

CERRAHİDE ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

Ali UZUNKÖY

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi Üyesi, ŞANLIURFA

ÖZET

Ciddi mortalite ve morbidite artışına neden olan cerrahi alan infeksiyonlarının gelişimini önlemeye yönelik uygulamalardan biri de antibiyotik profilaksisidir. Ancak, bilimsel temellere dayanmayan antibiyotik profilaksisi direnç gelişimi gibi birçok sorunları da yanında taşır. Antimikrobiyal profilaksi, temiz-kontamine ve kontamine ameliyatlarda tercih edilir, ancak protez uygulanan veya infeksiyon geliştiğinde ciddi morbidite ve mortalite artışına neden olan kalp cerrahisi, beyin cerrahisi ve vücuda yabancı implant uygulamalarında da temiz operasyonlar olmasına rağmen uygulanır. Seçilecek antibiyotiğin kontaminasyon riski en sık olan patojenlere etkili olması gerekir. Antibiyotiklerin genellikle tek doz ve intravenöz olarak anestezi indüksiyonu ile birlikte uygulanması tercih edilmektedir.

Akılca uygulanan antimikrobiyal profilaksi cerrahi alan infeksiyonlarını azaltmakla birlikte, hiçbir zaman iyi bir cerrahi tekniğin alternatifi olmadığı ve asepsi ve antisepsi kurallarının ihmalinden doğacak sonuçları engelleyemeyeceği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik profilaksisi, ameliyat, cerrahi alan infeksiyonu

SUMMARY

Antimicrobial Prophylaxis in Surgery

One of the prevention methods of surgical site infections which increase seriously mortality and morbidity, is antimicrobial prophylaxis. If antimicrobial prophylaxis is not based on scientific evidences, it causes some problems such as antimicrobial resistance. Indications of antimicrobial prophylaxis are generally clean-contaminated or contaminated operations. Also, it is used in clean operations with foreign implants. The infections of heart and brain operations may cause hazardous complications, therefore, antibiotic prophylaxis should be used in these operations as well. The selected antibiotics for prophylaxis should cover the common pathogens, which cause contamination at the surgical wounds. Prophylactic antibiotic should be intravenously given at the induction of anaesthesia as single dose.

Rational antimicrobial prophylaxis reduces surgical site infections, but it does not replace good surgical techniques and rules of asepsis and antiseptis.

Keywords: antibiotic prophylaxis, operation, surgical site infection

Cerrahi insizyon normalde steril olan dokuların steril olmayan çevre ile temas etmesine ve kontaminasyon meydana gelmesine neden olur. En iyi cerrahi teknik ve aseptik koşullarda bile bu kontaminasyona engel olunamaz. Ayrıca, cerrahi travma ve anestezi de hastanın sistemik defans mekanizmalarını etkileyerek infeksiyon riskini artırır⁽²⁴⁾. Bu nedenlerle cerrahi müdahale geçiren olgularda, gerekli önlemler alınmadığı takdirde cerrahi alan infeksiyonu (CAİ) gelişebilir. CAİ yara iyileşmesini geciktirir, mortalite ve morbidite artışına neden olur. Hastanede kalış süresi uzar ve maliyetler de önemli oranda artar. CAİ'nun gelişmesini önlemek için mutlaka her türlü önlem alınmalıdır. Bu önlemlerden biri de profilaktik antibiyotik kullanımıdır⁽²³⁾.

Profilaktik amaçla kullanılan antibiyotikler kontamine bakterilerin çoğalmasını ve prostetik materyallere yapışmasını inhibe ederler ve cerrahi infeksiyon riskini azaltırlar^(3,8). Yapılan çalışmalarda antimikrobiyal profilaksi (AP)'nin mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir^(6,14). Ancak, bilimsel temellere dayanmayan antibiyotik kullanımının faydadan çok zarar verebileceği ve hiçbir AP'nin iyi bir cerrahi tekniğin yerine geçemeyeceği unutulmamalıdır. Ayrıca uygun olmayan AP uygulamasının kullanılan antibiyotiğe bağlı yan etki oluşması, hasta ve hastane mikroflorasında ve konakçı direncinde olumsuz etkilere neden olması gibi sakıncaları da bulunmaktadır.

Antibiyotik kullanımına bağlı olarak tüm hastanelerde direnç gelişimi hızla artmaktadır. Bazı çalışmalarda AP'nin direnç gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir^(10,12,22). Yine, AP'ye bağlı *Clostridium difficile*'nin neden olduğu kolit olgularında artış vardır ve *C. difficile* infeksiyonunun prevalansı total antibiyotik kullanımı ile orantılıdır. Bu konuda özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı suçlanmaktadır^(27,28,31). Profilaksi için kullanılan tek doz antibiyotiğin bile *C.difficile* infeksiyonu riskini artırdığı bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

AP'nin en önemli sorunları hangi hastaya, ne zaman ve hangi antibiyotiklerin kullanılacağıdır. Bu amaçla profilaktik antibiyotik kullanım ilkelerini belirleyen ve yapılan operasyonlarda AP uygulamaları ile ilgili kılavuzlar yayınlanmıştır. Tablo 1'de AP'nin temel ilkeleri gösterilmiştir^(2,19,20). Bununla birlikte AP uygulamasında son kararı verirken hastaya bağlı birçok bireysel faktörün ve hastane florasının ve bu florada bulunan dirençli bakterilerin göz önünde bulundurulması gerekir.

Tablo 1: Antibiyotik profilaksisinde genel prensipler.

1. Profilaksi ile tedavi karıştırılmamalıdır. Önceden infekte dokuların operasyonunda AP değil tedavi gerekir.
2. Cerrahi girişim sonrası belli bir infeksiyon riski olan ve antibiyotik profilaksisinden yararlanacak ameliyatlar belirlenmelidir.
3. Temiz operasyonlarda vücut içine yabancı cisim yerleştirilmeyecek ise profilaksiye gerek yoktur.
4. Postoperatif gelişecek bir infeksiyonun hayati tehlike oluşturacağı beyin cerrahisi ve kalp cerrahisi gibi temiz cerrahi operasyonlarda protez kullanılsa bile profilaksi yapılmalıdır.
5. Profilaksinin yararları zararlarından çok olmalıdır.
6. Postoperatif gelişebilecek olası infeksiyon etkenleri tanımlanmalıdır. Bunlar genellikle girişim yapılan alana özgül endojen flora ile eksojen (çevre) floradır.
7. Olası infeksiyon etkenine etkili olan ve etkinlikleri bilimsel klinik çalışmalar ile kanıtlanmış antibiyotikler profilaksi için seçilmelidir.
8. Etkinlikleri tam kanıtlanmamış antibiyotikler, etkinlikleri bilimsel klinik çalışmalarla kanıtlanmış antibiyotiklerin yerine kullanılmamalıdır.
9. Antibiyotikler, cerrahi insizyonun yapıldığı anda, yeterli doku düzeyine ulaşacak zamanlama ile verilmelidir. Bu zaman genellikle anestezi induksiyonu esnasıdır.
10. Genellikle tek doz profilaksi yeterlidir.
11. 3-4 saatten uzun süren operasyonlarda, intraoperatif 2. saatten sonra ek doz verilmelidir.
12. Antibiyotik verilmesine ameliyattan sonra devam edilmemelidir.
13. Tedavide kullanılacak bir antibiyotik mümkünse profilakside kullanılmamalıdır.
14. Kolorektal cerrahide profilaksi için kullanılan antibiyotiğe anaerob bakterilere etkili bir antibiyotiğin kombinasyonu gereklidir.
15. Postoperatif dönemde gelişen infeksiyonlar için tedavi amaçlı antibiyotik değiştirilmelidir.
16. Kolorektal cerrahide mekanik barsak temizliği ile birlikte oral antibiyotik kullanımı cerrahi alan infeksiyonu riskini azaltır.
17. Kardiyovasküler ve intrakraniyal operasyonlarda kullanılacak profilaktik antibiyotik *S.aureus* ve *S.epidermidis*'e etkili olmalıdır.

Bilimsel kanıt düzeyi olan çalışmalarla desteklenmiş AP yöntemleri seçilmelidir (Tablo 2). Yanlış indikasyon, uygun olmayan antibiyotik seçimi, yanlış zamanlama ve verilmiş yolu, uzun süre antibiyotik verme ve kanıt düzeyi yeterli olmayan klinik çalışmalara göre profilaksi uygulaması gibi hatalı yapılan cerrahi AP, hem ekonomik kayıplara neden olur, hem de yan etki gözlenmesi ve direnç gelişimi gibi ciddi sorunlara yol açar⁽¹⁾.

Tablo 2: Antimikrobiyal profilakside bilimsel kanıt düzeyleri.

Ia	Randomize kontrollü çalışmaların metaanalizi
Ib	Randomize kontrollü çalışma
IIa	İyi planlanmış randomize olmayan, kontrollü çalışma
IIb	Başka yapıda iyi planlanmış deneysel çalışma
III	İyi planlanmış, deneysel olmayan tanımlayıcı çalışma (karşılaştırmalı çalışmalar, korelasyon çalışmaları, olgu sunumları)
IV	Uzman komite raporları ve otoritelerin klinik deneyimleri

Antimikrobiyal profilaksi endikasyonları

Hangi hastaya AP gerektiği genellikle yaraların kontaminasyon derecesiyle ilgilidir. Cerrahi yaralar temiz,

temiz-kontamine, kontamine ve kirli olmak üzere dört gruba ayrılırlar. AP bazı özel durumlar hariç, temiz-kontamine ve kontamine ameliyatlarda tercih edilir⁽¹⁾. Genelde CAİ riski % 5'in üstünde olan olgularda AP yapılması önerilmektedir⁽¹⁹⁾. Bu oran temiz cerrahi girişimlerde % 3'ün altında olduğu için bu olgularda bazı özel durumlar dışında AP yapmaya gerek yoktur^(5,20). % 1'in altında enfeksiyon riski olan operasyonlarda ise AP endikasyonunun olmadığı bildirilmiştir⁽⁴⁾. Yapılan çalışmalarda temiz cerrahi girişimlerde profilaktik antibiyotik kullanımının CAİ insidansını azaltmadığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Ancak, implant, vasküler protez veya diğer yabancı materyal kullanılmış ise ve immünsüprese veya konağın defans mekanizması bozuk olan olgularda temiz cerrahi yaralar için de AP önerilmektedir^(3,20). Bazı çalışmalarda ise, temiz cerrahi yaralarda da CAİ insidansının sanıldığından yüksek olduğu ve bu olgularda da AP yapılması gerektiği vurgulanmıştır⁽²⁰⁾. Protez kullanılmayan ancak postoperatif gelişecek bir enfeksiyonun hayati tehlike oluşturacağı, beyin cerrahisi ve kalp cerrahisinde de temiz cerrahi operasyon sınıfına girmelerine rağmen AP uygulanmalıdır⁽¹⁹⁾.

Cerrahi travmanın derecesi, ameliyathane şartları ve hastaya ait gebelik, diyabet, kanser, immünsüpresif ilaç kullanımı, yaşlılık, malnütrisyon ve nötropeni gibi faktörler de CAİ riskini arttırmırlar⁽²⁾. AP uygulamasında bu faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Antibiyotik seçimi

Seçilecek antibiyotik, yapılacak cerrahi prosedüre göre değişir. Cerrahi alanı kontamine etmesi muhtemel mikroorganizmalara etkili olması gereklidir⁽²²⁾. Kontaminasyona neden olması muhtemel tüm flora elemanlarını kapsamasına gerek yoktur, en önemli ve en sık saptanan patojenlere etkili olması yeterlidir⁽¹⁾. Kesi bölgesini kontamine edecek en önemli bakterilere etkili, en dar spektrumlu antibiyotik seçilmelidir. Profilaktik antibiyotik seçiminde hastane florası, bu florada bulunan dirençli bakteriler, ilaçların farmakolojik özellikleri, güvenlik profilleri, ilaçların maliyetleri ve uygun planlanmış klinik çalışmaların sonuçları da göz önünde bulundurulmalıdır⁽⁴⁾.

Temiz-kontamine operasyonlar için seçilecek antibiyotik gastrointestinal ve genitoüriner traktusta yaygın gözlenen patojenlere etkili olmalıdır. Temiz operasyonlarda *S. aureus* ve *S. epidermidis* gibi Gram pozitif koklar sık gözlenir⁽⁵⁾. Pek çok operatif prosedür için profilaksi amacıyla sefazolin (birinci kuşak sefalosporin) önerilmektedir⁽⁵⁾. Sefazolin, cerrahi alanı infekte eden pek çok mikroorganizmaya karşı etkilidir, etki süresi nisbeten daha uzundur ve daha ucuzdur. Beta-laktam allerjisinde profilaksi amacıyla Gram pozitif bakteriler için klindamisin kullanılabilir. Profilaktik amaçla rutin vankomisin kullanımı önerilmez. Vankomisin profilakside önerildiği tek yer, major cerrahi prosedür yapılan

ve prostetik materyal kullanılan ve beta-laktam antibiyotiklere karşı hayatı tehdit edici allerjisi bulunan olgularda metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve *S. epidermidis* (MRSE) ile oluşabilecek yüksek enfeksiyon riskidir^(5,9,16).

Gram negatif bakteriler için aminoglikozid veya kinolonlar, anaerob bakteriler için ise metronidazol, ornidazol veya klindamisin önerilmektedir⁽¹⁾.

Penisilin tedavisi sonrası anafilaksi, ürtiker ve döküntü gözlenen olgularda, penisilin uygulamasından sonra gözlenen akut hipersensitivite riski artmıştır, bu nedenle bu olgularda profilaksi için beta-laktam antibiyotik kullanılmaması gerekir⁽³⁾.

Üçüncü kuşak sefalosporinler, hem daha pahalıdır, hem de AP için kullanılması dirençli suşların ortaya çıkmasını arttırır. Bu nedenle rutin cerrahi profilakside kullanılması önerilmemektedir⁽⁴⁾.

Veriliş zamanı

Profilaktik antibiyotikler kesi esnasında serum ve dokularda etkin konsantrasyonda bulunacak şekilde uygun doz ve zamanda verilmelidir. Bu amaçla kullanılan antibiyotiklerin operasyondan kısa zaman önce ya da operasyon sırasında verilmesi önerilmektedir. Antibiyotiklerin doğru zamanda verilmesi ile periferik dokuya geçen ve kesi esnasında yara sıvısında yeterli konsantrasyona ulaşan antibiyotikler, olası bakteriyel invazyon durumunda bakterisidal etki göstererek enfeksiyon gelişimini önlemektedir. Henüz konak defans mekanizmalarının ortamda yeterli olmadığı bu dönem Burke tarafından "tehlikeli dönem" olarak tanımlanmıştır^(7,20).

Profilaktik antibiyotiğin en uygun verilme zamanı operasyondan önceki 30-45 dakikalık evredir. Genellikle tercih edilen verilme zamanı anestezi indüksiyonu ile birlikte uygulanmasıdır^(3,16). 3-4 saat kadar bir gecikme ile profilaktik antibiyotik uygulanan olgularda, hiç profilaktik antibiyotik almamış olgularla aynı oranda enfeksiyon görüldüğü bildirilmiştir⁽¹⁾.

Sezaryen ameliyatlarında profilaktik antibiyotiğin plasenta-taya geçmesini önlemek amacı ile verilme zamanı göbek kordonu klempe edilene kadar geciktirilmelidir⁽³⁾. Ortopedik cerrahide turnike uygulanan olgularda, turnike uygulanmadan önce antibiyotiğin dokuda yeterli konsantrasyona ulaşması sağlanmalıdır. Bunun için, yoğunlukla IV enjeksiyonu takiben 10 dakikalık süre yeterlidir⁽³⁾. Elektif kolorektal ameliyatlarında ise profilaktik oral antibiyotikler 19 saat önce verilirler⁽¹⁾.

Uygulama biçimi

Oral veya intramüsküler uygulamada, operasyon esnasında dokuda etkin serum konsantrasyonuna ulaşmada bireysel farklılıklar gözlenebileceği için, profilaktik antibiyotiklerin intravenöz uygulaması tercih edilmelidir⁽³⁾. Ancak, elektif kolorektal ameliyatlarda barsak dekontaminasyonu için oral verilebilir ve göz ameliyatlarında topikal olarak uygulanabilir⁽¹⁾.

Doz seçimi

Kabul edilen uygulama profilaktik antibiyotiklerin tedavide kullanılan injeksiyon dozunda kullanılmasıdır⁽³⁾. Bazı kılavuzlarda efektif dozun hastanın ağırlığına göre ayarlanması ve 70 kg veya 90 kg'ın üstündeki olgularda profilaktik olarak uygulanan dozun iki kat arttırılması önerilmektedir⁽¹⁶⁾.

Profilaksi süresi

AP yan etki, maliyet ve direnç gelişimi sorunlarının en az olmasını hedefleyen, etkinliği de sağlayabilen en kısa sürede uygulanmalıdır. AP süresinin 24 saatten daha fazla olması önerilmemektedir^(4,10). Operasyonların çoğunda tek doz antibiyotik yeterlidir. Tek doz antibiyotik profilaksisinin, bir kurumda antibiyotik direnç paternlerini daha az etkilediği ve daha az nozokomiyal infeksiyon gelişimine yol açtığı bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

Ek doz uygulaması

Profilaksi için kullanılan antibiyotiklerin çoğunun yarı ömrü 1-2 saattir. Bu nedenle 2-4 saatten uzun süren operasyonlarda yarı ömrü kısa olan bir antibiyotik kullanılmışsa 2 saatten sonra ek doz verilebilir^(1,3,17,20,21). Ancak, cerrahi esnasında ilaçların yarı ömrünü etkileyen başka faktörler de bulunmaktadır⁽³⁾. Örneğin sefuroksimin yarı ömrü 1-2 saat iken, normal gönüllülerde cerrahi esnasında bu sürenin 2-4 saate kadar uzadığı ve elektif şartlarda 5 saatlik operasyon için yeterli profilaksiyi sağladığı bildirilmiştir^(25,26). Yoğun kanamalarda da operasyon sırasında ek doz önerilmektedir⁽¹⁾. Operasyonlardan sonra tüm olgulara ilave doz verilmesinin hiçbir ilave profilaktik fayda sağlamadığı gösterilmiştir^(11,15,30). Yapılan çalışmalarda birden fazla multipl doz uygulamalarının CAİ'da anlamlı bir azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir^(3,30).

Kan kaybı, sıvı replasmanı ve antibiyotik profilaksisi

Kan kaybı veya sıvı replasmanı esnasında antibiyotiklerin serum konsantrasyonları düşer⁽²⁹⁾. Operasyon esnasında aşırı kan kaybı varlığında veya sıvı replasmanı sonrası ilave profilaktik antibiyotik verilmesi önerilir. Ancak, yetişkinlerde kan kaybı 1500 mL'nin üzerinde olmadıkça veya hemodilüsyon 15 mL/kg'ın üzerine çıkmadıkça ilave doz uygulamasına gerek yoktur⁽³⁾.

AP iyi bir cerrahi tekniğin alternatifi değildir, bu nedenle cerrahi prensiplere ve asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmalıdır. Profilaktik antibiyotikler, temiz operasyonlardaki zayıf aseptik tekniklerin çaresi değildir. Vücut içinde kalan yabancı cisimler, uygun olmayan sütürasyon, drenler, ölü doku, hematoma ve seroma gibi pek çok faktör CAİ riskini arttırır. Bu risk faktörlerinin mutlaka minimize indirilmesi gerekir⁽⁴⁾.

AP, trakeal entübasyonlu, trakeostomili, kalıcı üriner kateteri, santral venöz kateteri bulunan ve açık yarası veya

yanık yarası bulunan olgularda, kontaminasyonun devam etmesi nedeni ile başarısız olur⁽⁴⁾.

Sonuç olarak bilimsel temellere dayalı olarak yapılan antimikrobiyal profilaksi cerrahi alan infeksiyonlarını azaltır. Ancak, akılcı olmayan antibiyotik uygulaması, infeksiyon insidasında azalmaya neden olmadığı gibi, gereksiz maliyet artışına ve antibiyotiklere karşı direnç gelişimine neden olur. Unutulmamalıdır ki, hiçbir antimikrobiyal profilaksi, asepsi ve antisepsi kurallarının ihmalinden doğacak sonuçları engelleyemez.

KAYNAKLAR

1. Akılcı antibiyotik kullanımı, 28.10.2004 Sempozyum Notları, Şanlıurfa (2004).
2. Altay G: Antibiyotik seçiminde genel prensipler, T Klin Cerrahi 1998; 3:1.
3. Antibiotic prophylaxis in surgery, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk> (2000).
4. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Antibiotic policy in surgery, <http://www.microbiology.ru/copyright.php>.
5. ASHP Commission on Therapeutics: ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery (2002).
6. Baum ML, Anish DS, Chalmers TC et al: A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls, NEJM 1981;305:795.
7. Burke JF: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions, Surgery 1961;50:161.
8. Cars O, Odentholt-Tornqvist I: The postantibiotic sub-MIC effect in in-vitro and in-vivo, J Antimicrob Chemother 1993;3:159.
9. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), MMWR 1994;44:1.
10. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL et al: Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures, Clin Infect Dis 1994;18:422.
11. Draft guideline for the prevention of surgical site infection, 1998-CDC. Notice. Fed Regist 1998;63:33167.
12. Gold HS, Moellering RC: Antimicrobial drug resistance, New Engl J Med 1996; 335:1445.
13. Knight R, Charbonneau P, Ratzer E et al: Prophylactic antibiotics are not indicated in clean general surgery cases, Am J Surg 2001;182:682.
14. Lidwell OM: Air, antibiotics and sepsis in replacement joints, J Hosp Infect 1988;11:18.
15. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A: Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review, Aust NZ J Surg 1998;68:388.
16. MCW and FMLH Antibiotic Guide: Froedtert and Medical College, [http://www.intmed.mcw.edu/Antibiotic Guide.html](http://www.intmed.mcw.edu/Antibiotic%20Guide.html) (2000).
17. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR et al: Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care, Arch Surg 1993;128:79.

18. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G et al : Prospective study of Clostridium difficile intestinal colonization and disease following single dose antibiotic prophylaxis in surgery, Antimicrob Agents Chemother 1991;35:208.
19. Sayek İ: Cerrahide antibiyotik kullanımı, T Klin Cerrahi 1998;3: 12.
20. Sayek İ, Wittmann D: Cerrahi antibiyotik profilaksi, Hastane Enfeksiyon Derg 2001;5:95.
21. Scher KS: Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis, Am Surg 1997;63:59.
22. Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Bruining HA: Bacteriology of selective decontamination: efficacy and rebound colonization, J Antimicrob Chemother 1994;34:139.
23. Uzunköy A: Cerrahi alan enfeksiyonlarında ameliyathanenin önemi, Haran Üniv Tıp Fak Derg 2004;1:38.
24. Uzunkoy A, Coskun A, Akinci F, Kocyigit A: Systemic stress responses after laparoscopic or open hernia repair, Eur J Surg 2000;166:467.
25. van Dijk-van Dam MS, Moll FL, de Letter JA, Langemeijer JJ, Kuks PF: The myth of the second prophylactic antibiotic dose in aortoiliac reconstructions, Eur J Vasc Endovasc Surg 1996;12:428.
26. Vuorisalo S, Pokela R, Syrjala H: Is single-dose antibiotic prophylaxis sufficient for coronary artery bypass surgery? An analysis of peri- and postoperative serum cefuroxime and vancomycin levels, J Hosp Infect 1997;37:237.
27. Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C: Financial burden of hospital-acquired Clostridium difficile infection, J Hosp Infect 1996; 34:23.
28. Wilcox MH, Smyth ET: Incidence and impact of Clostridium difficile infection in the UK, 1993-1996, J Hosp Infect 1998;39:181.
29. Wollinsky KH, Buchele M, Oethinger M et al: Influence of hemodilution on cefuroxime levels and bacterial contamination of intra- and postoperative processed wound blood during hip replacement, Beitr Infusionsther Transfusionsmed 1996;33:191.
30. Wymenga A, van Horn J, Theeuwes A, Muyltjens H, Slooff T: Cefuroxime for prevention of postoperative coxitis. One versus three doses tested in a randomized multicenter study of 2,651 arthroplasties, Acta Orthop Scand 1992;63:19.
31. Zadik PM, Moore AP: Antimicrobial associations of an outbreak of diarrhoea due to Clostridium difficile, J Hosp Infect 1998;39:189.