

Perioperativna profilaksa

The Perioperative Prophylaxis

¹Dragan Korolija - Marinić, ²Igor Francetić, ³Snježana Tadić

¹Kirurški odjel, Opća bolnica Zabok

49 210 Zabok, D. Domjanića 6

²Klinika za kliničku farmakologiju KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

³Privatna ordinacija

10000 Zagreb, Bleiweissova 21

Sažetak U radu su iznesene osnovne postavke antibiotske perioperativne profilakse. Prikazana su nova saznanja o načinu i vremenu primjene perioperativne profilakse te su dane preporuke za provođenje perioperativne profilakse. Pojašnjena je također metaanaliza kao metoda te rezultati metaanaliza provedenih na području perioperativne profilakse.

Gljučne riječi: antibiotici, profilaksa, kirurgija, metaanaliza

Summary In this paper basic principles of perioperative prophylaxis in surgery are presented. New results and guidelines about this issue are discussed. With a short introduction about meta-analysis as a method, results in a field of perioperative prophylaxis reached by using this method, are given.

Key words: antibiotics, prophylaxis, surgery, meta-analysis

Perioperativna profilaksa danas je kao i prije nekoliko desetljeća kontroverzno područje. Premda je u suzbijanju postoperacijskih infekcija postignut određeni napredak, još na ovom području vlada velika šarolikost, kako vrste i načina primjene lijekova tako i trajanja perioperativne profilakse.

Za primjer mogu poslužiti rezultati do kojih je došao Gorecki, retrospektivnim pregledom profilaktičke primjene antibiotika u urbanoj, privatnoj bolnici u državi New York (1).

Prema prethodno definiranim kriterijima ocjenjivana je profilaktička primjena antibiotika.

Područje primjene bile su kirurgija i ginekologija. U profilaktičke svrhe upotrijebljeno je ukupno 17 vrsta antibiotika. Od ukupno 211 slučajno odabranih pacijenata, neadekvatna primjena nađena je kod 156 pacijenata, tj. kod 74% operiranih. Od tih 156 pacijenata osam je dobilo dijareju kao nuspojavu. U ovoj studiji ukupni troškovi zbog neprikladne primjene antibiotika iznosili su 18 533 USD.

Ovo je očit primjer neprikladne, preopsežne i konfuzne perioperativne profilakse u svakodnevnoj liječničkoj praksi.

U ovom radu bit će izneseni definicija i osnovni principi, s osvrtom na nova saznanja o perioperativnoj profilaksi.

Definicija i osnovni principi perioperativne profilakse

Naziv perioperativna profilaksa podrazumijeva perioperativnu primjenu antimikrobnih lijekova kod pacijenata kod kojih ne postoje znakovi infekcije, s ciljem sprečavanja razvoja postoperacijskih infekcijskih komplikacija (2).

Ako se prije ili za vrijeme zahvata dijagnosticira infekcija, tada su termini terapija ili liječenje prikladniji od termina profilaksa (3).

U profilaksu, tj. sprečavanje pojave postoperacijskih infekcija, pripadaju i drugi postupci koji uključuju: strogo pridržavanje mjera asepse i antiseptičke pripreme pacijenata za operacije te prikladnu kiruršku tehniku.

S obzirom na očekivanu učestalost kontaminacije i postoperacijske infekcije, same kirurške zahvate možemo podijeliti na četiri grupe. Podjela je učinjena na osnovi multicentrične studije u kojoj je proučeno 62 939 kirurških rana (4).

Prvu grupu čine čiste ili netraumatske operacije kod kojih nema otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog sustava (primarno kontaminiranih sustava). Kod tih operacija učestalost postoperacijskih infekcija ne prelazi 1,5%.

Drugu grupu čine čiste kontaminirane ili potencijalno kontaminirane operacije.

To su one s otvaranjem probavnog sustava, gornjih dijelova respiratornog trakta ili genitourinarnog sustava, s prosječnom pojavom infekcija od 7,7%.

Treća grupa su kontaminirane operacije, kod kojih dolazi do veće kontaminacije zbog otvaranja probavnog, bilijarnog ili genitourinarnog sustava te kod kojih je došlo do izmjene aseptičkog postupka zbog greške ili tehničke potrebe.

Kod ovih operacija učestalost postoperacijskih infekcija iznosi do 15%.

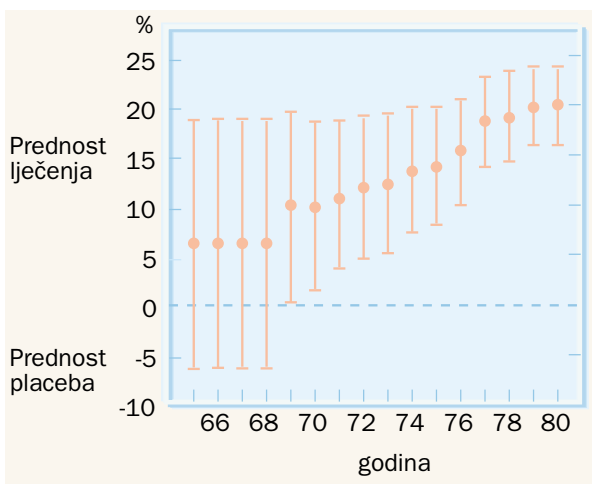
Četvrtu grupu čine septičke operacije, tj. prljave, koje se izvode zbog perforacije probavne cijevi te operacije apscesa. Po ranije navedenoj definiciji, kod ove grupe radi se o terapijskoj primjeni antibiotika, a učestalost postoperacijskih infekcija doseže i do 40%.

Dileme koje su se javljale u vezi s perioperativnom profilaksom razriješene su okrićem novih saznanja. Prvo, pokazano je da same mjere asepsa mogu smanjiti, ali ne i potpuno ukloniti rizik bakterijske kontaminacije i postoperacijske infekcije (5).

Druga važna spoznaja odnosila se na važnost primjene lijeka u točno određenom vremenskom intervalu (6).

Mark Baum je 1981. g. objavio pregledni rad o dvadeset šest kontroliranih kliničkih studija o antibiotskoj profilaksi u elektivnoj kolorektalnoj kirurgiji (7). Radovi su bili objavljeni u razdoblju od 1965. g. do 1980. g., a proučavali su antibiotsku profilaksu kod koje kontrolna skupina nije dobivala antibiotik, već placebo. Koristeći se statističkim metodama, Baum je pokazao da više nije opravdana provedba studija u kojima kontrolna skupina ne dobiva antibiotik.

Nadalje, razlika u korist primjene antibiotika povećavala se kumulativno kroz vrijeme, što pokazuje slika 1. Stoga se od početka osamdesetih godina više ne provode kontrolirane kliničke studije s kontrolnom skupinom koja prima placebo.



Slika 1. 95%-tni intervali pouzdanosti za razliku učestalosti infekcije, kalkularani kumulativno kroz vrijeme

Antibiotska profilaksa ima svoja pravila. Burnakis navodi tri osnovna pravila profilaktičke primjene antibiotika (8):

1. Antibiotik ili kombinacija antibiotika mora imati učinak na bakterije koje očekujemo kao glavne patogene.
2. Izabrani antibiotik treba u tkivima postići koncentraciju veću od minimalne inhibitorne koncentracije, i to već za vrijeme incizije.
3. Za prevenciju postoperacijskih infekcija treba davati preparate s jakim djelovanjem, sa što manje nuspojava i u što manjem broju doza.

S obzirom na dužinu antibiotske profilakse Hamelmann razlikuje (9):

1. Profilaksa 10 do 2 sata prije i nekoliko dana poslije zahvata.
2. Kratka profilaksa: 2 sata prije i prvi dan nakon zahvata.
3. Ultrakratka profilaksa: neposredno prije zahvata i druga doza na kraju zahvata.
4. "Single shot" ili "one shot", tj. jednokratna profilaksa primjenom antibiotika neposredno prije zahvata.

Područje i način primjene preparata za perioperativnu profilaksu

Indikacije za primjenu perioperativne profilakse

Jedno od temeljnih pitanja jest koji su to zahvati kod kojih je indicirana profilaktička primjena lijekova.

Možemo kazati da je perioperativna profilaksa indicirana kod svakog operacijskog postupka kod kojeg postoji znatan rizik od pojave postoperacijske infekcije, tj. kod kojeg učestalost postoperacijske infekcije prelazi 5% (3).

Dakle, treća i četvrta grupa zahvata tj. kontaminirane i prljave operacije, pripadaju u zahvate kod kojih je takva primjena lijekova obavezna.

Određene dileme javljaju se kod prve i druge grupe zahvata, a to su čiste i čiste kontaminirane operacije.

Smatramo da je perioperativna profilaksa indicirana i kod čistih zahvata kod kojih pojava infekcije ima teške posljedice, kao što su kardiovaskularni zahvati, te bilo koji zahvat s ugradnjom protetskog materijala (proteza kuka, ugradnja polipropilenske mrežice kod operacija preponske kile).

Platt i suradnici pokazali su da je perioperativna profilaksa korisna čak i kod isključivo čistih zahvata, bez ugradnje protetskog materijala, kao što je slučaj s kirurgijom dojke (10).

Klinička iskustva su pokazala da djelovanje perioperativne profilakse nije ograničeno samo na zaštitu kirurške rane, već da utječe i na smanjenje učestalosti infekcija respiratornog i genitourinarnog trakta (11).

Respiratorne infekcije javljaju se zbog dužeg zadržavanja sekreta u respiratornom traktu uzrokovanog sedativima i narkoticima, a pogoduje im i mehanička ventilacija kod operiranih pacijenata.

Infekcijama genitourinarnog trakta pridonose kateterizacije mjehura, koje su kod operiranih pacijenata čest postupak.

Osim toga, perioperativna profilaksa je indicirana kod pacijenata s povećanim rizikom, kao što su imunokompromitirani pacijenti, oni koji boluju od malignih bolesti, diabetesa mellitusa te koji imaju više od 65 godina.

Način primjene lijekova u perioperativnoj profilaksi

Drugo važno pitanje jest vrijeme i način primjene lijeka. Prve greške, kao što je davanje lijeka nakon zahvata, ili dan prije zahvata, sada su prevladane.

Naime, jasno je pokazana potreba za postojanjem terapeutske koncentracije lijeka u tkivima, već za vrijeme incizije kože (6, 12). Takva saznanja dovela su do pojave formalnih preporuka za primjenu lijekova u perioperativnoj profilaksi.

Ovdje navodimo neka od osnovnih pravila za organiziranu primjenu lijekova (13):

1. Antibiotike ne treba aplicirati prilikom poziva u operacijsku salu.
2. Antibiotike treba poslati zajedno s pacijentom u operacijsku salu.
3. Lijek treba aplicirati anesteziolog ili anesteziološki tehničar.
4. Na početku operacije treba dati uobičajenu dozu, a ponoviti je u slučaju dužeg trajanja zahvata, vodeći računa o farmakokinetici antibiotika.

Osim vremena primjene, pitanje načina primjene izaziva trajne debate među kirurzima. Kod čistih operacija postoji usuglašen stav da je parenteralna primjena lijeka primjerena i pravilna.

Kod kontaminiranih operacija postoje određene nesuglasice.

Većina kirurga u Sjedinjenim Američkim Državama rabi peroralne i parenteralne lijekove u pripremi za kolorektalne operacije (14). Neki autori zagovaraju peroralni način pripreme, zbog važnosti smanjenja broja mikroorganizama u lumenu crijeva. Druga grupa autora zagovara parenteralni način primjene lijekova, naglašavajući tako važnost primjerene koncentracije antibiotika u tkivima (15).

Istraživanjem smo došli do zaključka da je kombinacija peroralno primijenjenih antibiotika dan prije operacije i parenteralno primijenjenih antibiotika neposredno prije operacije uspješnija od primjene peroralnih antibiotika samih te od parenteralnih antibiotika primijenjenih samih (16).

Stoga za kontaminirane operacije preporučamo mehaničko čišćenje crijeva /manitol (Manit, PLIVA) i klistir/, uz peroralne antibiotike dan prije operacije te jednu dozu antibiotika parenteralno u operacijskoj sali.

Za ostale zahvate smatramo da je dovoljna parenteralna primjena antibiotika.

Metaanalitički pristup perioperativnoj profilaksi

Definicija i principi metaanalize

Antimikrobni lijekovi pripadaju u najpropisivanije lijekove uopće.

Velika potrošnja tih lijekova, nuspojave te pojava rezistentnih sojeva s jedne strane i potreba za prevencijom postoperacijskih infekcija s druge strane traže racionalan i znanstveno utemeljen pristup pitanju perioperativne profilakse.

To je moguće učiniti provođenjem kontroliranih kliničkih studija u kojima se terapijska i kontrolna skupina razlikuju samo po primijenjenom terapijskom protokolu.

Kod ovakvih studija javlja se problem veličine uzorka.

Naime, za dokazivanje smanjenja učestalosti infekcije s 10% na 5% uz dopušteni tip I greške od 5%, i tip II greške od 10%, potrebno je najmanje 513 pacijenata u terapijskoj i kontrolnoj skupini (7).

Vrlo često takvu kontroliranu kliničku studiju teško je provesti.

Taj problem rješava metaanaliza, tj. kvantitativni pregled literature.

Ona predstavlja granu statističke metodologije koja se razvila u pokušaju da se iz velikog broja podataka izvedu precizni i klinički primjenjivi zaključci (17). Pojam metaanalize u medicinu uvodi Glass u studiji o djektivnosti psihoterapije (18). Metaanaliza se razvila nakon pojave određenih teškoća vezanih za izdavačku praksu i medicinsku literaturu. Svakoga dana objavljuje se sve više radova koji se bave sličnim ili istim medicinskim pitanjima. To stvara problem kada treba donijeti odluku o liječenju konkretnog pacijenta.

Ciljevi metaanalize mogu se po Furbergu i Morganu ovako izraziti (19):

1. Dobivanje točnih ocjena terapijskih rezultata, tako da mogu služiti kao preporuka kliničarima
2. Ocjena općenitosti rezultata i učinaka
3. Analiza podgrupa za koje pojedini rezultati imaju premalu statističku snagu
4. Davanje preporuka komisiji za lijekove
5. Pomaganje u planiranju novih pokusa
6. Kritička provjera uvođenja novih terapijskih ili dijagnostičkih postupaka u medicinu

Metaanaliza se može primijeniti u svim područjima medicine, a svjedoci smo njezine sve češće primjene u praksi. U posljednjih 10 godina samo na području gastroenterologije izrađeno je i objavljeno više od 200 metaanaliza.

Sama metaanaliza ima precizno definirane korake. To su:

- (a) definiranje problema i kriterija za prikupljanje radova,
- (c) traženje radova,
- (b) klasificiranje i šifriranje karakteristika radova,
- (d) kvantitativno mjerenje karakteristika radova, skupljanje nalaza i analiza njihovih odnosa te
- (e) izvješće o rezultatima.

Poželjno je da plan i program te protokol za izvođenje metaanalize napravi kliničar koji se bavi određenom problematikom, a da obradu rezultata izvodi matematičar ili statističar.

Tako dobivamo dvostruko slijepu studiju, što garantira kvalitetu rada.

Pri interpretaciji rezultata treba odgovoriti na pitanja: zašto je rađeno to što je rađeno, što smo time dobili i što to zapravo znači. Metodologija, matematički i statistički modeli za provođenje metaanalize detaljno su razrađeni te u ovom radu neće biti prikazivani.

Primjena metaanalize na području perioperativne profilakse

Mnoga neriješena pitanja i dileme na području perioperativne profilakse navela su različite autore da provođenjem kvantitativnih sistematskih pregleda pokušaju dati formalizirane zaključke.

Bieser i sur. analizirali su djelovanje cefalosporina s produženim djelovanjem (ceftriakson), nasuprot drugim cefalosporinima (20). Proučavali su ne samo infekciju kirurške rane već i pojavu sistemskih postoperacijskih infekcija (respiratornog i genitourinarnog trakta). Područje primjene bile su abdominalna kirurgija, ginekologija, ortopedija te kardiovaskularna kirurgija.

U analizu su uključili 43 kontrolirane kliničke studije, s ukupno 13 482 pacijenta.

Za procjenu rezultata rabili su dva modela (fixed-effect i random-effect). **Fixed-effect** model polazi od pretpostavke da svaka randomizirana studija pokušava otkriti fiksnu postojeću razliku između dvije terapijske opcije. Ta razlika je ista, bez obzira na studiju koja ju pokušava otkriti.

Random effect model polazi od pretpostavke da procijenjena razlika između dvije terapijske opcije u svakoj randomiziranoj studiji nije uvjetovana samo tim terapijskim opcijama, već i razlikama između bolesnika i između ustanova u kojima su se provodile te randomizirane studije.

Dakle random-effect model uzima u obzir varijabilnost među studijama i bliže je realnoj situaciji.

Došli su do ovih rezultata:

1. Učestalost postoperacijskih infekcija kirurške rane manja je za 30% kod primjene ceftriaksona u usporedbi s drugim cefalosporinima.
2. Učestalost postoperacijskih respiratornih infekcija ne pokazuje statistički značajnu razliku kada se primjenjuje ceftriakson ili neki drugi cefalosporin.
3. Učestalost postoperacijskih infekcija genitourinarnog trakta manja je za 45% kod primjene ceftriaksona u usporedbi s drugim cefalosporinima.

Drugi primjer metaanalize odnosi se na antibiotsku profilaksu u elektivnoj kolorektalnoj kirurgiji.

Analizom 19 kontroliranih kliničkih studija s ukupno 2916 pacijenata pokazano je da je kombinacija peroralnih i parenteralnih antibiotika uspješnija od peroralnih antibiotika primijenjenih samih te od parenteralnih antibiotika primijenjenih samih (21).

Od toga se 12 kontroliranih kliničkih studija odnosilo na usporedbu primjene peroralnih i parenteralnih antibiotika s primjenom samo peroralnih antibiotika.

Kombinirana primjena bila je 2,65 puta uspješnija (95%-tni interval pouzdanosti 1,929 - 3,641).

Nadalje, 7 kontroliranih kliničkih studija analiziralo je odnos kombinirane primjene lijekova i samo parenteralne primjene lijekova. Rezultat je bio sličan, tj. kombinirana primjena uspješnija je 2,748 puta (95%-tni interval pouzdanosti 1,803 - 4,189).

Metaanalizom također je pokazano da metronidazol sam nije dovoljan za profilaksu u kolorektalnoj kirurgiji (16).

Na ukupnom uzorku od 2701 pacijenta pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika kod primjene jednokratne doze antibiotika nasuprot višekratnoj dozi. To je slučaj kada se radi o istim ili o različitim antibiotskim protokolima primijenjenim u kontrolnoj i terapijskoj skupini (16).

U ovom istraživanju korištena je metoda Mantel-Haenszel.

Song i Glenny napravili su sistematski pregled literature na području kolorektalne kirurgije.

Gdje je to bilo moguće provedena je i metaanaliza (22). Osnovni pokazatelj djelotvornosti perioperativne profilakse bila je također infekcija kirurške rane.

Analizirali su ukupno 147 kontroliranih kliničkih studija. Proučavana je djelotvornost kombinacije cefuroksima (Ketocef, PLIVA) i metronidazola nasuprot ostalim antibioticima te djelotvornost kombinacije gentamicina i metronidazola nasuprot ostalim antibioticima. Osim toga, analizirano je djelovanje prve generacije cefalosporina nasuprot cefalosporinima novije generacije te usporedba jednokratne i višekratne doze lijeka.

Autori su došli do zaključka da je kombinacija cefuroksima i metronidazola djelotvornija od metronidazola primijenjenog samog i od mezlocilina primijenjenog samog. U ova dva primjera izvršena je i metaanaliza koja je potvrdila ove nalaze.

Statističkim kombiniranjem 6 studija koje su usporedile djelovanje cefalosporina prve generacije s djelovanjem cefalosporina novije generacije došli su do zaključka da ne postoji statistički značajna razlika. Aproximativni relativni rizik (OR) iznosio je 1,07 (95%-tni int. pouz. 0,54 -2,12).

Sličan rezultat dobiven je usporedbom jednokratne i višekratne doze antibiotika. Analizirano je ukupno 17 kontroliranih kliničkih studija. U pojedinim studijama terapijska i kontrolna skupina dobivale su isti protokol, a u drugim studijama različiti antibiotski protokol.

Ukupni OR iznosio je 1,17 (95%-tni int. pouz. 0,90-1,53).

U više formaliziranoj studiji, koja je odvojila studije s istim terapijskim protokolima od studija s različitim terapijskim protokolima u terapijskoj i kontrolnoj skupini došli smo do sličnih rezultata (16). Kod studija s istim antibioticima primijenjenim u terapijskoj i kontrolnoj skupini ukupni OR iznosio je 1,374 (95%-tni int. pouz. 0,987-1,912).

Studije s različitim antibioticima primijenjenim u terapijskoj i kontrolnoj skupini, imale su zajednički OR 0,96 (95%-tni int. pouz. 0,595-1,551).

Ovi rezultati daju čvrste dokaze da je dovoljna jedna doza antibiotika, bilo da se radi o istim bilo o različitim antibioticima primijenjenim u terapijskoj i kontrolnoj skupini (16).

Zaključci i preporuke za provođenje perioperativne profilakse

Uzimajući u obzir sve navedeno, smatramo da je racionalna perioperativna profilaksa važan i neizostavan dio kirurške prakse. Po nekim procjenama perioperativna profilaksa je u posljednjem desetljeću sačuvala više života od bilo kojeg drugog znanstvenog ili tehnološkog napretka u kirurgiji (13).

Premda je za različite situacije koje vladaju u određenoj sredini (lokalna flora) teško dati precizne i univerzalno valjane preporuke, ovdje ćemo pokušati dati osnovne smjernice:

1. Perioperativna profilaksa nužna je u kirurškoj praksi.
2. Lijek izabran za profilaksu mora imati djelovanje na očekivane glavne patogene, uz svijest o prisutnosti lokalnih rezistentnih sojeva.
3. Lijek treba biti ordiniran parenteralno, u operacijskoj sali, neposredno prije zahvata.
4. Dovoljna je jedna doza lijeka, a treba je ponoviti ako zahvat traje duže od 3 sata, ili kada je došlo do izmjene aseptičkog postupka zbog greške ili tehničke potrebe.
5. Kombinacija peroralnih i parenteralnih antibiotika indicirana je samo kod kontaminiranih (kolorektalnih) operacija.

Tu preporučamo čišćenje crijeva (laksansi i klistir), uz neomicin i eritromicin 3 x 1 g per os dan prije operacije.

Prije samog zahvata preporučamo cefalosporin (cefuroksim - Ketocef, PLIVA), i to 1,5 g iv. uz metronidazol 500 mg iv. Na tablici 1. razrađene su smjernice za različite situacije u praksi.

Tablica 1. Preporuke za pojedine zahvate

Vrsta zahvata	Lijek izbora i način primjene
Abdominalna kirurgija Holecistektomija	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1 g prije operacije
Preponska hernija s ugradnjom mrežice	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1 g prije operacije
Zahvati na jednjaku, želucu, tankom crijevu	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1 g prije operacije
Kolorektalni zahvati	Eritromicin i neomicin 3x1 g per os dan prije zahvata + cefuroksim (Ketocef, PLIVA) 1,5 g iv. + metronidazol 500 mg iv. prije operacije ako operacija traje više od 3 h još jedna doza oba lijeka
Apendektomija	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin + metronidazol 500 mg iv. prije operacije
Ortopedija Ugradnje proteze	cefazolin 1 g iv. ili cefuroksim 1,5 g iv. u slučaju prisutnosti MRSA-e vankomicin 1,0 g i. v. daje se preoperativna doza uz nastavak prvih 48 sati postoperativno
Osteosinteza	cefazolin 1 g iv. ili cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1,0 g iv. prije operacije
Vaskularna kirurgija Zahvati na aorti i manjim žilama	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1,0 g iv. prva 24 sata, u slučaju prisutnosti MRSA-e vankomicin 1,0 g iv.
Kardiovaskularni zahvati	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1,0 g iv. prvih 48 sati, u slučaju prisutnosti MRSA-e vankomicin 1,0 g iv. prvih 48 sati
Amputacije zbog ishemije	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1,0 g iv. prije operacije
Genitourinarni trakt Histerektomija	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1,0 g iv. metronidazol 500 mg iv. prije operacije
Nefrektomija	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1,0 g iv. prije operacije, dozu ponoviti ako operacija traje više od 3 h
Prostatektomija	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1,0 g iv. prije operacije, ili po testu osjetljivosti
Oftalmologija	cefuroksim 1,5 g iv. ili cefazolin 1,0 g iv. prije operacije kod osoba starijih od 60 g, dijabetesa i imunokompromitiranih bolesnika
Zahvati na glavi i vratu	cefazolin 1,0 g iv. + klindamicin 600-900 mg iv. prije operacije ako se operativnim rezom prolazi kroz usta ili paranasalne sinuse

Literatura

1. GORECKI P. et al. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: The chaos continues. *World J Surg* 1999; 23(5): 429-33.
2. Anonymous. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther* 1987; 29: 91-4.
3. KAISER A B. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *New Engl J Med* 1986; 315: 1129-38.
4. Ad Hoc Committee. Postoperative wound infections. *Ann Surg* 1964; 160: 2-192.
5. ULUALP K, CONDON R E. Antibiotic prophylaxis for scheduled operative procedures: principles and practice. *Infect Control* 1982; 3: 38-40.
6. CLASSEN D C. et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *New Engl J Med* 1992; 326: 281-6.
7. BAUM M L. et al. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no treatment controls. *New Engl J Med* 1980; 305(14): 795-9.
8. BURNAKIS T G. Surgical antimicrobial prophylaxis: principles and guidelines. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 248-71.
9. HAMELMANN H, ERTMANN M. Antibiotica Prophylaxe in der Chirurgie des gastrointestinales Traktes. *Chirurg* 1984; 55: 218-21.
10. PLATT R. et al. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl B): 43-8.
11. HELL K. How to choose antimicrobials for surgical prophylaxis. *J Chemother* 1989; 1: 24-9.
12. ROSSIN E. The timing of antibiotic administration for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Vet Surg* 1988; 17:181.
13. DiPIRO J T. Short-term prophylaxis in clean-contaminated surgery. *J Chemother* 1999; 11(6): 551-555.
14. SOLLA J A. ROTHENBERGER D A. Preoperative bowel preparation. A survey of colon and rectal surgeons. *Dis Col Rect* 1990; 33: 154-9.
15. BARTLETT S P, BURTON R C. Effects of prophylactic antibiotics on wound infection after elective colon and rectal surgery: 1960-1980. *Am J Surg* 1983; 145:300-9.
16. KOROLIJA-MARINIĆ D. Ocjena antibiotske profilakse u elektivnoj kolorektalnoj kirurgiji metaanalizom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 1999 Magistarski rad.
17. MURRAY G D. Meta-analysis. *Br J Surg* 1990; 7: 243-4.
18. GLASS G V. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Researcher* 1976; 5: 3-8.
19. FURBERG C D, MORGAN T M. Lessons from overviews of cardiovascular trials. *Stat Med* 1987; 6: 295-303.
20. BIESER U et al. Meta-analysis of perioperative prophylaxis of ceftriaxone versus other cephalosporins. Poster presented at 5th Annual Cochrane Colloquium, October 8-12, 1997, Amsterdam, The Netherlands.
21. KOROLIJA-MARINIĆ D, FRANCETIĆ I, HUIS M, KOPJAR M. Antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: oral, parenteral or combined. Results of meta-analysis. *GUT* 1999; 45 (Suppl 5): 226.
22. SONG F, GLENNY A M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998; 85: 1232-41.
23. The British National Formulary, vol 34. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society, 1997.