

ISKRA SMJERNICE ZA ANTIMIKROBNU PROFILAKSU U KIRURGIJI – HRVATSKE NACIONALNE SMJERNICE

Igor Francetić¹, Sanda Sardelić², Suzana Bukovski-Simonoski³, Marija Santini³, Ljiljana Betica-Radić⁴, Dražen Belina¹, Ivan Dobrić¹, Tomislav Đapić¹, Lidija Erdelez⁵, Živko Gnjidić⁶, Mirko Ivkić⁶, Mladen Perić⁶, Vesna Tripković¹, Jasenka Škrlin⁷

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, ²Klinički bolnički centar Split, Split, ³Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb, ⁴Opća bolnica Dubrovnik, Dubrovnik, ⁵Klinička bolnica “Mercur”, Zagreb, ⁶Klinička bolnica “Sestre milosrdnice”, Zagreb, ⁷Klinička bolnica “Dubrava”, Zagreb.

SADRŽAJ

1. UVOD

2. RAZVOJ SMJERNICA

2.1 Potreba za nacionalnim smjericama – ISKRA projekt

2.1.1 Svrha smjernica za kiruršku profilaksu

2.1.2 Ciljevi izrade nacionalnih smjernica

2.1.3 Pitanja na koja bi trebale odgovoriti smjernice

2.1.4 Pitanja na koja smjernice ne odgovaraju

2.2 Radna skupina za izradu smjernica

2.3 Pretraživanje literature, snaga dokaza i razina preporuke

2.3.1 Pretraživanje literature

2.3.2 Snaga dokaza i razina preporuke

3 DEFINICIJE PERIOPERATIVNE I PERIPROCEDURALNE PROFILAKSE

4 KLASIFIKACIJA KIRURŠKIH ZAHVATA

5 RIZIČNI ČIMBENICI ZA NASTANAK INFEKCIJE KIRURŠKE RANE

5.1 Opći i lokalni rizični čimbenici

5.2 Rizik povezan s komorbiditetom (ASA klasifikacija)

5.3 Rizik povezan s vrstom kirurškog zahvata

5.4 Rizik povezan s umetanjem protetskog materijala

5.5 Rizik povezan s trajanjem operacijskog zahvata

5.6 Rizik povezan s hipotermijom

5.7 Rizik povezan s hiperglikemijom

6 BAKTERIJSKI UZROČNICI INFEKCIJA KIRURŠKE RANE

7 KLASIFIKACIJA INFEKCIJA KIRURŠKE RANE

8 ANTIBIOTICI U KIRURŠKOJ PROFILAKSI

8.1 Učinkovitost antimikrobne profilakse u kirurgiji

8.2 Izbor antibiotika

8.2.1 Glikopeptidi (vankomicin) u profilaksi

8.2.2 Alergija na penicilin

8.3 Način davanja antibiotika

8.4 Vrijeme davanja antibiotika

8.5 Trajanje profilakse

8.6 Doza antimikrobnog lijeka

8.7 Gubitak krvi, tekućine i odnos s profilaksom

8.8 Rizici profilakse

9 PROVEDBA SMJERNICA

9.1 Praktični aspekti provedbe nacionalnih smjernica

9.2 Pilot provedba smjernica

10 SMJERNICE ZA PERIOPERATIVNU I PERIPROCEDURALNU PROFILAKSU PO ANATOMSKIM PODRUČJIMA

10.1 Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata

10.2 Neurokirurgija

10.3 Kardiorakalna kirurgija

10.3.1. Preoperativna eiminacija stafilokoknog nosnog kliconoštva

10.4 Kirurgija gastrointestinalnog sustava

10.4.1 Kirurgija gornjeg gastrointestinalnog trakta, kirurgija bilijarnog trakta, kolorektalna kirurgija, apendektomija, laparoskopska kirurgija

10.4.2 Endoskopski postupci

10.4.3 Reparacije hernije

10.5 Vaskularna kirurgija

10.6 Urologija

10.7 Ginekologija i opstetricija

10.8 Ortopedija

11 LITERATURA

1. UVOD

Infekcije kirurških rana (IKR), tj. incidirane kože i mekih tkiva, najčešće su komplikacije u kirurškoj praksi. Procjenjuje se da oko 2-5% bolesnika dobije infekciju operativnog područja nakon čistih izvanabdominalnih zahvata, a čak 20% nakon abdominalnih zahvata.¹⁻³ Istodobno, oko 30% ukupne potrošnje antibiotika u bolničkim ustanovama čine antibiotici propisani u profilaksi, od čega ih se 40% daje dulje nego što je potrebno.^{4,5}

Nerazumna potrošnja antimikrobnih lijekova štetno djeluje na zdravlje bolesnika (moguće nuspojave, toksične reakcije i interakcije s drugim lijekovima), dovodi do porasta otpornosti mikroorganizama na antibiotike, a ima i izrazito negativan gospodarski učinak.⁶

2. RAZVOJ SMJERNICA

2.1 Potreba za nacionalnim smjernicama – ISKRA projekt

Uz potporu Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske 2006. godine započeo je rad ISKRA projekta (**I**nterdisciplinarna **s**ekcija za **k**ontrolu **r**ezistencije na **a**ntibiotike) u okviru kojeg se pristupilo izradi nacionalnih smjernica za više područja medicine u kojima antimikrobna terapija ima važnu ulogu. Ovaj projekt je dio MATRA projekta koji se bavi praćenjem rezistencije mikroorganizama na antimikrobne lijekove u humanoj medicini. MATRA projekt financira Ministarstvo vanjskih poslova Nizozemske, a realizira se suradnjom Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Republike Hrvatske i konzultanata iz Nizozemske i Slovačke. Cilj ovog projekta jest izraditi smjernice te njihovom provedbom omogućiti razumno korištenje antibiotika, prevenciju infekcija i smanjenje širenja rezistencije bakterija na antibiotike. Smjernice su u skladu s Hrvatskom strategijom za kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike, koju je postavilo Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi RH te Vijeće Europske unije (2002/77/EC).

Na sastanku sudionika MATRA projekta u studenom 2006. godine dogovorena je izrada nacionalnih smjernica za antimikrobnu kiruršku profilaksu te je osnovana radna skupina u kojoj se nalaze stručnjaci iz kirurških i nekirurških medicinskih područja. Ova je skupina izradila nacionalne smjernice za perioperacijsku i periproceduralnu profilaksu u elektivnoj kirurgiji u skladu s "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE)" metodologijom.⁷

2.1.1 Svrha smjernica za kiruršku profilaksu

Ovo su smjernice za antimikrobnu perioperacijsku i periproceduralnu profilaksu pri elektivnim kirurškim zahvatima u bolesnika odrasle dobi. Namijenjene su prije svega anesteziolozima i kirurzima. Naglašavamo da je antimikrobna perioperativna profilaksa samo nadopuna kvalitetnoj pripremi bolesnika za zahvat, odgovarajućim mjerama asepse i antiseptice te dobroj kirurškoj tehnici.

2.1.2 Ciljevi izrade nacionalnih smjernica

Ciljevi izrade nacionalnih smjernica za kiruršku profilaksu jesu:

- smanjiti broj infekcija na mjestu kirurškog zahvata,
- smanjiti potrošnju antibiotika koji se koriste u kirurškoj profilaksi,
- uvesti u rutinsku praksu antimikrobni lijek za koji se dokazano zna da je učinkovit uz minimalan učinak na bolesnikovu mikrobiološku floru i s minimalnim nuspojavama.

2.1.3 Pitanja na koja bi trebale odgovoriti smjernice

1. U kojim zahvatima treba primijeniti antimikrobnu profilaksu?
2. Na koje su bakterijske uzročnike usmjereni lijekovi za profilaksu?
3. Koji lijek primijeniti u profilaksi kao lijek prvog izbora, odnosno koji se alternativni lijek može dati (u slučaju alergije na penicilin ili nedostupnosti lijeka prvog izbora)?
4. Kada, na koji način (doza, kojim putem) i koliko dugo primijeniti profilaktički lijek?
5. Koje su prednosti, a koji rizici profilakse?
6. Koji čimbenici odlučuju o učinkovitosti profilakse?
7. Kako provesti profilaksu i kako kontrolirati provedbu profilakse?

2.1.4 Pitanja na koja smjernice ne odgovaraju

1. Antimikrobna profilaksa u transplantacijskoj medicini.
2. Antimikrobna profilaksa (prilagodba doze) u dječjoj kirurgiji.
3. Prilagodba doze lijeka za antimikrobnu profilaksu u bubrežnom zatajenju.
4. Terapijska primjena antibiotika u urgentnim kontaminiranim ili prljavim zahvatima.
5. Preoperativni postupci koji imaju za cilj smanjiti rizik infekcije kirurške rane, a nisu povezani s davanjem antibiotika (npr. MRSA probir).
6. Ekonomska pitanja i „*cost-benefit*“ analize učinkovitosti profilakse.

2.2 Radna skupina za izradu smjernica

Članovi radne skupine za izradu smjernica za antimikrobnu profilaksu u kirurgiji i stručna društva koje zastupaju su (abecednim redom):

- Dr.sc. Dražen Belina, specijalist kardiokirurg, Hrvatsko kirurško društvo
- Prim. mr. sc. Ljiljana Betica-Radić, specijalist infektolog, Hrvatsko društvo za infektologiju
- Dr. sc. Suzana Bukovski-Simonoski, specijalist mikrobiolog, Referalni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike RH, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju
- Dr. Ivan Dobrić, specijalist kirurg, Hrvatsko kirurško društvo
- Dr. sc. Tomislav Đapić, specijalist ortoped, Hrvatsko ortopedsko društvo
- Dr. Lidija Erdelez, vaskularni kirurg, Hrvatsko kirurško društvo
- Prof. dr. sc. Igor Francetić- predsjednik radne skupine, specijalist interne medicine i kliničke farmakologije, Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i toksikologiju
- Dr. sc. Živko Gnjidić, specijalist neurokirurg, Hrvatsko društvo za neurokirurgiju
- Doc. dr. sc. Mirko Ivkić, specijalist otorinolaringolog, Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata
- Doc.dr.sc. Mladen Petrić, specijalist anesteziolog, Hrvatsko društvo anesteziologa
- Mr.sc. Marija Santini, specijalist infektolog, Hrvatsko društvo za infektologiju
- Mr.sc. Sanda Sardelić, specijalist mikrobiolog, Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike RH, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju
- Doc. dr. sc. Jasenka Škrlin, specijalist mikrobiolog, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju
- Prim. mr. sc. Vesna Tripković, specijalist mikrobiolog, Referentni centar za nozokomijalne infekcije RH, Hrvatsko društvo za medicinsku mikrobiologiju

2.3 Pretraživanje literature, snaga dokaza i razina preporuke

2.3.1 Pretraživanje literature

Smjernice su nastale nakon sustavnog pretraživanja literature dostupne na Internetu po pretraživačima Medline, Cochrane, Embase te OVID do 2008. godine.

Kako su radovi o epidemiologiji infekcija kirurškog područja i uzročnicima tih infekcija na području Republike Hrvatske vrlo rijetki, pisanje smjernica se poglavito temeljilo na postojećim međunarodno-priznatim smjernicama, meta-analizama, kontroliranim kliničkim studijama i preglednim člancima. U izradi ovih smjernica korištene su slijedeće publicirane smjernice:

1. **ASHP (American Society of Health System Pharmacists):** ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery,⁸
2. **CDC (Centers for Disease Control and Prevention):** Guideline for prevention of surgical site infection,⁹
3. **ISDA (Infectious Diseases Society of America):** Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures,¹⁰
4. **Medical Letter** Antimicrobial prophylaxis in surgery,¹¹
5. **Sanford Guide:** The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy,¹²
6. **SIS (Surgical Infection Society):** Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds,¹³
7. **SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).** Antibiotic prophylaxis in surgery,¹⁴
8. **SIP (Surgical Infection Prevention project).** Antimicrobial Prophylaxis for Surgery,¹⁵
9. **Antibiotics version 13. Prophylaxis: surgical.** (smjernice neprofitne organizacije Therapeutic Guidelines Limited, Australija).¹⁶
10. **Sistema nazionale linee guida - SNLG17. Perioperative prophylaxis in adults.** Guidelines, 2008.¹⁷

2.3.2 Snaga dokaza i razina preporuke

Definicije snage dokaza (statement of evidence) i stupnja preporuke (grade of recommendation) koje će se koristiti u ovim smjernicama preuzete su iz US Agency for Health Care Policy and Research i navedene u tablicama 1 i 2.¹⁸

Tablica 1. Definicije snage dokaza, modificirani po US Agency for Health Care Policy and Research¹⁸

Oznaka	Snaga dokaza
Ia	Dokaz na temelju meta-analiza randomiziranih kliničkih studija.
Ib	Dokaz na temelju barem jedne randomizirane studije
IIa	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije
IIb	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane quasi-eksperimentalne studije
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao što su komparativne, korelacijske ili prikazi slučaja
IV	Dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta

Tablica 2. Definicije razina preporuka, modificirani po US Agency for Health Care Policy and Research¹⁸

Oznaka	Razina preporuke
A	Zahtjeva makar jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje. (Snaga dokaza Ia, Ib)
B	Zahtjeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja. (Snaga dokaza IIa, IIb, III)
C	Zahtjeva dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta. Pokazuje nedostatak izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete. (Snaga dokaza IV)

3 DEFINICIJE PERIOPERATIVNE I PERIPROCEDURALNE PROFILAKSE

Perioperativna profilaksa znači primjenu antibiotika prilikom elektivnog kirurškog zahvata u bolesnika koji prethodno nema znakova infekcije u cilju sprječavanja nastanka infekcije na mjestu kirurškog zahvata (infekcije kirurškog mjesta; IKM).

Periproceduralna profilaksa znači primjenu antibiotika u cilju sprječavanja infekcije nakon invazivnih dijagnostičko-terapijskih postupaka u kirurgiji i drugim nekirurškim medicinskim područjima (npr. endoskopski zahvati).

Glavni je cilj antimikrobne profilakse smanjiti mikrobnu kontaminaciju u području kirurškog zahvata kako bi se prevenirao nastanak infekcije. Perioperativna i periproceduralna profilaksa namijenjene su prije svega sprječavanju nastanka infekcije na mjestu kirurškog zahvata, ali ne i drugih infekcija koje mogu nastati kao posljedica hospitalizacije (npr. hospitalne pneumonije).

4 KLASIFIKACIJA KIRURŠKIH ZAHVATA

Ove su smjernice namijenjene profilaksi u čistim-kontaminiranim i čistim zahvatima s ugradnjom protetskih materijala. Perioperativna antimikrobna profilaksa indicirana je svakako kod čistih zahvata kod kojih bi pojava infekcije imala teške posljedice, kao npr. u kardiovaskularnoj kirurgiji i u

zahvatima s ugradnjom protetskog materijala. Primjena antibiotika u kontaminiranim i septičkim zahvatima smatra se ranom terapijom.¹⁹

- **Čisti kirurški zahvat** je onaj u kojem nema upale i gdje ne dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog trakta. Tehnika ostaje aseptična do kraja postupka. Kod ovih operacija učestalost postoperacijskih infekcija ne prelazi 1,5%.
- **Čisti-kontaminirani kirurški zahvat** je onaj u kojem dolazi do otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog trakta bez značajnog istjecanja sadržaja iz organa (koloniziranih mikroorganizmima). Učestalost nastanka infekcija kod ovih zahvata je 7,7%.
- **Kontaminirani zahvat** je onaj u kojem dolazi do veće kontaminacije zbog otvaranja probavnog, bilijarnog ili genitourinarnog sustava te kod kojeg je došlo do izmjene aseptičkog postupka zbog greške ili tehničke potrebe. Učestalost postoperacijskih infekcija kod ovih zahvata iznosi oko 15%.
- **Septički ili „prljavi“ zahvat** jest onaj kod kojeg postoji perforacija probavne cijevi ili postoji apsces. Učestalost postoperacijskih infekcija doseže do 40%.

5 RIZIČNI ČIMBENICI ZA NASTANAK INFEKCIJE KIRURŠKE RANE

5.1 Opći i lokalni rizični čimbenici

Antimikrobnu profilaksu treba primjeniti u bolesnika s povećanim rizikom za infekciju zbog općih ili lokalnih čimbenika koji su prikazani u Tablici 3.²⁰

Tablica 3. Čimbenici povezani s povećanim rizikom za infekciju kirurške rane

Opći čimbenici	Lokalni čimbenici
Šećerna bolest	Strano tijelo
Uporaba kortikosteroida	Elektrokauterizacija
Pretilost	Injekcija adrenalina
Ekstremi dobi	Brijanje britvicom
Pothranjenost	Prethodno zračenje kirurškog područja
Nedavni kirurški zahvat	
Masivna transfuzija	
Multipli (3 ili više) preoperativni komorbiditet	
ASA klasifikacija 3, 4 ili 5	

5.2 Rizik povezan s komorbiditetom (ASA klasifikacija)

Prema smjernicama Američkog anesteziološkog društva (ASA), rizik nastanka infekcije rane povezan je s procjenom općeg stanja bolesnika i postojećih bolesti.²¹

ASA klasifikacija fizikalnog stanja bolesnika:

- 1 - zdrav pacijent,
 - 2 - bolesnik s blagom sustavnom bolešću,
 - 3 - bolesnik s teškom sustavnom bolešću, ograničenih aktivnosti,
 - 4 - bolesnik s teškom sustavnom bolešću, ozbiljno ugroženog života,
 - 5 - moribundni bolesnik s malom šansom za preživljavanje unutar 24 sata od operacije .
- Ako je ASA stupanj veći od 2, rizik nastanka infekcije kirurškog mjesta je povećan.

5.3 Rizik povezan s vrstom kirurškog zahvata

Rastući rizik za nastanak infekcije kirurške rane opisan je u poglavlju Klasifikacija kirurških zahvata (vidi Točka 4).

5.4 Rizik povezan s umetanjem protetskog materijala

Umetanje bilo kakvog protetskog implantata povećava rizik infekcije.²²

5.5 Rizik povezan s trajanjem operacijskog zahvata

Rizik infekcije kirurške rane izravno je proporcionalan trajanju kirurškog zahvata.^{8,11,16}

5.6 Rizik povezan s hipotermijom

U kolorektalnim operacijama hipotermija povećava rizik nastanka infekcija operativnog polja.²³

5.7 Rizik povezan s hiperglikemijom

Kontrola glikemije u kardiokirurških bolesnika dio je standardne brige za bolesnika koja ima za posljedicu smanjenje učestalosti infekcija kirurškog mjesta i moguće izravno utječe na ishod bolesnika. Intraoperativna kontrola glikemije povezuje se sa smanjenjem smrtnosti i komplikacija sternalnih rana u dijabetičara.^{24,25}

6 BAKTERIJSKI UZROČNICI INFEKCIJA KIRURŠKE RANE

Većina infekcija kirurške rane uzrokovana je bakterijama kojima je bolesnik koloniziran i koje su dio njegove fiziološke flore. Iznimno, u duže hospitaliziranih mogu se očekivati multiplo-rezistentni bolnički patogeni. U tablici 4 prikazani su najčešći izolati u infekcijama kirurškog mjesta.

Tablica 4. Najčešći uzročnici infekcija kirurške rane (po podacima NNIS za razdoblje 1990-1996)²⁶

	Uzročnik
1	<i>Staphylococcus aureus</i>
2	Koagulaza-negativni stafilokoki (CONS)
3	<i>Enterococcus</i> spp.
4	<i>Escherichia coli</i>
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
6	<i>Enterobacter</i> spp.
7	<i>Proteus mirabilis</i>
8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
9	<i>Streptococcus</i> spp.
10	<i>Candida albicans</i>

Dalje u tekstu, ovisno o vrsti kirurškog zahvata, navedeni su očekivani uzročnici infekcija na koje se usmjerava profilaksa.

7 KLASIFIKACIJA INFEKCIJA KIRURŠKE RANE^{23,27,28}

- **Površinska incizijska infekcija** - javlja se unutar 30 dana od operacije, zahvaća samo kožu i potkožno tkivo na mjestu incizije i najmanje jedno od navedenog:
 1. purulentni iscjedak,
 2. mikroorganizam izoliran iz aseptično uzetog uzorka,
 3. najmanje jedan od sljedećih simptoma:
 - bol ili bolna osjetljivost,
 - otok,
 - crvenilo,
 - toplina.
 4. dijagnozu površinske infekcije koju je postavio kirurg ili nadležni liječnik.

- **Duboka incizijska infekcija** - javlja se unutar 30 dana od operacije (do godine dana uz implantat), zahvaća i duboko incidirano tkivo uz najmanje jedno od navedenog:
 1. purulentni iscjedak iz dubine incizije (ali ne organa ili međuorganskog prostora)
 2. dehiscijencija nastala spontano ili otvaranjem sutura, a bolesnik ima jedan od sljedećih simptoma:
 - vrućicu
 - lokaliziranu bol
 - crvenilo
 - toplinu.
 3. apsces pri izravnoj inspekciji, reoperaciji ili prema radiološkom/histološkom nalazu
 4. dijagnozu duboke incizijske infekcije koju je postavio kirurg ili nadležni liječnik

- **Infekcija organa/međuorganskih prostora** - javlja se unutar 30 dana od operacije (do godine dana uz implantat), zahvaća organe ili međuorganske prostore koji su bili izloženi operaciji (otvarani, manipulirani) uz najmanje jedno od navedenog:
 1. purulentni iscjedak iz drena postavljenog u organ/prostor
 2. mikroorganizam izoliran iz aseptično uzetog uzorka tkiva ili tekućine organa/prostora
 3. apsces pri izravnoj inspekciji, reoperaciji ili prema radiološkom/histološkom nalazu
 4. dijagnozu infekcije organa/međuorganskog prostora koju je postavio kirurg ili nadležni liječnik

Ako infekcija zahvaća i površinski i duboki dio incizije, tretira se kao duboka incizijska. Ako se infekcija organa ili organskog prostora drenira kroz inciziju tretira se kao duboka incizijska.

8 ANTIBIOTICI U KIRURŠKOJ PROFILAKSI

8.1 Učinkovitost antimikrobne profilakse u kirurgiji

Antimikrobna profilaksa u kirurgiji smanjuje incidenciju infekcija kirurške rane. Na taj način se istodobno smanjuje postoperativni morbiditet i mortalitet.⁶

8.2 Izbor antibiotika

Antibiotik izabran za profilaksu trebao bi djelovati na najčešće uzročnike infekcija kirurškog mjesta, ali ne mora nužno djelovati na sve moguće uzročnike. Izbor antimikrobnog lijeka najviše ovisi o anatomskom smještaju kirurškog zahvata. Osim toga, lijek koji se koristi u profilaksi treba se razlikovati od lijekova koji se koriste u terapiji u istom anatomskom području kako bi se spriječio nastanak rezistencije i sačuvali oni lijekovi koji su učinkoviti u liječenju infekcija pojedinog anatomskog područja.

Nekoliko publiciranih smjernica¹⁴⁻¹⁷ navodi da je za sve čiste i većinu čistih-kontaminiranih zahvata (u kojima je glavni problem bakterijska kontaminacija s kože) **cefazolin** lijek prvog izbora zbog izvrsnog djelovanja na gram-pozitivne koke koji uglavnom čine kontaminaciju s kože. Međutim, kada je moguća i kontaminacija aerobnim gram-negativnim uzročnicima (npr. za vrijeme zahvata na želucu i na žučnom sustavu, pri urološkim zahvatima), preporučuju se i cefalosporini II. generacije (cefuroksim). Ako je moguća kontaminacija anaerobnim uzročnicima, npr. tijekom kolorektalnih, ginekoloških i zahvata u području glave i vrata, preporuča se primjena antibiotika s djelovanjem na anaerobne bakterije.²⁹

Cefalosporini III. generacije ne preporučuju se u perioperativnoj profilaksi jer njihov široki spektar uključuje i one uzročnike koji su rijetko odgovorni za kirurške infekcije, induciraju rezistenciju u nekih enterobakterija, dokazano djeluju i na veću učestalost postantibiotskog kolitisa, a osim toga su i skuplji od cefalosporina I. i II. generacije.^{30,31}

Ako bolesnik već prima antibiotik koji djeluje na ciljne mikroorganizme za taj kirurški zahvat, profilaksa nije potrebna.

8.2.1 Glikopeptidi (vankomicin) u profilaksi

Kako bi se izbjegla selekcija vankomicin-rezistentnog enterokoka i vankomicin-umjereno osjetljivog stafilokoka **ne preporučuje se rutinska primjena vankomicina** u perioperativnoj profilaksi.

Međutim, vankomicin ipak ima svoje mjesto u sljedećim okolnostima^{9,16,32,33}

- ako bolesnik dolazi iz bolnice ili staračkog doma u kojima je udio MRSA izolata >30%,
- ako je iz anamneze poznato da je bolesnik inficiran/koloniziran ili je bio inficiran/koloniziran s MRSA,
- ako bolesnik ide na veći kirurški zahvat (zahvat koji traje >3h), a postoji rizik za MRSA infekciju (bolesnici hospitalizirani duže od 5 dana),
- bolesnici alergični na peniciline i cefalosporine (anafilaktički šok ili urtikarija),
- hospitalizirani unutar godinu dana uz prethodnu MRSA infekciju ili kolonizaciju.

8.2.2 Alergija na penicilin

U bolesnika s **dokazanom alergijom na penicilin** (anafilaksija, urtikarija ili osip neposredno nakon penicilinskog pripravka) ne smije se dati β -laktamski antibiotik^{34,35}. Osip koji se javio nakon 72 sata od primanja penicilina vjerojatno ne ukazuje na alergiju. Smjernice navode lijek izbora u ovih bolesnika (alternativni lijek u tablicama).

Razina preporuke: B

Snaga dokaza: IIb

8.3 Način davanja antibiotika

Preporuča se intravenska primjena antibiotika. Ovaj način davanja antibiotika može pouzdano osigurati odgovarajuću koncentraciju lijeka u krvi i tkivima tijekom kirurškog zahvata. Apsorpcija lijeka nakon peroralne ili intramuskularne primjene je individualno različita.

Iznimno se u nekim urološkim zahvatima antibiotska profilaksa daje peroralno.

Razina preporuke: C

Snaga dokaza: IV

8.4 Vrijeme davanja antibiotika^{16,36}

Antibiotik se optimalno daje 30 minuta prije incizije. Iznimke među lijekovima preporučenima u ovim smjernicama su vankomicin, koji treba dati u sporoj infuziji koju treba završiti jedan sat prije incizije,

odnosno s infuzijom treba započeti unutar 3 sata od incizije te ciprofloksacin koji treba dati u sporu infuziji koju treba završiti 2 sata prije incizije.

Razina preporuke: A

Snaga dokaza: Ia

8.5 Trajanje profilakse^{36,37}

Kritično vrijeme za nastanak infekcije na mjestu kirurškog zahvata predstavljaju 4 sata od ulaska bakterija u ranu. Perioperativna antimikrobna profilaksa ima za cilj osigurati optimalnu koncentraciju lijeka u plazmi i izvanstaničnoj tekućini potencijalno kontaminiranih tkiva za vrijeme trajanja zahvata i nekoliko sati nakon zatvaranja rane. Stoga se smatra da je **jedna doza antibiotika dovoljna**.

Davanje još jedne doze antibiotika treba razmotriti kada zahvat traje dulje od dvostukog poluvremena eliminacije ($T_{1/2}$) antibiotika (npr. ako se daje cefazolin u prolongiranim zahvatima treba dati drugu dozu nakon 3 sata).

Razina preporuke: B

Snaga dokaza: IIb

8.6 Doza antimikrobnog lijeka

Doza antimikrobnog lijeka koji se daje u profilaksi uobičajena je terapijska doza lijeka⁹.

Antibiotik treba dati u dozi koja je proporcionalna bolesnikovom indeksu tjelesne mase, odnosno težini. Studije u bolesnika iznad 85 kg ukazuju na potrebu dvostruke doze cefazolina (2 g) u perioperativnoj profilaksi kako bi koncentracija lijeka u krvi i tkivima bila iznad minimalne inhibicijske koncentracije.³⁸

Razina preporuke: B

Snaga dokaza: IIb

8.7 Gubitak krvi, tekućine i odnos s profilaksom³⁹⁻⁴¹

U odraslih je bolesnika utjecaj gubitka krvi ili nadoknade tekućine na serumsku koncentraciju lijeka koji se daje u profilaksi zanemariv. Ipak, ako je gubitak krvi veći od 1500 ml ili postoji hemodilucija do 15 ml/kg, potrebno je dati dodatnu dozu profilaktičkog antibiotika.

Razina preporuke: B

Snaga dokaza: IIb

8.8 Rizici profilakse

I pravilna upotreba antibiotika u perioperativnoj profilaksi može utjecati na pojavu *Clostridium difficile* kolitisa.²⁹ Antibiotička profilaksa u kirurgiji može utjecati na rezistenciju bakterija na antibiotike.⁴² Uvijek postoji rizik povezan s alergijom na antibiotik u profilaksi.³⁴

9 PROVEDBA SMJERNICA

9.1 Praktični aspekti provedbe nacionalnih smjernica

Budući da će se smjernice provoditi na kirurškim odjelima, kirurzi i anesteziolozi moraju se dogovoriti o izboru lijeka za pojedinog bolesnika. Preporuka je da se, ovisno o običaju ustanove, lijek odabere dan prije operacije kako bi bio na raspolaganju anesteziologu prije operativnog zahvata. U slučaju infuzije vankomicina s istom bi trebalo započeti još dok je bolesnik na odjelu budući da infuzija mora završiti jedan sat prije incizije.

Bilo bi preporučljivo i korisno da bolnica ima internu kontrolu provedbe profilakse koja će utvrditi:

- kada se daje profilaksa,
- koji antibiotik, u kojoj dozi i koliko dugo,
- nastale infekcije kirurškog mjesta.

Za provjeru implementacije smjernica preporuča se u suradnji s timom za kontrolu bolničkih infekcija izraditi:

- obrazac narudžbe antibiotika za profilaksu
- obrazac peri- i postoperativnog praćenja - antimikrobne profilakse i infekcije kirurškog mjesta.

Infekcija kirurškog mjesta je bolnička infekcija pa kao takva podliježe zakonskoj obvezi prijavljivanja.⁴³

Prva revizija smjernica predviđena je 2011. godine.

9.2. Pilot provedba smjernica

Za pilot provedbu smjernica određena je Opća bolnica Dubrovnik, gdje su smjernice praktično primijenjene u dvomjesečnom razdoblju tijekom 2008. godine.

10 SMJERNICE ZA PERIOPERATIVNU I PERIPROCEDURALNU PROFILAKSU PO ANATOMSKIM PODRUČJIMA

10.1 Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata⁴⁴⁻⁴⁹

Kod čistih kirurških postupaka na glavi i vratu (disekcije vrata, parotidektomije, tiroidektomije i sl.) rizik nastanka postoperativnih infekcija rane u uobičajenim uvjetima je od 1-5%. Zbog toga se rutinska antimikrobna profilaksa ne preporučuje.

Većina operacija u otorinolaringologiji i kirurgiji glave i vrata spada u kategoriju čistih-kontaminiranih operacija kod kojih se pod kontroliranim uvjetima pristupa kroz sluznicu usne šupljine, ždrijela, respiratornog ili probavnog puta. Učestalost infekcija kod ovih operacija je od 8-11%, a kod velikih, opsežnih zahvata na glavi i vratu čak 28-87%. Zbog toga je za ovu skupinu operacija svakako indicirana rutinska antimikrobna profilaksa.

Tablica 5. Otorinolaringologija i kirurgija glave i vrata – antimikrobna profilaksa

Zahvat/postupak	Vjerojatni patogeni	Lijek izbora	Alternativa	Opaska	Razina preporuke
Velike operacije glave i vrata, kontaminirane: (transmukozne) Glosektomije, maksilektomije, laringektomije, faringektomije, kompozitne resekcije, složene plastično-rekonstruktivne tehnike	Gram poz. koki (stafilokoki, streptokoki), gram neg. bacili (enterobakterije), anaerobi	cefazolin 1g iv. + metronidazol 500 mg iv	klindamicin 600mg iv. + gentamicin 120 mg iv.		A
Operacije glave i vrata, čiste: Disekcije vrata, tiroidektomije, parotidektomije, operacije submandibularnih žljezda				rutinski profilaksa nepotrebna	C
Operacije baze lubanje	Gram poz. koki (stafilokoki, streptokoki), gram neg. bacili (enterobakterije), anaerobi	cefazolin 1g iv. + metronidazol 500 mg iv.	klindamicin 600mg iv. + gentamicin 120 mg iv.		
Operacije nosa i paranazalnih sinusa	Stafilokoki, difteroidi, enterobakterije	cefazolin 1g iv.	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv.	profilaksa kod tamponade nosa smanjuje rizik nastanka sinuitisa	A
Rinoplastika /septorinoplastika				nije dokazana učinkovitost profilakse	C

Frakture mandibule i kostiju lica	Stafilokoki, streptokoki, gram-negativni bacili (enterobakterije), anaerobni koji	cefazolin 1g iv.	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv.	rizik od infekcija sličan kod otvorenih i zatvorenih redukcija	A
Operacije kože i površnih mekih tkiva glave i vrata, rascjepi usana i nepca				rutinski profilaksa nepotrebna	A
Tonzilektomija i adenoidektomija				rutinski profilaksa nepotrebna	C
Operacije uha (čiste)				rutinski profilaksa nepotrebna	A

10.2 Neurokirurgija⁵⁰⁻⁵³

Pri implantaciji stranog tijela (shunt ili graft), najčešći uzročnici infekcija kirurškog mjesta su *Staphylococcus aureus* i koagulaza negativni stafilocoki. Iako je 2/3 koagulaza negativnih stafilokoka meticilin rezistentno, profilaksa s β -laktamskim antibioticima se još uvijek smatra odgovarajućom.

Profilaksa je uobičajena kod **kraniotomija** samo u prolongiranim operacijama, reeksploracijama i mikrokirurgiji ili **inserciji prostetičkog materijala** npr. akrilne pločice.

Antimikrobna profilaksa nije indicirana kod likvoreje radi traume.

Nema konsenzusa za profilaktičko davanje antibiotika kod **ICP monitoringa** (kolonizacija shunta je mnogo češća nego klinički signifikantna infekcija npr. ventrikulitis ili meningitis).

Tablica 6. Neurokirurgija – antimikrobna profilaksa

Zahvat/procedura	Vjerojatni patogeni	Lijek izbora	Alternativa	Opaska	Razina preporuke
Kraniotomija	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagulaza negativni stafilokoki	cefazolin 1 g iv. (zatim svaka 3 h dok traje operacija + 3 h nakon) /24 h	klindamicin 600 mg iv. + 1 doza nakon 3 sata ili vankomicin 1 g iv. u sporoj infuziji kroz 60'	Cefazolin ne prolazi hematoencefalnu barijeru, ali su infekcije uglavnom u mekim čestima glave	A
Postavljanje CSF shunta	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagulaza negativni stafilokoki	cefazolin* 1 g iv.		-rutinska profilaksa nepotrebna * samo u slučajevima gdje je rizik infekcije visok (~15%)	A
ICP monitoring		cefuroksim 1,5 mg iv. -svakih 8 sati (max. 3 doze)		Vrijednost profilaksae dvojbeno	
Zahvati koji uključuju prolaz kroz oralnu ili faringealnu sluznicu	fiziološka flora usne šupljine	cefazolin 1 g iv. + klindamicin 300 mg iv. prije op. + 8 h nakon op., a unutar 24	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv		
Spinalna kirurgija	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagulaza negativni stafilokoki	cefazolin 1 g iv.		Vrijednost profilakse dvojbeno	

Laminektomija	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagulaza negativni stafilokoki			Vrijednost profilakse dvojbena	
Diskektomija	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagulaza negativni stafilokoki	cefazolin 1 g iv.			C
Implantacija stranih tijela	<i>Staphylococcus aureus</i> , koagulaza negativni stafilokoki	cefazolin 1 g iv.	vankomicin 1 g iv. u sporij infuziji		
Penetrantna trauma	Stafilokoki, streptokoki, gram-negativni bacili, anaerobi	ceftriakson 2 g iv. + klindamicin 600 mg iv.			

10.3 Kardiorakalna kirurgija

U Tablici 7 navedeni su zahvati u kardiorakalnoj kirurgiji u kojima je vrijednost antimikrobne profilakse nedvojbeno dokazana.

Tablica 7. Zahvati u kardiorakalnoj kirurgiji kod kojih je antimikrobna profilaksa učinkovita

Kardijalna kirurgija	Torakalna kirurgija
Zamjena/ugradnja umjetnih zalistaka	Lobektomija, pulmektomija
Ugradnja srčanih prenosnica	
Ugradnja trajnog stimulatora srca	

Profilaksa nije potrebna pri dijagnostičkim kateterizacijama srca.

Trajanje profilakse u kardijalnoj kirurgiji je još uvijek dvojbeno.^{54, 55} Danas je još uobičajeno da profilaksa traje do 48 h dok se ne izvade torakalni drenovi i centralni kateteri⁵⁵. Society of Thoracic Surgeons na temelju analize postojeće literature preporučuje da se antimikrobna profilaksa nastavi kroz 24-48 sati.⁵⁶

10.3.1. Preoperativna eliminacija stafilokoknog nosnog kliconoštva

Rutinska profilaksa mupirocinom se preporuča za sve bolesnike koji se podvrgavaju kardiokirurškim zahvatima u nedostatku dokumentiranog negativnog nalaza za kolonizaciju s MRSA.³³

Tablica 9. Kardiorakalna kirurgija – antimikrobna profilaksa

Zahvat/procedura	Vjerojatni patogen	Lijek izbora	Alternativa	Opaska	Razina preporuke
Zamjena/ugradnja umjetnih zalistaka Ugradnja srčanih premosnica Kardiovaskularni zahvati	<i>S. aureus</i> , koagulaza negativni stafilokoki	cefazolin 1g iv., ponoviti dozu ako operacija traje duže od 3 sata***	Vankomicin 1g u sporoj infuziji (60’); infuziju završiti 1h prije incizije	Za izbor vankomicina vidjeti uvodne napomene (Poglavlje 8.2.1)	B
Ugradnja trajnog stimulatora srca	<i>S.aureus</i> , koagulaza negativni stafilokoki	cefazolin 1g iv.	Vankomicin 1g u sporoj infuziji (60’); infuziju završiti 1h prije incizije		A
Lobektomija, pulmektomija	<i>S.aureus</i> , koagulaza negativni stafilokoki, streptokoki	cefazolin 1g iv.	Vankomicin 1g u sporoj infuziji (60’); infuziju završiti 1h prije incizije ili klindamicin 600 mg iv.		A

*** upotreba jedne ili više doza antibiotika je još uvijek predmet rasprave s obzirom na nastanak infekcija kirurškog mjesta zbog pomanjkanja dobro postavljenih studija koje bi to opovrgle ili postavile. Niti jedna postojeća međunarodna preporuka ne preporučuje decidirano jednu dozu u profilaksi niti striktno vremenski ograničava profilaksu.

10.4 Kirurgija gastrointestinalnog sustava

Procjenjuje se da je 2 do 5 % ekstraabdominalne kirurgije i do 20% intraabdominalne kirurgije komplicirano infekcijom rane kirurškog mjesta.

Pristup perioperativnoj antimikrobnoj kirurškoj profilaksi pri operativnim zahvatim na gastrointestinalnom traktu ovisiti će o dijelu gastrointestinalnog sustava na kojem se izvodi kirurški zahvat.

U slučaju opažanja peritonitisa za vrijeme operacije ili nastanka većeg peritonealnog zasijavanja, kod pacijenta se prelazi na antibiotsku terapiju^{8,9,14-16}.

10.4.1 Kirurgija gornjeg gastrointestinalnog trakta, kirurgija bilijarnog trakta, kolorektalna kirurgija, apendektomija, laparoskopna kirurgija

10.4.1.1 Gornji dio gastrointestinalnog trakta – jednjak, želudac, dvanaesnik

Budući da niska pH vrijednost sadržaja želuca djelotvorno sprječava bakterijsku kolonizaciju, uporaba preparata koji podižu vrijednost pH (primjerice inhibitora protonske pumpe) može u želucu bolesnika povećati broj mikroorganizama, te tako posljedično povećati učestalost postoperativnih infekcija.^{8,57}

10.4.1.2 Bilijarni trakt – žučna vrećica, resekcija jetre

Rizik infekcije pri kirurškom zahvatu na bilijarnom traktu je relativno nizak budući da je bilijarni trakt uobičajeno sterilan. Povećeni rizik IKM za vrijeme operativnog zahvata na bilijarnom traktu moguće je ukoliko su u žuči prisutne bakterije zbog, primjerice, opstrukcije u žučnom mjehuru. Meta-analiza 42 randomizirane kontrolne studije pokazala je da primjena perioperativne antimikrobne kirurške profilakse pri kirurškom zahvatu na bilijarnom traktu značajno smanjuje broj infekcija kirurškog mjesta (15% IKM u kontrolnoj grupi prema 6% IKM u grupi s primijenjenom profilaksom).⁵⁸

10.4.1.3 Donji dio gastrointestinalnog trakta – kolorektalni operativni zahvati - debelo crijevo i završno crijevo

Infekcija kirurškog mjesta nakon operativnog zahvata na kolorektalnom dijelu gastrointestinalnog trakta su vrlo česte (visoki rizik) zbog velikog broja mikroorganizama prisutnih u debelom crijevu i rektumu, a praćena je i visokom smrtnošću zbog posljedičnih apscesa i sepse.

Stoga je, uz obveznu perioperativnu antibiotsku profilaksu, potrebno 1 dan prije operativnog zahvata mehanički isprazniti crijevo primjenom mehaničkog čišćenja^{8, 59-62}.

10.4.1.4 Apendektomija

Perioperativnu antimikrobnu kiruršku profilaksu treba provesti kod nekomplikirane upale slijepog crijeva (kada nema perforacije ili gangrene, odnosno eventualno peritonitisa ili stvaranja apscesa) unatoč tome što je rizik infekcije kirurškog mjesta kod ovakvog zahvata nizak. Razlog preporuke PAKP pri ovom zahvatu je nepoznato preoperativno stanje slijepog crijeva.⁶²

10.4.2 Endoskopski postupci

Nema dokaza koji govore da pacijenti koji idu na rutinsku gornju ili donju gastrointestinalnu endoskopsku operaciju trebaju antibiotsku profilaksu. Međutim, pacijenti koji idu na zahvate/procedure koje imaju višu incidenciju bakterijemije (npr. one koje uključuju bilijarni trakt, skleroterapiju, ezofagealnu dilataciju ili endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju (ERCP) mogu imati korist od periproceduralne antibiotske profilakse, premda je pitanje još uvijek predmet rasprave.^{63, 64}

10.4.3 Reparacije hernije

Antibiotska profilaksa je indicirana samo kod operacije hernije s mrežicom.⁶⁵⁻⁶⁸

Tablica 10. Kirurgija gastrointestinalnog sustava – antimikrobna profilaksa

Zahvat/procedura	Vjerojatni patogen	Lijek izbora	Alternativna terapija	Opaska	Razina preporuke
Dilatacija ezofagusa ili skleroterapija	Enterobakterije, gram-pozitivni koki, ponekad anaerobi	cefazolin 1 g iv.	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv.	Klindamicin se može primijeniti u bolesnika s dokumentiranom alergijom na penicilin ili cefalosporine	C
Zahvati na želucu	Enterobakterije, gram-pozitivni koki, ponekad anaerobi	cefazolin 1 g iv.	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv.	Samo za bolesnike s rizikom: anacidni želučani sok, primjena antacida; opsežno krvarenje u želudac, >65 godina, neoplazma želuca, ekstremna debljina	A
Zahvati na bilijarnom traktu	Enterobakterije, gram-pozitivni koki, anaerobi	cefazolin 1g iv.	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv.	Samo za bolesnike s rizikom: akutni kolecistitis, opstruktivski, ikterus, koledoholitijaza, >65 godina, disfunkcionalni žučnjak	A
Kolorektalni operativni zahvati	Enterobakterije, gram-pozitivni koki, anaerobi	cefazolin 1g iv. + metronidazol 500 mg iv.	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv.	Obavezno mehaničko čišćenje	A
Apendektomija	Anaerobi, enterobakterije, gram-poz. koki	cefazolin 1g iv. + metronidazol 500 mg iv.	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 120 mg iv.	Bez perforacije	A
Laparotomija, adhezioliza,				Profilaksa nije opravdana	

splenektomija (zahvati bez otvaranja GI trakta)					
Laparoskopska kolecistektomija				Profilaksa nije opravdana	C
ERCP		ciprofloxacín po 750 mg 60-90 min prije postupka		Upitna rutinska uporaba antibiotske profilakse Samo za bolesnike s kolestazom	C
Herniotomija bez protetskog materijala				Profilaksa nije opravdana	A
Herniotomija s protetskim materijalom	Gram-poz. koki, enterobakterije	cefazolin 1g iv. + metronidazol 500 mg iv.			A

10.5 Vaskularna kirurgija⁶⁹⁻⁷⁷

Infekcije kirurškog mjesta koje nastanu nakon operativnog zahvata na kardiovaskularnom sustavu (KVS) praćene su visokom smrtnošću. Visoki rizik vezan je posebice uz ugradnju implantata. Infekcija implantata se javlja u 1-6% slučajeva i dovodi do smrti u visokom postotku (npr. infekcije aortalnog grafta i do 80%) ili do gubitka ekstremiteta. Stoga primjena perioperativne antimikrobne profilakse značajno smanjuje učestalost infekcija nakon operativnih zahvata na KVS-u. Faktori rizika za postoperativnu infekciju kirurškog mjesta nakon operativnog zahvata na kardiovaskularnom sustavu su:

- operativni zahvat na donjim ekstremitetima
- odgođeni operativni zahvat nakon hospitalizacije

Rizik infekcije raste u vaskularnoj kirurgiji još i s:

- ranijim operativnim zahvatom na KVS-u
- dužinom boravka u bolnici
- prilikom hitnih zahvata
- „re do“ procedurama
- drugim (udaljenim) infekcijama na tijelu (npr. rane na stopalu)
- pridruženim bolestima i stanjima (malnutricija, životna dob >80 godina, dijabetes, maligna bolest, imunodeficijencija).

Tablica 11. Vaskularna kirurgija – antimikrobna profilaksa

Zahvat/procedura	Vjerojatni patogen	Lijek izbora	Alternativna terapija	Opaska	Razina preporuke
Zahvati na krvnim žilama: abdominalna aorta, velike krvne žile (osim karotida i brahijalnih) s ugradnjom sintetske proteze	Gram-poz. koki, enterobakterije, anaerobi	cefazolin 1 g iv. (+ mertolidazol 500 mg iv. ili klindamicin 600 mg iv. ako je incizija između pupka i gornjeg bedra) – ako operacija traje > 3 h još 1 g cefazolina	vankomicin 1 g iv. u sporoj infuziji (60'), završiti 1 h prije incizije	Indikacije za davanje vankomicina vidjeti u uvodnom dijelu (Poglavlje 8.2.1)	A
Ugradnja endoluminalne proteze (torako-abdominalna aorta i zdjelične arterije)	Gram-poz. koki, enterobakterije, anaerobi	cefazolin 1 g iv. (+ mertolidazol 500 mg iv. ili klindamicin 600 mg iv. ako je incizija između pupka i gornjeg bedra) – ako operacija traje > 3 h još 1 g cefazolina	vankomicin 1 g iv. u sporoj infuziji (60'), završiti 1 h prije incizije		A
Ugradnja "covered" stenta u periferne arterije	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	cefazolin 1 g iv.	vankomicin 1 g iv. u sporoj infuziji (60'), završiti 1 h prije incizije		A

10.6 Urologija^{8, 9, 14-16, 78}

Svi su transureteralni zahvati (transuretralna resekcija prostate, dilatacija uretre, ekstrakcija kamenca) opterećeni istim mikroorganizmima. To su *E. coli* i drugi gram-negativni bacili, rjeđe enterokoki. Kod suprapubične (transvezikalne) resekcije prostate najčešći uročnik infekcije kirurškog mjesta je *S. aureus*.

Najčešća komplikacija uroloških zahvata je bakterijuriya koja se javlja u 0-54% slučajeva, dok je sepsa vrlo rijetka.

Rizični čimbenici za nastanak infekcija nakon uroloških zahvata su: dob >65 godina, dugi preoperativni boravak u bolnici, bakterijuriya prije zahvata, dužina preoperativne i postoperativne kateterizacije uretre te način irigacije. Rizik je jednak kod operacija benignih i malignih bolesti prostate.

Glavni ciljevi antimikrobne profilakse su: prevencija infekcije operativne rane, prevencija postoperativne bakterijuriye te prevencija sepse.

Tablica 12. Urologija – antimikrobna profilaksa

Zahvat/procedura	Vjerojani patogen	Lijek izbora	Alternativa	Opaska	Razina preporuke
Transuretralna resekcija prostate	<i>E. coli</i>	ciprofloksacin 500 mg po. ili 200 mg iv. 2 h prije zahvata	cefazolin 1 g iv. ili koamoksiklav 1 g po.	U bolesnika s povećanim rizikom za infekciju (dob >65 g, dijabetes, opetovani urinarni infekti) prije operacije obvezno napraviti mikrobiološku pretragu urina. Uzorak mora biti sterilan. Ako je urinokultura pozitivna treba dati terapiju prema antibiogramu i pokušati sterilizirati urin.	A
Transvezikalna resekcija prostate (sterilna mokraća)	<i>S. aureus</i>	cefazolin 1 g iv.			A
Transrektalna biopsija prostate	Enterobakterije	ciprofloksacin 500 mg po. 2 h prije zahvata.		Za bolesnike s dijabetesom i anamnezom prostatitisa profilaksu započeti 24 h prije biopsije i završiti dan nakon biopsije (ukupno 3 dana)	A
Cistouretroskopija s manipulacijom Ekstrakorporalna šok valna litotripsija (ESLW) Uretroskopija	Enterobakterije, enterokoki	ciprofloksacin 500 mg po. 2 h prije zahvata	cefazolin 1 g mg iv. ili koamoksiklav 1 g po.	U rizičnih bolesnika.	C
Otvorena ili laparoskopjska kirurgija urotrakta					

Bez prodora u uro-trakt	<i>S. aureus</i>	cefazolin 1 g iv.		Samo kod bolesnika s povećanim rizikom. Vidjeti gore.	C
S prodorom u uro-trakt	Enterobakterije, enterokoki, <i>S. aureus</i>	cefuroksim 750 mg iv.	ciprofloksacin 200 mg iv.		C
Urološki zahvati prilikom kojih su zahvaćena crijeva	Enterobakterije, enterokoki, <i>S. aureus</i> , anaerobi	cefuroksim 750 mg iv.	ciprofloksacin 200 mg iv. ili piperacilin/tazobaktam 4,5 g iv.	Podrazumijeva: transureteralna resekcija tm mjehura ili biopsija, resekcija prostate, fulguracija, uklanjanje stranog tijela, dilatacija uretre, uretrotomija ili instrumentacija uretera uključujući kateterizaciju ili postavljanje odnosno uklanjanje stenta.	C

10.7 Ginekologija i opstetricija^{8, 9, 14-16, 79-81}

Učestalost infekcija nakon transvaginalne ili transabdominalne histerektomije ovisi o dužini operativnog zahvata, dijabetesu, debljini, anemiji, pothranjenosti, a kreće se od 14-57% ovisno o faktorima rizika. Uz perioperativnu profilaksu učestalost infekcija nakon histerektomije manja je od 10%.

Učestalost postpartalnih infekcija nakon carskog reza kreće se od 5-15%. U žena s faktorima rizika (neuhranjenost, produženi porod, ruptura membrana, mnogobrojne vaginalne inspekcije) učestalost je veća (i do 85%), a glavni faktor rizika je ruptura plodnih ovoja koja traje dulje od 6 sati.

Vrijednost profilaktičke primjene antimikrobnih lijekova u arteficijelnom pobačaju to je veća što je više faktora rizika za infekciju (više spolnih partnera, upalna bolest zdjelice, pozitivan bris na klamidiju, intrauterini uložak).

Tablica 13. Ginekologija i opstetricija – antimikrobna profilaksa

Zahvat/procedura	Vjerojatni patogeni	Lijek izbora	Alternativa	Opaska	Razina preporuke
Histerektomija vaginalna ili abdominalna	Streptokoki, enterokoki, stafilocoki, <i>E. coli</i> , anaerobi	cefazolin 1 g iv.	klindamicin 600 mg iv. + gentamicin 1,5 mg/kg iv. ili ciprofloksacin 400 mg iv.		A
Carski rez (rano prsnuće vodenjaka)	Endometritis: flora vagine; aerobni i anaerobni streptokoki, enterokoki, stafilocoki, crijevni gram-negativni bacili, gram-negativni anaerobi. Infekcija rane: stafilocoki	cefazolin 2 g iv. nakon podvezivanja pupkovine	klindamicin 600 mg iv. ili metronidazol 500 mg iv. nakon podvezivanja pupkovine		A za visoki rizik B za niski rizik
Pobačaj					
prvi trimestar	Streptokoki, <i>C. trachomatis</i> , <i>U.urealyticum</i> , enterokoki, <i>E. coli</i> , anaerobi	doksiciklin 100mg po prije zahvata i 200mg po 30 min nakon zahvata ili cefazolin 1 g iv. prije zahvata	metronidazol 500 mg iv. preoperativno, a zatim 500 mg svakih 8 h (do 24 h)	U žena s posebnim rizikom: više seksualnih partnera, upalna bolest zdjelice u anamnezi, intrauterini uložak	

drugi trimestar		cefazolin 1 g iv.			
dilatacija cerviksa i kiretaža		cefazolin 1 g iv.			

10.8 Ortopedija^{8, 9, 82-87}

Antibiotska profilaksa je indicirana kod svih zahvata koji uključuju ugradnju stranog materijala te kod onih zahvata kod kojih bi eventualna postoperativna infekcija imala vrlo teške posljedice za samog bolesnika. To su: ugradnja proteze i osteosintetskog materijala, osteotomija i artrodeza dugih kostiju i velikih zglobova, operacije kuka, spondilodeze te operacije koje traju duže od dva sata.

Bolesnici koji idu na tzv. «čiste» ortopedske zahvate (operacije koljena, šake i stopala i laminektomije sa ili bez fuzije) i koji ne uključuju ugradnju implantata, ne trebaju primiti antimikrobnju profilaksu. Niska incidencija infekcija i postoperativnih komplikacija, ne opravdava trošak i moguće nuspojave primjene antimikrobne profilakse u navedenim slučajevima.

Tablica 124Ortopedija – antimikrobna profilaksa

Vrsta zahvata	Vjerojatni patogen	Lijek izbora	Alternativna terapija	Opaska	Razina preporuke
Implantacija umjetnih zglobova	<i>S.aureus</i> , koagulaza negativni stafilocoki	cefazolin 1g iv.	vankomicin 1g iv. ili klindamicin 600-900mg iv.		A
Zatvorena fraktura i otvorena fraktura I. stupnja	<i>S.aureus</i> , koagulaza negativni stafilocoki	cefazolin 1g iv.			
Otvorena fraktura II. stupnja i unutarnja fiksacija	<i>S.aureus</i> , koagulaza negativni stafilocoki, enterobakterije, streptokoki			Nema profilakse (kontaminirana rana). Potrebno primjeniti ranu terapiju.	A
Artroskopski zahvati				Profilaksa nepotrebna	C
Amputacija ekstremiteta	<i>S. aureus</i> , koagulaza negativni stafilocoki, enterobakterije, <i>Clostridium</i> spp.	cefazolin 1g iv.	klindamicin 600-900mg iv. + gentamicin 120mg iv.		A

11 LITERATURA

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 TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. 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. Wallace WC, Cinat M, Gornick WB, Lekawa ME, Wilson SE. Nosocomial Infections in the Surgical Intensive Care Unit: A Difference Between Trauma and Surgical Patients. *Am Surg* 1999;65:987-90.
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 Surg* 1999;23:429-33.
5. Silver A, Eichorn A, Kral J, Pickett G, Barie P, Pryor V, Dearie MB, and Members of the Antibiotic Prophylaxis Study Group. Timeliness and Use of Antibiotic Prophylaxis in Selected Inpatient Surgical Procedures. *Am J Surg* 1996;171:548-52.
6. 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;20:725-30.
7. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument, 2001. Dostupno na <http://www.agreecollaboration.org>.
8. American Society of Health system Pharmacists. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1839-88.
9. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:247-78.
10. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WF, McGowan FE, Sweet RL, Wenzel RP. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis* 1994;18:422-7.
11. Bez autora. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther* 1999;41:75-80.
12. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2006. Vermont: Antimicrobial Therapy Inc, 2006.

13. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittman DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. *Arch Surg* 1993;128:79-88.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic Prophylaxis in Surgery. A National Guideline, 2008. Dostupno na <http://www.sign.ac.uk>.
15. Bratzler, DW, Houck PM, Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1706-15.
16. Antibiotic version 13, 2006. Prophylaxis: surgical. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited, 2006.
17. SNLG17. Perioperative prophylaxis in adults. Guidelines.(Draft), 2008.
18. US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute Pain Management: operative or medical procedures and trauma. Rockville (MD): The Agency; 1993. Clinical Practice Guideline No 1. AHCPR Publication No 92-0023.
19. Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60:27-40.
20. Woods RK, Dellinger EP. Current Guidelines for Antibiotic Prophylaxis of Surgical Wounds. *Am Fam Phys* 1998;57:2731-40.
21. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963;24:111.
22. Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial Agents in Orthopaedic Surgery: Prophylaxis and Treatment. *Therapy In Practice. Drugs* 2006; 66:1089-105.
23. Horan TC, Gaynes RP, Martone WY, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.
24. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Tight blood glucose control: what is the evidence? *Crit Care Med* 2007;35:496–502.
25. D'Alessandro C, Leprince P, Golmard J i sur. Strict glycemc control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:29–37
26. Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996;24:380-8.
27. Ad hoc committee. Postoperative wound infections. *Ann Surg* 1964;160:2-162.

28. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP i sur. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedures and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:152-7.
29. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial agents in elective surgery: prophylaxis or "early therapy"? *J Chemother* 2003;15:3-11.
30. De Lalla F, Privitera G, Ortisi G i sur. Third generation cephalosporins as a risk for *Clostridium difficile* associated disease: a four year survey in general hospitals. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:623-31.
31. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolin R, De Lala F. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:208-10.
32. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE i sur. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-86.
33. Kalenic S, Payerl Pal M, Palcevski VV i sur. Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Liječ Vjesn* 2008;130:1-32
34. Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, Weck AL de. Nature and extent of penicillin side-reactions with particular reference to fatalities form anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38:159-88.
35. Martin C. Antimicrobial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. French Study Group on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, French Society of Anesthesia and Intensive Care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:463-71.
36. Scher KS. Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis *Am Surg* 1997;63:59-62.
37. 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.
38. Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patient. *Surgery* 1989;106:750-6.
39. Sue D, Salazar TA, Turley K, Guglielmo BJ. Effect of surgical blood loss and volume replacement on antibiotic pharmacokinetics. *Ann Thorac Surg* 1989;47:857-9.
40. Markantonis SL , Kostopanagiotou G , Panidis D , Smirniotis V, Voros D. Effects of blood loss and fluid volume replacement on serum and tissue gentamicin concentrations during colorectal surgery *Clinical Therapeutics*, 2004;26: 271-281.

41. Swoboda SM, Merz C, Kostuik J, Tretler B, Lipsett PA. Does intraoperative blood loss affect antibiotic serum and tissue concentrations? *Arch Surg* 1996;131:1165-71.
42. Austin DJ, Kakehashi M, Anderson RM. The transmission dynamics of antibiotic resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1997;264:1629-38.
43. Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija. *Narodne novine* 93/2002.
44. Johnson JT, Myers EN, Thearle PB, Sigler BA, Schramm VL. J Antimicrobial prophylaxis for contaminated head and neck surgery. *Laryngoscope* 1984;94:46-51.
45. Johnson JT, Yu VL, Myers EN, Wagner RL. An assessment of the need for gram-negative bacterial coverage in antibiotic prophylaxis for oncological head and neck surgery. *J Infect Dis* 1987;155:331-3.
46. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project. *Am J Surg* 2005;189:395-404.
47. Becker GD, Parell GJ, Busch DF i sur. Anaerobic and aerobic bacteriology in head and neck surgery. *Arch Otolaryngol* 1978;104:591.
48. Byers RM, Fainstein V, Schantz SP i sur. Wound prophylaxis with metronidazole in head and neck surgical oncology. *Laryngoscope* 1988;98:803.
49. Hollenbeak CS, Lave JR, Zeddies T, Pei Y, Roland CE, Sun EF. Factors associated with risk of surgical wound infections. *Am J Med Qual* 2006;21:29S-34S.
50. Guidelines Medical Letter Consultants. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Letter Drugs Ther* 1992; 34: 5-8.
51. Executive Committee of the Surgical Infection Society. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993;128:79-88.
52. Prophylactic antibiotics. U: Greenberg MS, ur. *Handbook of Neurosurgery*. 6. izd. Thieme Medical Publishers: New York; 2006.
53. Craig M. Perioperative antimicrobial prophylaxis protocol approved. *Current Topics* 2004;34:5.
54. 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.
55. STS Practice Guidelines 2005. Dostupno na <http://www.sts.org/sections>

56. The Society of Thoracic Surgeons: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part II: Antibiotic Choice. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1569-76.
57. Antibacterial prophylaxis in surgery: gastro-intestinal and biliary surgery. *Drug Therapeutic Bulletin* 2003;41:83-86.
58. EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews Song, F. Glenny, AM. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. (Protocol) Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 4, 2006.
59. EBM Reviews-Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects Centre for Reviews and Dissemination. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomised controlled trials (Structured abstract). (Miscellaneous) Database of Abstracts of Reviews of Effects. Issue 1, 2007.
60. EBM Reviews-Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects Centre for Reviews and Dissemination. Single-versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review (Structured abstract). (Miscellaneous) Database of Abstracts of Reviews of Effects. Issue 1, 2007.
61. Bucher P, Mermillod B, Gervaz P i sur. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a meta-analysis. *Arch Surg* 2004;139:1359-64
62. EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews Andersen, BR. Kallehave, FL. Andersen, HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. (Systematic Review) Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 4, 2006.
63. British Society of Gastroenterology. Antibiotic Prophylaxis in Gastrointestinal Endoscopy. BCG Guidelines in Gastroenterology. January 2001. Dostupno na: <http://www.bsg.org.uk>
64. Harris A I sur. Meta-Analysis of Antibiotis Prophylaxis in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999;31:718-724.
65. EBM Reviews-Cochrane Database of Systematic Reviews Sanchez-Manuel, FJ. Seco-Gil, JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. (Systematic Review) Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 4, 2006.
66. Sanabria A, Domínguez LC, Valdivieso E, Gómez G. Prophylactic antibiotics for mesh inguinal hernioplasty: a meta-analysis. *Ann Surg* 2007; 245:392-6.
67. Tzouvaras G, Delikoukos S, Christodoulides G i sur. The role of antibiotic prophylaxis in elective tension-free mesh inguinal hernia repair: results of a single-centre prospective randomised trial. *Int J Clin Pract* 2007;61(2): 236-239.

68. Celdrán A, Frieyro O, de la Pinta JC i sur. The role of antibiotic prophylaxis on wound infection after mesh hernia repair under local anesthesia on an ambulatory basis. *Hernia* 2004;8:20-22.
69. Kaiser A, Clayton KR, Mulherin JL, i sur. Antibiotic prophylaxis in vascular surgery. *Ann Surg* 1978;188:283-9.
70. Edwards WH, Kaiser AB, Kernodle DS, i sur. Cefuroxime versus cefazolin as prophylaxis in vascular surgery. *J Vasc Surg* 1992;15:35-42.
71. Edwards WH, Kaiser Ab, Tapper S, i sur. Cefamandole versus cefazolin in vascular surgical wound infection prophylaxis: costeffectiveness and risk factors. *J Vasc Surg* 1993;18:470-5.
72. Hall MC. Surgical Care Improvement Project (SCIP) Module 1: Infection Prevention. Medscape CME/CE 2006.
73. Sugested Recommendations and Guidelines for Surgical Prophylaxis, MCW & FMLH Antibiotic Guide, Froedtert & Medical College. Dostupno na <http://www.intermed.mow.edu/drug/SurgProph.html>
74. Marroni M, Cao P, Fiorio M, i sur. Prospective, randomized, double-blind trial comparing teicoplanin and cefazolin as antibiotic prophylaxis in prosthetic vascular surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(3):175-8.
75. Stewart A, Evers PS, Earnshaw JJ. Prevention of infection in arterial reconstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3.
76. Paget DS, Bukhari RH, Zayyat EJ, Lohr JM, Roberts WH, Welling RE. Infectibility of endovascular stents following antibiotic prophylaxis or after arterial wall incorporation. *Am J Surg*. 1999;178(3):219-24.
77. Dravid VS, Gupta A, Zegel HG, Morales AV, Rabinowitz B, Freiman DB. Investigation of antibiotic prophylaxis usage for vascular and nonvascular interventional procedures. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:401-6.
78. Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V i sur. Comparison of a 3-day with 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *Brit J Urol Int* 2007;100:51-7.
79. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylactic based on a meta analysis. *Obst Gynecol* 1996;87: 881-890.
80. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis*, 2006;43(3):322-30.

81. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 74. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol.* 2006;108(1):225-34.
82. Lew DP, Pittet D, Waldvogel FA. Infections that complicate the insertion of prosthetic devices. U: Mayhall CG, ur. *Hospital Epidemiology and Infections Control*. 2. izd. Lippincott Williams & Wilkins; 1999;59:937-58.
83. Guidelines for Perioperative Antibiotic Prophylaxis. U: Abrutyn E, Goldmann DA, Scheckler WE. *Infection Control Reference Service*. 2. izd. WB Saunders; 2001;23: 343-5.
84. Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.:CD000244.
85. Health Protection Agency. *Surveillance of Surgical Site Infection in England: October 1997 – September 2005*. London: Health Protection Agency, 2006.
86. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:589-60
87. Van Kasteren ME, Manniën J, Ott A, Kullberg BJ, de Boer AS, Gyssens IC. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections Following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clin Infect Dis* 2007;44:921-927