

Cerrahi Antibiyotik Profilaksisi

Dr. İskender SAYEK*, Dr. Dietmar WITTMANN**

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara.

** Medical College of Wisconsin, Milwaukee Wisconsin, USA.

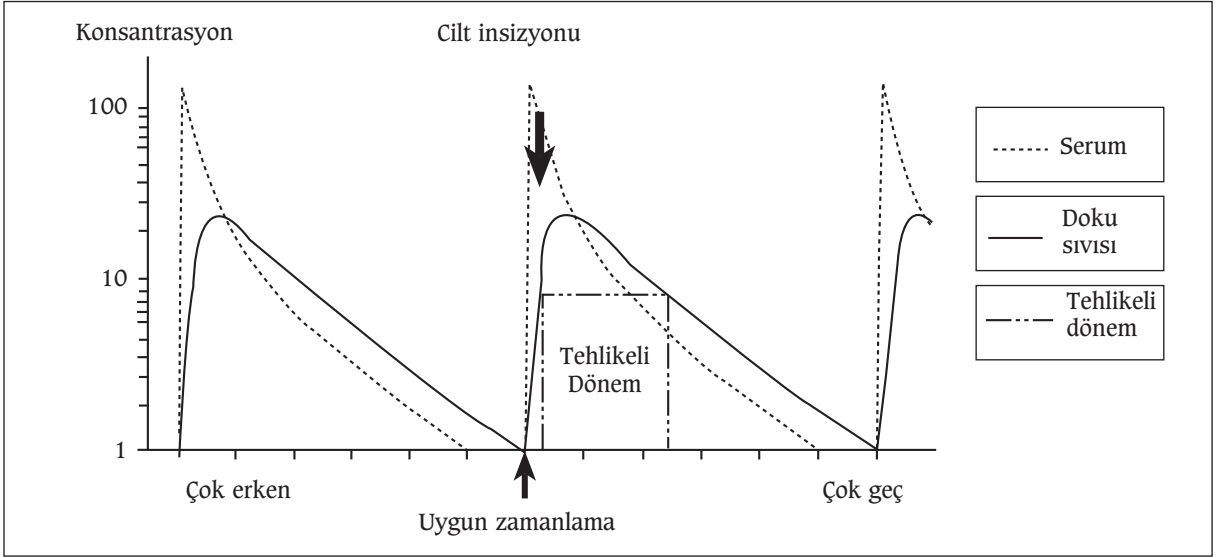
Sulfonamidlerin Paul Erlich ve penisilin Alexander Fleming tarafından keşfinden sonra antibiyotikler sadece tedavi amaçlı değil cerrahi girişim sonrası gelişen infeksiyonları önleme amacıyla da kullanım alanı bulmuşlardır. Ancak profilaksinin bilimsel temeli 1959 ve 1961 yıllarında yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (1,2). Burke yaptığı çalışmalar ile infeksiyonu önleyebilmek için antibiyotiklerin bakteriyel kontaminasyon öncesinde verilmesi gerektiğini ve antibiyotiklerin kontaminasyondan 3 saat sonra verilmesinin infeksiyon gelişmesini önleme yönünde etkisi olmadığını göstermiştir.

Yapılan bu çalışmaya eş zamanlı olarak çok merkezli bir çalışmada ameliyathanenin ultraviyole ile irradasyonunun ameliyat sonrası infeksiyonlarına etkisi araştırılırken antibiyotiklerin infeksiyonu önleme etkileri de araştırılmış ve antibiyotik alanlarda infeksiyon oranı %14.3 iken almayanlarda bu oran %4.4 olarak bildirilmiştir (3). Bu sonuçlar ameliyat tipi ve operatif riskleri açısından sınıflandırıldığında da, antibiyotik verilenlerde infeksiyon oranları önemli derecede daha sık gelişmiştir. Ancak o dönemdeki pro-

filaksi uygulama ilkeleri bugün kabul edilen uygulamalardan çok farklı idi. O zaman antibiyotikler ameliyatın bitiminde verilerek, hasta hastanede yattığı sürece antibiyotik vermeye devam edilmiştir. Bu sonuçlar bu tür uygulamaların ameliyat sonrası infeksiyon gelişmesini olumsuz etkilediğini de göstermektedir. Bugün antibiyotiklerin intravenöz olarak ameliyattan önce anestezi induksiyonu sırasında verilmesinin cerrahi alan infeksiyonlarını önlediği bilinmektedir. Bu açıdan antibiyotik verilme zamanı çok önemlidir (Şekil 1).

PATOFİZYOLOJİ

Cerrahi insizyon normalde steril olan dokunun steril olmayan bir çevre ile temasını sağlar ve kontaminasyonun gelişmesine neden olur. Konakçı defans mekanizmaları bu ani bakteriyel invazyona karşı hemen yanıt veremeyebilir. Aynı zamanda travmaya maruz kalmış dokular bakteriler için uygun bir ortam oluştururlar. Etkin konakçı defans mekanizmaları ortaya çıkana kadar bakteriler çoğalmaya başlar. İnvazyon yapan bakterilerin eliminasyonu için gelişen humoral ve hücrel yanıt doku travması gelişmesi ile ortaya çıkar. Bu nedenle ameliyatlarda travmatize doku iki misli daha çok fagosit attrakte eder. Büyük ameliyatların yapılması, bakteri eliminasyonunu sağlayacak fagosit miktarını azaltır ve infeksiyonun önlenmesi açısından olumsuz bir faktör olarak göze çarpar. Doku travmasının şiddeti infeksiyona yol açacak bakteri miktarı ile ters orantılıdır (4).



Şekil 1. Profilaktik Antibiyotik Zamanlaması.

Yaranın kapatılması ile yara ortamının intravasküler pıhtılaşma ve inflamasyonun erken süreçleri sonucunda çevre ile ilişkisi kesilir. Yarada hematoma varlığı bakteri için iyi bir ortam oluşturur ve konakçı defans mekanizmaları ile antibiyotiklerin bakterilere ulaşımını zorlaştırarak sonuçta apse gelişmesine olanak sağlar. Ameliyat sonrası verilen antibiyotiklerin enfeksiyonu önlemede neden etkisiz olduğu bununla açıklanabilir. Antibiyotiklerin doğru zamanda verilmesi ile antibiyotikler periferik kompartmana geçerek insizyonun yapıldığı sırada yara sıvısında yeterli düzeye ulaşarak olası bakteriyel invazyon durumunda bakteriyel bir ortamın gelişmesi söz konusudur. Bu dönem Burke'nin tanımladığı henüz konakçı defans mekanizmalarının ortamda yeterli olmadığı tehlikeli dönemdir (2). Yarayı bu dönemde korumak için antibiyotikler bakteriyel çoğalmayı önlemek için erken dönemde yeterli bir düzeyde olmalıdır. Ancak o zaman ameliyat sonrası enfeksiyonların önlenmesi sağlanabilir.

Antibiyotiklerin çok erken verilmesi durumunda, dokuya difüzyonları sağlanmasına karşın insizyon yapılmadan dokudan eliminasyonları söz konusu olur. Bu durumda tehlikeli dönemde dokuda yeterli antibiyotik düzeyi bulunmaz ve etkinlikleri olmaz. Bu bilgilere karşın antibiyotiklerin profilaksi amaçlı uygun verme zamanları ile ilgili bir fikir birliği saptanamamış ve ancak tehlikeli dönemin tanımlanmasından 10 yıl kadar sonra yapılan prospektif, randomize bir kli-

nik çalışma ile antibiyotiklerin uygun verme zamanı belirlenebilmiştir (5). Bu çalışma ile antibiyotiklerin ameliyattan hemen önce verilmesinin enfeksiyonları önlediği gösterilmiştir. Antibiyotiklerin ameliyattan sonra verilmeleri enfeksiyonu önlememektedir (6). Bu çalışmalardan sonra birçok çalışma yayınlanarak, bugünkü uygulama olan ameliyattan önceki saat içinde antibiyotiklerin verilmesinin, tehlikeli dönemde dokuda yeterli düzeyde olmasının ve uzun girişimlerde ek doz verilmesinin uygun olduğu ortaya konulmuştur (7-9).

GİRİŞİMLERE ÖZGÜL İNFEKSİYON ORANLARI

Antibiyotik profilaksisinin geniş uygulama alanı bulması nedeniyle girişimlere özgül enfeksiyon oranlarının belirlenmesi oldukça güçtür. Bazı girişimlerde antibiyotik verilmeden kontrol grubu kullanılması etik olamayabilir. Ancak eski çalışmaların sonuçları bu açıdan değerlendirilebilir. Ancak bu çalışmaların 10 yıldan daha eski olduğu ve çalışmaların yapıldığı tarihteki cerrahi tekniklerin ve etken olabilecek faktörlerin farklılık arz edeceği unutulmamalıdır (7). Tablo 1'de girişimlere özgül enfeksiyon oranları plasebo grubu kullanılan eski çalışmalardan alınarak verilmiştir.

TEK DOZ PROFİLAKSİ

Tek doz profilaksinin etkinliğini araştıran ilk prospektif randomize çalışma 1977'de yapılmıştır (8). Tek doz sefazolin ile 5 günlük sefazolin

profilaksisi safra kesesi girişimlerinde karşılaştırılmış ve tek doz ile infeksiyon oranı %3 iken 5 günlük profilakside bu oran %5 olarak saptanmıştır. İstatistiksel önemli bir fark bulunmasa da tek doz profilaksinin yeterli olduğu saptanmış ve bu sonuç daha sonra yapılan birçok çalışmada tekrar elde edilmiştir. Ancak çalışmaların önemli bir kısmında çalışma gruplarının çok küçük olması nedeniyle istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Ancak sonuçlar tek doz profilaksinin genellikle daha etkin olduğu şeklinde bildirilmiştir (7). Bu nedenle antibiyotik profilaksisinde tek doz tercih edilmelidir. Ayrıca tek doz profilaksinin bir kurumda antibiyotik direnç paternlerini daha az etkileyeceği bazı nozokomiyal infeksiyonların gelişmesine daha az yol açacağı bilinmelidir. Ancak kısa yarı ömürlü antibiyotiklerin kullanıldığı durumlarda cerrahi girişim 4 saati aşıyorsa ek doz antibiyotik ilk dozdan 2 saat sonra tekrarlanmalıdır (9).

ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİNDE TEMEL İLKELER (ON EMİR)

1. Girişim sonrası belli bir infeksiyon riski olan ve antibiyotik profilaksisinden yararlanacak ameliyatlar belirlenmelidir.
2. Profilaksinin yararları zararlarından çok olmalıdır.
3. Ameliyat sonrası gelişecek olası infeksiyon etkeni tanımlanmalıdır. Bunlar genellikle girişimin tipine göre özgül endojen flora ile ekzojen (çevre) floradaki bakterilerdir.
4. Olası etkenlere etkili, etkinlikleri uygun klinik çalışmalarla ispatlanmış antibiyotikler profilaksi için seçilmelidir.
5. Etkinlikleri bilinmeyen yeni antibiyotikler uygun klinik çalışmalarla etkinlikleri ispatlanmış antibiyotiklerin yerine kullanılmamalıdır.
6. Antibiyotikler bakteriyel kontaminasyon en yüksek düzeyde olduğu dönemde yeterli do-

Tablo 1. Antibiyotik Profilaksisinin Yapılmadığı Durumlarda Girişimlere Özgül İnfeksiyon Oranları.

Girişim	Hasta sayısı	İnfekte yara sayısı	İnfeksiyon oranı
Kolorektal	1449	580	%40
Apendiks			
Normal	176	24	%14
İnflame	379	60	%16
Gangrenöz	149	83	%56
Gastroduodenal (genel)	252	69	%27
Duodenal ülser			
Elektif	165	8	%5
Obstrüksiyon	50	8	%16
Perforasyon	45	8	%18
Gastrik ülser	66	15	%23
Gastrik tümör	61	19	%31
ÜGIS kanama	41	20	%49
Kolesistektomi (risk faktörü)			
Belirtilmeyen	763	115	%15
Olan	97	20	%30
Olmayan	81	10	%13
Vasküler	517	66	%13

ku düzeyine ulaşacakları bir zamanda (anestezi induksiyonu) verilmelidir.

7. Tek doz profilaksi yeterlidir.

8. Girişimin 3-4 saatten daha uzun olması durumunda intraoperatif 2. saatte ikinci doz tekrarlanmalıdır.

9. Antibiyotikler ameliyattan sonra devam ettirilmemelidir.

10. Ameliyat sonrası infeksiyon gelişmesi durumunda tedavi amaçlı antibiyotik değiştirilmelidir.

Bu ilkeler doğrultusunda genel cerrahi uygulama alanında değişik ameliyatlardaki uygulamalar literatürde bu konuda yayınlanmış uygun kontrollü, randomize, prospektif çalışmalardan alınan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

KOLON AMELİYATLARI

Elektif kolon ameliyatları için önerilen antibiyotik profilaksisi:

1. Bağırsağın etkin mekanik temizliği,
2. Oral antibiyotik verilmesi,
3. Tek doz parenteral antibiyotik verilmesidir.

Mekanik bağırsak temizliği preoperatif hazırlıkta önemlidir. Bu amaçla birçok laksatif ve purgatifler kullanılmıştır. Son yıllarda en çok tercih edilen purgatif polietilen glikoldür. İster oral ister parenteral olarak verilecek antibiyotiklerin hem aerobik hem de anaerobik kolonik floraya etkili olması gereklidir. Oral antibiyotikler olarak kullanılacak antibiyotiklerin bazı özellikleri ol-

malıdır. Bu özellikler arasında ağızdan alınımının kolay olması, gastrointestinal sistemden absorbe olmaması, gastrointestinal sistemde iritan olmaması gibi özellikler sayılabilir. Bu amaçla birçok ajan kullanılmasına karşın uzun süredir etkinliği bilinen neomisin eritromisin bazı özelliklerle Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tercih edilmektedir (10). Literatürde prospektif randomize 7 çalışmada 1010 kolorektal girişimde ameliyat sonrası infeksiyon oranı %5.1 olarak saptanmıştır (52 hasta) (7).

Antibiyotik profilaksisi yapılmaksızın yapılan kolorektal girişimlerden sonra gelişen infeksiyon oranları ancak eski profilaksi çalışmalarından elde edilebilir. Bugün antibiyotik vermeksizin kolorektal girişimler ile klinik çalışma yapılması etik kabul edilmemektedir. Daha önceki dönemlerde yapılan 38 çalışmada plasebo gruplarında olan 1149 hastanın 580 (%40)'inde infeksiyon bildirilmiştir (Tablo 1). Tek doz antibiyotik profilaksisi veya etkili oral antibiyotik verilmesi durumunda bu infeksiyon oranları %10'un altına inmektedir. Çok değişik antibiyotikler parenteral olarak profilaksi amaçlı kullanılmıştır (Tablo 2). İnfeksiyon oranları mezlosilin kullanılan 251 hastada %8.4, sefoksitin kullanılan 650 hastada %10.9, sefotaksim, seftriakson veya moksalaktram kullanılan 340 hastada %7.9, sefotaksim veya seftizoksım kullanılan 210 hastada %6.2 olarak rapor edilmiştir. İskandinav ülkelerinden yapılan çalışmalarda doksisisiklin başarı ile kullanılmış ve 508 kolorektal girişimde %8.5 infeksiyon oranı bildirilmiştir. Nitroimidazoller tek ajan olarak da bir-

Tablo 2. Parenteral Antibiyotik Verilen Prospektif Randomize Klinik Çalışmalarda Kolorektal Girişimlerde Sonuçlar.

Antibiyotik cinsi	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	İnfeksiyon	
			n	%
Sulfonamidler	4	170	106	62
Aminoglikozidler	5	177	72	41
Linkomisin	4	105	18	17
Metronidazol	18	744	126	17
Nitroimidazoller	21	941	139	15
Tetrasiklinler	11	693	64	9
Sefazolin	4	135	16	12
Sefoksitin	13	650	71	11
Sefalosporin + metronidazol	10	333	45	14

çok çalışmada kullanılmış ve infeksiyon oranları %16.9 olarak rapor edilmiştir. Spektrumları gözönünde bulundurulduğunda kolorektal girişimlerden sonra sıklıkla infeksiyon etkeni olan anaerobik bakterilere karşın etkili olmalarına karşın aerobik bakterilere etkilerinin sınırlı olması nedeniyle mutlaka ek bir ilaçla birlikte verilmeleri gerekir.

Apendiks

Akut apandisit nedeniyle yapılan apendektomilerde antibiyotik verilmesinin profilaktik mi yoksa terapötik mi olduğu tartışma konusudur. Bu durumda antibiyotikler intraabdominal infeksiyon için tedavi, cerrahi alan infeksiyonlarını önlemek için de profilaksi amaçlı kullanılmaktadır. Komplike olmayan akut apandisitte antibiyotiklerin tedavi amaçlı yararları şüpheli olmasına karşın perforasyon durumunda tedavi edici rolleri kesindir.

Antibiyotik profilaksisi yapılmadan apendektomi yapılan 553 hastada infeksiyon oranları apendiksin normal olduğu durumda %14, sadece lenf nodu hiperplazisi varlığında %12, inflamasyon varlığında %16 olarak saptanmıştır (Tablo 1). Başka bir çalışmada ise akut apandisit olan 288 hastanın 40 (%14)'ünde, perforasyon varlığında ise 59 hastanın 41 (%79)'ünde yara infeksiyonu gelişmiştir. Karın içi apse varlığında ise cerrahi alan infeksiyonu %94 oranına yükselir (7).

Akut apandisit varlığında yapılan apendektomilerde aerobik ve anaerobik bakterilere etkili antibiyotiklerin kullanıldığı çalışmalarda en iyi sonuçlar elde edilmiştir. Aminoglikozid veya bir sefalosporinin klindamisin veya metronidazol ile kombinasyonu ile en iyi sonuçlar bildirilmiştir. Bu kombinasyonun kullanıldığı 4 çalışmada 261 hastanın sadece 7 (%2.7)'inde infeksiyon bildirilmiştir. En iyi sonuçlar metronidazol ile se-

fazolin kombinasyonu verilmesi ile elde edilmiştir.

Çalışmaların çoğunda apendiksteki inflamasyonun derecesi 3 evre olarak verilmiştir. Standardizasyon açısından önemli olan bu evrelendirmeye göre yapılan çalışmalarda apendiksteki inflamasyon derecesi:

1. Normal apendiks,
2. İnflamasyon apendiks,
3. Pürülan, gangrenöz veya perforasyon apendiks olarak derecelendirilmektedir.

Bu evrelendirmenin kullanıldığı çalışmalarda normal olarak değerlendirilen apendiks durumunda 176 hastada infeksiyon oranı %13.6, inflamasyon varlığında ise plasebo grubunda %15.8, apendiksin gangrenöz veya perforasyon olduğu durumda infeksiyon oranı %55.8'e yükselmektedir (7). Antibiyotik profilaksisi yapılması durumunda normal apendiks durumunda infeksiyon oranı %5.4'e, inflamasyon varlığında ise %9.6'ya gangrenöz veya perforasyon varlığında peritonit ile ilişkili olmaksızın %40'a düşmektedir. Toplam sonuçlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Gastroduodenal Girişimler

Ameliyat sonrası cerrahi alan infeksiyonları midedeki bakteri miktarı ile ilişkilidir. Midede bakteri olması ise doğrudan mide asiditesine ve mevcut patolojiye bağlıdır. Mide asiditesinin düşük olduğu durumlarda midede bakteri sayısında belirgin artış olur ve infeksiyon riski artar. Riski arttıran durumlar gastrik karsinom, atrofik gastritis, pernisiyöz anemi varlığı, H₂ reseptör antagonistleri veya asit inhibitörü ilaç kullanımı, gastrik çıkım obstrüksiyonu ve kanamadır. Bu yüksek risk grubu hastalarda profilaksi yapılması endikedir. H₂ reseptör antagonistleri veya diğer asit inhibitörü ilaçların kullanımı ameliyattan 1-2 gün önce kesilmelidir.

Tablo 3. Apendisitte Antibiyotik Profilaksisinde Kullanılan Antibiyotikler ve Sonuçlar.

Profilaktik ilaç	Çalışma sayısı	Toplam hasta sayısı	İnfeksiyon	
			n	%
Plasebo	17	3951	856	21.7
Sefalosporinler	5	336	53	15.8
Metronidazol	15	1325	143	10.8
Genişletilmiş spektrumlu penisilinler	2	114	10	8.8
Antiaerop/anaerop kombinasyonu	4	261	7	2.7

Gastroduodenal girişimlerde hemen hemen tüm antibiyotikler kullanılmıştır. Tablo 4'te bu konuda yapılmış bilimsel açıdan uygun çalışmalar özetlenmiştir. Birinci kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı 4 çalışmada 136 hastada infeksiyon oranı %2.9 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalar ile sefazolinin (2 g) bu amaçla kullanılması gereken en uygun seçenek olduğu düşünülmektedir. İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı çalışmalarda infeksiyon oranı %4 olarak rapor edilmiştir (7,11-12).

Safra Yolları Girişimleri

Safra yollarının normal olduğu durumlarda safra bakteri bulunmamasına karşın safra yolları hastalıkları varlığında safra kontamine kabul edilmelidir. Safrada bakteri bulunması ameliyat sonrası infeksiyon riskini arttıran önemli bir faktördür. Safrada bakteri bulunması riskini arttıran faktörler Tablo 5'te verilmiştir. Safrada en sık bulunan bakteriler gram-negatif enterik bakterilerdir (*Escherichia coli*). Antibiyotik verilmeksizin safra yolları girişimleri sonrası infeksiyon oranı yaklaşık %15.8'dir (Tablo 1). Safra yolları cerrahisinde profilaksi amacıyla çok değişik antibiyotikler kullanılmıştır (12-31) (Tablo 6).

Tek başına sefazolinin kullanıldığı 6 çalışmada ortalama %5.2 (%0-10.4) infeksiyon oranı verilmiştir. Sefoksitin kullanılan 2 kontrollü çalışmada infeksiyon oranları %5 ve %0 olarak bildirilmiştir. İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı diğer çalışmalarda da infeksiyon oranları %2.8 ile %14.4 arasında değişmiştir.

Özetle safra yolları cerrahisinde tek doz profilaksi safrada bakteri bulunmasına yol açan yüksek risk grubu hastalarda endikedir. Bu amaçla ilk tercih edilmesi gereken antibiyotik sefazolin-

Tablo 5. Safrada Bakteri Bulunmasına Yol Açan Risk Faktörleri.

- Genellikle kabul edilenler
 - Yaşın 60'ın üzerinde olması
 - Safra yollarında taş veya darlık olması
 - Son 1 ay içinde akut kolesistit geçirmiş olması
 - Safra kesesi ampiyemi
 - Son 2 haftada kolanjit öyküsü
- Bazı çalışmalarda kabul edilenler
 - Tıkanma sarılığı öyküsü
 - Acil girişim
 - Koledokotomi yapılması
 - Geçirilmiş safra yolları girişimi
 - Nonfonksiyonel safra kesesi
 - Diabetes mellitus

dir. İkinci seçenekler arasında sefuroksim, sefomandol sayılabilir.

Vasküler Girişimler

Arteriyel yetmezliğin yol açtığı doku iskemisi varlığında elektif girişimlerde veya travma nedeniyle yapılan acil vasküler girişimlerde infeksiyon riski artar. Protez veya onarımlar konakçı defansı daha da bozar. Vasküler girişimlerden sonra gelişen infeksiyonlarda etkenler erken dönemde *Staphylococcus aureus*, *E. coli* ve diğer enterik gram-negatif çomaklar; geç dönemde ise *Staphylococcus epidermidis*'tir. İnfeksiyon riski %4 dolayındadır. Önerilen profilaktik antibiyotik sefazolindir ancak son yıllarda dirençli stafilo-

Tablo 4. Gastroduodenal Girişimlerde Antibiyotik Profilaksisi.

Profilaktik ilaç	Çalışma sayısı	Toplam hasta sayısı	İnfeksiyon	
			n	%
Plasebo	11	250	67	26.8
Penisilinler	3	72	11	15.3
Sefuroksim	4	102	5	4.9
Antiaerop/anaerop kombinasyonu	4	372	16	4.2
Sefaloridin	2	54	2	3.7
Sefazolin veya sefomandol	3	135	3	2.2

Tablo 6. Safra Yolları Girişimlerinde Antibiyotik Profilaksisi.

Profilaktik ilaç	Çalışma sayısı	Toplam hasta sayısı	İnfeksiyon	
			n	%
Sefotetan	1	90	13	14
Mezlosilin	2	359	24	7
Sefomandol	5	431	24	6
Gentamisin	2	202	11	5
Sefazolin	7	494	26	5
Sefoksitin	2	92	3	3
Sefuroksim	5	353	10	3

kokların artması nedeniyle değişik antibiyotikler önerilmektedir. Bir kurumda *S. epidermidis*'lerin 2/3'ü duyarlı ise sefazolin tercih edilmeli aksi durumda ampicilin-sulbaktam veya sulfametoksazol trimetoprim kullanılmalıdır. Metisilin dirençli stafilokok sorunu var ise vankomisin profilaksi için tercih edilmelidir.

Aseptik (Temiz) Girişimler

Antibiyotik profilaksisi temiz girişimlerde sadece protez kullanılması durumunda veya immünsüpre hastada ve konakçı defans mekanizmaları bozuk hastalarda kullanılmalıdır. Temiz ameliyatlarda profilaksi önerilmemesinin temel nedenlerinden biri infeksiyon oranlarının düşük olmasından dolayı infeksiyonu önlediğine dair yararlarının gösterilememesidir. Temiz girişimlerden sonra genel olarak bildirilen infeksiyon oranı %3'ün altındadır (32). Ancak bazı yeni çalışmalar temiz cerrahi girişimlerinde infeksiyon oranlarının düşünülen daha yüksek olduğunu belirtmekte ve bu durumlarda da profilaktik antibiyotik kullanımının yararlı olduğunu savunmaktadır. Bu konuda kesin bir sonuca varabilmek için ek çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Özetle, antibiyotik profilaksisinin bilimsel verilere göre yapılması gerektiği, asepsi-anti-sepsi ilkelerinin uygulanmasına ve iyi cerrahi tekniğe alternatif olmadığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Miles AA, Miles EM, Burke J. The value and duration of defense reactions of the skin to primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol* 1957;38:79-96.
2. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961;50:161-8.
3. National Research Council: Postoperative wound infections: The influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg* 1964;160(Suppl 1):192.
4. Elek SD. Experimental staphylococcal infections in the skin of man. *Annals New York, Academy of Science* 1956;65:85-90.
5. Polk HC Jr, Lopez-Mayor JF. Postoperative wound infection: A postoperative study of determinant factor and prevention. *Surgery* 1969;66:97-103.
6. Stone HH, Hooper A, Kolb LD, Geheber CE, Dawkins EJ. Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. *Ann Surg* 1976;184:443-52.
7. Dübgen R. Prophylaxis of infections with antibiotics in colorectal and gastroduodenal operations and appendectomies. A validation of clinical trials (German). Dissertation, Hamburg University Medical School. Hamburg, Germany 1988.
8. Strachan CJ, Black J, Powis SJ, et al. Prophylactic use of cefazolin against sepsis after Cholecystectomy. *Br Med J* 1977;1:1254-6.
9. Wittmann DH. Antibiotic concentration in tissue fluid during the vulnerable period as rational basis for prophylaxis of postoperative infections: Focus on infections after operations of the colon biliary tree and bone. In: Ishigami J (ed). *Recent Advances in chemotherapy*. Tokyo: University of Tokyo Press 1985:189-92.
10. Nichols RL. Bowel preparation, Elective Care. In: Wilmore DW, Brennan MF, Harken AH, Holcroft JW, Meakins JL (eds). *Care of the Surgical Patient*. New York: Scientific American, 1988:2-4.
11. Cainzos M, Potel J, Puente JL. Prospective randomized controlled study of prophylaxis with cefamandole in high risk patients undergoing operations upon the biliary tract. *Surg Gynecol Obst* 1985;160:27-32.
12. Bolufer JM, Armananzas E, Puchades F, Cervero P, Trullenque R, Cano J. Profilaxis antibiotica en cirugía biliar electiva? Indicación sistemática o electiva? *Rev Qoir Esp* 1987;14:323-7.

13. Halsall AK, Welsh CL, Craven JL, Hopton DW, Pele RN. Prophylactic use of metronidazole in preventing wound sepsis after elective cholecystectomy. *Br J Surg* 1980;67:551-2.
14. Karran SJ, Allen S, Lewington V. Cefuroxime prophylaxis in biliary surgery. In: International congress and symposium series: Royal Society of Medicine. London: Academic Press, 1981;20:27-34.
15. Kaufman Z, Dinbar A. Single dose prophylaxis in elective cholecystectomy. *Am J Surg* 1986;152: 513-6.
16. Keighley MRB, Baddeley RM, Burdon DW, et al. A controlled trial of parenteral prophylactic gentamycin therapy in biliary surgery. *Br J Surg* 1975;63:275-9.
17. Kune GA, Hunt RF, Jed A. Wound infection in elective biliary surgery. Controlled trial using one dose of cephamandole. *Aust NZ J Surg* 1985;55:19-22.
18. Lewis RT, Goodall RG, Marien B. Biliary bacteria, antibiotic use and wound infection in surgery of the gallbladder and common bile duct. *Arch Surg* 1987;122:44-7.
19. Morran C, Mc Naught W, Mc Ardle CS. Prophylactic cotrimoxazole in biliary surgery. *Brit Med J* 1978; 2:462-4.
20. Morran CG, Thomson G, White A, Mc Naught W, Smith DC, Mc Ardle CS. Wound sepsis after low risk elective cholecystectomy: The effect of cefuroxime. *Brit J Surg* 1984;71:540-2.
21. Mc Ardle CS, Moran CG, Thomson G, et al. Prophylactic use of cefuroxime in elective biliary surgery. *Res and Clin Forums* 1983;5:65-8.
22. Sykes D, Basu PK. Prophylactic use of cefotaxime in elective biliary surgery. *J Antimicrobial Chem* 1984;14:237-9.
23. Elke R, Widmer M, Gerber H, Trippel M, Gruber UF. Single-dose of mezlocillin for antibiotic prophylaxis in biliary surgery. *Eur Surg Res* 1983; 15:101-6.
24. Lewis RT. Wound infection after gastroduodenal operations: A 10-year review. *Can J Surg* 1977;20: 435-40.
25. Drumm J, Donovan IA, Wise R. A comparison of cefotetan and cefazolin for prophylaxis against wound infection after elective cholecystectomy. *J Hosp Inf* 1985;6:277-80.
26. Kellum JM, Duma RJ, Gorbach SL, et al. Single-dose antibiotic prophylaxis for biliary surgery: Cefazolin vs. Moxalactam. *Arch Surg* 1987;122:918-22.
27. Hurlow RA, Srechan CJL, Wise R. A comparative study of the efficacy of cefuroxime for preventing wound sepsis after cholecystectomy. In: International congress and symposiums: Royal Society of Medicine. London: Academic Press, 1981;20:1-8.
28. Kauffman Z, Engelberg M, Eliashav A, Reiss R. Systemic prophylactic antibiotics in elective biliary surgery. *Arch Surg* 1984;119:1002-4.
29. Maki DG, Lammers JL, Aughey DR. Comparative studies of multiple dose cefoxitin vs. single dose cefonicid for surgical prophylaxis in patients undergoing biliary tract operations and hysterectomy. *Rev Inf Dis* 1984;6:887-95.
30. Prada D, Garcia S, Ortega JM, Jimenez A, Garcia S. Profilaxis antibiotica en cirugia biliar. Indicaciones y resultados. *Rev Esp Enhf Ap Dig* 1985;68: 111-6.
31. Roufail WM. Comparison of cefonicid and cefoxitin for prophylaxis in biliary tract surgery. *Advances in Therapy* 1985;2:225-32.
32. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *New Engl J Med* 1990;322:153-60.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. İskender SAYEK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ANKARA