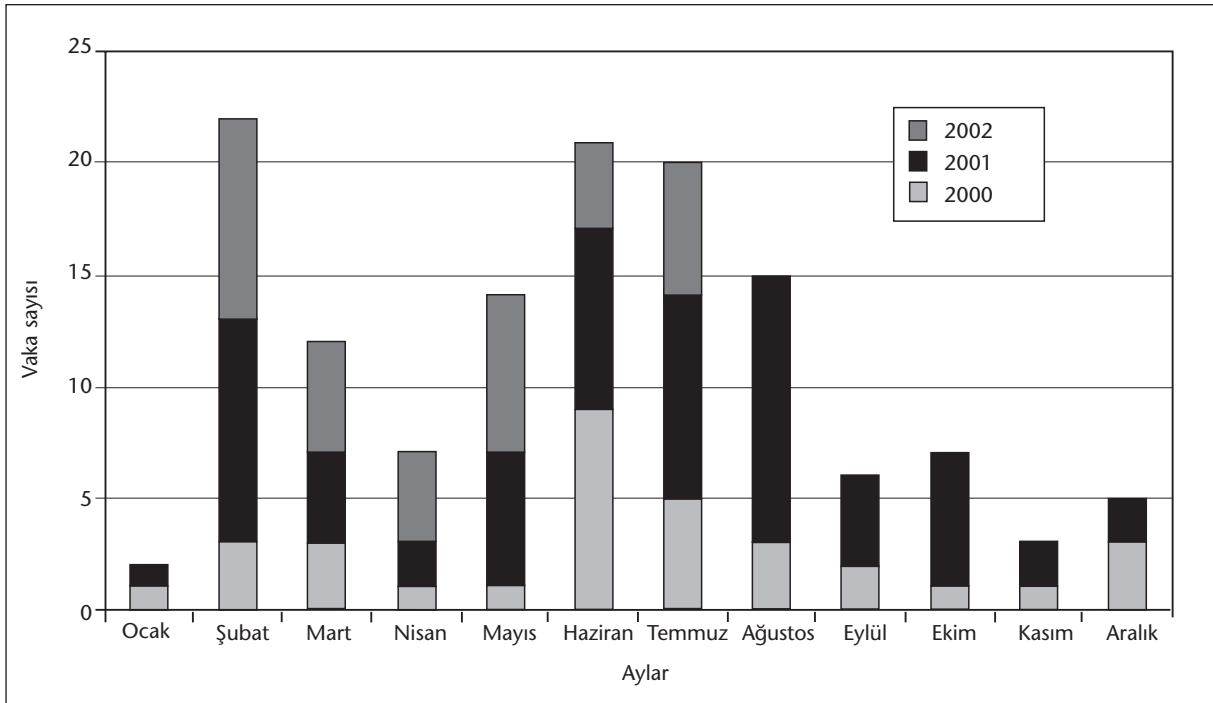
tansiyel epidemik karakterinin altını çizmekte ve hekim karşılaştığı olgularda epidemiyolojik ilişkinin sorgulanmasına da yönlendirmektedir. Çünkü epidemiyolojik koşullar sağlanmadığında (turistik tesiste kalma öyküsü, hastanede yatarken pnömoni gelişmesi, rutin yaşam çevresinin bakteriye maruz kalmak için uygun olması vb.) Lejyoner hastalığına rastlanma olasılığı neredeyse yoktur.

Lejyoner hastalığı epidemiyolojik karakterine göre ise gerçekte iki ana kategoride incelenmektedir; birincisi toplum kökenli, diğeri ise hastane kökenli (nozokomiyal) Lejyoner hastalığı. Seyahat-ilişkili Lejyoner hastalığı formu, toplum kökenli legionellozis içinde değerlendirilmektedir. Ancak bir halk sağlığı problemi olmasının yanı sıra ülkelerin ekonomisini de etkileyen seyahat-ilişkili Lejyoner hastalığını ayrı bir kategori olarak ele alma eğilimi vardır^[9]. 1990'lı yılların başından bu yana Avrupa'dan yapılan bildirimler ve bazı turistik tesislerimizin hastalıkla ilişkisinin ortaya konması ülkemizde de seyahat-ilişkili Lejyoner hastalığı için bir kontrol programının hayata geçirilmesini gerektirmiştir^[3,4,10,11]. Bu gerekçe ile bu incelemede de olguların epidemiyolojik dağılımı değerlendirilirken seyahat-ilişkili Lejyoner hastalığı toplum kökenli Lejyoner hastalığından ayrı ele alınmıştır.

Kayıtlarımıza göre ortaya çıkan dağılım; olgu seçiminde yaş, hastanın yaşadığı çevre ve sosyokültürel faktörler ile Lejyoner hastalığının edinilmesi olasılığı arasında bilinen bağlantıların yeterince akla getirilmediğini düşündürmektedir (Tablo 1). Lejyoner hastalığı ön tanısı ile laboratuvarımıza örnekleri gönderilen olguların yaklaşık yarısında (%49.6) yaş 50'nin altındadır (5-48, ortalama 30.18 ± 12.27 yaş). Lejyoner hastalığı için yaş ile birlikte artan bir risk olduğu, vakalara daha çok 50 yaş üzerinde rastlandığı; çeşitli vaka serilerinde yaş ortalamalarının 47-51 arasında bulunduğu bilinmektedir. Öte yandan aynı çalışmalarda sigara bağımlılığı (%47.9-68.0), alkol bağımlılığı (%17.0-18.7), altta yatan hastalık öyküsü (%41.6-70.0) oranları incelediğimiz hasta grubunda bu risk faktörlerine sahip olma oranlarına kıyasla oldukça yüksektir (Tablo 3)^[12-15]. Sopeña ve arkadaşları tarafından *Legionella* pnömonisi ile diğer mikroorganizmaların etken olduğu TKP olgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada; Lejyoner hastalığı grubunda sigara içme oranı %47.9, diğer pnömonilerde %33.6 olarak rapor edilmiştir^[15]. Buna göre olgularımızda bir risk faktörü olarak sigara içiciliği oranının (%28.0) seçilmiş Lejyoner hastalığı popülasyonundan ziyade genel olarak TKP vakalarında bildirilen oranlara yakın olduğu söylenebilir.

Lejyoner hastalığı diğer pnömonilerden farklı olarak daha çok yaz aylarında ortaya çıkma eğilimindedir^[12,15]. Özellikle seyahat-ilişkili formu başta olmak üzere toplum kökenli Lejyoner hastalığının görülme sıklığı, *Legionella* bakterisinin yaz aylarında bina su sistemlerinde kolonizasyonunda artış ile paralellik göstermektedir. Bu bilgi Lejyoner hastalığı ön tanısı ile gönderilen olguların daha çok yaz aylarında ve takip eden mevsimde yoğunluk kazanacağını düşündürmektedir. İncelemeye aldığımız tüm örneklerin mevsimlere göre laboratuvarımıza geliş dağılımı ise yaz-sonbahar ve kış-ilkbahar olarak bölümlenmiş iki belirleyici dönem arasında anlamlı bir fark bulunmadığını ortaya koymaktadır (Tablo 1). Bununla birlikte, örnek akış yoğunluğunun arttığı son üç yılı yakından incelediğimizde aylara göre dağılım grafiğinde iki belirgin pik saptanmaktadır (Şekil 1). Birinci pik Şubat ve Mart aylarında pnömoni tanısı için laboratuvarımıza başvuruda bir artışa karşılık gelmektedir. İkinci pik ise Haziran'dan başlayıp Ekim ayına kadar uzanan (2002 yılında Temmuz-Ekim verilerinin bu grafiğe girmediği de göz önüne alınarak) bir vaka başvuru yoğunluğuna karşılık gelmektedir. Bu ikinci pik Lejyoner hastalığı vaka serilerinde izlenen dağılımla örtüşmektedir ve son yıllarda ülkemizde de yaz aylarında ortaya çıkan pnömonilerde diğer etyolojilerden ziyade Lejyoner hastalığının akla daha sık geldiğini düşündürmektedir^[9,11].

Daha önce de belirtildiği gibi Lejyoner hastalığı pnömoni tablosunun ön planda olduğu bir enfeksiyondur. Primer odak olarak ekstrapulmoner yerleşimin gözlemlendiği nadir vakalar hariç hemen tüm olgularda radyolojik incelemede akciğer infiltrasyonu bulgusu vardır. Bu özellikle Lejyoner hastalığı ile ilgili prospektif çalışmalarda, sporadik vaka serilerinde dikkati çeken bir özellik olup, alt solunum yolu enfeksiyonu tablosu ile hastaneye başvuru esnasında radyolojik olarak pnömoni bulgusu saptanması veya 24 saat içinde akciğer grafisinde infiltrasyon geliştiğinin gösterilmesi vaka seçiminde bir kriter olarak belirlenmiştir^[15,16]. İnfiltrasyon interstisyel, yama tarzında, yaygın veya lobar ya da lobüler; bir veya birden fazla lobun tutulduğu ve bazen plevral efüzyonun gözlemlendiği ama çoğu kez her iki akciğere saatler içinde yayılabilen özelliklere sahiptir. Retrospektif araştırmalar ve salgınlarda ise başvuru esnasında %7-10 olguda radyolojik olarak pulmoner infiltrasyon gözlenmediği anlaşılmaktadır^[13,14,17]. Olgularımızın %12.2'sinde radyolojik incelemede pnömoni bulgusu izlenmediği halde Lejyoner hastalığı yönünden incelemeye gönderilmiş olması klinisyenin atipik pnömoni etkeni araştırmak isteğini ya da vaka seçiminde klinik bulguların yeterince göz önüne alınmadığını akla getirmektedir (Tablo 2). Bir diğer olasılık ise pnömoni bulgusu desteklemese de epidemiyolojik



Şekil 1. Ocak 2000-Temmuz 2002 tarihleri arasında Lejyoner hastalığı ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilen tüm olguların aylara göre dağılımı.

bir ilişkinin varlığı nedeniyle klinisyenin Lejyoner hastalığına yönelmiş olabileceğidir.

Beklendiği üzere, Lejyoner hastalığı akla geldiğinde incelenmek üzere laboratuvara en sık gönderilen örnek türü idrar olmuştur. Bu durum büyük olasılıkla idrarın hastadan en kolay temin edilen örnek türü olmasının yanı sıra, hızla sonuca gidilebilmesi (ELISA ile yaklaşık dört saat, ICT Kart test ile 15 dakika) ve pozitif bulgunun kesin tanı kriteri olarak kabul edilmesinden kaynaklanmaktadır. Ancak günümüz koşullarında idrarda sadece *L. pneumophila* Sg1 antijeni tespit edilebilmektedir^[18]. Klinik olarak uyumlu olgularda negatif sonuç (%15-20) diğer serogruplar veya türlere bağlı infeksiyon olasılığını ortadan kaldırmadığı için mümkün olduğunca kültür ve seroloji gibi diğer yöntemler için de laboratuvara örnek gönderilmesi önerilmektedir.

Bu araştırmanın ortaya koyduğu bir diğer sonuç; örneğin kolay elde edilebilmesi ve testin kısa sürede sonuçlanması gibi nedenlerle serolojinin ikinci sıklıkla tercih edilen laboratuvar incelemesi olduğudur. Ancak ilginç olarak çok az olguda (%11.1) klinisyen konvalesan faz serum örneğinin sonucuna gereksinim duymuştur. Bunda büyük olasılıkla ikinci serum örneğinin elde edilmesindeki güçlük (hastaya ulaşamaması) ya da konvalesan dönemde elde edilecek bulgunun yorum açısından anlamlı olmadığı düşüncesi etkindir. Öte yandan akut dönemde serolojik incelemenin duyarlılığı düşük olup (%40-60), olgularda bazen üç ay gibi uzun bir süre serokonversiyon gelişmemektedir^[1]. Bizim üriner antijen pozitifliği ile tanı koyduğumuz bir olgumuzda da idrar örneği ile aynı anda gönderilen serum örneğinde saptanabilir titrede antikor ($< 1/64$) gözlenmemiş olduğu halde beş hafta sonra alınan ikinci serum örneği $\geq 1/256$ titrede pozitif bulunmuştur. Standart tanı kriterlerine göre serolojik inceleme yalnızca *L. pneumophila* Sg1 için çift serum örneğinde dört kat titre artışının ($\geq 1/128$) gösterilebildiği durumlarda kesin tanı koydurucu olarak kabul edilmektedir. Polivalan reajenlerle elde edilen bulgular olası vaka kriterleri içinde değerlendirilir. Tek serum örneğinde klinik olarak anlamlı kabul edilen minimum düzey ise $\geq 1/256$ 'dır^[5,13-17]. İncelememizde de tek serum örneğinde $\geq 1/256$ değeri klinik olarak kabul edilmiş ve bu olgular destekleyici bir laboratuvar kriteri olmadıkça olası vaka olarak sınıflandırılmışlardır. Bir olgu, serolojik olarak $\geq 1/128$ titrede pozitiflik saptandığı halde değerlendirmeye alınmıştır. Renal transplantasyon öyküsü olan bu hastanın klinik belirti ve bulgularının hastalığı desteklemesi ve pnömoni

tablosunun hastanede yatarken ortaya çıkması nedeniyle söz konusu vaka, olası nozokomiyal Lejyoner hastalığı olarak kaydedilmiştir (Tablo 5).

Legionella türlerinin kültürden izolasyonu, hastalığın tanısında halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Özellikle hastalığın başlangıcında duyarlılığı oldukça yüksek ve %100 özgül bir yöntem olan kültürde elde edilen sonuç tanıda kesin kriter olarak kabul edilir ve bakteri izole edildiğinde hasta ile epidemiyolojik odak arasındaki ilişkinin belirlenmesine olanak sağlar^[5,6]. Bununla birlikte, hastadan balgam dahil herhangi bir alt solunum yolu materyalinin elde edilmesinde güçlük olması ve bakterinin üremesi için en az beş güne ihtiyaç bulunması, bu tür klinik örneklerin laboratuvara gönderilmesinde caydırıcı faktörlerdir. Bizim bulgularımız da kültürün en az tercih edilen yöntem olduğunu destekler niteliktedir. Lejyoner hastalığı ön tanısı ile araştırılmak istenen 183 olgudan yalnızca 52'sinde balgam, BAL veya pleural sıvı gibi bir solunum yolu örneği alınarak incelenmek üzere gönderilmiştir (Tablo 4). Bu olguların bir kısmında ise solunum yolu örneği idrar ya da serolojik inceleme sonucunda elde edilen pozitif bulgunun ardından laboratuvarımızın ısrarı üzerine temin edilmiştir. Ancak serolojik bulgulara göre olası Lejyoner hastalığı tanısı alan yedi ya da üriner antijen testi ile kesin Lejyoner hastalığı tanısı alan dört olguya ait örnekler de dahil olmak üzere, kültürlerin hiçbirinden izolasyon gerçekleştirilememiştir. Bu sonuçta etkili bir faktör olarak örneklerin çoğunun (41/52) nonspesifik olgulara ait olduğu öne sürülebileceği gibi; hastadan örneğin alındığı evre, o esnada antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı, hastadan yeterli/uygun örnek alınıp alınmadığı, örnekte saptanabilir miktarda bakteri bulunup bulunmadığı ve örneğin laboratuvara transport koşulları da izolasyon başarısını belirleyen unsurlardır.

Sonuç olarak, yaklaşık yedi yıllık bir dönemde legionellozis ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilmiş olan 183 olgunun 6 (%3.3)'sında Lejyoner hastalığı saptanmıştır. Ayrıca, serolojik inceleme bulgularına göre 9 (%4.1) olgu olası Lejyoner hastalığı olarak kaydedilmiştir. Her ne kadar epidemiyolojik ilişki belirtilmemişse de, Uçartürk ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yayımlanmış bir araştırmanın sonucuna göre üriner antijen/kültür yöntemleri ile Lejyoner hastalığı oranı %6.45 bulunmuş olup, ülkemiz için (şimdilik) her 100 pnömoni olgusundan üç ile yedisinin Lejyoner hastalığı olduğunu ileri sürmek mümkündür^[19].

Bu çalışmada; üriner antijen pozitifliği ile kesin Lejyoner hastalığı tanısı konan altı vakanın yaş ortalamasının 65.0 ± 8.81 olması, ileri yaşın (> 50) hastalık için predispozan bir faktör olduğu bilgisini desteklemektedir (Tablo 5). Yine aynı gruptaki olgularda saptanan ateş (6/6), öksürük (6/6) ve nörolojik semptomlar (4/6) Lejyoner hastalığı için bilinen en önemli klinik belirti ve bulgulardandır. Olgu sayısı yetersiz olsa da kesin tanı konan veya olası Lejyoner hastalığı olarak değerlendirilen olgularımızın tümü bir arada ele alındığında; epidemiyolojik olarak seyahat-ilişkili formun ön planda olması, konunun sektörel önemini vurgulamak açısından anlamlı bir bulgudur. Bu çalışmada seyahat-ilişkili pnömoni olarak kaydedilen 27 olgudan 4 (%14.8)'ü kesin, 5 (%18.5)'i olası Lejyoner hastalığı tanısı almıştır (Tablo 1, Tablo 5).

Hastalığın epidemik potansiyeli, tanı konmasını takiben hemen epidemiyolojik araştırmaların başlatılmasını gerektirir^[4,5,10]. Hastanın mikroorganizmayı almış olabileceği kaynakların incelenmesi bu çalışmanın en önemli parçasıdır. Bu nedenle inkübasyon dönemi de göz önüne alınarak seyahat/konaklama, hastanede yatma ve hatta ziyaret ettiği alışveriş merkezleri dahil olmak üzere gerekli bilgilerin hastadan anamnez alma esnasında kaydedilmesi büyük önem taşır. Kesin tanı ile birlikte kaynak olabileceği düşünülen bina su sistemlerinden *Legionella* spp. varlığının araştırılması amacıyla örnek alınması kuraldır. Böylece hem epidemiyolojik verilerin elde edilmesi hem de yeni vaka ve/veya salgınların önlenmesi için çalışmaların başlatılması ve monitörize edilmesi mümkün olmaktadır^[4,5,10]. Bu çalışmada kesin Lejyoner hastalığı tanısı konan seyahat-ilişkili dört olgunun kaldıkları otel su sistemlerinden alınan örnekler de bu çerçevede incelenmiştir. İki vakada kaldıkları otel su sisteminin mikroorganizma ile kolonize olduğu gösterilmiş, diğer ikisinde ise otel su sisteminde *Legionella* türlerine rastlanmamıştır.

Lejyoner hastalığı ülkemizde yeterince tanınmayan ve sıklıkla atlanan bir klinik tablodur. Buna karşın, hastalık akla getirildiğinde ise, başta hastanın yaşam koşulları olmak üzere epidemiyolojik ilişki ve standart vaka tanımlarının yeterince birlikte göz önüne alınmadığı dikkati çekmektedir. Yine de ele aldığımız ve çoğunda olumsuz yanlarına vurgu yaptığımız bu bulguların yanı sıra; yıllar içinde Lejyoner hastalığının giderek daha sıklıkla akla getiriliyor olmasına memnuniyetle tanıklık etmekteyiz. Ülkemizde Lejyoner hastalığının bulunuşu ve epidemiyolojisi ile ilgili bilgi birikimi böylece sağlanabilir. Öte yan-

dan tanı maliyetlerinin yüksek olması, günümüzde gelişmiş ülkelerde bile pek çok laboratuvarı *Legionella* bakterisi ile çalışmaktan alıkoyan bir faktördür. Hastalığın bazı özelliklerinin ve davranış modelinin vaka seçiminde göz önüne alınması, gerçekte sınırlı olan kaynakların yerinde kullanımına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vergis EN, Akbas E, Yu VL. *Legionella* as a cause of severe pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21: 295-304.
2. Cunha BA. Clinical features of Legionnaires' disease. *Semin Respir Infect* 1998;13:116-27.
3. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Genelge No: 30.05 1996/6076.
4. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Seyahat-ilişkili Lejyoner Hastalığı Kontrol Programı. Genelge No: 01.05.2001/2749.
5. WHO Recommended Surveillance Standards. Legionellosis. A48.1, WHO/CDS/CSR/ISR/99.2.
6. Straus WL, Plouffe JF, File TM Jr, et al. Risk factors for domestic acquisition of Legionnaires' disease. *Arch Intern Med* 1996;156:1685-92.
7. Woo AH, Yu VL, Goetz A. Potential in hospital mode of transmission for *Legionella pneumophila*: Demonstration experiments for dissemination by showers, humidifiers, and rinsing of ventilator bag apparatus. *Am J Med* 1986;80:567-72.
8. Mamolen M, Brelman RF, Barbaree MJ, et al. Use of multiple molecular subtyping techniques to investigate a Legionnaires' disease outbreak due to identical strains at two tourist lodges. *J Clin Microbiol* 1993;31:2584-8.
9. Helms CM, Viner JP, Renner ED, Chiu LE, Weisenburger DD. Legionnaires' disease among pneumonias in Iowa (FY 1972-1978) II. Epidemiologic and clinical features of 30 sporadic cases of *Legionella pneumophila* infection. *Am J Med Sci* 1981;281:2-13.
10. Epidemiology, prevention and control of legionellosis: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1990;68:155-64.
11. Akbaş E. Türkiye'de seyahat ilişkili Lejyoner hastalığı: 1989-2001 arasında Avrupa Lejyoner Hastalığı Çalışma Grubu (EWGLI) tarafından bildirilen vakaların değerlendirilmesi. *AER Aylık Epidemiyoloji Raporu* 2002;3:17-8.
12. Akbaş E, Dalkılıç İ, Gözalan A, Güvener E. Otel su sistemlerinde *Legionella* spp.: Ege ve Akdeniz bölgelerinde bir çalışma. *Flora* 1999;4:258-66.
13. Helms CM, Viner JP, Weisenburger DD, Chiu LE, Renner ED, Johnson W. Sporadic Legionnaires' disease: Clinical observation of 87 nosocomial and community-acquired cases. *Am J Med Sci* 1984;288:2-12.
14. Woodhead MA, MacFarlane JT. Legionnaires' disease: A review of 79 community-acquired cases in Nottingham. *Thorax* 1986;41:635-40.
15. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Dominguez J, Morera J, Tudela P. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumonia* and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998; 113:1195-200.

16. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;69:307-16.
17. Nordström K, Kallings I, Dahnsjö H, Clemens F. An outbreak of Legionnaires' disease in Sweden: Report of sixty-eight cases. *Scand J Infect Dis* 1983;15:43-55.
18. Plouffe JE, File TM, Breiman RF, et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: Use of the urinary antigen assay. *Clin Infect Dis* 1995;20:1286-91.
19. Uçartürk N, Khoshbahar H. Lejyonellozisin laboratuvar tanısında enzim immunoassay (EIA) ile idrarda antijen tesbiti yöntemi ve balgam kültür yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1998;32:219-26.

Yazışma Adresi:

Uzm. Dr. Efsun AKBAŞ

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı

Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü AB Blok

06100, Sıhhiye-ANKARA

e-mail: rssalgın@saglık.gov.tr

akbase@basari.net.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 14.11.2002

Kabul Tarihi: 01.03.2003