

## BETALAKTAM ANTİBİOTİKLER

### II. BÖLÜM

Dr.Sedef Gidener\*

Dr.Hülya Güven\*\*

### III- SEFALOSPORİNLER

Beta-laktam türevi olan sefalosporinlerin ana çekirdeğini sefam türevi olan 7-aminosefalosporinik asid (7-ASA) oluşturur. 7-ASA çekirdeği beta-laktam halkası ile dihidrotiazin halkasının birleşmesinden oluşmuştur. Bu özellik beta-laktam halkasının bazı bakterilerin salgıladığı gerçek penisilinazlar dahil beta-laktamaz enzimlerinin çoğuna karşı dayanıklı olmasını sağlar<sup>1</sup>.

#### Farmakolojik özellikleri<sup>1,2,3,4</sup>

30'dan fazla sefalosporin türevi antibiotik bulunmuşsa da ancak 4 tanesi (sefalekssin, sefradin, sefaklor, sefadroksil) ağız yolu ile alındıktan sonra emilerek sistemik ve üriner düzeyi tedavi için uygun seviyeye gelir. Diğer türevlerinin ise IM uygulamaları ağrı oluşturduğu için genellikle IV olarak uygulanırlar.

Sefalosporinler plevral, perikardial ve sinovial sıvılar da dahil olmak üzere tüm vücut sıvı ve dokularına dağılırlar. Birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin BOS'a girişleri menenjit olgularında bile düşük derecede ise de ikinci kuşak sefalosporinlerden sefuroksim<sup>2</sup> ve 3. kuşaklardan seftriakson, moksalaktam, seftazidim ve sefotaksim iltihap durumunda BOS'a terapötik konsantrasyon oluşturacak derecede girerler ve menenjit tedavisinde kullanılırlar.

Sefalosporinler esas olarak glomeruler filtrasyon ve tubuler sekresyonla atılırlar ve probenesid verilmesi ile serum düzeyinde artma meydana gelir. Sefalotin ve sefapirinin R2 pozisyonunda (Şekil 1) asetil grupları içermesi karaciğerde deasetillenmeğe sebep olur ve meydana gelen metabolit biyolojik olarak daha az aktiftir. Renal yetmezlik durumlarında sefalosporinlerin yarı ömrü uzadığı için dozun azaltılması gereklidir (Tablo I). Ancak sefaperazon esas olarak safra yolu ile atıldığı için renal yetmezliği olanlarda dozu azaltmak gerekmez.

\* Öndokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

\*\* Öndokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti.

Tablo I: Sefalosporinlerin farmakokinetik özellikleri<sup>2,3,5</sup>.

İsim	Yarı Ömür (saat)		Proteine Bağlanma Oranı (%)	Elimi- nasyon Yolu	Diali- zin Etkisi	Uygulama Şekli
	Normal	Anüri				
<b>1.Kuşak</b>						
Sefaleksim	0.9	5-30	15	Böb	H-P	Parenteral/P.O
Sefazolin	1.8-2	35.3	80	Böb	H	Parenteral
Sefalotin	0.7	3.7	60	Böb/Kc	H-P	Parenteral
Sefapirin	0.6	2.4	45	Böb/Kc	H	Parenteral
Sefradin	1.3	20-30	10	Böb	H-P	Parenteral/P.O
Sefadroksil	1.4	24	20	Böb	H	P.O
<b>2.Kuşak</b>						
Sefamandol	0.75	10.4	75	Böb	H	Parenteral
Sefuroksim	1.5	15	33	Böb	H	Parenteral
Sefoksitin	0.9	15	50	Böb	H	Parenteral
Sefaklor	0.75	2.8	50	Böb	H	P.O
Seforanid	2.6	24-30	80	Böb	H	Parenteral
Sefoşetan	3	24	88	Böb	H	Parenteral
<b>3.Kuşak</b>						
Moksalaktam	2	22	45	Böb/Kc	H-P	Parenteral
Sefotaksim	1.1	2.6-5.5	50	Böb/Kc	H	Parenteral
Seftizoksım	1.8	36	35	Böb	H	Parenteral
Sefoperazon	2	2	90	Böb/Kc	(-)	Parenteral
Seftazidim	1.8	>8	20	Böb	H	Parenteral
Seftriakson	8	10-12	95	Böb/Kc	(-)	Parenteral
Sefmenoksım	1		77	Böb	?	Parenteral
Sefsulodin	1.7	10	15-30	Böb	?	Parenteral

H : Hemodializ ile azalma  
P : Peritoneal dializ ile azalma  
(-): Dializin etkisi yok  
? : Dializin etkisi bilinmiyor

### Sınıflandırma ve Klinik Kullanım<sup>3,5,6,7,8,9</sup>

Sefalosporinler, etki spektrumlarının genişliğine göre kuşaklara ayrılırlar. Bu grup ilaçların sınıflandırılma ve farmakokinetik özellikleri Tablo I'de, klinik kullanım özellikleri ise Betalaktam Antibiotikler'in I.Bölüm'ündeki Tablo II'de toplu olarak verilmiştir.

1.kuşak sefalosporinler, Stafilokok ve nonenteral streptokoklara karşı diğer sefalosporinlerden çok daha fazla etkindir. Penisilin allerjisi olan hastalardaki nonenteral streptokok ve stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde penisiline alternatif olarak 1.kuşak sefalosporinler

tercih edilir<sup>3</sup>. Bu hastaların ancak %3-7'sinde sefalosporinler ve penisilinler arasında çapraz-reaksiyon olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu kuşak sefalosporinler metisiline dirençli Stafilokoklar ile penisiline dirençli pnömokoklara karşı etkisizdirler. Metisiline dirençli stafilokoklar invitro testlerde sefalosporinlere karşı hassasiyet gösterebildikleri için invitro test sonucu ile hastalığın tedavisi çoğu kez başarısızlıkla sonuçlanır. 1.kuşak sefalosporinler Gram-negatif basillere karşı da hassas oldukları için, bunlarla oluşan bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonları ve pnömonilerin tedavisinde yarar sağlarsa da bu bakterilere karşı etkinliği tam olarak bilinemediği için tek ajan olarak kullanmak doğru değildir. Bu durumda bu ajanların bir aminoglikozid ile kombine kullanılmaları önerilir. Bu kombinasyon enterobakterilerin %75'ine karşı sinerji sağlar. 1.kuşak sefalosporinlerin pelvik, ortopedik, kardiyovasküler, bilier ve intra abdominal cerrahide profilaksi için 2. ve 3. kuşak ajanlar yerine tavsiye edilmelerinin nedeni onlarla aynı etkiye sahip, ucuz ve daha etki sınırına sahip olmalarıdır. Profilaksi için 1. kuşak ajanlar arasında en uzun yarı ömre sahip olan sefazolinin kullanılması daha uygundur. Sefuroksim ampisiline dirençli H.influenza pnömonilerinde etkilidir.

2.kuşak sefalosporinlerin etki spektrumu biraz daha geniştir. Bu kuşak invitro olarak E.koli, klebsiella türevlerine ve Proteus mirabilis ve H.influenza'ya karşı birinci kuşak ajanlardan çok daha fazla etkilidirler. Ancak bu grup ilaçların çoğu üçüncü kuşaktaki ilaçlar kadar beta-laktamaza karşı fazla dayanıklı değildirler. 2.kuşak ajanlardan Sefoksitin; intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlarda, diyabetik hastaların ayak enfeksiyonlarında, aspirasyon pnömonisinde etken olan mikst tip aerobik-anaerobik enfeksiyonların tedavisinde bir aminoglikozid ile birlikte kullanılmalıdır. Yine penisilinaz üreten türlerin neden olduğu gonokokal enfeksiyonlarda sefoksitin tek başına etkindir. Yarı ömrü 4.5 saatten uzun olan sefanisid, yumuşak doku ve deri enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde günde tek doz verilerek başarıyla kullanılır.

3.kuşak sefalosporinler moleküllerinde daha kompleks radikaller içerdikleri için beta-laktamazlara karşı ikinci kuşaktan daha fazla dayanıklıdır. Yine ikinci kuşağa göre en önemli farkları Psödomonas aeriginoza ve diğer Gram-negatif basillere karşı daha güçlü etkinlik göstermeleridir. Gram-pozitiflere karşı etkinlikleri 1. ve 2. kuşaktaki (sefamisinler hariç) ilaçlardan daha zayıftır. Metisiline rezistan Staf. aureusa ve enterokoklara karşı da etkili değildirler.

Moksalaktam ve seftazidim Gram-pozitif organizmalara karşı özellikle kararsız olduklarından hassasiyet verileri mevcut olmadan kullanılmamalıdır. Benzer şekilde yaygın enfeksiyonların diğer ilaçlar ile tedavisi 3.kuşak sefalosporinlerden daha uygundur. Bir önemli ayrıcalık menenjitlerdir. Sefotaksim, seftrioksan ve seftazidimin menenjit tedavisinde etkin olmalarıdır. Çocuklarda N.meningitidis, S.pnömonia ve H.influenza ile oluşan enfeksiyonlarda bu ilaçlar gentamisin-penisilin veya kloramfenikol-ampisilinle kombine kullanıldıklarında etkin-

dirler.

Enterik Gram-negatif basillerin neden olduğu menenjitlerde 3.kuşak sefalosporinler tercih edilen ilaçlardır ve klinik gidişi belirgin olarak düzeltirler. Sefotaksim ve seftazidim ile E.koli, K.pnömonia veya Serratianın neden olduğu vakalarda %80-90 Salmonella veya enterobakter enfeksiyonlarında da yaklaşık %50 oranında cevap oluşturdukları ve Seftazidimin ise P.aeroginoza menenjitli hastaların tedavisinde %80 başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir. 3.kuşak sefalosporinler, özellikle multipl rezistan Gram-negatif basilleri içeren nasokomial enfeksiyonlarda endikedirler. Pnömoni, bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyon ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde %80-90 oranında cevap oluşturur.

Seftriaksonun yarı ömrünün diğerlerine göre uzun olması nedeni ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılabileceği düşünülmüşse de daha etkin olduğu gösterilememiştir. Ayrıca diğer antibiotiklere kıyasla maliyeti daha yüksek olmaktadır. Tek doz Seftriaksonun üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde standart tedavi kadar etkin olduğu kanıtlanmıştır. Seftriakson penisiline dirençli türlerin neden olduğu vakalar dahil komplike olmayan üretral, anorektal veya faringeal gonore tedavisinde seçilecek ilaç haline gelmiştir. Sefoperazin ve seftazidim P.aeroginozanın neden olduğu enfeksiyonlar dahil çeşitli Gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanlar ampirik olarak tek başına kullanıldıklarında nötropenisi olan kanserli hastalarda %40-90 oranında cevap oluşturur. Ancak sefaperazonun Psödomonas ile oluşan bakteriyemi ve pnömonide etkinliğinin düşük olduğu bildirilmiştir. Seftazidim tek başına kullanıldığında bazı Gram-pozitif enfeksiyonların tedavisinde yetersiz kaldığından tedavi boyunca ek antibiotiklere gerek vardır. Yine Gram-negatif bakteriyemide de amikasin ile kombine kullanılması tavsiye edilir.

3.kuşak sefalosporinlerden olan Moxalaktam gerçek sefalosporin değildir; oksa-beta-laktam'dır ve yapısında dihidrotiazin halkası yerine dihidro-oksazin halkası içerir. Çeşitli antibiotiklere karşı rezistan olan (aminoglikozid ve diğer sefalosporinlere karşı rezistan) Gram-negatif organizmalara karşı etkindir. Yine invivo olarak B.fragilise karşı etkinliği diğerlerinden daha fazladır. Ayrıca H.influenza ve N.gonore enfeksiyonlarında da başarı ile kullanılabilmektedir.

#### **Yan Etkileri 1, 2, 3, 5, 6, 10**

A - Allerjik reaksiyonlar: Sefalosporinlerin en sık görülen yan etkileridir. Hipersensitivite reaksiyonları, penisilinlerin neden olduğundan farksızdır ve bu, her iki grup antibiotiğin içerdiği beta-laktam yapısına bağlı olabilir. Tedavinin başlamasından sonra birkaç gün içinde gelişen makulopapuler cilt döküntüleri, ateş ve eozinofili görülebilir. Anafilaksi (hastaların %2'sinden azında) bronkospazm ve ürtiker gibi reaksiyonlar ise hemen ortaya çıkar. Uzun süre sefalosporin

(2 haftadan fazla) kullanıldığında hepatoselüler zedelenme, interstisyel nefrit, lökopeni, trombositopeni gözlenebilir. Yüksek doz sefalosporin alan hastalarda Coombs reaksiyonu sıklıkla pozitif olduğu halde bunlarda hemoliz görülmeyebilir. Penisilinler ve sefalosporinler arasında %6-16 kross reaksiyon bildirilmiştir. Hastalarda sefalosporinlere allerjik reaksiyon belirtilerini önceden gösterecek güvenilir bir deri testi yoktur. Penisilinlere duyarlı kişilerde, gerektiğinde, ihtiyatlı olarak sefalosporinler verilebilir, ancak risk penisilinlerin geçmişte yapmış olduğu reaksiyonun şiddeti ile orantılı olarak arttığından penisilinlerin hemen başlayan ciddi allerjik reaksiyon (ürtiker, anjiyo-ödem, bronkospazm ve anafilaksi) oluşturduğu hastalarda sefalosporinler kullanılmamalıdır.

**B - Gastrointestinal bozukluklar:** Oral sefalosporinler ishal, kusma, bulantı yapabilir. 3.kuşak sefalosporinlerden seftriakson barsak florasını belirgin olarak azalttığından, en sık ishal yapan (%40) sefalosporindir.

**C - Lokal irritasyon:** Parenteral uygulanan sefalosporinler tekrarlayan IV enfeksiyondan sonra trombofilebite ve İM enfeksiyondan sonra şiddetli ağrıya neden olurlar. Bu reaksiyonlar sefalotin kullanan hastalarda %20-50 oranındadır. Ayrıca steril apse veya lokal olarak sert infiltrasyon yapabilirler.

**D - Nefrotoksik etki ve karaciğer fonksiyon bozukluğu;** sefalosporinlerin güçlü nefrotoksik ajanlar olarak bilinmesine karşın aminoglikozidler veya polimiksinler kadar böbreğe toksik değildirler. 4g /günden yüksek dozlarda sefaloridin verilmesini takiben renal tübüler nekroz gözleendiğinden dolayı bu ilaç terkedilmiştir. 3. kuşak sefalosporinlerden nefrotoksik potansiyeli olanlar seftriakson ve seftazidimidir.

Sefalosporin tedavisi uygulananlarda kan SGOT, SGPT ve alkalin fosfataz düzeyi yükselebilir.

**E - Süperenfeksiyon :** 3.kuşak sefalosporinlerle tedavide aşırı derecede Pseudomonas veya Kandida üremesine bağlı enfeksiyon ortaya çıkabilir. Enterokoklara veya Clostridium difficile'ye bağlı enterokolit oluşabilir.

**F - Diğer :** Sefomandol, moksalaktam, sefoperozon ve sefotetan gibi C3 pozisyonunda metiltiotetrazol zinciri bulunan ajanlarla tedavi altındaki hastalar alkol aldıklarında kanda asetaldehit birikmesine bağlı olarak disulfiram benzeri reaksiyon ortaya çıkar, yine bu yapıya sahip sefalosporinler hipoprotrombinemi ve trombosit agregasyonundaki anomaliteler sonucunda normal hemostoziste bozukluklar yapabilirler. Hipoprotrombineminin nedeni çeşitlidir. Antibiotiklerce normal barsak florasının supresyonu, K vitamini veya onun prekürsörlerinin sentezini inhibe etmeleri nedenler arasında sayılabilir. Parenteral K vitamini tedavisi anormal protrombin zamanını düzeltir ve yine uzun süreli sefalosporin kullanılması gerektiğinde, hemoraji riski olan hastalarda

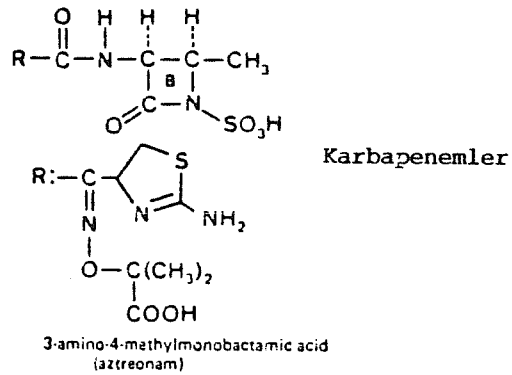
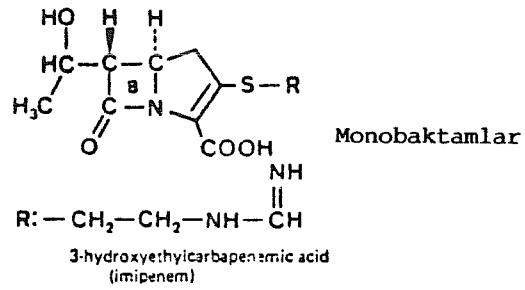
sefamandol, sefotetan, sefoverazon kullanılacaksa profilaktik olarak parenteral K vitamini verilmesi önerilir. Moksalaktam trombosit disfonksiyonu da yaptığı için 3. kuşak sefalosporinler içinde çok daha fazla kanamaya neden olur.

Sefalosporinler ve aminoglikozidler aynı solusyon içinde kimyasal kompleks oluşturarak birbirlerini inaktive ederler.

Sefalosporin tedavisi gören hastaların idrarında Benedict veya Fehling ayıraçları ile veya Clinitest tableti ile glukoz arandığında yanlış pozitif reaksiyon oluşur. Glukoz oksidaz esasına dayanan yöntemleri bozmazlar.

#### IV - MONOBAKTAMLAR<sup>1,3,11</sup>

Antibakteriyel tedaviye giren ilk monobaktam, Aztreonamdır (Şekil 1).



Şekil 1. Monobaktam ve karbapenemlerin kimyasal yapısı<sup>2</sup>.

Aztreonam (Azaktam) toprak bakterilerinden izole edilen bir antibiotiğin sentetik analogudur. Molekülündeki yan zincir nedeni ile seftazidime benzer ve bu yapı betalaktamazların çoğuna karşı dayanıklılık sağlar. Aztreonam öncelikle Penisilin Bağlayıcı Protein 3'e bağlanır ve diğer beta-laktam ajanlara benzer şekilde bakteri hücre duvar sentezini bozarak etkir.

Aztreonamın etki spektrumu aerobik Gram-negatif basillerle (H.influenza, Neisseria, enterobakter, Ps.aeriginoza) sınırlıdır ve bu açıdan aminoglikozidlere benzer şekildedir. Enterobakterlerin çoğuna karşı Aztreonamın etkisi 3. kuşak sefalosporinlerin ve geniş spektrumlu penisilinlerinkine benzer. Aztreonam, beta-laktamaz üreten H.influenza gibi nonenterik Gram-negatif basiller ve N.gonoreye karşı 3. kuşak sefalosporinler kadar güçlüdür. P.aeroginozanın hassasiyeti ise çeşitlidir ve akinobakterlerin türleri dirençli olabilir. Aminoglikozidlere dirençli Gram-negatif çubuklar ve P.aeroginoza ele alındığında organizmaların %30-60'ında aminoglikozidlerle invitro sinerji gözlemlendiği bildirilmiştir. Aztreonamın diğer beta-laktamazlarla sinerjik etki oluşturup oluşturmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Aztreonamın genel dozajı (İV veya İM 8 saatte bir 1-2 g), 125-250 mg/ml doruk serum konsantrasyonu oluşturur. Menenjitli hastalarda serebrospinal sıvı konsantrasyonu 3-60 mg/ml'dir. Enjeksiyonla verilen dozun yaklaşık 2/3'ü idrarla değişmeden atılır. Orta ve ağır böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. Eliminasyon yarı ömrü 1.3-3 saattir. Hemodializ ve peritoneal dializle elimine olur.

Aztreonam, diğer beta-laktam antibiotiklerin çoğu ile aynı toksisite profiline sahiptir. Diğer ajanlardan önemli yapı farkları olduğundan Aztreonam, diğer betalaktam ilaçlar ile minimal kross-immunojeniteye sahiptir, bundan dolayı sefalosporinlere veya penisilinlere allerjik hastalarda kullanılabilir.

#### V-KARBAPENEMLER<sup>1,3,5</sup>

Karbapenem grubundan imipenem (N-formimidoylthienamycin) klinik kullanıma girmiştir (Şekil 1). Silastatin ile kombine olarak kullanılır, bu bileşim renal dipeptidazlarca imipenemin metabolize edilmesini önler ve ilacın tedavi edici üriner konsantrasyonunu artırır. İmipenem ve Silastatinin 1:1 kombinasyonu (Primaksin) parenteral kullanım için uygundur. İmipenem PBP 2 ve PBP 1'e bağlanarak bakteri lizisine neden olur. İmipenem, Bakterioides fragilisın nadir tipleri ve Psödomonas maltophilia tarafından oluşturulanlar hariç, beta-laktamazların çoğuna karşı dirençlidir ve çok az betalaktam bileşiklerine karşı kross-rezistans vardır.

Grup D Streptokoklar dahil streptokok ve stafilokoklara karşı etki seviyesi ile, penisilinlere yaklaşır, Gram-pozitif koklara karşı en yeni ajanların etkisinden daha güçlüdür. Staf.epidermidis ve metisi-

line dirençli *Staf.aereusun* bazı türleri İmipeneme dirençlidir. Aminoglikozidlere ve diğer beta-laktam ajanlara dirençliler dahil Gram-negatif organizmaların %90'dan fazlası hassastır. İmipenemin *P.aeroginozaya* karşı etkisi Seftazidime yakındır ve Sefaperazondan fazladır. Yine *psödomonas* enfeksiyonlarında direnç gelişmesini azaltmak amacı ile başka bir antipsödomonal ajanla birlikte kullanılmalıdır.

İmipenem anaeroblara karşı en fazla etkisi olan beta-laktam antibiyotiktir ve genelde etkisi Klindamisin ve Metranidazole benzer. Etkinliğinin fazla olması ve kombine tedavide sık olarak kullanılan aminoglikozidlerin oluşturduğu nefrotoksisteyi oluşturmaması nedeni ile tek başına kullanılabilir.

Ciddi enfeksiyonlarda 6-8 saatte bir 500-1000 mg dozunda kullanılır bu, 35-70 mg/ml'de doruk serum konsantrasyonu oluşturur. Silastatin varlığında yaklaşık dozun %70'i böbreklerden değişmeden atılır. İmipenem ve silastatinin her ikisi de hemodializle etkin olarak uzaklaştırılır. İltihaplı meninkslere geçiş yapabilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir.

İmipenem diğer betalaktam antibiyotiklerden daha fazla toksik etkiye sahiptir. Hastalarda bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem rahatsızlıkları gözlenir. Yaklaşık %3 hastada hipersensitivite reaksiyonları olur. İmipenem ve Silastatin kullanan hastaların %1.5'inde felç bildirilmiştir. Nörolojik hastalık, renal yetmezlik ve yüksek doz kullanımı (günde 2 gr'dan fazla) predispozan faktörler olabilir. İmipenem koagülasyon anormallikleri veya önemli renal toksisteye neden olmaz. Pnömonili hastalardan izole edilen *psödomonas* türlerinin %60'ında imipenem ile başlangıçta klinik cevap iyi olsa bile, hastaların %4'ünde süperenfeksiyon geliştiği tespit edilmiştir. 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenirliliği belli değildir.

#### KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Beta-laktam antibiyotikler II: Sefalosporinler, *Rasyonel Tedavide Tıbbi Farmakoloji*, 4.baskı, Böl.22, Ankara, Toraman ve Ulucan Matbaası, 639-663, 1987.
2. Jawetz E. Penicillins and Cephalosporins, Katzung BG (ed), *Basic and Clinical Pharmacology*, 3rd ed, Vol.43, California, Appleton and Lange Co. 522-527, 1987.
3. Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics. *N Eng J Med*, Vol 318, No. 8, 490-500, 1987.
4. Reynolds JEF. Penicillins and other antibiotics. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 28th ed. London, The Pharmaceutical Press, 1083-1085, 1982.



- 
5. Mandell LG and Sande MA. Antimicrobial agents, Goodman Gilman A (ed): **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 7th ed, Vol.50, New York, Macmillan Publishing Co. 1w37-1150, 1985.
  6. Quintiliani R, Nightingale CH, Rossi JG and Ristuccia AM. Cephalosporins: An Overview, Ristuccia AM, Cunha BA (ed): **Antimicrobial Therapy**, 1st.ed, New York, Raven Press Books co, 289-303, 1984.
  7. Moellering RC Jr, Swartz MN. The newer cephalosporins. **N Eng J Med**, Vol 294, 24-8, 1976.
  8. Belohradsky BH, Bruch K, Geiss D, Kafetzis D, Peter G, Marget W. Intravenous cephataxim in children with bacterial meningitis. **Lancet**, Vol.1, 61-3, 1980.
  9. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. **N Eng J Med**, Vol.315, 552-8, 1986.
  10. Meyers BR, Comparative toxicities of third-generation cephalosporins. **Am J Med**, Vol.79: suppl 2A, 96-103, 1985.
  11. Sykes Rb, Climarusti CM, Bonner DP, et al. Monocyclic beta-lactam antibiotics produced by bacteria. **Nature**, Vol. 291, 489-91, 1981.

