

BİR OLGU NEDENİYLE AKCİĞERİN NADİR GRAM NEFATİF PNÖMONİLERİNE GENEL BİR BAKIŞ

Dr.Metin GÖRGÜNER(x)
Dr. İlknur GÖRGÜNER (x)
Dr.Arzu MİRİCİ (x)
Dr. Remzi KERİŞ (x)
Dr. Resul BALKAN (xx)

ÖZET :

Akciğerin gram negatif pnömonileri genellikle nadir olarak görülmekte. bunlar arasında özellikle bazı gram negatif bakteri türleriyle gelişen pnömonilere ise çok daha ender olarak rastlanmaktadır. Burada Proteus basiline bağlı olduğunu tespit ettiğimiz, oldukça atipik ve ağır seyreden bir pnömoni olgusu nedeniyle akciğerin nadir gram negatif pnömonilerine genel bir bakış yapmayı uygun bulduk.

GİRİŞ

Geliştirilen birçok tanı yöntemleri ve bulunan pekçok yeni jenerasyon antibiyotiklerle birlikte, günümüzde pnömoni hala güncelliğini devam ettirmektedir. pratikte sık olarak karşılaşılmış olmamıza rağmen ne yazık ki olguların çoğunda etkenin izolasyonunu yapabilmek her zaman mümkün olamamaktadır.

Gram negatif basillerin neden olduğu pnömoniler nispeten nadir görülmektedirler. Bunlar arasında Haemophilus Influenza ile Klebsiella Pneumonia ya bağlı pnömonilere daha sık olarak rastlanmaktadır. Diğer gram negatif basillerin neden olduğu pnömoniler ise oldukça enderdir (1).

Biz burada Proteus basiline bağlı olarak geliştiğini tespit ettiğimiz ve bir Proteus pnömonisi için oldukça atipik ve ağır seyrederek genç yaşta bir insanın ölümüne neden olan olgumuz nedeniyle akciğerin nadir gram negatif pnömonilerine genel bir bakış başlığı altındaki bu derlemeyi yapmayı uygun bulduk.

(x) : Erzurum Göğüs Hastalıkları Hastanesi (Uzmanı Dr.)
(xx) : Erzurum Numune Hastanesi İntaniye Kliniği (Uzman Dr.)

OLGU TAKDİMİ:

Olgu: İ.O., 22 yaşında, ev hanımı, Van ili Erciş ilçesinde ikamet ediyor.

Şikayeti ve Hikayesi: Hasta bize müracaatından 4 gün önce / aylık gebe iken ölü bir çocuk dünyaya getirmiş. Alınan anamneze göre bu abortus olayı hijyenik koşulları son derece kötü olan bir ev ortamında gerçekleşmiş ve bu esnada bol miktarda vajinal kanama meydana gelmiş. Doğumdan hemen sonra halsizlik, kırıklık ile başlayan şikayetlerine, üşüme, titreme, yüksek ateş, öksürük, balgam ve karın ağrısı eklenmiş. Balgamı önceleri sarı renkte iken, sonraları bol miktarda ve yeşil renkte gelmeye başlamış. Giderek nefes almada zorluk gelişmesi ve genel durumun bozulması nedeniyle götürüldüğü Erciş devlet hastanesinde yapılan ilk tetkikler sonucu göğüs radyografisindeki lezyonların görülmesi üzerine Erzurum'a sevk edilmiş. Hasta 29.1.1993 günü hastanemiz acil polikliniğine müracaat etti ve 143/34 protokol numarası ile acilen yatırıldı.

Öz ve Soygeçmişi: Bir özellik yok idi.

Kötü Alışkanlıkları: Bulunmuyordu.

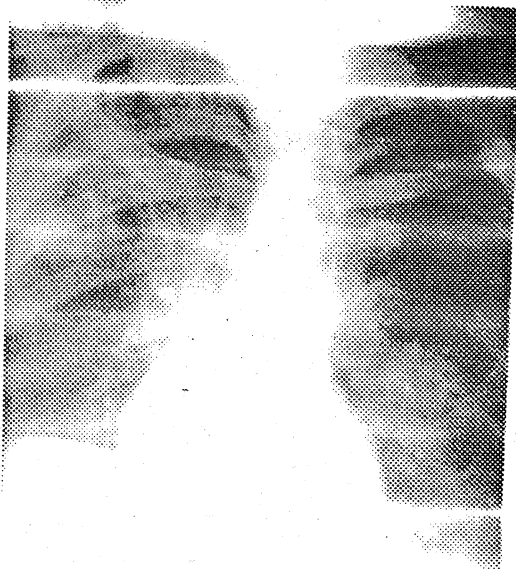
Fizik Muayenesi: Genel durum kötü, şuur kısmen kapalı idi, sorularlara zorlukla yanıt veriyordu. Toksik görünümde olup, oldukça halsiz, soluk, anemik ve terli idi. Ödem ve ikteri yoktu. Orta derecede santral tipte siyanozu mevcuttu. TA: 120/80 mmHg, NDS: 126 idi. Ateş 39,8°C olarak ölçüldü.

Solunum sistemi muayenesinde; hasta ortopneikti. Özellikle restriktif tipte olduğu gözlenen dispne ve takipne mevcut olup solunum sayısı dakikada 64 idi. Palpasyonda torasik vibrasyon normal bulundu. Perküsyonda normal akciğer sonoritesi alındı, her iki kostofrenik sinüs açık idi. Oskültasyonda; her iki hemitoraksta solunum seslerinde azalma ve yer yer kaba raller dışında bir bulguya rastlanmadı.

Diğer sistem muayenelerinde; batın derin palpasyonla ağrılı ve hassas idi ancak defans ya da rebound bulgusuna rastlanmadı. Hepatosplenomegali saptanmadı.

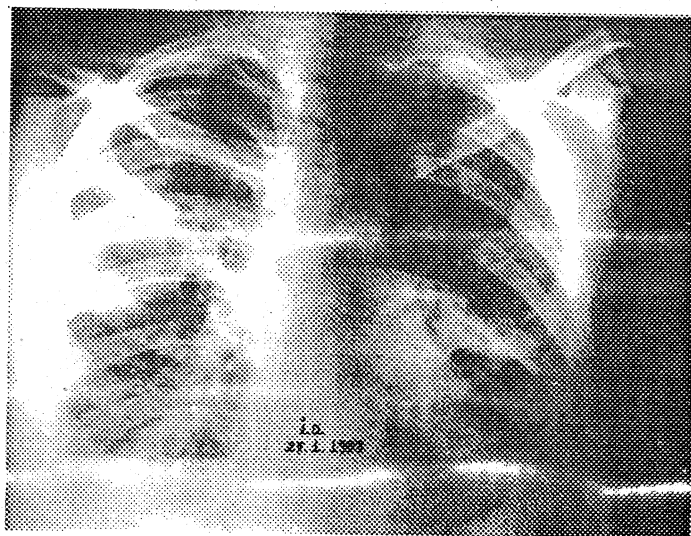
Laboratuvar Bulguları: Hemogramda; Hb % 12.7 gr, lökosit sayısı 22000/mm³ idi. Periferik yaymasında; nötrofil hakimiyeti ve formülde sola kayma olduğu saptandı. Sedimentasyon hızı 38 mm/saat idi. İdrar analizi normal bulundu, idrarın mikroskopik incelemesinde bol miktarda lökosit gözlemlendi. Bioşimik tetkikleri normal sınırlardaydı.

Radyoloji: Hastanın elden getirmiş olduğu bir gün öncesine ait göğüs radyografisinde; sağ üst zon lateralde 3x4 cm. boyutlarında 1 adet, so alt zonda 3x3 cm. ve 4x4 cm. boyutlarında 2 adet olmak üzere multipl kaviter lezyonlar mevcuttu. Soldakilerden birinin içi idolu görünümde idi. Hava-sıvı seviyeleri yoktu (Resim 1). hastanın hastanemize yatırıldığı bir gün sonraki akciğre grafisinde ise; sağ üst zonda 3 adet büyük kaviter lezyon geliştiği, sol alt zondaki kaviter lezyonların da sırasıyla 4x5 cm. ve 5x6 cm. boyutlarına ulaşmış oldukları, doğu görünümdeki kaviteninse boşalmış olduğu görüldü (Resim 2),



6.0.
27.6.1988

Resim-1:



6.0.
27.6.1988

Resim-2:

Klinik Seyir: hastanın anamnestik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına dayanılarak yapılan ilk değerlendirmesinde; bunun, immün sistemin zemininde, doğum esnasındaki kötü hijyenik koşullardan kaynaklandığı sanılan ve hematojen yayım gösteren bakteriyel bir enfeksiyon olabileceği düşünüldü. Diğer patojen olarak da öncelikle *Staphylococcus aureus* akla geldi, ikincil olarak nadir olmakla birlikte bir *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi olasılığı da göz önüne alındı. Hastadan ateşin 39.5°C olduğu dönemde hemokültür için kan alındı. Yine gram boyama ve kültür yapmak amacı ile balgam materyali elde edildi. Tedavi olarak; hemen damar yolu açılarak parenteral sıvı tedavisine başlandı, nazal yoldan oksijen verildi, parenteral yüksek doz 3. kuşak sefalosporin+aminoglikozid kombinasyonuna oral yoldan ornidazol eklendi, ilave olarak ekspektoran ve analjezik+antipiretik ilaçlar uygulandı. Hasta bu tedaviye başlangıçta iyi yanıt verdi, klinik tablo düzeler gibi oldu ancak daha sonra genel durum giderek bozuldu, aynı zamanda sulu bir diare gelişti. Bu arada tedaviye metilprednizolon da eklendi. Sonuçta; oldukça progressif seyreden bu hastalıkta yapılan tıbbi tedaviye rağmen ne yazık ki daha 24 saat bile domadan hasta sepsisemiye bağlı olarak yaşamını yitirdi. Elde edilmiş olan materyallerin sonraki incelemeleri sonucunda; hem hemokültürde hem de balgam kültüründe bol miktarda *Proteus basili* ürettiği öğrenildi.

TARTIŞMA:

Pseudomonas aeruginosa, *Escherichia coli*, *Proteus* türleri, *Serratia* ve *Enterobacter* gibi gram negatif basillerin (GNB) neden olduğu pnömoni genellikle nozokomiyaldir. *E. coli* pnömonisi bunlardan ayrı olarak sıklıkla toplum kökenli olabilir (2). GNB'lerin neden olduğu enfeksiyonun insidansı, popülasyon çalışmalarına ve tanı için kullanılan metoda bağlıdır. GNB, toplum kökenli pnömonilerin % 20'sinden daha azından sorumludurlar ve burada *Klebsiella*'ya bağlı olgulara *Enterobacter*, *E. coli* ve *Proteus* olgularından daha yaygın olarak rastlanır. Buna karşılık GNB debil, huzur evinde kalan hastalardaki bakteriyel enfeksiyonların en yaygın nedenidirler ve bu olgulardaki bakteriyel pnömoniye bağlı mortalitenin yaklaşık yarısından sorumludurlar (3).

Toplum kökenli GNB pnömonilerinde mior risk faktörleri; kronik bronşit, alkolizm, diabet, değişken mental durum ve nötropenidir. Buna karşılık nozokomiyal GNB pnömoniler, daha çok uzun süreli entübasyon ya da trakeostomiye tabi mekanik olarak ventile edilen hastalarda görülür. Nozokomiyal pnömonideki diğer risk faktörleri ise; konağın immün sisteminin baskılanması, uzun süreli olarak hastanede kalma, yoğun bakım ünitesinde yatma, torasik veya abdominal bir cerrahi girişim uygulanması, yaş ve diğer ciddi hastalıkların varlığıdır (4).

Nozokomiyal GNB pnömonilerinin insidansı olaya neden olan faktörün cinisine göre artar. Bazı olgularda etyolojik neden, patojenlerin bir nebulizör vasıtasıyla hava yollarına gönderilmesi (özellikle *Serratia* ve *Pseudomonas*). Daha az sıklıkla, steril olmayan bir alet ya da teknik kullanımı hastalığa yol açabilir. Özellikle huzur evinde kalan hastalardaki kalıcı bakteriyel floradaki de-

ğ ışıklık, büyük bir predispozan faktördür (5). GNB pnömonileri sıklıkla orofaringiyal ve trakeal sekresyonlarda bir GNB kolonizasyonunu takiben ortaya çıkar. Bu kolonizasyon, güçlü geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması sonucunda dirençli bakteri türlerinin ortaya çıkmasından ya da ilüce asiditesinin ilaca bağılı olarak baskılanması neticesinde GNB ile kolonize gastrik muhtevanın aspirasyonundan dolayı gerçekleşebilir (6).

Sigara içimi ve entübasyon üst hava yollarında GNB'in çoğalmasına neden olan faktörlerdir. Sedasyon, nörolojik defisitler ve entübasyon sonucu hava yollarının defans mekanizmaları zayıflar. Postoperatif ağrı, entübasyon ve sedasyon öksürük refleksini ve patojenlerin temizlenmesini azaltır. Alkol, kronik enflamasyon ve metabolik bozukluklar da lökositlerin fagositik aktivitesi ile alt solunum yollarındaki mukosilyer aktivitede azalmaya yol açar. Yine immün sistem yetersizliği GNB enfeksiyon riskini belirgin ölçüde artırabilir. Bazı GNB pnömonileri; üriner sisteme yapılan girişimler, intravenöz kateter uygulamaları ya da gizli bir gastrointestinal abse sonucu gelişen bakteriyeminin bir komplikasyonu olarak görülürler (7).

Pseudomonas aeruginosa, özellikle sabun ve sıvı ortamlar olmak üzere hastane alet ve gereçlerinde olduğu kadar, hastane çalışanları ve hastalarda da sıklıkla kolonize olur (8). Kolonizasyon ve enfeksiyon daha çok trakeostomi yerinde, yaralarda, yanıklarda ve üriner sistemde ortaya çıkar. *Pseudomonas* pnömonisi genellikle etkenin hava yoluyla girmesi neticesinde gerçekleşir ve bu durumda karakteristik olarak ilgili akciğer zonları hastalığa katılır. Hematojen enfeksiyonlarda ise akciğerler daha yaygın olarak tutulur. Patolojik olarak hastalık; şiddetli fokal nekroz, hemoraji ve multipl küçük kavite formasyonu ile karakterizedir. postmortem incelemelerde sıklıkla hemorajik veya pürülan plevral effüzyonlar rastlanır. Damar duvarlarında bakteriyel organizmalar mevcut olabilir ve bunlar nodüler infarktlerden sorumludur. Bakteriye mi halinde "ecthyma gangrenosum" adı verilen karakteristik bir cilt lezyonuyla karşılaşılabilir. Tam olarak gelişmiş şeklinde bu lezyon birkaç mm.'den birkaç cm. çapına değişebilir ve nekrotik siyah bir merkez ihtiva eder (9). Klinik olarak, hastalarda toksik bir tablo mevcuttur. Kırıklık, ateş ve nefes darlığı görülür. Plöritik ağrı nadirdir. Balgam sıklıkla bol miktarda ve kanla karışıktır. Granülositopenik hastalarda semptom ve bulgular yetersiz olabilir. Radyolojik görünüm bakterilerin giriş yoluna bağılı olarak değişir. Pnömoni hava yolları vasıtasıyla gelişmişse, genellikle bir veya daha fazla alanda konsolidasyon sahası görülür. Bunlar süratle yayılabilir, birbirleriyle birleşebilir ve çapları 2 ile 11 cm. arasında değişen abse formasyonları gelişebilir. Hematojen yolla meydana gelen pnömoniler tipik olarak iki taraflıdır ve diffüz olarak yamalı ya da nodüler gölgeler şeklindedir. her iki durumda da küçük plevral effüzyonlar mevcut olabilir (10). Hastaların üçte birinden fazlasında infiltratlar başlangıçta belirgin olmayabilir.

E. coli pnömonisi, bir aspirasyonu takiben veya üriner ya da gastrointestinal sisteme ait bir enfeksiyondan hematojen yayım sonucunda gelişebilir (11). Yenidoğanlardaki enfeksiyon, enfekte amniotik sıvının aspirasyonunu takiben daha uterus içinde iken başlayabilir (11). *E. coli* pnömonisi patolojik olarak; diffüz hemorajik bir infiltratla karakterizedir ve abse oluşumu nadirdir. Klinik olarak; ateş,

nefes darlığı, prodüktif öksürük ve plöritik göğüs ağrısı bulunur. Hastalarda toksik bir görünüm mevcuttur. Klasik olarak ateş yükselmesiyle uyumlu olmayan bir bradikardi saptanır (12). Göğüs radyografilerinde genellikle daha çok alt loblarda olmak üzere yamalı, bir bronkopnömoni görünümü görülür. Hastaların yaklaşık % 50'sinde plevral effüzyon gerçekleşir (10).

Proteus türleri nadir olarak akciğer enfeksiyonuna neden olurlar. Enfeksiyon genellikle inhalasyon yoluyla alınır ve sıklıkla da bir bilinç kaybı episodunu takiben görülür (13). Patolojik olarak; kanama odakları ve küçük abseler mevcuttur. Klinikte; hastalarda kırıklık, ateş, nefes darlığı, prodüktif öksürük ve plöritik göğüs ağrısı bulunur. Ancak Pseudomonas pnömonili hastalara göre toksik tablo daha hafiftir. Göğüs radyografisinde, genellikle üst lobların posterior segmentleri ile alt lobların superior segmentinde yer alan, yoğun infiltratlar şeklinde kendini gösterir. Plevral effüzyon nadirdir (13).

Enterobacter pnömonilerinde başlıca semptomlar; ateş, nefes darlığı, prodüktif öksürük ve yeşil renkli balgamdır. Plöritik ağrı nadirdir. Göğüs radyografilerinde genellikle iki taraflı bronkopnömoni mevcuttur. Abse ve ampiyem oluşumu nadirdir (10).

Serratia pnömonisi nispeten nadirdir. enfeksiyon çoğu kere kontamine olmuş respiratuvar araç ve gereçlerden bulaşır (14). Patolojik olarak; 2-3 mm.'lik küçük abselerle birlikte diffüz bir bronkopnömoni tablosu mevcuttur. Klinik olarak; hastalarda ateş, kırıklık ve prodüktif öksürük bulunur. Bazı suşlar tarafından kırmızı bir pigment üretilmesi nedeniyle psödohemoptizi görülebilir (14). Radyolojik olarak sıklıkla Pseudomonas pnömonisindeki görünüme benzer diffüz yamalı bir bronkopnömoni gerçekleşir. Abse oluşumuna daha az sıklıkla rastlanır. Plevral effüzyon ve ampiyem gelişimi gözlenebilir (15).

Gram negatif pnömoninin tanısı genellikle oldukça zordur. Balgamın gram boyası ve kültürleri kolonizasyonu yansıtabilmekle birlikte gerçek akciğer enfeksiyonunu göstermeyebilir. Son zamanlarda kullanılan bir "Protected Brush Catheter" (PBC) vasıtasıyla veya bronkoalveoler lavaj (BAL) ile elde edilen bronkoskopik materyaller ile yine transtrakeal aspirasyon materyelleri, dokudaki enfeksiyona ait kolonizasyonun orofarengiyal floradan ayırt edilmesinde oldukça önemli rol oynarlar (16). Kanı, plevra sıvısı veya akciğer dokusundan pozitif kültürlerin elde edilmesiyle tanı kuvvetli bir şekilde desteklenir. Tedavi altında iken genel durumu bozulan hastalarda akciğer biopsisi işlemi uygulanmalıdır (17).

GNB pnömonilerinde antibiyoterapi ile ilgili olarak daima değişik görüşler mevcuttur. Bir çok hekim genellikle bir aminoglikozid ile bir beta-laktam antibiyotik içeren ikili ilaç rejimini tercih ederler. İkinci ya da üçüncü kuşak sefalosporinler tek ajan olarak kullanılmakla birlikte, son veriler kombine ilaç tedavisinin ciddi hastalıkta ve özellikle nötropenik hastalarda üstün olduğunu göstermektedir (18). Aztreonam gibi monobaktam antibiyotikler ve imipenem gibi karbapenemler, allerjinin bir problem oluşturduğu veya dirençle karşılaşıldığı hallerde alternatif seçimlerdir (19). konuyla ilgili olarak halen inceleme safhasında olan geleceğe

yönelik araştırmalar; hava yollarının aminoglikozidlerle instillasyonu ve pasif immünoterapidir (20-21). Cipröfloxacın gibi aktif kinolonların ve ikinci kuşak sefalosporinlerin oral olarak kullanılması, özellikle kistik fibrozisli ve kronik bronşektazili hastalarda, ayakta tedavide de yeni alternatifler sağlar (22).

GNB pnömonilerinde mortalite % 20'den % 90'laa varan oranlarda değişiklik gösterir. Bu oran primer olarak altta yatan hastalığın şiddetine bağlıdır. Bakteriyemi ile mortalitenin artıp armadığı konusu henüz açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, Pseudomonas pnömonisi olup bakteriyemi gelişen nötropenik hastalarda mortalite % 80'in üzerindedir. Bu hastalarda granülosit transfüzyonunun rolü tartışmalıdır ve her zaman enfüze edilenden daha fazla miktarlarda enfüzyon gerekebileceği ileri sürülmektedir (23).

Yüksek mortalite oranları nedeniyle GNB pnömonilerinde koruyucu yöntemler üzerinde çalışılmıştır. Profilaktik olarak intrakeal veya intravenöz yoldan verilen antibiyotikler hassas organizmaların kolonizasyonunu azaltmakta ancak genellikle rezistan suşlar ortaya çıkmaktadır (24,25). Profilaktik terapi, kistik fibrozisli hastaların avaktan tedavisinde yarar sağlayabilir (25). Bazı araştırıcılar yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda topikal ajanlarla orofarenjiyal kolonizasyonun baskılanması ve GNB aşısının kullanımı üzerinde çalışmalarını sürdürmektedirler (26,27).

SUMMARY

A GENERAL VIEW FOR UNUSUAL GRAM NEGATIVE PNEUMONIAS OF THE LUNG BECAUSE OF A CASE

Gram negative pneumonias of the lung are usually uncommon and pneumonia due to especially some kinds of gram negative bacteria is also much more rarely seen. Here, since we have diagnosed a rare pneumonia case caused by *Proteus* which developin g rather atypically and seriously, we have approved to make a general view for unusual gram negative pneumonias of the lung.

KAYNAKLAR

1. Baum, G. L. Wolinsky, E. Textbook of pulmonary diseases, fourth edition, Boston/Toronto, Little, Brown and Company, 1989, p: 376.
2. Pierce, A.K., Sanford, J.P. Aerobic gram-negative bacillary pneumonias. Am. Rev. Respir. Dis. 110: 647, 1974.
3. Reyes M.P.: The aerobic gram-negative bacillary pneumonias. Med. Clin North Am. 64: 363, 1980.
4. Gross, P.A., Neu, H.C., Swapokee, N.: Deaths from nosocomial infections: Expiruinvi un e Nuöisuty hisputel end e community hoslpital. Am. J. Med. 68: 219, 1980.

5. Garb, J. L., Brown, R.G. Tuthil, R.W.: Difference in etiology of pneumonia in nursing home and community patients. JAMA 240: 2169, 1978.
6. Driks, M.R., et al.: Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. N. Engl. J. Med. 317: 1376, 1987.
7. Hooton, T.M., et al.: The joint association of multiple risk factors with the occurrence of nosocomial infection. Am. J. Med. 70: 960, 1981.
8. Rose, H.D., Heckman, M.G., Unger, J.D.: *Pseudomonas aeruginosa*: Pneumonia in adults. Am. Rev. Respir. dis. 107: 416, 1973.
9. Pennington, J.E., Reynolds, H.Y., Carone, P.P.: *Pseudomonas pneumonia*. Am. J. Med. 55: 155, 1973.
10. Zornoza, J? Goldman, A.M., Bodey, G.P. : Radiologic features of gram-negative pneumonias in the neutropenic patient. A.J. R. 127: 989, 1976.
11. Tillotson, J.R., Lerner, M.A.: Characteristics of pneumonias caused by *E. Coli*. N. Engl. J. Med. 277, 1966.
12. Jonas, M., Cunha, B.A.: Bacteremic *Escherichia coli* pneumonia. Arch. Intern. Med. 142: 2157, 1982.
13. Tillotson, J.R., Lerner, M.A. : Characteristics of pneumonias caused by *Bacillus proteus*. Ann. Intern. Med. 68: 287 1968.
14. Yu, V.L.: *Serratia marcescens*. Historical perspective and clinical review. N. Engl. J. Med. 300: 887, 1979.
15. Balkian, J.P., et al.: *Serratia pneumonia*. Radiology 137: 309, 1980.
16. Johanson, W.G., et al.: Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. Am. Rev. Respir. Dis. 137: 259, 1988.
17. Faling, L.J.: New advances in diagnosing nosocomial pneumonia in intubated patients (part 1). Advances in preventing nosocomial pneumonia (part 2). Am. Rev. Respir. dis. 137: 253, 1988.
18. Schimpff, S.C., Klatersky, J., Gaya, H.: Therapy for immunocompromised patients. Am. J. Med. 80: 1, 1986.
19. Clissold, S.P., Todd, P.A., Campoli-richards, D.M. : Imipenem/cilastatin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 33: 183, 1987.

20. Moellering, R.C., Siegenthaler, W.E.: Aminoglycoside therapy. The new decade: A worldwide perspective. *Am. J. Med.* 80 (6B) : 1, 1986.
21. Pennington, J.E.: New therapeutic approaches to hospital-acquired pneumonia. *Semin. respir Infect.* 2: 67, 1987.
22. Pennington, J.E.: Penetration of antibiotics into respiratory secretions. *Rev. Infect. Dis.* 3: 67, 1981.
23. Clift, R.A., Buckner, C.D.: Granulocyt transfusions. *Am. J. Med.* 76: 631, 1984.
24. Feeley, T.W., Moulin, G.C., Feingold, D.S.: aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N. Engl. J. Med.* 293: 471, 1975.
25. Johanson, W.G., et al.: Prevention of nosocomial pneumonia using topical and parenteral antibiotic agents. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137: 265, 1988.
26. Van Uffelen, R., Rommes, J.H., van Saene, H.K.: Preventing lower airway colonization and infection in mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.* 15: 99, 1987.
27. Stamm, W.E., Martin, S.M., Bennet J.R.: Epidemiology of nosocomial infections due to gram-negative bacilli: Aspects relevant to development and use of vaccines. *J. Infect. Dis.* 136: 5151, 1977.