

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE BAŞLANGIÇ ANTİBİYOTİK SEÇİMİ

Hasan ÖZKAN*, Nuray DUMAN *, Hakan ABACIOĞLU **, Bilge ÇELİKKOL*,
Mehtap SONGUR**

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi*
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde 1993 yılından beri sepsis şüphesi olan hastalara başlangıç antibiyotik tedavisi olarak ampisilin-sulbaktam ve sefotaksim kullanılmaktadır. Bu makalede, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde sepsis nedeniyle izlenen hastaların kültür sonuçları değerlendirilmiş ve kullanılan antibiyotik kombinasyonuna direnç gelişimi gözden geçirilmiştir. Ampisilin-sulbaktama %80.4, sefotaksime %82.9 oranında duyarlılık saptanırken, ampisilin-sulbaktam ve/veya sefotaksim duyarlılığı %85.3 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, uzun süredir kullanılmasına rağmen ampisilin-sulbaktam ve sefotaksim kombinasyonuna karşı belirgin bir direnç gelişiminin söz konusu olma ihtimali ve iyi bir başlangıç tedavisi olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Sepsis, ampirik tedavi, sefotaksim, ampisilin-sulbaktam, yenidoğan.

SUMMARY

Ampicillin- sulbactam and cefotaxim combination has been used as the first line antibiotic therapy for sepsis in our neonatal intensive care unit (NICU) since 1991. In this article, culture and antibiogramme results of the patients who were diagnosed as sepsis in our NICU were evaluated, and development of resistance to this antibiotic combination was reviewed. Sensitivity to ampicillin- sulbactam was determined as 80.4 %, to cefotaxim 82.9 %, and to ampicillin- sulbactam and / or cefotaxim has been 85.3 %. These results showed that no significant resistance has developed to ampicillin- sulbactam and cefotaxim combination yet and it is still a good choice for the first line therapy in newborn sepsis for initial therapy.

Key words: Sepsis, ampirik therapy, cefotaxim, ampicillin- sulbactam, newborn.

Son elli yılda çok az olay antibiyotikler kadar tıp dünyasında etkili olabilmektedir. Ancak direnç gelişim riski yüksek olduğundan antibiyotiklerin kullanımının belirli ilkelere bağlanması oldukça önemlidir (1). Özellikle preterm ve düşük doğum ağırlıklılarda olmak üzere yenidoğan enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam ettiğinden enfeksiyondan şüpheli durumda sıklıkla kültür sonuçları elde edilmeden geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye başlanılmaktadır. Ancak özellikle betalaktam antibiyotiklere karşı son yıllarda giderek artan bakteriyel direnç nedeniyle, başlangıç

antibiyotik tedavisi için daha etkin ve güvenilir alternatiflerin araştırılması gerekmiştir (2-5).

Bu çalışma ile, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik kullanım ilkelerinin geliştirilmesine yardımcı olması amacıyla, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 1993 yılından beri kullanılan ampisilin - sulbaktam ve sefotaksim başlangıç kombinasyonuna direnç gelişimi prospektif olarak son üç yıl için araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak1994 - Aralık1996 yılları arasında sepsis şüphesiyle yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatırılan ve kan kültürlerinde patojen

mikroorganizma saptanan 41 hasta incelenmiştir. Sepsis şüphesiyle yatan hastalardan alınan kan örneklerinden Beyin-kalp infüzyon buyyonuna ekim yapılmıştır. Üretilen patojen mikroorganizmalar antibiyograma tabi tutulmuştur. Antibiyogram Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile National Committee for Clinical Laboratory Standards'ın (NCCLS) önerileri doğrultusunda Mueller-Hinton agar plaklarda ticari disklerin kullanılmasıyla yapılmıştır. Hastalara kan örnekleri alındıktan sonra ampisilin-sulbaktam ve sefotaksim kombinasyonu başlanmıştır. Kan kültürlerinde patojen mikroorganizma saptanan hastaların tedavisi antibiyograma göre yeniden düzenlenmiştir.

SONUÇLAR

Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine sepsis şüphesi ile yatan ve bu dönemde alınan kan kültürlerinde patojen mikroorganizma saptanan, ortalama gestasyon yaşı 30.29 ± 3.4 hafta (24-36 hf) ve ortalama doğum ağırlığı 1294.83 ± 434.32 gram (750- 2650 g) olan 41 hastanın kan kültürü ve antibiyogram sonuçları değerlendirilmiştir. Bu

mikroorganizmaların 33 tanesi (%80.4) ampisilin-sulbaktama, 34 tanesi (%82.9) ise sefotaksime duyarlı olarak bulunmuştur. Penisiline duyarlılık çalışılmazken, ampisilin duyarlılığı yalnızca %40 oranında saptanmıştır. Toplam 35 mikroorganizma ise ampisilin-sulbaktam ve/veya sefotaksime duyarlı (%85.3) olarak saptanmıştır.

Toplam 41 hastadan üretilen mikroorganizmalar Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık saptanan etken 13 hasta (%31.7) ile *Escherichia coli* (*E. coli*) olmuştur. Antibiyotik duyarlılık paternlerine bakıldığında; ampisilin-sulbaktama duyarlı olup sefotaksime dirençli olan mikroorganizma (*Pseudomonas aeruginosa*) ile, sefotaksime duyarlı olup da ampisilin-sulbaktama dirençli olan mikroorganizma (*Klebsiella pneumoniae*) yalnızca birer hastada saptanmıştır. Her iki antibiyotiğe ve kombinasyonuna dirençli mikroorganizmalar ise; koagülaz (-) metisiline dirençli stafilokok (iki hastada), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ve *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) olarak belirlenmiştir.

Tablo 1: Hastalardan üretilen etken mikroorganizmalar ve görülme oranları

Etken mikroorganizma	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
<i>Escherichia coli</i>	13	31.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	19.4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	9.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	7.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	7.3
A grubu beta hemolitik streptokok	1	2.4
<i>Enterobacter sp</i>	1	2.4
<i>Acinetobacter sp</i>	1	2.4
Tiplendirilemeyen non-fermentatif Gram (-) basil	1	2.4

TARTIŞMA

Antibiyotikler şüphesiz insanoğlunun mikroorganizmalara karşı en önemli silahlardan biri olmuştur. Ancak bilinçsizce kullanımları ve belirli bir protokol çerçevesinde uygulanmaması nedeniyle mikroorganizmalar gün geçtikçe bu silahlara karşı yeni savunma mekanizmaları geliştirmektedir. Antibiyotikler profilaktik, ampirik ve terapötik olmak üzere başlıca üç amaçla kullanılmaktadır. Hastanelerde profilaktik ve ampirik antibiyotik kullanımı %30-50 oranında saptanmıştır (6). Bu oran yenidoğan yoğun bakım ünitesinde %75, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise %92 düzeylerine dek yükselebilmektedir (7). Neonatal sepsis etkenlerinin oldukça geniş bir spektruma sahip olması nedeniyle, şüphe durumunda uygun kültürler alındıktan hemen sonra geniş antibakteriyel etkili ilaçların başlanması ve bu amaçla hem Gram pozitif koklar, hem de Gram negatif enterik basillere etkili olabilecek ampisilin + gentamisin kombinasyonunun seçilmesi önerilmektedir (2,8).

Ampisilin 1977'li yıllara dek Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antibiyotik iken sonraki yıllarda *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, enterik Gram negatif bakteriler ile özellikle *S. aureus* olmak üzere giderek artan bakteriyel direnç nedeniyle kullanımı oldukça sınırlanmıştır (5). Ancak tek başına zayıf bir antibakteriyel etkiye sahip, güçlü bir beta laktamaz inhibitörü olan sulbaktam ile kombine edildiğinde

aktivitesi oldukça genişlemektedir (5,9-11). Bu nedenle son yıllarda ampisilin - sulbaktamın pediatrik enfeksiyonların tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliğine yönelik pek çok çalışma yapılmış ve özellikle yumuşak doku enfeksiyonları, barsak perforasyonlarını takiben gelişen karın içi enfeksiyonları, osteomyelit, pyojenik artrit, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve akut otitis media tedavisinde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (5, 10-19).

Ampisilin-sulbaktamın yenidoğanlardaki farmakokinetiği ile ilgili tek yayında farmakokinetiğinin ampisilinle benzer olduğu, erişkinlere göre daha uzun saptanan yarılanma ömrünün azalmış renal fonksiyonlara bağlı olabileceği ve 50 mg/kg dozunda 12 saat aralarda kullanıldığında yenidoğan enfeksiyonlarının tedavisinde uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir (20). Aynı şekilde yenidoğan menenjitlerinin tedavisinde altın standart olarak önerilen ampisilin / aminoglikozid kombinasyonunun etkinliğini giderek kaybettiği, alternatif tedavilerden olan ampisilin / kloramfenikol kombinasyonunda ise kloramfenikolün bilinen yan etkileri dışında hem Gram negatif enterik etkenlerde hem de *S. aureus*'un etken olduğu menenjitlerde ampisilin-sulbaktamın daha avantajlı olduğu belirtilmektedir (5). Ampisilin-sulbaktam beyin omirilik sıvısına daha iyi penetre olan, yeterli Gram negatif ve Gram pozitif etkinlik sağlayabilen ve az yan etkiye sahip sefalosporinlerle (sefotaksim) karşılaştırıldığında ise sefotaksim *Listeria sp* ve enterokoklara karşı

etkisiz olduğu vurgulanmıştır (5). Ancak halen Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan enfeksiyonlarının tedavisinde ampisilin-sulbaktam önerilmemekte, bu konuda geniş klinik çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmaktadır (11,18).

Ünitemizde neonatal sepsis başlangıç tedavisinde 1993 yılı başından beri ampisilin-sulbaktam ve sefotaksim kombinasyonu kullanılmaktadır. Tüm dünyada giderek artan ampisiline karşı direnç nedeniyle ampisilin-sulbaktam tercih edilmiştir. Gerek toksik etkileri gerekse santral sinir sistemine geçişlerinin yetersiz olması nedeniyle aminoglikozidler yerine sefotaksim kullanılmıştır. Son yıllarda yapılan ulusal neonatoloji kongrelerindeki bildirimlerden, diğer pek çok hastane ve üniversitenin de başlangıç ampisilin+aminoglikozid kombinasyonunda değişimler yapmak zorunda kaldığı görülmüştür.

Yaptığımız bu prospektif çalışma ile Ocak 1994 tarihinden itibaren yenidoğan yoğun bakım ünitemize sepsis şüphesi ile yatırılan ve kan kültürlerinde mikroorganizma üretilen olguların antibiyotik duyarlılıklarını incelenmiş ve ampirik olarak başlanan ampisilin-sulbaktam ve sefotaksim kombinasyonuna direnç gelişimi araştırılmıştır.

Kullanılan antibiyotiklere direnç gelişmesi artmış virulans ile birlikte üniteye yeni giren daha virulan bir bakteriyel suşun, predominant patojenlerin antimikrobiyal duyarlılığını değiştirmesine bağlı olabilmektedir (21-23). Bu gibi bir değişim hastane enfeksiyonundan şüphelenilen hastalardaki

antibiyotik seçiminde değişikliği gerektirebilir. İtalya'dan yayınlanan bir çalışmada üç yıl süre ile bir yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen 1114 bebeğin bakteriyel ekolojisi çalışılmış ve tüm hastaların dış kulak yolu, farinks ve gözlerinden, seçilmiş hastaların ise endotrakeal tüp, umbilikal kateter ve kanlarından bakteriyel örnekler alınmıştır. Predominant florayı %63.53 oranla gram-pozitif bakterilerin oluşturduğu gözlenen bu çalışmada %34.68 oranında saptanan *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)'in kullanılmakta olan ampirik antibiyotik tedavisine yüksek oranda dirençli olduğu izlenmiş (oksasiline %63.8, amikasine % 17.8) ve başlangıç antibiyotik kombinasyonu antibiyotik duyarlılığına göre yeniden belirlenmiştir (24). İsrail'deki bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ise üç aylık bir sürede sekiz preterm bebekte Klebsiellaya bağlı sistemik enfeksiyon gelişmiş ve hepsinde etken ampirik tedavi kombinasyonuna (mezlosilin, amikasin) dirençli iken yalnızca kinolonlar ve imipeneme duyarlı bulunduğundan başlangıç tedavi protokolünün değiştirilmesi gerekmiştir (25).

Çalışmamızda yalnızca % 14.7 oranında saptanan dirençli mikroorganizmalar; koagülaz (-) metisiline dirençli stafilokok (iki hastada), metisiline dirençli *S. aureus* (bir hastada), *P. aeruginosa* (bir hastada) ve *S. pneumoniae* (iki hastada) olarak belirlenmiştir. Ampisilin-sulbaktam ve sefotaksim kombinasyonuna dirençli yalnızca bir *P. aeruginosa* suşu saptanmıştır. Bu suş aztreonam, imipenem, siprofloksasin, amikasin ve tobramisine duyarlı olarak saptanmıştır. Dört hastada *S.*

pneumoniae üretilmiştir ve bunların ikisinde yalnızca imipeneme duyarlılık saptanmıştır. Bu oran son yıllarda penisiline dirençli *S. pneumoniae* insidansının artışına bağlanmıştır. Son beş yıldır penisiline direnç korkutucu bir şekilde artmıştır. Antibiyotiğe karşı direnç gelişimi beta laktamaz yapımına değil, penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) beta-laktam antibiyotiklerin bağlanma afinitesini düşürmesi sonucunda gelişmektedir. PBP'lerin beta-laktam afinitelerini değişikliğe uğratabileceğinden değişik derecelerde direnç gelişebilmektedir. Penisiline duyarlı suşlarda altı adet PBP tanımlanmıştır. Bunlar yüksek molekül ağırlıklı PBP 1a, 1b, 2x, 2z, 2b ve 3 olarak belirtilmiştir. Penisiline dirençli suşların çoğundan PBP 2b'deki değişiklikler sorumlu tutulmuştur (26,27). Bizim uygulamamızda penisiline direnç çalışılmamış, ampisiline direnç ise %60 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Koagülaz (-) metisiline dirençli stafilocok ve metisiline dirençli *S.aureus* suşları yalnızca vankomisine duyarlı olarak saptanmıştır. Metisiline dirençli *S.aureus* suşları önemli bir hastane enfeksiyonu etkenidir ve özellikle salgınlar sırasında ciddi sorunlara yol açmaktadır. Suudi Arabistan'da bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde iki aylık bir süre içinde çoğu çok düşük doğum ağırlıklı 16 bebekte metisiline dirençli *S.aureus* enfeksiyonu gözlenmiş ve bunun bebek sayısının fazlalığı, kullanılan aletlerin yetersiz sterilizasyonu ve uygun el yıkama tekniğinin ilkelerinin kullanılmaması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (28).

Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi uygun antibiyotik seçiminden daha önemlidir. Bunun için iyi tanımlanmış önlem ve kurallar geliştirilerek ve bunların titiz bir şekilde uygulanması sağlanmalıdır. Bu kurallar yenidoğan ünitesinin sağladığı bakımın seviyesine ve hastanenin mevcut olanaklarına göre değişiklik gösterebilir. Oküler profilaksi, deri ve kord bakımı, doktor, hemşire ve diğer personelin hasta yoğunluğuna uygun sayısının belirlenmesi, üniteye yatak-küvöz ve diğer ekipmanın yerleşim düzeni bu önlemler içinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır (25,29-31). Ayrıca koruyucu giysilerin kullanımı ve bulaşıcı hastalığı olan bebekler için özel izolasyon yöntemlerinin uygulanması da önemlidir (29,32). Hastanelerde yenidoğanlara bakteriyel patojenlerin major geçişi personel eli aracılığı ile olduğundan enfeksiyonları önlemede en kolay ancak en etkili yöntemlerden biri uygun el yıkama tekniğidir (29,33).

Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon kontrolü için önerilen bu önlemler özellikle son beş yıldır titiz bir şekilde uygulanmaktadır. Bu süre içinde salgın şeklinde bir enfeksiyonun görülmemesi ve kullanılan ampirik antibiyotik kombinasyonuna belirgin bir direnç gelişmemesi, uygulamalarımızın yeterliliğini ve uzun süredir kullanılmasına karşın ampisilinsulbaktam ve sefotaksim tedavisinin iyi bir başlangıç kombinasyonu olduğunu düşündürmektedir. Ancak ülkemiz yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik kullanım standardize edilmesi için daha fazla ve geniş kapsamlı çalışmaların ve bildirimlerin yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Latorraca R, Martins R. Surveillance of antibiotic use in a community hospital. *JAMA* 1979; 242: 2585-2587.
2. Klein JO, Marenz SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious disease of the fetus and newborn infant*, 4th ed Philadelphia, WB, Saunders 1995, pp 835-890.
3. Syriopoulou V, Scheifele D, Smith AL, Perry PM, Howie V. Increasing incidence of ampicillin resistance in haemophilus influenzae. *J Pediatr* 1978; 92: 889-892.
4. Mc Cracken GH Jr, Mize SG, Threlkeld N. Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy report of the Second Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *Lancet* 1981; 1: 787-791.
5. Dajani AS. Sulbactam / Ampicillin in Pediatric infections. *Drugs* 35; 1988: 35-38.
6. Henry CF, Merle SA. Antimicrobial agents: general considerations. In: Hardman GJ, Limbird EL, Molinoff BP, Ruddon WR, Gilman GA, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*, ninth edition. New York: McGraw-Hill, 1996: 1029-1057.
7. Fonseca SN, Ehrenkranz RA, Baltimore RS. Epidemiology of antibiotic use in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15(3): 156-162.
8. Eichenwald EC. Perinally transmitted neonatal bacterial infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:223-239.
9. English AR, Retsema JA, Girard AE, et al. CP-45,899, a beta-lactamase inhibitor that extends the spectrum of beta-lactams initial bacteriological characterization. *Antimicrob Agent Chemother* 1978; 14:414-419.
10. Friedel HA, Campoli-Richards DM, Goa KL. Sultamicillin a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1989; 37: 419-522.
11. Dajani AS. Ampicillin-Sulbactam. *Pediatr Ann* 1993; 197-200.
12. Kalejda PH, Bluestone CD, Blatter MM, Reisinger KS, Wucher Fp, Fall PA, CPNP and Rohn DD, BA. Sultamicillin (ampicillin-sulbactams) in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:33-38.
13. Syriopoulou V., Bitsi M., Theodoridis C, Saroglov I, Krikos X, Tzanetou K. Clinical efficacy of Sulbactam/Ampicillin in pediatric infections caused by Ampicillin-resistant or penicillin-resistant organisms. *Rev Infect Dis* 1986; 8:630-633.
14. Raillard P, Lee J.C.H. International clinical experience with low-dose sultamicillin oral suspension in the treatment of mild to moderate pediatric infections. *Research* 1990; 48:
15. Aroneff S.C, Scoles P.V, Makley J.T, Jacobs M.R, Blumer J.L, Kalamchi A. Efficacy and safety of sequential treatment with parenteral Sulbactam/Ampicillin and oral sultamicillin for skeletal infections in children. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 639-643.
16. Wold E, Reilly J.S, Bluestone C.D, Chiponis D. Sulbactam / Ampicillin in the treatment of acute

- epiglottitis in Children. *Rev Infect Dis* 1986; 8:617-619.
17. Solbiati M, Bassetti D, Ravelli A, Martini A, Viola S, Burgio R.G. Clinical evaluation of sulbactam plus ampicillin in the treatment of general pediatric infections. *Ampis* 1989; 46-49.
18. Baker C.J, Pickering L.K. Ampicillin / Sulbactam (Unasyn): an update. *The Report on Pediatric Infectious Diseases* 1993; 3: 29-31.
19. Raillard P, Köse G, Özkan H, Hasanoğlu A, Fırat S and Feiner C. Low-dose sulbactam oral suspension in the treatment of mild to moderate pediatric infections in Turkey. *J Int Med Res* 1992; 20:12A-23A.
20. Sutton A.M, Turner T.L, Cockburn F, Mc Allister T.A. Pharmacokinetic study of sulbactam and ampicillin administered concomitantly by intraarterial or intravenous infusion in the newborn. *Rev Infect Dis* 1986; 8:518-522.
21. Gooch JJ, Britt EM. *Staphylococcus aureus* colonization and infection in newborn nursery patients. *Am J Dis Child* 1978; 132: 893-896.
22. Belani A, Sherertz RJ, Sullivan MI, Russell BA, Reumen PD. Outbreak of staphylococcal infection in two hospital nurseries traced to a single nasal carrier. *Infect Control* 1986; 7: 487-490.
23. Hargiss C, Larson E. The epidemiology of *Staphylococcus aureus* in a newborn nursery from 1970 through 1976. *Pediatrics* 1978; 61: 348-353.
24. Fanos V, Verlato G, Dal Moro A, Chiaffoni GP, Padovani EM. *Staphylococcus epidermidis* isolation and antibiotic resistance in a neonatal intensive care unit. *J Chemother* 1995; 7: 26-29.
25. Flidel-Rimon O, Leibovitz E, Juster RA, Amitay M, Miskin A, Barak Y, Mogilner B. An outbreak of antibiotic multiresistant *Klebsiella* at the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 1996; 13: 99-102.
26. Murray BE. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. *J Infect Dis* 1991; 163: 1185-1194.
27. Jacobs MR, Appelbaum PC. Antibiotic resistant pneumococci. *Rev Med Microbiol* 1995; 6:77-93.
28. Haddad Q, Sobayo EI, Basit OB, Rotimi VO. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993; 23: 211-222.
29. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologist. Infection control. In Freeman RK, Poland RR editors. *Guidelines for Perinatal Care*, 3rd edition. Elk Grove Village, Ill., American Academy of Pediatrics, 1992:141-175.
30. Goldman DA. Prevention and management of neonatal infections. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3:779-813.
31. American Academy of Pediatrics. Prevention of neonatal ophthalmia. In Peter G., editor. *Report of the Committee on Infection Diseases: 1994 Red Book*, 23rd ed, Elk Grove Village, Ill., American Academy of Pediatrics 1994.
32. Garner JS, Simmons BP. CDC guidelines for isolation precaution in hospitals. *Infect Control* 1983; 4(suppl): 245-325.
33. Doebbling BN, Stanley GL, Sheetz CT, Pfaller MA, Houston AK, Annis L, et al. Comparative efficacy of alternative handwashing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327: 88-93.