



ALANYA
ALAADDİN KEYKUBAT
ÜNİVERSİTESİ

Lejyonelloz

Dr. Haluk ERDOĞAN

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Çıkar Çatışması

Son üç yıl içerisinde

- Bir ticari kuruluşla çalışma, mal ortaklığı
- Danışmanlık, danışma kurulu üyeliği
- Yazarlık, editörlük, moderatörlük, konuşma ücretleri
- Bağışlar (Araştırma, eğitim, cihaz)

gibi herhangi bir çıkar ilişkim YOKTUR.

Legionella

- Fakültatif intraselüler, Gram negatif, sporsuz, kapsülsüz, aerobik, kokobasil/basil
- Habitatı doğal su kaynakları ve topraktır.
- Suyun durgunluğu, sıcaklığı, eşlik eden mikroorganizmalar ve biyofilm tabaka su sistemlerinin kolonizasyonunda önemli rol oynar.
- Sularda kolonize olmuş *Legionella* bakterisinin inhalasyonu veya mikroaspirasyonu Lejyoner hastalığının esas bulaş yoludur.

Legionella Enfeksiyonları (Lejyonelloz)

- Lejyoner Hastalığı
- Pontiak ateşi
- Ekstrapulmoner lejyonelloz
- Asemptomatik enfeksiyon

	Lejyoner Hastalığı	Pontiak Ateşi
Klinik ve/veya radyolojik olarak pnömoni	Evet	Hayır
Patogenez	Bakterinin çoğalması	Muhtemelen endotoksinlere karşı gelişen inflamatuvar bir yanıt
İnkübasyon süresi	2-14 gün	24-72 saat
Maruziyet sonrası hastalık gelişme oranı	%5'den az	%90'dan yüksek
Bakterinin izolasyonu	Evet	Hayır
Tedavi	Antibiyotik	Destek tedavisi
Hastaneye yatış	Sık	Nadir
Olgu fetalite hızı	%5-25	Çok nadir

Erdogan H. Legionella infections. In Ilcin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unalan S, eds. Internal Medicine. 2nd Edition, Gunes Kitabevi, Ankara, 2025;3109-17

<https://www.cdc.gov/legionella/hcp/clinical-overview/index.html>

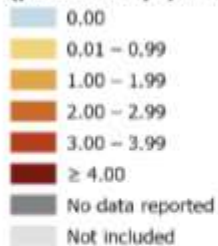
Lejyoner Hastalığı Risk Faktörleri

- İleri yaş (50y ve üzeri)
- Sigara içiciliği,
- İmmünsüpresyon yaratan bir hastalığın olması veya ilaç kullanılması
- Eşlik eden komorbid hastalıklar (kronik akciğer hastalığı, diyabet, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği)

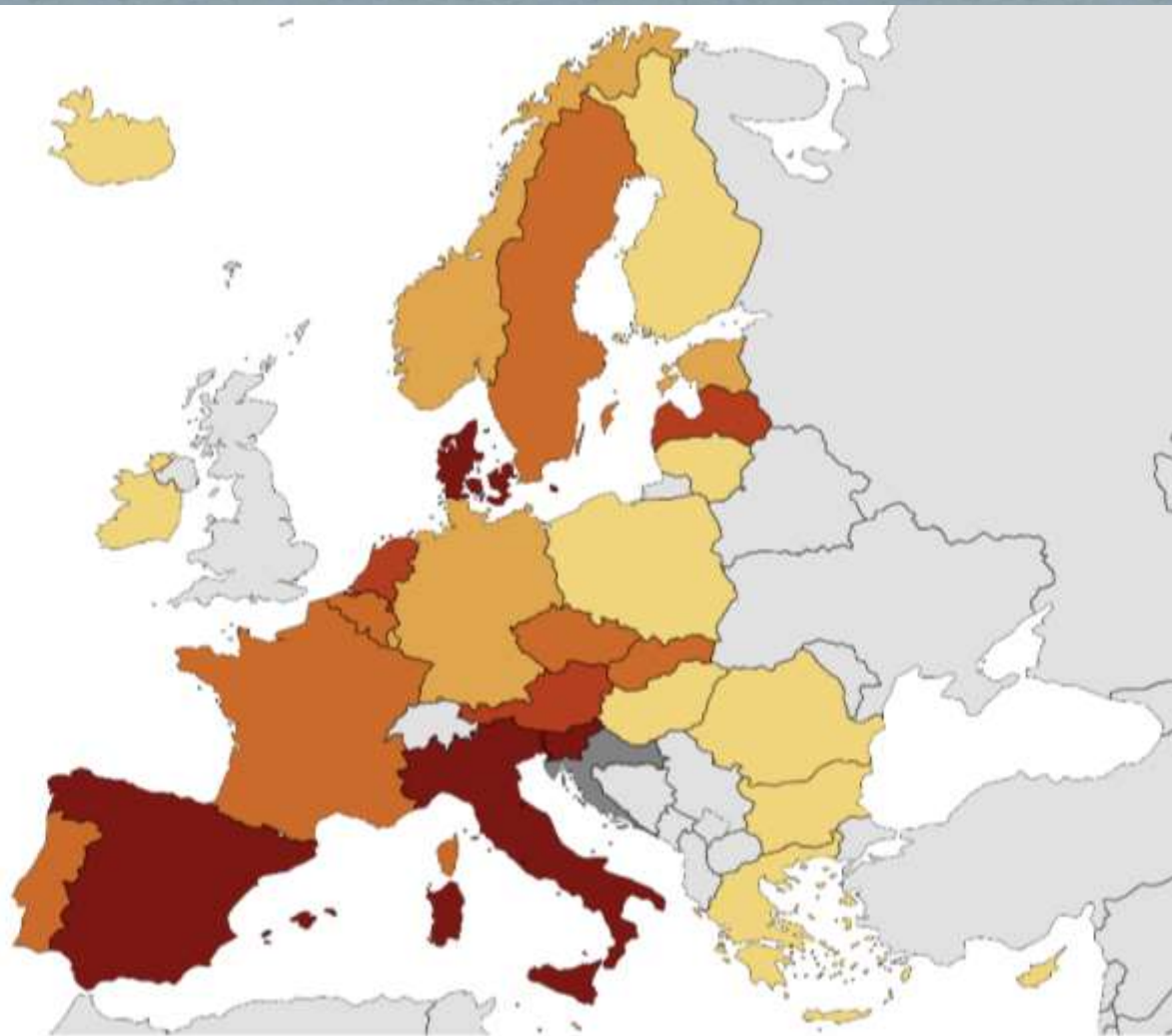
Legionnaires' disease cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2022



Age-standardised rate
(per 100 000 population)



Countries not visible
in the main map extent



Administrative boundaries: © EuroGeographics. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Map produced by ECDC on 12 June 2025

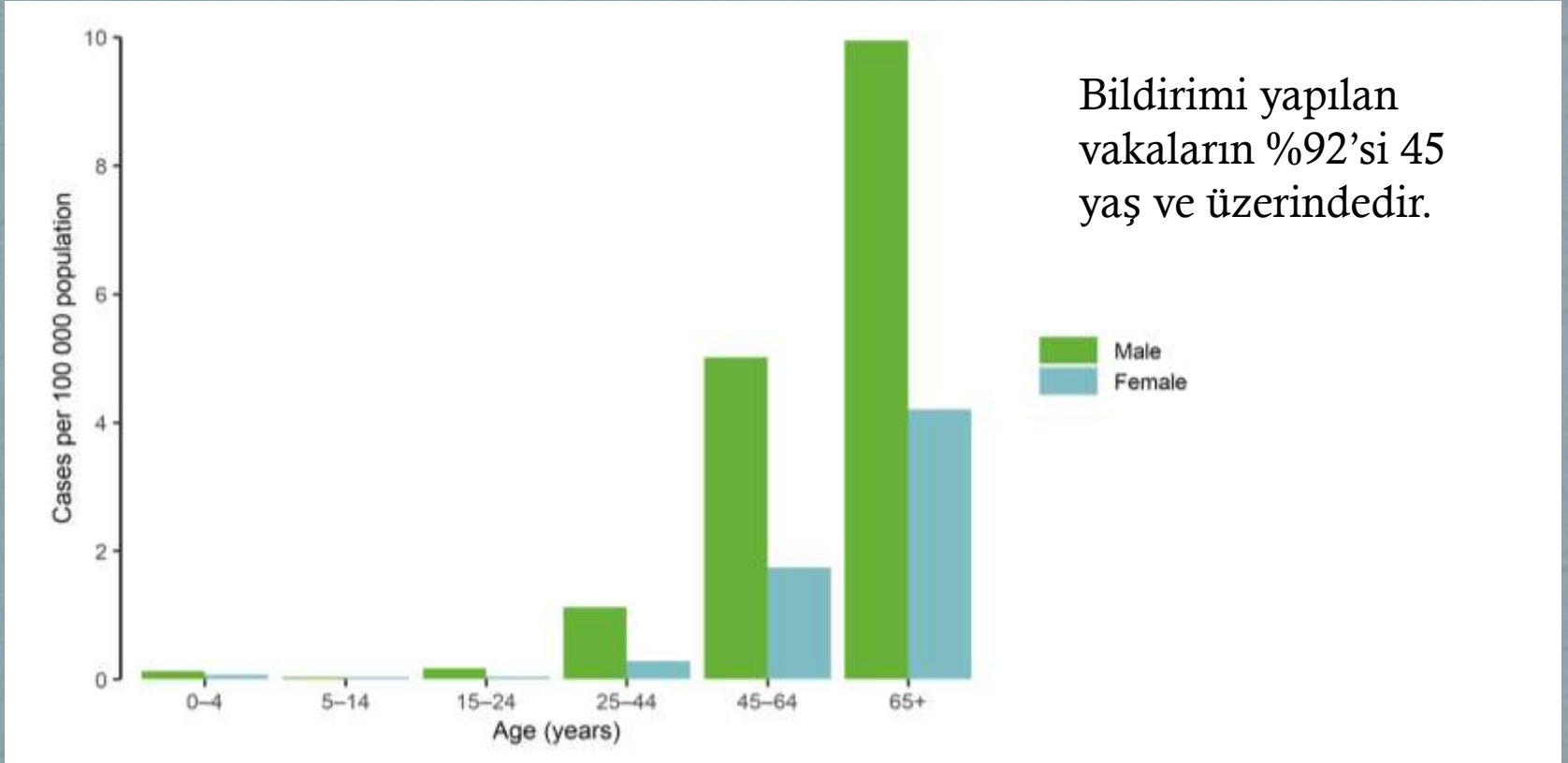
European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires' disease. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2026.

Raporlanan Lejyoner Hastalığı vakaları, EU/EEA, 2020 and 2021

Setting	2020		2021	
	Number	%	Number	%
Community-acquired	5 643	67	8 276	77
Domestic travel	402	5	658	6
Healthcare-associated	432	5	584	5
Travel abroad	253	3	457	4
Other	147	2	268	3
Unknown	1 557	18	480	5
TOTAL	8 434	100	10 723	100

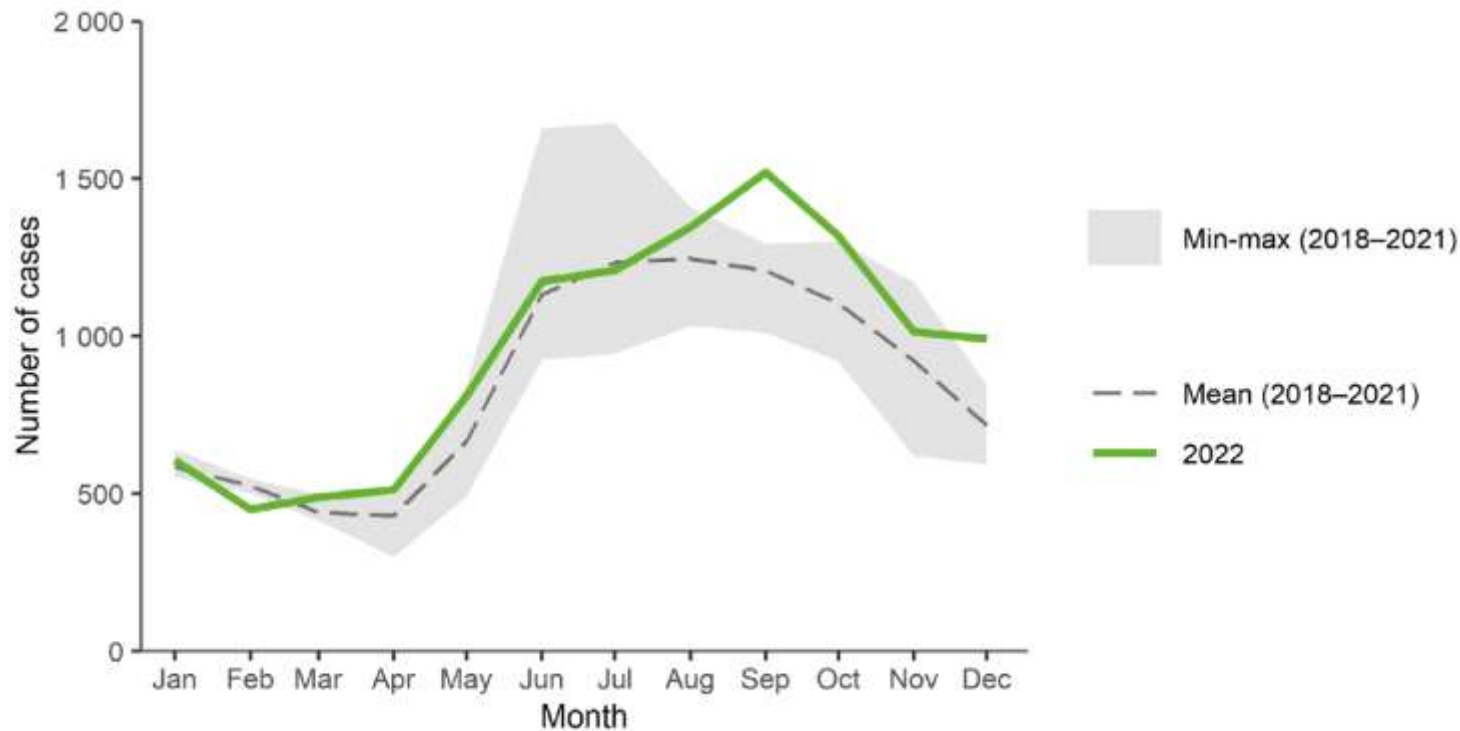
European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires' disease. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2026.

Lejyoner Hastası vakalarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı, EU/EEA, 2022



European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires' disease. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2026.

Legionnaires' disease cases by month, EU/EEA, 2022 and 2018–2021



European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires' disease. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2026.

EU/EEA, 2021 and 2022 yılında kültürde izole edilen *Legionella pneumophila* bakterisinin serogruplarına göre dağılımı

2022 yılında kültürle doğrulanmış vakaların %96'sında *L. pneumophila* sorumlu

Serogroup (SG)	2021		2022	
	Number of cases	%	Number of cases	%
1	890	82	891	80
2	14	1	12	1
3	46	4	45	4
4	3	<1	6	<1
5	5	<1	4	<1
6	10	1	18	2
7	6	1	14	1
8	2	<1	4	<1
9	1	<1	1	<1
10	5	<1	6	<1
11	0	-	0	-
12	1	<1	0	-
13	1	<1	0	-
14	1	<1	1	<1
15	0	-	1	<1
16	0	-	0	-
Non-specified, <i>L. pneumophila</i> non-serogroup 1	6	1	8	<1
<i>L. pneumophila</i> serogroup mixed	3	<1	0	-
<i>L. pneumophila</i> serogroup unknown	93	9	101	9
Total	1 087		1 112	

European Centre for Disease Prevention and Control. Legionnaires' disease. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2026.

Travel-associated Legionnaires disease: clinical features of 17 cases and a review of the literature

Haluk Erdogan ¹, Askin Erdogan, Huseyin Lakamdayali, Aynur Yilmaz, Hande Arslan

Affiliations + expand

PMID: 20955914 DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2010.07.023](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.07.023)

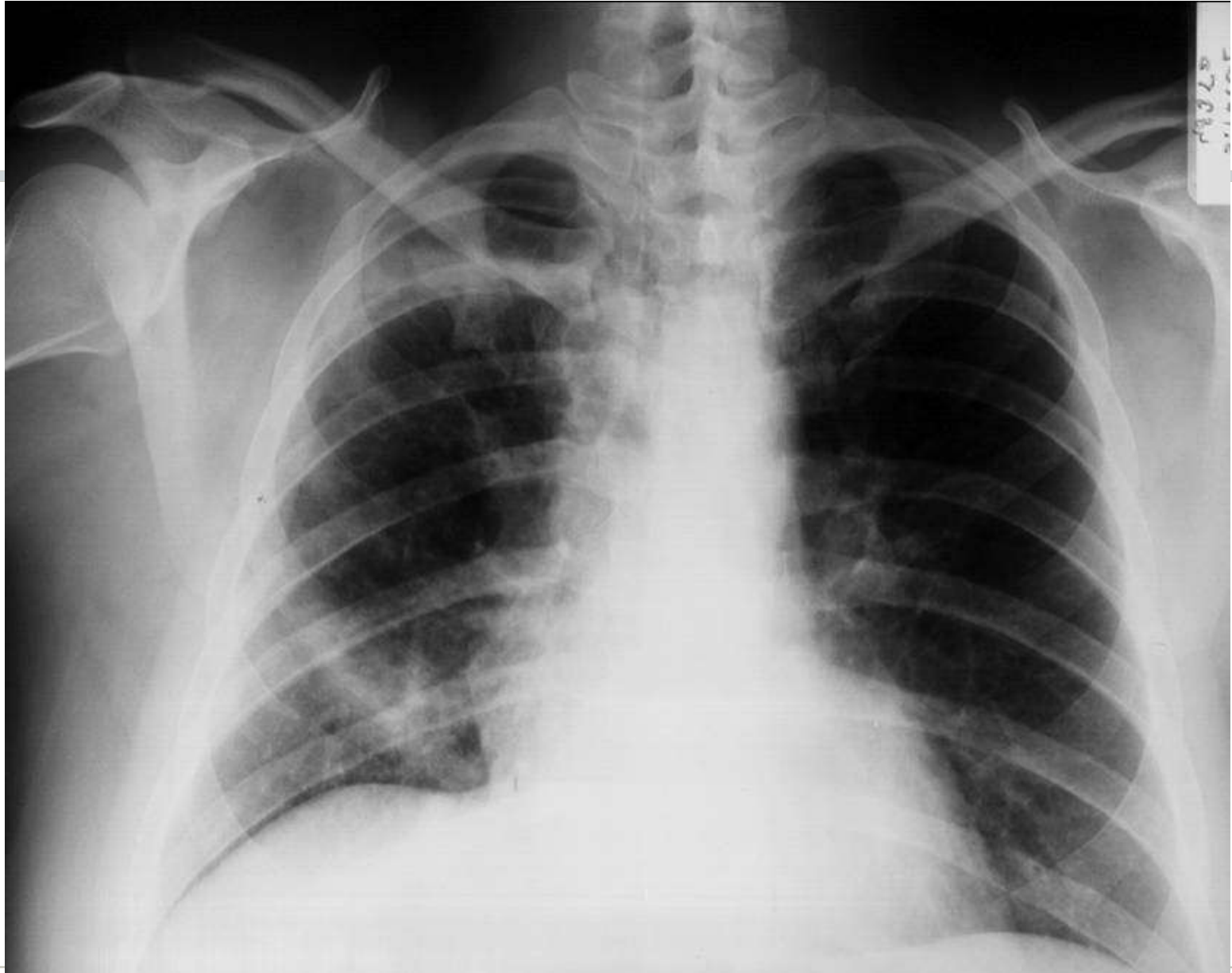
LT Abstract

We retrospectively investigated patients with Legionnaires disease (LD) who had been admitted to the Baskent University Alanya Teaching and Research Hospital, Ankara, Turkey, from January 2002 to September 2009. Twenty definitive cases were followed as LD, 17 (85%) of which were travel associated. The mean age was 61.5 ± 9.5 years (range, 39-77 years). Diabetes mellitus was found in 7 (41.2%) of those patients. Gastrointestinal or neurologic abnormalities were found approximately in two-thirds and relative bradycardia in 9 (52.9%). LD was severe in 11 (64.7%) patients, which required intensive care unit follow-up. Although appropriate antibiotic therapy was initiated in all patients on admission day, 4 (23.5%) deaths occurred. In conclusion, clinicians should remain vigilant about the diagnosis of LD in patients with community-acquired pneumonia, especially in the presence of extrapulmonary involvement, risk factors for LD, and a history of recent travel. As in our cases, mortality is still high in sporadic cases despite early appropriate treatment.

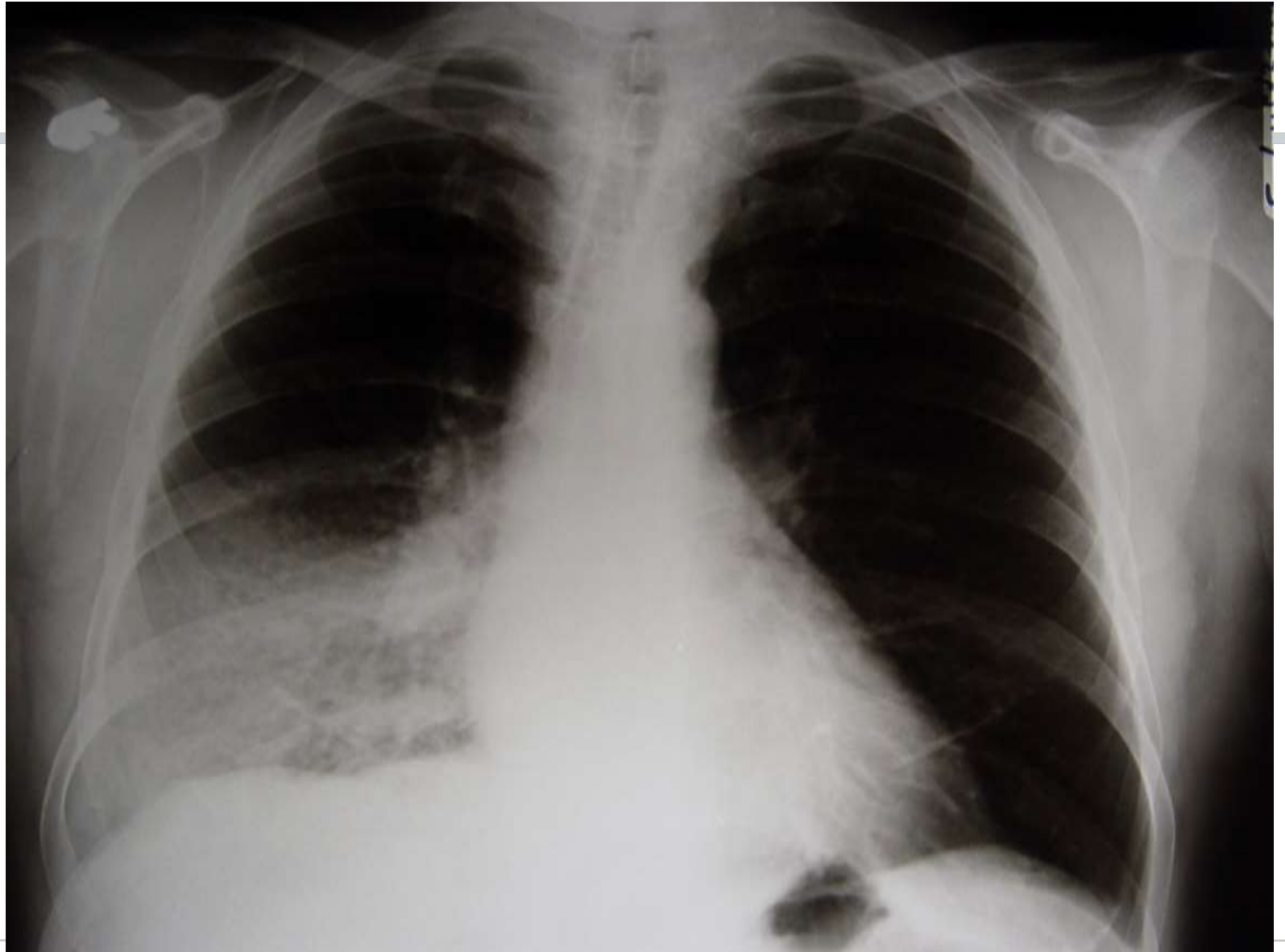
Symptoms	
Fever	16 (94.1)
Respiratory symptoms	14 (82.4)
Cough	11 (64.7)
Sputum	2 (11.2)
Chest pain	4 (23.5)
Dyspnea	7 (41.2)
Gastrointestinal symptoms	12 (70.6)
Diarrhea	8 (47.1)
Nausea	4 (23.5)
Vomiting	5 (29.4)
Abdominal pain	4 (23.5)
Neurologic symptoms	12 (70.6)
Headache	8 (47.1)
Mental status change	6 (35.3)
Signs	
Fever ≥ 38.3 °C	16 (94.1)
Fever ≥ 39.4 °C	8 (47.1)
Relative bradycardia	9 (52.9)
Abnormal auscultation	15 (88.2)
Hypoxemia ($\text{SaO}_2 < 90$)	6 (35.3)
Required intensive care unit	11 (64.7)
Absolute criteria	7 (41.2)
Minor criteria	4 (23.5)
Pneumonia severity index on admission day	
Group 1–3	8 (47.1)
Group 4–5	9 (52.9)
Mortality	4 (23.5)

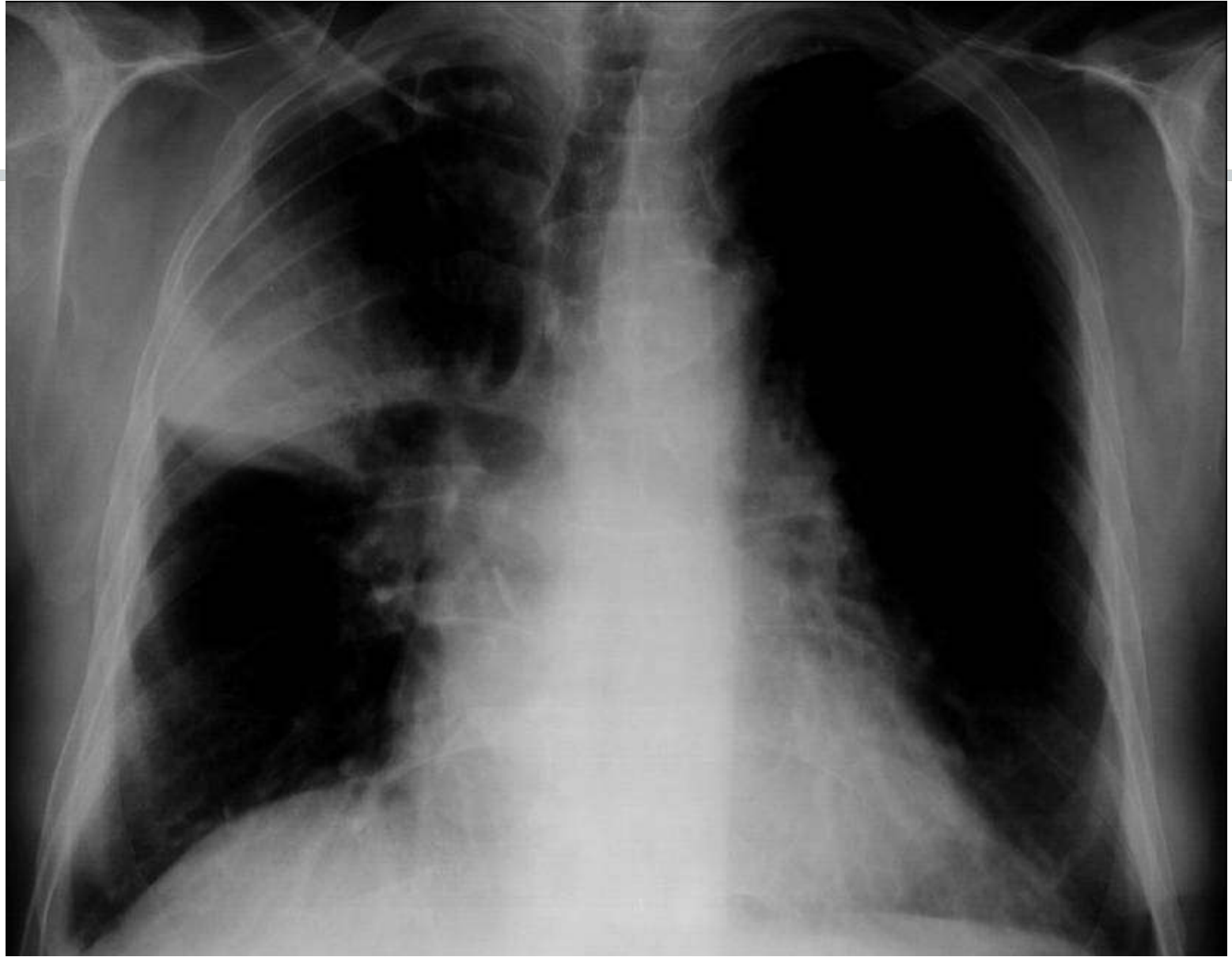
Laboratory findings of the study objects

	No. (positive result/ performed test)
Leukocytosis ($11\ 000/\text{mm}^3$)	16/17 (94.1%)
C-reactive protein elevation ($>8\ \text{mg/dL}$)	17/17 (100%)
Highly elevated C-reactive protein ($>200\ \text{mg/dL}$)	13/17 (76.5%)
Hyponatremia ($\text{Na} < 130\ \text{mEq/L}$)	7/17 (41.2%)
Serum glutamate pyruvate transaminase elevation ($>35\ \text{IU/L}$)	10/17 (58.8%)
Serum glutamate oxaloacetate transaminase elevation ($>35\ \text{IU/L}$)	9/17 (52.9%)
Hypophosphatemia ($\leq 2.7\ \text{mg/dL}$)	7/12 (58.3%)
Creatine phosphokinase elevation ($>422\ \text{IU/L}$)	4/10 (40%)
Serum creatine elevation ($>1.3\ \text{mg/dL}$)	6/17 (35.3%)
Blood urea nitrogen elevation ($>28\ \text{mg/dL}$)	5/17 (29.4%)
Proteinuria	9/13 (69.2%)
Microscopic hematuria	6/13 (46.2%)









56Y/M/05-Kas-1958

21-Eyl-2015
Acq: 06:46:09.637
Se: 1001
Im: 1001/1
Laf/Pos: -



020

In-Hospital Cardiac Complications in Legionnaires' disease: A Single Center Experience of 32 Patients

Lejyoner Hastalığında Hastane İçi Kardiyak Komplikasyonlar: Tek Merkezin 32 Hasta Deneyimi

Table 2. Comparison of characteristics between 32 Legionnaires' disease patients with and without cardiovascular events

Patient characteristics	CV event + (N: 11)	CV event – (N: 21)	p
Age (years)	67.7±9.5	63.1±15.1	0.223
Male/Female, N (%)	8 (72.7)/3 (27.3)	8(38.1)/13(61.9)	0.135
Hypertension, N (%)	7 (63.6)	7 (33.3)	0.142
Diabetes, N (%)	5 (45.4)	7 (33.3)	0.703
Coronary Artery Disease, N (%)	0 (0)	4 (19.0)	0.516
CRP, mg/l (mean±SD)	255.4±119.5	231.8±107.7	0.256
PSI score (mean±SD)	142.3.8±42.3	93.1±43.8	0.006
Duration of hospitalization (days)	6.6±2.9	6.8±2.5	0.876
Intensive care (N/%)	10 (90.1)	10 (47.6)	0.023
Mortality (N/%)	4 (36.3)	3 (14.3)	0.197

CV: Cardiovascular, CRP: C-Reaktif protein, PSI: Pneumonia severity index.

*Statistical significance accepted as p< 0.05.

- Yeni başlayan atriyal fibrilasyon en sık görülen kardiyovasküler olaydı ve 8 hastada (%25) tespit edildi.
- İki hasta miyokardiyal enfarktüs
- Bir hasta miyokardit tanısı kondu.

TC Sağlık Bakanlığı Lejyoner Hastalığı Standart Vaka Tanımı

Klinik tanımlama	<p>Pnömoniye ait fokal bulguların ve/veya radyolojik olarak pnömoni bulgusunun olmasıdır.</p> <p>[NOT: Vakaların uygun şekilde saptanması ve hastalıktan şüphelenilebilmesi için hastanın son on beş gün içinde en az bir geceyi evinden başka bir yerde (otel, hastane ve benzeri) geçirip geçirmediği sorulmalıdır.]</p>
Tam için laboratuvar kriterleri	<p><u>Destekleyici Laboratuvar Kriterleri :</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Solunum yolu sekresyonları veya akciğer dokusunda; monoklonal reagenlerin kullanıldığı DFA yöntemiyle antijenin gösterilmesi2. Çift serum örneğinde IFA veya ELISA ile <i>Legionella</i> türlerine karşı (<i>Legionella pneumophila</i> Sg 1 hariç) antikor titrelerinin ≥ 4 kat arttığının gösterilmesi3. Tek serum örneğinde IFA veya ELISA ile <i>Legionella</i> türlerine karşı antikor titresinin $\geq 1/256$ bulunması4. Solunum yolu sekresyonları veya akciğer dokusu veya steril vücut sıvısı örneklerinde <i>Legionella</i> spp spesifik nükleik asitlerin saptanması <p><u>Doğrulayıcı Laboratuvar Kriterleri :</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Balgam, akciğer dokusu, plevral sıvı veya diğer klinik örneklerin kültürlerinde <i>Legionella</i> bakterisinin izolasyonu2. <i>Legionella pneumophila</i> Sg 1 için idrarda spesifik antijen saptanması3. Çift serum örneğinde IFA veya ELISA ile <i>L. pneumophila</i> Sg 1'e karşı spesifik serum antikor titrelerinin ≥ 4 kat arttığının gösterilmesi
Vaka sınıflaması	<p><u>Olası vaka:</u> Klinik tanımlamaya uyan ve destekleyici laboratuvar kriterlerinden en az birisi ile doğrulanmış vaka.</p> <p><u>Kesin vaka:</u> Klinik tanımlamaya uyan ve doğrulayıcı laboratuvar kriterlerinden en az birisi ile doğrulanmış vaka.</p>

Laboratuvar testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Kültür	20–80	100
İdrar antijen testi	70–100	95–100
Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)*	95–99	>99
Direkt Floresan Antikor (DFA) Boyama	25–75	>95
Seroloji	80–90	>99

*Alt solunum yolu örnekleri: Balgam, bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat, akciğer dokusu

<https://www.cdc.gov/legionella/php/laboratories/index.html>

Tanısal testler	Avantajları	Dezavantajları
İdrar antijeni	<ul style="list-style-type: none"> -Erken pozitifleşir -Kolay uygulanabilir -Kısa sürede sonuç verir -Antibiyotik kullanımından etkilenmez 	<ul style="list-style-type: none"> -Sadece <i>L. pneumophila</i> SG 1 tanısında güvenilirdir -Uzun süre pozitif kalabilir
Kültür	<ul style="list-style-type: none"> -Altın standarttır -Bütün <i>Legionella</i> türlerini saptayabilir -Kaynağın saptanmasında çok önemli bilgi verir 	<ul style="list-style-type: none"> -Lejyoner hastalarının yarısından fazlası nonproduktiftir. -Rutin vasatlarda üremez -Spesifik besiyerine ihtiyaç vardır -Koloni morfoloji gelişimi için en az 3-5 günlük süre gerekir
Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> -Geniş bir örneğe (balgam, kan, idrar,vb) uygulanabilir. -<i>L. pneumophila</i> dışındaki diğer türleri ve serogrupları saptayabilir -Erken tanıda yararlıdır 	<ul style="list-style-type: none"> -Standardizasyonu sağlanamamıştır -Labaratuvar ekipmanı gerektirir -Pahalıdır

Helbig JH et al. *J Med Microbiol.* 2001;50(6):509-516
Ingram JG, Plouffe JF. *J Clin Microbiol.* 1994;32(1):209-10.
Avni T et al. *J Clin Microbiol* 2016;54(2):401-11.
Ranc AG et al. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;89(2):89-91

Tanısal testler	Avantajları	Dezavantajları
Serolojik testler	<ul style="list-style-type: none">-Epidemiyolojik çalışmalarda değerlidir	<ul style="list-style-type: none">-<i>L. pneumophila</i> dışındakilerde güvenirliliği azdır.-Serokonversiyon için 4-12 haftalık süreye ihtiyaç vardır.-Erken tanıda yararı sınırlıdır.
Direkt Floresan Antikor (DFA) Boyama	<ul style="list-style-type: none">-Kısa sürede sonuç verir-Erken tanıda yararlıdır	<ul style="list-style-type: none">-Balgamda bakterinin görülebilmesi için yüksek miktarda olması gerekir-Deneyimli personele ihtiyaç vardır-Duyarlılığı kültürden azdır

Avrupa Sürveyans Sistemine göre Lejyoner Hastalığı tanısal testlerin 2020-2022 yıllarındaki sayısı ve yüzdesi

Yıllara göre bildirilen vaka ve tanısal Testlerin oranı (%)	2020 yılı bildirilen Lejyoner Hastası 8 432	2021 yılı bildirilen Lejyoner Hastası 10 728	2022 yılı bildirilen Lejyoner Hastası 11 447
100.000 nüfusa karşılık gelen vaka sayısı	1,9	2,4	2,6
İdrar antijen testi	7 284 (87)	9 566 (89)	8 939 (81)
Kültür	885 (11)	1 183 (11)	1 182 (10)
PCR	933 (11)	1 255 (12)	405 (3,7)

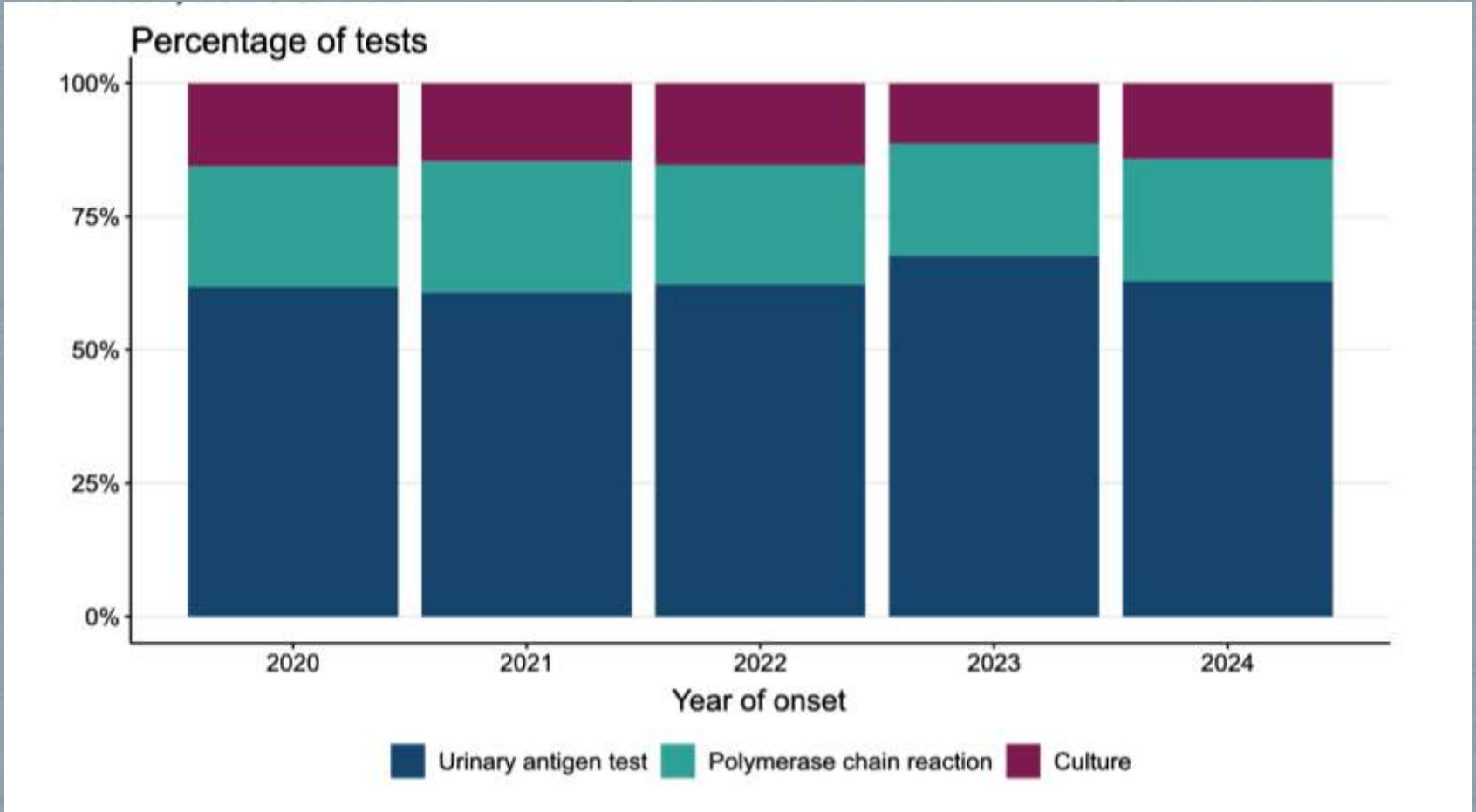
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monitoring/all-annual-epidemiological-reports>

Amerika Birleşik Devletleri Sürveyans Sistemine göre 2020-2021 yılı Doğrulanmış Lejyoner Hastalarında tanısal testlerin dağılımı

Tanısal testler	2020 yılı n (%)	2021 yılı n (%)
İdrar antijen testi	5 843 (95,7)	7 762 (96)
Kültür	271 (4,4)	322 (4)
PCR	170 (2,8)	298 (3,8)
Seroloji	2 (0)	3 (0)

<https://www.cdc.gov/legionella/health-depts/surv-reporting/2020-21-report-tables/2020-21-surv-report-508.pdf>

İngiltere ve Galler'de 2020- 2024 yıllarında bildirilen Lejyoner Hastalığı vakalarında tanısal testlerin dağılımı



2024 yılında bildirilen vakaların %22,9'u PCR pozitif, %14,2'i kültür pozitif

<https://www.gov.uk/government/statistics/legionellosis-in-residents-of-england-and-wales-2024/legionellosis-in-residents-of-england-and-wales-2024>

TEDAVİ

- Erken başlanan uygun tedavi yüksek olgu fetalite hızınının azaltılmasındaki en önemli etkindir.
- Ciddi seyirli pnömonilerde ampirik tedavi mutlaka Lejyoner hastalığını da içermelidir.
- Akciğer dokusuna, hücre içine özellikle de alveolar makrofajlara geçişi iyi ve *Legionella* bakterisine karşı in vitro aktivitesi yüksek antibiyotikler tercih edilmelidir.
- Gastrointestinal sistemin sıklıkla tutulması ve antibiyotiklerin oral emiliminin etkilenmesi ihtimali nedeniyle ciddi olgularda başlangıçta parenteral tedavi tercih edilmelidir

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: İntravenöz, PO: Oral, *IV formu ülkemizde olmayan anti-mikrobiyal ilaçlardır, **ciddi olgularda kombinasyon tedavisi için kullanılabilir

In vitro activity of antimicrobial agents against *Legionella* isolated from environmental water systems: first results from Turkey

Haluk Erdogan · Fusun Can · Muge Demirbilek · Funda Timurkaynak · Hande Arslan

Environ Monit Assess (2010) 171:487–491

489

Table 1 MICs of antimicrobial agents for *Legionella* species

Antimicrobial agents	<i>Legionella</i> species (all strains; $n = 65$)			<i>L. pneumophila</i> , serogroup 1 ($n = 27$)			<i>L. pneumophila</i> , non-serogroup 1 ^a ($n = 34$)			<i>Nonpneumophila Legionella</i> species ($n = 4$)
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	Range
Rifampicin	0.001	0.015	0.001–0.5	0.001	0.007	0.001–0.03	0.001	0.03	0.001–0.5	0.001–0.03
Ciprofloxacin	0.03	0.06	0.001–0.125	0.03	0.125	0.003–0.125	0.03	0.06	0.001–0.125	0.007–0.03
Levofloxacin	0.03	0.125	0.001–0.5	0.03	0.125	0.001–0.5	0.03	0.125	0.001–0.5	0.015–0.125
Azithromycin	0.015	0.125	0.001–0.5	0.03	0.125	0.001–0.125	0.007	0.06	0.001–0.5	0.03–0.5
Clarithromycin	0.03	0.06	0.001–0.5	0.06	0.06	0.001–0.5	0.03	0.06	0.03–0.25	0.007–0.125

^a*L. pneumophila* serogroup 6 ($n = 32$), *L. pneumophila* serogroup 3 ($n = 2$)

Antibiotic susceptibility of *Legionella pneumophila* strains isolated in England and Wales 2007–17

R. E. Wilson, R. L. R. Hill, V. J. Chalker, M. Mentasti and D. Ready*

Table 3. Published intracellular concentrations of eight antimicrobials for various cellular sites

Antimicrobial	Concentration (mg/L)		
	polymorphonuclear leucocyte	alveolar macrophage	bronchial secretions
Tetracycline	13 ^{13,14}		<1.2 (<0.4–2.4) ¹³
Ampicillin	7.7 ^{13,14,21}		0.25 (0–0.5) ¹³
Cefotaxime	0.31 (\pm 0.09 SD) ^{13,20,22}		0.6 (\pm 0.1 SD) ¹³
Ciprofloxacin	120–140 ^{13,15,21}	34.9 (\pm 23.2 SD) ^{13,15,23}	1.0–1.3 (0.7–3.6) ^{13,19,23}
Levofloxacin		97.9 (\pm 80 SD) ^{13,15,19}	9.94 (\pm 2.7 SD) ^{13,15,19}
Moxifloxacin		56.7 (1.61 SD) ^{13,22}	5.361 ^{13,22} ELF: 20.7 (1.92 SD) ¹³
Erythromycin	8 ^{13,16,17}	46 ^{13,16} RM: 14 ^{1,17}	1.1 (\pm 0.5 SD) ^{13,16}
Rifampicin	7 (radiolabelled drug only) ^{13,18,21}		

ELF, epithelial lining fluid; RM, resident macrophage; SD, standard deviation.

Isolation of ciprofloxacin-resistant *Legionella pneumophila* in a patient with severe pneumonia

Jacob P Bruin ¹, Tetyana Koshkolda ², Ed P F IJzerman ³, Christian Lück ²,
Bram M W Diederer ³, Jeroen W Den Boer ³, Johan W Mouton ⁴

Affiliations + expand

PMID: 24898020 DOI: [10.1093/jac/dku196](https://doi.org/10.1093/jac/dku196)

- Sol alt zonda akciğer infiltrasyonu ve *Legionella* idrar antijen testi pozitif olan hasta
- YBÜ yatırılmış ve siprofloksasin 2x400 mg IV tedavi başlanmış.
- Mekanik ventilatöre bağlanan hastadan tedavinin 4. günü alınan BAL örneğinden *Legionella pneumophila* SG 1 üretilmiş.
- *L. pneumophila* suşun E-test ile çalışılan MIK değeri 2 mg/dL
- DNA ekstraksiyonu ve sekanslama sonrası, QRDR bölgesindeki *gyrA* geninde nokta mutasyonu gösterilmiş.
- Hasta siprofloksasin tedavisi ile iyileşmiş.
- Klinik örnekte kinolon direnci gösterilmiş ilk bildirimdir.



Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: www.ebiomedicine.com



Research Paper

Hidden Selection of Bacterial Resistance to Fluoroquinolones In Vivo: The Case of *Legionella pneumophila* and Humans



Lubana Shadoud^{a,b,c}, Iyad Almahmoud^{a,b,c}, Sophie Jarraud^{d,e,f,g}, Jérôme Etienne^{d,e,f,g}, Sylvie Larrat^h, Carole Schwebelⁱ, Jean-François Timsit^{ij}, Dominique Schneider^{a,b}, Max Maurin^{a,b,c,*}

- Birbiriyle ilişkisiz 82 Lejyoner hastasından hastane yattığı süre boyunca 139 solunum örnekleri çalışmaya alınmış
- *L. pneumophila* suşlarındaki antibiyotik direnç mutasyonları saptamak için gerçek zamanlı PCR ve sekans analizi yapmışlar.
- İki hastada florokinolon tedavisi sırasında gelişen invivo florikinolon direnç mutasyonu geliştiğini göstermişler.
- Her iki hasta da kinolon ve makrolid kombine tedavisi ile iyileşmiş.

The tetracycline destructases: a novel family of tetracycline-inactivating enzymes

Kevin J. Forsberg^a, Sanket Patel^{a,b}, Timothy A. Wencewicz^{c,*}, and Gautam Dantas^{a,b,d,*}

Summary

Enzymes capable of inactivating tetracycline are paradoxically rare compared with enzymes that inactivate other natural product antibiotics. We describe a family of flavoenzymes, previously unrecognizable as resistance genes, which are capable of degrading tetracycline antibiotics. From soil functional metagenomic selections, we discovered nine genes that confer high-level tetracycline resistance by enzymatic inactivation. We also demonstrate that a tenth enzyme, an uncharacterized homolog in the human pathogen *Legionella longbeachae*, similarly inactivates tetracycline. These enzymes catalyze the oxidation of tetracyclines *in vitro* both by known mechanisms and via previously undescribed activity. Tetracycline inactivation genes were identified in diverse soil types, encompass substantial sequence diversity, and are adjacent to genes implicated in horizontal gene transfer. Because tetracycline inactivation is scarcely observed in hospitals, these enzymes may fill an empty niche in pathogenic organisms, and should therefore be monitored for their dissemination potential into the clinic.

- Hem çevresel hem de klinik *L. pneumophila* izolatlarında, lpeAB efluks pompasının varlığıyla bağlantılı olarak azitromisine karşı azalmış duyarlılık saptandı.
 - Mallegol J et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:909-15.
 - Natas OB et al. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1545–1550
 - Scaturro M et al. *Antimicrob Resist.* 2025;41:181-188.

TEDAVİ

- Tedaviye yanıt çoğunlukla 2-3 günde alınır, bazen ateş yanıtı 5-7 güne kadar uzayabilir
- Tedavi başlanan hastalar 72 saat içerisinde tekrar değerlendirilmelidir
- Durumu kötüleşen veya yanıtı olmayan ciddi seyirli hastalarda tedavi başarısızlığı düşünülerek başka bir grup ajan denenebilir
- *In vivo* çalışmalarda kombinasyon tedavilerin etkin olduğu gösterilmişse de klinik çalışmalarda bu desteklenmemiştir

Cecchini et al. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1502–1509

Burdet C et al. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2354–

TEDAVİ

- Ciddi seyirli olgularda ve akciğer dışı organ tutulumlarında klinisyenler tarafından kombinasyon tedavilerinin (makrolid + florokinolon veya rifampisin) tercih edilmesi eğilimi vardır.
- Hastanın klinik durumu düzeline 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.

Erdogan H. *Mediterr J Infect Microbes Antimicrob* 2018; 7: 2.

Garcia-Vidal C et al. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(9): 653-8.

TEDAVİ

- Tedavi süresi 5-14 gündür.
- İmmünsüpresif hastalarda tedavi hastaların klinik yanıtı ve laboratuvar parametrelerine göre 21 güne uzatılabilir.
- Endokardit gibi akciğer dışı organ tutulumlarında daha uzun süreli tedavi gerekebilir.
- Lejyoner hastalığının tedavisinde kullanılan ajanların oral emilimleri yüksektir. Bu nedenle klinik durumu düzelen ve oral alımı bozuk olmayan hastalarda bir an önce oral tedaviye geçilmelidir.

Hastanelerde *Legionella* sürveyansı

- Vaka sürveyansı
- Çevresel sürveyans
 - Hastane kaynaklı Lejyoner hastası olgusu bildirilmiş hastaneler
 - Lejyoner hastalığı için yüksek risk içeren hastaları takip eden hastaneler
 - Su sistemlerini kontrol limitleri içerisinde tutmakta zorlanan binalar

YÖNETMELİK

Sağlık Bakanlığı (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu)'ndan:

**LEJYONER HASTALIĞI KONTROL USUL VE ESASLARI
HAKKINDA YÖNETMELİK**

Rutin numune alınacak konaklama birimleri

MADDE 9 – (1) Rutin koruyucu önlemler kapsamında vaka çıkmasa dahi yataklı sağlık kurum ve kuruluşlarından su numunesi alınır.

Rutin numune sayısı ve alım noktaları

MADDE 10 – (1) Yataklı sağlık kurum ve kuruluşlarından en az yılda bir kez olmak üzere katlardaki odaların sıcak su muslukları ve duş başlıklarından 100 yatağa kadar en az 5 numune alınır, ilave her 50 yatak için bu sayıya 1 numune daha ilave edilir.

(2) 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 alınır.

(3) Birinci ve ikinci fıkralarda belirtilen rutin numune sayılarına ilave olarak, tesiste bulunması durumunda sıcak su tankı ve soğuk su tankı ile binaya giren şebeke suyu deposundan en az ikişer numune, merkezi havalandırma sistemi soğutma kulesi ve kondansatörü, buz makinesi, termal havuz, artezyen kuyusu, artezyen su deposunun her birinden en az birer numune daha alınır.

(4) Birinci fıkrada belirtilen numuneler binadaki katları temsil edecek şekilde odaların duş başlıklarından ve lavabo musluklarından alınır.

-- -- -- -- --

Box 6.1 Example of limit values for *Legionella* concentrations and microbiological indicators in water used in health-care settings in France

Limit values

For patients with classical individual risk factors such as the elderly, those with alcoholism or tobacco addiction:

- target level <1000 CFU/l *Legionella pneumophila*
- alert level 1000 CFU/l *Legionella pneumophila*
- maximum level 10,000 CFU/l *Legionella pneumophila*

For high-risk patients, such as those with severe immunodepression, transplantation, corticotherapy with an equivalent dose of 0.5 mg/kg per day prednisolone for 30 days or more, or 5 mg/kg per day for 5 days or more:

- target level not detectable
- alert level 250 CFU/l *Legionella* spp.

Microbiological indicators

Aerobic flora at 22 °C and 36 °C. No variation above a 10-fold increase compared with the usual value at the entry point. One control per 100 beds per year, with a minimum of four controls per year.

- *Pseudomonas aeruginosa* <1 CFU/100 ml quarterly
- total coliforms <1 CFU/100 ml quarterly

Values may vary in other countries. Control measures should be implemented, these could include “point-of-use filters” fitted at the outlets.

Because no detailed risk assessment has focused on the immunosuppressed, these values are based on the precautionary principle.

Table 4.3 Examples of values used as levels for corrective action for Legionella in piped water systems

Country	Value (CFU/litre)	Comment	Reference
The Netherlands	>1000	<ul style="list-style-type: none"> • Immediate action is needed to prevent closure of (part of) system involved 	VROM (2002)
United Kingdom	100–1000	<ul style="list-style-type: none"> • Action depends on whether just one or two or the majority of samples are positive; review of control measures and risk assessment required; possible disinfection 	HSE (2004)
	>1000	<ul style="list-style-type: none"> • Immediate review of control measures and risk assessment required; possible disinfection 	
United States	>10 000	<ul style="list-style-type: none"> • Prompt cleaning and/or biocide treatment of the system 	OSAHD (2005)
	>100 000	<ul style="list-style-type: none"> • Immediate cleaning and/or biocide treatment; take prompt steps to prevent employee exposure 	

CFU = colony forming units

Avrupa *Legionella* Enfeksiyonlarını İnceleme, Kontrol ve Önleme Teknik Klavuzu, 2017

Table 6 Action levels following *Legionella* sampling in hot and cold water systems

<i>Legionella</i> (cfu/litre)	Action required
Not detected	Acceptable
<100 to 1000	Refer to the Responsible Person / WSG and ensure real-time monitoring (biocide levels, temperatures, etc.) are within target limits throughout the system.
>1000 to <10,000	Either: (i) If a small proportion of samples (10–20%) are positive, the system should be re-sampled. If a similar count is found again, then a review of the control measures and risk assessment should be carried out to identify any remedial actions; (ii) If the majority of samples are positive, the system may be colonised, albeit at a low level, with <i>Legionella</i> . Disinfection of the system should be considered but an immediate review of control measures and a risk assessment should be carried out to identify any other remedial action required.
≥10,000	The system should be re-sampled and an immediate review of the control measures and risk assessment carried out to identify any remedial actions, including whether a disinfection of the whole system or affected area is necessary.

Dekontaminasyon Yöntemleri

- Termal şok yöntemi
- Sıcak suyun devamlı olarak 55-60° C arasında tutulması
- Klorlama
- Bromür
- Monokloramin
- Klor Dioksit
- Bakır (Cu)-Gümüş (Ag) iyonları
- Hidrojen peroksit uygulaması
- Ozonizasyon
- Ultraviyole (UV) ışık uygulaması
- Terminal filtrasyon

Dekontaminasyon Yöntemleri

- 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

Sonuç

- Erken tanı ve uygun tedavi hayat kurtarıcı olabilir.
- Klinik özellikler güvenilir değildir ve özgül laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır.
- İdrar antijen testi ve kültürün birlikte kullanılması önerilmektedir.
- PCR testinin idrar antijen testi veya kültüre eklenmesi ile daha fazla vaka saptanabilmektedir.
- Florokinolonlar ve yeni makrolidler tedavide tercih edilecek ajanlardır.
- Durumu kötüleşen veya tedaviye yanıtızsız ciddi seyirli hastalarda tedavi başarısızlığı düşünülerek başka bir grup ajan denenebilir.
- Olası kaynağın tespiti ve dekolonizasyonu sonucu yeni olguların önlenmesi nedeniyle epidemiyolojik önemi olan bir hastalıktır.

