

Tedaviye Yanıtsız, Rezolüsyonu Gecikmiş ve Tekrarlayan Pnömoniler

Nonresolving, Delayed Resolving and Recurrent Pneumonia

Dr. Esra ERTAN YAZAR

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Toplumdan edinilmiş pnömonide (TEP) tedaviye yanıtsızlık, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve insidansı tam olarak bilinmemektedir. Hastaneye yatırılan TEP olgularının %15'inde ampirik antibiyotik tedavisine yanıtsızlık saptanmıştır. Tedaviye başladıktan 72 saat sonra klinik stabilitenin yokluğu ya da zamana bakmaksızın ventilatör desteği gerektiren akut solunum yetmezliği ve/veya septik şokun geliştiği klinik kötülüştüğüne tedavi yanıtsızlığı denir. Ne zaman olduğu önemlidir, çünkü ilk 72 saatte gelişen erken tedavi yanıtsızlığı daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Tedaviye yanıtsızlık için başlıca risk faktörleri; pnömoninin başlangıç şiddeti, konakla ilişkili durumlar, etken patojenlerin özellikleri ve tedavi şeklidir. Riskli hastaların özellikle ilk günler yakın takibi büyük önem taşımaktadır. Rezolüsyonu gecikmiş pnömoni, klinik iyileşmeye rağmen radyolojik anormalliklerin beklenen sürede düzelmemesidir. Bu süre hastanın yaşına, ek hastalıklarına, hastalığın başlangıç şiddetine ve yol açan etkene göre değişebilir. Tedaviye yanıtsız ya da rezolüsyonu gecikmiş pnömonide çoğu zaman bilgisayarlı tomografi (BT) ve fiberoptik bronkoskopi (FOB) ve rehberliğinde biyopsi gibi ileri tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Göğüs hastalıkları konsültasyonlarının yaklaşık %15'i BT ve bronkoskopilerin %8'i düzelmeyen pnömoniler nedeniyle. Tekrarlayan pnömoni, bir yıl içinde en az iki kez ya da yaşam boyu en az üç kez pnömoni geçirilmesi durumudur. Altta yatan nedene bağlı olarak, aynı veya farklı lokalizasyonlarda tekrar edebilir. Hazırlayıcı nedenin saptanması için toraks BT, bronkoskopi ve akciğer biyopsisi gibi ileri tanısal işlemler gerekebilir. Bu incelemeler altta yatan nedene göre, koruyucu ya da tedavi edici stratejiler geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Tedaviye yanıtsız pnömoni, rezolüsyonu gecikmiş pnömoni, tekrarlayan pnömoni.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Esra ERTAN YAZAR

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
e-posta: esraertan76@yahoo.com

SUMMARY

Nonresolving community-acquired pneumonia (CAP) is associated with increased morbidity and mortality and its exact incidence is not known. Unresponsiveness to empiric antibiotic treatment is detected in 15% of hospitalized CAP patients. The absence or delayed of clinical stability 72 hours after initiation of antibiotic treatment or an acute respiratory failure with requirement for ventilator support and/or presence of septic shock is called lack of responsiveness to treatment. Early treatment failure is important because the lack of responsiveness to treatment in the first 72 hours is associated with increased mortality. The risk factors for the treatment failure are severity of illness, host related factors, features of microorganisms causing pneumonia and type of treatment. Close monitoring is very important in the first days of risky patients. The term delayed resolution of pneumonia is used to refer the persistence of radiographic abnormalities beyond the expected time limit inspite of clinical improvement. This period may differ according to age, comorbidities, initial severity of disease and the main causing factor. Fiberoptic bronchoscopy, chest computed tomography (CT) and CT-guided fine needle aspiration cytology may be helpful in the evaluation of non-responding or delayed resolving pneumonia. Approximately 15% of inpatient pulmonary consultation and 8% of bronchoscopies are due to nonresolving pneumonia. Recurrent pneumonia can be defined as at least two episodes of pneumonia per year, or at least three episodes in lifetime. Pneumonia may be recurred at the same or different localization according to underlying reasons. Detection of predisposing factors requires further diagnostic procedures, such as chest CT, bronchoscopy and lung biopsy. It is very important to develop preventive and treatment strategies.

Key Words: Nonresolving pneumonia, delayed resolving pneumonia, recurrent pneumonia.

Tedaviye Yanıtsız Pnömoni

Toplumdan edinilmiş pnömonide (TEP) tedaviye yanıtsızlık artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve insidansı tam olarak bilinmemektedir. Çok merkezli bir çalışmada hastaneye yatırılan TEP olgularının %15'inde empirik antibiyotik tedavisine yanıtsızlık saptanmıştır. Bunların %8'inin erken, %7'sinin geç yanıtsızlık olduğu bildirilmiştir⁽¹⁾.

Tanım: Pnömonide antibiyotik tedavisi başladıktan 72 saat sonra klinik stabilitenin yokluğu ya da zama-na bakmaksızın ventilatör desteği gerektiren akut solunum yetmezliği ve/veya septik şokun geliştiği klinik kötülüştüme tedavi yanıtsızlığı denir. Erken yanıtsızlık, antibiyotik tedavisine rağmen 72 saat içinde pnömonide kötüleşme olmasıdır. Geç yanıtsızlık ise, pnömoniyeye ait yakınma ve bulguların 72 saatten sonra tekrar etmesidir^(2, 3). Roson ve arkadaşları aynı zamanda tedavide değişiklik ve/veya toraks drenajı gereksinimini de tanım içine almışlardır⁽²⁾. Menendez ve arkadaşları ise çalışmalarında hemodinamik instabilite, solunum yetmezliği gelişmesi ya da yeni bir enfeksiyon odağı gelişmesini tedavi yanıtsızlığı olarak tanımlamışlardır⁽³⁾.

Pnömoni Tedavisine Yanıtsızlık Nedenleri: Tedaviye yanıtsız (TY) pnömonilerin %40'ından enfeksiyöz nedenler sorumlu tutulmaktadır. Bunlar; primer, kesin ya da olası persistan ve nozokomiyal enfeksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. *Streptococcus pneumoniae*, *Lejyonella*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* tedavi yanıtsızlığına yol açan bakteriler

olarak tanımlanmışlardır⁽¹⁾. Yine metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), enterik gram negatif basiller ve *P. aeruginosa* özellikle huzurevinde kalan yaşlılarda TY pnömoniyeye neden olabilmektedir⁽⁴⁾.

Streptokok pnömonisi, TEP'in en sık nedenidir. İnva-ziv pnömokok hastalığından elde edilen izolatlarda %21-25 oranında penisilin direnci tespit edilmiştir. Penisiline dirençli *S. pneumoniae* için risk faktörleri arasında; 1. Penisiline dirençli pnömokok enfeksiyonunun yüksek oranda olduğu beş yaş altı çocuklarla yakın temas 2. Geçtiğimiz altı ay içinde beta laktam antibiyotiklerle tedavi 3. Son bir yıl içinde pnömoni öyküsü 4. Son üç ay içinde hastaneye yatış 5. Hastaneden edinilmiş enfeksiyon yer almaktadır^(5, 6).

Tedaviye yanıtsız pnömoninin nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tedaviye yanıtsız pnömoni için risk faktörleri: Pnömoninin başlangıç şekli, konakla ilişkili durumlar, pnömoniyeye yol açan mikroorganizmaların özellikleri ve tedavi şekli başlıca risk faktörleridir. Tedaviye yanıtsız pnömoni için risk faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tedaviye yanıtsız pnömonide tanısal yaklaşım: Pnömonide, klinik yanıtı değerlendirme tedavinin ilk üç günü içinde yapılmalıdır ve şayet semptomlarda iyileşme yoksa, erken yanıtsızlık olarak kabul edilmelidir. Bu hastalara yaklaşım birkaç basamaktan oluşur. Öncelikle, klinik öykü ayrıntılı bir şekilde yeniden değerlendirilmelidir. Ayrıntılı alınan bir öykü ile hastanın hobileri, hayvanlarla teması ya da seyahatleri ile

Tablo 1. Tedaviye yanıtız pnömoninin nedenleri.

Hasta ile ilişkili faktörler	Konağın cevabındaki gecikme ya da yetersizlik, hastalığın başlangıç şiddeti ve ek hastalıklar
Başlangıç antibiyotik tedavisine yanıtızlık	İlaça dirençli mikroorganizmalar
	Nadir görülen patojenler (virüsler, mantarlar vb.)
	Pnömoni komplikasyonları (ampiyem, abse)
	Postobstrüktif pnömoni
	Üzerine eklenen hastane enfeksiyonları (intravasküler kateter enfeksiyonu, üriner enfeksiyon gibi)
Enfeksiyon dışı nedenler	Maligniteler, eozinofilik akciğer, kriptonjenik organize pnömoni, vaskülitler, hipersensitivite pnömonisi, pulmoner emboli, pulmoner hemoraji, kalp yetersizliği, ARDS, ilaçlar.
ARDS: acute respiratory distress syndrome	

Tablo 2. Tedaviye yanıtız pnömoni için risk faktörleri.

Pnömoninin başlangıç şiddeti	Bilateral veya multilober pnömoni
	Akciğer grafisinde kavitasyon
	Plörezi
	PSI>90
Konakla ilişkili faktörler	Komorbid durumlar
	Konağın enfeksiyona karşı enflamatuvar cevabı
	Genetik faktörler
Pnömoniyeye sebep olan mikroorganizmalar ile ilişkili faktörler	
Tedavi ile ilişkili faktörler	
PSI: pneumonia severity index	

ilişkili olabilecek nadir enfeksiyonlara veya enfeksiyon dışı nedenlere ulaşılabilir. Aynı zamanda başlangıçta yapılmışsa, mikrobiyolojik incelemeler TEP tanısını doğruluyor mu kontrol edilmelidir. Başlangıçta yapılan mikrobiyolojik incelemelerin klinik sonuçlar üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir, ancak pnömoni tanısını doğrulamak açısından fayda sağlayabilmektedir. Ayrıca bakteriyemik pnömoniyi veya leiyonella gibi geç rezolüsyona neden olan etkenleri ortaya çıkarabilir⁽²²⁾.

Yaşlılarda, ek hastalığı olanlarda ve immünsüprese hastalarda semptomatik iyileşme daha yavaş olabilir. Eğer klinik kötüleşme yoksa bu durum hemen tedaviye yanıtızlık olarak kabul edilmemeli, klinik gözlem ve seri radyografiler ile hasta izlenmelidir. Akciğer grafisinde plevral efüzyon, akciğer absesi ve/veya yeni infiltratlar gelişebilir. Bu durumda ilave mikrobiyolojik incelemeler enfeksiyonun sebat ettiğini, tedavi sırasında direnç geliştiğini ya da yeni bir hastane enfeksiyonunu gösterebilir. Plevral efüzyon sıklıkla TY ile ilişkilidir ve bu durumda ampiyemi dışlamak için torasentez gerekir⁽²⁾.

Eğer konakla ilişkili geç rezolüsyona yol açabilecek bir faktör yoksa, sorumlu olabilecek bir mikroorganizma gösterilemediyse ve/veya klinik kötüleşme olursa daha agresif bir tanı yaklaşımı gerekir. İleri radyolojik incelemeler, mikrobiyolojik örneklerin tekrarı ve fiberoptik bronkoskopi (FOB) en başta yapılması gereken işlemler arasındadır. Bilgisayarlı Tomografi (BT), tüberküloz, aspergillus ve *Pneumocystis jiroveci* gibi spesifik etkenlere işaret edebilir, tedavi başarısızlığına yol açan akciğer absesi ve ampiyem gibi komplikasyonları gösterebilir veya diğer alternatif tanıları destekleyebilir. Tomiyama ve arkadaşları yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) ile enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenleri %90 doğrulukla sınıflandırabildiklerini bildirmişlerdir. Yine ayırıcı tanıda pulmoner emboli düşünülen hastalarda da Helikal BT tanı koydurucu olabilir^(24, 25). Tedaviye yanıtız pnömonide, FOB ile hava yollarının değerlendirilmesi ve özellikle patolojinin olduğu alanlardan örnek toplanması ilk aşamada yapılması gereken işlemler arasındadır. Korunmuş fırça ve bronkoalveoler lavajın (BAL), TY pnömonide tanı oranı %41 olarak rapor edilmiştir^(2, 21). Bir başka ça-

ışmada, TY pnömonide ve balgam çıkaramayan hastalarda bronkoskopinin tanı başarısı sırasıyla %52 ve %49 olarak bulunmuştur⁽²⁶⁾. Bronkoalveoler lavajın, hem mikrobiyolojik hem de sitolojik çalışmalar için işlenmesi enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalıkların tanısında önem arz eder. Bronkoskopik örneklerden elde edilen üremenin, enfeksiyon ya da kolonizasyon şeklinde ayrımını yapabilmek için her bir mililitredeki koloni oluşturan birim (colony-forming unit-CFU) sayısının açık olarak verilmesi gerekir. Bu değer korunmuş fırça için 10^3 , BAL için 10^4 olarak verilmiştir. Mekanik ventilasyondaki hastalarda trakeal aspiratın 10^5 sınır değer için tanı duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %80 olarak saptanmıştır. Bu invaziv mikrobiyolojik örneklerin tedaviye yanıtsız pnömonide tanı verimi iyi olmasına karşın, prognoz üzerine etkileri net değildir^(27, 28). Bronşiyal ve transbronşiyal biyopsinin (TBB) ise TY pnömoni tanısında kullanımı açık olmayıp, enfeksiyon dışı nedenlerin ön planda olduğu hastalarda düşünülmelidir. Özellikle neoplazi, kriptojenik organize pnömoni (KOP), langerhans hücreli histiyositozis (LHH) ve sarkoidoz düşünülen hastalarda TBB tanıya katkı sağlayabilir⁽²³⁾.

Torakoskopik ya da açık akciğer biyopsisi diğer tanısal işlemlerin başarısız olduğu hastalarda düşünülebilir. Dunn ve arkadaşları⁽²⁹⁾ bu işlemin nadiren prognozun iyileşmesine katkı sağladığını bildirmektedir. Yine, Feinsilver ve arkadaşları da⁽³⁰⁾ bronkoskopi sonuçları negatif olan tedaviye yanıtsız 35 pnömoni hastasından sadece ikisinde açık akciğer biyopsisinin tanısal olduğunu saptamışlardır.

Tedavi yaklaşımı: Tedaviye yanıtsız pnömonide, hasta klinik durumuna göre bir üst merkeze ya da yoğun bakım ünitesine (YBÜ) transfer edilir, ileri tanısal incelemeler yapılır ve antibiyotik tedavisi genişletilir ya da değiştirilir. Ampirik antibiyotik tedavisinin ciddi klinik kötüleşme ve /veya radyolojik infiltratlarda artış dışında 72 saat içinde değiştirilmesi önerilmez. Erken tedavi yanıtsızlığı durumunda hemen geniş spektrumlu bir tedaviye geçilebilir, ancak öncesinde mikrobiyolojik incelemeler için yeni invaziv örnekler elde edilmelidir. Tedaviye yanıtsız progresif pnömonilerde, kombinasyon tedavisinin faydasını gösteren ikna edici kanıtlar bulunmamaktadır. Ancak, ağır bakteriyemik pnömokok pnömonisinde yaygın olarak beta laktam artı makrolid kombinasyonu önerilmektedir⁽³¹⁾. Tedavi yanıtsızlığında ampirik antibiyotik değişikliği yaparken, dirençli ve nadir görülen mikroorganizmaları da içeren geniş bir antibakteriyel spektrum amaçlanmalıdır. Son zamanlarda kaviter lezyon ve sepsisin geliştiği ciddi pnömonilerde toplumdaki edinilmiş MRSA'nın varlığı fark edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına ve hastanın durumuna göre tedaviye vankomisin, teikoplanin ya da linezolid eklenmelidir⁽¹⁸⁾.

Tedaviye yanıtsız pnömonide, antibiyotik dışı ek tedaviler denenmektedir ve glukokortikoidler bunların başında gelmektedir. Ancak, hastaneye yatırılan tedaviye yanıtsız TEP olgularında glukokortikoidlerin etkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Kırk altı hastayı içeren randomize bir çalışmada ve 308 hastanın analiz edildiği retrospektif bir çalışmada, ağır TEP hastalarında glukokortikoidlerin sağ kalımı iyileştirdiğine işaret edilmiştir^(32, 33). Buna karşın, 213 TEP hastasını içeren bir çalışmada glukokortikoidlerin sonuçları (klinik iyileşme veya mortalite) iyileştirmede gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, glukokortikoid kullanan hastalarda daha yüksek oranda geç TY bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Bu çalışmaları da içeren bir derlemede glukokortikoid kullanımı ile ilgili bulguların zayıf olduğuna bu nedenle büyük, güçlü ve çok merkezli çalışmalar ile destekleninceye kadar TEP'de ek tedavi olarak önerilemeyeceği sonucuna varılmıştır⁽³⁵⁾.

Uluslararası çok merkezli bir çalışmada, ağır TEP hastalarında bir rekombinant doku faktör yolağı inhibitörü olan tifacogin, antibiyotik tedavisine ilave olarak kullanılmıştır. Koagülasyonun sistemik inhibitörü olan tifacogin, plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite açısından bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle ağır TEP olgularında tifacogin önerilmemektedir⁽³⁶⁾.

Statinlerin antienflamatuvar özelliklerinden ötürü, ağır TEP tedavisinde yardımcı ajan olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür. Ancak ventilatörle ilişkili pnömoni hastalarında yapılan bir çalışmada, statinlerin mortalite ve diğer klinik sonuçlar üzerine olumlu bir etkisi olmadığı gösterilerek, çalışma erken sonlandırılmıştır⁽³⁷⁾.

Tedaviye yanıtsız pnömonide prognoz ve sonuçlar:

Tedavi yanıtsızlığı, TEP'de mortalite için bağımsız bir risk faktördür. Tedavi yanıtsızlığı olan TEP olgularında, alta yatan nedene bağlı olarak mortalite %43'e kadar çıkmaktadır. Tedaviye yanıtsızlığın hangi periyotta geliştiği önemlidir, çünkü erken yanıtsızlık daha yüksek mortalite ile ilişkilidir^(1, 3, 21).

Tedaviye yanıtsız pnömonide gelecek araştırmalar:

İlk olarak tanıya yönelik hızlı sonuç veren ve direnç durumunu saptayan yeni mikrobiyolojik testlerin geliştirilmesi yönündeki çalışmalar hızlı etken patojeni tespit etmeyi, duyarlı olduğu antibiyotiğe başlamayı ve böylelikle tedaviye yanıtsızlık oranlarını azaltmayı sağlayacaktır. İkinci olarak hangi hastalar tedavi yanıtsızlığına yatkın? Bu hastaları birtakım enflamatuvar belirteçlerle önceden tespit etmek mümkün mü? Bu hastalarda aşırı sitokin salınımını engellemek tedavi sonuçlarını değiştirir mi? Bu soruların cevabı olabilecek yeni çalışmalar, ağır ve tedaviye yanıtsız pnömonide daha erken ve etkili müdahaleyi sağlayabilir. Tabiki tedaviye yönelik yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi ve antibiyotiklere ek olarak kullanılacak immünmodülatör ve antisitokin ajanların araştırılması da ivedilik arz eden konulardır.

Rezolüsyonu Gecikmiş Pnömoni

Tedaviye rağmen pnömoninin yavaş veya tam olmayan rezolüsyonu klinikte sık karşılaşılan bir sorun olup, yatan hastalarda göğüs hastalıkları konsültasyonunun yaklaşık %15'ini ve bronkoskopi endikasyonunun %8'ini oluşturur. Buna rağmen bu konudaki çalışmalar ne yazık ki oldukça yetersizdir^(38, 39).

Tanım: Pnömoninin normal rezolüsyonunu tanımlamak kolay değildir ve altta yatan farklı nedenlere bağlıdır. Hastalar genellikle tedavinin 3-5. günlerinde subjektif bir iyileşme fark ederler. Hastaların bazı klinik ve laboratuvar bulgularında beklenen düzelleme süreleri Tablo 3'de verilmiştir. Gecikmiş rezolüsyon klinik iyileşmeye rağmen, radyolojik anormalliklerin beklenen sürede düzelmemesidir. Bu süre genellikle dört ila altı hafta olarak kabul edilmektedir⁽⁴⁰⁾.

Pnömonide rezolüsyon süresini etkileyen faktörler:

1. Komorbiditeler: Ek hastalıkların varlığı sıklıkla pnömoninin yavaş rezolüsyonuna yol açar. Bu hastaların sadece %20-30'unda rezolüsyon dört hafta içinde ger-

çekleşir. Rezolüsyonu geciktiren ek hastalıklar ve etki mekanizmaları Tablo 4'de verilmiştir⁽⁴¹⁾.

2. Yaş: Elli yaş altındaki hastaların yaklaşık %90'ında dört hafta içinde radyolojik rezolüsyon izlenirken, elli yaş üstü hastalarda bu oran %30'a düşmektedir⁽⁴²⁾.

3. Pnömoninin şiddeti: Hafif ve orta pnömonide radyolojik rezolüsyon üç ila dört haftada gerçekleşirken, ağır pnömonide iyileşme süresi 10 haftaya kadar uzayabilmektedir.

4. Enfeksiyöz ajanlar: Pnömoniye yol açan mikroorganizmaya göre klinik ve radyolojik iyileşme süreleri değişebilir. Genel olarak bakteriyemik olmayan *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* pnömonilerinde, diğer pnömonilere göre rezolüsyon daha hızlıdır. Pnömoni etkenlerine göre beklenen rezolüsyon süresi Tablo 5'de verilmiştir⁽⁴³⁾.

Bakteri olmayan patojenlerin yanlış tanısı da pnömoni tedavisine yanıtızlık ya da rezolüsyonda gecikme olarak değerlendirilebilir. Özellikle mikobakteriler, mantarlar, nokardiya ve aktinomiçesler bu grup içinde oldukça önemlidir. Pnömoninin bakteriler dışında nadir görülen etkenleri Tablo 6'da verilmiştir.

Geç rezolüsyonlu pnömoninin hasta ile ilişkili nedenleri: Alkolizm, yaşlılık, ek hastalıklar ve immün fonksiyonlarda bozukluk rezolüsyonda gecikme ile ilişkili olabilir. İmmün bozuluklardan özellikle AIDS ve humoral immün yetmezliğin rezolüsyonda gecikme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Amerikan Enfeksiyon Derneği, TEP nedeniyle hastaneye yatan 15-54 yaş arası hastalarda HIV enfeksiyonu için rutin inceleme önermektedir. Primer humoral immün yetmezliklerin teşhis edilmesi ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi, özellikle tedaviye yanıtız, geç rezolüsyonlu ve tekrarlayan pnömoniyi önlemek açısından önem taşımaktadır⁽⁴⁴⁾.

Tablo 3. Toplumdan edinilmiş pnömoni bulgularının beklenen iyileşme süreleri.

Bulgular	Süre (gün)
Ateş	2-4
Raller	3-6
Öksürük	4-9
Lökositoz	3-4
CRP yüksekliği	1-3

CRP: C-reaktif protein

Tablo 4. Rezolüsyonu gecikmiş pnömoni ile ilişkili komorbiditeler.

Ek Hastalıklar	Etkileri
KOAH	Öksürük ve mukosilyer klirenste bozulma
Alkolizm	Aspirasyon, malnütrisyon, nötrofil fonksiyonunda bozulma
Nörolojik hastalıklar	Aspirasyon, öksürük ve mukosilyer klirenste bozulma
Kalp yetmezliği	Ödem sıvısı ve lenfatik drenajda bozulma
Kronik böbrek hastalığı	Kompleman düşüklüğü, humoral immünitede azalma, makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarında bozulma.
Malignite	İmmün fonksiyonlarda bozulma, kolonizasyonda değişme ve kemoterapinin etkileri
HIV	Hücrel ve humoral immünitede bozulma
DM	Nötrofil fonksiyonunda ve hücrel immünitede bozulma

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; HIV: human immunodeficiency virus; DM: diyabetes mellitus

Tablo 5. Etken bakterilere göre pnömonide radyolojik düzelme durumu.

Enfeksiyon Ajanı	Geçici Radyografik Bozulmanın Sıklığı	Tam Radyografik Düzeltme Süresi	Radyografik Sekel Sıklığı
Lejyonella	Sık	2 - 6 ay	%25
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sık	3 - 5 ay	Yaygın
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sepsis)	Sık	3 - 5 ay	%25- %35
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (non-bakteriyemik)	Ara sıra	1 - 3 ay	Nadir
Gram-negatif	Ara sıra	3 - 5 ay	%10 -%20
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ara sıra	1 - 5 ay	Ara sıra
<i>Chlamydiae</i>	Nadir	1 - 3 ay	%10 -20
Mikoplazma	Nadir	2 - 4 hafta	Nadir
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Nadir	1 - 3 ay	Çok nadir

Tablo 6. Rezolüsyonu gecikmiş ya da tedaviye yanıtsız pnömoniye yol açan az rastlanan patojenler.

Patojenler	Riskli Popülasyonlar
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Göçmen, HIV-pozitif
Atipik mikobakteriler	KOAH, HIV-pozitif
<i>Nocardia</i>	İmmünsüpresyon
<i>Aktinomiçes</i>	Aspirasyon riski, göğüs duvarı tutulumu
<i>Aspergillus</i>	İmmünsüpresyon, vasküler tutulum
<i>Coxiella Burnetii</i> (Q ateşi)	Kedi, koyun ve sığırlarla temas
<i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	Tavşan ve kenelerle temas
<i>Chlamydia psittaci</i> (psittakozis)	Kuşlarla temas
<i>Yersinia pestis</i>	Ratlarla temas
<i>Leptospiroz</i>	Ratlarla temas
Mantarlar	Endemik bölgeler

Geç rezolüsyona neden olan pnömoni komplikasyonları: Ampiyem ve akciğer absesi, enfeksiyon odağına yeterli antibiyotik konsantrasyonunun ulaşmasını engelleyen buna bağlı olarak da TY ya da rezolüsyonda gecikmeye neden olan komplikasyonlardır. Günümüzde ampiyem nadir görülen bir komplikasyondur ve bir derlemede 3675 TEP hastasında %0.7 ampiyem saptanmıştır. Genç hastalarda ve madde kullananlarda ampiyem gelişme olasılığı daha fazladır⁽⁴⁵⁾. Akciğer absesi genellikle alkolizm, konvülsiyonlar, kötü ağız hijyeni ve önceki aspirasyonlar gibi hazırlayıcı faktörler varlığında gelişir. Direkt akciğer grafisinde tipik olarak hava-sıvı seviyesi izlenir, fakat BT direkt grafiden daha duyarlıdır ve zor vakalarda tanıyı doğrulayabilir. Hastaların çoğu, uzun dönem antibiyotik tedavisine iyi yanıt verirler. Bununla birlikte çocuk ve ileri yaş, tedavi öncesi yakınmaların uzun süredir olması, büyük kavite boyutu, alt lob yerleşimi, multipl abse ve malign hastalık

gibi nedenler akciğer absesine bağlı artmış mortalite ile ilişkilidir.

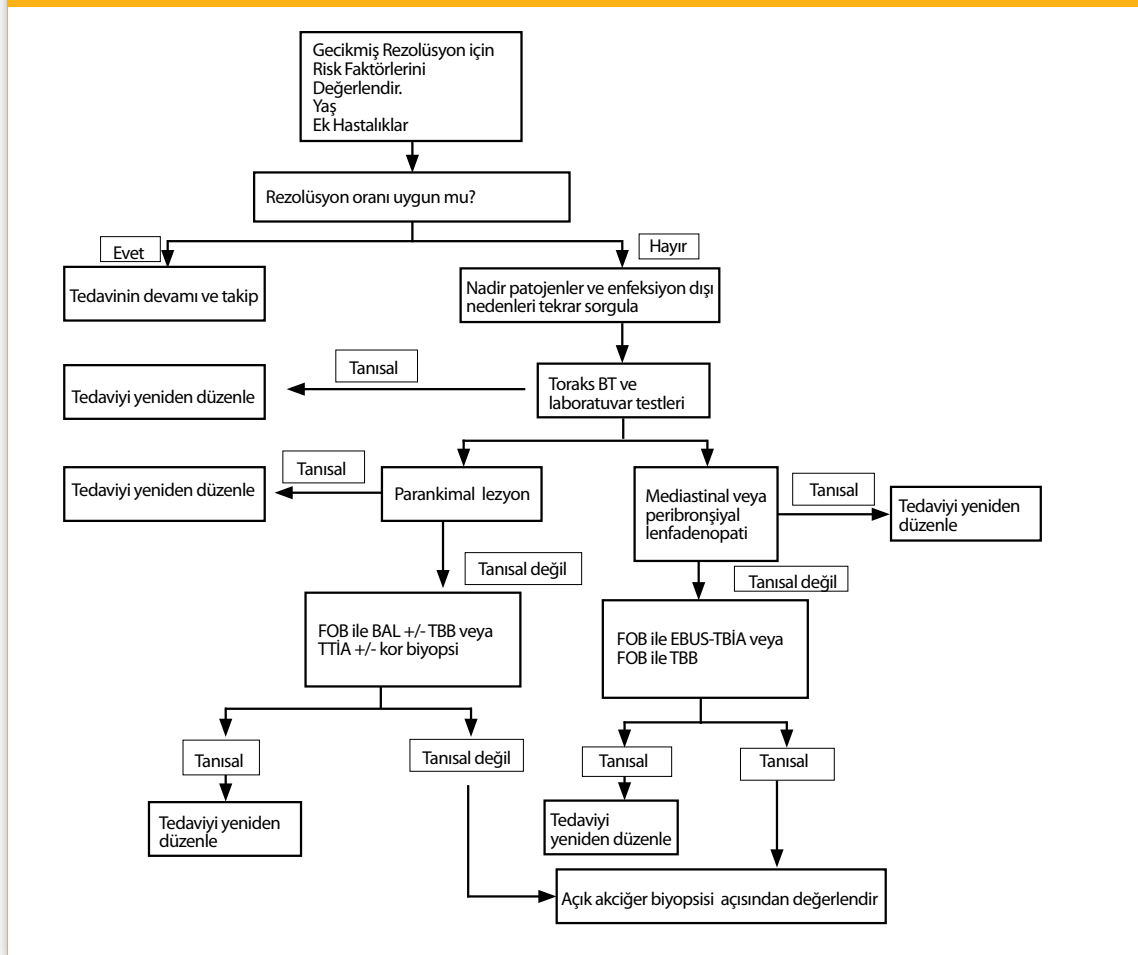
Rezolüsyonu gecikmiş pnömoni ile ilişkili enfeksiyon dışı nedenler: Birçok enfeksiyon dışı neden, akciğer grafisinde pnömoniye benzer değişikliklere yol açabilir ve bu durum tedaviye yanıtsız ya da rezolüsyonu gecikmiş pnömoni ile karışabilir. Başlıca nedenler Tablo 7'de verilmiştir.

Neoplastik Hastalıklar: Bronkojenik karsinom ve karsinoid tümörler, pnömoniye yol açan endobronşiyal obstrüksiyonun en sık nedenleridir. Bronkoalveoler karsinom ve lenfoma ise, pnömoniye benzeyen alveoler infiltratların en yaygın sebebidirler⁽⁴⁶⁾.

Enflamatuvar hastalıklar: Birçok enflamatuvar hastalık pnömoniye benzeyebilir ve antibiyotik tedavisine cevap vermedikleri için geç rezolüsyonlu ya da tedaviye yanıtsız pnömoni olarak değerlendirilir. Sistemik

Tablo 7. Tedaviye yanıtız ya da geç rezolüsyonlu pnömoninin enfeksiyon dışı nedenleri.

Neoplastik hastalıklar	Bronş karsinomu
	Bronkoalveoler karsinom (in situ adenokarsinom)
	Lenfoma
Enflamatuvar ve immünolojik bozukluklar	Granümatöz polianjitis (Wegener)
	Churg-Strauss sendromu
	Difüz alveoler hemoraji
	Eozinofilik pnömoniler
	Akut interstisyel pnömoniler
	Pulmoner alveoler proteinozis
	Sarkoidoz
	Sistemik lupus eritematozus
Kardiyovasküler hastalıklar	Kalp yetmezliği
	Pulmoner emboli
İlaç toksisitesi	

Şekil 1. Rezolüsyonu gecikmiş pnömoniye yaklaşım.

vaskülitler ve konnektif doku hastalıkları ateş, nefes darlığı ve pulmoner infiltratlara yol açabilir ve kolayca pnömoni ile karışabilir. Wegener ve alveoler hemoraji sendromları bu duruma en sık yol açan patolojilerdir. Alveoler hemorajinin tanısında bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj oldukça kullanışlı yöntemlerdir.

Bronşiyolitits obliterans organize pnömonisi tipik olarak subakut başlangıçlıdır ve genellikle hastaların tanı konulduğu sırada, iki aydan kısa süredir şikayetleri vardır. Kriptojenik organize pnömoni, sıklıkla grip veya atipik pnömoni benzeri yakınmalarla (ateş, halsizlik, iştahsızlık, nefes darlığı ve öksürük) ortaya çıkar. Sedimentasyon ve lökosit yüksek olabilir. Akciğer grafisinde tipik olarak, pnömoni benzeri yama tarzında alveoler infiltrasyonlar izlenir.

Eozinofilik pnömoniler, interstisyel ve alveoler alanda eozinofil birikimi ile karakterizedir. Akut eozinofilik pnömoni de, günler ve haftalar içinde başlayan ateş, kuru öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı mevcuttur. Akciğer grafisinde erken dönemde izlenen retiküler ve buzlu cam opasiteler, bilateral difüz alveoler hastalığa ve ARDS'ye ilerleyebilir. Kortikosteroid tedavisine sıklıkla dramatik cevap verir. Kronik eozinofilik pnömoni (KEP) tipik olarak ateş, öksürük, nefes darlığı, hırıltı, kilo kaybı ve gece terlemesi ile subakut seyredir. Akciğer grafisinde sıklıkla yama tarzında, periferik yerleşimli nonsegmental alveoler infiltratlar izlenir. Kortikosteroid tedavisine hızlı cevap verir^(47, 48).

Akut interstisyel pnömoni, difüz alveoler hasarın nadir görülen bir idiyopatik formudur. Hastalık iki haftadan uzun süren ateş, nefes darlığı ve öksürük ile karakterize prodromal dönemle ortaya çıkar. Akciğer grafisinde bilateral alveoler opasiteler, BT'de ise karakteristik olarak yama tarzında ya da difüz buzlu cam dansitesinde alanlar izlenir. Kortikosteroidin tedavideki etkisi bilinmemektedir ve hastalığın mortalitesi %70 civarındadır⁽⁴⁹⁾.

Pulmoner alveoler proteinozis, çok nadir görülen, distal hava yollarında lipoproteinöz materyalin anormal birikimiyle karakterize difüz parankimal akciğer hastalığıdır. Nadiren pnömoni ile karışabilir⁽⁵⁰⁾.

Sarkoidoz, intratorasik lenfadenopati ve ekstrapulmoner tutulum olmaksızın sadece parankimal hastalığın olduğu olgularda geç rezolüsyonlu ya da tedaviye yanıtsız pnömoni ile karışabilir.

İlaça bağlı akciğer hastalıkları: Rezolüsyonu gecikmiş ya da TY pnömoni ile karışabileceği için bu olgularda ayrıntılı bir ilaç anamnezi alınmalıdır. Hem mevcut kullandığı ilaçlar hem de daha önceden kullanmış olduğu ilaçlar sorgulanmalıdır. Amiodoron, nitrofurantoin, metotreksat ve bleomisin bu ilaçların başında gelmektedir. Geleneksel antineoplastik ajanların yanı sıra, çok sayıda yeni immünomodülatör ajanlarda solunumsal semptomlar ve radyolojik anormallikler ile

ilişkilidir. TNF-alfa artmış tüberküloz riskinin yanı sıra, diğer bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarında da artışa yol açabilmektedir⁽⁵¹⁾. İleri evre adenokarsinom tedavisinde kullanılan erlotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri de interstisyel akciğer hastalığı ve akut akciğer hasarı ile ilişkili olabilir ve TY ya da rezolüsyonu gecikmiş pnömoni ile karışabilir.

Kardiyovasküler hastalıklar: Pulmoner emboli nadiren pnömoniyeye benzeyebilir, hastaların %30'undan fazlasında pulmoner infiltrat ve yaklaşık %20'sinde plevral efüzyon gelişebilir. Pulmoner enfarkt alanlarının rezolüsyonu haftalar alabilir ve kolayca geç rezolüsyonlu pnömoni ile karışabilir. Hidrostatik pulmoner ödem, nadiren fokal pulmoner infiltrasyona yol açabilir ve bazen pnömoni ile karışabilir.

Rezolüsyonu gecikmiş pnömoniyeye yaklaşım:

İlk olarak hastanın anamnezi yeniden ayrıntılı olarak alınmalı, fizik muayenesi yapılmalı ve medikal kayıtları incelenmelidir. Stabil ya da yavaş iyileşen pnömonide, komorbiditeleri veya gecikmiş pnömoni için bilinen risk faktörleri olan hastalar tedavi altında ya da tedavisiz dört ile sekiz hafta süreyle dikkatle takip edilmelidir. Eğer düzelme olmaz ya da kötüleşme olursa, ileri tanısal yaklaşımlar uygundur. İlk olarak hastanın BT'si değerlendirilmelidir. Enfeksiyona ait sekel alanlara ya da enfeksiyon dışı alternatif bir tanıya işaret edebilir. Tedavi ile yetersiz rezolüsyon ya da klinik kötüleşme durumunda tanısal amaçla FOB yapılmalıdır. Ancak vaskülitler, KOP ve difüz alveoler hasara yol açan birçok patolojide FOB ile tanı koymak genellikle mümkün olmamaktadır. Bu durumda torakoskopik ya da açık akciğer biyopsisi düşünülmelidir^(40, 52). Geç rezolüsyonlu pnömoniyeye yaklaşımın akış şeması 1'de verilmiştir.

Tekrarlayan Pnömoniler:

Tanım: Bir yıl içinde en az iki kez ya da yaşam boyu en az üç kez pnömoni geçirilmesine, tekrarlayan pnömoni denir⁽⁵³⁾. Düzelmeyen ya da geç düzelen pnömoniden ayrılması için iki epizot arasında klinik ve radyolojik düzelme olduğu gösterilmelidir.

Tekrarlayan pnömonilere yol açan nedenler: Aynı lokalizasyonda tekrarlayan pnömonide hasta genellikle lokal bir anatomik anormalliğe sahiptir. Bu anomali, trakea ve bronşun dışında (lenfadenopati, neoplazi ve vasküler anomali) veya bronş ya da alveolün içinde (yabancı cisim, bronşektazi, bronkomalazi, bronşiyal stenoz, bronşiyal fistül, sekestrasyon veya kist) olabilir. Trakeobronkomegali veya trakeomalazi gibi trakeal anomalilerde sınırlı ya da yaygın paternde tekrarlayan pnömonilere yol açabilir⁽⁵⁴⁾. Epilepsi, alkolizm, madde bağımlılığı, reflü, divertikül veya

akalazy gibi nedenlerle tekrarlayan aspirasyonlar da benzer anatomik lokalizasyonda ya da bilateral yaygın tekrarlayan pnömonilere neden olabilir.

Farklı lokalizasyonda tekrarlayan pnömonide altta yatan sistemik bir problemin olma ihtimali yüksektir. Bunların arasında sinopulmoner hastalıklar, enfeksiyon dışı nedenler ve immün yetmezlikler başta gelmektedir. Özellikle genç erişkinlerde görülen tekrarlayan pnömoni ve sinüzit birlikteliğinde kistik fibrozis ve immotil silya sendromu araştırılmalıdır^(55, 56). Enfeksiyon dışı nedenler arasında vaskülitler ve KOP gibi nadir görülen hastalıklar tekrarlayan pnömoniyle karışabilir. Yine KEP ve alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) de tekrarlayan pulmoner infiltratlara yol açabilir. Ayrıca primer ve sekonder immün yetmezlikler de (HIV enfeksiyonu, hemoglobino patiler, multipl miyelom ve kronik lenfositik lösemi) tekrarlayan pnömonilere neden olabilmektedirler.

Tekrarlayan pnömonilere yaklaşım: Her klinik sorunda olduğu gibi ayrıntılı bir öykü alınması ön plana çıkmaktadır. Özellikle çocuklarda astım, tekrarlayan pnömoninin en önemli nedenlerinden biridir⁽⁵⁷⁾. Hastanın hırıltı, nefes darlığı ya da öksürük şeklinde çok sayıda ataklarının olduğunu öğrenmek, astım tanısını destekler. Astım öyküsü aynı zamanda tekrarlayan pnömoninin nedenlerinden olan ve genellikle astımın eşlik ettiği ABPA, Churg Straus Se CSS ve KEP gibi hastalıkları akla getirir. Aynı anatomik lokalizasyonda tekrarlayan pnömonide, BT ve FOB öncelikle yapılması gereken incelemelerdir ve hastaların önemli bir kısmında altta yatan patolojiyi tespit etmemizi sağlarlar. Alt lob posterior segmentte tekrarlayan pnömoni pulmoner sekestrasyonu düşündürmelidir. Bu hastalarda, görüntüleme yöntemleri ile anormal dokunun aorta veya dalları ile beslendiğini göstermek tanı koydurucudur. Sinopulmoner hastalıklardan şüphe duyulan olgularda ter testi, genetik çalışma ve nazal mukoza biyopsisi istenebilir. Tekrarlayan pnömoninin etiyojisinde reflü, özofagusun fonksiyonel ve anatomik anomalileri gibi nedenlerinden şüphe ediliyorsa gastroenterolojiye yönlendirilebilir, endoskopi ve özofagogram gibi tetkikler tanı koydurucu olabilir.

Tekrarlayan pnömoni ve özellikle akciğer dışı alanlarda da tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan olgularda immün yetmezlik daima araştırılmalıdır. Başlangıç olarak immünglobulin (Ig) alt gruplarına bakılabilir. Total IgG, IgA, IgM ve IgE normal olmasına karşın, IgG subgruplarında eksiklik olabileceği ya da spesifik olarak polisakkarit antijenine antikor yanıtında eksiklik olabileceği unutulmamalıdır^(58, 59). Ayrıca hastalar, HIV enfeksiyonu ve hematolojik hastalıklar gibi edinilmiş immün yetmezlik durumları açısından da tetkik edilmelidir.

Sonuç olarak, günümüzde tekrarlayan pnömoni önemli bir klinik sorun olmasına rağmen bu konuda

yapılmış çalışmalar çok yetersizdir. Tekrarlayan pnömonilere yaklaşım ve yönetim ile ilgili günlük pratiğe ışık tutacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Menendez R, Torres A. Risk factors for early and late treatment failure in community-acquired pneumonia *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A560.
2. Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502-8.
3. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín Vilasclaras JJ, Borderías L. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960-5.
4. El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1038-43.
5. Blondeau JM, Tillotson GS. Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory pathogens—a global perspective. *Semin Respir Infect* 2000; 15: 195.
6. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, Baughman WS, Facklam RR, Elliott JA, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995; 333: 481.
7. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
8. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 346-51.
9. Bonten MJ, Froon AH, Gaillard CA, Greve JW, de Leeuw PW, Drent M. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1105-13.
10. Lieberman D, Livnat S, Schlaeffer F, Porath A, Horowitz S, Levy R. IL-1 β and IL-6 in community-acquired pneumonia: bacteremic pneumococcal pneumonia versus *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Infection* 1997; 25: 90-4.
11. Waterer GW, Wunderink RG. Genetic susceptibility to pneumonia. *Clin Chest Med*. 2005; 26: 29-38.
12. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1028-32.
13. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1599-604.

14. Schlüter B, Raufhake C, Erren M, Schotte H, Kipp F, Rust S, et al Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 32-7.
15. Quasney MW, Waterer GW, Dahmer MK, Kron GK, Zhang Q, Kessler LA, et al Association between surfactant protein B + 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 1115-9.
16. Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, Bella A, Greene CM, McElvaney NG, et al Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 154-6.
17. Muder RR, Yu VL, Parry MF. The radiologic manifestations of Legionella pneumonia. *Semin Respir Infect* 1987; 2: 242-54.
18. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production *Chest* 2005; 128: 2732-8.
19. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110: 451-7.
20. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 757-62.
21. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154.
22. Pereira Gomes JC, Pedreira Jr WL Jr, Araújo EM, Soriano FG, Negri EM, Antonângelo L, et al Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000; 118: 1739-46.
23. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2007; 132: 1348-55.
24. Tomiyama N, Müller NL, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, et al Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1745-50.
25. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18: 196-208.
26. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154-60.
27. Wu CL, Yang Die, Wang NY, Kuo HT, Chen PZ. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest* 2002; 122: 662-8.
28. veNiederman MS. Bronchoscopy in nonresolving nasocolonial pneumonia. *Chest* 2000; 117: 212-8.
29. Dunn IJ, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT, et al. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Chest* 1994; 106: 23-7.
30. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990; 98: 1322-6.
31. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 27-72.
32. Capelastegui A, España Yandiola PP, Quintana JM, Bilbao A, Diez R, Pascual S, et al. Predictors of short-term rehospitalization following discharge of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2009; 136: 1079-85.
33. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242-8.
34. Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 30: 951-6.
35. Cheng M, Pan ZY, Yang J, Gao YD. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Respir Care* 2013 Sep 17. [Epub ahead of print]
36. Wunderink RG, Laterre PF, Francois B, Perrotin D, Artigas A, Vidal LO, et al. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1561-8.
37. Wunderink RG, Mandell L. Adjunctive therapy in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 311-8.
38. Gotway MB, Leung JW, Dawn SK, Hill A. Nonresolving pneumonia in an otherwise healthy patient. *Clin Pulm Med* 2004; 11: 198-200.
39. Menendez R, Perpina M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003; 18: 103-11.
40. Kuru T, Lynch JP, 3th Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 623-51.
41. Genné D, Sommer R, Kaiser L, Saaidia A, Pasche A, Unger PF, et al. Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 159-66.
42. Fein AM. Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 726-9.

43. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS, Fiel S, Pai PB. "When the pneumonia doesn't get better". *Clin Chest Med* 1987; 8: 529-41.
44. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, Warner ML, Burton A, Vance E, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1309-15.
45. Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2006; 119: 877-83.
46. Dumont P1, Gasser B, Rougé C, Massard G, Wihlm JM. Bronchoalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in a series of 105 surgically treated patients. *Chest* 1998; 113: 391-5.
47. Ebara H, Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Kozuka T, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: evolution of chest radiograms and CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 737.
48. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 1989; 321: 569-74.
49. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538.
50. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67.
51. Hollowell RW, Horton MR. Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: Spontaneous and Drug Induced. *Drugs* 2014; 74: 443-50.
52. Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary. *Chest* 2000; 117: 177-181.
53. Wald E. Recurrent and non-resolving pneumonia in children. *Semin Respir Infect* 1993; 8: 46-58.
54. Gay S, Dee P. Tracheobronchomegaly-the Mounier-Kuhn syndrome. *Br J Radiol* 1984; 57: 640.
55. Gordeuk V, Keeports R, Rexrode W. Cystic fibrosis in adults. *N Engl J Med* 1978; 299: 1137.
56. Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med* 1977; 297:1-6.
57. Özdemir O, Sarı S, Bakırtaş A, Zorlu P, Ertan Ü. Türk çocuklarda tekrarlayan akciğer infeksiyonuna neden olan hastalıklar. *Türk J Med Sci* 2010; 40: 25-30.
58. Rodríguez-Créixems M, Muñoz P, Miranda E, Peláez T, Alonso R, Bouza E. Recurrent pneumococcal bacteremia. A warning of immunodeficiency. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1429-34.
59. Moss RB, Carmack MA, Esrig S. Deficiency of IgG4 in children: association of isolated IgG4 deficiency with recurrent respiratory tract infection. *J Pediatr* 1992; 120: 22-5.