

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

(1 Ders)

Prof.Dr.Sercan ULUSOY

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim dalı

Tel:3734538, e-mail: ulusoy@med.ege.edu.tr

Bu derse girmeden önce bilinmesi gerekenler

- 1.Beta-laktam antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve bakterilerde bu antibiyotiklere karşı direnç gelişim mekanizmaları
2. Beta-laktam antibiyotiklerin sınıflandırılması ve etki spektrumları

Amac

Enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanılan beta-laktam antibiyotiklere ilişkin klinik kullanım özellikleri konusunda bilgi kazandırmak

“Beta-laktam antibiyotikler” dersine ilişkin öğrenim hedefleri

Bu dersin sonunda öğrenci:

- 1) Betalaktam antibiyotikler grubundaki beş antibiyotiği eksiksiz olarak sayabilecektir.
- 2) Betalaktam antibiyotiklerin etki mekanizmalarını ve temel özelliklerini tam olarak tanımlayabilecektir.
- 3) Doğal penisilinlerin klinik kullanım endikasyonlarından en az beş tanesini sayabilecektir.
- 4) Penisilin grubu antibiyotiklerin sınıflandırılmasını gösteren eksiksiz bir şema çizebilecektir.
- 5) Sefalosporinlerin kuşaklara göre sınıflandırılmasını ve her kuşağın etki spektrumunu eksiksiz olarak aktarabilecektir.
- 6) Sefalosporinlerin tüm kuşaklarının en az ikişer adet kullanım endikasyonlarını belirtebilecektir.
- 7) Her kuşaktan en az ikişer adet sefalosporin grubu antibiyotiği isimlendirebilecektir.
- 8) Betalaktam/betalaktamaz inhibitörlerinin etki alanlarını eksiksiz olarak sayabilecektir.
- 9) Betalaktam/betalaktamaz inhibitörlerinin kullanım endikasyonlarından en az dört tanesini sayabilecektir.
- 10) Karbapenem antibiyotiklerin etki spektrumlarını ve klinik kullanım alanlarını eksiksiz olarak sayabilecektir.

Ders İceriği

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktam antibiyotikler; antibakteriyel etki alanları, kimyasal yapıları ve farmakokinetik özellikleri farklı birçok antibiyotiğin bulunduğu geniş bir gruptur. Bu grubun üyelerinin ortak özellikleri; tümünün yapısında bir beta-laktam halkası bulunması, etki mekanizmaları ve kendilerine karşı gelişen direnç yollarıdır. Bu grup içinde yer alan antibiyotikler; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonlarıdır.

Tüm beta-laktam antibiyotikler; bakterilerde hücre duvarı sentezinden sorumlu penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) transpeptidaz aktivitesini bloke ederek peptidoglikan sentezini engellemek suretiyle etki ederler. Sonuçta hücre duvarı sentezi yapılamayan bakteri lizise uğrar ve ölür. Beta-laktam antibiyotikler bakterisidal etkilidirler .

a) PENİSİLİNLER

İlk kez 1928 de Fleming tarafından *Penicillium notatum* adındaki bir mantarın stafilokokların lizisine neden olan bir antibakteriyel madde salgıladığı farkedilmiş ve buna penisilin adı verilmiştir. Daha sonra 1940 lı yıllarda saflaştırılarak klinik kullanıma girmiştir. Penisilinler beş grupta incelenirler.

1. Doğal penisilinler:

Klasik doğal penisilinler; penisilin G ve penisilin V (fenoksümetilpenisilin) dir. Penisilin G mide asidinde inaktive olduğundan sadece parenteral yolla kullanılır. Klinik kullanıma uygun üç formu vardır. Kristalize penisilin G; hızlı etki ve yüksek serum düzeyi gerektiren durumlarda (menenjit ve endokardit gibi) sadece intravenöz (IV) yoldan uygulanır. Kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve bu nedenle sık aralıklarla (4-6 saat aralıklarla) kullanılır. Prokain penisilin G, yüksek kan düzeyi gerektirmeyen buna karşın uzun etki süresi istenen (penisiline duyarlı pnömokok pnömonisi gibi) durumlarda tercih edilir ve yalnız intramusküler yolla uygulanır. Depo penisilin olarak bilinen benzatin penisilin ise 3-4 haftalık aralıklarla intramuskuler (IM) olarak uygulanır. Klasik kullanım alanları arasında sifiliz tedavisi ve akut romatizmal ateş profilaksisi sayılabilir.

Penisilin V (fenoksümetilpenisilin) oral yolla kullanılabilen tek doğal penisilindir. Yüksek serum düzeylerine ulaşamadığından ciddi sistemik infeksiyonlarda kullanılması önerilmez. Daha ziyade hafif ve orta şiddetteki üst solunum yolu ve yumuşak doku infeksiyonlarında tercih edilir

Doğal penisilinler başlıca gram-pozitif bakterilere etkilidir. A-grubu beta-hemolitik streptokoklar ve pnömokoklar etkili olduğu bakteriler arasındadır. Stafilokokların ise % 90'ından fazlası salgıladıkları penisilinaz enzimi ile penisilinleri inaktive eder. Penisilinlerin gram-negatif enterik bakterilere etkisi yoktur. Meningokok ve gonokoklara, *Bacillus anthracis*, *Clostridium* spp ve spiroketlere karşı etkindir .

2. Aminopenisilinler:

Penisilinlin etki spektrumuna ilaveten *E.coli*, *P.mirabilis*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri gibi bazı gram-negatif bakteriler de etki alanına girer. Ayrıca enterokoklara penisiline göre daha etkilidirler. *Listeria monocytogenes*'e etkinliği oldukça iyidir. Beta-laktamaz üreten tüm bakterilere ve *P.aeruginosa*'ya etkisizdirler. Bu grupta ampisilin, amoksisilin ve bakampisilin bulunmaktadır. Ampisilin hem oral hem parenteral kullanılabilir. Diğerlerinin yalnız oral kullanımları vardır. Amoksisilin biyoyararlanımı ampisiline göre daha yüksektir .

3. Karboksipenisilinler:

Bu grupta tikarsilin ve karbenisilin bulunmaktadır. Aminopenisilinlerin etki alanına ilave olarak *P.aeruginosa*, *Serratia* ve *Enterobacter* türlerine de etkindir. Ancak, günümüzde oldukça yüksek direnç oranları ve yine yüksek oranlarda tuz içermesi nedeniyle kullanımları yoktur .

4. Üreidopenisilinler:

Antipseudomonal penisilinler veya geniş spektrumlu penisilinler olarak da bilinirler. Bu grupta bulunan antibiyotikler; azlosilin, piperasilin ve mezlosilin olup, bunlar ampisilin semisentetik türevleridir. Hepsi monosodyum tuzu şeklinde kullanılır. Primer etkinlikleri gram-negatif bakteriler ve *P.aeruginosa*'dır. Sadece parenteral yoldan kullanılırlar. Kullanım alanları gram-negatif bakterilerle oluşan orta ve ciddi şiddetteki infeksiyonlar ve *P.aeruginosa* infeksiyonlarıdır .

5. Penisilinaza dirençli penisilinler (Antistafilokoksik penisilinler):

Stafilokokların hemen tamamının salgıladığı penisilinaz enzimine dayanıklı olan tek penisilin grubudur. Ayrıca streptokoklara da etkisi vardır. Hemen sadece stafilokok infeksiyonlarında kullanılır. Bu nedenle antistafilokoksik penisilinler olarak da bilinirler. Bu grupta nafsilin, metisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin bulunmaktadır. Metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonlarında ilk seçilecek ilaçtır .

Penisilinlerin klinik kullanımları:

Penisilin G: A,B,C,G grubu streptokoklarla oluşan infeksiyonlar (tonsillofarenjit, erizipel, impetigo gibi), duyarlı *S.pneumoniae*'nin neden olduğu menenjit, pnömoni, gibi

infeksiyonlar, *N.meningitidis* menenjit, gonore, sifilis, tetanoz, şarbon, aktinomikoz gibi infeksiyonlar.

Penisilinaza dirençli penisilinler: Penisilinaz yapan ama metisiline duyarlı stafilokokların neden olduğu osteomyelit, endokardit, sepsis, yumuşak doku infeksiyonları, menenjit gibi stafilokok infeksiyonları.

Üreidopenisilinler: Gram-negatif-bakteriler ve *P.aeruginosa*'nın neden olduğu daha çok hastane kökenli sepsis, pnömoni, üriner sistem infeksiyonu, intra-abdominal infeksiyonlar (antianaerop bir ajanla kombine), deri ve yumuşak doku infeksiyonları.

Aminopenisilinler: Beta-laktamaz yapmayan *H.influenzae*'nin neden olduğu menenjit, otitis media, sinüzit, pnömoni gibi infeksiyonları, *Listeria monocytogenes* menenjit, komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlar, tifo, basilli dizanteri gibi infeksiyonlar.

Penisilinlerin yan etkileri:

Tüm penisilinlerde karşılaşılan başlıca yan etki allerjik reaksiyonlardır. Penisilin kullananlarda allerjik reaksiyon gelişme oranı % 1-10 arasındadır. Bunların da ancak % 5-10'u hayatı tehdit eder niteliktedir. Fatal anafilaksi oranı ise 2/100000 dir. Bu oranlar parenteral uygulamalar için geçerli olup, oral kullanımda daha da ender görülür. Ürtiker, deri döküntüleri, serum hastalığı gibi allerjik reaksiyonlar, ilaca bağlı ateş, pozitif Coombs testi, vaskülit gibi yan etkiler tüm penisilinlerle oluşabilir. Penisilinler (tikarsilin dışında) gebelerde güvenle kullanılabilirler .

b) SEFALOSPORİNLER

Sefalosporinler etki spektrumları göz önüne alınarak dört kuşağa ayrılırlar. Kabaca söylemek gerekirse kuşak sayısı arttıkça gram-negatif etkinlik, azaldıkça gram-pozitif etkinlik artar .

1. kuşak sefalosporinler: Bu grupta sefalotin,sefazolin gibi parenteral, sefaleksim, sefadroksil gibi oral ve sefradin gibi hem parenteral, hem de oral kullanılabilen bileşikler bulunmaktadır. Gram-pozitif bakterilere en etkili sefalosporin grubudur. Streptokoklara, metisiline duyarlı *S aureus* ve *S epidermidis*'e çok etkilidir. Bu nedenle antistafilokoksik sefalosporinler olarak da bilinirler. Gram-negatif etkinlikleri *E.coli*, *Proteus mirabilis* ve *K. pneumoniae* gibi bakterilerle kısıtlıdır. Bu özellikler göz önüne alındığında, yumuşak doku infeksiyonları gibi stafilokoksik infeksiyonlarda ilk seçilecek ilaçlar arasındadır. Ayrıca, idrar yolu infeksiyonları ve safra yolu infeksiyonlarında da kullanılabilirler. Sefazolin, cerrahi profilaksinin seçkin ilacıdır.

2. kuşak sefalosporinler: Sefaklor, sefuroksim , sefuroksim aksetil, sefprozil bu gruptandır. Ayrıca, aslında bir sefamisin olan sefoksitin ve bir karbasefem olan lorakarbef de 2. kuşak

sefalosporinler arasında sayılırlar. İkinci kuşak sefalosporinler birinci kuşaklara yakın veya eşit bir gram-pozitif etkinliğe sahiptir. Bunun yanında gram-negatif etkinlikleri biraz daha fazladır. Ama, asıl çarpıcı özellikleri *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *M catarrhalis* gibi solunum yolu patojenlerine olan çok iyi etkinlikleridir.. Sefoksitin ise diğer tüm sefalosporinlerden farklı olarak oldukça iyi bir antianaerop etkinliğe sahiptir. Sefuroksim ve sefoksitin parenteral, diğerleri oral yoldan kullanılır. Sefuroksim aksetil, sefuroksimin oral kullanıma elverişli olan formudur. Etki alanları göz önüne alındığında başlıca kullanım alanları solunum sistemi infeksiyonlarıdır. Akut tonsillofarenjitler, akut otits media ve akut sinüzit gibi üst solunum yolu infeksiyonları, pnömoni ne KOAH alevlenmeleri gibi alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek ilaçlar arasında yer alırlar. Ayrıca, komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında da oldukça iyi etkinlik gösterirler.

3. kuşak sefalosporinler: Sefoperazon, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim ve sefodizim yalnız parenteral kullanılan ve ülkemizde bulunan 3.kuşak sefalosporinlerdir. Sefiksım oral kullanılabilen tek 3.kuşak sefalosporindir. Bu grup sefalosporinlerin en etkili olduğu bakteriler gram-negatif çomaklardır. Ayrıca, *P aeruginosa*'ya sadece seftazidim etkili olup diğerlerinin etkinlikleri yoktur. Gram-pozitif bakterilere karşı etkinlikleri 1. kuşaklara oranla oldukça azdır. Sefotaksim gram-pozitif etkinliği en iyi olan 3.kuşak sefalosporindir. En az etkili olan ise seftazidimdir. Hiçbirinin iyi bir anti-anaerop etkinliği yoktur. 3.kuşak sefalosporinler gram-negatif sepsis gibi ciddi infeksiyonlarda, gram-negatif bakterilerle oluşan hastane kökenli infeksiyonlarda (nozokomiyal pnömoni, nosokomiyal üriner sistem infeksiyonu gibi) genellikle aminoglikozitlerle kombine olarak, beyin-omurilik sıvısına iyi geçtiklerinden ve başlıca menenjit etkenlerinin tümüne etkili olduklarından akut bakteriyel menenjitlerde (gram-negatif basil menenjitleri dahil) kullanılırlar. *P aeruginosa* kuşkulu infeksiyonlarda seftazidim tercih edilmelidir. Batıniçi ve pelvis infeksiyonlarında kullanıldığında mutlaka bir antianaerop ajanla kombine edilmelidirler .

4. kuşak sefaloporinler: Bu grupta sefepim bulunmaktadır. Sefepimin gram-negatif bakterilere etkinliği mükemmeldir. 3.kuşaklardan farklı olarak *Enterobacter* türlerine etkinliği de çok iyidir. *P.aeruginosa*'ya etkinliği en az seftazidim kadardır. 3.kuşaklardan bir diğer farklı yönleri gram-pozitif bakterilere onlardan daha etkili olmalarıdır. Yani daha geniş ve dengeli bir etki alanına sahiptir. Ancak, antianaerop etkinliği iyi değildir. Sadece parenteral kullanılır. Kullanım alanları 3.kuşak sefalosporinler gibidir .

Farmakokinetik özellikler

Sefalosporinler; genellikle vücutta metabolize olmadan böbrekler yolu ile atılırlar. Bu nedenle karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Sadece sefoperazon yüksek oranlarda safra ile atılır ve karaciğer hastalarında doz azaltmak gerekir. Böbrek yetmezliğinde ise kreatinin klirensi 50 ml/dk' nın altına düştüğünde doz ayarlaması gerekir. Sefalosporinler de penisilinler gibi gebelerde güvenle kullanılabilirler.

Sefalosporinlerin yan etkileri

Penisilin allerjisi olanlarda % 10-20 oranında sefalosporinlere de allerji görülebilir. Bu nedenle penisilinle anaflaksi öyküsü olanlara sefalosporin kullanılması önerilmez. Sefalosporinlere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında anaflaksi ve anjiödem gibi ciddi reaksiyonlara çok ender rastlanır Yüksek dozlarda ve böbrek yetmezliğinde ansefalopati ve konvülsiyonlar görülebilir. Sefoperazon ile disülfirama benzer etki, ve protrombin sentezinin blokajı ile kanama riski söz konusu olabilir. Geçici ve ılımlı transaminaz yükselmeleri, bazen hemolizin eşlik ettiği pozitif Coombs testi, eozinofili, nötropeni ve trombositopeni sefalosporin tedavisi sırasında ender de olsa ortaya çıkabilen anormal laboratuvar bulgularıdır .

c) MONOBAKTAMLAR

Bu grup antibiyotikler içinde klinik kullanımda olan tek örnek aztroenamdir. Güçlü gram-negatif etkinliğe sahiptir. Ayrıca *P aeruginosa*' ya da iyi etkilidir. Ancak, gram-pozitif bakteriler ve anaerob bakterilere karşı etkinliği hiç yoktur. Yani dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Bu nedenle polimikrobiyal infeksiyonlarda ve nedeni bilinmeyen ciddi infeksiyonların ampirik tedavisinde tek başına kullanılmaması gerekir .

Duyarlı gram-negatif bakterilerin neden olduğu bakteremi/sepsis, nozokomiyal pnömoni, nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları, osteomyelit, septik artritler başlıca klinik kullanım alanlarını oluşturur..

d) KARBAPENEMLER

Günümüzde mevcut antibiyotikler içinde en geniş etki alanına sahip olan gruptur. Bu grupta klinik kullanımda olan iki ajan imipenem ve daha sonra kullanıma giren meropenemdir. Etki alanları arasında belirgin bir fark yoktur. Meropenemin gram-negatif, imipenemin gram-pozitif etkinliği biraz daha fazladır. Anaeroplara etkinlikleri arasında pek fark yoktur. Her ikisi de gram-negatif enterik bakteriler, non-fermantatif bakterilerden *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine çok etkindirler. *H.influenzae*, *Neisseria* türlerine de çok etkilidirler. Yalnız, *Burkholderia cepacia* ve *Stenotrophomonas maltophilia*' ya etkin değildirler. Gram pozitif bakterilerden streptokoklara, pnömokoklara, stafilokoklara

(metisiline duyarlı olanlar) çok iyi etkinlik gösterirler. Metisiline dirençli stafilokoklara, enterokoklara ve *Corynebacterium JK* türlerine etkin değildir. *Clostridium difficile* dışında hemen tüm anaeroplara karşı çok iyi etkinlikleri vardır .

Atılımları böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluylaadır. Böbrek yetmezliği olan kişilerde doz ayarlaması gerekir.

Karbapenem grubu antibiyotikler son derece geniş spektrumlu oldukları için rezerv olarak saklanmalı ve daima son seçenek olarak kullanılmalıdırlar. Bu geniş spektrum onların genellikle bazı istisnalar dışında tek ilaç olarak kullanılmalarına olanak sağlar. Bu nedenle daha çok kaynağı bilinmeyen sepsis gibi ciddi infeksiyonların ampirik başlangıç tedavisinde, birden çok bakteri ile oluşan mikst infeksiyonlarda, ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonlarında, çoğul dirençli gram-negatif bakterilerin neden olduğu hastanede gelişen pnömoni, gram-negatif bakteremi/sepsis, komplike üriner sistem infeksiyonları, pelvik ve intra-abdominal infeksiyonlar, tedaviye yanıtız gram-negatif bakteri osteomyelitlerinde ve febril nötropenik hastaların ampirik başlangıç tedavilerinde kullanılırlar. Karbapenemler ciddi *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde bir aminoglikozit ile kombine edilmelidirler. Nedeni bilinmeyen ciddi infeksiyonlarda, metisiline dirençli stafilokok olasılığının yüksek olduğu durumlarda glikopeptidlerle kombine edilebilirler. Karbapenemlerin antianaerop etkinlikleri çok iyi olduğundan anaerop infeksiyon düşünülen durumlarda yanına bir antianaerop ajan eklemenin hiçbir gereği ve yararı yoktur.

İmipenem erişkinlerde günde 4 kez (6 saat aralıklarla) 0.5 gram olarak kullanılır. Çok ciddi infeksiyonlarda günlük maksimum 4x1 grama çıkılabilir. Meropenem ise 8 saatte bir 1 gram kullanılır. Maksimum dozu 3x2 gramdır.

En önemli yan etkileri bulantı-kusma gibi gastrointestinal sistemde görülen etkilerdir. Diyare görülebilirse de pseudomembranöz kolit gelişimi çok enderdir. Penisilinlerle çapraz reaksiyon olabilir .

e) B ETA-LAKTAM/BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖR KOMBİNASYONLARI

Beta-laktam antibiyotiklere karşı bakterilerin kullandıkları en yaygın direnç mekanizması bu antibiyotikleri inaktive eden beta-laktamaz enzimlerinin üretimidir. Bu enzimler penisilin, sefalosporin, monobaktam veya karbapenem gruplarından birini veya birkaçını enzimatik hidroliz yoluyla etkisiz hale getirebilirler. Değişik bakteriler tarafından plazmid ya da kromozom kontrolunda sentezlenen çok sayıda ve farklı yapıda beta-laktamaz enzimleri bulunmaktadır ve klinik olarak giderek daha önemli bir sorun oluşturmaktadırlar. Bu amaçla beta-laktamaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Ancak, bu inhibitörlerin de tüm enzim tiplerine karşı etkili olmadığı bilinmektedir .Günümüzde klinik kullanımda olan üç tane beta-laktamaz

inhibitörü vardır. Bunlar “Klavulanik asit”, “Sulbaktam” ve “Tazobaktam” dır. Genel olarak en etkili inhibitör tazobaktamdır. Bunu klavulanik asit ve sulbaktam izler.

Günümüzde klinik kullanımda olan beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları ise ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit, sefoperazon/sulbaktam, tikarsilin/klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktamdır.

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının klinik kullanımları

Ampisilin/sulbaktam ve amoksisilin/klavulanik asit daha çok toplumda kazanılmış infeksiyonların tedavisinde oral veya parenteral yoldan kullanılırlar. Özellikle *H.influenzae*, *M.catarrhalis* ve *S.aureus* beta-laktamazlarına karşı etkili olmaları nedeniyle akut sinüzit ve akut otitis media gibi üst solunum yolu infeksiyonları ile pnömoni ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmeleri gibi alt solunum yolu infeksiyonlarında çok etkilidirler. Ayrıca, stafilokokkal (metisiline duyarlı olmak kaydıyla) yumuşak doku ve deri infeksiyonları, diyabetik ayak infeksiyonları, toplum kökenli üriner sistem infeksiyonlarında infeksiyonun özelliğine göre oral veya parenteral yoldan kullanılabilirler.

Tikarsilin/klavulanik asit, sefoperazon sulbaktam ve piperasilin/tazobaktam ise ilk iki kombinasyona oranla daha geniş etki alanlı olduklarından hastanede gelişen infeksiyonlarda kullanılmalıdır. Ayrıca bu preparatların oral formları da yoktur ve sadece parenteral kullanılırlar. Kateter kullanımına bağlı üriner sistem infeksiyonları, hastanede gelişen; pnömoniler, bakteremiler, intraabdominal ve intrapelvik infeksiyonlar, osteomyelitler, sepsis, nedeni bilinmeyen mikst infeksiyonlar, yoğun bakım infeksiyonları başlıca endikasyonlarıdır. Ayrıca, her üç kombinasyon da febril nötropenik hastaların başlangıç tedavisinde tercihan bir aminoglikozit ile kombine olarak kullanılabilirler.

Bütün beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları başlıca böbrekler yoluyla elimine olurlar. Yaşlılarda ve böbrek yetmezliğinde eliminasyonları azaldığından doz ayarlaması gerekir.

Ampisilin/sulbaktam IM veya IV yoldan her 6 saatte bir 1.5-3 gram uygulanır. (1 gram ampisilin + 0.5 gram sulbaktam veya 2 gram ampisilin + 1 gram sulbaktam). Tikarsilin/klavulanik asit IV yoldan her 4-6 saatte bir 3.1 gram (3 gram tikarsilin+100 mg. Klavulanik asit) dozunda verilir. Piperasilin/tazobaktam dozu IV yoldan her 6 saatte bir 3.375 gram (3 gram piperasilin + 375 mg tazobaktam) veya her 8 saatte bir 4.5 gram (4 gram piperasilin + 0.5 gram tazobaktam) olarak önerilir. Amoksisilin klavulanik asit oral yoldan kullanılır. Önerilen dozu 8 saatte bir 625 mg (500 mg amoksisilin+125 mg klavulanik asit) veya 12 saatte bir 1 gramdır. Sefoperazon/sulbaktam 12 saatte bir 1 gram IV olarak kullanılır.