

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Медицински факултет
Универзитетска клиника за неврохирургија – Скопје

**Процена на ефикасноста на два
периоперативни антибиотски профилактички
режими со цефуроксим и цефтриаксон во
превенција на постоперативни инфекции кај
возрасни пациенти во неврохирургија**



Асс. д-р Александра Димовска-Гавриловска

Ментор: Проф. д-р Звонко Миленковиќ (Dr. Sci)

Скопје, јуни 2017

Содржина

АПСТРАКТ.....	3
ВОВЕД.....	6
МОТИВ.....	62
ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА.....	64
ОЧЕКУВАНИ РЕЗУЛТАТИ.....	65
МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	66
РЕЗУЛТАТИ.....	77
ДИСКУСИЈА.....	134
ЗАКЛУЧОК.....	177
ЛИТЕРАТУРА.....	178

АПСТРАКТ

ВОВЕД. Инфекциите на оперативното поле (ИОП) претставуваат значаен проблем во третманот при неврохируршките оперативни процедури и покрај примената на периоперативна профилакса со системски антибиотици, кои го намалуваат, но не го елиминираат и ризикот од нивната појава. Стапката на инфекции кај овие процедури, генерално, изнесува од помалку од 1% до над 15%. Во периоперативната профилакса досега се користени различни антибиотици и различни режими на администрација, при што постојат голем број споредбени студии за нивната ефикасност, но, генерално, се посочува дека нивниот избор би требало да се базира врз сознанијата и локалните специфики поврзани со најверојатните бактериски причинители за кои се очекува евентуална контаминација на оперативното поле и можноста тие да предизвикаат инфекција, како и, клучно, задолжителното придржување кон принципите за обезбедување соодветни концентрации на лекот локално, во моментот на очекуваната контаминација.

ЦЕЛ. Да се компарира протективниот ефект на два периоперативни профилактички антибиотски режими со цефуроксим (цефалоспорин од втора генерација) и цефтриаксон (цефалоспорин од трета генерација) во превенцијата на постоперативни инфекции на оперативното поле кај возрасни пациенти по извршени елективни и ургентни кранијални и спинални неврохируршки процедури на Универзитетската клиника за неврохирургија во Скопје, во текот на 2015 и 2016 година.

ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА. Проспективна рандомизирана компаративна студија.

МЕРКИ НА ИСХОДОТ. Определување на клиничкиот исход претставен како застапеност на суперфицијалните и длабоките инцизионални и орган/простор постоперативни инфекции на

оперативното поле, и на несаканите ефекти на лекот користен во периперативната профилакса.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ. Проспективно, анализирани се 202 пациенти кај кои, пред рутинските неврохируршки кранијални и спинални оперативни процедури еден час пред операцијата, администрирана е парентерална антибиотска профилакса со два антибиотски режими, рандомизирани во две групи. Според редоследот на доаѓањето и вклучувањето во студијата, наизменично, неселективно, лицата што ги исполнуваа инклузионите критериуми беа поставувани на еден од двата програмирани режими со цефуроксим во првата, односно цефтриаксон во втората компарирана група. Анализирани се сите релевантни демографски и периперативни податоци за пациентите во двете компарирани групи и особено факторите за кои е познато дека создаваат диспозиција (предиспонираат) кон инфекции. Како примарен исход е евалуирана застапеноста на постоперативните инфекции и несаканите ефекти на лекот во двете компарирани групи, додека, пак, како секундарен, вкупната стапка на постоперативни инфекции по спроведени кранијални и спинални неврохируршки оперативни процедури на Клиниката за неврохирургија во Скопје (со оглед на тоа што досега нема објавени податоци за нив), како и застапеноста на факторите на ризик за појава на постоперативни инфекции предоперативно кај лицата што подлежат на неврохируршки интервенции локално во Република Македонија.

РЕЗУЛТАТИ. Вкупно се регистрирани четири случаи со постоперативни инфекции, од кои во два случаи тие беа класифицирани како суперфицијални инцизионални (*S. aureus* и коагулаза негативен стафилокок), и во два длабоки орган/простор инфекции со менингитис, од кои едниот со микробиолошки потврдена етиологија (*Enterobacter*) и вториот, асептичен, без етиолошка потврда. Двете компарирани групи беа статистички слични, без статистички значителни разлики во базичните демографски и периперативни карактеристики, како и, особено, во однос на застапеноста на факторите што, независно од антибиотската профилакса, предиспонираат кон постоперативни

инфекции. Три случаи со инфекции се регистрирани во групата лица што периперативно примиле профилакса со цефтриаксон, со изолиран етиолошки агенс *S. aureus* (елективна интервенција) во еден и метицилин резистентен стафилокок ауреус (MRSA) во другиот случај (ургентна интервенција) со суперфицијални инцизионални ИОП. Во групата пациенти што периперативно примале цефуросим е регистриран еден случај на длабока – орган/простор ИОП, со микробиолошки потврден етиолошки агенс (*Enterobacter*).

ЗАКЛУЧОК. Двата користени антибиотици, цефуросим и цефтриаксон, со унифициран режим на администрација како дел од периперативната антимикуробна профилакса, со цел превенција на постоперативни ИОП кај оперативно третираниите пациенти со кранијални и спинални неврохируршки процедури, резултирале со појава на ИОП во 1,98%, при што наспроти многубројно поголемата застапеност на стапката на ИОП во групата со цефтриаксон, не е најдена статистички сигнификантна разлика на ниво $p < 0,05$. Наспроти тоа, застапеноста на невообичаени и несакани реакции на лекот, манифестирани исклучиво со краткотрајна самоограничувачка дијареја кај групата пациенти што периперативно примале цефуросим, беше статистички сигнификантно повисока ($p < 0,05$). Периперативната антибиотска профилакса треба да биде насочена кон подобро покривање на соевите на *S. aureus*.

КЛУЧНИ ЗБОРОВИ. Инфекции на оперативно поле, Неврохирургија, Антибиотска профилакса, Цефуросим, Цефтриаксон

ВОВЕД

Историски гледано, ефикасноста на антибиотиците во лекувањето на бактериските инфекции доведе до нивна примена и во профилактички цели за заштита на здравите лица изложени (експонирани) на патогените бактерии, во превенцијата на хронично болните лица од развој на инфекции, но и во превенцијата на инфекциите кај лицата што подлежат на хируршки интервенции¹. Профилактичката примена на антибиотиците се базира врз концептот за елиминација на инфекциите во субклинички стадиум и нивно спречување (уште) пред нивното започнување².

Хируршките интервенции генерално создаваат поволна почва (предуслови) и им овозможуваат на бактериите да извршат инвазија на и низ кожата што во нормални услови претставува одбранбена бариера на човечкото тело, па при некои високоризични оперативни интервенции, вклучително и неврохируршките, профилактичкото давање на антибиотиците има цел да спречи појава и ширење на потенцијални инфекции.

Споредено со другите хируршки супспецијалности, неврохируршките интервенции создаваат (носат) низок ризик од инфекции (зачестеност), грубо околу 2-3%^{3,4,5}, но нивните последици (консеквенции) можат да бидат (а најчесто и се) разурнувачки (тежина, острина). Всушност, овие два индикатори (зачестеност и консеквенции) се клучни параметри во натамошното носење заклучоци поврзани со постапувањата при неврохируршките интервенции. Имено, инфекција на рана во текот на изведувањето на неврохируршките процедури може лесно и, второ, брзо да резултира со менингитис, церебритис, формирање апсцес и со фатален исход. Во најмал случај, ефектот (последица) е субјективен дискомфорт и/или пролонгирана хоспитализација. Со цел елиминирање или барем минимизирање на постоперативните инфекции, како дел од рутински антисептичен режим, се инкорпорира и профилактичката примена на антибиотици.

Ефикасноста на антибиотиците во превенцијата на инфекциите на оперативното поле во текот на, и по хируршките интервенции на мозокот и 'рбетниот столб е докажана во голем број плацебо-контролирани клинички студии^{3,6}. Меѓутоа, мора да се потенцира дека, и покрај ваквите резултати, многу прашања поврзани со (за) профилактичката примена на антибиотиците, од една страна, и особено со тестирањето на антибиотиците при хируршките процедури, од друга страна, се поврзани со многубројни контроверзии уште од започнувањето на антибиотската ера¹ и сè уште остануваат отворени^{7,8}. Главни аргументи против (на противниците што се залагаат само за крајно критичен однос кон асептичните техники без антибиотици) примената на антибиотици се промоција на антибиотик-резистентни бактериски соеви, суперинфекциите и несаканите ефекти кон нив². Со други зборови, наспроти постигнатите успеси, антибиотската профилакса создава ризик за пациентот како индивидуа, но и за популацијата во целина, со развојот на антибиотска резистенција, со појавата на суперинфекции, како и со несаканите ефекти на лекот.

Антимикробната профилакса во неврохирургијата започнува со примена на антисептик, хексамин, во 1925 година, и продолжува до денес со откривањето на антибиотиците од пеницилин до ванкомицин, но и поновите антибиотици². Со примена на антибиотската профилакса, стапката на постоперативните инфекции бележи значителна редукција⁹, а во некои студии се регистрира дури и нивна целосна елиминација (целосно отсуство на постоперативни инфекции) во текот на 20-годишен период^{10,11}.

Треба да се има предвид дека и покрај тоа што антибиотиците се користат (даваат) за лекување на инфекциите, нивната несоодветна и непотребна примена резултира со бактериска **резистенција**. Во ситуација кога антибиотикот напаѓа група бактерии, микроорганизмите што се највулнерабилни на лекот изумираат, но другите што се резистентни на него преживуваат (опстојуваат) и продолжува нивниот раст. Последиците на продукцијата на бактерии резистентни на антибиотици се потенцијално разурнувачки (девастирачки) особено кога

овие соеви можат успешно да се шират во околината (средината) или/и на другите пациенти. Хоспитализираните пациенти со компромитиран имунолошки систем се најосетливи на овие соеви. Антибиотиците со широк спектар на дејство, кои инхибираат раст на голем број различни типови бактерии, со себе носат (предизвикуваат) и дополнителна опасност. Овие антибиотици ги елиминираат и бенигните бактерии што помагаат при заштитата од болестите преку конкуренција со патогените бактерии и ограничување (лимитирање) на нивното ширење. Антибиотиците со широк спектар на дејство можат да предизвикаат големи промени во композицијата (составот, структурата) на една дадена бактериска популација и да предизвикаат прекумерен раст и инвазија на соеви што се резистентни на антибиотикот, односно **суперинфекција**.

Наспроти фактот што клиничката примена на антибиотиците во лекувањето на бактериските инфекции датира од пред само малку повеќе од седум децении, а нивната примена во профилактички цели уште пократко, историјата на нивната примена во превенцијата на постоперативните неврохируршки инфекции бележи низа пресвртници. Извештаите за несоодветно администрирани антибиотици со широк спектар на дејство во неврохирургијата датираат уште од 1970-те години¹², додека, пак, почетоките на пораст на резистентни бактерии како резултат на воведувањето антибиотици датираат уште од 1950-те и 1960-те години. Сепак, во многу случаи, со намера да се стерилизира оперативното поле и да се елиминираат патогените, но и бенигните бактерии, антибиотици со широк спектар на дејство се давале без притоа да се води сметка за нивната соодветност за таа болница. Како резултат на тоа, кај тие пациенти се предизвикани суперинфекции. Илустративен е примерот кога соочен со растечки стапки на пневмонии, инфекции на уринарниот тракт и седум смртни случаи поради Клебсиела менингитис, неврохируршкиот персонал во една болница ја прекинал профилактичката и тераписката примена на ампицилин и клоксацилин, така што веднаш потоа било регистрирано намалување (редукција на бројот) на постоперативните инфекции¹². Во тие случаи се практикувани

процедури со кои, и покрај добрите намери, исходот кај многу од нивните пациенти бил влошен.

Проблемот со резистенцијата создава потенцијален морален конфликт помеѓу одговорноста на лекарот кон пациентот и неговата одговорност за одржување на резистенцијата во општата популација на најниско можно ниво (на минимум). Улогата на лекарот во лекувањето на индивидуалните пациенти е да му помогне на пациентот при контролата на неговиот (сопствениот) организам, додека, пак, одговорноста кон општеството води потекло (произлегува) од најмалку два различни извори, и тоа, прво, од идеалот на медицината како професија што треба да служи на здравјето на населението и, второ, разбирливо, од потребата за еднаков однос кон доброто (благосостојбата) на идните пациенти исто како кај сегашните. Пациентот што не знае дали ќе биде третиран сега и ќе профитира од антибиотската заштита, или ќе биде третиран подоцна и ќе биде изложен на резистентни бактерии, се разбира дека би претпочита сите пациенти да бидат третирани на начинот со кој се минимизира ризикот од резистенција во заедницата. Оттука, најправедниот начин за почитување на желбите на сите пациенти е да се третираат сегашните и идните пациенти на ист начин (еднакво). Ваквите конфликти се очекувани при примената на антибиотиците во профилактички цели и тешко може да се надминат. Доколку со антибиотиците лекарот предизвика суперинфекција, тој не бил успешен во реализацијата на неговата етичка одговорност кон неговиот пациент. Доколку антибиотиците се користат неодговорно и предизвикаат резистентни бактерии во болницата или во заедницата во целина, лекарот е неуспешен во неговата етичка одговорност кон заедницата. За жал, денес сè уште не сме сигурни (не е познато) колкава е веројатноста да им се наштети на идните пациенти, не е позната раширеноста (екстензивноста) на бактериската резистенција и, конечно, сè уште не е познато со кој антибиотски режим се остварува најсоодветен баланс помеѓу ефикасноста и генерирањето резистенција. За минимизирање на предизвикувањето резистенција и суперинфекции во одредена средина, неопходно е, како прво, да се идентификуваат

етиолошките агенци кај постоперативните инфекции во таа средина, но и да се одредат патогените бактерии што успеваат во нивните операциони сали. Потоа, врз основа на добиените резултати може да се изберат антибиотици што се активни против тие специфични микроорганизми, наместо слепо администрирање непотребни или несоодветни антибиотици. За жал, ваков етички претпазлив пристап за употреба на антибиотиците не се применува секогаш и во некои случаи се даваат медикаменти без да се води сметка за микроорганизмите во нивната (дадена) болница. Во стручната литература има голем број примери за администрација на антибиотици што не се ефикасни против патогените што растат (успеваат) во нивните операциони сали, но и такви за погрешна употреба на антибиотици со широк спектар на дејство што се премногу моќни или неопходни¹³. Но, треба да се знае дека дури и соодветна примена на антибиотиците во текот на пролонгиран временски период може потенцијално да резултира со (да доведе до) бактериска резистенција во заедницата во иднина. Поради порастот на застапеноста на соевите резистентни на антибиотици, се смета дека сè поголем број антибиотици со текот на времето ќе ја изгубат својата ефикасност¹⁴. Порастот на бактерии резистентни на антибиотици претставува сериозен тераписки проблем. Одредени бактериски варијанти веќе не можат да се лекуваат со ниту еден денес познат антибиотик¹⁴. Заштитата на здравјето на индивидуалните пациенти, според тоа, не е неопходна во поглед на интересите за идното општество. Ваквиот конфликт би можел потенцијално да доведе до можен парадокс, односно примената на антибиотиците во текот на повеќе години може конечно да доведе до бактериска резистенција, при што антибиотикот нема веќе да може да ги заштити идните пациенти. Одлуката за примена на антибиотици би требало макар делумно да се базира врз неколку различни нивоа на сигурност. Имено, познато е дека антибиотиците се ефикасни против бактериите и можат да го намалат ризикот за настанување постоперативни инфекции, но и сè помалку сме сигурни за дефинитивниот ризик за развој на бактериската резистенција. Со оглед на тоа што магнитудата, интензитетот и екстензивноста на веројатноста за развој на резистенција не се доволно добро дефинирани

(второто), се разбира дека опсервациите ќе бидат насочени кон фаворизирање на примената на антибиотиците (првото). Пролонгираната примена на антибиотици во текот на повеќе години доведува до резистенција, како што е примерот со пеницилинот. Сепак, доколку се компарираат ефикасноста на антибиотиците за редуција на ризикот за појава на постоперативни инфекции и ризикот за појава на бактериска резистенција, превагнува ставот на страната за давање на антибиотиците на пациентите за намалување на ризикот за појава на постоперативни инфекции (ИОП – инфекции на оперативното поле), пред сè, од причини што магнитудата на ризикот за појава на резистенција не е доволно добро дефинирана². Меѓутоа, ваквата несигурност и ваквата неизвесност се доволно голем предизвик за потребата од дополнителни нови проучувања (студии). Хирурзите што сметаат дека превенцијата на инфекција кај индивидуални пациенти е поважна од потенцијалната цена за целото општество^{10,15}, најмалку би требало само да им вршат контрола на своите пациенти за појава на какви било знаци на инципиентна резистенција. Доколку се развие резистенција, би требало да се преориентираат (switch) на друг антибиотик што е активен против бактериите во операционата сала.

Како и сите други лекови, и антибиотиците имаат **несакани ефекти**, вклучително нарушувања во телесниот метаболизам, токсичност кон специфични органи и алергиски реакции што варираат во однос на тежината од лесен кожен осип до фатален напад на анафилакса. Ризикот за соодветна несакана реакција на лекот треба секогаш да се има предвид при планирањето програми за профилакса. Информираната согласност подразбира задолжително објавување на овие информации. Дури и за ретките несакани ефекти што се многу сериозни би требало да бидат известени. Без оглед на тоа кој режим се препорачува, согласноста мора претходно да се обезбеди.

Историски гледано, сознанијата за **организиран пристап** во примената на антибиотската профилакса што се надоврзуваат на континуумот започнат со претходните неколку децениски поединечни обиди за заштита на пациентите од постоперативни инфекции во

неврохирургијата датираат од средината на 1970-те години и бележат три клучни пресвртници во текот на следните три десетгодишни периоди. Тие се поврзани, генерално, со прашањата за ефикасноста на емпирискиот пристап, за ригорозната научна методологија пред клиничката примена и за контролираниот етички поддржан пристап, финализирани пред само две децении, на средината од 1990-те години со резултати од мета-анализа што одат во насока на отсуство на потреба од натамошни истражувања со кои би се оправдале дополнителни проучувања со примена на плацебо.

Една од клучните пресвртници во управувањето со периоперативната антибиотска профилакса во неврохирургијата е тесно поврзана со прашањето дали емпирискиот доказ за ефикасноста сам по себе може да биде доволен и да пресуди во интерес на примената на одреден антибиотски режим за кој други сметаат дека е опасен и, според тоа, непотврден или дури и неоправдан? Вакво концептуално решение, базирано врз сознанието за сите докажани бактерии одговорни за постоперативните инфекции во текот на изминатиот петгодишен период во една институција како базичен предуслов за избор на ефикасна екстензивна периоперативна антибиопрфилакса во неа, со кој е поставен стандард за стручна и натамошна научноистражувачка надградба, датира од пред точно 4 децении. Имено, во текот на 1974 година, врз вакво концептуално решение во програмата за профилактичка примена се користени три различни антибиотици (режим на Малис) што резултирало со целосна елиминација на примарните постоперативни инфекции во целост во текот на следните 20 години^{10,15}. Режимот се состоел од два парентерални антибиотици, ванкомицин и гентамицин, и еден локален антибиотик, стрептомицин. Ванкомицилот е еден од најмоќните антибиотици и денес, кој ги убива групата грам-позитивни бактерии стафилококи, и во тој период бил единствениот антибиотик ефикасен против MRSA што во тој период бил одговорен за голем број болнички епидемии ширум светот. Гентамицин и стрептомицин биле избрани со цел покривање на другите типови бактерии насобрани и документирани кај претходните постоперативни

инфекции. По првите пет години извршени операции без постоперативни инфекции, достигнато е ниво на убеденост за ефикасноста на таквата програма, при што сосема се исклучи можноста и спременоста за менување на ваквиот режим, базирано врз статистичките очекувања за постоперативните инфекции што би можеле да настанат. Со ваквиот извештај, објавен во текот на 1979 година, воспоставен е стандард што другите требало да го достигнат, а скалилото е подигнато на едно завидно високо ниво¹⁵. Меѓутоа, оваа профилактиска антибиотска програма набрзо западна под остри критики поради поставувањето на пациентите на режим со широк спектар што би можел да генерира бактериски соеви резистентни на ванкомицин. Се разбира, во други болници, персоналот задолжен за спречување инфекции не дозволувал профилактиска примена на ванкомицин поради девастирачките последици поврзани со таквата резистенција што тешко може да се искорени. Конечно, реализаторите на посочената превентивна програма очекувале да откријат резистентни соеви поради што интензивно ја контролирале состојбата во болницата со резистенција, но преферирале лекување на таквите случаи кога тие се појавувале¹⁰. Сè додека ваквиот режим останал ефикасен, тие биле наклонети на страната на хипертретманот, а, за нивна среќа, со таквиот режим во текот на дури 20 години не настанале ниту антибиотска резистенција, ниту суперинфекции¹⁰. Секако, не може да се исклучи можноста дека пациентите што примале ванкомицин во рамките на оваа превентивна програма денес не се носители на бактерии резистентни на овој антибиотик. Но резистенцијата на ванкомицин денес не претставува значителен проблем во заедницата (во вонболничките средини). Меѓутоа, други институции профилактички користеле цефазолин, базирано врз емпириски наоди и на крајот искусиле пораст на резистенција на цефазолин кај бактериите од операционите сали во текот на 20 години, но без постоперативни инфекции или суперинфекции¹⁶. Посочениот режим носи и ризик од потенцијално сериозни токсични ефекти. Ванкомицилот е асоциран со хипотензија, зацрвенување и покачена температура и треска (drug fever)¹⁷. Најмалку еден случај на кардиак арест (Cardiac arrest) и смртен исход е

регистриран по администрацијата на ванкомицин¹⁸. Во комбинација со гентамицин, ванкомицин може да ги оштети слухот и бубрезите. За стрептомициноот, аплициран локално, не е докажана токсичност¹⁰. Наспроти можноста за сериозни, дури и фатални реакции на оваа комбинација на антибиотици, авторите заклучиле дека бенефитот (добивката) ги надминува (е поголем од) ризиците. Освен тоа, во отсуство на податоци, исто така, воопшто не е лесно соодветно да се дискутира со пациентите колкав е секој од ризиците, односно токсичноста на лекот и бактериската резистенција, споредено со можните бенефити од примената на антибиотиците. Се поставува прашањето околу оправданоста да се постапува на начин за кој се мисли дека е најдобар за пациентите, без да се добијат подобри научни докази за таквото постапување. Потенцијално опасни режими без поткрепа од клинички студии за обезбедување максимална заштита на пациентите од животозагрозувачките хируршки компликации користеле и други¹⁹, избегнувајќи ги со тоа ризиците за долготраен третман на инфекциите и надевајќи се дека нивните режими нема да резултираат со несакани реакции. Но, се поставува и прашањето дали е оправдано за лекарите да прават за пациентите сè што мислат дека е најдобро за нив, без притоа да имаат подобри докази за таквите постапувања. Некои дури и веруваат дека не е секогаш неопходно да се имаат докази за сè пред да се верува во нив или пред да се прифатат нештата. Веројатно некои компоненти од режимот на Малис, на пример, не биле критични за неговиот успех. Тестирањето за тоа кои аспекти од неговиот протокол се излишни би можело да доведе до намалена веројатност (ризик) за неговите пациенти да развијат резистенција или токсичност на лековите.

Сличен успех во елиминирањето на постоперативните инфекции во текот на изминат 20-годишен период се регистрира и во други болнички средини со поинаков сопствен коктел на антибиотици, соодветно приспособен на бактериите во нивната средина, без притоа да се презентираат податоци за токсичноста на лековите или за суперинфекциите. Како и во првиот случај, ниту во тие ситуации не постоела спремност да се доведе во ризик поединечен пациент во

контролирана студија за да се определи кои аспекти од нивните режими се витални за нивниот успех. Во сите дотогаш спроведени истражувања се применети сите дотогаш познати знаења за најдобар можен третман на индивидуалните пациенти, па оттука е заклучокот дека пациентите не би требало да се стават под ризик со тестирањето на таквите режими. Од друга страна, таквите податоци би можеле да бидат корисни за идните пациенти и за општеството (заедницата) во целина. Со немањето рандомизирана контролирана проспективна клиничка студија до тој момент, не ни можело да се определи кои компоненти од ваквите режими се круцијални за нивниот успех, а кои се излишни и непотребни, односно изборот бил јасен помеѓу одговорноста кон индивидуалниот пациент, од една страна, и моралната обврска кон општеството, од друга страна. Со тестирањето за прашањето кои аспекти од користените протоколи се непотребни, би можела да се намали веројатноста за развој на резистенција или за појава на токсичност на лекот кај пациентите. Во обидите да се обезбеди максимална заштита на пациентите од хируршките компликации што го загрозуваат животот на пациентите, користени се и други потенцијално опасни режими без поддршка од претходни клинички студии, при што се избегнувани ризиците од долготрајните третмани на инфекциите преку очекувањата и преземањето на одговорноста дека нивните режими нема да доведат (нема да резултираат со) до несакани реакции.

Наспроти задоволството од наведените емпириски резултати, само една деценија подоцна, оригиналниот режим е тестиран во плацебо-контролирана, двојно слепа, проспективна студија спроведена во 1984 година во друга универзитетска институција, при што е регистрирана стапка на инфекции од 3,5% во контролната и 0,5% во антибиотската група³. Четворица од 203 пациенти што биле подложени на посочениот режим имале транзиторен, генерализиран осип и кај еден е регистрирана егзацербација на претходна загуба на слухот дијагностицирана со хроничен отит што не бил поврзан со оперативната интервенција. Во други случаи, оригиналниот режим бил прифатен без изразена потреба за изведување сопствена контролирана студија, при што и тие, исто како

и во усвоената студија, останале главно без постоперативни инфекции и без регистрирани значителни несакани реакции на антибиотиците. Правени се обиди за компарација на оригиналниот режим со програми во кои биле вклучени помалку токсични антибиотици. Во една таква студија не е најдена статистички сигнификантна разлика во стапките на инфекции кај пациентите во групите што примале ванкомицин и гентамицин или цефтизоксим²⁰. Од сето погоре изнесено може да се изведе заклучок за важноста на клиничките студии во тестирањето на ефикасноста на антибиотиците, во светлината на нивниот потенцијал да им наштетат на пациентите или да предизвикаат генерирање резистентни бактериски соеви.

Во периодот од средината на 1970-те до раните 1990-ти години, објавени се пет проспективни, двојно слепи студии во неврохирургијата^{6,9,21,22,23}. Според мета-анализата²⁴ објавена во 1994 година, доволен број студии со користење плацебо беа спроведени до 1988 година, со завршувањето на четирите студии со кои се поддржува ефикасноста на антибиотиците. Авторите на последната објавена студија²⁵ во 1991 година заклучиле дека во претходните контролирани истражувања не биле вклучени доволно голем број случаи (помалку од 400), иако било сосема јасно дека овие претходни студии имале доволна моќ (сила) за детекција на сигнификантни разлики помеѓу контролната и групата со антибиотици. Последната студија вклучила 711 пациенти, и со значајност на ниво $p < 0,001$ документирала стапка на инфекции од 5,1% во контролната, наспроти само 0,3% во антибиотската група. Од 32 пациенти во контролната група кај кои настанала постоперативна инфекција, двајца развиле инсуфициенција на орган, западнале во кома и починале. Дополнителни 4 пациенти имале секвели, додека, пак, другите 26 комплетно закрепнале. Од 12 пациенти што примале антибиотици, а сепак потоа добиле инфекција, кај еден била потребна повторна операција за лекување на неговата инфекција, но потоа комплетно закрепнал без секвели. Несакани реакции на антибиотиците не добил ниту еден од пациентите²⁵. Базирано врз резултатите од оваа мета-анализа, заклучено е дека тешко би можело да се оправдаат

дополнителни студии со плацебо. Отфрлањето процедура со докажана ефикасност јасно ја прекршува обврската на лекарот кон благосостојбата на пациентот доколку не постои добра причина да се направи спротивното. Доколку во идните истражувања се вклучува плацебо, лекарот мора да дискутира со пациентот и да му објасни, како дел од информираната согласност, зошто смета дека студијата е неопходна и на кој начин резултатите ќе му помогнат да се определи најдобриот пат за превенција на постоперативните инфекции. Се разбира, со откривањето на новите антибиотици се јавува потреба од одредување дали тие би обезбедиле поголема заштита од инфекциите споредено со стандардните постојни антибиотици. Меѓутоа, исто така, јасно е и дека единствениот прифатлив метод за утврдување на ефикасноста на новите лекови и минимизирањето на нивната примена што би ги направила неефикасни е преку изведување рандомизирани контролирани студии. Алокацијата на пациентите во контролна група што се состои од стандардна антибиотска профилакса не ги прекршува принципите на противзаконско (кривично) однесување затоа што примаат процедура за која се знае дека е заштитна.

Едно од клучните прашања поврзани со изведувањето на плацебо-контролираните студии е дали тие треба да се прекинат во случај кога ќе се соочат со (појават) „епидемии“ и кога пациентите почнуваат да умираат. Имено, две од петте плацебо-контролирани студии, првата во 1976 година²³, и другата во 1986 година⁹, биле прекинати пред нивното финализирање поради епидемиска појава („епидемија“), односно поради зголемен пораст на стапката на инфекции во контролната група. Одлуката во првата студија е донесена *ад хок*, додека, пак, другата била прекината врз основа на формалните правила за запирање. Во другите три студии што биле финализирани во целост^{6,21,22}, покажано е дека антибиотската профилакса е ефективна по цена од неколку фатални случаи. Bullock и соработниците регистрирале 12 инфекции во контролната група што резултирале со два смртни случаи и еден случај на тежок инвалидитет. Од 197 пациенти што примале антибиотик, четворица развиле незначајни инфекции и ниту еден немал несакана

реакција⁶. Во студијата на Djindjian во 1990 година, деветте инфекции во контролната група резултирале со два фатални исходи и најмалку три други случаи на тежок морбидитет, додека, пак, само еден пациент во антибиотската група развил самоограничувачка инфекција и ниту еден немал несакана реакција на лекот²². Може да се расправа околу прашањето дали и покрај морбидитетот и морталитетот, клиничката студија треба да продолжи, сè до добивањето доволен број пациенти вклучени во детекцијата за статистичка сигнификантност помеѓу контролната и третираната група, доколку навистина постои таква разлика. Поддржувачите на таквата теза сметаат дека инвалидитетот или дури и загубата на пациентите во контролната група се, секако, несреќна појава, но таа мора да се спореди со поголемиот број животи што би можеле да се спасат со нови антибиотици. Поголемата придобивка што таквите студии би ја генерирале на долги патеки е крајната цел што треба да ја постигне истражувачот. Ваквата филозофија ги оправдува студиите што ги комплетираше нивните истражувања. Меѓутоа, ние сме повеќе наклонети (расположени) да се согласиме со хирурзите што се чувствуваат етички обврзани да се грижат за нивната обврска за добробит на пациентите, наместо да се придржуваат на научните обврски за општеството во целина. Во првата студија, Savitz и Malis го прекинале истражувањето затоа што за нив не било прифатливо да не ја истражат епидемијата²³. Откако утврдиле дека сите, освен една од инфекциите, биле најдени во контролната група, тие веќе не можеле еднакво непристрасно да одлучуваат дали да применат антибиотска профилакса или не, без спроведување статистичка анализа. Тие заклучиле дека пациентите што не биле заштитени со антибиотици биле во неприфатливо голем ризик за постоперативни инфекции и одлучиле дека сите пациенти примени во неврохируршките служби од тој момент треба да примаат интраоперативно антимицробни агенси. Втората студија во 1986 година од Shapiro и соработниците била принудена да го финализира истражувањето по надминувањето на институционално пропишаните граници за запирање кај инфицираните лица што примале плацебо⁹. Во контролната група, шестмина пациенти во текот на студијата развиле инфекции и уште тројца по запирањето,

споредено со само двајца пациенти во групата што примала антибиотик. Границата за стопирање овозможила вишокот од само четири лица што примале плацебо да станат инфицирани, споредено со лицата што примале антибиотик, но им дозволиле на истражувачите да продолжат со студијата, и покрај епидемијата, и да ја завршат студијата по добивањето доволно голем број пациенти за да се детектира статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи. Слични проблеми се дискутирани и во студии за превенција на канцер на града. Истражувачите од САД одлучиле да ја прекинат студијата рано по наодот на 45% редукција на инциденцијата на канцер на градата кај жените што примале тамоксифен, споредено со примателите на плацебо²⁶. Други соистражувачи, кои паралелно спроведувале студија во Британија и во Италија, биле изненадени од одлуката на нивните колеги од Америка да ги обелоденат нивните наоди рано затоа што анализите требало да се комбинираат со цел дополнително утврдување кај кои жени лекот би бил најефикасен – определувајќи баланс помеѓу бенефитите и ризиците, и колку долго. Земајќи ја предвид робусната заштита на тамоксифенот, американските истражувачи оцениле дека продолжувањето на студијата е неетички затоа што за пациентите на плацебо не била овозможена позната превентивна процедура.

По однос на етичноста поврзана со тестирањето на антибиотиците и нивната рационална профилактиска администрација на одговорен начин, се потенцира уште едно проблематично прашање при носењето одлука да не се применува антиминобен агенс. Уште во 1976 година се актуелизира прашањето за кое во тој момент немало одговор, за неоправданоста (погрешноста) на користењето антибиотици во ситуација кога при чистите операции во болничките средини, постоперативните инфекции се многу ретки. Со други зборови, се поставува прашањето дали еден неврохирург со стапка на постоперативни инфекции од само 1-2% би требало да биде спокоен и да ужива во сопствените лоровики или, пак, да се обиде да ги подобри своите перформанси со примена на антибиотска профилакса?²⁷ Постои уверување дека со антиминобните

агенси, стапката на инфекциите може да се намали за една половина и дека со нивната рутинска примена може да се постигне стапка на инфекции помала од 1%. Со посочената мета-анализа, се сугерира дека и во случај со многу ниска стапка на инфекции, режимот што не вклучува антибиотици би можел да има корист (бенефит) со давањето профилакса²⁴. Како што претходно веќе беше потенцирано, со интраоперативно користење антибиотици може да се постигне стапка на инфекции од нула или многу блиску до нула. Ако се имаат предвид овие факти, се поставува спротивното прашање, односно зошто еден неврохирург не би одбрал (не би одлучил) да користи антибиотици? Со оглед на тоа што базичната стапка на инфекции во неврохирургијата е ниска во споредба со другите хируршки специјалности, многу ниска стапка на инфекции може да се одржи и без антибактериските агенси. Процентот на инфекциите во отсуство на антибиотици во литературата варира од 1% до 15%⁴. Всушност, хирурзите со ниска стапка на инфекции често го цитираат Harvey Cushing, таткото на американската неврохирургија, кој успеал да постигне стапка на инфекции помала од еден процент со користење само сапун и вода²⁸. Меѓутоа, доколку хирургот што не користи антибиотици би можел да ја преполови неговата стапка од еден процент инфекции, бројот на лицата што би требало да бидат третирани би изнесувал 200 пациенти. Со други зборови, за да има бенефит од антибиотиците само еден пациент, би требало да бидат третирани најмалку 200 пациенти. Секако, сите овие калкулации се крајно апроксимативни и зависат од многу предуслови. Опонентите на профилактичката примена на антибиотиците сметаат дека нивната примена устоличува лажно чувство на сигурност кај членовите на оперативниот тим, поттикнува влошување на техниките на асепса и може да доведе до запустање на базичните хируршки принципи. Тие сметаат дека е потребно поголемо внимание во згрижувањето на оперативните рани затоа што антибиотиците не можат да го компензираат отсуството на внимание на хируршките детали. Свесни за потенцијално штетните ефекти на антимицробните агенси, вклучително токсичноста и промоцијата на резистентни соеви, тие не можат да бидат разубедени со емпириските успеси, па дури ни со посолидните научни докази за

антибиотската профилакса⁷. Освен тоа, може да се проблематизира и прашањето за конклузивната природа на постојните проспективни студии²⁹. Сепак, треба да се има предвид дека студиите со антибиотици имаат неколку ограничувања, кои генерално би можеле да се сведат на фактот дека постоперативните инфекции не се континуирани варијабли и дека варираат во однос на етиолошкиот агенс и локализацијата, дека се тестирани многу различни антибиотици со различни дози и режими на давање, но и дека најголемиот број студии не прават разлика помеѓу различните типови неврохируршки интервенции. Според тоа, можеме да се согласиме дека резултатите од овие студии не можат да се генерализираат за сите неврохируршки процедури.

Следно важно прашање е прашањето за чинењето на периоперативната антибиотска профилакса пресметана преку евалуацијата *cost-effectiveness*. Имено, и покрај тоа што цената на чинење на антибиотиците по пациент е мала, апликацијата на таквите процедури на сите неврохируршки оперативни интервенции би можела да генерира големи трошоци. Превенцијата отсекогаш се сметала како најдобар начин за опфат на цената на здравствената заштита, но, во некои случаи, лекувањето би можело да биде поефикасно во однос на цената на чинењето. На пример, доколку стапката на инфекции без примена на антибиотици изнесува 4%, тие не обезбедуваат поголема заштита за 96 од 100 пациенти за кои се трошат средства за нивна примена. Со оглед на тоа што четворицата пациенти што ќе добијат постоперативна инфекција можат сè уште да се лекуваат, исходот би можел да изнесува само еден од четворицата заболени што ќе завршат фатално годишно. Се поставува прашањето дали загубата на еден човечки живот е вредна за вложените средства? Дали општеството би требало да вложува големи количества средства за заштита на четири проценти од пациентите? Од друга страна, во една студија е покажано дека заштедата по пациент што прима профилакса изнесува околу 10 долари⁹. Но, треба да се има предвид дека една студија не би требало да се екстраполира за генерализирање на постапувањата во неврохирургијата. Ако се има предвид екстензивноста на литературата

за ефикасноста на профилактичката примена на антибиотиците во неврохирургијата, постои потреба да се смета на нив и на нивната примена. Одлуката, секако, би требало да се базира генерално врз локалните податоци за морбидитетот и морталитетот поврзани со постоперативните инфекции. Во институциите каде што стапката на инфекции е многу ниска и најголемиот број инфекции успешно се лекуваат, не би можело да има оправдување за таквите одлуки што ја зголемуваат веројатноста за генерирање резистентни соеви. Меѓутоа, исто така, неприфатлив е и ризикот дури и за само неколку инфекции годишно ако се имаат предвид последиците (консеквенциите), како што се тешкиот инвалидитет или фаталниот исход. Во некои земји, како што е, на пример, во САД, се промовира дури и воспоставување некаков необврзувачки, консензуален норматив, според кој во средините каде што стапката на инфекции е поголема од вкупниот национален среден просек, во САД за 2% до 3%, морална обврска е да се преоцени нивната рутина на стерилни техники и задолжително да се земе предвид антибиотската профилакса.

Од сето изнесено би можело да се заклучи дека администрирањето на антибиотската профилакса мора со себе да повлекува обврска за внимателно мерење и процена на бенефитите – на пример, заштита од постоперативни инфекции – наспроти цената на чинење, вклучително несаканите ефекти на антибиотиците и суперинфекциите. Ако се има предвид порастот на антибиотската резистенција, се промовира проблемот за одговорноста кон општеството, а не само кон индивидуата, и се наметнува обврската за правилна и рационална примена на антибиотиците со користење такви што се активни против специфични микроорганизми за кои се знае дека предизвикувале инфекции при претходните оперативни интервенции. Преминацијата на студиите во неврохирургијата во која се демонстрира ефикасноста на профилактичките антибиотици укажува на тоа дека идните тестирања на ваквите процедури наспроти контроли со плацебо не се етички. Меѓутоа, етички е и би можело да биде неопходно да се спроведуваат студии во кои се компарираат различни антибиотски режими.

Стандардизираниот пристап за рационална, безбедна и ефективна примена на антимикробните агенси за превенција на ИОП во нашата докторска студија се базира врз современите расположливи клинички податоци, докази и новопојавени прашања и проблеми што бараат и за кои има одговор. Всушност, профилаксата подразбира превенција на инфекциите и може да се окарактеризира и да се опише како примарна профилакса, секундарна профилакса или ерадикација, при што примарната подразбира превенција на иницијална инфекција, секундарната, превенција на рекуренции или реактивација на преегзистентна инфекција, додека, пак, ерадикацијата, елиминација на колонизирачките микроорганизми во функција на превенција на развојот на инфекција. Во докторската студија, фокусот е исклучиво врз примарната периперативна профилакса.

Клучните насоки во современите клинички практични упатства за антимикробна профилакса во хирургијата се фокусирани врз различни аспекти, но поврзано со нашата докторска студија, накусо би можеле да се сумираат на специфичните препораки за: 1 – Тајмингот (временската рамка) на преоперативната доза, 2 – Селекција и дозирање на антимикробниот агенс, 3 – Времетраење на профилаксата, и 4 – Некои општи, заеднички принципи, генерално поврзани со профилаксата во услови на импланти, примена на мупироцин за деколонизација и улогата на ванкомицин во хируршката профилакса. Како оптимален е дефиниран временскиот период за администрирање на преоперативната доза на антимикробниот агенс во рамките на 60 минути пред хируршката инцизија, што претставува посепцифична временска рамка, споредено со поранешните препораки „при индукција на анестезијата“. За некои антимикробни агенси, како што се флуорокинолони и ванкомицин, кај кои администрацијата трае еден до два часа, таа би требало да започне во рамките на 120 минути пред хируршката инцизија. Во однос на селекцијата и дозирањето, значајни се информациите поврзани со дозирањето базирано врз телесната тежина кај згоените пациенти, како и за потребата од повторување на дозата/-ите при пролонгирани

процедури^{30,31,32,33,34}. Згоеноста е поврзана со зголемен ризик за појава на ИОП. Фармакокинетиката на антимикробните агенси кај згоените пациенти може да биде нарушена, па кај овие пациенти е неопходно приспособување на дозата што се базира врз телесната тежина (кај пациентите со телесна тежина поголема од 20% над идеалната телесна тежина – ИТТ, дозната тежина – ДТ треба да се пресметува според формулата: $ДТ = ИТТ + 0,4 (актуелна\ телесна\ тежина - ИТТ)$). Освен тоа, кај сите пациенти кај кои времетраењето на процедурата е подолго од два полуживоти за лекот или постои експресивна загуба на крв, потребно е и интраоперативно редозирање со кое би се постигнале соодветни концентрации на антимикробниот агенс во серумот и во ткивата. За антимикробните агенси со краток полуживот (на пр., кај ампицилин 1-1,9 часа, цефазолин 1,2-2,2 часа, цефуроксим 1-2 часа, цефотаксим 0,9-1,7 часа, цефокситин 0,7-1,1 часа, па и клиндамицин 2-4 часа), кои се администрирани пред долги процедури, се препорачува редозирање во операционата сала во интервал/-и од околу два полуживоти за дадениот агенс кај пациентите со нормална бубрежна функција (на секои 2 часа за ампицилин 2 г за возрасни или 50 мг/кг за деца и цефокситин 2 г за возрасни или 40 мг/кг за деца; на 3 часа за цефотаксим 1 г за возрасни или 50 мг/кг за деца; на 4 часа за цефазолин 2 г за возрасни или 3 г за лицата со телесна тежина над 120 кг или 30 мг/кг за деца; односно, на 6 часа за клиндамицин 900 мг за возрасни или 10 мг/кг за деца). Редозирање не е предвидено за цефтриаксон (2 г за возрасни или 50-75 мг/кг кај деца, полуживот 5,4-10,9 часа), ванкомицин (15 мг/кг, полуживот 4-8 часа), метронидазол (500 мг за возрасни или 15 мг/кг за деца, полуживот 6-8 часа), моксифлоксацин (400 мг за возрасни или 10 мг/кг за деца, полуживот 8-15 часа) или други флуорокинолони. Препораките за селекција на антимикробните агенси за специфични хируршки процедури и алтернативни агенси (на пр., за пациентите што се алергични на беталактамски антимикробни агенси) треба да се базираат врз податоците од локалните истражувања и мониторинг. Времетраењето на антимикробната профилакса треба да биде ограничено на еднократна доза или кус постоперативен курс на антимикробниот агенс не подолг од 24 часа, при што се става посебно акцент на немањето потреба од

постоперативна антиминоробна профилакса базирана врз присуството на дрен и интраваскуларни катетери. Наспроти фактот што и во современите упатства, прашањето за антиминоробната профилакса кај пациентите со бубрежна (ренална) или црнодробна (хепатална) дисфункција не е посебно адресирано, кај лицата со еднократно администрирана преоперативна доза пред хируршката инцизија не е потребна нејзина модификација. Кај педијатриските пациенти, слично како кај возрасните, се изведуваат голем број процедури кај кои е неопходна антиминоробна профилакса. Иако податоците за педијатриски-специфична профилакса се многу оскудни, расположливите податоци се евалуирани и се изнесени во одредени делови од упатствата што се специфични за дадените процедури. Селекцијата на антиминоробните профилактички агенси ја одразува истата како во упатствата за возрасните, при што антиминоробни агенси како избор се цефалоспорините од прва и втора генерација, а за пациентите со документирана алергија на беталактами, ванкомицин^{35,36}. Комбинациите на пеницилин со беталактамазен инхибитор со цефазолин или ванкомицин и гентамицин се исто така истражувани кај педијатриските пациенти, но бројот на пациенти вклучени во овие евалуации е мал^{36,37,38,39}. Како и кај возрасните, има прилично малку научни докази што ја оправдуваат примената на ванкомицин, било сам или во комбинација со други антиминоробни агенси, за рутинска периоперативна антиминоробна профилакса во институциите што имаат висока преваленција на метицилин-резистентен стафилококус ауреус (MRSA). На ванкомицин би можело да се смета само кај децата за кои е докажано дека се колонизирани со MRSA, и во една ретроспективна историска кохортна студија е покажано намалување на инфекциите MRSA³⁷. Мупироцин и неговата ефикасност се проучувани кај децата што се колонизирани со MRSA, но податоците што би ја оправдале неговата примена периоперативно се крајно лимитирани^{40,41,42,43,44,45,46}. Меѓутоа, нема причина да се мисли дека импактот и ефектот кај децата би биле различни, па неговата примена би можела да се земе предвид. За воспоставување цврсти упатства по овие прашања, во наведените услови се неопходни дополнителни студии. Со други зборови, доколку во

специфичните поглавја не се нотира поинаку, сите препораки што се однесуваат на возрасните се идентични и за децата, освен за дозите. Во најголемиот број случаи, податоците за децата се лимитирани и тие се екстраполирани од податоците кај возрасните, па оттука, речиси сите препораки за децата се базираат врз експертски мислења. Флуорокинолоните не би требало да се користат рутински за хируршка профилакса кај педијатриските пациенти поради потенцијалната токсичност кај оваа популација. Истиот принцип за преоперативно дозирање во рамките на 60 минути пред инцизијата се применува и кај педијатриските пациенти^{36,37,38,39}. Дополнителна интраоперативна доза може да биде потребна доколку времетраењето на процедурата е подолго од два полуживоти за антимикуробниот агенс или доколку во текот на процедурата има ексцесивна загуба на крв^{35,37}. Исто како и кај возрасните, обично е доволна само еднократна профилактичка доза. Доколку антимикуробната профилакса продолжи постоперативно, нејзиното времетраење би требало да биде пократко од 24 часа, независно дали има поставено интраваскуларен катетер или дренаж^{35,38,39,47,48}. За најголемиот број антимикуробни агенси постојат сосема доволно фармакокинетски студии за да се препорачаат педијатриски дозирања што обезбедуваат соодветна системска експозиција и, очекувано, ефикасност споредлива со демонстрираната кај возрасните. Со мали исклучоци (на пр., дозирање на аминогликозидите), педијатриските дозирања не би требало да ги надминат максималните препорачани дозирања кај возрасните. Генерално, доколку дозите се калкулираат во милиграми на килограм, кај децата со телесна тежина поголема од 40 кг, калкулираната доза ќе ја надмине максималната препорачана доза за возрасните, па во таков случај ќе се примени дозата за возрасни. Кај пациентите со поставени протетички импланти, кај кои е изведена инвазивна процедура, нема докази дека антимикуробната профилакса ги превенира инфекциите на имплантите. Меѓутоа, во ажурираните упатства на Американската асоцијација за срце АНА (American Heart Association) се сугерира дека профилакса би можела да се примени за лимитиран супсет на пациенти за превенција на ендокардитис⁴⁹.

За класификација на оперативните рани, денес, најчесто се користат критериумите на Центарот за контрола на болести: CDC National Healthcaresafety Network (NHSN) и на Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)^{50,51,52}, а за дефинирање на инфекциите на оперативното поле (ИОП), критериумите на NHSN^{53,54}. Тие претставуваат основа за анализите во оваа докторска дисертација. Ваквите дефиниции ја олеснуваат евалуацијата на важноста за обезбедување и администрација на антиминокробната профилакса и на потенцијалните консеквенции од инфекцијата, вклучително потребата за третман. Некои од критериумите покажуваат мали варијации во зависност од процедурата. Иако антиминокробната профилакса има важна улога во намалувањето на стапките на ИОП, силен импакт врз нив (стапките на ИОП) имаат и други фактори^{55,53}, особено придржувањето кон стратегиите за базична контрола на инфекциите⁵⁶, искуството и техниките на хирургот, времетраењето на процедурата, болничката средина и операционата сала, проблемите поврзани со инструментализацијата, преоперативната подготовка (на пр., хируршко стругање (scrub), антисепса на кожата, соодветно отстранување на влакната и косата), периоперативниот менаџмент (контрола на температурата и гликемијата), како и основната медицинска состојба на пациентот). Факторите асоцирани со зголемен ризик за ИОП од страна на пациентот (Patient-related factors) се: возрастните екстреми, нутритивниот статус, згоеноста, дијабетесот, цигарите, коегзистентната оддалечена инфекција, нарушениот имунолошки одговор, кортикостероидната терапија, скорашната хируршка процедура, времетраењето на преоперативната хоспитализација и колонизација со микроорганизми. Антиминокробната профилакса може да се оправда за која било процедура доколку кај пациентот постои основна медицинска состојба што е асоцирана со висок ризик за ИОП или доколку пациентот е имунокомпромитиран (на пр., малнутриција, неутропенија, прима имunosупресивна терапија). Антиминокробната профилакса е оправдана за хируршките процедури што се асоцирани со висока стапка на инфекции (на пр., чисти-контаминирани или контаминирани процедури), но и за одредени чисти процедури при кои консеквенциите од инфекцијата би

можеле да бидат многу сериозни, дури и кога постои мала можност за појава на инфекции. Иако антимикуробната профилакса не е индицирана за некои чисти хируршки процедури⁵³, современите расположливи податоци сугерираат идентична редуција на релативниот ризик за ИОП кај чистите, како кај високоризичните процедури⁵⁷. Одлуката за примена на профилаксата би требало да зависи од соодносот на цената на лекувањето и морбидитетот, асоцирани со инфекцијата со цената и морбидитетот што се асоцирани со примената на профилаксата. Антимикуробната профилакса е оправдана за најголемиот број чисти-контаминирани процедури. Примената на антимикуробни агенси за нечисти процедури или веќе настанатата инфекција се класифицира како третман на веројатна инфекција, а не профилакса. Покрај специфичните фактори на ризик за ИОП од страна на пациентот (patient-specific) и процедурата (procedure-specific considerations), мора да се земат предвид и неколку фактори од страна на институцијата (institution-specific factors). Достапноста на антимикуробните агенси во институцијата може да биде ограничена поради локалните правила за примена на антимикуробниот агенс или поради немање одобрение за нивна примена од страна на регулаторните авторитети. Освен тоа, при селекцијата на антимикуробните агенси треба да се имаат предвид и локалните карактеристики, колонизацијата и резистенцијата.

Во идеални услови, примарни цели за користење антимикуробни агенси за хируршка профилакса би требало да бидат: превенција на ИОП, превенција на морбидитетот и морталитетот поврзани со ИОП, редуција на времетраењето и на трошоците за здравствена заштита (ако се земат предвид трошоците асоцирани со третманот на ИОП, соодносот помеѓу цената и ефективноста на профилаксата станува евидентен)^{58,59}, да не предизвикува несакани реакции и несакани консеквенции за микробната флора на пациентот или за болницата⁶⁰. За остварување на ваквите цели, антимикуробниот агенс би требало да биде активен против патогените микроорганизми за кои постои најголема веројатност за контаминација на хируршкото поле, да биде

администриран во соодветни дози и во време што овозможуваат соодветни концентрации во серумот и ткивата во периодот на потенцијалната контаминација, да биде безбеден и да се администрира во колку што е можно покус ефективен период, со што би се минимизирале несаканите ефекти, развојот на резистенција и трошоците^{53,61,62}. При селекцијата на соодветен антимикробен агенс за секој одделен пациент, задолжително би требало да се земат предвид карактеристиките на дадениот агенс во идеални услови, компаративната ефикасност на антимикробниот агенс за дадената специфична хируршка процедура, безбедносниот профил, интеракциите со други лекови, контраиндикации и предупредувања, како и податоците на пациентот за алергиска диспозиција кон лекови. Главна стратешка насока при изборот на еден антимикробен агенс за превенција на ИОП треба да претставува определбата за избор на агенс со најтесен можен спектар на дејство што е активен против очекуваниот/-те агенс/-и и докажано ефикасен во превенцијата на ИОП, притоа водејќи сметка за локалните специфики во однос на застапеноста на различните етиолошки агенси на ИОП и нивниот профил на резистенција, како и вкупната стапка на ИОП за различни оперативни места и процедури локално. За најголемиот број процедури, лек на избор за профилакса претставува цефазолин (цефалоспорин од прва генерација) затоа што тој е најмногу и најшироко проучуван антимикробен агенс, со докажана ефикасност (посакувано времетраење на дејство, спектар на активност против микроорганизмите што често се регистрираат во хируршки услови, разумен безбедносен профил и ниска цена на чинење). Има многу малку докази што би сугерирале дека антимикробните агенси со широк спектар на дејство (на пр., агенси со широк спектар на антибактериска активност ин витро) резултираат со помала стапка на постоперативни ИОП, споредено со постарите антимикробни агенси со потесен спектар на активност. Меѓутоа, компаративните студии се лимитирани поради малиот број пациенти, при што детектирањето сигнификантни разлики помеѓу антимикробните агенси е многу тешко, па затоа, селекцијата на антимикробните агенси генерално се базира врз цената на чинење,

безбедносниот профил, леснотијата за администрирање, фармакокинетскиот профил и бактерицидната активност.

Селектираниот антимикробен агенс би требало да биде активен против најчестите патогени микроорганизми на местото на оперативната интервенција. Најчести микроорганизми што предизвикуваат ИОП по **чисти** хируршки процедури се *S. aureus* и коагулаза-негативни стафилококи (на пр., *Staphylococcus epidermidis*), кои потекнуваат од кожната флора⁶³. При **чисти-контаминирани** процедури, покрај кожната флора, чести микроорганизми се и некои грам-негативни бацили и ентерококи. Според тоа, селекцијата на профилактички антимикробни агенси во голема мера зависи и од типот на хируршките процедури. Застапеноста на етиолошките агенси асоцирани со ИОП во болниците во САД изминатите две децении се променила, при што процентот на ИОП предизвикани од грам-негативни бацили се намалил од 56,5% во 1986 година на 33,8% во 2003 година⁶⁴. Најчест етиолошки агенс во овој период беше *S. aureus* (22,5% од сите ИОП). Податоците од една друга студија во САД покажаа, исто така, дека процентот на ИОП предизвикани од *S. aureus* во периодот од 2006 до 2007 година се зголемил на 30%, при што дури 49,2% од сите изолати биле МРСА⁶³. Во студијата на пациентите со повторна хоспитализација во болниците во САД помеѓу 2003 и 2007 година со ИОП, потврдени со култура, процентот на инфекциите предизвикани со МРСА сигнификантно се зголемил од 16,1% на 20,6% ($p < 0,0001$)⁶⁵. Инфекциите предизвикани од МРСА се асоцирани со повисока стапка на смртност, подолг престој во болница и повисоки болнички трошоци, споредено со другите инфекции. Токму затоа, и не само во случај кога станува збор за овој етиолошки агенс, при носењето одлука за избор на соодветен антимикробен агенс за хируршка профилакса, профилот на резистенција на микроорганизмите што предизвикуваат ИОП во одредени случаи со профилот на резистенција за специфични процедури треба да има приоритет во однос на наодите од општите/вкупни антибиограми во болницата. Со други зборови, приоритет треба да му се даде на профилот на резистенција што, меѓу другото, е специфичен за процедурата.

Кај пациентите со докажана колонизација со МРСА или при постоење висок ризик за колонизација со МРСА во отсуство на податоци од надзор (surveillance) (како, на пример, во случај на неодамнешна хоспитализација, лица што престојуваат во домови за згрижување, пациенти на дијализа), треба да се има предвид можноста за профилакса со ванкомицин^{55,66,67}, додека, пак, во институциите со ИОП што се должат на вонболнички-асоциран МРСА, треба да се смета на антиминобните агенси со позната ин витро активност кон патогенот како алтернатива за ванкомициноот. Треба да се има предвид дека и покрај тоа што во услови кога ризикот за МРСА е висок, често се користи ванкомицин, тој е помалку ефикасен од цефазолинот (цефалоспорин од прва генерација) во превенција на ИОП предизвикани од соевите на стафилококус ауреус што се осетливи (сензитивни) на метицилин (МССА)^{68,69}. Токму затоа, во некои институции со МССА и МРСА ИОП, ванкомициноот се користи во комбинација со цефазолин. При хируршките процедури кај кои постои поголема веројатност за појава на ИОП со други патогени микроорганизми освен стафилококи и стрептококи, треба да се смета на антиминобни агенси што се активни против тие микроорганизми. На пример, доколку податоците од надзорот покажат дека грам-негативните микроорганизми се предизвикувачи на ИОП за дадената процедура, секако дека би требало да се има предвид и можноста ванкомицин да се комбинира со друг антиминобен агенс (цефазолин – доколку пациентот не е алергичен на бета-лактамази/пеницилин; односно аминогликозид, азтреонам или еднократна доза флуорокинолон, доколку пациентот е алергичен). Примената на ванкомицин за профилакса на МРСА не треба да претставува задолжителен (неопходен) суплемент за рутинските хируршки процедури за соодветни типови процедури. Секогаш кога се користи ванкомицин, тој треба да се користи како еднократна доза поради неговиот долг полуживот.

Колонизација и резистенција. Во национална студија во САД е покажано дека назалната колонизација со *S. aureus* во општата популација се намалила од 32,4% во 2001/2002 година на 28,6% во

2003/2004 година ($p < 0,01$), но дека, наспроти тоа, преваленцијата на колонизација со MRSA се зголемила од 0,8% на 1,5% ($p < 0,05$) во истиот временски период⁷⁰. Колонизацијата со MRSA била независно асоцирана со експозицијата во текот на здравствената грижа кај мажите, возраста над 60 години, дијабетесот и сиромаштијата кај жените. Освен тоа, децата можат да бидат колонизирани со *S. aureus*, но и со MRSA, а колонизацијата кај нив варира со возраста, при што децата под 5-годишна возраст имаат највисоки стапки, слично како и лицата над 60-годишна возраст⁷¹. Кај децата меѓу 5 и 14 години стапката се намалува, а потоа постепено расте до ниво што се регистрира кај адултната популација. Во една голема кохортна студија, кај децата е покажано дека 28,1% биле колонизирани со *S. aureus* во периодот помеѓу 2004 и 2006 година⁷². Во периодот помеѓу 2007 и 2009 година, 23,3% деца биле колонизирани со *S. aureus*, но процентот на децата колонизирани со MRSA се зголемил од 8,% во 2004 година до 15,1% во 2009 година.

Хируршката антимикробна профилакса може да ја промени бактериската флора не само на пациентот, туку и во институцијата, што генерално резултира со менување на стапката на колонизација и пораст на бактериската резистенција^{73,74,75,76,77,78}. Освен тоа, хируршката профилакса може да резултира и со ризик, односно со создавање склоност (предиспозиција) на пациентот за појава на *Clostridium difficile*-асоциран колит⁷⁶. Фактори на ризик за настанување на *C. difficile*-асоциран колит се подолготрајна профилакса или терапија и примена на повеќе различни антимикробни агенси⁷⁹. Со лимитирањето на времетраењето на антимикробната профилакса на еднократна периперативна доза може да се намали ризикот за појава на болест предизвикана од *C. difficile*. На прашањето каква антимикробна хируршка профилакса треба да се примени кај пациентите за кои е познато (докажано) дека се колонизирани или неодамна инфицирани со мултирезистентни патогени микроорганизми, не може да се одговори лесно или на начин што униформно би се применил во сите можни сценарија кај пациентите. Дали профилаксата би се проширила со опфатот на овие патогени зависи од повеќе фактори, вклучително од

карактеристиките на микроорганизмот, неговиот профил на антимикробна сензитивност од страна на домаќинот, од процедурата што треба да се спроведе, како и од близината на веројатниот резервоар на патогените до местото за инцизија и оперативна интервенција. Доколку нема доказ за претходна инфекција или колонизација со резистентен грам-негативен микроорганизам, при хируршката антимикробна профилакса би било логично да се примени антимикробен агенс што е активен против MRSA за секој пациент за кој е потврдено дека е колонизиран со грам-позитивен патоген кај кој би се извршила инцизија на кожата; специфична профилакса за резистентни грам-негативни патогени кај пациентите со претходна инфекција или колонизација со такви патогени не е неопходна при чисти кутани процедури. Со други зборови, секој пациент би требало да биде третиран индивидуално, од случај до случај, земајќи предвид многубројни, односно повеќе различни околности. Пациентите што во тераписки цели примаат антимикробни агенси за некоја друга оддалечена инфекција пред хируршката интервенција, пред операцијата би требало исто така да примат антимикробна профилакса за да се осигурат соодветни концентрации на антимикробниот агенс што е активен против очекуваниот патоген во серумот и ткивата за времетраењето на интервенцијата. Доколку антимикробниот агенс користен тераписки е соодветен за хируршката профилакса, доволна е администрација на само една дополнителна доза во рамките на 60 мин. пред хируршката инцизија. Во спротивен случај, би требало да се примени антимикробна профилакса што се препорачува за планираната процедура. Кај пациентите со поставен дрен, треба да се земе предвид и примената на профилактички антимикробни агенси што се активни против патогените потврдени во нив пред процедурата, и покрај тоа што терапискиот третман за патогенот во самиот дрен вообичаено не е индициран. Кај пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција што примаат ванкомицин, генерално, треба да се смета примарно на една преоперативна доза цефазолин, наместо дополнителна доза ванкомицин, особено доколку при дадената хируршка процедура се очекуваат (има поголема веројатност за) грам-негативни патогени. Во

случаите кога пациентот има инфекција на некое оддалечено место, во најголем број случаи елективните хируршки интервенции би требало да се одложат.

Алергија на бета-лактамски антиминокробни агенси. При изборот на антиминокробни агенси за хируршка профилакса, мора да се земе предвид алергиската диспозиција кон бета-лактамски агенси. Бета-лактамските антиминокробни агенси, вклучително цефалоспорините, се камен-темелник на хируршката антиминокробна профилакса, но тие се истовремено и најчесто поврзани со појавата на алергиски реакции. Со оглед на тоа што доминантни етиолошки агенси (причинители) на ИОП по чисти хируршки процедури се грам-позитивните, кај лицата со животозагрозувачки алергиски реакции на бета-лактамските антиминокробни агенси би било оправдано вклучувањето ванкомицин. И покрај тоа што вистинските Тип-1 (имуноглобулин-Е посредувани) вкрстени алергиски реакции помеѓу пеницилините, цефалоспорините и карбапенемите не се чести, цефалоспорините и карбапенемите не би требало да се користат за хируршка профилакса кај пациентите со документирана или очекувана ИгЕ-посредувана алергиска реакција на пеницилин. Конфузијата околу дефинирањето што претставува вистинска алергија меѓу пациентите и медицинскиот персонал често резултира со препорачување алтернативна антиминокробна терапија со ризик за отсуство на ефикасност, зголемени трошоци и несакани реакции^{80,81}. Анафилактичката реакција кон антиминокробните агенси од типот 1 обично се појавува 30-60 минути по администрацијата. Цефалоспорините и карбапенемите можат безбедно да се користат кај пациентите со алергиски реакции на пеницилин што не се ИгЕ-посредувани (на пр., анафилакса, уртикарија, бронхоспазам) или ексфолијативен дерматитис (Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза), животозагрозувачки хиперсензитивни реакции што би можеле да бидат предизвикани од бета-лактамските антиминокробни агенси и други медикаменти^{82,83}. Пред селекцијата на антиминокробните агенси за профилакса, пациентите треба да бидат

внимателно испрашани за историјата на алергијата, со основна цел – утврдување дали станува збор за вистинска алергија.

Администрација на лекот. Преферентниот начин на администрација зависи од типот на хируршката процедура, но за најголемиот број процедури, интравенозната администрација е идеална затоа што со неа се постигнува брза, сигурна и предвидлива концентрација во серумот и во ткивата.

Време на администрација на уницијалната доза. Антимикробната профилакса може да биде успешна само доколку антимикробниот агенс се испорача на местото на операцијата пред да настане контаминација. Според тоа, антимикробниот агенс треба да се администрира во временскиот период што би овозможил постигнување серумски и ткивни концентрации повисоки од минималните инхибиторни концентрации (МИЦ) за очекуваните микроорганизми асоцирани со дадената процедура, во моментот на инцизијата и во текот на целото времетраење на процедурата^{66,84}. Уште во 1985 година е покажано дека повисоки серумски и ткивни концентрации на цефалоспорините во моментот на хируршката инцизија и на крајот на процедурата се постигнуваат кога лекот се администрира интравенозно во моментот на индукција на анестезијата, споредено со неговото администрирање во операционата сала⁸⁵. Просечниот временски интервал помеѓу антимикробната администрација и инцизијата изнесувал 17-22 минути⁸⁵. Со проспективна евалуација на 1.708 оперирани пациенти што примиле антимикробна профилакса, покажано е дека предоперативната администрација на антимикробните агенси во рамките на 2 часа пред хируршката инцизија го намалува ризикот за појава на ИОП на 0,59%, споредено со 3,8% по рана администрација (2-24 часа пред хируршката инцизија) и 3,3% при постоперативна администрација (кое било време по инцизијата)⁸⁶. Во студија на 2.048 пациенти со извршен коронарен байпас или хируршка замена на валвули што примале профилакса со ванкомицин, стапката на ИОП била најниска кај пациентите кај кои инфузијата започнала 16-60 минути пред хируршката инцизија⁸⁷. Овој временски интервал (16-60 мин. пред инцизијата) бил компариран со

други четири, при што стапката на ИОП била сигнификантно пониска, споредено со тие кога инфузијата започнала 0-15 мин. пред хируршката инцизија ($p < 0,01$) и 121-180 мин. пред инцизијата ($p = 0,037$). Ризикот за инфекција бил поголем кај пациентите што примиле инфузија 61-120 мин. пред инцизијата (OR, 2,3; 95% CI, 0,98-5,61), како и кај пациентите кај кои инфузиите започнале повеќе од 180 мин. пред хируршката инцизија (OR, 2,1; 95% CI, 0,82-5,62)⁸⁷. Времето на започнувањето на антимикробната профилакса, нејзиното времетраење и интраоперативното редозирање на антимикробната профилакса и ризикот за ИОП се евалуирани на 4.472 пациенти кај кои била извршена кардиохируршка интервенција, хистеректомија или артропластика на колк или на колена⁸⁸. Најголемиот број пациенти (90%) примиле антимикробна профилакса според упатството SCIP⁶⁶. Пациентите биле поделени во четири групи за анализа. Група 1 ($n = 1.844$) примиле цефалоспорин (или друг антимикробен агенс со кратко инфузионо време) администриран во рамките на 30 мин. пред инцизијата, или ванкомицин или флуорокинолон во рамките на еден час пред инцизијата. Група 2 ($n = 1.796$) примиле цефалоспорин 31-60 мин. пред инцизијата, или ванкомицин 61-120 мин. пред инцизијата. Група 3 ($n = 644$) примиле антимикробен агенс порано од препорачаното, и група 4 ($n = 188$) примиле иницијална антимикробна доза по инцизијата. Ризикот за инфекција бил најмал во групата 1 (2,1%), потоа во групата 2 (2,4%) и групата 3 (2,8%). Ризикот за инфекција бил најголем во групата 4 (5,3%, $p = 0,02$, споредено со група 1). Кога цефалоспорините и другите антимикробни агенси со кратки инфузиони времиња беа анализирани одделно ($n = 3.656$), стапката на инфекции со антимикробните агенси администрирани во рамките на 30 мин. пред инцизијата била 1,6%, споредено со 2,4% кога антимикробните агенси биле администрирани 31-60 мин. пред инцизијата ($p = 0,13$). Во друга мултицентрична студија на 1.922 пациенти со извршена тотална артропластика на колк, најниска стапка на ИОП е регистрирана кај пациентите што примиле антимикробен агенс во рамките на 30 мин. пред инцизијата⁸⁹. Највисок ризик за инфекција е регистриран кај пациентите што примиле профилакса по инцизијата. Се чини интуитивно правилно дека целата доза на антимикробниот агенс би

требало да се администрира пред надување на есмархот (турникет) или пред иницирањето (отпочнување) на каква било процедура што го намалува (рестрикција) крвниот проток до местото на хируршката интервенција; меѓутоа, во студија на тотална артропластика на колено е компариран цефуроксим администриран 10-30 мин. пред надување на есмархот (турникет) со цефуроксим даден 10 мин. пред издувањето на есмархот (турниукет), при што не е најдена сигнификантна разлика во стапките на ИОП помеѓу двете⁹⁰. Генерално, се препорачува администрирањето на првата доза антиминобен агенс да започне во рамките на 60 мин. пред хируршката инцизија^{66,88,91}. Администрацијата на ванкомицин и на флуорокинолоните треба да започне во рамките на 120 мин. пред хируршката инцизија поради пролонгираните инфузиони времиња што се потребни за тие лекови. Со оглед на тоа што овие лекови имаат долги полуживоти, ваквата рана администрација не би требало да ги компромитира серумските концентрации на овие агенси при најголемиот број хируршки процедури. Иако поновите податоци сумирани погоре сугерираат понизок ризик за инфекции со антиминобените агенси администрирани со започнување во рамките на 30 мин. пред хируршката инцизија, овие податоци не се доволно робусни за носење препорака за стеснување на оптималниот прозорец да започне инфузијата 1-30 мин. пред хируршката инцизија. Меѓутоа, овие податоци укажуваат на тоа дека антиминобените агенси можат да се администрираат и многу блиску до времето на инцизијата. Наспроти укажувањата во неколку студии дека ризикот за инфекции се зголемува во случаите кога антиминобените агенси се администрирани премногу блиску до времето (моментот) на инцизијата^{87,90,91}, презентираниите податоци не се доволно убедливи. Всушност, сите овие трудови укажуваат на тоа дека стапката на ИОП се зголемува доколку антиминобениот агенс е администриран порано од 60 мин. пред инцизијата. Во една студија е најдено дека стапката на инфекции кај пациентите на кои им е администриран антиминобен агенс во рамките на 15 мин. пред инцизијата е помала отколку кога антиминобениот агенс е даден 15-30 мин. пред инцизијата⁹¹. Во друга студија на мал број пациенти се потврдува високата стапка на инфекции при инфузиите

администрирани во рамките на 15 мин. пред инцизијата, но недостасуваат нумерички податоци и р-вредностите⁹², додека, пак, во трета, само 15 од 2.000 пациенти примиле антиминоробна профилакса во рамките од 15 мин. пред инцизијата⁸⁷. Наспроти сето ова, во постари студии е најдено дека администрирањето на антиминоробната профилакса во рамките на 20 мин. пред инцизијата, па дури и уште поблиску (до 7 мин.) пред инцизијата, резултира со терапевски концентрации во ткивата во моментот на инцизијата^{66,84,85,88,91,92}.

Дозирање. При селекција на дозата мора да се земе предвид дека за постигнување соодветни концентрации на антиминоробниот агенс во серумот и ткивата за профилакса на ИОП, мора да се води сметка за специфичните фармакокинетски и фармакодинамски својства на антиминоробните агенси, како и за голем број фактори од страна на пациентот. Во една од најраните (првите, најстарите) контролирани студии за антиминоробна профилакса во кардиохирургијата е најдена пониска стапка на инфекции кај пациентите со детектабилни концентрации на лекот на крајот од хируршката интервенција, споредено со пациентите кај кои лекот бил недетектабилен⁹³. Ова претставува уште еден од фундаментите во периперативната антиминоробна профилакса во хирургијата. Во друга студија е покажано дека повисоки концентрации на антиминоробниот агенс во атријалното ткиво во моментот на започнувањето операција на отворено срце се асоцирани со помал број инфекции, споредено со пониските концентрации на антиминоробниот агенс⁹⁴. Генерално, од сето погоре наведено, може да се заклучи дека профилактичкиот антиминоробен агенс треба да се администрира на начин со кој ќе се постигнат соодветни концентрации на лекот во серумот и ткивата во временски интервал во кој хируршкото оперативно поле/место е отворено.

Дозирање базирано врз телесната тежина. Дозирањето на најголемиот број антиминоробни агенси кај децата се базира врз телесната тежина, додека, пак, дозирањето на многу антиминоробни агенси кај адултната популација не се базира врз телесната тежина, затоа што тие се безбедни, ефикасни и лесни за примена во стандардни

доза за најголемиот број пациенти од адултната популација. Со ваквите стандардизирани дози се елиминира потребата за калкулирања и се намалува ризикот за грешки при лекувањето. Меѓутоа, кај згоените пациенти, особено кај морбидно згоените, серумските и ткивните концентрации на антимикробниот агенс можат да се разликуваат од тие кај пациентите со нормална телесна тежина поради фармакокинетски алтерации што зависат од липофилноста на лекот и од други фактори⁹⁵. За оптимален пристап во дозирањето на антимикробните агенси кај згоени пациенти, податоците се многу лимитирани^{96,97}. Доколку кај згоени пациенти се примени дозирање базирано врз телесната тежина, не е утврдено дали идеалната телесна тежина или тоталната (т.е. актуелна) телесна тежина би требало да се применуваат. Теоретски, примената на идеалната телесна тежина како база за дозирање липофилен лек (на пр., ванкомицин) би можела да резултира со суптотераписки концентрации во серумот и во ткивата, додека, пак, примената на актуелната телесна тежина како база за дозирање хидрофилен лек (на пр., аминогликозиди) би можела да резултира со ексцесивни (преголеми) концентрации на лекот во серумот и во ткивата. Педијатриските пациенти со телесна тежина поголема од 40 кг би требало да примаат дози базирани врз телесната тежина, доколку дозата или дневната доза не ја надминува препорачаната доза за адултната популација. Конклузивна препорака за дозирањето на антимикробната профилакса базирано врз телесната тежина не може да се донесе од едноставна причина што во публикуваната литература нема податоци што би демонстрирале клинички релевантно намалување на стапката на ИОП со примена на такви стратегии на дозирање наместо стандардните дозирања. Сепак, во мала, нерандомизирана студија во две фази кај морбидно згоени пациенти кај кои е извршена гастропластика и адулти со нормална телесна тежина кај кои е извршена горноабдоминална хируршка интервенција, покажано е дека крвните и ткивните концентрации на цефазолин по администрирањето на 1 г преоперативна доза биле конзистентно пониски кај морбидно згоени пациенти, споредено со пациентите со нормална телесна тежина⁹⁵. Концентрациите кај морбидно згоени пациенти исто така биле пониски од MIC-и, потребни за

профилактика против грам-позитивните коки и грам-негативните бацили. Во втората фаза од студијата, соодветни концентрации на цефазолин во крвта и ткивата биле постигнати кај морбидно згоени пациенти што примиле преоперативна доза цефазолин од 2 г, и стапката на ИОП била сигнификантно пониска кај овие пациенти, споредено со морбидно згоени пациенти што примиле доза од 1 г во текот на првата фаза од студијата. Иако оптималната доза цефазолин кај згоени пациенти сè уште не е утврдена, во неколку фармакокинетски студии се анализирани концентрациите на цефазолин во серумот и во ткивата во текот на хируршки процедури^{30,98}. Двете мали фармакокинетски студии покажале дека администрацијата на 1 г или 2 г дози цефазолин не се доволни за постигнување серумски и ткивни концентрации поголеми од MIC за најголемиот број чести патогени микроорганизми. Во мала, едноцентрична студија, 38 адултни пациенти кај кои е извршена гастрична бајпас хируршка интервенција Roux-en-Y беа класифицирани во три групи според индексот на телесната маса (body mass index = BMI)³⁰. На сите пациенти им бил даден цефазолин 2 г интравенозно 30-60 мин. пред инцизијата, а потоа и втора доза 2 г интравенозно по три часа. Средните серумски концентрации на лекот пред втората доза цефазолин биле пониски од прагот (граничната вредност) за резистенција кај сите три групи. Серумските концентрации биле пониски кај пациентите со висок BMI отколку кај пациентите со понизок BMI. Ткивните концентрации на лекот биле пониски од таргетираната концентрација од 8 µg/mL во сите мерени времиња, освен во моментот (времето) на затворањето на кожата кај пациентите со најниски BMI-и. Овие резултати сугерираат дека 1 г доза цефазолин е недоволна за згоени пациенти кај кои се изведува гастрична бајпас хируршка интервенција. Со удвојување (дуплирање) на нормалната доза цефалоспорини или со помало приспособување базирано врз ренална дисфункција можат да се постигнат концентрации кај згоени пациенти, слични со тие што се постигнуваат со стандардни дози кај пациентите со нормална телесна тежина⁹⁷. Ако се земат предвид ниската цена на чинење на цефазолинот, како и неговата ефикасност и поволниот безбедносен профил, кај пациентите со телесна тежина над 80 кг лесно

може да се определи дозата од 2 грама, односно 3 грама за тие чија телесна тежина изнесува над 120 кг⁶⁶. За симплификација, некои здравствени институции ја стандардизираат дозата на цефазолин на 2 г за сите пациенти што ѝ припаѓаат на адултната популација. Згоеноста претставува фактор на ризик за појава на ИОП, па оттука, кај ваквите пациенти е неопходно оптимално дозирање на антимикробната профилакса⁹⁹. Наспроти тоа што BMI>30 kg/m² се користи често за дефинирање на згоеноста, процентот на телесните масти (>25% кај мажите и >31% кај жените) претставува подобар предвесник за ризикот за ИОП, затоа што BMI не го рефлектира телесниот состав. Во понова проспективна кохортна студија на 590 пациенти со извршена елективна хируршка интервенција, не е најдена сигнификантна разлика во стапките на ИОП помеѓу незгоени и згоени пациенти во услови кога за дефинирање на згоеноста е користен BMI (12,3%, наспроти 11,6%)¹⁰⁰. Меѓутоа, кога како основа за идентификација на згоеноста е применет процентот (>25% кај мажите и >31% кај жените) на телесните масти (детерминиран со анализа на биоелектричната импеданца), згоените пациенти имале петкратно повисок ризик за појава на ИОП од незгоените (OR, 5,3; 95% CI, 1,2-23,1; p=0,03). Ваквиот наод укажува на тоа дека процентот на телесните масти е посензитивен и попрецизен индикатор или маркер за ризикот за појава на ИОП од BMI.

Редозирање. Интраоперативното редозирање е неопходно потребно за постигнување соодветни серумски и ткивни концентрации на антимикробниот агенс доколку времетраењето на процедурата е подолго од два полуживоти на антимикробниот агенс или постои голема загуба на крв (на пр., >1.500 мл)^{33,66,88,101,102,103,104,105,106}. Интервалот за редозирање би требало да се мери од моментот на администрацијата на преоперативната доза, а не од моментот на започнувањето на процедурата. Освен тоа, редозирање може да биде потребно и во случаите кога се присутни одредени фактори што го скратуваат полуживотот на антимикробниот агенс (на пр., екстензивни изгореници). Редозирање не е потребно кај пациентите кај кои полуживотот на

антимикробниот агенс е пролонгиран (на пр., пациенти со ренална инсуфициенција).

Времетраење на профилаксата. Не е познато колку изнесува најкусото ефикасно времетраење на антимикробната профилакса за превенција на појавата на ИОП; меѓутоа, во повеќе студии се укажува на тоа дека постоперативната администрација на антимикробните агенси за најголемиот број процедури не е неопходна^{106,107,66,108,109,110}. За најголемиот број процедури, времетраењето на антимикробната профилакса би требало да биде пократко од 24 часа. Дури и за кардиоторакалните процедури за кои е прифатено времетраењето на профилаксата до 48 часа е без докази со кои би се поткрепила ваквата практика, и таа останува поле на контроверзии. Во мета-анализата на студии во кои се компарирани цефалоспорини од прва генерација и антистафилококни антимикробни агенси (на пр., пеницилини) со цефалоспорините од втора генерација кај пациенти со извршена кардиоторакална хируршка процедура е најдена редукција (намалување) на стапката на ИОП со цефалоспорините од втора генерација, но без бенефит од пролонгирањето на хируршката профилакса над 48 часа¹¹¹. Извештаите објавени во 1980¹¹², 1993¹¹³, 1997¹¹⁴ и 2000¹¹⁵ година со вклучени седум студии во кои се компарира еднократна профилактичка доза или само профилакса во текот на операцијата со нејзино времетраење од 1-4 дена не покажале некаква редукција на застапеноста на ИОП со подолгото времетраење на профилаксата. Во понова опсервациона четиригодишна кохортна студија на 2.641 пациенти кај кои е извршена коронарна артериска бајпас графт хируршка интервенција, пролонгираната примена на антимикробната профилакса (>48 часа) наспроти пократкото времетраење на профилаксата (<48 часа) не резултирала со редукција (намалување) на ризикот за појава на ИОП (OR, 1,2; 95% CI, 0,8-1,6)¹¹⁶. Уште полошо, споредено со краткотрајната, пролонгираната профилакса била асоцирана со појава на антимикробна резистенција (цефалоспорин-резистентни Enterobacteriaceae и VRE) (OR, 1,6; 95% CI, 1,1-2,6). Исто така, не постојат ни научни докази со кои би се поддржала (оправдала)

континуираната антимикробна профилакса до отстранувањето на дренажите и интраваскуларните катетери^{35,47,48,66,117,118,119}.

Неврохируршки процедури

Нозокомијални инфекции на централниот нервен систем (ЦНС) не се јавуваат често, но имаат потенцијално сериозни последици и неповолен исход, вклучително фатален¹²⁰. Неврохируршките процедури претставуваат еден од најзначајните и најчести фактори на ризик за појава на ваквите инфекции. Според класификацискиот систем во неврохирургијата, верификуван од Наротам и соработниците¹²¹, хируршките процедури можат да се поделат во пет категории: чисти, чисти со имплантирано страно тело, чисти-контаминирани, контаминирани и нечисти. Ризик-фактор за постоперативни инфекции по неврохируршките процедури претставуваат и ASA-класификацијата од ≥ 2 ¹²², постоперативен мониторинг на интракранијалниот притисок^{122,123} или вентрикуларен дренаж^{120,122} во текот на пет или повеќе денови, ликвореја^{123,124,125}, времетраење на хируршката процедура подолго од два до четири часа^{124,13,126,127}, дијабетес¹²⁷, поставување импланти¹²⁰, повторувана или дополнителна неврохируршка процедура^{122,125,13,126}, истовремена (оддалечена, инцизиона или шант) или претходна шант инфекција^{120,123,128,129}, како и емергентните процедури^{13,128}.

Во најголемиот број публикувани клинички студии, ИОП се примарно асоцирани со грам-позитивните бактерии, *S. aureus* и коагулаза-негативни стафилококи^{106,53,121,122,123,124,125,13,126,127,128,130,131,132,133,134,135,136,137}. Во неколку кохортни студии, кај пациентите со извршени голем број различни неврохируршки процедури се наведува висока стапка (дури до 75-80% од изолатите) на MRSA^{124,125,13,126,131,132,133,134,135} и коагулаза-негативни стафилококи^{123,124,126,132}. Други кожни микроорганизми, како што е *P. acnes*, можат да се регистрираат по поставувањето ликворни шантови, краниотомии и други процедури^{120,138,139}. Грам-негативни бактерии, исто така, можат да се

изолираат како единствен етиолошки агенс при постоперативните неврохируршки ИОП во околу 5-8% од случаите и тие се изолирани и при полимикробни инфекции^{121,122,123,125,13,126,127,128,130,131,132,133,135,136}.

Ефикасност. Чисти процедури. Антимикробна профилакса се препорачува кај возрасните и кај децата при краниотомиите и спиналните процедури^{107,140}. Во една мета-анализа¹⁴¹ со вклучени шест студии се регистрира намалување на менингитисите кај пациентите со извршена краниотомија кај лицата што примале антимикробна профилакса (1,1%) наспроти лицата без профилакса (2,7%) ($p=0,03$). Во две кохортни студии^{124,126} кај пациенти со извршена краниотомија во иста институција е најдено дека антимикробната профилакса со клоксацилин или амоксицилин-клавуланат, клиндамицин кај пациентите алергични на беталактами, како и други антимикробни агенси (не е детализирано) имале сигнификантно пониска стапка на инфекции (5,8%) од лицата без профилакса (9,7%) ($p<0,0001$)¹²⁶. Сигнификантно пониска стапка на постоперативни инфекции (од 4,6%) се регистрира кај пациентите со низок ризик (чиста краниотомија, без имплант) со спроведена антимикробна профилакса, споредено со пациентите без профилакса (4,6%, наспроти 10%, $p<0,0001$). Сигнификантно пониски стапки на инфекции на скалпот, остеоитис на коскениот флеш и апсцеси или емпиеми се регистрираат со антимикробната профилакса, споредено со оние без профилакса. Антимикробната профилакса не резултира со статистички значителни разлики единствено по однос на појавата на постоперативни менингитиси^{124,126} и стапките на инфекции кај пациентите со висок ризик (пациенти со извршена ургентна, а не елективна процедура, чисти-контаминирани и нечисти процедури или реоперации или при оперативни процедури подолги од четири часа)¹²⁶.

Проспективните студии со вклучени голем број испитаници, исто така, демонстрираат пониски стапки на неврохируршки постоперативни инфекции со примена на антимикробна профилакса^{142,143,144,145}. Една таква студија на пациенти со извршени краниотомии, спинални или шант процедури е прекината предвреме поради ексцесивниот број ИОП во плацебо-групата⁹.

Избор на антимикробниот агенс. Во објавените студии со чисти неврохируршки процедури, антимикробната профилакса била спроведувана со клиндамицин^{124,126,141}, ванкомицин^{13,141}, цефотиам¹⁴¹, пиперацилин¹⁴¹, флоксацилин^{124,126,141}, оксацилин^{13,141}, цефутоксим¹³⁰, цефотаксим¹³¹, цефтриаксон, сулфаметоксазол-триметоприм¹³¹, цефазолин^{13,127}, пеницилин Г¹³, и амоксицилин-клавуланат^{124,13,126}. Во мета-анализата не е најдена статистички сигнификантна разлика во стапките на постоперативни менингитиси по извршена краниотомија со користењето различни антимикробни режими (режим со еднакратна доза од клиндамицин, ванкомицин или цефотиам; три дози пиперацилин; четири дози флоксацилин; и шест дози оксацилин)¹⁴¹.

Во рандомизирана мултицентрична студија, кај 613 возрасни пациенти со извршени елективни краниотомии, шант или стереотактички процедури не е најдена статистички сигнификантна разлика со еднакратна доза од цефотаксим и триметоприм-сулфаметоксазол во појавата на постоперативни апсцеси, ИОП, и шант-инфекции¹³¹.

Времетраење. Во најголемиот број студии беа администрирани еднакратни дози од антимикробни агенси, па генерално, за пациентите со неврохируршка оперативна интервенција се препорачува еднакратна антимикробна профилакса во рамките на 60 минути пред хируршката инцизија^{106,107,124,126,130,131,141,180}.

Ефикасност при ликворните шант-процедури. Антимикробна профилакса се препорачува кај возрасните пациенти со ликворен шант¹⁰⁷. Профилаксата кај пациентите со извршена вентрикулостома или интравентрикуларна профилакса за време на поставување вентрикулоперитонеален шант ги намалува инфекциите, но останува контроверзна поради лимитираните докази^{106,107}. Со оглед на тоа што инфекциите на централниот нервен систем по шант-процедурите резултираат со значителен морталитет и морбидитет, особено кај децата, можната улога на профилактичките антимикробни агенси кај таквите процедури е проучувана во голем број мали, рандомизирани

контролирани студии^{146,147,148,149,150,151,152,153}. Утврдено е дека при поставувањето шант, особено важна улога во намалувањето на стапките на инфекции имаат крајно критичниот пристап во спроведувањето на хируршките и асептичните техники, како и краткото времетраење на процедурата. Наспроти фактот што бројот на пациентите анализирани во различните студии е мал, две мета-анализи на овие податоци демонстрирале дека примената на антимикуробната профилакса при ликворните шант-процедури го намалува ризикот за инфекции за околу 50%^{154,155}.

Инtrateкалното поставување пумпа вклучува имплантација на траен инtrateкален катетер со цел да овозможи внесување медикаменти. Инфекции на централниот нервен систем можат да настанат по ваквите процедури, кои се изведуваат кај децата, но и кај возрасните. Во неколку ретроспективни студии, по поставувањето инtrateкална баклофен пумпа, се регистрира стапка на инфекции од 4,5-9%^{156,157,158}. Објавени се прилично мал број студии што се однесуваат на профилаксата при инtrateкалните процедури со пумпа, но се сугерира менаџмент сличен како при профилаксата за ликворните шант-процедури¹⁵⁹.

Не постои консензус за примена на антимикуробна профилакса кај пациентите со екстравентрикуларен дрен (ЕВД) и монитори на интракранијалниот притисок¹¹⁹. Според интернационалното истражување, повеќето неврохирурзи користат или препорачуваат примена на антимикуробна профилакса при ЕВД (73,5%) и други уреди за мониторинг (59%), споредено со 46-59% од специјалистите по ургентна медицина или 35% од специјалистите инфектолози. Повеќето специјалисти не препорачуваат употреба на антибиотик-импрегнирани ЕВД катетери.

Во две рандомизирани контролирани студии во кои се компарирани антимикуробни-импрегнирани со стандардни, неимпрегнирани шантови комбинирани со антимикуробна профилакса со интравенозен цефалоспорин, најдено е намалување на стапката на шант-инфекции¹³² и сигнификантно намалување на инфекциите на централниот нервен

систем со антимикробно-импрегнираните шантови¹²⁸. Во овој момент, не се препорачува рутинска примена на антимикробно-импрегнирани шантови, туку потребни се дополнителни добро дизајнирани студии за утврдување на нивното место во терапијата^{107,160}.

При ликворните шант-процедури, за ниту еден антимикробен агенс не е докажана поголема ефикасност во однос на другите^{129,131,134,135,136,137,161}. Недостасуваат податоци за можна поврзаност помеѓу антимикробните агенси со пенетрација во централниот нервен систем и превенција на инфекциите при ликворните шант-процедури.

Повеќето студии поддржуваат примена на профилактички режим со еднократна доза или режим со времетраење од 24-48 часа постоперативно^{106,107,53,140,123,129,132,133,134,135,161}. Недостасуваат податоци за продолжување на ЕВД со или без антимикробна профилакса. На прашањето каков е нивниот став за времетраењето на антимикробната профилакса при ЕВД, специјалистите од различни области (специјалисти неврохирурзи, специјалисти за неврокритична нега и специјалисти по ургентна медицина) одговориле речиси идентично, при што 28-31% користат или препорачуваат само перипроцедурална примена на антимикробната профилакса, 4-10% профилакса во текот на 24 часа, 2-4% во текот на првите три дена, 43-64% за цело време додека уредот е поставен и 0-14% друго¹⁶². Специјалистите инфектолози ваквите режими (по ист редослед) ги препорачуваат во 62%, 19%, 4%, 12% и 4%.

Во една ретроспективна кохортна студија на 308 пациенти со поставен ЕВД во текот на три или повеќе денови, компарирана е примената на антимикробната профилакса во текот на целото времетраење на ЕВД со профилаксата со три дози интравенозно цефуроксим од 1,5 г администриран на 8 часа или уште помалку перипроцедурално (тајмингот не е јасно дефиниран во трудот) (n=99)¹⁶³, при што е најдено дека стапката на бактериски вентрикулитиси изнесува 3,9%, и тоа кај 8 пациенти (3,8%) во групата со пролонгирана, и кај 4 пациенти (4%) во групата со краткотрајна примена на профилаксата, разлика што не е статистички сигнификантна. Авторите заклучиле дека

пролонгираното времетраење на антимикробната профилакса не резултира со дополнителен бенефит.

Антимикробна профилакса се препорачува и кај децата со ликворни шант-процедури¹⁰⁷. Ефикасноста на антимикробната профилакса кај децата е екстраполирана од студиите кај возрасните. Во една ретроспективна педијатриска студија со 384 ликворни шант-процедури е најдена пониска стапка на инфекции кај пациентите што примале антимикробна профилакса (2,1%), споредено со тие што не примале (5,6%), но ваквата разлика не достигнала статистичка сигнификантност¹⁶⁴. Во две рандомизирани, проспективни студии во кои имало и деца не е најдена сигнификантна разлика во стапката на инфекции во контролната со групата во која пациентите примиле цефотиам¹⁵³ или метицилин¹⁵⁰. Во рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија во која биле вклучени деца со извршена вентрикулоперитонеална шант-хируршка интервенција, не е докажано дека примената на поериоперативна профилакса со сулфометоксазол-триметоприм ја намалува зачестеноста на шант-инфекциите¹⁴⁶.

Ефикасноста на антимикробната профилакса е демонстрирана во други студии^{148,165}. Во едноцентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија со периоперативно спроведена профилакса со рифампицин плус триметоприм, стапката на инфекции изнесувала 12% споредено со 19% кај пациентите што примале плацебо¹⁶⁵. Студијата е прекината пред нејзиното финализирање поради високата стапка на инфекции уште пред достигнувањето статистичка сигнификантност. Во годините пред започнувањето на студијата, стапката на инфекции изнесувала 7,5%. Во отворена рандомизирана студија на деца се демонстрира намалување на стапката на инфекции со примената на оксацилин (3,3%), споредено со контролната група (20%)¹⁴⁸.

Сепак, во упатствата базирани врз докази, кај пациентите со чисти неврохируршки процедури, ликворни шант-процедури и поставување интратекална пумпа, се препорачува профилакса со еднократна доза од цефазолин (цефалоспорин од прва генерација), при што кај пациентите

со документирана алергија на беталактамските агенси како алтернатива се препорачува клиндамицин или ванкомицин (ванкомицин за МРСА колонизираните пациенти) (Силина на доказ за профилакса = А).

Процедури на главата и вратот

Елективните процедури на главата и вратот најчесто се чисти или чисти-контаминирани¹⁶⁶. Чисти-контаминирани се сите процедури со реализирана инцизија преку орална или фарингеална мукоза, почнувајќи од паротидектомија, ексцизија на субмандибуларна жлезда, тонзилектомија, аденоидектомија и ринопластика, па сè до процедурите со тумор и репарација на мандибуларна фрактура што бараат реконструкција. Фреквенцијата на пријавените ИОП при чистите процедури без антимикробна профилакса изнесува <1%^{167,168}. За разлика од тоа, стапката на инфекции кај пациентите со извршени комплицирани хируршки интервенции поради канцер на главата и вратот е висока, и кај пациентите без антимикробна профилакса се движи во ранг од 24% до 87%^{169,170,171,172,173}. Наспроти фактот дека многу од процедурите за канцер на главата и вратот се чисти-контаминирани, тие припаѓаат на различни класификации на оперативни рани. Пациентите со канцер на главата и вратот често истовремено имаат повеќе фактори на ризик за појава на инфекции¹⁷⁴.

Врз стапката на постоперативни ИОП влијаат возраста, нутритивниот статус и присуството на конкомитантни здравствени состојби како што се дијабетес, анемија и периферна васкуларна болест^{172,175,176,177,178,179,181}. Со зголемен ризик за појава на постоперативни инфекции се асоцирани и цигарите^{174,182}, алкохолот^{182,183} и злоупотребата на лекови и наркотици¹⁸⁴. Врз стапката на постоперативни ИОП, освен тоа, влијае и болничкиот третман, вклучително времетраењето на хоспитализацијата пред оперативната интервенција, времетраењето на антимикробниот третман пред операцијата, времетраењето на оперативната интервенција, како и

присуството на импланти^{172,173,177,178,179,181,185}. Кај пациентите со канцер, предоперативното зрачење и хемотерапијата, како и стадиумот на малигнитет исто така влијаат врз ризикот за појава на инфекции^{173,174,178,179,181}. Фактори на ризик за појава на инфекции поврзани со процедурата се и радикална или билатерална дисекција на вратот^{177,185} и реконструкција со миокутан флеп или микроваскуларен фри-флеп (free-flap)^{173,174,175,185}.

За најголемиот број инфекции по чистите-контаминирани процедури на главата и вратот е одговорна нормалната флора на устата и орофарингсот^{106,53,172,174,175,183,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196}. Во орофарингсот има изобилство на анаеробни и аеробни бактерии, па како резултат на тоа, постоперативните ИОП се вообичаено полимикробни со вклучени аеробни, но и анаеробни бактерии. Најчести орофарингеални микроорганизми се различните стрептококи (аеробни и анаеробни видови), други орални анаероби, вклучително *Bacteroides species* (освен *B. fragilis*), *Peptostreptococcus species*, *Prevotella species*, *Fusobacterium species*, *Veillonella species*, *Enterobacteriaceae*, како и стафилококи. Назалната флора опфаќа *Staphylococcus species* и *Streptococcus species*.

Нема докази дека системската администрација на профилатички антимикробни агенси е ефективна во намалувањето на стапката на ИОП кај пациентите со извршени чисти процедури на главата и вратот, па затоа таа и не се препорачува за рутинска примена^{106,107,53,173,140}. Во една рандомизирана, двојно-слепа, мултицентрична студија на 500 пациенти со тироидни процедури поради гушавост или карцином, не е најдена статистички значителна разлика во стапките на постоперативни ИОП кај пациентите што примале (0,8%) и пациентите што не примале (0,4%) антимикробна профилакса¹⁶⁷.

Базирано врз најдобрите расположливи докази, во тековните упатства и објавени критички прегледни ревијални трудови, за најголемиот број чисти-контаминирани процедури се препорачува антимикробна профилакса. Меѓутоа, во рандомизирани, контролирани студии на пациенти со извршена адеинектомија, тонзилектомија и

септопластика, антимикробната профилакса не го намалува ризикот за инфекции, па затоа систематските прегледи не препорачуваат профилакса за тие процедури.

Ефикасноста на антимикробната профилакса е најдобро докажана при хируршките процедури за канцер на главата и вратот. Во неколку мали рандомизирани, контролирани студии се најдени високи стапки на инфекции во групите со плацебо (24-78%) и изразито пониски во групите со спроведена профилакса (5,8-38%) со примена на различни режими, вклучително со цефазолин, цефалоспорини од трета генерација, и ампицилин плус клоксацилин. Иако ваквите студии се мали, резултатите се складни, па затоа високите стапки на инфекции во нив овозможиле постигнување статистичка сигнификантност, иако примероците биле мали. Слични резултати се пријавуваат и во неколку други мали, неконтролирани студии.

Во неколку рандомизирани, едноцентрични студии се компарираат различни антимикробни режими при чисти-контаминирани процедури. Во една студија на 189 пациенти со извршени процедури за канцер на главата и вратот е извршена нивна рандомизација во две групи, во едната пациентите примале цефазолин 1 г (n=92), а во другата амоксицилин-клавуланат (n=97), дадени во рамките на 1 час пред инцизијата и на секои 8 часа постоперативно, три дози. Постоперативните стапки на ИОП изнесувале 24% со цефазолин и 21% со амоксицилин-клавуланат, при што во оваа студија со мала сила не е постигната статистички сигнификантност. Во две студии се компарирани ампицилин-сулбактам и клиндамицин, при што се добиени спротивставени резултати. Во едната студија на 242 пациенти (од кои 169 можеле да се евалуираат) со извршени процедури за канцер на главата и вратот се компарирани ампицилин-сулбактам 1,5 г (n=119) и клиндамицин 600 мг (n=123), дадени во рамките на еден до два часа пред инцизијата и на секои шест часа постоперативно до вкупно четири дози. Не е најдена разлика во ИОП, при што се пријавени по 15 инфекции во двете групи (13% во групата што примала ампицилин-сулбактам и 12% во групата со клиндамицин). Не е најдена

сигнификантна разлика ни во застапеноста на несаканите ефекти помеѓу двете групи, но во групата со клиндамицин се регистрира поголема стапка на *C. difficile* позитивни пациенти ($n=7$, споредено со групата со ампицилин-сулбактам со $n=1$), при што не е објавено дека е направена статистичка анализа. Во една друга студија на 212 пациенти со извршена чиста-контаминирана хируршка онколошка процедура на главата и вратот е најден сигнификантно помал број инфекции во ампицилин-сулбактамската група (13,3%), споредено со групата што примала клиндамицин (27,1%) ($p=0,02$). Кај пациентите рандомизирани во клиндамицинската група е изолиран поголем број грам-негативни патогени. Во една постара клиничка студија, комбинацијата гентамицин со клиндамицин се покажала како супериорна во однос на цефазолинот.

Студиите со чисти-контаминирани процедури на главата и вратот не наоѓаат разлики во ефикасноста помеѓу режимите во траење од 24 часа и подолготрајните, во траење од три, пет или седум дена. Кај овие процедури, податоците за еднократната профилакса се крајно лимитирани.

Во една студија на пациенти со извршена фри-флеп (free-flap) реконструкција по процедурите на главата и вратот, кај пациентите што примале краткотрајна профилакса со цефуроксим и метронидазол (една доза за време на индукција на анестезијата и една доза осум часа постоперативно) се најдени сигнификантно пониска стапка на колонизација и инфекции со МРСА, споредено со подолготрајната (истите антимикробни агенси со дополнителни дози на секои осум часа до вкупно пет дена) ($p=0,005$ за колонизација и $p=0,01$ за инфекција).

Препораки. Од сето горенаведено може да се изведе заклучок дека кај пациентите со извршени чисти хируршки оперативни процедури на главата и вратот не е потребна антимикробна профилакса. Доколку се поставува протетичен материјал, оправдано е да се даде една преоперативна доза цефазолин или цефуроксим, макар што податоците со кои се поткрепува ефикасноста на профилаксата кај ваквите состојби се многу оскудни. Разумна алтернатива за пациентите со беталактамска

алергија е клиндамицинот. (Силина на доказ против профилакса без простеза = В; силина на доказ за профилакса со простеза = С.)

При чисти-контаминирани процедури не е покажано дека пациентите со извршена тонзилектомија или функционални ендоскопски процедури на синусите имаат бенефит од антиминокробната профилакса. Кај пациентите со извршени други чисти-контаминирани процедури на главата и вратот се преферираат режимите (1) цефазолин или цефуросим плус метронидазол и (2) ампицилин-сулбактам. Клиндамицинот претставува разумна алтернатива за пациентите со документирана беталактамска алергија. При зголемен ризик за грам-негативна контаминација на хируршкото поле на режимот со клиндамицин е соодветно дополнително додавање аминогликозид. (Силина на доказ за профилакса кај хируршките пациенти со канцер = А; силина на доказ за профилакса за другите чисти-контаминирани процедури освен тонзилектомија и функционални ендоскопски процедури на синусите = В.)

Спинални процедури

Антиминокробната профилакса при спиналните процедури со и без инструментација, вклучително фузиите, ламинектомиите и минималните инвазивни диск-процедури, ја намалува стапката на постоперативни спинални инфекции^{53,126,180,197,198,199,200,201,202,203}. Инфекциите на оперативното поле по спиналните процедури, вклучително минималните инвазивни диск-процедури, се асоцирани со висок морбидитет. Посебно загрижува инвазијата на епидуралниот простор при орган/простор ИОП по спиналните процедури^{53,204,205}.

Стапката на ИОП варира во зависност од комплексноста на процедурата. Во една ретроспективна, мултицентрична студија на 1274 возрасни пациенти е најдена вкупна стапка на ИОП од 0,22% со антиминокробна профилакса по минимални инвазивни спинални процедури (сите спинални процедури реализирани преку тубуларен ретракторен-тип

систем)²⁰⁶. Процедурите опфатени во студијата вклучувале едноставни декомпресивни процедури (како, на пример, микроскопска или ендоскопска дисектомија или фораминомтомија или декомпресија на стеноза), минимална инвазивна артродеза со перкутана инструментација и минимални инвазивни интрадурални процедури. Стапката на ИОП кај пациентите што примаат антиминокробна профилакса поради спинални процедури со инструментација изнесува од 2,8% до 9,7%^{207,201,202,208,209}. При моносегментална инструментација се регистрира стапка на ИОП <2%, споредено со 6,7% при инструментација на повеќе нивоа²¹⁰.

Неколку контролирани студии случај на возрастни пациенти со извршени спинални процедури со или без инструментација се најдени како важни за нагласување на следните фактори на ризик од страна на пациентите (patient-related risk factors) за појава на ИОП: пролонгирана преоперативна хоспитализација²¹⁰, дијабетес^{205,211,212,213,214}, зголемени серумски концентрации на гликоза (>125 mg/dl преоперативно/во текот на 30 дена или >200 mg/dl постоперативно)²¹², возраст (повозрасни пациенти)^{205,215}, пушење и алкохол²¹⁵, претходни процедури комплицирани со инфекција^{213,214,215} и згоеност^{209,210,211,212,213,214,216}. Фактори на ризик од страна на процедурата (procedure-related risk factors) се пролонгирано времетраење на процедурата (дефинирано во студиите со два до пет часа или подолго од пет часа²¹⁴, подолго од три часа²¹⁰ и подолго од пет часа²¹⁵), ексцесивна загуба на крв (>1 l)^{210,214}, временски период на процедурата²¹⁵, фузија на повеќе нивоа²¹⁶, поставување страни тела (на пр., шрафови, шипки, плочи)²⁰⁵, комбинирана предна и задна фузија²¹⁵ и субоптимален антиминокробен тајминг (>60 мин. пред или по инцизијата)²¹². Сигнификантно намалување на ИОП се регистрира со процедурите на ниво на цервикалната кичма^{211,212} или со преден хируршки пристап²¹⁴.

Иако недостасуваат компаративни студии со спроведена евалуација на профилакса за спиналните процедури со и без инструментација (имплантација на интерни фиксациски уреди), антиминокробната профилакса се препорачува поради асоцираниот морбидитет и очекуваните трошоци за (поврзани со) ИОП²¹⁰. Вкупната ефективност на

антимикробната профилакса е демонстрирана во мета-анализа на шест студии со вкупно вклучени 843 пациенти со извршени спинални процедури (не се диференцирани типовите на процедурите во анализата)¹⁹⁷. Антимикробните агенси што биле анализирани, вклучувале еднодозни или мултидозни режими со <24 часа времетраење на: цефалоридин (цефалоспорин од прва генерација), ванкомицин и гентамицин, цефазолин со и без гентамицин, пиперацилин и оксацилин. Вкупната стапка на ИОП со антимикробна профилакса изнесувала 2,2%, споредено со 5,9% во контролната група (OR, 0,37; 95% CI, 0,17-0,78; $p < 0,01$). Во една рандомизирана, контролирана студија на 1.237 возрасни пациенти со извршени спинални процедури за корекција на дискус хернија (хемиламинектомија, ламинектомија, флавектомија, спондилосиндеза) не е најдена сигнификантна разлика во стапките на ИОП помеѓу еднакратна доза од цефуроксим 1,5 г интравенозно (1,3%) и плацебо (2,9%), дадени во рамките на 60 минути пред хируршката инцизија. Сигнификантна разлика не е најдена помеѓу групите за инцизионални ИОП (0,98% и 1,12%) или длабоки ИОП (0,33% и 0,32%), но разликата за орган/простор инфекциите помеѓу групите била сигнификантна (0% и 1,44%; $p < 0,01$)²¹⁷.

Ниту еден антимикробен агенс или режим не е јасно супериорен за спиналните процедури^{180,208}. Најпроучувани за профилакса се цефалоспорините од прва генерација, односно примарно цефазолин. Цефазолинот се смета за соодветен антимикробен агенс за спиналните процедури поради неговиот спектар на активност (на пр., против *Staphylococcus species* и грам-негативните бацили како *E. coli*) и соодветните ткивни¹⁰⁶ и дискус-концентрации^{218,219}.

Цефалоспорините од втора и трета генерација не нудат поголеми предности споредено со цефалоспорините од прва генерација. Не се препорачува нивна рутинска примена поради повисоката цена и потенцијалот за резистенција, особено меѓу грам-негативните бацили асоцирани со здравствената заштита⁵³. Потребата за пошироко покривање може да се има предвид за инструментирана фузија поради

ризикот од полимикробни инфекции, вклучително такви што се предизвикани од грам-негативни бактерии^{180,208}.

Клиндацин и ванкомицин имаат соодветна активност против најголемиот број чести патогени инволвирани во овие процедури, и тие претставуваат прифатлива алтернатива во одредени околности, како што е профилаксата за пациентите со докажана беталактамска алергија. Ванкомицинот може да се додаде на цефазолинот или да се користи како алтернативен агенс за рутинска антимикробна профилакса кај пациентите за кои е познато дека се колонизирани со МРСА^{106,53,66,198,220}.

Во најголемиот број расположливи и достапни студии за антимикробна профилакса при спиналните процедури е користена еднократна доза или режим во траење <24 часа¹⁹⁷. Не постојат висококвалитетни докази со кои би се поткрепило времетраењето на антимикробната профилакса подолго од 24 часа²²¹, додека, пак, некои извори препорачуваат само еднократна преоперативна доза^{53,208,217}.

И покрај тоа што не постојат студии во кои се евалуира ефикасноста на антимикробната профилакса кај педијатриските пациенти со извршени спинални процедури со или без инструментација, инциденцијата и факторите на ризик во оваа популација редовно се објавуваат. Фреквенцијата на ИОП кај педијатриските пациенти со извршена спинална фузија изнесува 3,5% (возраст <18 г)²²², 3,8% (возраст <19 г)²²³, 4,4% (возраст 1-22 г) и 5,2% (возраст <17 г)²⁰¹ за различни состојби, вклучително Scheuermann's disease²²³, миелодисплазија²⁰¹, идиопатска сколиоза^{222,224}, невромускуларна сколиоза²²⁴, кифоза²²² и спондилолистеза²²². Најголемиот број пациенти во студиите што известуваат за антимикробната профилакса примале цефазолин, ванкомицин или клиндамицин^{201,222,224}.

Фактори на ризик за ИОП по спиналните процедури со инструментација кај педијатриската популација се: миелодисплазија²⁰¹, процедури во сакралниот 'рбет, згоеност²²⁴, класификацијата ASA >2, комплексни медицински состојби (вклучително спида бифида, церебрална парализа, Марфанов синдром, ахондроплазија, osteogenesis

imperfecta, други неспецифицирани генетски болести, мускулна дистрофија, спинална мускулна атрофија или други инвалидизирачки миопатии)²²² и претходни спинални процедури. Во една студија се постигнува намалување на ризикот за инфекција со хипотермија (базална телесна температура $<35,5^{\circ}\text{C}$ за времетраењето на процедурата)²²⁴.

Во две студии, како ризик-фактор за појава на ИОП при спиналните процедури се наведува субоптимална антиминокробна профилакса^{201,222}. Оптималната антиминокробна профилакса е дефинирана за: цефазолин 20 мг/кг (до 2 г) даден во рамките на 30 мин.²⁰¹ или 60 мин.²²² пред хируршката инцизија, ванкомицин 10 мг/кг (до 1 г) даден во рамките на 60 мин.²²² или 150 мин.²⁰¹ пред хируршката инцизија, или клиндамицин 10 мг/кг (до 600 мг) даден во рамките на 60 мин. пред хируршката инцизија²²². Интраоперативното редозирање е дефинирано како соодветно за цефазолинот доколку се администрира при процедурите што траат повеќе од четири часа и за ванкомицинот или клиндамицинот за процедурите што траат подолго од шест часа, во една студија²²², и за цефазолинот администриран на секои осум часа, во друга студија²⁰¹. Трета студија покажала дека примената на клиндамицинот како периоперативен антиминокробен агенс го зголемува ризикот за појава на ИОП²²⁴.

Препораки. Антиминокробна профилакса се препорачува за спинални ортопедски процедури со и без инструментација. Се препорачува режим со цефазолин. (Силина на доказ за профилакса при ортопедски спинални процедури = А.) Клиндамицинот и ванкомицинот треба да се користат како алтернативни агенси. Доколку постојат податоци од надзор дека причина за ИОП за дадена процедура се грам-негативни микроорганизми, може да се земе предвид комбинација на клиндамицин или ванкомицин со друг антиминокробен агенс (цефазолин доколку пациентот не е алергичен на беталактамски антибиотици; односно азтреонам, гентамицин или еднократна доза од флуорокинолон доколку пациентот е алергичен на беталактами). На сите пациенти за кои е

познато дека се колонизирани со *S. aureus*, интраназално треба да им се даде мупироцин.

Инфекциите на оперативното поле (ИОП) се најчести инфекции асоцирани со укажувањето на здравствената заштита меѓу хируршки третирани пациенти³⁶². Инциденцијата на ИОП варира помеѓу 1% и 17%, во зависност од користената дефиниција на инфекција, времетраењето на постоперативното следење, институцијата и од типот на извршената хируршка процедура^{231,363,233,364,365}. Наспроти значителниот напредок и подобрувањата на хируршката практика и на техниките за контрола на инфекциите, ИОП и натаму остануваат значаен товар за пациентите, но и за здравствените сервиси во однос на морбидитетот, морталитетот и трошоците, и претставуваат главна закана за благосостојбата на постхируршките пациенти²³¹. И покрај тоа што целосна ерадикација на ИОП практично не може да се постигне, најголемиот број од нив се потенцијално превентабилни со помош на ефикасни стратешки пристапи за превенција²⁴⁰. Со внимателен надзор³⁶⁶ може да се постигне значителна редукција на инциденцијата на ИОП, особено во болниците со силен надзор и програми за контрола на инфекциите во текот на 4-6 години дури за 19-41%^{367,231,368}. Појавата на ИОП е детерминирана од голем број егзогени и ендогени фактори и таа зависи од карактеристиките од страна на пациентот, оперативната интервенција, персоналот и болничката институција³⁶⁹. Оттука, една од клучните компоненти на секоја стратегија за превенција на ИОП претставува мултидисциплинарниот пристап и вклучувањето на сите релевантни лица како тим во процесот на подобрување. Како резултат на примената на сеопфатна програма за превенција во една студија се регистрира јасен надолен тренд на стапката на ИОП од 6,21% во 2008 година на 2,28% во 2013 година.²³¹

Инциденцијата на ИОП кај пациентите по извршена неврохируршка интервенција се движи помеѓу 0,3% до 3,0% во услови на профилактиска примена на антибиотици, и од 1,25% до 17% во отсуство на антибиотска профилакса^{231,232,233,234,127}. За прифатлив ранг за годишна стапка на

инциденција на ИОП се сугерира граничната вредност од помалку од 5%²³⁵.

ИОП се асоцирани со зголемен морбидитет, морталитет и со зголемени болнички трошоци, подолг болнички престој за средно (4-7 дена) и двојно поголем ризик за фатален исход, двојно поголема веројатност за третман во единица за интензивно лекување и нега, и петкратно поголема шанса за повторна хоспитализација по испишувањето од болница^{370,371,372}. Освен тоа, пациентите со ИОП, поради пролонгирање на болеста и болничкиот престој страдаат емоционално, но и физички, што резултира со подолго отсуство од нивните вообичаени активности, социјалниот живот и фамилијарните нарушувања поради влошувањето на нивниот статус и несигурноста поврзана со здравствените проблеми³⁷⁰.

Во неврохирургијата, ИОП се важни поради нивната клиничка тежина, асоцираност со лоша прогноза, висок морталитет и голем број секвели кај лицата што преживеат. Овие инфекции може да бидат суперфицијални на раната, шант-инфекции или вентрикуларни шантови, интрапаренхимални апсцеси и менингити³⁷³. Во неврохирургијата, најголемиот број процедури се сметаат за „чисти“ во однос на манипулациите во стерилни ткива³⁷⁰.

Инфекциите на оперативното поле (ИОП) се сметаат за важни компликации на оперативните интервенции и се асоцирани со значителен морбидитет и морталитет. Последиците за пациентите и финансиските трошоци се високи³⁷⁴. ИОП резултираат со болка, некомфорност, пролонгиран болнички престој и траен инвалидитет, на што и се должат зголемените трошоци²⁴². Според различни студии, ИОП резултираат со зголемен болнички престој на пациентите од околу 10 дена и со дополнителни трошоци од околу 2.000 УСД³⁷⁵, односно секоја ИОП резултира со дополнителен постоперативен болнички престој од 7,3 дена и дополнителни трошоци од 3.152 УСД²³², додека, пак,

споредено со ИОП, кои се ограничени само на местото на инцизијата, длабоките ИОП при кои се инволвирани органи или простор се асоцирани со уште поизразено зголемување на болничкиот престој и трошоците^{376,232}.

Глобалните достигнувања со кои се постигнати подобрувања во вентилацијата на операционите сали, на методите за стерилизација, на бариерите, на хируршките техники, како и примената на антимикуробната профилакса, овозможиле подобра контрола на инфекциите, но се смета дека не може да се постигне целосна ерадикација на постоперативните инфекции кај пациентите. Ваквиот заклучок барем делумно се должи на појавата и порастот на микроорганизми што се резистентни на вообичаено користените антимикуробни агенси, како и на сè поголемиот број стари лица кај кои, покрај возраста, сè почесто се присутни и други фактори на ризик со различни хронични или имунокомпромитурачки болести и инвалидитет во основата^{242,232}.

И покрај тоа што ИОП ретко се јавуваат кај неврохируршките пациенти, тие резултираат со значителни консеквенции особено за краниотомиите. Познавањето на ризиците за инфекции и идентификацијата на пациентите со зголемен ризик даваат можност за имплементација и насочено преземање специфични превентивни мерки во институцијата и за одредени пациенти. Индикаторите на стапките на ИОП се еден од начините за процена на квалитетот и ефективноста на болничкото згрижување и третманот. Со познавањето на ризиците и превентивните методи може да се подобри третманот на пациентите.

Како клучна цел во студијата беше поставен обидот да се направи процена на заштитниот ефект на периоперативната антимикуробна профилакса во однос на превенцијата на ИОП со два различни режими: со цефуроксим и со цефтриаксон, кои во литературата^{377,130,378,379,380,161,381} и историски на Клиниката за неврохирургија во Скопје беа користени за таа цел, но и со оглед на тоа што досега во РМ нема објавени такви податоци да се направи првичен

увид во инциденцијата на ИОМ по неврохируршките процедури и да се идентификуваат пациентите со зголемен ризик за ИОМ по извршените неврохируршки интервенции во РМ.

МОТИВ

Главен мотив за изработка на оваа докторска дисертација е потребата за одредување на стапката и типот (тежина, етиологија, исход, ризик) на постоперативните инфекции на Универзитетската клиника за неврохирургија во Скопје во услови на спроведена периоперативна антимикробна профилакса со цефуроксим и цефтриаксон при различни неврохируршки процедури, да се процени нивната ефикасност во превенцијата на постоперативни инфекции на оперативното поле (ИОП), да се утврдат клучните фактори на ризик за нивна појава и да се процени веројатноста спроведената антимикробна профилакса да превенира одреден тип постоперативни ИОП, а сето тоа во функција на клучен предуслов за стандардизиран унифициран пристап за спроведување на периоперативната (антибиотска) профилакса поврзана со спецификите во нашата средина. Имено, наведените параметри досега не биле предмет на систематско проучување и истражување во УКНХ – Скопје, не е позната стапката на постоперативни инфекции во наивната популација лица (без периоперативна антибиотска профилакса) што подлежат на неврохируршки интервенции, не е позната стапката на постоперативни инфекции ниту во популацијата лица што подлежат на неврохируршки интервенции кај кои досега била спроведувана периоперативна антибиотска профилакса со различни режими, не се познати најчестите типови постоперативни инфекции од клинички аспект, поврзаноста со типот на неврохируршката процедура, етиолошките агенси и нивната сензитивност (чувствителност) на антибиотици, пред, peri и постоперативните ризици на нашата популација лица што подлежат на неврохируршки оперативни процедури, а сите овие параметри се клучни предуслови за креирање стратешки пристап и определување на потребата (да или не) и видот на периоперативната профилакса (стандардизирани хируршки мерки на асепса, мониторинг,

антибиотска профилакса), како и, особено последното, претставуваат базичен модифицирачки фактор за избор на модалитетот на периперативната антибиотска профилакса и нејзиниот дизајн. Краен мотив претставува потребата за стандардизирано постапување во спроведувањето на периперативната антибиотска профилакса кај сите пациенти што подлежат на неврохируршка интервенција на Универзитетската клиника за неврохирургија во Скопје, со антибиотик и режим на давање, кои се најефикасни и соодветствуваат на локалните специфики во институцијата и на популацијата лица што подлежат на неврохируршка интервенција, преку изготвување стандардизиран протокол за постапувања заснован врз сопствените специфики, како и создавање модел што во иднина би послужил за определување национален праг во функција на клучен индикатор за стратешки постапувања.

ЦЕЛ НА СТУДИЈАТА

Примарната цел на студијата претставува потребата да се испита, да се утврди и да се спореди ефикасноста на два режими на периоперативна антибиотска профилакса во превенцијата на постоперативните инфекции (стапка на зачестеност и тип) со цефуроксим и цефтриаксон, администрирани според стандардизирани протоколи, со цел да се селектира еден што во иднина би бил применуван како дел од задолжителен унифициран стандардизиран протокол за постапувања во периоперативната профилакса кај сите пациенти што подлежат на неврохируршка интервенција на УКНХ во Скопје. Тоа ќе се постигне преку тестирањето на хипотезите дека антибиотикот А е поефикасен од антибиотикот Б во однос на бројот и типот на постоперативни инфекции, суперинфекции, токсични и алергиски реакции и ризикот за генерирање резистенција на антибиотикот. Секундарните цели на студијата што истовремено се и во функција на реализацијата на примарна цел се да се испита и да се одреди општата стапка на постоперативни инфекции на УКНХ во Скопје, да се испита и да се одреди структурата на постоперативните инфекции (површински, длабоки, нивната тежина, исход – излекуван, секвели, фатален), да се одреди застапеноста на различни етиолошки агенси на постоперативните инфекции и нивната сензитивност и да се процени влијанието на различните видови оперативни неврохируршки интервенции (релативен ризик) врз нив.

ОЧЕКУВАНИ РЕЗУЛТАТИ

Од студијата се очекува да се утврди и да се дефинира дека еден од анализираните режими е поефикасен во однос на проектираните параметри, и понатаму тој би станал дел од еден програмиран стандардизиран периперативен режим за сите пациенти што во иднина ќе подлежат на неврохируршка интервенција. Се очекува анализата на податоците да резултира со статистички сигнификантна разлика, имајќи го предвид бројот на анализирани лица во двете компарирани групи. Од студијата, исто така, се очекува да се определат стапката и типот на постоперативни инфекции што во иднина би послужиле за моделирање на стратешките постапки за нивно надминување.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Протоколот по кој се изведува студијата не се разликува од стандардниот што досега рутински се применувал кај пациентите што подлежат на неврохируршка интервенција во нашата установа, со задолжителна периоперативна антибиотска профилакса кај сите, но, во интерес на студијата, рандомизирано (по редоследот на наизменично давање цефуросим или цефтриаксон во рамките на 60 минути пред инцизијата иницијално). Кај сите пациенти беше спроведуван нормиран стандардизиран сет постапки, како и досега, и тоа при прием, во текот и по изведувањето на неврохируршката интервенција, во текот на хоспитализацијата, при исписот и при контролите.

Двата антибиотици (цефуросим и цефтриаксон) дадени парентерално (интравенозно) во определени дози и во дадениот временски интервал пред започнувањето на оперативната интервенција, калкулирано според времето на изведувањето на иницијалната инцизија, имаат спектар на дејство со кој се покриваат вообичаените најчести етиолошки агенси на постоперативните инфекции што потекнуваат од колонизацијата на кожата и надворешните бариери на пациентот. И во оперативното поле и на местото на изведувањето на оперативната интервенција постигнуваат концентрации што се доволно високи и ја надминуваат МИЦ во текот на целиот интервал на времетраењето на оперативната интервенција, што се основни предуслови за ефикасна периоперативна антибиотска профилакса.

Во студијата се вклучени сите пациенти што подлежат на кранијални и спинални неврохируршки процедури без ограничувања на возраста, со БМИ (калкулирано според анамнестичките податоци за висината и тежината) во нормален ранг од 18,5 до 25 (СЗО), кои се

хоспитализирани два или помалку од два дена пред оперативната интервенција (инклузиони критериуми), додека, пак, ексклузиони критериуми за вклучување во студијата беа заостанатост во психосоматскиот развој, алергија на пеницилин, БМИ надвор од наведениот ранг, долготрајна терапија со кортикостероиди, цитостатици и антибиотици, како и претходен болнички третман најмалку еден месец поради друго заболување.

Во студијата што е дизајнирана како проспективна, рандомизирана, контролирана и што е реализирана на Универзитетската клиника за неврохирургија во Скопје во текот на 2015/2016 година, вклучени се 202 пациенти по редоследот на доаѓањето на клиниката што наизменично, рандомизирано, предоперативно беа поделени во две групи. Во едната, по случаен избор, според времето на доаѓање периперативно (во рамките од 60 минути пред инцизијата), интравенозно се администрира амп. цефутоксим 1,5 г (интраоперативно, дозата се повторува при пролонгирана хируршка процедура што трае подолго од два полуживоти на антибиотикот, односно на секои наредни 3 часа по 750 мг, или при обилни крвавења повеќе од 1,5 л), додека, пак, во другата, во истиот временски интервал и со исти принципи (внатре 60 минути пред инцизијата), наместо цефутоксим се администрира интравенозно амп. цефтриаксон 2,0 г. Лицата алергични на пеницилин периперативно беа третирани со ванкомицин и тие не се вклучени во студијата. По извршената оперативна интервенција, пациентите во текот на следните 30 дена, 3 месеци потоа, а кај пациентите со вметнат имплант – и по една година, беа внимателно следени и анализирани во однос на знаците на инфекција, а следните три месеци и на можна колонизација.

Сите иницијални предоперативни процедури беа спроведувани според воспоставената претходна рутинска практика (клинички преглед, комплетни лабораториско-биохемиски анализи), РТГ, КТ, МРИ и сите други потребни специфични дијагностички процедури за дадениот индивидуален пациент. Постоперативно внимателно беа следени сите симптоми и знаци (локални и системски) за појава на инфекција, и тоа во текот на целата хоспитализација, но и при контролите по исписот, по

еден и по три месеци. Посебно се водеше сметка за појавата на локалните (црвенило, оток, сецернирање, гној, незараснување и болка), но и на системските симптоми и знаци (покачена температура, нарушување на општата состојба, главоболки, повраќање, нарушување на свеста, невролошки дефицит).

Во случај на појава на симптоми и знаци за инфекција, веднаш беа направени следните целни испитувања: брис од рана, хемокултура и други потребни микробиолошки испитувања, комплет крвна слика со периферна размаска и седиментација, ЦРП, други лабораториско-биохемиски и хепатални истражувања, урина, уреа, гликемија, КТ, МРИ, но и сите потребни специфични анализи зависно од локализацијата, типот на инфекцијата и нејзината екстензивност.

Анализирани се 202 пациенти кај кои е извршена неврохируршка интервенција на Клиниката за неврохирургија во Скопје во текот на 2015/2016 година. Неврохируршките кранијални процедури опфатени во студијата се краниектомија, краниотомија, краниопластика и трепанација симплекс, а од спиналните процедури – ламинектомија, дисцектомија, фораминотомија и ресекција на циста. Пациентите кај кои е извршена една од наведените неврохируршки процедури, врз основа на инклузивните критериуми, беа селектирани и контролирани постоперативно во однос на појавата и развојот на знаци за ИОП. Во студијата се вклучени пациентите на возраст од 18 до 90 години, кај кои е извршена елективна или ургентна интервенција и кои преживеале најмалку 7 дена по хируршката интервенција. Пациентите со имплантиран примарен ликворен шант, ендоскопска хируршка интервенција како што е, на пример, вентрикулостомата во трета комора, пациентите високосуспектни на инфекција на централниот нервен систем пред процедурата, вклучително субдурален емпием, церебрален апсцес или инфективна болест како што е, на пример, туберкулоза, токсоплазмоза или криптококна инфекција, пациентите со нечиста рана и тие што починале во текот на 48 часа по операцијата не се вклучени во студијата (ексклузивни критериуми). Периодот на следење на пациентите изнесувал најмалку 30 дена постоперативно или до

фаталниот исход кај лицата што преживеале, помалку од 30 дена доколку пациентот сè уште бил хоспитализиран. Пациентите што беа испишани од болница, повторно беа прегледани на Клиниката за неврохирургија 30 дена постоперативно, со цел утврдување евентуално присуство на постоперативна ИОП. Проспективно се прибирани податоците за возраста на пациентите, полот, датумот на хоспитализација (сите оперативно третирани пациенти биле хоспитализирани во текот на ≤ 24 часа), класификацијата АСА на преоперативниот физикален статус, антибиотската профилакса, а во однос на хируршката процедура, податоците за датумот на хируршката интервенција, причината за хируршката интервенција (тумор, васкуларна, траума или функционална), класификацијата на раната (чиста, чиста-контаминирана, контаминирана и нечиста-инфицирана), времетраење на оперативната интервенција, тип на интервенцијата, вметнување имплант, тип на дрен и број на изведените процедури. Класификацијата на оперативните рани е приспособена на спецификите на неврохирургијата, според која во **нечисти-инфицирани** се вклучени мозочен апсцес, субдурален емпием и остеоитис, во случаите со веќе присутна сепса; во **контаминирани** беа вклучени главно пациентите со трауматска повреда со отворени кранијални фрактури или лацерации на скалпот постари од 4 часа; во **чисти-контаминирани** процедури беа вклучени интервенциите со влегување во параназални синуси или мастоиди, репарација на фрактури на база на краниумот или во случаите со прекин на асептичните хируршки техники; **чистите** хируршки интервенции преставуваа најголем број од планираните процедури. Нотирано е времетраењето на профилактичкиот антибиотски третман. Во постоперативниот период се бележени раните супсеквентни оперативни интервенции и инфекција на раните (тип, датум и етиолошкиот агенс). Раните супсеквентни оперативни интервенции вклучуваа ургентни оперативни зафати, вообичаено изведени во текот на првите 24 до 48 часа по примарната хируршка процедура поради постоперативен хематом. ИОП беа класифицирани според упатствата на Центарот за контрола на инфекции (CDC) и поставените дијагнози од

страна на хирургот. Во класификацијата на ИОП се опфатени: **инфекција на скалпот** (пурулентен исцедок од местото на инцизијата, изолирана бактерија од серозна дренажа или клиничка дијагноза од страна на неврохирургот); коскен (bone flap) **остеитис** (било хируршка дијагноза на остеитис или покачена температура со локални знаци и исцедок, и позитивна хемокултура или сугерирачка рендгенографија); **менингитис-вентрикулитис** (било боење по Грам и/или со миелокултура утврден микроорганизам или ликворна плеоцитоза со зголемена протеинорахија и/или намалена гликорахија, асоцирани со покачена температура и вратен ригидитет, и со антибиотска терапија препишана од страна на клиничарот); **мозочен апсцес и емпием** (било изолиран микроорганизам од мозочното ткиво или од субдуралниот простор, или хируршка дијагноза за мозочен апсцес, или температура, нарушен ментален статус и/или фокален невролошки дефицит и сугерирачка компјутеризирана томографија, со антибиотски третман препишан од страна на вработен во клиниката). Според критериумите на CDC, инфекциите на раните на скалпот се дефинирани како суперфицијални инцизијални инфекции, додека, пак, остеитис и менингитис и апсцес/емпием како инфекции на орган/простор.

КОРИСТЕНИ ДЕФИНИЦИИ, КЛАСИФИКАЦИИ И КРИТЕРИУМИ ВО СТУДИЈАТА

Д-1 КРИТЕРИУМИ ЗА КЛАСИФИКАЦИЈА НА РАНИТЕ⁵²

Чисти: Неинфицирани оперативни рани без инфламација и без влез во респираторен, алиментарен, генитален или неинфициран уринарен тракт. Покрај тоа, чистите рани се примарно затворени и, доколку тоа е неопходно, дренирани со затворена дренажа. Оперативните инцизионални рани по непенетрантна (blunt) траума се вклучуваат во оваа категорија доколку ги исполнуваат критериумите.

Чисти-контаминирани: Оперативни рани при кои се влегува во респираторен, алиментарен, генитален или уринарен тракт под контролирани услови и без невообичаена контаминација. Во оваа категорија се вклучени операции на билијарен тракт, апендикс, вагина и орофаринкс, без доказ за инфекција или голем прекин во техниката.

Контаминирани: Отворени, свежи, акцидентални рани. Покрај тоа, во оваа категорија се вклучени операции со големи прекини во стерилните техники или големо истекување од гастроинтестиналниот тракт и инцизии при кои се среќава акутна, непурulentна инфламација.

Нечисти или инфицирани: Вклучува стари трауматски рани со задржано девитализирано ткиво и такви што вклучуваат постојна клиничка инфекција или перфорирана висцера. Оваа дефиниција укажува на тоа дека микроорганизмите што предизвикуваат постоперативна инфекција биле присутни во оперативното поле уште пред операцијата.

Д-2 КРИТЕРИУМИ ЗА ДЕФИНИРАЊЕ НА ИНФЕКЦИИТЕ НА ОПЕРАТИВНОТО ПОЛЕ (ИОП) (National Healthcare Safety Network Criteria for Defining a Surgical Site Infection – SSI)^{53,54}

Суперфицијални инцизионални ИОП: Настануваат во текот на 30 дена постоперативно и вклучуваат кожа или поткожно ткиво на местото на инцизијата и најмалку едно од следните: (1) пурулентна дренажа од суперфицијалната инцизија, (2) изолиран микроорганизам од асептички добиена култура од течност или ткиво од суперфицијалната инцизија, (3) најмалку еден од следните симптоми и знаци на инфекција: болка или осетливост, локализиран оток, црвенило или топлина, и намерно отворена суперфицијална инцизија од страна на хирургот со позитивна култура или не е култивирана (наод на негативна култура не го исполнува овој критериум) и (4) дијагноза на суперфицијална инцизионална ИОП поставена од хирург или од придружниот лекар.

Длабоки инцизионални ИОП: Настануваат во текот на 30 дена по оперативната процедура доколку не е поставен имплант или во текот на една година доколку е поставен имплант и инфекцијата е очигледно поврзана со оперативната процедура, вклучува длабоки меки ткива (на пр., фасција или мускулен слој) на местото на инцизијата, и пациентот има најмалку едно од следните: (1) пурулентна дренажа од длабоката инцизија, но не од орган/простор компонента на оперативното поле, (2) длабоката инцизија спонтано дехисцира или е намерно отворена од страна на хирург и е со позитивна култура или не е култивирана и пациентот има најмалку едно од следните симптоми и знаци: покачена температура ($>38^{\circ}\text{C}$) или локална болка или осетливост (наод на негативна култура не го исполнува овој критериум), (3) апсцес или друг доказ за инфекција на длабоката инцизија најден на длабока егзаминација, во текот на реоперација или со помош на хистопатолошка или радиолошка егзаминација и (4) дијагноза на длабока инцизионална ИОП поставена од хирург или од придружниот лекар.

Орган/простор ИОП: Го вклучува кој било дел од организмот, исклучувајќи ги кожната инцизија, фасцијата или мускулните слоеви, кој е отворен или третиран во текот на оперативната процедура. Специфични места се означени за орган/простор ИОП за натамошна идентификација на локализацијата на инфекцијата (на пр., ендокардитис, ендометритис, медиастинитис, итн.). Орган/простор ИОП мора да ги исполнат следните критериуми: (1) инфекцијата настанува во текот на 30 дена по оперативните процедури без имплант или во текот на една година со имплант и инфекцијата е очигледно поврзана со оперативната процедура, (2) инфекцијата го зафаќа кој било дел од телото, освен кожна инцизија, фасција или мускулен слој, кој е отворен или третиран во текот на оперативната процедура, и (3) пациентот има најмалку едно од следните: (а) пурулентна дренажа од дрен поставен преку прободна рана во орган/простор, (б) изолиран микроорганизам од асептички добиена култура од течност или ткиво во орган/простор, (в) апсцес или друг доказ за инфекција на орган/простор најдени на директна

егзаминација, во текот на реоперација или со помош на хистопатолошка или радиолошка егзаминација, и (г) дијагноза на орган/простор ИОП поставена од хирург или од придружниот лекар.

Д-3 ДЕФИНИЦИЈА ЗА МЕНИНГИТИС^{54,51,225}

Дефиницијата на менингитис мора да исполни најмалку едно од следните: било (1) изолиран микроорганизам од ликвор (миелокултура) или (2) најмалку еден од следните симптоми и знаци без друга причина: покачена температура ($>38^{\circ}\text{C}$), главоболки, вкочанет врат, менингеални знаци, знаци на засегање на кранијалните нерви или иритабилност, **и најмалку** едно од следните: (а) зголемен број леукоцити (плеоцитоза), зголемени концентрација на протеини (хиперпротеинорахија) и/или намалена концентрација на глукоза (хипогликорахија) во ликвор, (б) забележани микроорганизми во ликворот обоен по Грам, (в) позитивен антиген тест во ликвор, (г) микроорганизам од хемокултура, (д) дијагностички еднократен титар на антитела (ИгМ) или четирикратен пораст во парен серум (ИгГ) за дадениот микроорганизам. Кај деца на возраст од ≤ 1 година: најмалку еден од следните симптоми и знаци без друга позната причина: покачена температура ($>38^{\circ}\text{C}$ ректално), хипотермија ($<37^{\circ}\text{C}$ ректално), апнеа, брадикардија, иритабилност, менингеални знаци, **и најмалку** едно од следните: (а) позитивен ликворен наод со зголемени леукоцити, зголемени протеини и/или намалена глукоза, (б) позитивен наод од ликвор на боењето по Грам, (в) микроорганизам од хемокултура, (г) позитивен антиген тест во ликвор, крв или урина, (д) дијагностички единичен титар на антитела (ИгМ) или четирикратен пораст во парен серум (ИгГ) за патогенот.

Д-4 ДЕФИНИЦИЈА НА ИНТРАКРАНИЈАЛНА ИНФЕКЦИЈА

(мозочен апсцес, субдурална или епидурална инфекција, енцефалит)⁵⁴

Интракранијалната инфекција мора да исполни најмалку еден од следните критериуми: (1) изолиран микроорганизам (култура) од мозочно ткиво или дура, (2) апсцес или доказ за интракранијална инфекција видена во текот на хируршката операција или на хистопатолошка егзаминација, (3) присутни најмалку два од следните симптоми и знаци без друга позната причина: главоболки, вртоглавици, покачена температура ($>38^{\circ}\text{C}$), локализирани невролошки знаци, нарушена состојба на свест или конфузија, **и најмалку** едно од следните: (а) видени микроорганизми при микроскопска егзаминација на мозочно или апсцесно ткиво добиени со иглена аспирација или биопсија во текот на хируршка операција или аутопсија, (б) позитивен антиген тест во крв или урина, (в) радиографски доказ за инфекција (на пр., патолошки наод на ултразвук, КТ скен, МРИ, радионуклиден скен на мозок или артериограм), (г) дијагностички единичен титар на антитела (ИгМ) или четирикратен пораст во парен серум (ИгГ) за патогенот.

Д-5 СПИНАЛЕН АПСЦЕС БЕЗ МЕНИНГИТ⁵⁴

Апсцесот на спиналниот епидурален или субдурален простор без засегање на ликворот или на соседните коскени структури мора да исполни најмалку еден од следните критериуми: (1) изолиран микроорганизам (култура) од апсцес во спинален епидурален или субдурален простор, (2) апсцес во спинален епидурален или субдурален простор виден во текот на хируршка операција или на аутопсија или доказ на апсцес виден во текот на хистопатолошка егзаминација, (3) најмалку еден од следните симптоми и знаци без друга позната причина: покачена температура ($>38^{\circ}\text{C}$), болки во грбот, фокална осетливост, радикулитис, парепареа или параплегија, **и најмалку** едно од следните: (а) изолиран микроорганизам (култура) од крв, (б) радиографски доказ за спинален апсцес (на пр., патолошки наод на миелографија, ултразвук, КТ скен, МРИ или други скенови (галиум, технициум, итн.).

Д-6 СИСТЕМ ЗА КЛАСИФИКАЦИЈА НА ФИЗИКАЛНИОТ СТАТУС^{226,227,228,229,230}

ASA-1 – Нормален здрав пациент

ASA-2 – Пациент со лесна системска болест

ASA-3 – Пациент со тешка системска болест

ASA-4 – Пациент со тешка системска болест што е константна
закана за живот

ASA-5 – Морибунден пациент за кого не се очекува дека ќе
преживее без операција

ASA-6 – Пациент со декларирана мозочна смрт чии органи се
отстранети за донирање

Примери за: **ASA-1** (здрав, непушач, без или со минимална употреба на алкохол), **ASA-2** (лесна болест без значајни функционални ограничувања: пушач, социјален корисник на алкохол, бременост, згоеност $30 < \text{BMI} < 40$, добро контролирани DM/HTA, лесна белодробна болест), **ASA-3** (значајни функционални ограничувања; лошо контролирани DM или HTA, COPD, морбидна згоеност $\text{BMI} \geq 40$, активен хепатит, зависност од алкохол, имплантиран пејсмејкер, умерена редуција на ежекциона фракција, терминален стадиум на бубрежна болест кај пациент на програмирана дијализа, прематурност постконцептуално < 60 недели, подолга историја (постар) > 3 месеци миокарден инфаркт, цереброваскуларен инсулт, транзиторен исхемичен напад или коронарна артериска болест со вграден стент), **ASA-4** (скорашен, миокарден инфаркт од пред < 3 месеци, цереброваскуларен инсулт, транзиторен исхемичен напад или коронарна артериска болест со вграден стент, активна кардијална исхемија или тешка валвуларна дисфункција, тешка редуција на ежекционата фракција, сепса, ДИК, киселинска рефлуксна болест или терминален стадиум на бубрежна болест кај пациент што не е на програмирана дијализа), **ASA-5**

(руптурирана торакална аневризма, масивна траума, интракранијално крвање со маса ефект, срцева исхемија во форма на значајна срцева патологија или мултиорганска системска дисфункција).

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичките програми Statistica for Windows 7,0 и SPSS 17,0. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерквартални рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација).

За компарирање на анализираните варијабли меѓу групите со Ц3 и Ц2 антибиотик, и меѓу групите со и без постоперативна инфекција, користени беа непараметарски (Pearson Chi square test, Fischer exact test, Mann Whitney U тест) и параметарски тестови (Student t-test).

За одредување на корелацијата меѓу возраста и GCS беше користен коефициентот на линеарна корелација на Pearson.

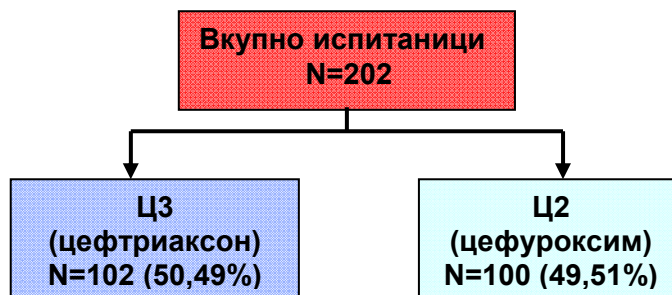
Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Во овој дел од студијата се прикажани резултатите добиени со обработка и анализа на 102 испитаници, пациенти на Универзитетската клиника за неврохирургија во Скопје, кои биле подложени на некоја неврохируршка интервенција.

Пациентите беа поделени во две групи во зависност од видот на периперативна антибиотска профилакса: група од 102 пациенти кај кои интравенозно беше администриран цефтриаксон (Ц3) и група од 100 пациенти што примаа цефуросим (Ц2) (слика 1).

Слика 1.



I. Компаративна анализа – група Ц3/група Ц2

Во истражувањето партиципираа 103 (50,99%) пациенти од машки пол и 99 (49,01%) пациенти од женски пол. Во однос на видот администриран антибиотик кај машките и женски пациенти, дистрибуцијата прикажана во табела 1 покажува дека машките пациенти почесто примале цефтриаксон (53,92% наспрема 48%), додека, пак, женските пациенти почесто примале цефуросим (52% наспрема 46,08%).

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика меѓу пациентите што периперативно примале цефтриаксон или цефуросим, а во однос на нивниот пол ($p=0,39$) (табела 1, слика 2).

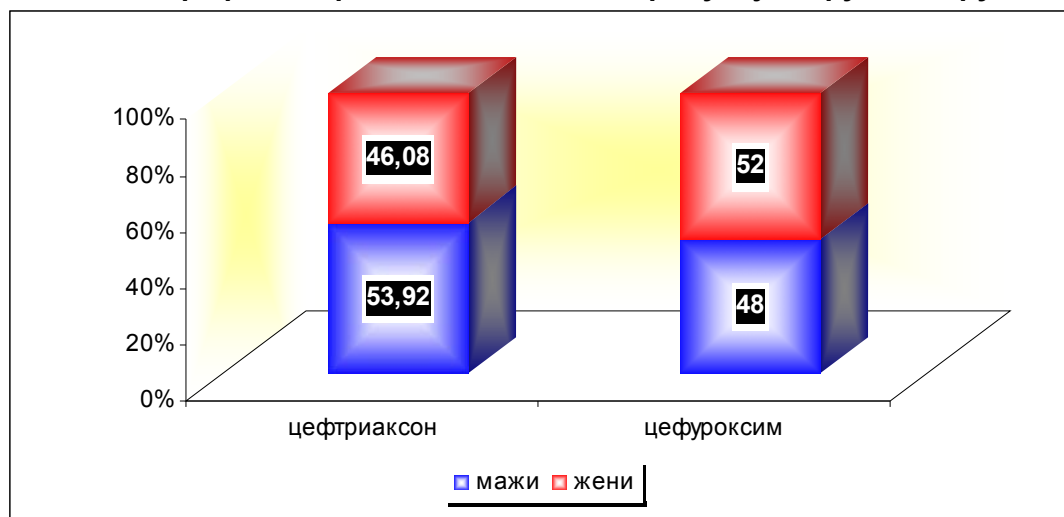
Табела 1. Дистрибуција по пол – група Ц3/група Ц2

Пол	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
Мажи	103 (50,99)	55 (53,92)	48 (48)	p=0,39
Жени	99 (49,01)	47 (46,08)	52 (52)	
вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон χ^2 (Chi-square)

Ц2 – цефуросим

Слика 2. Графички приказ на полова дистрибуција – група Ц3/група Ц2



Возраста на испитаниците се движеше во интервал од 20 до 84 години. Просечно изнесуваше $54,05 \pm 13,6$ години.

Испитаниците што примаа цефтриаксон беа на просечна возраст од $54,15 \pm 13,9$ години, додека, пак, испитаниците од групата цефуросим беа на просечна возраст од $53,95 \pm 13,3$ години. Тестираната разлика во возраста на пациентите меѓу групите со администриран цефтриаксон или цефуросим беше статистички несигнификантна ($p=0,92$) (табела 2).

Табела 2. Возраст на испитаниците – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – возраст			p value
	N	mean ± SD	min – max	
Ц3	102	54,15 ± 13,9	20 – 84	p=0,92
Ц2	100	53,95 ± 13,3	24 – 77	
вкупно	202	54,05 ± 13,6	20 – 84	

Ц3 – цефтриаксон p (Student t-test)

Ц2 – цефуроским

Возраста на испитаниците ја анализираваме во три возрастни групи, пациенти на возраст до 50 години, застапени со 69 (34,16%) испитаници, на возраст од 50 до 60 години, со застапеност од 61 (30,19%) испитаници, и пациенти постари од 60 години, со застапеност од 72 (35,65%) испитаници.

И во двете групи пациенти со различен режим на периперативна антибиотска профилакса доминираше возрасната група од 60 години и постари, со 38,24% пациенти во групата со цефтриаксон и 33% во групата со цефуроским. Пациентите на возраст од 50 до 60 години беа застапени со 30,39% во групата со цефтриаксон и 30% во групата со цефуроским. Цефуроским почесто примаа пациентите од најмладата возрасна група (37% наспрема 31,37%).

Статистичката анализа ја потврди како несигнификантна разликата во дистрибуцијата на возрастните групи во зависност од видот на периперативна антибиотска профилакса (p=0,65) (табела 3, слика 3).

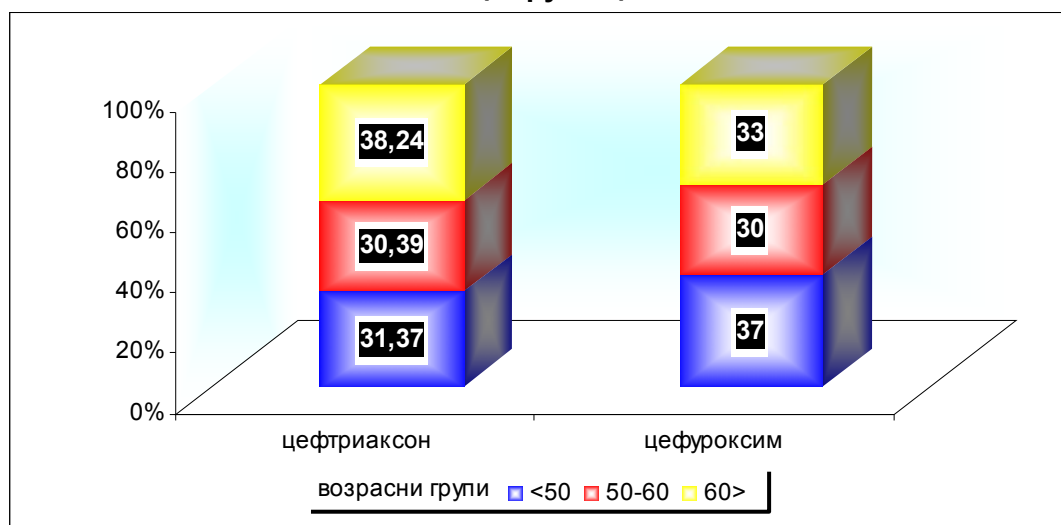
Табела 3. Дистрибуција по возрастни групи – група Ц3/група Ц2

возрасни групи	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
<50	69 (34,16)	32 (31,37)	37 (37)	p=0,65
50-60	61 (30,19)	31 (30,39)	30 (30)	
60>	72 (35,65)	39 (38,24)	33 (33)	
вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон p (Chi-square)

Ц2 – цефуроским

Слика 3. Графички приказ на дистрибуција според возрасни групи – група Ц3/група Ц2



Болничкиот престој се движеше во интервал од 2 до 70 дена. Просечната хоспитализација беше $12,26 \pm 10,1$ дена. Половина од пациентите беа хоспитализирани повеќе од 9 дена.

Резултатите од истражувањето покажаа дека должината на хоспитализација сигнификантно зависеше од видот на периперативната антибиотска профилакса ($p=0,029$). Значително подолго беа хоспитализирани пациентите што примаа цефтриаксон.

Во групата пациенти во која интравенозно беше администриран цефтриаксон, просечната хоспитализација изнесуваше $13,61 \pm 11,1$ денови. Половина од пациентите од оваа група беа хоспитализирани повеќе од 10 дена.

Во групата во која интравенозно беше администриран цефуросим, просечната хоспитализација изнесуваше $10,89 \pm 8,9$ денови. Половина од пациентите од оваа група беа хоспитализирани повеќе од 8 дена (табела 4, слика 4,4а).

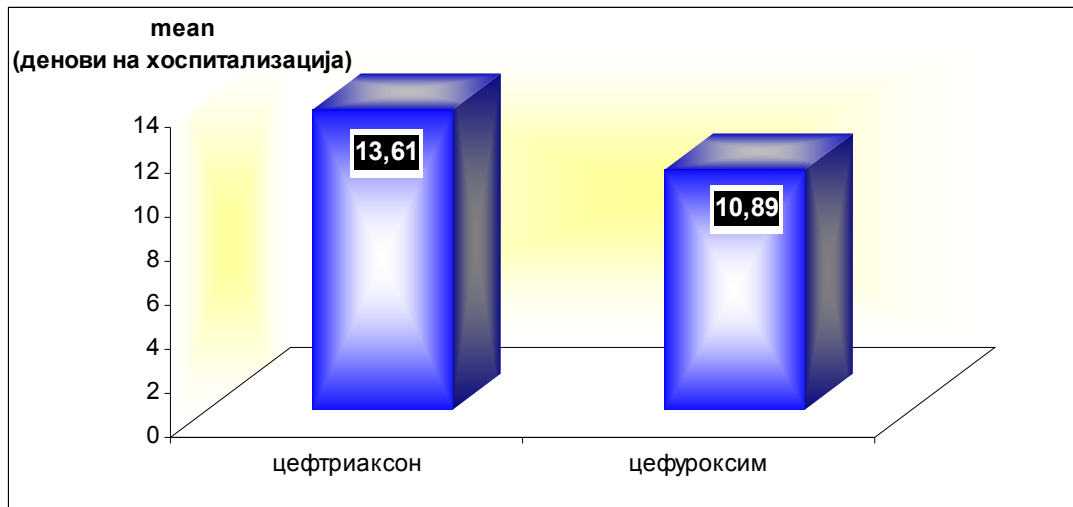
Табела 4. Должина на хоспитализација – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – денови на хоспитализација				p value
	N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
Ц3	102	$13,61 \pm 11,1$	2 – 70	10 (6 – 19)	$p=0,029^*$
Ц2	100	$10,89 \pm 8,9$	2 – 45	8 (4 – 14,5)	
вкупно	202	$12,26 \pm 10,1$	2 – 70	9 (5 – 16)	

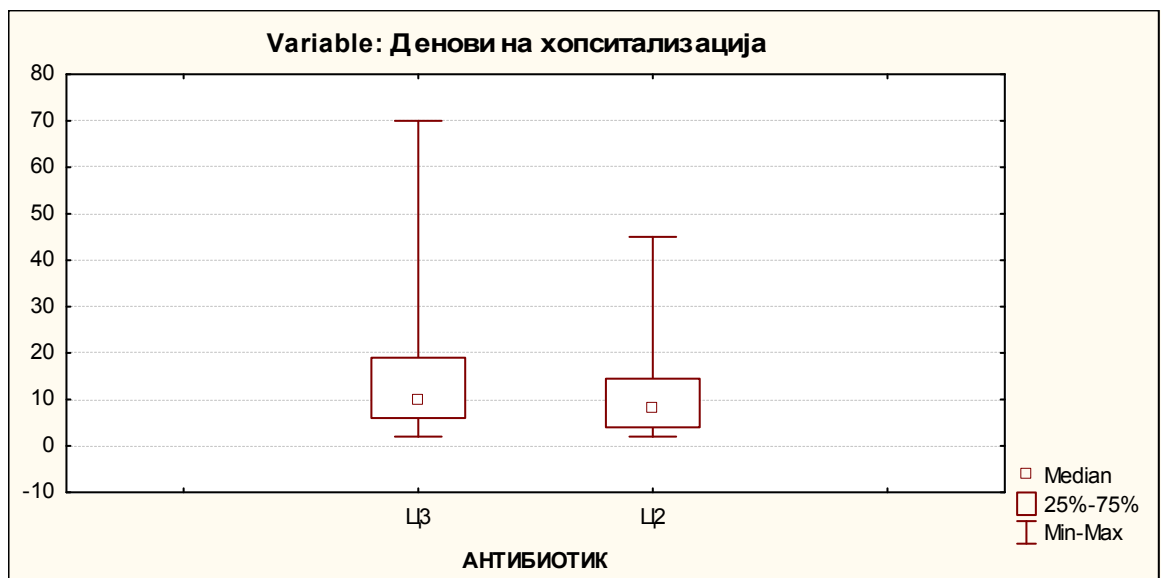
Ц3 – цефтриаксон p (Mann-Whitney) $*p < 0,05$

Ц2 – цефуросим

Слика 4. Графички приказ на просечната должина на хоспитализација – група Ц3/група Ц2



Слика 4а. Графички приказ на медијаната на должината на хоспитализација – група Ц3/група Ц2



Во табела 5 е прикажана должината на хоспитализација кај пациентите од групата со цефтриаксон и цефуросим според возрастни групи.

Статистички сигнификантна разлика во должината на хоспитализација меѓу групите пациенти со цефтриаксон и цефуросим беше регистрирана во возрастната група помлади од 50 години ($p=0,038$), во која значително подолга хоспитализација имаа пациентите што примаа цефтриаксон. Просечниот престој во болница во групата со

цефтриаксон беше $11,41 \pm 8,1$ денови, наспроти $8,22 \pm 7,5$ во групата со цефутоксим; медијаната на должината на хоспитализација беше 9,5 (ранг 5,5 – 15) во групата со цефтриаксон, наспроти 6 (4 – 9) во групата со цефутоксим.

Во возрастната група од 50 до 60 години и постари од 60 години, должината на хоспитализација беше незначително подолга во групата со цефтриаксон, компарирано со групата со цефутоксим ($p=0,26$, $p=0,69$, консеквентно).

Табела 5. Должина на хоспитализација според возрастни групи – група Ц3/група Ц2

возраст (год)	антиб	Descriptive Statistics – денови на хоспитализација				p value
		N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
<50	Ц3	32	11,41 \pm 8,1	2 – 35	9,5 (5,5 – 15)	$p=0,038^*$
	Ц2	37	8,22 \pm 7,5	2 – 44	6 (4 – 9)	
50-60	Ц3	31	15,52 \pm 14,3	3 – 70	10 (6 – 21)	$p=0,26$
	Ц2	30	10,9 \pm 7,2	3 – 28	8 (5 – 15)	
61>	Ц3	39	13,89 \pm 10,2	2 – 56	11 (7 – 20)	$p=0,69$
	Ц2	33	13,88 \pm 10,9	3 – 45	9 (7 – 18)	

Ц3 – цефтриаксон p (Mann-Whitney) $*p < 0,05$

Ц2 – цефутоксим

Во табела 6 е прикажана структурата на оперативните интервенции во целата група пациенти, како и во групите во однос на видот периперативна антибиотска профилакса (табела 6).

Табела 6. Вид на операција – група Ц3/група Ц2

Операција	вкупно n(%)	антибиотик	
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)
Craniotomia	91 (45,05)	57 (55,88)	34 (34)
Laminectomy	20 (9,9)	8 (7,84)	12 (12)
В-П дренажа	8 (3,96)	5 (4,9)	3 (3)
ACDF	5 (2,47)	2 (1,96)	3 (3)
Transnazalen pristap	2 (0,99)	1 (0,98)	1 (1)
Endovascularna	5 (2,47)	2 (1,96)	3 (3)
Recraniotomia	4 (1,98)	3 (2,94)	1 (1)
Hemilaminectomy	58 (28,71)	21 (20,59)	37 (37)
Laminectomy fixatio	1 (0,49)	0	1 (1)
Kranioplastika	1 (0,49)	0	1 (1)
Trep.simplex	2 (0,99)	0	2 (2)
Екстирпација на коска	1 (0,49)	0	1 (1)
Декомпресија на нерв	4 (1,98)	3 (2,94)	1 (1)
вкупно	202	102	100

Оперативната интервенција просечно траеше $3,03 \pm 1,6$ часа. Кај половина од испитаниците интервенцијата траеше повеќе од 2,5 часа.

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во должината на траење на оперативната интервенција меѓу пациентите од двете групи ($p=0,57$).

Во групата пациенти во која интравенозно беше администриран цефтриаксон, оперативната интервенција просечно траеше $3,03 \pm 1,7$ часа, додека, пак, во групата во која интравенозно беше администриран цефуроским, просечната должина на интервенцијата изнесуваше $3,04 \pm 1,6$ часа. Половина од пациентите од двете групи имаа интервенција подолга од 2,5 часа (табела 7).

Табела 7. Времетраење на интервенција – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – часови на операција				p value
	N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
Ц3	102	$3,09 \pm 1,7$	1 – 8	2,5 (2 – 4)	p=0,83
Ц2	100	$3,04 \pm 1,6$	1 – 9	2,5 (2 – 4)	
вкупно	202	$3,07 \pm 1,6$	1 – 9	2,5 (2 – 4)	

Ц3 – цефтриаксон p (Mann-Whitney)

Ц2 – цефуроским

Времетраењето на оперативната интервенција го анализиравме и во две групи, пократко од 4 часа и еднакво или подолго од 4 часа.

Кај мнозинството испитаници, оперативната интервенција траеше помалку од 4 часа – 149 (73,76).

Пократко од 4 часа, оперативната интервенција траеше кај 70,59% во групата со цефтриаксон и кај 71% во групата со цефуроским, додека, пак, траење на интервенцијата повеќе од 4 часа беше регистрирано кај 29,41% во групата пациенти што примаа цефуроским и 29% што примаа цефтриаксон. Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со времетраење на оперативната интервенција пократко и подолго од 4 часа, а во зависност од видот на администриран антибиотик статистички беше несигнификантна ($p=0,95$) (табела 8, слика 5).

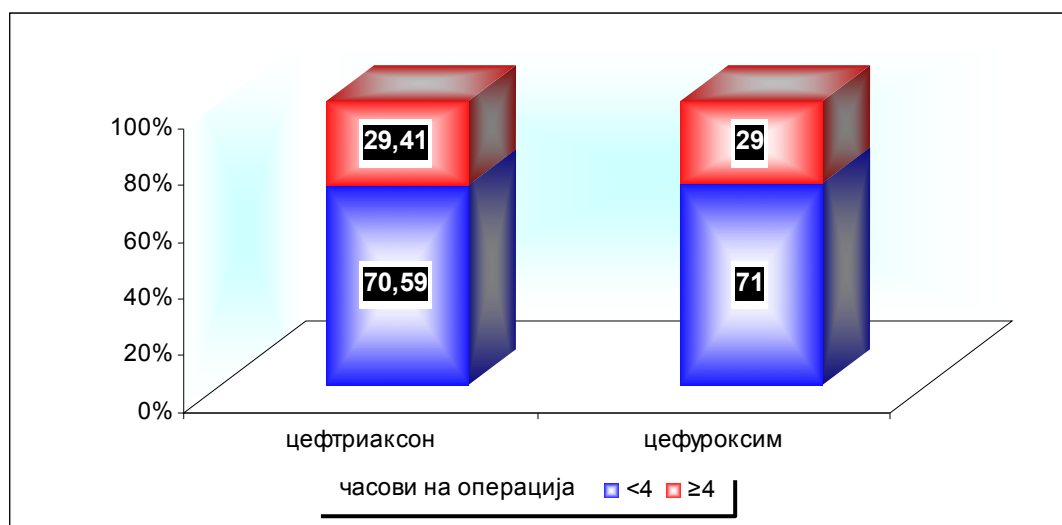
Табела 8. Времетраење на интервенција помалку и повеќе од 4 часа – група Ц3/група Ц2

часови на операција	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
<4	143 (70,79)	72 (70,59)	71 (71)	p=0,95
=>4	59 (29,21)	30 (29,41)	29 (29)	
вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон р (Chi-square)

Ц2 – цефуросим

Слика 5. Графички приказ на времетраење на интервенција – група Ц3/група Ц2



Пациентите што периперативно примаа цефтриаксон имаа незначително повисоки леукоцити од пациентите со цефуросим (p=0,86).

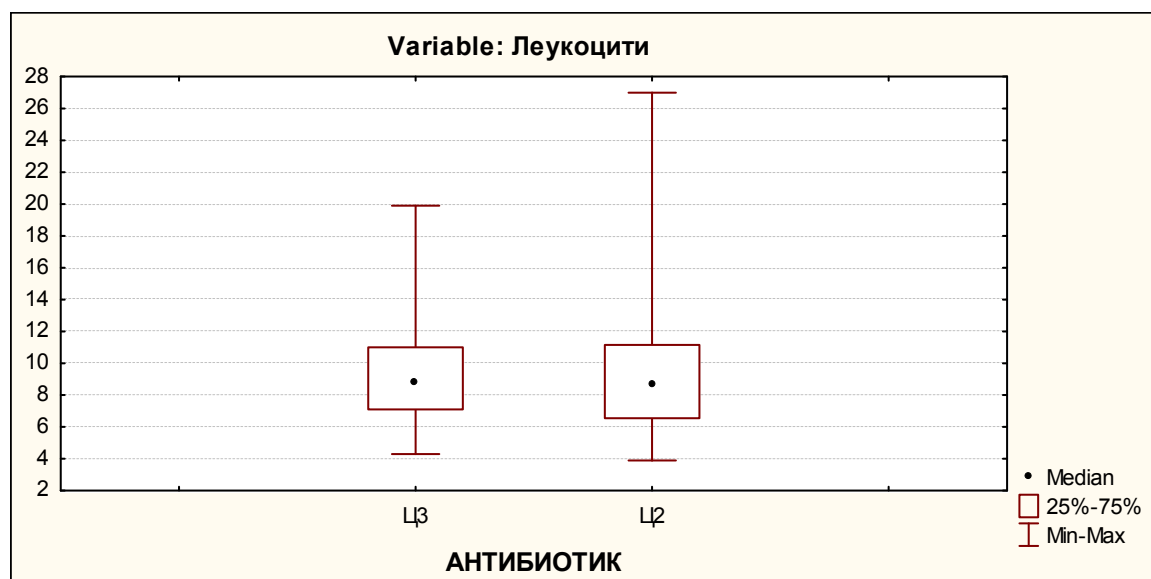
Просечниот број леукоцити изнесуваше $9,29 \pm 3,3$ во групата со Ц3 антибиотик, а $9,54 \pm 4,1$ во групата со Ц2 антибиотик. Медијалната вредност на леукоцитите во групата со цефтриаксон беше 8,75 (ранг 7,1 – 11), а во групата со цефуросим беше 8,65 (ранг 6,55 – 11,35) (табела 9, слика 6).

Табела 9. Вредности на леукоцити – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – $Le \times 10^9$				p value
	N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
Ц3	102	$9,29 \pm 3,3$	4,3 – 19,9	8,75 (7,1 – 11)	p=0,86
Ц2	100	$9,54 \pm 4,1$	3,9 – 27	8,65 (6,55 – 11,15)	
вкупно	202	$9,76 \pm 4,3$	3,9 – 27	8,7 (6,8 – 11)	

Ц3 – цефтриаксон р (Mann-Whitney)
 Ц2 – цефуроксим

Слика 6. Графички приказ на број на леукоцити – група Ц3/група Ц2



Леукоцитите имаа зголемени вредности кај 84 (41,58%) пациенти, односно кај 43 (42,16%) пациенти од групата со цефтриаксон и кај 41 (41%) пациенти од групата со цефуроксим.

Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со нормални и зголемени леукоцити, а во зависност од видот на периперативна антибиотска профилакса статистички беше несигнификантна ($p=0,87$) (табела 10).

Табела 10. Дистрибуција на вредности на леукоцити – група Ц3/група Ц2

Le x10 ⁹	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
нормални	118 (58,42)	59 (57,84)	59 (59)	p=0,87
покачени	84 (41,58)	43 (42,16)	41 (41)	
вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон р (Chi-square)

Ц2 – цефуроксим

Видот на периперативно администриран антибиотик немаше сигнификантно влијание врз вредностите на еритроцити ($p=0,3$).

Просечниот број на Ер во групите испитаници што примаа цефтриаксон и цефуроским беше $4,55 \pm 0,7$ и $4,64 \pm 0,5$, консеквентно (табела 11, слика 7).

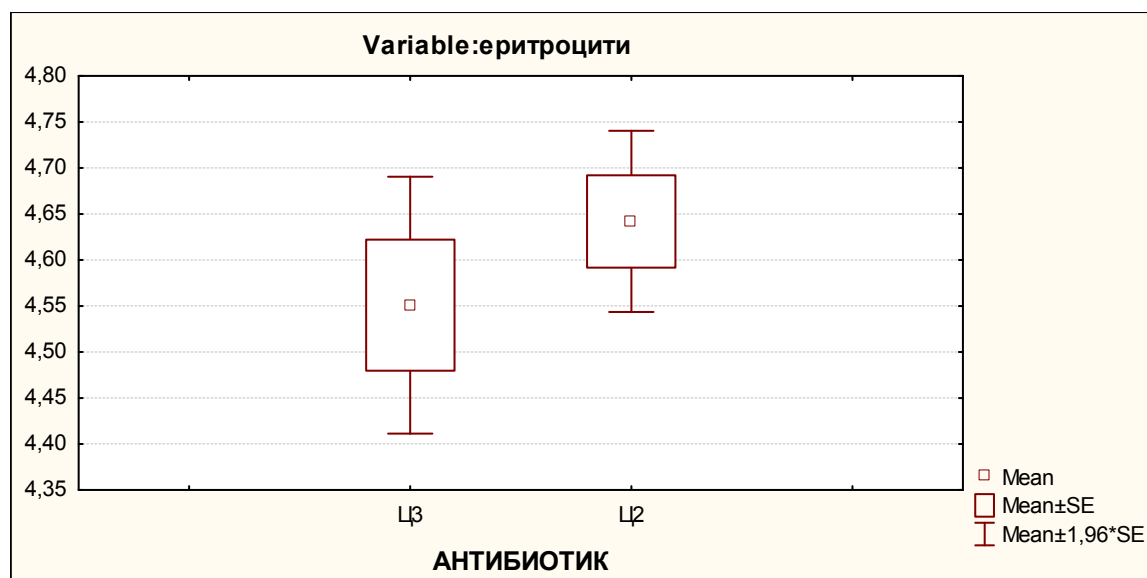
Табела 11. Број на еритроцити – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – Er			p value
	N	mean \pm SD	min – max	
Ц3	102	$4,55 \pm 0,7$	2,8 – 6,9	p=0,3
Ц2	100	$4,64 \pm 0,5$	3,3 – 6	
вкупно	202	$4,59 \pm 0,6$	2,8 – 6,9	

Ц3 – цефтриаксон p (Student t-test)

Ц2 – цефуроским

Слика 7. Графички приказ на просечен број еритроцити – група Ц3/група Ц2



Еритроцитите беа намалени кај 45 (22,28%) пациенти. Почесто кај пациентите што примаа цефтриаксон (29,41% наспрема 15%).

Кај 11 (5,44%) пациенти регистриравме зголемен број еритроцити, речиси со идентична дистрибуција во групата со Ц3 и Ц2 антибиотик (5,88%, 5%, следствено).

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата меѓу групите со цефтриаксон и цефуроским, а во однос на нормални, намалени и зголемени вредности на Ер ($p=0,04$). Оваа сигнификантна разлика се должеше на значително почест наод на намалени еритроцити во групата пациенти што примаа цефтриаксон ($p=0,012$) (табела 12).

Табела 12. Дистрибуција на вредности на еритроцити – група Ц3/група Ц2

Er	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
намалени	45 (22,28)	30 (29,41)	15 (15)	p=0,04* намалени/нормални p=0,012*
нормални	146 (72,28)	66 (64,71)	80 (80)	
покачени	11 (5,44)	6 (5,88)	5 (5)	
вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон p (Chi-square) *p<0,05
Ц2 – цефуросим

Статистички несигнификантна беше разликата во вредностите на тромбоцити меѓу групите пациенти со цефтриаксон и цефуросим (p=0,66).

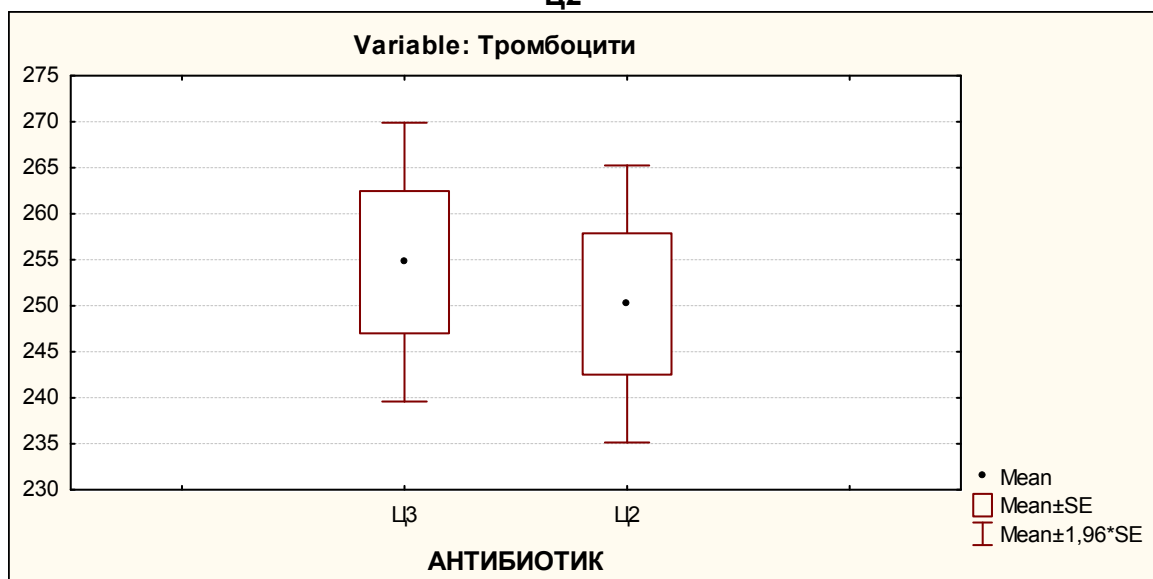
Во групата што примаше цефтриаксон, просечните вредности на Tr беа $254,06 \pm 73,9$ наспроти $249,72 \pm 76,8$ во групата што примаше цефуросим (табела 13, слика 8).

Табела 13. Вредности на тромбоцити – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – Tr			p value
	N	mean \pm SD	min – max	
Ц3	102	$254,06 \pm 73,9$	103 – 587	p=0,66
Ц2	100	$249,72 \pm 76,8$	77 – 460	
вкупно	202	$247,37 \pm 75,2$	77 – 587	

Ц3 – цефтриаксон p(Student t-test)
Ц2 – цефуросим

Слика 8. Графички приказ на просечен број тромбоцити – група Ц3/група Ц2



Вредностите на тромбоцити, анализирани како намалени, нормални и покачени, несигнификантно се разликуваа меѓу пациентите со цефтриаксон и цефуросим ($p=0,38$).

Вредностите на Tr, кои отстапуваат од нормалните, незначително почесто беа регистрирани во групата со цефтриаксон, односно намалени тромбоцити имаа 6,86% пациенти што примаа Ц3 антибиотик, а 3% пациенти што примаа Ц2; зголемени вредности на тромбоцити имаа 42,16% пациенти што примаа Ц3 антибиотик, а 40% пациенти што примаа Ц2 (табела 14).

Табела 14. Дистрибуција на вредности на тромбоцити – група Ц3/група Ц2

Tr	вкупно n(%)	Антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
намалени	10 (4,95)	7 (6,86)	3 (3)	p=0,38
нормални	109 (53,96)	52 (50,98)	57 (57)	
покачени	83 (41,09)	43 (42,16)	40 (40)	
вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон χ^2 (Chi-square)

Ц2 – цефуросим

Видот на периперативна антибиотска профилакса имаше сигнификантно влијание на вредностите на неутрофили ($p=0,022$). Значително повисоки неутрофили беа регистрирани кај пациентите што периперативно примаа цефтриаксон.

Во групата пациенти што примаа цефтриаксон, неутрофилите имаа просечна вредност од $1,27 \pm 2,4$ и медијална вредност од 0,7 (ранг 0,6 – 0,8).

Во групата пациенти што во текот на интервенцијата примаа цефуросим, неутрофилите имаа просечна вредност од $0,64 \pm 0,1$ и медијална вредност од 0,6 (ранг 0,6 – 0,75) (табела 15, слика 9).

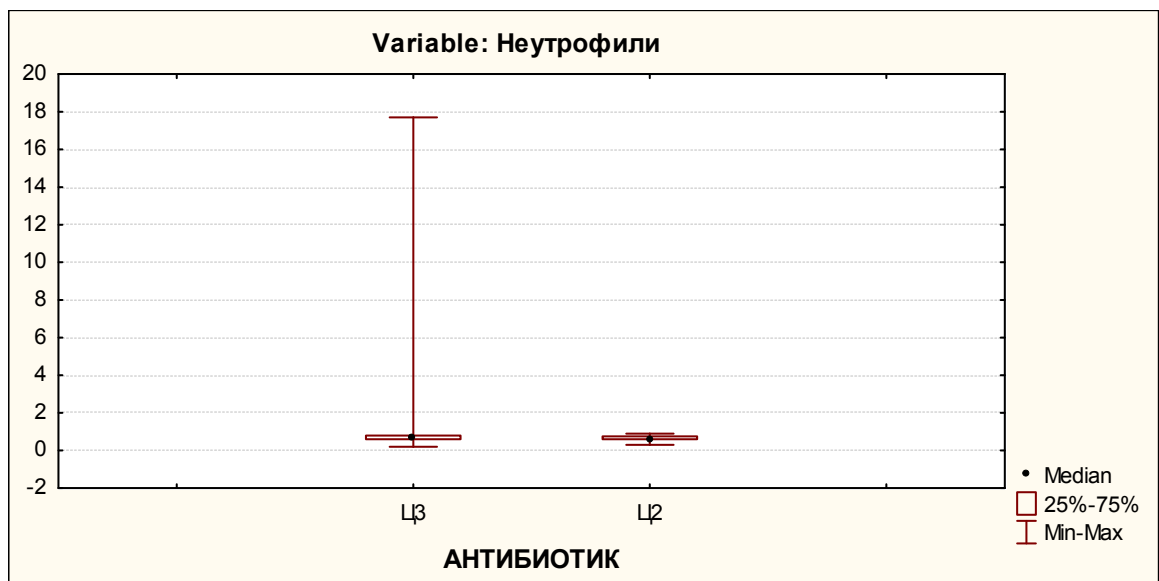
Табела 15. Вредности на неутрофили – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – Ne				p value
	N	mean ± SD	min – max	median (IQR)	
Ц3	89	1,27 ± 2,4	0,4 – 17,7	0,7 (0,6 – 0,8)	p=0,022*
Ц2	81	0,64 ± 0,1	0,3 – 0,9	0,6 (0,6 – 0,75)	
вкупно	170	0,97 ± 1,8	0,3 – 17,7	0,7 (0,6 – 0,8)	

Ц3 – цефтриаксон p(Mann-Whitney) *p<0,05

Ц2 – цефуруксим

Слика 9. Графички приказ на вредности на неутрофили – група Ц3/група Ц2



Анализата на вредностите на неутрофилите меѓу пациентите со различен режим на периперативна антибиотска профилакса, според возрастни групи, покажа дека во сите возрастни групи, неутрофилите имаа несигнификантно повисоки вредности во групата што примаше цефтриаксон во споредба со цефуруксим (p=0,2, p=0,17, p=0,24, следствено).

Во групата пациенти на возраст помлади од 50 години, просечниот број неутрофили во групата со Ц3 и Ц2 антибиотик беше 1,53±3,3 и 0,65±0,1, консеквентно; медијалната вредност на неутрофилите во групата со Ц3 и Ц2 антибиотик беше 0,7 (ранг 0,6 – 0,8) и 0,6 (ранг 0,6 – 0,7) следствено.

Во групата пациенти на возраст од 50 до 60 години, просечниот број неутрофили во групата со Ц3 и Ц2 антибиотик беше 1,36±2,5 и 0,63±0,1,

консеквентно; медијалната вредност на неутрофилите во групата со Ц3 и Ц2 антибиотик беше 0,7 (ранг 0,5 – 0,8) и 0,6 (ранг 0,6 – 0,7) следствено.

Во групата пациенти на возраст постари од 60 години, просечниот број неутрофили во групата со Ц3 и Ц2 антибиотик беше $0,98 \pm 1,3$ и $0,65 \pm 0,2$, консеквентно; медијалната вредност на неутрофилите во групата со Ц3 и Ц2 антибиотик беше 0,7 (ранг 0,6 – 0,8) и 0,6 (ранг 0,6 – 0,7) следствено (табела 16).

Табела 16. Вредности на неутрофили според возрастни групи – група Ц3/група Ц2

возраст (год)	антиб	Descriptive Statistics – Ne				p value
		N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
<50	Ц3	29	1,53 \pm 3,3	0,4 – 17,7	0,7 (0,6 – 0,8)	p=0,2
	Ц2	29	0,65 \pm 0,1	0,5 – 0,8	0,6 (0,6 – 0,7)	
50-60	Ц3	27	1,36 \pm 2,5	0,5 – 10,2	0,7 (0,5 – 0,8)	p=0,17
	Ц2	27	0,63 \pm 0,1	0,4 – 0,8	0,6 (0,6 – 0,7)	
61>	Ц3	33	0,98 \pm 1,3	0,4 – 6,9	0,7 (0,6 – 0,8)	p=0,24
	Ц2	26	0,65 \pm 0,2	0,3 – 0,9	0,6 (0,5 – 0,8)	

Ц3 – цефтриаксон p(Mann-Whitney)

Ц2 – цефутоксим

Пациентите што периперативно примаа цефтриаксон почесто од оние што примаа цефутоксим имаа покачени неутрофили (58,43% наспрема 40,74%). Намалени неутрофили беа регистрирани кај 3 пациенти, 1 од групата со цефтриаксон, 2 пациенти што примаа цефутоксим. Неутрофилите беа нормални кај 40,45% пациенти од групата со цефтриаксон и 56,79% од групата што примаа цефутоксим.

Овие опишани разлики во дистрибуцијата на намалени, нормални и покачени Ne, а во зависност од видот на периперативна антибиотска профилакса, и статистички се потврдија како несигнификантни, односно незначајни (p=0,066) (табела 17, слика 10).

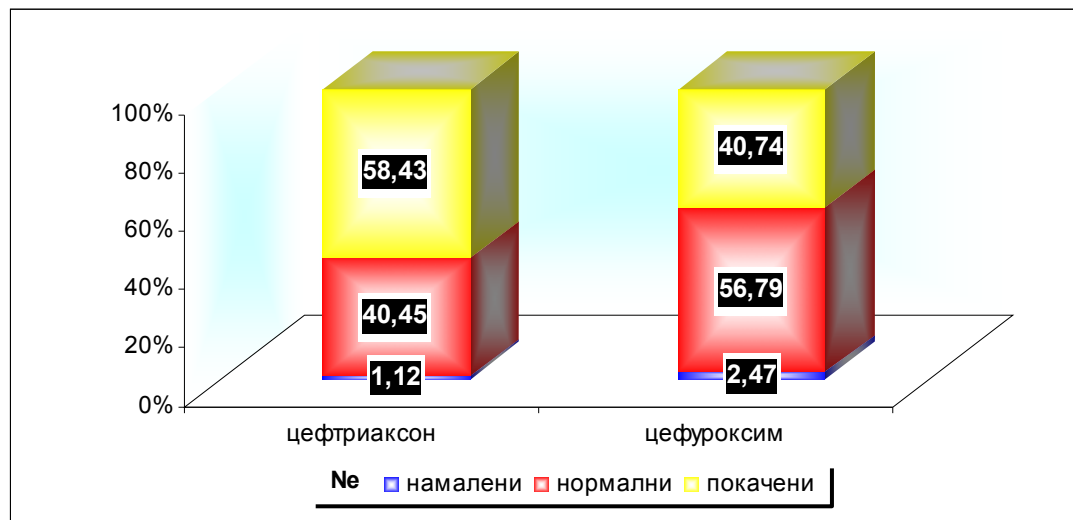
Табела 17. Дистрибуција на вредности на неутрофили – група Ц3/група Ц2

Ne	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
намалени	3 (1,76)	1 (1,12)	2 (2,47)	p=0,066
нормални	82 (48,23)	36 (40,45)	46 (56,79)	
покачени	85 (50)	52 (58,43)	33 (40,74)	
вкупно	170	89	81	

Ц3 – цефтриаксон р (Chi-square)

Ц2 – цефуросим

Слика 10. Графички приказ на дистрибуција на вредности на неутрофили – група Ц3/група Ц2



Статистички несигнификантна разлика беше потврдена во дистрибуцијата на намалени, нормални и покачени неутрофили меѓу пациентите со цефтриаксон и цефуросим во сите возрастни групи ($p=0,23$, $p=0,056$, $p=0,8$, следствено). Покачени неутрофили незначително почесто имаа пациентите што примаа цефтриаксон, споредено со оние што примаа цефуросим на возраст помлади од 50 години (58,62% наспрема 42,86%), во возрастната група од 50 до 60 години (62,96% наспрема 33,33%), и во возрастната група постари од 61 година (54,55% наспрема 46,15%) (табела 18).

Табела 18. Дистрибуција на вредности на неутрофили според возрасни групи – група Ц3/група Ц2

возрасни групи	Не	вкупно n(%)	антибиотик		p value
			Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
<50	нормални	28 (49,12)	12 (41,38)	16 (57,14)	^a p=0,23
	покачени	29 (50,88)	17 (58,62)	12 (42,86)	
50-60	намалени	1 (1,85)	0	1 (3,7)	^b p=0,056
	нормални	27 (50)	10 (37,04)	17 (62,96)	
	покачени	26 (48,15)	17 (62,96)	9 (33,33)	
61>	намалени	2 (3,39)	1 (3,03)	1 (3,85)	^b p=0,8
	нормални	27 (45,76)	14 (42,42)	13 (50)	
	покачени	30 (50,85)	18 (54,55)	12 (46,15)	

Ц3 – цефтриаксон ^ap (Chi-square) ^bp (Fisher exact)

Ц2 – цефутоксим

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во вредностите на хемоглобин меѓу пациентите, во зависност од видот на антибиотик што интравенозно им беше администриран во текот на интервенцијата (p=0,43).

Просечните вредности на Hb беа незначително пониски во групата со цефтриаксон, споредено со групата со цефутоксим (135,65±19,1, 137,66±16,9, консеквентно) (табела 19, слика 11).

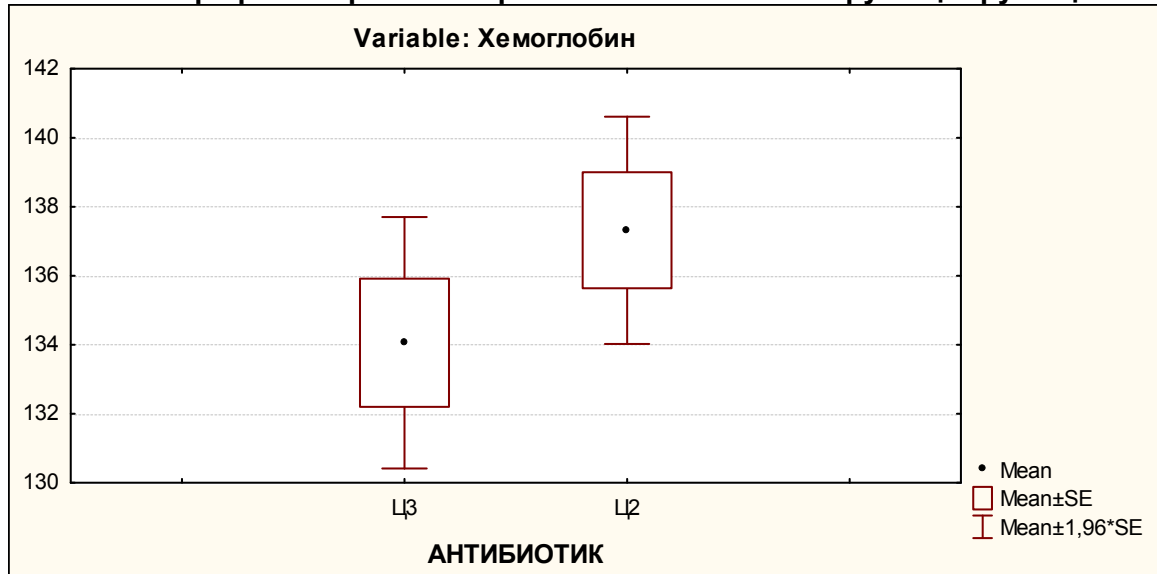
Табела 19. Вредности на хемоглобин – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – Hb			p value
	N	mean ± SD	min – max	
Ц3	102	135,65 ± 19,1	65 – 175	p=0,43
Ц2	100	137,66 ± 16,9	63 – 174	
вкупно	202	136,64 ± 18,1	63 – 175	

Ц3 – цефтриаксон p(Student t-test)

Ц2 – цефутоксим

Слика 11. Графички приказ на просечен хемоглобин – група Ц3/група Ц2



Кај 10 (4,95%) пациенти, хемоглобинот имаше ниски вредности, од кои 6 (5,88%) во групата што примаше цефтриаксон и 4 (4%) во групата што примаше цефуросим (табела 20).

Табела 20. Дистрибуција на вредности на хемоглобин – група Ц3/група Ц2

Hb	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
нормални	192 (95,05)	96 (94,12)	96 (96)	p=0,75
намалени	10 (4,95)	6 (5,88)	4 (4)	
вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон p (Fisher exact)
Ц2 – цефуросим

Воспалителниот маркер CRP презентираше несигнификантно повисоки вредности во групата што примаше цефтриаксон (p=0,63). Во оваа група пациенти беа измерени просечни вредности на Ц реактивниот протеин од $83,33 \pm 75,4$ и медијална вредност од 74 (ранг 1,8 – 148), наспроти просечната вредност од $71,0 \pm 48,8$ и 63 (ранг 9 – 101) во групата со цефуросим (табела 21, слика 12).

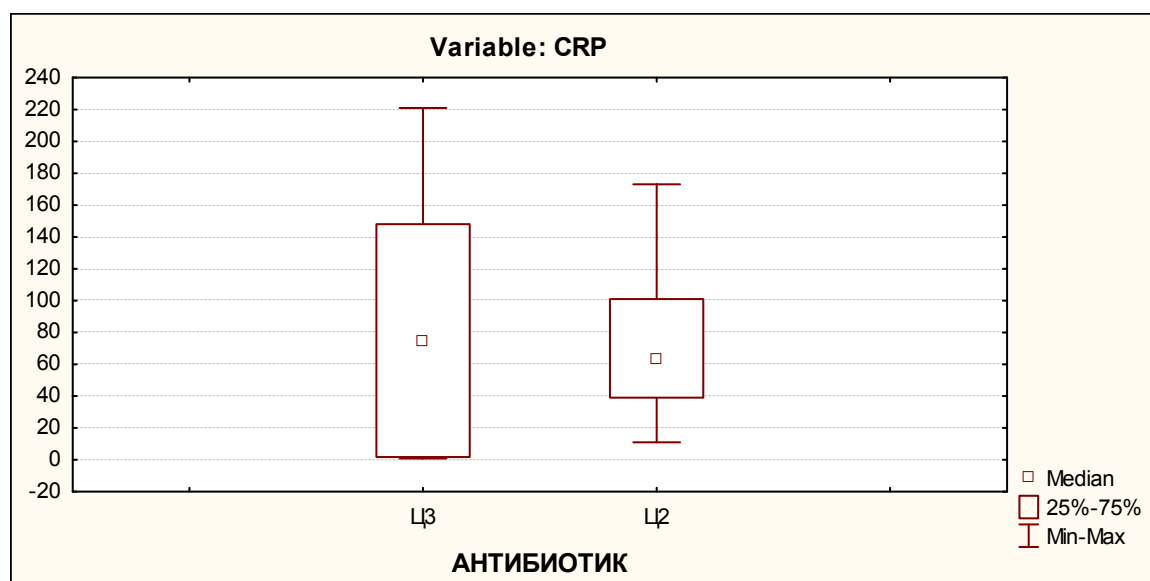
Табела 21. Вредности на CRP – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – CRP				p value
	N	mean ± SD	min – max	median (IQR)	
Ц3	11	83,33 ± 75,4	0,9 – 221	74 (1,8 – 148)	p=0,63
Ц2	13	71,0 ± 48,8	11 – 173	63 (39 – 101)	
вкупно	24	76,65 ± 61,28	0,9 – 221	66,5 (32,5 – 117)	

Ц3 – цефтриаксон p (Mann-Whitney)

Ц2 – цефуруксим

Слика 12. Графички приказ на вредности на CRP – група Ц3/група Ц2



Кај 24 пациенти беше измерено серумското ниво на CRP, и кај 22 (91,67%) беа најдени покачени вредности. Во групите со различен режим на периперативна антибиотска профилакса, покачено ниво на CRP имаа 8/11 (72,73%) пациенти од групата со Ц3 антибиотик и сите 13 пациенти со Ц2 антибиотик кај кои беше одредено нивото на овој воспалителен маркер (табела 22).

Табела 22. Дистрибуција на вредности на CRP – група Ц3/група Ц2

CRP	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
нормални	3 (12,5)	3 (27,27)	0	p=0.
покачени	21 (87,5)	8 (72,73)	13 (100)	
вкупно	24	11	13	

Ц3 – цефтриаксон p (Fisher exact)

Ц2 – цефуруксим

Статистичката анализа не потврди сигнификантно различни вредности на уреа кај пациентите со цефтриаксон и цефуросим ($p=0,71$).

Просечните вредности на уреа во двете групи пациенти беа $5,21 \pm 1,6$ и $5,49 \pm 2,9$, консеквентно, медијалните вредности беа 5 (ранг 4 – 6,1) и 4,8 (ранг 3,8 – 6,35) консеквентно (табела 23, слика 13).

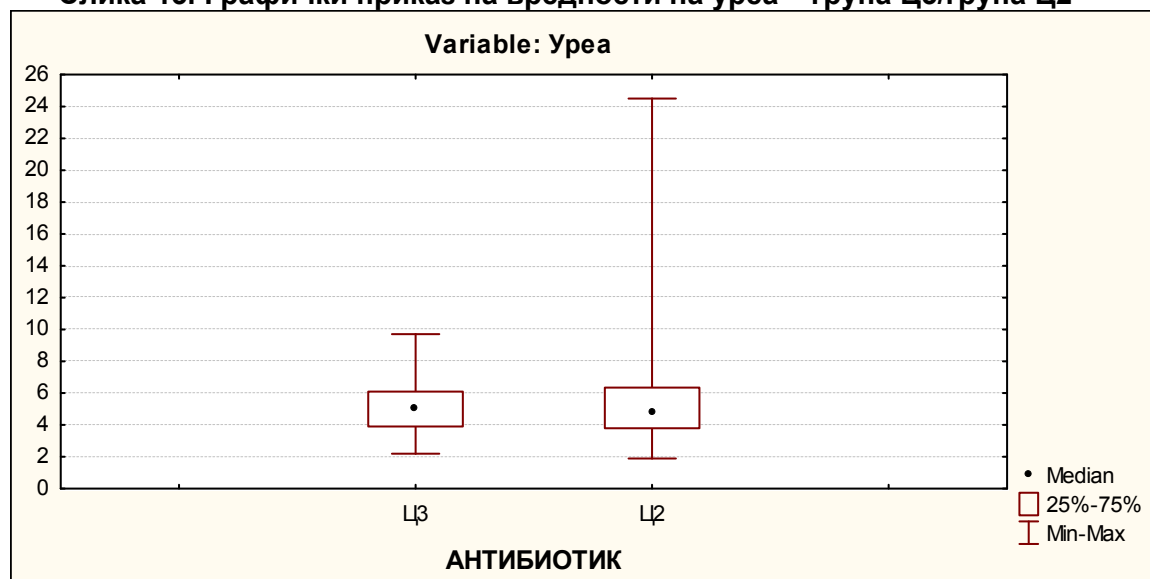
Табела 23. Вредности на уреа – група Ц3/група Ц2

Антибиотик	Descriptive Statistics – Уреа				p value
	N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
Ц3	101	5,21 \pm 1,6	2,2 – 9,7	5 (4 – 6,1)	p=0,71
Ц2	100	5,49 \pm 2,9	1,9 – 24,5	4,8 (3,8 – 6,35)	
вкупно	201	5,35 \pm 2,4	1,9 – 24,5	4,9 (3,9 – 6,3)	

Ц3 – цефтриаксон p (Mann-Whitney)

Ц2 – цефуросим

Слика 13. Графички приказ на вредности на уреа – група Ц3/група Ц2



Отстапување од референтните вредности на уреа беше регистрирано кај 34 (16,9%) од 201 пациенти кај кои нивото на уреа беше одредувано, незначително почесто кај пациентите од групата со цефуросим (21% наспрема 13,11%; $p=0,3$).

Во групата пациенти што примаа цефтриаксон, 4,95% имаа намалени вредности на уреа, а 8,16% имаа покачени вредности.

Во групата пациенти што примаа цефуруксим, 9% имаа намалени вредности на уреа, а 12% имаа покачени вредности (табела 24).

Табела 24. Дистрибуција на вредности на уреа – група Ц3/група Ц2

Уреа	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
намалени	14 (6,96)	5 (4,95)	9 (9)	p=0,3
нормални	167 (83,08)	88 (87,13)	79 (79)	
покачени	20 (9,95)	8 (8,16)	12 (12)	
вкупно	201	98	100	

Ц3 – цефтриаксон p (Chi-square)

Ц2 – цефуруксим

Гликемијата имаше просечна вредност од $6,47 \pm 2,1$ и медијална вредност од 5,95 (ранг 5,1 – 7,1) во групата со цефтриаксон, а просечна вредност од $6,47 \pm 2,9$ и медијална вредност од 5,65 (ранг 5 – 6,85) во групата со цефуруксим.

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во нивото на гликемија во зависност од видот на периперативно администриран антибиотик (p=0,22) (табела 25, слика 14).

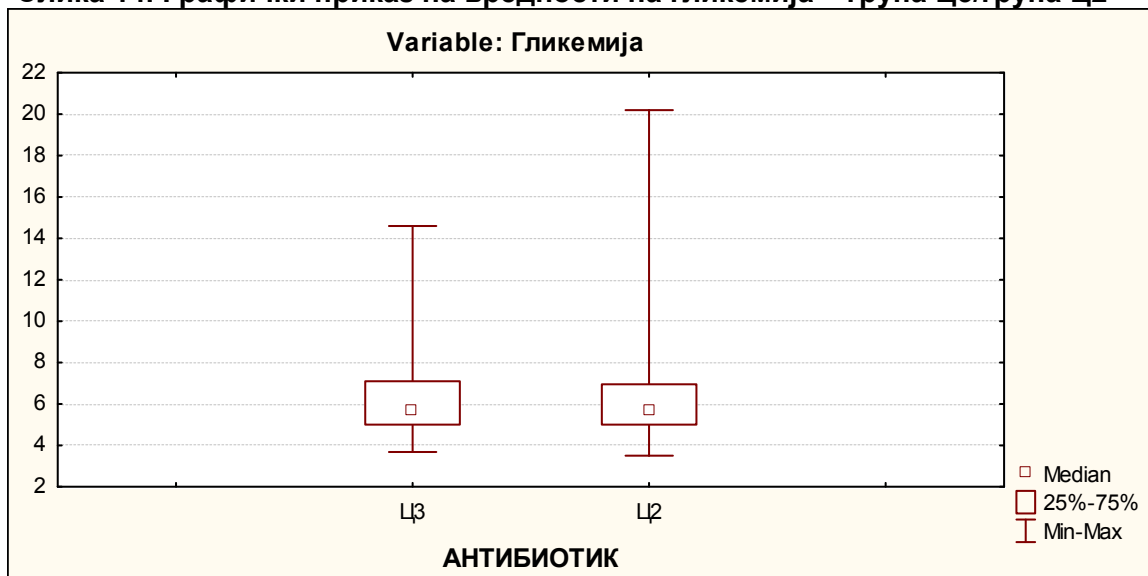
Табела 25. Вредности на гликемија – група Ц3/група Ц2

Антибиотик	Descriptive Statistics – Гликемија				p value
	N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
Ц3	102	6,47 \pm 2,1	3,68 – 14,6	5,95 (5,1 – 7,1)	p=0,22
Ц2	100	6,47 \pm 2,9	3,5 – 20,2	5,65 (5 – 6,85)	
вкупно	202	6,47 \pm 2,5	3,5 – 20,2	5,8 (5 – 7)	

Ц3 – цефтриаксон p(Mann-Whitney)

Ц2 – цефуруксим

Слика 14. Графички приказ на вредности на гликемија – група Ц3/група Ц2



Кај повеќе од половина пациенти, гликемијата беше покачена и без сигнификантна разлика меѓу двете групи пациенти (58,82% наспрема 50%; $p=0,21$) (табела 25).

Табела 26. Дистрибуција на вредности на гликемија – група Ц3/група Ц2

Гликемија	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
нормални	92 (45,54)	42 (41,18)	50 (50)	$p=0,21$
покачени	110 (54,45)	60 (58,82)	50 (50)	
вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон χ^2 (Chi-square)

Ц2 – цефуросим

Кај 34 пациенти беше направена хемостаза, и кај 24 (70,59%) имаше наод на нарушена хемостаза. Процентот на пациенти со нарушена хемостаза беше 66,67% во групата со цефтриаксон, а 76,92% во групата со цефуросим (табела 27).

Табела 27. Хемостаза – група Ц3/група Ц2

Хемостаза	вкупно n(%)	антибиотик	
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)
Уредна	10 (29,41)	7 (33,33)	3 (23,08)
Со отстапувања	24 (70,59)	14 (66,67)	10 (76,92)
Trombocitopenija	3	2	1
OAT	2	2	0
Hipertomboza	3	2	1
Sekundarna aktivirana fibrinoliza	9	5	4
Anemija,trombocitopenija	1	1	0
Clexane	2	0	2
Aktivirana fibrinoliza	1	1	0
Fibrinoliza	3	1	2
Вкупно	34	21	13

Ц3 – цефтриаксон

Ц2 – цефуроксим

Кај 32 (15,84%) пациенти беше регистрирана појава на дијареја, сигнификантно почесто појавување на дијареја беше регистрирано во групата пациенти што примаа цефуроксим ($p < 0,001$). Кај 4 (3,92%) пациенти што примаа цефтриаксон и 28 (28%) што примаа цефуроксим беше регистрирана појава на дијареја.

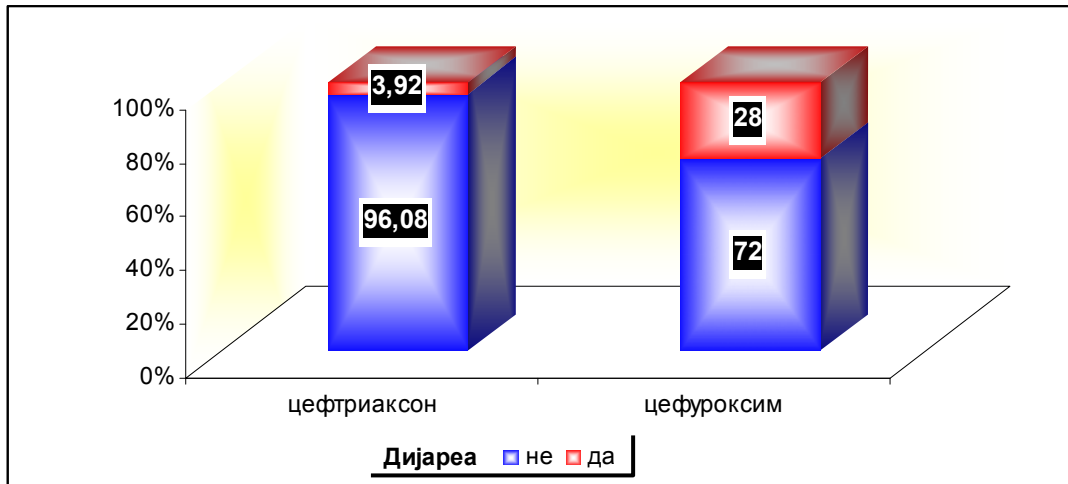
Табела 27а. Дијареја – група Ц3/група Ц2

Дијареја	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
не	170 (84,16)	98 (96,08)	72 (72)	$p < 0,001$
да	32 (15,84)	4 (3,92)	28 (28)	
вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон p (Chi-square)

Ц2 – цефуроксим $p < 0,001$

Слика 14а. Графички приказ на застапеност на дијареја – група Ц3/група Ц2



Во табела 28 е прикажана застапеноста на коморбидитетни состојби кај испитаниците, како и нивниот пушачки статус.

Како што се забележува од прикажаните резултати, коморбидитетните состојби несигнификантно различно беа застапени во групата пациенти што примаа цефтриаксон и цефуросим.

Дијабетес мелитус имаа 13,73% пациенти од групата со цефтриаксон и 17% со цефуросим, кардиоваскуларни болести имаа 14,71% пациенти со цефтриаксон и 9% со цефуросим, хематолошки заболувања имаа 3,94% пациенти со цефтриаксон, со историја на хипертензија беа 52,94% пациенти од групата со цефтриаксон и 50% со цефуросим.

Пушачи беа несигнификантно поретко пациентите што примаа цефтриаксон споредено со оние што примаа цефуросим (15,69% наспрема 24%; $p=0,14$) (табела 28).

Табела 28. Придружни заболувања и пушачки статус – група Ц3/група Ц2

Коморбидитети	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
ДМ	31 (15,35)	14 (13,73)	17 (17)	^a p=0,52
хронична бубрежна инсуфициенција	1	0	1	
КВБ	24 (11,88)	15(14,71)	9 (9)	^a p=0,21
хематолошки заболувања	3 (1,48)	3 (2,94)	0	^b p=1,0
ХТА	104 (51,48)	54 (52,94)	50 (50)	^a p=0,68
Пушач	40 (19,8)	16 (15,69)	24 (24)	^a p=0,14

Ц3 – цефтриаксон ^ap(Chi-square) ^bp (Fisher exact)

Ц2 – цефуросим

Кај 14 (6,93%) испитаници беше регистрирана појава на алергиски реакции, од кои 7 во групата со цефтриаксон и 7 во групата со цефуросим (табела 29).

Табела 29. Алергиски реакции – група Ц3/група Ц2

Алергиска реакција	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
Не	188 (93,07)	95 (93,14)	93 (93)	p=0,97
Да	14 (6,93)	7 (6,86)	7 (7)	
Polen	2	2	0	
Penicilin	4	2	2	
Osi	1	1	0	
Trodon	1	1	0	
Analgin	2	0	2	
Analgetik	1	0	1	
Muvla	1	0	1	
Kontrast	2	1	1	

Ц3 – цефтриаксон p(Chi-square)

Ц2 – цефуросим

Во табела 30 е прикажана дистрибуцијата на GCS во целата група испитаници, како и во групите со цефтриаксон и цефуросим. Како што може да се забележи, најголем број и процент на пациенти – 91 (45,05%) има вредност 15 на GCS, од кои 35 (34,31%) во групата што примаше цефтриаксон и 56 (56%) во групата што примаше цефуросим (табела 30).

Табела 30. Вредности на GCS – група Ц3/група Ц2

GCS	вкупно n(%)	антибиотик	
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)
4	7 (3,46)	3 (2,94)	4 (4)
5	10 (4,95)	5 (4,9)	5 (5)
6	13 (6,44)	7 (6,86)	6 (6)
7	11 (5,45)	7 (6,86)	4 (4)
8	10 (4,95)	5 (4,9)	5 (5)
9	12 (5,94)	7 (6,86)	5 (5)
10	13 (6,44)	9 (8,82)	4 (4)
11	7 (3,46)	5 (4,9)	2 (2)
12	12 (5,94)	8 (7,84)	4 (4)
13	15 (7,43)	11 (10,78)	4 (4)
14	1 (0,49)	0	1 (1)
15	91 (45,05)	35 (34,31)	56 (56)
Вкупно	202	102	100

Ц3 – цефтриаксон

Ц2 – цефуросим

Во табела 31 е прикажана дистрибуцијата на GCS во целата група испитаници, како и во групите со цефтриаксон и цефуросим во возрастните групи.

Како што може да се забележи, во најмладата возрастна група, до 50 години, максимален GCS 15 беше регистриран кај 40 пациенти, 14 (43,75%) пациенти што примаа цефтриаксон и 26 (70,27%) во групата со цефуросим.

Во возрастната група од 50 до 60 години, максимален GCS од 15 беше регистриран кај 26 пациенти, 11 (35,48%) пациенти од групата со цефтриаксон и кај 15 (15%) од групата со цефуросим.

И во возрастната група пациенти на 60 години и постари, 25 пациенти имаа максимален скор 15, 10 (25,64%) во групата со цефтриаксон и 15 (45,45%) во групата со цефуросим.

Табела 31. Вредности на GCS по возрастни групи – група Ц3/група Ц2

возрасни групи	GCS	вкупно n(%)	Антибиотик	
			Ц3 n(%)	Ц2 n(%)
<50	5	1	1 (3,13)	0
	6	5	4 (12,5)	1(2,7)
	7	1	1 (3,13)	0
	8	2	0	2 (5,41)
	9	3	2 (6,25)	1 (2,7)
	10	4	3 (9,38)	1 (2,7)
	11	4	3 (9,38)	1 (2,7)
	12	5	2 (6,25)	3 (8,11)
	13	3	2 (6,25)	1 (2,7)
	14	1	0	1 (2,7)
	15	40	14 (43,75)	26 (70,27)
50-60	4	1	0	1 (3,33)
	5	2	0	2 (6,67)
	6	4	1 (3,23)	3 (10)
	7	7	3 (9,68)	4 (13,33)
	8	6	5 (16,13)	1 (3,33)
	9	3	1 (3,23)	2 (6,67)
	10	3	3 (9,68)	1 (3,33)
	12	1	1 (3,23)	0
	13	7	6 (19,35)	1 (3,33)
	15	26	11 (35,48)	15 (50)
61>	4	6	3 (7,69)	3 (9,09)
	5	7	4 (10,26)	3 (9,09)
	6	4	2 (5,13)	2 (6,06)
	7	3	3 (7,69)	0
	8	2	0	2 (6,06)
	9	6	4 (10,26)	2 (6,06)
	10	5	3 (7,69)	2 (6,06)
	11	3	2 (5,13)	1 (3,03)
	12	6	5 (12,82)	1 (3,03)
	13	5	3 (7,69)	2 (6,06)
	15	25	10 (25,64)	15 (45,45)

Резултатите од истражувањето покажаа сигнификантно влијание на видот на периперативна антибиотска профилакса на GCS ($p=0,041$). Значително повисоки вредности на GCS беа регистрирани во групата пациенти што примаа цефуросим.

Просечниот скор во групата со цефтриаксон беше $11,18 \pm 3,6$, а $12,06 \pm 3,8$ во групата со цефуросим. Медијаната на овој скор во групата со цефтриаксон и цефуросим беше 12 (ранг 8 – 15) и 15 (ранг 9 – 15), консеквентно (табела 32, слика 15).

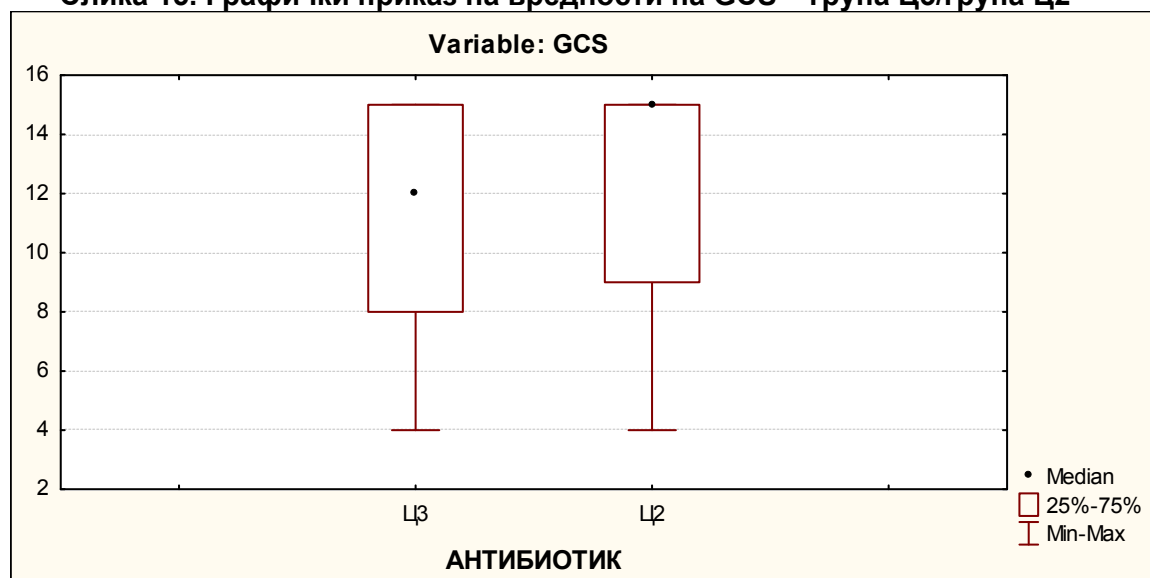
Табела 32. Вредности на GCS – група Ц3/група Ц2

антибиотик	Descriptive Statistics – GCS				p value
	N	mean ± SD	min – max	median (IQR)	
Ц3	102	11,18 ± 3,6	4 – 15	12 (8 – 15)	p=0,041*
Ц2	100	12,06 ± 3,8	4 – 15	15 (9 – 15)	
вкупно	202	11,61 ± 3,7	4 – 15	13 (8 – 15)	

Ц3 – цефтриаксон p(Mann-Whitney) *p<0,05

Ц2 – цефутоксим

Слика 15. Графички приказ на вредности на GCS – група Ц3/група Ц2



22

Статистички сигнификантна разлика беше потврдена меѓу двете групи пациенти со различен режим на периперативна антибиотска профилакса и во однос на GCS анализиран во три категории, од 3 до 8, од 9 до 12, и од 13 до 15 (p=0,035). Вредност на GCS од 3-8 и од 9-12 почесто беше детектирана во групата со цефтриаксон (26,47% наспрема 24%; 28,43% наспрема 15%, следствено), додека, пак, вредност од 13 до 15 почесто во групата со цефутоксим (61% наспрема 45,1%) (табела 33, слика 16).

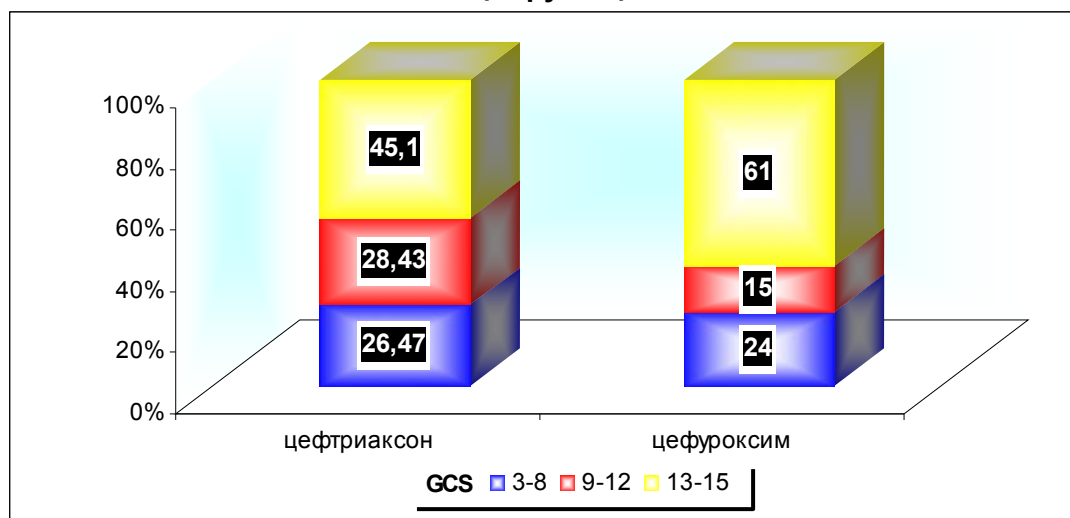
Табела 33. Дистрибуција на вредности на GCS – група Ц3/група Ц2

GCS	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
3-8	51 (25,25)	27 (26,47)	24 (24)	p=0,035*
9-12	44 (21,78)	29 (28,43)	15 (15)	
13-15	107 (52,97)	46 (45,1)	61 (61)	
Вкупно	202	102	100	

Ц3 – цефтриаксон p (Chi-square) *p<0,05

Ц2 – цефуруксим

Слика 16. Графички приказ на дистрибуција на вредности на GCS – група Ц3/група Ц2



Резултатите од истражувањето покажаа дека вредноста на GCS сигнификантно зависеше од видот на периперативна антибиотска профилакса само во возрастната група пациенти помлади од 50 години ($p=0,028$). Значително повисок GCS беше регистриран во групата пациенти што примаа цефуруксим. Просечната вредност на GCS во групата што примаше цефуруксим беше $13,65 \pm 2,5$, медијаната беше 15 (ранг 13 – 15), додека, пак, просечната вредност во групата што примаше цефтриаксон беше $11,78 \pm 3,5$, со медијана од 12,5 (ранг 9,5 – 15) (табела 34).

Табела 34. Вредности на GCS според возрастни групи – група Ц3/група Ц2

возраст (год)	антиб	Descriptive Statistics – GCS				p value
		N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
<50	Ц3	32	11,78 \pm 3,5	5 – 15	12,5 (9,5 – 15)	$p=0,028^*$
	Ц2	37	13,65 \pm 2,5	6 – 15	15 (13 – 15)	
50-60	Ц3	31	11,64 \pm 3,2	6 – 15	13 (8 – 15)	$p=0,81$
	Ц2	30	11,13 \pm 4,2	4 – 15	14 (7 – 15)	
61>	Ц3	39	10,31 \pm 3,9	4 – 15	11 (7 – 15)	$p=0,32$
	Ц2	33	11,12 \pm 4,3	4 – 15	13 (8 – 15)	

Ц3 – цефтриаксон p (Mann-Whitney) $*p<0,05$
 Ц2 – цефуруксим

Типот на процедурата беше кранијална кај 116 (57,4%) пациенти, спинална кај 86 (42,6%) испитаници. Статистичката анализа потврди

сигнификантна асоцијација на типот на процедурата со видот на периперативната антибиотска профилакса ($p=0,0011$). Кранијална процедура почесто беше спроведена во групата пациенти што примаа цефтриаксан (68,6% наспрема 46%), спинална почесто во групата со цефуросим (54% наспрема 31,4%).

Оперативната интервенција беше елективна кај 146 (72,3%) пациенти, односно кај 63,7% од групата со цефтриаксон и почесто кај пациентите од групата со цефуросим (81%). Интервенцијата беше ургентна кај 56 (27,7%) пациенти, почесто кај пациентите што примаа цефтриаксон (36,3% наспрема 19%). Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со елективна и ургентна интервенција, а во зависност од видот на периперативната антибиотска профилакса, беше статистички сигнификантна ($p=0,006$).

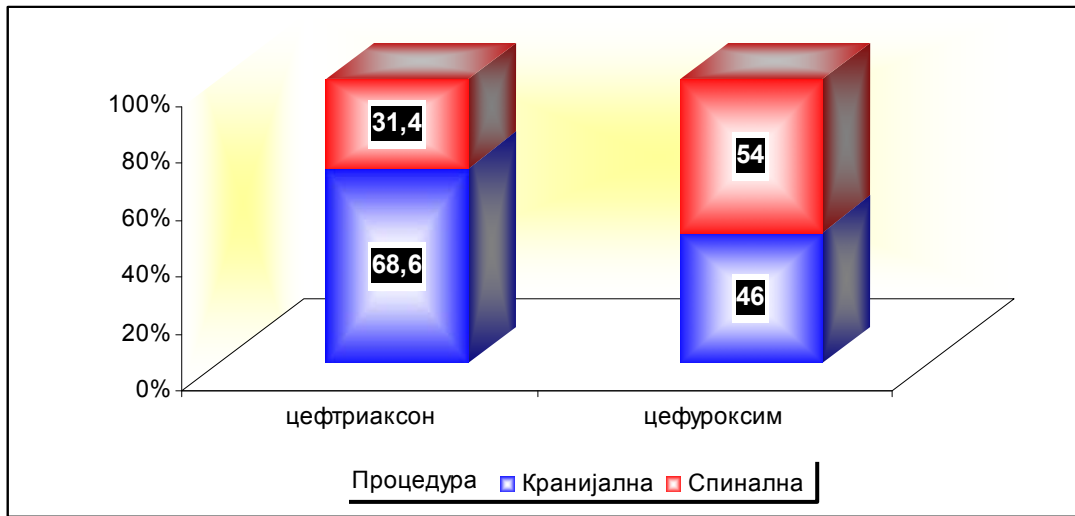
Причината за интервенција најчесто беше функционална – 83 (41,1%) и тумор – 63 (31,2%). Групите пациенти поделени во однос на типот на периперативно администриран антибиотик сигнификантно се разликуваа во однос на причината за интервенција ($p=0,01$). Туморот беше најчеста причина за интервенција кај пациентите што примаа цефтриаксон (35,3%), а функционална причина доминираше во групата со цефуросим (53%) (табела 35, слика 17,18,19).

Табела 35. Процедура, тип на интервенција, причина за интервенција – група Ц3/група Ц2

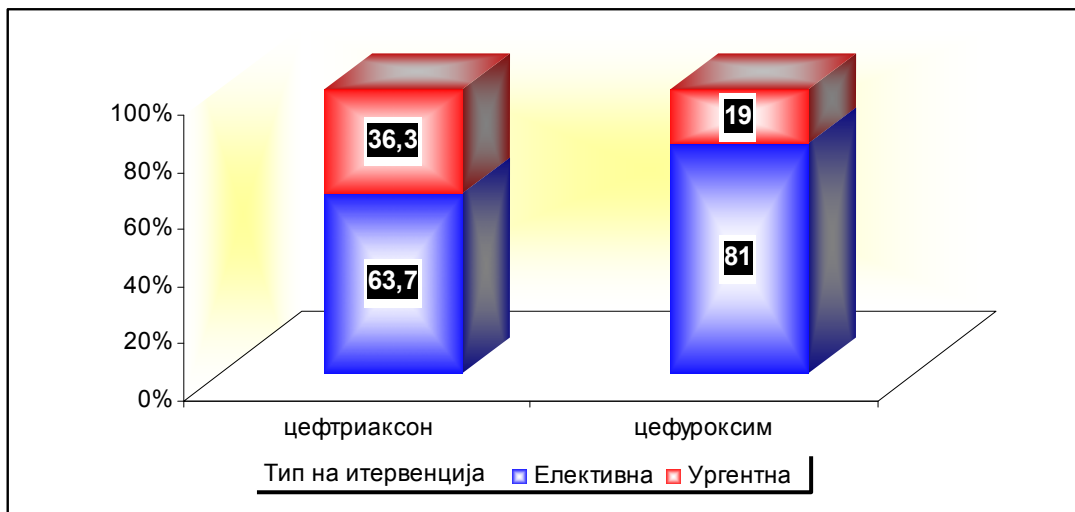
Варијабла	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
Процедура				
Кранијална	116 (57,4)	70 (68,6)	46 (46)	^a $p=0,0011^{**}$
Спинална	86 (42,6)	32 (31,4)	54 (54)	
Тип на интервенција				
Елективна	146 (72,3)	65 (63,7)	81 (81)	^a $p=0,006^{**}$
Ургентна	56 (27,7)	37 (36,3)	19 (19)	
Причина за интервенција				
Траума	25 (12,4)	17 (16,7)	8 (8)	^b $p=0,01^{**}$
Васкуларна	28 (13,9)	17 (16,7)	11 (11)	
Инфективна	3 (1,5)	2 (2,0)	1 (1)	
Функционална	83 (41,1)	30 (29,4)	53 (53)	
Тумор	63 (31,2)	36 (35,3)	27 (27)	

Ц3 – цефтриаксон ^ap (Chi-square) **p<0,01
Ц2 – цефуросим ^bp (Fisher exact)

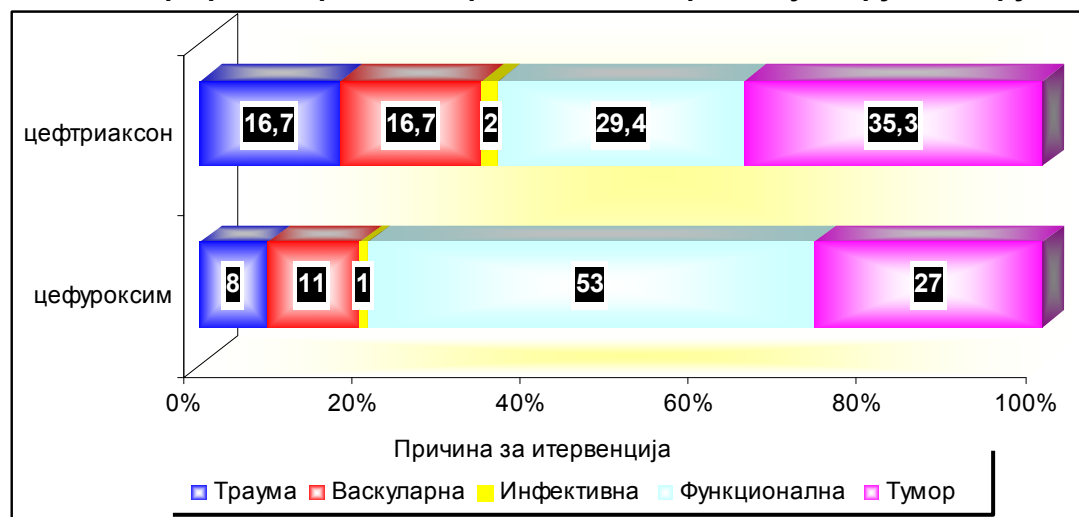
Слика 17. Графички приказ на тип на процедура – група Ц3/група Ц2



Слика 18. Графички приказ на тип на интервенција – група Ц3/група Ц2



Слика 19. Графички приказ на причина за интервенција – група Ц3/група Ц2



Според класификацијата АСА, испитаниците најчесто припаѓаа на АСА 2 (40,1%), следено од АСА 3 (32,7%) и АСА 1 (27,2%). Класификацијата АСА не се разликуваше сигнификантно меѓу групите со цефтриаксон и цефуросим ($p=0,2$). Скор 1 по АСА имаа 31,4% пациенти од групата со цефтриаксон и 23% од групата со цефуросим, скор 2 по АСА имаа 34,3% пациенти од групата со цефтриаксон и 46% од групата со цефуросим, скор 3 по АСА имаа 34,3% пациенти од групата со цефтриаксон и 31% од групата со цефуросим. Овие опишани разлики не беа доволни за статистичка значајност (табела 36, слика 20,21).

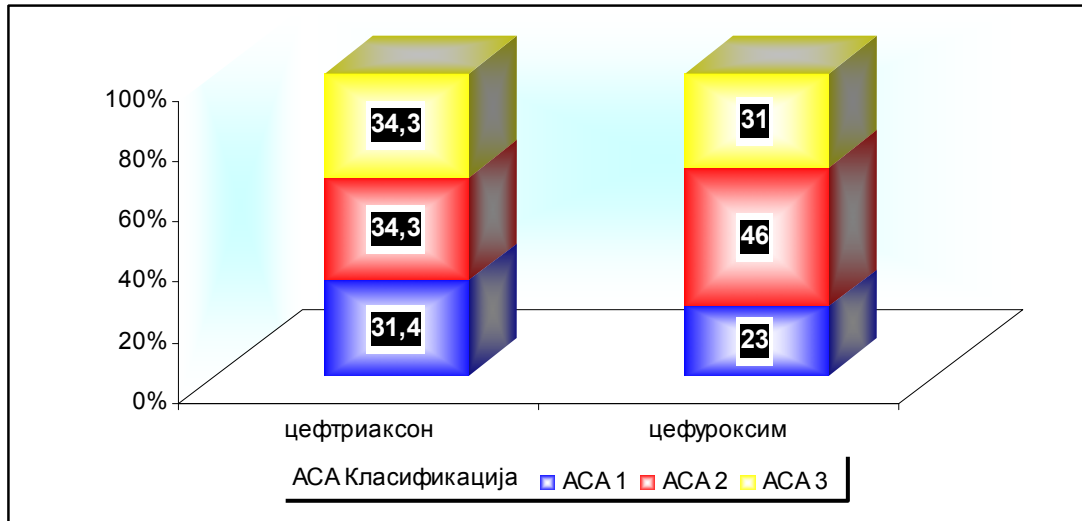
Табела 36. Класификација АСА и времетраење на интервенција – група Ц3/група Ц2

варијабла	вкупно n(%)	антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
Класификација АСА				
АСА 1	55 (27,2)	32 (31,4)	23 (23)	$p=0,2$
АСА 2	81 (40,1)	35 (34,3)	46 (46)	
АСА 3	66 (32,7)	35 (34,3)	31 (31)	
Времетраење на интервенција				
< 4 часа	147 (72,8)	74 (72,5)	73 (73)	$p=0,9$
> 4 часа	55 (27,2)	28 (27,5)	27 (27)	

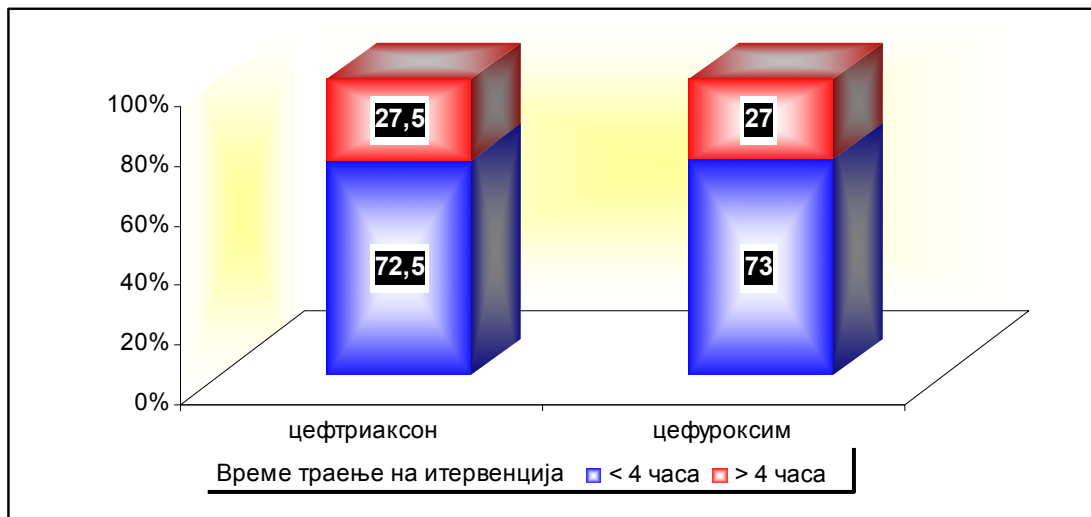
Ц3 – цефтриаксон χ^2 (Chi-square)

Ц2 – цефуросим

Слика 20. Графички приказ на класификација АСА – група Ц3/група Ц2



Слика 21. Графички приказ на времетраење на интервенција – група Ц3/група Ц2



Чиста рана беше најчест наод и во целата група испитаници (94,5%), и во групата со цефтриаксон и цефуросим (91,2%, 98%, следствено).

Наод на чиста контаминирана рана имаа 6 пациенти од групата со цефтриаксон и 1 од групата со цефуросим, нечиста рана беше наод кај 3 пациенти од групата со цефтриаксон и 1 од групата со цефуросим. Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во типот на раната меѓу пациентите со цефтриаксон и цефуросим ($p=0,105$).

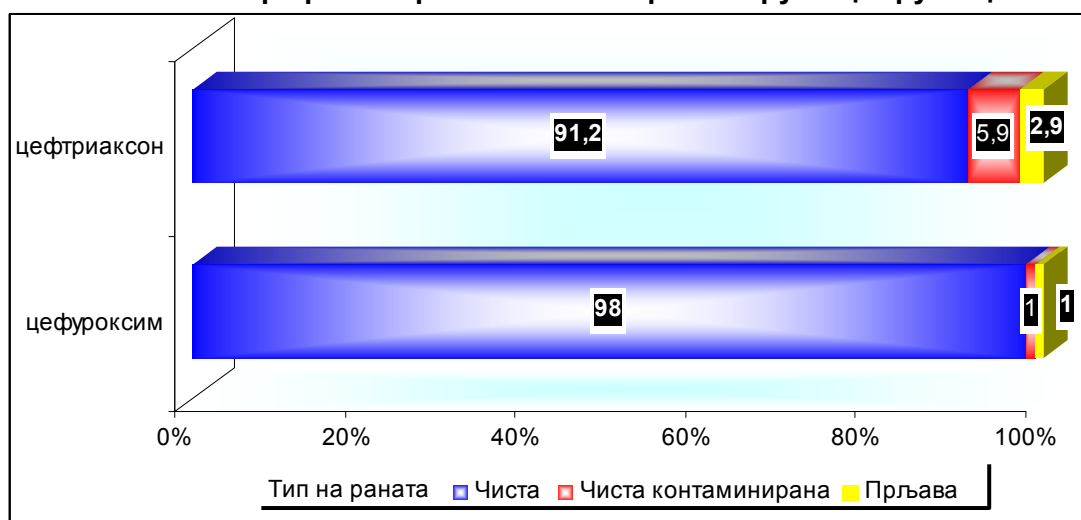
Околу половина од испитаниците немаа дрен – 104 (51,5%), од кои 44 (43,25%) од групата што примаа цефтриаксон, и 60 (60%) од групата што примаа цефутоксим (табела 37, слика 22,23).

Табела 37. Тип на рана и тип на дрен – група Ц3/група Ц2

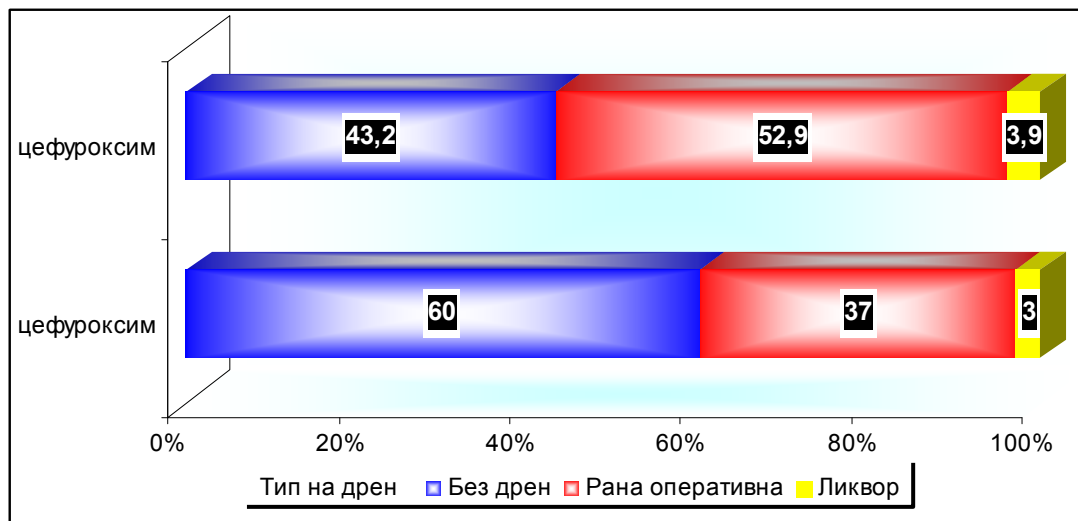
варијабла	вкупно n(%)	Антибиотик		p value
		Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
Тип на раната				
Чиста	191 (94,5)	93 (91,2)	98 (98)	p=0,105
Чиста- контаминирана	7 (3,5)	6 (5,9)	1 (1)	
Нечиста	4 (2,0)	3 (2,9)	1 (1)	
Тип на дрен				
Без дрен	104 (51,5)	44 (43,2)	60 (60)	p=0,048*
Рана оперативна	91 (45,0)	54 (52,9)	37 (37)	
Ликвор	7 (3,5)	4 (3,9)	3 (3)	

Ц3 – цефтриаксон p (Fisher exact) *p<0,05
Ц2 – цефутоксим

Слика 22. Графички приказ на тип на рана – група Ц3/група Ц2



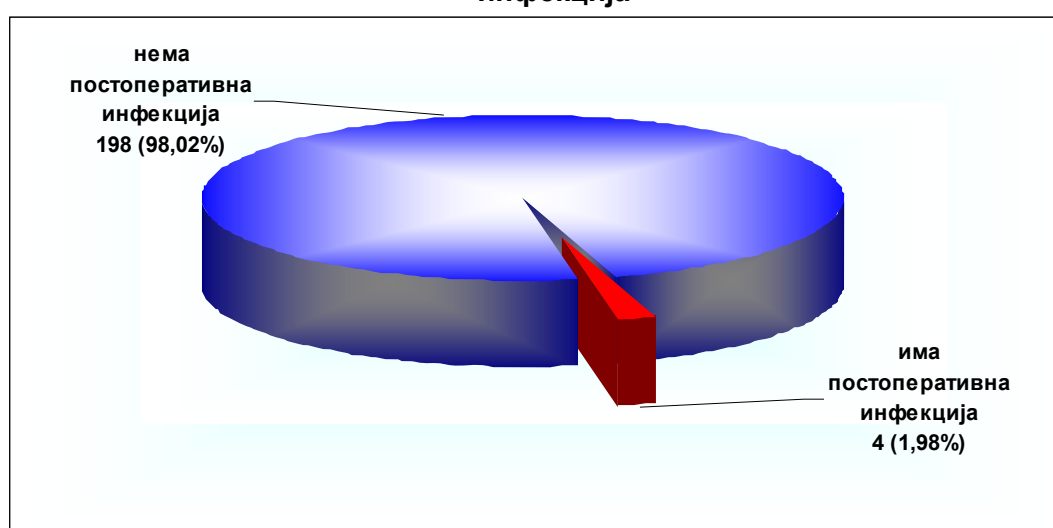
Слика 23. Графички приказ на тип на дрен – група Ц3/група Ц2



II. Компаративна анализа – постоперативна инфекција има/нема

Резултатите од оваа студија покажаа дека постоперативна инфекција се појавила кај 4 од 202 испитаници, односно преваленцијата на постоперативна инфекција во оваа група пациенти од Универзитетската клиника за неврохирургија беше 1,98% (слика 24).

Слика 24. Графички приказ на честота на појавување постоперативна инфекција



Анализата на честотата на појавување постоперативни инфекции, во зависност од видот на периоперативна антибиотска профилакса, покажа дека ваква инфекција беше регистрирана кај 3 пациенти од групата со цефтриаксон и кај 1 од групата со цефуруксим, односно стапката на постоперативна инфекција во групата со цефтриаксон беше 2,94%, а 1% во групата со цефуруксим (табела 38, слика 25).

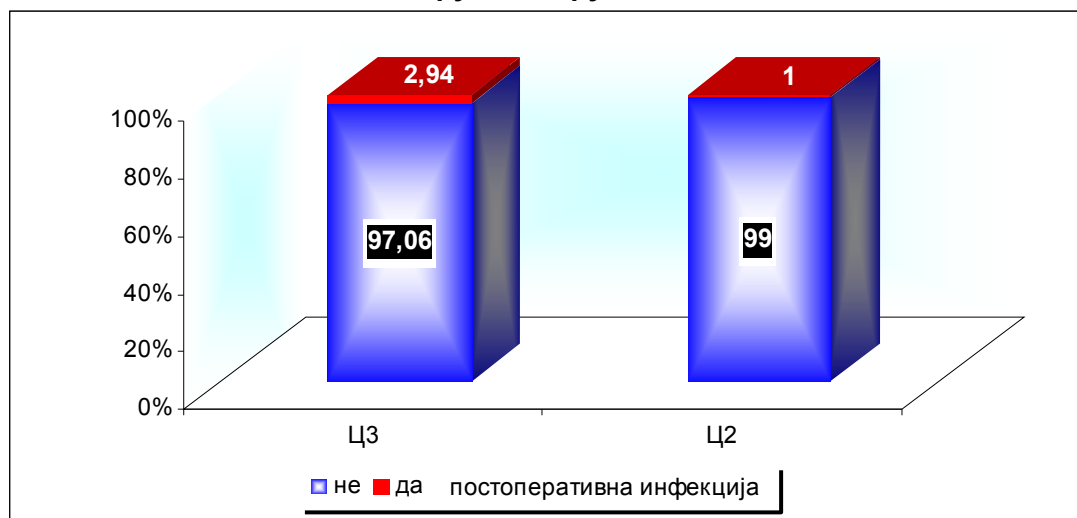
Табела 38. Постоперативна инфекција – група Ц3/група Ц2

ПИ	Антибиотик		p value
	Ц3 n(%)	Ц2 n(%)	
не	99 (97,06)	99 (99)	p=0,62
да	3 (2,94)	1 (1)	
Вкупно	102	100	

Ц3 – цефтриаксон p (Fisher exact)

Ц2 – цефутоксим
ПИ (постоперативна инфекција)

Слика 25. Графички приказ на застапеност на постоперативна инфекција – група Ц3/група Ц2



Во трите позитивни брисеви земени од пациентите што примаа цефтриаксон, изолирани беа *S. aureus* и *S. coagulasa*, додека, пак, *Enterobacter cloacae* беше причинител на постоперативната инфекција кај пациентот што периперативно примаше цефутоксим (табела 39).

Табела 39. Анализа на резултати од брис – група Ц3/група Ц2

Брис-изолати	антибиотик	
	Ц3 n(%)	Ц2 n(%)
Негативен	99 (97,06)	99 (99)
S. aureus	1 (0,98)	0
Стерилен	1 (0,98)	0
S. coagulasa	1 (0,98)	0
Enterobacter cloacae	0	1 (1)
Вкупно	102	100

Ц3 – цефтриаксон

Ц2 – цефуруксим

Постоперативната инфекција кај сите 3 пациенти што примаа Ц3 антибиотик се манифестираше како локална, додека, пак, пациентот што примаше Ц2 антибиотик имаше асептичен менингитис (табела 40).

Табела 40. Тип на постоперативна инфекција – група Ц3/група Ц2

тип на инфекција	антибиотик	
	Ц3 n(%)	Ц2 n(%)
без инфекција	99 (97,06)	99 (99)
локална	3 (2,94)	0
Meningitis	0	1 (1)
Вкупно	102	100

Ц3 – цефтриаксон

Ц2 – цефуруксим

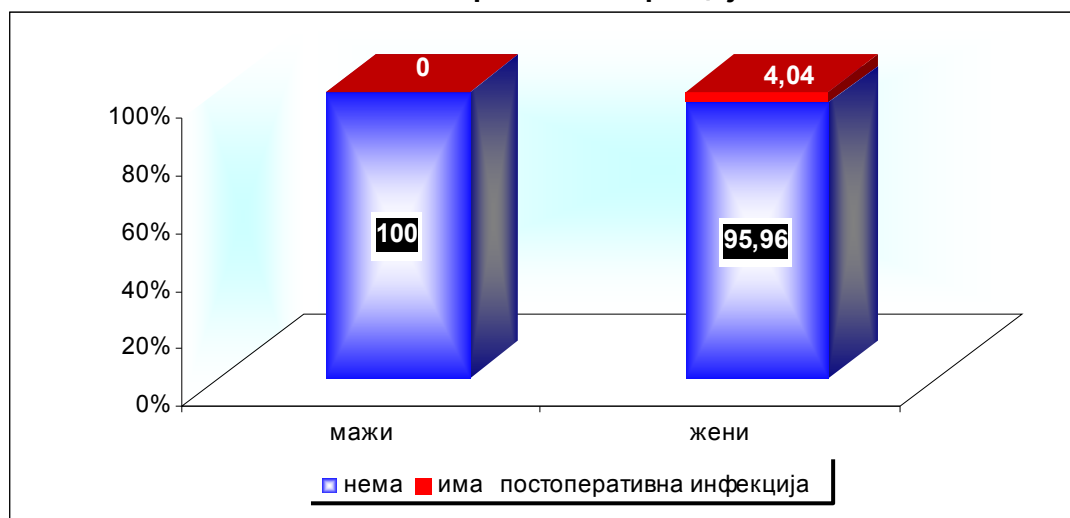
Кај женските пациенти, почесто од машките, беше регистрирана појава на постоперативна инфекција. Сите 4 пациенти со постоперативна инфекција беа од женски пол. Статистички, оваа разлика не беше доволна за да се потврди сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со појавата на постоперативна инфекција ($p=0,056$) (табела 41, слика 26).

Табела 41. Полова дистрибуција – има/нема постоперативна инфекција

Пол	ПИ		p value
	нема n(%)	има n(%)	
Маж	103 (100)	0	p=0,056
Жени	95 (95,96)	4 (4,04)	
вкупно	198	4	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Fisher exact)

Слика 26. Графички приказ на полова дистрибуција – има/нема постоперативна инфекција



Пациентите со појава на постоперативна инфекција беа незначително постари од оние без постоперативна инфекција ($p=0,47$).

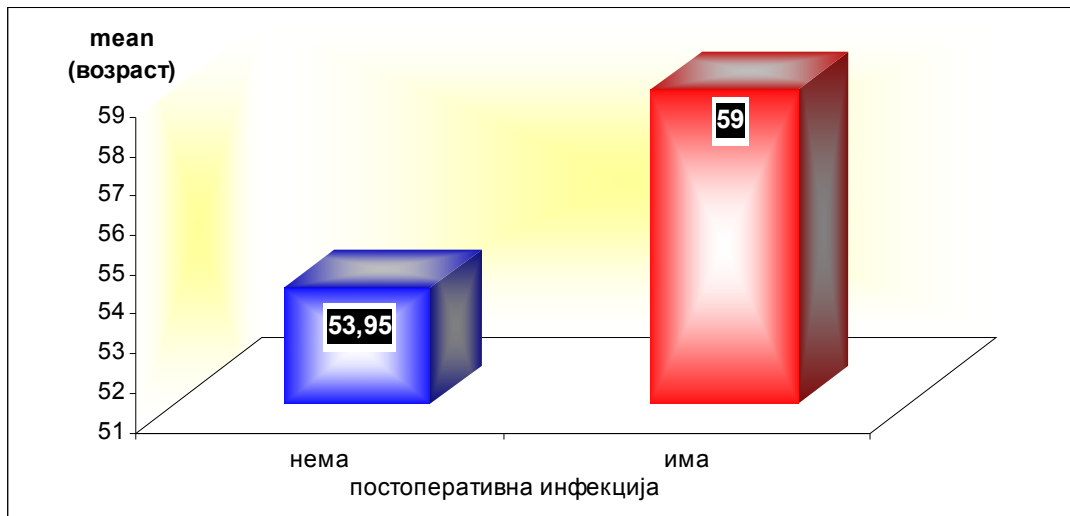
Просечната возраст на пациентите без постоперативна инфекција беше $53,95 \pm 13,7$ години, додека, пак, просечната возраст на групата пациенти со постоперативна инфекција беше $59,0 \pm 8,4$ години (табела 42, слика 27).

Табела 42. Возраст – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		Descriptive Statistics – возраст				p value
		N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
ПИ	нема	198	$53,95 \pm 13,7$	20 – 84	54 (44 – 65)	$p=0,47$
	има	4	$59,0 \pm 8,4$	50 – 68	59 (52 – 66)	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney)

Слика 27. Графички приказ на просечна возраст – има/нема постоперативна инфекција



Четворица пациенти со постоперативна инфекција ја имаа следната возрасна дистрибуција: двајца пациенти беа на возраст од 50 до 60 години, еден на возраст од 50 години, еден на возраст од 54 години, двајца пациенти со постоперативна инфекција беа на возраст постари од 60 години (еден на возраст од 64 и еден на возраст од 68 години) (табела 43).

Табела 43. Возрасни групи – има/нема постоперативна инфекција

возрасни групи	ПИ		p value
	нема n(%)	има n(%)	
49	69 (100)	0	p>0,05
50-60	59 (96,72)	2 (3,28)	
61>	70 (97,22)	2 (2,78)	
вкупно	198	4	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Fisher exact)

Болничкиот престој сигнификантно зависеше од појавата на постоперативна инфекција ($p=0,015$). Должината на хоспитализација беше значително подолга кај пациентите кај кои дојде до појава на постоперативна инфекција.

Просечната хоспитализација кај пациентите со постоперативна инфекција беше $29,25 \pm 18,9$, медијаната на должината на хоспитализација беше 24,5 (ранг 16,5 – 42).

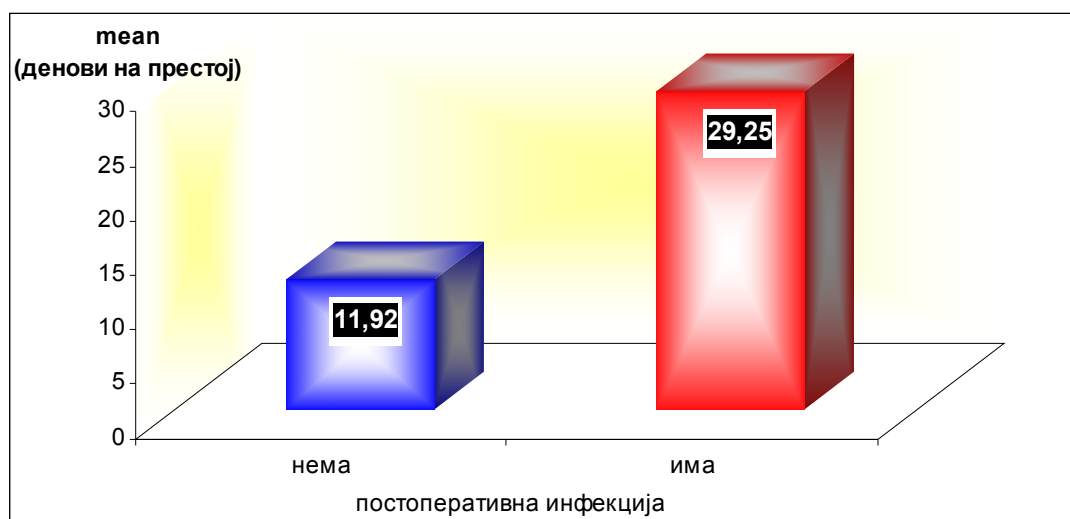
Просечната хоспитализација кај пациентите без постоперативна инфекција беше $11,92 \pm 9,7$, медијаната на должината на хоспитализација беше 9 (ранг 5 – 15) (табела 44, слика 28).

Табела 44. Денови на хоспитализација – има/нема постоперативна инфекција

варијабла	Descriptive Statistics – денови на хоспитализација				p value
	N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
ПИ	нема	198	$11,92 \pm 9,7$	2 – 70	p=0,015*
	има	4	$29,25 \pm 18,9$	12 – 56	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney) *p<0,05

Слика 28. Графички приказ на просечна должина на хоспитализација – има/нема постоперативна инфекција



Во однос на видот на операција и појавата на постоперативна инфекција, резултатите прикажани во табелата покажуваат дека инфекција се јавила кај 2 од 89 пациенти со Craniotomia, кај 1 од 20 пациенти со Laminectomy и кај 1 од 6 пациенти со V-P (табела 45).

Табела 45. Вид на операција – има/нема постоперативна инфекција

Варијабла	ПИ	
	нема n(%)	има n(%)
Craniotomia	89 (97,8)	2 (2,2)
Laminectomy	19 (95)	1 (5)
Haemilaminectomy	58	0
V-P	7 (87,5)	1 (12,5)
ACDF	5	0
Transnasalen пристап	2	0
Endovascularna	5	0
Recraniotomia	4	0
Laminectomy fixatio	1	0
Trep. simplex	2	0
Canoplastica	1	0
Expiratio ossei	1	0
Decompresio nervi	4	0
вкупно	198	4

ПИ (постоперативна инфекција)

Пациентите со и без постоперативна инфекција не се разликуваа сигнификантно во однос на должината на оперативната интервенција ($p=0,93$).

Во групата пациенти без инфекција, интервенцијата траеше $3,02 \pm 1,6$ часа, со медијална вредност од 2,5 (ранг 2 – 4).

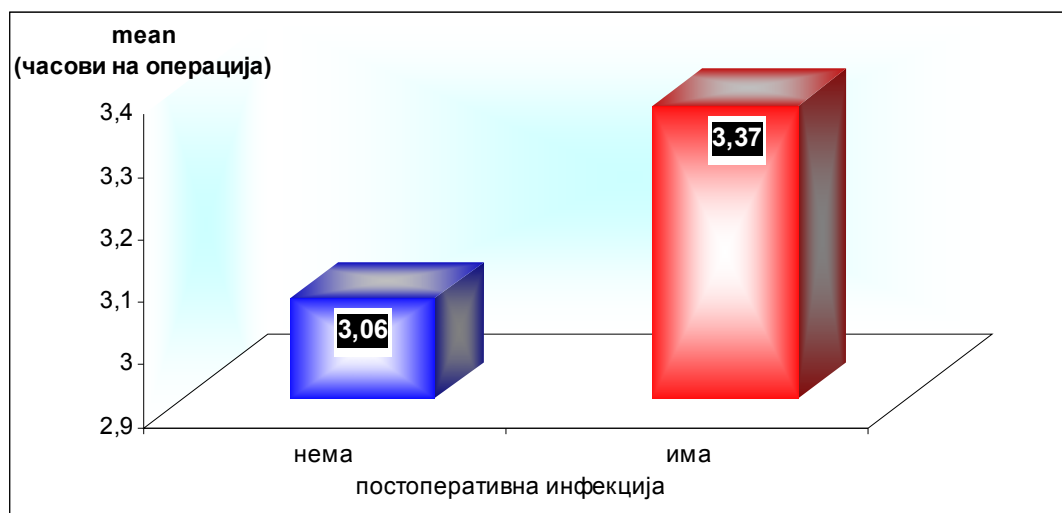
Во групата пациенти со инфекција, интервенцијата траеше $3,37 \pm 2,5$ часа, со медијална вредност од 3,25 (ранг 1,25 – 5,5) (табела 46, слика 29).

Табела 46. Времетраење на операција – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		Descriptive Statistics – часови на операција				p value
		N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
ПИ	нема	198	$3,06 \pm 1,6$	1 – 9	2,5 (2 – 4)	$p=0,93$
	има	4	$3,37 \pm 2,5$	1 – 6	3,25 (1,25 – 5,5)	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney)

Слика 29. Графички приказ на просечно времетраење на операција – има/нема постоперативна инфекција



Инфекција по оперативната интервенција се јавила кај 2 од 143 пациенти кај кои оперативната интервенција траеше пократко од 4 часа, и кај 2 од 59 пациенти кај кои интервенцијата траеше 4 или повеќе часови (табела 47).

Табела 47. Времетраење на операција пократко и подолго од 4 часа – има/нема постоперативна инфекција

Часови на операција	ПИ		p value
	нема n(%)	има n(%)	
<4	141 (98,6)	2 (1,4)	p=0,58
=>4	57 (96,61)	2 (3,39)	
вкупно	198	4	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Fisher exact)

Леукоцитите имаа сигнификантно повисоки вредности во групата пациенти со постоперативна инфекција (p=0,013).

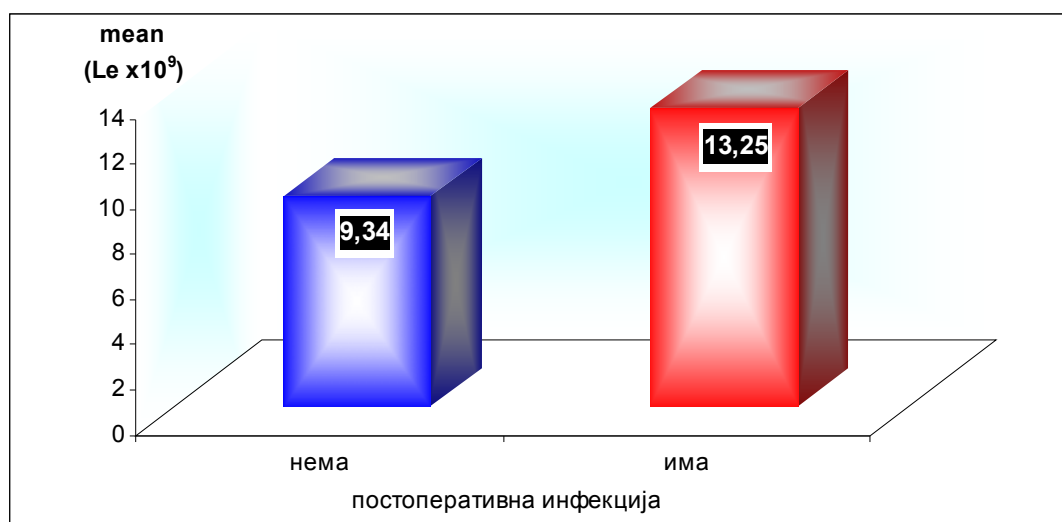
Просечните леукоцити во групата без постоперативна инфекција беа $9,34 \pm 3,7$, со медијана од 8,65 (ранг 6,8 – 10,9), додека, пак, во групата без постоперативна инфекција беа измерени просечни и медијални вредности за леукоцитите од $13,25 \pm 1,3$ и 13 (ранг 12,5 – 14) (табела 48, слика 30).

Табела 48. Вредности на леукоцити – има/нема постоперативна инфекција

варијабла	Descriptive Statistics – Le x10 ⁹				p value	
	N	mean ± SD	min – max	median (IQR)		
ПИ	нема	198	9,34 ± 3,7	3,9 – 27	8,65 (6,8 – 10,9)	p=0,013*
	има	4	13,25 ± 1,3	12 – 15	13 (12,5 – 14)	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney) *p<0,05

Слика 30. Графички приказ на просечен број леукоцити – има/нема постоперативна инфекција



Резултатите прикажани во табела 49 покажуваат дека сите пациенти со постоперативна инфекција имаа покачени леукоцити. И статистички оваа разлика во дистрибуцијата на нормални и покачени леукоцити меѓу пациентите без и со појава на постоперативна инфекција беше сигнификантна (p=0,029) (табела 49).

Табела 49. Дистрибуција на вредности на леукоцити – има/нема постоперативна инфекција

(Le x10 ⁹)	вкупно n	ПИ		p value
		нема	има	
нормални	118	118 (100)	0	p=0,029
покачени	84	80 (95,24)	4 (4,76)	
вкупно	202	198	4	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Fisher exact)

Пациентите без и со постоперативна инфекција имаа несигнификантно различни просечни вредности на Ер ($4,59 \pm 0,6$ наспрема $4,45 \pm 0,4$; $p=0,64$) (табела 50).

Табела 50. Вредности на еритроцити – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		Descriptive Statistics – Er			p value
		N	mean \pm SD	min – max	
ПИ	нема	198	$4,59 \pm 0,6$	2,8 – 6,9	$p=0,64$
	има	4	$4,45 \pm 0,4$	4 – 5	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Student t-test)

Намален број еритроцити беше наод кај еден пациент со постоперативна инфекција, другите 3 пациенти со постоперативна инфекција имаа нормални еритроцити (табела 51).

Табела 51. Дистрибуција на вредности на еритроцити – има/нема постоперативна инфекција

Er	Вкупно N	ПИ	
		нема	има
намалени	45	44 (97,78)	1 (2,22)
нормални	146	143 (97,95)	3 (2,05)
покачени	11	11 (100)	0
вкупно	202	198	4

ПИ (постоперативна инфекција)

Просечните вредности на тромбоцити во групите пациенти без и со постоперативна инфекција изнесуваа $247,99 \pm 75,5$ и $216,25 \pm 61$, консеквентно, а медијалните вредности беа 238,5 (ранг 198-288) и 221 (ранг 177,5-255), консеквентно.

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во вредностите на тромбоцитите меѓу пациентите без и со постоперативна инфекција ($p=0,45$) (табела 52).

Табела 52. Вредности на тромбоцити – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		Descriptive Statistics – Tr				p value
		N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
ПИ	нема	198	$247,99 \pm 75,5$	77 – 587	238,5(198-288)	$p=0,45$
	има	4	$216,25 \pm 61$	137 – 286	221(177,5-255)	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney)

Намалени тромбоцити беа измерени кај еден пациент со постоперативна инфекција, покачени тромбоцити имаше исто така еден пациент, додека, пак, нормални тромбоцити имаа двајца пациенти со постоперативна инфекција (табела 53).

Табела 53. Дистрибуција на вредности на тромбоцити – има/нема постоперативна инфекција

Tr	вкупно n	ПИ	
		нема	има
намалени	10	9 (90)	1 (10)
нормални	109	107 (98,17)	2 (1,83)
покачени	83	82 (98,8)	1 (1,2)
вкупно	202	198	4

ПИ (постоперативна инфекција)

Вредностите на неутрофилите сигнификантно се разликуваа меѓу испитаниците без и со постоперативна инфекција ($p=0,032$).

Просечните Ne во групата без постоперативна инфекција беа $0,98 \pm 1,8$, со медијана од 0,6 (ранг 0,6 – 0,8), додека, пак, сите пациенти со постоперативна инфекција имаа вредност на неутрофилите од 0,8 (табела 54).

Табела 54. Вредности на неутрофили – има/нема постоперативна инфекција

варијабла	Descriptive Statistics – Ne				p value
	N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
ПИ	нема	166	$0,98 \pm 1,8$	0,3 – 17,7	$p=0,032^*$
	има	4	$0,8 \pm 0$	0,8 – 0,8	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney) $*p<0,05$

Неутрофилите беа покачени кај 85 пациенти, од кои 81 (95,29%) без постоперативна инфекција и сите 4 пациенти со постоперативна инфекција (табела 55).

Табела 55. Дистрибуција на вредности на неутрофили – има/нема постоперативна инфекција

Не	вкупно n	ПИ	
		Нема	има
намалени	3	3 (100)	0
нормални	82	82 (100)	0
покачени	85	81 (95,29)	4 (4,71)
вкупно	170	166	4

ПИ (постоперативна инфекција)

Анализата на вредностите на хемоглобин кај пациентите без и со постоперативна инфекција покажа статистички сигнификантна разлика меѓу овие две групи ($p=0,019$), со значително пониски вредности во групата пациенти со постоперативна инфекција.

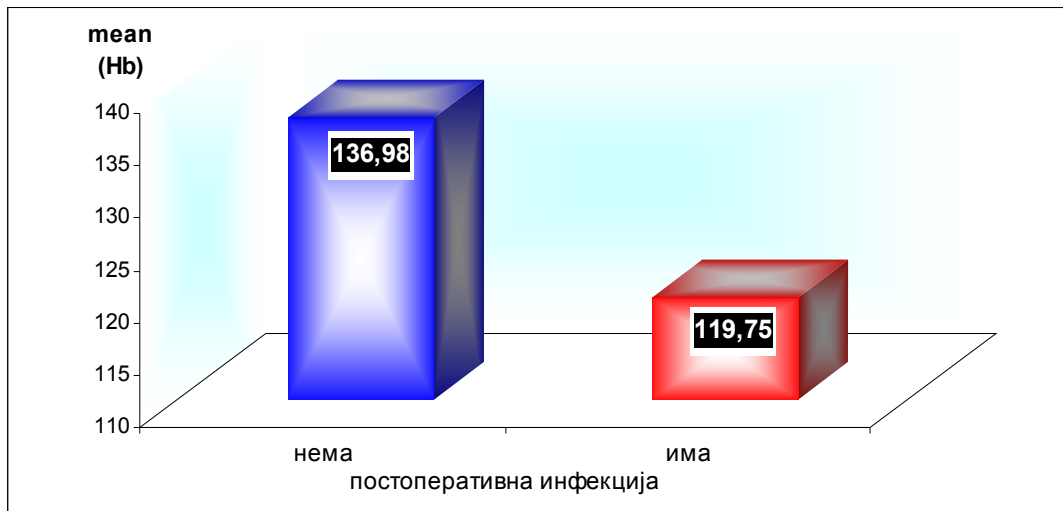
Просечниот хемоглобин беше $136,98 \pm 18,1$ во групата без постоперативна инфекција, $119,75 \pm 7,1$ во групата со инфекција. Медијаната на Hb беше 138 (ранг 128 – 150) во групата без постоперативна инфекција, 117 (ранг 115 – 124,5) во групата со инфекција (табела 56, слика 31).

Табела 56. Вредности на хемоглобин – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		Descriptive Statistics – Hb				p value
		N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
ПИ	нема	198	$136,98 \pm 18,1$	63 – 175	138(128 – 150)	$p=0,019^*$
	има	4	$119,75 \pm 7,1$	115 – 130	117(115 – 124,5)	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney) $*p < 0,05$

Слика 31. Графички приказ на просечни вредности на хемоглобин – има/нема постоперативна инфекција



Кај сите четворица пациенти кај кои се јави постоперативна инфекција, хемоглобинот беше нормален (табела 57).

Табела 57. Дистрибуција на вредности на хемоглобин – има/нема постоперативна инфекција

Hb	вкупно n	ПИ	
		нема	има
намалени	10	10 (100)	0
нормални	192	188 (97,92)	4 (2,08)
вкупно	202	198	4

ПИ (постоперативна инфекција)

CRP презентираше несигнификантно повисоки вредности кај пациентите со инфекција на оперативно поле, споредено со пациентите без ваква инфекција ($p=1,0$).

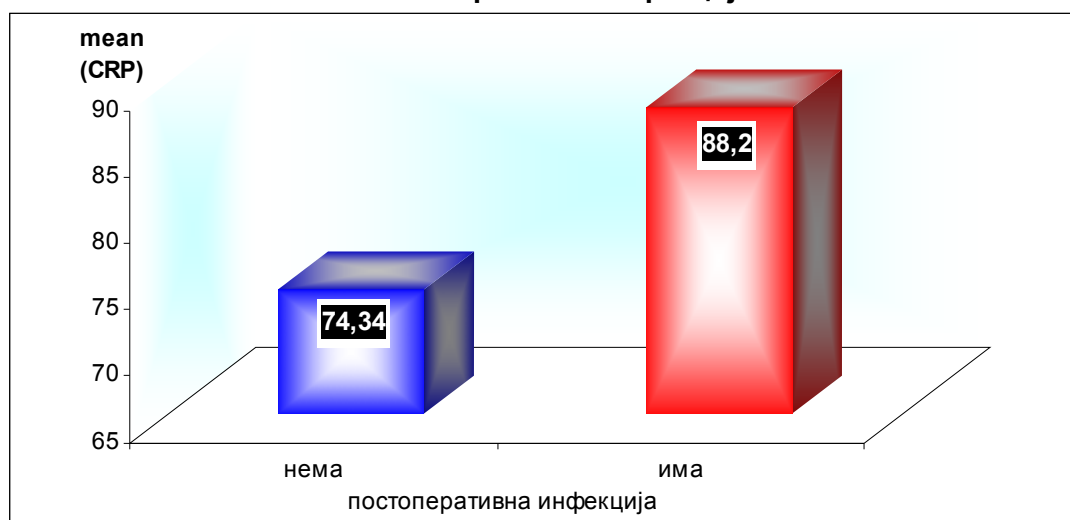
Просечните вредности на овој воспалителен маркер кај пациентите без и со постоперативна инфекција изнесуваа $74,34 \pm 53,2$ и $88,23 \pm 103,3$, консеквентно. Медијалните вредности на овој воспалителен маркер во групата без и со постоперативна инфекција беа 66,5 (ранг 40 – 108) и 65 (ранг 6,4 – 170), консеквентно (табела 58, слика 32).

Табела 58. Вредности на CRP – има/нема постоперативна инфекција

варијабла	Descriptive Statistics – CRP				p value	
	N	mean ± SD	min – max	median (IQR)		
ПИ	нема	20	74,34 ± 53,2	0,9 – 179	66,5 (40 – 108)	p=1,0
	има	4	88,2 ± 103,3	1,8 – 221		

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney)

Слика 32. Графички приказ на просечни вредности на CRP – има/нема постоперативна инфекција



Кај еден пациент со постоперативна инфекција, CRP беше нормален, а другите тројца пациенти имаа покачен CRP (табела 59).

Табела 59. Дистрибуција на вредности на CRP – има/нема постоперативна инфекција

CRP	вкупно n	инфекција	
		нема	има
нормални	3	2 (66,67)	1 (33,33)
покачени	21	18 (85,71)	3 (14,29)
вкупно	24	20	4

ПИ (постоперативна инфекција)

Просечните вредности на уреа во групите пациенти без и со постоперативна инфекција изнесуваа $5,34 \pm 2,4$ и $6,02 \pm 1,8$, консеквентно, а медијалните вредности беа 4,9 (ранг 3,9 – 6,3) и 5,95 (ранг 4,85 – 7,2), консеквентно.

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во вредностите на уреа меѓу пациентите без и со постоперативна инфекција ($p=0,32$) (табела 60).

Табела 60. Вредности на уреа – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		Descriptive Statistics – Уреа				p value
		N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
ПИ	нема	197	5,34 \pm 2,4	1,9 – 24,5	4,9 (3,9 – 6,3)	p=0,32
	има	4	6,02 \pm 1,8	3,9 – 8,3	5,95 (4,85 – 7,2)	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney)

Во групата од четворица пациенти со постоперативна инфекција, вредностите на уреа беа нормални кај тројца пациенти, а покачени кај еден пациент (табела 61).

Табела 61. Дистрибуција на вредности на уреа – има/нема постоперативна инфекција

Уреа	вкупно n	инфекција	
		нема	има
намалени	14	14 (100)	0
нормални	167	164 (98,2)	3 (1,8)
покачени	20	19 (95)	1 (5)
вкупно	201	197	4

ПИ (постоперативна инфекција)

Гликемијата имаше несигнификантно повисоки вредности во групата пациенти со постоперативна инфекција ($p=0,069$).

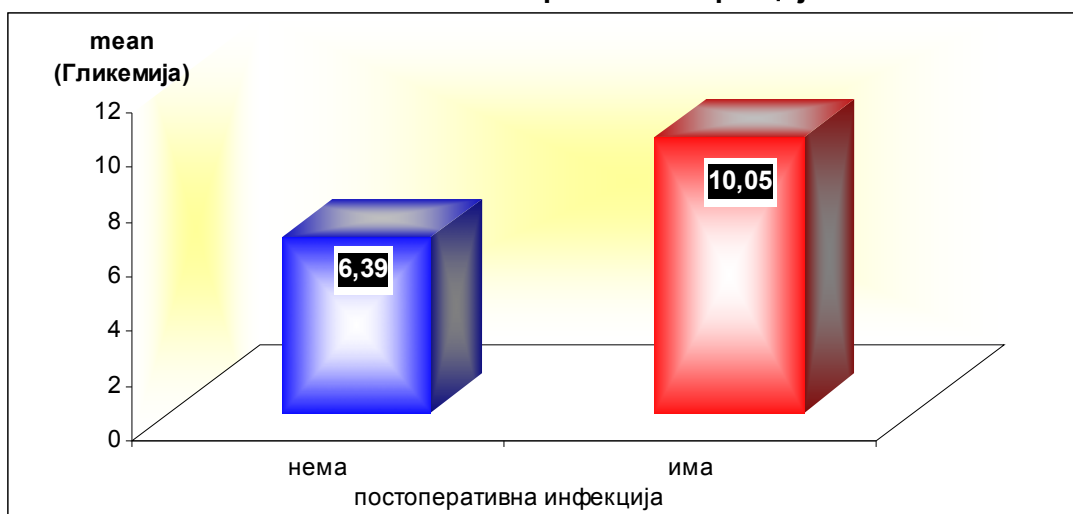
Просечната гликемија во групата без постоперативна инфекција беше $6,39 \pm 2,4$, со медијана од 5,75 (ранг 5 – 7), додека, пак, во групата без постоперативна инфекција беа измерени просечни и медијални вредности за гликемија од $10,05 \pm 4,5$ и 10,2 (ранг 6,3 – 13,8) (табела 62, слика 33).

Табела 62. Вредности на гликемија – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		Descriptive Statistics – Гликемија				p value
		N	mean \pm SD	min – max	median (IQR)	
ПИ	нема	198	6,39 \pm 2,4	3,5 – 20,2	5,75 (5 – 7)	p=0,069
	има	4	10,05 \pm 4,5	5,2 – 14,6	10,2 (6,3 – 13,8)	

ПИ (постоперативна инфекција) p (Mann-Whitney)

Слика 33. Графички приказ на просечни вредности на гликемија – има/нема постоперативна инфекција



Кај еден пациент со постоперативна инфекција, гликемијата беше нормална, а кај 2 беа измерени зголемени вредности на гликоза во серум (табела 63).

Табела 63. Дистрибуција на вредности на гликемија – има/нема постоперативна инфекција

Гликемија	вкупно n	ПИ	
		нема	има
нормални	92	91 (98,91)	1 (1,09)
покачени	110	107 (97,27)	3 (2,73)
вкупно	202	198	4

ПИ (постоперативна инфекција)

Во однос на поврзаноста на постоперативните инфекции и коморбидитетните состојби, нашите резултати покажаа дека инфекција на оперативна рана беше регистрирана кај 1 од 21 пациент со епилепсија, додека, пак, сите 4 пациенти со инфекција беа хипертоничари (табела 64).

Табела 64. Коморбидитет и пушачки статус – има/нема постоперативна инфекција

варијабла	ПИ	
	нема n(%)	има n(%)
DM	31 (100)	0
Chr. bubr.insufic.	1	0
KVZ	24 (100)	0
ЕПИ	20 (95,24)	1 (4,76)
ХТА	100 (96,15)	4 (3,85)
Пушач	40 (100)	0
Алергиска реакција	14 (100)	0

ПИ (постоперативна инфекција)

Во табела 65 и табела 66 е прикажана дистрибуцијата на GCS кај пациентите без и со инфекција на оперативната рана.

Резултатите покажуваат дека постоперативна инфекција се појавила кај 3 од 51 (5,88%) пациент со скор од 3 до 8, и кај 1 од 107 (0,93%) пациенти со скор од 13 до 15 (Fisher exact $p=0,155$) (табела 65,66).

Табела 65. Вредности на GCS – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		ПИ	
		нема n(%)	има n(%)
GCS	4	6 (85,71)	1 (14,29)
	5	10	0
	6	11 (84,62)	2 (15,38)
	7	11	0
	8	10	0
	9	12	0
	10	13	0
	11	7	0
	12	12	0
	13	14 (93,33)	1 (6,67)
	14	1	0
	15	91	0

ПИ (постоперативна инфекција)

Табела 66. Вредности на GCS – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		ПИ	
		нема n(%)	има n(%)
GCS	3-8	48 (94,12)	3 (5,88)
	9-12	44 (100)	0
	13-15	106 (99,07)	1 (0,93)

ПИ (постоперативна инфекција)

Анализата на GCS кај пациентите без и со постоперативна инфекција покажа статистички сигнификантна разлика меѓу овие две групи ($p=0,018$), со значително пониски вредности во групата пациенти со постоперативна инфекција.

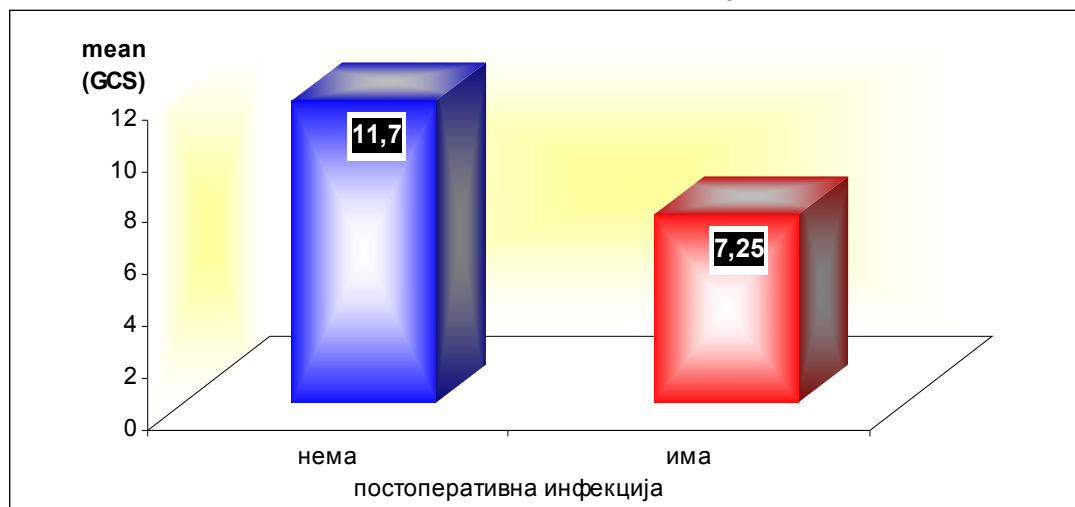
Просечната вредност на GCS во групата пациенти без постоперативна инфекција беше $11,7 \pm 3,7$ наспроти $7,25 \pm 3,9$ во групата со постоперативна инфекција (табела 67, слика 34).

Табела 67. Просечни вредности на GCS – има/нема постоперативна инфекција

варијабла		Descriptive Statistics (GCS)			p value
		N	mean \pm SD	min – max	
ПИ	нема	198	$11,7 \pm 3,7$	4 – 15	$p=0,018^*$
	има	4	$7,25 \pm 3,9$	4 – 13	

ПИ (постоперативна инфекција)
p (Student t-test)

Слика 34. Графички приказ на просечни вредности на GCS – има/нема постоперативна инфекција



Во табела 68 е прикажана дистрибуцијата на пациентите со постоперативна инфекција од групата со цефтриаксон и цефутоксим, во однос на нивниот пол, возраст, денови на болнички престој, тип на интервенција и времетраење на интервенцијата (табела 68).

Табела 68. Пол, возраст, должина на хоспитализација и оперативна интервенција кај пациенти со постоперативна инфекција – група Ц3/група Ц2

варијабла	ПИ	
	Ц3 n	Ц2 n
Пол		
мажи	0	0
жени	3	1
Возрасни групи		
<50	0	0
50-60	1 50	1 54
60>	2 64,68	0
Денови на хоспитализација		
12	1	
21	1	
28		1
56	1	
Тип на интервенција		
Laminectomy	1	
Craniotomy	1	2
V-P	1	
Времетраење на интервенција (часови)		
1	1	
1.5	1	
5		1
6	1	
Времетраење на интервенција		
< 4 часа	2	
> 4 часа	1	1

Ц3 – цефтриаксон ПИ (постоперативна инфекција)

Ц2 – цефутоксим

Во табела 69 е прикажана дистрибуцијата на пациентите со постоперативна инфекција од групата со цефтриаксон и цефутоксим во однос на вредностите на леукоцити, еритроцити, тромбоцити, неутрофили, хемоглобин, Ц реактивен протеин, уреа и гликемија.

Табела 69. Леукоцити, еритроцити, тромбоцити, неутрофили, хемоглобин, CRP, уреа и гликемија кај пациенти со постоперативна инфекција – група Ц3/група Ц2

варијабла	ПИ	
	Ц3 n	Ц2 n
Леукоцити		
нормални	0	0
покачени	3	1
Еритроцити		
нормални	2	1
намалени	1	
Тромбоцити		
нормални	1	1
намалени	1	
покачени	1	
Неутрофили		
нормални	0	
покачени	3	1
Хемоглобин		
нормален	3	1
CRP		
нормален	1	
покачен	2	1
Уреа		
нормална	2	1
покачена	1	
Гликемија		
нормална		1
покачена	3	

Ц3 – цефтриаксон ПИ (постоперативна инфекција)

Ц2 – цефуросим

Во табела 70 е прикажана дистрибуцијата на пациентите со постоперативна инфекција од групата со цефтриаксон и цефуросим во однос на типот на процедурата, типот на интервенцијата, причината за интервенција, класификацијата АСА, типот на рана и типот на дрен.

Табела 70. Тип на процедура, интервенција, причина за интервенција, класификација АСА, тип на рана и дрен кај пациенти со постоперативна инфекција – група Ц3/група Ц2

варијабла	ПИ	
	Ц3 n	Ц2 n
Процедура		
Кранијална	3	1
Спинална	0	0
Тип на интервенција		
Елективна	2	1
Ургентна	1	
Причина за интервенција		
Траума	1	
Васкуларна		
Инфективна		
Функционална	1	
Тумор	1	1
Класификација АСА		
АСА 1		
АСА 2	1	
АСА 3	2	1
Тип на рана		
Чиста	1	1
Чиста комбинирана	1	
Нечиста	1	
Тип на дрен		
Без дрен	1	
Рана оперативна	1	1
Ликвор	1	

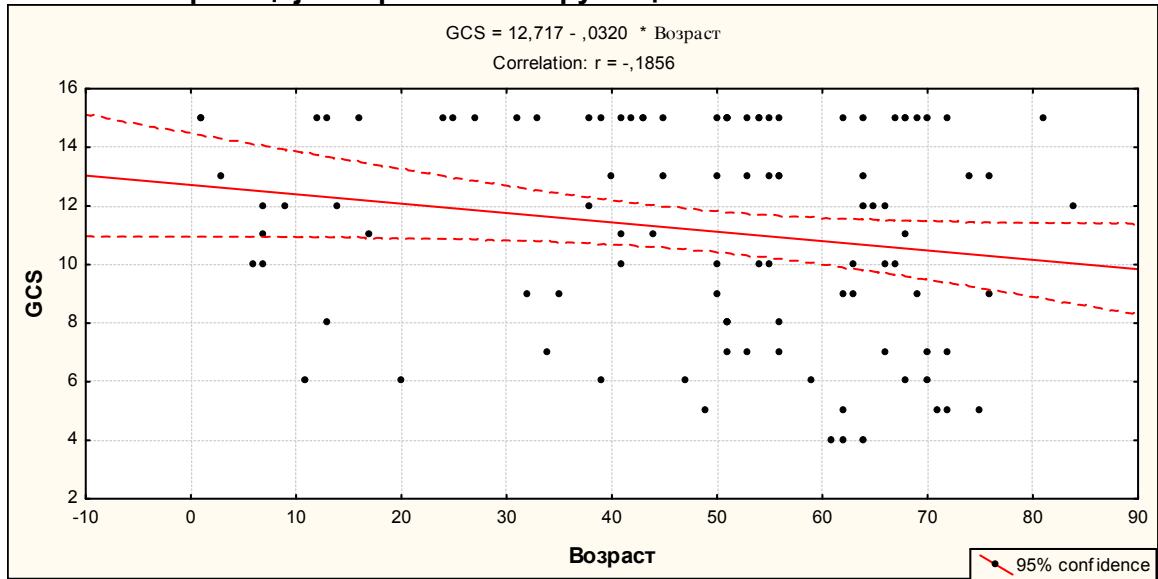
Ц3 – цефтриаксон ПИ (постоперативна инфекција)

Ц2 – цефуросим

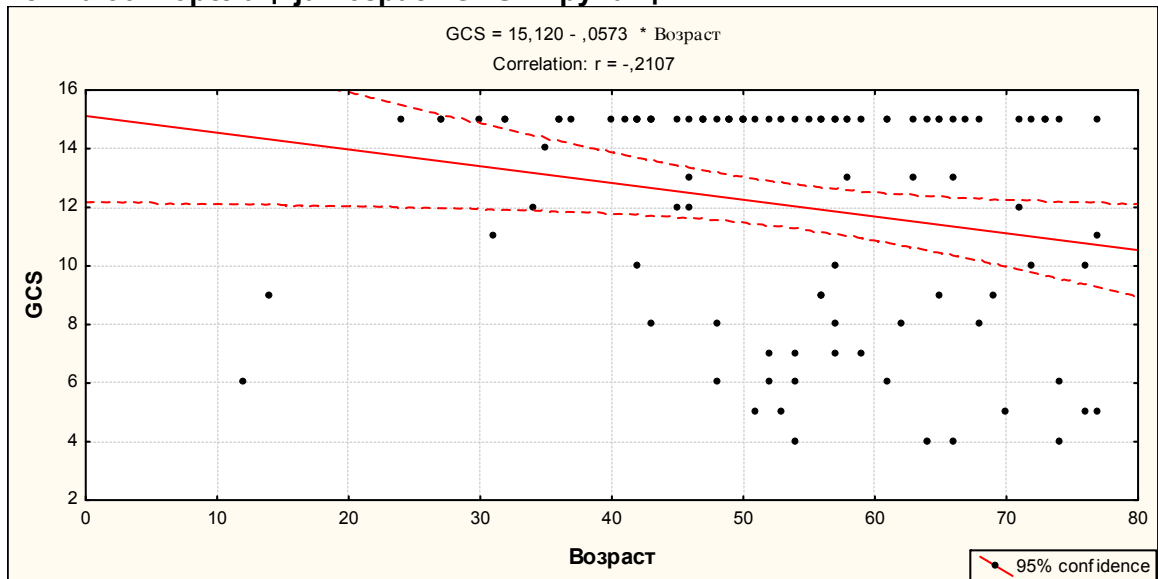
Во групите пациенти што периоперативно примаа цефтриаксон и цефуросим ја анализиравме и корелацијата меѓу нивната возраст и GCS.

Вредноста на GCS несигнификантно беше во корелација со возраста на пациентите од групата со цефтриаксон ($p=0,062$), додека, пак, сигнификантно беше во корелација со возраста на пациентите од групата со цефуросим ($p=0,035$). Вредноста на коефициентот на линеарна корелација на Pearson $r = -0,21$ покажува дека оваа поврзаност е негативна, односно индиректна, што значи дека со зголемување на возраста, вредноста на GCS се намалуваше и обратно (слика 35, слика 36).

Слика 35. Корелација возраст/GCS – група Ц3



Слика 36. Корелација возраст/GCS – група Ц2



ДИСКУСИЈА

Во студијата се анализирани вкупно 202 пациенти кај кои е спроведена периперативна антимикуробна профилакса со цефуроксим или цефтриаксон во склоп на извршена неврохируршка оперативна процедура. Постоперативно, во предвидениот период на следење беа регистрирани четири случаи со ИОП (две површински инцизионални и две длабоки, со клинички манифестиран менингитис). Стапката на постоперативни ИОП од 1,98% е во рамките на објавените вредности во литературата за застапеноста на ИОП по неврохируршките кранијални и спинални процедури со спроведена периперативна антимикуробна профилакса на големи серии анализирани пациенти. Етиологијата на ИОП е потврдена микробиолошки со изолација на етиолошкиот агенс во три случаи (*S. aureus* и коагулаза негативен стафилокок од брис од рана, и *Enterobacter cloacae* од ликвор), додека, пак, кај еден од случаите со клинички и лабораториско-биохемиски потврден менингитис, микробиолошките испитувања останаа негативни. Потребно е да се истакне и фактот дека три од четирите ИОП беа регистрирани кај лицата што периперативно профилактички примале цефтриаксон, а само една (*Enterobacter cloacae* менингитис) кај тие со цефуроксим, но дека кај дури 28,0% (28 од 100) лица на режимот со цефуроксим клинички беше регистрирана самоограничувачка дијареја (без етиолошка потврда) како несакана реакција на лекот, наспроти само кај 4,9% (4 од 102) лица во групата со цефтриаксон.

Профилот на нашите пациенти што во анализираниот период беа подложни на неврохируршки процедури и беа вклучени во студијата се карактеризира со просечна возраст од **50,79±18,0** години, ASA≥3 скор во 32,7% (или една третина од случаите), GCS≤10 скор во 37,6% (или, малку повеќе од една третина од случаите), ургентни (наспроти елективни 72,3%), неврохируршки оперативни процедури во 27,7% (или малку повеќе од една четвртини од случаите), чисти-контаминирани и

нечисти-инфицирани (наспроти чисти 94,5%) рани во 5,5%, времетраење на оперативната интервенција подолго од 4 часа во 27,2% (или малку повеќе од една четвртина од случаите), постоперативен болнички престој од средно $12,0 \pm 9,7$ дена (со инфекција $28,5 \pm 19,9$). Наведените квантифицирани параметри ($ASA \geq 3$, $GCS \leq 10$, времетраење на оперативната неврохируршка интервенција ≥ 4 часа), како и типот на оперативната рана (чиста-контаминирана и нечиста-инфицирана, наспроти чиста) и типот на хируршката процедура (ургентна, наспроти елективна), во податоците од литературата се особено асоцирани со поголем ризик за појава на постоперативни ИОП. Ниски стапки на постоперативни ИОП се пријавуваат во студии во кои се анализираат исклучиво елективни неврохируршки процедури, исклучиво чисти оперативни интервенции, помалку комплексни оперативни зафати, оперативни интервенции изведени од само еден искусен хирург во услови на идентична комплексност на процедурата, но и во студиите во кои се анализирани и неоперативни и минорни неврохируршки процедури во амбулантски услови, и кога надзорот над ИОП бил ограничен само на болнички престој или не бил соодветен или недоволно систематски потоа. Сплетот на околностите во нашата студија го комплетира мозаикот на спецификите на профилот на нашите пациенти што придонел на ниската стапка на постоперативни ИОП, споредлив со стапката на застапеност и типот на постоперативните ИОП на северноамериканскиот континент.

Во компаративната анализа на параметрите што се асоцирани со поголем ризик за постоперативни ИОП, поврзани со карактеристиките на пациентот и со процедурите, помеѓу групите пациенти што периперативно примале цефуросим или цефтриаксон, во услови кога сите неврохируршки оперативни интервенции се изведувани од вкупно десет неврохирурзи со различни вештини и степен на искуство, но во една иста институција и со унифицирани стандардизирани исклучиво базични стратешки постапувања, статистички сигнификантна разлика на ниво $p < 0,05$ е најдена само за иницијалните вредности.

Таа претставува добра основа за поголема веројатност разликите за застапеноста, видот на ИОП и нивната етиолошка дистрибуција во

нашиот материјал, да се толкуваат во функција на различната периперативно спроведена антимикробна профилакса.

Значењето на недостатоците поради поголемата нумеричка застапеност на ИОП во групата пациенти што периперативно примале профилакса со цефтриаксон (три, од кои две површински инцизионални предизвикани од *S. aureus*, во едниот случај, и коагулаза негативен стафилокок, во другиот случај, и еден асептичен менингитис; наспроти само една со цефуруксим, со грам-негативен *Enterobacter cloacae* менингитис), за кој и иницијално, и во двата случаи (со цефуруксим и со цефтриаксон) дадениот режим дал помала веројатност за нивна превенција (мора да напомниме дека не се спроведувани рутински истражувања за можна колонизација со микроорганизми и задолжителна преоперативна деколонизација), поврзано со карактеристиките на антибиотикот (за површинските инцизионални ИОП) и неговата исклучиво периперативна администрација (за површинските инцизионални ИОП и за длабоките – менингитиси), во студија од ваков тип со слаба моќност поради големината на анализираните примероци бледнее во светлината на исто така поголемата нумеричка застапеност на несаканите реакции на лекот примарно манифестирани со краткотрајна (≤ 3 дена; дефинирана со ≥ 3 неоформени столица во текот на 24 часа) самоограничувачка дијареја кај пациентите што примале цефуруксим. За нив, во дизајнот на студијата поврзан со даваните режими не беше предвидена систематизирана унифицирана и продлабочена анализа на нивната етиологија, што и рутински не беше спроведувано поради самоограничувачкиот карактер на нивната клиничка презентација, но, што, секако, претставува голем и значаен предизвик за иднина.

Инциденцијата на ИОП кај пациентите по извршена неврохируршка интервенција се движи помеѓу 0,3% и 3,0% во услови на профилактичка примена на антибиотици, и 1,25% и 17% во отсуство на антибиотска профилакса^{231,232,233,234,127,24,6}. За прифатлив ранг за годишна стапка на инциденција на ИОП се сугерира граничната вредност од помалку од 5%²³⁵. Стапката на ИОП без антибиотици изнесува помеѓу 5% и 11% при

ликворни шантови, помеѓу 1% и 5% при краниотомии и спинални хируршки процедури кај чисти и чисти-контаминирани интервенции, и помеѓу 11% и 38% при ликворни фистули^{24,6,236}. Ризикот е поголем при краниотомии, споредено со спиналните процедури²³⁷, при што во текот на чистите неврохируршки процедури ИОП се регистрирани во 2,24% наспроти 20% по контаминираниите²³⁸. Значајни фактори на ризик за појава на ИОП поврзани со процедурата се ургентните наспроти елективните неврохируршки процедури, чисти-контаминирани и нечисти-инфицирани хируршки интервенции, АСА скор ≥ 3 , изведувањето повеќе од една процедура во текот на хируршката интервенција, како и времетраењето на оперативната интервенција подолго од 4 часа^{239,57,240,13}. По спиналните неврохируршки процедури, важни фактори на ризик за појава на постоперативни ИОП се задниот пристап, процедурите со ресекција на тумор и прекин на дурата²⁴¹. Пролонгираната администрација на антибиотици постоперативно е сигнификантно асоцирана со појавата на постоперативните ИОП²³⁷. Значајни фактори што придонесуваат за појавата и го зголемуваат ризикот за постоперативни ИОП по неврохируршките интервенции претставуваат и возрасните екстреми, дијабетес, обезитас, консумација на алкохол, пушењето цигари, периферна васкуларна болест, метастатски канцер, преоперативна сепса, администрација на кортикостероиди, пролонгиран болнички престој, хируршка реексплорација и други^{239,242,243}, но, исто така, покрај карактеристиките од страна на пациентот и од страна на оперативната неврохируршка интервенција, важни се и спецификите поврзани со институцијата, оперативната сала, подготовката на кожата, дезинфекцијата, искуството на операторот, сезоната и многу други²³⁷. Внимателното определување на сите потенцијални фактори на ризик за појава на постоперативни ИОП по неврохируршките процедури и нивната прецизна квантификација и стратификација се од особено значење, не само за последиците по пациентот и институцијата (здравствените и финансиските), и не само поради можноста за споредувања помеѓу и внатре во институциите (искуството на операторот е исто така важен и мерлив индикатор), туку и

поради можноста за носење соодветни стратешки одлуки за преземање специфични превентивни мерки и, особено, затоа што, пред сè, бенефитот за пациентот од таквите стратешки пристапи е инверзно асоциран со основниот ризик за нивна појава²³⁹.

Инфекциите на оперативните рани најчесто се карактеризираат со класични знаци на црвенило (рубор), болка (долор), отекување (тумор), покачена температура на инцизионото ткиво (калор) и системски фебрилитет²⁴⁴. На крајот, оперативната рана се исполнува со некротично ткиво, неутрофили, бактерии и течности со протеинска содржина што заеднички претставуваат пус (гној).

Наспроти значајните научни достигнувања поврзани со најдобрите практики и напредокот во рафинирањето (подобрувањето) на хируршките техники, технолошкиот напредок и подобрувањата на средината во операционите сали, како и примената на профилатички преоперативни антибиотици, инфекциите на оперативното поле и натаму остануваат втори најчести несакани настани кај хоспитализираните пациенти и главен извор на морбидитетот по оперативните хируршки процедури^{245,246}. Во една студија, спроведена на Универзитетот Duke (Дјук) во текот на 1999 година, покажано е дека ИОП двојно го зголемуваат ризикот на пациентите за фатален исход од 3,5% на 7,8%, ја зголемуваат веројатноста за престој во единицата за интензивно лекување и третман (ИЦУ) од 18% на 29%, резултираат со дополнителен болнички престој од 5 дена, двојно ја зголемуваат цената на трошоците за хоспитализација од 3.844 УСД на 7.531 УСД и ја зголемуваат веројатноста за реадмисија (повторна хоспитализација) од 7% на 41%²⁴⁷.

Голем број фактори од страна на пациентот (ендогени) и од страна на процедурите (егзогени) влијаат врз ризикот кај пациентите за појава на постоперативни инфекции. Некои од нив, како што се, на пример, возраста и полот, не можат да се менуваат или да се подобрат, но, добар дел од другите, како што се, на пример, нутритивниот статус, пушењето, соодветна примена на антибиотиците или на

интраоперативните техники, можат да се подобрат во интерес на позитивен исход од оперативната интервенција²⁴⁸.

Примарен извор на инфекција за најголемиот број ИОП претставуваат ендогените микроорганизми на пациентот. Сите пациенти, без исклучок, се колонизирани со бактерии, габички и вируси – до три милиони микроорганизми на секој квадратен центиметар кожа. Но, не се сите пациенти, па ни микроорганизми, создадени еднакви. Пациентите со историја на дијабетес, хронична опструктивна белодробна болест што имаат потреба од долготраен третман со кортикостероиди или други хронични болести, кои повеќекратно се хоспитализираат и/или примаат антибиотска терапија, обично се поизразено колонизирани со бактерии и, особено, со бактерии што се резистентни на антибиотици, како што е, на пример, MRSA. Сите хируршки рани се контаминираат во текот на оперативната интервенција, но само сосема мал процент од нив се инфицираат²⁴⁴, затоа што одбранбените механизми на домаќинот кај најголемиот број пациенти се способни да ги контролираат и да ги елиминираат одговорните микроорганизми во случај кога инокулумот во раната е мал, бактериските контаминанти не се поразително вирулентни, микросредината на оперативната рана „е здрава“ и одбраната на домаќинот е интактна. Постои можност за концептуално моделирање, односно ризикот за ИОП поврзан со карактеристиките на пациентот да се искаже со математичка равенка за остварување на крајната цел – ризикот за ИОП да се намали под еден, односно да резултира со отсуство на појава на постоперативни ИОП, при што ризикот за појава на ИОП е еднаков на дозата на бактериската контаминација помножена со вируленцијата на микроорганизмите и сето тоа поделено со резистенцијата на пациентот кон инфекцијата. Без оглед на типот на интервенцијата, кожата на пациентот никогаш не може да биде стерилна, но постојат голем број стратешки пристапи со кои може да се намали биооптовареноста.

Ризикот за појава на ИОП зависи од голем број фактори поврзани со пациентот, вклучително од преегзистентната медицинска состојба, количината и типот на резистентните бактерии на кожата, периоперативната концентрација на глукоза, флукуациите на телесната

температура, како и од преоперативната, интраоперативната и постоперативната грижа. Оттука, станува јасно дека е многу тешко да се предвиди која оперативна рана ќе се инфицира. Од тие причини, неопходна е навремена идентификација на факторите на ризик што се подложни на менување со цел минимизирање на ризиците за контаминација на раните во сите случаи што подлежат на хируршки оперативни интервенции, но и да се потпомогне одбраната на пациентите преку континуум во негата на пациентите.

Инфекциите на оперативното поле продолжуваат да претставуваат значаен проблем и покрај профилактичката примена на системски антибиотици и подобрувањата на хируршките техники. Меѓутоа, нивната инциденција се намалува¹⁹.

Хируршките рани често содржат подрачја на локален хематом или сером и ткивна исхемија што се достапни за системски администрираните антибиотици^{249,250}. Ваквите подрачја на достапност се уште поизразени кај пациентите по трауми поради поекстензивни мекоткивни оштетувања²⁵¹.

Постоперативните инфекции на централниот нервен систем по извршените неврохируршки процедури, кои главно се презентираат како менингитис, епидурален апсцес, субдурален емпием и/или мозочен апсцес, претставуваат голема закана што наметнува неопходна потреба од медицинска и/или хируршка интервенција²⁵². Иницијалната инфламација по инфекцијата ЦНС се регистрира во хориоидниот плексус, при што за појава на постоперативна инфекција на централниот нервен систем е неопходно бројот на бактериските причинители да изнесува околу 10^5 на грам ткиво²⁵⁴.

Во една студија со над 6.200 извршени краниотомии, како независен фактор на ризик за појава на постоперативни инфекции на ЦНС се појавува ликвореја. Улогата на антибиотската профилакса во однос на појавата на постоперативни инфекции на ЦНС по извршените неврохируршки оперативни интервенции е испитувана во голем број студии²⁵², при што е покажано дека антибиотската профилакса ја намалува инциденцијата на постоперативните инфекции на централниот нервен систем¹²⁴. Во студиите со вклучени најмалку 1.000

интракранијални неврохируршки процедури, инциденцијата на постоперативните инфекции на централниот нервен систем по неврохируршките процедури изнесувала 5%-7%, но без антибиотска профилакса и до 10%^{13,124,253,252}. Во студијата со над 2.000 неврохируршки процедури во САД, во која се анализирани постоперативните инфекции на централниот нервен систем, се регистрира значително пониска инциденција на овие инфекции и се укажува на тоа дека речиси половината од нив се асоцирани со импланти, но не и со ликвореја, дијабетес, и се посочува дека при оперативните инфекции што се асоцирани со висок ризик за инфекции, примарна грижа треба да претставува профилаксата против *S. aureus* и *P. acnes*²⁵².

Иако бројот на компрехензивни и сеопфатни објавени студии фокусирани врз евалуацијата на факторите на ризик за појава на инфекциите на оперативното поле (ИОП), вклучително менингитисите по неврохируршките оперативни процедури, е голем^{255,125,256,257,258,253,259,260,261,262,4,252,263,264,265,122}, многу мал број од нив го третираат прашањето за специфичните фактори за појава на менингитисите по краниотомиите^{255,122,124,225}. Поради резултирачки тешкиот и значаен морбидитет, пролонгираната хоспитализација, мултипните хируршки оперативни интервенции и повисоките болнички трошоци, менингитисите претставуваат значаен предизвик во неврохирургијата²⁵⁵. За хирургот е важно да ги идентификува факторите на ризик и да обезбеди емпириски третман според наодите од локалниот надзор на патогените, веднаш откако ќе се појават симптоми и знаци на инфекција. Инциденцијата на постневрохируршките менингитиси изнесува од 0,3% до 8,9%^{255,258,259,260,262,252,264,265,122,266,126}, а во студиите што се фокусирани само на краниотомиите, од 0,8% до 1,5%²⁶⁷, па дури и 8,6%²²⁵, во зависност од популацијата на пациентите и конституцијата на болестите во различни средини. Секако дека повисока стапка се регистрира во поголемите центри, каде што се третираат потешките случаи, со покомплексни хируршки процедури и временски подолготрајни^{225,268,269}. Базирано врз податоците од литературата,

стапката на позитивни миелокултури (ликворни култури) варира помеѓу 32% и 94%^{255,252,122,126,270}, па дури и пониска²²⁵. Ваквите разлики можно е да се тесно поврзани со примената на антибиотици. Во студијата на Chen и соработниците²²⁵, меѓу пациентите со менингитис, кај 57 периперативно бил администриран антибиотик, што претставува 87,7% од инфицираната популација; покрај тоа, вкупно 48 примероци од ликвор од 44 пациенти биле упатени за микробиолошка култура, што претставува само 67,7% од случаите, што исто така индицира дека само кај четири од пациентите имало мултипни култури. Најверојатно овие две причини се одговорни за нискиот процент микробиолошки наоди, па авторите сугерираат на тоа дека кај пациентите со висока суспекција за менингитис треба почесто да се реализираат миелокултури затоа што позитивниот наод има големо клиничко значење. Во неколку студии, особено студиите објавени по 1992 година, иако поретко застапени во споредба со стафилококите, грам-негативните бацили и Enterobacteriaceae^{255,259,260,264,265,122,266,271,272,273,274}, вклучително и Acinetobacter baumannii²⁷⁵, играат голема улога во етиологијата на постоперативните менингитиси во текот на последниве петнаесетина години. Ваквите наоди даваат употребливи информации за емпириски третман во дадените институции. Со мултиваријантна логистичка анализа, во една студија²²⁵ како независен фактор на ризик се идентификувани дијабетес, екстерна вентрикуларна дренажа (ЕВД) и лумбална дренажа (ЛД), при што највисок ОР имала ЛД. Поголем ризик за менингитис се регистрира во случаите кога ЛД трае подолго. Се наведува дека посебно внимание е потребно кај пациентите со шант помеѓу четвртиот и тринаесеттиот ден^{225,276}.

Краниотомиите со надворешна дренажа имаат повисок ризик за инфекции^{125,259,261,262,264,122,273}. Пациентите со инфекција имаат сигнификантно подолга катетеризација отколку неинфицираните²²⁵, при што растечки тренд на ризик за појава на инфекции постои во текот на првите 10 дена од катетеризацијата, додека, пак, потоа стапката на инфекции се одржува на исто ниво. Генерално, се смета дека ЛД е побезбедна од ЕВД²⁷⁷. Меѓутоа, некаде се сугерира и спротивното²²⁵,

најверојатно поради повисокиот ризик за контаминација асоциран со интерната позиција на ЛД, споредено со екстерната позиција на ЕВД²⁷⁶.

Пациентите со дијабетес имаат сигнификантно повисок потенцијал за развој на менингитис од пациентите без дијабетес. Генерално, кај пациентите со дијабетес, со извршена елективна хируршка интервенција, треба да се задржат концентрациите на глукоза во крвта под 11,0 mmol/l²²⁵. Се претпоставува дека пациентите со дијабетес се склони на инфекции поради нарушен имунитет. Дијабетесот сам по себе, исто така, создава предиспозиција кон инфекции. Но, сè уште не е познато и бара дополнителни проучувања дали стриктна контрола на крвта ќе резултира со некаков бенефит кај овие пациенти. Резултатите од досегашните искуства укажуваат на потреба од поголемо внимание кај пациентите со дијабетес, во основата, пред и по хируршката интервенција²²⁵. Chen и соработниците не покажале дека примената на периоперативни антибиотици има некаква заштитна улога против менингитисите²²⁵. Сепак, во униваријантна анализа покажале дека антибиотската профилакса има улога како фактор на ризик, што би можело да се должи на напреднатата возраст и подолгото времетраење на хируршката процедура кај пациентите со антибиотици, што, од своја страна, индицира дека заболувањата кај нив биле потешки и хируршките интервенции биле покомплексни и покомплицирани; но заклучиле дека прашањето за ефективноста на антибиотската профилакса останува отворено. Меѓутоа, мора повторно да се потенцира дека мета-анализата на шест проспективни рандомизирани студии¹⁹⁸ од 2002 година, со вкупен OR (odds ratio) од 0,43 и вредноста на $p < 0,5$, сепак сугерира на умерен бенефит од антибиотиците во превенцијата на менингитисите по краниотомиите.

Постоперативните менингитиси се ретка но тешка компликација по краниотомиите. Најголемиот број се поврзани со ликворна дренажа, било преку надворешен вентрикуларен дрен, било преку ликворен шант²⁷⁸. Антибиотската профилакса за кранијалните хируршки процедури е истражувана во голем број рандомизирани студии^{145,6,22,25,3,21,5} и во мета-

анализи²⁴, и во сите нив било заклучено во прилог на антибиотската профилакса за краниотомиите. Во серија 4.578 консекутивни краниотомии е покажано дека антибиотската профилакса ја намалува стапката на постневрохируршки инфекции од 9,7% на 5,8% со намалувањето на инцизионалните инфекции (скалп, коскен флеп и инфекции на мозокот)¹²⁶. Меѓутоа, бенефитот од антимикуробната профилакса специфично врз превенцијата на постоперативните менингитиси помалку е евалуиран¹²⁴. Особено, факторите на ризик за посткраниотомиијални менингитиси без имплантирани неврохируршки импланти не беа доволно анализирани до неодамна¹²⁴. Факторите на ризик за длабоки инфекции на оперативното поле по краниотомиите се евалуирани во една мултицентрична студија, при што се идентификувани шест: Глазгов кома скор (GCS – Glasgow Coma Score) помал од 10, тотално бречење на скалпот, ургентна хируршка интервенција, ликворна дренажа, ликвореја и рана реоперација¹³. Изненадува фактот што во наведената студија, отсуството на антимикуробна профилакса, класата на контаминацијата и времетраењето на хируршката интервенција не биле идентификувани како сигнификантен фактор на ризик за појава на менингитисите.

Спорено со другите нозокомијални инфекции, нозокомијалните менингитиси ретко се појавуваат и претставуваат 0,4% од сите пријавени нозокомијални инфекции²⁷⁸. Меѓутоа, во една голема урбана болница, тие биле застапени во дури 40% од акутните бактериски менингитиси кај возрасните, при што 81% од нив настанале во текот на еден месец по неврохируршка интервенција или по повреда на главата²⁷⁹. Поновите публикации суштински се фокусирани врз менингитисите стекнати во вонболнички средини^{280,281,282}, а студиите на факторите на ризик за нозокомијален менингитис се примарно насочени кон специфична бактериска етиологија, а не кон хируршките фактори на ризик^{271,283,284,285,286}. Порано се покажало дека краниотомиите и ликворните шантови се сигнификантен фактор на ризик за појава на постоперативен менингитис, споредено со спиналната

хирургија^{271,283,284,285,286}. Во најголемата проспективна студија на постоперативни нозокомијални менингитиси кај возрасните лица дотогаш, на популација од 6.243 пациенти следени во текот на 7 години, специфично се анализирани факторите на ризик за појава на менингитиси по краниотомии (претходно биле исклучени шант и вентрикулостома-асоцираните вентрикулитиси)¹²⁴. Вкупната инциденција (1,52%) била во ранг на претходно објавените студии^{13,278}. Потврдено е сознанието дека времетраењето на хируршката интервенција, ликвореја и рана реоперација уште од порано било познато дека претставуваат фактор на ризик^{253,121,261}, но за првпат се документира дека и конкомитантната инцизионална инфекција исто така претставува значаен фактор на ризик¹²⁴. Главната поента на добиените резултати е дека антибиотската профилакса не превенира посткраниотомијални менингитиси наспроти значителната редукција на стапката на инцизионални инфекции^{126,124}, особено кога краниотомиите се анализирани без шант-импланти¹²⁴. Инаку, во две студии со флоксацилинска профилакса, бројот на случаите со менингитис бил сличен во групите со и без профилакса, но треба да се истакне дека во нив бројот на пациентите бил многу мал за да може да се донесе каков било заклучок^{287,21}. Од друга страна, улогата на антибиотската профилакса врз посткраниотомијалните менингитиси е проучувана и во рандомизирана контролирана студија со цефотиам²⁵, при што во цефотиамската група е демонстрирана 50% редукција на бројот на менингитисите, но разликата не била статистички сигнификантна (5 од 356 наспроти 9 од 355). Отсуството на бенефит од антибиотската профилакса во превенцијата на постоперативните менингитиси веројатно се должи на фактот дека патогенезата на постоперативните менингитиси е различна од патогенезата на инцизионалните инфекции. Во најголемиот број случаи, причинителите на менингитисите веројатно не се стекнуваат во моментот на хируршката интервенција, туку во постоперативниот период, главно и најчесто поради ликвореја^{288,124}. Оттука, периоперативната антибиотска профилакса, кога станува збор за превенција на постоперативните менингитиси, би била сосема неупотреблива. Можно е подолг период на антибиотско покривање да

превенира менингитис кај пациентите под ризик за ликвореја. Меѓутоа, покажано е дека антибиотската профилакса е неефикасна кај пациентите со ликворна фистула поради траума, па во препораките не се поддржува примена на профилактички антибиотици кај пациентите со ликворна фистула или времетраење на профилаксата подолго од 24 до 48 часа^{289,290}. Освен ликворејата, независен фактор на ризик за појава на менингитис претставува и конкомитантната инцизионална инфекција, при што менингитисот би можел да биде (и да се сфати како) последна во континуумот инфекции на оперативното поле^{278, 124}, на што сугерира и супсетот на 26 од 95 пациенти со менингитис во една студија¹²⁴. Поврзано со тоа, со намалувањето на бројот на инцизионалните инфекции на половина, антибиотската профилакса би требало да има барем некаков мал но, секако, позитивен ефект врз стапката на менингитисите, меѓутоа веројатно неможноста да се докаже таквиот ефект се должи, пред сè, на немањето доволна моќ во студиите, па дури и во такви со исклучително голем број анализирани пациенти¹²⁴. Следна хипотеза би била дека користениот антибиотик во студијата, клоксацилинот, не ја поминува крвноликворната бариера и не влегува во ликвор²⁹¹. Освен тоа, треба да се истакне и дека најголемиот број антибиотици што се препорачуваат за профилакса при краниотомиите^{292,293} не пенетрираат (или барем не доволно добро) во ликвор: оксацилин, цефазолин, ванкомицин, аминогликозиди и клиндамицин. Меѓутоа, во студиите во кои се користени цефалоспорини од трета генерација, кои споредено со постарите режими пенетрираат во ликвор во терапевски концентрации, не е најдено сигнификантно намалување на инциденцијата на менингитисите. Во една студија²⁰, дизајнирана за споредување антибиотик со добра ликворна дифузија, цефтизоксим, со режим со ванкомицин-гентамицин, во ниту една од групите не е најден случај на менингитис, а биле регистрирани само 10 постоперативни инфекции кај 826 пациенти. Во друга студија³⁸⁰, во која биле компарирани цефтриаксон со ампицилин/сулбактам кај 180 пациенти, во цефтриаксонската група биле најдени пет постоперативни инфекции од кои две со менингитис. Според тоа, сосема јасно, добрата ликворна пенетрација на антибиотикот не е доволно есенцијална сама

по себе за профилакса на менингитисите при краниотомиите, можеби поради алтерациите на крвноликворната бариера во текот на хируршката интервенција што овозможуваат речиси сите антибиотици да можат да пенетрираат во хируршкото поле¹²⁴. Најчести бактериски соеви одговорни за нозокомијалните менингитиси се стафилококи и грам-негативни бацили^{279,13}. Меѓутоа, дистрибуцијата на наведените микроорганизми е различна во зависност од тоа дали пациентите примале антибиотска профилакса. Кај пациентите што примале профилакса, грам-негативните бацили се сигнификантно почести (47,1% наспроти 12,5%, $p < 0,02$). Асептичните менингитиси се трипати почести кај пациентите со профилакса²⁹⁴. Антимикробната профилакса го намалува процентот на кутаните бактерии одговорни за инфекцијата. Покажано е²⁹⁵ дека профилаксата со клоксацилин го намалува бројот на контаминиращките бактерии (*P. acnes* и *S. epidermidis*) во хируршките рани непосредно по инцизијата, како и во примероците земени непосредно пред затворањето на кожата. Ваквиот наод го потврдува фактот дека главната улога на профилаксата е да го редуцира бактерискиот инокулум пред и во текот на хируршката интервенција, со што го намалува бројот на инцизионалните инфекции. Антибиотската профилакса, во една студија¹²⁴, го намалила бројот на осетливи патогени одговорни за менингитисите: соевите сензитивни на профилаксата беа намалени од 81% на 40% кај пациентите што примале профилакса ($p = 0,003$). Според тоа, се чини дека дури и со режим со кратка периперативна профилакса, сапрофитната флора може да се промени со ерадикација на соевите што се осетливи на антибиотикот и колонизација со микроорганизми што се резистентни на пропишаниот режим. Вакво нешто веќе е видно на стерналната кожна флора^{296,297} по профилакса во траење од 48 до 72 часа кај кардиохируршки пациенти, но никогаш досега не била документирана на скалпот, особено не по кусите курсеви на антибиотици во траење од помалку од 24 часа. Во 1991 година, Van Ek и соработниците²⁸⁷ објавуваат дека сите четири инфекции настанати кај пациентите што не примале клоксацилинска профилакса биле предизвикани од клоксацилин-сензитивни соеви, додека, пак, две од четирите инфекции кај пациентите што

профилактички примале клоксацилин биле причинети од резистентни соеви. Освен тоа, тие прикажале и растечки тренд, со пораст на клоксацилин-резистентн *S. epidermidis* во нивната неврохируршка единица во текот на 6-годишен надзор. Во посочената студија, клоксацилин беше даван 24 часа. Смртноста од постоперативните нозокомијални менингитиси во литературата се движи, генерално, во рамките од 30% до 40%^{298,255}, макар што во некои студии таа е значително пониска¹²⁴. Во една студија се наведува дека фатален исход не бил регистриран кај ниту еден пациент со асептичен менингитис, најверојатно поради многу нискиот (мал) бактериски инокулум што во оваа подгрупа пациенти, очекувано, резултира со зголемена куративна антибиотска ефикасност¹²⁴. Во истата студија, применетата антибиотска профилакса не ја намалила стапката на смртност кај менингитисите. Треба да се има предвид заклучокот дека смртноста е сигнификантно повисока кај менингитисите причинети од некутани бактерии (што се почести кај пациентите што примале антибиотска профилакса), споредено со предизвиканите од кутаните бактерии¹²⁴, што најверојатно се должи на тоа што клоксацилинот користен во студијата не е ефикасен против некутаните бактерии, од што може да се изведе заклучок дека ситуацијата би можела да биде поинаква доколку се применат антибиотици со поширок спектар на дејство. Секако, одговор на ваквото прашање може да се добие само со рандомизирана студија. Освен тоа, не смеат да се занемарат ни сознанијата дека најголемиот број менингитиси, за разлика од инцизијалните инфекции, настануваат во текот на постоперативниот курс, но и дека примената на антибиотици со широк спектар би можела да ја модифицира бактериската кожна флора во поголем степен, со селекција на порезистентни микроорганизми. Со мултиваријантна анализа, статистички е потврден ставот на неврохирурзите дека фактори на ризик за менингитис се ликвореја или конкомитантна инцизионална инфекција и времетраењето на хируршката оперативна интервенција подолго од 4 часа, а дополнително, со втора мултиваријантна анализа утврдиле дека фактори на ризик за ликвореја се рана реоперација, хируршка контаминација, возраст на пациентите, дијагноза и инволвируваниот хирург, но и дека микроорганизмите

асоцирани со менингитисите според очекувањата се примарно од кутано потекло и дека асептичните менингитиси се почести кај пациентите што примале антибиотска профилакса. Смртноста од менингитисите била многу повисока кога биле одговорни некутани микроорганизми, со што се потврдува повисоката вирулентност на тие бактерии, од кои многу биле грам-негативни¹²⁴. Од сето наведено може да се констатира дека антибиотската профилакса не ја намалува веројатноста за постоперативен менингитис, но ја намалува стапката на инцизионални инфекции. Фактот дека менингитисите не се предизвикани од кутани бактерии сугерира на тоа дека инокулацијата можеби не настанува во текот на оперативната интервенција, туку поверојатно се должи на одложена ликвореја.

Меѓутоа, мора да се потенцира дека прашањето за заштитната улога на периоперативната антимикуробна профилакса во настанувањето на посткраниотомијалните менингитиси, иако малку постари, го третираат и најмалку 12 рандомизирани клинички студии, кои носат поинакви заклучоци^{24,299}. Од нив, од шест можат да се екстрахираат информации за менингитисите во третираниите и контролираните групи со краниотомија. Овие студии содржат девет менингитиси кај 851 пациенти третирани со антибиотик и 24 од 878 пациенти во контролната група. Мета-анализата на овие студии сугерира статистички сигнификантен бенефит ($p=0,003$) и не укажува на хетерогеност помеѓу студиите. Ваквата прелиминарна анализа нудела доказ во прилог на ефикасноста на антибиотиците, грубо намалувајќи ја стапката на постоперативни менингитиси на половина. Но, поважно од тоа дали антибиотиците се неефикасни или само делумно ефикасни е прашањето како да се превенираат менингитисите, кои, сите ќе се согласиме, се јавуваат и со профилаксата. Една од можните стратегии, како што е наведено погоре, би можела да биде примената на антибиотици со широк спектар, но доказите во претходните наводи за појава на резистентни микроорганизми сигурно е одлучувачка. Ваквиот проблем би можел да се избегне доколку антимикуробниот агенс со широк спектар се администрира локално во ликвор, според моделот на Cairns, односно

како што тоа уште пред цели седум децении се обидувајќи со тогашните сознанија да го прави Cairns (студија со прва модерна антибиотска профилакса во неврохирургијата, со распрскување пеницилински прашок директно врз мозокот кај 670 пациенти, при што се смета дека добиените резултати се супериорни во однос на историските контроли)³⁰⁰. Конечно, неопходни се дополнителни научните истражувања и на методите во неврохирургијата за затворање на раните за избегнување ликвореја³⁰¹.

Во една од најголемите неврохируршки студии во кои се анализирани постоперативните инфекции на централниот нервен систем, односно нивната инциденција и асоцираните фактори кај 2.111 консекутивни пациенти со извршена неврохируршка оперативна интервенција²⁵², се регистрира импресивно ниска инциденција на инфекции (<1%), која е повеќе од шестпати пониска од пријавените во неодамнешни студии со нумерички компарабилна големина^{126,13}. Но, мора да се има предвид дека сите анализирани операции во студијата биле елективни, а ургентните хируршки процедури се добро познат фактор на ризик за постоперативни инфекции по различни хируршки процедури³⁰², вклучително и неврохируршките¹³; па, оттука, воопшто не изненадува пониската стапка на постоперативни инфекции на ЦНС, споредено со претходните студии што вклучувале и ургентни интервенции. Освен тоа, во студијата не се презентира ниту начинот на следењето на пациентите по нивниот испис, што е исклучително значајно³⁰³, затоа што добар дел од инфекциите настануваат по нивното испишување од болница³⁰⁴, што исто така може да резултира со пониска процена во однос на вистинската инциденција на постоперативни инфекции на ЦНС. Сепак, пациентите биле опсервирани во текот на 4-6 недели по операцијата за рутинска постоперативна евалуација, но поради тоа што многу од пациентите имале тумор во мозокот и примале постоперативна адјувантна терапија, тие биле контролирани и на 8-неделни интервали доколку примале хемотерапија, односно доколку имале бенигни тумор, биле евалуирани на 3-месечни, 6-месечни или 12-месечни интервали.

Инфекциите на централниот нервен систем, генерално, се ретко предизвикани од грам-негативни бацили, но доколку се појават, тие се најчесто асоцирани со историја за повреда на главата, неврохируршки интервенции и имунокомпромитирани состојби³⁰⁵. Иако ретки, процентот на случаите со нозокомијални менингитиси предизвикани од грам-негативни микроорганизми е во пораст^{279,306,283}. Асоцијацијата помеѓу грам-негативните бациларни менингитиси и неврохируршките процедури за првпат е објавена во 1940-те години^{307,308}, а дури половина век подоцна е опишана асоцијацијата на *Enterobacter species* со постневрохируршки интервенции³⁰⁹. Но, факторите на ризик за менингитис предизвикан од *Enterobacter species* долго време не биле комплетно разјаснети²⁸⁵. Кај возрасните, менингитисите предизвикани од грам-негативни бацили, покрај извршената неврохируршка процедура, се асоцирани и со напредната возраст и имуносупресија^{309,310,311,312}. Споредено со другите ризични групи, постневрохируршките менингитиси предизвикани од грам-негативните бацили типично се јавуваат кај пациентите без коморбидитет и имаат побавна и послабо изразена презентација и бениген курс, наспроти повисоката преваленција на антимикробна резистенција^{283,310,311,313}. Менингитисите предизвикани од *Enterobacter species*, иако се релативно ретки, покажуваат тренд на растечка инциденција со единствен предизвик во лекувањето поради антибиотската резистенција³¹⁴. *Enterobacter spp.*, кои се грам-негативни бацили, се природно резистентни кон постарите антибиотици и, исто така, имаат способност за стекнување резистенција кон поновите антибиотици³¹⁵. *Enterobacter cloacae* и *Enterobacter aerogenes*, кои се дел од гастроинтестиналната флора се двата најчесто изолирани патогени при нозокомијалните инфекции способни да предизвикаат инфекции кај имуносупримираните пациенти³¹⁴. Кај нашиот пациент со менингитис предизвикан од ентеробактер по неврохируршка интервенција со инфекција што тешко се лекува, состојбата резултирала со пролонгирана хоспитализација и сигнификантен морбидитет. Слични резултати се опишани и во други студии. Parodi S. и соработниците²⁸⁵ во нивната

осумгодишна студија нашле 15 постневрохируршки случаи на ентеробактер менингитиси, предизвикани од видот *Enterobacter aerogens*, кој бил изолиран од ликворните примероци кај 16% од проучуваната популација во Медицинскиот центар на Универзитетот во Калифорнија – Лос Анџелес (UCLA). Како независни фактори на ризик за нозокомијалните ентеробактер менингитиси тие нашле колонизација со ентеробактер или инфекција надвор од ликворниот простор, анамнеза за примена на антибиотици, особено широкоспектарни беталактамски и примена на катетери со надворешна ликворна дренажа²⁸⁵. Сите овие фактори на ризик, вклучително и претходен антибиотски третман и мултипни неврохируршки процедури, биле присутни кај нашиот пациент. Во студија на 2.944 пациенти со извршена краниотомија е покажано дека само 2,5% добиле мозочен апсцес или менингитис во постоперативниот период од вториот до осумнаесеттиот ден (средно десеттиот ден), при што како најчести етиолошки причинители биле докажани *Staphylococcus aureus* и веднаш по него со 24% *Enterobacter*^{13,305}. Дисрупција на дурарахноидната бариера поради хируршка интервенција или траума може да резултира со нозокомијален менингитис што често може да биде предизвикан од *Enterobacter species*^{305,316,272}. *Enterobacter aerogens*, кој е често асоциран со нозокомијалните менингитиси, природно продуцира беталактамаза со проширен спектар (ESBL), TEM-24 (Transmission Electron Microscopy), што резултира со резистенција кон беталактамските антибиотици додека некои соеви имаат ефлуксна пумпа за лековите што ги прави резистентни на беталактамски антибиотици, кинолони, тетрациклини и хлорамфеникол^{317,318}. Цефалоспорин резистентните ентеробактер менингитиси се третираат главно со триметопримсулфаметоксазол и карбапенеми²⁸⁵. Кај пациентите со екстерен вентрикуларен дрен не постои индикација за рутинска миелокултура (култура од ликвор), но треба да се има предвид за нејзино задолжително земање во случаите со зголемена температура (>38,5°C) или леукоцитоза, детериоризација на невролошките функции, или при какви било промени во ликворниот профил³¹⁹. Нашиот пациент имал екстерен вентрикуларен дрен и миелокултурите беа повторувани поради промени во ликворниот наод и перзистирачката температура. Негативна

култура е добиена по три дена, слично како во други студии^{314,285}, каде што се нотира стерилизација на ликворниот наод во текот на два дена. Анализите покажале дека исходот од лекувањето е ист без оглед на тоа дали беше корисен цефепим или карбапенем при инфекциите предизвикани од ESBL-продуцирачки соеви на *E. aerogenes* кај пациенти третирани во единица за интензивна нега и лекување³²⁰. Во една од најголемите објавени едноцентрични студии на неврохируршки пациенти со ентеробактер менингитис, од 15 пациенти со ентеробактер менингитис, 10 биле од машки пол и сите биле на возраст од 19 до 72 години²⁸⁵. Годишната инциденција на менингитисите предизвикани од ентеробактер меѓу пациентите кај кои е извршена неврохирурска процедура изнесуваше 0,74-3,2 случаи на 1.000 неврохируршки исписи. Најчеста дијагноза за хоспитализација биле малигни тумори на мозокот (6 пациенти) и субарахноидална хеморагија (3 пациенти, 20%). Кај 14 пациенти (93%) биле извршени ≥ 1 неврохирурска операција, а кај 11 (73%) од овие пациенти претходно бил поставен катетер за надворешна ликворна дренажа, од кои шест вентрикулостомии (40%) и 5 лумбални дренажи (33%). Кај 10 пациенти (67%) била изведена и реоперација. Дијагнозата ентеробактериски менингитис (ЕМ) била дефинирана врз основа на изолација на ентеробактер од миелокултура, клиничка дијагноза за менингитис поставена од лекар и ≥ 1 од следните лабораториски наоди: ликворна плеоцитоза >10 клетки/ mm^3 , протеинорахија >45 g/dl и гликорахија $\leq 50\%$ од гликемијата (позитивните култури од примероците од ликвор добиени од пациентите чијашто болест клинички не ги исполнувала горенаведените критериуми е сметана за контаминација, што било регистрирано кај дополнителни двајца пациенти покрај прифатените 15)²⁸⁵. Пред дијагнозата ЕМ, 14 (93%) пациенти, вклучително 9 (82%) од 11 пациенти со надворешна ликворна дренажа примале антимикробен агенс, најчесто цефазолин (10 пациенти, 67%) и ванкомицин (4 пациенти, 27%), во текот на средно времетраење од 4 дена. Сензитивни за поставување на дијагнозата од клиничките параметри биле покачена температура (9 пациенти, 60%) и леукоцитоза $>11,0 \times 10^3/\text{mm}^3$, а од ликворните лабораториски наоди: плеоцитоза од средно 171 клетки/ mm^3 , со 67% полиморфонуклеари (кај

14 пациенти, 93%) и хиперпротеинорахија од средно 173 mg/dl (кај 12 пациенти, 80%); само 40% од пациентите имале ≥ 1 симптом на менингитис, а резултатите од примероците на ликвор боени по Грам биле позитивни кај само 7 (47%) пациенти. Случаите на ЕМ не биле генотипски поврзани, и почесто се јавувале во пролетните и летните месеци. Најчести фактори на ризик за кластерите на неменингеалните инфекции за неврзани соеви на ентеробактер се колонизација на уринарниот или респираторниот тракт и претходна експозиција на антимикробни агенси, особено беталактамски со широк спектар^{321,322,323}, додека, пак, во наведената студија на 15 клонално неповрзани случаи, независен фактор на ризик за ЕМ биле колонизација или инфекција со ентеробактер на неликворно место, селективен антимикробен притисок и примена на катетер за надворешна ликворна дренажа²⁸⁵. Имено, мора да се напоми дека за следење на критично болните неврохируршки пациенти со зголемен интракранијален притисок сè почесто се користат катетери за надворешна ликворна дренажа^{324,325,326}. Тие претставуваат потенцијална влезна врата за микроорганизмите и се асоцирани со ризик за инфекции кај 4-11% при вентрикулостомите и 4,2% кај лумбалните дренажи^{327,328,277}. Публикувани фактори на ризик за вентрикулостома-асоцирани инфекции се факторите од страна на домаќинот, како што се интрацеребрална или интравентрикуларна хеморагија и зголемен интракранијален притисок, како и фактори од дренот, вклучително и отсуство на отстранување на косата и на стерилен оклузивен дресинг, иригација на системот и времетраење на катетеризацијата ≥ 5 дена^{327,328,277,329}. Исто така, мора да се навратиме на прашањето за улогата на антимикробната профилакса кај пациентите со надворешен (external) ликворен дрен што и натаму останува контроверзно. Во мали, неконтролирани студии се најдени спротивставени резултати, додека, пак, рандомизирани, двојно-слепи клинички студии сè уште недостасуваат^{330,331}. Во две малку понови ретроспективни студии за антимикробна профилакса во услови на поставен ликворен дрен не е најдено намалување на стапката на инфекции на централниот нервен систем, а утврдени се дури и зголемени здравствени трошоци^{163,123}. Не смееме да забораваме, односно, мора да се има предвид дека

пролонгираната антимикробна администрација по инсерцијата (поставувањето) на надворешен ликворен дрен може да има штетени ефекти со зголемување на ризикот за ЕМ, особено меѓу пациентите што се колонизирани со *Enterobacter species* на неликворно место²⁸⁵. Иако е установено дека изолацијата на *Enterobacter species* надвор од ликворот и примањето антимикробни агенси, особено такви што се инактивни ин витро против *Enterobacter species*, претставуваат независни фактори на ризик за појава на ЕМ, не се препорачува рутинската примена на антимикробни агенси со широк спектар на дејство кај пациентите што се под ризик за ЕМ, туку се преферира соодветна промптна антимикробна терапија (лекување) на сите неврохируршки пациенти што имаат ентеробактерна инфекција надвор од ликворот²⁸⁵. Пациентите што се колонизирани со ентеробактер во неликворно место и во надворешен ликворен дрен или ликвореја треба да се контролираат внимателно за појава на ЕМ. Останува нејасно дали примањето антимикробни агенси што се активни против *Enterobacter species* би го намалиле ризикот од иницијалната колонизација, селективниот прекумерен пораст на микроорганизмите или инфекција со *Enterobacter species* во неликворно место²⁸⁵.

Концептот на постоперативен асептичен менингитис за првпат е опишан уште во 1925 година од страна на Кушинг (Cushing)³³², но до денешен ден, механизмот сè уште останува недоволно разјаснет³³³. Асептичните менингитиси почесто се појавуваат кај децата и при хируршките интервенции со засегање на постериорната фоса и можат да настанат како резултат на локална инфламаторна реакција на крвните распадни (breakdown) продукти или на туморските антигени^{334,335}. Асептичните менингитиси се застапени во 60-75% од сите постоперативни менингитиси. Клиничките манифестации и ликворните наоди се многу слични со тие што се асоцирани со постоперативните бактериски менингитиси, па дистинкцијата меѓу овие два ентитети се базира единствено врз резултатите од ликворните култури^{332,336,337}. Клиничкиот исход е главно поволен, наспроти долгиот период на

реконвалесценција кај најголемиот број случаи; некои автори препорачуваат стероидна терапија³³⁴. Најверојатен механизам на асептичните менингитиси претставува реакцијата на хем-деградирачките продукти³³³, а во прилог на ваквиот заклучок е сознанието дека на експериментален модел на животни (куче) е покажано дека со интратекална администрација на еритроцити може да се предизвика менингитис³³⁸. Кај некои случаи на асептични менингитиси, други автори укажуваат на можна бактериска причина. Со користење ПЦР, Salord и соработниците³³⁹ кај 19 од 20 пациенти со асептичен менингитис откриле присуство на бактериска ДНА, а Druel и соработниците³⁴⁰ препорачуваат дека сите постоперативни асептични менингитиси треба да се сметаат и да се третираат како бактериски менингитиси. Исто така, ни по однос на клиничката презентација не можат да се идентификуваат никакви сигурни индикатори врз основа на кои би можела да се направи дистинкција помеѓу бактериските и асептичните менингитиси³³³. Временскиот период (растојанието) помеѓу хируршката интервенција и почетокот на менингитисот е малку покус кај пациентите со асептичен менингитис, споредено со бактериските^{332,334,336}. Една третина од бактериските менингитиси настануваат по повторувана хируршка интервенција, што претставува еден од главните фактори на ризик за инфекција на хируршките рани^{13,338,258,253,266}. Времетраењето на хируршката интервенција кај пациентите што развиле асептичен менингитис е сигнификантно подолго, што веројатно резултира со повисоки концентрации на иританти во оперативното поле³³³. Бактериските и асептичните менингитиси не се разликуваат во клиничките карактеристики, па само врз основа на нив не е можно да се направи дистинкција помеѓу нив. И покрај тоа што средните вредности на ликворната полиморфонуклеарна плеоцитоза кај бактериските менингитиси е повисока во однос на асептичните, помеѓу нив постои висок степен на преклопување (overlap), па овој параметар се смета за ирелевантен кога е во прашање диференцијалната дијагноза. Вредностите на гликорахијата кај неколку пациенти со асептичен менингитис биле еднакви на нула³³³. Овие наоди потврдуваат дека резултатите од директната егзаминација кај постоперативните

бактериски менингитиси се обично негативни³³⁶. Според тоа, дијагнозата асептичен менингитис базира единствено врз негативните резултати од директната бактериолошка егзаминација во ликвор и култура во услови кога примероците се земени пред отпочнување на антибиотската терапија. Ефикасноста на молекуларните методи за детерминирање на бактериската природа на менингитисите, се разбира, треба дополнително да се евалуира. За лекувањето на асептичните менингитиси не постои консензус. Некои автори препорачуваат рутински антибиотски третман кај сите случаи со менингитис дури и во отсуство на микробиолошка потврда^{340,339}. Во услови на наведените иницијални тешкотии за идентификација на пациентите со бактериски менингитиси и морбидитетот и морталитетот што настануваат како резултат на одлагањето на антимикробната терапија во тој контекст, Британското здружение за антимикробна хемотерапија препорачува примена на емпирирска антибиотска терапија кај сите пациенти. Доколку ликворот остане стерилен, антибиотскиот третман може да се прекине по 2-3 дена³⁴¹. Изборот на емпириската антимикробна терапија не е стандардизиран, туку треба да зависи од локалната бактериска екологија, но, мора да потенцираме дека ваквиот пристап не е универзално прифатен^{340,339}, па неговото значење не може да се процени во клинички студии³³³.

Во заклучокот мора да потенцираме дека менингитисите се ретка но животозагрозувачка компликација на интракранијалните хируршки интервенции^{13,338}, дека се идентификувани неколку фактори на ризик од кои најзначајни се постоперативна ликвореја, ликворен шант, инфицирана хируршка рута и ургентна интервенција^{13,258,262,253}, дека дијагнозата понекогаш тешко се поставува затоа што во непосредниот постоперативен период клиничките манифестации често се благи и неспецифични, а ликворните протеинорахија и плеоцитоза, обично модифицирани од самата хируршка процедура така што лабораториските резултати тешко можат да се интерпретираат и, конечно, резултатите од директната бактериолошка егзаминација често се негативни³⁴⁰. Менингитисот се смета за бактериски доколку ликворот е

позитивен на директна егзаминација (директен препарат) и/или култура, или доколку микробиолошкиот примерок (крв, ликвор од ликворејата, или примерок од инфицирана хируршка рана) земен во текот на таа епизода е позитивен за менингитис и примерокот од ликвор има >100 леукоцити/ mm^{3336} . Менингитисот се смета за асептичен доколку примерокот од ликвор содржи >100 леукоцити/ mm^3 и резултатите од директна егзаминација и култура во ликвор се негативни за менингитис по 72 часа^{332,341}. Во една од најголемите студии на 75 консекутивни случаи со постоперативен менингитис (44 епизоди во контролниот период и 31 во интервентниот период)³³³ не е најдена сигнификантна разлика помеѓу пациентите со бактериски и асептичен менингитис во однос на коморбидностите, хируршките индикации или хируршкиот пристап. Времетраењето на оперативната интервенција било подолго во групата со асептичен менингитис ($p=0,015$), додека, пак, интервалот помеѓу хируршката интервенција и почетокот на симптомите, како и клиничките манифестации во моментот на поставувањето на дијагнозата не се разликувале помеѓу двете групи. Мора да потенцираме дека асептичните менингитиси почесто настануваат по хируршките интервенции во кои е засегната постериорната фоса^{334,335}, но, исто така, дека постоперативните менингитиси можат да настанат и по секоја процедура што е асоцирана со прекин на крвно-мозочната бариера и дека не постојат податоци во литературата што би индицирале различни карактеристики на асептичните менингитиси во однос на анатомското потекло^{258,336,337}.

Периоперативната антиминокробна профилакса (ПАП) претставува многу важна компонента на превенцијата на инфекциите на оперативното поле (ИОП), особено за операциите што се асоцирани со висок ризик за настанување инфекции или кога консеквенциите од ИОП можат да бидат катастрофални (како што е случајот со некои неврохируршки процедури), но мора да се има предвид дека ПАП, исто така, може да биде асоцирана со несакани ефекти, како што се алергичните реакции, селекција на резистентни микроорганизми на лекот

и инфекција со *Clostridium difficile*^{342,116}. Дури и еднократна доза периперативна антибактериска профилакса е асоцирана со зголемен ризик за колонизација со *Clostridium difficile*⁷⁵. Ризикот од инфекција со *Clostridium difficile* кај пациентите со извршена колоректална, васкуларна или кардиоторакална хируршка интервенција може да достигне до 8,4%, но мора да се потенцира дека овие пациенти често, покрај ПАП, и дополнително тераписки примаат антибиотици^{343,344,345,346,347,76,348,349}. Во постарите прикази на случаи, серии случаи и мали кохортни студии, анализите биле ограничени на еден тип интервенции. Со појавата на хипервирулентниот сој на *C. difficile* (што различно се опишува, како BI, NAP1 или риботип 027) во 2000 година, на почетокот во САД и во Канада, а подоцна и во Западна Европа, инциденцијата и стапката на смртност за инфекциите *C. difficile* (ЦДИ) се зголемиле^{350,351}. Презентирана е способноста на овој сој да предизвика клинички сигнификантна болест по <3-дневна антибактериска експозиција, но долго време немало податоци за пациентите што примиле антибактериски агенси само за ПАП или за оние што примиле само една доза ПАП³⁵². ЦДИ настанува во текот на два месеци по хируршката интервенција, а за случај на ЦДИ се смета – доколку е исполнет најмалку еден од следните критериуми (дефиниција) – присуство на токсин на *C. difficile* со цитотоксичен есеј, ендоскопски доказ за псевдомембранозен колит или хистопатолошки за псевдомембранозен колит на биоптичен материјал земен во текот на колоноскопија, колестомија или аутопсија³⁵². Ризикот за ЦДИ е сигнификантно повисок кај пациентите што примаат комбинирана ПАП плус тераписки курс на антибиотици, споредено со тие што примиле само ПАП (OR, 3,3; 95% CI, 2,2-4,91; p<0,001). Со други зборови, пролонгираната изложеност на антимикуробните агенси е клучен фактор за појава на ЦДИ, макар што, како што веќе наведовме, за негова појава е доволна само еднократна доза. Овој аргумент, заедно со ризикот за појава на резистентни бактериски соеви, всушност беше главната причина за примена на моделот на еднократна периперативна доза на антимикуробните агенси. Освен тоа, со појавата на хипервирулентниот сој на *C. difficile* BI/NAP1/027, ЦДИ стануваат значајна (сигнификантна) компликација на ПАП, па ризикот за ЦДИ од 14,9 случаи

на 1.000 процедури кај пациентите што примале само ПАП во периодот од 2003 до 2005 година е значително повисок споредено со 0,7 случаи на 1.000 процедури во претходниот период од 1999 до 2002 година. И покрај тоа што во претходните студии се илустрира можна поврзаност помеѓу хируршката профилакса и ЦДИ, не може да се изведе процена за ризикот од ЦДИ по примањето само ПАП, затоа што во нив биле вклучени и пациентите што тераписки примале курс на антиминобни агенси^{347,349,353}, вклучително и пациентите што примале пролонгирана ПАП (времетраење на ПАП, ≥ 5 дена)³⁴⁷, немање податоци за калкулација на деноминаторот^{346,76,348,354} или, пак, краткотрајно била применета како реакција на кластер³⁴⁶. Во ниту една од студиите не бил вклучен поголем број различни хируршки интервенции извршени во ист центар, оневозможувајќи компарација помеѓу ПАП режимите или хируршките процедури³⁵². Кај пациентите што примале ПАП, идентификувани се три независни фактори на ризик за појава на постоперативна ЦДИ: возраст ≥ 65 години, година на хируршката интервенција и типот на користениот антиминобен агенс за профилакса³⁵². Асоцијацијата помеѓу постарата возраст и ЦДИ се пријавува и во други студии во литературата^{350,355,356}. Поради стареењето на имунитетот, постарите лица може да развијат помалку ефикасен имун одговор против токсините на *C. difficile* споредено со помладите пациенти^{357,358,359}. Ризикот за ЦДИ е зголемен 21 пат во текот на епидемскиот период³⁵². Епидемскиот сој VI/NAP1/027 е хиперпродуцер на токсините А и Б³⁶⁰ и е асоциран со поголема тежина на ЦДИ^{350,351,355,361}. Во некои центри, ризикот за ЦДИ по ПАП бил незначаен пред појавата на сојот VI/NAP1/027^{354,352}. Монотерапијата ПАП со цефокситин е асоцирана со повисок ризик за индукција на ЦДИ во однос на монотерапијата ПАП со цефазолин, а додавањето дополнителен антиминобен агенс на цефокситин дополнително го зголемува ризикот³⁵². Консеквенциите од ПАП асоциран ЦДИ можат да бидат девастирачки, со ексцесивен едногодишен морталитет до 14-17%³⁵⁵. Од 40 пациенти што развиле ЦДИ по примањето ПАП како единствена антибиотска експозиција, дури петмина починале или развиле септичен шок, што воопшто не е тривијално за една превентивна интервенција³⁵².

Поради комплексноста и специфичноста на дијагностиката на антибиотик-асоцираните CDI^{439,440}, краткотрајноста и самоограничувачкиот карактер на клинички манифестната дијареја во нашиот материјал и потребата од дополнителна инфектолошка експертиза за етиолошко-последичната релација и поврзаноста на добиените наоди со клиничкиот исход, а во услови кога ваков тип несакани реакции не бил очекуван затоа што тој не претставува вообичаен унифицирано манифестен модел на клинички одговор на лекот согласно неговите особености во општата популација (поради што не ни можел да биде планиран во дизајнот на студијата), не се направени дополнителни истражувања во таа насока. Ако на сето тоа се додаде и фактот дека дури и доколку биле направени такви истражувања, па и доколку хипотетички утврдеме директна поврзаност на дадениот антибиотик со конкретно докажана CDI, вистинската екстензивност на состојбата, дури и во таков случај, би останала непозната, затоа што не се правени претходни, иницијални, предоперативни анализи на „носителство“ на *Clostridium difficile*, од една страна, односно добар дел од CDI поминува асимптоматски, инапарентно, клинички неманифестно, од друга страна. Со други зборови, за носење заклучоци во таа насока би било неопходно, а тоа, секако, и натаму ќе претставува голем предизвик во иднина доколку ваквата опсервација се потврди и со друг генерични лек, посебно насочено систематско истражување во кое би биле вклучени сите овие наведени непознатости. Вака, освен сигурноста во исклучувањето на инфективната етиологија со негативна епидемиолошка анкета и копрокултура, како и отсуство на други системски (на пр., покачена температура) и/или локални (на пр., болка, тенезми, крв во столицата, итн.) симптоми и знаци, не можеме да ја исклучиме можноста дека тоа (дијарејата) се должи на неспецифични ефекти на генезата и особеностите на користениот антибиотик без намера тоа да се генерализира или, уште поверојатно, се должи на неговата комплексна

релација со основната состојба на пациентите, коморбидниот статус и/или адитивниот ефект на извршената неврохируршка интервенција со дополнителен „стрес“ на организмот.

Важноста на соодветната селекција на пациентите за тестирање на CDI, како и евалуацијата на карактеристиките на изведбата на тестовите за *C. difficile* кај асимптоматично колонизираните пациенти, се демонстрира во две студии објавени во првата половина од 2017 година.^{441,442} Имено, наспроти фактот што *C. difficile* е една од најчестите причини за нозокомијални инфекции и инфекции што се асоцирани со давање здравствена заштита, поновите тестови за амплификација на нуклеинските киселини на *C. difficile* сè уште имаат ниска специфичност за вистинските CDI при детекцијата на пациентите со асимптомна *C. difficile* колонизација. Оттука, останува контроверзно прашањето кои пациенти да се тестираат и со кои тестови. Важноста на соодветната селекција на пациентите за тестирање на *C. difficile* се нагласува во студијата на Kwon и соработниците⁴⁴¹, во која хоспитализираните пациенти што биле тестирани на *C. difficile* врз база на клинички, лабораториски и радиолошки наоди биле окарактеризирани и поделени во три категории, и тоа, со ниска, средна или висока пре-тест веројатност за CDI, и нивната столица била тестирана на *C. difficile* со токсин ензим имуноесеј (EIA; toxin enzyme immunoassay) и токсигенична култура (TC), при што кај 111 пациенти нашле 9 позитивни наоди на *C. difficile* со TC и четири со EIA. Важно е да се напоми дека најголемиот број пациенти имале ниска пре-тест веројатност (65%), додека, пак, 31% имале средна и 5% ниска, како и тоа дека кај ниту еден од пациентите со ниска претест веројатност не е најден позитивен EIA, иако четворица биле позитивни на TC, и дека ниту еден од седумте пациенти со позитивен TC тест и негативен индексен (првичен) EIA не развил CDI во текот на 30 дена или не починал во текот на 90 дена по индексниот тест EIA. Со ваквиот наод се нагласува важноста на соодветната селекција на пациентите за тестирање на *C. difficile*, која вклучува клиничка евалуација на симптомите и знаците во прилог (или конзистентни за) на CDI, како и алтернативни причини за дијарејата.

Карактеристиките на извршувањето на тестовите за *C. difficile* кај асимптомните колонизирани пациенти е евалуиран од страна на Terveer и соработниците⁴⁴², при што се компарирани перформансот на комерцијално достапните PCR насочени кон токсинот А и В, комерцијално достапниот enzyme-linked fluorescent assay (ELFA) кон глутамат дехидрогеназа (GDH) и домашен развиен (во самата институција) PCR наспроти златниот стандард на токсиногеничната култура. Тестирани се вкупно 765 примероци од фецес добиени од асимптомни пациенти хоспитализирани во три болници, при што 5,1% од примероците биле позитивни на *C. difficile*, а 3,1% имале токсиген *C. difficile*. GDH ELFA и двата ПЦР тестови демонстрирале висока негативна предиктивна вредност (>99%), но ниска (34,7% за GDH ELFA и 31,9% за комерцијално достапниот PCR тест) позитивна предиктивна вредност, при што е извлечен заклучок дека ваквите карактеристики на перформансот сугерираат на тоа дека овие есеи би можеле да бидат корисни како прв скрининг-тест, но дека ниската позитивна предиктивна вредност не дозволува нивна примена како единствени тестови.

Но, да се вратиме на почетокот од студијата. Преоперативните фактори на ризик за појава на ИОП можат да се предвидат според скорот на индексот на ризик (risk index score) на Националниот систем за надзор над нозокомијалните инфекции во САД (NNIS – National Nosocomial Infections Surveillance system), или иницијално предложен од него. Овој скор е создаден со цел предвидување на ризикот кај хируршките пациенти за добивање и појава на ИОП при широк ранг на хируршки оперативни процедури³⁸². Во скорот се вклучени три фактори на ризик: ASA (American Society of Anesthesiologists) преоперативен скор од 3, 4 или 5; оперативна процедура класифицирана како контаминирана или нечиста-инфицирана; и времетраењето на интервенцијата подолго од t-часови, при што t зависи од извршената оперативна процедура (и кај краниотомиите, на пример, изнесува 4 часа). И покрај тоа што скорот бил потврден во подгрупа од 1.247 пациенти во различни неврохируршки единици, според нашите сознанија до скоро време, тој не е проспективно

валидиран¹³ кај други популации, дури ни во понов извештај на NNIS³⁸³. Сите три компоненти од овој скор се детално анализирани во нашата студија, каде што користевме класификациски систем за оперативните рани, приспособен за неврохирургијата³⁸⁴, каде што во нечисти-инфицирани хируршки процедури биле вклучени хируршките интервенции на мозочен апсцес, субдурален емпием и остеоитис во услови на веќе присутна сепса; во контаминирани, главно пациенти со траума со отворени сложени кранијални фрактури или лацерации на скалпот постари од 4 часа; чисти-контаминирани процедури, влегување во параназални синуси или мастоид, репарација на фрактури врз база на краниумот или пробивање на асептичните хируршки техники; чисти, најголемиот број елективни краниотомии и спинални интервенции.

Во една од најзначајните иницијални проспективни мултицентрични студии во кои се проучуваат факторите на ризик за неврохируршки ИОП по краниотомииите, како најзначајни фактори на ризик за постоперативни ИОП од страна на пациентот (patient-related), во униваријантна анализа се најдени ASA скор поголем од 2, GCS (Glasgow Coma score) при приемот помал од 10, времетраење на хоспитализацијата пред хируршката интервенција пократко од 24 часа или подолго од 6 дена, извршена неодамнешна неврохируршка процедура пред краниотомијата, претходна скорашна антибиотска терапија и извршена хируршка интервенција во една од болниците што била вклучена во студијата¹³. Во истата студија, како фактори на ризик поврзани со процедурата (procedure-related) биле најдени целосно отстранување на косата, отсуство на антимикробна профилакса, времетраење на хируршката интервенција подолго од 4 часа, ургентна хируршка интервенција, операции класифицирани како контаминирани или нечисти-инфицирани, надворешна дренажа на ликвор и рана супсеквентна операција. Во мултиваријантна анализа биле најдени само два независни фактори на ризик за ИОП, односно рана супсеквентна операција (OR, 7,3; 95% CI, 4,4-11,9; $p < 10^{-4}$) и ликвореја (OR, 145; 95% CI, 72-293; $p < 10^{-4}$)¹³. Но, во анализата само на длабоки ИОП (менингитис и апсцес), најдени се помалку статистички сигнификантни фактори на ризик, и тоа, GCS скор

помал од 10 и оперативна интервенција извршена во една од болниците вклучени во студијата, како единствени фактори на ризик поврзани со пациентот (patient-related), односно површината на отстранетите влакна, ургентна интервенција, ликворна дренажа, ликвореја и рана супсеквентна операција, како фактори на ризик поврзани со процедурата (procedure-related). Отсуството на антимикробна профилакса, класата на контаминација и времетраењето на интервенцијата веќе не биле сигнификантен фактор на ризик за длабоките постоперативни ИОП во мултиваријантната, а второто и третото дури ни во униваријантната анализа¹³, што наведува на заклучок дека ризикот за контаминација на ликворот или мозочниот паренхим започнува во текот на хируршката интервенција, но веројатно перзистира и во постоперативниот период, особено во услови на ликворна дренажа или ликвореја. Таквата хипотеза во една студија се поткрепува со бактериолошки наоди при менингитис и мозочните апсцеси каде што доминираат антибиотик-резистентни микроорганизми¹³. Конечно, и покрај тоа што антимикробната профилакса не влијае врз стапката на длабоките ИОП, ефикасно ја намалува вкупната инциденција на инфекциите, главно, како резултат на намалувањето на инцизионалните инфекции. Како независни фактори на ризик за ИОП во мултиваријантната анализа се најдени само два фактори на ризик поврзани со процедурата, со зголемување на стапката на инфекции со многу висок OR, ликвореја и рана супсеквентна операција. Овие фактори не можат да се предвидат во предоперативниот период и веројатно овие фактори ја отсликуваат комплексноста на хируршката интервенција, со што, всушност, и се нагласува важната улога на спроведувањето педантна хемостаза и на техниките за затворање на раната во превенцијата на супсеквентни операции и ликвореја низ дурата и низ кожата. Во студијата на Narotam и соработниците¹²¹ се промовира метод за класификација на контаминацијата на хируршките процедури со користење критериуми што се релевантни за неврохирургијата. По исклучувањето на пациентите со ликвореја и супсеквентна операција од групата „чисти“ (класифицирани како контаминирани) и времетраењето на оперативната интервенција подолго од 2 часа (класифицирани како чисти-

контаминирани), и сознанието дека чистите хируршки интервенции се „вообичаено елективни“ поради што од оваа категорија биле исклучени ургентните, најдена е прогресија во стапките на сепси, од 2,6% во категоријата чисти хируршки до 6,8% при чисти-контаминирани, 9,7% при контаминирани и 9,1% при нечисти-инфицирани¹²¹, што е потврдено како соодветно во евалуацијата на ризикот за инфекции во неврохирургијата¹³.

Алтернативниот метод за преоперативна процена на ризикот за ИОП кај пациентите претставува примената на скорот на индексот на ризик (risk index score) предложен од страна на NNIS³⁸². Овој скор е корисен и употреблив за компарација помеѓу различни хируршки единици или тераписки режими (на пр., компарација на режими за антибиотска профилакса, како што е нашиот случај), но не е најсоодветен и за индивидуална предикција¹³.

Исто така, мора да се забележи дека во литературата се наведуваат, се сугерираат и се презентираат голем број различни фактори на ризик за ИОП во неврохирургијата. Како фактори на ризик за настанување на ИОП, Balch²⁵⁶ и Wright³⁸⁵ ги идентификуваат мултипните операции, ликворејата, времетраењето на оперативната хируршка интервенција, нарушениот сензориум, возраста, примената на кортикостероиди и дијабетесот, по утврдувањето на нивната асоцираност со зголемениот ризик за ИОП. Wright презентира дека алтерираниот сензориум и мултипните операции го зголемуваат ризикот за ИОП, но не наоѓа корелација помеѓу времетраењето на хируршката оперативна интервенција, возраста, дијабетесот и користењето кортикостероиди со постоперативните инфекции³⁸⁵, додека, пак, Balch во својата студија докажува дека мултипните операции и ликворејата го зголемуваат ризикот за ИОП²⁵⁶. Mollman и Haines покажале дека ликворејата, по хируршка интервенција и операција кај пациенти со истовремена инфекција надвор од централниот нервен систем, шесткратно го зголемуваат ризикот за ИОП²⁵³. Mollman и Haines не нашле асоцијација помеѓу времетраењето на хируршката интервенција и ризикот за инфекција²⁵³. Во својата ретроспективна студија, Bloomstedt и

соработниците покажале дека единствен високосигнификантен фактор на ризик за ИОП е постоперативната ликвореја³⁸⁶. Во голема мултицентрична студија, Korinek и соработниците објавуваат дека присуството на ликвореја и супсеквентни операции се независни фактори на ризик, додека, пак, ургентна, чиста-контаминирана и нечисти-инфицирана хируршка интервенција, времетраењето на оперативната интервенција подолго од 4 часа и скорашна неврохируршка интервенција се независни предиктивни фактори на ризик за ИОП¹³. Како сигнификантен фактор на ризик за развој на ИОП се и ASA 2 и чисти-контаминирани рани^{232,122,13}. Narotam презентира метод на класификација на хируршките рани на нечисти-инфицирани, контаминирани, чисти-контаминирани и чисти, со предиктивен ризик за развој на ИОП, при што кај чистите контаминирани рани, предиктивниот ризик за развој на ИОП изнесува од 6% до 9%¹²¹. Мултиваријантната анализа за утврдување независни фактори на ризик покажува дека и извршената хируршка интервенција поради инфекција од страна на хирургот игра улога како фактор на ризик за ИОП. Хируршките интервенции извршени од постар специјалист хирург и инфективните случаи имаат висок OR²³². Нивото на хирургот е поврзано со хируршкото искуство и техниките што се во директна релација со ИОП²³². Другите анализирани фактори, како што се ургентната хируршка интервенција, причината за хируршката интервенција, времетраењето на хируршката интервенција, присуството на страно тело, нивото на хирургот и дренажот не покажале сигнификантна асоцираност со развојот на ИОП²³². Сепак, во други студии е покажано дека подолгото времетраење на оперативната интервенција ја зголемува инциденцијата на ИОП^{13,126,124,387}. Другите фактори на ризик за ИОП, како што се преморбидниот статус на пациентите, ликворејата, постоперативниот мониторинг на интракранијалниот притисок или вентрикуларен дренаж, не се анализирани, а не се анализирани ни примената на кортикостероиди и антибиотската профилакса затоа што, поврзано со вториве, речиси 99% од пациентите примале кортикостероид пократко од една недела и антибиотска профилакса пред хируршката интервенција²³². Blam и соработниците презентираат пониска инциденција на ИОП при

елективните неврохируршки спинални процедури, со двојно зголемување на ИОП кај пациентите третирани поради акутна траума наспроти елективните индикации³⁸⁸. Стапката на ИОП при првата хируршка интервенција калкулирана од пациентите со извршени мултиупни хируршки интервенции е повисока од стапката кај пациентите со извршена само една хируршка интервенција¹²⁷. Ваквиот наод најверојатно се должи на повисокиот морбидитет кај оваа група пациенти (на пр., пациенти кај кои е извршена повторна операција поради хируршки компликации, како хематома, или пациенти со повторни курентни малигни тумори што претходно примале имуносупресивна адјувантна терапија), но можно и поради повторуваните трауми на кожата со потешко заздравување¹²⁷. Неколку студии објавуваат пониски стапки на инфекции при спиналните во однос на кранијалните неврохируршки процедури со ранг од 0,7 до 12%^{198,388,389,390,391}, кои се повисоки при подолгите процедури и инструментираните фузии³⁹². Ниската инциденција на ИОП при спиналните неврохируршки интервенции (0,15%) во една студија делумно се објаснува со преваленција на кратки, неинструментирани процедури, иако таа е дури и пониска од претходно објавените 0,69% за истиот тип процедури¹²⁷. Тапнеу укажува на тоа дека комплексните краниотомии за отстранување тумор се во корелација со повисок ризик за инфекција⁴. Choux и соработниците предлагаат изведувањето на операциите со повисок ризик за ИОП да се врши порано наутро за да се одбегне можноста за загрозување и намалување на стерилноста во операционите сали³⁹³, што е спротивно на наодите на Valentini и соработниците¹²⁷, кои регистрираат повисока инциденција на ИОП по операциите извршени пред 13 часот, што го објаснуваат со покомплексниот микс (case mix) кај пациентите третирани во утринските часови (претпладне). Всушност, поголемата хируршка комплексност и временски подолготрајните хируршки интервенции би можеле да бидат во корелација со полоши невролошки резултати, со тоа што овие би го зголемиле ризикот за инфекции во други органи, кои, од своја страна, подоцна можат да потпомогнат ИОП. Кога станува збор за постоперативните неврохируршки инфекции, кои впрочем се одликуваат со висок морбидитет и се меѓу најзагрозувачките

инфекции по животот на пациентите, треба да се забележи дека еден од пионерите што се обидуваа да ги превенираат без преголема примена на лекови бил Malis¹⁵, кој ги презентира ефектите на локална и периперативна антибиотска профилакса при чисти неврохируршки процедури уште во 1979 година. За истакнување, во контекст на антиминобната периперативна профилакса, е податокот за отсуство на сигнификантна разлика помеѓу ултракратката периперативна и попролонгираната профилакса при чистите неврохируршки процедури³⁹⁴.

Во неодамнешната студија на Kourbeti и соработниците³⁹⁵, кај случаите со менингитис, временскиот период од изведувањето на хируршката интервенција до лумбалната пункција изнесувал средно 6,5 дена. Индивидуални варијабли, статистички сигнификантни на ниво $p < 0,05$, биле женскиот пол, периперативна примена на кортикостероиди, подолгото времетраење на оперативната интервенција, присутната ликвореја, хоспитализацијата во единица за интензивна нега, употребата на централна линија и употребата на вентрикуларен дренаж, иако присуството на дренаж, во целина, не било асоцирано со развојот на менингитис. Присуството на друга ИОП било асоцирано со ризик за менингитис ($p < 0,001$), па 41% од пациентите со друга ИОП исто така развиле менингитис³⁹⁵. Ургентниот статус на процедурата (ургентна или не), временскиот период до извршувањето на оперативната интервенција и присуството на фрактура на черепот во оваа студија не биле асоцирани со развојот на менингитис. Поголема веројатност за развој на ИОП имале пациентите со отворена траума ($p = 0,02$), кои исто така имале и поголем ризик за менингитис (14% наспроти 5%), но ваквата асоцијација не достигнала статистичка сигнификантност ($p = 0,16$). Вкрстувањето на синус во текот на процедурата, исто така не било асоцирано со развојот на менингитис ($p = 0,23$)³⁹⁵. Во посочената проспективна студија³⁹⁵, примената на стероиди периперативно достигнала статистичка сигнификантност, што не било случај во претходните студии со посткраниотомни менингити^{260,274,13,126,122,396,253,266,397,265}. Ефектот на стероидите кај

пациентите со извршена неврохируршка процедура различно се презентира³⁹⁸, а во некои студии воопшто и не е одделно анализиран^{260,13,126}. Walcott и соработниците сметаат дека за ретките настани, како што се инфекциите во неврохирургијата, тешко може да се постигне доказ за асоцираноста на одредени варијабли³⁹⁹. Во студијата на Erman²⁷⁴, периперативната примена на стероиди не остана независен фактор на ризик за развој на ИОП во мултиваријантната анализа²⁷⁴. Во проспективната студија на Reichert³⁹⁷ и ретроспективната студија на Kourbeti³⁹⁶ во анализа на факторите на ризик, асоцирани со менингитисите по краниотомии, администрацијата на кортикостероиди не достигнала статистичка сигнификантност. Во студиите во кои кортикостероиди биле администрирани на пациентите со извршена имплантација на субдурални електроди, тие немале ефект врз инциденцијата на инфекции^{400,401}. McPhee и соработниците³⁹⁸ регистрираат сигнификантен пораст на постоперативните инфекции на оперативните рани со примената на кортикостероиди во услови на спинални операции поради метастази, но не наведуваат ништо за ефектите врз развојот на менингитис, додека, пак, Shinoura и соработниците⁴⁰² не успеваат да докажат дека примената на кортикостероиди претставува сигнификантен фактор кај пациентите со извршена краниотомија поради тумор на мозокот.

Од сето погоре наведено, можеме да заклучиме дека можноста за точна квантификација на ризикот за појава на постоперативни ИОП, и тоа уште преоперативно, е исклучително важна и корисна најмалку од две причини, прво, поради тоа што детерминирањето на веројатноста за појава на ИОП кај еден пациент е есенцијално за носење одлука дали одредена превентивна стратегија (како, на пример, профилактичките антибиотици) би се применила, имајќи предвид дека веројатноста за бенефит од таквата стратегија кај одреден специфичен пациент е инверзно асоцирана со базичниот ризик за појава, и, второ, поради тоа што еден прецизен модел на ризик дава можност за компарација на стапките на ИОП помеѓу институциите и давателите на услуги индивидуално, но, исто така, и помеѓу два периоди (како, на пример,

пред и по имплементацијата на нова/-и стратешка/-и мерка/-и) во една институција. А, да не заборавиме и дека стапките на ИОП и, воопшто, нозокомијалните инфекции во целина се важен и мошне чувствителен индикатор и мерка за квалитетот на укажаната здравствена заштита. Во тој контекст, мора да се напоми дека има голем број публикувани модели на ризик за ИОП што се специфични за различни типови хируршки процедури²³⁹. Една од најчесто користените алатки за предвидување на ризикот за ИОП кај широк ранг хируршки процедури, вклучително и неврохируршките, претставува Базичниот индекс на ризик за ИОП на Националниот систем за надзор над нозокомијални инфекции на CDC Центарот на САД (National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Basic SSI Risk Index)³⁸². Меѓутоа, овој модел има неколку ограничувања, од кои најважни се: малиот број потенцијални финални скорови (од 0 до 4; со што се лимитира неговата дискриминаторска можност), непрецизноста на валидацијата со еднаква тежина на трите компоненти на моделот и неможноста за стратификација на ризикот кај различни специфични хируршки процедури^{443,444}. Во интерес на корекцијата на ваквите недостатоци, развиени се и понови модели, како што е моделот на Ми и соработниците⁴⁴⁵ што креираше 39 модели специфични по својата процедура со повеќе екстензивни кандидат-варијабли со поголеми с-статистички вредности, споредено со NNIS Basic SSI Risk Index-от (средна вредност 0,67 наспроти 0,60), но со сè уште слаби дискриминаторски можности, и, интерно валидираниот модел на Van Walraven и соработниците²³⁹ за предикција за развој на ИОП во текот на 30 дена по хируршката интервенција со процена на ризикот за ИОП за секој индивидуален пациент одделно преку сопствена развиена веб-страница со примена на бод-систем (систем на бодување) креиран специфично за тој модел. Со оглед на посочените слабости на едните и комплексноста (па и компатибилноста) на другите, а во услови кога како единствена цел во дизајнот на оваа студија е поставена компарацијата на ефикасноста на два специфични режими на периперативна антимикробна профилакса во превенција на постоперативните ИОП, сите асоцирани релевантни варијабли откриени во литературата, поврзани со ризикот за појава на ИОП и користени како

компоненти или дел од погоре наведените модели ние ги анализираваме индивидуално.

Кластерот со поголема процентуална застапеност на ИОП во првиот дел од студијата кај 40 пациенти со извршени неврохируршки оперативни процедури на Клиниката за неврохирургија во Скопје (трудот е во печат), во вака поставена компаративна рандомизирана проспективна студија дизајнирана на 200 пациенти, во услови кога сите постапки се еднакви, стандардизирани, покрај со различната возрасна структура на пациентите (со вклучена педијатриска популација што, впрочем, и глобално манифестира поголема диспозиција кон ИОП), може да се објасни и со сезонските климатски временски варијации (првенствено температура и влажност), кои во РМ се значително изразени во текот на годината што, секако, не беше поставено како предмет за анализа во оваа студија, но останува како важен предизвик за натамошни проучувања. Имено, иако поврзаноста на временскиот период од годината со инфекциите на оперативното поле по неврохируршките процедури не е доволно проучена, се наведува дека стапката на ИОП по извршените неврохируршки процедури (примарно спинални) во текот на летните месеци е поголема и се поврзува токму со климатските разлики^{403,404,405,406}, но и со ангажман на помалку искусен медицински персонал, примарно стажанти (т.н. „July effect“)^{403,407}. Поврзаноста помеѓу сезоната, искуството на хирургот и ризикот за ИОП е комплексна и контроверзна⁴⁰⁸. Генерално, преваленцијата на некои бактериски инфекции е асоцирана со сезоната во годината. На пример, инфекциите предизвикани од грам-негативни бактерии, како што се *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter cloacae* се јавуваат почесто во жешките летни и есенски месеци отколку во другите периоди од годината^{409,410,411,412,413}. Исто така, кожните и мекоткивните инфекции предизвикани од *Staphylococcus aureus* се почести во лето, додека, пак, пневмониите предизвикани од метицилин-резистентен *S. aureus* (MRSA) во зима^{414,415,416}. Помалку искусните хирурзи имаат повисока стапка на хируршки

компликации^{417,418}. Помалку искусниот хируршки персонал може да има повисоки стапки на ИОП во текот на првите неколку месеци обука^{419,420,421,422}, а познато е дека доколку се вклучи и престој, стапката на ИОП по општите (5,34 од 100 процедури) и васкуларните (3,47 од 100 процедури) хируршки процедури е повисока за 21,2% ($p < 0,0001$)⁴²³. Асоцијацијата помеѓу новиот персонал и зголемениот ризик за несакан исход е означен како „Јулски ефект“ („July effect“)⁴⁰⁴. Сезонскиот карактер на ИОП по неврохируршките процедури е анализиран во прилично мал број студии. Во студија на над 8.100 спинални хируршки процедури во периодот од 2005 до 2009 година, во терцијарна универзитетска институција е покажана статистички сигнификантно повисока стапка на ИОП во текот на летните месеци, од јули до септември ($p = 0,03$), која била повеќе од двојно повисока кога помалку искусниот персонал во јули ($p = 0,02$) бил спореден со поискусниот во јуни⁴⁰³, па авторите не можеле да определат дали повисоката стапка на ИОП регистрирана во текот на летниот период се должи на искуството на персоналот или на сезонските варијации. Во студија на вкупно 642 ИОП регистрирани по 57.559 спинални неврохируршки процедури во текот на 6-годишен период (вкупна стапка 1,11 од 100 процедури), во неуниверзитетска болница на секундарно ниво е покажано дека стапката на ИОП по спиналните процедури е највисока во текот на летните месеци и дека тие се предизвикани од грам-позитивните коки, примарно *S. aureus*⁴⁰³. Треба да се има предвид дека и неколку други нехируршки инфекции на *S. aureus* достигнуваат пик во текот на летните месеци⁴⁰³, но и дека во 76% од студиите (систематски преглед на епидемиологијата на *S. aureus*) инфекциите на *S. aureus* или колонизациите варираат во зависност од сезоната⁴¹⁰. Во студиите во кои специфично се адресирани кожните и мекоткивните инфекции се нотира повисока стапка меѓу летните и есенските месеци, а во прилог на тоа е и анализата на серија од 51.287 педијатриски кожни и мекоткивни инфекции во која е покажана највисока стапка на инфекции на *S. aureus* во летните месеци⁴²⁴. Сезонските варијации на инфекциите на *S. aureus* се должат на неколку причини што може да се објаснат првенствено со наодот на статистички сигнификантната корелација помеѓу температурата и влажноста со

кожните и мекоткивните инфекции на *S. aureus*⁴²⁴, сигнификантно поголема бактериска популација на *S. aureus* на кожата во текот на жешките и влажни месеци⁴²⁵, контактите кожа со кожа што играат значајна улога во нозокомијалната трансмисија на *S. aureus* со зголемена фреквенција во текот на доцните летни месеци⁴²⁶, дисрупција (повреда) на кожата при контактни спортови и каснувања од инсекти што настануваат во текот на летото и што може да доведат до инфекции на *S. aureus*⁴²⁷, како и повисока стапка на приеми поврзани со трауми во летните месеци што исто така претставуваат важен фактор на ризик за ИОП⁴⁰³. Изненадува наодот во една студија на неконклузивна корелација помеѓу инфекциите предизвикани од грам-негативни бацили и сезоната⁴⁰⁴, иако во неколку други студии се наведува пораст на инфекциите на крвотокот, уринарниот тракт и перитонитис асоциран со дијализа, предизвикани од грам-негативни бацили во жешките летни месеци^{428,429,430}. Се претпоставува дека факторите на ризик за пораст на инфекциите предизвикани од грам-негативни бацили во летните месеци се, генерално, исти или слични со факторите на ризик за инфекциите на *S. aureus*, вклучително и температура, влага и можното однесување на луѓето (на пр., навики за режим на исхрана и рекреативни активности)^{414,431,432,409}. На пример, инциденцијата на инфекции на *Pseudomonas aeruginosa* во еден терцијарен медицински центар со 660 кревети во Бразил се зголемила со климатските промени; инфекциите на уринарниот тракт биле асоцирани со повисоки врнежи ($p=0,04$) и температура ($p=0,02$), а интрахоспиталната пневмонија со влажноста ($p=0,03$) и врнежите ($p=0,03$)^{412,413}. Останува нејасно зошто стапката на ИОП предизвикана од *S. aureus* во една студија се зголемила во летните месеци, додека, пак, стапката на ИОП предизвикани од грам-негативните бацили не се зголемила⁴⁰⁴. Покрај сето погоре наведено, мора да се потенцира и дека во летните месеци, веројатноста за ургентни хируршки процедури и подолготрајни (временски) интервенции е поголема, а тие параметри се јасно асоцирани со поголем ризик за ИОП. Потребно е посистематично испитување на преоперативните, интраоперативните и постоперативните фактори што би можеле да бидат предмет на сезонски промени⁴⁰⁶, па, во тој контекст, од **преоперативните** варијабли,

фактори што би можеле да бидат асоцирани со поголемо бактериско оптоварување на кожата на пациентите во текот на жешките и влажни месеци⁴⁰⁵, како што е ексцесивната перспирација⁴³³, би требало да се проанализираат во повеќе детали. За надминување на овој проблем се препорачува стандардизиран скрининг и/или деколонизација, поврзани со „носителство“ на *Staphylococcus aureus*, како и практикување рутинска антисептична преоперативна хигиена на телото („бањање“) од страна на пациентите во рамките на 24 часа пред хируршката интервенција^{434,435}. Покрај тоа, од голема полза би можело да биде и пријавувањето на пациентите кај кои е извршена хируршката интервенција „истиот ден“ (т.е. хоспитализирани на денот на изведувањето елективната хируршка интервенција) наспроти тие што веќе биле хоспитализирани во текот на ≥ 1 ден пред операцијата⁴⁰⁶. Во 1998 година, во време кога сè поголем (растечки) број хируршки процедури биле изведувани на денот на приемот (хоспитализацијата) или амбулантски (без хоспитализација), кај пациентите со извршена спинална хируршка интервенција врз база на процедура „истиот ден“ во текот на „жешките месеци“ (од април до септември) била регистрирана сигнификантно повисока стапка на ИОП, што не било случај во „студените месеци“ (од октомври до март), споредено со веќе хоспитализираните пациенти во текот на ≥ 1 ден. Ваквиот наод бил забележан и покрај тоа што во хируршката група кај која процедурата била извршена истиот ден, нивниот хируршки индекс на ризик NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance System) бил понизок⁴³⁶. Базирано врз ваквиот наод, поставена била хипотеза дека кај пациентите без преоперативен болнички престој, важен контрибутивен фактор би можела да биде субоптималната хигиена на кожата како резултат на (можно) помалата веројатност за соодветно миене (подготовка) на телото, особено грбот, ноќта пред оперативната интервенција⁴³⁶. Покрај тоа, постои можност и дека очекуваното зголемување на перспирацијата на пациентите (особено со инволвирање на грбот за време на транспортот или возењето автомобил до болницата) би можело да игра некаква улога⁴³⁶. Интересно е да се забележи дека три од четирите студии во кои се демонстрира сезонскиот карактер на ИОП вклучувале спинални процедури^{403,404,436}, при што, по

однос на индивидуалните хируршки процедури, сигнификантно асоцирани со повисоки стапки на ИОП во текот на летните месеци биле само ламинектомиите. Хируршките спинални фузии исто така биле асоцирани со повисоки стапки на ИОП во текот на летните месеци, но кај нив не е постигната статистичка сигнификантност⁴⁰⁵. Другите преоперативни фактори, како што се тајмингот на администрацијата на антибиотската профилакса и антисептичната подготовка на оперативното поле (местото на оперативната интервенција), може да бидат предмет на сезонските варијации во помала мера, па со нив не може да се објасни ексцесивниот број на ИОП во текот на летните месеци⁴⁰⁶. Од потенцијалните **интраоперативни** фактори, не може да се игнорира значењето на вештината и искуството на хирургот. Покрај тоа, треба да се има предвид и можноста за поизразено потење на персоналот, особено на хирургот, како потенцијален фактор било преку директен контакт на потта со раната на пациентот, било поради зголемено расејување на микроорганизмите кај присутните во операционата сала со перспирацијата⁴³⁷. Во однос на **постоперативните** варијабли, мора да се потенцира дека тие услови што доведуваат до прекумерен (ексцесивен) пораст на кожните патогени за време на преоперативниот период може да играат важна улога во контаминацијата на раната и постоперативно додека заздравува раната⁴³⁸. Интересен е податокот дека во една проспективна студија во кардиохирургијата е покажана слична редукција на стапката на суперфицијалните (но не и длабоките или орган/простор) ИОП, независно од тоа дали режимот со хлорхексидинско бањање на телото и назално администрирана маст на мупироцин биле иницирани пред или по хируршката интервенција⁴³⁵. Ваквиот наод ја поткрепува потенцијалната улога на постоперативната контаминација на хируршките оперативни рани во предизвикувањето на суперфицијалните ИОП⁴³⁸. Поврзано со ваквиот заклучок, оправдано и корисно се чини пријавувањето на суперфицијалните, длабоките и орган/простор ИОП и нивните стапки да биде разделено за да се утврди дали ваквите сезонски варијации еднакво ги засегаат сите овие ИОП⁴⁰⁶.

ЗАКЛУЧОК

Ниту еден од компарираните антибиотици, со цефуроксим и цефтриаксон, не е супериорен во однос на другиот во превенција на постоперативните инфекции на оперативно поле. Сепак, регистрирани разлики во однос на нивната ефикасност во превенцијата на постоперативни инфекции на оперативно поле, иако статистички несигнификантно, дава можност, на поголема серија анализирани пациенти, таквото ниво на значајност да добие поинаков изглед, особено доколку се одделат, на пример, ургентните од елективни или кранијални од спинални неврохируршки процедури.

Периоперативната антимикуробна профилакса со церфуроксим резултира со статистички сигнификантно поголема стапка на постоперативни краткотрајни самограничувачки дијареи. Ваквата невообичаена и неочекувана несакана реакција што досега не била регистрирана во литературата би можела да се објасни со комплексна релација помеѓу генезата на лекот и специфичната мешавина од пациенти, достигната во една вака поставена рандомизирана студија.

Периоперативната антимикуробна профилакса со цефуроксим или цефтриаксон во склоп на реализираните кранијални и спинални неврохируршки оперативни процедури на Клиниката за неврохирургија резултира со ризик за појава на постоперативни инфекции на оперативно поле во 1,98%, за дадениот специфичен профил и за комплексноста.

Лимитирачки фактори се релативно малиот број пациенти, ширината со која се опфатени сите неврохируршки оперативни процедури (без насоченост, на пример, само кон кранијални или спинални, елективни или ургентни или слично), што ја отежнува генерализацијата на добиените резултати и го одразува карактерот на дадениот проучуван профил на специфичност и комплексност.

Добиените резултати ќе послужат како репер за понатамошни проучувања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weinstein L: The chemoprophylaxis of infection, *Ann Intern Med* 1955; 43(2):287-98
2. Savitz SI, Rivlin MM, Savitz MH: The ethics of prophylactic antibiotics for neurosurgical procedures, *J Med Ethics* 2002; 28(6):358-63
3. Geraghty J, Feely M: Antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A randomized controlled trial, *J Neurosurg* 1984; 60(4):724-6
4. Tenney JH, Vlahov D, Salcman M, Ducker TB: Wide variation in risk of wound infection following clean neurosurgery. Implications for perioperative antibiotic prophylaxis, *J Neurosurg* 1985; 62(2):243-7
5. Young RF, Lawner PM: Perioperative antibiotic prophylaxis for prevention of postoperative neurosurgical infections. A randomized clinical trial, *J Neurosurg* 1987; 66(5):701-5
6. Bullock R, Van Dellen JR, Ketelbey W, Reinach SG: A double-blind placebo-controlled trial of perioperative prophylactic antibiotics for elective neurosurgery, *J Neurosurg* 1988; 69(5):687-91
7. Bohmfalk GL: Efficacy of antibiotic prophylaxis (letter), *Neurosurgery* 1989; 25:316
8. Smith J, Finn A: Antimicrobial prophylaxis, *Arch Dis Child* 1999; 80:388-92
9. Shapiro M, Wald U, Simchen E, Pomeranz S, Zagzag D, Michowiz SD, Samuel-Cahn E, Wax Y, Shuval R, Kahane Y: Randomized clinical trial of intraoperative antimicrobial prophylaxis of infection after neurosurgical procedures, *J Hosp Infect* 1986; 8(3):283-95
10. Malis LI: Intraoperative antibiotic prophylaxis (letter), *Surg Neurol* 1997; 47:481
11. Savitz SI, Lee LV, Goldstein HB, Savitz MH: Investigations of the bacteriologic factors in cervical disk surgery, *Mt Sinai J Med* 1994; 61(3):272-5
12. Price DJ, Sleight JD: Control of infection due to *Klebsiella aerogenes* in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics, *Lancet* 1970; 2(7685):1213-15
13. Korinek AM: Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: A prospective multicenter study of 2944 patients. The French study group of neurosurgical infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord service epidemiologie hygiene et prevention. *Neurosurgery* 1997; 41(5):1073-81
14. Levy SB: The challenge of antibiotic resistance, *Sci Am* 1998; 278(3):46-53
15. Malis LI: Prevention of neurosurgical infection by intraoperative antibiotics, *Neurosurgery* 1979; 5(3):339-43
16. Savitz SI, Savitz MH, Goldstein HB, Mouracade CT, Malangone S: Topical irrigation with polymyxin and bacitracin for spinal surgery, *Surg Neurol* 1998; 50(3):208-12
17. Odio C, Mohs E, Sklar F, Nelson JD, McCracken GH Jr: Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures, *Am J Dis Child* 1984; 138(1):17-9
18. Mayhew JF, Deutsch S: Cardiac arrest following administration of vancomycin, *Canad Anaesth Soc J* 1985; 32(1):55-65
19. Savitz MH, Katz SS: Rationale for prophylactic antibiotics and neurosurgery. *Neurosurgery* 1981; 9(2):142-4
20. Pons VG, Denlinger S, Guglielmo B, Octavio J, Flaherty J, Derish PA, Wilson CB: Ceftizoxime versus vancomycin and gentamicin in neurosurgical prophylaxis: a randomized, prospective, blinded clinical study, *Neurosurgery* 1993; 33(3):416-23

21. Van Ek B, Dijkmans B, van Dulken H, van Furth R: Antibiotic prophylaxis in craniotomy: a prospective double-blind placebo controlled study, *Scand J Infect Dis* 1988; 20(6):633-9
22. Djindjian M, Lepresle E, Homs J: Antibiotic prophylaxis during prolonged clean neurosurgery. Results of a randomized double-blind study using oxacillin, *J Neurosurg* 1990; 73(3):383-6
23. Savitz MH, Malis LI: Prophylactic clindamycin for neurosurgical patients, *N Y State J Med* 1976; 76(1):64-7
24. Barker II FG: Efficacy of prophylactic antibiotic for craniotomy: A meta-analysis, *Neurosurgery* 1994; 35(3):484-92
25. Gaillard T, Gilsbach JM: Intra-operative antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A prospective, randomized, controlled study on cefotiam, *Acta Neurochir* 1991; 113(3-4):103-9
26. Josefson D: Breast cancer trial stopped early, *Brit Med J* 1998; 316:1187
27. Morely TP, ed. *Current controversies in neurosurgery*, Philadelphia: WB Saunders, 1976:647
28. Cushing H: Concerning the results of operations for brain tumors, *JAMA* 1915; 64(3):189-95
29. Peter JC: Intraoperative antibiotic prophylaxis (letter), *Surg Neurol* 1997; 47:481-3
30. Edmiston CE, Krepel C, Kelly H., Larson J, Andris D, Hennen C, Nakeeb A, Wallace JR: Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: Do we achieve therapeutic levels? *Surgery* 2004; 136(4):738-47
31. Pappas PG, Silveira FP and the AST Infectious Diseases Community of Practice: Candida in solid organ transplant recipients, *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 4):S173-9
32. Zelenitsky SA, Silverman RE, Duckworth H, Harding GK: A prospective, randomized, double-blind study of single high dose versus multiple standard dose gentamicin both in combination with metronidazole for colorectal surgical prophylaxis, *J Hosp Infect* 2000; 46(2):135-40
33. Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE: Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: An association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy, *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(9):3026-30
34. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP: Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Clin Infect Dis* 2009; 49(3):325-7
35. Alphonso N, Anagnostopoulos PV, Scarpace S, Weintrub P, Azakie A, Raff G, Karl TR: Perioperative antibiotic prophylaxis in pediatric cardiac surgery, *Cardiol Young* 2007; 17(1):12-25
36. Maher KO, VanDerElzen K, Bove EL, Mosca RS, Chenoweth CE, Kulik TJ: A retrospective review of three antibiotic prophylaxis regimens for pediatric cardiac surgical patients, *Ann Thorac Surg* 2002; 74(4):1195-200
37. Kato Y, Shime N, Hashimoto S, Nomura M, Okayama Y, Yamagishi M, Fujita N: Effects of controlled perioperative antimicrobial prophylaxis on infectious outcomes in pediatric cardiac surgery, *Crit Care Med* 2007; 35(7):1763-8
38. Haessler D, Reverdy ME, Neidecker J, Brule P, Ninet J, Lehot JJ: Antibiotic prophylaxis with cefazolin and gentamicin in cardiac surgery for children less than ten kilograms, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17(2):221-5
39. Vargas MR, Danton MH, Javaid SM, Gray J, Tobin C, Brawn WJ, Barron DJ: Pharmacokinetics of intravenous flucloxacillin and amoxicillin in neonatal and infant cardiopulmonary bypass surgery, *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(2):256-60

40. Milstone AM, Budd A, Shepard JW, Ross T, Aucott S, Carroll KC, Perl TM: Role of decolonization in a comprehensive strategy to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the neonatal intensive care unit: An observational cohort study, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):558-60
41. Chua AN, Goldstein SL, Bell D, Brewer ED: Topical mupirocin/sodium hypochlorite reduces peritonitis and exit-site infection rates in children, *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(12):1939-43
42. Paglialonga F, Esposito S, Edefonti A, Principi N: Catheter-related infections in children treated with hemodialysis, *Pediatr Nephrol* 2004; 19(12):1324-33
43. Shiojima T, Ohki Y, Nako Y, Morikawa A, Okubo T, Iyobe S: Immediate control of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit, *J Infect Chemother* 2003; 9(3):243-7
44. Romance L, Nicolle L, Ross J, Law B: An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric hospital – how it got away and how we caught it, *Can J Infect Control* 1991; 6(1):11-3
45. Hayakawa T, Hayashidera T, Katsura S, Yoneda K, Kusunoki T: Nasal mupirocin treatment of pharynx-colonized methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Preliminary study with 10 carrier infants, *Pediatr Int* 2000; 42(1):67-70
46. Liu CC, Hor LI, Wu YH, Huang AH, Lin CH, Chuang YC: Investigation and elimination of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit, *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi (Chinese Medical Journal)* 1993; 34(4):285-93
47. Nateghian A, Taylor G, Robinson JL: Risk factors for surgical site infections following open-heart surgery in a Canadian pediatric population, *Am J Infect Control* 2004; 32(7):397-401
48. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE, Wright C, Ma A, Carr K, Red L: Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: Baseline results from National Surgical Infection Prevention Project, *Arch Surg* 2005; 140(2):174-82
49. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al., *Circulation* 2007; 116:1736-54
50. National Healthcare Safety Network. Patient safety component manual: surgical site infection (SSI) event. www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf (accessed 2017 Apr 4)
51. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, 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
52. National Healthcare Safety Network. Patient safety component manual: key terms. www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/16pscKeyTerms_current.pdf (accessed 2017 Apr 4)
53. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR: Guideline for prevention of surgical site infection, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(4):250-78
54. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA: CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting, *Am J Infect Control* 2008; 36(5):309-32
55. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, Calfee DP, Coffin SE, Dubberke ER, Fraser V, Gerding DN, Griffin FA, Gross P, Klompas M, Lo E, Marschall J, Mermel LA, Nicolle L, Pegues DA, Perl TM, Saint S, Salgado CD, Weinstein RA, Wise R, Yokoe DS: Strategies to prevent surgical site infection in acute care hospitals, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(Suppl 1):S51-61
56. Ehrenkranz NJ, Pfaff SJ: Mediastinitis complicating cardiac operations: Evidence of postoperative causation, *Rev Infect Dis* 1991; 13(5):803-14

57. Bowater RJ, Stirling SA, Lilford RJ: Is antibiotic prophylaxis in surgery a generally effective intervention? Testing a generic hypothesis over a set of meta-analyses, *Ann Surg* 2009; 249(4):551-6
58. Alerany C, Company D, Monerde J, Semeraro C: Impact of local guidelines and an integrated dispensing system on antibiotic prophylaxis quality in a surgical centre, *J Hosp Infect* 2005; 60(2):111-7
59. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ: Antibiotic stewardship implementation in the EU: The way forward, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7(10):1175-83
60. Voit SB, Todd JK, Nelson B, Nyquist AC: Electronic surveillance system for monitoring surgical antimicrobial prophylaxis, *Pediatrics* 2005; 116(6):1317-22
61. Gorbach SL, Condon RE, Conte JE Jr, Kaiser AB, Ledger WJ, Nichols RL: Evaluation of new anti-infective drugs for surgical prophylaxis, *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1):S313-38
62. Kallman J, Friberg O: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery – general principles, *Acta Path Microbiol Immunol Scand (APMIS)* 2007; 115(9):1012-5
63. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK; for the National Healthcare Safety Network Team and participating National Healthcare Safety Network facilities: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(11):996-1011
64. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System: Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli, *Clin Infect Dis* 2005; 41(6):848-54
65. Weigelt JA, Lipsky BA, Tabak YP, Derby KG, Kim M, Gupta V.: Surgical site infections: Causative pathogens and associated outcomes, *Am J Infect Control* 2010; 38(2):112-20
66. Bratzler DW, Houck PM, for the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup: Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the national surgical infection prevention project, *Clin Infect Dis* 2004; 38(12):1706-15
67. Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB: Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: A meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2004; 38(10):1357-63
68. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, Bar-EI Y, Adler Z, Kertzman V, Cohen O, Milo S: Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(2):326-32
69. Bull AL, Worth LJ, Richards MJ: Impact of vancomycin surgical prophylaxis on the development of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* surgical site infections: Report from Australian surveillance data (VICNISS), *Ann Surg* 2012; 256(6):1089-92
70. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, Jensen BJ, Killgore G, Tenover FC, Kuehnert MJ: Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004, *J Infect Dis* 2008; 197(9):1226-34
71. Milstone AM, Carroll KC, Ross T, Shangraw KA, Perl TM: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in pediatric intensive care unit, *Emerg Infect Dis* 2010; 16(4):647-55
72. Lo WT, Wang CC, Lin WJ, Wang SR, Teng CS, Huang CF, Chen SJ: Changes in the nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children: 2004-2009, *PloS One* 2010; 5(12):e15791

73. Roberts NJ, Douglas RG: Gentamicin use and Pseudomonas and Serratia resistance: Effect of a surgical prophylaxis regimen, *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13(2):214-20
74. Kreisel D, Savel TG, Silver AL, Cunningham JD: Surgical antibiotic prophylaxis and Clostridium difficile toxin positivity, *Arch Surg* 1995; 130(9):989-93
75. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolin R, de Lalla F: Prospective study of Clostridium difficile intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis surgery, *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(1):208-10
76. Jobe BA, Grasley A, Deveney KE, Deveney CW, Sheppard BC: Clostridium difficile colitis: An increasing hospital-acquired illness, *Am J Surg* 1995; 169:480-3
77. Sastray V, Brennan PJ, Levy MM: Vancomycin-resistant enterococci: An emerging problem in immunosuppressed transplant recipients, *Transplant Proc* 1995; 27:954-5
78. Rhinehart E, Smith NE, Wennersten C, Gorss E, Freeman J, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, Goldmann DA: Rapid dissemination of beta-lactamase producing aminoglycoside resistant Enterococcus faecium among patients and staff on an infant-toddler surgical ward, *N Engl J Med* 1990; 323(26):1814-8
79. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, Clifford McDonald L, Pepin J, Wilcox MH: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Disease Society of America (IDSA), *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):431-55
80. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW: Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy, *JAMA* 2001; 285(19):2498-505
81. Frumin J, Gallagher JC: Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: What are the chances? *Ann Pharmacother* 2009; 43(2):304-15
82. Cunha BA: Antibiotic selection in the penicillin-allergic patient, *Med Clin North Am* 2006; 90:1257-64
83. Pichichero ME: Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: A paradigm shift, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57(3):13s-18s
84. Galandiuk S, Polk HC Jr, Jagelman DG, Fazio VW: Reemphasis of priorities in surgical antibiotic prophylaxis, *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169(3):218-22
85. DiPiro JT, Vallner JJ, Bowden TA, Clark BA, Sisley JF: Intraoperative serum and tissue activity of cefazolin and cefoxitin, *Arch Surg* 1985; 120(7):829-32
86. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection, *N Engl J Med* 1992; 326(5):281-6
87. Garey KW, Dao T, Chen H, Amrutkar P, Kumar N, Reiter M, Gentry LO: Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and risk of surgical site infection, *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(3):645-50
88. Steinberg JP, Braun BI, Hellinger WC, Kusek L, Bozikis MR, Bush AJ, Dellinger EP, Burke JP, Simmons B, Kritchevsky SB, Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors (TRAPE) Study Group: Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infection: Results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors, *Ann Surg* 2009; 250(1):10-6
89. Van Kasteren ME, Mannien 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(7):921-7
90. Soriano A, Bori G, Garcia-Ramiro S, Martinez-Pastor JC, Miana T, Codina C, Macule F, Basora M, Martinez JA, Riba J, Suso S, Mensa J: Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia, *Clin Infect Dis* 2008; 46(7):1009-14

91. Weber WP, Marti WR, Zvahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, Fueglistaler P, Bolli M, Trampuz A, Oertli D, Widmer AF: The timing of surgical antimicrobial prophylaxis, *Ann Surg* 2008; 247(6):918-26
92. Dellinger EP: What is the ideal time for administration of antimicrobial prophylaxis for a surgical procedure? *Ann Surg* 2008; 247(6):927-8
93. Goldman DA, Hopkins CC, Karchmer AW, Abel RM, McEnany MT, Akins C, Buckley MJ, Moellering RC Jr: Cephalotin prophylaxis in cardiac valve surgery: A prospective double-blind comparison of two-day and six-day regimen, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73(3):470-9
94. Platt R, Munoz A, Stella J, VanDeventer S, Koster JK Jr: Antibiotic prophylaxis for cardiovascular surgery: Efficacy with coronary artery bypass, *Ann Intern Med* 1984; 101(6):770-4
95. Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV: Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients, *Surgery* 1989; 106(4):750-6
96. Falagas ME, Karageorgopoulos DE: Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults, *Lancet* 2010; 375(9710):248-51
97. Pai MP, Bearden DT: Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Pharmacotherapy* 2007; 27(8):1081-91
98. Koopman E, Nix DE, Erstad BL, Demeure MJ, Hayes MM, Ruth JT, Matthias KR: End-of-procedure cefazolin concentrations after administration for prevention of surgical-site infection, *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64(18):1927-34
99. Anaya DA, Dellinger EP: The obese surgical patient: A susceptible host for infection, *Surg Infect* 2006; 7(6):473-80
100. Waisbren E, Rosen H, Bader AM, Lipsitz SR, Rogers SO Jr, Eriksson E: Percent body fat and prediction of surgical site infection, *J Am Coll Surg* 2010; 210(4):381-9
101. Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, Jacobs M, Fernando H, Bridges C.: The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice, *Ann Thorac Surg* 2007; 83(4):1569-76
102. Zanetti G, Giardina R, Platt R: Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery, *Emerg Infect Dis* 2001; 7(5):828-31
103. Scher KS: Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis, *Ann Surg* 1997; 63(1):59-62
104. 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, *Clin Ther* 2004; 26(2): 271-81
105. Morita S, Nishisho I, Nomura T, Fukushima Y, Morimoto T, Hiraoka N, Shibata N.: The significance of the intraoperative repeated dosing of antimicrobials for preventing surgical wound infection in colorectal surgery, *Surg Today* 2005; 35(9):732-8
106. Antimicrobial prophylaxis for surgery, *Treat Guidel Med Lett* 2009; 7(82):47:52
106. Swoboda SM, Merz C, Kostuik J, Trentler B, Lipsett PA: Does intraoperative blood loss affect antibiotic serum and tissue concentrations? *Arch Surg* 1996; 131(11):1165-72
107. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Antibiotic Prophylaxis in surgery, www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf (accessed 2016 Mart 01)
108. DiPiro JT, Cheung RP, Bowden TA Jr, Mansberger JA: Single-dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections, *Am J Surg* 1986; 152(5):552-9
109. Fonseca SN, Kunzle SR, Junqueira MJ, Nascimento RT, de Andrade JI, Levin AS: Implementing 1-dose antibiotic prophylaxis for prevention of surgical site infection, *Arch Surg* 2006; 141(11):1109-13

110. 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(6):388-96
111. Kreter B, Woods M: Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations: Meta-analysis of thirty years of clinical trials, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(3):590-9
112. Austin TW, Coles JC, Burnett R, Goldbach M: Aortocoronary bypass procedures and sternotomy infections: A study of antistaphylococcal prophylaxis, *Can J Surg* 1980; 23(5):483-5
113. Galbraith U, Schilling J, Von Segesser LK, Carrel T, Turina M, Geroulanos S: Antibiotic prophylaxis in cardiovascular surgery: A prospective, randomized comparative trial of one-day cefazolin vs single-dose cefuroxime, *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19(5):229-34
114. Kriaras I, Michalopoulos A, Michalis A, Palatianos G, Economopoulos G, Anagnostopoulos C, Geroulanos S: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, *J Cardiovasc Surg* 1997; 38(6):605-10
115. Kriaras I, Michalopoulos A, Turina M, Geroulanos S: Evolution of antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery, *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(4):440-6
116. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y: Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance, *Circulation* 2000; 101(25):2916-21
117. Edwards FH, Engelman R, Houck P, Shahian DM, Bridges CR; Society of Thoracic Surgeons: The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part I: Duration, *Ann Thorac Surg* 2006; 81(1):397-404
118. Lee KR, Ring JC, Leggiadro RJ: Prophylactic antibiotic use in pediatric cardiovascular surgery: A survey of current practice, *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(4):267-9
119. McCarthy PJ, Patil S, Conrad SA, Scott LK: International and specialty trends in the use of prophylactic antibiotics to prevent infectious complications after insertion of external ventricular drainage devices, *Neurocrit Care* 2010; 12(2):220-4
120. Gantz NM: Nosocomial central nervous system infections; In: Mayhall CG, ed. *Hospital epidemiology and infection control*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004
121. Narotam PK, van Dellen JR, du Trevo MD, Gouws E: Operative sepsis in neurosurgery: A method of classifying surgical case, *Neurosurgery* 1994; 34(3):409-16
122. Kourbeti IS, Jacobs AV, Koslow M, Karabetos D, Holzman RS: Risk factors associated with postcraniotomy meningitis, *Neurosurgery* 2007; 60(2):317-26
123. Rebeck JA, Murry KR, Rhoney DH, Michael DB, Coplin WM: Infection related to intracranial pressure monitors in adults: Analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(3):381-4
124. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L: Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: Role of antibiotic prophylaxis, *Neurosurgery* 2006; 59(1):126-33
125. Lietard C, Thebaud V, Besson G, Lejeune B: Risk factors for neurosurgical site infections: An 18-month prospective survey, *J Neurosurg* 2008; 109(4):729-34
126. Korinek AM, Golmard JL, Elcheick A, Bismuth R, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L: Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: A critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4578 patients, *Br J Neurosurg* 2005; 19(2):155-62
127. Valentini LG, Casali C, Chatenoud L, Chiaffarino F, Uberti-Foppa C, Broggi G: Surgical site infection after elective neurosurgery: A survey of 1747 patients, *Neurosurgery* 2009; 62(1):88-95
128. Zabramski JM, Whiting D, Darouiche RO, Horner TG, Olson J, Robertson C, Hamilton AJ: Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: A prospective, randomized controlled trial, *J Neurosurg* 2003; 98(4):725-30

129. Biyani N, Grisaru-Soen G, Steinbok P, Sgouros S, Constantini S: Prophylactic antibiotics in pediatric shunt surgery, *Childs Nerv Syst* 2006; 22(11):1465-71
130. Holloway KL, Smith KW, Wilberger JE Jr, Jemsek JG, Giguere GC, Collins JJ.: Antibiotic prophylaxis during clean neurosurgery: A large, multicenter study using cefuroxime, *Clin Ther* 1996; 18(1):84-94
131. Whitby M, Johnson BC, Atkinson RL, Stuart G.: The comparative efficacy of intravenous cefotaxime and trimethoprim/sulfamethoxazole in preventing infection after neurosurgery: A prospective, randomized study, *Br J Neurosurg* 2000; 14(1):13-8
132. Govender ST, Nathoo N, van Dellen JR: Evaluation of an antibiotic-impregnated shunt system for the treatment of hydrocephalus, *J Neurosurg* 2003; 99(5):831-9
133. Tacconelli E, Cataldo MA, Albanese A, Tumbarello M, Arduini E, Spanu T, Fadda G, Anile C, Maira G, Federico G, Cauda R: Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cerebrospinal shunt placement in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *J Hosp Infect* 2008; 69(4):337-44
134. Wong GK, Poon WS, Lyon D, Wai S.: Cefepime vs ampicillin/sulbactam and aztreonam as antibiotic prophylaxis in neurosurgical patients with external ventricular drain: Result of a prospective randomized controlled clinical trial, *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(3):231-5
135. Regal BT, Browd SR, Schmidt RH: Surgical shunt infection: Significant reduction when using intraventricular and systemic antibiotic agents, *J Neurosurg* 2006; 105(2):242-7
136. Sarguna P, Lakshmi V: Ventriculoperitoneal shunt infections, *Indian J Med Microbiol* 2006; 24(1):52-4
137. Langley JM, Gravel D, Moore D, Matlow A, Embree J, MacKinnon-Cameron D, Conly J, Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program: Study of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in the first year following placement, by the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(3):285-8
138. Nisbet M, Briggs S, Ellis-Pegler R, Thomas M, Holland D: Propionibacterium acnes: An under-appreciated cause of post-neurosurgical infection, *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(5):1097-103
139. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battagay M, Trampuz A: Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: A retrospective analysis over an 11-year period, *Clin Infect Dis* 2008; 47(1):73-82
140. National Institute for Health and Clinical Excellence. Surgical site infection (clinical guideline 74) 2008. www.nice.org.uk/CG74 (accessed 2017 Mar 20)
141. Barker FG II: Efficacy of prophylactic antibiotics against meningitis after craniotomy: A meta-analysis, *Neurosurgery* 2007; 60(5):887-94
142. Haines SJ, Goodman ML: Antibiotic prophylaxis of postoperative neurosurgical wound infection, *J Neurosurg* 1982; 56(1):103-5
143. Quartey GR, Polyzoidis K: Intraoperative antibiotic prophylaxis in neurosurgery: A clinical study, *Neurosurgery* 1981; 8(6):669-71
144. Savitz MH, Katz SS: Prevention of primary wound infection in neurosurgical patients: A 10-year study, *Neurosurgery* 1986; 18(6):685-8
145. Blomstedt GC, Kytta J: Results of a randomized trial of vancomycin prophylaxis in craniotomy, *J Neurosurg* 1988; 69(2):216-20
146. Wang EL, Prober CG, Hendrick BE: Prophylactic sulfamethoxazole and trimethoprim in ventriculoperitoneal shunt surgery: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *JAMA* 1984; 251(9):1174-7
147. Blomstedt GC: Results in trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in ventriculostomy and shunting procedures, *J Neurosurg* 1985; 62(5):694-7

148. Djindjian M, Fevrier MJ, Otterbein G, Soussy JC: Oxacillin prophylaxis in cerebrospinal fluid shunt procedures: Results of a randomized, open study in 60 hydrocephalic patients, *Surg Neurol* 1986; 25(2):178-80
149. Blum J, Schwarz M, Voth D: Antibiotic single-dose prophylaxis of shunt infections, *Neurosurg Rev* 1989; 12(3):239-44
150. Schmidt K, Gjerris F, Osgaard O, Hvidberg E, Kristiansen J, Dahlerup B, Kruse-Larsen C: Antibiotic prophylaxis in cerebrospinal fluid shunting: A prospective randomized trial in 152 hydrocephalic patients, *Neurosurgery* 1985; 17(1):1-5
151. Griebel R, Khan M, Tan L: CSF shunt complications: An analysis of contributory factors, *Childs Nerv Syst* 1985; 1(2):77-80
152. Lambert M, MacKinnon AE, Vaishnav A: Comparison of two methods of prophylaxis against CSF shunt infection, *Z Kinderchir* 1984; 39(Suppl 2):109-10
153. Zentner J, Gilsbach J, Felder T: Antibiotic prophylaxis in cerebrospinal fluid shunting: A prospective randomized trial in 129 patients, *Neurosurg Rev* 1995; 18(3):169-72
154. Haines SJ, Walters BC: Antibiotic prophylaxis for cerebrospinal fluid shunts: A meta-analysis, *Neurosurgery* 1994; 34(1):87-92
155. Langley JM, LeBlanc JC, Drake J, Milner J: Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: A meta-analysis, *Clin Infect Dis* 1993; 17(1):98-103
156. Borowski A, Littleton AG, Borkhuu B, Presedo A, Shah S, Dabney KW, Lyons S, McMannus M, Miller F: Complications of intrathecal baclofen pump therapy in pediatric patients, *J Pediatr Orthop* 2010; 30(1):76-81
157. Motta F, Buonaguro V, Stignani C: The use of intrathecal baclofen pump implants in children and adolescents: Safety and complications in 200 consecutive cases, *J Neurosurg* 2007; 107(1 Suppl):32-5
158. Fjelstad AB, Hommelstad J, Sorteberg A: Infections related to intrathecal baclofen therapy in children and adults: Frequency and risk factors, *J Neurosurg Pediatr* 2009; 4(5):487-93
159. Follett KA, Boortz-Marx RL, Drake JM, DuPen S, Schneider SJ, Turner MS, Coffey RJ: Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation system infections, *Anesthesiology* 2004; 100(6):1582-94
160. Ratilal BO, Costa J, Sampaio C: Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts, *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; 3:CD005365
161. Arnaboldi L: Antimicrobial prophylaxis with ceftriaxone in neurosurgical procedures: A prospective study of 100 patients undergoing shunt operations, *Chemotherapy* 1996; 42(5):384-90
162. Hares MM, Hegarty MA, Warlow J, Malins D, Youngs D, Bentley S, Burdon DW, Keighley MR: A controlled trial to compare systemic and intra-incisional sefuroxime prophylaxis in high risk gastric surgery, *Br J Surg* 1981; 68(4):276-80
163. Alleyne CH Jr, Hassan M, Zabramski JM: The efficacy and cost of prophylactic and perioperative antibiotics in patients with external ventricular drains, *Neurosurgery* 2000; 47(5):1124-9
164. Shurtleff DB, Stuntz JT, Hayden PW: Experience with 1201 cerebrospinal fluid shunt procedures, *Pediatr Neurosci* 1985-1986; 12(1):49-57
165. Walters BC, Goumnerova L, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Levinton C: A randomized, controlled trial of perioperative rifampin/trimethoprim in cerebrospinal fluid shunt surgery, *Childs Nerv Syst* 1992; 8(5):253-7
166. Weber RS, Callender DL: Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncologic surgery, *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992; 155:16-20 (**101:16-20**)
167. Avenia N, Sanguinetti A, Cirocchi R, Docimo G, Ragusa M, Ruggiero R, Procaccini E, Boselli C, D Ajello F, Barberini F, Parmeggiani D, Rosato L, Sciannoneo F, De

Toma G, Noya G: Antibiotic prophylaxis in thyroid surgery: A preliminary multicentric Italian experience, *Ann Surg Innov Res* 2009; 3(1):10

168. Johnson JT, Wagner RL: Infection following uncontaminated head and neck surgery, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113(4):368-9

169. Saginur R, Odell PF, Poliquin JF: Antibiotic prophylaxis in head and neck cancer surgery, *J Otolaryngol* 1988; 17(2):78-80

170. Mandell-Brown M, Johnson JT, Wagner RL: Cost-effectiveness of prophylactic antibiotics in head and neck surgery, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 92(5):520-3

171. Johnson JT, Yu VL, Myers EN, Muder RR, Thearle PB, Diven WF: Efficacy of two third-generation cephalosporins in prophylaxis for head and neck surgery, *Arch Otolaryngol* 1984; 110(4):224-7

172. Callender DL: Antibiotic prophylaxis in head and neck oncologic surgery: The role of gram-negative coverage, *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12(suppl 1):s21-7

173. Simo R, French G: The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14(2):55-61

174. Lotfi CJ, Cavalcanti Rde C, Costa e Silva AM, Latorre Mdo R, Ribeiro Kde C, Carvalho AL, Kowalski LP: Risk factors for surgical-site infections in head and neck cancer surgery, *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138(1):74-80

175. Liu SA, Tung KC, Shiao JY, Chiu YT.: Preliminary report of associated factors in surgical site infection after major head and neck neoplasm operations – does the duration of prophylactic antibiotic matter?, *J laryngol Otol* 2008; 122(4):403-8

176. Sepehr A, Santos BJ, Chou C, Karimi K, Devcic Z, Oels S, Armstrong WB: Antibiotics in head and neck surgery in the setting of malnutrition, tracheotomy, and diabetes, *Laryngoscope* 2009; 119(3):549-53

177. Coskun H, Erisen L, Basut O: Factors affecting wound infection rates in head and neck surgery, *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(3):328-33

178. Robbins KT, Favrot S, Hanna D, Cole R: Risk of surgical site infection in patients with head and neck cancer, *Head Neck* 1990; 12(2):143-8

179. Tabet JC, Johnson JT: Wound infection in head and neck surgery: Prophylaxis, etiology and management, *J Otolaryngol* 1990; 19(3):197-200

180. Watters WC III, Baisden J, Bono CM, Heggeness MH, Resnick DK, Shaffer WO, Toton JF, North American Spine Society: Antibiotic prophylaxis in spine surgery: An evidence-based clinical guideline for the use of prophylactic antibiotics in spine surgery, *Spine J* 2009; 9(2):142-6

181. Girod DA, McCulloch TM, Tsue TT, Weymuller EA Jr: Risk factors for complications in clean-contaminated head and neck surgical procedures, *Head Neck* 1995; 17(1):7-13

182. Miles BA, Potter JK, Ellis E III: The efficacy of postoperative antibiotic regimens in the open treatment of mandibular fractures: A prospective randomized trial, *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(4):576-82

183. Penel N, Fournier C, Roussel-Delvallez M, Lefebvre D, Kara A, Mallet Y, Neu J-C, Lefebvre J-L: Prognostic significance of surgical site infections following major head and neck cancer surgery: An open non-comparative prospective study, *Support Care Cancer* 2004; 12(9):634-9

184. Lovato C, Wagner JD: Infection rates following perioperative prophylactic antibiotics versus postoperative extended regimen prophylactic antibiotics in surgical management of mandibular fractures, *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(4):827-32

185. Strauss M, Saccogna PW, Allphin AL: Cephazolin and netronidazole prophylaxis in head and neck surgery, *J Laryngol Otol* 1997; 111(7):631-4

186. Simons JP, Johnson JT, Yu VL, Vickers RM, Gooding WE, Myers EN, Pou AM, Wagner RL, Grandis JR: The role of topical antibiotic prophylaxis in patients undergoing contaminated head and neck surgery with flap reconstruction, *Laryngoscope* 2001; 111(2):329-35
187. Johnson JT, Kachman K, Wagner RL, Myers EN: Comparison of ampicillin/sulbactam versus clindamycin in the prevention of infection in patients undergoing head and neck surgery, *Head Neck* 1997; 19(5):367-71
188. Skitarelic N, Morovic M, Manestar D: Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncological surgery, *J Craniomaxillofac Surg* 2007; 35(1):15-20
189. Andrews PJ, East CA, Jayaraj SM, Badia L, Panagamuwa C, Harding L: Prophylactic vs postoperative antibiotic use in complex septorhinoplasty surgery: A prospective, randomized, single-blind trial comparing efficacy, *Arch Facial Plast Surg* 2006; 8(2):84-7
190. Becker GD, Welch WD: Quantitative bacteriology of closed-suction wound drainage in contaminated surgery, *Laryngoscope* 1990; 100(4):403-6
191. Johnson JT, Yu VL: Role of aerobic gram-negative rods, anaerobes, and fungi in wound infection after head and neck surgery: Implications for antibiotic prophylaxis, *Head Neck* 1989; 11(1):27-9
192. Rubin J, Johnson JT, Wagner RL: Bacteriologic analysis of surgical site infection following major head and neck surgery, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:969-72
193. Brown BM, Johnson JT, Wagner RL: Etiologic factors in head and neck surgical site infections, *Laryngoscope* 1987; 97:587-90
194. Penel N, Fournier C, Lefebvre D, Lefebvre J-L: Multivariate analysis of risk factors for wound infection in head and neck squamous cell carcinoma surgery with opening of mucosa. Study of 260 surgical procedures, *Oral Oncol* 2005; 41(3):294-303
195. Brook I: Microbiology and management of postsurgical wound infection in children, *Pediatr Rehabil* 2002; 5(3):171-6
196. Brook I: Microbiology and principles of antimicrobial therapy for head and neck infections, *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(2):355-91
197. Brown EM, Path FR, Pople IK, et al.: Prevention of postoperative infection in patients undergoing spinal surgery, *Spine* 2004; 29:938-45
198. Barker FG II: Efficacy of prophylactic antibiotic therapy in spinal surgery: A meta-analysis, *Neurosurgery* 2002; 51(2):391-401
199. Boxma H, Broekhuizen T, Patka P, Oosting H: Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: The Dutch Trauma Trial, *Lancet* 1996; 347(9009):1133-7
200. Beiner JM, Grauer J, Kwon BK, Vaccaro AR: Postoperative wound infections of the spine, *Neurosurg Focus* 2003; 15(3):1-5
201. Labbe AC, Demers AM, Rodrigues R, Arlet V, Tanguay K, Moore DL: Surgical-site infection following spinal fusion: A case-control study in a children's hospital, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(8):591-5
202. Lonstein J, Winter R, Moe J, Gaines D: Wound infection with Harrington instrumentation and spine fusion for scoliosis, *Clin Orthop Relat Res* 1973; 96:222-33
203. Dimick JB, Lipsett PA, Kostuik JP: Spine update: Antimicrobial prophylaxis in spine surgery: Basic principles and recent advances, *Spine* 2000; 25(19):2544-8
204. McHugh SM, Collins CJ, Corrigan MA, Hill AD, Humphreys H: The role of topical antibiotics used as prophylaxis in surgical site infection prevention, *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(4):693-701

205. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Dbouni O, Bawwab T, Kanj SS: Surgical site infections following spinal surgery at a tertiary care center in Lebanon: Incidence, microbiology, and risk factors, *Scand J Infect Dis* 2006; 38(8):589-92
206. O'Toole JE, Eichholz KM, Fessler RG: Surgical site infection rates after minimally invasive spinal surgery, *J Neurosurg Spine* 2009; 11(4):471-6
207. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC: National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, *Am J Infect Control* 2009; 37(10):783-805
208. Hellbusch LC, Helzer-Julien M, Doran SE, Leibrock LG, Long DJ, Puccioni MJ, Thorell WE, Treves JS: Single-dose vs multiple-dose antibiotic prophylaxis in instrumented lumbar fusion – a prospective study, *Surg Neurol* 2008; 70(6):622-7
209. Pull ter Gunne AF, van Laarhoven CJ, Cohen DB: Incidence of surgical site infection following adult spinal deformity surgery: An analysis of patient risk, *Eur Spine J* 2010; 19(6):982-8
210. Wimmer C, Gluch H, Franzreb M, Ogon M: Predisposing factors for infection in spine surgery: A survey of 850 spinal procedures, *J Spinal Disord* 1998; 11(2):125-8
211. Friedman ND, Sexton DJ, Connelly SM, Kaye KS: Risk factors for surgical site infection complicating laminectomy, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28(9):1060-5
212. Olsen MA, Nepple JJ, Riew D, Lenke LG, Bridwell KH, Mayfield J, Fraser VJ: Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations, *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(1):62-9
213. 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(6 Suppl):29S-34S
214. Pull ter Gunne AF, Cohen DB: Incidence, prevalence, and analysis of risk factors for surgical site infection following adult spinal surgery, *Spine* 2009; 34(13):1422-8
215. Fang A, Hu SS, Endres N, Bratford DS: Risk factors for infection after spinal surgery, *Spine* 2005; 30(12):1460-5
216. Patel N, Bagan B, Vadera S, Maltenfort MG, Deutsch H, Vaccaro AR, Harrop J, Sharan A, Ratliff JK: Obesity and spine surgery: Relations to perioperative complications, *J Neurosurg Spine* 2007; 6(4):291-7
217. Petignat C, Francioli P, Harbarth S, Regli L, Porchet F, Reverdin A, Rilliet B, de Tribolet N, Pannatier A, Pittet D, Zanetti G: Cefuroxime prophylaxis is effective in noninstrumented spine surgery: A double-blind, placebo-controlled study, *Spine* 2008; 33(18):1919-24
218. Walters R, Moore R, Fraser R: Penetration of cephazolin in human lumbar intervertebral disk, *Spine* 2006; 31(5):567-70
219. Rimoldi RL, Haye W: The use of antibiotics for wound prophylaxis in spinal surgery, *Orthop Clin North Am* 1996; 27(1):47-52
220. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Information statement: The use of prophylactic antibiotics in orthopaedic medicine and the emergence of vancomycin-resistant bacteria, www.aaos.org/about/papers/advistmt/1016.asp (accessed 2017 Mar 27)
221. Dobzyniak MA, Fischgrund JS, Hankins S, Herkowitz HN: Single versus multiple dose antibiotic prophylaxis in lumbar disc surgery, *Spine* 2003; 28(21):453-5
222. Milstone AM, Maragakis LL, Townsend T, Speck K, Sponseller P, Song X, Perl TM: Timing of preoperative antibiotic prophylaxis: A modifiable risk factor for deep surgical site infections after pediatric spinal fusion, *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(8):704-8
223. Coe JD, Smithe JS, Berven S, Arlet V, Donaldson W, Hanson D, Mudiyan R, Perra J, Owen J, Marks MC, Shaffrey CI: Complications of spinal fusion for Scheuermann kyphosis: A report of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee, *Spine* 2010; 35(1):99-103

224. Linam WM, Margolis PA, Staat MA, Britto MT, Hornung R, Cassedy A, Connelly BL: Risk factors associated with surgical site infection after pediatric posterior spinal fusion procedure, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30(2):109-16
225. Chen C, Zhang B, Yu S, Sun F, Ruan Q, Zhang W, Shao L, Chen S: The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: A retrospective cohort study, *PLoS ONE* 2014; 9(7):e101961
226. ASA Classification Systems, American Society of Anesthesiologists. <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>
227. Saklad M: Grading of patients for surgical procedures, *Anesthesiology* 1941; 2:281-4
228. American Society of Anesthesiologists, New classification of physical status, *Anesthesiology* 1963; 24:111
229. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, Tait G, Wijesundera DN: Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice, *Br J Anesth* 2014; 113(3):424-32
230. Fitz-Henry J: The ASA classification and peri-operative risk, *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93(3):185-7
231. Jiang X, Ma J, Hou F, Li J, Li R, Lang H: Neurosurgical site infection prevention: Single institute experience, *Turk Neurosurg* 2016; 26(2):234-239
232. Buang SS, Haspani MS: Risk factors for neurosurgical site infection after a neurosurgical procedure: A prospective observational study at Hospital Kuala Lumpur, *Med J Malaysia* 2012; 67(4):393-8
233. Kasatpibal N, Norgaard M, Jamulitrat SW: Improving surveillance system and surgical site infection rates through a network: A pilot study from Thailand, *Clin Epidemiol* 2009; 1:67-74
234. Kulkarni AV, Drake JM, Lamberti-Pasculli M: Cerebrospinal fluid shunt infection: A prospective study of risk factors, *J Neurosurg* 2001; 94(2):195-201
235. Haines SJ: Efficacy of antibiotic prophylaxis in clean neurosurgical operations, *Neurosurgery* 1989; 24(3):401-405
236. Dempsey R, Rapp RP, Young B, Johnston S, Tibbs P: Prophylactic parenteral antibiotics in clean neurosurgical procedures: A review, *J Neurosurg* 1988; 69(1):52-7
237. Petrica A, Ionac M, Brinzeu C, Brinzeu A: Surgical site infections surveillance in neurosurgery patients, *Tim Med J* 2009; 3-4:1-4
238. Altemeier WA: Sepsis in neurosurgery. Presidential address, *Arch Surg* 1982; 117(2):107-12
239. Van Walraven C, Musselman R: The surgical site infection risk score (SSIRS): A model to predict the risk of surgical site infections, *PLOS ONE* 2013; 8(6): e67167
240. Gibbons C, Bruce J, Carpenter J, Wilson AP, Wilson J, Pearson A, Lamping DL, Krukowski ZH, Reeves BC: Identification of risk factors by systematic review and development of risk-adjusted models for surgical site infection, *Health Technol Assess* 2011; 15(30):1-156
241. Margaret AO, Jennie M, Carl L: Risk factors for surgical site infection in spinal surgery, *J Neurosurg (Spine)* 2003; 98(2):149-55
242. Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ, Schmader KE: The effect of increasing age on the risk factor of surgical site infection, *J Infect Dis* 2005; 191:1056-62
243. Heymsfield SB, Wadden TA: Mechanisms, pathophysiology and management of obesity, *N Engl J Med* 2017; 376(3):254-66
244. Fry DE: Surgical site infection: Pathogenesis and prevention. CME Program. Medscape from WebMD 2003

245. Leape LL, Brennan TA, Laird N: The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324 (6):377-384
246. Nathens AB, Cook CH, Machiedo G, Moore EE, Namias N, Nwariaku F: Defining the research agenda for surgical infection: A consensus of experts using the Delphi approach. *Surg Infect* 2006; 7(2):101-110
247. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ: The impact of surgical-site infections in the 1990s: Attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(11):725-730
248. Barnard B: Prevention of surgical site infections. *Infect Control Today* 2003; 71(4):57-60
249. Stall AC, Becker E, Ludwig SC et al.: Reduction of postoperative spinal implant infection using gentamicin microspheres, *Spine* 2009; 34(5):479-83
250. Hanssen AD, Osmon DR, Patel R: Local antibiotic delivery systems: Where are we and where are we going? *Clin Orthop Relat Res* 2005; 437(437):111-4
251. O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, Archer KR, Spengler DM, McGirt MJ, Devin CJ: Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder, *Spine J* 2011; 11(7):641-6
252. McClelland III S, Hall W: Postoperative central nervous system infection: Incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures, *Clin Infect Dis* 2007; 45(1):55-9
253. Mollman HD, Haines SJ: Risk factors for postoperative neurosurgical wound infection: A case-control study, *J Neurosurg* 1986; 64(6):902-6
254. Borges LF: Infections in neurologic surgery: Host defenses, *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3(2):275-8
255. Reichert MC, Medeiros EA, Ferraz FA: Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: Incidence, evolution, and risk factors, *Am J Infect Control* 2002; 30(3):158-64
256. Balch RE: Wound infections complicating neurosurgical procedures, *J Neurosurg* 26(1):41-5
257. Quadery LA, Medlery AV, Miles J: Factors affecting the incidence of wound infection in Neurosurgery, *Acta Neurochir (Wien)* 1977; 39(3-4):133-41
258. Blomstedt GC: Infections in neurosurgery: A retrospective study of 1143 patients and 1517 operations, *Acta Neurochir (Wien)* 1985; 78(3):81-90
259. Federico G, Tumbarello M, Spanu T, Rosell R, Iacoangeli M, Scerrati M, Tacconelli E: Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients, *Scand J Infect Dis* 2001; 33(7):533-7
260. Erdem I, Hakan T, Ceran N, Metin F, Akcay SS, Kucukercan M, Berkman MZ, Goktas P: Clinical features, laboratory data, management and the risk factors that affect the mortality in patients with postoperative meningitis, *Neurol India* 2008; 56(4):433-7
261. Wright RL: A survey of possible etiologic agents in postoperative craniotomy infections, *J Neurosurg* 1966; 25(2):125-32
262. Buckwold FJ, Hand R, Hansebout RR: Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients, *J Neurosurg* 1977; 46(4):494-500
263. Buffet-Bataillon S, Saunders L, Campillo-Gimenez B, Haegelen C: Risk factors for neurosurgical site infection after neurosurgery in Rennes, France: Comparison of logistic and Cox models, *Am J Infect Control* 2013; 41(12):1290-2
264. Sneh-Arbib O, Shiferstein A, Dagan N, Fein S, Telem L, Muchtar E, Eliakim-Raz N, Rubinovitch B, Rubin G, Rappaport ZH, Paul M: Surgical site infections following

craniotomy focusing on possible post-operative acquisition of infection: Prospective cohort study, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32(12):1511-6

265. Srinivas D, Veena Kumari HB, Somanna S, Bhagavatula I, Anandappa CB: The incidence of postoperative meningitis in neurosurgery: An institutional experience, *Neurol India* 2011; 59(2):195-8

266. Patir R, Mahapatra AK, Banerji AK: Risk factors in postoperative neurosurgical infection: A prospective study, *Acta Neurochir (Wien)* 1992; 119(1-4):80-4

267. Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR: Nosocomial bacterial meningitis, *N Engl J Med* 2010; 362(2):146-54

268. Mao Y, Shi ZF, Zhou LF, Zhao Y: Huashan Hospital affiliated to Fudan University: Spanning a century of history, *World Neurosurg* 2011; 75(3-4):369-76

269. Wang C, Mao Y, Zhu JH, Zhou LF: The Department of Neurosurgery at Shanghai Huashan Hospital, *Neurosurgery* 2008; 62(4):947-52

270. Dashti SR, Baharvahdat H, Spetzler RF, Sauvageau E, Chang SW, Stiefel MF, Park MS, Bambakidis NC: Operative intracranial infection following craniotomy, *Neurosurg Focus* 2008; 24(6):E10

271. Briggs S, Ellis-Pegler R, Raymond N, Thomas M, Wilkinson L: Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults, *Scand J Infect Dis* 2004; 36(3):165-73

272. Huang CR, Lu CH, Chang WN: Adult *Enterobacter* meningitis: A high incidence of coinfection with other pathogens and frequent association with neurosurgical procedures, *Infection* 2001; 29(2):75-9

273. Agarwal M, Thomas P: Prevalence of post-operative nosocomial infection in neurosurgical patients and associated risk factors – A prospective study of 2441 patients, *Nurs J India* 2003; 94(9):197-8

274. Erman T, Demirhindi H, Gocer AI, Tuna M, Ildan F, Boyar B: Risk factors for surgical site infections in neurosurgery patients with antibiotic prophylaxis, *Surg Neurol* 2005; 63(2):107-12

275. Khan FY, Abukhattab M, Baager K: Nosocomial postneurosurgical *Acinetobacter baumannii* meningitis: A retrospective study of six cases admitted to Hamad General Hospital, Qatar, *J Hosp Infect* 2012; 80(2):176-9

276. Scheithauer S, Burgel U, Bickenbach J, Hafner H, Haase G, Waitschies B, Reinges MH, Lemmen SW: External ventricular and lumbar drainage-associated meningoventriculitis: Prospective analysis of time-dependent infection rates and risk factor analysis, *Infection* 2010; 38(3):205-9

277. Coplin WM, Avellino AM, Kim DK, Winn HR, Grady MS: Bacterial meningitis associated with lumbar drains: A retrospective cohort study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(4):468-73

278. Morris A, Low DE: Nosocomial bacterial meningitis, including central nervous system shunt infections, *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13(3):735-50

279. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, Swartz MN: Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes, *N Engl J Med* 1993; 328(1):21-8

280. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz L, Perkins BA: Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team, *N Engl J Med* 1997; 337(14):970-6

281. Tang LM, Chen ST, Hsu WC, Lyu RK: Acute bacterial meningitis in adults: A hospital-based epidemiological study, *QJM* 1999; 92(12):719-25

282. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M: Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis, *N Engl J Med* 2004; 351(18):1849-59

283. Lu CH, Chang WN, Chuang YC, Chang HW: Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients, *Surg Neurol* 1999; 52(5):438-43
284. Pancharoen C, Pongpunlert W, Likitnukul S, Thisyakorn U: Post-operative meningitis caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Two case reports, *Scand J Infect Dis* 2004; 36(5):380-1
285. Parodi S, Lechner A, Osih R, Vespa P, Pegues D: Nosocomial *Enterobacter* meningitis: Risk factors, management, and treatment outcomes, *Clin Infect Dis* 2003; 37(2):159-66
286. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF, Fortun J, Cobo J, Navas E, Quereda C, Corral I: Enterococcal meningitis: A clinical study of 39 cases and review of the literature. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis, *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5):346-64
287. Van Ek B, Dijkmans BA, Van Dulken H, Mouton RP, Van Furth R: Efficacy of cloxacillin prophylaxis in craniotomy: A one year follow-up study, *Scand J Infect Dis* 1991; 23(5):617-23
288. De Bels D, Korinek AM, Bismuth R, Trystram D, Coriat P, Puybasset L: Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis, *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144(10):989-95
289. Anonymous: Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury, *Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy*, *Lancet* 1994; 344(8936):1547-51
290. Brown EM: Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery, *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl B):49-63
291. Schievink HI, Mattie H, Thomeer RT, Van Strijen E: The passage of cloxacillin into cerebrospinal fluid in the absence of meningitis, *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36(1):57-60
292. Anonymous: ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, *American Society of Health-System Pharmacists*, *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(18):1839-88
293. 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(7):463-71
294. Van Ek B, Bakker FP, van Dulken H, Dijkman BA: Infections after craniotomy: A retrospective study, *J Infect* 1986; 12(2):105-9
295. Van Ek B, Dijkmans BA, Van Dulken H, Mouton RP, Hermans J, van Furth R: Effect of cloxacillin prophylaxis on the bacterial flora of craniotomy wounds, *Scand J Infect Dis* 1990; 22(3):345-52
296. Kernodle DS, Barg NL, Kaiser AB: Low-level colonization of hospitalized patients with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and emergence of the organisms during surgical antimicrobial prophylaxis, *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32(2):202-8
297. Maki DG, Bohn MJ, Stolz SM, Kroncke GM, Acher CW, Myerowitz PD: Comparative study of cefazolin, cefamandole, and vancomycin for surgical prophylaxis in cardiac and vascular operations. A double-blind randomized trial, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(5):1423-34
298. Ostabal MI, Suarez Pinilla MA, Sanz Sebastian C, Millastre A: Epidemiological study of nosocomial meningitis in neurological patients, *Rev Neurol* 1996; 24(127):265-7
299. Mindermann T, Zimmerli W, Gratzl O: Randomized placebo-controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis with fusidic acid in neurosurgery, *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 121(1-2):9-11
300. Pennybacker JB, Taylor M, Cairns H: Penicillin in the prevention of infection during operations on the brain and spinal cord, *Lancet* 1947; 2(6466):159-62
301. Barker II FG: Comments, *Neurosurgery* 2006; 59(1):132-3

302. Kasatpibal N, Jamulitrat S, Chongsuvivatwong V: Standardized incidence rates of surgical site infection: A multicenter study in Thailand, *Am J Infect Control* 2005; 33(10):587-94
303. Tattevin P, Patrat-Delon S, Le Ho H: Postoperative central nervous system infection after neurosurgical procedures: The bride is too beautiful, *Clin Infect Dis* 2007; 45(9):1248
304. Prospero E, Cavicchi A, Bacelli S, Barbadoro P, Tantucci L, D'Errico MM: Surveillance for surgical site infection after hospital discharge: A surgical procedure-specific perspective, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(12):1313-7
305. Khan FA: Meningitis due to *Enterobacter aerogenes* subsequent to resection of an acoustic neuroma and abdominal fat graft to the mastoid, *Braz J Infect Dis* 2004; 8(5):386-8
306. Cherubin CE, Marr JS, Sierra MF, Becker S: *Listeria* and gram-negative bacillary meningitis in New York City, 1972-1979: Frequent causes of meningitis in adults, *Am J Med* 1981; 71(2):199-209
307. Kremer M: Meningitis after spinal analgesia, *Br Med J* 1945; 2(4418):309-13
308. Lewin W: Gram-negative meningitis following head wounds with special reference to infection with coliform bacilli, *Br J Surg* 1948; 35(139):266-79
309. Wolff MA, Young CL, Ramphal R: Antibiotic therapy for *Enterobacter* meningitis: A retrospective review of 13 episodes and review of the literature, *Clin Infect Dis* 1993; 16(6):772-7
310. Mancebo J, Domingo P, Blanch L, Coll P, Net A, Nolla J: Post-neurosurgical and spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adults, *Scand J Infect Dis* 1986; 18(6):533-8
311. Berk SL, McCabe WR: Meningitis caused by gram-negative bacilli, *Ann Intern Med* 1980; 93(2):253-60
312. Mangi RJ, Quintiliani R, Andriole VT: Gram-negative bacillary meningitis, *Am J Med* 1975; 59(6):829-36
313. Mombelli G, Klustersky J, Coppens L, Daneau D, Nubourgh Y: Gram-negative bacillary meningitis in neurosurgical patients, *J Neurosurg* 1983; 59(4):634-41
314. Chauhan S, Noor J, Yegneswaran B, Kodali H: *Enterobacter* meningitis and challenges in treatment, *J Clin Diagnost Res* 2016; 10(12):10-11
315. Sanders W, Sanders CC: *Enterobacter* spp: Pathogens poised to flourish at the turn of the century, *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(2):220-41
316. Gower DJ, Barrows AA 3rd, Kelly DL Jr, Pegram S Jr.: Gram-negative bacillary meningitis in adult: A review of 39 cases, *South Med J* 1986; 79(12):1499-502
317. Thiolas A, Bollet C, La Scola B, Raoult D, Pages JM: Successive emergence of *Enterobacter aerogenes* strains resistant to mipenem and colistin in a patient, *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(4):1354-8
318. Gayet S, Chollet R, Molle G, Pages JM, Chevalier J: Modification of outer membrane protein profile and evidence suggesting an active drug pump in *Enterobacter aerogenes* clinical strains, *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(5):1555-9
319. Hader WJ, Steinbok P: The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains, *Neurosurgery* 2000; 46(5):1149-53
320. Goethaert K, Van Looveren M, Lammens C, Jansens H, Baraniak A, Gniadkowski M, et al.: High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing *Enterobacter aerogenes* in severely-ill patients, *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1):56-62
321. Dorsey G, Borneo HT, Sun SJ, Wells J, Steele L, Howland K, Perdreau-Remington F, Bangsberg DR: A heterogenous outbreak of *Enterobacter cloacae* and *Serratia*

marcescens infections in a surgical intensive care unit, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(7):465-9

322. Walder M, Haeggman S, Tullus K, Burman LG: A hospital outbreak of high-level beta-lactam-resistant *Enterobacter* spp: Association more with ampicillin and cephalosporin therapy than with nosocomial transmission, *Scand J Infect Dis* 1996; 28(3):293-6

323. D' Agata E, Venkataraman L, De Girolami P, Samore M: Molecular epidemiology of acquisition of ceftazidime-resistant gram-negative bacilli in a nonoutbreak setting, *J Clin Microbiol* 1997; 35(10):2602-5

324. Kanter MJ, Narayan RK: Management of head injury: Intracranial pressure monitoring, *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2:257-65

325. Drake JM: Ventriculostomy for treatment of hydrocephalus, *Neurosurg Clin N Am* 1993; 4(4):657-66

326. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, and Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Recommendations for intracranial pressure monitoring technology, *J Neurotrauma* 2000; 17(6-7):497-506

327. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, Spadora AC, Baggett JW, Ward JD, Narayan RK: Ventriculostomy-related infections: A prospective epidemiologic study, *N Engl J Med* 1984; 310(9):553-9

328. Paramore CG, Turner DA: Relative risks of ventriculostomy infection and morbidity, *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 127(1-2):79-84

329. Trick WE, Kioski CM, Howard KM, Cage GD, Tokars JI, Yen BM, Jarvis WR: Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis among patients in a neurosurgical intensive care unit, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(3):204-8

330. Prabhu VC, Kaufman HH, Voelker JL, Aronoff SC, Niewiadomska-Bugaj M, Mascaro S, Hobbs GR: Prophylactic antibiotics with intracranial pressure monitors and external ventricular drains: A review of the evidence, *Surg Neurol* 1999; 52(3):226-36

331. Poon WS, Ng S, Wai S: CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: A mipenem study, *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 71(Suppl):146-8

332. Ross D, Rosegay H, Pons V: Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients, *J Neurosurg* 1988; 69(5):669-74

333. Zarrouk V, Vassor I, Bert F, Bouccara D, Kalamarides M, Bendersky N, Redondo A, Sterkers O, Fantin B: Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis, *Clin Infect Dis* 2007; 44(12):1555-9

334. Carmel PW, Greif LK: The aseptic meningitis syndrome: A complication of posterior fossa surgery, *Pediatr Neurosurg* 1993; 19(5):276-80

335. Finlayson AI, Penfield W: Acute postoperative aseptic leptomeningitis, *Arch Neurol Psychiatr* 1941; 46:250-76

336. Forgacs P, Geyer CA, Freidberg SR: Characterization of chemical meningitis after neurological surgery, *Clin Infect Dis* 2001; 32(2):179-85

337. Ponka A, Ojala K, Teppo AM, Weber TH: The differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis using cerebrospinal fluid laboratory tests, *Infection* 1983; 11(3):129-31

338. Blomstedt GC: Postoperative aseptic meningitis, *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 89(3-4):112-6

339. Salord F, Druel B, Grando J, et al.: Meningites aseptiques: Mise en evidence dans le LCR d'AND bacterien par amplification genique, *Ann Fr Anesth Rea* 1995; 14:320-5

340. Druel B, Vandenesch F, Greenland T, Vereneau V, Grando J, Salord F, Christen R, Etienne J: Aseptic meningitis after neurosurgery: A demonstration of bacterial involvement, *Clin Microbiol Infect* 1996; 1(4):230-4

341. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis, *Infection in Neurosurgery*

Working Party of the British Society for Antimicrobial Therapy, *Br J Neurosurg* 2000; 14(1):7-12

342. Lee CW, Castells MC: Perioperative anaphylaxis to cefazolin, *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:23-6

343. Wren SM, Ahmed N, Jamal A, Safadi BY: Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of *Clostridium difficile* colitis, *Arch Surg* 2005; 140:752-6

344. McCarter MD, Abularrage C, Velasco FT, Davis JM, Daly JM: Diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea on a surgical service, *Arch Surg* 1996; 131:1333-7

345. Valentine RJ, Hagino RT, Jackson MR, Kakish HB, Bengtson TD, Clagett GP: gastrointestinal complications after aortic surgery, *J Vasc Surg* 1998; 28:404-11

346. Yee J, Dixon CM, McLean AP, Meakins JL: *Clostridium difficile* disease in a department of surgery: The significance of prophylactic antibiotics, *Arch Surg* 1991; 126:241-6

347. Bulstrode NW, Bradbury AW, Barrett S, et al: *Clostridium difficile* colitis after aortic surgery, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14:217-20

348. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG: Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *Am Surg* 1999; 65:507-11

349. Harbarth S, Samore MH, Carmeli Y: Antibiotic prophylaxis and the risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *J Hosp Infect* 2001; 48:93-7

350. Pepin J, Valiquette L, Cossette B: Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec, *CMAJ* 2005; 173:1037-42

351. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al.: Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A cohort study during an epidemic in Quebec, *Clin Infect Dis* 2005; 41:1254-60

352. Carignan A, Allard C, Pepin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L: Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antimicrobial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to hypervirulent strain, *Clin Infect Dis* 2008; 46(12):1838-43

353. Sharma P, Bomireddy R, Phillips S: *Clostridium difficile*-associated mupirocin after internal fixation of intertrochanteric femoral fractures, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:615-8

354. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al.: *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults: A prospective case-controlled epidemiologic study, *Arch Intern Med* 1986; 146:95-100

355. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al.: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality, *N Engl J Med* 2005; 353:2442-9

356. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB: *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003, *Emerg Infect Dis* 2006; 12:409-15

357. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* mupirocin, *Lancet* 2001; 357:189-93

358. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A, *N Engl J Med* 2000; 342:390-7

359. Kelly CP: Immune response to *Clostridium difficile* infection, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:1048-53

360. Warny M, Pepin J, Fang A, et al.: Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe, *Lancet* 2005; 366:1079-84

361. Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, et al.: Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain, *Ann Surg* 2007; 245:267-72
362. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital infection control practices advisory committee, *Am J Infect Control* 1999; 27(2):97-132
363. Inigo JJ, Bermejo B, Oronoz B, Herrera J, Tarifa A, Perez F, Miranda C, Lera JM: Surgical site infection in general surgery: 5-year analysis and assessment of the National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) index, *Cir Esp* 2006; 79(4):224-230
364. Waits SA, Fritze D, Banerjee M, Zhang W, Kubus J, Englesbe MJ, Campbell DA Jr, Hendren S: Developing an argument for bundled interventions to reduce surgical site infection in colorectal surgery, *Surgery* 2014; 155(4):602-606
365. Ward VP, Charlett A, Fagan J, Crawshaw SC: Enhanced surgical site infection surveillance following caesarean section: Experience of a multicenter collaborative post-discharge system, *J Hosp Infect* 2008; 70(2):166-173
366. Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, Edwards JR, Richards C, Tolson JS: Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992-1998: The National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index, *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl 2):S69-77
367. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM: The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals, *Am J Epidemiol* 1985; 121(2):182-205
368. Geubbels EL, Nagelkerke NJ, Mintjes-De Groot AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Grobbee DE, De Boer AS: Reduced risk of surgical site infections through surveillance in a network, *Int J Qual Health Care* 2006; 18(2):127-133
369. Healey MA, Shackford SR, Osler TM, Rogers FB, Burns E: Complications in surgical patients, *Arch Surg* 2002; 137(5):611-617
370. Borges ES, Machado Ferreira SC: Relevant actions in the control of surgical site infections in neurosurgery: An integrative review, *OBJN* 2016; 15(4):1-9
371. World Health Organization (SWZ): WHO guidelines for safe surgery, 2009, Geneva:WHO
372. Owens CD, Stoessel K: Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention, *J Hosp Infect* 2008; 70(S2):3-10
373. Edwards JR, Peterson BBA, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, Margaret A: National Health Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, *Am J Infect Control* 2008; 36(9):609-26
374. Schweizer ML, Cullen JJ, Perencevich EN, Vaughan Sarrazin MS: Costs associated with surgical site infections in Veterans affairs hospitals, *JAMA Surg* 2014; 149(6):575-81
375. Cruse PJ: Wound infection surveillance, *Rev Infect Dis* 1981; 4(3):734-47
376. Vegas AA, Garcia ML: Nosocomial infection in surgery wards: A controlled study of increased duration of hospital stays and direct cost of hospitalization, *Eur J Epidemiol* 1993; 9(5):504-10.
377. Nishant, Kailash KK, Vijayraghavan PV: Prospective randomized study for antibiotic prophylaxis in spine surgery: Choice of drug, dosage and timing, *Asian Spine J* 2013; 7(3):196-203
378. Malomo AO, Adeolu AA, Odebode TO, Komolafe EO, Shokunbi MT: Prospective comparative trial of ceftriaxone versus ceftazidime as prophylactic perioperative antimicrobials in neurosurgery, *ECA J Surg* 2007; 12(1):89-92

379. Zhao JZ, Wang S, Li JS, Yang J, Zang JT, He Q, Shao LL, Dai ZX, Chao XY, Lau KC: The perioperative use of ceftriaxone as infection prophylaxis in neurosurgery, *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97(4):285-9
380. Zhu XL, Wong WK, Yeung WM, Mo P, Tsang CS, Pang KH, Po YC, Aung TH: A randomized, double-blind comparison of ampicillin/sulbactam and ceftriaxone in the prevention of surgical-site infections after neurosurgery, *Clin Ther* 2001; 23(8):1281-91
381. Bodzinski J, Barczewska M, Marchel A: Ceftriaxone in short-term program of perioperational prophylaxis in neurosurgery, *Neurol Neurochir Pol* 1993; 27(1):55-61
382. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson TS, Hughes JM, and the National Nosocomial Infections Surveillance System: Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index, *Am J Med* 1991; 91(Suppl 3B):152S-7S
383. National Nosocomial Infections Surveillance: 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(5):380-8
384. British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury: Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, *Lancet* 1994; 344(8936):1547-51
385. Wright RL: Post-operative craniotomy infections, Springfield, IL: Charles C Thomas, 1966
386. Bloomstedt GC, *Acta Neurochir (Wien)* 1985; 78:81-90
387. Valentini LG, CC, Chatenoud L, Chiaffarino F, et al., *Neurosurgery* 2009; 64(3):E577
388. Blam OG, Vaccaro AR, Vanichkachorn JS, Albert TJ, Hilibrand AS, Minnich JM, Murphey SA: Risk factors for surgical site infection in the patient with spinal injury, *Spine* 2003; 28:1475-80
389. Hodges SD, Humphreys SC, Eck JC, Covington LA, Kurzynske NG, *South Med J* 1998; 91:1132-6
390. Mastronardi L, Tatta C: Intraoperative antibiotic prophylaxis in clean spinal surgery: A retrospective analysis in a consecutive series of 973 cases, *Surg Neurol* 2004; 61:129-35
391. Roberts FJ, Walsh A, Wing P, Dvorak M, Schweigel J: The influence of surveillance methods on surgical wound infection rates in a tertiary care spinal surgery service, *Spine* 1998; 23:366-70
392. Levi AD, Dickman CA, Sonntag VK: management of postoperative infections after spinal instrumentation, *J Neurosurg* 1997; 86:975-80
393. Choux M, genitori L, Lang D, Lena G: Shunt implantation: Reducing the incidence of shunt infection, *J Neurosurg* 1992; 77:875-80
394. Cartmill TD, al Zahawi MF, Sisson PR, Ingham HR, Gould FK, Crone PB, Betty MJ, Crawford PJ, Kalbag RM, Mendelow AD, Sengupta RP: Five days versus one day of penicillin as prophylaxis in elective neurosurgical operations, *J Hosp Infect* 1989; 14:63-8
395. Kourbeti IS, Vakis AF, Ziakas P, Karabetsos D, Potolidis E, Christou S, Samonis G: Infections in patients undergoing craniotomy: Risk factors associated with post-craniotomy meningitis, *J Neurosurg* 2015; 122:1113-9
396. Kourbeti IS, Vakis AF, Papadakis JA, Karabetsos DA, Bertias G, Filippou M, et al.: Infections in traumatic brain injury patients, *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:359-64
397. Reichert MCF, Medeiros EAS, Ferraz FAP: Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: Incidence, evolution, and risk factors, *Am J Infect Control* 2002; 30:158-64

398. McPhee IB, Williams RP, Swanson CE: Factors influencing wound healing after surgery for metastatic disease of the spine, *Spine (Phila Pa 1976)* 23:726-33
399. Walcott BP, Redjal N, Coumans JVCE: Infection following operations on the central nervous system: Deconstructing the myth of the sterile field, *Neurosurg Focus* 2012; 33(5):E8
400. Hersh EH, Virk MS, Shao H, Tsiouris AJ, Bonci GA, Schwartz TH: Bone flap explantation, steroid use, and rates of infection in patients with epilepsy undergoing craniotomy for implantation of subdural electrodes: Clinical article, *J Neurosurg* 2013; 119:48-53
401. Van Gompel JJ, Worrell GA, Bell ML, Patrick TA, Cascino GD, Raffel C, et al.: Intracranial electroencephalography with subdural grid electrodes: Techniques, complications, and outcomes, *Neurosurgery* 2008; 63:498-506
402. Shinoura N, Yamada R, Okamoto K, Nakamura O: Early prediction of infection after craniotomy for brain tumours, *Br J neurosurg* 2004; 18:598-603
403. Gruskay J, Smith J, Kepler CK, Radcliff K, Harrop J, Albert T, Vaccaro A: The seasonality of postoperative infection in spine surgery: Clinical article, *J Neurosurg Spine* 2013; 18(1):57-62
404. Durkin MJ, Dicks KV, Baker AW, Moehring RW, Chen LF, Sexton DJ, Lewis SS, Anderson DJ: Postoperative infection in spine surgery: does the month matter?, *J Neurosurg Spine* 2015; 23(1):128-34
405. Durkin MJ, Dicks KV, Bekar AW, Lewis SS, Moehring RW, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ: Seasonal variation of common surgical site infections: does season matter?, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(9):1011-6
406. Manian FA: Seasonal variation of surgical site infections: why does it occur, why does it matter?, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37(1):121-3
407. Lieber BA, Appelboom G, Taylor BE, Malone H, Adarwal N, Connolly ES Jr: Assessment of the "July Effect": Outcomes after early resident transition in adult neurosurgery, *J Neurosurg* 2016; 125(1):213-21
408. Wiese M, Kramer J, Bernsmann K, Ernst Willburger R: The related outcome and complication rate in primary lumbar microscopic disc surgery depending on the surgeon's experience: Comparative studies, *Spine J* 2004; 4(5):550-6
409. Freeman JT, Anderson DJ, Sexton DJ: Seasonal peaks in *Escherichia coli* infections: Possible explanations and implications, *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(10):951-3
410. Leekha S, Diekema DJ, Perencevich EN: Seasonality of staphylococcal infections, *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(10):927-33
411. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M, Furuno JP, Harris AD, Morris JG Jr, Fisman DN, Johnson JA: Summer peaks in the incidences of Gram-negative bacterial infection among hospitalized patients, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(12):1124-31
412. Ramos GP, Rocha JL, Tuon FF: Seasonal humidity may influence *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired infection rates, *Int J Infect Dis* 2013; 17(9):e757-61
413. Richet H: Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections, *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(10):934-40
414. Barben J, Hafen G, Schmid J, Swiss Paediatric Respiratory Research Group: *Pseudomonas aeruginosa* in public swimming pools and bathroom water of patients with cystic fibrosis, *J Cyst Fibros* 2005; 4(4):227-31
415. Kallen AJ, Reed C, Patton M, Arnold KE, Finelli L, Hageman J: *Staphylococcus aureus* community-onset pneumonia in patients admitted to children's hospital during autumn and winter of 2006-2007, *Epidemiol Infect* 2010; 138(5):666-72
416. Tasher D, Stein M, Simoes EA, Shohat T, Bromberg M, Somekh E: Invasive bacterial infections in relation to influenza outbreaks, 2006-2010, *Clin Infect Dis* 2011; 53(12):1199-1207

417. Gang C, Haibo L, Fancai L, Weishan C, Qixin C: Learning curve of thoracic pedicle screw placement using the free-hand technique in scoliosis: How many screws needed for an apprentice? *Eur Spine J* 2012; 21(6):1151-6
418. Lonner BS, Scharf C, Antonacci D, Goldstein Y, Panagopoulos G: The learning curve associated with thoracoscopic spinal instrumentation, *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30(24):2835-40
419. Auerbach JD, Lonner BS, Antonacci MD, Kean KE: Perioperative outcomes and complications related to teaching residents and fellows in scoliosis surgery, *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33(10):1113-8
420. Banco SP, Vaccaro AR, Blam O, Eck JC, Cotler JM, Hilibrand AS, Albert TJ, Murphey S: Spine infections: Variations in incidence during the academic year, *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27(9):962-5
421. Kestle JR, Cochrane DD, Drake JM: Shunt insertion in the summer: Is it safe?, *J Neurosurg* 2006; 105(3 Suppl):165-8
422. Lonner BS, Toombs CS, Hammouri Q, Terran JS, Karia RJ, Errico TJ: Effect of spine fellow training on operative outcomes, affirming graduated responsibility, *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38(21):1869-74
423. Raval MV, Wang X, Cohen ME, Ingraham AM, Bentrem DJ, Dimick JB, Flynn T, Hall BL, Ko CY: The influence of resident involvement on surgical outcomes, *J Am Coll Surg* 2011; 212(5):889-98
424. Wang X, Towers S, Panchanathan S, Chowell G: A population based study of seasonality of skin and soft tissue infections: Implications for the spread of CA-MRSA, *PLoS ONE* 2013; 8(4):e60872
425. McBride ME, Duncan WC, Knox JM: The environment and the microbial ecology of human skin, *Appl Environ Microbiol* 1977; 33(3):603-8
426. Hens N, Ayele GM, Goeyvaerts N, Aerts M, Mossong J, Edmunds JW, Beutels P: Estimating the impact of school closure on social mixing behaviour and the transmission of close contact infections in eight European countries, *BMC Infect Dis* 2009; 9:187
427. Skull SA, Krause V, Coombs G, Pearman JW, Roberts LA: Investigation of a cluster of *Staphylococcus aureus* invasive infection in the top end of the Northern Territory, *Aust N Z J Med* 1999; 29(1):66-72
428. Anderson DJ, Richet H, Chen LF, Spelman DW, Hung YJ, Huang AT, Sexton DJ, Raoult D: Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents, *J Infect Dis* 2008; 197(5):752-6
429. Cho Y, Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Boudville N, Wiggins KJ, Bannister KM, Clayton PA, Johnson DW: Seasonal variation in peritoneal dialysis-associated peritonitis: A multi-centre registry study, *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5):2028-36
430. Falagas ME, Peppas G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Karalis N, Theocharis G: Effect of meteorological variables on the incidence of lower urinary tract infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28(6):709-12
431. Eber MR, Shardell M, Schweizer ML, Laxminarayan R, Perencevich EN: Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients, *PLoS ONE* 2011; 6(9):e25298
432. Edrington TS, Callaway TR, Ives SE, Engler MJ, Looper ML, Anderson RC, Nisbet DJ: Seasonal shedding of *Escherichia coli* O157:H7 in ruminants: A new hypothesis, *Foodborne Pathog Dis* 2006; 3(4):413-21
433. Walling HW: Primary hyperhidrosis increases the risk of cutaneous infection: A case-control study of 387 patients, *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(2):242-6
434. Lipke VL, Hyott AS: Reducing surgical site infections by bundling multiple risk reduction strategies and active surveillance, *AORN J* 2010; 92(3):288-96

435. Kohler P, Sommerstein R, Schonrath F, Ajdler-Schaffler E, Anagnostopoulos A, Tschirky S, Falk V, Kuster SP, Sax H: Effect of perioperative mupirocin and antiseptic body wash on infection rate and causative pathogens in patients undergoing cardiac surgery, *Am J Infect Control* 2015; 43(7):e33-8
436. Manian FA, Meyer LM: Surgical-site infection rates in patients who undergo elective surgery on the same day as their hospital admission, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19(1):17-22
437. Aydin N, Esemeli T: Sweating: A formidable challenge in orthopaedic surgery, *J Hosp Infect* 2010; 75(3):236-7
438. Manian FA: The role of postoperative factors in surgical site infections: Time to take notice, *Clin Infect Dis* 2014; 59(9):1272-6
439. Oldfield EC IV, Oldfield EC III, Johnson DA: Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection, *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5(1):1-26
440. Yoldas O, Altindis M, Cufali D, Asik G, Kesli R: A diagnostic algorithm for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, *Balkan Med J* 2016; 33(1):80-6
441. Kwon JH, Reske KA, Hink T, Burnham CA, Dubberke ER: Evaluation of correlation between pretest probability for *Clostridium difficile* infection and *Clostridium difficile* enzyme immunoassay results, *J Clin Microbiol* 2017; 55(2):596-605
442. Terveer EM, Crobach MJ, Sanders IM, Vos MC, Verduin CM, Kuijper EJ: Detection of *Clostridium difficile* in feces of asymptomatic patients admitted to the hospital, *J Clin Microbiol* 2017; 55(2):403-11
443. Gaynes RP: Surgical site-infections and the NNIS SSI Risk Index: Room for improvement, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(3):184-5
444. Ercole FF, Starling CE, Chianca TC, Carneiro M: Applicability of the national nosocomial infections surveillance system risk index for the prediction of surgical site infections: A review, *Braz J Infect Dis* 2007; 11(1):134-41
445. Mu Y, Edwards JR, Horan TC, Berrios-Torres SI, Fridkin SK: Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the national healthcare safety network, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(10):970-86