

Yaşlılarda Pnömoni

Orhan Arseven

Epidemiyoloji

Günümüzde ülkelerin gelişme düzeylerine paralel olarak ortalama yaşam süreleri giderek artmaktadır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletlerinde 1980 yılında 65 yaşın üzerindeki yaş grubu toplam nüfusun % 11'i iken, 2030 yılında % 17 rakamına ulaşacağı hesaplanmıştır (1). Yaşlılarda pnömoni sıklığı genç erişkinlere göre 3-5 kat fazla olmaktadır. Pnömoni yaşlı hastaların yaklaşık % 90'ında hastanede yatırılarak tedavi gerekmektedir. Bu hastaların yatış süreleri de gençlere göre ortalama iki kat daha uzun olmaktadır (2). Yaşlılarda infeksiyöz sebeplerden ölümlerin başında pnömoniler gelmektedir. Tüm yaş grupları için pnömoniden ölümlerin % 90'a yakını ve pnömokoksik pnömoniden ölümlerin yaklaşık % 70'i 65 yaş ve üzerinde görülmektedir (3). Yaşın yüksekliliği ve konjestif kalp yetersizliği, felç, kanser, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi altta yatan bir hastalığın varlığı sinerjik etki ile morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak artırmaktadır. Bu faktörlerin dışında, evde yoğun bakım uygulanan hasta olması, pnömoninin yaygınlığı, kullanılan antibiyotik sayısı, mekanik ventilasyon desteği ve komplikasyon sayısı da mortalite hızını etkilemektedir. Pnömoni tanısı ile yoğun bakım ünitelerine yatırılan yaşlı hastalarda mortalite hızı genç hastalara göre iki kat fazla bulunmuştur (4). Yaşlıların nozokomiyal pnömonilerinde bakteriyemi oranı da yüksek bulunmaktadır.

Patogenez

Bakteriyel pnömonilerin çoğunda potansiyel patojen ajanlarla orofaringeal kolonizasyon, patogenezde ilk basamağı oluşturur. *Streptococcus pneumoniae* ile kolonizasyon prevalansı yaşın ilerlemesine paralel olarak artmamaktadır (5,6). Buna karşılık *Staphylococcus aureus* ve Gram-negatif basiller kolonizasyonu yaşla artma eğilimi göstermektedir (7). Fakat yaş, tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. Evde yatağa bağımlı olmak, hemşire ve yoğun bakım olanaklarından yararlanmak, alta yatan ikinci bir hastalığa sahip olmak (diyabet, KOAH vs), kortikosteroid antibiyotik tedavisi veya hastanede yatış süresinin uzaması gibi durumlarda Gram-negatif kolonizasyon oranı artmaktadır. Yaşlılarda aynı etken ile kolonizasyonun geçici olduğu ve bu sürenin genellikle üç haftayı geçmediği bildirilmiştir (8). Aşırı antasid kullanımı ile gastrik pH'nın nötralizasyonu, mide bakterisi içeriğinin hızla artmasına ve Gram-negatif kolonizasyona neden olur. Bu kolonizasyon, yaşlılarda nozokomiyal pnömoni için önemli bir predispozan faktördür.

Orofaringeal içeriğin aspirasyonu, kolonizasyon ve alt solunum yolu infeksiyonlarının oluşumunda önemli bir faktördür. Yaşlılıkla birlikte özofagusta oluşan fonksiyon bozukluğunun aspirasyonlara katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Yaşa bağlı olarak solunum paterni ve mekanizmasında gelişen değişiklikler (elastik doku kaybı, kosta kalsifikasyonu, solunum adale güçsüzlüğü, uzamış apne ve hipopneler) noktülral mikroaspirasyonları artırmaktadır. Normal kişilerin yaklaşık % 45'inde saptanan noktülral mikroaspirasyonlar, özellikle alkol, sedatif kullanan veya nörolojik problemleri bulunan yaşlılarda bilinç kaybı derecesine göre % 70'lik bir insidansa ulaşabilmektedir (9). Bu kişilerde aspirasyon şiddeti de artmaktadır. Orofaringeal, özofagus tümörlerine veya santral sinir sistemi hastalığına bağlı disfaji, nazogastrik tüp

kullanımı ve trakeostomi pnömoni şansını artırmaktadır. İleri yaşta demansiyel hastalarda nazogastrik tüp kullanıldığında, kontrol olgularında % 19 oranında aspirasyon pnömonisi gelişmesine karşılık tüp takılan olgularda bu oran % 58 olarak bildirilmiştir (10).

Yaşlanma ile birlikte mekanik ve immün defans mekanizmalarında da belirgin değişiklikler oluşmaktadır. Yaşla ilgili immüno-lojik değişiklikler daha çok T hücre sistemini ilgilendirmektedir. Hümmoral değişikliklerin daha az olduğu ve genellikle T hücre fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Üremi, diabetes mellitus, malnütrisyona gibi sistemik bozuklukların varlığında veya hipoksemi, sekresyon atımında zorluk, sigara içimi ve viral infeksiyon gibi akciğer problemleri olan yaşlıların alt solunum yolu infeksiyonlarında bronkoalveoler lavajda makrofaj sayısı genellikle yüksek bulunmaktadır. Bu kişilerde infeksiyon prevalansındaki artışın nedeni alveoler makrofajlardaki fonksiyon kaybı ile açıklanabilir. Toplum kökenli pnömoni tanısı konulan geriyatrik hastaların çoğunda alta KOAH, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, malignite, nörolojik bozukluk ve protein-kalori malnütrisyonu (serum albümini < 3 gr/dl) gibi problemler yatmaktadır (11,12). Bu hastaların önemli bir bölümü non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, dijital preparatları, sedatif veya hipnotiklerden bir veya birkaçını kullanmaktadırlar. Bu ilaçların da immün savunmanın bir veya daha fazla komponentini olumsuz etkilediği bilinmektedir (13). Bütün bunlara karşılık yaşlılarda immün sistem defektleri ile ilgili olarak yapılan çalışmaların hiçbirinde, immün yaşlanma ile orofaringeal kolonizasyonda değişme, pnömoni insidansı ve mortalitesinde artma arasında belirgin korelasyon gösterilememiştir (11,13). Bu immüno-lojik değişiklikler üremi, protein-kalori malnütrisyonu gibi altta yatan hastalıklara, immüno-supresif ilaçlara veya sigara, alkol kullanım gibi alışkanlıklara bağlı olabilir.

Yaşlılarda influenza A gibi viral infeksiyonlar, alt solunum yollarının bakteriyel infeksiyonları için predispozisyon yaratmaktadır. Epidemiyolojik veriler, pandemi ve epidemileri takiben 65 yaşın üzerindeki kişilerde pnömoniden ölüm hızının çocuk ve genç erişkinlere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (14,15). Bu kişilerde alta yatan kardiyopulmoner hastalıklar bakteriyel komplikasyonu riskini daha da artırmaktadır. İnfluenza A mukosilyer transpörtü bozmakta, patojen bakteriler ile orofaringeal kolonizasyonu kolaylaştırmakta ve alveoler makrofaj, sirkülant nötrofillerin bakterisid fonksiyonlarını zayıflatmaktadır. İnfluenza B, rinoviruslar ve diğer respiratuar viruslar bakteriyel etkenlere karşı akciğer savunması üzerindeki etkileri düşük hastalarda bile influenza A'nıkinden daha azdır (16-18).

Mekanik ventilasyon uygulanan yaşlılarda pnömoni riski gençlere göre daha yüksek bulunmuştur (19). Bu risk, mekanik ventilasyonda kalınan her gün için % 1 civarında artarak 30 günün sonunda % 28 olarak bildirilmiştir (19). Şuur kaybı, ventilasyon tüpünün sık olarak değiştirilmesi (24 saatte bir), kortikosteroid veya gastrointestinal kanama riskine karşı simetidin kullanımı, nazogastrik tüp, trakeostomi, mekanik ventilasyon öncesi cerrahi uygulama, nöromüsküler hastalık ve enteral beslenme nozokomiyal pnömoni komplikasyonunu artırmaktadır.

Klinik ve Laboratuvar Bulguları

İleri yaşta olan ve özellikle alta sistemik veya santral sinir sistemi hastalığı bulunan hastalarda pnömoni kliniği atipik seyrede-

bilir. Fonksiyonel durumda hafif bir değişme, altta yatan hastalıkta kötüleşme veya metabolik bir bozukluğun ortaya çıkması pnömoninin tek bulgusu olabilir. Hastaların yarıya yakın bir bölümünden doğru bir hikaye almak mümkün olmaz. Öksürük, titreme, ateş, balgam ve dispne gibi klasik bulgular saptanamayabilir. Yaşlı grubunda yapılan bir çalışmada pnömonili hastaların % 56'sında öksürük, ateş veya dispne saptanamamıştır (20). Bu hastaların % 10'unda tipik pnömoni bulgularından hiçbirinin olmadığı gözlenmiştir. Hastaneye başvuran yaşlı pnömoni tanılı hastalarda bu sırada % 57'ye ulaşan oranlarda ateş yokluğu bildirilmiştir (21,22). Bazen halsizlik, depresyon, konfüzyon, abdominal semptomlar veya iştahsızlık tek başına veya birkaçı bir arada olarak pnömoni semptomlarını oluşturabilir (Tablo 1). Birçok çalışmada solunum sayısında artma ile pnömoni varlığı arasında ilişki olduğu, pnömonili olmayan yaşlılarda dakikadaki solunum sayısı 16-25 arasında iken, pnömonili yaşlılarda bu sayının 25'in üzerine çıktığı bildirilmiştir (23,24). Solunum sayısının radyolojik olarak pnömoni tanısı konulmadan 48-72 saat önce artmaya başladığı gözlenmiştir (23). Yaşlılarda sadece pnömonide değil influenza infeksiyonu sırasında da olguların yaklaşık 1/3'ünde öksürük, ateş ve titreme gibi semptomların olmadığı saptanmıştır (25).

Bakımevlerinde bulunan yaşlılarda pnömoni mortalitesi, toplum kökenli yaşlı pnömonilerinden iki kat yüksek bildirilmiştir (26). Başka bir çalışmada mortalite öncesi pnömoni tanısı konan bakımevi pnömonilerinin % 95'inde ateş, % 90'ında lökositöz saptanmasına karşılık pnömoni tanısı konulmadan ölen hastaların hiçbirisinde ateş ve lökositöz saptanamamıştır (27). Bakteriyemik nozokomiyal pnömonilerde bile % 10 civarında ateş negatifliği bildirilmiştir (28,29). Yüksek ateş yanında ateş, üşüme, titreme yokluğu ve klasik pnömoninin diğer semptomlarının eksikliği kötü prognoz işaretleridir. Yüksek mortalitenin ana nedeni atipik prezantasyona bağlı olarak pnömoni tanısının gecikmesi veya yanlış tanı konulmasıdır.

Yaşlı pnömonilerinin en karakteristik laboratuvar bulgusu normal veya orta derecede artmış lökosit sayısıdır. Normal lökosit sayısına rağmen formülde polimorf nüveli lökositlerde sola kayma ve toksik granülasyon görülebilir. Bazen belirgin lökositöz saptanır. Ciddi nötropeni kötü prognoz işaretidir. Yaşlı pnömonilerinde üremi, hiperglisemi, hiponatremi, hipernatremi ve hipofosfatemi gibi metabolik bozukluklar oldukça sık gelişir. Konjestif kalp yetersizliği veya KOAH nedeniyle arter kan gazları ciddi şekilde bozulabilir.

Yaşlıların pnömonilerinde mikrobiyolojik tanı oranı gençlere göre düşüktür. Yaşlı hastalarda sıklıkla ekspektorasyon sorunu nedeniyle yeterli balgam elde edilemez. Yapılan bir çalışmada Gram yöntemiyle boyanmış yaymanın mikroskopik incelemesinde her bir küçük büyüme sahasında polimorf nüveli lökosit sayısının > 25, yassı epitel hücre sayısının < 10 olduğu alanlar değerlendirilmeye alındığında doğru etyolojik tanı oranı % 33 olarak bildirilmiştir (30). Aynı çalışmada alınan balgamların % 38'inin değerlendirme için yetersiz olduğu saptanmıştır. Ciddi Gram-negatif pnömoni olasılığında balgamın kantitatif kültürleri yapıldığında, tanı oranının arttığı bilinmektedir. Transtrakeal aspirasyon, balgamın orofaringeal kontaminasyon sorununu ortadan kaldırmaktaysa da komplikasyonları nedeniyle ancak kar-zarar hesabı yapıldıktan sonra gereken vakalara uygulanmalıdır. Trakeal aspirasyon yöntemi ise orofaringeal kontaminasyonu önlemektedir. Bu materyalin Gram boyaması ile incelenmesi tanıda yararlı olur. Trakeal aspirasyon sırasında da yaşlılarda aritmi veya kardiyak arrest gibi komplikasyonlara rastlanabilir. Hastaların bir bölümünde pnömoni sırasında ateş olmadığından dolayı yaşlılarda kan kültürü için ateş şartı aranmamalıdır. Kan kültürü, etkenin izole edilebildiği tek tanı yöntemi olabilir. İnfluenzavirus, parainfluenzavirus, adenovirus, respiratuar sinsisyum virusu, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Legionella* etkenlerinin tanısı için serolojik çalışmalar gereklidir.

Tablo 1. Yaşlı Hastalarda Klinik Semptom ve Bulguları (32)

Semptomlar	Bulgular
<ul style="list-style-type: none"> • Konfüzyon • Depresyon • İştahsızlık • Debilizan durum • Altta mevcut hastalıkta alevlenme • Bulantı ve kusma 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotansiyon • Ateş yokluğu • Dehidratasyon • Takipne • Takikardi • Deliryum

Etyoloji

Yaşlı pnömonilerinde patojen ajanların sıklığı ve türü bu yönde çalışmaların yapıldığı popülasyonların genel durumlarına, kullanılan tanı yöntemlerinin türüne ve hastanın hangi şartlarda pnömoni olduğuna (toplum kökenli, bakımevi veya hastane kökenli) göre değişmektedir. Örneğin, bakımevindeki yaşlılarda % 30'lara ulaşan Gram-negatif orofaringeal kolonizasyon bildirilmektedir (8,31). Bu kolonizasyon, kontaminasyon nedeniyle balgam sonuçlarını olumsuz yönde etkiler. Daha önceden antibiyotik kullanılmış olması, özellikle intübe hastalarda Gram-negatif kolonizasyonu artırarak yanıtıcı olmaktadır.

Toplum kökenli yaşlı pnömonilerinde ana etken, antibiyotik öncesi dönemlerde *S.pneumoniae* olarak kabul edilirdi. Pnömonokokların oranı günümüzde yapılan çalışmalarda % 30-50 olarak bildirilmektedir. Pnömonokok dışı etkenler içinde *Haemophilus influenzae* (% 7-10), *Mycoplasma*, influenzavirus (% 6-7), *Chlamydia* türleri (% 6), *Legionella* ve daha az oranlarda *Mycobacterium tuberculosis* saptanmaktadır (32). *Legionella* türü bakterilerin sıklığı mevsime ve coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Bu etken için tanı güçlükleri de olduğundan toplum kökenli yaşlı pnömonilerinde görülme sıklığı % 0-15 arasında değişmektedir. Birçok çalışmada yaşlı pnömonilerinde birden fazla etkenli infeksiyonun da olabileceği bildirilmiştir (21). *Moraxella catarrhalis* ve B grubu streptokoklar ile yüksek oranda ölümler görülebilmektedir.

Bakımevlerinde bulunan yaşlıların pnömonilerinde pnömonokok dışı etkenler % 50 civarında sorumludurlar. Eğer bu kişilerden pnömoni öncesi antibiyotik kullanımı var ise bu oran % 90'ın üzerine çıkabilmektedir. Bu etkenlerden başlıcaları *Klebsiella pneumoniae* ve diğer Gram-negatif enterik bakteriler, *H.influenzae*, *S.aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Legionella* türleri gibi bakterilerdir. Bakımevleri kapalı sistemlerden oluştuğu için tüberküloz basili ve virus gibi daha nadir görülen etkenler ile epidemiler görülebilir.

Hastane kökenli (nozokomiyal) yaşlı pnömonilerinde Gram-negatif enterik bakteriler ön planda yer alırlar. *S.pneumoniae* sıklığı % 20 civarındadır. Pnömonokok etkenli hastane pnömonilerinde bakteriyemi oranı yüksektir. Bronşektazi, malnütrisyon gibi altta yatan kronik bir hastalığı olan yaşlılarda veya kortikosteroid, mekanik ventilasyon, multipl antibiyotik türleri uygulanan hastalarda en sık rastlanan etken *Pseudomonas aeruginosa*'dır. *S.aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Serratia* suşları diğer sık görülen etkenlerdir. Orofaringeal aspirasyon sorunu olan hastalarda anaerob bakteriler alt solunum yolu infeksiyonundan sorumlu olabilir.

Tedavi

İlk olarak tedavinin nerede yapılacağı kararı verilmelidir. Yaşlı hastaların tümünde hastanede tedavisi gerekmemektedir. Hastada hipotansiyon, arteriyel hipoksemi veya ciddi laboratuvar anormallikleri gibi problemler yoksa, nötropeni ve multipl lób tutulumu gibi kötü prognoz işaretleri mevcut değilse veya altta yatan akut kalp yetersizliği, diabetes mellitus gibi ikinci bir hastalık bulunmuyor ise ambulatuvar tedavi uygulanabilir. Yüksek ateş, konfüzyon, ikincil bir hastalığın veya immünosüpresyonun varlığı ya da *S.aureus*, Gram-negatif çomak, aspirasyon ve postobstrüktif

pnömoni gibi yüksek riskli etyolojilerin varlığında hastane tedavisi gereklidir.

Toplum kökenli yaşlı pnömonilerinde değişik nedenlerle hastalara daha çok ampirik tedavi başlanmaktadır. Epidemiyolojik verilere göre en sık rastlanan etkenler olan *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'ye yönelik olarak antibiyotik verilmelidir. İlk seçeneğin penisilinlerdir. Çoğu tiplendirilmemiş grupta olan *H. influenzae* bakterileri % 30 civarında β -laktamaz üretirler. Ampirik tedavinin başlangıcından β -laktamaza dayanıklı antibiyotiklerin kullanımını tartışılmalıdır. *Mycoplasma* pnömonisi olasılığı varsa eritromisin, klaritromisin, azitromisin gibi makrolidler tercih edilmelidir. β -laktamaz üreten *H.influenzae* riski yüksek olan hastalara (KOAH veya daha önce kanıtlanmış infeksiyon ya da kolonizasyon) 2. veya 3. kuşak sefalosporinler, amoksisilin/klavulanik asid, kinolonlar veya trimetoprim-sülfametoksazol önerilmektedir. Bu ajanlar *M.catarrhalis* için de etkilidirler. Tedaviye rağmen radyolojik klinik progresyon gösteren ve ciddi semptomları bulunan hastalarda *Legionella* pnömonisi düşünülerek makrolid uygulanmalıdır. Fluorokinolon türevi ilaçların da klinik tecrübelerin az olmasına karşılık bu ajana etkili olduğu bilinmektedir (33). Gram-negatif kolonizasyon olasılığının yüksek olduğu hastalarda (immobilizasyon, evde yoğun bakım uygulanan, serebrovasküler hastalığı bulunan, nazogastrik tüp takılan, altta yatan ciddi hastalığı bulunan, yakın zamanda hastanede yatarak tedavi görmüş olan, bakımevlerinde yaşayan vs.), 3. kuşak sefalosporinler, fluorokinolonlar, trimetoprim-sülfametoksazol önerilmektedir. Etken olarak *S.pneumoniae* saptanan fakat ciddi seyreden pnömoni olgularında Gram-negatif etkenli süperinfeksiyon olasılığı da düşünülür. Bu gibi durumlarda monoterapi yerine penisilin+fluorokinolon türevi antibiyotik kombinasyonu önerilebilir. Oral tedavide kinolon grubu antibiyotiklerin absorpsiyon, serum düzeyi ve dokulara penetrasyon açısından avantaj sağladıkları bildirilmektedir (32-35).

Aspirasyon pnömonisi düşünüldüğünde penisilin ile birlikte 2 veya 3. kuşak sefalosporinler veya kinolonlar kombine olarak uygulanmalıdır. Kanıtlanmış anaerop pnömoni veya akciğer apsesinde klindamisin, penisiline tercih edilebilir.

İntübe olmayan hastaların nozokomiyal pnömonilerin başlangıç tedavisi Gram-negatif enterik bakteriler, anaeroplara ve *S.aureus* gibi etkenlere yönelik olmalıdır. 2. kuşak sefalosporinler (sefuroksim), imipenem ve ampicilin/sulbaktam tek başına kullanılabileceği gibi, klindamisin+aminoglikozid, 1. kuşak sefalosporin (sefazolin) + aminoglikozid veya siprofloksasin+klindamisin gibi kombine tedaviler uygulanabilir. Eğer hasta kortikosteroid veya antibiyotik kullanmış ya da intübe ise *P.aeruginosa* olasılığı nedeniyle anti-*Pseudomonas* tedavi gereklidir. Bu ajanlardan başlıcaları seftazidim ve sefoperazon gibi 3. kuşak sefalosporinler, imipenem, aztreonam, aminoglikozidler ve siprofloksasindir. Bakteriyemi şüphesi yoksa tek ilaçlı rejim uygulanabilir. Ancak anti-*Pseudomonas* penisilinler tek başına uygulanmamalıdır. Özellikle bakteriyemi olasılığı yüksek olan durumlar başta olmak üzere *P.aeruginosa* etkenli pnömoni varlığında β -laktam bir antibiyotik ile non- β -laktam ajan (aminoglikozid veya siprofloksasin) kombinasyonu uygulanmalıdır. Aztreonam ile birlikte bir başka β -laktamın kombinasyonu da özellikle aminoglikozidlerin yan etki nedeniyle riskli oldukları yaşlı hastalarda tercih edilmelidir. İntübe edilen veya edilmemiş olan hastalarda etken olarak metisiline dirençli *S.aureus* saptandığında, mevcut rejime vankomisin eklenmelidir.

Yaşlı hastaların tedavisinde hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları dikkatle değerlendirilmeli ve antibiyotiklerin hastanın başka nedenlerle kullandığı diğer ilaçlarla etkileşimleri araştırılmalıdır. Aminoglikozidler primer olarak böbrek yoluyla atılırlar ve distal tubulustan absorbe olurlar. Dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, ileri yaşlılık ve altta böbrek yetersizliğinin bulunduğu durumlarda nefrotoksisite riski yüksek olduğundan bu grup ilaçların kullanımında serum kreatinin ve antibiyotik düzeylerinin iz-

lenmesi gereklidir. Özellikle 7 günü geçen uygulamalarda yeniden değerlendirme yapılmalıdır. İleri yaşta hastalar, serum kreatinin düzeyi ile takip yerine kreatinin klirensi ölçümü veya yaş ve boya göre kreatinin klirensi hesaplanması ile takip edilmelidir. Hipoksemi, hiperglisemi, azotemi, hipofosfatemi gibi metabolik bozukluklar veya konjestif kalp yetersizliği mevcut ise, hızla düzeltilmelidir.

Kaynaklar

- Esposito LA. Pneumonia in elderly. In: Pennington JE, ed. *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 257-74
- Fedullo AJ, Swinburn AJ. Relationship of patient age to clinical features and outcome for in-hospital treatment of pneumoniae. *J Gerontol* 1985; 40: 29-33
- Statistics Canada Year Book. Communications Divisions, Statistics Canada, 1992: 74-87
- Wu AW, Rubin HR, Rosen MJ. Are elderly people less responsive to intensive care?. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 621-7
- Dowling JN, Sheehy PR, Feldman HA. Pharyngeal pneumococcal acquisitions in normal families: a longitudinal study. *J Infect Dis* 1971; 124: 9-17
- Foy HJ, Wentworth B, Kenny GE, Kloeff JM, Grayston JT. Pneumococcal isolations from patients with pneumonia and control subjects in a prepaid medical group. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 595-601
- Walenti WM, Randall G, Trudell BS. Factors predisposing to oropharyngeal colonisation with Gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978; 298: 1108-11
- Irwing RS, Whitaker S, Pratter MR, et al. The transiency of oropharyngeal colonisation with Gram-negative bacilli in resident of skilled nursing facility. *Chest* 1982; 81: 31-5
- Huxley E, Viroslav J, Gray W. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978; 64: 564-8
- Phair JP, Kauffman CA, Bjornson A, Gallagher J, Adams L, Hess EV. Host defenses in the aged: evaluation of components of the inflammatory and immune responses. *J Infect Dis* 1978; 138: 67-73
- Verghese A, Berk SL. Bacterial pneumonia in the elderly. *Medicine* 1983; 62: 271-85
- Woodhead MA, McFarlane JT, Rodgers FG, Laverick A, Pilkington R, MacRea AD. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985; 10: 204-10
- Esposito AL. The effect on common pharmacologic agents on pulmonary antibacterial defenses: implications for the geriatric patient. *Clin Chest Med* 1988; 8: 373-80
- Barker WH, Mullooly JP. Impact of epidemic type-A influenza in a defined adult population. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 798-813
- Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. *N Engl J Med* 1978; 298: 587-92
- Hall WN, Goodman RA, Noble GR, Kendal AP, Steece RS. An outbreak of influenza B in an elderly population. *J Infect Dis* 1981; 144: 297-302
- Mathur U, Bentley DW, Hall CB. Concurrent respiratory syncytial virus and influenza A infections in the institutionalized elderly and chronically ill. *Ann Intern Med* 1980; 93: 49-52
- Van Voris LP, Belshe RB, Shaffer JL. Nosocomial influenza B virus infection in the elderly. *Ann Intern Med* 1982; 96: 153-8
- Fagon J, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilations: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 878-84
- Harper C, Newton P. Clinical aspects of pneumonia in the elderly veteran. *Am Geriatr Soc* 1989; 37: 867-72
- Marric TJ, Haldane EV, Faulkner RS, et al. Community acquired pneumonia requiring hospitalization. Is it different in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 671-80
- Venkatesan P, Gladman J, Macfarlane JT. A hospital study of community acquired pneumonia in the elderly. *Thorax* 1990; 45: 254-8
- McFadden JP, Price RC, Easwood HD, et al. Raised respiratory rate in elderly patients: a valuable physical sign. *Br J Med* 1982; 1: 626-7
- Berman P, Hogan DB, Fox RA. The atypical presentation of infection in old age. *Age Aging* 1987; 16: 201-7

25. Mathur U, Bentley DW, Hall CB, *et al.* Influenza A/Brazil 1978 (H1N) infection in the elderly. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 633-5
26. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 586-99
27. Gross PA, Van Antwerpen C. Nosocomial infections and hospital deaths: a case control study. *Am J Med* 1983; 75: 658-62
28. Gleckman RA, Hibert D. Afebrile bacteremia: a phenomenon in geriatric patients. *JAMA* 1982; 248: 1478-81
29. Karnad A, Alvarez S, Berk SL. Pneumonia caused by Gram-negative bacilli. *Am J Med* 1985; 79 (Suppl 1A): 61-7
30. Levy M, Dromer F, Brion N, *et al.* Community-acquired pneumonia: importance of initial noninvasive bacteriologic investigations and radiographic investigations. *Chest* 1988; 92: 43-8
31. Niederman MS. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Semin Respir Infect* 1990; 173-84
32. Granton JT, Grossman RF. Community-acquired pneumonia in the elderly patient: clinical features, epidemiology and treatment. *Clin Chest Med* 1993; 14: 537-53
33. Hooper D, Wolfson J. Drug therapy: fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324: 384-94
34. Nicolle L, Degelau J, Cullison J, *et al.* Ofloxacin use in a geriatric population. *Chemotherapy* 1991; 37 (Suppl): 49-54
35. Trenholme G, Schmitt B, Spear J, *et al.* Randomized study of intravenous/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of hospital and nursing home patients with lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 5A): 116-85