

60747

T.C.

Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**ALT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARINDA
ETKEN DAĞILIMI VE LEGİONELLA
PNEUMOPHİLA 'NIN BU DAĞILIMDAKİ YERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. SUAT KÖKSAL PERENTE

60747

DANIŞMAN

Prof. Dr. GÜNER SÖYLETİR
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL 1997

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim sırasında yetişmemde büyük katkıları olan Prof. Dr. Candan Bozok Johansson'a, Doç. Dr. Funda Babacan'a, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Eskitürk'e, bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren danışmanım Prof. Dr. Güner Söyletir'e ve Mikrobiyoloji Laboratuvarının tüm çalışanlarına; tez çalışmalarım sırasında materyal toplama aşamasında yardımcı olan Doç.Dr. Şadi Yenen'e, Prof. Dr. Recep Aydilek'e ve GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Askeri Hastanesi'nin tüm ekibine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

GİRİŞ 1 - 2

GENEL BİLGİLER..... 3 - 24

GEREÇLER VE YÖNTEMLER..... 25-30

BULGULAR..... 31 - 40

TARTIŞMA..... 41 - 48

ÖZET..... 49 - 50

SUMMARY..... 51-52

KAYNAKLAR..... 53- 68

GİRİŞ

Solunum sistemi infeksiyonları tüm dünyada her yaştan insanı etkileyen sık karşılaşılan önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Alt solunum yolu infeksiyonlarında tanı infeksiyonun varlığını doğrulamak, hastanın durumunu belirlemek ve destekleyici önlemlere gereksinim olup olmadığını değerlendirmek, antibakteriyel tedavinin seçimine karar vermek, etyolojiyi ve olası komplikasyonları saptamak ve epidemiyolojik veri sağlamak için gereklidir. Tanıya yaklaşım hastanın yaşı, altta yatan hastalık ve kolaylaştırıcı faktörlerin varlığı, infeksiyonun süresi, mevsimi, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleriyle belirlenir.

Alt solunum yolu infeksiyonlarında yeni patojenlerin ortaya çıkışı, eski patojenlerde ise yeni değişikliklerin saptanması, etyolojik ajanın belirlenmesini gerekli kılmaktadır. Bu infeksiyonlarda yeterli tedavi patojenin saptanması ile mümkündür. Ampirik antibiyotik tedavisi klinik yanıt alındığı sürece zaman kazandırmakta ve faydalı olmaktadır; ancak bu yanıt klinisyeni etken patojeni araştırmaktan uzaklaştırmamalıdır. Ampirik tedavinin etkisiz kaldığı durumlarda ise kültür sonuçları büyük önem kazanmaktadır.

Bildirimi zorunlu hastalıklar olmaması sebebiyle bu infeksiyonlarla ilgili bilgiler üniversite kaynaklı çalışmalara dayanmaktadır. Son verilere göre Amerika'da alt solunum yolu (ASY) infeksiyonları ölüme neden olan hastalıklar içinde 6. sırada; ölüme neden olan infeksiyon hastalıkları içinde ilk sırada yer alır. Hastane kaynaklı infeksiyonlar içinde ise ikinci sırada bulunmaktadır(1). Öte yandan, gelişmekte olan ülkelerde, solunum sistemi infeksiyonlarında yüksek morbidite ve mortaliteye rağmen etken dağılımı hakkında az bilgi vardır(2).

Bu çalışmada, alt solunum yolu infeksiyonlarında etken dağılımı ve *Legionella pneumophila*'nın bu dağılımdaki yeri araştırılmıştır. Çalışmamızın amacı, alt solunum yolu infeksiyonlarında etken dağılımını belirlemek ve *Legionella pneumophila*'nın solunum sistemi örneklerinde rutin olarak araştırılmasının ülkemiz için gerekliliğini saptamaktır. Çalışmada ayrıca hastane su dağılım sistemi lejyonella kolonizasyonu açısından taranmış, olası infeksiyonlara kaynak oluşturabileceği düşünülerek oksijen tedavisi alan hastalarda nemlendirici rezervuarları mikrobiyolojik açıdan incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

I- ALT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARI

Solunum sistemi yeni geniş spektrumlu antibiyotiklere, aşılarla ve pahalı destekleyici tedavilere rağmen, çok geniş patojenler topluluğu ile infekte olabilir. Alt solunum yolu infeksiyonu olan hastaların hemen hemen hepsinde var olan öksürük infeksiyöz aerosoller oluşturur. Bir insanın 24 saatte ortalama 8000 litre hava soluduğu düşünülürse bu partiküllerin bazılarının başka kişilerce inhale edilip yeni infeksiyonlara yol açabilecekleri açıktır. Bu infeksiyonlar çalışma gücünde azalmaya, iş günü kaybına neden olmakta, getirdiği ekonomik yük ve en önemlisi neden olduğu yüksek mortalite nedeniyle büyük önem taşımaktadır.

Solunum yolu infeksiyonları üst ve alt solunum yolu infeksiyonları olarak iki ana kategoride incelenebilir. Alt solunum yolu infeksiyonları;

- Akut bronşit,
- Bronşiyolit,
- Kronik bronşit,
- Pnömoni'yi kapsar.

Ayrıca kistik fibroz ve bronşiyektazi de alt solunum yolu infeksiyonlarına yol açabilir. Akut bronşit ve bronşiyolit genelde viruslar tarafından oluşturulurken, diğerlerinde etkenler arasında bakteriler çoğunluktadır (3).

KRONİK BRONŞİT VE AKUT İNFEKSİYÖZ ATAKLARI

Kronik bronşit öksürük ve aşırı sekresyonla karakterize trakeobronşiyal sistem hastalığıdır. Birbirini izleyen iki yıldır süregelen, üç ay boyunca devam eden öksürük ve balgam şikayeti olan hastalara kronik bronşit tanısı konulmakta, eğer tabloya bronkospazm ve hırıltılı solunum (wheezing) eşlik ediyorsa, kronik astmatik bronşitten bahsedilmektedir. Kronik bronşit ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı toplumumuzda yüksek morbidite ve mortalitesi olan hastalıklar içerisinde ilk sıralardadır. Erkeklerde 40 yaş sonrası daha sık görülmektedir. Amerika'da 50 yaş üzeri erkeklerin % 25'inde İtalya'da %15'inde kronik bronşit saptanmıştır(4-6). Kronik bronşit nedenleri tamamıyla açıklanamamış olmakla beraber sigara, hava kirliliği, çocuklarda sık geçirilen üst ve alt solunum yolu infeksiyonları, sosyoekonomik şartlar, özgül olmayan aşırı solunum sistemi duyarlılığı, atopi, alfa 1 proteaz eksikliği, iklim değişiklikleri patogeneizde etkili olduğu öne sürülen faktörlerdir (4).

Yapılan çalışmalara göre çok az sigara kullananlarda bile kronik bronşite neden olabilecek irritatif belirtiler oluşmaktadır. Sigara dumanında, solunum yolu epitelinin zedeleyen aldehid, fenol, akrolein, semikinon gibi zararlı oksidanlar vardır. Serbest oksijen radikalleri kronik bronşit patogenezinde önemli rol oynar, polimorfonükleer lökositlerin akciğerde birikimine neden olarak proteolitik etkiyi arttırmaları. Sigara kronik bronşite yol açabilecek en belli başlı neden kabul edilmektedir (4, 5).

Kronik bronşitte en belirgin bulgular öksürük ve balgamdır. Balgam sabahları daha fazla olmak üzere gün boyu devam eder. Akut atak dönemlerinde balgamın rengi ve miktarı değişebilir, öksürük sıklaşır, dispne belirginleşir. Akut atakların %50'si bakteri infeksiyonlarına, diğer yarısı ise toksik gaz, allerjen madde inhalasyonu, viral etkenler ve koyu sekresyona bağlanmaktadır (5)

Kronik bronşitte bakteri infeksiyonuna neden olan patolojik ve fizyolojik değişiklikler siliyer epitel kaybı, mukus tıkaçları ve mukusun yapısal değişikliği nedeniyle mukosiliyer temizliğin bozulması, bronşun tıkanması, bronşiyal epitelde kronik bakteri varlığı, bozulan konak savunması olabilir. Akut ataklarda saptanan patojenler coğrafi ve yıllık bazı değişiklikler gösterebilirler. Sorumlu patojenler *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *S. aureus* ve daha nadiren *Klebsiella* ve *Pseudomonas* cinsleridir. *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* atakların % 50'sinden; *S. aureus*, hemolitik streptokoklar ve gram negatif çomaklar ise % 5-10'undan sorumludur (4). Sigaranın azaltılması, postural drenaj, aşılama, steroid ve antibiyotik kullanımı uygulanan önlem ve tedavi yöntemleridir(4).

KİSTİK FİBROZ VE İNFEKSİYÖZ ATAKLARI

Kistik fibroz (KF) pankreasda endokrin eksiklik ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Tanıda terdeki klorid konsantrasyonunda artışı göstermek büyük değer taşır. Beklenenin aksine kistik fibrozlu vakaların 1/3 'ü erişkin hastalardır(7). Hastalarda organlarda visköz sekresyonlara bağlı obstrüksiyon ve akciğerde kronik bakteri infeksiyonu vardır. Morbidite ve mortaliteden, birden fazla organ tutulumuna rağmen, kronik hava yolu hastalığı sorumludur. Kistik fibrozda ölümlerin %95'i akciğer yetersizliğine bağlanmaktadır. Klinik kronik öksürük, balgam çıkarma, balgam miktarı ve pürülansındaki değişikliklerle seyredir. Alevlenme dönemlerinde ateş görülebilirse de, bakteriyemi çok nadirdir. Hastalarda ilerleyici akciğer hasarı ve pankreasta fonksiyon kaybı vardır. Diyabet prevalansı %15 civarında saptanmaktadır. Kistik fibroz patogenezini belirleyen özellikler, hedef organlarda epitel hücrelerinin etkilenmesi ve epitelde iyon transportu ile ilgili bozukluk varlığıdır. Sodyumun artan absorpsiyonu ve klorun kanal geçirgenliğinin azalması sekresyonların su içeriğini düşürür..

Kistik fibrozda bakteri kolonizasyonu belirli bir sırayla oluşur. Bebeklikte *S. aureus* kolonizasyonunu, erken yaşlarda *H. influenzae*, erken ergenlikte *P. aeruginosa*, 15-20 yaşlar arasında ise *Burkholderia cepacia* ve mikobakteri kolonizasyonu izler. *S. aureus* ve *P. aeruginosa* pulmoner infeksiyonun primer etyolojik ajanlarıdır. Amerika'da *S. aureus* kistik fibrozlu hastaların %50- 60'ında

saptanmaktadır(8). Kistik fibrozlu hastaların %70'i *P.aeruginosa* ile kolonize olurlar, ancak olay akciğerde sınırlı kalır. Bu hastalardan izole edilen suşlar, S tipi koloni yapan, seruma dirençli, serotiplendirilebilen organizmalardan, R tipi koloni yapan seruma duyarlı serotiplendirilemeyen tiplere kadar değişkenlik gösterebilen suşlardır. Bazı suşlar aljinat adı verilen hücre dışı mukoid polisakkarid oluştururlar. Aljinat adezyonda, immün temizlenmeye dirençte ve dolaylı doku hasarında etkilidir. Bu mukoid varyantlar solunum yollarının mekanik ve immunolojik temizliğine direnç gösteren mikrokoloni oluşumundan sorumludurlar. Kistik fibrozlu hastalarda kolonizasyon genellikle nonmukoid formlarla gerçekleşmektedir. Ancak üç ay içerisinde mukoid fenotipik değişiklikler gözlenir. Kolonize olan suş sayısı bir ile sınırlı kalırken bazı olgularda birden fazla suşla geçici taşıyıcılık saptanmıştır. Akciğer kalp transplantasyonu sonrası akciğerlerin tekrar aynı *P.aeruginosa* ile kolonize olması vücutta bu mikroorganizma için bir rezervuar olabileceği düşüncesini doğurmuş; ve bukkal bölgenin ilk kolonizasyon yeri olabileceği düşünülmüş ancak doğruluğu gösterilememiştir. Gastrointestinal sistemin pulmoner kolonizasyon öncesi önemli bir rezervuar olmadığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalara göre erken kolonizasyon dönemlerinde uygun antibiyotik tedavisi ile aralıklı *P.aeruginosa* eradikasyonu mümkündür. Hatta kronik kolonizasyonun dahi önlenebileceği söylenmektedir(8).

Erişkin kistik fibrozlu hastalarda %20 oranında saptanan üçüncü ajan *B. cepacia*'dir. Bu mikroorganizmanın varlığı yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. Kronik asemptomatik taşıyıcılık ya da septisemi ile hızlı seyreden bir tablo oluşturabilir. Mikroorganizma yavaş ürediği için, *P. aeruginosa* tarafından baskılanır, izolasyonu özel besiyeri gerektirmektedir. *B. cepacia*'nın hangi mekanizmalarla akciğerleri etkilediği henüz bilinmemektedir. *M. catarrhalis*, *S. maltophilia*, Enterobacteriaceae kistik fibrozlu hastalarda kolonize olabilen diğer mikroorganizmalardır (8).

Mikroorganizmaların ürünleri hava yollarında hasara neden olur. Konakta oluşan hasarda konağın aşırı inflamatuvar cevabı da pay sahibidir. Kemotaktik ajanlar inflamatuvar hücreleri lümeneye çeker, lökosit kaynaklı enzimler ve kronik antijen uyarımı duvar yapısında hasar yapabilir. Sonuçta biriken sekresyon ve oluşan yıkım gaz değişimini bozar.

Tedavide bakteri infeksiyonlarının antibiyotik ile baskılanması ve akciğer hasarının azaltılması amaçlanır. Postürül drenaj, derin soluma, istemli öksürük gibi yöntemler sekresyonların uzaklaştırılmasında fayda sağlayabilir. Yüksek kalorili gıda,

pankreatik enzim desteği gerekebilir. Sekonder bakteriyel infeksiyonları önlemek için influenza aşısı önerilmekte ancak kolonizasyonun olmaması yüzünden *S. pneumoniae* için aşılamaaya gerek duyulmamaktadır. Bu hasta grubunda akciğer, kalp transplantasyonu düşünülecek son çaredir(8).

PNÖMONİLER

Pnömonilerde uygun tedaviyi sunabilmek için etyolojik ajanın saptanması şarttır. Etken patojenler alt solunum yollarına aerosol materyalin inhalasyonu, üst hava yolu florasının aspirasyonu, daha nadiren ise kan yolu ile gelebilirler . Pnömoninin insidansı ve ciddiyeti hastanın infeksiyona karşı savunması, patojenin virülansı yanında bazı kolaylaştırıcı faktörlerden de etkilenir. Akciğerin savunma mekanizmaları, alınan havanın filtrasyonu ve nemlendirilmesi, epiglot ve öksürük refleksleri, trakeobronşiyal sekresyonlar, silli epitelde mukosilyer transport, hücresel ve hümorale immünite olarak sıralanabilir. Bilinç kaybı, sigara kullanımı, hipoksemi, asidoz, alkol, toksik inhalasyonlar, pulmoner ödem, steroid kullanımı veya diğer nedenlerle immün sistemin baskılanması ve viral infeksiyonlar normal konak savunması ile etkileşen ve infeksiyona basamak oluşturan faktörlerdir (9).

Pnömoni teşhisinde bazı klinik bulgular üzerinde durulmuş , akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon yanında ateş, öksürük, pürülan balgam ve lökositozdan en az ikisinin varlığının, tanı için gerekli kriterler olduğu kabul edilmiştir. Geniş kabul görmelerine karşın, debil ve yaşlı popülasyonda ve bazı patojen ajanlarla oluşan pnömonilerde bu kriterlerin bir kısmına rastlanmayabilir (9, 10).

Pnömoniler toplum ve hastane kaynaklı pnömoniler olarak iki ayrı grupta incelenir. Bu grupları oluşturan hastaların özellikleri ve saptanan etken patojenlerin dağılımı belirgin farklılıklar gösterir.

A- TOPLUM KAYNAKLI PNÖMONİLER

Üniversite kaynaklı yurt dışı yayınlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2-4 milyon toplum kaynaklı pnömoni (TKP) olgusu saptandığı ve bunların %20'sinin

hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir (10). Gelişen tekniklere ve yeni testlere rağmen, en iyi prospektif çalışmalarda bile olguların 1/3 'ünde etken saptanamamaktadır. Klinik pratikte bu oran %50' ye varır (9, 10). Bu nedenlerle araştırmacılar klinik laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanılarak, etyolojik ajanı bulmaya yönelmişlerdir. Çeşitli araştırma sonuçlarına göre bu tip bulgularla doğru ajanı bulma oranı %42'yi aşmamaktadır (9). Duyarlılığı ve özgüllüğü tartışmalı da olsa alt solunum yolu infeksiyonlarında balgam incelenmesi ve kültürü geleneksel olarak ana laboratuvar yöntemi ve etkeni saptamada ilk basamak olmuştur. Derin ekspirasyonla çıkarılan balgam noninvazif bir alt solunum yolu örneği olması nedeniyle tercih edilir. Uygun örnekten hazırlanan Gram boyalı bir preparat bir çok yazara göre klinisyeni yönlendirebilir. Bu yaklaşım genellikle kuvvetli öksürükle iyi balgam verebilen genç hastalar için geçerlidir; yaşlılarda ise örneklerin çoğu uygun bulunmayabilir.

Balgam kültüründe iyi sonuç alınabilmesi uygun örneğin bekletilmeden ekilmesini gerektirir; bekletilmeden ekim ile patojen etkenin izolasyon oranı yükselmektedir(10). Gram boyama ve kültürde potansiyel patojen görülemezse, süperinfeksiyon ihtimali mevcut ise, antibiyotik cevabı azsa veya balgam çıkarılmıyorsa daha derin örneğe ihtiyaç duyulabilir. Transtrakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj, akciğer biyopsisi, torasentez kültürleri başvuru olan diğer tanı yöntemleridir.

Toplum kaynaklı pnömoniler (TKP) 'de mortalite ve morbiditeyi arttıran faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir.

TABLO 1. TOPLUM KAYNAKLI PNÖMONİLERDE MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ ARTTIRAN FAKTÖRLER ve BULGULAR

<i>Faktörler</i>	<i>Bulgular</i>
Hastaya ait faktörler	Fizik muayene
1- > 65 yaş, 2- Evsiz olma 3- 1 yıl içinde TKP'ye bağlı hospitalizasyon, 4- Kendine bakamama,	1- Solunum dk>30, 2- > 38.2°C ateş, 3-Diastolik P <60mmHg 4- Sistolik P > 90mmHg, 5- Mental bozukluk.
Altta yatan faktörler	Laboratuvar bulguları
1- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 2- Diabetes mellitus 3- Kronik böbrek yetmezliği, 4- Kronik karaciğer. yetmezliği, 5- Kalp yetmezliği, 6- Alkolizim.	1- Lökosit <4000 ve >30000,/mm ³ 2- Hematokrit < %30, 3- Hemoglobin < 9gr./dl, 4- PaO ₂ < 60 mmHg 5- PaCO ₂ >50 mmHg

Toplum kaynaklı pnömonisi olan hastaların çoğu yoğun bakım ünitesine (YBÜ) gitmeyi gerektirmeyecek olgulardır. Yapılan çalışmalarda olguların %10' nun YBÜ' ye kabul edildiğini göstermiştir. Yoğun bakım ünitesinde toplum kaynaklı pnömoniye bağlı mortalite oranı % 50' yi aşmaz(10).

Toplum kaynaklı pnömonilerde birçok hastaya ampirik antibiyotik tedavisi verilmekte, erken başlanan tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Seçilen ampirik tedavi karşılaşılabilecek olası patojenleri kapsamalıdır. Uygun tedavi seçimi ancak, uygun patojen dağılımının bilinmesi ile mümkündür. Yaş, konak faktörleri, hastalığın ağır seyretmesi, hastaneye yatma gerekliliği gibi faktörler patojen dağılımını etkileyebilmektedir. Toplum kaynaklı pnömonilerde etyoloji 4 ayrı hasta kategorisinde incelenebilir (Tablo. 2)(10):

- Grup 1- 60 yaş altı , altta yatan hastalığı olmayan poliklinik hastaları;
- Grup 2- 60 yaş üstü, altta yatan hastalığı olan poliklinik hastaları;
- Grup 3- Hastaneye yatırılan hastalar;
- Grup 4- Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar.

TABLO 2 . TOPLUM KAYNAKLI PNÖMONİLERDE OLASI PATOJENLER

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
MAJOR PATOJENLER > %5	S. pneumoniae, M. pneumoniae, Solunum sis. virüsleri, C. pneumoniae, H.influenzae.	S. pneumoniae, Solunum sis. virüsleri, H. influenzae, Aerop gram negatif çomak, S. aureus.	S. pneumoniae, H. influenzae, Aerop gram negatif çomak Legionella spp., S. aureus, C. pneumoniae, Solunum sis. virüsleri.	S. pneumoniae, Legionella spp., Aerop gram negatif çomak M. pneumoniae, Solunum sis. virüsleri.
MİNÖR PATOJENLER %1	Legionella spp., S. aureus, M. tuberculosis, Mantarlar, Aerop gram negatif çomak	M. catarrhalis, Legionella spp., M. tuberculosis, Mantarlar.	M. pneumoniae, M. catarrhalis, M. tuberculosis, Mantarlar.	H. influenzae, M.tuberculosis, Mantarlar.
KOMPLİKASYON	%10	%20	%25	
MORTALİTE	%1	%3	%13	%50

B- HASTANE KAYNAKLI PNÖMONİLER

Mortalite oranlarının yüksek olması, hastane kaynaklı pnömonilerin (HKP) önemini arttırmaktadır. Son verilere göre hastane kaynaklı infeksiyonlarda üriner sistem infeksiyonlarından sonra ikinci sırada pnömoniler gelmektedir. Hastane kaynaklı pnömonilerin sıklığı özellikle yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyonu olan hastalarda çok yükselir(11).

Hastanede edinilen pnömoni ile ilişkili olan mikroorganizma türleri toplumda edinilen pnömonilerden birkaç yönden farklılık göstermektedir. Bazı yazarlar hastane kaynaklı pnömoni ile gram negatif çomak pnömonisini izolasyon oranının yüksekliği nedeniyle eşdeğer tutarlar. CDC verilerine göre HKP' lerde en sık saptanan ajanlar *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* türleri, *E.coli*, *Serratia* ve *Proteus* türleri ve *S.aureus*' dur(12). *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *Haemophilus* türleri ile hastane infeksiyonları bildirilmekte; *S. pneumoniae*' de bu oran %26' ya çıkabilmektedir(13-15).Bu olguların çoğu karma infeksiyon biçiminde ortaya çıkar. Hastane kaynaklı pnömonilerin dağılımında anaerop mikroorganizmalara % 7-35 oranında yer verilmektedir(15,16). *Legionella* türleri 1970'in son yıllarından beri coğrafik bölgelere ve su sisteminin kolonizasyonuna göre değişen oranlarda hastane kaynaklı pnömonilerde etken olabilmektedir(17-20).

National Nosocomial Infection Survey (NNIS)' e göre hastane kaynaklı pnömoninin klinik tanısı, önceden akciğer hastalığı olmayan hastaların hastaneye yattıktan en az 48 saat sonra, pürülan balgam çıkarmaya başlaması, önceden akciğer hastalığı olanlarda ise, çıkarılan balgamın artması ve ateşin çıkması şeklinde açıklanmaktadır(12). Binde beş olarak bildirilen insidans postoperatif dönemde on kat artar (21).

Hastane kaynaklı pnömoni patogeneğinde etkili yollar aspirasyon, hematogen yayılım ve aerosollerdir. Sağlıklı bireylerin orofarenksinde gram negatif çomak kolonizasyonu % 10 'larda iken hastaneye yatan kişilerde bu oran %60 'lara yükselebilir(11,12) Orofarenks ve trakeanın gram negatif mikroorganizmalarla kolonizasyonunda önceleri kaynağın gastrointestinal sistem olabileceği ileri sürülmüş; mukoza yüzey değişikliklerine bağlı olarak gram negatif mikroorganizmaların aşırı çoğalabileceği barsak mukozasından translokasyonla sistemik dolaşıma karışıp solunum sistemine ulaşabileceği bildirilmiş,sonraları bu fikirden uzaklaşmış ve midenin

kolonizasyon için önemli bir kaynak olmadığı düşünülmüştür. Hastane kaynaklı pnömonilerin belli bir kısmından solunum destek araçları sorumlu olabilir.

Çeşitli solunum destek aygıtlarının *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* ve *Legionella* türleri ile kontaminasyonu sonucunda ortaya çıkan ortak kaynaklı pnömoni salgınları bildirilmektedir(22-26). Kabarcıklı nemlendiricilerin küçük su partiküllerini aerosole dönüştürebilecekleri bildirilmiş, ancak çalışmalarda kontamine nemlendiriciler ile solunum yolu infeksiyonları arasında bir ilişki bulunmamıştır (27,28).

Hastane kaynaklı pnömonilerin klinik kanıtlarını; yeni ilerleyici pulmoner infiltrasyon ile ortaya çıkan ateş, lökositoz, pürülan balgam varlığı oluşturmaktadır. Derin ekspektorasyonla çıkarılan balgam ya da trakeostomili hastada intratrakeal aspirasyonla elde edilen örnek, inceleme için en kolay sağlanan materyaldir. Gram boyalı preparatların incelenmesi hastane kaynaklı pnömoni tanısında başvuru kolay ve yararlı bir uygulamadır. İyi kalitede bir örnek, anlamlı ve güvenilir sonuçlar vermektedir. Transtrakeal aspirasyon, bronkoskopik örnekler, perkütan iğne aspirasyonu, transbronşiyal biyopsi kullanılan diğer invazif yöntemlerdir.

Hastane kaynaklı pnömonilerde korunma yöntemleri arasında selektif intestinal dekontaminasyon ve gastrik asit engelini koruması sayılmakta, ülser tedavisinde kullanılan antiasid ve H₂ blokerleri yerine mide asit sekresyonunu bozmayan sukralfat kullanılması önerilmektedir. Günümüzde ise selektif dekontaminasyonun gram negatif mikroorganizmaların intestinal kolonizasyonunu azalttığı ancak infeksiyon oranını etkilemediği düşünülmekte; orofarengiyal ve trakeal dekontaminasyonun daha etkili olacağı belirtilmektedir.(29,30). Solunum aletlerinin temizliği, ellerin yıkanması, atılabilir malzeme kullanımı, invazif girişimlerden kaçınma olası infeksiyonlara karşı diğer korunma yollarıdır.

II - İNFEKSİYON ETKENLERİ

Solunum sistemi infeksiyona belirgin bir direnç gösterir. Lokal savunma mekanizmaları, olayı klinik sekel kalmadan etkisiz kılmaya yeterlidir. İnfeksiyon ancak savunma gücü kırılırsa ortaya çıkar . Bu savaşın sonucu mikrobun virülansına, infeksiyöz inokulumu ve konak duyarlılığı gibi faktörlere bağlıdır. Üst solunum

yollarında birçok bakteri varlığına rağmen, hava yolları hastalığı yoksa, larenks ve daha aşağı bölgelerde bakteri bulunmaz. Alt solunum yollarının sterilitesi epitel hasarı varsa ve hava yolları temizlenme mekanizmaları bozulduğunda kaybedilir. Alt solunum yolları enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların çoğunda solunum sisteminin savunmasını bozan altta yatan bir neden vardır. Değişik konak faktörleri değişik enfeksiyöz ajanlarla solunum sistemi florasına yaptıkları etkiyle lokal ve sistemik savunmayı bozar, enfeksiyona yol açarlar. Konak savunmasının durumu değerlendirilerek, solunum yolu enfeksiyonlarının potansiyel etkenleri hakkında kaba bir fikir yürütülebilir. Altta yatan hastalık veya kolaylaştırıcı faktörlerle solunum sistemi patojenleri arası ilişki araştırıldığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan popülasyonda *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* sıklıkla saptanırken, yaşlı kişilerde *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus*, gram negatif çomaklar; alkoliklerde *S.pneumoniae*, anaeroplara, gram negatif çomaklar, *H.influenzae*, *S.aureus*, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda ise gram negatif çomaklar ve *S.aureus* çoğunlukla izole edilen mikroorganizmalardır.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Pnömonokoklar üst solunum yolu normal florasında bulunabilen mikroorganizmalardır. Taşıyıcılık oranı yaş, mevsim ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişebilir. Çocukluk döneminde ve kışın yüksek olan taşıyıcılık oranı (%50) sağlıklı erişkinlerde %5-10 olarak bildirilmektedir(31). Kişileri pnömokok enfeksiyonuna hazırlayan faktörler; antikor yapım defektleri, primer veya sekonder kompleman eksiklikleri, nötropeni, dalak fonksiyon bozuklukları, viral enfeksiyonlar, diyabet, alkolizm, steroid kullanımı, yaşlılık ve bebeklik, kalabalık yaşam, kronik akciğer hastalıkları ve sigara kullanımı olarak sıralanabilir (31).

1930'u yıllarda *S.pneumoniae* TKP 'lerin %80 'inden sorumlu tutulmaktaydı; ancak günümüzde bakteriyemi ile seyreden pnömoni olgularında *S.pneumoniae* saptanma oranı % 60 'dır(32). Hastane kaynaklı pnömoni olgularında ise %3-31 arası değişen oranlarda etken patojen olarak olarak saptanabilmektedir (33).

Yıllar içinde *S. pneumoniae* 'de izlenen major değişiklik bakterinin penisiline ve diğer antibiyotiklere karşı gözlenen direncidir. Ayrıca altta yatan hastalığı olan popülasyonda , bakteriyemi yapan pnömokok pnömonisi oranları dikkat çekmektedir. Bu olgularda mortalite oranı gelişen tedavi yöntemleri ve geniş spektrumlu

antibiyotiklere rağmen sabittir. Yapılan çalışmalarda ilk 24 saatte %43 'lük bir mortalite oranı verilmektedir. Bu erken mortalite hala geçerliliğini sürdürmektedir(32). *S.pneumoniae*'nin kapsül polisakkaridi tiplerinde de yıllar içinde değişiklik olmuştur. 1930-40 'lı yıllarda tip 1, 2, 3 lobe pnömonilerin %50'sinden izole edilirken, günümüzde 1,3, 4, 6A /B6, 7 F,8,14, 18C ,23 F en sık saptananlardır(32).

1967 yılında Hasen ve Bulen penisiline kısmi dirençli (MİK 0.6 µg/ml) ilk *S.pneumoniae* 'yi bildirmişlerdir(33).Penisilin MİK değerleri 0.06 µg/ml 'den düşük olan suşlar duyarlı, 0.1-1.0 µg/ml olanlar kısmi dirençli, 2.0 µg/ml 'den fazla olanlar ise dirençli kabul edilirler.Günümüze kadar Yeni Gine, İspanya, İsrail, Polonya, Güney Afrika' dan bildirilen çeşitli çalışmalarda penisiline kısmi direnç oranları % 26 - 62 arasındadır(32). Ülkemizdeki farklı çalışmalarda orta düzeyde penisilin direnci %18.4 - 30 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir(34-38). Mikrobiyoloji laboratuvarında penisilin direnci oksasilin diski ile rutin olarak saptanabilir. Ancak bu teknik dirençli ve kısmi dirençli pnömokokları ayırt edemez. Ülkemizde ilk yüksek direnç Gür ve arkadaşlarının (38) 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada çoğunluğu alta yatan hastalığı olan çocuklardan oluşan seçilmiş bir grupta %17 oranında bulunmuştur. Yüksek penisilin direnci Amerika Birleşik Devletlerinde % 4-5 oranında bildirilmektedir(39). Problem bu suşların sadece penisiline dirençli olmaları değil, aynı zamanda birçok antibiyotiğe karşı çoklu direnç göstermeleridir. Caputo ve arkadaşlarının (39) araştırmasında penisiline dirençli *S.pneumoniae* ile kolonizasyon ve infeksiyonda risk faktörleri; 2 yaştan ufak, 70 yaştan büyük olmak, uzun süreli hastanede yatma, anamnezde beta laktam antibiyotik tedavisi varlığı ve kreş çocuğu olma şeklinde tanımlanmıştır.

Otuzbir farklı serogrupta penisilin direnci bulunmuştur. Kısmi direnç en fazla tip 19 A 'da yüksek direnç ise 6,6A,9,11,14,16,19,19A,23,23F 'de saptanmıştır (32). Yurdumuzda Sivas 'ta yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre en fazla penisilin direnci, serogrup 19, 23 ve 6 ' da bulunmuştur (34).

HAEMOPHILUS TÜRLERİ

Haemophilus cinsi bakteriler insan ve hayvanlarda çeşitli infeksiyonlara yol açan mikroorganizmalardır. Bu bakterilerin çoğunluğu üst solunum yolu florasında yer alırlar. Bu cins içerisinde en önemlisi *H.influenzae* olmakla birlikte diğer türler de primer veya fırsatçı patojen olarak çeşitli infeksiyonlara neden olurlar (40). Bu bakteri grubu dünyada yaygın olarak bulunur ve genellikle insanlarda nazofarenks ve daha nadiren genital florada yer alırlar. Nazofarenkste kapsülsüz *H. influenzae* suşları

%50-80, kapsüllü olanlar ise %3-5, *H.parainfluenzae*, *H.haemolyticus*, *H.paraahaemolyticus* ise %10-25 oranında saptanabilirler. Yaş ilerledikçe kolonizasyon oranı düşmektedir. *H. influenzae* tip b (Hib) çocukluk çağı menenjitlerinin önemli patojenlerindedir. Yine bu dönemde septik artrit, pnömoni, selülit, epiglottit, bakteriyemi yapabilir. Tüm yaş gruplarında orta kulak iltihabı, sinüzit, konjunktivit, osteomyelit ve bronkopnömoniye yol açabilmektedir. Kapsülsüz *H.influenzae* yetişkinlerde, anatomik bozukluğu olan immün sistemi baskılanmış hastalarda sepsis, menenjit oluşturabilir. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı , kistik fibrozu olan kişilerde, kanser hastalarında veya alkoliklerde sıklıkla pnömoni ve bakteriyemi yapabilen potansiyel patojenlerdendir(40,41). Son 10 yıldır erişkinlerde tiplendirilemeyen *H.influenzae* ile ortaya çıkan invazif hastalıklarda artış saptanmaktadır (42). Tiplendirilemeyen *H.influenzae* erişkin pnömoni vakalarının % 5-10'undan sorumludur (43). Hib genellikle lobar ya da segmental tutulumlu bronkopnömonilere ve interstisiyel pnömonilere yol açar. Klinik açıdan diğer pnömonilerden ayırt edilemez. Çocukluk dönemi pnömonilerinin de oranı % 2 'den daha azdır. Sıklıkla ilkbahar ve kış aylarında plevra tutulumlu pnömonilere neden olur(40).Hastane kaynaklı olgularda %3-17 arasında saptanabilmektedir(33).

H. influenzae 1970 'li yılların ortalarına kadar tamamıyla ampiciline duyarlıydı ve bu mikroorganizmaların etken olduğu olgularda ampicilin tedavisi ilk seçenektir. 1976 'da ilk ampicilin direnci bildirilmiştir. Öte yandan yaklaşık 15 yıldır beta laktamaz negatif, ampiciline dirençli (BLNAR) suşlardan da bahsedilmektedir; ancak bunlar ampicilin dirençli suşlar içerisinde çok düşük bir paya sahiptir(44). Amerika 'da BLNAR suşların oranı % 1'den azdır fakat İngiltere'de oran giderek artmaktadır (45). 1981 'de % 0.45 olarak verilen değer 1986 'da % 1.6 'ya yükselmiştir (46). *H. influenzae* ' da beta laktamaz üretimi TEM-1 ve ROB-1 olarak adlandırılan transpozonlara bağlı iki enzimle sağlanır. Beta laktamaz pozitif suşların % 90'ından TEM-1 sorumludur. 1990 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada beta laktamaz pozitifliği Kuzey Avrupa 'da % 6 , Güney Avrupa'da % 55, hatta bazı Afrika ülkelerinde % 80 oranında bildirilmektedir (47). Yine aynı yıl içinde bir başka çalışmada, Avusturya ve Almanya 'da % 2, Belçika ve Fransa 'da % 10 , İspanya 'da ise % 30 'dan fazla suş beta laktamaz pozitif bulunmuştur. İsrail 'de %12, komşumuz Yunanistan 'da ise % 24 ' lük bir oran verilmektedir(48). 1991 yılında 8 Afrika ülkesini kapsayan 45 merkezi içeren bir çalışmada beta laktamaz pozitifliği %38' dir (49). Amerika Birleşik Devletleri 'inde 1984'de tip b suşlarının % 21' i, tiplendirilemeyen *Haemophilus* türlerinin % 12.1' i beta laktamaz pozitif bulunmuş,

1986'da bu oranlar sırasıyla % 31.7 ve % 15.6 ya çıkmıştır; 1992 'de ise ampisilin direnci %36 'ya tırmanmıştır (42,50).

Beta laktamaz oluşturan suşların bildirilmesiyle *H.influenzae* duyarlılık testlerinde standardizasyona gidilme çalışmaları başlamıştır. Önceleri NCCLS % 3 at kanlı Mueller Hinton agarı önerirken; 1990 'da Jorgensen ve arkadaşları HTM besiyerini kullanıma sunmuşlardır. Bu yeni besiyerinin Mueller Hinton agara nazaran üstünlükleri, opak olmaması, inhibe edici maddelerin olmayışı, uzun süreli saklanabilmesi ve sonuçların klinikle uyumlu olmasıdır(51). Ancak her iki besiyerinde de bir çok defalar yalancı direnç saptanması yüzünden modifikasyonlar olagelmekte; disk diffüzyon yöntemiyle ampisiline duyarlılık tespiti sorun oluşturabilmektedir. Beta laktamaz negatif ancak disk diffüzyon yöntemi ile ampisiline az hassas veya dirençli saptanan *H.influenzae* suşları sıvı ortamda sulandırım yöntemi ile ampisilin hassasiyeti çalışıldığında duyarlı netice vermektedir. Bu oran bazı çalışmalarda %13'e kadar çıkmaktadır (52). Bu nedenle az hassas veya dirençli disk diffüzyon sonuçları sıvı ortamda sulandırım yöntemi ile teyid edilmelidir. Beta laktamaz negatif ampisilin dirençli suş oranlarının % 1 'den az olması nedeniyle bazı araştırmacılar rutin laboratuvarında beta laktamaz tespiti dışında duyarlılık testlerine gerek olmadığını söylemektedirler(53). Bazıları ise beta laktamaz testine ilaveten ampisilin duyarlılığına bakılmasını yeterli bulmaktadır(44).

MORAXELLA CATARRHALIS

Moraxella catarrhalis yakın tarihlere kadar sağlıklı kişilerin üst solunum yolları florasında bulunan bir bakteri olarak kabul edilmiş ve solunum yolu infeksiyonlarından sorumlu tutulmamıştır. Son 10-15 yıl içerisinde, hastalık etkeni olarak değerlendirilmiş olup, günümüzde *M. catarrhalis* 'in etken olduğu hastalıklar çok geniş bir dağılım göstermektedir (54).

M. catarrhalis erişkinlerde % 7.4 çocuklarda ise % 30 oranında nazofarenksi kolonize edebilir(55). Vaneechoutte ve arkadaşları 3-12 yaş arası çocuklarda mikroorganizmayı tükürük örneklerinde % 49.9 sıklıkla saptamışlardır(56). İstanbul'da 1993 'te yapılan bir çalışmada erişkinlerde % 8, çocuklarda ise %26 oranında kolonizasyon saptanmıştır(57). Genellikle kolonizasyon çocuklarda erişkinlerden fazladır; 0-6 yaş en yüksek insidansa sahip yaş grubu olarak karşımıza çıkar (57, 58).

M. catarrhalis infeksiyonları 1980 öncesine kıyasla günümüzde daha yaygınlaşmıştır. Hollanda'da yapılan bir çalışmada solunum yolu patojenleri arasında 1977 'de % 5 , 1982 'de % 20 , 1986 'da % 26 oranında izole edilmiştir (59).

Danimarka'da alt solunum yolu örneklerinden 1986'da %18.9, 1989 'da % 29.2 oranında üretilmiştir (59). Amerika 'da yapılan çeşitli çalışmalar ise mikroorganizmanın % 23 oranında etken olduğunu ve *H. influenzae* sonrası ikinci sırada yer aldığını göstermektedir (60,61). İspanya 'da 1994'de yayımlanan bir çalışmaya göre *M.catarrhalis* beta laktamaz pozitifliği 1983 'de % 20 ' lerde iken, 1992 'de %80 'e çıkmıştır(62). Japonya 'da 1986 'da alt solunum yolu örneklerinden %36.6 oranında izole edilmiş, beta laktamaz pozitifliği % 61.7 olarak bildirilmiştir (63). Aynı yıl Texas'ta etkenler arasında üçüncü sırada yer almış, suşların %73'ü beta laktamaz pozitif bulunmuştur (64). Avusturalya'da 3 yılı kapsayan bir çalışmada *M. catarrhalis*, *H.influenzae* ve *S.pneumoniae*'den sonra 3.sıklıkta bulunmuş, (65) İstanbul'da 1993 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise alt solunum yolu infeksiyonlarında %14 oranında etken olarak saptanmıştır(57).

Yetişkinlerde ileri yaş, , sigara kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, immun yetmezlik, nöropeni, cerrahi girişimler, viral infeksiyonlar, kistik fibroz, malignite, alkolizm, *M. catarrhalis*'in sorumlu olduğu alt solunum yolu infeksiyonlarında hazırlayıcı faktörler olarak kabul edilmektedir. Bebeklerde erken doğum ve solunum yolları anomalileri de etkili olan diğer risk faktörleridir (64,66-68).

M. catarrhalis infeksiyonları kışın ve ilkbahar aylarında artış gösterir(57,60, 61, 66, 67). Alt solunum yolu infeksiyonları 0-10 yaş arası çocuklar ve 60 yaş sonrası erişkinlerde daha sık görülmektedir. Erken doğan ve akciğer anomalili bebeklerde pnömoni tablosu görülebilir (68). Pnömoni genellikle düşük ateş ve pürülan balgamla seyredir; ılımlı bir seyir gösterir ve etkenin kandan izolasyonu çok düşüktür (68). En sık rastlanan alt solunum yolu infeksiyonu kronik bronşitin akut atakları şeklindedir. Bu ataklarda ve pnömoni olgularında *M. catarrhalis* balgam ve trakeal aspiratlarda saf kültür olarak izole edilebilmektedir(57,67).

M. catarrhalis 'in yüzey proteinlerinin antijenik analizlerinde P proteini olarak isimlendirilen türe özgül bir protein varlığı gösterilmiştir. Normal insan serumunda %69 oranında bu proteine karşı antikor saptanmıştır (69). Alt solunum yolu infeksiyonu olan kişilerin serumlarında bu proteine karşı oluşan antikor düzeyleri

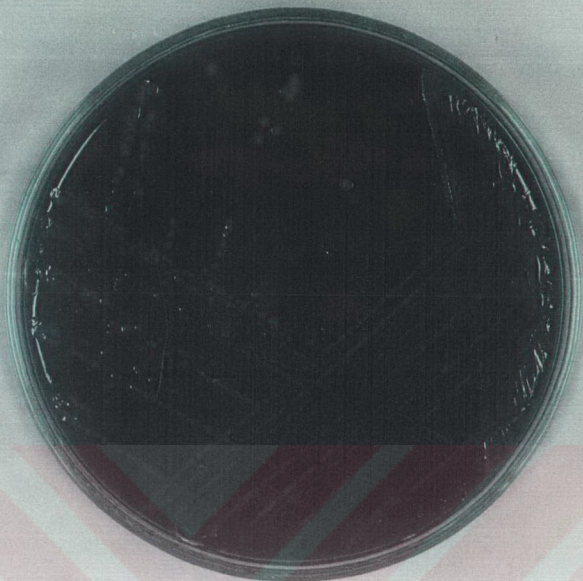
kontrol grubuna oranla önemli ölçüde artar. Antikor yapımının saptanması mikroorganizmanın etken olduğunu destekleyen bulgulardandır(69).

CDC'de 1952'den beri saklanan suşlarla yapılan çalışmalarda beta laktamaz pozitifliğinin 1970'lerde % 40'a, 1980 'lerde %75 'e 1990'larda ise % 80-90 'lara ulaştığı bildirilmektedir(55, 65). Beta laktamaz enzimlerinden BRO-1 %90, BRO-2 ise %10 oranlarında saptanmaktadır .Klinik bulgular ışığında tüm beta laktamaz pozitif suşların antibiyotik duyarlılıkları ve MİK sonuçları dikkate alınmadan penisilin, ampisilin ve amoksisiline dirençli bildirimeleri uygundur. NCCLS'in önerileri doğrultusunda rutin antibiyotik duyarlılığının saptanmasında beta laktamaz araştırılması yeterlidir (53). Bakterinin hastane infeksiyonlarında etken olduğunun 1988 yılında kesinleşmesiyle *M. catarrhalis* hastane infeksiyon etkenleri arasındaki yerini almaya başlamıştır (60,65).

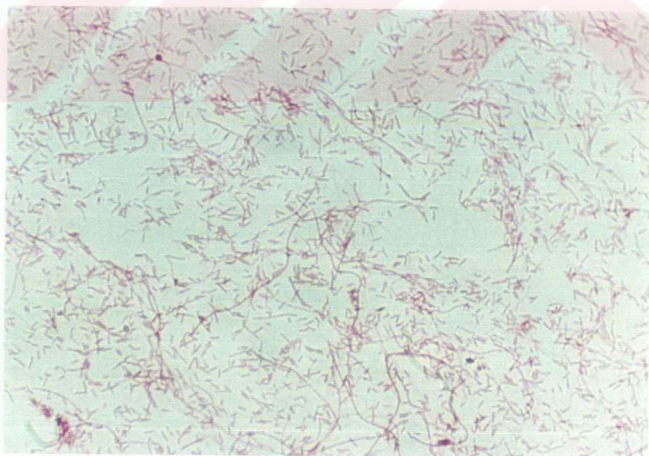
LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Philadelphia'da 1976 yılında Amerikan Lejyonu üyeleri arasında yüksek mortalite ile seyreden pnömoni salgının etkeni olması nedeniyle bu türe *Legionella* ismi verilmiştir. Bakteri pnömoni ile seyreden Lejyoner hastalığı dışında Pontiac ateşi adıyla bilinen ve ani başlayan gripal infeksiyonu andıran hastalıktan da sorumludur. İnsanda infeksiyon en sık *L. pneumophila* serogrup 1,4 ve 6 tarafından oluşturulmaktadır(70). Gram negatif, aerop, sporsuz çomaklardır; kültürde uzun formları görülebilir ancak dokuda nadiren filamentöz yapı gösterirler (71, 72).

Legionella türleri rutin besiyerlerinde üreyemezler. Üreme için gerekli olan enerjinin çoğu bazı aminoasitlerden sağlanmaktadır. Ayrıca ferrik iyonların varlığı üremeyi arttırmaktadır. *L. pneumophila*'nın ilk ürettiği besiyeri isovitalex eklenmiş Mueller Hinton agardır. Günümüzde ise ACES ile tamponlanmış α ketoglutarat eklenmiş, L - cystein ve ferrik pirofosfat katılımıyla hazırlanan besiyerinde üretilmekte; pH 6.9'da 35-37 °C derecede nemli ortamda bırakılan besiyerlerinde 2-5 günde görülebilir koloniler oluşmaktadır. *L. pneumophila*'nin üremesi için CO₂ varlığı şart değildir (71, 72). Resim 1'de, BCYE agarda üreyen *L.pneumophila* (ATCC 33152) kolonileri , Resim 2'de Gram yöntemi ile boyanmış çomaklar görülmektedir.



RESİM 1: BCYE agarda *Legionella pneumophila* (ATCC 33152) kolonileri



RESİM 2: Gram boyalı preparatta *Legionella pneumophila*.(ATCC 33152)

Bakterilerin aside ve ısıya dirençli olmaları nedeniyle klinik örnekler ekim öncesi asitle veya ısıyla muamele edilip diğer mikroorganizmaların sayıları azaltılabilmektedir. Bakterilerin sulara bulunabilmesine rağmen esas kaynağının toprak olabileceği söylenmektedir. Bakterinin su kaynaklarındaki yaygınlığı dikkat çekicidir. Amiplerde simbiyotik yaşam sürer, içlerinde çoğalır; bu hücre içi yerleşim insanda mononükleer hücreleri hedef almıştır. Hücre dışında su sistemlerinde biyofilmlerde bulunabilir. Soğutma sistemleri, havuz fiskiyeleri, havalandırma, musluk suyu dağıtım şebekeleri bakteri için uygun yaşama ortamlarıdır. Bakterinin 0-63 °C ısıda pH 5 - 8.5 arasında yaşayabildiği saptanmıştır. Su şebekelerinde borularda sediment varlığı, kalsiyum karbonat ve diğer organik tortular mikroorganizma yerleşimini kolaylaştırmakta ve bu durum lejyonella üremesini arttırmaktadır(71). Yapılan araştırmalarda evlerde bulunan elektrikli su ısıtıcılarından gazlı ısıtıcılara oranla daha fazla izole edilmiştir(73). Hastane ve toplum kaynaklı olgular su dağılım şebekesinin bakteri ile kontaminasyonuna bağlanmaktadır. Bulaşmanın inhalasyon yolu ile olduğu düşünülmektedir. İnsandan insana geçişi yoktur. Genellikle kolonizasyon ve taşıyıcılığın saptanmaması dolayısıyla, izolasyonu kesin patojen olduğunu düşündürmektedir (74-76). Lejyoner hastalığı genellikle ileri yaşlarda erkeklerde görülmekte; diyabet, kronik akciğer, kalp, böbrek hastalıkları, sigara kullanımı ve immün sistemin baskılanması enfeksiyon için risk faktörleri sayılmaktadır.

L. pneumophila'nın sebep olduğu pnömoninin tüm pnömoniler içindeki oranı %1 - 5 arasında değişmektedir. Amerika kaynaklı yayınlarda toplumdaki edinilen pnömonileri kapsayan çalışmalarda coğrafik bölgelere bağlı bir oran farklılığı görülmekte; %1-27 arasında değişen rakamlar verilmektedir (77). Altta yatan hastalığı olan bireylerde daha sık olmasına karşın daha önceleri sağlam olan kişilerde de gözlenebilmekte, ciddi seyreden ve hastanede yatmayı gerektiren toplumsal pnömonilerde *S.pneumoniae*'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır(78). Hastane kaynaklı pnömonilerde ise, epidemik lejyonella enfeksiyonları su sisteminin kolonizasyonu ile yakından ilişkili bulunmakla beraber arada sporadik olgulara da rastlanmaktadır. Hastane kaynaklı olgu oranı, yapılan çalışmalarda % 0-40 arası bildirilmektedir (78). İmmün sistemi baskılanan hastalarda erken tedaviye başlanmazsa mortalite %90, sağlıklı kişilerde ise uygun tedaviye rağmen % 6 olarak tespit edilmiştir (79).

L. pneumophila serogroup 1 tüm lejyonella enfeksiyonlarının % 90'ından sorumludur. Lejyoner hastalığı nonproduktif öksürük, nabız ateş uyumsuzluğu, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, diyare, hiponatremi, hipofosfatem, miyalji,

konfüzyonla seyretmekte ve atipik pnömoniler grubundan kabul edilmektedir. Ancak lejyonella'ya bağılı bir pnömoninin diğer pnömoni etkenlerinden klinik bulgular, özgül olmayan laboratuvar bulguları ve akciğer filmi sonuçlarına göre ayırt edilemeyeceği bilinmektedir. Kötü balgam olarak değerlendirilen bol epitel hücreli az lökositli örneklerde bile bakterinin ürediği gösterilmiştir(73,80,81). Diyare varlığı ise, yapılan farklı çalışmalarda % 0-25 arasında saptanmıştır. Diğer pnömoni etkenlerinde ise, bu oran % 3-36 arasındadır. Klinisyenlerin önemsemediği hiponatremi ve yüksek serum transaminaz ve transpeptidaz enzimleri çok özgül değildir. Hiponatremi ancak % 20 olguda saptanabilmektedir. Dört ayrı çalışmada izlenen serum transaminaz değerleri iki çalışmada diğer etkenlerden farksız, birinde yüksek, diğerinde düşük bulunmuştur(73) Röntgen bulguları da lejyoner hastalığının tanısında yarar sağlamamaktadır. Tümör benzeri gölgeler, kavitasyon, nodüler, tek veya çift taraflı infiltratlar görmek mümkündür. Sadece kavitasyon diğer toplum kaynaklı pnömonilerden ayırt edici bir özellik olup; bu durum daha çok immün kompromize hastalarda ortaya çıkmaktadır. *S.pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Haemophilus* türleri, *C. neoformans*, *M. tuberculosis*, *Aspergillus* türleri, *P. carinii*, *Klebsiella* türleri, *M. pneumoniae* ve *S. aureus*'un, *L. pneumophila* ile ikili infeksiyonları bildirilmiştir. Oranı kesin olmamakla birlikte tüm lejyonella olgularının % 5-10 'u ikili infeksiyon şeklinde seyretmektedir. Hastane kaynaklı olgularda ise bu oran % 20-30'lara kadar çıkmaktadır. Diğer bir deyişle ne lejyonella dışı bir etken mikroorganizmanın balgamdan izole edilmesi ne de diğer bir patojeni düşündürcek klinik tablo lejyoner hastalığının olmadığı anlamını taşımaz. (73). Yine de bir takım kriterlerin saptanmasının tanıda faydalı olduğu düşünölmektedir. Bu kriterler;

- 1- Akut ateşli hastalık ve bradikardi;
- 2- Penisilin, aminoglikozid, sefalosporinlere klinik cevabın olmaması;
- 3- Grafide lobar konsolidasyon, alveolar infiltrasyon;
- 4- Steroid, siklosporin, azotiyopürin kullanımı, cerrahi müdahale, genel anestezi varlığı, orta yaşlı olma, sigara kullanımı, kronik akciğer, kalp hastalığı gibi risk faktörleri varlığıdır(73).

Yurt dışı yayınlara göre, ideal şartlarda, özellikle toplum kaynaklı pnömonilerde etken patojenin araştırılmasında lejyonella kültürünün de yapılması gerekmektedir. Ancak ekonomik sebeplerle bu uygulama gerçekleştirilmemektedir.

Lejyonella ailesinin tüm üyeleri aynı antimikrobiyal duyarlılığı ve benzer klinik tabloları oluştururlar, bu sebeple tedavi yaklaşım protokolleri ortaktır. *Legionella* türleri fakültatif hücre içi mikroorganizmalar olup, makrofaj içinde çoğalabilirler; dolayısıyla klinikte sadece fagositik hücrelere penetre olabilen ilaçlar etkilidir (79). Tablo 3’de lejyonella infeksiyonlarında tanı yöntemleri özetlenmektedir.

TABLO 3. LEJYONER HASTALIĞINDA LABORATUVAR TANI YÖNTEMLERİ

TEST TİPİ	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)	YORUM
Antikor tespiti - Serokonversiyon - Tek örnek	75 ?	95-99 50-70	6-9 hafta ara ile iki örnekle çalışılması önerilir
İmmunofloresans ile antijen tespiti - Balgam, bronkoalveolar lavaj - Akciğer biyopsi örneği	25-75 80-90	95-99 99	Antibiyotik tedavisinin başlangıcından sonraki günlerde bile pozitif sonuç elde edilebilir
Kültür - Balgam, bronkoalveolar lavaj - Akciğer biyopsi örneği - Kan	80-90 90-99 10-30	100 100 100	Diğer yöntemlere nazaran daha duyarlıdır
DNA prob	50-70	95-99	Antibiyotik tedavisinin başlangıcından sonraki günlerde bile pozitif sonuç elde edilebilir
Üriner antijen tespiti	80-99	99	<i>L. pneumophila</i> serogrup 1’c özgülüdür, tedaviden aylar sonra bile pozitif bulunabilir

Bir çok araştırmacı hastanelerde su dağılım sisteminin lejyonella açısından taranmasını gerekli bir önlem olarak görmektedirler. Bu uygulama özellikle immün sistemi baskılanmış hastaların çoğunlukta olduğu hastanelerde daha da önem kazanmaktadır. Avusturya’da 3 yıldır bu uygulama yasal bir zorunluluk haline getirilmiştir (82). Ancak hala örneklerin toplanma şekli, hangi aralıklarla toplanması gerektiği ve konsantrasyon metodları konusunda bir standarda ulaşılamamıştır. En az

250 mililitre su ile çalışılması, 0.2 ya da 0.45 µm çaplı porları olan polikarbonat veya selülöz asetat filtre kullanımı, suyun asitle muamelesi ve antibiyotikli besiyerine ekim bazı yayınlarda önerilirken, diğerlerinde eküvyonla alınan örneklerin 3 dakikalık asitle muamele sonrası antibiyotikli besiyerine ekimi yeterli bulunmaktadır (82- 85). Son yıllarda bakterinin biyofilmlerde gösterilmesi nedeni ile steril eküvyonla alınan sürtüntülerin örneklemede daha pratik olduğu söylenmektedir(83).

Bazı araştırmacılar sadece hastane kaynaklı bir epidemi varlığında su örneklerinin kültürünü önerirken , diğer bir grup epidemi olmasa bile yılda üç defa kolonizasyon araştırılmasını gerekli bulmaktadır. Bakterinin belli bir binada 6 ay içinde farklı zamanlarda herhangi bir önlem uygulanmadan aynı bölgelerden alınan örneklerde saptanma oranı % 0-72 arasında değişebilmektedir (86). Bu nedenle risk gruplarını barındıran hastanelerde belli aralarla örneklerin alınması en uygun çözüm gibi görünmektedir (78). Su şebekesinin bu mikroorganizmalardan arındırılması; klor düzeyinin artırılması, ısının yükseltilmesi, ultraviyole ve ozon, bakır-gümüş iyonizasyonu kullanımı ve lejyonella'nın içinde çoğalabildiği amiplere yönelik eradikasyon tedbirlerini kapsamaktadır. (87-89). Solunum sistemine yönelik tanı ve tedavi amaçlı tüm aletlerde CDC'nin pnömoni önleme kriterleri ve bir çok çalışma steril distile su kullanımını şart koşmasına rağmen bu kurallara uyulmamaktadır. Kanada'da yapılan bir çalışmada hastanelerin % 41' inde tek kullanımlık malzemelerin tekrar tekrar kullanıldığı saptanmış, en sık kullanılan alet grubunun solunum tedavi araçları olduğu belgelenmiştir(90).

Nemlendiriciler gazdaki moleküler su oranını suyun içerisinde gaz kabarcıkları oluşturarak artırırlar(91). Nemlendirmenin olumsuz yanı su kaynaklı mikroorganizmalarla suyun kontamine olma ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilme riskidir(92). Nemlendiricilerin bakteri taşıyabilen ve akciğerlere girebilecek kadar ufak 1-5 µm boyutlarında damlacıklar oluşturabildikleri saptanmıştır. Ancak bu damlacıkların enfeksiyona yol açıp açmayacağı belirsiz olduğu söylenmektedir. Ayrıca plastik su kaplarının bir çok defa kullanımı potansiyel patojen barınmasına olanak tanımaktadır. Su dağılım şebekesinde lejyonella kolonizasyonu varsa, solunum sistemi tanı ve tedavi aletlerine bağlı pnömoni olguları oluşabilmektedir (22-25). Bazı yayınlarda hastane su sistemlerinde lejyonella varlığına rağmen, hastalar arasında olgu saptanmadığı bildirilmektedir(93). Aynı çalışmada evlerde su sistemlerinin kolonizasyonu incelenmiş; %32 kolonizasyon saptanmasına rağmen 95 kişiden sadece birinde antikor titresi 1/ 256 dan yüksek bulunmuştur(93). Aynı kaynaktan su

dağıtılan yedi enstitüden ise sadece beşinde lejyonella saptanmıştır(93). Tüm bu sonuçlar henüz bakterinin sulardaki varlığı ve insana geçişi konusunda belirsiz noktalar olduğunu göstermektedir .

CANDIDA TÜRLERİ

Patojen mantarlar nadir rastlanan ancak ciddi seyirli pnömoni nedenlerindedir. Mantarın mukoza yüzeylerinde yayılmasında T hücre yetersizliği etkili olmaktadır. Nötrofil sayısı ve fonksiyonu normal ise ve mukoza engeli sağlam ise mikroorganizma invazyonu görülmez. Mantar cilt hasarı ya da barsak mukoza değişiklikleri varsa; dolaşıma karışabilir. Nötrofil sayı ve fonksiyonu azaldığında bir çok organda mikroabseler oluşturur. Otopside akciğerin olaya karıştığı fakat hastalığın fokal pnömoniden çok sistemik bir hastalık olduğu görülür. Diğer bir pnömoni şekli debil konakta hastalığın terminal döneminde gözlenir;fareksi kolonize eden mikroorganizmaların aspirasyonu ve oral sekresyonla inokülasyon pnömoniyi başlatır. Bu hastalarda genelde fokal infiltrat vardır , *Candida* ve bakterilere bağlı ikili enfeksiyon olabilir. İkili enfeksiyonlardan gram negatif etkenler sorumlu olup; prognoz alta yatan hastalığın ciddiyeti yüzünden kötüdür(94).

STAPHYLOCOCCUS TÜRLERİ

Staphylococcus aureus,viral enfeksiyon geçiren hastalarda veya endokardit sonrası pnömoniyeye neden olabilir. Toplumda edinilmiş pnömonilerin olağan etkeni değildir, yaklaşık %1' lik bir paya sahiptir. Toplum kaynaklı pnömoni vakalarında genellikle influenza enfeksiyonu sonrası gözleendiği saptanmıştır. Bu hastaların büyük

bir bölümü sigara, alkol kullanan ve yarısı ise, kronik hastalığı olan kişilerdir. *Staphylococcus* türleri yoğun bakım ünitesinde gözlenen pnömonilerde ikinci sıklıkta saptanan etkenlerdir. Bakteri akciğer dokusuna toksin ve enzimleriyle hasar verir. NNIS'e göre 1986-89 yılları arasında bildirilen 2401 pnömoni vakasının % 16'sından *S. aureus* sorumludur. Yirmibeş yaştan genç olmak, travma, steroid kullanımı, komada olmanın *S. aureus* pnömoni gelişimi ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır . Yanık ünitelerinde *S. aureus*'a bağlı pnömoni insidansı yüksektir. 1986-89 yılları arasında NNIS tarafından 293 koagülaz negatif stafilokok akciğer infeksiyonlarında etken olarak bildirilmiştir. Pnömoni olarak tanı konulan nadir olgularda daha virülan mikroorganizmaların eşlik ettiği ikili infeksiyonlar görülür. İntravenöz katetere bağlı bakteriyeminin azaltılması, influenza virus infeksiyonu sonrası neden olduğu sekonder infeksiyonlardan korunmak için influenza aşısı yapılması gibi uygulamalar korunma yöntemleri arasında sayılabilir (95).

A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLAR

A grubu beta hemolitik streptokoklar nadiren alt solunum yolu infeksiyonu etkeni olarak saptanırlar.Genellikle viral infeksiyonlar sonrasında ateş, prodüktif öksürük, titreme, dispne, göğüs ağrısı ile seyreden bir tablo oluştururlar. Olguların % 10-15'inde bakteriyemi, %40'ında ampiyem gözlenmektedir(32).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

GEREÇLER :

BAKTERİYOLOJİK TANI

A- Standart suşlar besiyerlerinin kontrolü amacıyla kullanılmıştır.

ATCC 33152 *Legionella pneumophila* serotip 1

ATCC 33154 *Legionella pneumophila* serotip 2

B- Besiyerleri ve selektif antibiyotik karışımları :

- 1- Blood agar base (Oxoid)
- 2- Mac Conkey agar (Hi Media)
- 3- At kanlı çukolata agar (Gül Biyoloji Laboratuvarı)
- 4- Tiyoglikolatlı sıvı besiyeri (Oxoid)
- 5- Triple şugar iron agar (Hi Media)
- 6- Simmons citrate agar (Gibco)
- 7- Urea agar base (Oxoid)
- 8- Motility Indol Lysine Medium (Hi Media)
- 9- MRVP Medium (Hi Media)
- 10- Mueller - Hinton agar (Oxoid)

- 11- % 5 koyun kanlı Mueller- Hinton agar
- 12- % 4 NaCl 'lü Mueller- Hinton agar
- 13- DNA ase test agar (BBL)
- 14- Buffered charchoal yeast extract (BCYE) agar :
 - Legionella agar base (Oxoid) 25 gr
 - Alfa ketoglutarat potasyum tuzu (Sigma)1 gr
 - L - Cystein HCL- H₂O (Sigma).....0.4 gr
 - Ferrik pirofosfat (Sigma).....0.25 gr
 - ACES Buffer (Sigma).....10 gr
 - Distile su960 ml
 - 1N KOH40 ml

ACES tampon ve alfa ketoglutarat 950 ml distile suda eritilip, 1N KOH ile pH 'ı 6.9 ± 0.1 'e ayarlanmış, agar baz üzerine bu karışım yavaş yavaş ilave edilip; kaynatıldıktan sonra 15 dakika 121 °C' de otoklavlanmıştır. Besiyeri 50 ° C 'ye soğuyunca 5' er mililitre distile suda eritilip filtreden geçirilen L -cystein ve ferrik pirofosfat sırasıyla besiyerine eklenmiştir .

- 15- GVPC supplement: (Oxoid) 500 ml besiyeri için
 - Glisin 1.5 gr
 - Vankomisin 0.5 gr
 - Polimiksin B Sülfat 39600 IU
 - Sikloheksimid 400 mg

- 16- BMPA supplement : (Oxoid) 100 ml besiyeri için
 - Polimiksin B 80 IU /ml
 - Anisomisin 80 IU / ml.
 - Sefamandol 4 µg/ml

Antibiyotikli besiyerleri antibiyotik çözeltilerinin 50 °C'ye soğumuş besiyerine eklenmesiyle elde edilmiştir.

- 17- Koyun kanı: Pendik Veterinerlik Enstitüsü'nden temin edilmiştir.

C- Kimyasal maddeler, diskler, çözeltiler

- 1- Cefinase disk (BBL)
- 2- Ethyl hydrocuprein hydrochlorid 5.0 mcg (BBL)

- 3- Oxacillin / 1µ g (BBL)
- 4- Oxidase , Paraaminodimetilanilin (BBL)
- 5- X, V, XV diskleri (BBL)
- 6- 0.2 N HCL- KCL çözeltisi ; pH : 2.2
- 7- % 10 ' luk formalin çözeltisi
- 8- 1 N HCL çözeltisi

D- Kullanılan araçlar, aygıtlar, kitler

- 1- Filtre por çapı 0.45 µ m enjektör ucu için (Millipore)
- 2- 0.45 µ m por çaplı filtre kağıdı vakumlu pompa için(Sartorius)
- 3- Vakumlu pompa (Sartorius)
- 4- Etüv (Binder)
- 5- Işık mikroskobu (Olympus)
- 6- Floresan mikroskop (Nikon)
- 7- Stereomikroskop (Nikon)
- 8- Pasteur fırını (Dedeoğlu)
- 9- Buzdolabı (Arçelik)
- 10- -20 ° C dondurucu (Tekno çelik)
- 11- Kaba terazi (Sartorius)
- 12- pH metre (Orion SA 520)
- 13- *Legionella pneumophila* DİF kit (Organon)
- 14- Santrifüj (Elektromag)
- 15- Petri kutuları, balonlar, pipetler, lamalar.

YÖNTEMLER :

ÇALIŞMA GRUBU, TOPLAMA VE NAKİL

Araştırma grubu Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Çamlıca Göğüs Hastalıkları Askeri Hastanesi polikliniklerine başvurup alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan ve M.Ü.T.F.'ne başka nedenlerle yatıp alt solunum yolu enfeksiyonu olan servis hastalarını kapsamış, bu hastaların tüm solunum sistemi örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların takibi açısından materyalin cinsi, veriliş tarihi, hasta yaşı ve cinsiyeti, gönderilen servis veya poliklinik, alta yatan hastalık ve kolaylaştırıcı faktörler, hastanede yatış süresi, kullanılan ilaçlar gibi bazı bilgiler ekte sunulan takip formuna kaydedilmiştir. Örnekler laboratuvara steril kaplar içerisinde kısa sürede nakledilmiştir. Olguların hastane kaynaklı kabul edilebilmesi için önceden akciğer hastalığı olmayan kişilerde hastaneye yattıktan en az 48 saat sonra pürülan balgam çıkartılması, önceden akciğer hastalığı olanlarda ise balgamın artması ve ateş olması kriter olarak kabul edilmiştir (12).

EKİM VE ETKEN BAKTERİ İZOLASYONU

Her küçük mikroskop alanında ($\times 10$) 25'den fazla lökosit 10'dan az epitel hücreleri içeren balgam örnekleri uygun materyal olarak kabul edilmiştir. Örnekler aynı gün koyun kanlı, MacConkey ve çukolata agar besiyerlerine ekilmiş; 37 °C' de 24-48 saat inkübe edilmiş, ve hazırlanan preparatlar Gram boyası ile boyanmıştır. Gramla boyalı direkt preparat bulguları ve kültür üremeleri dikkate alınarak etken olduğu düşünülen şüpheli koloniler klasik yöntemlerle tanımlanmıştır(96). *M. catarrhalis* ve *H. influenzae*'de β laktamaz varlığı kromojenik bir sefalosporin olan nitrosefin diski ile saptanmıştır. *S. pneumoniae*'de 1 μ g'lık oxacillin diski ile oluşan inhibisyon zonunun 20 mm ve üzerinde olması durumunda penisilin duyarlılığından bahsedilmiştir(97). Stafilkok türlerinde metisilin direnci % 4 NaCl içeren Mueller-Hinton agarda 1 μ g'lık oxacillin diski ile taranmış; inhibisyon zonu 13 mm ve üzerinde ise suş duyarlı kabul edilmiştir(98).

Aynı örnekler *Legionella pneumophila* saptanması amacıyla BCYE agar ve BMPA içeren BCYE agara ekilmiş,direkt immün floresan (DİF)yöntemi ile inceleme için ikişer preparat hazırlanmıştır. Dekontaminasyon işlemi için örnekler 1/10 oranında steril 0.2 N HCL - KCL çözeltisi (pH 2.2) eklenip 5 dakika oda ısısında bekletildikten sonra pH KOH ile ayarlanmış ve bu karışımdan ilgili besiyerlerine 0.1 ml ekim yapılmıştır. Bronkoalveolar lavaj, plevra sıvısı gibi örnekler 2000g 'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra çökeltiyeye aynı işlem uygulanarak çalışılmıştır(99). Petri kutuları 37 °C 'de nemli ortamda 2 hafta inkübe edilip, şüpheli kolonilerden hazırlanan preparatlarda; soluk gram negatif boyanan , pasajlarda kanlı, MacConkey ve sisteinsiz BCYE agarda üremeyen mikroorganizmalar lejyonella şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Şüpheli koloniler % 1 lik nötral formalinde Mc Farland 1 bulanıklığında homojenize edilmiş;buradan hazırlanan preparatlar oda ısısında kurumaları sağlandıktan sonra ısı ile tespit edilip ya -20 °C'de saklanmış ya da hemen DİF yöntem ile boyanıp incelenmiştir

DİF ile inceleme Gram boyalı direkt preparatında yoğun lökosit saptanan ancak mikroorganizma görülmeyen ve kültüründe ya üreme saptanmayan ya da normal flora üreyen örneklerde çalışılmıştır.Hazırlanan preparatlar önce 60 °C 'de, sonra % 10 luk nötral formalinde 10 dakika tespit edilmiş; preparatlar steril distile su ile yıkanıp oda ısısında kurumaları sağlandıktan sonra -20° C 'de saklanmıştır(99).Direkt immün floresan yöntemi firmanın önerdiği şekilde uygulanmıştır. Kısaca, hazırlanan iki adet preparattan birine lejyonella negatif kontrol FITC konjuge tavşan globülini, diğerine ise anti *Legionella pneumophila* FITC konjüğe tavşan globülini eklenmiş, nemli ortamda oda ısısında 20 dakika inkübasyon sonrası iki defa PBS ile 5'er dakika yıkanan preparatlar bir kez de distile sudan geçirilmiş, oda ısısında kurutulmuştur. Gliserol eklenip lamel kapatılan preparatlar floresan mikroskopta *Legionella pneumophila* yönünden incelenmiştir. Anti *Legionella pneumophila* FITC konjugatı ile reaksiyon veren ancak lejyonella negatif kontrol konjugatla reaksiyon vermeyen preparatlar pozitif kabul edilmiştir.

SU ÖRNEKLERİNDE LEGIONELLA TARANMASI

Oksijen tedavisi alan hastaların nemlendirici rezervuar suları lejyonella varlığı açısından taranmış, su örnekleri steril tüplere 8-10 ml alınmıştır. Ayrıca hastane su şebekesinin ana depoları ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) musluklarından üçer hafta ara ile alınan su örnekleri mikroorganizma varlığı açısından ekilip değerlendirilmiştir. Musluk örnekleri steril eküvyonla boru duvarlarından alınmış, bu örnekler 2 ml steril su içeren tüpler içerisinde laboratuvara ulaştırılmıştır. Depo suları ise en az iki dakika aktıldıktan sonra 1 litre olacak şekilde steril cam kaplarda toplanmıştır. Örnekler aynı gün Sartorius vakum cihazı ile 0.45 µm por çaplı sellüloz asetat filtreden süzülüp konsantre edilmiş, filtre 10 ml steril distile suda 15 dakika vortekslenildikten sonra sıvı 2200 g 'de 20 dakika santrifüjlenmiş, dipteki çöktürler dekontaminasyondan önce ve sonra 0.1 mililitre BCYE ve GVPC 'li BCYE agara ekilmiştir. Eküvyonla alınan örnekler ise konsantrasyona gerek kalmadan dekontaminasyon öncesi ve sonrası ekilmiştir. Petriler 37 °C 'de nemli ortamda 14 gün inkübe edilmiş, en erken 72 saat sonra incelemeye alınmıştır(82,83).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bulgular arasında anlamlı bir fark olup olmadığını saptamak için Fisher'in kesin ki -kare analizi kullanılmıştır.

HASTA TAKİP FORMU

Hasta adı:

Hasta soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Telefon:

Adresi:

Başvurduğu hastane adı:

Hastaneye başvuru tarihi:

Poliklinik/Servis:

Örnek verme tarihi:

Örnek cinsi:

Balgam çıkarma :

Öksürük:

Ates:

Altta yatan hastalık ve kolaylaştırıcı faktörler:

Sigara kullanımı:

Kronik akciğer hastalığı:

Kronik kalp hastalığı:

Kronik böbrek hastalığı:

İmmünosupresif ilaç kullanımı:

Diğer:(Diyabet,radyoterapi,kemoterapi)

Kültür alınımı öncesi veya sonrası ampirik antibiyotik kullanımı

Ön tanı.

Kültür sonucu: Direkt inceleme:
Kültür:

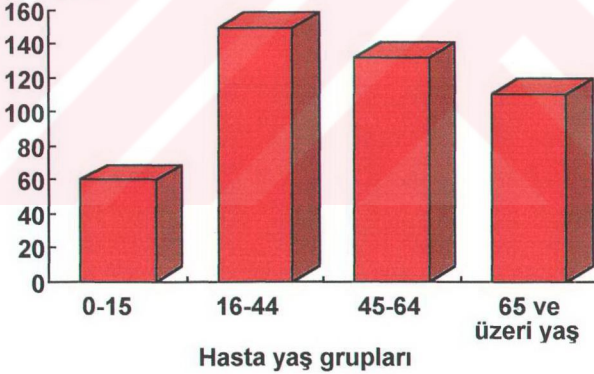
Lejyonella kültür sonucu:

Lejyonella DIF sonucu:

BULGULAR

Bir yıllık çalışma döneminde 453 hastanın farklı epizodlarında alınan 518 alt solunum sistemi örneği ile çalışılmıştır. Çalışma grubunun 190'ını kadın (% 41.9), 263'ünü erkek (% 58.1) hastalar oluşturmuştur. Bu olguların %64 'ü ön tanı almış; olguların 66'sı bronşit (%13), 88'i kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%17), 152'si pnömoni (%29), 12'si kistik fibroz (%2), 15'i bronşiyektazik infeksiyon (%3) olarak bildirilmiştir. Şekil 1'de 453 hastanın yaş dağılımı verilmiştir.

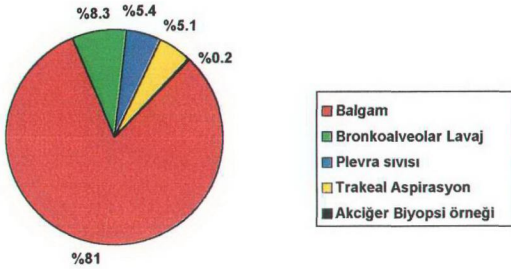
Hasta sayısı



Hasta Sayısı(n):	60	150	132	111
Yüzde Payı :	%13.2	%33.1	%29.2	%24.5

ŞEKİL 1. HASTALARIN YAŞ DAĞILIMI

Çalışma kapsamına alınan 518 örneğin dağılımı; 420 balgam(% 81), 43 bronkoalveolar lavaj (% 8.3), 28 plevra sıvısı (% 5.4), 26 trakeal aspirasyon (% 5.1), 1 akciğer biyopsi örneği (% 0.2)şeklindedir. Şekil 2’de örneklerin dağılımı gösterilmiştir.



ŞEKİL 2 . ÇALIŞILAN ÖRNEKLERİN DAĞILIMI
(Çalışılan Örnek Sayısı:518)

Çalışılan 518 örnekten 202’sinde (%39) etken patojen saptanmıştır. Yüzyetmişyedi örnekte tek (%87.6), yirmibeş örnekte birden fazla bakteri etken olarak saptanmış olup (%12.4), Tablo 4’de 202 materyalde üreyen 227 mikroorganizmanın dağılımı verilmiştir. Buna göre en fazla izole edilen bakteri *Haemophilus* türleri olup, bunu gram negatif çomaklar ve *Streptococcus pneumoniae* izlemiştir; *M.catarrhalis* %15 oranıyla 4. sırada yer almıştır.

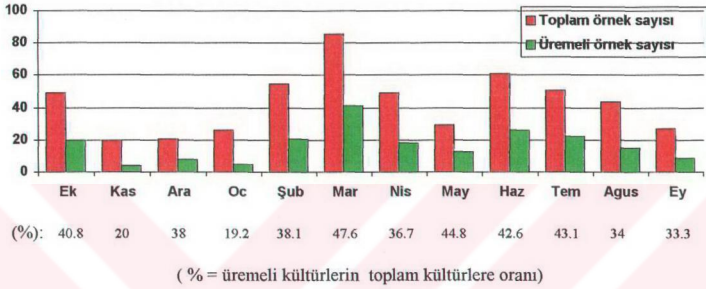
TABLO 4. MİKROORGANİZMA DAĞILIMI

Mikroorganizma Cinsi	Üremeli örnek sayısı, (%)	Toplam örnekteki (n =518) oranı(%)
Haemophilus spp.	68 (30.0)	13.1
Gram negatif çomaklar*	60 (26.4)	11.6
<i>S.pneumoniae</i>	42 (18.5)	8.1
<i>M. catarrhalis</i>	34 (15.0)	6.6
<i>Staphylococcus</i> spp.	10 (4.4)	1.9
<i>Candida</i> spp.	9 (4.0)	1.7
AGBHS**.	4 (1.7)	0.8

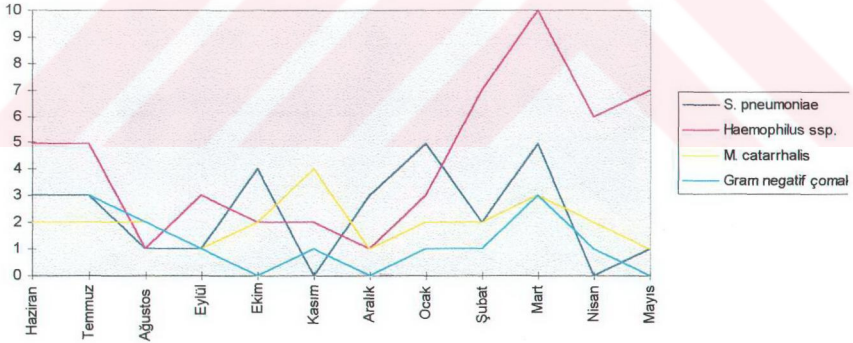
* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas* spp)

** (A grubu beta hemolitik streptokok)

Şekil 3'de üremeli örneklerin aylara göre dağılımı, ve toplam örnek sayısına oranları verilmiştir. Hasta grubumuzda en sık izole edilen ilk dört grup mikroorganizmanın mevsimsel dağılımı Şekil 4'de verilmiştir. Patojenlerin Mart ayında belirgin bir çıkış yaptığı saptanmıştır.



ŞEKİL 3 : AYLARA GÖRE ÜREMELİ ÖRNEKLERİN DAĞILIMI VE TOPLAM ÖRNEKLERE ORANI



ŞEKİL 4 : TOPLUM KAYNAKLI SOLUNUM YOLU PATOJENLERİNİN MEVSİMSEL DAĞILIMI

Hastalardan alınan örneklerin cinsleri tek tek irdelendiğinde, 420 balgam örneğinin 170'inde etken patojen saptanmış(% 40.4), 130 örnekte normal flora üremiş(%30.9), 120 örnek uygun olmayan örnek olarak değerlendirilmiştir(% 28.5). Yüzyetmiş uygun balgam örneğinde 189 etken mikroorganizma üretilmiş, bunların 151'inde (% 88.8) tek, diğerlerinde birden fazla mikroorganizma etken olarak kabul edilmiştir.

Kırk üç bronkoalveolar lavaj örneğinin 28'inde üreme saptanmış (% 65.1), 15 kültür ise steril kalmıştır (% 34.9). Üreme saptananların 14'ü normal flora ile kontaminasyon olarak değerlendirilirken, 14'ünde etken saptanmış(% 32.5); 14 üremeli kültürde 15 bakteri izole edilmiştir.

Yirmi altı trakeal aspirasyondan 5'inde üst solunum yolu flora elemanları üremiş, 3'ü steril kalmıştır. Onsekiz kültürde 23 etken patojen saptanmış(% 69.2), onsekiz kültürün 13'ünde tek etken, (%72.2); 5'inde 2 etken bulunmuştur.

Yirmisekiz plevra sıvısı örneğinde ve bir akciğer biyopsi örneğinde üreme olmamıştır. Tablo 5'de saptanan patojenlerin materyallere göre dağılımı verilmiştir.

TABLO 5 . SAPTANAN ETKENLERİN MATERYALLERE GÖRE DAĞILIMI

İzole Edilen Mikroorganizmalar	Materyal Cinsi			
	Balgam	Bronkoalveolar lavaj	Trakeal Aspirasyon	TOPLAM
Haemophilus spp.	63 (%33.3)	4 (%26.7)	1 (%4.35)	68 (%30)
Gram negatif çomaklar	35 (%18.5)	6 (%40)	19 (%82.6)	60 (%26.4)
S. pneumoniae	39 (%20.6)	2 (%13.3)	1 (%4.35)	42 (%18.5)
M. catarrhalis	31 (%16.6)	3 (%20)	0	34 (%15)
Staphylococcus spp.	9 (%4.8)	0	1 (%4.35)	10 (%4.4)
Candida spp.	8 (%4.2)	0	1 (%4.35)	9 (%4)
AGBHS	4 (%2.1)	0	0	4 (%1.7)
TOPLAM	189 (%100)	15 (%100)	23 (%100)	227 (%100)

Üreme olan 202 örnekten 117'si poliklinik hastalarına aittir (%58). Elliiki kadın, 58 erkek toplam 110 hastadan alınan 117 örneğin gönderildiği polikliniklerin dağılımı yapıldığında 81'inin dahiliye(% 69.2), 10'unun pediatri (% 8.6), 26'sının (% 22.2) diğer polikliniklerden geldiği saptanmıştır. Poliklinik hastalarının yaş dağılımında 0-15 yaş arası 8 (% 7.3), 16-45 yaş arası 45 (% 40.9), 46-64 yaş arası 32 (%29), 65 yaş ve üstü 25 hasta(% 22.8) olduğu görülmüştür.

Yüzyirmiyedi etken patojen saptanan 117 örneğin 112'si balgam, 4'ü bronkoalveolar lavaj, 1'i trakeal aspirasyondur. Kırkyedi hastada altta yatan bir kolaylaştırıcı faktör, 33 hastada ise birden fazla kolaylaştırıcı faktör gözlenmiştir.

İkiyüziki üremeli örneğin 85'i servis hastalarına aittir(%42). Yetmişbeş hastaya ait 85 örneğin 58'i balgam 10'u bronkoalveolar lavaj, 17'si trakeal aspirasyondur. Hastaların yaş dağılımı 0-15 yaş arası 22 (% 29.3), 16-44 yaş arası 14 (% 18.7), 45-64 yaş arası 15 (% 20), 65 yaş ve üzeri 24 (%32) hasta olarak belirlenmiştir. Örneklerin 35'i (%41) dahiliye, 26'sı (%30.4) pediatri ve pediyatrik cerrahi 15'i (% 18) yoğun bakım ünitesinden, 9'u (%10.6) diğer servislerden yollanmış, servislerden gönderilen 85 materyalden 100 patojen elde edilmiştir. Birden fazla etken saptanan 15 örneğin % 73'ü (11/15) çok uzun süre hastanede yatan (>30 gün) birden fazla kolaylaştırıcı faktörü olan pediyatrik veya 65 yaş üzeri hastalara aittir. Yetmişbeş hastanın 25 'inde enfeksiyona zemin hazırlayan tek faktör bulunurken, 38'inde birden fazla neden gözlenmiştir. Üreme saptanan hastaların servis ve poliklinik dağılımları Tablo 6'da verilmiştir.

TABLO: 6 ETKEN SAPTANAN HASTALARIN SERVİS POLİKLİNİK DAĞILIMLARI

	Servis hastaları Sayı, (%)	Poliklinik hastaları Sayı, (%)
Dahiliye	35(41)	81(69.2)
Pediatri	26(30.4)	10(8.6)
Yoğun Bakım Ünitesi	15(18)	-
Diğer	9(10.6)	26(22.2)
Toplam	85(100)	117(100)

Toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 7'de verilmektedir.

TABLO 7. TOPLUM VE HASTANE KAYNAKLI SUŞLARIN DAĞILIMI

MİKROORGANİZMALAR	İNFEKSİYONLAR	
	Hastane kaynaklılar Sayı, (%)	Toplum kaynaklılar Sayı, (%)
Gram negatif çomaklar	46 (46)	14 (11)
Haemophilus spp.	16 (16)	52 (41)
S. pneumoniae	14 (14)	28 (22)
M. catarrhalis	10 (10)	24 (19)
Candida spp.	9 (9)	- -
Staphylococcus spp.	4 (4)	6 (5)
AGBHS	1 (1)	3 (2)
TOPLAM	100 (100)	127 (100)

Tablo 8'da hasta yaş gruplarına göre etken dağılımı; Tablo 9'da ise üreme olan hastalardan sigara, steroid kullanan veya altta yatan hastalığı olanların etkenlere göre sayıları verilmiştir.

TABLO 8: HASTA YAŞ GRUPLARINA GÖRE ETKENLERİN DAĞILIMI

Mikroorganizma	HASTA YAŞ GRUPLARI		
	0-15 Sayı, (%)	16-44 Sayı, (%)	45 yaş ve Üzeri Sayı, (%)
S. pneumoniae	6(14.3)	16(22.8)	20(17.5)
Haemophilus spp.	8(19)	22(31.5)	38(33)
M. catarrhalis	6 (14.3)	13(18.7)	15(13.1)
Gram negatif çomaklar	18(42.9)	14(20)	28(24.3)
Diğer mikroorganizmalar	4(9.5)	5(7)	14(12.1)
Toplam	42(100)	70(100)	115(100)

TABLO 9 :SİGARA , STEROİD KULLANAN YA DA ALTTA YATAN HASTALIĞI OLAN HASTALARIN ETKENLERE GÖRE DAĞILIMLARI

Mikroorganizma	Sigara kullanan hasta sayısı,(%)			Steroid kullanan hasta sayısı,(%)			Altta yatan hastalığı* olan hasta sayısı,(%)		
	Evet	p	Hayır	Evet	p	Hayır	Evet	p	Hayır
<i>S. pneumoniae</i>	19(29)	<0.05	23(16)	2(5)	<0.01	40(24)	22(19)	AD**	20(23)
<i>Haemophilus spp</i>	25(39)	AD**	43(31)	10(26)	AD**	58(35)	44(38)	AD**	24(28)
<i>M. catarrhalis</i>	10(16)	AD**	24(17)	7(18)	AD**	28(17)	12(10)	<0.01	22(25)
Gram negatif çomaklar	10(16)	<0.01	50(36)	20(51)	<0.01	40(24)	39(33)	AD**	21(24)
Toplam	64(100)		140(100)	39(100)		166(100)	117(100)		87(100)

* Altta yatan hastalıklar: Diyabet, kronik akciğer, böbrek ve kalp hastalıklarını kapsamaktadır.

** Anlamli Değil

Gram negatif çomaklar 0-15, *Haemophilus spp.* 16-44 ve 45 yaş üstü yaş grubunda daha fazla saptanırken ($p<0.05$), diğer patojenlerle infeksiyon yaşı arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Sigara kullanan grupta *S. pneumoniae* ($p<0.05$), gram negatif çomaklar ($p<0.01$) ve *H. influenzae*'nin daha sık izole edildiği görülmüştür. Steroid tedavisi gören grupta, gram negatif çomaklar ve *S. pneumoniae* ($p<0.01$); altta yatan hastalığı olan grupta ise *M. catarrhalis*'in ($p<0.01$) izolasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Altmışsekiz *Haemophilus* türü bakterinin 60'ı (% 88.2) *H.influenzae* olarak adlandırılmış, 68 suşun 8'inin çocuk hastalardan, 60'ının erişkin hastalardan izole edildiği görülmüştür. Beş *H. influenzae* 'da nitrorefin diski ile beta laktamaz pozitif bulunmuştur (%8.3); bunların ikisi hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilmiştir. Buna göre hastane kaynaklı suşlarda beta laktamaz varlığı % 12.5 (2/16) oranında saptanırken, toplum kaynaklı olanlarda %5.8 (3/52) olarak bulunmuştur ($p>0.05$).

Kırkiki *S. pneumoniae*'nin 6'sı çocuk, 36'sı erişkin hasta örneklerinden izole edilmiş olup, suşların %67'si (28 /42) toplum, %33'ü (14 /42) hastane kaynaklıdır. Pnömokoklarda tarama testiyle penisilin direnci %21.4 (9/42) oranında bulunmuş, yüksek ve orta düzeyde direnç ayırımı yapılmamıştır. Pediatrik suşların yarısı (3/6) penisiline dirençli bulunurken, erişkinlere ait suşlarda bu oran (6/36) %17'de kalmıştır($p<0.05$). Penisiline dirençli suşlarda çoklu direnç (%67,6/9); penisiline hassas suşlara oranla 10 kat daha fazla bulunmuştur (%6, 2/33) ($p<0.01$). Toplum kaynaklı suşlarda çoklu direnç %14 (4/28) iken, hastane kaynaklılarda %21 olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamda bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Otuzdört *M. catarrhalis*'in 7'si pediyatrik 27'si erişkin hastalardan izole edilmiştir. Beta laktamaz pozitifliği %44 (15/34) oranında saptanmıştır. Pediyatrik ve erişkin hastalarda bu oran sırasıyla % 42.8 ve % 44.4 gibi benzer oranlarda bulunmuştur (p > 0.05). Suşların % 71'i toplum (24/34), %29'u (10/34) hastane kaynaklıdır. Toplum (12/24) ve hastane kaynaklı (3/10) suşlarda beta laktamaz pozitiflik oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p > 0.05).

Altmış gram negatif çomakdan 23'ü *Pseudomonas*(% 38), 16'sı *Klebsiella* (%27), 13'ü *Enterobacter* (%22) türleri, 6'sı *E.coli* (%10), 2'si nonfermentatif çomak (%3) olarak tanımlanmıştır. Toplum kaynaklı suşlar(14 /60) %23 'ü; hastane kaynaklı suşlar (46 /60) % 77'yi oluşturmuştur. Hastane kaynaklı infeksiyonlarda *Pseudomonas* türleri ilk sırayı alırken, toplum kaynaklı infeksiyonlarda ise *Klebsiella* türleri ilk sırada gözlenmiştir. Bu mikroorganizmaların dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

TABLO 10: HASTANE VE TOPLUM KAYNAKLI GRAM NEGATİF ÇOMAKLARIN DAĞILIMI

Mikroorganizmalar	Hastane Kaynaklı Suşlar	Toplum kaynaklı suşlar
	Sayı ,(%)	Sayı, (%)
<i>Pseudomonas spp.</i>	19(41.3)	4(28.6)
<i>Enterobacter spp.</i>	11(23.9)	2(14.3)
<i>Klebsiella spp.</i>	10(21.7)	6(42.8)
<i>E. coli</i>	4(8.7)	2(14.3)
Nonfermentatif çomak	2(4.4)	-
Toplam	46(100)	14(100)

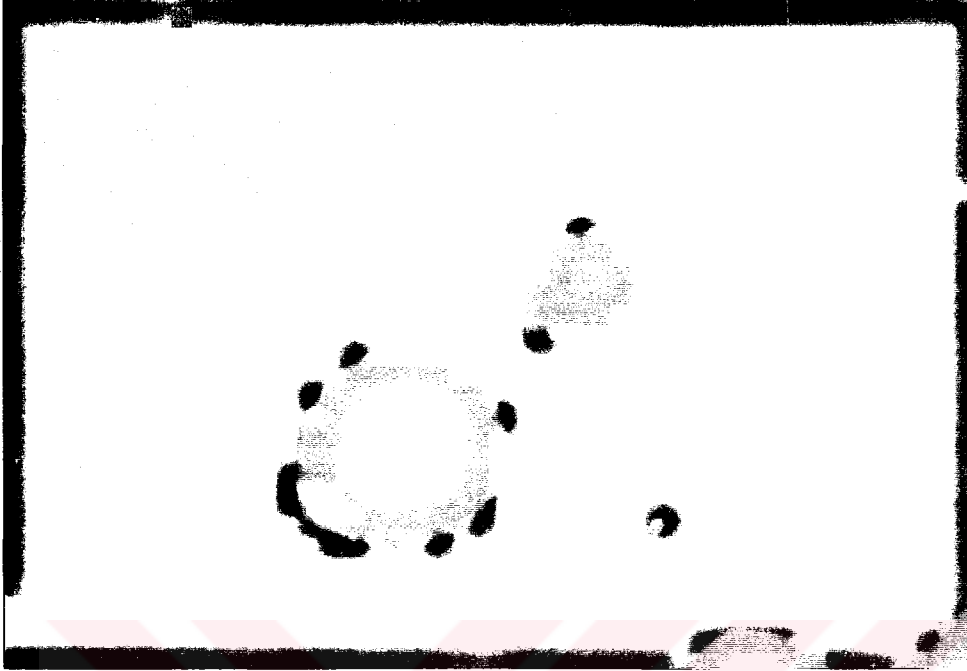
On *Staphylococcus* cinsi bakterinin 6'sı *S. aureus* 4'ü koagülaz negatif stafilocok olarak adlandırılmıştır. Toplum kaynaklı 4 *S. aureus*'un hiçbirinde metisiline direnç saptanmazken, hastane kaynaklı 2 suşun her ikisi de metisiline dirençli bulunmuştur.

Etken olarak izole edilen 9 kandidadan 6'sı, *Candida albicans* olarak tanımlanmıştır. Bu gruptaki hastaların 6' sında (%67) uzun süreli (>30 gün) antibiyotik kullanımı saptanmıştır.

Rutin ekimler dışında asit muamelesi öncesi ve sonrasında BCYE agar ve antibiyotikli (BMPA) BCYE agara ekilen 518 solunum sistemi örneğinde *Legionella pneumophila* izole edilmemiştir.

Legionella pneumophila açısından DIF yöntemi ile inceleme Gram boyalı preparatta yoğun lökosit saptanan ancak mikroorganizma görülmeyen ve kültürde ya üreme olmayan ya da az sayıda normal flora üyesi üreyen 28'i balgam, 13'ü bronkoalveolar lavaj, 9'u plevra sıvısı olmak üzere toplam 50 örnekte çalışılmıştır. Bu örneklerin hiçbirinde *L. pneumophila* antijeni bulunmamıştır.

Üçer hafta ara ile yoğun bakım üniteleri muslukları, ana su depolarından alınan su örneklerini (30 adet) ve yoğun bakım üniteleri ve dahiliye servislerinde oksijen tedavisi uygulanan hastaların nemlendirici rezervuar sularını (70 adet) kapsayan toplam 100 örnek *Legionella pneumophila* açısından taranmıştır. Ana depolardan alınan su örneklerinden sadece birinde (% 3.3) *Legionella pneumophila* tespit edilmiştir (Resim 3 ve 4).



RESİM 3: BCYE agarda *Legionella pneumophila* kolonileri



RESİM 4: DIF yöntemi ile boyanmış preparatta *Legionella pneumophila*

TARTIŞMA

Solunum sistemi infeksiyonları tüm dünyada en sık saptanan morbidite ve mortalite nedenlerinden olup, her yıl geniş bir popülasyonu etkilemektedir. Geçen yıllar içerisinde eski etkenlerde görülen değişiklikler ve etkenler listesine yeni eklenen birçok mikroorganizma bu sistem infeksiyonlara karşı var olan ilgiyi arttırmakta ve etyolojik ajanın saptanmasını gerekli kılmaktadır.

Laboratuvarda solunum sistemi örneklerinin ekiminde rutinde kullanılması gereken besiyerlerinin seçiminde hastaya ait faktörlerin yanı sıra etkenlerin mevsimsel dağılımının, salgın varlığının ve bölgenin belirgin patojenlerinin bilinmesinin de önemi vardır. Çalışmamızda solunum sistemi örneklerinde rutin laboratuvarda saptanan olası patojenler yanında ek besiyeri hazırlanarak rutinde bakılmayan *L. pneumophila* insidansı araştırılmış ayrıca, oksijen tedavisi alan hastaların nemlendirici rezervuar su örnekleri ve hastane su dağılım şebekesi *L.pneumophila* varlığı açısından infeksiyona olası kaynak olabileceği şüphesiyle taranmıştır. Rutin mikroorganizmaların saptanması amacıyla kullanılan koyun kanlı, çukolata ve MacConkey agar besiyerleri yeterlilikleri kanıtlanmış olan besiyerleridir. *L.pneumophila* üretilmesi için kullandığımız BCYE agar (tamponlanmış kömürlü maya özütü besiyeri) 1979'dan beri önerilen bir besiyeridir(100).

Bu araştırmada 453 hastanın farklı epizodlarda toplanan 518 alt solunum yolu örneği ile çalışılmıştır. Erkek hastaların % 58.1'lik oranla çoğunlukta oldukları

görülmüştür. En fazla hastayı kapsayan 16-44 yaş grubudur (%33.1) (Şekil.1) Örneklerin %81'i invazif yöntemlere gerek duyulmadan kolay alınması nedeni ile balgamdır(Şekil.2).

Gelişen tekniklere ve yeni testlere rağmen, en iyi prospektif çalışmalarda bile alt solunum yolu infeksiyonlarınının 1/3' ünde etken saptanamamaktadır. Klinik pratikte bu oran % 50'de kalır. (9,10,101). Bunun sebepleri şöyle sıralanabilir:

- 1- Antibiyotik kullanımı vardır,
- 2- Yetersiz ya da uygun olmayan örnek alınmıştır,
- 3 - Uygun mikrobiyolojik testler mevcut değildir ya da yapılamamıştır,
- 4 - Etken mikroorganizma ya ortamda bulunmamaktadır ya da canlı değildir,
- 5 - Tanımlanmamış bir patojen söz konusu olabilir.

Çalışmamızda etken patojenler (202 /518) %39 oranında saptanmıştır .Uygun olmayan örnekler çalışma grubundan çıkarıldığında oran %50'ye ulaşmaktadır. Bu oran çeşitli ülkelerde yapılan birçok çalışma ile kıyaslandığında bazılarında düşük bazıları ile benzer bulunmuştur.Arjantin, Filipinler, Suudi Arabistan, İtalya, Fransa, İngiltere, İrlanda, Amerika ve Güney Afrika'yı kapsayan çeşitli çalışmalarda patojenler %40 -79.5 oranında saptanabilmektedir (102-114).Çalışmalarda araştırılan patojenlerin kapsamı ve kullanılan tanı yöntemlerinin çeşitliliği arttıkça izolasyon oranları yükselmektedir. Çalışmamızda atipik pnömoninin diğer etkenleri , viral solunum yolu patojenleri ve mikobakteriler araştırılmamıştır.Araştırıldığı takdirde bu oranın yükselmesi kaçınılmazdır. İkiyüziki örnekte üreyen 227 mikroorganizma içinde birinci sırayı % 30'luk oranla *Haemophilus* türleri almıştır. Bunu sırasıyla gram negatif çomaklar, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* izlemiştir (Tablo 4).

Laboratuvara gönderilen örnek Mart ayında en yüksek sayıya ulaşmış ve en fazla etken patojen aynı ayda izole edilmiştir (41/86, %47.6). Yayınlarda *H.influenzae* *M. catarrhalis*, *S.pneumoniae*'nın en sık izole edildiği ve infeksiyon oluşturduğu aylar kış sonu ve ilkbahar ayları olarak bildirilmektedir. Gerek Mart ayında etken mikroorganizma sayısında saptanan çıkış, gerekse mikroorganizmaların aylara göre dağılımını gösteren eğrinin sonuçları literatür bilgileri ile uyum göstermektedir(Şekil 3,4), (2,6, 35,52,57) .

Saptanan etkenler arasında balgam örneklerinde *Haemophilus* türleri , bronkoalveolar lavaj ve trakeal aspirasyonda gram negatif çomaklar ilk sıralarda yer almıştır(Tablo5).

İkiyüziki üremeli örneğin 117'si (% 58) poliklinik, 85'i (% 42) servis hastalarına aittir. Servis hastalarında çoğunluğu dahiliye ve pediatri oluştururken; poliklinik grubunda dahiliyenin en büyük paya sahip olduğu görülmüştür (Tablo 6). Hastane ve toplum kaynaklı etkenler karşılaştırıldığında, hastane kaynaklılar arasında gram negatif çomakların; toplum kaynaklılar arasında ise, *Haemophilus* türlerinin ilk sırayı aldığı görülmüştür (% 46,% 41; Tablo 7). Hastanede yatan kişilerde alt solunum yolu infeksiyonlarının insidansı çok yükselir; bu altda yatan hastalığın konak savunmasına olan olumsuz etkisine ve uygulanan tedavi yöntemlerine bağlıdır. Oral epitelin gram negatif çomak aderensine olan ilgisi artan proteaz salgısının fibronektini yıkıp, bağlanma noktalarını açığa çıkartmasına bağlı olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı da normal floranın koruyucu etkisinin ortadan kaldırmaktadır. Dolayısıyla , artan orofarengiyal kolonizasyona bağlı olarak hastane kaynaklı infeksiyonlarda gram negatif mikroorganizmaların hakimiyeti kaçınılmazdır. Ayrıca çalışma grubumuzda hastane kaynaklı infeksiyonlarda pediyatrik ve ileri yaş grubu %61.3'ü oluşturmuş; toplum kaynaklı olgularda aynı popülasyonun oranı %29.9'da kalmıştır. Bilindiği gibi pediyatrik ve ileri yaşlarda pulmoner savunma mekanizmaları zayıftır; akciğerin elastik yapısı, kas gücü, öksürük etkinliği daha azdır; gram negatif çomak kolonizasyonunun da eklenmesiyle bu bakterilere bağlı infeksiyonların ortaya çıkması doğal karşılanmalıdır.

Sigara kullanan grupta, *S. pneumoniae*, ve *Haemophilus* daha sık izole edilmiş; gram negatif çomak ve *S. pneumoniae* izolasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Tablo.9). Sigara kullanımının ASY infeksiyonlarında hem insidansı arttırıcı hem de hava yolu obstrüksiyonu olmasa bile infeksiyon ağırlığını arttırıcı etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Sigara kullananlarda risk, solunum sisteminde flora değışiklikleri ve mekanik temizlemede bozulma şeklinde ortaya çıkar. *S. pneumoniae* ve *H.influenzae* gibi patojenlerin sigara kullanan kişilerde, kullanmayanlara oranla üst solunum yolu epiteline daha sıkı bağlandığı ve sigara içenlerde alt solunum yolu bakteri kolonizasyonunun sigara içmeyenlere oranla daha sık olduğu saptanmıştır (6). Ayrıca gram negatif çomakların sigara dumanının direkt toksik etkisine daha dirençli olduğunu ,dolayısı ile üremelerinin baskılanmadığını , sayılarının ve saptanma oranlarının arttığını ileri süren araştırmacılar vardır(115).

Steroid tedavisi alan grupta gram negatif çomak izolasyonunun çoğunlukta olduğu görülmüş, sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur(Tablo.9). Bunun başlıca nedenleri steroid tedavisinin konak savunmasına olumsuz etkisi yanında genellikle yoğun bakım servisinde yatan veya daha evvel yatmış olan bu tip hastalarda kolonizasyon ve aspirasyonun fazla oluşu ile açıklanabilir. Steroid kullanımının *S.pneumoniae* enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörlerinden biri olması nedeni ile bu grubu oluşturan hastalarda pnömokok izolasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p < 0.01$). Altta yatan hastalığı olan grupta gram negatif çomaklar ve *Haemophilus* türleri daha fazla izole edilmiş; ancak *M.catarrhalis* izolasyonu istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmıştır(Tablo.9). *Haemophilus* türleri ve *M.catarrhalis* kronik akciğer hastalığı olan kişilerin akut alevlenme dönemlerinde sıkça saptanmıştır. Akut alevlenme döneminde bulunan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde sigara kullanımı da sözkonusu ise, *Haemophilus* türlerinin ve *M.catarrhalis*'in sıklıkla saptandığı bilinmektedir(6,116).

Çalışmamızda *Haemophilus* türleri en yüksek izolasyon oranına sahiptir (% 30, 68). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların balgam kültürlerinden *Haemophilus spp.* % 16.66 ; *H. influenzae* % 10.76 oranında üretilmiştir(41); Mamal(117) ise balgamda %11.6 oranında *H.influenzae* tespit etmiştir. Wallace ve arkadaşlarının(118) yaptığı erişkin pnömonisi ile ilgili bir çalışmada, *H.influenzae*'nin balgamdan izolasyon oranı %53 olarak bildirilmiş, diğer bir araştırmada kistik fibrozlu hastaların balgamlarında %38.8, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda ise % 2.9 oranında *H.influenzae* izole edilmiştir(119). Groenveld ve arkadaşları(120) kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan grupta % 50.5 izolasyon bildirmiştir. Çalışmamızda hastaların çoğunluğunun poliklinik hastası olması, örnek alınımının alevlenme dönemlerine rastlaması ve izolasyon için at kanlı çukulata agar kullanılmış olması *Haemophilus* türlerinin saptanma oranını arttırmış olabilir.

Haemophilus suşlarından 5'i beta laktamaz pozitif bulunmuştur (%8.3). Hastane kaynaklı suşlarda beta laktamaz pozitifliği % 12.5, toplum kaynaklılarda % 5.8 dir. Pediyatrik ve erişkin popülasyon beta laktamaz pozitiflik oranları istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur. (%12.5, % 6.7). Beta laktamaz pozitifliği Avrupa'yı kapsayan 1990 yılına ait bir çalışmada % 9, Amerika Birleşik Devletlerinde aynı dönemde %18 olarak bildirilmiştir(46). Bu değerler ülkeden ülkeye farklılık gösterebilmekte, % 1.5 - % 30 arası değişebilmekte, Afrika ülkelerinde % 80, Güney Avrupa'da % 55 'lere varan oranlar verilmektedir(47). Çalışmamızda *Haemophilus* sayısı belli popülasyonlarda beta laktamaz pozitiflik oranı verebilmek

için yeterli değildir. Daha sağlıklı sonuçlar için çok merkezli ve çok sayıda suşu içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızda 42 (%18.5) *S.pneumoniae* suşu soyutlanmış, ve bu mikroorganizma *Haemophilus* türleri ve gram negatif çomaklar sonrası 3. sıklıkta tespit edilmiştir. Penisilin direnci % 5 koyun kanlı Mueller- Hinton agarda 1µgr lık oksasilin diski ile taranmış, bu yöntemle suşların 9'u (% 21.4) penisiline dirençli bulunmuştur. Minimal inhibitör konsantrasyon düzeyleri belirlenemediği için yüksek ve orta derecede direnç ayırımı yapılamamıştır. Türkiye'de ilk penisilin direnci 1992'de bildirilmiştir (36). Çeşitli araştırma sonuçlarına göre orta düzeyde direnç %18.4 -30 arası saptanmış; altta yatan hastalığı olan ve çoğunluğu çocuklardan oluşan grupta yüksek düzeyde penisilin direnci %17 oranında görülmüştür. (35-38). Çalışmamızda penisiline direnç saptanan *S.pneumoniae* suşlarının 3'ü pediyatrik hastalara, 6'sı erişkin hastalara aittir. *S. pneumoniae* ile kolonizasyon ve infeksiyonda risk faktörleri olarak kabul edilen 2 yaştan ufak, 70 yaştan büyük olmak, uzun süre hastanede yatmak , beta laktam tedavisi almak olarak bildirilen şartların en az birinin penisiline direnç saptanan hastalarda mevcut olduğu görülmüştür(39).

Çalışmamızda alt solunum yolu örneklerinden 34 *M. catarrhalis* suşu izole edilmiştir. Mikroorganizmanın insidansı hasta yaşı, risk faktörleri ve mevsime bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. *M. catarrhalis* infeksiyonları günümüzde daha yaygınlaşmıştır.Çeşitli araştırma sonuçlarına göre ASY infeksiyonlarında insidansı % 0.81 ile % 29.2 arası değişmektedir (64,121,122). Hollanda'da yapılan bir araştırmada solunum yolu patojenleri arasında 1977'de % 5, 1982'de % 20, 1986'da % 26, oranında izole edilmiştir(122). İstanbul'da 1993 yılında yapılan bir araştırmada 200 alt solunum sistemi örneğinde 28 suş üretilmiş, ASY infeksiyonlarında % 14 oranında etken olarak bildirilmiştir (57). Kayseri Erciyes Üniversitesi'nde yürütülen bir çalışmada ise izolasyon oranı %10.2'dir (66). Çalışmamızda *M. catarrhalis* izolasyon oranı % 6.8 olarak bulunmuştur. Bu oran yurtdışı ve yurtiçi oranlarla kıyaslandığında bazıları ile benzer, bir kısmından da biraz düşüktür, ancak çalışmamızda selektif besiyeri kullanılmamış, rutin besiyerlerine ekim yapılmıştır. Selektif besiyerinin izolasyon oranını arttıracığı açıktır.

Toplumda *M.catarrhalis'e* bağlı infeksiyon insidansı ile birlikte β laktamaz pozitiflik oranı da giderek artmaktadır. USA'da 1990'lı yıllarda bu oran % 90.8'lere ulaşmıştır (123,124). Bizim sonuçlarımızda beta laktamaz pozitifliği %44 olarak bulunmuştur. β laktamaz tespitinde en duyarlı yöntem olarak kabul edilen

kromojenik sefalosporin nitrosetin kullanılmıştır. Türkiye'den bildirilen az sayıda çalışmada beta laktamaz oranları % 83'lere kadar çıkabilmektedir (57).Beta laktamaz üreten suşlarla gelişen infeksiyonlar en sık 6 ay- 6 yaş arası saptanıırken, en düşük oran 21- 35 yaş arası erişkinlerde gözlenmekte, 60 yaş sonrası oran tekrar artmaktadır (58). Çalışmamızda 0-6 yaş arasında % 40, 21-35 yaş arası % 50, 60 yaş sonrası ise % 50 oranında beta laktamaz pozitif bulunmuştur. Toplum kaynaklı (12/24) suşlarda beta laktamaz pozitiflik oranı %50, hastane kaynaklı suşlarda (2/10),ise %20'dir. Toplum kaynaklı infeksiyonu olan erişkinlerin % 60'ı (14/ 22) 60 yaş üzeri ,pediyatrik grubun ise % 100' 0-6 yaş arası popülasyondan oluşmaktadır. Her iki grupta beta laktamaz pozitifliğininin en yüksek düzeyde saptandığı yaş dilimleridir. Suş sayısının artması ile daha sağlıklı sonuçlar alınabilir.

M. catarrhalis solunum yolu infeksiyonlarında önemli payı olan bir mikroorganizma olup infeksiyonları ve beta laktamaz üretimi giderek yaygınlaşmaktadır.Bakterinin solunum sistemi örneklerinde rutin besiyerleri yanında selektif bir besiyeri kullanılarak araştırılması mikroorganizmanın izolasyon oranlarının kıyaslanması ve selektif besiyerinin rutin kullanımının gerekliliğinin saptanması açısından faydalı olacaktır.

Gram negatif çomaklar alt solunum yolu infeksiyon etkeni olan bakteriler içinde infeksiyon sıklığı, tedavi sorunları, neden oldukları morbidite ve mortalite açısından ciddi sorunlar yaratan mikroorganizmaların başında gelir. Özellikle hastane kaynaklı olgular açısından bu bakterilerin cinsleri, infeksiyon sıklıkları ve direnç verileri takip edilmelidir. Her hastanenin bu konuda kendi verilerini sürekli izlemesi ve yorumlaması gerekir. Çalışmamızda 60 gram negatif omak izole edilmiş, ilk iki sırayı *Pseudomonas* (n:23), (%38) ve *Klebsiella* türleri (n:16),(% 27) almıştır. Sıralama, suşlar toplum ve hastane kaynaklı olarak tekrar ayrılıp yenilendiğinde toplum kaynaklı olgularda *Klebsiella* (% 42.8), hastane kaynaklı grupta ise *Pseudomonas*'in(% 41.3) başı çektiği saptanmıştır (Tablo.10). Bu veriler literatür bilgileri ile uyum içerisindedir (33,125,126).

Lejyonella tanısında kullanılan çeşitli testler arasında özgüllük ve duyarlılık açısından tercih edilen yöntem kültürdür. Çalışmamızda, klinik örneklerden *L.pneumophila* soyutlanmasında literatürde önerilen seçici besiyerlerden BMPA'lı, evre örneklerinde ise glisin içermesi ve bakteriyal florayı daha iyi baskılaması açısından GVPC'li BCYE ağarı tercih ettik (83). Dekontaminasyon yöntemi olarak ısıya nazaran daha etkin olduğu bilinen asit yöntemini kullandık(82,83).

L.pneumophila'nın solunum sistemi patojeni olarak izolasyonu ülkelere ve ülke içinde bölgelere göre değişebilmektedir. İzolasyonun özel yöntem ve besiyeri gerektirmesi, klinisyenin infeksiyon etkenini gözardı etmesi, ampirik antibiyotik kullanımının yaygınlığı mikroorganizma insidansının doğru saptanmasını önleyen faktörlerdir. Ülkemizde antikor pozitiflik oranı bilinmemektedir. Bu konuda yapılmış iki çalışmada seçilmiş popülasyonlar araştırılmış olup, GATA'da İFA yöntemiyle yapılan çalışmanın verilerine göre denizaltı personelinde % 10.86 ; Kocabeyoğlu ve arkadaşlarının (127) çalışmasında ise tüberkülozlu hastalarda %10.6 oranında antikor pozitifliği bulunmuştur(128). Bizim çalışmamızda 518 solunum sistemi örneğinden kültür yapılmış, hiçbirinde *L.pneumophila* izole edilmemiştir. Bunun nedeni kültürde mikroorganizmanın tanınmaması olabileceği öne sürülebilirse de, seçilmiş bazı örneklerin DİF çalışma sonuçlarında da pozitiflik saptanmamış olması düşündürücüdür. Ülkemizde, prospektif olarak yürütülen ve belli bir süre içerisinde klinik örneklerde *L. pneumophila* izolasyonu amaçlanan çalışmaların hiçbirinde de, kültürde üretilerek doğrulanan bir olgu yoktur (129, 130). Elisa, DİF veya İFA yöntemleri ile antijen veya antikor tespitine dayanılarak bildirilen 19 sporadik olgudan sadece beşinde kültürde *L. pneumophila* üretilmiştir (131-140). Ondokuz olgunun 1'i Ege Üniversitesi, 9'u Akdeniz Üniversitesi, 6'sı Cerrahpaşa, 2'si Marmara Üniversitesi, biri GATA kaynaklıdır.

Ülkemizde sulara izole edilen lejyonella türleri sayıca dış literatürle kıyaslanabilir olmaktan uzaktır (82,83,141-144). Türkiye'de yapılan sayılı çalışmalardan birinde Yıldırım(141) hastane sularında 4 *Legionella* türü soyutlamıştır. Ankara Refik Saydam Enstitü'sünde sürdürülen bir araştırmada ise incelenen 9 farklı binadan 3'ünde *L.pneumophila* izole edilmiştir(142). Vural ve arkadaşları(144) ise hastane nemlendiricisinden alınan örnekte bakteriyi saptamışlardır. Yurdumuzdaki oranın düşüklüğü bu konudaki çalışmaların az sayıda olmasına bağlı olabileceği gibi mikroorganizmanın gerek sular gerek şüpheli olgulardan izolasyonunda uygun tanı yöntemlerinin yeterince kullanılmamasından da kaynaklanabilir. Ya da Türkiye'de Amerika ve Avrupa'da bildirilen yoğunlukta coğrafi dağılım ve dolayısı ile o oranda infeksiyon ve izolasyon olmayabilir. Çalışmamızda hastane su dağılım sisteminde *L. pneumophila* saptanmasına rağmen klinik örneklerde ve nemlendiricilerde bakteri soyutlanmamıştır. Bunun nedenleri solunum destek ve tedavi aygıtlarında steril distile su ve atılabilir malzeme kullanımı olabileceği gibi sterilizasyon kurallarına uyulması da etkili olabilir. Ayrıca bakteri virülans faktörleri ve su dağılım sisteminin farklı bölgelerindeki farklı metal konsantrasyonları mikroorganizmanın varlığına rağmen, hastalık etkeni olarak soyutlanmamasının nedenleri arasında sayılmaktadır(93).

Sonuç olarak, alt solunum yolu infeksiyonlarında insidansı % 0 - 25 arası değişen *L.pneumophila* izolasyonu için kullanılan yöntem zor, besiyerleri pahalı, ve inkübasyon süresi uzundur. Ülkemizde yapılan sayılı klinik çalışmada saptanmamış olması, ancak sporadik olguların varlığı alt solunum yolu infeksiyonlarında önemli bir paya sahip olmadığını düşündürmektedir. Dolayısıyla ülkemiz şartları içerisinde solunum sistemi örneklerinin rutin ekiminde *L. pneumophila* için BCYE agara ekim yapılmasının gerekliliği farklı bölgelerde ve belirli popülasyonlarda yapılan yeni çalışmalarla açıklık kazanacaktır. Ancak hastanemizde kolonizasyonun ve riskli hasta gruplarının varlığı, bu hastalarda karşılaşılan ve etkeni saptanamayan pnömoni olgularında BCYE agara ekim ve DİF yöntemi ile antijen aranmasının uygun olacağını düşündürmektedir. Genellikle kolonizasyonun olmaması ve izolasyonda kesin etken olması nedeniyle DİF incelemeye ek olarak polimeraz zincir reaksiyonu ve idrarda antijen tespiti gibi hızlı sonuç veren yeni laboratuvar yöntemlerinin rutin kullanıma sokulması ile klinik örneklerden kısa sürede bakteri ürünlerinin saptanması, pozitif bulunan olguların kültürle onaylanması hasta açısından daha anlamlı ve faydalı olacaktır.

ÖZET

Solunum sistemi infeksiyonları tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmakta ve her yaşta insanı etkilemektedir.

Çok sayıda mikroorganizma solunum yolu infeksiyonlarına yol açabilmekte ancak tüm gelişen tekniklere ve laboratuvar yöntemlerine rağmen olguların yarısına yakın kısmında etken tanımlanamamaktadır. Çalışmamızın amacı bölgemizde alt solunum yolu patojenlerini saptamak, bu patojenler arasında *Legionella pneumophila*'nın yerini belirlemek ve bu mikroorganizmanın solunum sistemi örneklerinde rutin olarak araştırılmasının gerekliliğini saptamaktır. Ek olarak, hastane kaynaklı olgulara neden olabileceği düşünülerek, hastane su dağıtım sistemi ve hastaların oksijen nemlendirici rezervuar suları da *L. pneumophila* açısından araştırılmıştır. Çalışmamız M.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Laboratuvarına alt solunum yolu infeksiyonu tanısı ile başvuran ve Çamlıca Göğüs Hastalıkları Askeri Hastanesi'ne aynı tanı ile yatırılan hastaların tüm alt solunum yolu örneklerini kapsamış; toplam 453 hastanın farklı epizodlarda toplanan 518 örneği ile çalışılmıştır.

En fazla örnek kabulü ve etken izolasyonu Mart ayında gerçekleşmiştir (Şekil 3,4). Beşyüzonsekiz örneğin 202'sinde (%39) 227 etken patojen üretilmiş; uygun olmayan örnekler çalışma grubundan çıkarıldığında izolasyon oranı %50'ye ulaşmıştır. Etken dağılımında ilk sırayı *Haemophilus* türleri (n = 68, %30) alırken bunu gram

negatif çomaklar (n = 60, %26.4), *S.pneumoniae* (n = 42, % 18.5), *M. catarrhalis* (n = 34, %15), *Staphylococcus* türleri (n = 10, % 4.4), *Candida* türleri (n = 9, % 4), AGBHS (n = 4, %1.7) izlemiştir(Tablo 4).

İkiyüziki olgunun 117'si toplum kaynaklı 85'i hastane kaynaklı infeksiyon olarak değerlendirilmiş;en fazla örnek dahiliye servis ve polikliniklerinden gönderilmiştir (Tablo 6). Hastane kaynaklı infeksiyonlarda ilk sırayı gram negatif çomaklar (46, % 46) toplum kaynaklı infeksiyonlarda ise *Haemophilus* türleri(52, % 41) almıştır (Tablo7). Gram negatif çomaklar 0-15, *Haemophilus* türleri 16-44 ve 45 yaş üzeri grupta daha fazla saptanırken (p<0.05) diğer patojenlerle infeksiyon yaşı arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo.8). Sigara kullanan hastalar arasında *S.pneumoniae* (p<0.05) ve gram negatif çomaklar (p<0.01); steroid kullanan grupta gram negatif çomaklar ve *S.pneumoniae* (p<0.01); altta yatan hastalığı olan grupta ise *M. catarrhalis*'in (p<0.01) izolasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Tablo.9).

H. influenzae'de % 8.3 , *M. catarrhalis*'te % 44 oranında β laktamaz pozitifliği tespit edilmiş; *S.pneumoniae*'de penisilin direnci % 21.4 olarak belirlenmiştir. Gram negatif çomakların etken olduğu hastane kaynaklı olgularda *Pseudomonas* , toplum kaynaklı olgularda ise *Klebsiella* türleri ilk sırada yer almıştır(Tablo.10).

Solunum sistemi ve hasta rezervuar su örneklerinin hiçbirinde *L. pneumophila* izole edilmemiştir. Öte yandan, hastane su dağıtım sisteminde bir *L. pneumophila* suşu üretilmiştir. Gram boyalı preparat incelenmesinde yoğun lökosit saptanan ancak mikroorganizma görülmeyen, kültüründe üremesi olmayan ya da normal flora üreyen 50 örnekte direkt immün floresan yöntemle antijen araştırılmış; ancak hiçbirinde lejyonella antijeni bulunmamıştır.

Sonuç olarak bu araştırma *L. pneumophila* izolasyonu için laboratuvarında rutin ekimin gerekli olmadığı, lejyoner hastalığı ön tanısı konulan şüpheli olgularda BCYE agara ekimin ve DİF yöntem ile antijen aranmasının yeterli olacağını ortaya koymuştur.

SUMMARY

Lower respiratory tract (LRT) infection is an important cause of mortality and morbidity and it affects millions of people every year. Many microorganisms may cause lower respiratory tract infections however despite advanced laboratory techniques and extensive testing in up to nearly 50 % of patients no pathogen is identified.

The aim of this study was to determine the incidence of *Legionella pneumophila* in LRT infections in addition to routinely identified bacterial pathogens and to discuss the necessity of the isolation procedures for *L. pneumophila*. In addition, hospital water circuit system and humidifier reservoir water samples were screened for the presence of *L. pneumophila*.

Fivehundredeighteen LRT samples of 453 patients sent to the M.Ü.T.F. Microbiology Laboratory and GATA Çamlıca Military Hospital were included in the study. The highest number of accepted material and highest rate of isolation were observed in March (Figure 3,4). Pathogen microorganisms were isolated in 202 out of 518 samples(39%). When inadequate samples were excluded, the isolation rate increased to 50%. The isolation rates were 30%(n=68) for *Haemophilus spp.*, 26.4%(n=60) for gram negative rods, 18.5%(n=42) for *S.pneumoniae*, 15%(n=34) for *M.catarrhalis*, 4.4%(n=10) for *Staphylococcus spp.*, 4%(n=9) for *Candida spp.*, 1.7% (n=4) for group A β hemolytic streptococci (Table.4). Out of 202 LRT infections, 117 were community and 85 were hospital acquired. Most of the samples were sent from internal medicine clinics (Table. 6). In hospital acquired infections,

gram negative rods (46 %, 46), in community acquired cases *Haemophilus spp.* (41 %, 52) were in the first rank (Table. 7). In 0-15 age group gram negative bacilli ,in 16-44 and over 45 age group *Haemophilus spp.* were commonly isolated microorganisms ($p < 0.05$) (Table.8).In smokers the isolation rates of *S. pneumoniae* ($p < 0.05$) and gram negative bacilli ($p < 0.01$) , in patients using steroids the isolation rates of gram negative rods and *S.pneumoniae* ($p < 0.01$), in patients with underlying disease isolation rate of *M. catarrhalis* were found to be istatistically significant ($p < 0.01$)(Table.9).

Overall rate of beta lactamase production was 8.3 % for *H. influenzae* and 44% for *M.catarrhalis* . Penisilin resistance was observed in 21.4 % of *S. pneumoniae* strains. Among 60 gram negative rods, *Pseudomonas* and *Klebsiella spp.* were the mostly isolated pathogens; in community acquired cases *Klebsiella* and in hospital acquired cases *Pseudomonas* was in the first rank (Table.10).

L. pneumophila was isolated from none of the LRT samples; and none of the patient humidifier reservoir water samples. On the other hand, one strain of *Legionella pneumophila* was isolated from the hospital water circuit system and the result was confirmed by direct immun fluorescent staining method. In direct examination of the Gram stained smears, 50 samples showed large amounts of leucocytes but no microorganisms or very few bacteria, with no growth or only the normal flora grown on culture. These 50 samples examined with DIF staining method were found to be negative for *Legionella* antigen.

As conclusion isolation procedures for *L. pneumophila* in routine laboratory is neither cost effective nor necessary. Only in cases in which *Legionella pneumophila* is suspected to be the cause of the disease, DIF staining for *Legionella* antigen and inoculation on BCYE agar with and without acid treatment is sufficient.

KAYNAKLAR

- 1 - Nieserman M : Pneumonia: pathogenesis, diagnosis and management. Med Clin North Am 78 : 941 (1994).
- 2 - Weinberg G, Chafoor A, Ishap Z, Nomani K.N : Clonal analysis of H.influenzae isolated from children from Pakistan with lower respiratory tract infections. J Inf Dis 160 : 634 (1989).
- 3 - Gwaltney J.M: Acute Bronchitis. " Mandell G,Douglas G, Bennett J(eds) : Principles and Practice of Infectious Diseases ", p529, 3rd ed.Churchill Livingstone Inc. NewYork (1990).
- 4 - Reynolds H :Chronic Bronchitis and Acute Infectious Exacerbations. " Mandell G, Douglas G, Bennett J(eds): Principles and Practice of Infectious Diseases",p.531, 3rd ed. Churchill Livingstone Inc.NewYork (1990).
- 5 - Doğanay A, Savaş İ: Bronşit ve Bronşiolit ." Willke A, SöyletirG, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları.", p363, 1st ed.Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul (1996).

- 6 - Cazzola M, Arico R, Giola V, Mancini V, Rinoldi R, Scala G, Scoccia S, Girbino : Bacterial isolates and cigarette smoking in patients with chronic bronchitis ,results from an Italian multicenter study. Clin Ther 12: 105(1990).
- 7 - Moss R.B :Cystic fibrosis, pathogenesis, pulmonary infection and treatment. Clin Infect Dis 21: 839 (1995).
- 8 - Govan J.R. Nelson J.W.: Microbiology of lung infection in cystic fibrosis. Brit Med Bulletin 48: 912(1992).
- 9 - Donowitz G, Mandell G: Acute Pneumonia .“ Mandell G, Douglas G, Bennett J (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases ”, p540, 3rd ed. Churchill Livingstone Inc. NewYork (1990).
- 10- Campbell D.G: Overview of Community Acquired Pneumonia Prognosis and Clinical Features. Med Clin North Am 78: 1035 (1994).
- 11- Woods DE: Bacterial colonization of the respiratory tract : Clinical significance”Pennington JE (ed): Respiratory Infections :Diagnosis and Management”, p34, 2nd ed, Raven Press ,NewYork,(1988)
- 12- Horan TC, White JW, Jarvis WR : Nosocomial Infection Surveillance MMWR, CDC Surveillance Summary, 35: 17ss(1986).
- 13- Rello J, Ricart M, Aystina V.: Pneumonia due to H. influenzae among mechanically ventilated patients; incidence, outcome, and risk factors. Chest 102: 1562 (1992).
- 14- Goetz B, O' Brien H, Musser J, Ward J: Nosocomial transmission of disease caused by nontypable strains of H. influenzae. Am J Med 96:342 (1994).
- 15- Bartlett JG, OKeefe P, Tally FP : Bacteriology of hospitably acquired pneumonia. Arch Intern Med 146: 868 (1986).

- 16- Hessen MT, Kaye D: Nosocomial pneumonia. *Crit Care Clin* 4: 245 (1988).
- 17- Ruf B, Schurman D, Horbach K, Pohle D: Nosocomial Legionella pneumonia: Demonstration of potable water as the source of infection. *Epidemiol Inf* 101: 647 (1988).
- 18- Johnson J, Latham R, Meier F: Nosocomial outbreak of Legionnaire's disease control measures. *Infect Control* 8: 53 (1987).
- 19- Marrie T, Macdonni S, Clarke K, Haldane D: Nosocomial Legionnaire's disease: Lessons from a four year prospective study. *Am J Infect Control* 19:79 (1991).
- 20- Lück PC, Dinger E, Helbig JH, Thurm V, Keuchel H, Presch C: Analysis of Legionella pneumophila strains associated with nosocomial pneumonia in neonatal intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol* 13 : 565(1994).
- 21- Puglise G, Lichtenberg DA : Nosocomial bacterial pneumonia; an overview. *Am J Infect Control* 15: 249(1987).
- 22- Mastro T, Fields B, Breiman R, Campell J, Plikaytis B, Spika J: Nosocomial Legionnaire's disease and use of medication nebulizer. *J Inf Dis* 163:667 (1991).
- 23- Zuravleff J, Yu V, Shonnard J, Rihs J, Best M : Legionella pneumophila contamination of a hospital humidifier. *Am Rev Respir Dis* 128: 657(1983).
- 24- Craven D, Lichtenberg D, Goullarte T, Marke B, McCabe W.: Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. *Am J Med* 77: 834 (1984).

- 25- Woo A, Goetz A, Yu V : Transmission of Legionella by respiratory equipment and aerosol generating devices. Chest 102 : 1586 (1992).
- 26- Venezia R, Agresta M, Hanley E: Nosocomial Legionellosis associated with aspiration of nasogastric feedings diluted in tap water. Infect Control Hosp Epidemiol 15 : 529 (1994).
- 27- Rhame S.F, Streifrei A, McCorub C, Boyle M: Bubbling humidifiers produce microaerosols which can carry bacteria. Infect Cont 7 :403 (1986).
- 28- Goullarte TA, Craven DE: Bacterial colonization of cascade humidifier reservoirs after 24 and 48 hours of continuous mechanical ventilation. Infect Control Hosp Epidemiol 8 : 200 (1987).
- 29- Bontan .M.J, Gaillard.A.C, Ttel F, Smeets W, Slobbberingh E: The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. Chest 105 : 878 (1994).
- 30- Tryba M : Risk of acute stress bleeding and nosocomial pneumonia in ventilated intensive care unit patients : Sucralfate versus antiacids. Am J Med 83 : (Supl. 3B) 117(1987).
- 31- Söyletir G, Çerikçioğlu N: Streptokok İnfeksiyonları. “ Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ” ,p329,1st ed, Nobel Tıp Kitapevi ,İstanbul (1996).
- 32- Thomas J . M : New aspects of old pathogens of pneumonia . Med Clin North Am 78 : 987 (1994).
- 33- Nogare N: Nosocomial pneumonia in medical and surgical patients. Med Clin North Am 78 : 1081 (1994).
- 34- Öz N : Sivas’da S.pneumoniae serotipleri ve antibiyotik duyarlılıkları, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi . (1988).

- 35- Şener B, Özçelik U, Günalp A, Göçmen A : Çocuklarda izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında penisilin ve eritromisin direnci, 5.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-6 Eylül 1995 ,İstanbul ,Kongre kitabı 51(1995).
- 36- Mülazımoğlu L : Pnömonoklarda direnç ,5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi ,4-6 Eylül 1995 ,İstanbul, Kongre kitabı 19(1995).
- 37- Akan Ö, Kanra G, Ceyhan M, Ecevit Z, Erdem G, Seçmeler G : Ankara’da izole edilen *S.pneumoniae* suşlarında antibiyotik duyarlılık durumu, 11. Sempozyum Antimikrobik Kemoterapi Günleri, 2-4 Mayıs 1995,Antalya ,Kongre kitabı 37(1995).
- 38- Gür D,Tunçkanat F, Şener B, Kanra G,Akalın H.E: Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:440(1994)
- 39- Caputo G M, Appelbaum PC, Liu H: Infections due to penicillin resistant pneumococci, clinical ,epidemiological, microbiological features. *Arch Intern Med* 153 : 1301 (1993).
- 40- Moxon R E: *Haemophilus influenzae* “Mandell G,Douglas G, Bennett J (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases”,p 1772, 3rd ed, Churchill Livingstone Inc. NewYork (1990).
- 41- Ekici M : Değişik klinik örneklerden *Haemophilus* cinsi bakterilerin izolasyonu,Uludağ Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İhtisas tezi (1992).
- 42- Deulofeu F., Nava J.M., Bella F., Marti C: Prospective epidemiological study of invasive *H. influenzae* disease in adults .*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 633(1994).
- 43- Wilson R, Moxon R: The role of *H.influenzae* in the pathogenesis of pneumonia. *Rev Inf Dis* 6: 518(1991).

- 44 - Fuchs P., Barry A. : Interpretive criteria for susceptibility of *H. influenzae* to ampicilline, amoxicilline, amoxicilline clavulanic acid. *J Clin Microbiol*: 32: 2846(1994) .
- 45- Barry A., Fuchs P., Jorgenson H.: Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to piperacilline tazobactam combinations : Interpretive criteria and quality control limits for standardized tests. *J Clin. Microbiol* 31:751 (1993).
- 46- Kayser F.H ,Moreroni P, Santanam P : The Second European Community Study on the Freqence of Antimicrobial Resistance in *H.influenzae* . *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 810 (1990).
- 47- Cullman W: Importance of beta lactamase stability in treating todays respiratory tract infections. *Respiration* 60(Sup 1): 10 (1993) .
- 48- Santanam P, Morenzoni G, Kayser FH: Prevelance of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* in Greece , Israel, Lebanon and Morocco. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9 : 818 (1990) .
- 49- Dowase LJ, Prigent Bu : Epidemiology of beta lactamases in Africa . Correlation with resistance to beta lactam antibiotics . *Clin Ther* 13: 243 (1991).
- 50- Farley M, David S, Stevens P, Brachman S :Invasive *H.influenzae* disease in adults. *Ann Intern Med* 116:806 (1992).
- 51- Jorgensen J, Redding J, Matter L, Howell A :Improved medium for antimicrobial susceptibility testing of *H.influenzae* . *J Clin Microbiol* 10 : 2105 (1987) .
- 52- Heelan J., Chesney D.,Guadegno G : Investigation of ampicillin intermediate strains of *Haemophilus influenzae* by using the disk diffusion procedure and current National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines. *J Clin Microbiol* 30:1674 (1992) .

- 53- Doern GV: Invitro susceptibility testing of H.influenzae; review of NCCLS recommendations. J Clin Microbiol 30 : 3035 (1992).
- 54- Facklam R, Breiman R: Current trends in bacterial respiratory pathogens. Am J Med 91 (sup 6A):6a, 3s (1991).
- 55- Abraham V. , Steven L. : Moraxella Branhamella catarrhalis .Infec Dis Clin North Am 5 :523 (1991).
- 56- Vaenucette M, Verscreagan G, Claeys G, Weise B: Respiratory tract carrier rates of Moraxella Branhamella catarrhalis in adults and children and interpretation of the isolation of Moraxella Branhamella catarrhalis from sputum. J Clin Microbiol 28: 2674 (1990).
- 57- Bal Z. Ç : Solunum sistemi örneklerinde Moraxella (Branhamella) catarrhalis sıklığı , İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; İhtisas tezi . (1993).
- 58- Jorgensen J.H, Doern G.V , Maker LA. Howell A.W. Redding J.S: Antimicrobial resistance among respiratory isolates ; H.influenzae, Moraxella catarrhalis, S. pneumoniae in the United States. Antimicrob Agents Chemother 34: 2075 (1990).
- 59- Catlin B W : Branhamella catarrhalis : an organism gaining respect as a pathogen . Clin Microbiol Rev J 293 :136 (1990).
- 60- Sarubbi F, Myers J, Williams J, Shell C : Respiratory infections caused by Branhamella catarrhalis . Am J Med 88(sup 5a) : 9s(1990).
- 61- Barreiro B, Estaban L, Prats E, Verdaguer E, Dorca J, Manresa F : Branhamella catarrhalis respiratory infections . Eur Resp J 5:675(1992).
- 62- Gomez J, Ruiz G. J, Kordona H, Nurez M.L, Canteras M, Valdes M:Antibiotic resistance patterns of S.pneumoniae, H.influenzae, and M.catarrhalis :A prospective study in Muracia, Spain 1983-1992. Chemotherapy 40: 299 (1994).

- 63- Saito A, Yamaguchi K, Yoshiter W.S: Clinical and bacteriological evaluation of *B.catarrhalis* in respiratory infections. *Drugs* 31 (sup 3) 87 (1986) .
- 64- Nicorta B, Rivera M, Lumen I, Wallece R : *B. catarrhalis* as a lower respiratory tract pathogen in patients with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 146: 890 (1986).
- 65- Boyle F M,Georghiou P R, Tilse Mcgormack G : *Branhamella Moraxella catarrhalis* pathogenic significance in respiratory infections. *Med J Austr* 154 : 592 (1991) .
- 66- Koç N: Çeşitli klinik örneklerden *Moraxella catarrhalis* izolasyon ve identifikasyonu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ; İhtisas tezi(1993) .
- 67- Guerra L, Verghese A: New pathogens in pneumonia . *Med Clin North Am* 78 : 971 (1994).
- 68- Dyson C, Poonyth H, Watkinson M, Rose S: Life treathening *B.catarrhalis* pneumonia in young infants . *J Infect* 21: 305 (1990).
- 69- Chi D, Verghese A, Moore C, Hamati F, Berk S: Antibody response to P proteins in patients with *B.catarrhalis* infections . *Am J Med* 88(5a):25s (1990) .
- 70- Yu L.V: *Legionella pneumophila* (Legionnaires' disease). " Mandell G, Douglas G, Bennett J(eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*", p1764,3rd ed. Churchill Livingstone Inc. NewYork (1990).
- 71- Yee YC,Yu L.V : *Legionella*"Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*" p1533,WB Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, (1992).
- 72- Washington C. W : *Legionella* and the clinical microbiologist. *Inf Dis Clin North Am* 7: 377 (1993) .

- 73- Edelstein P .H : Legionella disease. Clin Infect Dis 16 : 741(1993).
- 74- Janis A, Bridge O, Edelstein P.H : Oropharyngeal colonisation with Legionella pneumophila. J Clin Microbiol 10:1108(1983).
- 75- Roig J, Aguilar X, Ruiz J, Domingo C, Mescelles E, Morera J: Comparative study of Legionella pneumophila and other nosocomially acquired pneumonias. Chest 99: 344 (1991) .
- 76- Frank G, Rogers D: New perspectives on Legionella infections. Infect Med: 11 :137, 141(1994) .
- 77- Leedom J.M: Pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 15:57(1992).
- 78- Nguyen MLT, Yu V :Legionella Infections. Clin Chest Med 12: 257(1991) .
- 79- Roig L, Carreres A, Domingo C: Treatment of Legionella disease. Drugs 46 :63(1993).
- 80- Ferrer A, Bellver P, Royo P : Screening quality of respiratory samples and Legionella pneumophila. J Clin Microbiol 33 :1971 (1995).
- 81- Ingram J, Plouffe J : Danger of sputum purulence screening for culture of Legionella species. J Clin Microbiol 32: 209 (1994) .
- 82- Reinthaler F, Satter J, Schaffler D, Weinmayr B, Marth E: Comparative study of procedures for isolation and cultivation of Legionella pneumophila from tap water in hospitals . J Clin Microbiol 31 : 1213 (1993).
- 83- Alyssa CTA, Stout J, Yu V, Wagener M.M : Comparison of culture methods for monitoring Legionella species in hospital potable water system and recommendations for standardization of such methods. J Clin Microbiol 33 : 2118(1995).

- 84-** Smith L, Carroll K, Mottice S : Comparison of membrane filters for recovery of Legionella from water samples. Appl Environ Microbiol 59 :344 (1993).
- 85-** Barbarce J.M, Gorman GW, Fields B, Morrini W.E : Protocol for sampling environmental sites for Legionella. Appl Environ Microbiol 53: 1454 (1987).
- 86-** Winn WC: Legionella 'Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Terovar FC, Tenover RH (eds): Manual of Clinical Microbiology' p 533, 6th ed. American Society for Microbiology, Washington DC (1995).
- 87-** Muracca Pw, Yu V , Goetz A: Disinfection of water distribution system for Legionella:a review of application procedures and methodologies. Infect Control and Hosp Epidemiol 11:79 (1990) .
- 88-** Zeming L, Stout E, Tedescoco L, Boldin M, Hwang C, Warren F.D, Yu V: Controlled evaluation of copper- silver ionization in eradicating Legionella pneumoniae from a hospital water distribution system. J Infect Dis 169: 919 (1994).
- 89-** Breiman R, Fieldo B, Sandan G: Association of shower use with Legionnaires' disease; possible role of ameobae .JAMA 263 : 2924 (1990).
- 90-** Campbell B, Wells G.A, Palmer WN, Martin DL: Reuse of disposable medical devices in Canadian hospitals. Am J Infect Control 15:196 (1987).
- 91-** Cahill C, Heath J : Sterile water used for humidification in low flow oxygen therapy .Is it necessary ?. Am J Infect Control 18 : 13 (1990)
- 92-** Cameron J, Resee W. A, Tayal S. V, Clark R :Bacterial contamination of ambulance oxygen humidifier water reservoirs : A potential source of pulmonary infection. Ann Emer Med 15 :1300 (1986).

- 93- Bezanson G, Burbridge S, Hadane D, Yoell C, Marrie T: Diverse populations of *Legionella pneumophila* present in water of geographically clustered institutions served by the same water reservoir. *J Infect Dis* 30: 570(1992).
- 94- Davies S : Fungal pneumonia . *Med Clin North Am* 78 : 1050 (1994).
- 95- Ujayli B, Nafziger D, Saravolatz L : Pneumonia due to *S.aureus* infection in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 16:111(1995).
- 96- Baron E, Finegold S: *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology* , 8th ed, Mosby Co, St . Louis.pp 328,343, 359,370, 398,415, (1990).
- 97- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2 -A6 NCCLS, Villanova , 1997
- 98- Chambers H: Detection of methicillin resistant *Staphylococci*. *Infect Dis Clin North Am* 7 :425 (1993).
- 99- Koneman E, Allen S, Janda W .M, Schreckenberger P.C, Winn W: *Legionella*, Color atlas and textbook of diagnostic microbiology .p 351, 4th ed. Lippincot Comp . Philedelphia (1992).
- 100- Edelstein P, Finegold S : Use of a semiselective medium to culture *Legionella pneumophila* from contaminated lung specimens. *J Clin Microbiol* 3 :141 (1979).
- 101- Leedom John M : Pneumonia :Patient profiles , choice of empiric therapy and the place of third generation cephalosporins. *Diag Microbiol Infect Dis* 15:57 (1992).
- 102- Bates J., Campbell D., Bamon A., Mc Craken A., Morgan P., Mosses E., Davies C: Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 101: 1005 (1992).

- 103-** Tupasi T., Lucero GM., Megolongal M.D., Mangubat N., Sunico S. E., Torres C., Lean L., Palandin J., Javato M.: Etiology of acute lower respiratory tract infections in children from Alabang, Metro Manila. *Rev Infect Dis* 12 (8sup): 875 (1990).
- 104-** Welssenbocher M., Carballal G., Avila M., Salonan H., Hisiadi J., Catalono M., Cerquerio C., Murtegio P.: Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young Argentinian children. *Rev Infect Dis* 12 (8sup): 889 (1990).
- 105-** Pareja A., Bernal C., Lesva A., Piedrola G., Manoto C.: Etiologic study of patients with community acquired pneumonia. *Chest* 101: 1207 (1992).
- 106-** Keralus NC., Curson RT., Long RA., Mahood CB., Rothwell PG., Hancock B., Cepuks S., Wawatigi M., Coleman L.: Community acquired pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax* 46: 413 (1991).
- 107-** Blasi F, Cosentini R, Legnani D, Denti F, Allegra L: Incidence of community acquired pneumonia caused by *C. pneumoniae* in Italian patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12 :696 (1993).
- 108-** Carr B, Walsh J.B, Gakley E, Mulvihill E, Keane C : Prospective hospital study of community acquired lower respiratory tract infection in the elderly. *Respir Med* 85: 185 (1991).
- 109-** Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G: A three year study of severe community acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 103:232 (1993).
- 110-** Kurashi N Y, Al- Hamda A, Ezzeldin I, Y-Al -Idrissi H, Bayari T: Community acquired acute bacterial and atypical pneumonia in Suudi-Arabia. *Thorax* 47: 115 (1992).
- 111-** Potrigger P, Janet M, Hammond M.B: Etiology and diagnosis of pneumonia requiring ICU admission . *Chest* 101: 199 (1992).

- 112- Monie P, Vercken J.B, Chevnet S, Chastang C, Gajdos P: Severe community acquired pneumonia etiology, epidemiology and prognosis factors. *Chest*105: 1487 (1994).
- 113- Ausina V, Coll P, Sambeat M, Puigs M.J, Luquin M, Ballester F, Prats G: Prospective study on the etiology of community acquired pneumonia in children and adults in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7:343(1988).
- 114- Davies B.I, Maesen F: The epidemiology of respiratory tract pathogens in Southern Netherlands. *Eur Respir J* 1: 415 (1988).
- 115- Ertel A,Eng R, Smith SM: The differential effect of cigarette smoke on the growth of bacteria found in humans. *Chest* 100:3 (1991) .
- 116- Davies B.I, Maesen F, Baur C: Ciprofloxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur J Clin Microbiol* 5: 226 (1986).
- 117- Mamal M :İnsandan izole edilen Haemophilus cinsi bakteriler üzerine çalışmalar,İ.Ü.C.T.F. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi (1986).
- 118- Wallace R.J, Muster M.D, Martin R.R: Haemophilus influenzae pneumonia in adults. *Am J Med* 64 : 87 (1978) .
- 119- Rayner R.J, Hiller E. J, Ispahani P, Baker M: Haemophilus infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 65: 255 (1990).
- 120- Grovenvelt K, Alphen L.V, Eijk PP, Visschers G,Jansen H.M, Zanen H.C: Endogen and exogen infections by Haemophilus influenzae in patients with chronic obstructive pulmonary infections . *Infect Dis* 161:512 (1990) .
- 121- Mehr M.A, Yüce A, Yuluğ N: Alt solunum yolu infeksiyonlarında Moraxella catarrhalis sıklığı ve beta laktamaz aktivitesi , 4.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi ,27-30 Nisan 1993, İzmir, Kongre kitabı 85(1993).

- 122-** Doern G V, Tubert T.A : Invivo activities of 39 antimicrobial agents for B.catarrhalis and comparison of results . Antimicrob Agents and Chemother 32: 259(1988).
- 123-** Wallace R.J, Nash D R,Steingrube V. A: Antibiotic susceptibilities and drug resistance in Moraxella Branhamella catarrhalis. Am J Med 88: sup. 5A 46s (1990).
- 124-** Fung C.P, Powell M, Saymour A, Yuan M, Willams J.D: The antimicrobial susceptibilities of Moraxella catarrhalis isolated in England and Scotland in 1991. J Antimicrobial Chemother 30: 47 (1992).
- 125-** Shirazi R: Uzun süreli yapay solunum uygulanan hastalarda gram negatif çomak pnömonisi sıklığı, İ.Ü.T.F. İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık tezi ; (1992).
- 126-** Pennigton J: Nosocomial Respiratory Infection. “ Mandell G, Douglas G, Bennett J(eds): Principles and Practices in Infectious Diseases”, p 2199,3rd ed, Churchill Livingstone Inc. NewYork (1990).
- 127-** Kocabeyoğlu Ö, Emektaş G : Akciğer tüberkülozlu hasta serumlarında Legionella pneumophila antikorlarının araştırılması. Sağ derg 2:27 (1989).
- 128-** Başustaoğlu A, Gün H, Baysallar M, Esin N, Haznedaroğlu T, Özyurt M:Denizaltı personeline L.pneumophila, C. pneumoniae, M.pneumoniae pozitifliği, 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 11-15 Eylül 1994,Ürgüp,Kongre kitabı 46(1994).
- 129-** Çetin B: Klinik ve çevre örneklerinde Legionella pneumophila'nın kültür yöntemiyle araştırılması Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı İhtisas tezi, (1996).

- 130-** E. Akbaş, M Dinç, Başay N, Dalkılıç İ, Güvener E : Alt solunum yolu infeksiyonlarında etken araştırılması, 5.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi; 4-6 Eylül 1995,İstanbul, Kongre kitabı 86(1995).
- 131-** Müsellim B, Vahapoğlu H, Sipahioğlu B, Umut S, Yıldırım N : Üç Legionella pnömonisi olgu bildirisi .Endoskopi dergisi 2:89(1994).
- 132-** Tabak F,Mert A , Öztürk R, Baliç H , Dumanlar A, Aktuğlu Y : Legionella pneumophila'nın etken olduğu iki pnömoni olgusu, 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon hastalıkları kongresi, 11-15 Eylül 1994, Ürgüp,Kongre kitabı 260(1994).
- 133-** Vidinel İ, Tokbaş A, Aysan T : Lejyoner hastalığı . Tbc ve Toraks 33:121 (1985).
- 134-** Çelikel T, Ceyhan B, Çevik H, Lawrence R, Baykal N, Göğüş V., Tözün G, Yılmaz , Badur S, Çetin E: T : Erişkin solunum distress sendromuna giren ve başarı ile tedavi edilen Legionella pnömonisi olgusu, 3. Ulusal Klimik Kongresi, 19-21 Eylül 1989, İstanbul ,Kongre kitabı 44(1989).
- 135-** Demir T, Gemicioğlu B, Erk M, Yılmaz G: Legionella pneumophila olgu bildirisi , XIX. Tusiad Kongresi yayın organı solunum dergisi. 10 :481 (1991).
- 136-** Uçan E. S, Altuntaş U, Erel F, Yılmaz G, Badur S, Çetin ET: Bir Legionella pnömonisi olgusu .Tbc ve Toraks 40 : 69 (1992).
- 137-** Vural T, Çolak D, Ögünç D, Ergin Ç, Mutlu G.: Antalya'da 5 lejyoner hastalığı olgusu ,XXVI. Türk Mikrobiyoloji kongresi, 11-15 Nisan 1994, Antalya, Kongre kitabı, 90(1994).
- 138-** Yılmaz G, Badur S, Çetin E.T ., Çelikel T: Serokonversiyonun Elisa ile belirlendiği bir Legionella pneumophila olgusu. İnfeksiyon Dergisi 5:71 (1991).

- 139-** Vural T, Süleymanlar G , Demircan A, Ergin Ç, Öngüt G, Kargı AB, Günay G: DFA yöntemi ve kültürle teyid edilen 4 Lejyoner hastalığı olgusu, XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi ,7-10 Mayıs 1996 Antalya, Kongre kitabı 207(1996).
- 140-** Yenicesu M, Gün H, Vural A, Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baysallar M, Tanboğa H: Legionella pnömonisi görülen renal transplantlı bir olgu. GATA Bülteni 36: 101 (1994).
- 141-** Yıldırım İ : Şişli Etfal Hastanesi su dağıtım sisteminde Legionella pneumophila ve diğer Legionella türlerinin araştırılması , Şişli Etfal Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İhtisas tezi. (1996)
- 142-** Akbaş E, Dalkılıç İ, Güvener E: Longterm prospective study: The investigation of Legionella spp. in domestic water supplies , European Working Group of Legionella Infections (EWGLI),10th meeting, İstanbul,4-7 June (1995).
- 143-** Hay J, Sael V.D: Surveying for Legionnaires' disease bacterium .Curr Opin in Infect Dis . 7 :479(1994).
- 144-** Vural T, Ergin Ç, Öngüt G, Mamıkoğlu L, Özçelik FT: Hastane nemlendiricilerinde Legionella pneumophila izolasyonu, XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi ,7-10 Mayıs 1996, Antalya,Kongre kitabı 201(1996).

