

# Značenje kemoprofilakse endokarditisa odontogenog podrijetla

Tomislav Šušković  
Dina Vukičević-Baudoin  
Danijel Planinc

Interna klinika KB  
»Sestre milosrdnice« Zagreb

## Importance of Chemoprophylaxis in Endocarditis of Odontogenic Origin

### Sažetak

Tranzitorna bakterijemija česta je pojava kod raznih dentalnih zahvata. Starenjem populacije te sve većim brojem nositelja umjetnih valvula i imunokompromitiranih osoba, povećava se broj rizičnih bolesnika koji mogu oboljeti od infekcijskoga endokarditisa (IE) nakon dentalnih procedura.

U radu su prikazana dva bolesnika s IE koji je nastao na ranije oštećenim mitralnim zaliscima nakon dentalnih zahvata. Dijagnoze su utvrđene nakon 5 odnosno 7 mjeseci bezuspješna liječenja nejasnoga febrilnog stanja.

Izneseni su podaci o incidenciji obolijevanja od IE u svijetu te promjene koje su se zbile u epidemiologiji, kliničkoj slici i mikrobiološkom spektru IE. Oko 10% od ukupnoga broja IE uzrokovano je dentalnim zahvatima, a u radu domaćih autora učestalost je 18%. Iz literature i dnevne prakse vidljivo je nesuglasje liječnika o vrijednosti kemoprofilakse. Autori na temelju prikazanih bolesnika i pozitivnih stavova iz literature preporučuju kemoprofilaksu, jer se broj oboljelih od IE može u najmanju ruku prepoloviti. U tom smislu dane su opće prihvaćene upute o primjeni antibiotika koji postižu visoku serumsku razinu i time uspijevaju suzbiti bakterijemiju najčešćih patogena iz usne šupljine.

Ključne riječi: kemoprofilaksa, infekcijski endokarditis, odontogena bakterijemija

Acta Stomatol. Croat.  
1994; 28: 155–160

### STRUČNI RAD

Primljeno: 29. travnja 1994.  
Received: April 29, 1994

Tranzitorna bakterijemija je česta pojava i javlja se u raznim prilikama: od bezazlenog četkanja zubi pa do brojnih dijagnostičkih zahvata (gastroskopiya, rektoskopiya, irigografija i dr.) (1, 2). U većine zdravih osoba organizam svojim obrambenim mehanizmima svlada bakterijemiju. Međutim, bolesnici sa srčanim manama

ili nositelji umjetnih valvula znatno su više izloženi riziku infekcijskog endokarditisa (IE). (2) Među terapijskim zahvatima rizične su za te bolesnike i dentalne procedure kao što su: zahvati na zubnim korijenima, ekstrakcije zubi i čišćenje kamenaca (3). To nas je ponukalo da u ovom radu prikazemo dva bolesnika s IE u ko-

jih se s velikom vjerojatnošću mogla utvrditi uzročna povezanost s dentalnim zahvatima. Iznenađujuća su i današnja stajališta o vrijednosti i načinu provođenja kemoprofilakse. Time se nadovezujemo na ranije radove i domaćih autora o toj temi, objavljene u ovom časopisu (4, 5).

### Prikaz bolesnika

1) Bolesnik S.F., rođen 1935., umirovljenik iz Zagreba. Iz anamneze: u djetinjstvu bolovao od čestih angina. Godine 1985. utvrđena stečena mitralna mana. U rujnu 1992. izvršena ekstrakcija zuba zbog upalnog procesa. Od tada je bolesnik svakodnevno febrilan do 38,6°C. U više navrata liječen antibioticima s prolaznim poboljšanjima. Dva mjeseca kasnije pojavile su se i uporne artralgijske. Kako se uzrok febrilitetu nije riješio ni nakon 5 mjeseci, upućen je internistu a zatim hospitaliziran sa sumnjom na subakutni endokarditis.

Iz statusa bolesnika: subfebrilan, blijed. U usnoj šupljini nema vidljivih upalnih promjena. Na plućima uredan nalaz, a na srcu tahikardija 100/min, holosistoličan šum nad iktusom 3/6 sa širenjem u aksilu. RR 110/80 mmHg. Abdomen je uredan.

Od laboratorijskih nalaza navodimo: SE 33, E 3,85 Hb 118, L 9,3, dif. slika uredna. Biokemijski nalazi su uredni. EKG osim tahikardije u granici normale. Rtg slika srca pokazivala je uvećanje lijeve klijetke. Ehokardiografijom srca nađene su vegetacije na fibrozno promijenjenom stražnjem mitralnom zalisku uz umjerenu mitralnu insuficijenciju i dilataciju lijevog atrija i ventrikla. Hemokulturom je u pet navrata izoliran *Streptococcus viridans* osjetljiv na sve antibiotike. Anaerobi nisu izolirani. Provedena je terapija s kristalnim penicilinom u dozi od 20 milijuna jed./24 h tijekom 4 tjedna. Uz tu terapiju bolesnik je postao afebrilan, a SE se snizila na 25. Na kontrolnoj ehokardiografiji utvrđeno je znatno smanjenje opisanih vegetacija. U daljnjem ambulantnom praćenju bolesnik je nakon mjesec dana ponovno postao subfebrilan, a SE je porasla na 76. Na ponovljenoj ehokardiografiji nađene su sada vegetacije na oba mitralna zaliska uz izrazitiju mitralnu insuficijenciju. Tijekom ponovne hospitalizacije višekratno uzete hemokulture bile su sterilne. Pod pretpostavkom da je riječ o istom uzročniku koji nije eradican, ponovno je primijenje-

na ista terapija. Međutim, tijekom prvoga tjedna liječenja febrilitet je bio u porastu a bolesnik se žalio na svrbež kože. Zbog sumnje na pojavu alergije na penicilin liječenje je nastavljeno cef-tazidinom (Mirocef) 4 gr/24 h tijekom 6 tjedna. Uz tu terapiju nastupilo je definitivno poboljšanje. Ehokardiografija je upućivala samo na ožiljne promjene zalistaka, a SE se normalizirala.

2) Bolesnica V.E., rođena 1937., medicinska sestra iz Zagreba.

Iz anamneze: u 6. godini života preboljela je reumatsku groznicu koja je dovela do mitralne mane blažeg stupnja, što bolesnici nije ograničavalo profesionalnu djelatnost. U siječnju 1993. višekratno se liječila kod stomatologa zbog sanacije zubala i ugradnje mostova. Od veljače iste godine osjeća bolove ispod lijevog rebranog luka i svakodnevno je febrilna do 38°C. Višekratno je liječena antibioticima pod sumnjom na uroinfekciju s prolaznim poboljšanjima. Od ožujka ima i svakodnevnih artralgijskih. Idućih mjeseci hospitalizirana je na urološkom, internom i reumatološkom odjelu raznih bolnica pod raznim dijagnozama i bez djelotvornog liječenja. U kolovozu 93. sumnjalo se na subakutni bakterijski endokarditis, što je dokazano nalazom ehokardiografije na kojem su utvrđene opsežne vegetacije na mitralnim zaliscima.

U statusu bolesnice ističemo sistolički šum nad mitralnim ušćem, umjereno uvećanu jetru i slezenu te umjereni otok zglobova šaka. Tijekom hospitalizacije u šest navrata hemokulturom je izoliran *Peptostreptococcus species* osjetljiv na penicilin i cefalosporine. Provedena je terapija kristalnim penicilinom 20 milijuna jed./24 h tijekom 4 tjedna. Nakon provedenog liječenja bolesnica je postala afebrilna, a SE se snizila s 58 na 22. Nestale su poliartralgijske, a na kontrolnom ehokardiogramu registrirane su vegetacije u organizaciji uz manji stupanj mitralne insuficijencije. Bolesnica se nakon liječenja mogla ponovno vratiti svojim uobičajenim poslovima.

### Rasprava

Incidencija obolijevanja od IE prema američkim autorima (3, 6, 7) iznosi 1/1000 hospitaliziranih ili 3–4/100.000 osoba godišnje. Simmons i sur. (7) procjenjuju da u Velikoj Britaniji godišnje oboli oko 1500 osoba. Od toga broja

10% oboljelih dobije IE nakon dentalnih zahvata. Infekcijski endokarditis na umjetnim zaliscima nastaje u 2–3% bolesnika tijekom godine dana nakon ugradnje proteze (8, 9), češći je kod aortalnih nego mitralnih proteza, a najrjeđi kod bioloških valvula (9, 10). Matić i Planinc (11) su u retrospektivnoj analizi 176 bolesnika s IE liječenih u 15-godišnjem razdoblju, u 32 bolesnika utvrdili uzročnu povezanost s bolestima zubi i usne šupljine. U više od 50% bolesnika izoliran je *Streptococcus viridans*. U navedenih bolesnika vršena je ekstrakcija zuba, incizija apscesa i čišćenje kamenca.

Prije ere antibiotika IE je bio fatalna bolest. Otkako raspoložemo potentnim baktericidnim antibioticima, morbiditet i mortalitet su znatno reducirani ali unatoč tomu IE je ozbiljna bolest od koje i danas umire 10–20% oboljelih (2, 9). Bakterijski endokarditis pokazuje i stanovitu evoluciju iako je incidencija obolijevanja zadnjih tridesetak godina ujednačena (2). Nastale su promjene u epidemiologiji, kliničkoj slici i mikrobiološkom spektru uzročnika (6). Klasična klasifikacija IE na akutne, subakutne i kronične sve se više zamjenjuje podjelom prema uzročniku bolesti (6). Prosječna dob oboljelih povisila se sa starenjem populacije i većim brojem operativnih zahvata (2, 6). Kako je incidencija reumatske groznice zadnjih desetljeća znatno manja nego prije, smanjio se i broj IE u bolesnika s reumatskim srčanim manama (12). Danas se IE javlja sve češće u bolesnika s degenerativnim bolestima srca kao što su: kalcificirane aortalne valvule i anulusi mitralnih zalistaka. IE se susreće i kod prolapsa mitralnih zalistaka kao i kod stanovitih kongenitalnih mana (tablica 1). Sve je veći broj nosilaca umjetnih zalistaka kojima su korigirane kongenitalne ili stečene mane srca. Umjetni zalisci, bilo mehanički bilo biološki, nose povećani rizik od IE. Prema Settu i sur. (13) endokarditis umjetnih zalistaka rijetka je ali vrlo ozbiljna komplikacija. U praćenju 3200 operiranih bolesnika od 1975. do 1988. godine, 56 bolesnika (1,8%) oboljelo je a 18 (32%) umrlo! Dominantni uzročnici su bili *Staphylococcus epidermidis* (12 bolesnika), zatim *Streptococcus viridans* (8) i *Staphylococcus aureus* (7).

Promjene u mikrobiološkom spektru nastale su iz više razloga. Tako npr. kod narkomana, gdje se najčešće susreće zlatni stafilokok. U bolesnika podvrgnutih agresivnim medicinskim intervencijama češće su hospitalne infekcije

(u 10–20% bolesnika IE je nosokomijalna komplikacija) (11). Streptokoki i stafilokoki ipak su i nadalje najčešći uzročnici IE, a u porastu su oni s gram-negativnim uzročnicima (6).

Uzročnici IE koji se mogu povezati s dentalnim zahvatima diktirani su mikroflorom usne šupljine koju čine *Streptococcus species*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, fuzobakterijaceje, bakteroidi i aktinomyceti. Iako se radi o uzročnicima koji su najčešće osjetljivi na antibiotike, IE je ipak jedna od nekoliko potencijalno fatalnih infekcija koje se mogu povezati s dentalnim zahvatima (10). Zahvati oko zubnog korijena i ekstrakcija čini se da nose veći rizik od čišćenja zubnog kamenca (3).

Relativno visoki mortalitet od IE objašnjava se većom učestalošću uzročnika nosokomijalnih infekcija koje su razmjerno rezistentne na antibiotike, ali i kasnom dijagnozom bolesti, posebice kod subakutnog endokarditisa, zbog blažih i nespecifičnih simptoma. Najbolji je primjer za ovu tvrdnju prikazana bolesnica V.M., kod koje je do postavljanja dijagnoze prošlo sedam, a u bolesnika S.F. pet mjeseci! U IE često dominiraju opći simptomi (febrilnost, umor, znojenje, artralgijske i zaduha kod napora), a u fizikalnom statusu šum na srcu koji međutim ne mora biti prisutan u početnoj fazi bolesti. Metastatski septički embolusi mogu dovesti do simptoma na udaljenim organima, kao što je bolesnica V.E. zadobila infarkt slezene. Ključni dijagnostički postupak je ehokardiografija koja u 60–80% slučajeva otkriva vegetacije na zaliscima.

Primjena kemoprofilakse aktualna je duže vrijeme, a zasniva se na nekoliko pretpostavki (3): a) postoji kardiovaskularna anomalija s rizikom od IE; b) očekuje se bakterijemija tijekom stanovitih dijagnostičkih ili terapijskih zahvata; c) očekivani patogen smatra se osjetljivim na preporučenu profilaktičnu terapiju koja treba biti sigurna i djelotvorna u suzbijanju bakterijemije. U pogledu prve točke u tablici 1 nabrojene su sve bolesti srca koje nose stanovit rizik od IE a kategorizirane su u tri skupine prema veličini rizika (14, 15).

Postoje načela koja diktiraju izbor i dozu antibiotika da bi kemoprofilaksa bila optimalno djelotvorna: 1) lijekovi moraju biti baktericidni i postići adekvatne koncentracije u krvi. Ovdje treba napomenuti da je eritromicin koji se upotrebljava kod bolesnika alergičnih na penicilin prvenstveno bakteriostatik, ali u visokim koncentracijama postiže baktericidni efekt; 2)

antibiotik treba dati dovoljno rano da bi bio prisutan u krvi za vrijeme očekivane bakterijemije. Primjena antibiotika nakon zahvata nema željenog efekta; 3) liječenje mora trajati kratko, najviše jedna do dvije doze nakon prve primjene da se spriječi selekcija rezistentne flore. Vrlo je često dovoljna i jedna doza prije zahvata, što ovisi o farmakokinetičkim osobinama lijeka. Kod amoksicilina npr. baktericidnost se zadržava deset sati! (1, 14).

Na osnovi raznih preporuka o kemoprofilaksi IE (American Heart Association, British Society for Antimicrobial Chemotherapy (14) predlažemo shemu koja je po mišljenju autora za naše prilike odgovarajuća te uzima u obzir dostupnost antibiotika, cijenu i jednostavnost primjene u dnevnoj praksi. Preporuke se razlikuju ovisno o visini rizika za pojedinog bolesnika (vrsta srčane bolesti), o eventualnoj alergiji na penicilin te o veličini predmnijevanog zahvata.

Tablica 1. Bolesti srca koje su podložne infektivnom endokarditisu

Table 1. Heart diseases susceptible to infectious endocarditis

VISOKI RIZIK	UMJERENI RIZIK	MALI RIZIK
Valvulne proteze	Prolaps mitralnog zaliska	Defekt atrijskog septuma
Aortna mana	Mitralna stenoza	Arteriosklerotski plakovi
Mitralna regurgitacija	Trikuspidna mana	Koronarna bolest
Ductus Botali	Pulmonalna stenoza	Elektrostimulator
Ventrikulski septalni defekt	Preboljeli endokarditis	Lu. aortitis
Koarktacija aorte	Kalcificirana aortna stenoza	Korigirane srčane mane bez proteza
Marfanov sindrom	Idiopatska hipertrofična stenoza septuma	
	Venski kateteri	

#### Shema A (visoki rizik):

1) mali zahvati: amoksicilin 3 g p.o. jedan sat prije zahvata + gentamicin 1,5 mg/kg i.m. jedan sat prije zahvata;

2) veliki zahvati u općoj anesteziji: ampicilin 2 g i.v. + gentamicin 1,5 mg/kg i.v. 30 min. prije zahvata. Još 500 mg amoksicilina p.o. šest sati poslije zahvata. Za alergične na penicilin ili bolesnike na ustaljenoj profilaksi reumatske

groznice ili terapiji penicilinskim antibiotikom zbog aktualnog infekta:

1) mali zahvati: eritromicin 2 g p.o. + gentamicin 1,5 mg/kg i.m. jedan sat prije zahvata;

2) veliki zahvati u općoj anesteziji: vankomicin 1 g iv. jedan sat prije zahvata ili, s obzirom na čestu nedostupnost i skupoću vankomicina, može se dati cefazolin 2 g i.v. 30 min. prije zahvata.

#### Shema B (umjereni rizik):

1) mali zahvati: amoksicilin 3 g p.o. jedan sat prije zahvata;

2) veliki zahvati u općoj anesteziji: isto kao u shemi A. Za alergične na penicilin ili nedavno liječene penicilinskim antibiotikom:

1) mali zahvati: eritromicin 1,5 g p.o. jedan sat prije i 500 mg 6 sati nakon zahvata;

2) za velike zahvate: kao pod točkom sheme A.

#### Shema C (mali rizik):

Kod ovih bolesnika profilaksa se uglavnom ne primjenjuje osim ako ne postoji neki drugi dodatni faktor rizika, npr. imunokompromitirani bolesnik ili dijabetičar. U takvim slučajevima primjenjuje se shema B.

Radi boljeg snalaženja i uvida u cijene iznosimo cjenik najčešće primjenjivanih antibiotika za profilaksu IE:

Amoksicilin – »Amoxyl« Pliva 16 x 500 cca 40 K

Eritromicin – »Eritromicin« – Belupo 16 x 250 mg cca 42 K

Gentamicin – »Gentamicin« – Belupo 1 amp. à 80 mg cca 22 K i 2 Lp

Ampicilin – »Penbritin« – Pliva amp. à 1 gr. cca 20 K

Amoksicilin + Klavulanska kis. – »Klavocin« 15 x 625 mg kaps. = 180 K

Azitromicin – »Summamed« – Pliva, 6 x 250 mg kaps. cca 158 K

Zbog velike popularnosti propisivanja azitromicina (Summamed), a prije spiramicina (Rowamycin), korisno je iznijeti mišljenje Williamsa i sur. (16) o komparativnoj djelotvornosti azitromicina i drugih makrolida (eritromicina, klaritromicina i spiramicina). Azitromicin se pokazao najdjelotvornijim prema gram-negativnim anaerobima. In vitro rezultati upućuju na njihov zaključak da »azitromicin može biti koristan u liječenju dentalne sepse i u profilaksi endokarditisa«! Ta preporuka londonskih mikrobiologa, ako gledamo kroz prizmu »in vitro« testova, sasvim je u koliziji s općim načelima li-

ječanja septičkih bolesnika, gdje se preferiraju antibiotici s visokim baktericidnim razinama u serumu a ne u tkivu što je osobina azitromicina (14, 16). Iz toga razloga ovaj lijek nije prikladan za prevenciju IE.

S istim ciljem može se razmotriti pitanje zašto dati prednost amoksicilinu a ne penicilinu-V. Razlozan odgovor na to pitanje nudi Karlowsky i sur. (17) koji kažu: »Penicillin-V« (phenoxy-methylpenicillin) ostaje antibiotik izbora za inicijalno empiričko liječenje odontogenih infekcija. Lijek je siguran, djelotvoran i jeftin. Amoksicilin ima malo indikacija za rutinsko liječenje, ali je lijek izbora za profilaksu endokarditisa jer dovodi do veće serumske koncentracije nego »Penicillin-V«! Prema tome jedan je izbor antibiotika za liječenje odontogenih infekcija, a drugi za prevenciju IE!

U pogledu profilakse IE među stomatolozi- ma ne postoji suglasje. Ima autora koji minoriziraju vrijednost profilakse (18). Oni se pozivaju na činjenicu da antibiotici preveniraju samo 10% endokarditisa koji se mogu povezati s dentalnim zahvatima. Gledajući epidemiološki u V. Britaniji od 1500 oboljelih od IE umire 250 bolesnika godišnje, a oko 25 umire zbog dentalnih zahvata. To po tim autorima nije respektabilan broj koji opravdava široku primjenu ke-

moprofilakse! Međutim, za pogođenog pojedinca i njegovog ordinarijusa to nije nevažno! Iznenađuje podatak Preusa i sur. (19) koji su izvršili anketu o provođenju kemoprofilakse među norveškim dentistima. Svega 68% dentista primjenjuje antibiotsku zaštitu ako je bolesnik prebolio endokarditis!?

Najdjelotvornija dugoročna profilaksa IE jest zdravstvenim odgojem podići kvalitetu higijene usne šupljine i pravodobno spriječiti i liječiti bolesne zube, što je u našoj sredini zabrinjavajuće loše (20). Ističemo preporuke Smitha i Adamsa (10) da se svaki bolesnik s utvrđenom rizičnom lezijom srca što prije uputi stomatologu radi saniranja zubi i da se pouči o važnosti higijene usne šupljine. Isto tako u obratnom smjeru: da stomatolog svoga bolesnika s mogućom lezijom srca prije intervencije pošalje na konzultaciju kardiologu! Ovakva suradnja naročito je poželjna za one kardiološke bolesnike koji su imunokompromitirani iz raznih razloga (dijabetičari, bolesnici koji primaju imunosupresivne lijekove ili rtg zračenje).

Na kraju, čini nam se najprihvatljivijom slijedeća ocjena Simmonsa i sur. (7): »Ako antibiotici u rizičnih bolesnika mogu prepoloviti opasnost od te ozbiljne bolesti, tada je profilaksa zasigurno vrijedna truda!«.

## IMPORTANCE OF CHEMOPROPHYLAXIS IN ENDOCARDITIS OF ODONTOGENIC ORIGIN

### Summary

*Transitory bacteriemia is quite frequently seen in various dental procedures. Aging of the population and an ever increasing number of artificial valve carriers and of immunocompromised subjects entail an increase in the number of patients at risk for the development of infectious endocarditis (IE) following dental procedures.*

*Two patients in whom IE developed on previously damaged mitral valves after dental procedures, are described. Accurate diagnosis was made after 5 and 7 months of unsuccessful treatment of the ambiguous febrile condition.*

*Data on the incidence of IE worldwide, and changes witnessed in the epidemiology, clinical picture and microbiology of IE, are presented. About 10% of the total number of IE are ascribed to*

Adresa za korespondenciju:  
Address for correspondence:

Doc. dr. sc. Tomislav Šušković  
Interna klinika KB  
»Sestre milosrdnice«  
41000 Zagreb, Vinogradska 29

dental procedures, and Croatian authors report on the percentage of 18%. Both literature data and daily routine reveal a disagreement among the physicians concerning the value of chemoprophylaxis. On the basis of the patients presented and positive opinion found in literature, we are inclined to recommend chemoprophylaxis, because the number of those affected by IE can thus be at least by half reduced. Accordingly, generally accepted instructions are given on the use of antibiotics that achieve high serum levels and thus prevent bacteremia induced by most common oral cavity pathogens.

Key words: *chemoprophylaxis; infectious endocarditis; odontogenic bacteremia*

## Literatura

1. ATMAR R L, HARIS R L. Bacteremia. U: RAKEL R E ur. Conn's current therapy. Philadelphia: W B Saunders 1990:53-7.
2. RAKULJIĆ J. Endocarditis. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed 1991:664-71.
3. ANONIMNO. Chemoprophylaxis for infective endocarditis: faith, hope and charity challenged (Editorial). Lancet 1992; 339:525-26.
4. NJEMIROVSKI Z, BLAŽIĆ Z, AZINOVIĆ Z. Endokarditis dentogenog porijekla. Acta Stomatol Croat 1971; 61:180-86.
5. PEZEROVIĆ D. Uloga liječnika stomatologa u prevenciji mikrobnog endokarditisa. Acta Stomatol Croat 1986; 20 (4):221-38.
6. NUNLEY D L, PERLMAN P E. Endocarditis. Postgraduate Med 1993; 93(5):235-47.
7. SIMMONS N A, BALL A P, CAWSON R A i sur. Dental prophylaxis for endocarditis. Lancet 1992; 340:1353.
8. BERHOW R, FLETCHER A J. Merck manual. 17 izdanje Rahway N.J. 1992:556-60.
9. TAN S Y, GILL G. Selection of dental procedures for antibiotic prophylaxis against infective endocarditis. J Dent 1992; 20(6):375-6.
10. SMITH A J, ADAMS D. The dental status and attitudes of patients at risk from infective endocarditis. Br Dent J 1993; 174(2):59-64.
11. MATIĆ M, PLANINC D. Infekcijski endokarditis – retrospektivna analiza 176 bolesnika liječenih u petnaestogodišnjem razdoblju. I. kongres Hrvatskog kariološkog društva. Opatija, travanj 1993 (Abstract).
12. ŠUŠKOVIĆ T, JAJIĆ J, ŽIVANOVIĆ-RADONJIĆ S, ŠVALJEK R. Ima li reumatske vrućice. Lij Vjesn 1990; 112:159-64.
13. SETT S S, HUDON M P, JANICSON W R, CHOW A W. Prosthetic valve endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105(3):428-34.
14. DAJANI A S, BISNO A L, CHUNG K J. i sur. Prevention of bacterial endocarditis. JAMA 1990; 264(22):2919-22.
15. JASPERS M T, LITTLE J W. Infective endocarditis: A review and update. Oral Surg 1984; 57:606-12.
16. WILLIAMS J D, MASKELL J P, SHAIN H, CHRYSOS G, SEFTON A M, FRASER H Y, HARDIE J M. Comparative in vitro activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. J Antimicrob Chemother 1992; 30(1):27-37.
17. KARLOWSKY J, FERGUSON J, ZHANEL G. A review of commonly prescribed oral antibiotics in general dentistry. J Can Dent Assoc 1993; 59(3):292-4.
18. VAN der MEER J T M, VAN WIJK W, THOMSON J i sur. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native valve endocarditis. Lancet 1992; 339:135-39.
19. PREUS H R, ALBANDAR J M, GJERMO P. Antibiotic prescribing practices among Norwegian dentists. Scand J Dent Res 1992; 100(4):232-5.
20. POTOČKI-TUKŠA K, ŠEGOVIĆ S. Parodontno zdravlje u Hrvatskoj. Acta Stomatol Croat 1993; 27(2):143-47.