

## PREVENCIJA INFEKCIJA U ORTOPEDSKOJ HIRURGIJI - ISTORIJSKI PRIKAZ

Milena Ilić, Branko Ristić, Zorica Jovanović  
Medicinski fakultet u Kragujevcu

## PREVENTION OF SURGICAL SITE INFECTIONS IN ORTHOPAEDICS - HISTORY

Milena Ilic, Branko Ristic, Zorica Jovanovic  
Medical Faculty Kragujevac

### SAŽETAK

Bolničke infekcije stare su koliko i bolnice. Od najstarijih vremena do 19. veka, infekcije operativnog mesta predstavljale su najveću prepreku razvoju hirurgije. Infekcije su bile vodeći uzrok smrti pacijenata u bolnicama, gde se oko 80% operacija završavalo "bolničkom gangrenom", sa smrtnošću do 50%.

Od Hipokrata do danas, brojna otkrića medicinske nauke doprinela su unapređenju saznanja o infekcijama operativnog mesta. Ideja da infekcije prouzrokuju žive klice predstavljala je povod za uvođenje obaveznog pranja i dezinfekcije ruku u hirurškoj praksi. Uvođenjem čišćenja i dezinfekcije rane karbolnom kiselinom kod složenih preloma, rane su lečene bez supuracije, što je otklonilo rizik od amputacija i dovelo do dramatičnog smanjenja mortaliteta posle amputacija sa 45% na 15%. Stalnu prisutnost mikroba u okolini, na svim stvarima i ljudima, prihvataju i lekari u svom hirurškom radu i metode asepsa (sterilizacija parom za instrumente i drugu medicinsku opremu, upotreba sterilne odeće i kape, maske od gaze i rukavica) postaju sastavni deo hirurških intervencija. Otkrićem penicilina, antibiotska profilaksa predstavlja najuspešniji model antiseptičke, omogućavajući dalju redukciju postoperativnih infekcija. Krajem 20. veka, 77% smrtnih ishoda kod hirurških pacijenata sa infekcijom operativnog mesta dovodi se u vezu sa infekcijom, a rizik od smrtnog ishoda je 2,2 puta veći nego kod pacijenata koji nemaju infekciju.

I danas, savremena saznanja pokazuju da je bolnicu bez rizika nemoguće kreirati. Smatra se da se jedna trećina svih bolničkih infekcija može prevenirati kroz dobro organizovane programe prevencije.

**Cljučne reči:** infekcije operativnog mesta, ortopedska hirurgija, prevencija, istorija medicine

### UVOD

Infekcija u ortopedskoj hirurgiji je teška komplikacija koja ne kompromituje samo funkcionalni

### ABSTRACT

Even though surgical site infections have been known since the earliest history of human civilization, nowadays they are still a burning problem in modern surgery. Nosocomial infections are well-known as much as hospitals. From the ancient times to the 19th century, surgical site infection presented a great impediment to surgical progress. Infection was a major cause of death, with 80% of operations plagued by "hospital gangrene" and a nearly 50% mortality rate.

From Hippocrates's era until now, the most significant discoveries have contributed to the progress of knowledge about surgical site infections. Postulates that the cause of infectious disease was from invisible living seeds suggested that physicians wash their hands with a calcium chloride solution to prevent spreading of infection. By introducing the application of carbolic acid to complex fracture wounds, the wound healed without suppuration, amputation was averted, and the mortality rate due to amputation plummeted from 45 to 15%. Constant presence of microbes in the environment was adopted by physicians in their work and aseptic methods (introduction of the heat sterilization of instruments, sterile gowns and caps, the surgical mask, the use of rubber gloves) became an integral part of surgical procedures. As scientific knowledge expanded in the 20th century, antibiotic prophylaxis was presented as a more advanced form of antiseptics, further reducing postoperative infection. Nowadays, 77% of deaths of surgical patients are related to surgical wound infection and a relative risk of death attributable to surgical site infections is 2.2 times bigger in comparison with surgical patients without infection.

However, recent findings show that it is impossible to found a hospital without risk. It is considered that one third of all nosocomial infections can be prevented through a well-organized prophylaxis program.

**Key words:** surgical site infections, orthopedic surgery, preventive measures, history of medicine

rezultat i pogoršava početno stanje već ponekad ugrožava i život bolesnika (1-3). Lečenje infekcija je složeno, dugotrajno, uporno i skupo, često praćeno trajnim invaliditetom (4).

U studiji Svetske zdravstvene organizacije o prevalenciji bolničkih infekcija, od 10 pacijenata jedan je imao bolničku infekciju (5). Najviša učestalost bolničkih infekcija nađena je na odeljenjima intenzivne nege i akutne hirurgije (13,0%), a zatim ortopedije (12,3%). U strukturi bolničkih infekcija dominirale su infekcije operativnog mesta (25,1% svih bolničkih infekcija), urinarne infekcije (22,0%) i infekcije donjih respiratornih puteva (20,5%). Centri za prevenciju i kontrolu bolesti (CDC, Centers of Diseases Control, Atlanta) procenjuju da se oko 500.000 infekcija operativnog mesta dešava godišnje u Sjedinjenim američkim državama (6). Ukupan iznos direktnih i indirektnih medicinskih troškova zbog infekcija operativnog mesta iznosi 1-10 biliona dolara godišnje.

U prospektivnoj kohortnoj studiji na Institutu za ortopediju i traumatologiju KC Srbije, incidencija infekcija operativnog mesta iznosila je 22,7% (7). Tokom realizacije našeg istraživanja, u Centru za ortopediju i traumatologiju KC u Kragujevcu, kod 474 pacijenta, kod kojih je sprovedena 521 operacija, incidencija infekcija operativnog mesta iznosila je 5,3% (8).

Danas, 77% smrtnih ishoda kod hirurških pacijenata sa infekcijom operativnog mesta dovodi se u vezu sa infekcijom (2), a rizik od smrtnog ishoda kod pacijenata sa infekcijom je 2,2 puta veći nego kod pacijenata koji nemaju infekciju (1).

Smatra se da se jedna trećina svih bolničkih infekcija može prevenirati kroz dobro organizovane programe prevencije koji ispunjavaju standarde CDC-a (9).

## ISTORIJAT

Od najstarijih vremena do 19. veka, infekcije su predstavljale najveću prepreku razvoju hirurgije. U preistorijsko vreme naoštreni kremen i drugi predmeti oštih ivica korišćeni su za izvođenje različitih hirurških intervencija. U doba neolita za obavljanje amputacija korišćene su testere od kamena i kostiju. Najstariji dokumenti iz istorije medicine potiču iz starog Egipta. Papirusi, reljefi i balsamirani leševi koji su pronađeni u starom Egiptu mogli su da otkriju razne deformitete na ekstremitetima i kičmenom stubu, kao i zapaljenske promene na zglobovima. Na lobanjama su otkriveni znaci trepanacije, a na ekstremitetima posledice amputacija. Najstariji hirurški pisani dokument (*Papirus Edwin Smith*) predstavlja kopiju Egipatskog spisa koji potiče iz 5000. godine pre naše ere. Papirus je posvećen isključivo savetima o lečenju povreda koštano-zglobnog sistema; tu se nalazi prvi opis infekcije posle otvorenog preloma, sa tretmanom koji je uključivao imobilizaciju korom od drveta uvijenom lanenim zavojima koji su natopljeni biljnim i životinjskim ekstraktima (10-14).

Prema Hamurabijevom zakoniku (*Hammurabi*, Mesopotamija, oko 1750. godina pre nove ere), za usluge hirurga bila je predviđena novčana nadoknada; međutim, ukoliko bi pacijent umro posle ukazane pomoći, hirurgu je odsecana ruka (15). Opis zbrinjavanja rane sreće se i u alegoriji o dobrom Samarićaninu, gde apostol Luka opisuje kako je "previo rane tkaninom natopljenom u vinu i terpentinu" ("*bandaged his wounds, having poured oil and wine on them*") (16).

Stari Grci i Rimljani primenjivali su hirurgiju sa velikom veštinom i uz poštovanje higijenskih mera, tako da su infekcije kod hirurških i ostalih rana bile relativno retke. Otac medicine, Hipokrat (*Hippocrates*, grčki lekar i hirurg, 460-377. godine pre naše ere), tvrdio je da stvaranje gnoja (*supuratio*) nije sastavni deo procesa izlečenja (17, 18). U Hipokratovim rukopisima zapisane su preporuke za negu rane koje, slično onim kod Samarićana, uključuju čišćenje rane vinom, primenu zavoja, aplikaciju vina preko zavoja. Hirurške i higijenske metode primenjivane kod starih Grka i Rimljana nestale su sa propašću njihovih civilizacija.

S druge strane, Galen (*Claudius Galen*, rimski gladijatorski hirurg, 130-200 nove ere) je tvrdio da gnoj iz rana nagoveštava isceljenje, oporavak ("*pus bonum et laudabile*" - dobar i zdrav gnoj) (18). Nažalost, ovo istraživanje je pogrešno protumačeno i ideja da gnoj označava zaceljenje rane istrajavala je do 19. veka. Veza između nastanka gnoja i ozdravljenja bila je istaknuta tako jako da je u rane uveden strani materijal da se unapredi supuracija - stvaranje gnojne kolekcije.

Skoro 1000 godina kasnije, Teodorik (*Theodoric Borgognoni of Cervia*, 1205-1298) je smatrao da bitne preuslove za izlečenje rane predstavljaju kontrola krvarenja, uklanjanje kontaminiranog ili nekrotičnog tkiva, smanjenje praznog prostora rane i pažljiva aplikacija zavoja (18). Međutim, ovo mišljenje bilo je u suprotnosti sa zvanično prihvaćenim Galenovim stavom, i kao takvo odbačeno je i od crkve i od lekara. U srednjevekovnoj Evropi nastupa regresija hirurških saznanja; hirurška praksa dolazi u ruke neškolovanih i neiskusnih berberina-hirurga i postoperativne infekcije su česta pojava. *Guy de Chauliac* (1300-1368), najeminentniji hirurg srednjeg veka, napisao je *Chirurgia magna* (1363. godine), standardni udžbenik hirurgije koji je korišćen do kraja XVII veka (19).

Italijanski lekar Fracastorius (*Girolamo Hieronymus Fracastorius*, 1478-1553), skoro vek pre otkrića mikroskopa i tri veka pre Pastera i Listera, smatrao je da infektivne bolesti prouzrokuju nevidljive žive klice (*seminaria contagionum*) (20). U radu "*De contagione*" (1546. godine), Fracastorius navodi tri načina

transmisije infekcije: direktan kontakt sa inficiranom osobom, indirektan kontakt sa predmetima i preko vazduha.

Značajna ličnost u ranoj, posebno ratnoj hirurgiji postaje *Ambroise Paré* (1517-1590, francuski hirurg), koji je prvi pokušao da izdvoji nauku o deformitetima lokomotornog sistema u posebnu disciplinu. *Paré* je opisao konzervativni tretman otvorenih preloma i primenio ligature kod zaustavljanja krvarenja i šav iznad rane; međutim, koncept isceljenja rane ostao je tajna, istaknuta čuvenom izjavom *Pare*-a "Ja sam previo ranu, Bog je izlečio" (21). Kada je posle udara konja zadobio otvoreni prelom potkolenice, *Pare*-a je hirurg nagovorio da ne radi amputaciju, već da ranu proširi i u njoj istraži strana tela sopstvenim prstom. Posle tog debridement-a rana je ostala otvorena: posle šest meseci *Pare* se potpuno izlečen vratio hirurškoj praksi.

Ipak, koncept supuracije rane održao se čak i među eminentnim hirurzima, kao što je Džon Hanter (*John Hunter*, 1728-1793) (22). Tokom jedne operacije amputacije noge, koje je engleski hirurg Robert Liston (1794-1847) izvodio u trajanju od dva i po minuta, prst asistenta slučajno je amputiran, a asistent i pacijent umrli su od bolničke infekcije - gangrene (23). Američki hirurg *Holms* (*Oliver Wendell Holmes*, Harvard, 1809-1894), savetovao je 1842. godine lekare da peru ruke rastvorom kalcijum-hlorida radi sprečavanja prenošenja infekcije iz prostorija gde se obavljaju autopsije u ostala odeljenja (24).

U to vreme uobičajeno objašnjenje za nastanak infekcije rane predstavljala je "*miasma*" iz vazduha. U bolesničkim sobama širio se loš miris, koji je, zapravo, bio posledica gnojenja rana i gangrene, a ne "*miasma*". Sredstva za pranje ruku i rana pacijenata nisu postojala i čak je razmatrana opravdanost pranja ruku hirurga pre operacije pacijenta. Infekcije su bile vodeći uzrok smrti pacijenata u bolnicama, gde se oko 80% operacija završavalo "bolničkom gangrenom", sa smrtnošću do 50%.

U američkom građanskom ratu (1860-1865) mortalitet posle amputacije butne kosti iznosio je 54%, a u Krimskom ratu - 87%. Nemački hirurg *Johann Nepomuk von Nussbaum* (1829-1890) zabeležio je da mortalitet posle amputacije kolena iznosi 100% (25).

Dr Ignjac Semelvaj (Ignaz Philipp Semmelweis, mađarski lekar, 1818-1865) demonstrirao je dramatično/petostruko smanjenje učestalosti postpartalnih infekcija (*puerperal sepsis*) uvođenjem pranja ruku (u vodi koja sadrži hlor) između vršenja obdukcija i ulaska u porođajnu salu u bečkoj univerzitetškoj bolnici (26), Slike 1A i 1B.



Slika 1A. Ignaz Philipp Semmelweis (1818-65) uvodi antisepsu u medicinu

U porodilištu gde su praksu obavljali studenti medicine, učestalost puerperalne sepse bila je 13,10%, a u porodilištu gde su praksu obavljale babice učestalost puerperalne sepse iznosila je 2,03%. Kada je saznao da je njegov prijatelj *Jakob Kolletschka* (profesor sudske medicine, Beč, 1803-1847) tragično preminuo posle akcidentalne povrede prsta nožem tokom obdukcije pacijentkinje umrle zbog puerperalne sepse, Semelvaj je zaključio da obducenti i studenti medicine nose infektivne čestice na svojim rukama, i samim tim i od odeljenja za autopsije do bolesničkih prostorija. Semelvaj za zdravstveno osoblje uvodi obavezu pranja i dezinfekcije ruku između pregleda dva pacijenta. Dezinfekcija ruku akušera ili babica, kao i čišćenje posteljine u bolnicama, obavljano je hlornim preparatima ili krečom. Uprkos protestima, posebno od studenata medicine i bolničkog osoblja, Semmelweis je energično uveo novu proceduru i za mesec dana mortalitet od puerperalne sepse smanjen je sa 12,24% na 2,38%.



Slika 1B. Ignaz Philipp Semmelweis (1818-65) uvodi antisepsu u medicinu

Tokom 1848. Semelwajs je postepeno razvio profilaksu uključivanjem svih instrumenata koji dolaze u kontakt sa pacijentima.

Moderna ortopedska hirurgija počinje otkrićem radiologije (*Roendgen*, 1895), uvođenjem sigurne anestezije, kao i saznanjima o periostu (*Leopold Ollier*) i asepsi (*Pasteur*, *Lister*). Džozef Lister i Luj Paster uveli su revoluciju u čitav koncept infekcije rane.

Luj Paster (*Louis Pasteur*, francuski hemičar i bakteriolog, 1822-1895), dokazao je, teorijom o truljenju (putrefaction), da su mikrobi odgovorni za nastanak infekcija i drugih bolesti (27). Robert Koh (*Robert Koch*, profesor higijene i mikrobiologije, Berlin, 1843-1910), u svojim postulatima iz 19. veka, prvi je prepoznao da je porast mikroba uzrok infektivnih žarišta (28). Stalnu prisutnost mikroba u okolini i na svim stvarima i ljudima počinju da prihvataju i lekari u svom hirurškom radu.

Lord Džozef Lister (*Joseph Lister*, profesor hirurgije, London, Glazgov, 1827-1912) uvodi antiseptiku kao profilaksu i terapiju otvorenih preloma (1867. godine) (29). Uvođenjem čišćenja i dezinfekcije rane karbolnom kiselinom kod složenih preloma, rane su lečene bez supuracije, što je otklonilo rizik od amputacija i dovelo do dramatičnog smanjenja učestalosti infekcija (1871. godine). Lister je počeo da koristi karborni sprej u operacionoj sali kako bi smanjio kontaminaciju vazduha. Upotreba karbolne kiseline u spreju za dezinfekciju vazduha u blizini pacijenta nije bila neophodna, ali antiseptički postupak sa instrumentima i drugim predmetima u kontaktu sa pacijentima nastavljen je do postepene zamene aseptičnim metodama u modernim bolnicama. I pre Listerovih otkrića, *Leopold Ollier* je smatrao važnim čišćenje i dobro provetravanje prostorija - čak sugerišući da bi pacijenti trebalo da budu smešteni u posebne sobe (30).

Do 19. veka aseptična hirurgija nije bila rutinska praksa. Bergman, Halsted i dr., sledeći Pasterova istraživanja, shvataju da se mikrobi nalaze na instrumentima, odelima i u vazduhu i počinju da uvode aseptične uslove rada prilikom izvođenja hirurških intervencija. *Ernst von Bergmann* je 1891.g. uveo sterilizaciju parom za instrumente i drugu medicinsku opremu kod hirurških pacijenata. *Sir William Laneu* (1856-1938) prvi uvodi kao osnov moderne hirurgije "non-touch" tehniku. Upotrebu sterilne odeće i kape u hiruršku praksu uveo je 1883. godine *Gustav Neuber of Kieland* (14). Jan Radecki (*Jan Mikulicz-Radecki*, poljski hirurg, 1850-1905) doprineo je usavršavanju antiseptice, uvođenjem maske od gaze i rukavica tokom operacija 1897. godine (31). Halsted (*William Stewart Halsted*, američki hirurg, *John Hopkins Hospital*, 1852-1922) uveo je u praksu nošenje gumenih rukavica, najpre u cilju zaštite ruku svoje glavne sestre (i kasnije supruge), kod koje se razvijala iritacija kože zbog

hemikalija koje su korišćene za dezinfekciju instrumenata (32).

Fleming (*Aleksander Fleming*, mikrobiolog, London, 1881-1955) realizovao je tokom Prvog svetskog rata mnoge od svojih bakterioloških studija, koje su doprinele otkriću penicilina. Fleming je 1928. godine, slučajno, u svojoj laboratoriji u *St. Mary's Hospital* u Londonu, otkrio da je plesan, zalutala iz štale na laboratorijskim pločicama, potpuno uništila stafikokne kolonije; stvoren je penicilin koji je omogućio terapiju teških infekcija (33). Klinička upotreba streptomocina počela je 1943. godine, čime je omogućena efikasna terapija tuberkuloznih oboljenja. Upotrebom antibiotika, počela je nova era u zbrinjavanju infekcija rane.

Rezimirajući poslednjih 50 godina, može se zaključiti da je niz biologa i mikrobiologa imao najznačajniji uticaj na rad hirurga. Dečja paraliza i koštano-zglobna tuberkuloza, zbog kojih je Specijalna bolnica "Banjica" otvorena, skinuti su sa obaveznog terapijskog repertoara zahvaljujući obaveznoj primeni BCG, Salkove i Sejbinove vakcine (10). Otkrićem penicilina, antibiotska profilaksa predstavlja najuspešniji model antiseptice, omogućavajući dalju redukciju postoperativnih infekcija. Danas, različiti antibiotici u profilaksi primenjuju se sledstveno mikroorganizmu za koji se pretpostavlja da će prouzrokovati infekciju. Nažalost, eradikacija infektivnih agenasa koji deluju na hirurške rane nije završena, kako zbog pojave bakterija rezistentnih na antibiotike, tako i zbog prirode rizičnih hirurških intervencija u imunokompromitovanih pacijenata ili u hirurgiji implantata.

Poslednjih godina, napori koji se čine u kontroli infekcija usmereni su na identifikaciju i eliminaciju činioca koji povećavaju rizik za nastanak infekcija. Među faktorima rizika za nastanak infekcija najznačajniji su: imunodeficijentna stanja, slaba uhranjenost, prekomerna telesna težina, renalna, hepatalna i plućna disfunkcija, kardiovaskularni, endokrini i metabolički poremećaji, lokalizacija i ekstenzivnost povrede, kontaminacija, superinfekcija, slabi higijenski uslovi i dugo zadržavanje u jedinici intenzivne terapije.

Niz nacionalnih, kao i međunarodnih organizacija, angažovane su poslednjih 30 godina na problemima bolničkih infekcija. Od nacionalnih, najznačajniji je CDC (*Centres of Diseases Control*, Centri za kontrolu bolesti, Atlanta, SAD), koji je još 1970. godine kreirao nacionalni sistem-mrežu za kontrolu infekcija i svojim ekstenzivnim *SENIC* (*SENIC - Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control*, Studija o uspešnosti kontrole bolničkih infekcija) projektom dokazao ulogu nadzora kao primarnog oružja u prevenciji (9).

## ZAKLJUČAK

Bolničke infekcije stare su koliko i bolnice. Sadašnja saznanja pokazuju da je bolnicu bez rizika nemoguće kreirati. Smatra se da se jedna trećina svih infekcija operativnog mesta može prevenirati kroz dobro organizovane programe prevencije. Poznavanje i poštovanje prošlosti bitan je preduslov za razvoj struke u budućnosti.

## LITERATURA

1. 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 cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 725-30.
2. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1999; 20(4):247-277.
3. DeBaun BJ. Prevention of infection in the orthopedic surgery patient. *Nurs Clin North Am* 1998; 33(4): 671-84.
4. Goldsmith AA, Dowson D, Wroblewski BM, Siney PD, Fleming PA, Lane JM, Stone MH, Walker R. Comparative study of the activity of total hip arthroplasty patients and normal subjects. *J Arthroplasty* 2001; 16(5): 613-19.
5. Moro ML. Infection Control Practices in Intensive Care Unit in 14 European Countries. *Intensive Care med* 1996; 22: 872-79.
6. Wong ES. Surgical site infections. In: Mayhall CG, editor. *Hospital epidemiology and infection control*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1999. p. 189-210.
7. Maksimović J. Faktori rizika za nastanak bolničkih infekcija operativnog mesta. Magistarski rad. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2004.
8. Grujović Z, Ilić M, Miličić B. The level of microbe contamination and surgical site infection frequency in the Center for Orthopaedic and Traumatologic Surgery of the Clinical Hospital Center in Kragujevac. *Med Pregl* 2005; 5-6: 289-91.
9. Haley RW, Culver DH, White JW et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in USA hospitals. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 182-205.
10. Radulović B. Preobražaj ortopedije. XI Kongres udruženja ortopeda i traumatologa Jugoslavije, Niš, 1994.
11. Bumbaširević Ž. Sedamdeset pet godina Ortopedske hirurgije u Srbiji. *Srpski arhiv* 1981;109: 425-39.
12. Soldatović G, Milenković S, Mitković M, Bumbaširević M, Anđelković D, Milić D. Bone infections and antibiotic use in orthopaedics. *Acta Fac Med Naiss* 2004; 21(4): 245-52.
13. Šuljagić V, Marković-Denić Lj. Bolničke infekcije - problem savremene medicine. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(7-8): 569-73.
14. ANCIENT EGYPTIAN MEDICINE, THE ROOTS OF THE SEARCH FOR THE PANACEA. Available from: URL:<http://www.akasha.de/čaton/Egypt Med.html>
15. The Code of Hammurabi. Available from: URL :<http://www.wsu.edu/čdee/MESO/CODE.HTM>
16. St LUKE THE PHYSICIAN. Available from: URL:<http://www.bristolmedchi.co.uk/čdoctor/Miscellaneous.html>
17. Singhal H, Zammit C. Wound Infection. Available from: URL:<http://www.emedicine.com>
18. Jason TM, Scott YR, Mark L. History of Infection Control and its Contributions to the Development and Success of Brain Tumor Operations. *Neurosurg Focus* 2005; 18 (4):1-5.
19. Guy de Chauliac - Churches v. Medicine. Available from: URL :<http://www.ronaldbruce-meyer.com>
20. Fracastoro, Girolamo."Encyclop«dia Britannica from Encyclop¼dia Britannica Premium Service. Available from: URL:<http://www.britannica.com/eb/article-9035082>
21. Catholic Encyclopedia: Ambrose Par—. Available from: URL :<http://www.newadvent.org>
22. John Hunter. Available from: URL:<http://www.Whonamedit.com>
23. Robert Liston. Available from: URL:<http://www.electricscotland.com>
24. Oliver Wendell Holmes, Sr. Available from: URL:<http://www.general-anaesthesia.com/images/oliver-holmes.html>
25. Johann Nepomuk von Nussbaum. Available from: URL: <http://www.newadvent.org>
26. Ignaz Philipp Semmelweis. Available from: URL :<http://www.whonamedit.com/doctor.cfm>

- 
27. Louis Pasteur. Available from:  
URL:<http://ambafrance-ca.org/HYPERLAB/PEOPLE>
28. Robert Koch. Available from: URL:<http://ukonline.co.uk/b.gardner/Koch.htm>
29. Joseph Lister. Available from:  
URL:<http://www.nationmaster.com/encyclopedia>
30. L'opold Ollier. Available from:  
URL:<http://www.maitrise-orthop.com/corpus-maitri>
31. Jan Mikulicz-Radecki. Available from:  
URL:[http://www.whonamedit\\_com.htm](http://www.whonamedit_com.htm)
32. A Brief Sketch of the Medical Career of Dr. William Stewart Halsted. Available from:  
URL:<http://www.medicalarchives.jhmi.edu/halsted/hbio.htm>
33. Sir Alexander Fleming - Biography. Available from: URL: <http://www.nobelprize.org>