

**TOPLUMDA KAZANILMIŞ PNÖMONİLERDE LEGIONELLA
PNEUMOPHILA' NIN YERİ VE AMPİRİK TEDAVİDE
MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN ETKİNLİĞİ**

LEGIONELLA PNEUMOPHILA AS A CAUSATIVE AGENT OF COMMUNITY
ACQUIRED PNEUMONIA AND THE EFFICACY OF MACROLIDE
ANTIBIOTICS IN THE EMPIRICAL TREATMENT

*Ayşe BOŞÇA**, *Serhat BİRENGEL**, *Halil KURT**, *Emin TEKELİ**

ÖZET: Bu çalışmada, toplumda kazanılmış Legionella pnömonisi sıklığının saptanması ve tedavide makrolid grubu antibiyotiklerin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ile Göğüs Hastalıkları polikliniklerine başvuran ve atipik pnömoni düşünülen 53 hasta ile kontrol grubu olarak 30 sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır. Tedaviden önce olguların serum örnekleri alınmış ve takiben ampirik olarak makrolid grubu (eritromisin, klaritromisin, roksitromisin, azitromisin) antibiyotiklerden birisi rastgele seçilerek başlanmıştır. Olguların akut dönem ve tedavi sonrasında alınan serumları ile kontrol grubundan alınan tek serum örneğinde İndirekt Fluoresan Antikor (IFA) testi ile L. pneumophila serogrup 1-6'ya karşı özgül IgA+IgM+IgG cinsi total antikorlar araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 53 hastanın 6'sında (%11.3) IFA testi pozitif iken, kontrol grubunda pozitiflik saptanmamıştır. Makrolid grubu antibiyotik uygulanan bütün hastalarda tedavi sonucu semptom ve bulgularda gerileme izlenmiştir. Çalışmamızın sonucunda atipik pnömonilerin ayırıcı tanısında L.pneumophila'nın da etken olarak düşünülmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Legionella pneumophila, pnömoni, makrolid antibiotikler.

SUMMARY: In this study we aimed to determine the prevalence of the community acquired Legionella pneumophila, and the efficacy of macrolide antibiotics in its treatment. With this regard, a total of 53 out- and in-patients admitted to Infectious Diseases and Pulmonary Diseases Departments were investigated, and 30 healthy subjects were incorporated to the study as the control group. Blood samples were obtained before therapy, and then one of the macrolide antibiotics (erythromycin, clarithromycin, roxitromycin, azitromycin) was started to the patients randomly. Total specific IgA+IgM+IgG antibodies

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

against *L.pneumophila* serogroup 1-6 were investigated in patients' acute and convalescence phase serum samples, and in single sample collected from the control group, by Indirect Fluorescent Antibody (IFA) test. Six of the 53 (11.3%) samples obtained from the patients were found positive, but no positive result was obtained in control sera. All patients that had positive antibody with IFA, recovered by macrolide group antibiotic therapy. The results of this study suggested that *L.pneumophila* should be taken into consideration as a causative agent in patients with community acquired atypical pneumonia.

Key words: Legionella pneumophila, pneumonia, macrolide antibiotics.

GİRİŞ

Lejyonellozis, *Legionella* cinsi bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tanımında kullanılan genel bir terimdir^{1,2}. Bu hastalıklardan en önemlisi pnömoni olup lejyoner hastalığı olarak anılmaktadır³. Hastalık, nemlendiriciler, duş başlıkları, solunum tedavi ekipmanları, endüstriyel soğutucu sular ve soğutma kulelerinden köken alan kontamine aerosollerin inhalasyonu veya kontamine suyun pulmoner aspirasyonu ile bulaşmaktadır^{4,5}. Bu yüzden en yaygın enfeksiyon kaynakları soğutma kuleleri ve tesisat sistemindeki kontamine suyla oluşan aerosollerdir⁵.

Legionella türleri toplumda kazanılmış pnömoni olgularının sık görülen nedenlerindedir ve sporadik, toplumda kazanılmış pnömoni ajanları içinde ilk üç sırada yer alır³. Prospektif çalışmalarda, erişkinlerdeki tüm pnömonilerin %1-5'i lejyoner hastalığına bağlı bulunmuştur⁶. Hastalığın insidansı su rezervuarlarındaki bakteri kolonizasyon derecesine, suya maruz kalan kişilerin duyarlılığına ve karşılaşmanın yoğunluğuna bağlıdır⁷. Bazı coğrafik bölgelerde toplumda kazanılmış lejyoner hastalığı daha yaygın olup bu bölgelerde tüm pnömonilerin %10-20'sini oluşturmaktadır⁸.

Hastalık sporadik, endemik ve özellikle hastanelerde, büyük iş merkezlerinde ve fabrikalarda epidemik olarak ortaya çıkabilir⁶. Etiyolojik olarak hastalığın %90'ından fazlasında *L.pneumophila* rol oynar. Serogrup 1, 4 ve 6 insan enfeksiyonlarında önemli serogruplardır⁷. Serogrup 1 ise, *L.pneumophila*'nın neden olduğu enfeksiyonların yaklaşık %90'dan sorumludur³.

Son yıllarda, lejyoner hastalığı sıklığının giderek arttığı gözlenmesine rağmen bu konuda ülkemizde henüz yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu nedenle hastalığın sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca *Legionella* pnömonisi tanısında kullanılan yöntemlerin yaygın olarak uygulanamaması da bu konudaki bilgilerimizin kısıtlı kalmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla atipik pnömoni düşünülen hastaların ayırıcı tanısında Lejyonellozis gözden kaçabilmektedir.

Lejyoner hastalığının tanısında özel laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır. Kesin tanı, balgam v.b. gibi solunum yolu salgılarının "Buffered charcoal yeast extract agar (BCYE)" gibi özel besiyerlerine ekilmesiyle bakterinin üretilmesi sonucu konulur¹. Kültür yönteminin en büyük dezavantajı üreme için gerekli olan zamandır. Bakteri oldukça yavaş üreyerek 3-7 gün içinde görülebilir koloniler oluşturmaktadır.

IFA ve ELISA gibi testler ise hem hasta serumunda antikor saptanması için hem de epidemiyolojik çalışmalar için kullanılabilir. IFA testi kolay ve ucuz bir testtir. Bu testte, akut ve konvelesan dönem (3-6 hafta sonra) serumunda, antikorların en az 4 kat titre artışı ile 1/128 veya daha büyük titreye ulaşması veya 1/256 ve üzerinde saptanan tek bir titre ile tanı konulmaktadır⁹.

Direkt fluoresan antikor (DFA) testi ise klinik örnekte mikroorganizmanın saptanmasında kullanılan ve kısa zamanda sonuç veren bir yöntemdir. Ancak, duyarlılığı %25-75 arasındadır ve duyarlılık örnekteki bakteri sayısına bağlıdır⁶. Negatif sonuç ise tanıyı ekarte ettirmemektedir.

Lejyoner hastalığında IgM cinsi antikorlar IgG'den daha önce ortaya çıkmaktadır. Tanıda IgM cinsi antikorların saptanmasının daha hızlı sonuç verdiği düşünülmektedir ve serumda IgM saptanmasında ELISA'nın IFA'dan daha duyarlı olduğunu öne sürülmüştür¹⁰. Akut evrede ilk hafta içinde IgM ölçülebilir düzeylere ulaşmaktadır ve IFA testi ile IgM cinsi antikorların IgG cinsi antikorlardan hafifçe daha yüksek olduğunu belirlenmektedir^{11,12}. Bunun yanısıra total IgG+IgM+IgA antikor ölçümünün tek başına IgM ölçümünden daha duyarlı olduğu da bildirilmektedir¹³. Ayrıca tüp aglütinasyon yöntemi ile de serumda IgM cinsi antikor saptanabilir¹¹. Bu testin duyarlılığı IFA'dan daha düşüktür, ancak çapraz reaksiyon gözlenmez.

Çalışmamızda, klinik olarak atipik pnömoni tanısı konulan hastalarda IFA testi ile *L.pneumophila*'ya özgül total IgG+IgM+IgA antikorlarının araştırılması ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmış, ayrıca ampirik tedavide kullanılan makrolid antibiyotiklerin etkinliğinin belirlenmesi planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 33, Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine yatırılarak takip edilen 20 hasta olmak üzere, öykü, fizik muayene, kan sayımı ve akciğer grafilerine göre atipik pnömoni düşünülen toplam 53 hasta alındı. Hastaların 26'sı (%49.1) kadın, 27'si erkek (%50.9) olup yaş aralığı 16-85 yıl (ortalama: 48.5±18.7yıl) arasında değişmekteydi. Hasta sayılarının yaşlara göre dağılımı ise şu şekildeydi; 16-29 yaş arasında 11 hasta (%20.8), 30-44 yaş arasında 9 hasta (%17), 45-59 yaş arasında 16 hasta (%30.2), 60-79 yaş arasında 12 hasta (%22.6) ve 80 yaşın üzerinde 5 hasta (%9.4).

Olgular; önceden hastalığı olmayanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olup akut alevlenme gözlenenler, ileri yaştaki pnömonili hastalar ve malignitesi olan hastalar olarak dört ana gruba ayrıldı. Hastaların balgam örneklerinden yapılan Gram boyama ve kültür sonuçlarına göre bir etken belirlenemedi.

Hastalardan ilk başvuru anında 5 ml kan alındıktan sonra öykü, klinik ve laboratuvar bulgularına göre atipik pnömoni düşünülen bu hastalara makrolid grubu antibiyotiklerden birisi rastgele olarak başlandı. Eritromisin 4x500 mg/gün,

klaritromisin 2x500 mg/gün ve roksitromisin 2x150 mg/gün 10-14 gün, azitromisin ise birinci gün 500 mg/gün, sonraki günler 250 mg/gün 7-10 gün süreyle uygulandı. Tedavinin bitiminden 1 hafta sonra hastalar fizik muayene, kan sayımı ve akciğer grafisi ile tekrar değerlendirildi ve serumdaki titre artışını gösterebilmek amacıyla tekrar 5ml kan alındı. Kontrol grubu olarak ise, son bir ay içinde alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş ve herhangi bir hastalığı olmayan, yaşları 20-60 yaş (ortalama yaş 40 yıl) arasında değişen 30 sağlıklı kişi seçilerek 5'er ml kan örneği toplandı. Kontrol grubundan tek serum örneği alındı. Alınan tüm kanların serumları hemen ayrılarak test edilinceye kadar -20°C'de saklandı.

L.pneumophila'ya karşı oluşmuş özgül IgM+IgG+IgA antikorlarını saptamak için IFA yöntemi (L.pneumophila serogrup 1-6, Mardx Diagnostics) kullanıldı. Akut ve iyileşme dönemi serumları eşzamanlı çalışıldı, 1/256 ve daha yüksek titreler pozitif olarak kabul edildi. Ayrıca, akut ve iyileşme dönemi serumları arasında 1/128 ve üzerinde olacak şekilde dört katı titre artışı da pozitif sonuç olarak kaydedildi. Kontrol serumlarında 1/256 titreden düşük bulunan değerler negatif olarak kabul edildi.

Çalışmanın istatistikleri ki-kare ve Student-t testi kullanılarak yapıldı.

B U L G U L A R

53 hastadan akut ve iyileşme döneminde alınan 106 serum örneğinde ve 30 kontrolün serum örneklerinde IFA testi ile L. pneumophila'ya karşı IgM+IgG+IgA antikorları araştırıldı ve 6 (% 11.3) hastada pozitif sonuç saptanırken kontrollerin hiçbirisinde pozitiflik belirlenmedi. Pozitiflik 3 hastada (% 50) $\geq 1/256$ tek titre ile, 3 hastada (% 50) ise akut dönem sonrası iyileşme döneminde $\geq 1/128$ dört katı titre artışı ile belirlendi. Antikor pozitifliği saptanan hastaların özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: Seropozitif Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Tedaviye Cevapları

Hasta No.	Yaş	Cins	Yerleşim	Risk faktörü	Tedavi	Sonuç
1	80	K	Kent	Kalp hastalığı	Klaritromisin	İyileşme
2	45	K	Kent	KOAH	Roksitromisin	İyileşme
3	73	K	Kent	Diabetes mellitus	Roksitromisin	İyileşme
4	52	K	Kırsal	KOAH	Klaritromisin	İyileşme
5	33	E	Kent	Yok	Eritromisin	İyileşme
6	16	E	Kırsal	Yok	Klaritromisin	İyileşme

Seropozitif hastaların yaş ortalaması 49.8 ± 24.1 yıl arasındaydı. Bu olguların 4'ü kadın (% 66.7), 2'si erkek (%33.3) olup, 4'ü (%66.7) 45 yaş üzerinde, 2'si (%33.3) 60 yaş üzerindeydi ($p > 0.05$). Seropozitif vakaların 4'ü (%66.7) kentte, 2'si (%33.3) kırsal bölgede oturuyordu ($p > 0.05$).

Seropozitif hastaların 2'sinde (%33.3) KOAH, 1'inde (%16.7) kalp hastalığı, 1'inde (%16.7) diabetes mellitus mevcuttu. 2 hastada (% 33.3) ise altta yatan bir hastalık ve risk faktörü yoktu. En sık gözlenen semptomlar öksürük (%100), ateş (%83.3),

başağrısı (%66.7) ve balgam çıkarma (%50) idi. Hastaların 4'ünde (%66.7) şikayetlerin başlangıç zamanı 1 ayın üzerinde, 2'sinde (%33.3) 1 haftanın altındaydı ($p>0.05$). İki hasta (%33.3) hastaneye başvurudan önce penisilin grubu antibiyotik kullanmıştı.

Hastaların 5'inde (%83.3) değişik derecede akciğer dinleme bulgusu saptanırken, 1'inde (%16.7) akciğer muayenesi normal olarak bulundu ($p>0.05$). Bütün seropozitif hastaların (%100) akciğer grafisinde tek taraflı retiküler dallanma artışı vardı ($p<0.05$). Hastaların hepsinde soğuk ağıltınasyon çalışıldı, 1 hastada (%16.7) test pozitif bulundu.

3 hastaya (%50) klaritromisin, 2'sine (%33.3) roksitromisin ve 1'ine (%16.7) eritromisin tedavisi verildi. Tedavi sonrası hastaların hepsinde (%100) semptom ve bulgularda iyileşme gözlemlendi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, 53 hastanın 6'sının serumunda *L.pneumophila*'ya karşı özgül antikor varlığı saptanırken kontrol grubunu oluşturan 30 sağlıklı bireyin hiçbirisinde pozitiflik saptanmamıştır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, toplumda kazanılmış atipik pnömonili hastalar arasında Lejyoner hastalığı sıklığı %10 olarak bildirilmiştir⁸. Bir başka çalışmada, hospitalizasyonu gerektiren toplumda kazanılmış pnömoni olgularında Lejyoner hastalığı oranı %3.4 olarak bulunmuştur¹⁴. İsrail'de yapılan bir çalışmada ise serumdaki antikor prevalansı %36 olarak saptanmıştır¹⁵. Lejyoner hastalığı sıklığı coğrafik bölgelere göre değişmektedir⁶. Çeşitli çalışmalarda hastalık sıklığı, İtalya'da %0.5, İskoçya'da %7.9 ve Yeni Zelanda'da %10.6 olarak bulunmuştur¹⁶. Hatta, bir ülkenin değişik bölgelerindeki insidans da farklılık göstermektedir. Örneğin, İngiltere Bristol'de yapılan bir çalışmada hastalık sıklığının %1.4 olarak bulunmasına karşın, İngiltere Nottingham'da yapılan başka bir çalışmada sıklık %30 olarak saptanmıştır¹⁶. Ülkemizdeki yayınlar ise daha çok tek olgu raporu şeklindedir¹⁷⁻²¹ ve Vahaboğlu, pnömonili hastalar arasında lejyoner hastalığı sıklığını %5-10 arasında bildirmiştir³.

Bornstein ve arkadaşları²², sağlıklı popülasyonda ve pnömonili veya akciğer tüberkülozlu hastalarda anti-*Legionella* antikorü prevalansını araştırmıştır. *L.pneumophila* antikorü sağlıklı popülasyonun %2.5'inde 1/16 titrede, akciğer tüberkülozlu hastaların %1.4'ünde 1/16-1/32 titrede ve *Legionella* dışındaki mikroorganizmalara bağlı pnömonili hastaların %6.1'inde 1/16-1/32 titrede pozitif bulunmuştur. Casal ve arkadaşları²³, solunum sistemi şikayeti olan 451 hastanın 90'ında (%19.9) *L.pneumophila* antikorü saptamışlardır. Tanıda kullanılan çeşitli yöntemlerle yada Gram negatif veya diğer bazı bakterilere karşı oluşan çapraz reaksiyonlara bağlı olarak yalancı pozitif sonuçların alınabileceği düşünüldüğünde, bu değerlerin lejyoner hastalığının tanısında anlamlı olmadığı aşıkardır. IFA testinde *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Haemophilus türleri* ile çapraz reaksiyon görülebildiği gibi *Coxiella burnetii* ile de çapraz reaksiyon mevcuttur^{6,24}. Ancak *Mycoplasma pneumoniae* ile çapraz reaksiyon bildirilmemiştir.

Lejyoner hastalığının erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü ifade edilmektedir^{1,2}. Corras ve arkadaşları²³ ile Hubbard ve arkadaşlarının²⁵ çalışmalarında, erkek hasta oranı kadın hastalara göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, seropozitif hastaların %66.7'sini (4/6) kadınların oluşturmasına karşın, olgu sayımızın azlığı bu durumu etkilemiş olabilir düşüncesindeyiz.

İleri yaş lejyoner hastalığı için önemli bir risk faktörüdür^{7,8}. Hubbard ve arkadaşları²⁵, hastalarının ortalama yaşını 53 yıl olarak bildirmişlerdir. Casal ve arkadaşları²³ ise, seropozitif hastalarının ortalama yaşını 46.3 yıl ve olgularının %64.4'ünü 40 yaş ve üzerinde olarak belirtmektedirler. Çalışmamızda seropozitif hastaların ortalama yaşı 49.8 yıl iken, hastaların 4'ü (%66.7) 45 yaş ve 2'si (%33.3) 60 yaş üzerindedir.

Lejyoner hastalığı kentlerde yaşayanlarda kırsal bölgede yaşayanlardan daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni, enfeksiyonun bulaşında rol oynayan havalandırma sistemleri vb gibi sistemlerle daha fazla karşılaşma riski olabilir. Casal ve arkadaşları²³, kentte yaşayanlarla kırsal bölgede yaşayanlar arasında hastalık insidansı yönünden istatistiksel bir fark bulamamışlardır. Çalışmamızda da, seropozitif hastaların 4'ünün (%66.7) kentte yaşadığı saptanmıştır, ancak gruplar arasındaki fark önemli bulunmamıştır.

Lejyoner hastalığının risk faktörleri arasında KOAH, sigara içimi, kortikosteroid tedavisi, ileri yaş, kalp hastalığı ve alkolizm sayılmaktadır⁷. Hairy-cell lösemi dışındaki maligniteler, nötropeni ve AIDS risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Yapılan bir çalışmada, antikör pozitifliği saptanan hastaların %43.3'ünde sigara içme öyküsünün bulunduğu saptanmıştır²³. Öğünç ve arkadaşları¹⁸, renal transplantasyon sonrası gelişen iki lejyoner hastalığı olgusu bildirmiştir. Çalışmaya aldığımız 21 KOAH'lı hastanın 2'sinde (%9.5) seropozitiflik bulunmuştur. Seropozitif vakalarımız predispozisyon yaratan durum açısından incelendiğinde, 2'sinde KOAH, 1'inde kalp hastalığı ve 1'inde diabetes mellitus bulunduğu gözlenmiştir.

Lejyoner hastalığının en önemli semptomları ateş, baş ağrısı, öksürük ve myaljidir²⁶. Ayrıca solunum sistemi dışı bulgular arasında da en sık rastlananlar bulantı, kusma, baş dönmesi ve konfüzyon yer alır. Akciğer grafisinde genellikle tek taraflı başlayıp hızla ilerleyen infiltrasyon gözlenmektedir^{26,27}. Çalışmamızda, seropozitif olgularda en sık görülen semptomlar öksürük (%100), ateş (%83.3), baş ağrısı (%66.7), balgam çıkarma (%50) ve bulantı-kusma (%50) olarak saptanmış ve bütün hastaların akciğer grafilerinde tek taraflı retiküler dallanma artışı belirlenmiştir. Hastaların 1'inde ise soğuk aglütinasyon testi pozitif bulunmuştur. Legionella enfeksiyonlarında hasta serumunda soğuk aglütininlerin bulunabileceği bildirilmektedir²⁸.

Lejyoner hastalığında ilk seçilecek antibiyotik eritromisindir. Bu tedavi hastalığı hafif seyreden hastalara uygulanmaktadır. Daha ciddi olgularda (örneğin; multilober pnömoni, endokardit, solunum yetmezliği veya immünosüpresyon

varlığında) tedaviye rifampisin eklenir. Yeni makrolidlerden klaritromisin ve azitromisin deneysel sistemlerde eritromisinden daha etkili bulunmuştur²⁹⁻³². Klaritromisin ve azitromisin, eğer hasta oral tedavi kullanabiliyorsa eritromisine alternatifidir. Yeni makrolidlerin en önemli üstünlükleri doz aralıklarının uzun olması, oral absorpsiyonlarının daha iyi olması, teofillin ile etkileşimin olmaması ve yan etkilerinin daha az olmasıdır³³. Bir çalışmada, bir hastanenin su sisteminden izole edilen *Legionella* suşlarına karşı çeşitli antibiyotiklerin minimal inhibitör konsantrasyonları karşılaştırılmış ve klaritromisin oldukça etkili bulunmuştur³⁰. Pakistan'da 46 lejyoner hastalığı olan olguda 15-30 gün süre ile 1 g/gün klaritromisin tedavisi sonucu tam bir klinik ve radyolojik düzelme saptanmıştır³¹. Çalışmamızda, 3 hastada klaritromisin, 2'sinde roksitromisin ve 1'inde eritromisin tedavisi kullanılmıştır. Tedaviler 10-14 gün süre ile uygulanmış ve hastaların hepsinde tedavi sonunda semptom ve bulgularda iyileşme gözlenmiştir.

Hem toplumda kazanılmış hem de nozokomiyal lejyoner hastalığının giderek artan sıklıkta karşımıza çıkması ve özellikle yaşlı, immünoşüpresif ve cerrahi uygulanan hastalarda fatal seyretmesi nedeniyle, atipik pnömoni düşünülen hastaların ayırıcı tanısında *L.pneumophila*'nın akılda tutulması gerekmektedir. Hastalığın bulaş yolu dikkate alındığında hastanelerin, otellerin ve toplu yaşanan yerlerin su dağıtım sistemlerinin belirli aralıklarla *Legionella* kolonizasyonu açısından incelenmesi büyük önem taşımaktadır. Lejyoner hastalığı 1996 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından ihbarı zorunlu hastalıklar grubuna alınmıştır. Ancak bakteri izolasyonunun güçlüğü, tanı için pahalı yöntemlerin gerekliliği ve özel referans laboratuvarlarının eksikliği gibi nedenlerle ülkemizde bu konuda yapılmış olan çalışmalar oldukça az sayıdadır. Sonuç olarak atipik pnömonili hastalarda *L.pneumophila*'nın gerçek insidansının belirlenebilmesi için daha geniş çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Yu VL: *Legionella pneumophila* (Legionnaires' disease), pp: 2087-2097. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed, 1995. Churchill Livingstone, New York.
2. Edelstein PH: Legionellosis, pp: 1623-1625. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (Eds) *Cecil Textbook of Medicine*, 19th ed, 1992. Saunders Co., Philadelphia.
3. Vahaboğlu H: *Legionella* infeksiyonları, s: 2208. Akalın S, Biberöglü K, Iliçin G, Süleymanlar G, Ünal S (Eds) *Temel İç Hastalıklar*, 1996. Güneş Kitabevi Ankara.
4. Stout JE, Yu VL, Best M: Ecology of *Legionella pneumophila* within water distribution systems. *Appl Environ Microbiol* 1985, 49: 221-228.
5. Swann RA, Peel MM, Rouch GJ: Isolation of *Legionella pneumophila* from hospital water systems in Victoria. *Med J Aust* 1982, 2: 226-227.
6. Edelstein PH: Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1993, 16: 741-749.
7. Nguyen MH, Stout JE, Yu VL: Legionellosis. *Infect Dis Clin North Am* 1991, 5: 561-584.

8. Edelstein PH, Meyer RD: Legionnaires' disease. *Chest* 1984, 85: 114-120.
9. Wilkinson H, Cruce D, Broome C: Validation of Legionella pneumophila indirect immunofluorescence assay with epidemic sera. *J Clin Microbiol* 1981, 13: 139-146.
10. Wreghitt TG, Nagington J, Gray J: An ELISA test for the detection of antibodies to Legionella pneumophila. *J Clin Pathol* 1982, 35: 657-670.
11. Elder EM, Brown A, Remington JS, Shonnard J, Naot Y: Microenzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G and immunoglobulin M antibodies to Legionella pneumophila. *J Clin Microbiol* 1983, 17: 112-121.
12. Zimmerman SE, French MLV, Allen SD, Wilson E, Kohler RB: Immunoglobulin M antibody titers in the diagnosis of Legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 1982, 16: 1007-1011.
13. Herbrink P, Meenhorst PL, Groothuis DG, et al: Detection of antibodies against Legionella pneumophila serogroups 1 to 6 and the Leiden-1 strain by micro-ELISA and immunofluorescence assay. *J Clin Pathol* 1983, 36: 1246-1252.
14. Ruf B, Schürmann D, Horbach I, et al: Prevalence and diagnosis of Legionella pneumonia: A 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection. *J Infect Dis* 1990, 162: 1341-1348.
15. Westfall HN, Goldwasser RA, Weiss E, Hussong D: Prevalence of antibodies to Legionella species in a series of patients in Israel. *Israel J Med Sci* 1986, 22: 131-138.
16. Bhopal RS: Geographical variation of Legionnaires' disease: A critique and guide to future research. *Intern J Epidemiol* 1993, 22: 1127-1135.
17. Özyürek S, Şimşek S, Hocaoğlu B, Hitit G, Gökteş P: Toplumdan edinilmiş bir Legionella pneumophila pnömonisi olgusu. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 1996, Antalya. Kongre Kitabı s: 139.
18. Öğünç G, Özdemir T, Vural T, Süleymanlar G, Akaydın M, Karpuzoğlu T: Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen lejyoner hastalığı. *Mikrobiyol Bül* 1993, 27: 137-142.
19. Özgüneş N, Yazıcı S, Üçışık AC, Ceylan N, Bulubay G: Piperasilin ile tedavi edilen bir Legionella pnömonisi olgusu. IV. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 1993, İzmir. Kongre Kitabı s: 82.
20. Başustaoğlu A, Gün H, Baysallar M, Esin N, Haznedaroğlu T, Özyurt M: Denizaltı personelinde L.pneumophila, C.pneumoniae, M.pneumoniae antikor pozitifliği. VII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 1994, Ürgüp. Kongre Kitabı s: 259.
21. Tabak F, Mert A, Öztürk R, Balıç İH, Dumankar A, Aktuğlu Y: Legionella pneumophila'nın etken olduğu iki pnömoni olgusu. VII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 1994, Ürgüp. Kongre Kitabı s: 260.
22. Bornstein N, Janin N, Bourguignon G, Surgot M, Fleurette J: Prevalence of anti-Legionella antibodies in a healthy population and in patients with tuberculosis or pneumonia. *Israel J Med Sci* 1986, 22: 740-744.
23. Casal MJ, Linares Sicilia MJ, Martinez Nebreda J, Solis Cuesta F: Detection of Legionella pneumophila-specific antibody by indirect immunofluorescence assay. *Acta Microbiol Hung* 1992, 39: 55-59.
24. Finidori JP, Raoult D, Bornstein N, Fleurette J: Study of cross-reaction between Coxiella burnetii and Legionella pneumophila using indirect immunofluorescence assay and immunoblotting. *Acta Virol* 1992, 36: 459-465.
25. Hubbard RB, Mathur RM, MacFarlane JT: Severe community-acquired Legionella pneumonia: Treatment, complications and outcome. *Quarterly J Med.* 1993, 86: 327-332.
26. Rodgers FG: New perspectives on Legionella infections. *Highlights from. Infect Med* 1996, 11: 12-16, 31.

27. Toma S, Hartigan DA, Tang PW: Laboratory diagnosis of legionellosis: 3 years' experience. *CMA J* 1981, 125: 738-739.
28. Jacobs E: Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: a critical review of current procedures. *Clin Infect Dis* 1993, 17: S79.
29. Edelstein PH, Edelstein MAC: In vitro activity of azithromycin against clinical isolates of *Legionella* species. *Antimicrob Agent Chemother* 1991, 35: 180-181.
30. Johnson DM, Erwin ME, Barrett MS, Briggs Gooding B, Jones RN: Antimicrobial activity of ten macrolide, lincosamine and streptogramin drugs tested against *Legionella* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992,11: 751-755.
31. Hamedani P, Ali J, Hafeez S, et al: The safety and efficacy of clarithromycin in patients with *Legionella pneumoniae*. *Chest* 1991, 100: 1503-1506.
32. Brown SL, Bibb WF, McKinney RM: Retrospective examination of lung tissue specimens for the presence of *Legionella* organisms: Comparison of an indirect fluorescent-antibody system with direct fluorescent-antibody testing. *J Clin Microbiol* 1984, 19: 468-472.
33. Roig J, Carreres A, Domingo C: Treatment of Legionnaires' disease: Current recommendations. *Drugs* 1993, 46: 63-79.