

LEJYONER HASTALIĞI VE TURİZM*

Tümer VURAL*, Elif ODABAŞ KÖSE**

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, ANTALYA

ÖZET

Lejyoner hastalığı etkeni Legionella pneumophila'nın taksonomik yeri, özellikleri, üremesi, oluşturduğu hastalığın bulaşması, klinik belirtileri, tanısı ve tedavisi konusunda bilgiler özetlenmiş, turizmle ilişkisi konusu üzerinde durulmuştur.

Anahtar sözcükler: Legionella pneumophila, lejyoner hastalığı

SUMMARY

Legionnaires' Disease and Tourism

Informations were summarized for the taxonomy, properties and growth of Legionelle pneumophila, the etiological agent of Legionnaires' disease, and the spread, clinical signs, diagnosis and treatment of the disease were outlined with special emphasis for its importance for tourism.

Key words: Legionella pneumophila, legionnaires' disease

Amerikan Lejyonları Pensilvanya Departmanının eli sekizinci geleneksel yıllık toplantısı 21-24 Temmuz 1976'da Philadelphia'da Statford otelinde toplanmış ve toplantıya yaklaşık 4400 kişi katılmıştır. Bunların arasından 182'si bilinmeyen bir nedenden ötürü hastalanmış, 147 (% 81) kişi hastaneye kaldırılmış, 29 (% 16) kişi hayatını kaybetmiştir. Yoğun çalışmalar sonucu, salgının etkeni ancak aylar sonra CDC (Hastalık Kontrol Merkezi)'den Dr. Joseph McDade ve ark.⁽⁸⁾ tarafından, ölen hastaların akciğer otopsi materyallerinden izole edilmiştir.

Brenner ve ark.⁽¹⁾ lejyoner hastalığında etken olan bakterinin sınıflandırılması için yaptıkları çalışmalar sonucunda DNA'daki guanin-sitozin oranını % 39 ve genomun moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 2.5×10^9 olarak bulmuşlardır.

Bu bilgiler temel alınarak yeni izole edilen bu bakteri, hiçbir taksonomik gruba uymadığından yeni bir familya; Legionellaceae familyası, yeni bir cins; Legionella cinsi, yeni

bir tür; pneumophila türü olarak sınıflandırılmıştır. Legionella pneumophila ismi legion (Amerikan lejyonları), pneumo (Yunanca; akciğer), philos (Yunanca; seven) kelimelerinden türetilmiştir⁽¹⁵⁾.

Legionellaceae ailesi Proteobacteria'nın gamma-2-subgrubuna aittir. Bu ailede yer alan Legionella cinsinin prototipi ve lejyoner hastalığının en sık gözlenen etyolojik ajanı olan L.pneumophila 17 serogrup içermektedir. İnsanlarda gözlenen infeksiyonların çoğundan ise L.pneumophila serogrup 1, 4 ve 6 sorumludur.

Legionellaceae ailesi üyeleri soluk boyanan Gram negatif, aerobik, sporsuz, kapsülsüz çomaklardır. 0.3-0.9 µm genişliğinde, 2-20 µm uzunluğundadırlar. Dokuda ve klinik örneklerde, organizmalar kokobasil morfolojisinde olup, uzamış filamentöz formları ise bazı kültür besiyerlerinde üretildikten sonra görülebilmektedir. Legionellaceae ailesi üyeleri aerobik ve besinsel yönden müşkülpesent olarak

Yazışma adresi: Tümer Vural. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

Tel.: (0242) 227 44 89

e-posta:stumer@akdeniz.edu.tr

Alındığı tarih: 02.08.2004, revizyon kabulü: 09.08.2004

*19.ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde Kahvaltılı Oturum-9 sunumu (30 Mayıs-03 Haziran 2004, Antalya).

nitelendirilmektedir. Üremek için L-sistein ve demir tuzlarına gereksinim duymaktadırlar. pH'sı 6.9'a tamponlanmış "charcoal yeast extract agar" (BCYEa) bu organizmanın izolasyonu için kullanılan temel besiyeridir.

L.pneumophila selektif besiyerlerinde yavaş üremektedir. Makroskopik olarak kolonilerin görülmesi dört ila yedi günü almaktadır. Ayırıcı stereomikroskop altında, koloni yüzeyleri karakteristik buzlu cam şeklinde görünmektedir.

L.pneumophila katalaz enzimi içermektedir. Fakat diğer katalaz pozitif bakterilerle karşılaştırıldığında reaksiyon zayıftır. *L.pneumophila* karbonhidratları parçalayamaz. Oksidaz, üreaz ve nitrat negatiftir. Jelatini eritir. Hippuratu güçlü olarak hidroliz eder. Tirozin içeren besiyeri üzerinde yayılabilen, melanin benzeri kahverengi bir pigment yapar. Uzun dalga boylu ultraviyole ışığına maruz kaldığında ise agar besiyerinde sarı yeşil pigment yapar⁽⁶⁾.

Legionella türleri çok sayıda enzim ve potansiyel toksin üretmektedir. Bunlar, hemolizin, proteaz, esteraz, fosfotaz, aminopeptidaz ve endonükleazlardır.

L.pneumophila için doğal habitat, akuatik ortamlardır. Bunlar nehirler, göller, ırmaklar ve termal sulardır. Çevrede *Legionella* türleri ekstraselüler olarak çoğalmazlar ve protozoonların parazitleri olarak yaşamaktadırlar. Bu konak-parazit ilişkisi *L.pneumophila* ekolojisinin ve patogenezinin merkezini oluşturmaktadır. Amiplerin 15 türü ve kirpikli protozoonların iki türü, *Legionella* türleri için potansiyel çevresel konak olarak kabul edilmektedir. *Legionella* türlerinin çoğalabilmesi için uygun sıcaklık olan 35°C'de protozoon içinde fazlasıyla çoğalarak protozoonların lizisine yol açabilmektedirler. Bu aşamadan sonra parazitik olarak yaşayarak besinsel olarak yetersiz habitatlarda çoğalabilmektedirler⁽⁷⁾.

Çeşitli protozoon türlerinin içinde intraselüler çoğalma, akuatik sistemlerde *Legionella* türlerinin çoğalması için ilk mekanizma olarak ileri sürülmektedir. Alveolar makrofajlar ve amiplerin enfeksiyonunun ortak bir temele sahip olduğu kabul edilmekte ve *Legionella* türleri bu hücrelerin içerisinde yaşayıp çoğalabilmektedir. *Legionella* türlerinin bu yeteneğinin, protozoonlar içinde üremeye önceden adapte olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir⁽⁷⁾.

L.pneumophila su florasını kullanarak sediment ve katı yüzeylere tutunmakta ve besinsel akümülyasyondan yararlanmaktadır. Sediment ve çevresel mikrofloranın kombinasyonu (nonsteril sediment) *L.pneumophila*'nın canlılığı ve üremesi için önemli faktörlerdir.

Doğada düşük konsantrasyonlarda bulunmasına karşın, insan yapımı sistemlerde (soğutma kuleleri, su dağıtım sistemleri ve depoları) uygun su sıcaklığı, fiziksel korunma ve besin kaynağı gibi koşullar sağlandığından daha yoğun olarak bulunmaktadırlar⁽¹⁰⁾.

Su dağıtım sistemleri, *Legionella* türlerinin yayılımı

açısından primer kaynaklardır.

Legionella türlerinin en çok bulunduğu ve amplifiye olduğu alanlar :

- Soğutma kuleleri ve klima cihazlarının suyu,
- Sıcak ve soğuk su sistemleri,
- Su tankları,
- Evaporatör ve nebulizörler,
- Duş başlıkları ve sıcak su muslukları,
- Hastanelerde bulunan solunum terapi ekipmanları,
- Termal banyolar, çamurlar ve kaplıcalardır.

Ayrıca oda nemlendiricilerinin de, *L.pneumophila* içeren aerosoller yaydığı saptanmıştır⁽¹²⁾.

L.pneumophila'nın yayılımı kesin değildir. Hava yolu ile yayılma üstün gelen tezdır, ancak aspirasyon veya solunum yolları manüplasyonları sırasında, kontamine suyun direkt alımı ile de bulaşabilmektedir.

Lejyoner hastalığının insidansı, su rezervlerinin mikroorganizma ile kontaminasyon derecesine, kontamine su ile temas eden kişinin duyarlılığına ve etkenin organizmaya giriş konsantrasyonuna bağlıdır. Ancak enfeksiyonun saptanabilmesinde, özel laboratuvar testlerinin varlığı da önemlidir. Laboratuvar tanı yöntemlerinin yetersizliği nedeni ile, *Legionella* enfeksiyonlarının bilinenden çok daha fazla olabileceği belirtilmektedir.

Lejyoner hastalığına yakalanmada bazı kabul edilmiş risk faktörleri vardır:

- Sigara içiciliği
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)
- Yaş
- İmmünyetmezlik: Lejyoner hastalığı için temel risk faktörüdür ve sadece *L.pneumophila* için değil, diğer türler için de pnömoni oluşturabilme nedenidir
- Kortikosteroid uygulanması
- Transplantasyon: Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer ve kemik iliği nakilleri en yüksek riskteki gruplardır
- Hairy-cell lösemi
- AIDS ve nötropeni.

Çocuklarda enfeksiyon nadirdir ve sadece immünyetmezlikli çocuklarda bildirilmiştir^(9,11).

L.pneumophila, toplumdan kazanılmış diğer pnömoni etkenlerine göre, daha ciddi bir hastalığa neden olmaktadır. *Legionella* türlerinin insan enfeksiyonlarındaki patojenitesi, konak hücreleri invaze edebilme yeteneğine bağlıdır. Solunum yoluyla alınan mikroorganizma, solunum yolları epitel hücrelerine adere olarak mukosilyer temizleme işleminden kurtulur. Bu nedenle sigara kullanan, alkolik veya kronik akciğer hastalığı olan kişilerde enfeksiyon riski yüksektir.

Mikroorganizma alveollere ulaştıktan sonraki tablo, hem bakterinin virulansına hem de konağın savunma yeteneğine bağlıdır. Konak defansındaki primer komponent, alveoler

makrofajlardır. Alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilen *L.pneumophila*, ribozom ile ilişkili, özelleşmiş bir fagozom ile kuşatılır. Ancak mikroorganizmayı kuşatan fagozom, lizozom ile füzyon yapamadığından, mikroorganizma lizozomların mikrobisidal etkisinden kurtulur ve makrofaj rüptüre olana dek çoğalır. Hücre rüptüre olduktan sonra ortamdaki bakteriler, yeni hücreler tarafından fagosite edilir ve siklus yeniden başlar⁽²⁾.

Diğer intraselüler patojenler gibi, *L.pneumophila*'ya karşı primer konak defansı, hücresel bağışıklık aracılığı ile gerçekleştirilir. Lejyoner hastalığı; AIDS hastaları, kortikosteroid alan hastalar, transplant hastaları ve hairy cell lösemili hastalar gibi hücresel bağışıklığı deprese hastalar için daha yaygın ve ciddi bir enfeksiyondur^(9,11).

İn-vitro çalışmalar, konak savunmasında humoral bağışıklığın sekonder bir rol oynadığını göstermiştir.

Legionella enfeksiyonları, Pontiac ateşi ve lejyoner hastalığı olarak iki formda görülmektedir. Klinik ve epidemiyolojik olarak iki farklı sendromun görülmesinin nedenini açıklamak için birkaç teori geliştirilmiştir. Pontiac ateşinin kişinin, bakterinin düşük konsantrasyonlarına maruz kalmasından ya da insan fagositik hücrelerinde intraselüler olarak bakterinin çoğalabilme yetersizliğinden meydana geldiği öne sürülmektedir.

Pontiac ateşi, akut, kendi kendini sınırlayan, grip benzeri bir hastalıktır. İnkübasyon periyodu 24-48 saattir ve enfeksiyon etkenini alan insanların % 90'ından fazlasının bu hastalığa yakalandığı saptanmıştır. Önemli semptomlar kas ağrısı, kırıklık, ateş, ürperme ve baş ağrısıdır. Hafif öksürük olmasına karşın pnömoni görülmez. Göğüs grafisi açıktır. Antibiyotik tedavisi gereksizdir ve birkaç gün içinde bütün hastalarda iyileşme görülür.

Pnömoni, lejyoner hastalığının önemli şeklidir. İnkübasyon periyodu 2-10 gün arasında değişmektedir. Hastalığın erken döneminde hastada ateş, kas ağrısı, kırıklık, anoreksi ve baş ağrısı görülmektedir.

Öksürük başlangıçta yumuşak ve azdır. Bazen balgam çizgi şeklinde kanlı görünebilir. Fakat yoğun kanlı balgam nadirdir. Göğüs ağrısının, plöretik ya da non-plöretik olması, bazı hastalar için önemli bir özelliktir.

Diyare, olguların % 25-50'sinde görülmektedir. Dışkı sulu olup, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı olguların % 10-20'sinde görülür. Nörolojik semptomlar, baş ağrısı ve letarjiden ensefalopatiye kadar değişiklik gösterir. Mental durumdaki değişiklik en yaygın nörolojik anomalidir.

Radyolojik olarak tipik konsolidasyon bulguları gözlenir.

Hiponatremi, serum transaminaz ve transpeptidaz enzimlerinin yüksek seviyesi diğer pnömonilere göre lejyoner hastalığında daha sık bulunmuştur⁽⁴⁾.

Lejyoner hastalığının tedavisinde, eritromisin genellikle ilk seçilen antibiyotik olmasına karşın, özellikle son yıllarda

azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin gibi daha yeni makrolidler ve siprofloksasin, perfloksasin ve (ancak hayati tehlike olan durumlarda) trovafloksasin gibi kinolonlar kullanılmaktadır. Farmakokinetik özellikleri geliştirilen bu yeni antibiyotikler, eritromisin ile karşılaştırıldığında, in-vitro olarak daha fazla aktiviteye sahiptir⁽³⁾.

Lejyoner hastalığının klinik ve radyolojik bulguları spesifik olmadığı için, tanı koyabilmek amacıyla özel tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Bunlar arasında güncel olanlar; özel selektif besiyerlerinde kültür yöntemi, monoklonal antikor işaretli DFA, solid faz radioimmunoassay (SPRIA), PCR, üriner antijen, DNA hibridizasyonu, IFA, enzimimmunoassay (ELISA) ve hızlı mikroaglutinasyon gibi yöntemler; gerek çevresel, gerekse klinik örneklerde *Legionella* türlerine ait antijen veya türlere karşı oluşan antikorları saptayabilmektedir. Rutin laboratuvarlarda kültür, direkt immunofluoresan ve üriner antijen arama gibi yöntemler daha sıklıkla kullanılmaktadır^(5,13).

Teknoloji, iletişim, bilgi, kültür ve ekonomide meydana gelen gelişmelere paralel olarak günümüzde turizm ve turist sağlığı giderek önem kazanmaktadır. Turistler kendi yaşadıkları ortamda sağlıklı olmalarına karşın, ziyaret ettikleri yerlerde ya da kendi ortamlarına döndüklerinde hastalanabilmektedirler. Buna ek olarak okul, hastane, kışla, büyük binalar gibi merkezi soğutma ve/veya sıcak su sistemine sahip binalarda da benzer şekilde sudan kaynaklanan sağlık problemleri görülmektedir. Solunum yollarının bakteriyel nedenli akut bir hastalığı olan lejyoner hastalığından ölüm oranları % 15'lere kadar yükselmekte, olgular ve salgınlar daha çok yaz ve sonbahar aylarında görülmektedir.

Turizmle ilişkili lejyoner hastalığı tüm kıtalardan, pek çok ülkeden, hem epidemik hem de sporadik olgular şeklinde bildirilmiştir.

Legionella türleri dünyanın hemen her yerinde yaygın bir dağılım göstermektedir. Ülkemizde de değişik bölgelerden alınan su örneklerinde yapılan incelemelerde diğer ülkelerdekine benzer oranlarda dağılım saptanmıştır. Pek çok ülkede olduğu gibi, konu ülkemiz turizmi açısından da önem taşımaktadır ve önemli halk sağlığı problemidir. Hastalığın çoğu durumda saptanamamasından dolayı turist lejyoner hastalığının dünyadaki gerçek boyutları tam olarak bilinmemektedir.

Bugün Avrupa'da pek çok ülke herhangi bir yolculukla ilişkili lejyoner hastalığı olgusunu kaynak ülkeye bildirmektedir. Bu bağlantı gerekli önlemlerin hemen alınmasını ve salgınların önlenmesini amaçlamaktadır⁽¹⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Brenner DJ, Steigerwalt AG, McDade JE: Classification of the Legionnaires' disease bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum, species nova, of the Family Legionellaceae, familia nova, *Ann Intern Med* 1979;90:656-8.
2. Dowling JN, Saha AK, Glew RH: Virulence factors of the family Legionellaceae, *Microbiol Rev* 1992;56:32-60.
3. Edelstein PH: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: A review, *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl 3):265-76.
4. Edelstein PH: Legionnaires' disease, *Clin Infect Dis* 1993;16:741-9.
5. Kazandjian D, Chiew R, Gilbert GL: Rapid diagnosis of *Legionella pneumophila* serogrup 1 infection with binax enzyme immunoassay urinary antigen test, *J Clin Microbiol* 1997;35(4):954-6.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr: *Legionella Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Fifth ed., s.473-89, J.B. Lippincott Co., Philadelphia (1999).
7. Kwaik YA, Goa LY, Stone BJ, Venkataraman C, Harb OS: Invasion of protozoa by *Legionella pneumophila* and its role in bacterial ecology and pathogenesis, *Appl Environ Microbiol* 1998;64(9):3127-33.
8. 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;297:1197-203.
9. Ögünç G, Özdemir T, Vural T, Süleymanlar G, Akaydın M, Karpuzoğlu T: Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen lejyoner hastalığı, *Mikrobiyol Bült* 1993;27:137-42.
10. Stout JE, Yu VL, Best MG: Ecology of *Legionella pneumophila* within water distribution systems, *Appl Environ Microbiol* 1985;49:221-8.
11. Vural T, Çolak D, Ögünç D, Ergin Ç, Öngüt G, Tuncer D, Er D: Legionellosis in immunosuppressed patients, 12th Meeting of the European Working Group on Legionella Infections (EWGLI 1997), Book and Abstracts s.34, Lisbon (1997).
12. Vural T, Ergin Ç, Öngüt G, Mamikoğlu L, Özçelik FT: Isolation of *Legionella pneumophila* from hospital humidifiers, "Berdal BP (ed.): *Legionella Infections and Atypical Pneumonias: Proceedings of the 11th Meeting of the European Working Group on Legionella Infections (EWGLI 1996)*" kitabında s.73, Oslo (1996).
13. Vural T, Süleymanlar G, Demircan A, Ergin Ç, Öngüt G, Kargı AB, Günay G: Four patients with Legionnaires' disease: Detected by direct fluorescence antibody and culture methods, "Berdal BP (ed.): *Legionella Infections and Atypical Pneumonias: Proceedings of the 11th Meeting of the European Working Group on Legionella Infections (EWGLI 1996)*" kitabında s.123, Oslo (1996).
14. Yu VL: Legionella surveillance: Political and social implications-A little knowledge is a dangerous thing, *J Infect Dis* 2002;185: 259-61.
15. Yu VL: *Legionella pneumophila* (Legionnaires' disease), "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): *Principles and Practice of Infectious Disease*, 4th ed." kitabında s.2087-97, Churchill Livingstone Inc., New York (2000).