



# Cerrahi Alan İnfeksiyonlarının Profilaksisinde Lokal Vankomisin Uygulaması

## Local Vancomycin Usage for Prophylaxis of Surgical Site Infections

Emre KARA<sup>1</sup>(iD), Melda BAHAP<sup>1</sup>(iD), Ahmet Çağkan İNKAYA<sup>2</sup>(iD), Kutay DEMİRKAN<sup>1</sup>(iD), Ahmet Mazhar TOKGÖZOĞLU<sup>3</sup>(iD), Serhat ÜNAL<sup>2</sup>(iD)

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Makale atfı:** Kara E, Bahap M, İnkaya AÇ, Demirkan K, Tokgözoğlu AM, Ünal S. Cerrahi alan infeksiyonlarının profilaksisinde lokal vankomisin uygulaması. FLORA 2020;25(1):19-27.

### ÖZ

Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ), hastane kaynaklı infeksiyonların önemli nedenlerinden biridir. Rehberlerde önerilmemesine rağmen lokal olarak toz antibiyotikler sıklıkla uygulanmaktadır. Bu kullanımın amacı, cerrahi bölgede sistemik dolaşımdan daha fazla ve daha uzun süreli antibiyotik konsantrasyonları elde etmektir. Daha az sistemik maruziyet sayesinde daha az istenmeyen etkinin ortaya çıkacağı öngörülmektedir. Ancak literatürde bu uygulamayı destekleyen yüksek kaliteli klinik kanıtlar bulunmamaktadır. Lokal toz olarak uygulanan antibiyotiklerin profilakside ne gibi bir rol oynadığı ve bu antibiyotiklerin uygun zamanlamasının ne olması gerektiği açık değildir. Ayrıca bu antibiyotiklerin hem hazırlanması hem de uygulanması ile ilgili süreç standart bir şekilde tanımlanmadığından bu tür uygulamalar birçok farklı konuda endişeleri ve riskleri de beraberinde taşımaktadır. Bu makalede, CAİ'nin engellenmesi amacıyla vankomisin lokal kullanımı ile ilgili mevcut klinik kanıtların özetlenmesi, bu uygulamanın avantaj ve dezavantajlarının sunulması hedeflenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Cerrahi alan infeksiyonları; Profilaksi; Vankomisin

### ABSTRACT

## Local Vancomycin Usage for Prophylaxis of Surgical Site Infections

Emre KARA<sup>1</sup>, Melda BAHAP<sup>1</sup>, Ahmet Çağkan İNKAYA<sup>2</sup>, Kutay DEMİRKAN<sup>1</sup>, Ahmet Mazhar TOKGÖZOĞLU<sup>3</sup>, Serhat ÜNAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinic Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

Surgical site infections (SSI) are one of the major causes of hospital-acquired infections. Despite not recommended in the guidelines, powdered antibiotics are frequently applied locally. The aim of this application is to obtain more and longer antibiotic concentrations in the surgical site than systemic circulation. Less systemic exposure is expected to result in less undesirable effects. However, there is no high-quality clinical evidence supporting this practice in the literature. The role of the antibiotics applied as local powders and the

Geliş Tarihi/Received: 27/08/2019 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 17/12/2019

©Telif Haklı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

*appropriate timing of these antibiotics are not clear. In addition, the process of both preparation and administration of these antibiotics is not defined, so such practices carry concerns and risks. In this article, it was aimed to summarize the current clinical evidence related to the local use of vancomycin for the prevention of SSI and to present the advantages and disadvantages of this usage.*

**Key Words:** Surgical site infections; Prophylaxis; Vancomycin

## GİRİŞ

Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ), hastane kaynaklı infeksiyonların önde gelen nedenlerindedir. Hastanelerin mikrobiyal ortamları, hastaya özgü tıbbi koşullar ve risk faktörlerinden dolayı olası patojenler ve postoperatif infeksiyon riski karmaşık hale gelebilmektedir<sup>[1]</sup>. Ortopedik CAİ hastane yatış süresini iki hafta uzatmakta, hastaneye yeniden yatış oranını iki kat artırmakta, sağlık harcamalarını üç kattan fazla yükseltmekte, fiziksel kısıtlamalara neden olmakta, yaşam kalitesini bozmakta ve mortaliteye neden olabilmektedir<sup>[2-7]</sup>.

CAİ gelişimini etkileyen birçok risk faktörü mevcuttur. Bu faktörler farklı cerrahiler ve koşullar için değerlendirilmiştir. Baker ve arkadaşları tarafından 2008-2012 yılları arasında yürütülen prospektif çok merkezli çalışmada, CAİ oranının %0.7 ile %5.5 arasında olduğu ve cerrahi işlemin türüne göre bu oranların değiştiği gözlenmiştir<sup>[8]</sup>. Al-Mulhim ve arkadaşları ortopedik cerrahilerde toplam infeksiyon oranını %2.6 olarak saptarken, Nota ve arkadaşları ise omurga cerrahisi sonrası infeksiyon oranını %6 olarak saptamışlardır<sup>[9,10]</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda CAİ sıklığı gelişmiş ülkelere kıyasla yüksek bulunmuştur. Çok merkezli bir çalışmanın verilerine göre CAİ insidansı %4.3 (%95 güven aralığı: 4.3-4.7) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada cerrahi prosedür türüne göre infeksiyon oranı %1.3-11.9 arasında tespit edilmiştir<sup>[11]</sup>. Alp ve arkadaşları çalışmalarında, CAİ insidansını %15.2 olarak saptamışlardır. CAİ insidansı, cerrahi işlem türüne göre %3.2 ile %25.3 arasında farklılık göstermiştir<sup>[12]</sup>. Işık ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise infeksiyon oranı %4.1 olarak bulunmuştur<sup>[13]</sup>.

Kılavuzlar ve mevcut kanıtlar CAİ'yi önlemek için preoperatif, profilaktik, sistemik antibiyotik kullanımını desteklemektedir ve profilaksi yöntemlerinin ana hatlarının çizmektedir<sup>[5,14-21]</sup>. CAİ'yi önlemeye yönelik uygulamalar olarak; preoperatif hazırlığın uygun şekilde yapılması (cerrahi alanın antiseptikle sterilize edilmesi vb.), uygun cerrahi

tekniklerin ve profilaktik antibiyotiklerin sistemik olarak uygulanması önerilmektedir<sup>[5,21]</sup>. Kılavuzların pek çoğu profilakside preoperatif olarak antibiyotiklerin lokal kullanılması ile ilgili yeterli kanıt olmaması nedeniyle yorum yapmamaktadır<sup>[22]</sup>. Kılavuzlarda önerilmemesine rağmen lokal toz antibiyotik kullanımı hali hazırda pek çok cerrah tarafından uygulanmaktadır.

Lokal toz antibiyotiklerin (vankomisin, aminoglikozitler, rifampisin, sefazolin vb.) kullanım amacı, sistemik dolaşımda toksik ilaç seviyeleri oluşmasına neden olmadan cerrahi bölgede daha fazla ve daha uzun süreli antibiyotik konsantrasyonları elde etmek olarak düşünülmektedir<sup>[23]</sup>. Daha az sistemik maruziyet sayesinde daha az sistemik istenmeyen etkinin ortaya çıkacağı öngörülmektedir. Ancak literatürde hem ortopedik hem de genel cerrahi hastalarında bu uygulamayı destekleyen yüksek kaliteli klinik kanıtlar bulunmamaktadır. Lokal toz olarak uygulanan antibiyotiklerin profilakside ne gibi bir rol oynadığı ve bu antibiyotiklerin uygun zamanlamasının ne olması gerektiği açık değildir.

Bu makalede, CAİ'nin önlenmesi amacıyla vankomisin lokal kullanımı ile ilgili mevcut klinik literatürün özetlenmesi, bu uygulamanın avantaj ve dezavantajlarının sunulması hedeflenmiştir.

## LOKAL ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Lokal uygulamada kullanılacak antibiyotik seçimi önemlidir: geniş bir antibakteriyel spektruma (gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri kapsayan) ve düşük direnç oranına sahip olmalıdır. Lokal toz antibiyotik olarak vankomisin, gentamisin, tobramisin, sefazolin, kloramfenikol, rifampisin sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdir. En yaygın olarak kombine kullanılan antibiyotikler gentamisin veya tobramisin (özellikle gram-negatif bakterilere etkinliğe sahip aminoglikozitler) ile vankomisindir (özellikle gram-pozitif bakterilere etkili bir glikopeptid)<sup>[24]</sup>. Lokal uygulama cerrahi alanda yeterli ilaç konsantrasyonunun sağlanması, sistemik istenmeyen etkilerin azaltılması gibi teorik avantajlara sahip

tir<sup>[23]</sup>. Ayrıca çok sayıda ilaç kullanan hastalarda lokal uygulama ile düşük sistemik konsantrasyon elde edilmesinin ilaç-ilaç etkileşimleri açısından da faydalı bir yanı olabilir.

Lokal antibiyotik kullanımında, antibiyotiğin insizyon bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşması, sistemik dolaşımında toksik düzeylere ulaşmaması, insizyon bölgesinde kaldığı süre boyunca stabilitesinin bozulmaması, farmakokinetiğinin lokal uygulamaya elverişli olması, sünger ve çimento gibi uygulamalar ile verilebilmek için müsait olması, lokal istenmeyen etkilere yol açmaması ve antimikrobiyal direnci artırmaması gibi avantajlar mevcuttur<sup>[25-28]</sup>.

## LOKAL VANKOMİSİN TOZU KULLANIMI

### Etkinlik

Her birinde 110-389 hastanın dahil edildiği sekiz retrospektif çalışmada, spinal cerrahi uygulanan hastalarda lokal vankomisin kullanımı değerlendirilmiştir. Altı çalışmada, lokal vankomisin kullanımı ile CAİ insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilmiş, iki çalışmada ise istatistiksel anlamlı sonuç bulmamasına karşın lokal antibiyotik kullanımı lehine güçlü bir eğilim olduğu bildirilmiştir<sup>[29-35]</sup>.

On bir çalışmada, omurga ameliyatı yapılan ve lokal vankomisin kullanılan hastalar değerlendirilmiştir. Beş küçük çalışmadan (hasta sayısı ≤ 300) dördünde lokal vankomisin ile CAİ riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilmiştir. CAİ gelişimi için odds oranları 0.02-0.96 arasında değişmektedir<sup>[35-39]</sup>. Benzer şekilde, altı büyük çalışmadan (hasta sayısı 683-3598) beşinde, lokal vankomisin ile CAİ insidansında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiş olup, odds oranları 0.08-0.48 arasında değişmektedir<sup>[40-42]</sup>. Cerrahi prosedürlerde lokal vankomisin kullanılan çalışmalar ve sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Omurga cerrahisinde lokal vankomisinin kullanıldığı ve kullanılmadığı durumlardaki CAİ riskini araştıran 16 çalışmadan toplanan sekiz meta-analiz yayınlanmıştır. Bu meta-analizler lokal vankomisin kullanımı lehinde sonuçlar göstermiştir (odds oranı: 0.11-0.43), istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmıştır<sup>[43-49]</sup>.

Ancak bu meta analizlerde yazarlar tarafından çalışmaların eksik yönlerine vurgu yapan yorumlar yapılmıştır. Bu yorumlardan bazıları şu şekildedir;

1. Çalışma boyutu, hasta popülasyonları, çalışma tasarımlar ve sonuç ölçütlerindeki farklılıklar gibi bu sistematik derlemelerle düzeltilemeyen farklılıklar ve sınırlamalar mevcuttur. Vankomisin etkinliğini ve ilaçla ilişkili komplikasyonları değerlendiren, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar olmaması nedeniyle yara içi vankomisin kullanımında dikkatli olunmalıdır<sup>[43]</sup>.
2. Omurga ameliyatında yara içi vankomisin tozu kullanımına dair yapılan öneri zayıf bir öneridir. Kanıtlar hangi hasta popülasyonunun bu uygulamadan gerçekten faydalandığı konusunda kesin değildir, ancak vankomisin tozunun infeksiyon oranının yüksek olduğu kurumlarda (diğer potansiyel CAİ kaynaklarının dışlandığı varsayılarak) veya "yüksek-risk" olduğuna inanılan hastalarda kullanılması gerektiği düşünülmektedir<sup>[44]</sup>.
3. Mevcut çalışmaların sayısı sınırlıdır, gelecekte daha geniş ve iyi tasarlanmış çalışmaların yapılması önemlidir<sup>[45]</sup>.
4. Bu konuda kanıt teşkil eden çalışmalar genellikle retrospektif olgu-kontrol şeklinde olan araştırmalardır. Prospektif çalışmalarla desteklenmiş bulgular değildir. Ayrıca, CAİ tanımları ve kullanılan profilaktik yaklaşımlarda heterojenite mevcuttur<sup>[46]</sup>.

### Güvenlilik

Lokal antibiyotik uygulamalarında postoperatif kontakt dermatit, intraoperatif anafilaktik sok gibi değişkenlik gösteren bir çerçevede istenmeyen olaylar gözlenebilmektedir<sup>[50,51]</sup>.

Gans ve arkadaşları, 25 kg'ın üzerindeki 87 pediatrik hastada 500 mg vankomisin tozunun güvenilirliğini prospektif olarak araştırmışlardır. Kreatinin düzeyinde değişiklik postoperatif birinci günde 0.03 mg/dL, postoperatif ikinci günde 0.075 mg/dL olarak bulunmuştur, hiçbir komplikasyon bildirilmemiştir<sup>[52]</sup>.

Armaghani ve arkadaşları, 25 hastada 1 g yara içi vankomisin tozunun postoperatif serum ve dren konsantrasyonlarını araştırmışlardır. Minimum inhibitör konsantrasyonlarının (postoperatif birinci günde serum: 2.5 mg/mL, dren: 403 mg/mL; postoperatif ikinci günde serum: 1.1 mg/mL, dren: 115 mg/mL) üzerinde olmakla birlikte, vankomisin seviyeleri serum toksisite eşliğinin altında bulunmuş ve toksisite bildirilmemiştir<sup>[53]</sup>.

Tablo 1. Cerrahi prosedürlerde lokal vankomisin kullanılan çalışmalar ve sonuçları

Yazarlar (kaynak)	Hasta sayısı	Çalışma türü	Cerrahi türü	Yorum
Sweet ve ark. <sup>[57]</sup>	1732	Retrospektif, olgu kontrol	Torakolumbar bölgede füzyonla veya füzyon olmaksızın posterior omurga enstrümantasyonu olan hastalar dahil edilmiş, yüzeysel enfeksiyonlar ise dışlanmış	Vankomisin 1 g kemik grefti ile önceden kanştırılmış, 1 g ise yaraya eşit şekilde uygulanmıştır. Vankomisin tozu ilavesi ile derin enfeksiyonlarda anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%0.6'ya karşı %2.6, p<0.001). 178 hastada yara ve serum vankomisin düzeyleri ölçülmüştür. Bu hastaların %80'inde serumda vankomisin tespit edilmiştir. Postoperatif ilk günün sonunda hastaların sadece %6'sında ölçülebilir düzeyde ilaç saptanmıştır.
Theologis ve ark. <sup>[30]</sup>	215	Retrospektif	Torakolumbar deformite	Yara içi vankomisin tozu kullanılan hastalarda CAI nedeniyle hastaneye yeniden yatış daha azdır (%10.9'a karşı %2.6, p= 0.01). Her 100 torakolumbar deformite prosedüründe 244.402 Amerikan Dolari tasarruf sağlandığı bildirilmiştir.
O'Neill ve ark. <sup>[31]</sup> , Godil ve ark. <sup>[32]</sup>	110	Retrospektif, olgu kontrol	Travmatik yaralanmalar için posterior omurga füzyonu	Kombine yüzeysel ve derin enfeksiyonlarda vankomisin tozu ilavesiyle (%13'e karşı %0, p= 0.02) önemli bir azalma bildirilmiştir. Vankomisin tozu kullanımı ile 100 omurluk füzyonunda 438.165 Amerikan Dolari tasarruf edilebileceğini belirlemiştir.
Kim ve ark. <sup>[36]</sup>	74	Retrospektif	Enstrümantal omurga füzyon prosedürleri	Vankomisin tozu kullanımı ile CAI insidansında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%12.5'e karşı %0, p< 0.033)
Strom ve ark. <sup>[37,38]</sup>	253	Retrospektif	Lumbar laminektomi ve posterior füzyon prosedürleri	Vankomisin tozu ilavesiyle CAI'de önemli bir azalma gözlenmiştir (%11'e karşı %0, p= 0.000018). Enstrümantasyonlu olgularda (%12'ye karşı 0%, p= 0.000806), enstrümantasyon yapılmamış olgularda göre daha belirgin bir azalma gözlenmiştir (%10'a karşı %0, p= 0.0496).
Caroom ve ark. <sup>[39]</sup>	112	Retrospektif	Servikal omurga miyelopati için posterior servikal enstrümantasyon	Vankomisin tozu tedavisi grubunda CAI'de anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%15'e karşı %0, p= 0.007).
Molinari ve ark. <sup>[65]</sup>	1512	Olgu serisi	Spinal cerrahi olguları	CAI insidansı %0.99 olarak bildirilmiştir. Bu seride vankomisin tozu ile tedavi edilen hastalar arasındaki enfeksiyon oranı, omurga ameliyatından sonra CAI için genel kabul gören aralığa benzerdir.
Pahys ve ark. <sup>[40]</sup>	1001	Retrospektif	Posterior servikal omurga cerrahisi	Bu çalışmada karşılaştırmaya üç grup dahil edilmiştir. Grup A'ya sadece intravenöz sefalosporin verilmiş, grup B'de alkolü köpükler kullanılmış ve obez hastalara yüzeysel drenler konmuştur. Grup C'de ise, 500 mg alkol köpükleri ve drenlere ek olarak yara içi vankomisin tozu kullanılmıştır. A ve B grubunun (%1.9'a karşı %0.3, p=0.047) ya da A ve C grubunun karşılaştırılmasında (%1.9'a karşı %0, p= 0.048) derin yara enfeksiyonlarında farklılık bildirilmiştir.
Hill ve ark. <sup>[33]</sup>	300	Retrospektif	Posterior enstrümantasyonlu veya enstrümantasyon olmayan spinal cerrahi	Cerrahi debridman için tekrar operasyon gerekliliğinde önemli bir azalma bulunmuştur (%4'e karşı %0, p= 0.0297). Yüzeysel enfeksiyonlar ise her iki grupta eşit oranda bulunmuştur (%1.5).

Tablo 1. Cerrahi prosedürlerde lokal vankomisin kullanılan çalışmalar ve sonuçları (devamı)

Yazarlar (kaynak)	Hasta sayısı	Çalışma türü	Cerrahi türü	Yorum
Emohare ve ark. <sup>[34]</sup>	303	Retrospektif	Torakolomber/lomber enstrümantasyon ve lomber dekompresyon	Yüzeysel ve derin CAI birlikte değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir; bununla birlikte, derin CAI yalnızca kontrol grubunda gözlenmiştir (%3'e ve %0, p= bildirilmedi) ve iki grup arasında 500.000 Amerikan Dolarından daha fazla maliyet farkı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada gruplar homojen değildir ve gruplar arası önemli farklılıklar vardır (kontrol grubu yaş ortalaması yüksek, lomber ameliyat ve dhyabetik hasta sayısı fazla olması; tedavi grubunda ise geçirilmiş cerrahi öyküsü, enstrümantasyon sayısı ve füzyon yapılmış hasta sayısı fazla ve ameliyat süresi uzun).
Heller ve ark. <sup>[66]</sup>	683	Retrospektif	Posterior omurga enstrümantasyonu ve füzyonu	Vankomisin tozu ilavesi ile stafillokokal CAI'de belirgin azalma gözlenmiştir (%3.8'e karşı %1.1, p=0.029). Alt grup analizinde vankomisin grubunda daha az derin stafillokoksik infeksiyon (%2.1'e karşı %0, p=0.008) saptanmış; bununla birlikte, stafillokoksik olmayan infeksiyonlarda (%1.5'e karşı %1.5 p>0.05) önemli bir fark gözlenmemiştir.
Martin ve ark. <sup>[35]</sup>	306	Retrospektif	Omurga deformitesi için torakolumbar füzyon	Lokal vankomisin kullanımı ile CAI insidansı değişmemiştir. Kontrol ve tedavi kohortları arasında derin yara infeksiyonlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (%5.3'e karşı %5.1). Vankomisin tozu kullanımının CAI gelişiminde herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiştir [odds oranı, %95 güven aralığı: 1.01 (0.36-2.79), p=0.9910].
Tubaki ve ark. <sup>[67]</sup>	907	Prospektif, randomize kontrollü	Enstrümantal ve enstrümantal olmayan omurga cerrahisi	Tüm hastalar ameliyattan en az 24 saat önce veya enstrümantasyon prosedürleri için dren çıkarılana kadar sistemik intravenöz sefuroksim profilaksisi almış ve hastalar en az 3 ay takip edilmiştir. Müdahale grubuna ise ek olarak, fasya ve subkütan dokuya eklenen 1 g lokal vankomisin uygulanmıştır. Kontrol grubunda 6'sı enstrümantasyonlu 2'si ise enstrümantasyonsuz girişimler olmak üzere 8 (%1.7) CAI görülmüştür. Müdahale grubunda ise 6'sı enstrümantasyonlu 1'i ise enstrümantasyonsuz olmak üzere 7 (%1.6) CAI görülmüştür. Kontrol grubu ve tedavi grubu arasında CAI riski açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Enstrümantasyonlu (%2.6'ya karşı %2.4) ve enstrümantasyonlu olmayan (%1.4'e karşı %1.3) cerrahi prosedürlerin alt grup analizi de kontrol ve tedavi gruplarında benzer CAI oranı gözlenmiştir.
Singh ve ark. <sup>[68]</sup>	93	Retrospektif	Ortopedik travma cerrahisi	93 hastanın 10'unda intravenöz sefazolin yanı sıra 1 g lokal vankomisin kullanılmıştır. Kontrol grubundaki hastaların %16.7'sine kıyasla, vankomisin profilaksisi alan grupta hastaların %10'unda derin CAI gelişmiş, bu fark anlamlı düzeyde bulunmamıştır.
Wukish ve ark. <sup>[69]</sup>	162	Retrospektif, olgu kontrol	Ayak ve ayak bileği rekonstrüksiyonu	Vankomisin tozu uygulamasıyla derin CAI insidansında azalma saptanmıştır.

CAI: Cerrahi alan infeksiyonu.

Yakın zamanda yapılan sistematik bir derlemede, omurga cerrahisinde toz halinde yara içi vankomisin kullanımı ile ilgili istenmeyen etkiler değerlendirilmiştir. Bu sistemik derlemede 14 retrospektif çalışma ve iki prospektif çalışmadan toplam 9721 hasta analiz edilmiştir. Toplam 6701 (%68.9) hastaya yara içi vankomisin tedavisi uygulanmıştır. Toplam 23 advers olay gözlenmiştir: nöropati (bir hasta), geçici isitme kaybı (iki hasta) ile sonuçlanan ototoksosite, supratherapötik vankomisin maruziyetiyle sonuçlanan sistemik absorpsiyon (bir hasta) ve kültür-negatif absesdir (19 hasta). Genel advers olaylar nadiren görülmektedir (%0.3)<sup>[43]</sup>. Tezat olarak, spinal prosedür sırasında yara içi vankomisin kullanımı ile anafilaktik reaksiyon ve dolaşım yetmezlikli bir olgu bildirilmiştir<sup>[54]</sup>.

Lokal vankomisin pediatrik omurga hastalarında kullanımında, anafilaksi, nefrotoksosite, kırmızı adam (redman) sendromu, trombofilebit veya döküntü gözlenmemiştir ve lokal vankomisin uygulamasının güvenli olduğu düşünülmüştür<sup>[52]</sup>.

İn vitro deneyimlerle vankomisin toz olarak uygulanmasının, lokal gentamisin uygulamasına kıyasla osteoblastik aktiviteyi bozmadığı bulunmuştur<sup>[55,56]</sup>.

### Farmakokinetik Değerlendirme

Lokal olarak cerrahi omurga yaralarına uygulanan vankomisin tozunun farmakokinetiği üç çalışma ile tanımlanmıştır<sup>[52,53,57]</sup>. Vankomisin tozu 2 g lokal uygulandığında dokuda antibiyotik düzeyi 1475 mg/L (263-2938) olarak ölçülmüş ve dördüncü güne kadar 100 mg/L'nin üzerinde olduğu görülmüştür. Dokuda çok yüksek konsantrasyona ulaşmasına rağmen, hastaların %80'inde serum vankomisin düzeyi saptanamayacak düzeyde bulunmuştur (< 0.6 mg/L). Ameliyat sonrası birinci gün hastaların %94'ünde vankomisin düzeylerinin saptanamayacak düzeyde olduğu tespit edilmiştir<sup>[57]</sup>. Omurga cerrahisi uygulanan pediatrik olgularda lokal olarak 1 g vankomisin toz uygulanması sonrası cerrahi bölgede ilaç konsantrasyonu 400 mg/L'nin üzerine çıkmış, postoperatif birinci günde 251 mg/L, ikinci günde 115 mg/L olarak bulunmuştur. Serum vankomisin konsantrasyonu ise uygulamadan hemen sonra ortalama 2.5 mg/L, postoperatif birinci günde 1.9 mg/L, ikinci günde 1.1 mg/L olarak tespit edilmiştir<sup>[53]</sup>. Vankomisin 0.5-1 g olarak sternotomi yara dudaklarına

uygulandığı bir çalışmada, serum vankomisin konsantrasyonu ilk birkaç saatte en yüksek seviye olarak 3 mg/L'ye çıkmış, kan düzeyi bu halde bile terapötik olarak önerilen vankomisin konsantrasyonunun altında kalmıştır. Ancak araştırmacılar tarafından idrarda ilk gün vankomisin konsantrasyonunun 24.4 mg/L'ye ulaştığı, beş güne kadar idrarda saptanır düzeyde kaldığı ve önemli oranda sistemik konsantrasyonlara ulaştığı vurgulanmıştır. Ayrıca, uygulama yerindeki vankomisin konsantrasyonu diğer çalışmalardan daha düşük kalmıştır; 500 mg olarak uygulamayı takiben doku vankomisin düzeyi 11 mg/mL olarak ölçülmüştür<sup>[58]</sup>. Çalışmalar arasında vankomisin doku, kan ve idrar ilaç düzey farklılıkları gözlenmektedir. Lokal uygulama sonrası vankomisin suboptimal düzeyde kan ve idrarda saptanması, direnç indüksiyon riskine dikkat çekmektedir.

### SONUÇ

Cerrahi alanlar patojenlerin bulunma riskinin yüksek olduğu alanlardır ve bu alanlara doğru antibiyotik uygulanması, antibiyotiklerin lokal uygulanmasının profilakside yer alabileceğini düşündürmektedir<sup>[25-28]</sup>. Lokal uygulamanın çeşitli teknikleri mevcuttur ve bu teknikler, zamanla daha da gelişmiştir. İlaç yüklenmiş boncuk kullanımı, profilaksi için gerekenden daha uzun süreli antibiyotik salınımına neden olabilir ve dokudan uzaklaştırılmaları yeniden cerrahi işlem gerektirebilir. Ayrıca boncuk uygulaması etkinlik, yara iyileşmesi, farmakokinetik ve direnç ile ilgili birçok endişe barındırmaktadır<sup>[59]</sup>. Bu lokal formülasyonların bir çoğu ameliyathanelerde standartlara uygun olmayan yöntemlerle cerrahi personel veya eczane personeli tarafından kuruma özgülü hazırlama prosedürleri ile elde edilmektedir ve standart bir yöntemle uygulanmamaktadır. Lokal olarak uygulanan antibiyotiklerin farmakokinetiği kapsamlı olarak rapor edilmediği için yetersiz veya aşırı doz net olarak tanımlanmamıştır. Uluslararası kabul görmüş cerrahi profilaksi rehberleri, kanaat birliği içerisinde, doku bütünlüğü bozulduğu anda dokuda antibiyotik bulunması gerekliliğini vurgulamaktadır. Halbuki, lokal uygulamalarda antibiyotik kesi yapıldıktan sonra yaraya uygulanmaktadır. Bu nedenle, sistemik profilaksi ile karşılaştırıldığında lokal uygulamanın en büyük dezavantajı, uygulama zamanlamasıdır. İnsizyon sırasında dokuda

antibiyotik yoktur, bu durum cerrahi profilaksi paradigmasına koşuttur<sup>[5,21,60]</sup>.

Klinik çalışmaların potansiyel eksikliği, analizlerde yüzeysel yara infeksiyonlarının dışlanmasıdır. Derin infeksiyonlar daha çok gözlenirse de yüzeysel infeksiyon oranının, vankomisin tozunun yara içi uygulamasıyla daha az etkilenebileceği ve bu nedenle bu infeksiyonların dahil edilmesi halinde infeksiyonda daha az düşüş görülebileceği göz önünde tutulmalıdır<sup>[57]</sup>.

Amerikan Sağlık Sistemi Eczacılar Derneği (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP), Cerrahi İnfeksiyonlar Derneği (Surgical Infection Society, SIS) ve Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) yeterli kanıt olmaması nedeniyle lokal antibiyotik kullanımının önerilemeyeceğini belirtmiştir<sup>[61-63]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü CAİ Önleme Heyeti, insizyonel yaralarda CAİ önlenmesi için kapatma öncesi antibiyotik solüsyonları kullanılmaması gerektiğini ciddi önerileri içerisinde dile getirmiş ve bu uygulamanın antibiyotik direnci ile ilişkili olabileceğini de belirtmiştir<sup>[64]</sup>.

CAİ için antibiyotiklerin lokal olarak kullanılmasını destekleyen randomize kontrollü çalışmaların eksikliği önemli bir sorundur. Uygun cerrahi tekniğin uygulanması ve sistemik antibiyotik uygulaması gibi standartları ve zamanlaması belirlenmiş yöntemler yanında lokal uygulamaların standartlarının geliştirilememiş olması eksikliklerdir.

Vankomisin toz halinde lokal şekilde sistemik profilaksiye ek olarak kullanılmasının maliyet etkinlik açısından avantajlı olduğunu gösteren genellikle küçük boyutlu çalışmalar mevcuttur. Özellikle uzun süren ve implant uygulanan ortopedi ameliyatlarında cerrahi alanda intraoperatif kontaminasyonun giderilmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak büyük boyutlu çalışmalarda bu yarar tutarlı bir şekilde doğrulanamamıştır. Sistemik profilaksi yapılmadan tek başına lokal kullanım ile ilgili ise yeterli veri bulunmamaktadır. Uygulama için vankomisin hazırlık aşamasında karşılaşılabilecek stabilite ve sterilizasyon gibi sorunlar da düşünüldüğünde şu an için bu uygulamanın önerilmesi için yeterli kanıt yoktur ve daha ileri düzey, randomize kontrollü ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Harrop JS, Styliaras JC, Ooi YC, Radcliff KE, Vaccaro AR, Wu C. Contributing factors to surgical site infections. *J Am Acad Orthop Surg* 2012;20(2):94-101.
2. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(11):725-30.
3. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60(1):27-40.
4. Cruse P. Wound infection surveillance. *Rev Infect Dis* 1981;3(4):734-7.
5. 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.
6. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):592-8.
7. Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(4):183-9.
8. Baker AW, Dicks KV, Durkin MJ, Weber DJ, Lewis SS, Moehring RW, et al. Epidemiology of surgical site infection in a community hospital network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(5):519-26.
9. Al-Mulhim FA, Baragbah MA, Sadat-Ali M, Alomran AS, Azam MQ. Prevalence of surgical site infection in orthopedic surgery: a 5-year analysis. *Int Surg* 2014;99(3):264-8.
10. Nota SP, Braun Y, Ring D, Schwab JH. Incidence of surgical site infection after spine surgery: what is the impact of the definition of infection? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(5):1612-9.
11. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Sener A, Uzun C, Senol G, et al. Surgical site infection rates in 16 cities in Turkey: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Am J Infect Control* 2015;43(1):48-52.
12. Alp E, Altun D, Ulu-Kilic A, Elmali F. What really affects surgical site infection rates in general surgery in a developing country? *J Infect Public Health* 2014;7(5):445-9.
13. Isik O, Kaya E, Dundar HZ, Sarkut P. Surgical site infection: re-assessment of the risk factors. *Chirurgia (Bucur)* 2015;110(5):457-61.

14. Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guideline Writers W. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg* 2005;189(4):395-404.
15. AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(7):915-9.
16. Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1):CD000244.
17. Prokuski L, Clyburn TA, Evans RP, Moucha CS. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *Instr Course Lect* 2011;60:545-55.
18. Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, Cumming R, Cameron I, Brnabic AJ. Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis. *Clin Orthop Relat Res* 2004(419):179-84.
19. Oishi CS, Carrion WV, Hoaglund FT. Use of parenteral prophylactic antibiotics in clean orthopaedic surgery. A review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 1993(296):249-55.
20. Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guidelines Writers W, American Academy of Orthopaedic S, American Association of Critical Care N, American Association of Nurse A, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1706-15.
21. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(Suppl 1):S51-61.
22. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14(1):73-156.
23. Aiken SS, Cooper JJ, Florance H, Robinson MT, Michell S. Local release of antibiotics for surgical site infection management using high-purity calcium sulfate: an in vitro elution study. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16(1):54-61.
24. Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials* 2004;25(3):545-56.
25. Salvati EA, Callaghan JJ, Brause BD, Klein RF, Small RD. Reimplantation in infection. Elution of gentamicin from cement and beads. *Clin Orthop Relat Res* 1986(207):83-93.
26. Scott DM, Rotschafer JC, Behrens F. Use of vancomycin and tobramycin polymethylmethacrylate impregnated beads in the management of chronic osteomyelitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22(6):480-3.
27. Hoff SF, Fitzgerald RH Jr, Kelly PJ. The depot administration of penicillin G and gentamicin in acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63(5):798-804.
28. Torholm C, Lidgren L, Lindberg L, Kahlmeter G. Total hip joint arthroplasty with gentamicin-impregnated cement. A clinical study of gentamicin excretion kinetics. *Clin Orthop Relat Res* 1983(181):99-106.
29. Gaviola ML, McMillian WD, Ames SE, Endicott JA, Alston WK. A retrospective study on the protective effects of topical vancomycin in patients undergoing multilevel spinal fusion. *Pharmacotherapy* 2016;36(1):19-25.
30. Theologis AA, Demirkiran G, Callahan M, Pekmezci M, Ames C, Deviren V. Local intrawound vancomycin powder decreases the risk of surgical site infections in complex adult deformity reconstruction: a cost analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(22):1875-80.
31. O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, Archer KR, Spengler DM, McGirt MJ, et al. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J* 2011;11(7):641-6.
32. Godil SS, Parker SL, O'Neill KR, Devin CJ, McGirt MJ. Comparative effectiveness and cost-benefit analysis of local application of vancomycin powder in posterior spinal fusion for spine trauma: clinical article. *J Neurosurg Spine* 2013;19(3):331-5.
33. Hill BW, Emohare O, Song B, Davis R, Kang MM. The use of vancomycin powder reduces surgical reoperation in posterior instrumented and noninstrumented spinal surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(4):749-54.
34. Emohare O, Ledonio CG, Hill BW, Davis RA, Polly DW Jr, Kang MM. Cost savings analysis of intrawound vancomycin powder in posterior spinal surgery. *Spine J* 2014;14(11):2710-5.
35. Martin JR, Adogwa O, Brown CR, Bagley CA, Richardson WJ, Lad SP, et al. Experience with intrawound vancomycin powder for spinal deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(2):177-84.
36. Kim HS, Lee SG, Kim WK, Park CW, Son S. Prophylactic intrawound application of vancomycin powder in instrumented spinal fusion surgery. *Korean J Spine* 2013;10(3):121-5.
37. Strom RG, Pacione D, Kalthorn SP, Frempong-Boadu AK. Lumbar laminectomy and fusion with routine local application of vancomycin powder: decreased infection rate in instrumented and non-instrumented cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(9):1766-9.
38. Strom RG, Pacione D, Kalthorn SP, Frempong-Boadu AK. Decreased risk of wound infection after posterior cervical fusion with routine local application of vancomycin powder. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(12):991-4.
39. Caroom C, Tullar JM, Benton EG Jr, Jones JR, Chaput CD. Intrawound vancomycin powder reduces surgical site infections in posterior cervical fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(14):1183-7.
40. Pahys JM, Pahys JR, Cho SK, Kang MM, Zebala LP, Hawasli AH, et al. Methods to decrease postoperative infections following posterior cervical spine surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(6):549-54.
41. Schroeder JE, Girardi FP, Sandhu H, Weinstein J, Cammisia FP, Sama A. The use of local vancomycin powder in degenerative spine surgery. *Eur Spine J* 2016;25(4):1029-33.
42. Tomov M, Mitsunaga L, Durbin-Johnson B, Nallur D, Roberto R. Reducing surgical site infection in spinal surgery with betadine irrigation and intrawound vancomycin powder. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40(7):491-9.



43. Ghobrial GM, Cadotte DW, Williams K, Jr., Fehlings MG, Harrop JS. Complications from the use of intrawound vancomycin in lumbar spinal surgery: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2015;39(4):E11.
44. Khan NR, Thompson CJ, DeCuyper M, Angotti JM, Kablowe E, Muhlbauer MS, et al. A meta-analysis of spinal surgical site infection and vancomycin powder. *J Neurosurg Spine* 2014;21(6):974-83.
45. Xiong L, Pan Q, Jin G, Xu Y, Hirche C. Topical intrawound application of vancomycin powder in addition to intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis on the deep infection after spinal surgeries. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100(7):785-9.
46. Bakhsheshian J, Dahdaleh NS, Lam SK, Savage JW, Smith ZA. The use of vancomycin powder in modern spine surgery: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *World Neurosurg* 2015;83(5):816-23.
47. Chiang HY, Herwaldt LA, Blevins AE, Cho E, Schweizer ML. Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis. *Spine J* 2014;14(3):397-407.
48. Chiang HY, Herwaldt LA, Schweizer ML. Reply to "letter to the editor" by Baker and Chen regarding "Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis". *Spine J* 2014;14(7):1367-8.
49. Evaniew N, Khan M, Drew B, Peterson D, Bhandari M, Ghert M. Intrawound vancomycin to prevent infections after spine surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2015;24(3):533-42.
50. Smack DP, Harrington AC, Dunn C, Howard RS, Szkutnik AJ, Krivda SJ, et al. Infection and allergy incidence in ambulatory surgery patients using white petrolatum vs bacitracin ointment. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276(12):972-7.
51. Gette MT, Marks JG Jr, Maloney ME. Frequency of postoperative allergic contact dermatitis to topical antibiotics. *Arch Dermatol* 1992;128(3):365-7.
52. Gans I, Dormans JP, Spiegel DA, Flynn JM, Sankar WN, Campbell RM, et al. Adjunctive vancomycin powder in pediatric spine surgery is safe. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(19):1703-7.
53. Armaghani SJ, Menge TJ, Lovejoy SA, Mencia GA, Martus JE. Safety of topical vancomycin for pediatric spinal deformity: nontoxic serum levels with suprathreshold drain levels. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(20):1683-7.
54. Mariappan R, Manninen P, Massicotte EM, Bhatia A. Circulatory collapse after topical application of vancomycin powder during spine surgery. *J Neurosurg Spine* 2013;19(3):381-3.
55. Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop Relat Res* 1996(333):245-51.
56. Ince A, Schutze N, Karl N, Lohr JF, Eulert J. Gentamicin negatively influenced osteogenic function in vitro. *Int Orthop* 2007;31(2):223-8.
57. Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36(24):2084-8.
58. Desmond J, Lovering A, Harle C, Djorevic T, Millner R. Topical vancomycin applied on closure of the sternotomy wound does not prevent high levels of systemic vancomycin. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(5):765-70.
59. Calhoun JH, Mader JT. Antibiotic beads in the management of surgical infections. *Am J Surg* 1989;157(4):443-9.
60. 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(5):281-6.
61. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56(18):1839-88.
62. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994;18(3):422-7.
63. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993;128(1):79-88.
64. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016;16(12):e288-e303.
65. Molinari RW, Khera OA, Molinari WJ 3rd. Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. *Eur Spine J* 2012;21(Suppl 4):S476-82.
66. Heller A, McCliff TE, Lai SM, Burton DC. Intrawound vancomycin powder decreases staphylococcal surgical site infections after posterior instrumented spinal arthrodesis. *J Spinal Disord Tech* 2015;28(10):E584-9.
67. Tubaki VR, Rajasekaran S, Shetty AP. Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(25):2149-55.
68. Singh K, Bauer JM, LaChaud GY, Bible JE, Mir HR. *J Orthop Traumatol* 2015;16(4):287-91.
69. Wukich DK, Dikis JW, Monaco SJ, Strannigan K, Suder NC, Rosario BL. Topically Applied Vancomycin Powder Reduces the Rate of Surgical Site Infection in Diabetic Patients Undergoing Foot and Ankle Surgery. *Foot Ankle Int* 2015;36(9):1017-24.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ecz. Emre KARA

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,  
Ankara-Türkiye

E-posta: emrekara@hacettepe.edu.tr