

İntraabdominal İnfeksiyonların Tedavisinde Piperasilin-Tazobaktamın Yeri

Piperacillin-Tazobactam in the Treatment of Intraabdominal Infections

Doç. Dr. Oğuz Reşat SİPAHI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Intraabdominal infeksiyonlar özellikle genel cerrahi ve gastroenteroloji kliniklerinde sıkça karşılaşılan infeksiyonlardır. Abdominal kavitenin infeksiyonu ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir tıbbi durumdur. İntraabdominal infeksiyonların başarılı tedavisi cerrahi ve antibiyoterapi kombinasyonuna ve bu kombinasyonun uyumuna dayanmaktadır. Bu hasta grubunda herhangi bir antibiyotik altın standart konumunda değildir. Bununla birlikte piperasilin-tazobaktam özellikle şiddetli klinik tabloya sahip, yüksek riskli olgularda ve hastane kökenli olgularda eldeki en önemli seçeneklerden biridir.

Anahtar Kelimeler: *Komplike intraabdominal infeksiyonlar, kolesistit, kolanjit, apse, peritonit*

SUMMARY

Intraabdominal infections are relatively common in general surgery and gastroenterology. Infection of the abdominal cavity is a serious and potentially mortal medical situation. Successful treatment of intraabdominal infections is based on combination of surgery and antibiotherapy. No antibiotic is a golden standard in this indication. Besides piperacillin-tazobactam is one of the most important choices in patients with serious presentation or in high risk cases or hospital-acquired infections.

Key Words: *Complicated intraabdominal infections, cholecystitis, cholangitis, abscess, peritonitis*

İntraabdominal infeksiyonlar özellikle genel cerrahi ve gastroenteroloji kliniklerinde sıkça karşılaşılan infeksiyonlardır. Abdominal kavitenin infeksiyonu ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir durumdur. Bu olgular tedavi edilmedikleri takdirde, %90 olasılıkla sepsisten ölür (1). İçi boş organ ya da gastrointestinal sistemin transmural nekrozundan köken alan intraabdominal infeksiyonlar genellikle genel cerrahi ile infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarının birlikte tedavi etmeye çalıştıkları hastalıklardır. İntraabdominal infeksiyonlar hastane ortamında ciddi problemlere yol açar. Hasta yatağı, acil servis, görüntüleme hizmetleri, ameliyathane ve laboratuvar gibi kaynakların aşırı kullanımına ve bunlara bağlı olarak yüksek miktarda sağlık bakım masraflarına neden olurlar (2,3). Bu yazıda intraabdominal infeksiyonların tedavisinde piperasilin-tazobaktamın yeri mevcut tedavi rehberleri ve güncel literatür eşliğinde incelenmeye çalışılacaktır.

İNTRAABDOMİNAL İNFEKSİYONLARIN SINIFLANDIRILMASI

İntraabdominal infeksiyonlar klinik takipte komplike ve komplike olmayan intraabdominal infeksiyonlar olarak 2 grupta incelenmektedir. Komplike olmayan klinik durumlarda infeksiyon sadece tek organı ilgilendirir ve anatomik olarak yayılım gerçekleşmemiştir. Genellikle bu tür hastalara cerrahi rezeksiyon uygulanır ve perioperatif profilaksi yanında antimikrobiyal tedaviye gerek duyulmaz. Komplike intraabdominal infeksiyonlar organ boşluklarından kaynaklanan ve peritoneal boşluğa uzanan apse ve/veya peritonit gibi infeksiyonlardır (3).

TEDAVİDE ANA PRENSİPLER

İntraabdominal infeksiyonların yönetiminde temel hedef hastanın kendi lokal ve sistemik defans mekanizmalarına destek olmaktır. Başarılı sonuç alabilmek için olmazsa olmaz koşullar zamanında cerrahi girişim ile infeksiyon odağının ortadan kaldırılması, bakteri ve inflamasyonu tetikleyen safra, dışkı ya da kan gibi faktörlerin ortadan kaldırılması ve persistan ve rekürren infeksiyonların önlenmesidir (1). Cerrahi girişimle beraber özellikle gram-negatif aerop basiller ve anaeroplara yönelik antibiyoterapi, hemodinamik ve solunum desteği ise intraabdominal infeksiyonların tedavisinde diğer tamamlayıcı unsurlardır. Son yıllarda bu kombi-

ne yaklaşımla hastaların büyük çoğunluğunda iyileşme sağlanabilmektedir. Bununla beraber özellikle kolon perforasyonu, intestinal anastomoz kaçağı gibi durumlarda her türlü modern yaklaşıma rağmen sonuç başarısız olabilmektedir (1).

Hastanın antibiyoterapi yönetiminde önemli bir nokta organların iyi kanlanması ile ilacın dağılımı da iyi olacağından antibiyotiklerin sıvı replasmanından sonra verilmesi önerilmektedir (2).

İntraabdominal infeksiyonlar içinde en sık karşımıza çıkan klinik tablolar safra kesesi ile ilişkili olarak kolesistit, kolanjit biliyer sepsis, pankreas ile ilgili olarak akut ve kronik pankreatit, pankreas apseleri, hepatic apseler, intraabdominal apseler ve primer ve sekonder peritonitler olarak kabul edilebilir (1,3).

Hastanın yönetiminde hastanın "Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II" skoru önem taşımaktadır. Bu skor mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Skor 20-25 arasında ise mortalite oranı %50'ye çıkabilmektedir. Bu değişken, olguya yapılacak olası cerrahi girişim biçimini de (ucuca anastomoz ya da Hartmann operasyonu) etkilemektedir (1).

BETA-LAKTAMAZLAR ve ÖNEMİ

Beta-laktamazlar hemen tüm bakteri gruplarında rastlanan ve varoluş sebepleri tam olarak aydınlatılmamış doğal enzimlerdir. Pratik olarak beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz kılarlar. Yapıları itibarıyla bakterilerin peptidoglikan tabakasını oluşturan penisilin bağlayan protein (PBP) adı verilen enzimlere benzerler. PBP'ler beta-laktam antibiyotiklerin hedef noktasıdır. PBP'lere bağlanan beta-laktam antibiyotikler örneğin; ampisilin, bağlandığı PBP'yi inaktive eder ve hücre ölümüyle sonuçlanan bir dizi olay başlar. Beta-laktamazların yapısı bu PBP'lere yani beta-laktam antibiyotiklerin hedeflerine benzer ve orijinlerini de muhtemelen bunlardan almıştır. Beta-laktamazların varoluş sebebi bu antibiyotikleri inhibe etmek değildir. Muhtemelen bu enzimler hücrede peptidoglikan dönüşümünde rol oynamaktadır (6).

Beta-laktamazlar streptokoklar gibi birkaç nadir tür dışında hemen her bakteride bulunmaktadır. Bunların bir kısmı bakterilerin kromozomunda doğal olarak varken, bazıları plazmid gibi genetik elemanların nakli ile aktarılır. Beta-laktamaz inhibitörleri bakterile-

rin geliştirdiği bu savunma mekanizmasını yani beta-laktamazları inhibe etmek üzere geliştirilmişlerdir. Ne var ki günümüzde geliştirilmiş olan sulbaktam, klavulanik asit ve bu yazının konusu olan tazobaktam tüm beta-laktamazları inhibe edememektedir ve bu özellik klinik uygulamada önem arz etmektedir (5,6).

PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM

Piperasilin-tazobaktam beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktam antibiyotiklerdendir. Kombinasyonun piperasilin ayağı penisilinlerin üreidopenisilinler alt kategorisinde sınıflandırılmaktadır. Üreidopenisilinler ampisilinden açıl yan zincir adaptasyonu ile elde edilen bir molekül grubudur. Ampisilin bileşiğine yan zincir olarak üreidogrup ve piperazin eklenmesiyle piperasilin elde edilir. Hem gram-negatif hücre duvarından iyi geçmeleri, hem de PBP afinitelerinin yüksek olması nedeniyle etki spektrumları diğer penisilin grubu antibiyotiklerden daha geniştir. İn vivo olarak streptokoklar, enterokoklar, Enterobacteriaceae üyelerinin çoğu (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. dahil), *Pseudomonas* ve anaeroplara (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus* türleri) üzerine etkilidir. Piperasilin tek başına, beta-laktamaz üreten *Haemophilus* spp. ve stafilokoklara karşı etkili değildir (4,5).

Bu yazının konusu olan piperasilin-tazobaktamın tazobaktamı ise sulbaktamdan derive edilmiştir. Tek başına antibakteriyel etkisi zayıftır. Tazobaktam, beta-laktamazları geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Beta-laktamazlar ile birleşip, inaktif yeni molekül oluşturur. Tazobaktam diğer beta-laktamaz inhibitörleri gibi pasif kovalent inhibitör olarak da gruplandırılır (6).

Tazobaktam tüm beta-laktamazları inhibe edemez. Bunlar arasında *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerindeki kromozomal beta-laktamazlar sayılabilir. Daha çok plazmid kaynaklı beta-laktamazları inhibe ederler (6).

Piperasilin-tazobaktam kullanılırken kreatinin klerensi 50 mL/dakikanın altına inince doz ayarlaması yapmak gerekir. Piperasilin-tazobaktamın damar içi infüzyondan sonra deri, akciğer ve intestinal mukozaya geçişi iyidir. İlaç genellikle iyi tolere edilir; bununla birlikte en sık rapor edilen yan etkisi ishaldir (5). İnflamasyon meninkslere kan düzeyinin %16-30'u kadar geçer (6). İntraabdominal infeksiyonlu hastalarda 4.5

g'lık preparat kullanılarak yapılan çalışmada piperasilin ve tazobaktam için plazma maksimum konsantrasyonu 218.7 ± 48.9 mg/L ve 27.8 ± 9.1 mg/L; yarı ömür 1.07 ± 0.22 saat ve 1.00 ± 0.27 saat olarak saptanmıştır (7).

Piperasilin-tazobaktamın gastrointestinal floraya etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmada 20 günlüğe 4 g piperasilin ve 500 mg tazobaktamın 4-8 gün süre ile uygulamasından sonra, enterobakterilerde, enterokoklarda ve anaeroplarda hafif azalma gözlenirken, stafilokoklarda azalma tespit edilmemiştir (8).

PİPERASİLİN-TAZOBAKTAMIN REHBERLERDEKİ YERİ

Sanford Guide 2008'de hafif şiddetli intraabdominal infeksiyonların tedavisinde oral ajanlar tavsiye edilirken, orta-ağır şiddetli intraabdominal infeksiyonların antimikrobiyal tedavisi için Tablo 1'de de görüldüğü gibi kimi dar, kimi geniş spektrumlu, kimi ucuz, kimi pahalı pek çok seçenek görülmektedir. Piperasilin-tazobaktam Tablo 1'de de görüldüğü gibi divertikülit, perirektal apse, peritonit, kolesistit, kolanjit, biliyer sepsis, hepatik apse ve amniyonitin tedavisinde tavsiye edilen moleküller arasındadır. Burada hastanın yönetiminde uygun tedaviyi en maliyet-etkin tedavi olarak seçmek önemlidir ve bu görev büyük oranda infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarına düşmektedir (9,10).

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği komplike intraabdominal infeksiyonlarda antibiyotik seçimi rehberi hafif-orta şiddetli toplum kökenli infeksiyonlarda piperasilin-tazobaktamı primer tedavi seçenekleri arasında önermemektedir. Bu rehbere göre piperasilin-tazobaktam daha çok, yüksek riskli hastalarda önerilmektedir. Piperasilin-tazobaktam hastane kökenli intraabdominal infeksiyonların tedavisinde de önerilmektedir (2,3).

Piperasilin-tazobaktamın endike olduğu yüksek riskli hastalar kimlerdir? Yukarıda bahsedilen rehberde yüksek riskli hastalar; yüksek APACHE-II skoru, düşük nütrisyonel durumu, ciddi kardiyovasküler hastalıklı, infeksiyon odağının yeterince kontrol altına alınmadığı olgular olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca transplant, kanser ya da inflamatuvar hastalığa bağlı immünsüpresif olan olgular da yüksek riskli olarak tanımlanmaktadır (2,3).

Tablo 1. "The Sanford Guide for Antimicrobial Therapy 2008"e göre piperasilin-tazobaktamın intraabdominal enfeksiyonların tedavisindeki yeri*

Endikasyon	Birinci seçenek	Alternatif tedavi
Divertikülit Perirektal apse Peritonit	Piperasilin-tazobaktam ya da ampisilin-sulbaktam ya da tikarsilin-klavulanik asit ya da ertapenem ya da moksifloksasin Hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda imipenem ya da meropenem ya da doripenem	Siprofloksasin ya da levofloksasin + metronidazol ya da tigesiklin ya da moksifloksasin
Kolesistit, kolanjit, bilyer sepsis	Piperasilin-tazobaktam ya da ampisilin-sulbaktam ya da tikarsilin-klavulanik asit ya da ertapenem Hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda imipenem ya da meropenem ya da doripenem	(3. kuşak sefalosporin ya da aztreonam ya da siprofloksasin) + metronidazol ya da moksifloksasin
Hepatik apse	Metronidazol + (3. kuşak sefalosporin ya da sefoksitin ya da tikarsilin-klavulanik asit ya da piperasilin-tazobaktam ya da ampisilin-sulbaktam ya da florokinolon)	Metronidazol + imipenem ya da meropenem
Amniyonit	Sefoksitin ya da tikarsilin-klavulanik asit ya da doripenem ya da imipenem ya da meropenem ya da ampisilin-sulbaktam ya da ertapenem ya da piperasilin-tazobaktam + doksisiklin	Klindamisin + (aminoglikozid ya da 3. kuşak sefalosporin)

* 11 no'lu kaynaktan alınmıştır.

LİTERATÜRDE PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM ve İNTRAABDOMİNAL İNFEKSİYONLAR

Pubmed veri tabanında "tazobactam and intraabdominal" anahtar kelimeleri ile arama yapıldığında 2009-Mayıs sonu itibariyle 41 yazıya ulaşılmaktadır. Yazının bu bölümünde bu çalışmaların başlıcaları özetlenecektir.

Randomize Kontrollü Çalışmalar

Komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde ertapenem ile piperasilin-tazobaktamın randomize, kontrollü ve çift-kör olarak karşılaştırıldığı çalışmada klinik (%79.3'e karşı %76.2) ve mikrobiyolojik yanıtlar açısından her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (12).

Komplike intraabdominal enfeksiyonlarda piperasilin-tazobaktam ile damar içi ve oral ardışık siprofloksasin ve metronidazol tedavisinin randomize ve çift-kör olarak karşılaştırıldığı başka bir çalışmada piperasilin-tazobaktam (%74'e karşı %63 ile), klinik başarı açısından daha düşük etkili bulunmuştur (13).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada intraabdominal enfeksiyonlu hastalarda imipenem ile piperasilin-tazobaktam kollarında klinik başarı oranları %77'ye kar-

şı %87, mikrobiyolojik başarı oranları %89'a karşı %100 olarak ($p > 0.05$) bildirilmiştir (14). Piperasilin-tazobaktamın yine imipenem ile karşılaştırıldığı randomize çift-kör başka bir çalışmada etkinlikleri arasında fark saptanmamış olup, toksisite nedeniyle ilaç bırakma oranı imipenem kolunda anlamlı olarak daha yüksek (%16'ya karşı %5) bulunmuştur (15).

Tayvan'da yapılan bir randomize kontrollü çalışmada piperasilin-tazobaktam ve klindamisin + gentamisin karşılaştırılmış, klinik (%97.8'e karşı %96.6) ve mikrobiyolojik (%97.7'ye karşı %94.4) başarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (16). Piperasilin-tazobaktam ile klindamisin + gentamisin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da klinik etkinlik açısından (%88'e karşı %77) anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.13$) (17).

Diğer Çalışmalar

Prag'da yapılan bir çalışmada kalın bağırsak-rektum perforasyonu ya da kalın bağırsak cerrahisi sonrası postoperatif komplikasyon gelişen 33 hastada ampirik olarak piperasilin-tazobaktam (3 hastada aminoglikozidlerle kombine edilerek) başlanmış olup, bu tedavi ile 30 hastada başarılı olunduğu, 3 hastanın ise kaybedildiği bildirilmiştir (18). Rusya'dan bir çalışmada ise peritonit ya da intraabdominal apse + sepsis ta-

nılı 40 hastada %80 klinik, %77.5 mikrobiyolojik başarı raporu edilmiştir (19).

Intraabdominal enfeksiyonlarda başlangıç ampirik tedavinin hastanede kalış süresine etkisini inceleyen bir çalışmada ampisilin-sulbaktam veya ertapenem alanların piperasilin-tazobaktam, seftriakson ve levofloksasin alanlara göre hastanede daha kısa süre kaldıkları belirlenmiştir. Diğer değişkenler düzeltildiğinde hastalığın ciddiliği ile ilişkili faktörler hastanede kalış süresini etkileyen en önemli değişken olarak saptanmıştır. Buna bağlı olarak çalışmanın sonuç cümlesinde, ampisilin-sulbaktam ve ertapenem alanların hastanede daha kısa süre kaldığını, bununla birlikte bu durumun hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunduğunu ve şiddetli hastalıklardaki antibiyotik seçimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (20).

En son olarak belirtmek istediğim 2 çalışma piperasilin-tazobaktam kullanımının direnç paternlerine etkisini incelemektedir. Intraabdominal enfeksiyonlarda üçüncü kuşak sefalosporin yerine piperasilin-tazobaktamın kullanılmaya başlaması enterik bakterilerdeki (*Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*) üçüncü kuşak sefalosporin direncinde azalmayla sonuçlanmıştır (21).

Randomize kontrollü çalışmalar kısmında belirttiğim piperasilin-tazobaktam ve ertapenem çalışmasında her iki tedavi kolundaki hastalarda kolon florasındaki bakterilerin direnç oranlarındaki değişimler de incelenmiştir. Sonuçlara göre tedavi koluna dirençli Enterobacteriaceae piperasilin-tazobaktam kolunda %6.6 (8/122), ertapenem kolunda %0 (0/122) olarak saptanmıştır (p= 0.007). Her iki tedavi kolunda da piperasilin-tazobaktama dirençli *E. coli*, *K. pneumoniae* ya da *P. aeruginosa*'ya rastlanmamıştır. Ertapenem kolunda 2 (%1.6) hastada imipenem dirençli *P. aeruginosa* saptanmış, buna karşı piperasilin-tazobaktam kolunda ise saptanmamıştır (p= 0.50). Piperasilin-tazobaktam kolunda vankomisine dirençli enterokok taşıyıcılığı oranı %1.6 (2/123) ertapenem kolunda ise %6.4 (8/125) olarak saptanmıştır (22).

SONUÇ

Intraabdominal enfeksiyonların tedavisi cerrahi ve antibiyoterapi uygulamalarına ve bu uygulamaların birbiriyle uyumuna dayanmaktadır. Herhangi bir antibiyotığın altın standart konumunda olmadığı bu hasta grubunun antibiyoterapisinde piperasilin-tazobaktam

özellikle şiddetli klinik prezentasyona sahip, yüksek riskli olgularda ve hastane kökenli intraabdominal enfeksiyonlarda eldeki önemli seçeneklerden biridir.

KAYNAKLAR

1. Sözbilen M, Fırat Ö. Intraabdominal enfeksiyonlar ve cerrahi tedavi. Ulusoy S (editör). Intraabdominal Enfeksiyonlar 2009: Güncelleme. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:9-19.
2. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2003;37:997-1005.
3. Baykam N, Ulu A. Intraabdominal enfeksiyonlarda antibakteriyel tedavi yaklaşımları. Ulusoy S (editör). Intraabdominal Enfeksiyonlar 2009: Güncelleme. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:21-39.
4. Öztürk R. Penisilinler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:253-69.
5. Daniel KP, Krop LC. Piperacillin-tazobactam: A new beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combination. Pharmacotherapy 1996;16:149-62.
6. Vahaboğlu H. Beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlar. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:281-4.
7. Jhee SS, Kern JW, Burm JP, Yellin AE, Gill MA. Piperacillin-tazobactam pharmacokinetics in patients with intra-abdominal infections. Pharmacotherapy 1995;15:472-8.
8. Nord CE, Brismar B, Kasholm-Tengve B, Tunevall G. Effect of piperacillin-tazobactam therapy on intestinal microflora. Scand J Infect Dis 1992;24:209-13.
9. Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6:523-39.
10. Sipahi OR. Enfeksiyon hastalıklarında tedavi maliyetlerine enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji (İHKM) uzmanının etkisi: Türkiye'den ve dünyadan örnekler. Ankem Dergisi 2009;23(Ek 2):173-9.
11. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2008. 38th ed. 2008.
12. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christov NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Protocol 017 Study Group. Ertapenem versus piperacillin-tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. Ann Surg 2003;237:235-45.
13. Cohn SM, Lipsett PA, Buchman TG, et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. Ann Surg 2000;232:254-62.

14. Niinikoski J, Havia T, Alhava E, et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:255-61.
15. Marra F, Reynolds R, Stiver G, et al. Piperacillin/tazobactam versus imipenem: A double-blind, randomized formulary feasibility study at a major teaching hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:355-68.
16. Shyr YM, Lui WY, Su CH, Wang LS, Liu CY. Piperacillin/tazobactam in comparison with clindamycin plus gentamicin in the treatment of intra-abdominal infections. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1995;56:102-8.
17. Investigators of the Piperacillin-Tazobactam Intra-Abdominal Infection Study Group. Results of the North American trial of piperacillin/tazobactam compared with clindamycin and gentamicin in the treatment of severe intra-abdominal infections. *Eur J Surg* 1994;Suppl:61-6.
18. Vyhnanek F, Faltyn J, Lochmann O. Initial empirical antimicrobial therapy with piperacillin/tazobactam in intra-abdominal infections due to perforation of the large intestine and rectum and in postoperative complications after resection of the large intestine and rectum. *Rozhl Chir* 2002;81:617-21.
19. Gel'fand BR, Lapshina Iiu, Topazova EN, Gel'fand EB. Piperacillin/tazobactam in the treatment of abdominal sepsis in patients with peritonitis. *Antibiot Khimioter* 1997;42:17-20.
20. Wilson SE, Turpin RS, Hu XH, Sullivan E, Mansley EC, Ma L. Does initial choice of antimicrobial therapy affect length of stay for patients with complicated intra-abdominal infections? *Am Surg* 2005;71:816-20.
21. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F, et al. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. *Intensive Care Med* 2009;35:862-70.
22. DiNubile MJ, Chow JW, Satishchandran V, et al. Acquisition of resistant bowel flora during a double-blind randomized clinical trial of ertapenem versus piperacillin-tazobactam therapy for intraabdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3217-21.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Oğuz Reşat SİPAHİ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
35100 Bornova, İZMİR
e-mail: oguz.resat.sipahi@ege.edu.tr