

REZOLÜSYONU GECİKEN PNÖMONİ OLGULARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Mete ERBAŞ, Ali Nihat ANNAKKAYA, Peri ARBAK, Öner BALBAY, Cahit BİLGİN, İsmet BULUT

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

ÖZET

Pnömonide ileri yaş, sigara içimi, eşlik eden kronik hastalık, multilober tutulum, devam eden lökopeni, steroid kullanımı geç düzelmeye yol açan ve bilinen risk faktörleridir. Biz bu çalışmamızda cinsiyet, sigara kullanımı, akciğer grafisinde radyolojik tutulumun yeri ve özelliği, antibiyotik başlama süresi, ikili antibiyotik kullanımı gibi daha önceden fazla incelenmemiş faktörlerin rezolüsyon hızı üzerinde etkilerini araştırmayı amaçladık Çalışmaya 98 hasta alındı ve retrospektif dosya tarama yöntemi ile verileri incelendi. Olguların %52'si kadın, %48'i erkek ve ortalama yaşları 54±15 yıl idi. Rezolüsyonda gecikme %17.3 olguda saptandı. Akciğer grafisinde rezolüsyonda gecikme istatistiksel açıdan anlamlı olarak kadın cinsiyette (13/51) erkek cinsiyete (4/47) göre daha fazla idi (p<0.05). Radyolojik olarak rezolüsyonda gecikme oranı interstisyel tutulumda segmental tutuluma, segmental tutulumda da lobar tutulumdan anlamlı oranda daha yüksek bulundu. Olgularda ortalama antibiyotik başlama süresi, rezolüsyonu normal olan grupta ortalama 10±6 gün iken gecikmiş rezolüsyonda 14±6 gün idi (p<0.05). Tedavide rezolüsyonda gecikme saptanmayan hastalarda ikili (6/81) ve tekli antibiyotik (75/81) kullanılırken kısmi rezolüsyon grubunda sadece tekli antibiyotik kullanılmıştı. Sonuç olarak bu çalışmada cinsiyet, antibiyotik tedavisine başlanmasına kadar geçen süre ve akciğer grafisinde pnömoninin radyolojik tutulum şekli gibi faktörlerin rezolüsyonda gecikmeye yol açabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: akciğer grafisi antibiyotik başlama süresi, cinsiyet, gecikmiş rezolüsyon, pnömoni

SUMMARY

Clinical Characteristics of the Late Resolving Pneumonia Cases

It has been well known that advanced age, cigarette smoking, presence of comorbid illnesses, multilobar radiographic involvement, ongoing leukopenia, corticosteroid therapy are associated with late resolving pneumonia. We aimed to evaluate the effects of certain factors that were relatively less investigated such as gender, smoking, localization and pattern of radiographic involvement, the time of initiation of antibiotic therapy and antibiotic type on resolution of pneumonia. We retrospectively assessed the records and radiographs of 98 patients diagnosed as pneumonia. Mean age was 54 ±15 years, 52% of patients were female whereas 48% of them male. Delaying in resolution was detected in 17.3% of cases with pneumonia. Delaying in resolution of pneumonia was significantly higher in females (13/51) when compared to males (4/47). Delayed radiographic resolution was significantly more often observed in interstitial radiographic involvement than segmental and lobar involvement respectively. Mean initiation time of antibiotic therapy in patients with late resolving pneumonia was 14±6 days whereas 10±6 days with pneumonia that resolved in expected time (p<0.05). Most of the patients with normally resolving pneumonia were using single antibiotic (75/81) where all the patients in late resolving group were receiving single antibiotic. In conclusion, we decided some factors including gender initiation time of antibiotic treatment, radiographic involvement patterns have significant effects on resolution of pneumonia.

Key words: chest radiography, delaying in resolution, initiation of antibiotic therapy, pneumonia, gender

Yazışma adresi: Mete ERBAŞ, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Konuralp, DÜZCE

Tel: (380) 541 41 07-08-09 (2130) Fax: (0380) 541 41 05

e-mail:meteerbass@hotmail.com

Alındığı tarih: 20.11. 2003, kabul tarihi: 24. 12. 2004

GİRİŞ

Pnömoniler yeni bulunan antibiyotik ve koruyucu önlemlere rağmen yetişkinlerde görülen en ciddi hastalıklardan biridir⁽¹⁾. Klinikte pnömoni tanısı ile antibiyotik başlanan hastalarda, pulmoner infiltrasyonların rezolüsyonunun gecikmesi ya da rezolüsyon göstermemesi sık karşılaşılan bir problemdir. Bağışıklık sistemi normal bir olguda toplum kökenli pnömoninin antibiyotik tedavisi altında ateş ve diğer semptomlarının düzelmesine karşın 2 hafta sonunda % 50'den az radyolojik düzelmeye olması ya da 4 hafta sonunda tam düzelmeye olmaması durumunda rezolüsyonu gecikmiş ya da düzelmeyen pnömoniden söz edilir⁽²⁾.

Pnömonide yaşın 50'nin üzerinde olması, sigara kullanımı, eşlik eden kronik hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alkolizm, diyabet, böbrek yetmezliği vb.), multilober tutulum, devam eden ateş ve lökopeni, bozulmuş lokal bronşiyal drenaj ve öksürük, bakteriyemik pnömoni, steroid kullanımı geç düzelmeye yol açan ve bilinen risk faktörleridir^(3,4).

Literatürde pnömoninin rezolüsyon hızı ile cinsiyet, akciğer grafisinde radyolojik tutulumun özelliği ve antibiyotik başlama süresi arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Postero-anterior (PA) akciğer radyogramında multilober tutulum yapan pnömoniler yüksek mortalite oranına ve rezolüsyon oranının yavaşlamasına yol açar. Pnömonide en iyi rezolüsyon alt lob tutulumunda meydana gelmekte iken tüberküloz ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamasyonla seyreden kollajen hastalıklarının sık yerleşim gösterdiği üst lob tutulumu gecikmiş rezolüsyon için risk faktörüdür⁽⁵⁾. Erkek ve bayanlarda üst ve alt solunum yolu savunma mekanizmalarına ait özellikler ve sigara içimine bağlı gelişen fizyolojik olaylar farklılık göstermemektedir. Cinsiyet farklılığı ile rezolüsyon süresi arasında ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda cinsiyetin rezolüsyon oranını etkilemediği bulunmuştur⁽¹⁾.

Pnömoni tedavisine başlamada gecikmenin prognostik önemi vardır. Özellikle Legionella pnömonisi ve ventilatör ilişkili pnömoni olgularında tedavi gecikmesi mortalite ve morbiditeyi artırmakta ve rezolüsyon hızını etkilemektedir⁽⁶⁾.

Biz bu çalışmamızda cinsiyet, sigara kullanımı, PA akciğer grafisinde radyolojik tutulumun yeri ve özelliği, antibiyotik başlama süresi, ikili antibiyotik kullanımı gibi daha önceden fazla incelenmemiş faktörlerin rezolüsyon hızı üzerinde etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak-1998 ve Aralık-2002 tarihleri arasında Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz kliniğine başvuran, poliklinikte izlenmiş ya da hastanede yatarak tedavi görmüş 98 olguya ait özellikler retrospektif olarak dosya tarama yöntemi ile incelendi. Çalışmaya ateş, lökositoz, pürülan respiratuvar sekresyonu içeren üç kriterden en az ikisi mevcut olan ve PA akciğer röntgenogramında bulgu saptanan olgular alındı⁽⁷⁾.

Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, eşlik eden hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronş astımı, bronşiektazi, kronik böbrek yetmezliği, kronik kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet), radyolojik tutulum özellikleri (lober, interstisyel, segmental) ve yerleri (üst, orta ve alt alan), kontrol PA akciğer röntgenogramında gerileme (4 hafta sonunda tam iyileşme olmaması durumu rezolüsyonu gecikmiş ya da düzelmeyen pnömoni olarak değerlendirildi), uygulanan ilaç tedavileri ve ilaç başlama süreleri değerlendirildi. Bu faktörlerden herbirinin kontrol filminde izlenen rezolüsyona etkisi incelendi. Pnömoninin semptomlarının başlangıç tarihinden itibaren ilk antibiyotik dozu verilmesine kadar geçen süre, kullanılan antibiyotiklerin sayısı, cinsi ve kullanım süresi hasta dosyaları ve poliklinik kartlarından kaydedildi ve rezolüsyona etkisi incelendi.

İstatistiksel değerlendirmede farklı değişkenlerin oranlarının karşılaştırılmasında Chi-square testi, antibiyotiğe başlama süresi, antibiyotik kullanma süresi, yaş ve sigara kullanım miktar ortalamalarının rezolüsyona etkisini değerlendirmede Student-t testi kullanıldı. P<0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak-1998 ve Aralık-2002 tarihleri arasında kliniğimize başvuran; poliklinikte izlenmiş ya da yatarak tedavi görmüş 51'i (%52) kadın, 47'si (%48) erkek toplam 98 hasta alındı. Hastaların ortalama (\pm SD) yaşları 54 \pm 15 yıl idi (sınır 15-80). 98 olgunun 17'sinde rezolüsyonda gecikme tespit edildi (%17.3). Erkek hastaların %68'inde (32/47), kadın hastaların ise %39'unda (20/51) sigara kullanma öyküsü vardı. PA akciğer röntgenogramında rezolüsyonda gecikme olmayan hastalarda ortalama (\pm SD) 13 \pm 22 paket/yıl

sigara kullanım öyküsü mevcut iken rezolüsyonda gecikme izlenen hastalar ortalama 3 ± 12 paket yıl sigara kullanmıştı. Olguların sigara kullanım öyküsüne göre rezolüsyon durumlarına bakıldığında, sigara içmeyen olgularda (n:63) sigara içen olgulara (n:35) göre anlamlı olarak daha fazla oranda rezolüsyon gecikmesi gözlemlendi (Tablo I).

Tablo I: Olguların sigara kullanımına göre rezolüsyon durumu

Olguların sigara kullanım özellikleri*	Sigara içen olgular n(%)	Sigara içmeyen olgular n(%)
Rezolüsyonda Gecikme Olmayan	33 (94)	48 (76)
Rezolüsyonda Gecikme Olan	2 (6)	15 (24)
Toplam	35 (100)	63 (100)

* p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı (Chi-square)

Olguların %53'ünde (52/98) en az bir sistemik hastalık vardı. Rezolüsyonda gecikme olmayan hastalarda en sık eşlik eden hastalık bronşiektazi (9/81) iken rezolüsyonda gecikme olan grupta ise KOAH idi (3/17). Eşlik eden hastalığı olan ve olmayan grup arasında rezolüsyonda gecikme oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05). (Tablo II)

Tablo II: Olguların eşlik eden hastalığa göre rezolüsyon durumu

Olguların özellikleri	Eşlik eden hastalık var n(%)	Eşlik eden hastalık yok n(%)
Rezolüsyonda Gecikme Olmayan	42 (80)	39 (85)
Rezolüsyonda Gecikme Olan	10 (20)	7 (15)
Toplam	52 (100)	46 (100)

PA akciğer röntgenogramında rezolüsyonda gecikme istatistiksel açıdan anlamlı olarak kadın cinsiyette (13/51) erkek cinsiyete (4/47) göre daha fazla idi (p<0.05). (Tablo III)

Tablo III: Rezolüsyon oranının cinsiyet ile ilişkisi

Cinsiyet*	Erkek (n)	Kadın (n)
Rezolüsyonda Gecikme Olmayan	43	38
Rezolüsyonda Gecikme Olan	4	13
Toplam	47	51

* p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı (Chi-square)

Radyolojik olarak rezolüsyonda gecikme oranı interstisyel tutulumda segmental tutulumdan, segmental tutulumda da lobar tutulumdan anlamlı oranda daha

yüksek bulundu (p < 0.05). (Tablo IV)

Tablo IV: Olguların rezolüsyon durumlarının radyolojik görünüm ile ilişkisi

Radyolojik görünüm*	Lobar (n)	Segmental (n)	İnterstisyel (n)
Rezolüsyonda Gecikme Olmayan	68	5	8
Rezolüsyonda Gecikme Olan	10	2	5
Toplam	78	7	13

*p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı (Chi-square)

PA akciğer röntgenogramında en sık alt alan tutulumu mevcuttu (69/98). Üst alan lokalizasyonlu pnömonilerde rezolüsyondaki gecikme oranı (4/14), orta alan tutulumunda (2/15) ve alt alan tutulumunda (11/69) idi. Ancak alan tutulumları arasında rezolüsyon oranları açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). (Tablo V)

Tablo V: Olguların rezolüsyon durumlarının alan tutulumları ile ilişkisi

Radyolojik alan tutulumu	Üst alan (n)	Orta alan (n)	Alt alan (n)
Rezolüsyonda Gecikme Olmayan	10	13	58
Rezolüsyonda Gecikme Olan	4	2	11
Toplam	14	15	69

Rezolüsyonda gecikme olmayan hastaların tedavisinde en sık 2. kuşak sefalosporin grubu antibiyotik kullanılırken (%32); rezolüsyonda gecikme olan grupta ise aminopenisilin grubu antibiyotik (%47) kullanıldı. Rezolüsyonda gecikme olmayan hastalarda ikili (6/81) ve tekli antibiyotik (75/81) kullanılırken gecikme olan grupta ise sadece tekli antibiyotik kullanıldı.

Tablo VI: Olgularda ortalama antibiyotik başlama ve kullanım süresinin rezolüsyon ile ilişkisi

Süre	Rezolüsyonda Gecikme Olmayan	Rezolüsyonda Gecikme Olan
Antibiyotik kullanım süresi/gün (ort±SD)	11 ± 3	11 ± 1
*Antibiyotik başlama süresi/gün (ort±SD)	10 ± 6	14 ± 6

* p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Olgularda pnömoninin semptomlarının başlangıç tarihinden itibaren ilk antibiyotik dozu verilmesine

kadar geçen süre, tam rezolüsyonda ortalama (\pm SD) 10 ± 6 gün iken kısmi rezolüsyonda 14 ± 6 gün idi. Rezolüsyonu gecikmiş pnömoni olgularında antibiyotiğe başlama süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzundu ($p<0.05$). Ancak her iki grup arasında antibiyotik kullanım süresi açısından anlamlı istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$). Olguların ortalama antibiyotik başlama ve kullanma süreleri tablo VI'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Klinikte geç düzelen pnömoni sık karşılaşılan bir problemdir. Toplumdan kazanılmış pnömonide rezolüsyonu etkileyen ve literatürde bilinen faktörlerin yanında, sigara kullanım öyküsü, cinsiyet, pnömoni semptomlarının başlangıcından itibaren antibiyotik tedavisi başlanmasına kadar geçen süre, PA akciğer röntgenogramında pnömoninin radyolojik tutulum şekli, ikili antibiyotik kullanımı gibi daha önceki çalışmalarda daha az incelenmiş faktörler de etkili olabilir⁽³⁾.

Solunum sisteminde mukosilyer transport, lenfatik klirens, antimikrobik sekreter proteinler (lizozim, laktoferrin, transferin, fibronektin, kompleman, IgA, IgG vb.), hücre savunma (alveolar makrofaj) ve pulmoner metabolizma gibi enfeksiyonlara karşı koruyucu mekanizmalar vardır. Solunum yollarında bulunan bu çok etkin savunma mekanizmalarına rağmen sigara kullanımı gibi çeşitli faktörler savunma sisteminin yetersizliğine yol açabilmektedir⁽⁸⁾.

Literatürde birçok çalışmada sigaranın mukosilyer transportu⁽⁹⁾, alveolar makrofajları⁽¹⁰⁾ ve serum immunglobulin-lizozim konsantrasyonunu azalttığı⁽¹¹⁾ ayrıca hasarlanmış bronşiyal epitel hücre tamirini⁽¹²⁾ ve pulmoner antioksidan-lipid peroksidasyon sistemini bozduğu⁽¹³⁾ böylece rezolüsyonda gecikmeye yol açtığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda sigara içen olgularda rezolüsyonda gecikme oranı (%6) sigara içmeyen olgulardaki rezolüsyon gecikme oranından (%24) anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.05$). Literatür ile çelişen bu sonucun nedenleri; çalışmaya alınan olgu sayısının göreceli olarak az olması, sigara kullanım oranının düşük olması ve rezolüsyonu gecikmiş olgu sayısının tüm çalışma grubuna göre %17.3 gibi düşük oranda bulunması ile açıklanabilir.

Çalışmaya alınan kadın olgularımızda erkek cinsiyete göre rezolüsyon gecikmesi daha fazla oranda izlendi

(13/51). Cinsiyetin rezolüsyon hızını etkilemediği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir⁽¹⁾. Fakat Mund ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sigara içmeyen kadınlarda alt havayollarında seksüel hormonlara bağlı olarak T (CD3+), T helper (CD4+) lenfositlerin ve CD4/CD8 oranının arttığını söylemişlerdir. Böylece lenfosit subtiplerinin dağılımındaki değişikliğe bağlı immun yanıtta farklılıklar ortaya çıkabilir⁽¹⁴⁾.

Çalışmamız az sayıda rezolüsyonu gecikmiş pnömoni olgusunu içerdiği için, bu ilginç sonucun temkinli bir şekilde yorumlanması gerektiğini ve daha büyük serilerle cinsiyetin pnömoni rezolüsyonu üstüne etkilerinin incelenmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabet, kronik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malignite gibi hastalıklar akciğerin mekanik, humoral ya da hücre savunma mekanizmalarını bozarak rezolüsyonda gecikmeye yol açarlar⁽⁸⁾. Çalışmamızda rezolüsyonda gecikme izlenen hastalarda en sık eşlik eden hastalık KOAH idi (3/17). KOAH öksürük refleksinde azalma ve mukosilyer klirenste bozulmaya yol açarak rezolüsyonu geciktirebilir⁽⁸⁾. Rezolüsyonda gecikme olmayan olguların % 85'inde eşlik eden hastalık yoktu. Çalışmaya alınan vaka sayısının az olması ve eşlik eden hastalıkların çeşitliliğinden dolayı rezolüsyon gecikme oranı açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Çalışmamızda PA akciğer röntgenogramında intertisyel tutulum görülen hastalarda rezolüsyonda gecikme oranı lobar ve segmental tutulumla göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek görüldü ($p<0.05$). PA akciğer röntgenogramında intertisyel tutulum daha çok Lejyonella ve Mikoplazma gibi atipik etkenli pnömonilerde görülür⁽¹⁵⁾. Atipik etkenli pnömonilerde rezolüsyonda gecikme meydana geldiği için intertisyel görünüm yapan pnömonilerde rezolüsyon geç olmaktadır⁽¹⁶⁾. Bizim pnömoni olgularımızda laboratuvar olanaklarının yetersizliğine bağlı olarak mikrobiyolojik tetkiklerle dökümanite edilmese bile intertisyel tutulum görülen pnömoni olgularında atipik ajanlar etkili olabilir.

Normal rezolüsyon daha çok alt lob, gecikmiş rezolüsyon ise daha çok üst lob tutulumu olan pnömonilerde görülür⁽⁵⁾. Tüberküloz ve allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) gibi kronik inflamatuvar hastalıklar üst lob bronşlarında kalıcı hasar meydana getirerek ve bu zeminde gelişen

enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarını bozarak rezolüsyonu yavaşlatmaktadır. Çalışmamıza tüberküloz ve ABPA gibi üst lob tutulumu yapan hastalıklar dahil edilmemekle birlikte gecikmiş rezolüsyon oranı en çok üst lob tutulumu olanlarda izlenmiştir (%28).

Olgularımızda toplum kökenli pnömoni tedavisinde rezolüsyonu geciken hastalarda ağırlıklı olarak aminopenisilin grubu antibiyotikler kullanılırken gecikmeyen olgularda ise 2. kuşak sefalosporin kullanılmıştır. Rezolüsyonda gecikme olmayan olguların %9'unda ise ikili antibiyotik (Makrolid grubu antibiyotik eklenerek) verilmiştir. Çalışmamızda antibiyotik seçimleri Toraks Derneği toplum kökenli pnömoni tedavi rehberindeki önerilerden bazı farklılıklar göstermekteydi. Bu farklılıklar aminopenisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin sık kullanılması, makrolid grubunun ise daha az kullanılmasıydı. Makrolid grubu antibiyotikler *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* gibi toplum kökenli pnömoninin en sık etkenlerinin yanı sıra *leijyonella*, klamidya gibi atipik pnömoni ajanlarına da etkilidir (17,18). Çalışmamızda atipik pnömoni etkenlerinin serolojik tetkiklerle yeterince saptanmaması ve az sayıda olguda radyolojik bulgu olarak intertisyel görünüm izlenmesinden dolayı makrolid grubu antibiyotikler tedavide daha az sıklıkta kullanılmıştır (13/98).

Rezolüsyonu geciken hasta grubunda sadece tekli antibiyotik kullanımı mevcuttu. Pnömoni tedavisinde tekli antibiyotik kullanımı risk ve ağırlaştırıcı faktörü olmayan 65 yaş altı hastalarda tercih edilmelidir(7). Ancak pnömoninin başlangıç tedavisinde uygun olmayan antibiyotik seçimi rezolüsyonda gecikmeye yol açabilir(19). Olgularımızda tedavi başlangıcında ağırlaştırıcı ve risk faktörlerinin yeterince değerlendirilmemesi ve *Legionella* gibi geç rezolüsyona yol açan pnömoni etkenlerinin tedavisinde kullanılan makrolidlerin daha az sıklıkla kullanılması, tekli antibiyotik kullanan grupta rezolüsyonun gecikmesinin nedeni olabilir(20).

Olgularımızda ortalama tedavi süreleri her iki grup hastada yeterli olup literatürde önerilen tedavi süreleri ile uyumludur (sırasıyla 11±1 ve 11±3). Tedaviye geç başlama ve uygunsuz tedavi seçimi pnömoni rezolüsyonunda gecikme ihtimalini artırır(19). Özellikle *Leijyonella* pnömonisi, ventilatör ilişkili pnömoni, ağır seyreden pnömoni gibi yüksek riskli hastalarda antibiyotik tedavisine geç başlama mortalite ve

morbiditeyi artırmakla beraber rezolüsyonda da gecikmeye yol açabilir(21). Çalışmamızda rezolüsyonda gecikme izlenen hastalarda pnömoninin semptomlarının başlangıç tarihinden itibaren ilk antibiyotik dozu verilmesine kadar ortalama geçen süre 14±6 gün olup, rezolüsyonu normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda uzun olduğu görüldü (p<0.05). Sonuç olarak bu çalışmada cinsiyet, antibiyotik tedavisine başlanmasına kadar geçen süre ve PA akciğer röntgenogramında pnömoninin radyolojik tutulum şekli gibi daha önceden fazla incelenmemiş faktörlerin rezolüsyonda gecikmeye yol açabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Kitland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving chronic and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991;12:303-308.
2. Kuru T, Lynch JP. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:323-351.
3. Johnson JL. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Postgraduate Medicine* 2000;108:115-122.
4. Savaş İ. Yavaş gerileyen, düzelmeyen ve tekrarlayan pnömoniler. *Toraks Dergisi* 2000;1:81-86.
5. MacFarlane JT, Miller AC, Smith WH. Comparative radiographic features of community-acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia and mycoplasma pneumoniae pneumonia and psittacosis. *Thorax* 1984;39:28-33.
6. Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of legionella pneumonia associated with increased mortality. *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:286-290.
7. Toraks Derneği. Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu, Toplum kökenli pnömonide tanı ve tedavi rehberi. *Toraks bülteni* 1998;sayfa 2-14.
8. Skerrett SJ. Host defenses against respiratory tract. *Med Clin North Am* 1994;78:941-966.
9. Almira J, Carlos A, Xavier B, ve ark. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999;116:375-379.
10. Ortega E, Huseo M, Pedrera M, ve ark. Phagocytosis of latex beads by alveolar macrophages from mice exposed to cigarette smoke. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 1992;15:137-142.
11. Moszczynski P, Zabinski Z, Rutowski J, ve ark. Immunological findings in cigarette smokers. *Toxicol Lett* 2001;118:121-127.
12. Hangjum W, Xiangde L, Takeshi U, ve ark. Cigarette smoke inhibits human bronchial epithelial cell repair processes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:772-779.
13. Ashwani K, Vipin B, Bansal MP. Effect of alpha-tocopherol

- on pulmonary antioxidant defence system and lipid peroxidation in cigarette smoke inhaling mice. *BMC Biochemistry* 2001;2:14.
14. Mund E, Christensson B, Larson K, Grönneberg R. Sex dependent differences in physiological aging in the immune system of lower airways in healthy non- smoking volunteers: study of lymphocyte subsets in bronchoalveolar lavage fluid and blood. *Thorax* 2001;56:450-455.
 15. Franquet T. Imaging of pneumonia: Trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001;18:196-208.
 16. Özyürek S, Şimşek S, Hocaoğlu B, ve ark. Toplumdan edinilmiş bir *Legionella pneumophila* pnömonisi olgusu. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 1997;2:212-215.
 17. Chien S, Pichotta P, Siepman N, ve ark. Treatment of community acquired pneumonia, Randomized study comparing clarithromycin and erythromycin. *Chest* 1993;103:697-701.
 18. Uzun O, Erkan L, Tatlısöz H, ve ark. Toplum kökenli pnömonilerin azitromisin ile ayaktan tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50:438-442.
 19. Dudzevicius V, Vitkauskiene A, Sakalauskas R. The influence of the initial antibacterial treatment effectiveness, clinical and etiological factors on non-resolving pneumonia and outcome. *Medicina* 2003;39:260-265.
 20. Rome L, Murali G, Lippmann M. Nonresolving pneumonia and mimics of pneumonia. *Respiratory Infections* 2001;85: 1511-1530.
 21. Manuel I, Suzanne W, Glenda S ve ark. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-268.