

YENİDOĞAN SEPSİSİNDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Asuman (Çelenk) COBAN

Antibiotic therapy in newborn sepsis.

Yaşamın ilk ayı süresince semptomların varlığında pozitif kan kültürü ile belirlenen yaygın bakteriyel infeksiyon şeklinde tanımlanan yenidoğan sepsisi halen önemli bir neonatal mortalite ve morbidite nedenidir (6, 8, 12, 16, 17).

Yenidoğan sepsisinin sıklığı 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmektedir. Prematürelerde sepsis 5-10 kez daha fazla görülür ve sıklık 1:250 kadardır. Ancak bu değerler merkezlere göre belirgin farklılıklar gösterir, ayrıca infeksiyona predispozan durumların varlığı ile de yakından ilişkilidir (12, 17, 18).

Etkin antibiyotik tedavisinin uygulanmasından önce sepsisde mortalite oranı % 90'ı aşmaktadır. Efektif kemoterapiye karşın günümüzde mortalite oranı % 20-30 arasındadır (5). Ancak mortalite kemoterapi dışında başka faktörlere de bağlıdır, örneğin prematürelerde noninfeksiyöz diğer komplikasyonların varlığında mortalite artar. Ayrıca menenjitin bulunması durumunda, erken başlangıçlı sepsislerde bu oran yükselir (18).

Son 50 yıl içinde neonatal bakteriyel hastalık sıklığı fazla değişme göstermemiştir. Bu süre içinde yenidoğan sepsislerinde mortalite oranında belirgin bir azalma varsa da, yaşayan yenidoğanların % 25'inde rezidüel sekeller bulunur. Ayrıca menenjit varlığında öğrenme güçlüğüleri, konvülzyonlar, hidrosefalus, işitme kaybı gibi sekellerin oranı %50 kadardır (18).

Yenidoğan sepsislerinde etiyolojide rol oynayan organizma belirgin zamansal ve coğrafik değişkenlik gösterir. 1940'lardan önce yaşamı tehdit eden perinatal infeksiyonlardan sıklıkla sorumlu ajan *Streptococcus pyogenes* iken daha sonra bu hastalık sıklığında azalma olmuş, stafilocoklar ön plana geçmiştir. Bunu diğer 10 yıllarda Gram negatif enterik mikroorganizmalar, özellikle *Escherichia coli* ve sonradan da B grubu streptokoklar izlemiştir (4).

Son 10 yılda B grubu streptokok hastalıklarında azalma olurken non-grup D alfa hemolitik streptokoklar, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* önemli neonatal patojen olarak ortaya çıkmıştır (18, 21).

Tablo 1'de sepsis etkenlerinin yıllara göre değişimi görülmektedir (4).

Tablo 1. Yale-New Haven hastanesinde neonatal sepsis etkenleri (4).

Organizma	1933-43 n (%)	1944-57 n (%)	1958-65 n (%)	1966-78 n (%)
β hemolitik streptokoklar	18 (41)	11 (18)	8 (11)	86 (36)
Grup A	16	5	0	0
Grup B	2	4	1	76
Grup D	0	1	7	9
Grup F	0	1	0	0
Staphylococcus aureus	4 (9)	8 (13)	2 (3)	12 (5)
Streptococcus pneumoniae	5 (11)	3 (3)	2 (3)	2 (1)
Haemophilus sp.	0	0	1 (1)	9 (4)
Escherichia coli	11 (25)	23 (37)	33 (45)	76 (31)
Klebsiella-Enterobacter spp.	0	0	8 (11)	28 (12)
Pseudomonas aeruginosa	0	13 (21)	11 (15)	5 (2)
Proteus spp.	0	0	0	4 (2)
Mikst/diğer	6 (14)	4 (7)	8 (11)	17 (7)
Total	44	62	73	239
Mortalite	% 90	% 67	% 45	% 26

Bu değişen epidemiyoloji neonatal bakteriyel infeksiyonun oportunistik özelliğini çok iyi yansıtmaktadır. Ayrıca bu hasta popülasyonunda her bakteri suşunun yaşamı tehdit edici hastalık yapabileceği unutulmamalıdır.

Aerobik organizmalara ek olarak anaerobik bakteriler de neonatal sepsisinde etken ajan olarak artan bir şekilde bildirilmektedir. Anaeroblarla bakteriyel sepsis oranı % 7.5-26 arasında değişkenlik gösterir (3, 8). Anaerobik infeksiyonun genel görülme oranı 1:8:1000 canlı doğumdur. Bu hastalıklarda klinik bulgular diğer septik yeni doğanlardaki gibidir, ancak mortalite % 4 gibi oldukça düşüktür (1).

Etken mikroorganizmanın coğrafi özellik gösterdiği bilinmektedir. Kuzey Amerika'da B grubu streptokoklar birçok merkezde predominant patojen olarak ortaya çıkar. Bu bölgede tüm yenidoğan sepsis ve menenjitlerinin yaklaşık % 60'ında etken B grubu streptokoklar ve *E.coli*'dir. Oysa B grubu streptokoklar dünyanın her yerinde rastlanan bir patojen değildir. Örneğin *Listeria monocytogenes* İspanya'da, Gram negatif enterik çomaklar Latin Amerika'da daha sık görülür (17).

Ülkemizde neonatal sepsis etkenlerine ilişkin sağlıklı veriler yoktur. Ancak kliniğimizde izlenen yenidoğan sepsislerinde son yıllarda etkenler arasında koagülaz negatif stafilocokların % 40 gibi bir oranla ilk sırayı aldığı saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. 1988 yılında kliniğimizde neonatal sepsis etkenleri (n= 109).

	%
Koagülaz (-) stafilocoklar	40.8
S.aureus	12.3
Klebsiella spp.	18.4
Proteus spp.	10.2
Pseudomonas	4.1
E.coli	4.1
Citrobacter	2.0
Alfa hem. streptokoklar	2.0
Karışık tip	6.1

Tanıya yönelik gerekli araştırmaların yapılmasını izleyerek, olası sorumlu patojen veya patojenler göz önünde bulundurularak hemen antibakteriyel tedaviye başlanmalıdır. Tedavinin ana amacı infeksiyonun süratli bir şekilde düzeltmesini sağlamaktır. Çünkü bakterilerin vücut sıvalarında persistansı tedavi sırasında komplikasyonların ve menenjit varlığında nörolojik sekellerin artması ile direkt korelasyon gösterir (17).

Antibiyotik seçimi sırasında dikkat edilmesi gereken durumlar şöyle özetlenebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Antibiyotik seçimi sırasında dikkat edilmesi gereken faktörler.

I. Mikroorganizma ile ilgili özellikler

- lokal insidans
- patojenlerin antibiyotik duyarlık sonuçları

II. Yenidoğan ile ilgili özellikler

- yenidoğanın gestasyon yaşı
- yenidoğanın postnatal yaşı
- risk faktörleri

III. Antibiyotik ile ilgili özellikler

- yenidoğanda farmakolojik özellikler
- çeşitli neonatal patojenlere karşı antimikrobiyal aktivite
- MSS'e penetrasyonu
- klinik etkinliği
- yan etkileri
 - toksisite
 - direnç kazanılması
 - intestinal mikroflora

Etken açısından o bölgede neonatal infeksiyondan sıkılıkla sorumlu olan mikroorganizmanın bilinmesi önemlidir. Bu sık rastlanan etkenlerin antibiyotik duyarlılık sonuçları uygun antibiyotiğin seçmede yol göstericidir (12, 18).

Yenidoğanda antimikrobiyal ajanların irrasyonel kullanımı hakkında birçok yayınlar vardır. Kloramfenikol ile gray sendromu, sulfisoksazol kullanımı ile kernikterus, tetrasiklin tedavisini izleyerek dış hipoplazileri, streptomisin ve kanamisin kullanımına bağlı sağırlık gibi son on yılların "terapötik şanssızlıklar"ı primer olarak bu drogların yenidoğandaki farmakolojik özelliklerinin iyi bilinmemesinden ileri gelmiştir (16).

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

Bütün bu faktörler dikkate alınarak tedaviye başlamada yol gösterici bir sınıflama, sepsisin başlama zamanıdır. Böyle bir sınıflamada bu bildirilen faktörler çok açık şekilde göz önüne çıkar (8, 18).

Erken başlangıçlı sepsislerde tedavi Gram pozitif koklar, özellikle B grubu streptokoklar ve Gram negatif enterik çomaklara karşı olmalıdır. *L.monocytogenes*, *H.influenzae* ve *S.pneumoniae* gibi mikroorganizmalar da erken sepsisden sorumlu olabilirlerse de en olası patojenlere karşı etkili olabilecek antibiyotik kokteyli kullanılmalıdır (8, 18).

Böylece inisiyal tedavide mutlaka penisilin veya bir penisilin türevi bulunmalıdır (6, 12, 18). Bazı merkezler penisilin G, bazıları ise ampicilin kullanmaktadır. Ampicilinin in vitro ve klinik olarak B grubu streptokoklara, *Listeria*, *Proteus* ve enterokoklara, ayrıca *E.coli* suslarının % 50'sine de etkili olduğu gösterilmiştir (16).

B grubu streptokoklar uniform olarak penisiline hassasdır. Ayrıca belirtildiği gibi ampicilin, penisilinaza dirençli penisilinler ve çoğu sefalosporinler de yüksek oranda etkilidir.

Ampicilin birçok antimikrobiyal kombinasyonda enterokoklara ve *L.monocytogenes*'e ve ayrıca penisiline duyarlı olan diğer Gram pozitif koklara da etkili olduğundan yaygın olarak seçilir (16). Ancak penisilin G ve ampicilin seçimi farklı merkezlerde lokal özelliklere göre yapılmalıdır.

Erken başlangıçlı sepsislerde Gram negatif mikroorganizmalara karşı "antibiyotik kokteyli" içinde mutlaka bir aminoglikozid bulunmalıdır. Aminoglikozidler birçok *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*) suşlarına ve kanamisin hariç olmak üzere *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkilidir (11).

Gentamisin en sık kullanılan aminoglikoziddir (11, 12). Gentamisin veya kanamisine dirençli koliformlarla gelişen infeksiyonlar için amikasin veya 3. jenerasyon sefalosporinlerden sefotaksim veya moksalaktam kullanılabilir (7, 11).

Gentamisine alternatif olarak tobramisin, amikasin ve netilmisin kullanılabilir. Bu preparatların seçiminde primer olarak duyarlılık paterni rol oynamalıdır (13).

Yenidoğan merkezinin epidemiyolojik deneyimi veya deri lezyonları *Pseudomonas* infeksiyonunu destekliyorsa karbenisilin veya ti-karsilin veya mezlosilin bir aminoglikozidle birlikte verilmelidir. Bazı merkezler inisiyal antibiyotik kokteyline piperasilin veya seftazidim ilave ederler (15).

Geç başlangıçlı sepsislerde inisiyal tedavi stafilocoklara, hastanede yatıyorsa burada edinilen Gram negatif mikroorganizmalara, *Pseudomonas* ve *Serratia* suşlarına karşı olmalıdır. Yani tedavide antibiyotik kokteyli içinde penisilinaza dirençli bir antistafilokokal penisilin (nafsilin, oksasilin, metisilin, flukloksasilin gibi) ve bir aminoglikozid yer almıştır (8, 16, 18).

Nafsilin başlıca hepatik yolla atıldığından renal fonksiyonun iyi olmadığı yenidoğanlarda tercih edilir. Metilsiline dirençli *S.aureus* ve *S.epidermidis*'in sıkılıkla nozokomial patojen olduğu durumlarda penisilinaza dirençli penisilin yerine vankomisin kullanılmalıdır. Vankomisin *S.epidermidis* infeksiyonlarında, mikroorganizma in vitro nafsilin veya metisilinle duyarlılık göstermedikçe, seçilecek tek antibiyotiktir (11).

Yenidoğan infeksiyonundan sorumlu patojenin idantifiye edilmesinden ve antibiyotik duyarlılık durumunun saptanmasından sonra tedavinin en etkin antibiyotik ile sürdürülmesi gereklidir. Ampisilin tek başına enterokok ve *Listeria* infeksiyonlarında etkindir. Ancak birçok Gram negatif çomaklara, B grubu streptokoklara ve *L.monocytogenes*'e karşı ampisilin + aminoglikozid kombinasyonunun sinerjistik etkisinden dolayı bu kokteylle tedavinin sürdürülmesi tercih edilir. Aynı şekilde B grubu streptokoklara karşı penisilin toleransı veya minimal bakterisidal konsantrasyon saptanamıysa penisilin + aminoglikozid kokteyli ile tedaviye devam edilmelidir.

- Bakteriyel kültürleri negatif olan yenidoğanlarda tedavi nasıl sürdürülmelidir?

Bakteriyemik yenidoğanlarda % 96 oranında 48 saat sonra ve % 98 oranında 72 saat sonra kültür pozitif olur (14). Birçok yenidoğan olası sepsis nedeniyle amipirik olarak tedavi edilir, ancak sadece az bir bölümde sepsis kültürle kanıtlanır. Klinisyen kültürü negatif olan hastayı 48-72 saat sonra değerlendirmelidir.

Yeniden değerlendirme sonunda yenidoğan (a) klinik olarak iyi ise ve (b) retrospektif olarak bakteriyel sepsis tanısı çok olası değilse tedavi kesilebilir ve hasta 24 saat izlenir. Hasta (a) halen hasta görünüyor ve/veya (b) başlangıç bulgu ve semptomları noninfeksiyöz bir hastahlıkla açıklanamıyorrsa tedavi başka bir tanı konulmadığı sürece negatif kültüre rağmen iki ajanla sürdürülür. Çünkü, (a) bakteriyemi olmaksızın bakteriyel infeksiyon olabilir (19); (b) kullanılan kültür teknikleriyle bazı çocuklarda anlamlı sistemik bakteriyel infeksiyon idanlıfiye edilemeyebilir. Etkenin izole edilemediği durumlarda ve bakteriyel sepsisin güvenle ekarte edilememesi halinde 72 saatte CRP'nin negatif olması antibiyotik tedavisini kesme kararını kolaylaştırabilir (20).

- 3. jenerasyon sefalosporinlerin yeri nedir?

Aminoglikozidlere alternatif olarak injisiyal tedavideki yeri değerlendirilmektedir. Sefotaksim, sefuroksim ve seftazidim ile deneyimler vardır (2, 7, 9). Bu grup antibiyotikler enterokoklar ve bazı *Pseudomonas* suşları hariç birçok neonatal patojene karşı yüksek oranda aktiftir. Ancak stafilocoklara karşı sınırlı aktiviteleri vardır ve bu infeksiyonlarda önerilmez. Sefotaksim ve seftriakson penisiline toleran B grubu streptokoklara karşı bakterisidal aktiviteye sahiptir. Sefotaksim seftriaksona tercih edilir, çünkü seftriaksonun barsak flora'sı üzerine daha fazla süpressif etkisi vardır.

Gram pozitif organizmalara karşı zayıf aktivitesinden dolayı ve kanama eğiliminden dolayı yenidoğanda moksalaktam önerilmezse de, Gram negatif menenjitlerinde çok etkindir (12, 16).

Seftazidim *Pseudomonas* suşlarına karşı ilave bir aktivite gösterir (9). Ancak bu drogların geniş bir spektrumu olmasına karşın yaygın olarak kullanılrsa bunlara karşı direnç ortaya çıkacağından ve ayrıca injisiyal kör tedavide bazı önemli patojenlere karşı etkinlikleri olmadığından bu sınıf drogların neonatal bakım merkezlerinde birinci sırada seçilmemesi gerektiği kanısı yaygındır. Bunların kullanımı için 3 durum söz konusudur (16):

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

Trimetoprim-sulfametoksazol, klindamisin ve metronidazol yenidoğanda nadiren kullanılır. İntraabdominal bir hastalık özellikle nekrotizan enterokolit bulgusu veya şüphesi varsa, kokteyle metronidazol ilave edilir.

Bacteroides fragilis ile oluşan sistemik infeksiyonlar klindamisin ile, MSS tutulması varsa metronidazol ile tedavi edilir. *Pseudomonas maltophilia* veya *Pseudomonas cepacia* genellikle tüm amino-glikozidlere dirençlidir ve trimetoprim+sulfametoksazol ile tedavi edilir. Tablo 4 ve 5'de yenidoğan sepsislerinde sık kullanılan antibiyotiklerin dozları verilmiştir.

Tablo 4. Yenidoğanda antibiyotik doz (mg/kg) ve uygulama aralıkları.

	Yaş ≤ 1 hafta			Yaş > 1 hafta		
	≤ 2 kg	> 2 kg	≤ 2 kg	> 2 kg	≤ 2 kg	> 2 kg
Penisilin G	25000 Ü h12s	25000 Ü h8s	25000 Ü h8s	25000 Ü h6s		
Ampisilin	25 h12s	25 h8s	25 h8s	25 h6s		
Gentamisin	2.5 h12s	2.5 h12s	2.5 h8s	2.5 h6s		
Kanamisin	7.5 h12s	10 h12s	10 h8s	10 h8s		
Amikasin	7.5 h12s	10 h12s	10 h8s	10 h8s		
Tobramisin	2 h12s	2 h12s	2 h8s	2 h8s		
Netilmisin	3 h12s	3 h12s	3 h8s	3 h8s		
Karbenisilin	100 h12s	10 h8s	100 h8s	100 h6s		
Tikarsilin	75 h12s	75 h8s	75 h8s	75 h6s		
Mezlosilin	75 h12s	75 h12s	75 h8s	75 h8s		
Metisilin	25 h12s	25 h8s	25 h8s	25 h6s		
Nafsilin	25 h12s	25 h8s	25 h8s	25 h6s		
Oksasilin	25 h12s	25 h8s	25 h8s	25 h6s		
Vankomisin	10 h12s	10 h12s	10 h8s	10 h8s		
Flukloksasilin	30 h12s	30 h12s	30 h8s	30 h8s		
Sefotaksim	50 h12s	50 h12s	50 h8s	50 h8s		
Moksalaktam	50 h12s	50 h8s	50 h8s	50 h8s		
Sefuroksim	30 h12s	30 h12s	30 h8s	30 h8s		
Seftazidim	50 h12s	50 h12s	50 h8s	50 h8s		
Seftriakson	50 h24s	50 h24s	50 h24s	50 h24s		

h= her, s= saat

- Tedavi nasıl uygulanmalıdır?

Tüm septik yenidoğanlarda intravenöz yol tercih edilir. Intramüsküler uygulama ancak yeterli kas kitlesi olan ve kardio-vasküler durumu stabil olan yenidoğanlarda yapılabilir. Oral yol yenidoğanlarda ciddi infeksiyonlarda çok nadiren kullanılır, bu yaşta oral alım ve absorpsiyon güvenilir değildir (16).

Tablo 5. Yenidoğan infeksiyonlarında nadir kullanılan antibiyotikler (mg/kg/gün).

	≤ 7 gün		> 7 gün	
Klindamisin				
Term	5	h8s	5	h6s
Preterm	5	h8s	5	h8s
Metronidazol				
İnisyal doz 15 mg/kg				
Term (24 s sonra)	7.5	h12s	15	h12s
Preterm (48 s sonra)	7.5	h12s	7.5	h12s
Trimetoprim+sulfametoksazol	Yükleme dozu		2 mg/kg TMP	
	Sürdürme		0.6 mg h12s	

h= her, s=saat

- Tedavinin süresi ne kadar olmalıdır?

Süre

1. hastanın tedaviye yanımı
2. sorumlu patojenin ne olduğu ve
3. infeksiyonun yeri, tuttuğu organ sistemlerine bağlıdır.

Birçok sistemik bakteriyel infeksiyon için tedavi süresi 7-10 gündür. Kemik ve eklemlerde infeksiyon fokuslarının olması etiyolojik organizmaya bağlı olarak sürenin uzamasını gerektirir. B grubu streptokoklarda 14 gün, *S.aureus* ve Gram negatif çomaklarda 21 gündür. Ya da 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 fokusları açısından değerlendirilmelidir. Menenjit, osteomiyelit, 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 (8). Antibiyotiklerin potansiyel toksik etkileri ve terapötik düzeye erişip erişmedikleri açısından plasma düzeyleri belirli aralıklarla ölçülmelidir.

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

1. Doz ayarlamasındaki hataları,
2. Uygulama metodundaki değişiklikleri,
3. Multipl drog verildiğinde drog interaksiyonunu,

değerlendirme açısından serum düzeylerinin saptanması gerekebilir.

Yeniden doğan sepsisinde antibiyotik tedavisine ek olarak destekleyici tedavi özenle yapılmalıdır. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Hastanın monitorize edilmesi
2. Arteriyel ve venöz damar yollarının açık olması
3. Isı kontrolü
4. Kan basıncının kontrolü
5. Sıvı dengesinin sağlanması
6. Elektrolit düzensizliklerinin düzeltilmesi
7. Asid-baz durumunun optimal olması
8. Solunumun desteklenmesi
9. Kalori alımının kontrolü
10. Kan değişimi
11. Granülosit transfüzyonu
12. Gammaglobulin tedavisi.

KAYNAKLAR

- 1- Chow A W, Leake R D, Yamauchi T: The significance of anaerobes in neonatal bacteremia: Analysis of 23 cases and review of the literature, *Pediatrics* 54: 736 (1974).
- 2- De Louvois J, Mulhall A, Hurley R: Cefuroxime in the treatment of neonates, *Arch Dis Child* 57: 59 (1982).
- 3- Dunkle L M, Brotherton T J, Feigen R D: Anaerobic infections in children: a prospective study, *Pediatrics* 57: 311 (1976).
- 4- Freedman R M, Ingram D L, Gross I, Ehrenkranz R A, Warshaw J B, Baltimore R S: A half century of neonatal sepsis at Yale, *Am J Dis Child* 135: 140 (1981).
- 5- Gotoff S, Behrman R: Neonatal septicemia, *J Pediatr* 76: 142 (1970).
- 6- Harris M C, Polin R A: Neonatal septicemia, *Pediatr Clin North Am* 3: 243 (1983).
- 7- Kafetzis D A, Bruter D C, Kapiki A N, Papas C V, Bellagrammaticas H, Papadatos C J: Treatment of severe neonatal infections with cefotaxime, Efficacy and pharmacokinetics, *J Pediatr* 100: 483 (1982).

- 8- Klein J O, Marcy S M: Bacterial sepsis and meningitis "J S Remington, J O Klein (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*" kitabında s. 679, W B Saunders Co, Philadelphia (1983).
- 9- Low D C, Bissenden J G, Wise R: Ceftazidime in neonatal infections, *Arch Dis Child* 60: 360 (1985).
- 10- McCracken G H: Pharmacologic basis for antimicrobial therapy in newborn infants, *Clin Perinatol* 2: 139 (1975).
- 11- McCracken G H, Freij B J: Infectious diseases of the fetus and newborn "R D Feigin, J D Cherry (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*" kitabında s 940, W B Saunders Co, Philadelphia (1987).
- 12- Pearse R G, Roberton N R C: Infection in the newborn "N R C Roberton (ed): *Textbook of Neonatology*" kitabında s.725, Churchill Livingstone, Edinburgh (1986).
- 13- Philips A M R, Milner R D G: Clinical pharmacology of netilmicin in the newborn, *Arch Dis Child* 58: 451 (1983).
- 14- Pichichero M E, Todd J K: Detection of neonatal bacteria, *J Pediatr* 94: 958 (1979).
- 15- Placzek M, Whitelaw A, Want S, Sahathevan M, Darrell J: Piperacillin in early neonatal infection, *Arch Dis Child* 38: 1006 (1983).
- 16- Siegel J D: Neonatal sepsis "JD Nelson (ed): *Current Therapy in Pediatric Infectious Disease*" kitabında s. 204, C V Mosby Co, St.Louis (1986).
- 17- Siegel J D, McCracken G H: Sepsis neonatorum, *N Engl J Med* 304: 681 (1981).
- 18- Spect W T, Aronoff S C, Fanaroff A A: Neonatal infections "M H Klaus, A A Fanaroff (eds): *Care of the High-risk Neonate*" kitabında s. 262, W B Saunders Co, Philadelphia (1986).
- 19- Squine E N, Favara B, Todd J: Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and non fatal cases, *Pediatrics* 64: 60 (1979).
- 20- Squine E N, Reich H M, Merenstein G B: Criteria for the discontinuation of antibiotic therapy during presumptive treatment of suspected neonatal infection, *Pediatr Infect Dis* 1: 85 (1975).
- 21- Vesikari T, Isolauri E, Tuppurainen N, Renlund M, Koivisto M, Janas M, Ikonen R S, Kero P, Heinonen K, Nyman R, Kunnas M: Neonatal septicemia in Finland 1981-1985, *Acta Paediatr Scand* 78: 44 (1989).