

Lejyoner Hastalığının Neden Olduğu Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu: İki Olgu Sunumu

Haluk Erdoğan¹*, Hande Arslan²*

¹Başkent Üniversitesi, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) akut gelişen, pulmoner ödemle uyumlu bilateral akciğer infiltrasyonu ve sistemik oksijenizasyon azlığı ile karakterize bir hastalıktır. Ciddi morbidite ve mortalite ile seyrederek. Altta yatan hastalığın tespiti ve tedavisi ARDS tedavisinde atılması gereken ilk adımdır. Ciddi seyirli akciğer enfeksiyonu toplum kaynaklı ARDS'nin etiyolojisinde sıklıkla sorumlu tutulmaktadır. Burada Lejyoner hastalığına bağlı ARDS gelişen iki olgu sunulmuştur.

Olgu 1: 54 yaşında, erkek, diyabeti olan, turist hasta yüksek ateş ve ishal şikayeti ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenesinde genel durumu orta, ateşi: 39.5°C, nabız: 102/dakika ritmik, solunum sayısı: 24/dakika ve oksijen saturasyonu %93 idi. Solunum sistemi muayenesinde sağ alt zonda inspiratuar ralleri ve akciğer grafisinde sağ alt zonda infiltrasyonu vardı. *Legionella* idrar antijen testi pozitif saptandı. Balgam kültürü alındıktan sonra levofloksasin 1000 mg/gün tedavisine başlandı. Solunum sıkıntısı artması ve siyanoz gelişmesi üzerine alınan kan gazında pH: 7.29, PO₂: 37 mmHg, PCO₂: 30 mmHg, oksijen saturasyonu: %62 idi. Tekrarlanan akciğer grafisinde infiltrasyonun ilerlediği ve her iki akciğeri tuttuğu görüldü. Yatışının 32. saatinde mekanik ventilatöre bağlandı ve sepsis şoku nedeniyle destek tedavisi verildi. Yatışının 5. günü klaritromisin 1000 mg/gün ve siprofloksasin 1200 mg/gün olarak tedavisi değiştirildi. Derin trakeal aspiratla alınan balgam kültüründe *Legionella pneumophila* serogrup 1 izole edildi. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı nazokomiyal pnömoni gelişti. Tedaviye vankomisin 2 gr/gün olarak eklendi. Yatışının 11. günü ateş yanıtı alındı. Hasta yakınlarının isteği ile uçak ambulansla ülkesine gönderildi. Bir yıl sonra hasta tekrar turist olarak ülkemize geri geldi ve hastalığı tamamen iyileşmişti.

Olgu 2: 82 yaşında, diyabeti olan, kadın hasta solunum sıkıntısı, yüksek ateş, ishal ve bilinç değişikliği nedeniyle hastanemize yatırıldı. Özel bir hastanede de akciğer ödemi nedeniyle takip edilmiş ve tedaviye yanıt alınmaması üzerine hastanemize sevk edilmişti. Özgeçmişinde iki hafta önce gastrointestinal kanama nedeniyle bir ilçe devlet hastanesinde yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Akciğer muayenesinde dinlemekle bilateral ralleri saptandı. Akciğer grafisinde yaygın bilateral akciğer infiltrasyonu vardı. Kan gazında pH: 7.31, PO₂: 21.9 mmHg, PCO₂: 41.7 mmHg, oksijen saturasyonu %33.6 idi. Mekanik ventilatöre bağlandı ve sepsis şoku nedeniyle destek tedavisi verildi. *Legionella* idrarda antijen testi pozitif saptandı. Balgam kültüründe *Legionella pneumophila* serogrup 1 izole edildi. Tedavide siprofloksasin 1200 gr/gün ve klaritromisin 1 gr/gün IV verildi. Yatışının 7. günü hasta hayatını kaybetti.

Sonuç: ARDS etiyolojisinde Lejyoner hastalığı da akıldan tutulmalı ve risk faktörleri irdelenmelidir. Uygun tedavinin erken başlanması hayat kurtarıcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Lejyoner hastalığı, *Legionella pneumophila*, pnömoni, solunum sıkıntısı sendromu

ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome associated with legionnaires' disease: two case reports

Introduction: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by the acute onset of illness, bilateral chest radiographic infiltrates consistent with pulmonary edema, and poor systemic oxygenation. ARDS has severe morbidity and mortality. The most common risk factor for the development of community-acquired ARDS is severe sepsis with a pulmonary source of infection. The first step in the therapy of ARDS is identification and treatment of the underlying disease. Here, we report two cases of ARDS associated with Legionnaires disease.

Case 1: A 54-year-old male tourist with diabetes mellitus apply to our institution with diarrhea and high fever. At the time of admission, the patient had a temperature of 39.5°C, a blood pressure of 140/70 mmHg, a heart rate of 102 beats/min and a respiratory rate of 24 breaths/min. His oxygen saturation was 93% while breathing room air. Chest examination revealed rales and the chest x-ray showed right-lower zone infiltrates. *Legionella* urinary antigen was positive on admission day. Treatment with levofloxacin (1000 mg/day) was started in the first 4 hours of admission after taking cultures. The patient had progressive dyspnea and cyanosis was developed. Analysis of arterial blood gas revealed a pH of 7.29, CO₂ pressure of 30 mmHg, O₂ pressure of 37 mmHg and oxygen saturation of 62%. Roentgenogram of the chest worsened and showed bilateral infiltration, indicating ARDS. Thirty-two hours after admission, the patient was admitted to intensive care unit for ventilator support. The patient's clinical status continued to deteriorate. He was hypotensive and required dopamine infusions for blood pressure support. *Legionella pneumophila* serogroup 1 was isolated on sputum culture. Five days after hospitalization, clarithromycin (1000 mg/day) and ciprofloxacin (1200 mg/day) were substituted for the initial antibiotics. The patient had nosocomial pneumonia caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* during subsequent days. Vancomycin 2 gr/days was added to treatment. Clinical status improved and the body temperature fell below 37.5°C on the eleventh day. On the patient's relatives' request, he was flown back to his country by air ambulance. One year later, the patient came back again as a tourist and had fully recovered from the illness.

Case 2: A 82-year-old female with diabetes mellitus applied to our institution with high fever, dyspnea and mental change. She had been treated for pulmonary edema without any response to this therapy in a private hospital. She had been hospitalized in another hospital due to gastrointestinal bleeding approximately two weeks prior to her application. Chest examination revealed diffuse rales and the chest x-ray showed bilateral infiltrates. Analysis of arterial blood gas revealed pH of 7.31, CO₂ pressure of 41.7 mmHg, O₂ pressure of 21.9 mmHg and oxygen saturation of 33.6%. The patient was admitted to intensive care unit for ventilator support. *Legionella* urinary antigen was positive on admission day. Treatment with ciprofloxacin (1200 mg/day) and clarithromycin (1000 mg/day) was started on admission after taking cultures. *Legionella pneumophila* serogroup 1 was isolated on endotracheal aspirate culture. The patient died on the 7th day.

Conclusions: The clinicians should be aware of Legionnaires disease in etiology of ARDS. Early diagnosis and treatment are important factors in determining prognosis.

Keywords: Legionnaires disease, *Legionella pneumophila*, pneumonia, respiratory distress syndrome

Olgu sunumlardan birisi 7. uluslararası Legionella toplantısı, Paris'te poster olarak sunulmuştur.

Geliş tarihi/Received: 25.12.2014 Kabul tarihi/Accepted: 20.04.2015



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Haluk Erdoğan, Başkent Üniversitesi, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Antalya, Türkiye

Telefon/Phone: +90-242-510-2525 **Faks/Fax:** +90-242-511-5563 **E-posta/E-mail:** erdoganhaluk@hotmail.com

Atf/Citation: Erdogan H, Arslan H. Acute respiratory distress syndrome associated with legionnaires' disease: two case reports. Bakırköy Tıp Dergisi 2018;14:146-50. <https://doi.org/10.5350/BTDMJB.20141225021921>

GİRİŞ

ARDS akut, diffüz, akciğer hasarı sonrası gelişen akciğer vasküler permabilitesinin artışı, akciğer havalanma alanların kaybı ile karakterize akut solunum yetmezliğidir. ARDS direk akciğere bağlı veya akciğer dışı nedenlerle gelişebilir. Sepsis, aspirasyon, ciddi travma, masif transfüzyon, ilaçlar etiyolojide sıklıkla sorumlu tutulmaktadır. Hastane dışı gelişen ARDS'nin en sık nedeni toplum kaynaklı pnömonilerdir. *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis jirovecii*, gram negatif bakteriler ve viruslar etiyolojide sıklıkla sorumlu tutulmaktadır. ARDS'de olgu fatalite hızı yüksek olup %24-58 aralığında değişmektedir. Erken ölümlerde genellikle altta yatan hastalık sorumlu iken geç ölümler sıklıkla akciğer enfeksiyonu sonrası gelişen sepsise bağlıdır. Altta yatan hastalığın erken tanısı ve tedavisi hayat kurtarıcı olabilir (1,2).

Lejyoner hastalığı sularda, kolonize olmuş *Legionella pneumophila* bakterisinin inhalasyonu veya aspirasyonu sonrası gelişen akciğer tutulumun ön planda olduğu multi-sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık geniş bir yelpazede kendini gösterebilir. Sadece hafif klinik semptomlar görülebileceği gibi solunum yetmezliği, yüksek ateş, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumların eşlik ettiği ciddi bir tablo ile karşılaşılabilir. Toplum kaynaklı pnömonilerin %2-10'undan *Legionella pneumophila* bakterisi sorumlu tutulmaktadır. Hastaların %5-20'si hayatını kaybetmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi ölümlerin azaltılmasında en önemli faktördür (3-6). Burada iki olgu sunumu yapılarak *Legionella pneumophila* neden olduğu ARDS irdelenmiş, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

OLGULARIN SUNUMU

OLGU 1

54 yaşında, erkek, diyabeti olan, turist hasta yüksek ateş ve ishal şikayeti ile hastanemize başvurdu. Bir gün önce günde 8-10 kez olan sulu dışkılaması olmuş. Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinç açık idi. Vital bulgularından ateşi: 39.5°C, nabız: 102/dakika ritmik, solunum sayısı: 24/dakika ve oksijen saturasyonu %93 idi. Solunum sistemi muayenesinde sağ alt zonda inspiratuar ralleri ve akciğer grafisinde sağ alt zonda infiltrasyonu saptandı (Şekil 1).

Yatış sırasındaki laboratuvar incelemesinde WBC: 15.9 K/mm³, Hemoglobin: 13.8, Hematokrit %38.4, trombosit: 159000/mL, CRP: 323mg/L, BUN: 13 mg/dL, Kre: 1.2 mg/dL, Na: 119 meq/L, AST: 61 U/L, ALT: 38 U/L, LDH: 268 U/L, CPK: 497 U/L, P: 2.3 mg/dL idi. Gaita mikroskopisinde her 40'lik büyütmede 8-10 lokosit, 3-4 eritrosit saptandı. Gaita kültürde *Salmonella* ve *Shigella* üremedi. *Legionella pneumophila* idrar antijen testinin pozitif saptanması ile lejyoner hastalığı tanısı kondu. Levofloksasin 1000 mg/gün tedavisine başlandı. Solunum sıkıntısı artması ve siyanoz gelişmesi



Şekil 1: Akciğer grafisinde sağ alt zonda infiltrasyon görülmektedir



Şekil 2: Akciğer grafisinde infiltrasyonda ilerleme olup iki taraflı akciğer infiltrasyonu görülmektedir



Şekil 3: Akciğer grafisinde yaygın bilateral akciğer infiltrasyonu görülmektedir

üzerine alınan kan gazında pH: 7.29, PO_2 : 37mmHg, PCO_2 : 30 mmHg, oksijen saturasyonu %62 olarak saptandı. Tekrarlanan akciğer grafisinde infiltrasyonda ilerleme ve iki taraflı akciğer infiltrasyonu görüldü (Şekil 2). Rifampisin 600 mg/gün tedaviye eklendi. Yatışının 32. saatinde mekanik ventilatöre bağlandı ve septik şok nedeniyle destek tedavisi başlandı. Tedavinin 5. günü hastanın genel durumunun düzelmemesi üzerine tedavisi klaritromisin 1000 mg/gün ve siprofloksasin 1200 mg/gün olarak değiştirildi. Mevcut tedaviler ile kliniğinde kısmi bir düzelme oldu. Derin trakeal aspiratla alınan balgam kültüründe *Legionella pneumophila* serogrup 1 izole edildi. İzole edilen *Legionella pneumophila* bakterisinin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) %0.1 alfa ketogluratlı Buffered Yeast Extract kullanılarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı. İzole edilen suş levofloksasin (<0.003 mg/dl), klaritromisin (0.005 mg/dl), azitromisin (0.03 mg/dl) ve rifampisin (0.03 mg/dl) karşı duyarlı bulundu. Takip eden günlerde klinik durumda tekrar bozulma olan ve ateşi çıkan hastanın kültürleri alındıktan sonra tedavisine meropenem 3 gr/gün ve vankomisin 2 gr/gün eklendi. Balgam kültüründe metisiline rezistans *S. aureus* üredi. Yatışının 11. günü ateşi 37.5°C altında seyretti. Hasta yakınlarının isteği ile uçak ambulansla ülkesine gönderildi. Bir yıl sonra hasta tekrar turist olarak ülkemize geri geldi.

OLGU 2

82 yaşında, diyabeti olan, kadın hasta solunum sıkıntısı, yüksek ateş, ishal ve bilinç değişikliği nedeniyle hastanemi-

ze yatırıldı. Özel bir hastanede akciğer ödemi nedeniyle takip edilmiş ve tedaviye yanıt alınamaması üzerine hastanemize sevk edilmişti. Özgeçmişinde iki hafta önce gastrointestinal kanama nedeniyle bir ilçe devlet hastanesinde yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde genel durum kötü, ciddi solunum sıkıntısı vardı ve bilinç konfüzyone idi. Ateş: 36.8, Nabız: 114, TA: 110/80, oksijen saturasyonu %67 idi. Akciğer muayenesinde dinlemekle bilateral ralleri vardı. Akciğer grafisinde yaygın bilateral akciğer infiltrasyonu saptandı (Şekil 3). Yatış sırasındaki laboratuvar incelemesinde WBC: 23.4 K/mm³, Hemoglobin: 13.1, Hematokrit %38.4, trombosit: 260000/mL, CRP: 339mg/L, BUN: 96 mg/dL, Kre:2.5 mg/dL, Na: 130 meq/L, AST: 43 U/L, ALT: 33 U/L, LDH: 343 U/L idi. Kan gazında pH: 7.27, PO_2 : 37.4 mmHg, PCO_2 : 34.2 mmHg, oksijen saturasyonu %56.5 saptandı. Yoğun bakım ünitesine yatırılarak mekanik ventilatöre bağlandı. Kan, idrar ve derin trakeal aspirat kültürleri alındı. Meropenem, vankomisin ve siprofloksasin empirik olarak başlandı. Kardiyoloji kliniğince yapılan EKO tetkikinde sol ventrikül duvar hareketlerinde dissinerji, aort ve mitral kapakta dejenaratif değişiklikler, EF %55, sol ventrikül hipertrofisi, her iki atrium geniş, 2-3/4 derece triküspit yetmezlik, 1-2/4 aort yetmezlik, 1-2/4 derece mitral yetmezlik saptandı. Takiplerinde %100 oksijen desteği altında kan gazında pH: 7.31, PO_2 : 21.9 mmHg, PCO_2 : 41.7 mmHg, oksijen saturasyonu %33.6 idi. Legionella idrar antijen testi pozitif saptandı. Tedavisi siprofloksasin ve klaritromisin 1 gr/gün olarak devam edildi. Derin trakeal aspirat kültüründe *L. pneumophila* serogrup 1 izole edildi. Hasta, yatışının 7. günü hayatını kaybetti.

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesi tedavisi gerektiren toplum kaynaklı pnömonilerde pnömokok ve *Legionella pneumophila* en sık sorumlu tutulan bakterilerdir. Pnömoni bir hastada altta yatan kronik bir hastalığın olması, ileri yaş, sigara içiciliği, gastrointestinal semptomlar ve nörolojik tutulumun bulunması Lejyoner hastalığını akla getirmelidir (4). Klinik şüphe tanıda esastır. Nadir de olsa yüksek ateş ve akciğer dışı semptomlar Lejyoner hastalarının başvuru şikayeti olabilir. Bir olgumuzda yüksek ateş ve gastrointestinal semptomlar ön planda idi. Balgam incelemesinde bol lökosit olmasına rağmen gram boyamasında mikroor-

ganizma saptanamaması, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, kreatin fosfokinaz yüksekliği, hiponatremi, hematüri, hipofosfatemi diğer pnömonilere göre Lejyoner hastalığında daha sık saptanan laboratuvar bulgularıdır (7).

Bakterinin izolasyonu Lejyoner hastalığının tanısında altın standarttır. Hastaların çok azının balgam çıkarması, kültür için özgül besiyerine ihtiyaç duyulması, bakterinin izolasyonu ve identifikasyonu için 3-5 güne ihtiyaç duyulması kültür yönteminin dezavantajıdır. Bununla birlikte balgam kalitesine bakılmaksızın şüpheli olgularda *Legionella pneumophila* kültürü yapılmalıdır. Her iki olgumuzun derin trakeal aspirat kültüründe *Legionella pneumophila* serogrup 1 izole edilmiştir. Legionella idrar antijen testi kolay uygulanabilir olması, kısa bir sürede sonuç alınabilmesi, hastalığın ilk birkaç gününde pozitifleşmesi, antibiyotik kullanımından etkilenmemesi, duyarlılığının %70-80 ve özgüllüğün %100 yakın olması nedeniyle erken tanıda değerli bir testtir. İdrar antijen testi olarak kullanılan ELISA ve kart testin duyarlılık ve özgüllük oranları da birbirine benzerdir (8). Olgularımızda da *Legionella pneumophila* idrar antijen testi pozitif olması uygun tedavinin erken başlanmasında en önemli etkenlerden biridir. Serolojik testlerin ise erken tanıda yararı sınırlıdır.

Tedavide yeni makrolidler ve florokinolonlar akciğer dokusuna geçişinin iyi olması, in vitro aktivitesinin ve hücre içi geçişinin yüksek olması nedeniyle tercih edilen ajanlardır. Ciddi vakalarda klinisyenler tarafından kombinasyon tedavilerinin (makrolid + florokinolon veya rifampisin) tercih edilmesi eğilimi vardır. Ülkemizde çevresel örneklerde izole edile *Legionella pneumophila* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelediğimiz bir çalışmada rifampisin, levofloksasin, siprofloksasin, azitromisin ve klaritromisin direncine rastlanmamış, kinolonların ve makrolidlerin minumun inhibitör konsantrasyonları birbirine benzer bulunmuştur (9). Literatürde klinik örneklerde izole edilen *Legionella pneumophila* izolatlarında şu ana kadar sadece bir olguda izole edilen *Legionella pneumophila* suşunda kinolon direnci gösterilmiştir (10). Bu nedenle Lejyoner hastalığının tedavisinin yönlendirilmesinde antimikrobiyal duyarlılığın çalışılması önerilmemektedir. Ülkemizde klinik örneklerden izole edilen *Legionella pneumophila* bakterilerin antibiyotik duyarlılığını irdeleyen bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır. Olgularımızın birinde izole edilen

L. pneumophila sg 1 suşunda minumun inhibitör konsantrasyonlarına sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile bakılmış ve levofloksasin, klaritromisin, azitromisin, rifampisin'e karşı duyarlı bulunmuştur. Bununla birlikte tedaviye yanıtsız hastalarda nadir de olsa antibiyotik toleransı veya eşlik eden başka bir patojen mikroorganizma olabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Atipik pnömoni olarak isimlendirilmesine rağmen, Lejyoner hastalığında tipik alveolar infiltrasyon vardır. Atipik pnömonilerde görülen interstisyel tutulum ise nadirdir. Radyolojik görüntü olarak sıklıkla yamalı infiltrasyon saptanır ve çoğunlukla lobar infiltrasyona ilerler (6). ARDS hasara neden olan olaydan yaklaşık 6-72 saat sonra başlar ve hızla ilerler. Hastalar sıklıkla siyanoz, dispne ile başvurur. Akciğer grafisinde infiltrasyonun diffüz olması şart değildir ve bilateral olması tanıda yeterlidir. Olgularımızda ARDS tanısı Amerika ve Avrupa konsensüs kriterlerine göre konmuştur (1). PaO_2/FiO_2 oranı ≤ 100 olduğu için her iki olguda ciddi ARDS olarak kabul edilmiştir. ARDS akciğer ödemi ile de sıklıkla karışabilir. Olgumuzun biri akciğer ödemi tanısı ile başka bir hastanede tedavi görmüş, yanıt alınamaması üzerine hastanemize sevk edilmiştir. Literatürde Lejyoner hastalığına bağlı ARDS olguları nadir bildirilmiştir (11-15). Bunda da Lejyoner hastalığının akla getirilmemesi veya Lejyoner hastalığının kesin tanısını koyduracak laboratuvar testlerinin her hastanede olmamasının önemli rol oynadığını düşünmekteyiz. Ekstra korporeal yaşam desteği akut, geri dönüşümlü kardiyo pulmoner yetersizlik durumunda ve konvansiyonel tedavi yöntemlerine rağmen mortalite ihtimali yüksek olan hastalarda, kalp ve akciğer fonksiyonları düzelene kadar, belirli bir süre mekanik dolaşım ve solunum desteği sağlayan önemli bir tedavi alternatifidir. Bryner ve ark. (2) geriye dönük 12 yıllık kayıtlarını incelemişler, Lejyoner hastası ve venöz/venöz ekstrakorporeal yaşam desteği alan ARDS'li 12 vaka saptamışlar. Bunlarında 9 (%75)'unu başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Bizim hastanemizde hastalarımızın yattığı dönemde bu tedavi yöntemi uygulanmadığı için yapılmamıştır.

Sonuç olarak toplum kaynaklı ARDS etiyolojisinde Lejyoner hastalığı da akılda tutulmalı ve risk faktörleri irdelenmelidir. Uygun tedavinin erken başlanması hayat kurtarıcı olabilir. *Legionella pneumophila* idrar antijen testi Lejyoner hastalığının erken tanısında değerli bir testtir.

Teşekkür: Antimikrobiyal duyarlılık testinin çalışılmasında değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Füsün Can ve Doç. Dr. Müge Demirbilek Ekici'ye teşekkür ederiz.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Yazar Katkıları: Olgunun takibi - H.E., H.A.; Literatür araştırması - H.E., H.A.; Makalenin yazımı - H.E., H.A.; Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi - H.E., H.A.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):818-24. [\[CrossRef\]](#)
- Bryner B, Miskulin J, Smith C, et al. Extra corporeal life support for acute respiratory distress syndrome due to severe Legionella pneumonia. *Perfusion* 2014;29(1):39-43. [\[CrossRef\]](#)
- Erdogan H, Arslan H. Colonization of Legionella species in hotel water systems in Turkey. *J Travel Med* 2007;14(6):369-73. [\[CrossRef\]](#)
- Erdogan H, Erdogan A, Lakamdayali H, Yilmaz A, Arslan H. Travel-associated Legionnaires disease: clinical features of 17 cases and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68(3):297-303. [\[CrossRef\]](#)
- Erdoğan H, Arslan H. Evaluation of a Legionella outbreak emerged in a recently opening hotel. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):240-9. Erratum in: *Mikrobiyol Bul* 2013;47(3):570. [\[CrossRef\]](#)
- Godet C, Frat JP, Le Moal G, et al. Legionnaire's pneumonia: is there really an interstitial disease? *Eur J Radiol* 2007;61(1):150-3. [\[CrossRef\]](#)
- Mulazimoglu L, Yu VL. Can Legionnaires disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest* 2001;120(4):1049-53. [\[CrossRef\]](#)
- Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the Binax NOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. *J Med Microbiol* 2001;50(6):509-16. [\[CrossRef\]](#)
- Erdogan H, Can F, Demirbilek M, Timurkaynak F, Arslan H. In vitro activity of antimicrobial agents against Legionella isolated from environmental water systems: first results from Turkey. *Environ Monit Assess* 2010;171(1-4):487-91. Erratum in: *Environ Monit Assess* 2010;171(1-4):689. [\[CrossRef\]](#)
- Bruin JP, Koshkolda T, IJzerman EP, et al. Isolation of ciprofloxacin-resistant Legionella pneumophila in a patient with severe pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(10):2869-71. [\[CrossRef\]](#)
- Ikeda T, Iriki T, Mori I, Tamiya S, Usijima M, Kiyama T. A case of Legionella pneumonia with diabetic ketoacidosis rescued despite the development of acute renal failure and ARDS. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009;47(6):491-5.
- Bodur H, Savran Y, Koca U, et al. Legionella pneumonia with acute respiratory distress syndrome, myocarditis and septic shock successfully treated with Drotrecogin Alpha (activated). *Eur J Anaesthesiol* 2006;23(9):808-10. [\[CrossRef\]](#)
- Narita Y, Naoki K, Horiuchi N, et al. A case of Legionella pneumonia associated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute renal failure treated with methylprednisolone and sivelestat. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007;45(5):413-8.
- Da Broi U, Pasqualucci A, Savron F. ARDS in a severe case of primary pulmonary infection caused by Legionella pneumophila. *Minerva Anesthesiol* 1993;59(9):455-8.
- Waanders H, Dik H, Meinders AE. Legionella pneumonia complicated by adult respiratory distress syndrome. *Neth J Med* 1991;38(3-4):159-66.