

DERLEME-REVIEW

Lejyoner Hastalığı

Legionnaires' disease

Kısa başlık: Lejyoner Hastalığı

Running head: Legionnaires' disease

Haluk ERDOĞAN

Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD,

erdoganhaluk@hotmail.com

Sorumlu yazar: Haluk ERDOĞAN, Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Enfeksiyon

Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, erdoganhaluk@hotmail.com

Özet

Lejyoner hastalığı *Legionella* türü bakterilerin neden olduğu ciddi morbidite ile seyreden ve tedavisiz bırakılan hastalarda yüksek olgu fatalite hızına sahip bir pnömoni tablosudur. *Legionella* türü bakterilerin habitatu doğal su kaynaklarıdır ve uygun şartlarda bina su sistemlerinde kolonize olabilirler. Sularda kolonize olmuş bakterinin inhalasyonu veya aspirasyonu Lejyoner hastalığının temel bulaş yoludur. Erken tanı ve uygun tedavi prognozu belirleyen en önemli faktördür. Hastalığın tanısında klinik ve laboratuvar özellikleri güvenilir değildir ve özgül laboratuvar testlere ihtiyaç vardır. Lejyoner hastalığın tanısı kültür, idrar antijen testi, polimeraz zincir reaksiyonu ve serolojik testlerle konmaktadır. Tanıda altın standart klinik örneklerden bakterinin izolasyonudur. İdrar antijen testi kolay ve kullanışlı olması nedeniyle erken tanıda değerli bir testtir. Lejyoner hastalığının tedavisinde florokmolonlar, makrolidler ve doksisisiklin tercih edilecek ilaçlardır. Olası kaynağın tespiti ve dekolonizasyonu sonucu yeni vakaların önlenmesi nedeniyle epidemiyolojik önemi de olan bir hastalıktır. Ülkemizde 1996 yılından beri seyahat ilişkili Lejyoner hastalığı için özel bir surveians yöntemi yürütülmektedir ve 2015 yılından itibaren de hastane su sistemlerinde vaka çıkmasa dahi *Legionella* için yıllık su kültürlerin alınması zorunlu kılınmıştır. Bu derlemede Lejyoner hastalığına karşı farkındalığı artırmak ve ilgili güncel literatürü gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Lejyoner hastalığı, *Legionella pneumophila*, *Legionella* spp

Abstract

Legionnaires' disease is a severe form of pneumonia caused by *Legionella* species which are ubiquitous in both natural and man-made environments. It has high morbidity and case fatality rates. The disease is acquired by aspiration of water or inhalation of aerosols containing the bacteria from environmental sources. Early diagnosis and appropriate treatment are important factors in determining the prognosis. Clinical and laboratory predictors will not reliably identify cases of legionnaires disease, therefore the diagnosis of Legionnaires' disease requires specific diagnostic tests. The diagnosis of Legionnaires' disease is made by culture, *Legionella* urinary antigenuria, polymerase chain reaction, or serologic analyses. Isolation of *Legionella* from clinical samples is the gold standart for diagnosing Legionnaire's disease. *Legionella* urinary

antigen tests are easy and useful for early diagnosis of Legionnaires' disease. Flouroquinolones, macrolides and doxycycline are drugs of choice. Legionnaires' disease is considered a preventable illness since it is possible to control and remove the bacteria in reservoirs. In Turkey, travel-associated Legionnaires' disease has a specific surveillance programe since 1996. After the year of 2015, it became mandotory to take environmental cultures for *Legionella* from the hospital water systems. The aim of this review is to raise awereness for legionollosis and to summarize the current literature.

Keywords: Legionnaires' disease, *Legionella pneumophila*, *Legionella* spp,

Giriş

Legionella türü bakterilerin yaptığı enfeksiyon lejyonelloz olarak isimlendirilir. Lejyonellozun iki majör formu vardır: akciğer tutulumunun ön planda olduğu multisistemik bir enfeksiyon olan Lejyoner hastalığı ve grip benzeri semptomlarla seyreden, kendiliğinden tedavisiz iyileşen Pontiak ateşidir. Nadiren de olsa *Legionella* bakterisi solunum sisteminden yayılarak veya akciğer tutulumu olmaksızın diğer sistemlerin ve organların (kalp, karaciğer, dalak, beyin, deri ve deri altı dokuları, vb) tutulumuna bağlı ekstrapulmoner lejyonelloz gelişebilir^(1,2).

Lejyoner hastalığı, ilk kez 1976 yılında Philedelphia'da bir otelde çıkan salgınla tıbbın gündemine girmiştir. Salgında 182 kişi etkilenmiş ve 29 kişi hayatını kaybetmiştir⁽³⁾. Ölen hastalardan 1977 yılında yeni bir bakteri izole edilmiş ve *Legionella pneumophila* olarak isimlendirilmiştir⁽⁴⁾. Bu salgından kısa bir süre sonra hastane kaynaklı Lejyoner hastalığı salgını bildirilmiştir⁽⁵⁾. Bunu takiben toplum kaynaklı lejyoner hastalarının evlerindeki kullandığı su sistemlerinde de *Legionella* bakterisinin kolonizasyonunun gösterilmesi ashında *Legionella* bakterisi enfeksiyonlarının ne kadar yaygın ve önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermiştir^(6,7). Ülkemizde lejyoner hastalığı 1996 yılında bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmış ve Lejyoner Hastalığı Kontrol Programı ile seyahat ilişkili Lejyoner hastalığı için özel bir sürveyans yöntemi yürütülmeye başlanmıştır^(8,9).

Hastalığın bildirimine ilişkin usul ve esasları düzenlemek amacı ile Lejyoner Hastalığı Kontrol Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik 13 Mayıs 2015 tarih ve 29354 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe girmiştir⁽¹⁰⁾. Bu derlemede Lejyoner hastalığı hakkında güncel litarütürü gözden geçirmek ve hastanelerde Lejyoner hastalığını önlemeye yönelik aktiviteleri irdelemek amaçlanmıştır.

Mikrobiyoloji

Legionella bakterisi 0,3-0,9 µm genişliğinde ve 2-20 µm uzunluğunda, sporsuz, kapsülsüz, aerobik basillerdir. Hücre duvarı içte sitoplazmik membran, ince bir peptidoglikan tabaka ve ısıya duyarlı lipopolisakaritten oluşan dış membrandan oluşur. *Legionella* bakterisinin hareketsiz, replikatif faz ile virülan, hareketli transmissif faz olmak üzere birbirini izleyen fenotipik olarak farklı iki yaşam siklusu vardır. Gram-negatif olmalarına rağmen hücre duvarının majör komponenti olan dallanmış zincirli yağ asitlerinden dolayı zor boyanırlar. Gram boyamada zıt boya olarak safranin yerine %0.1 bazik fuksin kullanılması boyanma olasılığını artıracığı için tercih edilmelidir. Klinik örneklerde *Legionella*

bakterisi gram-negatif küçük kokobasil veya kısa basil, kültür besiyerindeki bakteriler ise filamentöz yapıda görülebilmektedir.

Legionella familyasının yaklaşık 59'den fazla türü ve 70 serotipi vardır; 30 türün insanda enfeksiyon yaptığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Avrupa ve Amerika'da Lejyoner hastalığının %90-95'inde *L. pneumophila*, %5-10'unda ise nonpneumophila suşları sorumludur. *L. pneumophila*'nın 16 serotipi olup, serogrup 1 en sık izole edilenidir. Farklı olarak Avusturya ve Yeni Zelanda'da Lejyoner hastalığının etiolojisinde *L. longbeachae* sıklıkla izole edilmektedir. *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. dumoffii* sık izole edilen diğer nonpneumophila türleridir^(1,2,12).

Legionella bakterisinin habitatu akarsular, göller, ve termal sular gibi doğal su kaynaklarıdır. Bakterinin su sistemlerinin kolonizasyonunda suyun durgunluğu, sıcaklığı, kommensal mikroflora, sediment birikimi ve biyofilm tabaka önemli rol oynar. *Legionella* bakterisinin su sistemlerinde çoğalması için ideal sıcaklık 35-45°C'dir ve 20°C altında çoğalamaz.

Suda, havada, ve toprakta bulunan serbest yaşayan amipler bakterileri, mantarları, algleri fagosite ederek beslenirler. Virülen *Legionella* bakterileri fagosite direnç gösterir ve çoğalmaya devam eder. Bu da amipleri *Legionella* bakterileri için önemli bir rezervuar yapar. Serbest yaşayan amipler içerisinde en az 20 türün ve iki silialı ptozoan'ın *Legionella* bakterisi için konak olduğu gösterilmiştir. *Legionella* bakterisinin kist içerisine alınması (enkistasyon) bakteriyi uygunsuz şartlardan, klor ve diğer biyosidlerin etkisinden koruyarak uzun süre canlı kalmasında rol oynar^(13,14).

Biyofilm tabakası oluştuktan sonra *Legionella* bakterisini sistemden uzaklaştırmak zordur. Organik maddelerin varlığı, diğer mikroorganizmalar, sulardaki durgunluk veya su akımının azalması, korozyon biyofilm tabaka oluşmasının artırıcı faktörlerdir. Biyofilm tabaka *Legionella* bakterisi için önemli bir besin kaynağı olmasının yanısıra olumsuz dış etkenlere karşı da koruyucu görevi görür. Yapılan çeşitli çalışmalarda da biyofilm tabaka içinde bulunan *Legionella* bakterisinin suda serbest halde bulunan *Legionella* bakterisine göre daha virülen ve biyosidlerin etkisine daha dirençli olduğu gösterilmiştir^(13,14).

Legionella bakterileri toprakta da izole edilmiştir⁽¹⁵⁾. *L. longbeachae* toprakta bulunup toz veya bahçe işleri ile insanlara bulaşan kontamine suyla insanlara geçişi gösterilememiş tek türdür⁽¹⁶⁾.

Patogenez: *Legionella* bakterisinin virülen ve nonvirülen suşları alveolar makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra, sadece virülen suşlar fagozomun lizozom ile füzyonunu inhibe ederek intraselüler çoğalır. Bunu da fagosite edildikten sonra oksidatif patlamamın inhibisyonu, fagosom asidifikasyonunun azaltılması, fagosom maturasyonunun bloke edilmesi ve organeller arasındaki trafiği değiştirmesi ile yapar. Sonrasında makrofaj ölür, çok sayıda bakteri ortama salınır ve yeni hücreler enfekte edilir. Konağın primer savunma sistemi diğer intraselüler patojenlerde olduğu gibi hücrel immünitedir. Humoral immünite korunmada ikincil rol oynar. Enfeksiyondan sonra gelişen özgül IgM ve IgG tipi antikorların ne komplemanı aktive ederek öldürmeyi ne de hücre içi çoğalmayı engellemek için promotör etkisi gösterilmemiştir^(1,2,13, 14, 17).

İzolasyonu ve identifikasyonu: Laboratuvar ortamında üretilmesi için özgül besiyerlerine ihtiyaç duyar. En sık kullanılan besiyeri buffered charcoal yeast extract (BCYE-a) agar: besin kaynağı olarak mantar özütü (yeast extract), oluşan zararlı ürünlerin detoksifikasyonunda kömür (charcoal), üremesi için elzem olan L-sistein, çoğalmasında hızlandırıcı etki yaratan

demir ve α -keto glutarat içerir. Diğer mikroorganizmaların üremesini önlemek için antimikrobiyal ilaçlar eklenerek seçici besiyerleri de geliştirilmiştir. Plaklar 35°C’de yüksek nemde inkube edilmelidir. Bazı nonpneumophila *Legionella* türlerinde %2-5 CO₂’li ortam üremesini kolaylaştırabilir. Özgül besiyerinde genellikle 3-5 gün sonra, yüzeyleri düzgün, merkezi gri-beyaz, kenarları yeşil veya mavi tonlarında buzlu cam görünümlü 1-2 mm çapında tipik koloniler gelişir (Resim 1). Şüpheli kolonilerden zayıf gram negatif boyanmış bakteriler sistein içeren veya içermeyen iki besiyerine paralel ekim yapılır. Sisteinli besiyerinde üreyen koloniler *Legionella* için ileri identifikasyona tabi tutulur.

Legionella bakterisinin hücre yüzeyinde bulunan liposakkaritlere karşı geliştirilen monoklonal antikorlar kullanılarak elde edilen özgül antiserumlar ile *L. pneumophila* ve serogruplara ayrılarak identifiye edilirler. *L. pneumophila* dışındaki diğer türlerin identifikasyonunda ise daha sofistike testlere ihtiyaç vardır. Günümüzde *Legionella* cinsi bakteriler 16S ribozomal RNA veya “makrophage infectivity potentiator (mip)” genlerine göre de identifikasyonu yapılmaktadır. Bunun için Birleşik Krallık veya Amerika Birleşik Devletleri’nde gen bankaları vardır. Bu gen bankaları verilerine göre klinik örneklere direk veya izole edilen suşlar moleküler yöntemler kullanılarak sekans tiplendirmesi yapılabilmektedir. Lejyoner hastalığı etkeni olduğu gösterilmiş canlı ama rutin kültürde izole edilemeyen, protozoalarla birlikte kültüre edilebilen *Legionella* benzeri amip patojenleri de gösterilmiştir (1, 2, 13, 14).

Epidemioloji

Sularda kolonize olmuş *Legionella* bakterisinin inhalasyonu veya mikroaspirasyonu Lejyoner hastalığının esas bulaş yoludur. Orofarenkste kolonize olmuş bakterinin aspirasyonu ile geçiş gösterilememiştir (18). *Legionella* ile kolonize suyun hasta bakımında kullanılması (nazogastrik irrigasyon, nebulizasyon, vb) diğer önemli bir bulaş yoludur. *L. longbeachae* için farklı bir bulaş yolu olduğu düşünülmektedir; toprak, toprak ürünlerine maruziyet ve bahçe işleri aktiviteleri riski artırmaktadır (15,16).

Legionella bakterisine maruz kalanların % 0,01-6,4’ünde Lejyoner hastalığı gelişmektedir. Bunda da kolonize olan kaynaktaki bakteri yükü, kolonize olan türün virülansı, damlacık tipi ve yayılma şekli önemli rol oynar. İleri yaş; sigara içiciliği; kronik obstruktif akciğer hastalığı, amfizem gibi kronik akciğer hastalığı; diyabet, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi alta yatan bir kronik hastalığın bulunması; immünsüpresyon yaratan bir hastalığın olması veya ilaç kullanılması (solid organ transplantı, uzun süreli steroid kullanılması, biyolojik tedavi ajanların kullanılması, vb) lejyoner hastalığı riskini artırmaktadır. Nötropenide artmış bir risk gösterilmemiştir (1,2,17). Lejyoner hastalığı çocuklarda nadirdir, genellikle de immünsüpresif çocuklarda veya suda doğum yaptırılan infantlarda bildirilmiştir.

Kişiden kişiye geçiş şu ana kadar sadece bir olguda bildirilmiştir. Portekizde, Vila Franca de Xira’da görülen salgın sırasında, soğutma kulesinin bakımında çalışan 48 yaşındaki erkek hasta 300 km uzaklıktaki Porto’daki annesinin yanına gitmiş. Annesi küçük havasız bir odada sekiz saat süresince oğluna bakmış. Daha önceden Vila Franca de Xira’ya gitmemiş annede ve oğlunda Lejyoner hastalığı saptanmış. Her ikisinde aynı salgın suşu izole edilmiş. Daha önceden Porto’da görülmemiş olan salgın suşunun oğlundan yakın temas ile annesine geçtiği düşünülmektedir (19).

Sıklık: Hastaneye yatışı gereken toplum kaynaklı pnömonilerin %2-10'unda lejyoner hastalığı sorumludur. Olgular yıl boyunca görülebilir, yaz ve sonbaharın ilk aylarında pik yapmaktadır. Lejyoner hastalığın tanısı için spesifik laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulması ve bu testlere sahip hastane sayısının çok az olması, klinisyenler arasında lejyoner hastalığına karşı farkındalığın az olması lejyoner hastalığının gerçek insidans verilerini etkileyen en önemli faktörlerdir. Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da lejyoner hastalığının prevalansı ortalama bir milyonda 9-11.5 olgu olarak bildirilmektedir^(1,2). Lejyoner hastalığının yaklaşık %20-30'u seyahat ilişkili ve %5-10'u hastane kaynaklıdır. Ülkemizde sporadik olgular halinde bildirimler yapılmıştır⁽²⁰⁻²⁶⁾. Erdoğan ve Arslan⁽²⁷⁾ Alanya'da yeni açılan bir otelde, Ozerol ve ark.⁽²⁸⁾ Malatya'da hastane kaynaklı olmak üzere ülkemizden iki salgın da bildirilmiştir. Bununla birlikte Avrupa *Legionella* İnfeksiyonları Çalışma Grubu verilerine göre seyahat ilişkili Lejyoner hastalığının en sık saptandığı ülkelerden biri Türkiye'dir^(29,30). Ülkemize turist olarak gelen ve kendi ülkelerine döndükten sonra yurtdışında tanı almış Temmuz-Ağustos 1994'de Kuşadası'nda bir otelden 17 olgu ile Eylül-Ekim 1997'de İstanbul'da bir otelden 16 olgu olmak üzere iki büyük salgın da bildirilmiştir⁽³¹⁾.

Ülkemizde yapılan sınırlı sayıda araştırılarda *Legionella* kolonizasyon oranları otel su sistemlerinde⁽³²⁻³⁵⁾ %10-76,2, hastane su sistemlerinde⁽³⁶⁻³⁸⁾ %7-27.2 olarak bildirilmiştir. Burak ve ark.⁽³⁹⁾ ev su sistemlerinde %21.3, Türetgen ve ark.⁽⁴⁰⁾ soğutma kulelerin su sistemlerinde %26, Erdoğan ve Arslan⁽⁴¹⁾ Alanya'daki otellerdeki Türk hamamlarının su sistemlerinde %13,3, Alim ve ark.⁽⁴²⁾ Anadolu bölgesindeki kaplıcaların termal havuzun sularında %11,5 oranında *Legionella* ile kolonizasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde çevresel örneklerde bakılan *Legionella* bakterisi kolonizasyon oranları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Klinik belirti ve bulgular

Lejyoner hastalığı, hafif semptomlarla seyredebileceği gibi yoğun bakım ünitesi tedavisi gerektiren ciddi pnömoni tablosu ile de karşılaşılabılır. Tedavisiz bırakılan olgular ciddi seyretme eğilimindedir. Toplum kaynaklı lejyoner hastalığında %5-10, hastane kaynaklı lejyoner hastalığında ise %30-50 civarında olgu fetalite hızı bildirilmektedir. İnkübasyon süresi 2-10 (ortalama 6-7) gün arasındadır. İnkübasyon süresinin 10 günden fazla olabileceği ve 19 güne kadar uzayabileceği de bildirilmiştir. Lejyoner hastalarında solunum semptomları başlangıçta bulunmayabilir veya silik olabilir. Öksürük hafiftir ve olguların %25-78'inde kuru öksürük vardır. Çoğunlukla yüksek ateş saptanır^(1,17, 43, 44). Akciğerlerin fizik muayenesinin başlangıçta normal olabileceği de akılda tutulmalıdır. Yoğun bakım ünitesine yatışı gerektiren toplum kaynaklı pnömonilerden en sık pnömokok ve *Legionella* bakterisi sorumlu tutulmaktadır. Çeşitli çalışmalarda Lejyoner hastalığının pnömokoksik pnömoniye benzer klinik ve radyolojik bulgulara sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Atipik pnömonileri, tipik pnömonilerden ayıran en önemli özelliklerden biri akciğer dışı semptom ve bulguların olmasıdır. Lejyoner hastalarında gastrointestinal semptomlar siktir ve hastaların yaklaşık %20-50'de saptanır. Karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma en sık saptanan gastrointestinal semptomlardır. Splenomegalinin olması diğer atipik pnömonileri (Q ateşi, psittakoz) düşündürmelidir. Nörolojik semptomlar hastaların önemli bir kısmında görülür ve baş ağrısı sıklıkla saptanır. Tipik pnömonilerde ateşe ikincil gelişen konfüzyon halinden farklı olarak hastalarda bir ensefalopati hali görülebilir. Fokal nörolojik bulgular, epileptik nöbet, serebellar tutulumuna bağlı olarak yürümede ve konuşmada bozukluk

bildirilmiştir⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Relatif bradikardinin saptanması Lejyoner hastalığını destekleyen önemli diğer bir bulgudur. Diğer kardiyak ritim bozuklukları saptanabilir.

Akciğer dışı tutulum: *Legionella* bakterisi pnömoni sırasında gelişen bakteremi sonucu veya akciğer tutulumu olmadan ekstrapulmoner tutulum yapabilir. Ekstrapulmoner lejyonelloz oldukça nadirdir ve immünsüpresif kişilerde daha sık görülür. Kalp tutulumuna bağlı miyokardit, perikardit ve infektif endokardit; nörolojik tutulumla bağlı serebral abse, meningoensafalit, aseptik menenjit, serebellit, periferik nöropati; kas tutulumuna bağlı rhabdomiyoliz; böbrek tutulumuna bağlı akut böbrek yetmezliği, pyelonefrit; deri ve deri altı doku tutulumuna bağlı abse, selülit; gastrointestinal tutulumla bağlı perirektal abse, pankreatit, peritonit bildirilmiştir^(1,2, 17, 23, 25, 47).

Labaratuvar bulgular:

Nötrofil hakimiyetinde lökositoz sıklıkla saptanır. Lökopeninin olması veya lenfosit hakimiyetinin bulunması diğer tanıları düşündürmelidir. Karaciğer enzimlerinde bozukluk örneğin aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT)'de hafif yükseklik sıklıkla saptanır. Hipofosfatemi erken önemde saptanan ve Lejyoner hastalığını destekleyen önemli bir bulgudur. Hiponatremi, serum ferritin yüksekliği, kreatin seviyelerinde yükseklik, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, yüksek sedimentasyon, mikroskopik hematüri, proteinüri, kreatin kinaz (CK) yüksekliği lejyoner hastalığında sık saptanan diğer laboratuvar bulgularıdır^(1,2, 17, 21, 24, 43-50). Tablo 2'de literatürde bildirilmiş bazı çalışmalarda Lejyoner hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri verilmiştir.

Radyolojik bulgular:

Atipik pnömoni olarak isimlendirilmesine rağmen Lejyoner hastalığında tipik alveolar infiltrasyon vardır. Radyolojik görüntü olarak sıklıkla da yamalı infiltrasyon saptanır ve çoğunlukla lobar infiltrasyona ilerler. Alt loblar daha sık tutulur. Hastaların yaklaşık dörtte birinde hafif düzeyde plevral efüzyon vardır. Atipik pnömonilerde görülen interstisyel tutulum ise çok nadirdir. Özellikle immünsüpresif hastalarda olmak üzere nodüler tutulum, kavitasyon ve apse formasyonu da bildirilmiştir. Uygun tedavi altındayken akciğer grafisindeki infiltrasyonda ilerleme görülebilir⁽⁴⁹⁻⁵²⁾ (Resim 2-3).

Laboratuvar tanısı

Bakterinin izolasyonu tanıda altın standarttır. İdrar antijen testi, direk florasan antikor (DFA) boyama ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) hızlı tanıda kullanılacak testlerdir. Lejyoner hastalığının tanısında idrar antijen testi ve solunum yolu örneklerinin kültürünün birlikte kullanılması önerilmektedir. Serolojik testlerin hızlı tanıda yararı sınırlıdır. Lejyoner hastalığı tanısında kullanılan testlerin duyarlılığı, özgüllüğü, avantajları ve dezavantajları Tablo-3'de gösterilmiştir⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi kriterlerine göre pnömoni ile uyumlu klinik ve/veya radyolojik bulguları olan hastalarda kesin ve olası laboratuvar tanı kriterleri Tablo-4'de gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾. Bu tanı kriterleri Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde de kullanılan kriterlerle aynıdır. Lejyoner hastalığının tanısında laboratuvar imkanları kısıtlı hastanelerden alınan veya ileri inceleme istenen örnekler Lejyoner Hastalığı İnceleme İstek Formu ile kendi illeri içerisindeki Halk Sağlığı Laboratuvarında veya Ulusal Referans Laboratuvar'ında çalıştırılabilir. Bu durumda rehberine uygun hareket edilmesi ve ilgili ilin halk sağlığı otoriteleri ile irtibata geçilmesi önerilir.

Kültür: Lejyoner hastalığının tanısında altın standarttır. *Legionella* bakterisinin tüm türlerinin tanısının konulabilmesi ve izole edilen suşun önemli epidemiyolojik veri sağlaması en önemli avantajıdır. Alt solunum örnekleri yanında diğer solunum dışı örneklerinde de (plevral sıvı, apse, yara yeri, vb) bakteri izole edilebilir. Lejyoner hastaların yarısından azı balgam çıkarır ve tipik olarak pürülan olmayan (nötrofil sayısı az) sulu balgam karakterindedir. Ingram ve Plouffe çalışmasında *Legionella* bakterisi üretilen örneklerin %47-84'ünün kalitesiz balgam diye işleme alınmayacak örneklere ait olduğu gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Bu nedenle balgam örneklerin kalitesine bakılmasının *Legionella* kültürü yapılmalıdır. Kültür için örnekler antibiyotik verilmeden önce alınmalı ve laboratuvara hızlı bir şekilde ulaştırılmalıdır. Sonuçların 3-5 gün içinde alınabilmesi en büyük dezavantajıdır. Balgam kültürünün duyarlılığı %25-81 aralığında değişmektedir ve laboratuvar personelin deneyimi önemlidir. Ciddi seyirli hastalarda bakteri yükü fazla olduğu için kültürde üretme oranı daha fazladır. *L. pneumophila* dışındaki türlerin yavaş üreyebileceği ve 10 günlük inkübasyondan sonra da saptanabileceği akılda tutulmalıdır^(55,56).

Legionella idrar antijen testi: İdrarda *Legionella* bakterisinin hücre duvarındaki lipopolisakkarit antijeninin tespit edilmesi esasına dayanır. Kolay uygulanabilir olması, kart testin 15 dakika, ELISA ile 90 dakika gibi kısa bir sürede sonuç alınabilmesi, hastalık semptomlarından 48-72 saat sonra pozitifleşmesi, antibiyotik kullanımından etkilenmemesi ve özgüllüğün %100 yakın olması nedeniyle değerli bir testtir. Hastalığın ciddiyeti ile idrar antijeninin duyarlılığı korelidir. Hücre duvarındaki lipopolisakkaritler üzerinde *L. pneumophila* için virülans ilişkili epitoplara saptanmıştır. Bu virülans ilişkili epitoplara taşıyan suşlar monoklonal antikorlar (Dresden paneli 3/1 veya MAb 2 uluslararası panel) ile saptanabilir. Toplum kaynaklı veya seyahat ilişkili lejyoner hastalığının en sık nedeni olan *L. pneumophila* SG 1 Mab 3/1 pozitif grupta testin duyarlılığı en yüksektir ve %95'lere varmaktadır. Virülansı daha az olan ve hastane kaynaklı Lejyoner hastalığında daha sık izole edilen *L. pneumophila* SG 1 Mab 3/1 negatif grupta ise %40'lara kadar düşmektedir. İdrar antijen testi olarak kullanılan ELISA ve kart testinin duyarlılık ve özgüllük oranları birbirine benzerdir. Avrupa ve Amerika'da bildirilen Lejyoner hastalığı olgularının yaklaşık %70-90'ında tam idrar antijen testleri ile konmaktadır. *L. pneumophila* SG 1 dışındaki diğer serogruplarda ve nonpneumophila türleri için güvenilir olmaması en büyük dezavantajıdır. Bununla birlikte idrar antijen testlerinin özellikle bakteriyel yükü fazla olan hastalarda *L. pneumophila* SG 1 dışındaki diğer serogruplar ve nonpneumophila türlerinde de pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır. Lejyoner hastaların yaklaşık %8'i idrarlarına antijen ekstrete etmemektedir.^(1,29,30,54) Kim ve ark.⁽⁵⁸⁾ deneysel hayvan çalışmasında daha önceden gösterilmiş olan ve tüm *Legionella* türlerinde ortak bulunan "peptidoglycan-associated lipoprotein" idrarda saptanabildiğini ve testin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu da tüm *Legionella* bakterilerini saptayabilecek idrar antijen testleri için umut vermektedir.

Direkt Floresan Antikor (DFA) boyama: Duyarlılığı %25-70 arasında değişmektedir ve duyarlılığı kültürden azdır. Monoklonal antikorların kullanılması ile %96-99 oranında yüksek bir özgüllüğe erişilmiştir. Özellikle salgınlar sırasında hızlı tamda kullanılacak bir testtir. Deneyimli personel ve teknik donanım gerektirir^(55,56).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR): PCR bazlı testler ribozomal RNA geni ile tüm *Legionella* türleri veya genellikle "macrophage infectivity potentiator" (*mip*) geni kullanılarak *L. pneumophila* tüm serogrupları saptanabilir. Balgam, invazif yollarla elde edilmiş alt solunum yolu örnekleri, nazofarengeal örnekler, idrar, kan, steril vücut sıvıları ve doku örneklerine

uygulanabilir. Duyarlılığı balgamda %40-99, invazif yollarla alınan alt solunum yolu örneklerinde %91-99, kan örneklerinde %38-60, idrar örneklerinde %26-70 olarak bildirilmiştir. Özgüllükleri oldukça yüksektir (2,59,60). PCR temelli testlerde kitlerin kontaminasyonu sonucu yalnızca pozitiflik oluşabileceği göz önünde tutulmalıdır. Standardizasyonunun sağlanamaması, pahalı olması, deneyimli personel ve laboratuvar ekipman gerektirmesi dezavantajıdır.

Seroloji: Epidemiyolojik çalışmalarda önemli bilgiler sağlar, fakat erken tanıda yararı sınırlıdır. Standart referans test olan indirek floresan antikor (IFA) testi ile *L. pneumophila* SG 1'e karşı antikor titresinde dört kat artışının gösterilmesi kesin tanı kriteridir. Duyarlılığı %41-75 arasında değişmektedir. Serokonversiyon saptanması haftalar alabilir. Bazı hastalarda antikor yanıtı dört haftadan daha uzun sürebilir. Erken antibiyotik tedavisi başlananlarda ve immünsüpresif hastalarda antikor yanıtı gelişmeyebilir. *L. pneumophila* SG 1 dışındaki türlere karşı özgüllüğü düşüktür. Çapraz reaksiyon verebilmesi, yalnızca pozitiflik oranının yüksek ve insidansının çok düşük olması nedeniyle *L. pneumophila* SG 1 dışındaki serogruplarda ve diğer nonpneumophila türlerinde spesifik antikor titresinin dört kat artışın gösterilmesi olası Lejyoner hastalığı tanısı koydurur. Hastaların yaklaşık üçte birinde özgül antikor yanıtı iki yıldan uzun süre saptanabilir. Bu nedenle tek serum örneğinde *Legionella* türlerine karşı antikor titresinin yüksek bulunması geçirilmiş enfeksiyonu da gösterebilir. Antikor alt tiplerinin IgM, IgG gibi bakılmasının akut enfeksiyon tanısında yararı sınırlıdır (55,56).

Tedavi:

Erken başlanan uygun tedavi yüksek olgu fetalite hızının azaltılmasındaki en önemli etkidir. Tedavide akciğer dokusuna, hücre içine özellikle alveolar makrofajlara geçişi iyi ve *Legionella* bakterisine karşı in vitro aktivitesi yüksek antibiyotikler tercih edilmelidir. Florokinolonlar, makrolidler, tetrasiklin, tigesiklin, trimetoprim-sulfametaksazol, rifampisin tedavide kullanılacak ilaçlardır. Rifampisin yüksek direnç geliştirme potansiyeli nedeniyle tedavide tek başına kullanılması önerilmemektedir. Florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin), yeni makrolidler (azitromisin, klaritromisin), ve doksisisiklin tedavide tercih edilebilecek ilaçlardır. Kemoterapi alan hastaların tedavisinde makrolidlerin ilaç etkileşimleri nedeniyle florokinolonlar kullanılmalıdır (61-64). Bazı çalışmalarda kinolonların makrolidlere göre mortaliteyi anlamlı olarak azaltmaya da kinolonlar ile tedavide ateş yanıtının daha erken, yan etkilerinin daha az ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (63). Fakat bu çalışmaların çoğunda ciddi seyirli olgu sayısı az olan ve olgu fetalite hızı düşük hastalardan oluşmaktadır. Cecchini ve ark. (64) yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında ise yoğun bakım ünitesi tedavisi gerektiren ve %69'u akut solunum sıkıntısı sendromu olan 211 hastayı retrospektif olarak irdelemişler. Florokinolon temelli tedavilerin mortaliteyi anlamlı oranda azalttığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmanın retrospektif olması, 10 yıl gibi uzun bir zaman dilimini içermesi, yoğun bakım ünitesinde son yıllardaki gelişmelerin değerlendirmeye alınmaması, makrolidlerde eski ve yeni ayrımının yapılmaması çalışmanın sınırlandırıcı noktaları olarak göze çarpmaktadır.

Antimikrobial duyarlılık testlerinin standardize olmaması nedeniyle sonuçları değerlendirmek zordur ve tedavide yol gösterici değildir. *Legionella* bakterisi için EUCAST ve CLSI'da antibiyotikler için bildirilmiş bir sınır değeri yoktur. Agar ve sıvı dilüsyon ile çalışılan konvansiyonel yöntemlerde kömürün (charcoal) bazı antibiyotiklere bağlayarak etkisini azaltması, hücre içindeki bakteriye etkiyi göstermemesi gibi dezavantajları vardır. İn vitro intrasölüler modeller ve hayvan

deneylemlerinin doğruluk oranları daha yüksektir ^(1,2). Yaptığımız bir çalışmada ülkemizde farklı bölgelerden elde edilen çevresel örneklerden izole edilen *Legionella* suşlarında sıvı dilüsyon yöntemi ile rifampisin, klaritromisin, azitromisin, siprofloksasin ve levofloksasin duyarlılığı araştırılmış ve test edilen antibiyotiklere karşı direnç saptanmamıştır ⁽⁶⁵⁾. Buna karşın literatürde çevresel örneklerde dirençli suşlar bildirilmektedir ⁽⁶⁶⁾. Fakat şu ana kadar klinik örneklerden izole edilen *Legionella* suşlarında sadece bir olguda siprofloksasine dirençli suş bildirilmiştir ⁽⁶⁷⁾.

Ciddi seyirli toplum kaynaklı pnömonilerde ampirik tedavi mutlaka Lejyoner hastalığını da içermelidir. Tedaviye yanıt çoğunlukla 2-3 günde alınır, bazen ateş yanıtı 5-7 güne kadar uzayabilir. Tedavi başlanan hastalar 48-72 saat içerisinde tekrar değerlendirilmelidir. Durumu kötüleşen veya yanıtız hastalar da tedavi başarısızlığı düşünülerek başka bir grup ajan denenebilir. İn vivo çalışmalarda kombinasyon tedavilerin etkin olduğu gösterilmişse de klinik çalışmalarda bu desteklenmemiştir ^(1,2,61,64). Ciddi seyirli olgularda ve akciğer dışı organ tutulumlarında klinisyenler tarafından kombinasyon tedavilerin (makrolid + florokinolon veya rifampisin) tercih edilmesi eğilimi vardır. Hastanın klinik durumu düzelince hızla monoterapiye geçilmesi yan etkilerin azaltılması açısından çok önemlidir. Nadiren de olsa özellikle immünsüpresif hastalarda başka mikroorganizmalar ile koenfeksiyon veya süperenfeksiyon olabileceği de akılda tutulmalıdır. En sık pnömokoklar ile koenfeksiyon bildirilmiştir ⁽⁶⁸⁾.

Tedavi süresi 5-14 gündür. Ciddi seyirli vakalarda ve immünsüpresif hastalarda tedavi hastaların klinik yanıtı ve laboratuvar parametrelerine göre 21 güne uzatılabilir. Endokardit gibi akciğer dışı organ tutulumlarında daha uzun süreli tedavi gerekir. Lejyoner hastalığında gastrointestinal sistemin sıklıkla tutulması ve antibiyotiklerin oral emilimin etkilenmesi ihtimali nedeniyle ciddi vakalarda başlangıçta parenteral tedavi tercih edilmelidir. Lejyoner hastalığın tedavisinde kullanılan ajanların oral emilimleri yüksektir. Bu nedenle klinik durumu düzelen ve oral alımı bozuk olmayan hastalarda biran önce oral tedaviye geçilmelidir. Oral tedaviye geçilmesi maliyet etkin, yan etkileri az ve hastanede kalış süresini kısalttığı için tercih edilmelidir ^(1,2,61-64, 69). Lejyoner hastalığında kullanılan ilaçların doz ve veriliş yolları Tablo-5’de özetlenmiştir.

Önleme Çalışmaları:

Hastane, otel gibi binaların su sistemlerinde *Legionella* bakterisinin kolonizasyonunu engellemek için su sistemi yönetim planı olmalıdır. Su sistemi yönetim planından sorumlu bir kişi tayin edilmeli, Lejyoner hastalığı hakkında eğitimli ve farkındalığı olan bir takım oluşturulmalıdır. Rutin koruyucu önlemler için yönelik kontrol listeleri oluşturulmalıdır. Yapılan işlemler iç ve dış kontroller için yazılı hale getirilmelidir.

Su sistemi yönetim planında temel strateji “sıcak su sıcak, soğuk su soğuk” olmalıdır. Biyofilm tabaka oluşumu engellenmelidir. Depolar düzenli temizlenmeli, suların akımını engelleyen durgun alanlar sistemden kaldırılmalıdır.

Kullanılmayan duş başlıkları ve musluklardan düzenli aralıklarla su akıtılmalıdır. Su sistemi bakım veya su kesintileri nedeniyle kısa bir süre devre dışı bile kalsa tekrar kullanıma sokulmadan önce dezenfekte edilmelidir. Sağlık bakımı veren merkezlerde şebeke suların hasta bakımında kullanımı sınırlandırılmalıdır ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

Lejyoner hastalığı vakalarının erken saptanması önleme stratejilerinin en önemli basamaklarından biridir. Hastane kaynaklı Lejyoner hastalarının tanısında kullanılacak spesifik testlerin (idrar antijen testi, kültür, vb) hastane laboratuvarında çalışılması sağlanmalıdır.

Çevresel sürveyans: Lejyoner hastası vakası saptanması durumunda olası kaynağın tespiti ve dekolonizasyonu için çevresel su sistemlerinin kültürü yapılmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC)'ye göre su sistemlerinde *Legionella* bakterisi araştırılmasını önerildiği durumlar şunlardır: Lejyoner hastalığı için yüksek risk içeren hastaları takip eden hastaneler, su sistemlerini kontrol limitleri içerisinde tutmakta zorlanan binalar ve hastane kaynaklı Lejyoner hastası olgusu bildirilmiş hastanelerdir ⁽⁷¹⁾. Dünya Sağlık Örgütü'nün *Legionella* ve lejyonelloz önleme kitabında ise hastane su sistemlerinde vaka çıkmadan da *Legionella* için rutin su kültürün alınmasını *Legionella* bakterisinin kolonizasyonunu önlemeye yönelik yapılan faaliyetlerinin validasyonu için önerilmektedir ⁽⁷²⁾.

Legionella kültüründeki zorluklar ve kültür alma sırasında bakterinin miktarının değişmesi su kültürlerinde bir sınır değer vermeyi zorlaştırmaktadır. Lejyoner hastalığı oluşturacak enfeksiyöz dozun miktarı da bilinmemektedir ⁽⁷³⁾. *Legionella* bakterisinin tipi, maruziyet yoğunluğu ve konakçı arasındaki ilişki Lejyoner hastalığın oluşmasında önemlidir. Avrupa *Legionella* enfeksiyonlarını inceleme, kontrol ve önleme teknik klavuzuna göre harekete geçilecek değerler soğutma kuleleri, SPA'larda ve soğuk-sıcak su sistemlerindeki örneklerde farklılıklar göstermektedir. Sıcak ve soğuk su sistemlerin örneklerinde 1000-10.000 KOB/L arasındaki üreme varsa alınan örneklerdeki üreme yüzdesine bakılması önerilmektedir. Alınan örneklerin az bir kısmında (%10-20) üreme varsa örneklerin tekrar alınması önerilmektedir. Tekrarlanan örneklerde benzer bir üremenin olması durumunda kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi ve gerekli herhangi bir düzeltici faaliyeti tespit etmek için risk değerlendirilmesinin yapılmasını önerilmektedir. Örneklerin büyük kısmı pozitifse düşük seviyede *Legionella* bakterisi ürese bile bu sistemin kolonizasyonunu göstereceğinden su sistemin dezenfeksiyonunu önermektedir. Örneklerde >10.000 KOB/L üreme varsa su örneklerin tekrarlanması, acilen kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi ve su sistemin dezenfeksiyonu düşünülmesi dahil risk değerlendirilmesi ile birlikte gerekli düzeltici faaliyetlerin yapılmasını önermektedir ⁽⁷⁰⁾. Dünya Sağlık Örgütü'nün *Legionella* ve lejyonelloz önleme kitabında sağlık bakımı veren ve Lejyoner hastalığı klasik risk faktörlere sahip hastaların olduğu bölgelerde hedeflenen seviye <1000 KOB/L, yüksek riskli hastaların bulunduğu bölgelerde ise hedeflenen seviye <50 KOB/L olarak bildirilmiştir ⁽⁷²⁾.

Ülkemizde Lejyoner Hastalığı Kontrol Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik ile Ulusal Lejyoner hastalığı laboratuvar ağı kurulmuştur. Hastane su sistemlerinin örneklerinde *Legionella* çalışılması için sadece bu laboratuvarlara izin verilmiştir. Rutin koruyucu önlemler kapsamında vaka çıkmasa dahi yataklı sağlık kurumu ve kuruluşlarında en az yılda bir kez su numunesi alınması; bünyesinde riskli birim olarak tanımlanan doku-organ transplantasyon ünitesi, hematoloji veya onkoloji servisleri içeren hastanelerde bu birimleri de temsil edecek şekilde eşit aralıklarla yılda 2 kez rutin numune alınması zorunlu kılınmıştır. Yataklı sağlık kurum ve kuruluşlarında vaka çıkması veya rutin çalışmalar sırasında alınan numunelerde herhangi bir üreme olması durumunda vaka sürveyans kapsamında aktif sürveyans çalışmalarının başlatılması önerilmektedir ^(10,57).

Dekontaminasyon yöntemleri

Binaların sıcak ve soğuk su sistemlerinde kullanılacak dekontaminasyon yöntemlerinden aşağıda kısaca değinilmiştir. Uygulanacak dekontaminasyon yöntemleri resmi gazetede yayınlanan dezenfeksiyon teknik tebliğ ile İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkındaki yönetmelikle uyumlu olması önerilir (74,75). Dezenfeksiyon amaçlı kullanılan biyosidler veya ürünler iyi kalitedeki bir su kaynağının ve düzenli su akışının olduğu bir su sisteminin yerini alamaz. Kötü mühendislik ürünü olan bir sistemin eksiklerini gideremez. Özellikle biyosid kullanılan yerlerden alınan su örneklerin *Legionella* negatif olması sistemin güvenli olduğunu göstermez (70).

Termal şok yöntemi: Sıcak su tanklarındaki su ısısının kısa sürede 70-80° C çıkarılması, son kullanım noktalarındaki 65° C veya üzerine olmasının sağlanması ve tüm musluklar ile diğer son kullanım alanlarından en az 5 dakika süre ile suyun akıtılmasıdır. Üç güne kadar bu yüksek ısı uygulanabilir. Özel bir ekipmana ihtiyaç duyulmaması en önemli avantajdır. Acil dezenfeksiyon veya uzun süreli kontrol programının bir parçası olarak kullanılabilir. Yüksek enerji ve insan gücüne ihtiyaç olduğundan büyük binalar için uygun değildir. Termostatik mikser kullanılan binalarda yararı sınırlıdır. Sistemin bu işlemden bir kaç hafta sonra tekrar kolonize olabileceği akılda tutulmalıdır. Haşlanma riskine karşı tedbirler alınmalıdır (70, 57, 76).

Sıcak suyun devamlı olarak 55-60° C arasında tutulması: *Legionella* bakterisi 50° C üzerinde 80-120 dakika, 60° C'de iki dakika yaşar. Sıcak su sistemlerinde su sıcaklığın son kullanım alanlarında 50° C üzerinde tutulması sistemin *Legionella* ile kolonizasyon olasılığını azaltır. Sistemden *Legionella* kolonizasyonunu tamamen yoketmezse de başka vakaların oluşmasını önleyebilmesi en büyük avantajdır. Kolay uygulanabilir ve kolay kontrol edilebilir. Yüksek enerji maliyeti ve haşlanma riski dezavantajdır (70,57, 76).

Klorlama: Klor (Cl) normal şartlarda gaz olan halojenlerden bir elementtir. Yüksek basınç altında sıkıştırıldığında sıvı hale geçer. Sodyum hipoklorit (NaClO) olarak sıvı halde ve kalsiyum hipoklorit (Ca(ClO)₂) olarak katı halde bulunur. Klor gazı suda çözüldüğünde hipoklorit (OCl⁻) ve hipokloröz (HOCl) asit oluşur. Hipokloröz asitin oksitleyici potansiyeli yüksektir ve hipoklorite göre dezenfektan etkisi daha fazladır. Düşük pH (6-7) da hipokloröz asit dominantken yüksek pH (8.5 ve üzeri)'inde hipoklorit dominant hale geçer. Bu nedenle yüksek pH'da klorün etkinliği azalır. Ucuz olması, basit kimyasal testlerle kolayca seviyesinin takip edilebilmesi en büyük avantajdır. Korozif olması ve organik maddelerle reaksiyonu sonucu trihalometanlar, haloasetik asit gibi kanserojen etkisinden şüphelenilen yan ürünlerin oluşması dezavantajdır. Sudaki serbest bulunan *Legionella* bakterileri 2 mg/L klor seviyesinde üç dakika içerisinde ölürken kist içerisindeki bakteri 50 mg/L klor seviyesinde 18 saate kadar canlı kalabildiği gösterilmiştir. *Legionella* bakterisinin dezenfeksiyonu için sudaki klor düzeyinin 1-2 mg/L arasında olması istenir. Şok hiperklorinasyon son kullanım noktaları dahil tüm sistemde 20-50 mg/L klor düzeyi olacak şekilde en az bir iki saat uygulanmasıdır. Şok klorlama yaparken suyun sıcaklığı 30° C altında olmalıdır (57, 70, 74-76).

Bromür: Klor gibi halojen bir elementtir. Suda çözüldüğünde oluşan hipobromüs veya hipobromit ile oksitleyici etki gösterir. Sudaki düzeyinin 2-3 mg/L arasında olması istenir. (70).

Monokloramin: Amonyak ihtiva eden suya klor veya klor ihtiva eden suya amonyak eklenmesi ile elde edilir. İçme sularında istenen konsantrasyonu 1-2 mg/L arasındadır. Zayıf bir dezenfektan olmasına rağmen klora göre daha uzun süre

bozunmadan kalması ve biyofilm tabakaya etkisinin daha fazla olması avantajdır ⁽⁷⁷⁾. Marchesi ve ark çalışmasında monokloramin ısıtma, klordioksit ve hidrojen peroksit göre *Legionella* kolonizasyonunu önleme daha etkin olduğu bildirilmiştir ⁽⁷⁸⁾.

Klor Dioksit: ClO₂ formülünde oluşan kimyasal bir bileşiktir. Mikroorganizmalardan elektron alarak onları hücre duvarını hasara uğratar. Genellikle hidroklorik asit (HCl) veya klor (Cl) gazı ile sodyum klorit (NaClO₂)'in bir jeneratör içindeki reaksiyonundan elde edilir. Klor dioksit aşırı derecede uçucudur ve yüksek konsantrasyonlarda kararlı olmadığından kullanılacağı yerde üretilmektedir. Dezenfektan etkisi için 0.3-0.4 mg/L olması arzulanır. Geniş bir pH da etkin olması, klora göre sıcaklıkta daha az uçucu olması avantajdır. Korozif olması, klorit veya klorat gibi zararlı yan ürünlerin oluşması dezavantajdır. Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Kurumu (EPA) klor dioksitin maksimum değerini 0.8 mg/L, klorit veya klorat için 1 mg/L olarak bildirmiştir. Klor dioksit *Legionella* kolonizasyonunu önlemede başarılı şekilde uzun süredir kullanılmaktadır ⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾.

Bakır (Cu)-Gümüş (Ag) iyonları: Cihaza bağlı elektrotlar tarafından oluşturulan bakır ve gümüş iyonlarının su dezenfeksiyonunda kullanılmasıdır. Mikroorganizmanın hücre duvarına etki ederek hücre permeabilitesini değişmesine, protein denatürasyonuna ve sonuçta lizise uğratarak hücrenin ölümüne neden olur. Cihaz üreticileri bakır ve gümüş iyonlarının 0.2-0.8 mg/L aralığında olmasını önerir. Sert sularda gümüş iyonlarının konsantrasyonunun elektrotlarda oluşan tortu nedeniyle sağlamanın zor olabileceği, izonizasyonun pH bağımlı olduğu akılda tutulmalıdır. Yüksek maliyeti ve moniterizasyonundaki zorluklar dezavantajdır. Amerika Birleşik Devletleri ve İspanya başta olmak üzere uzun zamandır kullanılmaktadır. Stout ve Yu'nun çalışmasında Amerika Birleşik Devletlerinde Bakır-Gümüş iyonizasyonu yöntemini kullanan 16 hastane irdelenmiş. Çalışmaya alınan bu hastanelerde daha önceden hastane-kaynaklı Lejyoner hastalığı tesbit edilmiş ve %65'i yüksek ısıtma ve flushing, ultraviyole, hiperklorizasyon dezenfeksiyon yöntemlerini kullanmış. Yaklaşık %47'inde *Legionella* kolonizasyonu için alınan son örneklerinde %30'dan fazla üreme saptanmış. Beş yıl sonra hastanelerin %50'inde ve 10 yıl sonra ise %47'inde alınan örneklerin hiçbirinde üreme saptanmamış. Bu süre boyunca da Lejyoner hastası tesbit edilmediği bildirilmiştir ⁽⁸¹⁾. Bununla birlikte 2015 yılında Bakır-Gümüş iyonizasyon yöntemini kullanan bir hastanede Lejyoner hastalığı salgını bildirilmiştir ⁽⁸²⁾.

Hidrojen peroksit uygulaması (H₂O₂): Hidrojen peroksit toksik olmayan, mutajenik ve karsinojenik etkisi gösterilmemiş güçlü bir oksitleyici dezenfektandır. Gümüşün bakterisidal etkisi ve sinerjisinden yararlanmak için Hidrojen peroksit'in gümüşle stabilize edilmiş formları vardır. Hidrojen peroksitin rutin kullanımlarda 15-20 ppm olacak şekilde kullanılması önerilmektedir. Dializ ünitelerini destekleyen su sistemlerinde kullanılmamalıdır. Hidrojen peroksitin *Legionella* kolonizasyonuna önlemede etkisi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ^(70, 83).

Ozonizasyon: Ozon güçlü bir oksitleyici ajandır. Biyosidal etkinliği klordan fazladır. İçme ve kullanma sularında 1-2 mg/L olması arzulanır ^(57,84).

Ultraviyole (UV) ışık uygulaması: UV ışık (254 nm) timin dimeri üreterek DNA replikasyonunu bozar ve bakteriyi öldürür. Biyofilm tabaka, ölü boşluklar, kör noktadaki *Legionella* bakterisine etkisi azdır. Rezidüel etkisi yoktur. Bu nedenlerle *Legionella* kontrolünde tek başına kullanılması önerilmemektedir. Bununla birlikte *Legionella* kontrolünde kullanımı

amaçlanan riskli ünitelere yakın yerleştirilmesi ile etkili olduğu gösterilmiştir. Kolay uygulanabilir olması, borulara zararlı etkisinin bulunmaması, suyun tat ve içilmesine etkisinin olmaması avantajıdır (70, 85, 86).

Terminal filtrasyon: Musluk ve duş başlıklarına *Legionella* ve diğer bakterileri önleyecek bakteri filtrelerinin yerleştirilmesidir. Hastanelerin özellikle yüksek riskli bölgelerinde enfeksiyonları önlemek amaçlı kullanılmaktadır (70).

Sonuç:

Lejyoner hastalığı *Legionella* türü bakterilerin neden olduğu ciddi bir pnömöni tablosudur. Su sistemlerinde kolonize olmuş *Legionella* bakterisinin inhalasyonu veya aspirasyonu temel bulaş yoludur. Bununla birlikte *L. longbeachae* başta olmak üzere toprak ve toprak ürünleri ile bulaşan Lejyoner hastalığı vakalarında azımsanılmıyacak düzeydedir. Erken başlanan uygun tedavi hayat kurtarıcıdır. Lejyoner hastalığı tanısında klinik ve laboratuvar özellikler güvenilir değildir ve özgül labratuvar testlerine ihtiyaç vardır.

Ülkemizde Lejyoner hastalığının gerçek insidansı bilinmemektedir. Bu nedenle toplum kaynaklı pnömönilerde Lejyoner hastalığının insidansını, hangi serogrup ve subgrupların hakim olduğunu, bölgelere göre farklılıklar olup olmadığını araştıran çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Lejyoner hastalığı tanısı koyacak özgül labratuvar testlerine sahip hastane sayısı da çok azdır. Lejyoner hastalığı için yüksek riskli hasta takip eden hastaneler başta olmak üzere hastanelerde en azından idrarda *Legionella* antijen testi ve *Legionella* kültürü yapılabilir. Lejyoner hastalığın tanısında labratuvar imkanları kısıtlı hastanelerden alınan veya ileri inceleme istenen örnekler Lejyoner Hastalığı İnceleme İstek Formu ile kendi illeri içerisindeki Halk Sağlığı Labaratuvarında veya Ulusal Referans Labaratuvar'ında çalıştırılabilmeside şüpheli vakalarda mutlaka dikkate alınmalıdır.

Lejyoner hastalığında olası kaynağın tesbiti ve dekolonizasyonu sonucu yeni vakaların önlenmesi nedeniyle epidemiyolojik önemi olan bir hastalıktır. Lejyoner Hastalığı Kontrol Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik ile hastane su sistemlerinde vaka çıkmasa dahi *Legionella* için yıllık su kültürlerin alınması zorunlu kılınmıştır. Hastaneler arasından ayırma yapılmaksızın yataklı sağlık kurum ve kuruluşlarında rutin çalışmalar sırasında *Legionella* için alınan numunelerin herhangi birinde üreme olması harekete geçilecek değer olarak kabul edilmektedir. Buda hastanelerde *Legionella* bakterisine yönelik biyosid ve ürünlerin gereksiz ve aşırı kullanılmasına neden olacaktır.

Kaynaklar:

1. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. Lancet 2016; 387(10016): 376-85.
2. Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, Stagg HR, Zhang N, Kumar K, Lortholary O, Zumla A, Abubakar I. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. Lancet Infect Dis 2014; 14(10):1011-21.
3. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, Harris J, Mallison GF, Martin SM, McDade JE, Shepard CC, Brachman PS. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med. 1977; 297(22):1189-97.

4. McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TR, Redus MA, Dowdle WR. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N Engl J Med 1977;297(22):1197-203.
5. Fisher-Hoch SP, Tobin J.O'H, Nelson AM, Smith MG, Talbot JM, Bartlett CLR., Gillett MB, Pritchard JE, Swann RA, Thomas JA. Investigation and control of an outbreak of Legionnaires' disease in a district general hospital. The Lancet 1981; 317 (8226): 932-936.
6. Erdoğan H, Arslan H. Domestically acquired Legionnaires' disease: Two case reports and a review of the pertinent literature. Balkan Med J 2016; 33(3):350-3.
7. Stout JE, Yu VL, Muraca P, Joly J, Troup N, Tompkins LS. Potable water as a cause of sporadic cases of community-acquired legionnaires' disease. N Engl J Med. 1992;326(3):151-5.
8. TC Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genelgesi (01.05.1996 tarihli).
9. TC Sağlık Bakanlığı Seyahat İlişkili Lejyoner Hastalığı Kontrol Programı Genelgesi (2001/34 sayılı, 01.05.2001 tarihli).
10. TC Sağlık Bakanlığı (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu)'ndan Lejyoner Hastalığı Kontrol Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik (2015/29354 sayılı, 13.05.2015 tarihli).
11. Burillo A, Pedro-Botet ML, Bouza E. Microbiology and epidemiology of Legionnaire's disease. Infect Dis Clin North Am 2017;31(1):7-27.
12. Beauté J; European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015. Euro Surveill. 2017; 22(27). pii: 30566..
13. Lau HY, Ashbolt NJ. The role of biofilms and protozoa in *Legionella* pathogenesis: implications for drinking water. J Appl Microbiol. 2009;107(2):368-78.
14. Surman-Lee S, Fields B, Hornei B, et al. Ecology and environmental sources of *Legionella*, pp: 29-38. In: BartramJ, Chartier Y, Lee JV, Pond K, Surman-Lee S (eds), *Legionella and the Prevention of Legionellosis*. 2007. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
15. van Heijnsbergen E, van Deursen A, Bouwknegt M, Bruin JP, de Roda Husman AM, Schalk JA. Presence and persistence of viable, clinically relevant *Legionella pneumophila* bacteria in garden soil in the Netherlands. Appl Environ Microbiol 2016;82(17):5125-31.
16. Whiley H, Bentham R. *Legionella longbeachae* and legionellosis. Emerg Infect Dis. 2011;17(4):579-83.
17. Hornei B, Ewig S, Exner M, Tartakovsky I, Lajoie L, Dangendorf F, Surman-Lee S, Fields B. Legionellosis pp: 1-28. In: BartramJ, Chartier Y, Lee JV, Pond K, Surman-Lee S (eds), *Legionella and the Prevention of Legionellosis*. 2007. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
18. Bridge JA, Edelstein PH. Oropharyngeal colonization with *Legionella pneumophila*. J Clin Microbiol 1983;18(5):1108-12.

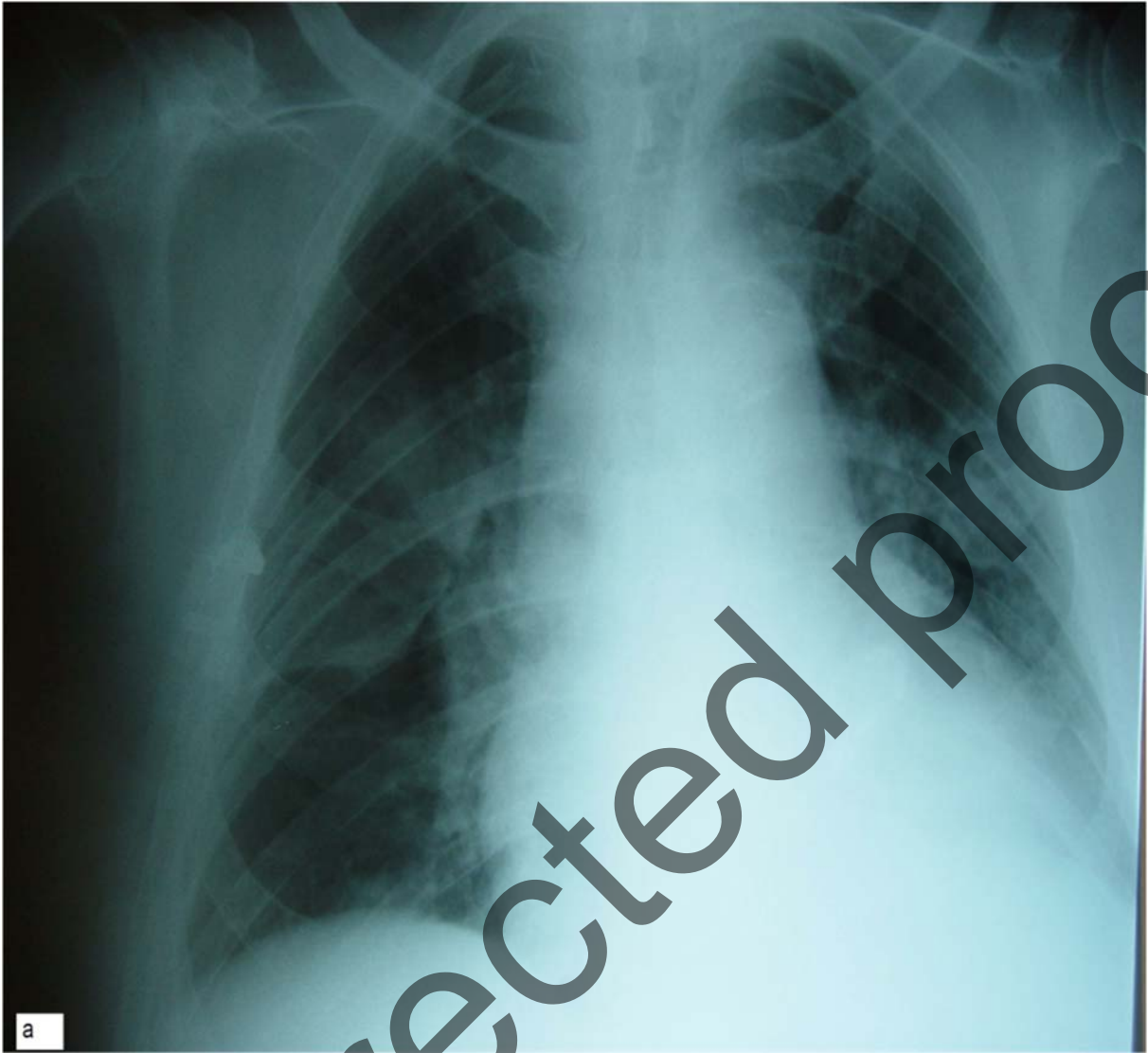
19. Correia AM, Ferreira JS, Borges V, Nunes A, Gomes B, Capucho R, Gonçalves J, Antunes DM, Almeida S, Mendes A, Guerreiro M, Sampaio DA, Vieira L, Machado J, Simões MJ, Gonçalves P, Gomes JP. Probable person-to-person transmission of Legionnaires' disease. *N Engl J Med* 2016;374(5):497-8.
20. Vural T, Ögünç D, Öngüt G, Ögünç D, Çolak D, Celeboğlu N, Kırbas Đ, Özdemir T. Antalya ve çevresinde saptanan beş yeni lejyoner hastalığı olgusu. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 4-9 Ekim 1998, Antalya. Kongre Özet Kitabı, s: 157.
21. Erdogan H, Erdogan A, Lakamdayali H, Yilmaz A, Arslan H. Travel-associated Legionnaires disease: clinical features of 17 cases and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68(3):297-303.
22. Canpolat M, Kumandas S, Yikilmaz A, Gumus H, Koseoglu E, Poyrazoğlu HG, Kose M, Per H. Transverse myelitis and acute motor sensory axonal neuropathy due to *Legionella pneumophila*: a case report. *Pediatr Int.* 2013;55(6):778-82.
23. Kiliç EC, Aksoy S, Sahin AR, Uzun N, Gökyigit M. The presentation of a transient hyperintense lesion with Legionnaires disease in a patient--is it a coincidence or an incidental finding? *Idegyogy Sz* 2013;66(1-2):63-6.
24. Karabay O, Tuna N, Ogutlu A, Gozdas HT. High ferritin and myoglobin level in legionella pneumonia: a case report and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54(2):381-3.
25. Erdogan H, Yilmaz A, Kal O, Erdogan A, Arslan H. Rhabdomyolysis-induced acute renal failure associated with Legionnaires' disease. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(4):345-6.
26. Akıncı E, Baran G, Erbay A, Çolpan A, Afaçan G, Bodur H. Legionnaires' disease: A case report. *T Klin J Microbiol-Infec* 2003; 2:28-31
27. Erdoğan H, Arslan H. Evaluation of a Legionella outbreak emerged in a recently opening hotel. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):240-9.
28. Ozerol IH, Bayraktar M, Cizmeci Z, Durmaz R, Akbas E, Yildirim Z, Yologlu S. Legionnaire's disease: a nosocomial outbreak in Turkey. *J Hosp Infect* 2006; 62(1): 50-7.
29. Joseph CA, Yadav R, Ricketts KD; European Working Group for Legionella Infections. Travel-associated Legionnaires disease in Europe in 2007. *Euro Surveill* 2009;14(18). pii: 19196..
30. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/legionnaires_disease/ELDSNet/Pages/index.aspx
31. Akbaş E. Türkiye'de seyahat ilişkili Lejyoner hastalığı: 1989-2001 arasında Avrupa Legionella İnfeksiyonları Çalışma Gurubu (EWGLI) tarafından bildirilen vakaların değerlendirilmesi. *AER Aylık Epidemiyoloji Raporu* 2002; 3:17-18.
32. Sepin Özen N, Tuğlu Ataman Ş, Emek M. Exploring the *Legionella pneumophila* positivity rate in hotel water samples from Antalya, Turkey. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 Mar 29. doi: 10.1007/s11356-017-8864-1. [Epub ahead of print]
33. Erdogan H, Arslan H. Colonization of *Legionella* species in hotel water systems in Turkey. *J Travel Med* 2007; 14(6):369-73.

34. Akbas E, Dalkılınc I, Gozalan A, Guvener E. *Legionella* spp in plumbing systems of hotels: a study in Aegean and Mediterranean coasts. *Flora* 1999; 4:258–266.
35. Uzel A, Uçar F, Hameş-Kocabaş EE. Prevalence of *Legionella pneumophila* serogroup 1 in water distribution systems in Izmir province of Turkey. *APMIS*. 2005;113(10):664-9.
36. İğnak S, Gürler B. An Investigation of *Legionella species* in the water system of a university hospital. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012; 42(3):110-114.
37. Akkaya Z, Özbal Y. Legionella researching in water depots' of different buildings in Kayseri. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2011; 20(1): 9-17.
38. Erdogan H, Turan H, Hasimoğlu R, Azap OK, Arslan H. Colonization of *Legionella* species in hospital water systems in Turkey. 7th international conference, Legionella 2009; October 13-17 2009, Paris, France. P184
39. Burak MD, Zeybek Z. Investigation of *Legionella pneumophila* and free living amoebas in the domestic hot water systems in İstanbul. *Turk J Biol* 2011;35 :679-685.
40. Türetgen I, Sungur EI, Cotuk A. Enumeration of *Legionella pneumophila* in cooling tower water systems. *Environ Monit Assess* 2005;100(1-3):53-8.
41. Erdogan H, Arslan H. Colonization of *Legionella species* in Turkish baths in hotels in Alanya, Turkey. *Environ Monit Assess* 2015;187(5):235.
42. Alim A, Hakgüdener Y, Poyraz O. *Legionella pneumophila* in thermal pools of hot springs in the central Anatolian district. *Mikrobiyol Bul* 2002;36(3-4):237-46.
43. Cunha BA. Legionnaires' disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24(1):73-105.
44. Dias A, Cysneiros A, Lopes FT, von Amann B, Costa C, Dionisio P, Carvalho J, Durão V, Carvalho G, Paula F, Serrado M, Nunes B, Marques T, Froes F, Bárbara C. The typical presentation of an atypical pathogen during an outbreak of Legionnaires' disease in Vila Franca de Xira, Portugal, 2014. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2017; 23(3): 117-123.
45. Mulazimoglu L, Yu VL. Can Legionnaires disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest* 2001;120(4):1049-53.
46. Sopena N, Pedro-Botet L, Mateu L, Tolschinsky G, Rey-Joly C, Sabrià M. Community-acquired legionella pneumonia in elderly patients: characteristics and outcome. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(1):114-9.
47. Erdogan H, Eldem HO. A patient with suspected myocarditis associated with Legionnaires' disease: A case report and review of the literature. *Mediterr J Infect Microbes Antimicrob* 2017; 6: 2.
48. Sabani E, Sarafidis PA, Lazaridis A, Kouloukourgiotou T, Stylianou K, Pantzaki A, Papagianni A, Efstratiadis G. A case of pulmonary-renal syndrome leading to the diagnosis of Legionnaires' disease. *Case Rep Nephrol* 2016; 2016: 4250819.

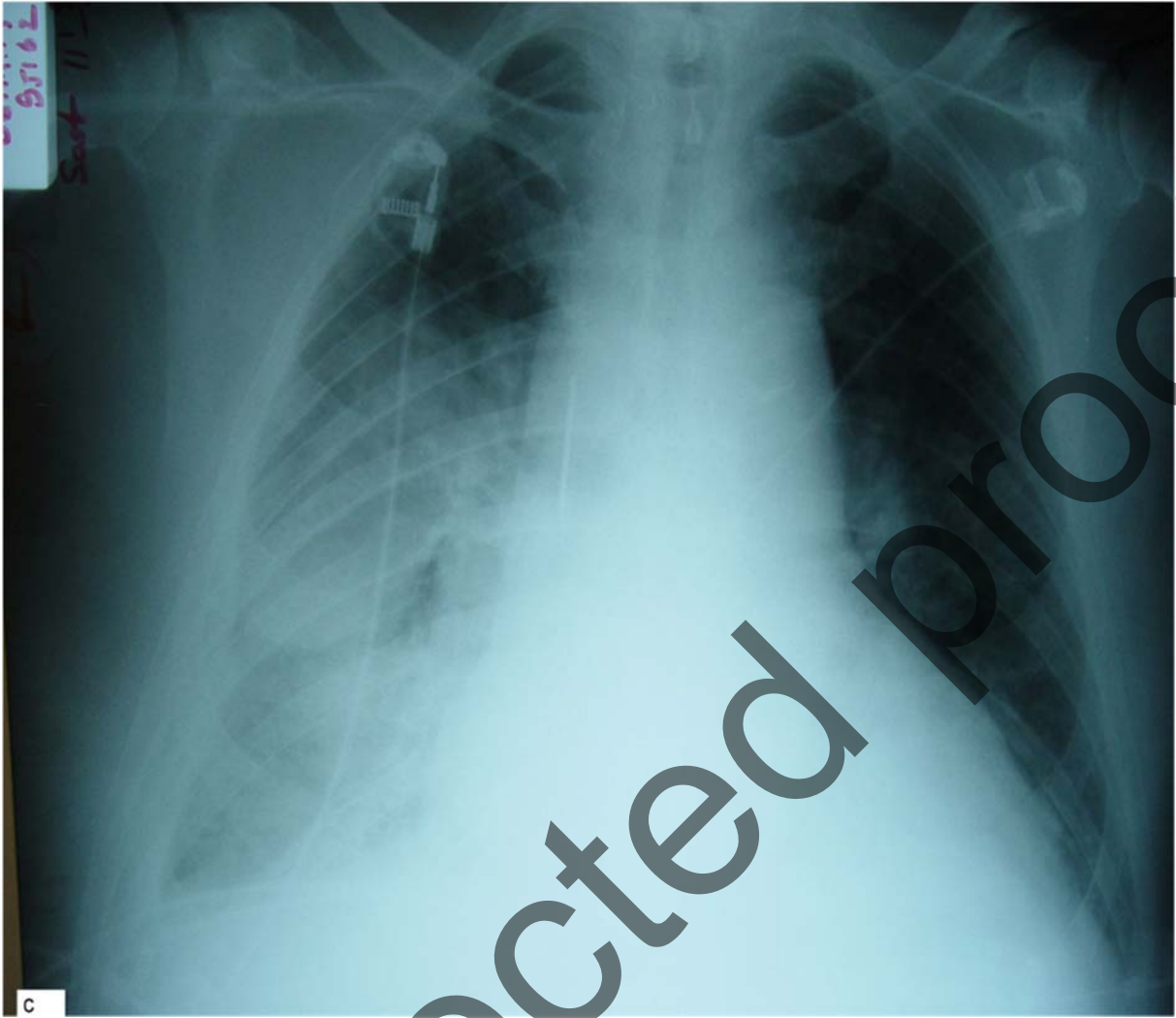
49. Isenman HL, Chambers ST, Pithie AD, MacDonald SL, Hegarty JM, Fenwick JL, Maze MJ, Metcalf SC, Murdoch DR. Legionnaires' disease caused by *Legionella longbeachae*: Clinical features and outcomes of 107 cases from an endemic area. *Respirology*. 2016;21(7):1292-9.
50. Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases of review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980; 59(3):188-205. Review.
51. Mittal S, Singh AP, Gold M, Leung AN, Haramati LB, Katz DS. Thoracic imaging features of Legionnaire's disease. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31(1): 43-54.
52. Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, File TM Jr, Breiman RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest* 2000;117(2):398-403.
53. Ingram JG, Plouffe JF. Danger of sputum purulence screens in culture of *Legionella* species. *J Clin Microbiol*. 1994 Jan;32(1):209-10.
54. Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. *J Med Microbiol* 2001;50(6):509-16.
55. Den Boer JW, Yzerman EP. Diagnosis of Legionella infection in Legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(12):871-8.
56. Pierre DM, Baron J, Yu VL, Stout JE. Diagnostic testing for Legionnaires' disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Aug 29;16(1):59.
57. http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/bulasici_hastaliklar_db/dokumanlar/lejyoner/lejyoner_hastaligi_Rehberi.pdf
58. Kim MJ, Sohn JW, Park DW, Park SC, Chun BC. Characterization of a lipoprotein common to *Legionella* species as a urinary broad-spectrum antigen for diagnosis of Legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 2003;41(7):2974-9.
59. Avni T, Bieber A, Green H, Steinmetz T, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone and compared to urinary antigen testing for detection of *Legionella spp.*: a systematic review. *J Clin Microbiol* 2016;54(2):401-11.
60. Peci A, Winter AL, Gubbay JB. Evaluation and comparison of multiple test methods, including real-time PCR, for *Legionella* detection in clinical specimens. *Front Public Health* 2016;4:175.
61. Gershengorn HB, Keene A, Dzierba AL, Wunsch H. The association of antibiotic treatment regimen and hospital mortality in patients hospitalized with *Legionella* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2015; 60(11):e66-79. doi: 10.1093/cid/civ157.
62. Garcia-Vidal C, Sanchez-Rodriguez I, Simonetti AF, Burgos J, Viasus D, Martín MT, Falco V, Carratalà J. Levofloxacin versus azithromycin for treating legionella pneumonia: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Mar 6. pii: S1198-743X(17)30127-1. doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.030. [Epub ahead of print]
63. Burdet C, Lepeule R, Duval X, Caseris M, Rioux C, Lucet JC, Yazdanpanah Y. Quinolones versus macrolides in the treatment of legionellosis: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(9):2354-60.

64. Cecchini J, Tuffet S, Sonnevile R, Fartoukh M, Mayaux J, Roux D, Kouatchet A, Boissier F, Tchir M, Thyrault M, Maury E, Jochmans S, Mekontso Dessap A, Brun-Buisson C, de Prost N. Antimicrobial strategy for severe community-acquired legionnaires' disease: a multicentre retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Feb 13. doi: 10.1093/jac/dkx007. [Epub ahead of print]
65. Erdogan H, Can F, Demirbilek M, Timurkaynak F, Arslan H. In vitro activity of antimicrobial agents against *Legionella* isolated from environmental water systems: first results from Turkey. *Environ Monit Assess* 2010; 171(1-4):487-91.
66. Massip C, Descours G, Ginevra C, Doublet P, Jarraud S, Gilbert C. Macrolide resistance in *Legionella pneumophila*: the role of LpeAB efflux pump. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jan 30. pii: dkw594. doi: 10.1093/jac/dkw594. [Epub ahead of print]
67. Bruin JP, Koshkolda T, IJzerman EP, Lück C, Diederer BM, Den Boer JW, Mouton JW. Isolation of ciprofloxacin-resistant *Legionella pneumophila* in a patient with severe pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(10):2869-71.
68. Tan MJ, Tan JS, File TM Jr. Legionnaires disease with bacteremic coinfection. *Clin Infect Dis* 2002;35(5):533-9.
69. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, Stout JE, Khashab MM, Olson WH, Tennenberg AM. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest.* 2004;125(6):2135-9.
70. European technical guidelines for the prevention, control and investigation, of infections caused by *Legionella* species . June 2017.
71. <https://www.cdc.gov/legionella/maintenance/wmp-toolkit.html>
72. Exner M, Hartemann P, Lajoie L. Health-care facilities pp: 89-102. In: Bartram J, Chartier Y, Lee JV, Pond K, Surman-Lee S (eds), *Legionella and the Prevention of Legionellosis*. 2007. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
73. O'Brien SJ, Bhopal RS. Legionnaires' disease: the infective dose paradox. *Lancet.* 1993;342(8862):5-6.
74. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/08/20150826-21.htm>
75. <http://www.saglik.gov.tr/TR%2C10473/insani-tuketim-amacli-sular-hakkinda-yonetmelik.html>
76. Borella P, Bargellini A, Marchegiano P, Vecchi E, Marchesi I. Hospital-acquired *Legionella* infections: an update on the procedures for controlling environmental contamination. *Ann Ig.* 2016 Mar-Apr;28(2):98-108ç
77. Freije MR. Formulating a risk reduction strategy for waterborne pathogens in hospital water systems. *Am J Infect Control.* 2005;33(5 Suppl 1):S50-3.
78. Marchesi I, Ferranti G, Mansi A, Marcelloni AM, Proietto AR, Saini N, Borella P, Bargellini A. Control of *Legionella* Contamination and Risk of Corrosion in Hospital Water Networks following Various Disinfection Procedures. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(10):2959-65.

79. Marchesi I, Marchegiano P, Bargellini A, Cencetti S, Frezza G, Miselli M, Borella P. Effectiveness of different methods to control legionella in the water supply: ten-year experience in an Italian university hospital. *J Hosp Infect.* 2011;77(1):47-51.
80. Zhang Z, McCann C, Stout JE, Piesczynski S, Hawks R, Vidic R, Yu VL. Safety and efficacy of chlorine dioxide for Legionella control in a hospital water system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28(8):1009-12.
81. Stout JE, Yu VL. Experiences of the first 16 hospitals using copper-silver ionization for Legionella control: implications for the evaluation of other disinfection modalities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(8):563-8.
82. Demirjian A, Lucas CE, Garrison LE, Kozak-Muiznieks NA, States S, Brown EW, Wortham JM, Beaudoin A, Casey ML, Marriott C, Ludwig AM, Sonel AF, Muder RR, Hicks LA. The importance of clinical surveillance in detecting legionnaires' disease outbreaks: a large outbreak in a hospital with a Legionella disinfection system-Pennsylvania, 2011-2012. *Clin Infect Dis.* 2015;60(11):1596-602.
83. Casini B, Aquino F, Totaro M, Miccoli M, Galli I, Manfredini L, Giustarini C, Costa AL, Tuvo B, Valentini P, Privitera G, Baggiani A. Application of Hydrogen Peroxide as an Innovative Method of Treatment for Legionella Control in a Hospital Water Network. *Pathogens.* 2017; 6(2). pii: E15.
84. Efficacy of ozone in eradication of Legionella pneumophila from hospital plumbing fixtures. P H Edelstein, R E Whittaker, R L Kreiling, C L Howell *Appl Environ Microbiol.* 1982; 44(6): 1330-1333.
85. Cervero-Aragó S, Sommer R, Araujo RM. Effect of UV irradiation (253.7 nm) on free Legionella and Legionella associated with its amoebae hosts. *Water Res.* 2014; 67:299-309.
86. Nogueira R, Utecht KU, Exner M, Verstraete W, Rosenwinkel KH. Strategies for the reduction of *Legionella* in biological treatment systems. *Water Sci Technol.* 2016; 74(4):816-23



Resim 1.



Resim 2.



Resim 3.

Uncorrected proof

Tablo 1: Türkiye’de çevresel su örneklerinde *Legionella* araştıran alışmalar
Lp: *Legionella pneumophila* , SG: serogrup

Yazar	Yıl	Örneğin çalışıldığı yer	Örneklerin alınma yeri	Alınan Örnek Miktarı (n)	<i>Legionella</i> üreyen örnek n(%)	<i>Legionella</i> türü
Burak ve ark. (39)	-	İstanbul	Ev	61	13(%21,3)	Lp SG2-14 (%87,5) Lp SG 1 (%12,5)
Sepin Özen ve ark (32)	2010	Antalya	Otel	1403	142(%10,1)	Lp SG2-14 (%85,2) Lp SG 1 (%14,8)
Akkaya ve ark (37)	2008	Kayseri	Hastane, otel, mesken, okul	120	8 (%6,7)	Lp SG2-14 (%62,5) Lp SG 1 (%37,5)
Uzel ve ark (35)	2000	İzmir	Otel	168	128 (%76,2)	Lp SG2-14 (%6,3) Lp SG 1 (%85,9) Nonpneumophila (%7,8)
İğnak ve ark (36)	2006-2007	İstanbul	Hastane	100	7(%7)	Lp SG 1 (%42,9) Nonpneumophila (%57,1)
Türetgen ve ark (40)	1996-2000	İstanbul	Soğutma kulesi	103	267 (%26)	Lp SG 1 (%44)
Erdoğan ve Arslan (33)	2003-2005	Alanya	Otel	491	93 (%18,9)	Lp SG 6 (%63,5) Lp SG1 (%21,5)
Erdoğan ve Arslan (41)	2003-2013	Alanya	Türk hamamı	135	18 (%13,3)	Lp SG 6 (%55,6) Lp SG1 (%22,2)
Alim ve ark (42)	2001	İç Anadolu Bölgesi	Kaplıcaların termal havuzları	209	24 (%11,5)	Lp SG2-14 (%83,4) Lp SG 1 (%8,3)
Erdogan ve ark (38)	2006	Ankara, İzmir, Konya, Alanya	Hastane	125	34 (%27,2)	LpSG1 (%58,8) LpSG6 (%35,3)
Akbaş ve ark (34)	195-1997	Ege ve Akdeniz Bölgesi	Otel	592	92 (%15,5)	Lp SG2-14 (%89,4) Lp SG 1 (%6,3) Nonpneumophila (%4,2)

Tablo-2: Literatürde bildirilmiş bazı çalışmalarda Lejyoner hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Kirby ve ark (n:65)	Dias ve ark (n:43)	Isenman ve ark (n:107)	Erdogan ve ark (n:17)
Kaynak	Hastane kaynaklı	Toplum kaynaklı	Toplum kaynaklı*	Seyahat ilişkili
Yaş, ortalama (yıl)	59	56	65	61
Cinsiyet, E/K (%)	95/5	61/40	63/37	47/53
Eşlik eden hastalıklar (%)				
KOAH/astma	22	21	19	12
Diabetes mellitus	9	16	13	41
Kanser	29	2	10	--
İmmünsüpresyon	42	0	8	--
Sigara içiciliği	72	77	16	35
Semptom ve bulgular (%)				
Kuru öksürük	92	63	38	65
Produktif öksürük	54	16	46	11
Göğüs ağrısı	33	33	--	24
Solunum sıkıntısı	36	40	--	41
Diyare	47	21	18	47
Bulantı/kusma	25	21	28	29
Baş ağrısı	28	35	41	47
Bilinç değişikliği	38	35	9	35
Ateş ≥ 39.4 °C	79	63	-	47
Relatif bradikardi	60	-	-	53
Laboratuvar bulguları (%)				
Lökositoz ($>12\ 000/mm^3$)	78	49	-	94
CRP yüksekliği (>200 mg/dL)	-	-	69	77
Hiponatremi (Na < 130 mEq/L)	54	21	12	41
Karaciğer enzimlerinde bozukluk (SGPT veya SGOT)	49	55	62	59
Hipofosfatemisi (≤ 2.7 mg/dL)	51	43	-	58
CK yüksekliği (>168 IU/L)	2	29	-	40
Kreatin yüksekliği (>1.3mg/dL)	--	51	28	35
YBÜ ihtiyacı (%)	32	16	25	65
Mortalite (%)	25	0	5	24

* *Legionella longbeache* etken olduğu Lejyoner hastaları

*Monoklonal antikorlar ile yapılan boyamalarda

Tablo-3: Lejyoner hastağı tanısında kullanılan testlerin duyarlılığı, özgülüğü, avantajları ve dezavantajları

Tanısal testler	Duyarlılığı (%)	Özgülüğü (%)	Avantajları	Dezavantajları
İdrar antijeni	40-95	≥99	-Erken pozitifleşir -Kolay uygulanabilir -Kısa sürede sonuç verir -Antibiyotik kullanımından etkilenmez	-Sadece <i>L. pneumophila</i> SG 1 tanısında güvenilir -Uzun süre pozitif kalabilir
Kültür	25-81	100	-Altın standarttır -Bütün <i>Legionella</i> türlerini saptayabilir -Kaynağın saptanmasında çok önemli bilgi verir	-Lejyoner hastalarının yarısından fazlası nonproduktiftir. -Rutin vasatlarda üremez -Spesifik besiyerine ihtiyaç vardır -Koloni morfoloji gelişimi için en az 3-5 günlük süre gerekir
Serolojik testler	41-75	96-99	-Epidemiyolojik çalışmalarda değerlidir	- <i>L. pneumophila</i> dışındakilerde güvenilirliği azdır. -Serokonversiyon için 4-12 haftalık süreye ihtiyaç vardır. -Erken tanıda yararı sınırlıdır.
PCR	40-99	95-100	-Geniş bir örneğe (balgam, kan, idrar, vb) uygulanabilir. - <i>L. pneumophila</i> dışındaki diğer türleri ve serogrupları saptayabilir -Erken tanıda yararlıdır	-Standardizasyonu sağlanamamıştır -Laboratuvar ekipmanı gerektirir -Pahalıdır
Direkt Floresan Antikor (DFA) Boyama	25-70	96-99*	-Kısa sürede sonuç verir -Erken tanıda yararlıdır	-Balgamda bakterinin görülebilmesi için yüksek miktarda olması gerekir -Deneyimli personele ihtiyaç vardır -Duyarlılığı kültürden azdır

Tablo -4: Pnömoniye ait klinik ve/veya radyolojik bulguları olan hastalarda Lejyoner hastalığının tanı kriterleri

Kesin vaka:

1. Balgam, akciğer dokusu, plevral sıvı veya diğer klinik örneklerin kültürlerinde *Legionella* bakterisinin izolasyonu
2. İdrarda *L. pneumophila* SG 1 antijeni saptanması
3. *L. pneumophila* SG 1'e karşı serum antikor titresinin (IFA veya ELISA ile) ≥ 4 kat arttığının gösterilmesi

Olası vaka:

1. Solunum yolu sekresyonları veya akciğer dokusunda; monoklonal antikorların kullanıldığı DFA boyama ile *Legionella* antijeninin gösterilmesi
2. *L. pneumophila* SG 1 dışındaki *Legionella* türlerine karşı antikor titrelerinin (IFA veya ELISA ile) ≥ 4 kat arttığının gösterilmesi
3. Tek serum örneğinde *Legionella* türlerine karşı antikor titresinin (IFA veya ELISA ile) $\geq 1/256$ bulunması
4. Solunum yolu sekresyonları, akciğer dokusu, steril vücut sıvısı gibi klinik örneklerde PCR ile *Legionella* nükleik asitlerin saptanması

Tablo-5: Lejyoner hastalığı tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar ve dozları

Siprofloksasin	400 mg IV günde üç kez 750 mg PO günde iki kez
Levofloksasin	500 mg IV veya PO günde iki kez, 750 mg IV veya PO günde bir kez
Moksifloksasin	400 mg PO günde bir kez
Klaritromisin	500 mg IV veya PO günde iki kez
Tigesiklin	100 mg açılış dozu takiben 50 mg IV günde iki kez
Azitromisin*	1 gr açılış dozu, 500 mg IV veya PO günde bir kez
Eritromisin*	500 mg IV veya PO günde dört kez
Doksisiklin*	100 mg IV veya PO günde iki kez
Trimetoprim-sulfametoksazol**	160 mg (trimetoprim) IV veya oral günde üç kez
Rifampisin**	300 mg (PO) günde iki kez

IV: intravenöz, PO: oral

*IV formu ülkemizde olmayan antimikrobiyal ilaçlardır.

** Ciddi vakalarda kombinasyon tedavisi için kullanılabilir.

© 2018. This work is published under
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> (the “License”).
Notwithstanding the ProQuest Terms and Conditions, you may use this
content in accordance with the terms of the License.