

CERRAHİ ALAN İNFEKSİYON TANIMLARINDA YENİLİKLER VE PROFİLAKSİDE GÜNCEL UYGULAMALAR

Tutku SOYER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, ANKARA
soyer.tutku@gmail.com

ÖZET

Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ) yüksek mortalite ile seyreden sağlık-bakımı ilişkili infeksiyonlardır. CAİ ile ilgili sürveyans çalışmaları ve koruyucu önlemlerin karşılaştırıldığı randomize kontrollü araştırmalar, kanıt düzeyi yüksek öneriler içeren yeni CAİ rehberlerinin oluşmasını sağlamıştır. Bu rehberler CAİ önleme ve antimikrobiyal profilakside güncel yaklaşımlar sunması yanı sıra, işleme özgü antimikrobiyal profilaksi önerileride içermektedir. Bu derlemede güncel rehberlerde yer alan CAİ tanımı ile ilgili değişiklikler, ortak prensipler ve yeni antimikrobiyal profilaksi önerilerinin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: antimikrobiyal profilaksi, cerrahi alan infeksiyonu, rehber, tanımlar

SUMMARY

Novel Definition of Surgical Site Infections and Current Practice in Prophylaxis

Surgical site infections (SSI) are health-related infections with increased mortality. Surveillance studies and randomized controlled trails comparing preventive measures cause new SSI guidelines with higher level of evidence. These guidelines not only serve current practices about SSI prevention and antimicrobial prophylaxis, they also include procedure related recommendations. In this review, it is aimed to present modification of SSI definition, common principles and current recommendations for antimicrobial prophylaxis according to new guidelines.

Keywords: antimicrobial prophylaxis, definition, guideline, surgical site infections

Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ) tüm sağlık-bakımı ilişkili infeksiyonların üçte birini oluşturmaktadır⁽¹¹⁾. İnfeksiyon kontrolü ile ilgili önlemlere rağmen CAİ gelişen olgulardaki mortalitenin % 75'i CAİ ilişkilidir⁽¹⁴⁾. Sürveyans çalışmaları CAİ gelişimi önlemek amacıyla geliştirilen stratejileri belirlemede önemli geri bildirimler sunmaktadır. Cerrahi infeksiyonlarla ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalar, kanıt düzeyi yüksek, güvenilir rehberlerin oluşmasına olanak sağlamıştır. Ancak sürveyans sonuçları ve CAİ ile ilgili bilimsel verilerde yıllar içinde görülen artış, eski rehberlerin güncellenmesi gereksinimi ortaya çıkarmıştır. CAİ ile ilgili yeni birikimler yalnızca cerrahi infeksiyonların önlenmesi ve profilaksi önerilerinin değişmesine neden olmamış, aynı zamanda CAİ'nun tanımı ile ilgili değişikliklere de gereksinim duyulmuştur.

CAİ ile ilgili önemli rehberlerden biri 1999 yılında *Centers for Disease Control (CDC)* tarafından yayınlanmıştır⁽¹²⁾. Bu rehberde yara yeri infeksiyonlarının tanımı ile ilgili ilk değişiklikler yer almıştır. Bu rehberden sonra 2013'de *American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)*, *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, *Surgical Infection Society (SIS)* ve *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)* tarafından cerrahide antimikrobiyal profilaksi rehberi yayınlanmıştır⁽⁴⁾. Bu yıl içinde yayınlanması planlanan, CDC ve Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) tarafından uzman görüşüne sunulan rehber, başta CAİ tanımındaki yenilikler olmak üzere risk faktörlerine karşı alınacak önlemleri de içermektedir⁽²⁵⁾. Bu derlemede yukarıda bahsi geçen güncel rehberler ışığında CAİ tanımları ile ilgili yenilikler ve cerrahi profilaksi önerilerinde

yapılan değişikliklerin sunulması amaçlanmaktadır. İşleme özgü antimikrobiyal profilaksi önerileri bu derlemin amacı dışında tutulmuştur.

CAİ tanımlarında yenilikler

CDC tarafından 1992'de klinik ve laboratuvar bulgulara göre belirlenen kriterlerle CAİ'nun tanımı yapılmıştır⁽⁹⁾. Bu kriterler sayede sürveyans çalışmaları yapılmış ve gerçek CAİ sıklığı belirlenmiştir. CAİ insizyonel ve organ/alan enfeksiyonu olmak üzere iki gruba ayrılmış, insizyonel CAİ ise cilt ve cilt altı dokuda (yüzeyel insizyonel) veya derin yumuşak dokuları içermesine göre (derin insizyonel) bir sonraki rehberde iki alt başlığa ayrılmıştır⁽¹²⁾. Organ/alan enfeksiyonları ise cerrahi işlem sırasında açılan veya manipüle edilen anatomik bölümlerde görülen enfeksiyonları ifade etmektedir. CDC'in 2014 yılında çıkaracağı yeni rehberde CAİ tanı kriterleri ile ilgili değişiklik yapılması amaçlanmaktadır. Yeni rehberde yapılması planlanan değişiklikler CDC tarafından rehber çıkmadan yayınlanmıştır⁽²⁶⁾.

CAİ tanımı ile ilgili olarak yeni çıkacak olan rehberde önerilen en önemli değişiklik yüzeyel ve derin insizyonel CAİ'lerde primer ve sekonder olmak üzere iki yeni tanımın getirilmesidir (Tablo 1). Yüzeyel insizyonel (Yİ) CAİ, primer Yİ (PYİ) ve sekonder Yİ (SYİ) olmak üzere iki grupta isimlendirilmiştir⁽²⁶⁾. Buna göre;

- a. PYİ: Bir veya daha çok insizyonu olan hastada primer insizyonda görülen Yİ'dur. (Örn; sezaryen insizyonu veya koroner "bypass" için yapılan göğüs insizyonunda görülen enfeksiyondur.)
- b. SYİ: Bir veya daha çok insizyonu olan hastada sekonder insizyonda görülen Yİ'dur. (Örn; koroner "bypass" yapılan olguda donör tarafında görülen enfeksiyondur.)

Benzer ayırım derin insizyonel (Dİ) CAİ için de tariflenmiştir. Buna göre Dİ enfeksiyonlar da primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Yeni rehberde diğer bir yenilik enfeksiyonun oluşum zamanı ile ilgilidir. Eski rehberde Dİ ve organ/alan CAİ enfeksiyonunun cerrahi işlemden sonra 30 gün içinde çıkması kriter iken yeni rehberde işlemden sonraki 30 veya 90 gün

içinde çıkması kriter olarak alınmaktadır⁽²⁶⁾. Cerrahi işlemin yapıldığı gün 1. gün kabul edilmektedir⁽²⁶⁾. Tablo 1'de kriterler için yapılması planlanan değişiklikler kalın yazı ile gösterilmektedir. Cerrahi işlemlerden hangilerinin 30 gün hangilerinin 90 gün boyunca Dİ ve organ/alan CAİ bakımından izlenmesi gerektiği yeni rehberde ayrıca belirlenecektir. İşleme özgü sürveyans süreleri de Tablo 2'de özetlenmiştir.

CAİ raporlanmasında kullanılması önerilerin bazı durumlara da açıklık getirilmiştir. Buna göre;

1. Birden çok doku seviyesinde enfeksiyon tespit edilmesi durumunda en derin enfeksiyonun raporlanması önerilmektedir.
2. Farklı zamanlarda birden çok cerrahi işlem geçiren hastalarda enfeksiyonun tespit edildiği zamana en yakın cerrahi işlemin kayıt edilmesi gerekmektedir.
3. Aynı cerrahi işlemde birden fazla insizyon kullanılıyorsa (laparoskopik işlemler gibi) bu durumda bir tek CAİ rapor edilmeli ve en derin CAİ olan insizyon esas alınmalıdır.
4. Sekonder insizyonların olduğu işlemlerde (örneğin koroner "bypass"ta göğüs insizyonu ve donör insizyonu) sürveyans süresi Yİ için 30 gün, Dİ ve organ/alan CAİ için 90 gün olmalıdır.
5. Cerrahi işlem sonrası yapılan tanı ve tedavi amaçlı girişimsel işlemlerden (örneğin iğne aspirasyonu) kaynaklanan enfeksiyonlar işleme bağlanmalı ve CAİ olarak rapor edilmemelidir.

CAİ'de koruyucu önlemlerle ilgili rehberler

CDC ve HICPAC tarafından güncellenerek bu yıl yayınlanması planlanan rehberde antimikrobiyal profilaksi, glisemik kontrol, normotermi, oksijenasyon, cilt hazırlığı ve artroplastiye yönelik öneriler yer almaktadır. Benzer başlıklarla ilgili öneriler ASHP ve IDSA'nın 2013'de yayınladığı rehberde de mevcuttur. Cerrahi profilakside ortak prensiplerin belirlenmesi ve işleme özgü yüksek kanıt düzeyli erişkin ve çocuk önerilerinin yer alması nedeniyle ASHP tarafından yayınlanan rehber en geniş kapsamlı rehber olarak görülmektedir. Bu

Tablo 1. CDC tarafından belirlenen CAİ kriterleri ve yeni yayınlanacak rehberde yapılacak değişiklikler (Değişiklikler kalın yazı ile belirtilmiştir).

CAİ	Kriterler
Yüzeysel İnsizyonel CAİ	İnfeksiyon cerrahi işlemden 30 gün içinde ortaya çıkmalı ve insizyonun cilt ve cilt altı dokusunu içerecek ve aşağıdakilerden en az biri bulunmalı: - Yüzeysel insizyondan pürülan drenaj; laboratuvar ile desteklenebilir veya desteklenmeyebilir. - Yüzeysel insizyondan aseptik olarak alınan kültür, sıvı veya dokuda organizma izole edilmeli - İnfeksiyon belirti ve bulgularından en az biri olmalı; ağrı veya hassasiyet, lokalize şişlik, kızarıklık veya ısı ve cerrah tarafından insizyonun açılması, (negatif kültür bu kriteri sağlamamaktadır.) - Yüzeysel CAİ'nin cerrah tarafından veya ilgili hekim tarafından tanımlanması. Aşağıdaki durumlar yüzeysel CAİ olarak tanımlanmamaktadır. - Dikiş apseleri - Epizyotomi veya yenidoğan sünnet insizyonları (Sünnet, NHSN cerrahi işlem prosedürü olarak kabul edilmemektedir.) - Yanık yaraları - Fasya ve kas tabakasına ulaşan infeksiyonlar
Derin İnsizyonel CAİ	İnfeksiyon cerrahi işlemden sonraki 30 veya 90 gün içinde ortaya çıkmalı ve insizyonun derin yumuşak dokularını içermeli ve aşağıdakilerden en az biri bulunmalı. - Derin insizyondan pürülan drenaj; ancak cerrahi alanın organ/alanından kaynaklanmamalı. - Derin insizyonun kendiliğinden veya cerrah veya hekim tarafından açılması, infeksiyon belirti ve bulgularından en az biri olmalı; ateş (>38°C), lokalize ağrı veya hassasiyet olmalı, (negatif kültür bu kriteri sağlamamaktadır.) - Apse veya derin infeksiyonun diğer bulgularının fizik incelemede, invazif işlem sırasında, histopatolojik incelemede veya görüntülemeye tespit edilmesi.
Organ/alan CAİ	İnfeksiyon cerrahi işlemden sonraki 30 veya 90 gün içinde ortaya çıkmalı ve infeksiyon cilt, cilt altı derin fasya ve kas tabakası hariç işlem sırasında açılan veya manipüle edilen vücudun herhangi bir yerini içerebilir ve aşağıdakilerden en az biri bulunmalı: - Organ veya alana konulan drenaj - Organ veya alandan aseptik olarak alınan kültür, sıvı veya dokuda organizma izole edilmesi, - Apse veya derin infeksiyonun diğer bulgularının fizik incelemede, invazif işlem sırasında, histopatolojik incelemede veya görüntülemeye tespit edilmesi. - Spesifik organ/alan infeksiyon alanı kriterlerinden biri olmalı.*

*Spesifik organ/alan infeksiyonları listesi 1999 rehberi ile aynı olup değişiklik yapılmamıştır⁽²⁶⁾.

Tablo 2. Dİ ve organ/alan CAİ'de sonraki 30 gün veya 90 gün boyunca sürveyans yapılması önerilen cerrahi işlemler listesi ⁽²⁶⁾.

30 gün sürveyans	90 gün sürveyans
Abdominal aort anevrizması	Meme cerrahisi
Ekstremité amputasyonu	Kardiyak cerrahi
Appendiks cerrahisi	Koroner "bypass", greftli (göğüs ve donör insizyonu)
Diyaliz için şant	Koroner "bypass", greftli (yalnız göğüs insizyonu)
Safra yolları, karaciğer, pankreas cerrahisi	Kraniyotomi
Karotid endarterektomi	Spinal füzyon
Safra kesesi cerrahisi	Açık kırık redüksiyonu
Kolon cerrahisi	Herniorafi
Sezaryen seksiyonu	Kalça protezi
Mide cerrahisi	Diz protezi
Kalp transplantasyonu	"Pacemaker" cerrahisi
Abdominal histerektomi	Periferik vasküler "bypass" cerrahisi
Böbrek, karaciğer transplantasyonu	Omuz refüzyonu
Laminektomi	Ventriküler şant
Boyun cerrahisi	
Böbrek cerrahisi	
Over cerrahisi	
Prostat cerrahisi	
Rektum cerrahisi	
İnce barsak cerrahisi	
Dalak cerrahisi	
Toraks cerrahisi	
Tiroid ve paratitoid cerrahisi	
Vajinal histerektomi	
Eksploratif laparotomi	
Dalak cerrahisi	
Toraks cerrahisi	
Tiroid ve paratitoid cerrahisi	
Vajinal histerektomi	
Eksploratif laparotomi	

rehberlerde yer alan koruyucu önlemler ve antimikrobiyal profilaksi (AMP) ile ilgili ortak prensipler aşağıda yer almaktadır.

Preoperatif antimikrobiyal profilakside (AMP) zamanlama

AMP'de amaç insizyon yapıldığı sırada doku ve serumda yeterli antimikrobiyal düzeyinin elde edilmesidir. ASHP ve IDSA tarafından yayınlanan rehberde AMP'nin insizyondan 60 dakika önce yapılması önerilmektedir^(4,20,25). Van-komisin ve florokinolonlar için bu süre 60-120 dakika olup bu öneri kanıt düzeyi B1 olarak belirtilmiştir⁽⁴⁾. Yeni CDC rehberi de zamanlama ile ilgili benzer önerileri içermektedir.

AMP'de doz ve veriliş yolu

Cerrahi işleme göre AMP'de intravenöz, oral veya topikal yol kullanılabilir. Hızlı, güvenilir ve serum düzeyi tahmin edilebilir olması nedeniyle intravenöz yol öncelikle tercih edilmektedir. Rehberlerde ortak görüş AMP'nin tek doz intravenöz yoldan verilmesidir. Yeni rehberlerde AMP'de doz sayısı ve veriliş yolu ile ilgili güncel veri bulunmamaktadır. Ancak önemli konulardan biri obez hastalarda doz ayarlanmasıdır. Geçmiş yıllardaki rehberlerde vücut kitle indeksi 30 kg/m² üzerinde olan hastalarla ilgili bir öneri bulunmazken, ASHP rehberinde obez hastalarda antimikrobiyallerin farmakokinetiği değişebileceğinden vücut ağırlığına göre doz ayarlanması yapılması önerilmiştir^(5,15).

AMP'de doz tekrarı

Cerrahi işlem sırasında yeterli tedavi edici antimikrobiyal dozunun sağlanması uygun AMP hedefleri arasında yer almaktadır. ASHP tarafından 2013'de yayınlanan rehberde cerrahi işlem süresinin kullanılan antimikrobiyal ajanın yarılanma ömrünün iki katından fazla sürede olması durumunda veya intraoperatif kanamada doz tekrarı yapılması gerektiği önerilmektedir⁽²⁵⁾. CDC'nin bu yıl içinde çıkacak olarak rehberinde de doz tekrarının önerilmesi planlanmaktadır. Erişinlerde 1500 ml'den fazla intraoperatif kanama antimikrobiyal doz tekrarı için kriter kabul edilmektedir^(13,21). Rehberde çocuklarla ilgili bilgi olmamakla birlikte Levy ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan çalışmada çocuklarda 25

ml/kg'ı geçen kanama durumunda doz tekrarı gerekebileceği ileri sürülmüştür. Yarılanma zamanının arttığı böbrek yetmezliği gibi durumlarda ise doz tekrarına gerek duyulmamaktadır.

AMP'de süre

Profilaksi amacıyla postoperatif antimikrobiyal kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar postoperatif AMP'nin işleme özgü planlanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Yeni yayınlanacak rehberde temiz ve temiz kontamine işlemlerde insizyon kapatıldıktan sonra AMP'e gerek olmadığı şeklinde öneri yapılması planlanmaktadır. ASHP'nin rehberinde ise postoperatif AMP'nin 24 saatten fazla uzun olmaması, kardiyotorasik işlemler için ise 48 saate kadar uzatılabileceği önerilmektedir⁽⁸⁾. Son rehberlerde AMP'nin işlem sonrası kullanımı ile ilgili en önemli mesaj dren veya kateter varlığının postoperatif AMP verilmesi için gerekçe olmadığıdır.

Lokal veya parenteral olmayan antimikrobiyallerin kullanımı ve CAİ

Cerrahi alanın veya prostetik materyallerin antimikrobiyal ajanlarla irrije edilmesinin CAİ önlemede etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle profilaktik amaçlı cerrahi materyallerin antimikrobiyal ajanla irrigasyonu ile ilgili yeterli kanıt düzeyi oluşturabilecek veri bulunmamaktadır⁽²⁵⁾. Antimikrobiyal kaplı dikiş materyallerinin CAİ önlemediğine dair kanıt düzeyi 1A olarak belirlenen çalışmalar vardır⁽¹⁷⁾. Yine cilt kapatılmadan önce kullanılan topikal antimikrobiyallerin CAİ önlediğine dair kanıtlar mevcuttur⁽¹⁸⁾. Ototolog plateletten zengin plazma kullanımının da CAİ'nu önleyici etkisi gösterilememiştir⁽¹⁶⁾. Antimikrobiyal ajanla güçlendirilmiş pansuman materyalleri ile ilgili yeni rehberlerde öneri bulunmamaktadır.

Preoperatif cilt hazırlığı ve mekanik barsak temizliği

Geçmiş yıllarda preoperatif dönemde cildin uygun antiseptik solüsyonla hazırlanması önerilirken yeni çıkacak rehberde bu solüsyonların kontrendikasyon olmadıkça alkol bazlı olması önerilmektedir. Cerrahi işleminden bir gece önce sabun veya antiseptik solüsyonla tüm vücut banyosu yapılması öneriler arasında yer

almaktadır⁽²³⁾. Ancak tüm vücut banyosunun zamanlaması ve kullanılacak ajanla ilgili net bir öneri bulunmamaktadır. Kontamine veya kirli intra-abdominal girişimlerde sulandırılmış iodo-for solüsyonlarla karın içinin yıkanmasının CAİ önlemek amacıyla yapılması önerilmemektedir⁽¹⁹⁾. Ayrıca cilt insizyonu kapatılmadan önce antiseptik solüsyonla yara temizliği yapılması ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır. Yapışkan yara örtülerinin (antimikrobiyal içeren veya içermeyen) tek başına CAİ'nu önlemek amacıyla kullanılmasının etkin olmadığı gösterilmiştir⁽²²⁾.

Kolorektal cerrahide rutin olarak kullanılan mekanik barsak temizliğinin elektif cerrahi girişimlerde tek başına veya antimikrobiyal ajanla birlikte kullanılmasının CAİ önlemediğine ilişkin veriler bulunmaktadır. Bu nedenle mekanik barsak temizliği rutin olarak önerilmemektedir⁽¹⁾.

Glisemik kontrol

CDC tarafından 1999'da yayınlanan rehberde diyabetik hastaların cerrahi öncesi glisemik kontrollerinin sağlanması ve hiperglisemiden kaçınılması önerilmiştir⁽¹²⁾. Yeni rehberde diyabetik olan ve olmayan tüm hastalarda kan glikoz düzeyinin 200 g/dl altında olması hedeflenmiştir⁽⁶⁾. CAİ önlemek amacıyla hedeflenen hemogloblin A1c düzeyi ile ilgili bir öneri bildirilmemiştir.

Normal vücut sıcaklığı ve oksijenasyon

Geçmiş yıllardaki rehberlerde olmayan ancak yeni rehberlerde yer alan diğer bir konu vücut ısısının normal seviyelerde tutulmasıdır^(2,24). Ancak normoterminin nasıl sağlanacağı ve ne kadar süre ile sağlanacağı konusunda belirsizlik devam etmektedir.

Bu rehberdeki diğer bir koruyucu öneri de yeterli doku oksijenasyonunun sağlanmasıdır. Genel anestezi ile cerrahi işlem yapılan ve mekanik ventilatör desteği yapılan tüm olgularda normotermi ve yeterli hacim desteği yanı sıra hem introperatif hem de ekstübasyon sonrası yeterli inspiryum oksijen fraksiyonunun (FiO₂) sağlanması önerilmektedir^(3,7). Ancak optimum FiO₂ miktarı, süresi ve veriliş yolu ile ilgili ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Sonuç

Sağlık alanında gelişmelere rağmen CAİ halen yüksek oranda mortalite ve morbiditeye sahiptir. Yıllar içinde CAİ ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların ve meta-analizlerin yapılması koruyucu önlemler içeren yüksek kanıt düzeyli rehberlerin oluşturulmasını sağlamıştır. Ancak CAİ ile ilgili artan bilgi birikimi rehberlerin yenilenmesi ihtiyacını doğurmuştur. Yeni rehberler bazı cerrahi işlemlerden 90 gün sonra ya kadar, özellikle derin insizyon ve/veya organ/alan bölgesinde görülen infeksiyon bulgularının takibini ve CAİ olarak değerlendirilmesi önermektedir. AMP zamanlaması, süresi ve doz ayarlaması ile ilgili net öneriler yeni rehberde yer almaktadır. CAİ gelişimine etkisi olduğu düşünülen hiperglisemi, hipotermi gibi durumların fizyolojik sınırlarda tutulması yeni rehberler tarafından ortaya konulan koruyucu hedefler arasındadır. Buna karşın CAİ'nda koruyucu önlemlerle ilgili birçok tartışmalı konu hala araştırılmayı beklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Beck D, Harford F, DiPalma JA. Comparison of cleansing methods in preparation for colon surgery, *Dis Colon Rectum* 1985;28(7):491-5. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02554091>
2. Belda FJ, Aguilera L, Garcia de la Asuncion J et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial, *JAMA* 2005;294(16):2035-42. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.16.2035>
3. Bickel A, Gurevits M, Vamos R, Ivry S, Eitan A. Perioperative hyperoxygenation and wound site infection following surgery for acute appendicitis: a randomized, prospective, controlled trial, *Arch Surg* 2011;146(4):464-70. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2011.65>
4. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery, *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70(3):195-283. <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp120568>
5. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults, *Lancet* 2010;375(9710):248-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60743-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60743-1)
6. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD et al. Intensive

- intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial, *Ann Intern Med* 2007;146(4):233-43.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00002>
7. Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI, Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection, *N Engl J Med* 2000;342(3):161-7.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200001203420303>
 8. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance, *Circulation* 2000;101(25):2916-21.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.25.2916>
 9. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(10):606-8.
<http://dx.doi.org/10.2307/30148464>
 10. Levy M, Egersegi P, Strong A et al. Pharmacokinetic analysis of cloxacillin loss in children undergoing major surgery with massive bleeding, *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(6):1150-3.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.34.6.1150>
 11. Magill SS, Hellinger W, Cohen J et al. Prevalence of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Jacksonville, Florida, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(3):283-91.
<http://dx.doi.org/10.1086/664048>
 12. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(4):250-78.
<http://dx.doi.org/10.1086/501620>
 13. Morita S, Nishisho I, Nomura T et al. The significance of the intraoperative repeated dosing of antimicrobials for preventing surgical wound infection in colorectal surgery, *Surg Today* 2005;35(9):732-8.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00595-005-3026-3>
 14. Mu Y, Edwards JR, Horan TC, Berrios-Torres SI, Fridkin SK. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the national healthcare safety network, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(10):970-86.
<http://dx.doi.org/10.1086/662016>
 15. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients, *Pharmacotherapy* 2007;27(8):1081-91.
<http://dx.doi.org/10.1592/phco.27.8.1081>
 16. Peerbooms JC, de Wolf GS, Colaris JW, Bruijn DJ, Verhaar JA. No positive effect of autologous platelet gel after total knee arthroplasty, *Acta Orthop* 2009;80(5):557-62.
<http://dx.doi.org/10.3109/17453670903350081>
 17. Raahave D, Hesselfeldt P, Pedersen T, Zachariassen A, Kann D, Hansen OH. No effect of topical ampicillin prophylaxis in elective operations of the colon or rectum, *Surg Gynecol Obstet* 1989;168(2):112-4.
 18. Seco JL, Ojeda E, Reguilón C et al. Combined topical and systemic antibiotic prophylaxis in acute appendicitis, *Am J Surg* 1990;159(2):226-30.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(05\)80267-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(05)80267-3)
 19. Sindelar WF, Brower ST, Merkel AB, Takesue EI. Randomised trial of intraperitoneal irrigation with low molecular weight povidone-iodine solution to reduce intra-abdominal infectious complications, *J Hosp Infect* 1985;6(Suppl A):103-14.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(85\)80054-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(85)80054-2)
 20. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infection: results from the trial to reduce antimicrobial prophylaxis errors, *Ann Surg* 2009;250(1):10-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ad5fca>
 21. Swoboda SM, Merz C, Kostuik J, Trentler B, Lipsett PA. Does intraoperative blood loss affect antibiotic serum and tissue concentrations? *Arch Surg* 1996;131(11):1165-72.
<http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430230047009>
 22. Ward HR, Jennings OG, Potgieter P, Lombard CJ. Do plastic adhesive drapes prevent post caesarean wound infection? *J Hosp Infect* 2001;47(3):230-4.
<http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2000.0843>
 23. Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection, *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004985.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858>
 24. Wong PF, Kumar S, Bohra A, Whetter D, Leaper DJ. Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery, *Br J Surg* 2007;94(4):421-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.5631>
 25. www.cdc.gov/hicpac/
 26. www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscsi-current.pdf