

# FARMACI

Aggiornamenti per il medico pratico

SOTTO L'EGIDA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA CLINICA

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.  
ALTAMURA G.  
AMBROSIONI E.  
BASSETTI D.  
BELLIA V.  
BIANCHI PORRO G.  
CACCIAPUOTI F.

GAMANNI F.  
CARRATU L.  
GHIESARA E.  
CITTADINI A.  
GRINO L.  
DAL PALÙ G.  
DE GRANDIS D.

DONATO L.  
FAZIO F.  
FERRARI M.  
FIESCHI C.  
FRASCHINI F.  
LUISETTI M.  
MAGNANI B.

MALERBA M.  
MANGINI M.  
MANFREDI R.  
MARGOLONGO R.  
OLIVIERI D.  
ORLANDI F.  
PONTE E.

PUDDU P.  
SEVIERI G.  
SIRTORI G.  
STERNIERI E.  
TODESCO S.

**Ultra Short Term Prophylaxis (USTP) in pazienti pediatrici sottoposti a intervento per appendicite acuta non complicata. Un'esperienza di 5 anni**

**Ultra Short Term Prophylaxis (USTP) in children undergoing operation for non-complicated appendicitis. A 5 years experience**

F. Strocchi<sup>1</sup>, M. Fusillo<sup>1</sup>, G. Lisi<sup>2</sup>, N. Marino<sup>1</sup>, A. Rinaldi<sup>1</sup>, P. Lelli Chiesa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>U. O. di Chirurgia Pediatrica - Ospedale Civile "Santo Spirito" - Pescara

<sup>2</sup>Cattedra di Chirurgia Pediatrica - Università "G. D'Annunzio" - Chieti

Estratto dalla rivista Farmaci Vol. 29 - n. 6/2005

MEDIAPRINT

# Ultra Short Term Prophylaxis (USTP) in pazienti pediatrici sottoposti a intervento per appendicite acuta non complicata. Un'esperienza di 5 anni

## Ultra Short Term Prophylaxis (USTP) in children undergoing operation for non-complicated appendicitis. A 5 years experience

F. Strocchi<sup>1</sup>, M. Fusillo<sup>1</sup>, G. Lisi<sup>2</sup>, N. Marino<sup>1</sup>, A. Rinaldi<sup>1</sup>, P. Lelli Chiesa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>U. O. di Chirurgia Pediatrica - Ospedale Civile "Santo Spirito" - Pescara

<sup>2</sup>Cattedra di Chirurgia Pediatrica - Università "G. D'Annunzio" - Chieti

Presentato all'8<sup>th</sup> Southeast European Symposium of Paediatric Surgery (Graz, 2004)

### Abstract

*Preoperative antibiotic treatment reduces the incidence of surgical infections. In this work we present the results from an open trial of Ultra Short Term Prophylaxis (USTP), based on a single intravenous administration of ceftriaxone, versus prophylaxis with standard antibiotics in children undergoing appendectomy for non complicated appendicitis. Compared with control treatment, USTP was associated with a lower incidence of surgical wound infections and a reduction of hospital stay; besides, allergic phenomena were less frequent and easily brought under control.*

### Riassunto

*La profilassi antibiotica preoperatoria riduce l'incidenza di infezioni chirurgiche. In questo lavoro vengono presentati i risultati di uno studio in aperto sulla Ultra Short Term Prophylaxis (USTP), con unica somministrazione endovenosa di ceftriaxone, comparati a quelli dell'antibioticoprofilassi standard proseguita per 5 giorni, in bambini sottoposti a intervento per appendicite acuta non complicata. Rispetto al trattamento standard, la USTP determina una minore incidenza di infezioni della ferita e di reazioni allergiche, e una riduzione della durata del ricovero e dei costi.*

### Introduzione

L'efficacia del trattamento antibiotico preoperatorio nel ridurre l'incidenza delle infezioni in chirurgia è già nota in letteratura da molti anni (1). Negli ultimi tre decenni la profilassi antibiotica preoperatoria è diventata pratica clinica quotidiana, comportando una netta riduzione delle infezioni postoperatorie; si è assistito, inoltre, all'adozione da parte di numerose strutture sanitarie di protocolli inerenti alla scelta del farmaco e alle modalità di somministrazione spesso derivati dalle linee guida internazionali (2).

Nonostante ciò vi è a tutt'oggi una notevole variabilità nell'attuazione della profilassi (3) e sono ancora riportati numerosi

casi di uso inappropriato della stessa (4). I motivi alla base di questi problemi sono in parte da far risalire al mutato scenario entro cui opera il chirurgo oggi: tecniche chirurgiche sempre più innovative, modifiche dell'ecologia batterica ospedaliera, aumento delle resistenze batteriche soprattutto a carico dello *Staphylococcus aureus* e modificazione della "popolazione" chirurgica (sensibile aumento degli anziani, degli immunodepressi e dei soggetti a rischio che vengono ugualmente sottoposti a intervento). Va inoltre ricordato che il chirurgo spesso opera in condizioni "non ottimali" e che può pertanto sentire l'esigenza di una copertura antibiotica più ampia (la durata della degenza preoperatoria può, ad esempio, essere superiore a due giorni, con una possibile modifi-

cazione della flora batterica individuale (5) e conseguente maggior rischio di infezioni sostenute da *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* ed *Enterobatteri*).

La decisione se adottare o meno un'antibiotico profilassi short term e quale farmaco scegliere deve tener conto di alcuni importanti fattori: il tipo di intervento (secondo la ormai classica suddivisione in 4 classi di rischio dipendenti dal grado di contaminazione (Tab.I) (6), la durata dell'intervento, la presenza di cateteri e/o drenaggi, lo stato nutrizionale e immunitario del paziente, la presenza di eventuali patologie concomitanti (insufficienza epatica e/o renale) e l'ecologia batterica del reparto entro cui si opera.

Nella maggior parte delle procedure chirurgiche la durata della profilassi antibiotica dovrebbe essere pari o inferiore a 24 ore. La copertura antibiotica dovrebbe essere fornita almeno per il tempo che intercorre tra l'incisione cutanea e la sutura. In alcuni studi (2,3) la Ultra Short Term Prophylaxis (USTP), che consiste in un'unica somministrazione parenterale di una molecola attiva prima dell'intervento chirurgico, sembra essere efficace quanto la Short Term Prophylaxis (STP), che prevede la somministrazione del farmaco in due tempi, a distanza di 8-12 ore. L'utilizzo di un farmaco con uno spettro più ampio rispetto a cefazolina o metronidazolo è ancora oggetto di discussione, e potrebbe essere raccomandabile in caso di interventi chirurgici

ci "a rischio" (soggetti con ridotta risposta immunitaria o in condizioni "non ottimali", come in caso di degenza preoperatoria > 48 ore, o con durata dell'intervento superiore allo standard...), in cui è più probabile l'insorgenza di un'infezione batterica da Gram-negativi multiresistenti (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus*, *Bacteroides fragilis*) e da Gram-positivi di origine nosocomiale. Diversi Autori (7,8) sostengono tale approccio e riconoscono la necessità di un utilizzo mirato di farmaci quali le cefalosporine di III generazione.

In chirurgia pediatrica l'uso di una profilassi antimicrobica short term può essere fatta risalire alla metà del decennio 1980-'90 (9). Gli studi pubblicati negli ultimi 20 anni dimostrano che la profilassi antibiotica preoperatoria risulta altrettanto valida in età pediatrica, con buoni risultati anche in età neonatale (10). L'antibiotico ideale in chirurgia pediatrica deve essere comunque caratterizzato, oltre che da una provata efficacia, anche da un'elevata tollerabilità.

La maggior parte di questi articoli, pubblicati a partire dal 1980 (11-13), raccomanda una copertura ad ampio spettro per prevenire le infezioni postoperatorie dopo un intervento di appendicectomia, dal momento che risultano coinvolti sia batteri anaerobi come *Bacteroides fragilis* che batteri aerobi come *Escherichia coli* (14,15). Malgrado gli studi prospettici e quelli retrospettivi siano poco numerosi in età pediatrica, le

Tabella I. Classificazione degli interventi secondo le classi di rischio di infezione (da: Page C.P. 1993; mod.).

<b>Classe 1</b>
Interventi puliti. Non traumatismi tissutali, senza processi infiammatori, senza drenaggi. Senza accesso alle vie respiratorie, gastroenteriche, urogenitali e orofaringee
<b>Classe 2</b>
Interventi pulito-contaminati. Con accesso alle vie respiratorie, gastroenteriche, urogenitali e orofaringee, ma senza significativa contaminazione
<b>Classe 3</b>
Interventi contaminati. Ferite traumatiche. Apertura di visceri cavi con contaminazione batterica significativa. Spandimento di bile o urina infetta. Flogosi acuta nella sede dell'intervento
<b>Classe 4</b>
Interventi infetti. Ferita traumatica con presenza di tessuto devitalizzato, corpi estranei o abbondante contaminazione fecale. Raccolta purulenta nella sede dell'incisione

**Tabella II.** Tassi di infezione nelle appendiciti non complicate dopo USTP, secondo la letteratura.

Anno	Autore	Antibiotico	Tasso d'infezione
1987	Foster (12)	A) Ampicillina/sulbactam B) Metronidazolo+cefotaxima	A) 4%, B) 4%
1987	Ahmed (17)	Metronidazolo	14,6%
1992	Tsang (18)	Metronidazolo+gentamicina	2,1%
1994	Söderquist (16)	A) Metronidazolo B) Metronidazolo+cefuroxime	A) 2,1%, B) 2,3%

ultime segnalazioni (16) sostengono la pratica della profilassi antibiotica prima di ogni intervento di appendicectomia. Nella maggior parte delle pubblicazioni in letteratura il tasso di infezione della ferita chirurgica in caso di appendiciti non complicate è compreso tra il 2 e il 4% (Tab. II) (12,16-18).

Nell'esperienza qui descritta abbiamo utilizzato come principio attivo il ceftriaxone, una metossicefalosporina di III generazione a lunga emivita (8 ore), in grado di garantire un'attività antibatterica anche nei ceppi produttori di beta-lattamasi, con caratteristiche biologiche e farmacocinetiche che la rendono un farmaco ideale nell'appendicite non complicata in pazienti pediatrici. Lo studio ha l'obiettivo di confrontare la USTP con la profilassi antibatterica standard in termini di efficacia e tollerabilità.

## Materiali e metodi

Il nostro studio, in aperto, ha incluso tutti i pazienti sottoposti consecutivamente a intervento chirurgico per appendicite acuta non complicata, presso la U.O. di Chirurgia Pediatrica dell'Ospedale Civile di Pescara, in un periodo compreso tra l'anno 1999 ed il 2004.

I criteri di esclusione sono elencati nella tabella III. L'obesità non è stata considerata motivo di esclusione dallo studio.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi. Il gruppo A è stato trattato con USTP con singole dosi di ceftriaxone, subito dopo l'intubazione, ad un dosaggio di 30-50 mg/kg/e.v., in relazione all'età, al peso e alla classe di rischio presunta.

Il gruppo B di controllo è stato trattato con profilassi antibiotica standard per 5 giorni, secondo lo schema riportato in tabella IV. La decisione sul tipo di trattamento da intraprendere (USTP vs profilassi standard) è stata sempre presa dal chirurgo.

I dati rilevati comprendono la diagnosi alla dimissione, l'età, il peso e il sesso del paziente, la classe di rischio, la durata

**Tabella III.** Criteri di esclusione dallo studio.

• Presenza di cateteri e/o drenaggi oltre le 24 ore dall'intervento
• Appendiciti acute complicate (ad es. perforazione) (Classe 4)
• Precedenti allergici accertati ai betalattamici
• Alterazioni immunologiche (neutropenia, malnutrizione, etc.)
• Presenza di infezioni generali o distrettuali associate
• Disfunzione cardiaca, epatica, renale o respiratoria

**Tabella IV.** Profilassi antibiotica del gruppo B.

Classe di rischio	Antibiotico	Posologia
2 (appendiciti acute, catarrali o flemmonose)	Ampicillina+sulbactam o ceftriaxone	150 mg/kg/die i.m/e.v. 30-50 mg/kg/die i.m/e.v.
3 (appendiciti acute gangrenose)	Ceftriaxone o ceftazidime	30-50 mg/kg/die i.m/e.v. 50-70 mg/kg/die i.m/e.v.

dell'intervento, l'eventuale reazione avversa all'antibiotico, la durata della degenza. I dati sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard (DS) o come proporzione. Per valutare le differenze delle medie o dei rapporti sono stati utilizzati il t-test di Student per dati non appaiati, il test U di Mann-Whitney o il test H di Kruskal-Wallis, dove appropriati; i risultati sono stati considerati significativi per  $p < 0,05$ .

L'efficacia del trattamento profilattico è stata valutata nel periodo post-operatorio attraverso controlli clinici costanti fino al momento della dimissione e successivamente a intervalli settimanali. Sono state rilevate sia le infezioni della ferita chirurgica così come eventuali complicanze distrettuali o sistemiche insorte dopo l'intervento. In alcuni casi dubbi il controllo clinico è stato completato con esami ematochimici e diagnostica per immagini (ecografia, Rx torace).

## Risultati

**Dati demografici.** Il gruppo A era costituito da 400 pazienti (266 maschi - 66,5% e 134 femmine - 33,5%). L'età era compresa tra 4 e 15 anni. 112 pazienti erano in sovrappeso ( $BMI > 85^{\circ}$  percenti-

le). Il gruppo di controllo B era costituito da 200 pazienti (136 maschi - 68% e 64 femmine - 32%). L'età era compresa tra 4 e 16 anni; 63 pazienti (31,5%) erano in sovrappeso (Tab. V).

**Diagnosi istologica.** Nel gruppo A, l'appendicite era classificata come catarrale in 98 casi, flemmonosa in 272 casi e gangrenosa in 30 casi. Complessivamente 370 soggetti (92,5%) erano considerati come pazienti di classe 2 e 30 (7,5%) di classe 3. Nel gruppo B 61 pazienti presentavano un'appendicite acuta catarrale, 116 un'appendicite flemmonosa, 23 un'appendicite acuta gangrenosa. Complessivamente 177 pazienti (88,5%) erano classificabili nella classe 2, 23 (11,5%) nella classe 3. Queste differenze non erano statisticamente significative (Tab. V).

**Durata della procedura chirurgica.** Nel gruppo con USTP (gruppo A) la durata media degli interventi era di circa 45 minuti, con un intervallo compreso tra 25 minuti e un'ora e mezza. Nel gruppo B la durata media degli interventi risultava approssimativamente di 50 minuti, sovrapponibile a quella del gruppo A. Questi risultati erano comparabili dal punto di vista statistico (Tab. V).

**Durata dell'ospedalizzazione postoperatoria.** Nel gruppo A il periodo di ospedalizzazione variava da 3 a 6 giorni con una

Tabella V. Dati demografici dei pazienti trattati con USTP (Gruppo A) o terapia standard (Gruppo B).

Parametro	Gruppo A		Gruppo B		A vs B valore della p
<b>Dati demografici</b>					
Pazienti	n. 400		n. 200		
età (anni); media $\pm$ DS	10,3 $\pm$ 0,7		11,0 $\pm$ 0,9		ns
M/F	266/134		136/64		
Pazienti in sovrappeso	112/400		63/200		
<b>Diagnosi istologica</b>	<b>Pazienti</b>		<b>Pazienti</b>		
Appendicite acuta (classe di rischio 2)					
Catarrale	n. 98	24,5%	n. 61	30,5%	
Flemmonosa	n. 272	68%	n. 116	58%	ns
Appendicite acuta (classe di rischio 3)					
Gangrenosa	n. 30	7,5%	n. 23	11,5%	
<b>Durata dell'intervento (min.)</b>					
Media $\pm$ DS	48' $\pm$ 13		50' $\pm$ 8'		ns
(range)	(25'-90')		(30'-80')		
<b>Durata dell'ospedalizzazione post-intervento (giorni)</b>					
Media $\pm$ DS	4,3 $\pm$ 0,07		4,5 $\pm$ 0,1		0,0005
(range)	(3-6)		(3-11)		

Tabella VI. Complicanze postoperatorie in entrambi i gruppi.

Complicanze	Gruppo A	Gruppo B	A vs B valore della p
Infezione della ferita n./totale (%)	0/400	5/200 (2,5)	0,007
Reazione allergica n./totale (%)	2/400 (0,5)	8/200 (4)	0,03

degenza media di 4,3 giorni; nel gruppo di controllo questo periodo variava da 3 a 11 giorni, con una media di 4,5 giorni per paziente. La differenza nei risultati era statisticamente significativa ( $p=0,0005$ ) (Tab. V).

**Complicanze postoperatorie.** Nel gruppo USTP non abbiamo riscontrato alcuna infezione sistemica o locale. Sono stati osservati due casi di modesta reazione allergica (spasmo bronchiale) dopo somministrazione di ceftriaxone; entrambi i casi sono stati tenuti facilmente sotto controllo con la somministrazione di corticosteroidi. Nel gruppo con la profilassi antibiotica standard, abbiamo osservato cinque casi (2,5%) di infezione della ferita chirurgica (tutti nella classe 2, tutti trattati con ampicillina+sulbactam); tre di essi erano in sovrappeso. Sono stati segnalati otto casi di reazione allergica (spasmo bronchiale, rash) di grado medio-moderato; gli episodi sono stati tenuti sotto controllo con la terapia medica, ma in 6 di essi si è reso necessario l'utilizzo di un differente antibiotico. Le differenze nelle complicanze postoperatorie registrate (infezioni della ferita e reazione allergica) hanno raggiunto per entrambe le variabili una significatività statistica (Tab. VI).

## Discussione

Nella maggior parte degli studi, compreso quello presentato, la profilassi antibiotica preoperatoria si dimostra uno degli strumenti più validi e sicuri nella prevenzione delle infezioni chirurgiche. La profilassi di breve durata, quando confrontata alla profilassi antibiotica standard, presenta numerosi ed evidenti vantaggi: riduzione della prevalenza delle infezioni delle ferite chirurgiche e delle infezioni sistemiche, riduzione della durata dell'ospedalizzazione postoperatoria, minore tossicità, riduzione delle alterazioni della flora inte-

stinale, minor grado di immunodepressione, bassa capacità di indurre resistenza nei batteri, minore disagio per il paziente, costi inferiori.

Nella nostra esperienza l'incidenza di infezioni della ferita chirurgica nei pazienti con appendicite acuta non complicata, trattati con USTP, e in quelli trattati con profilassi antibiotica standard è stata, rispettivamente, pari a 0 e 2,5%. Anche la durata dell'ospedalizzazione si è dimostrata ridotta (4,3 vs 4,5 giorni,  $p<0,005$ ). Confrontata con la profilassi standard, l'USTP con la somministrazione endovenosa immediatamente dopo l'intubazione, che rappresenta il metodo adottato nel nostro protocollo, presenta il vantaggio di ridurre l'incidenza di fenomeni allergici e, ove si verificano, di controllarli con maggiore efficacia, mantenendo inalterate le caratteristiche di prevenzione dell'infezione.

La scelta del ceftriaxone quale farmaco di elezione è stata dettata, nel nostro caso, dalla volontà di garantire la massima sicurezza nei pazienti pediatrici. Le linee guida internazionali (19) raccomandano l'utilizzo della cefazolina sia perché efficace in condizioni standard che per motivi di costo. Il maggior costo del ceftriaxone, rispetto ad altre cefalosporine quali la cefazolina, è dall'altro lato compensato da un livello superiore di efficacia battericida, soprattutto sui batteri Gram-negativi, con una conseguente durata inferiore dell'ospedalizzazione e con una minore necessità di ulteriori terapie antibiotiche. Inoltre, in Italia la scadenza del brevetto per il ceftriaxone ha determinato una riduzione dei costi e il farmaco è diventato competitivo anche quando confrontato con altre molecole attualmente più economiche. Anche il metronidazolo è spesso utilizzato, da solo o in associazione, nella maggior parte degli studi sui pazienti pediatrici, ma è meno efficace sugli aerobi e il tasso di infezione sembra superiore rispetto a quanto osser-

vato con l'utilizzo del ceftriaxone.

Alcuni Autori sostengono che nei pazienti con appendicite acuta semplice (catarrale) la profilassi antibiotica non sia necessaria (11,13), mentre altri sostengono con forza la necessità di un trattamento antibiotico preoperatorio prima di ogni intervento di appendicectomia (14,16). I nostri risultati confermano questa ultima tesi.

Se la USTP con ceftriaxone si è dimostrata senza dubbio vantaggiosa in pazienti selezionati, si dovrebbe anche considerare la possibilità di trattare allo stesso modo i pazienti attualmente esclusi da questo protocollo. In particolare, potrebbe

essere interessante valutare se i pazienti con alto rischio di infezione (come in caso di appendicite complicata) potrebbero trarre beneficio dalla profilassi antibiotica in singola somministrazione, da ripetersi se necessario dopo 24 ore.

Nella nostra esperienza, in accordo con altri studi su questo argomento, la USTP con antibiotico ad ampio spettro si conferma una pratica efficace nel controllo delle infezioni postoperatorie nell'appendicite, con basso livello di rischio e costi limitati. La sua estensione a pazienti sinora esclusi dal nostro studio, quali i pazienti ad alto rischio, dovrebbe essere presa in considerazione con attenzione.

## Bibliografia

1. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesion. *Surgery* 1961;50:161-168.
2. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. *Am J Infect Control* 1999;27:97-132.
3. Widdison AL, Pope NRL, Brown EM. Survey of guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *J Hosp Infect* 1993;25:199.
4. Gorecki P, Schein M, Rucinski JC, Wise L. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community-teaching hospital: the chaos continues. *World J Surgery* 1999;23:429-432.
5. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10 years prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60:27-40.
6. Page CP, Bohnen JM, Fletcher R. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993;128:79-88.
7. De Lalla F. Analisi delle linee guida Internazionali di profilassi perioperatoria alla luce della realtà Italiana. *Le Infezioni in Medicina* 2003;1:5-13.
8. Esposito S, Novelli A, De Lalla F. Profilassi antibiotica in chirurgia: attualità e controversie. *Le Infezioni in Medicina* 2001;4:5-211.
9. Bhattacharyya N, Koloske AM. Postoperative wound infection in pediatric surgical patients: a study of 676 infants and children. *J Pediatr Surg* 1990;25:125-129.
10. Ceccarelli PL, Cacciari A, Rossi F, Federici S, Domenichelli V, Cuoghi D, Bianchini MA, Domini M. The use of ceftriaxone in short term antimicrobial chemoprophylaxis in paediatric surgical patients with high risk of infections. *It J Ped Surg Sci* 1994;8:143-148.
11. Kizilican F, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. The necessity of prophylactic antibiotics in uncomplicated appendicitis during childhood. *J Pediatr Surg* 1992;27:586-588.
12. Foster MC, Morris DL, Legan C, Kapila L, Slack RCB. Perioperative prophylaxis with sulbactam and ampicillin compared with metronidazole and cefotaxime in the prevention of wound infection in children undergoing appendectomy. *J Pediatr Surg* 1987;22:869-872.
13. Giacomantonio M, Bortolussi R, Gillis DA. Should prophylactic antibiotics be given perioperatively in acute appendicitis without perforation? *Can J Surg* 1982;25:555-556.
14. Gutiérrez C, Vila J, Garcia-Sala C, Velázquez J, Otero M, Santos M, Ruiz-Company S, Gobernado M. Study of appendicitis in children treated with four different antibiotic regimens. *J Pediatr Surg* 1987;22:865-868.
15. Stone HH. Bacterial flora of appendicitis in children. *J Pediatr* 1976;11:37-42.
16. Söderquist-Elinder C, Hirsch K, Bergdahl S, Rutqvist P, Frenckner B. Prophylactic antibiotics in uncomplicated appendicitis during childhood – A prospective randomised study. *Eur J Pediatr Surg* 1995;5:282-285.
17. Ahmed ME, Ibrahim SZ, Arabi YE, Hassan MA. Metronidazole prophylaxis in acute mural appendicitis: failure of a single intra-operative infusion to reduce wound infection. *J Hosp Infect* 1987;11(3):260-264.
18. Tsang TM, Tam PK, Saing H. Antibiotic prophylaxis in acute non perforated appendicitis in children: single dose of metronidazole and gentamicin. *JR Coll Surg Edimb* 1992;37(2):110-112.
19. ASHP Commission on Therapeutics Task Force. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Clin Pharm* 1992;11:483-513.