

KEBIJAKAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIKA PROFILAKSI UNTUK MENCEGAH INFEKSI LUKA OPERASI DI RUMAH SAKIT

THE USE OF ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS TO PREVENT SURGICAL SITE INFECTIONS IN HOSPITAL

Iwan Dwiprahasto

Bagian Farmakologi/Clinical Epidemiology & Biostatistics Unit (CE&BU)
Fakultas Kedokteran UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Surgical site infections (SSIs) are a major source of morbidity in hospitals which occur in 2-5% of patients after clean extra-abdominal surgeries (e.g., thoracic and orthopedic surgery) and in up to 20% of patients undergoing intra-abdominal procedures. Studies following patients into the post discharge period have reported even higher rates of postoperative infection. Antimicrobial prophylaxis administered just before an operation begins could prevent intraoperative microbial contamination and therefore minimize risk of surgical site infections.

Objectives: This study aims to provide evidence on the effect of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures to reduce the incidence of surgical site infections.

Method: a systematic review was carried out to analyze result of studies on antimicrobial prophylaxis for surgical procedures. The review was limited to evidence from Level 1A study designs. Eight relevant studies examining the use of prophylactic antibiotics to prevent surgical site infections were identified, i.e. 6 meta-analyses and 2 systematic reviews. These reviews were of high quality and limited their source material to randomized controlled trials.

Results: All studies showed a marked reduction in the odds or relative risk of SSI when antibiotic prophylaxis was employed. Two meta-analyses in our review suggested a trend towards lower rates of infection with use of broader-spectrum antibiotic prophylaxis, such as third generation cephalosporins. When compared with single dose prophylaxis, multiple dose prophylaxis generally did not result in significant additional benefit. the risk of infection with single dose prophylaxis using long-acting antibiotics did not differ significantly from that seen with multiple-dose regimens.

Conclusion: The use of antibiotic prophylaxis, administered in a timely manner, could significantly prevent surgical site infections. The reviews suggest that broader spectrum antibiotics may be superior to limited-spectrum antibiotics for intra-abdominal or gynecologic surgeries. In addition, single-dose antibiotic prophylaxis appears to be at least as effective as multiple-dose regimens for a broad range of surgical procedures and may pose less risk to patients in terms of adverse events (e.g., *C. difficile* colitis) and less risk to the population in terms of microbial resistance.

Keywords: antimicrobial prophylaxis, surgical site infections, meta-analysis, systematic review, efficacious

LATAR BELAKANG

Infeksi Luka Operasi (ILO) merupakan salah satu komplikasi tindakan pembedahan yang relatif sering terjadi, meskipun sebenarnya dapat dicegah. Sekitar 2%-5% pasien yang menjalani pembedahan ekstra abdominal (bedah torak dan ortopedi) dilaporkan mengalami ILO. Persentase ILO ini meningkat hingga 20% pada pasien-pasien yang menjalani operasi intra abdominal.^{1,2,3,4,5,6} Beberapa peneliti yang melakukan kajian terhadap ILO dan mengamati hingga pasien meninggalkan rumah sakit melaporkan persentase infeksi pascaoperasi yang jauh lebih tinggi.^{7,8} Suatu survei yang dilakukan pada tahun 1993/1994 dan melibatkan 157 rumah sakit di Inggris menemukan bahwa prevalensi ILO sekitar 2,6% di antara 12.947 pasien yang mengalami prosedur pembedahan, dengan prevalensi terendah di bidang bedah saraf (1,5%) dan yang tertinggi di bidang bedah vaskuler (6,2%).⁹ Di Amerika Serikat per tahun diperkirakan terjadi 325.000 kasus ILO¹⁰ atau sekitar 24% dari seluruh kejadian infeksi nosokomial.¹¹

Infeksi Luka Operasi (ILO) atau lebih dikenal dengan *Surgical Site Infections* (SSI) merupakan infeksi yang terjadi akibat tindakan operasi. Dalam kategori ini termasuk antara lain infeksi pascainsisi superfisial, insisi dalam maupun insisi pada organ.¹² Dalam kenyataannya kontaminasi bakteri pada daerah sayatan sering tidak bisa dihindari, oleh karena bakteri tidak saja terdapat di lingkungan sekitar, tetapi juga terdapat pada diri pasien.

Antibiotika Profilaksi

Dalam bidang bedah, antibiotika profilaksi didefinisikan sebagai pemberian antibiotika (atau lebih luasnya antimikroba) sesaat sebelum dilakukannya tindakan operasi. Untuk mengoptimalkan efek pencegahan yang bermakna, maka antibiotika atau antimikroba yang digunakan haruslah yang *effecacious*, aman, dengan harga terjangkau dan bersifat bakterisidal yang secara *in vitro* terbukti

berpotensi mengatasi bakteri-bakteri kontaminan selama berlangsungnya operasi.¹³ Antibiotika profilaksi umumnya diberikan intravenosa, dengan saat pemberian yang paling tepat sedemikian rupa sehingga kadar dalam serum dan jaringan optimal pada saat insisi dilakukan.¹⁴ Kadar terapeutik dalam serum dan jaringan harus tetap dipertahankan paling tidak hingga beberapa jam setelah luka sayatan operasi ditutup.¹³

Pemberian antibiotika profilaksi diharapkan dapat menghambat pertumbuhan bakteri kontaminan secara signifikan dan dengan demikian dapat mengurangi risiko terjadinya infeksi. Namun demikian, suatu survei mengenai penggunaan antibiotika di sebuah rumah sakit menunjukkan bahwa hanya 30% dari seluruh pemberian antibiotika profilaksi yang dapat dikatakan tepat.¹⁵ Selebihnya cenderung tidak memenuhi persyaratan sebagai antibiotika profilaksi baik ditinjau dari segi pemilihan jenis antibiotika, saat pemberian, hingga lamanya antibiotika diberikan. Penggunaan antibiotika profilaksi secara tidak tepat justru akan meningkatkan risiko terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotika.¹⁶

Pemberian antibiotika profilaksi pada kasus bedah antara lain bertujuan untuk: (1) menurunkan kejadian ILO; (2) meminimalkan timbulnya efek yang merugikan dari antibiotika terhadap flora normal pasien; (3) meminimalkan risiko terjadinya efek samping; dan (4) meminimalkan risiko berubahnya sistem pertahanan tubuh pasien.

Salah satu hal penting yang perlu dicatat adalah bahwa pemberian antibiotika profilaksi untuk kasus bedah bukanlah dimaksudkan untuk secara absolut mencegah ILO. Teknik pembedahan yang benar dengan tingkat sterilitas yang tinggi, baik alat, prosedur maupun lingkungan (ruang operasi dan sekitarnya) merupakan prasyarat utama yang harus dilakukan untuk mencegah terjadinya ILO. Antibiotika profilaksi perlu dipertimbangkan sebagai salahsatu komponen penting kebijakan rumah sakit dalam mengendalikan infeksi nosokomial.

METODE

Dilakukan telaah sistematik terhadap berbagai studi mengenai penggunaan antibiotika profilaksi melalui penelusuran kepustakaan dengan bantuan *midline search*. Kata kunci yang digunakan adalah (1) *antibiotics*; (2) *prophylaxis*; (3) *surgery*; (4) *randomized controlled trial/RCT*; (5) *meta-analysis*; dan (6) *systematic review*. Mengingat bahwa penelitian mengenai antibiotika profilaksi dalam bidang bedah cukup banyak dilakukan, maka telaah hanya didasarkan pada penelitian yang termasuk kategori *evidence* tingkat 1A. Terdapat paling tidak 8 penelitian dalam kategori ini yang menguji penggunaan antibiotika profilaksi untuk mencegah ILO, yaitu 6 studi dalam bentuk meta-analisis dan 2 berupa telaah sistematik (*systematic reviews*).^{17,18,19,20,21,22,23,24,25} (Tabel 1 dan 2). Seluruh studi menguji angka kejadian ILO secara langsung, menggunakan

definisi yang baku untuk mempermudah perbandingan antar studi. Satu meta-analisis²⁰ dan satu telaah sistematik²² menilai juga berbagai keluaran yang relevan dengan kejadian infeksi.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

1. Manfaat Antibiotika Profilaksi dalam Bidang Pembedahan

Semua studi menunjukkan penurunan risiko terjadinya ILO secara meyakinkan pada kelompok yang mendapat antibiotika profilaksi. Tidak satupun dari 6 meta analisis yang ada menelaah secara eksplisit waktu pemberian antibiotika profilaksi, meskipun beberapa studi yang ditelaah menyebutkan jenis antibiotika dan saat pemberiannya (yaitu sesaat, beberapa menit hingga beberapa jam sebelum dimulainya insisi) (Tabel 1).

Tabel 1. Ringkasan Hasil dari Beberapa Meta-Analisis yang Menguji Manfaat Antibiotika Profilaksi untuk Kasus Bedah

Author	Jumlah studi	Jenis operasi, antibiotika	Pembandingan	OR (95%CI)
Meijer, ¹⁸	42	Operasi bilier, sefalosporin	Antibiotic vs. placebo: sefalosporin I vs. sefalosporin II/III Dosis tunggal vs multipel	0.30 (0.23-0.38) 1.18 (0.69-2) 0.80 (0.4-1.6)
Kreter, ²⁴	28	Jantung; sefalosporin	Cefazolin vs. plasebo: Cefazolin vs. cefuroxime atau cefamandole: Dosis tunggal vs multipel	0.2 (0.10-0.48). 1.6 (1.03-2.45) TBB
Mittendorf, ¹⁷	25	Histerektomi Beberapa jenis antibiotika	Antibiotika vs. plasebo (semua studi) Cefazolin vs. plasebo: Metronidazol vs. plasebo:	0.35 (0.27-0.5) 0.32 (0.18-0.6) 0.24 (0.08-0.8)
Tanos, ²⁰	17	Histerektomi, sefalosporin	Antibiotika vs. plasebo (semua studi) Cephalosporin I vs. plasebo: Cephalosporin II vs. plasebo: Cephalosporin III vs. plasebo: Dosis tunggal vs. multipel	0.35 (0.3-0.4) 0.4 (0.3-0.5) 0.37 (0.2-0.8) 0.26 (0.1-0.5) 0.37 (0.3-0.5)
McDonald, ¹⁹	28	Beberapa jenis bedah, Beberapa jenis antibiotika	Dosis tunggal vs. multipel (semua studi) Lama pemberian dosis multipel < 24 jam Lama pemberian dosis multipel > 24 jam	1.06 (0.89-1.25) 1.02 (0.79-1.32) 1.08 (0.86-1.36)
Sharma, ²³	6	Gastrostomi perkutan Beberapa jenis antibiotika	Antibiotika vs plasebo (semua studi) Dosis tunggal RR	0.73, NNT 5.7 RR 0.78, NNT 6.1

Keterangan: OR=Odds Ratio; CI=confidence interval; NNT=Number Needed to Treat

Dua meta-analisis^{18,20} menunjukkan adanya kecenderungan penurunan kejadian infeksi pada pemberian antibiotika spektrum luas (*broad-spectrum antibiotic*) untuk profilaksi, seperti sefalosporin generasi III. Dibandingkan dengan profilaksi dosis sekali, pemberian antibiotika profilaksi dalam beberapa dosis (*multiple dose*) tidak secara bermakna meningkatkan efek profilaksi yang diharapkan.^{18,19,24} Tanos, *et. al.*²⁰ menemukan bahwa risiko terjadinya ILO menurun secara signifikan pada pemberian antibiotika profilaksi dosis sekali.

Gillespie, *et. al.*²⁵ melaporkan bahwa risiko terjadinya ILO pada kelompok antibiotika dosis tunggal lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan dosis berulang (*multiple dose*) apabila yang diberikan adalah yang

termasuk antibiotika aksi pendek (*short acting*). Namun demikian, risiko terjadinya ILO pada pemberian antibiotika aksi panjang (*long acting*) sekali dosis tidak berbeda bermakna dengan antibiotika dosis berulang (Tabel 2).

2. Risiko Efek Samping

Tidak satu pun dari meta-analisis yang ada melaporkan kejadian efek samping (*adverse events*), seperti reaksi hipersensitivitas ataupun infeksi nosokomial yang berkaitan dengan jenis dan lamanya pemberian antibiotika profilaksi, sedangkan dua telaah sistematis yang lain^{22,25} menyebutkan adanya kecenderungan peningkatan kejadian efek samping, tetapi sulit dilakukan analisis yang memadai karena adanya perbedaan dalam mendefinisikan "*adverse event*" (Tabel 2).

Tabel 2. Telaah Sistematis (Systematic Review) Antibiotika Profilaksi untuk Kasus Bedah

Author	Jumlah studi	Jenis operasi, antibiotika	Pembandingan	OR (95%CI)
Smaill, ²²	66	Cesarean section Berbagai jenis antibiotika	Efek antibiotika profilaksi terhadap - demam, ILO, sepsis dan endometritis:	0.25 (0.11-0.55)
			SC Elektif	0.39 (0.33-0.46)
			SC Emergency	0.37 (0.32-0.42)
			Unspecified/nonelective	0.37 (0.33-0.42)
			Semua SC	1.96 (0.86-4.49)
			Efek samping pada ibu Length of stay:	0.34 hari lebih singkat (0.17-0.52)
Gillespie, ²⁵	48	Fraktur tulang panjang, Berbagai jenis antibiotika	Antibiotika aksi pendek dosis tunggal vs. dosis multipel (dalam 24 jam)	
			Infeksi luka dalam	7.98 (1.01-62.0)
			Infeksi luka superfisial	4.82 (1.08-21.6)
			Infeksi saluran kencing	1.81 (1.01-3.23)
			Antibiotika aksi pendek dosis tunggal vs. dosis multipel (> 24 jam)	
			Infeksi luka dalam	1.10 (0.22-5.34)
			Infeksi luka superfisial	0.57 (0.17-1.93)
			Dosis multipel (≤24 jam) less vs. >24 jam	
			Infeksi luka dalam	1.1 (0.22-5.34)
			Infeksi luka superfisial	0.57 (0.17-1.93)

Keterangan: RR=Relative Risk; CI=confidence interval;

Kebijakan Mengenai Antibiotika Profilaksi untuk Mencegah Infeksi Luka Operasi

Beberapa temuan penting yang dapat diringkas dari telaah sistematis yang dilakukan dan layak untuk diusulkan dalam bentuk kebijakan penggunaan antibiotika profilaksi pada pembedahan adalah sebagai berikut:

A. Optimalisasi Penggunaan Antibiotika Profilaksi

Tiga hal penting yang seharusnya dilakukan dalam upaya optimalisasi penggunaan antibiotika profilaksi adalah:

1. **Pemilihan jenis antibiotika secara tepat**
Hendaknya dipilih jenis antibiotika yang paling *efficacious* berdasarkan hasil penelitian uji klinis acak terkendali (RCT) yang mutakhir dan terpercaya, paling aman, dan spektrum luas (*broad spectrum*). Antibiotika yang dipilih haruslah yang paling aktif melawan kuman patogen yang umumnya terdapat atau potensial mengkontaminasi selama prosedur operasi dilakukan maupun kuman patogen endogen yang terdapat pada bagian tubuh yang dioperasi. Untuk operasi bersih elektif maupun prosedur operasi bersih terkontaminasi dianjurkan menggunakan dosis tunggal sefalosporin (misalnya cefazolin) yang diberikan intravenosa oleh tenaga anesthesiologis di ruang operasi beberapa saat sebelum dilakukannya insisi.
2. **Ketepatan waktu pemberian antibiotika**
Saat dan cara pemberian antibiotika haruslah tepat sedemikian rupa (sekitar 30 menit sebelum dilakukan insisi) sehingga menjamin tercapainya kadar yang tinggi (optimal) dalam serum dan jaringan pada saat insisi dilakukan. Kadar ini juga harus dipelihara selama operasi berlangsung. Apabila prosedur pembedahan lebih lama dari waktu paruh antibiotika yang diberikan, maka pemberian antibiotika tersebut dapat diulang selama operasi berlangsung.
3. **Membatasi lama pemberian antibiotika profilaksi**
Pemberian antibiotika sebaiknya tidak lebih dari 24 jam setelah pembedahan. Hal ini didasarkan pada 2 alasan utama, yaitu: (1)

pemberian antibiotika profilaksi lebih lama dari periode ini tidak terbukti lebih baik dalam menurunkan kejadian ILO dan cenderung meningkatkan biaya obat secara bermakna; (2) pemberian antibiotika tanpa indikasi (jika diberikan lebih dari 24 setelah operasi) dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotika.

B. Optimalisasi Pemanfaatan Sumber Daya

1. Menjamin ketersediaan antibiotika

- a. Menyusun *standard operating procedure* (SOP) yang menjamin tersedianya antibiotika pada saat yang diperlukan, yaitu sebelum dilakukannya operasi
- b. Menyusun kesepakatan mengenai jenis antibiotika yang harus tersedia di ruang operasi.

2. Menetapkan prosedur administrasi yang terstruktur dan sistematis

- a. Mengembangkan sistem atau prosedur administrasi yang menjamin tersedia atau siapnya antibiotika di area kamar operasi sebelum dilakukannya pembedahan.
- b. Menyusun prosedur standar yang dapat menjamin bahwa antibiotika diberikan pada saat yang tepat, yaitu sekitar 30 menit sebelum dilakukannya insisi.
- c. Jenis antibiotika yang diberikan adalah yang sesuai dengan pedoman pemberian antibiotika setempat, jika ada dapat menggunakan standard nasional.
- d. Memberikan kewenangan kepada petugas yang ditunjuk atau ditetapkan untuk memberikan antibiotika profilaksi (misalnya perawat kamar operasi atau anesthesiologis).

3. Merencanakan dan melaksanakan pendidikan dan pelatihan secara berkesinambungan kepada petugas

- a. Berikan pelatihan dan pendidikan secara berkesinambungan kepada staf dan perawat bedah mengenai kepentingan dan alasan ilmiah penggunaan antibiotika profilaksi secara rasional.
- b. Membuat ceklis dan peringatan tertulis mengenai pengendalian penggunaan antibiotika profilaksi.

4. Mengembangkan mekanisme pemantauan dan sistem pelaporan terstruktur

- a. Mengembangkan mekanisme pemantauan penggunaan antibiotika profilaksi di rumah sakit.
- b. Secara terus menerus memberikan umpan balik mengenai ketidakrasionalan penggunaan antibiotika profilaksi berdasarkan data primer yang dikumpulkan secara sistematis.
- c. Mengembangkan sistem data-base untuk surveilans penggunaan antibiotika profilaksi dan kejadian ILO di rumah sakit (*computerized*).

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan adanya bukti ilmiah yang meyakinkan mengenai manfaat pemberian antibiotika profilaksi dalam bidang bedah, untuk mencegah terjadinya Infeksi Luka Operasi (ILO). Telaah ini juga menemukan bahwa untuk operasi intra-abdominal maupun ginekologi, penggunaan antibiotika dengan spektrum yang luas (*broad spectrum*) tampaknya lebih superior dibandingkan dengan yang spektrum sempit (*narrow spectrum*). Jika ditinjau dari segi teknis maka penggunaan antibiotika profilaksi dosis tunggal (*single-dose*) ternyata sama efektifnya dengan pemberian dosis berulang (*multiple-dose*), dan relatif lebih baik dalam meminimalkan risiko terjadinya efek samping (misalnya kolitis akibat *Clostridium difficile*) maupun dalam mencegah terjadinya risiko resistensi bakteri terhadap antibiotika.

Dari studi-studi yang ada baik yang menggunakan metode meta-analisis maupun uji klinik acak terkendali (*RCT/randomized controlled clinical trial*), penulis melihat masih perlunya dilakukan penelitian-penelitian lebih lanjut yang secara spesifik membuktikan jenis antibiotika yang paling efektif dan aman untuk profilaksi pada berbagai prosedur bedah. Kajian-kajian ekonomi (*pharmacoeconomic studies*) tampaknya perlu dikembangkan untuk memahami dampak ekonomi dari pemberian antibiotika profilaksi, baik untuk pasien, institusi pemberi pelayanan (rumah sakit), maupun pihak asuransi kesehatan.

KEPUSTAKAAN

1. Delgado-Rodriguez, M., Sillero-Arenas, M., Medina-Cuadros, M., Martinez-Gallego, G., Nosocomial Infections in Surgical Patients: Comparison of Two Measures of Intrinsic Patient Risk. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18:19-23.
2. Horan, T.C., Culver, D.H., Gaynes, R.P., Jarvis, W.R., Edwards J.R., Reid, C.R., Nosocomial Infections in Surgical Patients in the United States, January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14:73-80.
3. Horan, T.C., Gaynes R.P., Martone W.J., Jarvis W.R., Emori T.G. CDC Definitions of Nosocomial Surgical Site Infections: a Modification of CDC Definitions of Surgical Wound Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:606-8.
4. Horan T.C., Emori T.G. Definitions of Key Terms Used in the NNIS System. *Am J Infect Control.* 1997;25:112-6.
5. Wallace W.C., Cinat M., Gornick W.B., Lekawa M.E., Wilson S.E. Nosocomial Infections in the Surgical Intensive Care Unit: a Difference Between Trauma and Surgical Patients. *Am Surg.* 1999;65:987-90.
6. Scheel O., Stormark M. National Prevalence Survey on Hospital Infections in Norway. *J Hosp Infect.* 1999;41:331-335.
7. Sands K., Vineyard G., Platt R. Surgical Site Infections Occurring After Hospital Discharge. *J Infect Dis.* 1996;173:963-970.
8. Medina-Cuadros M., Sillero-Arenas M., Martinez-Gallego G., Delgado-Rodriguez M. Surgical Wound Infections Diagnosed After Discharge From Hospital: Epidemiologic Differences with In-Hospital Infections. *Am J Infect Control.* 1996;24:421-8.
9. Emmerson A.M., Enstone J.E., Griffin M., Kelsey M.C., Smyth E.T. The Second National Prevalence Survey of Infection in Hospitals – Overview of the Results. *J Hosp Infect.* 1996; 32: 175-90.
10. Kaye K.S., Sands K., Donahue J.G., Chan K.A., Fishman P., Platt R. Preoperative Drug Dispensing as Predictor of Surgical Site Infection. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(1):57-65.

11. Haley RW. The Scientific Basis for Using Surveillance and Risk Factor Data to Reduce Nosocomial Infection Rates. *J Hosp Infect.* 1995;30(Suppl):3-14.
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;20:250-78
13. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999;27:97-132.
14. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The Timing of Prophylactic Administration of Antibiotics and the Risk of Surgical-Wound Infection. *N Engl J Med.* 1992;326:281-6.
15. Cars O, Odenholt-Tornqvist I. The Post-Antibiotic Sub-MIC Effect in Vitro and in Vivo. *J Antimicrob Chemother* 1993;31: 159-66.
16. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A Challenge to Hospital Leadership. *JAMA* 1996; 275: 234-40.
17. Mittendorf R, Aronson MP, Berry RE, et al. Avoiding Serious Infections Associated with Abdominal Hysterectomy: a Meta-Analysis of Antibiotic Prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1119-24.
18. Meijer WS, Schmitz PI, Jeekel J. Meta-Analysis of Randomized, Controlled Clinical Trials of Antibiotic Prophylaxis in Biliary Tract Surgery. *Br J Surg.* 1990;77:283-90.
19. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Single- Versus Multiple-Dose Antimicrobial Prophylaxis for Major Surgery: a Systematic Review. *Aust N Z J Surg.* 1998;68:388-96.
20. Tanos V, Rojansky N. Prophylactic Antibiotics in Abdominal Hysterectomy. *J Am Coll Surg.* 1994;179:593-600.
21. Song F, Glenny AM. Antimicrobial Prophylaxis in Colorectal Surgery: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Br J Surg.* 1998;85:1232-1241. Published Erratum Appears in *Br J Surg.* 1999;1286: 1280.
22. Smail F, Hofmeyr GJ. Antibiotic Prophylaxis for Cesarean Section. In: *The Cochrane Library, Issue 2, Oxford: Update Software.* 2000.
23. Sharma VK, Howden CW. Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials of Antibiotic Prophylaxis Before Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3133-6.
24. Kreter B, Woods M. Antibiotic Prophylaxis for Cardiothoracic Operations. Meta-Analysis of Thirty Years of Clinical Trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:590-9.
25. Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic Prophylaxis for Surgery for Proximal Femoral and Other Closed Long Bone Fractures. In: *The Cochrane Library, Issue 2, Oxford: Update Software.* 2000.