

YENİDOĞAN İNFEKSİYONLARINDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Asuman ÇOBAN ÇELENK

Dünyada yenidoğan ölümlerinin % 98'i gelişmekte olan ülkelerde görülür. İnfeksiyöz hastalıklar, asfiksi ve prematürelilik başlıca neonatal ölüm nedenleridir (12,20). Bu ölümlerin % 30-40'ı infeksiyonlarla ilgilidir.

Gelişmekte olan ülkelerde yenidoğanların % 20'sinde infeksiyon gelişir, % 1'i yenidoğan döneminde infeksiyondan kaybedilir. Buna göre yılda 30 milyon yenidoğanda infeksiyon gelişir ve 1.5 milyonu ise bu nedenle ölür (20). Bu veriler de dikkate alındığında yenidoğan infeksiyonları ve bunlara bağlı mortaliteyi düşürme girişimleri arasında infekte yenidoğanın erken tanınması ve uygun tedavisi önemlidir.

Yenidoğan sepsisinin sıklığı ortalama 5-6/1000 canlı doğum (1.8-2.1/1000), neonatal menenjit sıklığı ise 0.7-1/1000 canlı doğum (0.3-2.8/1000) olarak bildirilmektedir. Mortalite % 13-69 arasında değişir, ortalama % 40 civarındadır (9,20,21). Neonatal infeksiyonlar eskiden beri bilinen hastalıklardır. Bu hastalıkların önemli mortalite ve morbidite nedeni olduğunun, infeksiyonun sıklığını ve infeksiyonla ilişkili ölüm oranını azaltabilecek basit girişimlerin ve önlemlerin mevcut olduğunun yeniden vurgulanması gerekmektedir.

Yenidoğanda klinik bulgular ve anamnez infeksiyon olasılığını düşündürüyorsa tanıya yönelik gerekli araştırmaların yapılmasını izleyerek hemen antimikrobiyal ajanlarla tedaviye başlanmalıdır. Sepsisin klinik bulgularının çok belirsiz olabilmesi, hastalığın hızla ilerleme gösterebilmesi ve mortalitenin halen yüksek olması nedeniyle, infeksiyonun minimal göstergeleri varlığında bile tedavi başlanmalıdır. Tedavinin ana amacı infeksiyonun süratli bir şekilde düzelmesini sağlamaktır. Bakterilerin vücut sıvılarında persistansı tedavi sırasında komplikasyonların ve menenjit varlığında nörolojik sekellerin artması ile direkt korelasyon gösterir.

Birçok yenidoğan infeksiyon şüphesi ile tedavi edilmektedir, ancak bakteriyel hastalığın pozitif kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı kültürü ile dökümantasyonu az sayıda yenidoğanda olmaktadır (5).

Antibiyotik seçimi sırasında dikkat edilmesi gereken durumlar şöyle özetlenebilir:

- I. Mikroorganizma ile ilgili özellikler
 - lokal sıklık
 - patojenlerin antibiyotik duyarlılık sonuçları
- II. Yenidoğan ile ilgili özellikler
 - yenidoğanın gestasyon yaşı
 - yenidoğanın postnatal yaşı
 - risk faktörleri
- III. Antibiyotik ile ilgili özellikler
 - yenidoğanın farmakolojik özellikleri
 - çeşitli neonatal patojenlere karşı antimikrobiyal aktivite

- merkez sinir sistemine (MSS) penetrasyonu
- klinik etkinlik
- yan etkiler.

Etken açısından o bölgede neonatal enfeksiyondan sıklıkla sorumlu olan mikroorganizmanın bilinmesi önemlidir. Sık rastlanan patojen/patojenlerin antibiyotik duyarlılık sonuçları uygun antibiyotik seçimde yol göstericidir.

Yenidoğanda antimikrobiyal ajanların yanlış kullanımları ile ilgili birçok yayın vardır. Kloramfenikol ile Gray sendromu, sulfisoksazol kullanımı ile kernikterus, tetrasiklin tedavisini izleyerek diş hipoplazileri, streptomisin ve kanamisin kullanımına bağlı sağırılık gibi son on yılların "tedaviye bağlı şanssızlıklar"ı primer olarak bu drogların yenidoğandaki farmakolojik özelliklerinin iyi bilinmemesinden kaynaklanmıştır (17).

Yenidoğan farmakolojik ve fizyolojik açıdan kendine özgü bir organizmadır. Geniş ekstraselüler sıvı volümü, enzim sistemlerinin immatüritesi, renal fonksiyondaki değişimler ve vücut sıvı bileşimindeki farklılıklar antibiyotiklerin absorpsiyon, konjugasyon, inaktivasyon ve ekskresyonunu etkiler. Bu özelliklerin hatırlanmaması antibiyotik tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini etkileyebilir. Dozlar, uygulanma sıklığı, çeşitli gestasyon ve postnatal yaşa göre saptanmalıdır. Antibiyotikler neonatal farmakolojik özellikler temelinde uygun şekilde seçilirse, enfeksiyon hastalıklarından ve potansiyel drog toksisitesinden dolayı mortalite ve morbidite büyük ölçüde azaltılabilir (1,15,16).

Şüpheli sepsis tedavisi için antimikrobiyal ajanların seçimi neonatal sepsisten sorumlu organizmaların ve bunların antimikrobiyal duyarlılıklarının bilinmesini gerektirir. Bütün bu faktörler dikkate alınarak tedaviye başlamada yol gösterici bir sınıflama sepsisin başlama zamanıdır. Böyle bir sınıflama ile bu bildirilen faktörler çok açık şekilde gözönüne çıkar (3,4,7,9,18).

Yaşamın ilk günlerinde septik olan yenidoğanda tedavi Gram pozitif koklar, özellikle B grubu streptokoklar ve Gram negatif enterik bakterilere karşı olmalıdır. *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi mikroorganizmalar erken sepsisten sorumlu olabilirlerse de, en olası patojenlere karşı etkili antibiyotik kombinasyonu kullanılmalıdır.

Geç başlangıçlı hastalarda tedavi ise hastanede kazanılan *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* gibi organizmalar ve *Pseudomonas* suşları gibi Gram negatif bakterileri kapsamalıdır.

B grubu streptokoklar penisilin ve sefalosporinlere duyarlıdır. Ampisilin, penisilinaza dirençli penisilinler, üçüncü jenerasyon sefalosporinler de etkilidir. Aminoglikozidler bu organizmalara karşı oldukça etkisizdir. Bazı in-vitro çalışmalarda ampisiline gentamisin eklenmesiyle B grubu streptokoklara antibakteriyel etkisinin arttırılacağı gösterilmişse de, aminoglikozidlerin penisiline eklenmesinin artmış yaşam şansı ve hızlı iyileşmeye olumlu etkisine ilişkin klinik veri yoktur.

S. aureus'un birçok suşları beta-laktamaz yapar ve bu nedenle penisilin G, ampisilin, karbenisilin ve tikarsiline dirençlidir. Bu organizma penisilinaza dirençli penisilinlere ve bazı sefalosporinlere duyarlıdır. Metisiline dirençli stafilokoklar diğer beta-laktam antibiyotiklere de dirençlidir. Stafilokokal hastalığı olan bir hasta yeterli dozda penisilinaza dirençli penisilin alıyor ve iyi yanıt vermiyorsa bakteriyel direnç olası bir tedavi yetersizliği olarak düşünülmelidir. Bunların hemen tamamı vankomisine duyarlıdır.

S. epidermidis intravasküler kateter gibi araç enfeksiyonlarının nedeni olabilir. Bunların birçok suşu beta-laktamaz üretir. Çoğu metisiline, diğer penisilinaza dirençli penisilinlere ve sefalosporinlere dirençlidir. Bu organizma ile ortaya çıkabilecek hastalıklarda baş-

langıçta vankomisin kullanılmalı, duyarlılık sonucu gelince yeniden değerlendirilmelidir. Kateter vs. çıkarılmalıdır.

D grubu streptokokların penisiline duyarlılığı değişkendir. Nonenterokokal suşlar oldukça duyarlıdır, ancak enterokoklar ampisilin ve penisilin G'ye orta derecede, tüm sefalosporinlere ise çok dirençlidir. Enterokokların oluşturduğu hastalıklarda optimal tedavi penisilin ve bir aminoglikozid içermelidir.

L. monocytogenes penisilin G ve ampisiline duyarlı, sefalosporinlere dirençlidir. Tedavide ampisilin tercih edilir, ancak sepsis veya menenjit şüphesi ile başlanmış olan aminoglikozid de beyin omurilik sıvıları steril gelinceye dek ampisilin ile birlikte uygulanır.

Gram negatif bakteri infeksiyonlarında antibiyotik seçimi o hastane birimindeki duyarlılık durumuna bağlı olmalıdır. Bu durum hastaneden hastaneye ve aynı kuruluş içinde birimden birime değişmektedir. Bu durum zamansal değışiklik de gösterir. Kanamisin, tobramisin, gentamisin, netilmisin ve amikasin gibi aminoglikozidler birçok *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *Proteus* suşlarına etkilidir. Kanamisin hariç tümü *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı da etkilidir.

Bu bilgilere dayanarak erken başlangıçlı infeksiyonlarda inisiyal tedavide mutlaka penisilin veya bir penisilin türevi bulunmalıdır. Bazı merkezler penisilin G, bazıları ise ampisilin kullanmaktadırlar. Ampisilin birçok antimikrobiyal kombinasyonda enterokoklara ve *L. monocytogenes*'e ve ayrıca penisiline duyarlı olan diğer Gram pozitif koklara da etkili olduğundan yaygın olarak seçilir. Ancak penisilin G ve ampisilin seçimi farklı merkezlerde lokal özelliklere göre yapılmalıdır.

Erken başlangıçlı infeksiyonlarda kombinasyon içinde Gram negatif mikroorganizmalara karşı mutlaka bir aminoglikozid de bulunmalıdır. Gentamisin en sık kullanılan aminoglikoziddir. Gentamisine alternatif olarak tobramisin, amikasin, netilmisin veya üçüncü jenerasyon sefalosporinler kullanılabilir. Ancak bu preparatların seçiminde primer olarak duyarlılık durumu rol oynamalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da neonatal bakteriyel sepsis ve menenjitin antibakteriyel tedavisi ile ilgili yapılan araştırmada birimlerin çoğunun sepsis şüphesinde başlangıç tedavisi olarak penisilin ve aminoglikozid (genellikle ampisilin ve gentamisin) tercih ettikleri görülmüştür. Çoğunlukla sefotaksim olmak üzere sefalosporinlerin ampisilin ile birlikte kullanımı (*L. monocytogenes* ve enterokoklara karşı) menenjit tanısı durumunda alternatif tedavi olarak kabul edilmiştir (4,8). Daha önceki yıllarda yapılan araştırmalar da bu sonuçlara benzer sonuçlar vermiştir (23,24).

Yenidoğan merkezinin epidemiyolojik deneyimi veya deri lezyonları *Pseudomonas* infeksiyonunu destekliyorsa karbenisilin veya tikarsilin veya mezlosilin bir aminoglikozidle birlikte verilmelidir. Bazı merkezler başlangıç antibiyotik kombinasyonuna piperasilin veya seftazidim ilave ederler.

Geç başlangıçlı sepsislerde inisiyal tedavi stafilokoklar, hastanede yatıyorsa burada edinilen Gram negatif mikroorganizmalar, *Pseudomonas* ve *Serratia* suşlarına karşı olmalıdır. Yani tedavide antibiyotik kombinasyonu içinde penisilinaza dirençli bir antistafilokokal penisilin (nafsilin, oksasilin, metisilin, flukloksasilin gibi) veya vankomisin ve bir aminoglikozid yer almalıdır.

Nafsilin başlıca hepatik yolla atıldığından renal fonksiyonun iyi olmadığı yenidoğanlarda tercih edilir. Metisiline dirençli *S. aureus* ve *S. epidermidis*'in sıklıkla nozokomial patojen olduğu durumlarda vankomisin kullanılmalıdır. *S. epidermidis* infeksiyonlarında in vitro mikroorganizma izolasyonu nafsilin veya metisiline duyarlılık göstermedikçe seçilecek tek antibiyotik vankomisindir.

Intraabdominal bir hastalık, özellikle nekrotizan enterokolit bulgusu veya şüphesi varsa, tedaviye metronidazol ilave edilebilir. *Bacteroides fragilis* ile oluşan sistemik infeksiyonlar klindamisin ile, MSS tutulması varsa metronidazol ile tedavi edilir.

Yenidoğan infeksiyonundan sorumlu patojenin identifiye edilmesinden ve antibiyotik duyarlılık durumunun saptanmasından sonra tedavinin en etkin antibiyotik ile sürdürülmesi gerekir.

Bakteriyel kültürleri negatif olan yenidoğanlarda tedavi nasıl sürdürülmelidir?

Bakteremik yenidoğanlarda % 96 oranında 48 saat sonra ve % 98 oranında 72 saat sonra kültür pozitif olur. Birçok yenidoğan olası sepsis nedeniyle ampirik olarak tedavi edilir, ancak sadece az bir bölümde sepsis kültürle kanıtlanır. Hekim, kültürü negatif olan hastayı 48-72 saat sonra değerlendirmelidir (19).

Değerlendirme sonunda yenidoğan:

- klinik olarak iyi ise ve
- retrospektif olarak bakteriyel sepsis tanısı çok olası değilse tedavi kesilebilir ve hasta 24 saat izlenir.

Hasta:

- halen hasta görünüyor ve/veya
- başlangıç bulgu ve semptomları noninfeksiyöz bir hastalıkla açıklanamıyorsa; tedavi başka bir tanı konulmadığı sürece negatif kültüre rağmen iki ajanla sürdürülür.

Çünkü:

- Bakteremi olmaksızın bakteriyel infeksiyon olabilir,
- Kullanılan kültür teknikleriyle bazı çocuklarda anlamlı sistemik bakteriyel infeksiyon saptanamayabilir,
- Bakteremi kültürün alındığı zaman değil, daha önceden mevcut olabilir.

Neonatal menenjit tedavisi

Neonatal menenjite neden olan patojenler neonatal sepsise neden olanlarla aynı olduğundan başlangıç ve sonraki tedavisi de aynı olacaktır. Gram negatif enterik bakterilerle oluşan menenjitin tedavisi sorun olabilir. Patojenin eradikasyonu sık olarak gecikir ve beyin absesi veya diğer komplikasyonlar gelişebilir. Gram negatif bakterilerin beyin omurilik sıvısında (BOS) persistansı ve yüksek mortalite, araştırmacıları infeksiyon bölgesinde daha yüksek drog düzeyi elde edebilmek için antimikrobiyal ajanların başka uygulama yöntemlerini araştırmaya götürmüştür.

McCracken ve ark. (10) tarafından yürütülen 4 yıllık bir çalışmada gentamisin + ampisilin tedavisi ile buna ilaveten intratekal gentamisin (1 mg/gün, minimum 3 gün) uygulaması karşılaştırılmıştır. Mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunmamış, morbidite açısından da taburcu olurken ve 12 aylık muayenelerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Lomber alana verilen ilaçların ventriküllere erişememesi bu iyi olmayan sonuçların nedeni olarak görülmüş ve ikinci bir çalışma planlanmıştır. Burada da sistemik uygulama ile sistemik+intraventriküler antimikrobiyal ajan uygulama karşılaştırılmıştır. Ancak çalışmanın erken dönemde durdurulması zorunlu olmuştur. Çünkü sistemik+intraventriküler uygulamada mortalite çok yüksek bulunmuştur (11).

Neonatal menenjit tedavisi yeniden gözden geçirildiğinde ampisilin veya penisilinin B grubu streptokoklarla olan infeksiyonda tercih edildiği görülmüştür (4). Ampisilin ve bir aminoglikozid uzun yıllardan beri başarıyla kullanılmıştır, ancak bakterisidal düzeyleri genellikle düşüktür. Sefotaksim in-vitro ve BOS'da bakterisidal aktivitesi daha yüksektir; bu nedenle dökümente edilmiş neonatal menenjitte tercih edilir. Enterik Gram negatif bakterilerle oluşan menenjit tedavisinde sefotaksim tek başına veya ampisilin ile birlikte

aminoglikozide ilave edilerek kullanılması veya alışlagelmiş ampisilin ve bir aminoglikozid tedavisi uygundur.

Uzun süreden beri vasküler kateteri olan bebeklere *S. aureus* veya koagülaz negatif stafilokoklara yönelik olarak vankomisin eklenmelidir. *P. aeruginosa* menenjitinde seftazidim tek başına veya bir aminoglikozidle birlikte verilmelidir.

Yenidoğan infeksiyonlarında üçüncü jenerasyon sefalosporinlerin rolü nedir?

Yenidoğanda bakteriyel sepsis ve menenjitin tedavisinde sefotaksim, seftriakson ve seftazidim gibi üçüncü jenerasyon sefalosporinler parlak sonuçlar vermektedir. Bunlar B grubu streptokoklar, *E. coli* ve diğer Gram negatif enterik bakterilere karşı çok iyi aktivite gösterir. Seftazidim *P. aeruginosa*'ya in-vitro çok etkilidir. Hiç biri *L. monocytogenes* ve enterokoklara etkili değildir ve *S. aureus*'a karşı ise aktiviteleri değişkendir.

Sefalosporinler serumda yüksek drog konsantrasyonu ve BOS'da yeterli konsantrasyon sağlar; doza bağlı toksisite yoktur. Çalışmaların klinik ve mikrobiyolojik sonuçları, neonatal sepsis ve menenjitte yeni sefalosporinlerin penisilin+aminoglikozid kombinasyonu ile kıyaslanabilir, ancak ondan üstün olmadığını göstermiştir (2,13,14). Sefalosporinler aminoglikozidlerle karşılaştırıldığında ototoksisite ve nefrotoksisite açısından avantajlıdır, hematolojik etki yönünden de kloramfenikoldan üstündür.

Ayrıca aminoglikozid ve kloramfenikol kullanımında serum konsantrasyon ölçümleri zorunludur, bu sefalosporinler için gerekli değildir. Renal fonksiyon bozukluğu olan ve aminoglikozid kullanılması gereken durumlarda bir tedavi seçeneği olabilir.

Ancak bu drogların geniş bir spektrumu olmasına karşın, rutin olarak kullanılırsa dirençli mikroorganizma sorunu ortaya çıkacağından ve ayrıca başlangıçta kör tedavide bazı önemli patojenlere karşı etkinlikleri olmadığından bu sınıf drogların neonatal bakım merkezlerinde birinci sırada seçilmemesi gerektiği kanısı yaygındır (2). Günümüzde bunların kullanımı 3 mutlak durumda söz konusudur:

1. Çoğul dirençli patojenle oluşmuş infeksiyonlar
2. Gram negatif menenjit
3. Derin yumuşak doku infeksiyonu veya aminoglikozid tedavisine yanıt vermeyen abseler.

Sefotaksim diğer sefalosporinlere tercih edilir, safraya ekskrete edilmez ve böylece intestinal bakteriyel floraya inhibitör etki önlenir (13,22).

Tedavi nasıl uygulanmalıdır?

Tüm septik yenidoğanlarda intravenöz yol tercih edilir. İntramüsküler uygulama ancak kas dokusu yeterli olan ve kardiyovasküler durumu stabil olan yenidoğanlarda yapılabilir. Oral yol yenidoğanlarda ciddi infeksiyonlarda çok nadiren kullanılır, bu yaşta oral alım ve absorpsiyonu güvenilir değildir.

İnfeksiyon şüphesi olan her yenidoğan hastaneye yatırılmalı ve aksi kanıtlanana kadar parenteral yolla tedavi edilmelidir. Yenidoğanlarda infeksiyonun seyri çok süratli olabilir ve fokal infeksiyonlar kolayca yaygınlaşabilir.

Tedavinin süresi ne kadar olmalıdır?

Süre:

1. Hastanın tedaviye yanıtı
2. Sorumlu patojenin ne olduğu ve
3. İnfeksiyonun yeri, tuttuğu organ sistemlerine bağlıdır.

Birçok sistemik bakteriyel infeksiyon için tedavi süresi 7-10 gündür. Kemik ve eklemlerde infeksiyon odaklarının olması etiyolojik organizmaya bağlı olarak sürenin uzamasını gerektirir. B grubu streptokoklarda 14 gün, *S. aureus* ve Gram negatif çomaklarda 21

gündür. Genellikle tedavi klinik bulgu ve infeksiyon semptomları kaybolduktan yaklaşık 5-7 gün sonraya kadar sürdürülür.

Tedaviye yanıt vermeyen durumlarda ne yapılmalıdır?

Antimikrobiyal tedaviye hemen yanıt vermeyen infekte yenidoğanlar özenle gizli infeksiyon kaynakları açısından değerlendirilmelidir. Menenjit, osteomyelit, septik artrit, intraabdominal abseler (karaciğer, subfrenik), renal abseler, beyin abseleri, perikardit, endokardit ve süpüratif tromboflebit yönünden araştırılmalıdır.

Antibiyotik tedavisinin izlenmesi tedavinin başarısı açısından çok önemlidir. Antibiyotiklerin potansiyel toksik etkileri ve terapötik düzeye erişip erişmedikleri açısından plazma düzeyleri belirli aralıklarla ölçülmelidir.

Özellikle hasta, düşük doğum tartılı yenidoğanlarda, renal bozukluğu olanlarda drogların yarılanma zamanı uzar ve doz aralıklarının uzatılması gerekebilir. Ayrıca:

1. Doz ayarlamasında hatalar
2. Uygulama metodundaki değişiklikler
3. Birden fazla drog verildiğinde drog interaksiyonunu değerlendirme açısından serum düzeylerinin saptanması gerekebilir.

Antibiyotiklerin gittikçe artan bir şekilde kullanımı özellikle neonatal yoğun bakım birimlerinde bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumlarında değişikliğe neden olur, bu da başlangıç tedavisinde değişiklik gerektirir. Hastane laboratuvarları düzenli aralıklarla patojen bakterileri değerlendirmeli ve böylece uygun tedavi seçmede hekime yardımcı olmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Besunder JB, Reed MD, Blumer JL: Principles of drug biodisposition in the neonate: a critical evaluation of the pharmaco-kinetic-pharmacodynamic interface (Part 1), *Clin Pharmacokinet* 14:189 (1988).
- 2- Bryan CS, John JF, Pai MS, et al: Gentamicin vs. cefotaxime for therapy of neonatal sepsis, *Am J Dis Child* 139:1086 (1985).
- 3- Edwards MS, Baker CJ: Sepsis in the newborn, "Katz SL, Gershon AA, Hotes PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases in Children*" kitabında, s. 415 Mosby Co, St. Louis, Baltimore - Boston (1998).
- 4- Feigin RD, McCracken GH, JO Klein: Diagnosis and management of meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 11:785 (1992).
- 5- Gerdes J: Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis, *Clin Perinatol* 18:361 (1991).
- 6- Klass PE, Klein JO: Therapy of bacterial sepsis, meningitis and otitis media in infants and children: 1992 poll of directors of programs in pediatric infectious diseases, *Pediatr Infect Dis J* 11:702 (1992).
- 7- Klein JO: Current antibacterial therapy for neonatal sepsis and meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 9:783 (1990).
- 8- Klein JO, Feigin RD, McCracken GH: Report of the task force on diagnosis and management of meningitis, *Pediatrics* 78:959 (1986).
- 9- Klein JO, Marcy SM: Bacterial sepsis and meningitis, "JS Remington, JO Klein (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4. baskı" kitabında s. 835, W B Saunders Co, Philadelphia (1995).

- 10- McCracken GH, Mize SG: A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis in infancy. Report of the Neonatal Meningitis Cooperative Study Group, *J Pediatr* 89:66 (1976).
- 11- McCracken GH, Mize SG, Threlkeld N: Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative enteric bacillary meningitis of infancy, *Lancet* 1:787 (1980).
- 12- Mother-Baby Package: Implementing safe motherhood in countries, World Health Organization FHE/MSM/94.11.
- 13- Odio CM, Faingezicht I, Salus JL, et al: Cefotaxime vs. conventional therapy for treatment of bacterial meningitis of infants and children, *Pediatr Infect Dis J* 5:402 (1986).
- 14- Odio CM, Umana MA, Saentz A, et al: Comparative efficacy of ceftaxidime vs. carbenicillin and amikacin for treatment of neonatal septicemia, *Pediatr Infect Dis J* 6:371 (1987).
- 15- Prober CG, Steveson DK, Benitz WE: The use of antibiotics in neonates weighing less than 1200 grams, *Pediatr Infect Dis J* 9:111 (1990).
- 16- Rylance GW: Pharmacology, "Rennie JM, Robertson NRC (eds). *Textbook of Neonatology*, 3. baskı" kitabında s. 417, Churchill Livingstone, New York (1999).
- 17- Sáez-Llorens X, McCracken GH: Clinical pharmacology of antibacterial agents, "JS Remington, JO Klein (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4. baskı" kitabında s. 1287, W B Saunders Co, Philadelphia (1995).
- 18- Sáez-Llorens X, McCracken GH: Perinatal bacterial diseases, "Feigin RD, James DC (eds). *Pediatric Infectious Disease*" kitabında s. 892, W B Saunders Co, Philadelphia (1998).
- 19- Squire EN, Reich HM, Merenstein GB, et al: Criteria for the discontinuation of antibiotic therapy during presumptive treatment of suspected neonatal infection, *Pediatr Infect Dis J* 1:85 (1982).
- 20- Stoll BJ: The global impact of neonatal infection, *Clin Perinatol* 24:1 (1997).
- 21- Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al: Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, *J Pediatr* 129:63 (1996).
- 22- Sunukawa K, Akita H, Iwata, S et al: The influence of cefotaxime on intestinal flora and bleeding diathesis in infants and neonates, compared with other β -lactams, *J Antimicrob Chemother* 14 (Suppl):317 (1984).
- 23- Word BM, Klein JO: Current therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: a poll of directors of programs in pediatric infectious diseases, *Pediatr Infect Dis J* 7:267 (1988).
- 24- Word BM, Klein JO: Therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: 1989 poll of directors of programs in pediatric infectious diseases, *Pediatr Infect Dis J* 8:635 (1989).