

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМАЉЕНО:			
Орг. јед.	Прилог	Број лист	
05	12026		

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Фактори ризика за развој уринарне инфекције након можданог удара код пацијената са пласираним уринарним катетером		
Кандидат	Владимир Јанковић		
Ментор:	Проф. др Светлана Милетић Дракулић		
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	3.12.2025.		

Овим потврђујем да је наведена докторска дисертација оригинална, тј. да представља резултат оригиналног рада докторанда. Такође, потврђујем да су током рада поштована академска правила цитирања, навођења извора и сл. Подударање текста ове дисертације са другим изворима чини свега 4% укупно. Подударање текста која нису последица цитата, личних имена и библиографских података о коришћеној литератури, односи се на примену исте или сличне методологије, односно упитнике коришћене при прикупљању података у оквиру ове докторске дисертације.

Овај извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити.

Датум

04.12.2025.

ПОТПИС МЕНТОРА
Svetlana Miletic Drakulic
Prof. dr
Drakulic

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ
УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ НАКОН
МОЖДАНОГ УДАРА КОД ПАЦИЈЕНАТА
СА ПЛАСИРАНИМ УРИНАРНИМ
КАТЕТЕРОМ

Бу Владимир Јанковић



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
БРОЈ: IV-03-714/1
ДАТУМ: 27.11.2025. ГОДИНЕ
КРАГУЈЕВАЦ

Владимир С. Јанковић

**ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ УРИНАРНЕ
ИНФЕКЦИЈЕ НАКОН МОЖДАНОГ УДАРА КОД
ПАЦИЈЕНАТА СА ПЛАСИРАНИМ
УРИНАРНИМ КАТЕТЕРОМ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2025



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Vladimir S. Janković

3
**Risk factors for urinary tract infection and
asymptomatic bacteriuria after stroke in
patients with indwelling urinary catheter**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2025

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Владимир Јанковић
Датум и место рођења: 18.05.1988.год., Крагујевац
Садашње запослење: Неуролог, Клиника за неурологију УКЦ Крагујевац
Докторска дисертација
Наслов: Фактори ризика за развој уринарне инфекције након можданог удара код пацијената са пласираним уринарним катетером
Број страница: 72
Број слика: 11 табела и 12 графикана
Број библиографских података: 169
Установа и место где је рад израђен: Клиника за неурологију УКЦ Крагујевац
Научна област (УДК): Медицинске науке
Ментор: проф. др Светлана Милетић Дракулић, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-976/19; 15.12.2021.год.

Author	
Name and surname:	Vladimir Janković
Date and place of birth:	18.05.1988. Kragujevac
Current employment:	Neurologist, Clinic of Neurology, University Clinical Center Kragujevac
3 Doctoral Dissertation	
Title:	Risk factors for urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria after stroke in patients with indwelling urinary catheter
No. of pages:	
No. of images:	11 tables and 12 figures
No. of bibliographic data:	169
Institution and place of work:	Clinic of Neurology, University Clinical Center Kragujevac
Scientific area (UDK):	Medical sciences
Mentor:	Svetlana Miletic Drakulic, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:	IV-03-976/19; 15.12.2021.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем се својој менторки проф. др Светлани Милетић Дракулић на помоћи и подршци током израде ове дисертације. Такође, велику захвалност дугујем проф. др Слободану Јанковићу за помоћ коју ми је пружио током читавог поступка израде дисертације. Својој породици захваљујем на разумевању и подршци.

САЖЕТАК

Уринарне инфекције јављају се код приближно 19% пацијената након можданог удара. Доказано је да уринарне инфекције неповољно утичу на краткорочни и дугорочни исход можданог удара, продужавају хоспитализацију и повећавају трошкове лечења. Циљ ове студије био је да се утврде фактори ризика за настанак уринарне инфекције и асимптоматске бактериурије.

Ова ретроспективна студија типа случај-контрола спроведена је у неуролошкој јединици интензивне неге, у терцијарној здравственој установи, у периоду од јула 2018. до јула 2022. године.

Наше истраживање је показало да су старији пацијенти, са тежим неуролошким статусом приликом пријема, били у већем ризику за настанак уринарне инфекције. Овај фактор је такође предиспонирао појаву асимптоматске бактериурије. Пацијенти који су примали цефтриаксон и флуорохинолоне имали су мањи ризик за развој уринарне инфекције, док је примена карбапенема и ванкомицина могла да потенцира настанак уринарне инфекције.

На основу ових резултата могуће је идентификовати пацијенте који су у већем ризику од развоја уринарне инфекције и предузети мере превенције, као што су скраћење трајања катетеризације или чешћа замена уринарног катетера. Резултати такође омогућавају идентификацију пацијената који су у већем ризику од развоја асимптоматске бактериурије.

Кључне речи: инфекције уринарног тракта, асимптоматска бактериурија, компликације можданог удара, фактори ризика за настанак уринарне инфекције

ABSTRACT

2 Urinary tract infections occur in approximately 19% of stroke patients. Urinary tract infections are proven to adversely affect the short-term and long-term outcomes of stroke, prolong hospitalization, and increase treatment costs. This study aimed to determine the risk factors for the occurrence of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria.

This retrospective case-control study was conducted in the neurological intensive care unit, in a tertiary healthcare facility, from July 2018 to July 2022.

Our study demonstrated that older patients with worse neurological status upon admission, were at a higher risk for the occurrence of urinary tract infection. This factor also predisposed the occurrence of asymptomatic bacteriuria. The patients who received ceftriaxone and fluoroquinolone were at a lower risk of developing a urinary tract infection, while carbapenem and vancomycin administration could potentiate the occurrence of a urinary tract infection.

Based on these results, we can identify the patients who are at a higher risk of developing a urinary tract infection and take measures to prevent infection, such as decreasing the duration of catheterization or replacing the urinary catheter more frequently. The results also enable us to identify the patients who are at a higher risk of developing asymptomatic bacteriuria.

3 **Keywords:** urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, stroke complications, risk factors for the occurrence of urinary tract infection

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Мождани удар.....	1
1.1.1. Епидемиологија можданог удара.....	1
1.1.2. Фактори ризика за мождани удар.....	2
1.1.3. Финансијски аспект лечења можданог удара.....	2
1.1.4. Специфичности хоспиталног лечења можданог удара.....	3
1.1.5. Компликације можданог удара.....	4
1.1.6. Морталитет након можданог удара.....	5
1.1.7. Инфекције након можданог удара.....	5
1.1.8. Уринарне инфекције након можданог удара.....	6
1.1.9. Асимптоматска бактериурија након можданог удара.....	7
1.2. Уринарне инфекције	8
1.2.1. Епидемиологија уринарних инфекција.....	8
1.2.2. Дијагноза уринарних инфекција.....	9
1.2.3. Уринарне инфекције повезане са применом уринарног катетера.....	10
1.2.4. Превенција уринарних инфекција.....	11
1.2.5. Терапија уринарних инфекција.....	12
1.2.6. Најчешћи изазивачи уринарних инфекција.....	12
1.2.7. Финансијски аспект лечења уринарних инфекција.....	13
1.3. Асимптоматска бактериурија.....	14
1.3.1. Асимптоматска бактериурија код пацијената са уринарним катетером...15	
1.3.2. Превенција асимптоматске бактериурије.....	15
1.3.3. Лечење асимптоматске бактериурије.....	16
1.3.4. Најчешћи изазивачи асимптоматске бактериурије.....	16
1.3.5. Асимптоматска бактериурија код пацијената са можданим ударом	17
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	19
2.1. Главни циљеви.....	19

2.2. Хипотезе студије.....	19
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	20
3.1. Врста студије.....	20
3.2. Популација која се истражује.....	20
3.3. Узорковање.....	20
3.4. Варијабле	20
3.5. Снага студије и величина узорка.....	21
3.6. Статистичка обрада података.....	22
4. РЕЗУЛТАТИ.....	23
4.1. Старост.....	25
4.2. Пол испитаника.....	26
4.3. Резултат на NIHSS	27
4.4. Дужина хоспитализације.....	28
4.5. Дужина катетеризације мокраћне бешике.....	29
4.6. Емпиријска примена антибиотика.....	30
4.7. Примена антибиотске терапије унутар 90 пре пријема.....	31
4.8. Атријална фибрилација.....	32
4.9. Уреа и креатинин.....	33
4.10. Најчешћи изазивачи инфекције уринарног тракта и асимптоматске бактериурије.....	35
4.11. Примена антибиотика.....	36
5. ДИСКУСИЈА.....	37
5.1. Старост.....	37
5.2. Резултат на NIHSS.....	38
5.3. Пол.....	40
5.4. Дужина хоспитализације.....	41
5.5. Дужина катетеризације.....	42
5.6. Емпиријска антибиотска терапија.....	43
5.7. Примена антибиотске терапије.....	44

5.8. Атријална фибрилација.....	45
5.9. Примена антибиотске терапије унутар 90 дана од пријема.....	47
5.10. Уреа и креатинин.....	47
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	49
7. ЛИТЕРАТУРА.....	50

СКРАЋЕНИЦЕ

КТ – компјутеризована томографија

МР – магнетна резонанца

ИВТ – интравенска тромболиза

МТ – механичка тромбектомија

ГКС – Глазговска скала коме

SIS - stroke-induced immunosuppression syndrome

ИУТ – инфекције уринарног тракта

АСБ - асимптоматска бактериурија

CAUTI - catheter-associated urinary tract infections

NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale

1.УВОД

1.1. Мождани удар

Према Светској здравственој организацији, мождани удар представља нагло настале клиничке знаке фокалног, или ређе глобалног поремећаја мождане функције, који траје дуже од 24 сата или доводи до смрти, а који се не може објаснити другим узроком осим оним васкуларног порекла. У зависности од механизма настанка, мождани удар се дели на исхемијски (који чини око 85% свих случајева) и хеморагијски (15%), с тим што исхемијски удар настаје због емболије или тромбозе, док је хеморагијски последица руптуре крвног суда и последичног можданог крварења. У хеморагијски мождани удар спада интрацеребрална и субарахноидална хеморагија (1).

1.1.1. Епидемиологија можданог удара

Према подацима Светске здравствене организације и Светске организације за мождани удар, мождани удар је други најчешћи узрок смрти и водећи узрок дугорочне инвалидности код одраслих у свету. Глобално, процењује се да сваке године више од 12 милиона људи доживи мождани удар, од чега преко 6 милиона случајева резултира смртним исходом (2). Истовремено, велики број преживелих остаје са трајним функционалним оштећењима, што ствара велико оптерећење за здравствени систем и социјалну заштиту.

Учесталост можданог удара значајно варира у зависности од географског подручја, старосне структуре популације и степена развијености здравственог система. Инциденца можданог удара у индустријски развијеним земљама има тенденцију опадања захваљујући бољој контроли фактора ризика, док у земљама у развоју тај тренд и даље расте (1, 3). Упркос томе, очекује се да ће се до 2050. године глобални терет можданог удара значајно повећати услед старења популације и пораста преваленције хроничних незаразних болести.

Подаци указују на то да је просечна старост оболелих од можданог удара у развијеним земљама око 70 година, док у неразвијеним и земљама у развоју често погађа и популацију млађу од 60 година (1). Такође, примећене су полне разлике у учесталости и исходима: мушкарци чешће доживљавају мождани удар у млађем животном добу, али жене имају већи морталитет и тежу функционалну прогнозу.

Епидемиолошке студије показују да, и поред све боље доступности превентивних и терапијских мера, мождани удар остаје један од најзначајнијих изазова савремене медицине, са мултифакторском етиологијом и значајним варијацијама у инциденцији и морталитету у различитим популацијама и регионима (1, 2, 3).

1.1.2. Фактори ризика за мождани удар

Фактори ризика за настанак можданог удара представљају основу превенције ове болести и класификују се у две велике групе: немодификујући (непроменљиви) и модификујући (променљиви) фактори ризика (4, 5).

У немодификујуће факторе спадају старост, пол, генетска предиспозиција, као и расна или етничка припадност. Учесталост можданог удара се повећава са годинама живота; ризик се удвостручује сваке деценије након 55. године (4). Мушкарци имају већу учесталост можданог удара у млађим старосним групама, али жене имају већу смртност и теже исходе, делом и због старијег животног доба у тренутку настанка можданог удара (5).

Модификујући фактори ризика укључују артеријску хипертензију, дијабетес мелитус, хиперлипидемију, пушење, злоупотребу алкохола, физичку неактивност, као и кардиоваскуларне болести, од којих је атријална фибрилација најзначајнија (6, 7). Артеријска хипертензија представља најзначајнији појединачни фактор ризика за све типове можданог удара. Добра регулација крвног притиска доводи до значајног смањења ризика од настанка и поновног јављања удара (4, 8).

Атријална фибрилација повећава ризик од можданог удара приближно петоструко и често доводи до тежих и онеспособљавајућих облика можданог удара, посебно код старијих особа. Дијагностиковање и лечење овог поремећаја ритма, уз адекватну антикоагулантну терапију, представља један од најефикаснијих начина секундарне превенције (6, 7).

Посебну пажњу заслужују и метаболички синдром, дислипидемија, као и хроничне инфламаторне болести, које утичу на прогресију атеросклерозе и повећавају ризик од исхемијског можданог удара (5, 8). Истраживања такође указују да су стрес, депресија и социоекономски статус повезани са ризиком од можданог удара, што указује на потребу мултидисциплинарног приступа у превенцији (8).

Глобална анализа фактора ризика за мождани удар, показала је да се чак 90% свих можданих удара може приписати модификујућим факторима ризика. Највећи утицај имају повишен крвни притисак, неправилна исхрана, пушење и физичка неактивност (8).

1.1.3. Финансијски аспект лечења можданог удара

Мождани удар представља не само водећи медицински изазов, већ и озбиљно економско оптерећење за здравствени систем и друштво у целини. Финансијски терет се односи на директне трошкове лечења и рехабилитације, као и на индиректне трошкове, укључујући изгубљену продуктивност, дуготрајну негу и социјалну подршку (9).

Према подацима Глобалне студије о терету болести, мождани удар је међу првих пет болести по укупном економском оптерећењу у свету. Током периода од 1990. до 2010. године, упркос паду инциденције у неким регионима, укупни финансијски терет је

наставио да расте због повећања апсолутног броја оболелих и преживелих са дуготрајним последицама (9). Процењује се да су у Сједињеним Америчким Државама укупни трошкови лечења možданог удара у 2024. години премашили 100 милијарди долара, а до 2050. године очекује се пораст на преко 240 милијарди долара годишње (10).

Директни трошкови укључују болничко лечење, интервенције (попут тромболизе и тромбектомије), дијагностику, рехабилитацију, лекове, као и дуготрајну институционалну или кућну негу. Студије указују да трошкови у првој години након možданог удара чине највећи део укупног економског оптерећења, при чему је просечан трошак по пацијенту у Европи између 15.000 и 30.000 евра, у зависности од тежине стања и доступности здравствених услуга (11).

Индиректни трошкови укључују изгубљене године продуктивног живота, прерану смртност и дуготрајно одсуство са посла. Ови трошкови често премашују директне трошкове, посебно у земљама са млађом популацијом оболелих. У студијама из Источне Европе и југоисточне Азије, више од 60% укупног економског терета потиче од индиректних трошкова (12).

У земљама са ниским и средњим дохотком, попут Србије, економски утицај možданог удара је посебно изражен због ограничених ресурса за акутно лечење, недовољно развијене мреже рехабилитације и високе учесталости поновљених хоспитализација. Једна студија из Филипина показала је да трошкови лечења možданог удара могу чинити и до 50% годишњег прихода домаћинства, што доводи до катастрофалних здравствених трошкова и социјалне деградације породице оболелог (11).

Поред тога, новија истраживања указују да се инвестиције у превенцију možданог удара, укључујући контролу фактора ризика и едукацију становништва, испостављају економски исплативијим у дугорочном смислу од самог акутног лечења и касније неге (12, 13). Улога здравствених система у преусмеравању ресурса са скупих интервенција на системску превенцију постаје све значајнија.

1.1.4. Специфичности хоспиталног лечења možданог удара

Мождани удар је стање које захтева хитно збрињавање и најчешће резултира хоспитализацијом, често у јединицама интензивне неге или специјализованим јединицама за мождани удар. Стандарди савремене неуролошке праксе предвиђају да сваки пацијент са сумњом на мождани удар треба бити транспортован у установу са могућношћу брзе дијагностике, процене и терапијске интервенције, што у већини случајева подразумева хоспитализацију (14).

Мождани удар захтева брзу дијагностику, као што је компјутеризована томографија (КТ) и магнетна резонанца (МР), примену специфичне терапије, попут интравенске тромболизе или механичке тромбектомије, праћење виталних параметара и рано препознавање компликација. Истовремено, током хоспитализације започиње и иницијална рехабилитација, процена ризика од поновног удара, као и процена функционалног стања (14).

Дужина хоспитализације након možданог удара зависи од више фактора: тежине клиничке слике, присуства компликација, врсте možданог удара, могућности за

рехабилитацију и доступности ресурса. Просечна дужина боравка у болници у развијеним земљама износи од 7 до 14 дана, док у земљама са ограниченим ресурсима она често траје знатно дуже (12,15). Студија из Шангаја је показала да пацијенти са већим бројем коморбидитета, као и они који развију секундарне компликације, попут инфекција, остају у болници знатно дуже и имају више трошкове лечења (15).

Поред дужине хоспитализације, значајан аспект је и тип хоспиталне неге. Специјализоване јединице за збрињавање можданог удара („*stroke units*“) показале су се супериорним у односу на општа неуролошка или интернистичка одељења у погледу преживљавања, функционалног опоравка и превенције компликација (14, 16). Пацијенти лечени у овим јединицама имају већу вероватноћу за рано започињање рехабилитације, адекватно спровођење мера превенције тромбоемболијских догађаја, као и смањен ризик од хоспиталних инфекција.

Такође, у савременој клиничкој пракси све више се примењују приступи ране процене за отпуст, како би се избегло непотребно задржавање у болници и убрзала транзиција у рехабилитационе центре или прелазак на кућну негу, што има позитиван ефекат и на исход лечења и на укупне трошкове (16).

1.1.5. Компликације можданог удара

Мождани удар, као акутни цереброваскуларни инсулт, представља клинички догађај који не само што изазива примарно оштећење можданог ткива, већ и покреће низ секундарних патофизиолошких механизма који доводе до великог броја компликација током хоспитализације и након отпуста. Те компликације могу знатно утицати на функционални опоравак, продужење хоспитализације, повећање трошкова лечења и, у крајњем случају, на морталитет (17, 18).

Најчешће компликације након можданог удара укључују: инфекције (нарочито пнеумоније и инфекције уринарног тракта), дубоку венску тромбозу, плућну емболију, срчане аритмије, декубитусе, епилептичне нападе, депресију, као и различите нутритивне поремећаје (19). У студији која је обухватила пацијенте након МТ, компликације су се јављале код више од 60% хоспитализованих, а најчешће су биле инфективне и кардиоваскуларне природе (20).

Инфекције су водећа компликација, нарочито у првим данима након можданог удара. Патофизиолошки механизам укључује не само поремећаје свести и аспирацију, већ и имunosупресију изазвану самим можданим ударом, што доводи до смањене активности имунског система и повећане осетљивости на инфекције (20, 21). Поред инфекција, честе су и метаболичке компликације, попут хипергликемије, електролитног дисбаланса, поремећене функције бубрега и дехидратације, које додатно погоршавају неуролошки статус.

Кардиоваскуларне компликације укључују срчане аритмије, акутни коронарни синдром и срчану инсуфицијенцију. Ове појаве могу бити последица симпатичке хиперактивности након можданог удара, али и последица коморбидитета који често коезистирају код ове популације пацијената (18, 21).

Психолошке компликације, пре свега депресија након можданог удара, јављају се код 30–50% пацијената и могу значајно утицати на мотивацију за рехабилитацију и укупан

опоравак. Препознавање и лечење депресије код ових пацијената је често занемарено, иако је од изузетног значаја за дугорочну функционалну прогнозу (18).

Рано препознавање и адекватно збрињавање компликација од кључне су важности за исход лечења пацијената након можданог удара. Организоване јединице за мождани удар показале су боље резултате у превенцији и управљању компликацијама у односу на друге типове болничког збрињавања (17, 22).

1.1.6. Морталитет након можданог удара

Мождани удар остаје један од водећих узрока смртности у свету. Упркос напретку у превенцији, акутном лечењу и рехабилитацији, глобални морталитет и даље је висок, посебно у земљама са ниским и средњим националним дохотком. Према епидемиолошким подацима, мождани удар је други најчешћи узрок смрти на глобалном нивоу и водећи узрок смрти од неуролошких болести (22).

У периоду од 1975. до 2019. године у Сједињеним Америчким Државама, иако је стопа морталитета од можданог удара опала, значајне неједнакости и даље постоје у односу на расу, пол и социоекономски статус (22). У Кини, на пример, упркос опсежним кампањама за превенцију, мождани удар остаје водећи узрок смрти, са просечном стопом морталитета од 114/100.000 становника годишње (23).

Разлике у морталитету између земаља високог и ниског националног дохотка често се приписују неједнакој доступности напредних дијагностичких процедура што даље ограничава могућности за примену ефикасних терапијских процедура као што су ИВТ и МТ, као и касном јављању пацијената и недовољном улагању у едукацију пацијената о важности раног препознавања симптома можданог удара (24). Такође, непостојање јединица специјализованих за мождани удар, присуство коморбидитета, као и појава компликација као што су пнеумонија или уринарне инфекције, значајно повећавају ризик од смртог исхода у акутној фази (25,26).

Метанализе су показале да фактори који највише утичу на рани морталитет у оквиру првих 30 дана од настанка удара укључују: висок крвни притисак, високу вредност глукозе, низак ГКС резултат на пријему, присуство атријалне фибрилације, као и одложено збрињавање у специјализованим центрима (24). Установе које располажу јединицама за мождани удар бележе значајно ниже стопе морталитета у односу на општа болничка одељења (24,25).

Смањење морталитета захтева комплексан приступ: рано препознавање симптома, ефикасан транспорт, благовремену дијагностику и лечење, спречавање компликација и адекватну примену секундарне превенције. Иако су достигнућа савремене медицине значајно побољшала исходе, мождани удар и даље остаје озбиљно стање са високим ризиком по живот.

1.1.7. Инфекције након можданог удара

Инфекције представљају једну од најчешћих и клинички најзначајнијих компликација након можданог удара. Утичу не само на продужење хоспитализације и повећање трошкова лечења, већ су и независни предиктор лошијег функционалног исхода и повишене смртности (28,29). Процењује се да се код 20–30% пацијената развије бар

једна инфекција током хоспитализације након можданог удара, а у неким студијама чак и више (29,30).

Најчешће инфекције код пацијената са можданим ударом су пнеумонија и инфекције уринарног тракта, које заједно чине више од 70% свих инфекција код ових пацијената (29). Ове инфекције могу настати као последица локалних фактора — дисфагије, уринарне катетеризације, дуготрајне имобилизације — али и као резултат системске имуносупресије изазване самим можданим ударом, познате као *stroke-induced immunosuppression syndrome (SIS)* (30,31).

Пнеумонија након можданог удара најчешће настаје у првих 48–72 сата након догађаја и уско је повезана са дисфагијом, аспирацијом и поремећајем свести (27). Учесталост ове компликације је око 10–15%, али код пацијената у јединицама интензивне неге може достићи и 30% (28). Постојање пнеумоније након можданог удара значајно утиче на смртност — и до 3 пута повећан ризик од леталног исхода у односу на пацијенте без инфекције (32).

Учесталост појаве инфекције уринарног тракта код пацијената након можданог удара је 14.2%, а ако узмемо у обзир само пацијенте са пласираним уринарним катетером, учесталост износи 18% (33).

1.1.8. Уринарне инфекције након можданог удара

Инфекције уринарног тракта (ИУТ) представљају једну од најчешћих компликација код пацијената хоспитализованих због можданог удара. Учесталост појаве ИУТ код ових пацијената креће се у распону од 10% до чак 27%, зависно од дефиниције, праћења и популације која се испитује (34). Ове инфекције се у већини случајева јављају у првих неколико дана након можданог удара, најчешће у вези са применом уринарних катетера (35).

Пласирање уринарног катетера се сматра најважнијим фактором ризика за развој ИУТ након можданог удара (36). Иако катетеризација може бити клинички неопходна (на пример, у случају тешког неуролошког дефицита, поремећаја стања свести, уринарне ретенције, праћења диурезе код нестабилних пацијената), свака примена катетера драматично повећава ризик од уноса патогена у уринарни тракт, посебно уколико се катетер задржи више од 48 до 72 сата (37).

Доказано је да ИУТ након можданог удара негативно утичу на исход болести. Пацијенти са развијеном инфекцијом имају продужену хоспитализацију, чешће развијају сепсу, и имају већи морталитет у поређењу са пацијентима без инфекције (38). Једна студија је показала да пацијенти који развију уринарну инфекцију након можданог удара имају значајно већи ризик од неповољног функционалног опоравка три месеца након можданог удара (39).

Емпиријска употреба антибиотика у третману уринарних инфекција повезаних са применом уринарног катетера се не препоручује, јер нема утицаја на крајњи исход инфекције. Примена антибиотика такође доприноси развоју резистентних сојева бактерија, тако да је важно применити антибиотике само у сличајевима када је то заиста неопходно. (40,41) Пример неосноване примене антибиотика је и асимптоматска бактериурија, која представља појаву да узорак урина садржи најмање 10^5 cfu/ml

уропатогена, изолованог у одсуству знакова и симптома уринарне инфекције (42). Са друге стране, показано је да су старији пацијенти са асимптоматском бактериуријом након можданог удара у повећаном ризику да развију симптоматску уринарну инфекцију, тако да је код таквих пацијената неопходно размотрити употребу антибиотика (43).

Све наведено указује на важност познавања фактора ризика за развој инфекције уринарног тракта, како би се ова инфекција ефикасније превенирала или третирао. Фактори ризика за настанак инфекција уринарног тракта које нису повезане са применом уринарног катетера, добро су познати и дефинисани на основу бројних студија, а то су женски пол, претходна уринарна инфекција, сексуална активност, употреба кондома, дијафрагме или спермицида, вагинална инфекција, траума, дијабетес, гојазност и генетска предиспозиција, односно присуство анатомских малформација (44). Када је реч о студијама које се баве уринарним инфекцијама у јединицама интензивне неге, углавном се истичу присуство уринарног катетера и дужина трајања катетеризације као најважнији фактор ризика за развој ове инфекције (45). Међутим, када говоримо о пацијентима који се лече од можданог удара, пласирање уринарног катетера је често неопходно. Зато је битно утврдити факторе ризика за развој инфекције уринарног тракта код пацијената са пласираним уринарним катетером, како би се код пацијената који су у високом ризику ставио посебан акценат на превенцију или рани третман инфекције, или ограничила примена уринарног катетера.

1.1.9. Асимптоматска бактериурија након можданог удара

Асимптоматска бактериурија (АСБ) представља присуство значајне количине бактерија у урину ($>10^5$ cfu/mL) у одсуству клиничких симптома инфекције доњег или горњег уринарног тракта. Код опште популације, ова појава се сматра релативно бенигном и не захтева лечење осим у специфичним клиничким ситуацијама, као што су трудноћа или предстојећи уролошки захвати (42). Међутим, у контексту неуролошких пацијената, посебно након можданог удара, значај АСБ добија додатну тежину.

Код пацијената након можданог удара, посебно оних са пласираним уринарним катетером, учесталост асимптоматске бактериурије може бити висока и достиже до 30% у појединим студијама (46). Непокретност, инконтиненција, катетеризација и неурогена дисфункција бешике представљају главне предиспонирајуће факторе (44). Оно што овај ентитет чини посебно важним јесте чињеница да АСБ може представљати прелазну фазу ка симптоматској инфекцији, посебно код старијих и имunosупримираних болесника (43, 47).

Неколико студија је показало да пацијенти са асимптоматском бактериуријом након можданог удара имају повећан ризик за накнадни развој симптоматске инфекције уринарног тракта, посебно уколико постоје додатни ризици као што су дијабетес, продужена катетеризација или примена антибиотика у претходном периоду (48,49). Ово поставља важну клиничку дилему — да ли и када лечити АСБ у овој популацији. Водеће смернице и даље препоручују уздржаност у примени антибиотика код асимптоматске бактериурије, осим у ситуацијама високог ризика (50,51), али наглашавају потребу за индивидуалним приступом пацијентима након можданог удара.

Истраживања такође указују на значај праћења и анализе фактора ризика за прелазак из асимптоматске бактериурије у клинички изражену инфекцију. У том контексту, студија

коју су спровели Aizen и сарадници указује да је у овој групи болесника неопходно размотрити профилаксу и циљану интервенцију код одређених подгрупа (43). Све наведено показује да асимптоматска бактериурија није нужно клинички безбедна појава код пацијената након можданог удара и да захтева пажљиво клиничко праћење и адекватан приступ у доношењу одлука о лечењу.

1.2. Уринарне инфекције

Инфекције уринарног тракта представљају једну од најчешћих бактеријских инфекција у општој популацији, а посебно су учестале код жена, старијих особа и хоспитализованих пацијената. ИУТ обухватају спектар клиничких синдрома, од асимптоматске бактериурије до акутног пијелонефритиса и уросепсе. Процењује се да више од 50% жена има бар једну епизоду ИУТ током живота, а око 25–30% њих ће доживети рецидив у року од шест месеци након прве инфекције (44). Иако су мање учестале код мушкараца, инциденца расте са старашћу и у присуству уролошких абнормалности или катетеризације мокраћне бешике (52).

Етиолошки, најчешћи узрочник ИУТ је *Escherichia coli*, која је одговорна за 70–95% случајева некомплицованих инфекција, док у компликованим случајевима микробиолошки спектар постаје шири и укључује *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.* и друге опортунистичке патогене (44,52).

Основни механизам настанка инфекције је асцендентни пут продора микроорганизама из периуретралне регије ка мокраћној бешици, што је посебно изражено код жена због анатомски краће уретре. Поред анатомских фактора, значајну улогу у настанку инфекција имају и фактори као што су сексуална активност, постменопаузални статус, присуство дијабетеса, употреба спермицида, као и претходна историја ИУТ (44).

Уринарне инфекције имају висок клинички и економски значај. Оне су одговорне за значајан број посета лекарима, употребу антибиотика, али и за хоспитализације у тежим случајевима. Нарочито забрињава пораст резистенције на стандардну антибиотску терапију, што компликује лечење и повећава ризик од компликација као што су пијелонефритис, сепса и поновљене инфекције (52, 53).

1.2.1. Епидемиологија уринарних инфекција

Уринарне инфекције представљају озбиљан здравствени проблем на глобалном нивоу, са значајним клиничким, социјалним и економским последицама. Према епидемиолошким подацима, ИУТ су други најчешћи узрок инфекција у општој популацији, одмах након инфекција респираторног тракта, и најчешћи су разлог прописивања антибиотика у амбулантним и болничким условима (54).

Процене показују да сваке године више од 150 милиона људи широм света оболи од ИУТ, што доводи до значајног оптерећења здравствених система, нарочито у земљама у развоју (55). Учесталост инфекција значајно варира у зависности од пола, старосне доби, коморбидитета и присуства фактора ризика као што су уринарна катетеризација, дијабетес мелитус, ренална калкулоза и имунодефицијентна стања.

Код жена, преваленција ИУТ је знатно већа него код мушкараца, док се код старијих особа, без обзира на пол, бележи већа учесталост због анатомских и функционалних

промена у уротракту, као и чешћих хоспитализација (52). У болничким условима, уринарне инфекције су међу најчешћим врстама болничких инфекција, при чему око 75% случајева настаје у вези са применом уринарних катетера (55).

Запажен је и пораст мултирезистентних узročника ИУТ, посебно у болничким условима. Такве инфекције чешће су код пацијената са продуженом хоспитализацијом, претходном антибиотском терапијом или хроничним болестима, што додатно компликује терапијски приступ и продужава трајање лечења (57).

1.2.2. Дијагноза уринарних инфекција

Дијагноза инфекција уринарног тракта заснива се на клиничкој слици и резултатима лабораторијских налаза. Класични симптоми некомплицоване инфекције укључују дизуричне тегобе, учестало мокрење и ургенцију мокрења, супрапубични бол и замућен урин, док фебрилност, бол у лумбалној регији и системски знаци инфекције сугеришу захваћеност горњег уротракта (58).

Код старијих особа, дијагностика може бити отежана, јер су симптоми често атипични или изостају, а понекад се манифестују кроз конфузност или погоршање основног стања, што захтева да се уринарна инфекција има у виду као узročник таквог стања и поред изостанка типичних симптома (58). Асимптоматска бактериурија, посебно честа у геријатријској популацији, не захтева рутинско лечење, осим у специфичним клиничким ситуацијама.

Уринарна инфекција се дефинише као присуство симптома или знакова који се односе на уринарни тракт, удружено са присуством најмање једне бактеријске врсте у једном узорку урина у количини $\geq 10^5$ cfu/mL (59). Основ дијагностичког приступа чини микроскопска анализа урина и уринокултура, која је златни стандард за потврду инфекције, с обзиром да омогућава идентификацију изазивача и одређивање антибиотске сензитивности (59,60).

Упркос напретку у дијагностици, клиничка процена остаје кључна, нарочито када се одлучује да ли је антибиотска терапија потребна. Неоправдана примена антибиотика код пацијената без јасне клиничке слике може допринети порасту антимикробне резистенције и довести до непотребних нежељених ефеката (61).

Уринарне инфекције се у клиничкој пракси најчешће класификују као некомплицоване и компликоване, при чему ова подела има значајну дијагностичку и терапијску вредност. Некомплицоване инфекције подразумевају инфекцију доњих уринарних путева код имунокомпетентних жена са анатомским и функционално нормалним мокраћним системом (62). Ова форма се најчешће јавља код младих и здравих жена и често је узрокована *Escherichia coli* (63).

Компликоване уринарне инфекције, са друге стране, укључују све оне случајеве у којима постоје анатомске или функционалне абнормалности уринарног тракта, присуство страних тела (као што су катетери), урођене малформације, опструкција, уролошке интервенције, као и присуство коморбидитета који повећавају ризик од компликација, попут дијабетеса мелитуса или имуносупресије (64,65). Компликоване инфекције укључују и болнички стечене инфекције, посебно оне повезане са дуготрајном катетеризацијом.

Постоји и посебна категорија рекурентних инфекција, које се дефинишу као ≥ 2 инфекције у периоду од шест месеци или ≥ 3 током годину дана. Ове инфекције могу бити и компликоване и некомпликоване, у зависности од присутних предиспонирајућих фактора (61,66). Управљање рекурентним инфекцијама, нарочито код жена, често подразумева и разматрање нефармаколошких мера превенције (67).

Јасна класификација је кључна за избор адекватне дијагностичке и терапијске стратегије. Док се некомпликоване инфекције најчешће третирају емпиријском, краткотрајном антибиотском терапијом, компликоване инфекције захтевају ширу дијагностичку обраду и често продужено, циљано лечење.

1.2.3. Уринарне инфекције повезане са применом уринарног катетера

Уринарне инфекције повезане са применом катетера или *Catheter-associated urinary tract infections* (CAUTI) представљају најчешћи облик болнички стечених инфекција и чине чак 70–80% свих инфекција уринарног тракта које се развијају у здравственим установама, посебно код пацијената са хроничним болестима или стањима која захтевају продужену хоспитализацију (68). Процењује се да око 15–25% хоспитализованих пацијената у неком тренутку током лечења има постављен уринарни катетер, а стопа инфекција расте пропорционално дужини катетеризације – са дневним ризиком од приближно 3–7% (70,71).

CAUTI се дефинише као инфекција уринарног тракта која се јавља код пацијената са постављеним уринарним катетером најмање 48 сати пре појаве симптома, што може укључивати дизурију, ургенцију, бол у доњем абдомену, повишену температуру или пиурију. У дијагностичком смислу, инфекција се потврђује присуством $\geq 10^5$ cfu/mL једне или више бактеријских врста из узорка урина (71). Истовремено, клиничка презентација може бити атипична, као што је напоменуто, нарочито код старијих или имунокомпромитованих болесника, где су фебрилност и конфузност често једини знаци инфекције (56).

Патофизиологија CAUTI подразумева нарушавање природне баријере уринарног тракта. Катетер представља страном телом које омогућава колонизацију бактеријама из периуретралне регије, коже пацијента, руку особља или контаминираних опреме. Кључна компонента у развоју инфекције јесте формирање биофилма – структурисане микробне заједнице обавијене полисахаридним слојем која омогућава отпорност на антибиотике и имунски одговор домаћина (72,73).

Микробиолошки профил CAUTI представљају грам-негативне бактерије, посебно *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, те опортунистички патогени попут *Enterococcus spp.* и гљивица *Candida spp.* (74). CAUTI изазване мултирезистентним сојевима представљају велики терапијски изазов, а уочена је и повећана учесталост инфекција у јединицама интензивне неге и код неуролошких пацијената (75,76).

Превенција CAUTI захтева комплексан приступ. Основни принцип јесте избегавање непотребне катетеризације и што краће задржавање катетера. Препоручује се постављање катетера искључиво када постоји јасна индикација (ретенција урина, прецизно мерење диурезе у критичним стањима и сл.), асептична техника приликом постављања и одржавања катетера, благовремена замена катетера. (56,72).

И поред јасних мера превенције и покушаја њихове имплементације у клиничку праксу, мора се нагласити да бројни фактори – попут недостатка едукације, преоптерећења особља и недовољно ресурса – и даље представљају препреку за доследну примену препорука (76).

Из свега наведеног произилази да *CAUTI* преставља избиљан здравствени проблем, јер је повезана са продуженом хоспитализацијом, повећаном стопом сепсе и морталитета, као и вишеструким повећањем трошкова лечења (69,77). С обзиром на високу учесталост код неуролошких болесника, укључујући оне са можданим ударом, адекватне мере уринарне катетеризације и имплементација превентивних стратегија мора остати клинички приоритет.

1.2.4. Превенција уринарних инфекција

Превенција инфекција уринарног тракта, а нарочито оних повезаних са уринарним катетерима - *CAUTI*, представља кључни корак у смањењу морбидитета, морталитета и трошкова здравствене заштите. Стратегије превенције обухватају низ мера које се спроводе пре, током и након постављања катетера, као и код пацијената који не користе катетер, али припадају ризичним групама, као што су старији, имунокомпромитовани и хоспитализовани болесници.

Један од основних принципа у превенцији *CAUTI* јесте избегавање непотребне катетеризације, односно примена строго дефинисаних индикација за постављање уринарних катетера (56). Када је катетеризација неопходна, препоручује се коришћење катетера најмање могуће дужине трајања (72). Едукација медицинског особља и придржавање протокола значајно доприносе смањењу учесталости инфекција (69).

Асептична техника приликом постављања катетера и одговарајуће хигијенске мере у току његовог одржавања значајно смањују ризик од инфекције (74). Редовна провера индикација за наставак катетеризације, вођење евиденције и активно уклањање катетера када више није потребан су кључни делови надзора (77).

У контексту превенције ИУТ код пацијената који немају уринарни катетер, значајну улогу има адекватан унос течности, избегавање непотребне употребе антибиотика, као и едукација пацијената о симптомима инфекције и правилној хигијени (57,66).

Поједине студије указују на могући бенефит од употребе антимицробних премаза на катетерима, али докази о њиховој супериорности нису конзистентни, а њихова широка употреба остаје предмет даљих истраживања (73). Такође, примена пробиотика, биљних екстраката (као што је брусница) и имуноактивних препарата у превенцији рекурентних инфекција уринарног тракта добија све више пажње, нарочито у амбулантној популацији (67, 78).

На нивоу здравствених установа, активни програми контроле инфекција, укључујући праћење учесталости *CAUTI* и имплементацију превентивних интервенција, показали су се као изузетно ефикасни у смањењу стопе ових инфекција (76).

1.2.5. Терапија уринарних инфекција

Лечење инфекција уринарног тракта зависи од клиничке презентације, типа инфекције (компликована или некомпличована), присуства катетера, присуства резистенције, као и коморбидитета пацијента. Емпиријска антибиотска терапија треба да буде усмерена на највероватније патогене, али увек мора бити коригована на основу резултата уринокултуре и антибиограма (61).

За некомпличоване инфекције, нарочито код жена у пременопаузи без коморбидитета, препоручују се антибиотици попут нитрофурантоина, фосфомицина или триметоприм-сулфаметоксазола у кратким терапијским режимима (62, 80). Код компликованих инфекција, нарочито у хоспитализованих пацијената и оних са катетером, често су потребни парентерални антибиотици ширег спектра, уз сталну евалуацију микробиолошких налаза (70, 72).

Код *CAUTI*, антибиотска терапија се обично спроводи након уклањања или замене катетера. Употреба антибиотика без уклањања контаминираних катетера носи ризик неуспеха терапије и рецидива инфекције (52). У многим случајевима, нарочито код асимптоматске бактериурије код пацијената са уринарним катетером, антибиотско лечење није индиковано, осим код имунокомпромитованих особа или оних које ће бити подвргнуте уролошким процедурама (44).

Посебан изазов представља антибиотска резистенција, која је све чешћа код уропатогена, посебно *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus spp.* Мултирезистентни сојеви се учестало изолују код хоспитализованих болесника, при чему су претходна антибиотска терапија и продужена хоспитализација значајни фактори ризика (81,82).

У борби против резистенције кључно је рационално прописивање антибиотика, праћење образаца антимикробне осетљивости и спровођење програма антимикробног надзора и контроле инфекција на нивоу здравствених установа (78,83).

1.2.6. Најчешћи изазивачи уринарних инфекција

Уринарне инфекције могу бити изазване широким спектром микроорганизама, али у клиничкој пракси доминирају одређени патогени, са варијацијама учешћа у зависности од типа инфекције (некомпличована, компликована, болничка) и присуства предиспонирајућих фактора као што су катетеризација и имунокомпромитованост.

1. *Escherichia coli* (уропатогени сојеви)

Escherichia coli је најчешћи узрочник уринарних инфекција. У некомпличованим уринарним инфекцијама заступљена је у око 75 % случајева, док у компликованим и болничким инфекцијама учествује са 50–65 % (88). Поседује вируленцијске карактеристике попут П фимбрија, различитих адхезина и хемолизина, који омогућавају адхеренцију на уроспител, пенетрацију ткива и оштећење бубрежног паренхима. (84,85)

Поред тога, све већи број уропатогених сојева показује продукцију β -лактамаза проширеног спектра, што значајно отежава антимикробну терапију (86).

2. *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae је одговорна за око 12–15 % случајева ИУТ, најчешће код хоспитализованих пацијената и оних са катетерима (87,88). Ова бактерија је позната по израженој способности за формирање биофилма и високој стопи антимикуробне резистенције, укључујући карбапенем-резистентне сојеве, што намеће потребу за сталним праћењем локалних епидемиолошких образаца (87,88).

3. *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*

Proteus mirabilis учествује у приближно 5–10 % уринарних инфекција, а посебно је значајан код пацијената са хроничном катетеризацијом због своје способности да формира биофилм и индукује настанак уринарних калкулуса путем уреазе (89).

Pseudomonas aeruginosa је заступљена у 4–16 % случајева болничких ИУТ, нарочито код пацијената са дуготрајним катетером или имунокомпромитованих болесника. Ова бактерија је често мултирезистентна и представља терапијски изазов (90).

4. Грам-позитивни патогени

Међу грам-позитивним изазивачима најчешће се изолују:

- *Enterococcus faecalis*, који је одговоран за око 6–10 % инфекција, посебно код хоспитализованих и катетеризованих болесника (91).
- *Staphylococcus saprophyticus* јавља се у 5–15 % некомплицованих ИУТ код младих, жена, док је знатно ређа код старијих и болесничких популација (92).
- *Streptococcus spp.* укључујући групу Б стрептокока, учествују у 6–16 % уринарних инфекција, најчешће код трудница и старијих особа са коморбидитетима (93).

5. Гљивице и ретки узрочници

Гљивичне инфекције уринарног тракта су најчешће узроковане *Candida albicans*, и обично се јављају код хоспитализованих пацијената са уринарним катетерима или код особа са ослабљеним имунитетом. Учесталост ових инфекција је мања од 5 % укупно (94).

1.2.7. Финансијски аспект лечења уринарних инфекција

Инфекције уринарног тракта, нарочито *CAUTI*, представљају значајан узрок непотребне и прекомерне употребе антибиотика у болничким условима. У великом броју случајева, емпиријска антибиотска терапија се спроводи без микробиолошке потврде, што доприноси развоју антимикуробне резистенције, продужетку хоспитализације и повећању укупних трошкова лечења (95). Посебан проблем представља резистенција узрочника на антибиотике прве линије, што условљава потребу за применом скупљих, резервних антибиотика (78).

Анализе показују да је просечан трошак лечења пацијената са *CAUTI* значајно виши у поређењу са пацијентима без инфекције, како због продуженог боравка у болници, тако и због потребе за применом скупљих антибиотика уз често дуже време примене терапије (96). Према неким проценама, годишњи директни трошкови повезани са *CAUTI* достижу милијарде долара, нарочито у земљама са развијеним здравственим системом (80). Укључујући и индиректне трошкове, попут одсуства са посла и смањене продуктивности, укупни економски терет постаје још израженији (81).

Нерационална употреба антибиотика у контексту ИУТ није само медицински, већ и економски изазов. Увођење протокола за рационално прописивање антибиотика, уз активан надзор микробиолошке дијагностике и праћење антибиограма, показало се ефикасним у смањењу непотребне терапије и оптимизацији трошкова (61). Такође, употреба антимикробних катетера и строжије контроле индикација за катетеризацију доприносе смањењу инциденције инфекција и, самим тим, укупног утрошка антибиотика (73).

Упркос напорима на међународном нивоу, укључујући смернице Светске здравствене организације, проблеми ове врсте остају присутни. Едукација здравствених радника, мониторинг потрошње антибиотика и мултидисциплинарни приступ су кључни кораци ка смањењу непотребне потрошње и економског оптерећења које прате инфекције уринарног тракта (78,97).

1.3. Асимптоматска бактериурија

Асимптоматска бактериурија (АСБ) дефинише се као присуство значајног броја бактерија у узорку урина – $\geq 10^5$ CFU/mL – у одсуству специфичних симптома инфекције уринарног тракта, као што су дизуричне тегобе, ургенција мокрења, учестало мокрење, супрапубични бол (98). Овај ентитет се разликује од акутне уринарне инфекције, јер не захтева рутинско антибиотско лечење, изузев у строго дефинисаним ситуацијама као што су трудноћа и припрема за инвазивне урогениталне процедуре (42).

Преваленција асимптоматске бактериурије значајно варира у зависности од популације. У општој здравој женској популацији учесталост је између 1% и 5%, док се код трудница јавља у 2% до 10% случајева. Код старијих особа, нарочито оних који су изложени дужим хоспитализацијама, АСБ може бити присутна и код преко 25% жена и 15% мушкараца (99). Знатно виша учесталост се бележи код пацијената са хроничним обољењима, као и оних са уринарним катетерима (100).

Дијагноза АСБ се темељи на лабораторијским налазима уринокултуре и одсуству симптома и скока лабораторијских маркера запаљења. Код жена се препоручује да се дијагноза постави на основу две узастопне позитивне уринокултуре са истим микроорганизмом, док је код мушкараца довољна једна (98). Због неспецифичне клиничке слике код старијих пацијената, често се непотребно прописује антибиотска терапија, што доприноси развоју антимикробне резистенције (101).

Упркос одсуству симптома, АСБ није клинички безначајна. Она може бити показатељ основног уролошког проблема, фактора ризика за прогресију ка симптоматској инфекцији, или део комплексног односа између домаћина и микробиома мокраћних путева (102).

1.3.1. Асимптоматска бактериурија код пацијената са уринарним катетером

Асимптоматска бактериурија је готово универзална појава код пацијената са дуготрајном катетеризацијом. Већ након 48 сати од постављања катетера, бактеријска колонизација урина је присутна у око 30%, а након 7 дана код већине пацијената. Код пацијената са трајним уринарним катетером, учесталост АСБ расте за око 3%–10% дневно, достижући готово 100% у року од месец дана (103,104).

У овој популацији, присуство бактерија у урину се не сматра патолошким нити индикацијом за терапију, осим ако се не развију јасни симптоми инфекције. Управо из тог разлога, клинички изазов је разликовати асимптоматску колонизацију од ране инфекције – нарочито код старијих и неуролошких болесника код којих је комуникација отежана или клиничка слика атипична (100).

Катетери омогућавају директан улазак микроорганизама у мокраћне путеве, миграцијом дуж спољних и унутрашњих површина катетера, чиме се ствара биофилм. Тај биофилм штити бактерије од деловања антибиотика и имунолошког одговора домаћина, омогућавајући им да опстану и размножавају се без изазивања симптома (105).

1.3.2. Превенција асимптоматске бактериурије

Превенција асимптоматске бактериурије не подразумева рутинско спровођење превентивних мера код опште популације, с обзиром на то да се у највећем броју случајева ради о бенигом и самоограничавајућем стању које не захтева терапију. Међутим, одређене стратегије могу бити кључне за смањење ризика од развоја АСБ у високоризичним групама, као што су старији пацијенти, хоспитализовани болесници, особе са уринарним катетерима и неуролошки пацијенти (106).

Најважнији превентивни приступ је избегавање непотребне примене уринарних катетера, јер њихова присутност представља најзначајнији фактор ризика за колонизацију и каснију инфекцију. Свака одлука о катетеризацији треба да буде оправдана јасним клиничким индикацијама, а трајање катетеризације треба да буде што краће могуће (107). Увођење протокола за евалуацију потребе за наставком катетера у болничком окружењу, као и примена едукативних програма за особље, значајно доприноси смањењу учесталости катетеризације и компликација које из ње произилазе (108).

Одржавање хигијене перинеалне регије и правилна нега катетера такође су важни елементи превенције. Ипак, агресивне методе као што су рутинско испирање бешике или примена антисептика нису препоручене због ризика од иритације и селекције резистентних сојева (105).

Постоје и покушаји примене нефармаколошких превентивних мера, као што су употреба пробиотика, имунотерапије или екстракта бруснице, али су докази о њиховој ефикасности у превенцији АСБ још увек недовољно неубедљиви (109). Из тог разлога, њихова употреба није укључена у званичне смернице.

1.3.3. Лечење асимптоматске бактериурије

Асимптоматска бактериурија у највећем броју случајева не захтева лечење, јер је показано да примена антибиотика код ових пацијената не смањује ризик од настанка симптоматске инфекције, нити побољшава исходе. Штавише, непотребна употреба антибиотика у овим случајевима доводи до развоја антимикробне резистенције, нежељених дејстава и повећања трошкова лечења (99,110).

На основу бројних клиничких испитивања и препорука стручних удружења, лечење АСБ се данас препоручује искључиво у следећим клиничким ситуацијама:

- Труднице: Због повећаног ризика од пијелонефритиса, превременог порођаја и ниске порођајне масе, трудницама са АСБ се препоручује антибиотски третман, најчешће након скрининга у првом триместру (111).
- Пацијенти код којих се планира уролошка интервенција уз очекивано крварење из слезнице мокраћних путева (нпр. трансуретрална ресекција простате, цистоскопија са биопсијом). Лечење АСБ у овим ситуацијама значајно смањује ризик од постоперативне бактеријемие и сепсе (98).

У свим осталим случајевима – укључујући пацијенте са дијабетес мелитусом, старије особе, кориснике уринарних катетера, па чак и имунокомпромитоване болеснике – рутинско лечење асимптоматске бактериурије није препоручено, уколико не постоје јасни знаци инфекције (100,112). Ипак, показано је да су старији пацијенти са асимптоматском бактериуријом након можданог удара у повећаном ризику да развију симптоматску уринарну инфекцију, тако да је код таквих пацијената неопходно размотрити употребу антибиотика (38).

Када је лечење неопходно, избор антибиотика се заснива на резултату уринокултуре и локалним подацима о резистенцији, узимајући у обзир потенцијалне алергије, бубрежну функцију и друге коморбидитете пацијента. Трајање терапије код трудница је обично 3 до 7 дана, у зависности од одабраног антибиотика и присутних фактора ризика (113).

Значајна пажња у последњим годинама усмерена је ка антимикробним програмима (antimicrobial stewardship), чији је циљ смањење неосноване употребе антибиотика код пацијената са АСБ. Интервенције које укључују едукацију лекара, ревизију лабораторијских налаза и клиничке смернице показале су се као ефикасне у смањењу непотребног прописивања антибиотика, нарочито у болничком окружењу и међу старијим пацијентима (101).

1.3.4. Најчешћи изазивачи асимптоматске бактериурије

Микробиолошки спектар асимптоматске бактериурије у великој мери подсећа на онај који се среће код симптоматских инфекција уринарног тракта, иако постоји неколико важних разлика у учесталости и типу изолованих микроорганизама, посебно код специфичних популација као што су старије особе, корисници уринарних катетера или хоспитализовани болесници (42).

Escherichia coli је и даље најчешћи узročник АСБ у општој популацији, посебно код жена. Ова бактерија чини између 60% и 80% изолата у уринокултурама код амбулантних болесника, али је њена учесталост значајно мања код особа са катетером, где се чешће срећу грам-позитивни и опортунистички патогени (98).

Код хоспитализованих пацијената и оних са дуготрајном катетеризацијом, спектар изазивача је значајно шири и укључује *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, и друге мултирезистентне микроорганизме (114). Присуство биофилма на површини катетера игра важну улогу у перзистенцији и отпорности ових узročника на антибиотике, чинећи њихову ерадикацију тешком без уклањања катетера (105).

Такође, код пацијената са неуролошким болестима, укључујући оне са можданим ударом, учестале су инфекције узроковане микроорганизмима који формирају биофилм и показују повећану резистенцију на стандардне терапије (43). У тим случајевима, присуство микроорганизма у мокраћи не мора одражавати инвазивну инфекцију, већ колонизацију која се не треба третирати без јасних клиничких симптома.

Мултирезистентни организми постају све чешћи узročници АСБ, нарочито у болничким условима. Најчешће се срећу микроорганизми који продукују бета-лактамазе проширеног спектра (ЕСБЛ), карбапенем-резистентне ентеробактерије (КРЕ) и ванкомицин-резистентни ентерококи (ВРЕ). Ова појава додатно компликује одлуку о третману, посебно у контексту рационалне употребе антибиотика (82,97).

Микробиолошка дијагностика, односно уринокултура, остаје златни стандард у откривању узročника АСБ. Ипак, кључно је разликовати колонизацију од инфекције на основу присуства симптома и контекста клиничке слике, како би се избегла непотребна терапија и поспешила рационална употреба антибиотика.

1.3.5. Асимптоматска бактериурија код пацијената са можданим ударом

Асимптоматска бактериурија је релативно честа код пацијената који су имали мождани удар, посебно код оних који имају тежи неуролошки дефицит и потребу за продуженом катетеризацијом. У овој популацији, АСБ често пролази непрепознато, а разлика између колонизације и инфекције представља посебан изазов у клиничкој пракси (100).

Студије показују да преваленција АСБ код пацијената са можданим ударом може достићи и до 20–30%, у зависности од присуства додатних фактора ризика као што су старост, дужа хоспитализација, дужина катетеризације, когнитивно оштећење и коморбидитети попут дијабетеса мелитуса (43,47). Присуство бактерија у уринарном тракту ових пацијената не мора имати клинички значај, али се често погрешно интерпретира као инфекција, што доводи до непотребног прописивања антибиотика.

Упркос честој појави АСБ, доступни докази указују да третман асимптоматске бактериурије код пацијената са можданим ударом не доводи до бољих клиничких исхода, већ је повезан са већим ризиком од развоја резистенције, нежељених ефеката и оштећења нормалне уринарне микробиоте (110). Из тог разлога, водеће смернице снажно препоручују да се у овој популацији не примењује антибиотска терапија, осим ако се развију јасни симптоми инфекције уринарног тракта.

С обзиром на то да диференцијација између АСБ и *CAUTI* може бити отежана код болесника са когнитивним дефицитом или афацијом, наглашава се значај клиничког надзора, правилне интерпретације лабораторијских налаза и мултидисциплинарни приступ. Приступ мора бити индивидуализован, али и утемељен на смерницама заснованим на доказима, уз доследну примену принципа антимикробне рационализације (99,101).

Показано је да спровођење едукативних програма усмерених на рационално коришћење антибиотика код особа са можданим ударом даје позитивне ефекте на смањење непотребног лечења АСБ, без негативног утицаја на стопу појаве симптоматских инфекција (114).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1. Главни циљеви:

1. Истраживање фактора ризика за настанак инфекције уринарног тракта након можданог удара код пацијената са пласираним уринарним катетером.
2. Истраживање фактора ризика за настанак асимптоматске бактериурије након можданог удара код пацијената са пласираним уринарним катетером.

2.2. Радне хипотезе:

1. Примена антибиотика унутар 90 дана пре хоспитализације је чешћа код пацијената са можданим ударом који развију асимптоматску бактериурију након пласирања уринарног катетера.
2. Пласирање уринарног катетера у 1. сату од пријема је чешће код пацијената са можданим ударом код којих се докаже асимптоматска бактериурија.
3. Емпиријска примена антибиотика је чешћа код пацијената са можданим ударом и пласираним уринарним катетером који развију инфекцију уринарног тракта.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Ради се о ретроспективно- проспективној студији случај-контрола, која је спроведена у неуролошкој јединици интензивне неге, у терцијарној здравственој установи.

3.2. Популација која се истражује

Студија је укључила пацијенте оба пола, старије од 18 година, са исхемијским или хеморагијским можданим ударом доказаним на основу неуролошког прегледа и налаза компјутеризоване томографије или магнетне резонанце ендокранијума, који имају пласиран уринарни катетер. Критеријуми за искључење били су хоспитализација краћа од 48h, инфекција уринарног тракта која је установљена у периоду краћем од 48h по пријему, пацијенти у стању имunosупресије, пацијенти млађи од 18 година, труднице.

3.3. Узорковање

Сви пацијенти који су у периоду од јануара 2019. године до јула 2022. године лечени у Јединици интензивне неге Клинике за неурологију КЦ Крагујевац и испуњавали су критеријуме за укључивање и искључивање, тако да се узорак може назвати згодним узорком консекутивног карактера. Случајеве су представљали пацијенти са можданим ударом и пласираним уринарним катетером који су развили уринарну инфекцију, а контроле пацијенти са можданим ударом и пласираним уринарним катетером код којих није дошло до развоја уринарне инфекције.

3.4. Варијабле

Независне варијабле:

1. емпиријска примена антибиотика, утврђује се увидом у историју болести.
2. врста уринарног катетера, утврђује се увидом у историју болести.
3. примена антибиотика унутар 90 дана пре пријема, утврђује се увидом у медицинску документацију пацијента.
4. да ли су хоспитализовани од куће или су премештени из друге здравствене установе, утврђује се увидом у историју болести.
5. датум пласирања уринарног катетера и дужина трајања катетеризације, утврђује се увидом у историју болести.
6. дужина хоспитализације, утврђује се увидом у историју болести.

Зависне варијабле:

1. појава асимптоматске бактериурије која се дефинише као појава да узорак урина садржи најмање 10^5 cfu/ml уропатогена, изолованог у одсуству знакова и симптома уринарне инфекције
2. инфекција уринарног тракта која се дефинише као присуство бактерија у урину преко 10^5 cfu/ml, налазом повишеног броја леукоцита у урину, знацима системског инфламаторног одговора (повишен број леукоцита у серуму, повишена вредност Ц-реактивног протеина и/или прокалцитонина)

Збуњујуће варијабле:

1. пол, утврђује се увидом у историју болести.
2. старост, утврђује се увидом у историју болести.
3. Резултати на National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) и ГКС приликом пријема у јединицу интензивне неге, утврђује се увидом у историју болести.
4. подаци о претходним хоспитализацијама у јединицама интензивне неге, утврђује се увидом у медицинску документацију пацијента.
5. податак о прележаној Ковид-19 инфекцији унутар 6 месеци пре пријема
6. подаци о коморбидитетима, утврђује се увидом у историју болести.
7. социоепидемиолошки подаци (конзумирање цигарета, алкохола), утврђује се увидом у историју болести.
8. лабораторијске анализе крви (ККС са леукоцитарном формулом, Ц- реактивни протеин, седиментација, гликемија, параметри бунрежне функције, мокраћна киселина, лактодехидрогеназа, феритин, д-димер, липидограм, електролити) приликом пријема и приликом постављања дијагнозе инфекције уринарног тракта, утврђује се увидом у историју болести.

3.5. Снага студије и величина узорка

Пацијенти са можданим ударом су долазили у болницу од куће или су били премештени из неке друге здравствене установе у неуролошку јединицу интензивне неге, при чему је испитивано да ли међу онима који су развили уринарну инфекцију постоји или не постоји статистички значајна разлика у пореклу пацијната. У том случају тражили смо статистичку значајност разлике категоријске варијабле између два независна узорка помоћу Fisher-овог теста. Према студији Bogason-а и сарадника (Bogason E, Morrison K, Zalatimo O, Ermak DM, Lehman E, Markley E, Cockroft K. Urinary tract infections in hospitalized ischemic stroke patients: source and impact on outcome. *Cureus*. 2017 Feb;9(2).) пацијенти са можданим ударом који су премештени из друге установе у неуролошку јединицу интензивне неге имају 2.42 пута већу шансу да развију инфекцију уринарног тракта. Уз претпостављену снагу студије од најмање 80% и вероватноћу статистичке грешке првог типа од 0.05, помоћу G-power програма, опција двострани Fisher-ов тест, два независна узорка, добили смо да је неопходна величина узорка за откривање значајне разлике у проценту трансфера из друге установе код пацијената са уринарном инфекцијом и пацијената без уринарне инфекције, као и

пацијената са асимптоматском бактериуријом, износи минимум 300 пацијената, подељених по групама.

3.6. Статистичка обрада података

Резултати истраживања су најпре унети у базу података *Microsoft Office Excel 2019*, а затим пренети у табелу статистичког софтвера *SPSS* за *Windows* (верзија 18.0, *SPSS Inc.*, Чикаго, Илиноис, САД). После контроле тачности уноса и анализе екстремних вредности студијских варијабли извршене су корекције грешака, и база припремљена за даљу статистичку обраду.

Први корак у обради података је била дескриптивна статистика. Најпре је нормалност дистрибуције вредности континуалних варијабли анализирана *Kolmogorov-Smirnov* тестом. Континуалне варијабле које су имале нормалну дистрибуцију својих вредности су описане средњом вредношћу као мером централне тенденције, и стандардном девијацијом као мером варијабилности. Континуалне варијабле чије вредности нису следиле нормалну дистрибуцију су описане медијаном као мером централне тенденције, и интерквartilним опсегом као мером варијабилности. Категоријске варијабле су описане кроз учесталост и процентуалну заступљеност појединих категорија.

За тестирање разлике између студијских група коришћени су у случају категоријских варијабли *Hi*-квадрат тест, или егзактни *Fisher*-ов тест уколико је учесталост неке од комбинација категорија варијабли које се пореде мања од 5. За поређење вредности континуалних варијабли између студијских група коришћена је једнофакторска анализа варијансе у случају нормалне дистрибуције података, односно *Kruscall-Wallis*-ова непараметарска анализа варијансе, у случају да подаци нису били нормално дистрибуирани.

За испитивање истовременог утицаја независних и збуњујућих варијабли (предиктора) на категоријски исход са више од две категорије коришћена је мултиномијална логистичка регресија, после претходне провере да су испуњене њене претпоставке: линеарност, одсуство екстремних вредности посматраних варијабли, независност варијабли и одсуство колинеарности. На сваких 10 пацијената уношена је једна нова предикторска варијабла у модел. Коначни модел је добијен процедуром поступне елиминације варијабли које нису значајно утицале на квалитет интермедијерних модела. Значајност крајњег модела је испитивана *Likelihood ratio* тестом, док је испитивање колико финални модел одговара засићеном (сатурисаном) моделу (тј. да ли је модел добро фитован опсервираним подацима) спроведено *Pearson*-ов *Hi*-квадрат тестом. У којој мери крајњи модел мултиномијалне логистичке регресије објашњава варијабилност исхода процењивано је израчунавањем *Nagelkerke*-овог *pseudo R²* и *Cox & Snellen*-овим *pseudo R²*. Значајност и степен утицаја предиктора на зависну варијаблу је процењиван односом шанси (енгл. „odds ratio“) за сваки предиктор посебно; однос шанси је сматран значајним ако његове 95%-тне границе поверења нису обухватале вредност 1. Предиктори чији однос шанси је мањи од 1 делују протективно на исход, а предиктори са односом шанси већим од 1 делују погоршавајуће. Резултати свих коришћених статистичких тестова су сматрани статистички значајним ако је вероватноћа нулте хипотезе била мања од 0.05.

4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Било је 100 пацијената са можданим ударом и асимптоматском бактериуријом (АСБ), 100 пацијената са можданим ударом и инфекцијом уринарног тракта (ИУТ) и 100 пацијената са можданим ударом и без АСБ и ИУТ. Старост пацијената у ове три групе се није значајно разликовала ($71,4 \pm 11,2$, $74,5 \pm 8,2$ и $72,5 \pm 9,4$ године, респективно), као ни дистрибуција полова (м/ж је била 43,0%/57,0%, 52,0%/48,0% и 51,0%/49,0%).

Када се исход (асимптоматска бактериурија и инфекција уринарног тракта) посматра као степен бактеријске инвазије уринарног тракта (без инвазије, асимптоматска бактериурија и инфекција уринарног тракта), утицај старости, пола, антибиотске терапије, коморбидитета, трајања хоспитализације, итд., испитан је мултиномијалном логистичком регресијом, која прилагођава утицај сваког од предиктора на зависну варијаблу за индиректне утицаје осталих варијабли. Зависна варијабла у моделу мултиномијалне логистичке регресије је степен инвазије бактерија на уринарни тракт. Фактори који су узети у обзир биле су категоријске варијабле, а коваријате које су узете у обзир биле су континуиране варијабле. Добијени модел је био значајан, јер је тест коефицијента вероватноће за финални модел био *Hi*-квадрат = 91,274, $df = 46$, $p = 0,000$, док је тест колико коначни модел одговара засићеном моделу показао да нема значајних разлика, односно да се модел добро уклапао у посматране податке (*Pearson*-ов *hi*-квадрат = 457,537, $p = 0,060$). *Nagelkerkeov pseudo R*² је био 0,370, а *Cok & Snellen R*² 0,338, што значи да је модел објаснио чак 37,0% и 33,8% варијабилности исхода, односно степена бактеријске инвазије уринарног тракта.

Из коефицијената варијабли са значајним утицајем можемо закључити:

1. сваки поен *NIHSS* при пријему повећава шансе за асимптоматску бактериурију (АСБ) 1,21 пута;
2. одсуство атријалне фибрилације повећава шансе за АСБ 4,54 пута;
3. примена цефтриаксона смањује шансе за АСБ, 16 пута, а за ИУТ 2,52 пута;
4. старост повећава шансе за ИУТ – свака година старости повећава ризик 1,06 пута;
5. примена ванкомицина повећава шансе за ИУТ приближно 5 пута

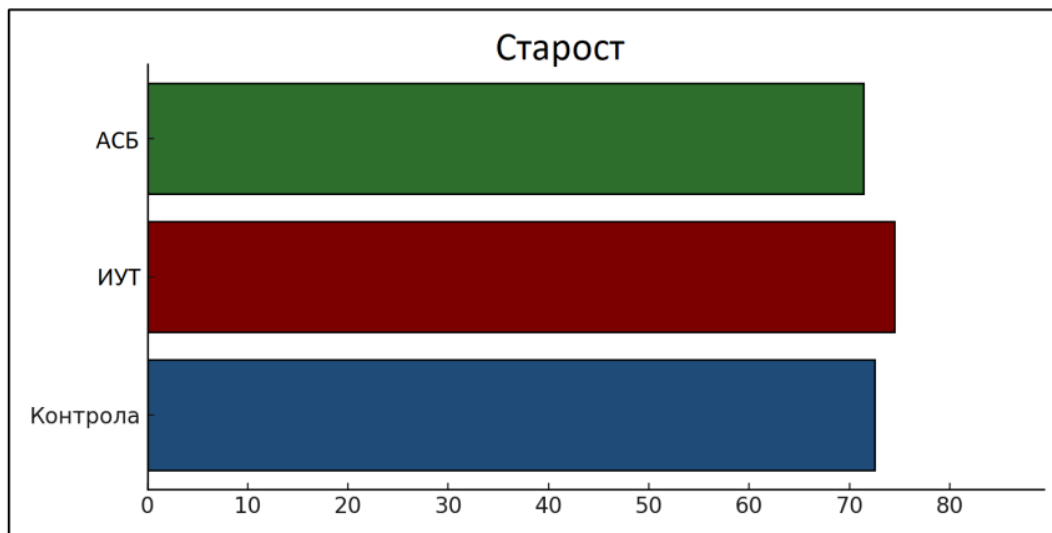
Табела 1. Претпостављени предиктори инфекције уринарног тракта и/или асимптоматске бактериурије – коефицијенти мултиномијалне логистичке регресије

Фактор	Crude OR (±95%CI)	p	Adjusted OR (±95%CI)	p
Асимптоматска бактериурија				
NIHSS на пријему	1.059 (0.977 – 1.149)	0.163	1.210 (1.030 – 1.422)	0.020
Одсуство атријалне фибрилације	2.315 (1.151 – 4.654)	0.019	4.538 (1.658 – 12.418)	0.003
Избегавање примене цефтриаксона	2.667 (1.402 – 5.071)	0.003	3.162 (1.378 – 7.257)	0.007
Инфекција уринарног тракта				
Старост	1.023 (0.991 – 1.055)	0.156	1.060 (1.009 – 1.114)	0.021
Избегавање примене цефтриаксона	1.761 (0.935 – 3.317)	0.080	2.523 (1.105 – 5.763)	0.028
Избегавање примене ванкомицина	0.355 (0.126 – 1.005)	0.051	0.202 (0.042 – 0.963)	0.045

4.1. Старост

Старост испитаника се кретала од 33 до 89 година, са просечном вредношћу укупно $72,8 \pm 9,7$ година. При поређењу међу групама, најстарији су били пацијенти са уринарном инфекцијом, док је најмлађа била група са асимптоматском бактериуријом.

Графикон 1. Дистрибуција испитаника према годинама старости



Иако у једноваријантној анализи разлика није достигла статистичку значајност ($p = 0,156$), у финалном моделу мултиваријантне логистичке регресије (Табела 1) старост се показао као значајан фактор ризика за развој уринарне инфекције након možданог удара (Adjusted OR = 1,060; 95% CI = 1,009–1,114; $p = 0,021$).

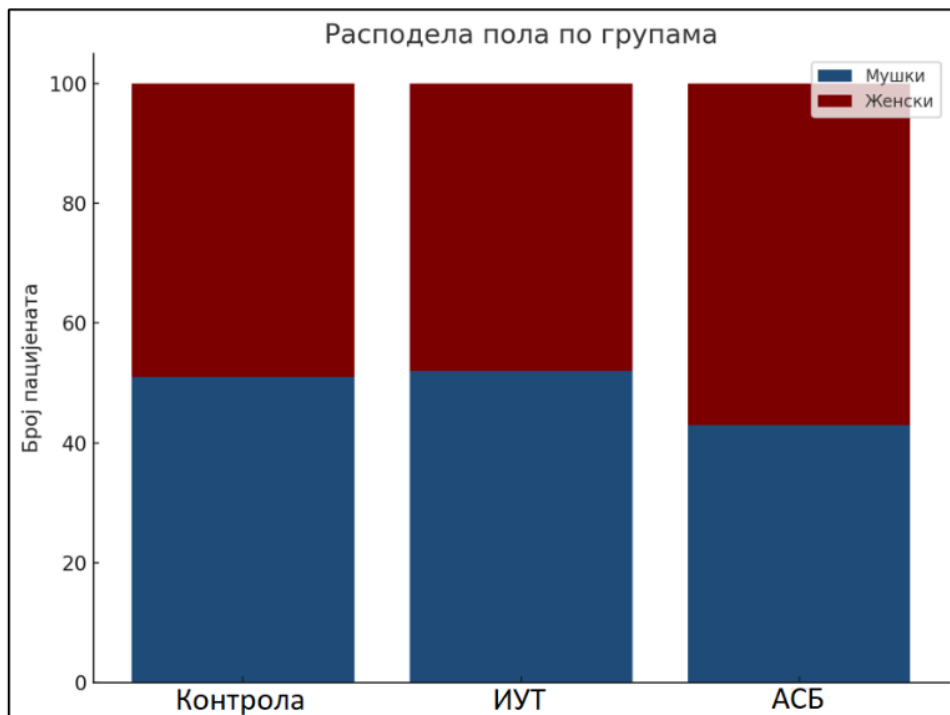
Табела 2. Дистрибуција испитаника према годинама старости

Група	N	Средња вредност \pm SD	Медијана (IQR)	Minimum	Maximum	p
Контрола	100	$72,5 \pm 9,4$	72,0 (14,0)	33	89	
Инфекција уринарног тракта (ИТУ)	100	$74,5 \pm 8,2$	75,0 (12,0)	50	89	
Асимптоматска бактериурија (АБ)	100	$71,4 \pm 11,2$	72,0 (15,0)	38	87	
Укупно	300	$72,8 \pm 9,7$	72,0 (14,0)	33	89	0,156

4.2. Пол испитаника

Приликом анализе узорка по полу, утврђено је да је укупно било 146 мушкараца (48,7%) и 154 жене (51,3%). У контролној групи, однос полова је био приближно уједначен (51% мушкараца и 49% жена).

Графикон 2. Дистрибуција испитаника према полу



Међу пацијентима са инфекцијом уринарног тракта (ИТУ), учешће мушкараца било је 52%, док је у групи са асимптоматском бактериуријом (АСБ) учешће мушкараца било нешто ниже — 43%. Разлике у расподели полова између испитиваних група нису достигле статистичку значајност ($p = 0,378$).

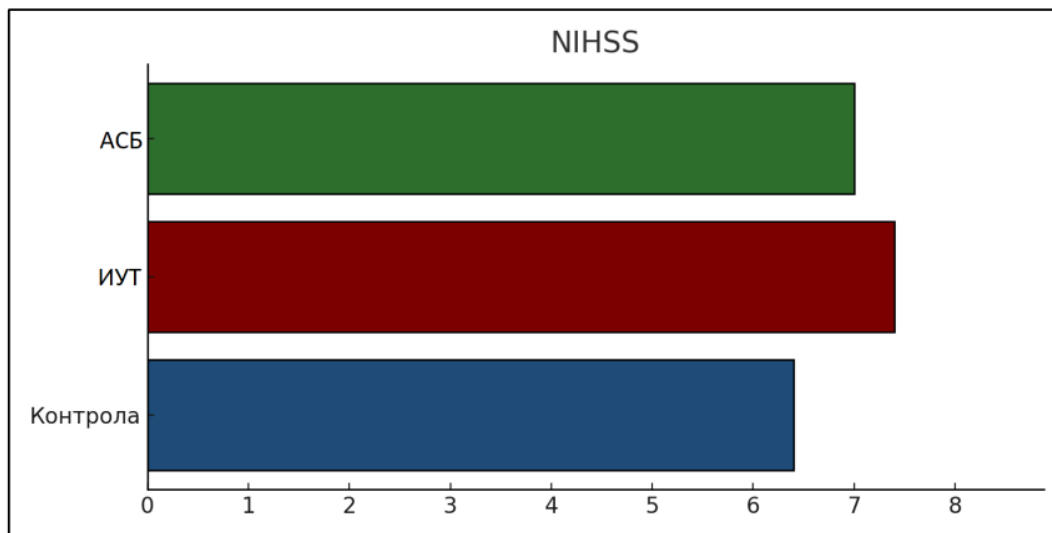
Табела 3. Дистрибуција испитаника према полу

Група	Мушки (n, %)	Женски (n, %)	Укупно	p
Контрола	51 (51,0%)	49 (49,0%)	100	
Инфекција уринарног тракта (ИТУ)	52 (52,0%)	48 (48,0%)	100	
Асимптоматска бактериурија (АБ)	43 (43,0%)	57 (57,0%)	100	
Укупно	146 (48,7%)	154 (51,3%)	300	0,378

4.3. Резултат на NIHSS

Средња вредност резултата на NIHSS, у целокупном узорку износила је $6,9 \pm 3,5$ поена. Најнижа забележена вредност износила је 0, а највиша 16 поена. Пацијенти са инфекцијом уринарног тракта имали су нешто вишу средњу вредност NIHSS ($7,4 \pm 3,6$) у односу на контролну групу ($6,4 \pm 3,2$) и пацијенте са асимптоматском бактериуријом ($7,0 \pm 3,5$).

Графикон 3. Дистрибуција испитаника према резултату на NIHSS скали



Разлика у NIHSS вредностима међу групама није достигла статистичку значајност у једноваријантној анализи ($p = 0,153$). Међутим, у анализи бинарне логистичке регресије резултат на NIHSS је идентификован као статистички значајан предиктор развоја инфекције уринарног тракта, са показатељем Adjusted OR = 1,141 (95% CI = 1,007–1,292; $p = 0,039$). Ово указује да сваки поен више на NIHSS повећава ризик од развоја инфекције уринарног тракта након можданог удара. У мултиномијалној логистичкој регресији, која је истовремено укључила све испитиване предикторе и све три студијске групе, NIHSS резултат није остао независно значајан, што упућује на могућност да се његов ефекат делимично преклапа са другим предикторима.

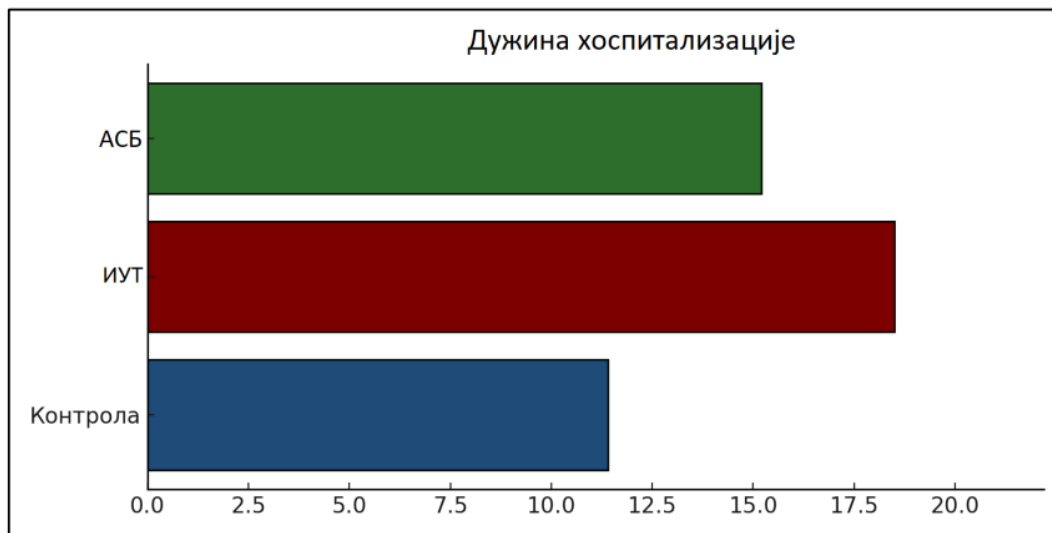
Табела 4. Резултати на NIHSS скали по групама

Група	N	Средња вредност \pm SD	Медијана (IQR)	Minimum	Maximum	p
Контрола	100	$6,4 \pm 3,2$	6,0 (4,0)	0	17	
Инфекција уринарног тракта (ИТУ)	100	$7,4 \pm 3,6$	7,0 (6,0)	0	20	
Асимптоматска бактериурија (АБ)	100	$7,0 \pm 3,5$	7,0 (5,0)	0	18	
Укупно	300	$6,9 \pm 3,5$	7,0 (5,0)	0	20	0,153

4.4. Дужина хоспитализације

Дужина хоспитализације ових пацијената се кретала од 4 до 43 дана, при чему је просечна дужина хоспитализације износила $15,0 \pm 7,2$ дана.

Графикон 4. Дистрибуција испитаника према дужини хоспитализације



Анализом по групама утврђено је да су пацијенти који су добијали уринарну инфекцију имали најдужу средњу дужину хоспитализације ($18,5 \pm 8,0$ дана), затим пацијенти који су добијали асимптоматску бактериурију ($15,2 \pm 6,0$ дана), док је контролна група имала најкраћу хоспитализацију ($11,4 \pm 5,8$ дана). Разлика је статистички високо значајна ($p < 0,001$).

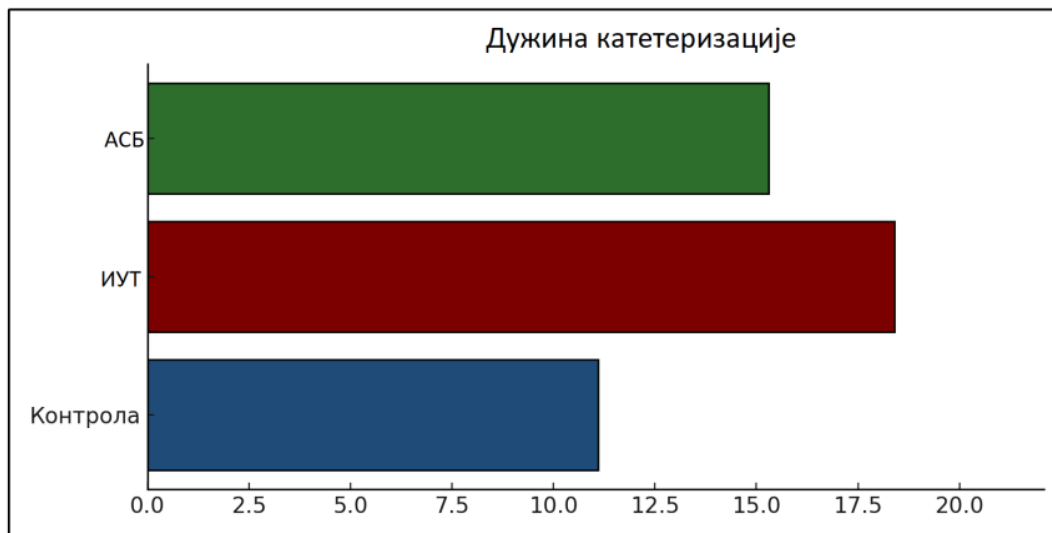
Табела 5. Дистрибуција испитаника према дужини хоспитализације

Група	N	Средња вредност \pm SD	Медијана (IQR)	Minimum	Maximum	p
Контрола	100	$11,4 \pm 5,8$	10,0 (7,0)	4	43	
Инфекција уринарног тракта (ИТУ)	100	$18,5 \pm 8,0$	18,0 (11,0)	4	43	
Асимптоматска бактериурија (АБ)	100	$15,2 \pm 6,0$	14,0 (7,0)	4	43	
Укупно	300	$15,0 \pm 7,2$	—	4	43	0,000

4.5. Дужина катетеризације мокраћне бешике

Средња дужина катетеризације мокраћне бешике у целокупном узорку износила је $14,9 \pm 7,5$ дана, при чему је најкраће време катетеризације било 4 дана, а најдуже 43 дана.

Графикон 5. Дистрибуција испитаника према дужини катетеризације



Анализом по групама, утврђено је да пацијенти са инфекцијом уринарног тракта имају најдуже средњу дужину катетеризације ($18,4 \pm 7,9$ дана), затим следе пацијенти са асимптоматском бактериуријом ($15,3 \pm 6,0$ дана), док контролна група има најкраћу просечну дужину катетеризације ($11,1 \pm 5,8$ дана). Разлика је била статистички значајна ($p < 0,001$).

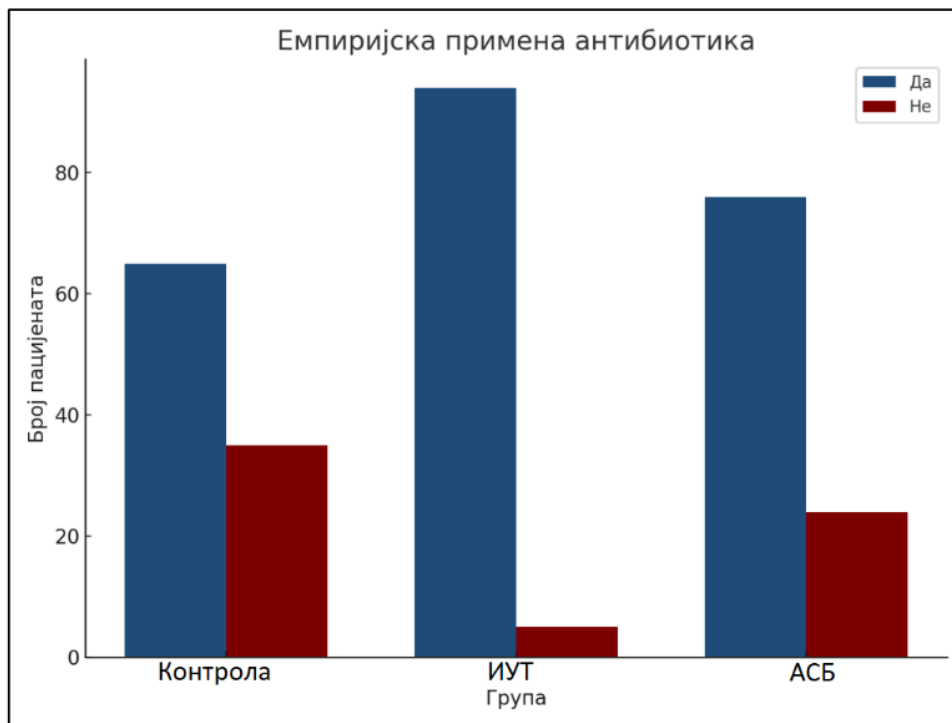
Табела 6. Дистрибуција испитаника према дужини катетеризације

Група	N	Средња вредност \pm SD	Медијана (IQR)	Minimum	Maximum	p
Контрола	100	$11,1 \pm 5,8$	10,0 (7,0)	4	30	
Инфекција уринарног тракта (ИТУ)	100	$18,4 \pm 7,9$	18,0 (11,0)	5	43	
Асимптоматска бактериурија (АБ)	100	$15,3 \pm 6,0$	14,0 (7,0)	5	32	
Укупно	300	$14,9 \pm 7,5$	14,0 (9,0)	4	43	<0,001

4.6. Емпиријска примена антибиотика

Укупно је код 235 испитаника (78,3%) примењена емпиријска антибиотска терапија. Највећи проценат пацијената код којих је примењена емпиријска терапија био је у групи са инфекцијом уринарног тракта (ИТУ) — чак 94,9%. У групи са асимптоматском бактериуријом (АБ) тај проценат је износио 76,0%, док је у контролној групи био најмањи — 65,0%.

Графикон 6. Дистрибуција испитаника према емпиријској примени антибиотика



Разлика у учесталости емпиријске примене антибиотика између група била је статистички значајна ($p = 0,000$).

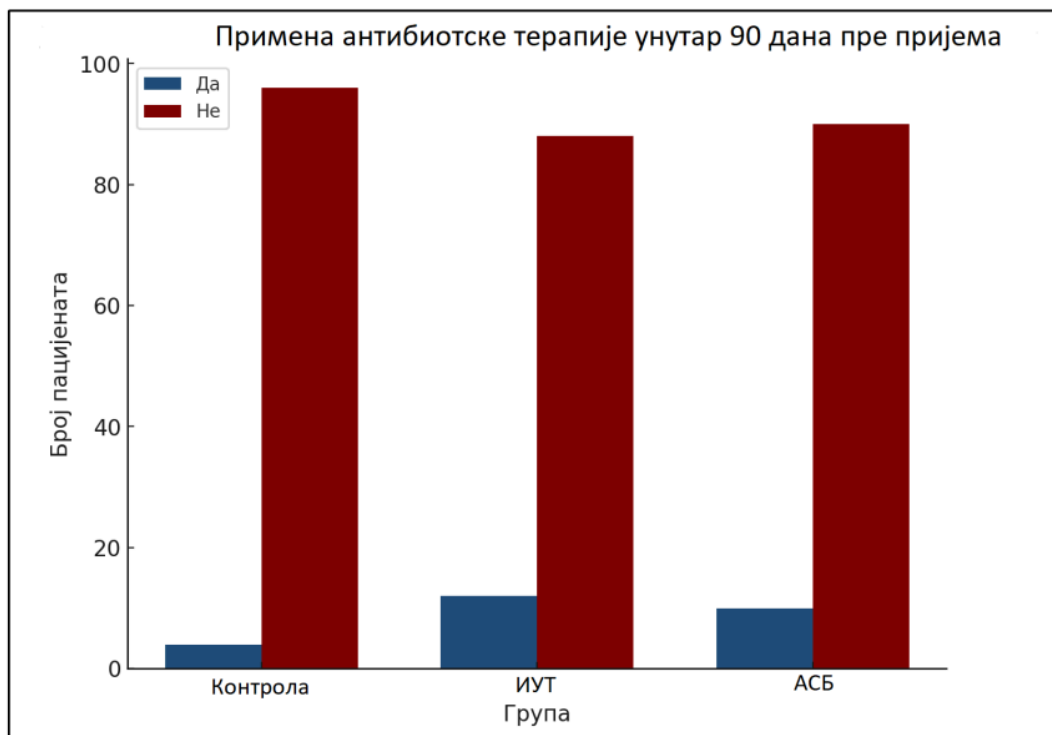
Табела 7. Дистрибуција испитаника према емпиријској примени антибиотика

Група	Да (n, %)	Не (n, %)	Укупно	p
Контрола	65 (65,0%)	35 (35,0%)	100	
Инфекција уринарног тракта (ИТУ)	94 (94,9%)	5 (5,1%)	100	
Асимптоматска бактериурија (АБ)	76 (76,0%)	24 (24,0%)	100	
Укупно	235 (78,3%)	65 (21,7%)	300	0,000

4.7. Примена антибиотске терапије унутар 90 пре пријема

Од укупног броја пацијената, 8,7% пацијената је примало антибиотску терапију унутар 90 дана пре пријема у болницу. Тај проценат је био највећи у групи са инфекцијом уринарног тракта (12%), нешто мањи у групи са асимптоматском бактериуријом (10%) и најмањи у контролној групи (4%).

Графикон 7. Дистрибуција испитаника према примени антибиотске терапије унутар 90 дана пре пријема



Иако је уочен тренд већег претходног коришћења антибиотика код пацијената са инфекцијама и бактериуријом, разлика између група није достигла статистичку значајност ($p = 0,111$).

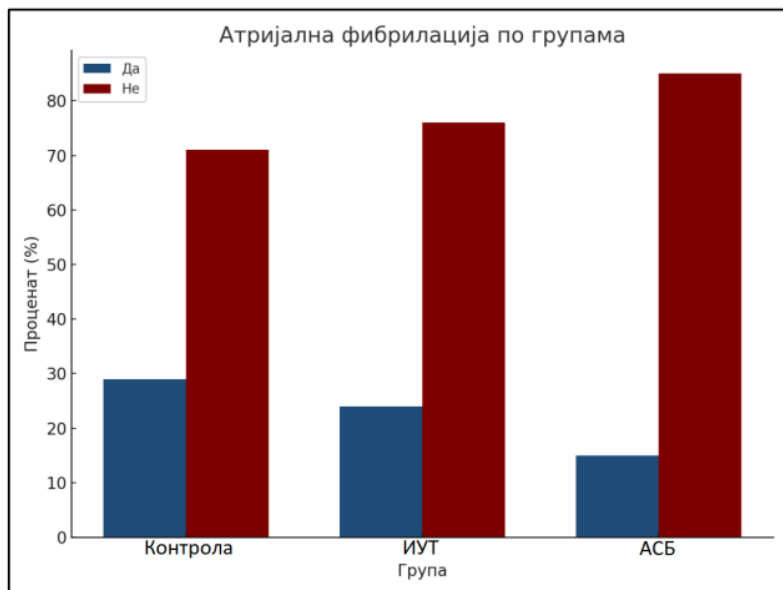
Табела 8. Дистрибуција испитаника према примени антибиотске терапије унутар 90 дана пре пријема

Група	N	Да (%)	Не (%)	p
Контрола	100	4 (4,0%)	96 (96,0%)	
ИТУ	100	12 (12,0%)	88 (88,0%)	
АБ	100	10 (10,0%)	90 (90,0%)	
Укупно	300	26 (8,7%)	274 (91,3%)	0,111

4.8. Атријална фибрилација

Атријална фибрилација је била присутна код 22,7% пацијената укупно, са највећом учесталošћу у контролној групи (29%), затим у групи са инфекцијом уринарног тракта (24%) и најмање у групи са асимптоматском бактериуријом (15%).

Графикон 8. Дистрибуција испитаника према атријалној фибрилацији



Иако разлика није достигла традиционалну статистичку значајност ($p = 0,057$), уочен је јасан тренд да је присуство атријалне фибрилације мање вероватно код пацијената са асимптоматском бактериуријом. Ово је потврђено и у мултиваријантној логистичкој регресији (Табела 1) где је одсуство атријалне фибрилације значајно повећавало шансе за асимптоматску бактериурију (Adjusted OR = 4,538; 95% CI = 1,658–12,418; $p = 0,003$).

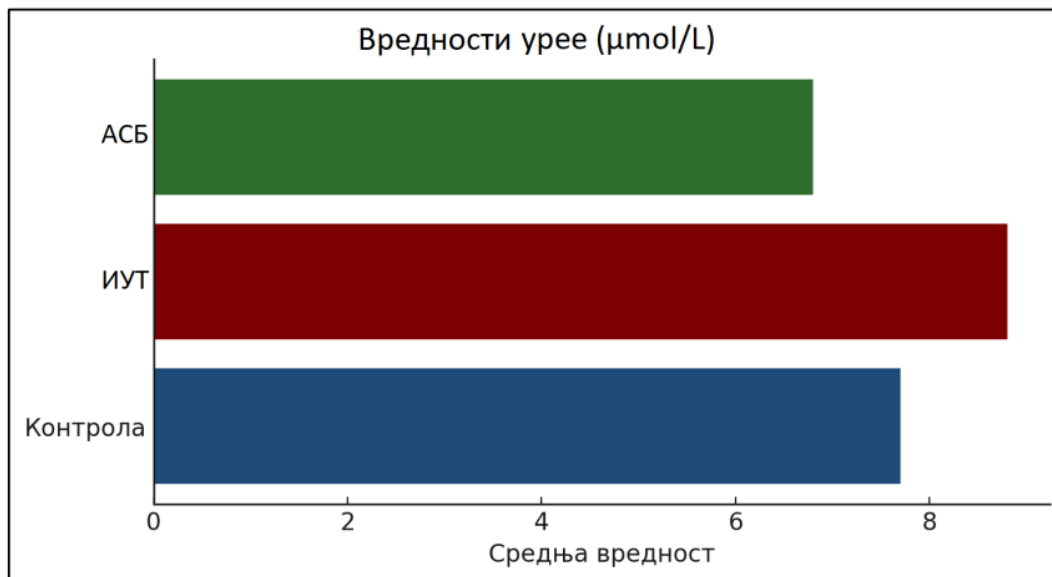
Табела 9. Дистрибуција испитаника према атријалној фибрилацији

Група	N	Да (%)	Не (%)	p
Контрола	100	29 (29,0%)	71 (71,0%)	
ИТУ	100	24 (24,0%)	76 (76,0%)	
АБ	100	15 (15,0%)	85 (85,0%)	
Укупно	300	68 (22,7%)	232 (77,3%)	0,057

4.9. Уреа и креатинин

Средња вредност урее у укупном узорку износила је $7,8 \pm 5,1$ mmol/L, при чему су вредности варирале у распону од 1,7 до 42,3 mmol/L.

Графикон 9. Дистрибуција испитаника према вредностима урее



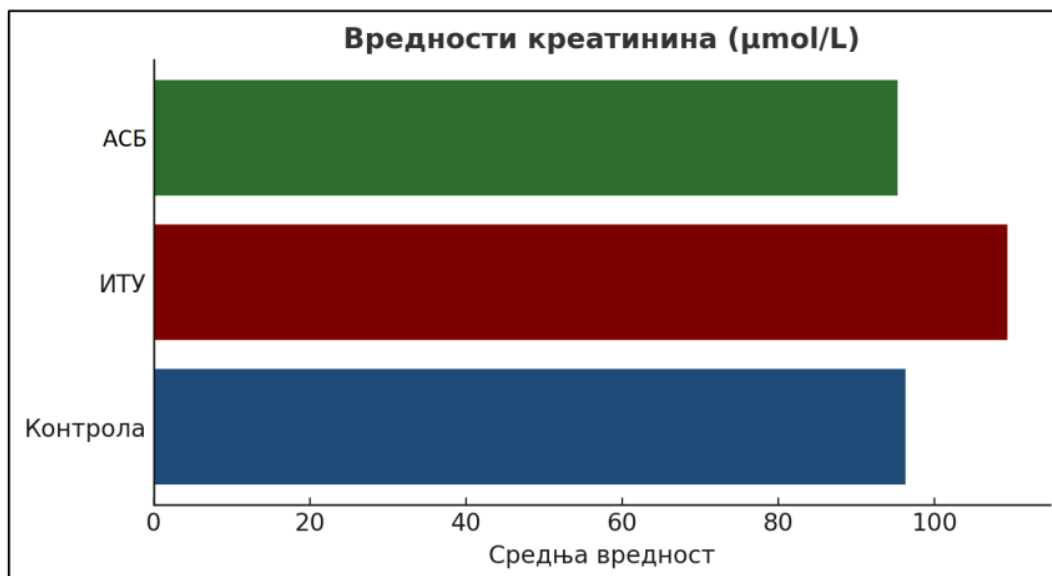
Пацијенти са инфекцијом уринарног тракта имали су нешто више вредности урее ($8,8 \pm 6,3$ mmol/L) у односу на пацијенте са асимптоматском бактериуријом ($6,8 \pm 3,0$ mmol/L) и контролу ($7,7 \pm 5,0$ mmol/L). Разлика између група је достигла статистичку значајност ($p = 0,023$).

Табела 10. Дистрибуција испитаника према вредностима урее

Група	N	Средња вредност ± SD	Медијана (IQR)	Minimum	Maximum	p
Контрола	100	$7,7 \pm 5,0$	6,8 (3,0)	2,0	25,0	
Инфекција уринарног тракта (ИТУ)	100	$8,8 \pm 6,3$	7,0 (3,8)	2,5	28,0	
Асимптоматска бактериурија (АБ)	100	$6,8 \pm 3,0$	5,8 (3,4)	2,0	17,0	
Укупно	300	$7,8 \pm 5,1$	6,7 (3,3)	2,0	28,0	0,023

Средња вредност креатинина у укупном узорку износила је $100,3 \pm 67,0$ µmol/L, при чему су вредности варирале од 35 до 480 µmol/L.

Графикон 10. Дистрибуција испитаника према вредностима креатинина



Пацијенти са инфекцијом уринарног тракта имали су нешто више вредности креатинина ($109,3 \pm 73,5 \mu\text{mol/L}$) у односу на пацијенте из контролне групе ($96,3 \pm 55,7 \mu\text{mol/L}$) и групе са асимптоматском бактериуријом ($95,3 \pm 71,0 \mu\text{mol/L}$). Разлика између група била је статистички значајна ($p = 0,010$).

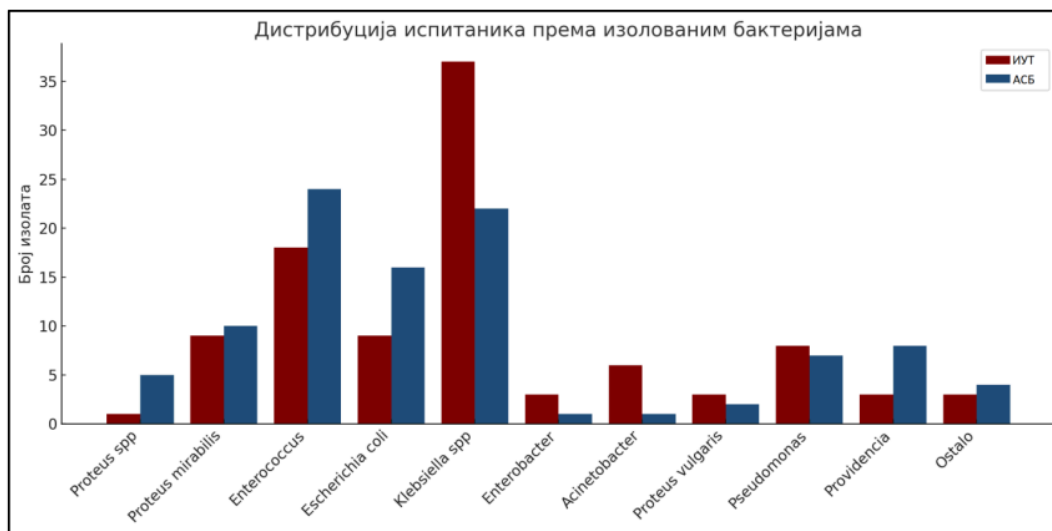
Табела 11. Дистрибуција испитаника према вредностима креатинина

Група	N	Средња вредност \pm SD	Медијана (IQR)	Минимум	Максимум	<i>p</i>
Контрола	100	$96,3 \pm 55,7$	81,5 (28,0)	35	328	
Инфекција уринарног тракта (ИТУ)	100	$109,3 \pm 73,5$	91,0 (35,0)	40	480	
Асимптоматска бактериурија (АБ)	100	$95,3 \pm 71,0$	76,5 (27,0)	40	370	
Укупно	300	$100,3 \pm 67,0$	82,0 (32,0)	35	480	0,010

4.10. Најчешћи изазивачи инфекције уринарног тракта и асимптоматске бактериурије

Најчешће изоловани микроорганизми код пацијената са инфекцијом уринарног тракта (ИТУ) били су *Klebsiella spp.* (36%), *Enterococcus* (18%) и *Escherichia coli* (9%). Код пацијената са асимптоматском бактериуријом (АБ) најчешће су изоловани *Enterococcus* (24%), *Escherichia coli* (16%) и *Proteus spp.* (10%). Ови резултати указују да је *Klebsiella spp.* доминантни узрочник у ИТУ групи, док је *Enterococcus* био најзаступљенији у групи са АБ. Распоред осталих изолата приказан је на графикону.

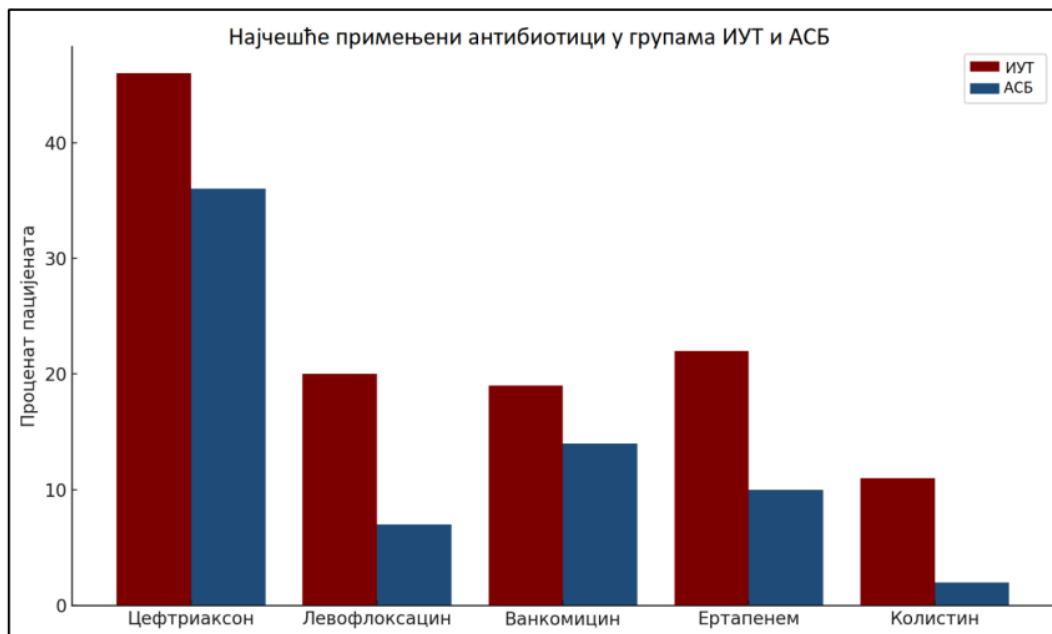
Графикон 11. Дистрибуција према изолованим микроорганизмима



4.11. Примена антибиотика

Најчешће примењени антибиотици код пацијената са инфекцијом уринарног тракта (ИУТ) били су цефтриаксон (46%) и левофлоксацин (20%), затим ванкомицин (19%), ертапенем (22%) и колистин (11%). У групи са асимптоматском бактериуријом (АСБ) најзаступљенији су били цефтриаксон (36%), левофлоксацин (7%), ванкомицин (14%), ертапенем (10%) и колистин (2%).

Графикон 12. Дистрибуција према примењеним антибиотцима



Пацијентима без АСБ и ИУТ чешће су прописивани левофлоксацин или цефтриаксон, док су ванкомицин и ертапенем чешће прописивани пацијентима са АСБ или ИУТ. Као што је раније речено, у финалном моделу мултиваријантне логистичке регресије (Табела 1), добијени су резултати да примена цефтриаксона смањује шансе за АСБ 3,16 пута, а ИУТ) 2,52 пута; примена ванкомицина повећава шансе за ИУТ око 5 пута.

5. ДИСКУСИЈА

Резултати ове студије показују да старији пацијенти са лошијим неуролошким статусом на пријему, који дуже имају катетер за мокраћну бешику, чешће развијају АСБ или ИУТ. Рана примена антибиотика одговарајућих за инфекције уринарног тракта (цефтриаксон и левофлоксацин) може спречити АСБ и ИУТ, док прописивање резервних антибиотика (ванкомицин или ертапенем) повећава шансе за развој АСБ или ИУТ.

5.1. Старост

Старост испитаника се кретала од 33 до 89 година, са просечном вредношћу укупно $72,8 \pm 9,7$ година. При поређењу међу групама, најстарији су били пацијенти са уринарном инфекцијом, док је најмлађа била група са асимптоматском бактериуријом. Старост се показала као значајан фактор ризика за развој уринарне инфекције након можданог удара. Резултати нашег истраживања показали су да су старији пацијенти у већем ризику од добијања уринарне инфекције.

Такви резултати си у складу са истраживањима која су до сада рађена у циљу утврђивања која популација је у већем ризику за добијање уринарне инфекције. Уринарна инфекција је најчешћа инфекција код старијих особа (115). Старији пацијенти се издвајају по већем ризику из неколико разлога. Првенствено, познато је да код старијих пацијената долази до опадања у функционисању имунског система (116). Стечени и урођени имунитет упоредо губе капацитет да се изборе са узрочницима инфекција, што повећава шансе да се код ових пацијената развије, између осталих, и уринарна инфекција. Старењем долази до развоја метаболичког дисбаланса, опада активност теломеразе, што све Утиче на смањену продукцију ћелија имунског система. Инволуција тимуса доводи до смањене продукције Т ћелија. Долази до прерасподеле у уделу одређене популације имунских ћелија у укупном броју, на тај начин што долази до опадања наивних Т и Б лимфоцита у односу на меморијске (117). Функција ћелија урођеног имунитета као што су НК ћелије, дендритске ћелије опада, па је умањена фагоцитоза и антигенска презентација. Слабијем имунитету доприносе и болести које могу бити придружене и чешће се јављају код старијих, а које значајно утичу на имунитет, као што су дијабетес мелитус или постојање малигних болести (118).

Старији пацијенти чешће имају поремећај у функционисању уринарног тракта, у виду ретенције или инконтиненције, док оба представљају фактор ризика за настанак уринарне инфекције (116). На то утиче више фактора. Када су у питању пацијенти женског пола, познато је да код постменопаузалних жена, хормонске промене у виду смањеног лучења естрогена доводи до вагиналне атрофије и смањене количине корисних лактобацила. То доводи до измена у микробиому и олакшава колонизацију бактерија као што је *E. coli*. Уз то, сама ретенција или инконтиненција која се чешће развија у старијем животном добу има неколико механизма у својој основи. Долази до поремећаја на нивоу функционисања нервног система, често у склопу неуропатије и доминантно дисфункције перифетног нервног система, што условљава неадекватну синхронизацију функције контракције и релаксације мишића зида мокраћне бешике и сфинктера (119). Такође, информације које се добијају са периферије о напуњености мокраћне бешике су слабије, тако да пацијенти развијају ургенцију мокрења или

инконтиненцију. Долази и до промене на нивоу самих мишића, чија снага и тонус слаби старењем (120). Неадекватне контракције и непотпуно пражњење доводи до ретенције. Неки лекови чија примена није ретка у старосри, попут антихолинергика, седатива или опиоида, могу погоршати ретенцију.

Оно што такође доприноси повећаном ризику за настанак уринарне инфекције је и већи број коморбидитета који је карактеристичан за старију популацију. Такође, код старијих особа чешће су хоспитализације које доприносе повећању ризика да се развију уринарне инфекције. Код старијих особа установљена је резистенција на више антибиотика него што је то случај код млађих особа, што додатно компликује лечење ових пацијената када се уринарна инфекција јави (119).

Значајан и познат фактор који доприноси повећању вероватноће да се развије уринарна инфекција јесте историја ранијих уринарних инфекција, што ћемо као податак чешће добити уколико је пацијент старијег животног доба. Значајни фактори који су чешћи код старијих су и слабија ухрањеност и непокретност. Код старијих мушкараца честа је бенигна хиперплазија простате, један од фактора ризика за уринарне инфекције (119).

На чешћи развој уринарне инфекције, гледајући на старије пацијенте у глобалу, ИУТчу и когнитивне промене које су чешће код ове популације, пре свега код Алцхајмерове деменције којој су ови пацијенти подложнији. Механизам настанка може бити развој присуство патолошког супстрата као што су амилодини плакови у регији миктурационих центара, као и функционални поремећаји у каснијим фазама болести, попут непрепознавања потребе за мокрењем или адекватног времена и места где мокрење треба обавити (120). Старији пацијенти са уринарном инфекцијом чешће развијају и делиријум што их додатно угрожава (121).

Уз повећану склоност ка уринарним инфекцијама, старост носи са собом и повећани ризик од можданог удара. Старост представља независан фактор ризика за појаву можданог удара. На васкуларном плану, у старијој животној доби долази до промена на нивоу макро и микроциркулације, уз појаву структурних и функционалних промена (122). Промене су пре свега условљене ендотелијалном дисфункцијом и поремећајем церебралне ауторегулације. Такође, коморбидитети који представљају фактор ризика за мождани удар значајно су чешће заступљени код особа старије животној доби, као што су артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, као и атријална фибрилација (123).

5.2. Резултат на *NIHSS*

Средња вредност *NIHSS* у целокупном узорку износила је $6,9 \pm 3,5$ поена. Најнижа забележена вредност износила је 0, а највиша 16 поена. Пацијенти са инфекцијом уринарног тракта имали су нешто вишу средњу вредност *NIHSS* ($7,4 \pm 3,6$) у односу на контролну групу ($6,4 \pm 3,2$) и пацијенте са асимптоматском бактериуријом ($7,0 \pm 3,5$). Резултат на *NIHSS* је идентификован као статистички значајан предиктор развоја инфекције уринарног тракта. Показано је да сваки поен више на *NIHSS* повећава ризик од развоја инфекције уринарног тракта након можданог удара. Такви резултати су у сагласности са резултатима ранијих студија.

National Institutes of Health Stroke Scale, или *NIHSS*, представља скалу којом се квантификује тежина можданог удара (125,126). Скала је први пут објављена 1989. године, а од 1995. године се редовно користи у клиничкој пракси. Данас је најчешће коришћена скала за процену тежине можданог удара. Вредности добијене применом ове скале уврштене су у критеријуме за примену тромболитичке терапије

или механичке тромбектомије. Њом се тестирају најзначајније функције мозга, као што су ниво свести, говор, неглект, ширина видног поља, очни покрети, функција мускулатуре лица, мишићна снага екстремитета, сензибилитет и координација покрета. Добијене вредности крећу се од 0 до 42. Веће вредности указују на то да је већа територија можданог ткива захваћена можданим ударом.

Повезаност скорa на *NIHSS* и појаве уринарне инфекције је показана у ранијим студијама. Сам скор на *NIHSS* нам говори о тежини можданог удара, а многе студије су показале да тежи мождани удар доводи до потребе за уринарном катетеризацијом, која сама по себи представља ризик за развој уринарне инфекције (127). Најочигледнији разлог потребе за уринарном катетеризацијом представља изражен функционални дефицит. Међутим, постоје и други разлози, међу којима се издваја честа појава уринарне ретенције код можданог удара (128). Наиме, уринарна ретенција регистрована је код 29% до 56% пацијената са можданим ударом. Иако неки фактори као што су афазиа, когнитивно оштећење, гори функционални статус и дијабетес, представљају познате факторе ризика за развој ретенције урина, сматра се да је сам механизам мултифакторијалан (128). Повећана активност симпатичког дела аутономног нервног система, која је јасно уочена код пацијената са можданим ударом, може инхибирати контрактилност детрусора, било на периферном нивоу, било на нивоу миктурационог центра (128).

Свему овоме доприносе и други фактори, као што је дисбаланс и измењен метаболизам неуротрансмитера, као и повећани интракранијални притисак. Ретенција се може јавити и као последица повећане активности детрусора, с обзиром да поремећај уринарне функције пролази кроз неколико стадијума током еволуције самог можданог удара. Појава уринарне ретенције зависи и од регије мозга која је захваћена можданим ударом. Познато је да мождани удар који захвата фронтални кортекс, доводи до поремећаја вољне контроле мокрења, што може даље довести до инконтиненције или ретенције. Инфаркт мозга који захвата понс може довести до сличних испада услед неадекватне регулације контракције и релаксације детрусора и сфинктера (128,129). Наведни поремећај дешава се када мождани удар захвати понтини миктурациони центар у медијалном дорзалном понсу. Поред наведених структура, базалне ганглије и таламус такође утичу на регулацију мокрења. Већ је наведено да когнитивно оштећење или афазиа може допринети поремећају мокрења и потреби за катетеризацијом услед немогућности да се адекватно сигнализира потреба за мокрењем.

Поред наведених механизма којим веће оштећење можданог ткива доводи до повећаног ризика за развој уринарне инфекције, још један врло значајан феномен који такође повећава тај ризик представља имунисупресија која се развија приликом можданог удара. Тај синдром је познат као синдром имунисупресије изазване можданим ударом (*stroke-induced immunosuppression – SIRS*). Тај синдром је јако значајан јер повећава ризик за развој свих инфекција, на првом месту уринарне инфекције и пнеумоније. Проузрокован је поремећајем на нивоу осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрег, која укључује структуре значајне за функционисање аутономног система, пре свега паранетрикуларног једра хипоталамуса, предњег режња хипофизе и кортекса надбубрежних жлезда, што доводи до повећања концентрација катехоламина и глукокортикоида (130). Катехоламини остварују значајан ефекат на имунски систем, пре свега кроз редистрибуцију и редукцију броја циркулишућих лимфоцита и природних ћелија убица (*NK* ћелија), док глукокортикоиди инхибирају продукцију проинфламаторних цитокина и истовремено подстичу антиинфламаторне путеве, првенствено повећањем *IL-10*, чиме се смањује ефекторски имунски одговор (130,131).

Катехоламини доводе до супримирања *Th1* активности и преваге *Th2* одговора, на тај начин што делују на бета адренергичке рецепторе имунских ћелија, уз снижење капацитета антиген-презентације услед смањене експресије *HLA-DR* молекула на моноцитима и дендритским ћелијама (30,130). Парасимпатички део аутономног нервног система такође има значајну улогу у имуносупресији, тако што нервус вагус и ацетилхолин супримирају лучење проинфламаторних цитокина везујући се за рецепторе на активираним макрофагима (132).

Експериментални модели предложили су још неке механизме који би могли да објасне имуносупресију изазвану можданим ударом. То се пре свега односи на могућ утицај оштећења на нивоу мозга на промене у примарним и секундарним лимфоидним органима. (130) Показано је да након можданог удара долази то редукције броја лимфоцита у крви, слезини и тимусу. Када је реч о слезини, иако се у првим сатима након можданог удара примећује пораст екстремисе проинфламаторних цитокина, након 96 сати долази до значајног смањења експресије проинфламаторних цитокина и повећање експресије антиинфламаторних, као што су *IL-10* и *TGF-β*. Такође, примећена је значајна редукција у самој величини слезине и ћелијском броју, пре свега када су Т ћелије у питању (130).

Закључно, све наведено говори у прилог томе да овај комплексни неуроимунолошки одговор доводи до стања које карактеришу лимфопенија, смањена фагоцитна активност, дисфункција *NK* ћелија и последично поремећај функционисања урођеног и стеченог имунитета. Као последица тога, повећава се ризик за настанак инфекција, а међу њима се посебно издвајају респираторне и уринарне инфекције које су најчешће забележене код хоспитализованих пацијената након можданог удара (130,131,133).

5.3. Пол

Приликом анализе узорка по полу, утврђено је да је укупно било 146 мушкараца (48,7%) и 154 жене (51,3%). У контролној групи, однос полова је био приближно уједначен (51% мушкараца и 49% жена). Међу пацијентима са инфекцијом уринарног тракта (ИУТ), учешће мушкараца било је 52%, док је у групи са асимптоматском бактериуријом (АБС) учешће мушкараца било нешто ниже — 43%. Резултати наше студије нису издвојили пол као значајан независан фактор који би допринео већем ризику за развој уринарне инфекције након можданог удара.

Многе студије које су се бавиле испитивањем фактора ризика за уринарну инфекцију код пацијената са можданим ударом, изнеле су сличне резултате. Студија коју су спровели Јитпратоом и сарадници (35) као факторе ризика за уринарну инфекцију код пацијената са можданим ударом издвојила је виши *NIHSS* скор и присуство уринарног катетера, док је пол није остварио статистичку значајност у мултиваријантним моделима.

Сличне резултате у погледу утицаја пола на ризик од уринарне инфекције након можданог удара добили су и *Bo-Ram Kim* и сарадници (134), који су као најзначајније факторе издвојили количину резидуалног урина, дужину катетеризације и когнитивни статус, док пол није завредио статистичку значајност.

Свакако, када су ради о студијама које испитују факторе ризика за уринарну инфекцију код пацијената који нису хоспитализовани, резултати су углавном такви да говоре у

прилог већег ризика који носи женски пол. То се објашњава пре свега анатомским карактеристикама уринарног тракта код жена, пре свега краћа уретра и близина ануса, као и одређене хормонске промене у каснијем животном добу, код жена у менопаузи, што је раније споменуто (135). Међутим, када испитујемо хоспитализоване пацијенте, нарочито пацијенте са можданим ударом, фактори као што су старост, тежина можданог удара у виду *NIHSS* скорa, присуство уринарног катетера и други, носе превагу и објашњавају највећи део варијансе ризика, тако да пол изостаје као независан фактор ризика.

5.4. Дужина хоспитализације

Дужина хоспитализације ових пацијената се кретала од 4 до 43 дана, при чему је просечна дужина хоспитализације износила $15,0 \pm 7,2$ дана. Анализом по групама утврђено је да су пацијенти су пацијенти који су добијали уринарну инфекцију имали најдужу средњу дужину хоспитализације ($18,5 \pm 8,0$ дана), затим пацијенти који су добијали асимптоматску бактериурију ($15,2 \pm 6,0$ дана), док је контролна група имала најкраћу хоспитализацију ($11,4 \pm 5,8$ дана). Резултати наше студије показују да дужина хоспитализације утиче на вероватноћу да се код пацијената са можданим ударом развије уринарна инфекција.

То је у сагласности са до сада спроведеним студијама. Студија коју су спровели *Stewart* и сарадници (136) показује да дужина хоспитализације утиче на вероватноћу јављања хоспиталних инфекција, уопштено узевши, међу којима је и инфекција уринарног тракта. Механизам који доводи до ове појаве је вишеструк. Пре свега, пацијенти који дуже бораве у болници, у дужем су контакту са болничким патогенима, међу којима се истичу *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*, који су чести изазивачи уринарних инфекција, као и *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* сојеви (137). Показано је да су пацијенти који су дуже хоспитализовани изложени чешћем и пролонгираном контакту са болничким патогенима на више начина – контактом са болничким површинама на којима се често налазе мултирезистентни бактеријски сојеви, продуженим и чешћим контактом са медицинским особљем, као и чешћој изложености разним инвазивним дијагностичким и терапијским процедурама, имајући у виду да се ради о пацијентима у тешком стању које захтева дужу хоспитализацију (138).

Још један патогенетски механизам који ставља пацијенте који су суше хоспитализовани у већи ризик од инфекција је и нарушеност микробиолошке равнотеже услед чешћој и дужој изложености примени антибиотика, као што је показано у студији коју су спровели *Sandu* и сарадници (139). Познато је да је микробиом од великог значаја за адекватно функционисање имунског система, као и за отпорност на инфекције. Балансирани микробиом штити организам од инфекције на више начина, укључујући модулацију имунског одговора, регулисање функције епителијалних баријера, продукцију антимикробних метаболита као и конкуренцију са патогенима који нису део микробиома. У случају примене антибиотика, ова равнотежа се нарушава и механизми су компромитовани, тако да лакше долази до преваге у корист болничких патогена који доводе до појаве интрахоспиталних инфекција, међу којима је и уринарна инфекција.

Наведене студије односе се на већи ризик од инфекција код дуже хоспитализације, независно од основног узрока хоспитализације. Међутим, многе студије довеле су до закључка сличног нашем и када се ради конкретно о пацијентима са можданим ударом. Студија коју су спровели *Шабановић* и сарадници (140), која се бави уринарним инфекцијама код пацијената са можданим ударом, такође истиче продужену

хоспитализацију као значајан фактор ризика за развој уринарне инфекције. Студија коју су спровели *Zhu* и сарадници такође наводи продужену хоспитализацију као значајан фактор ризика за уринарну инфекцију код пацијената са можданим ударом. Оно што доприноси томе да пацијенти са можданим ударом буду у додатном ризику у односу на пацијенте са другим разлогом хоспитализације, је стање имуносупресије до које доводи мождани удар, о коме смо писали раније.

Такође, не треба заборавити ни чињеницу да уринарна инфекција такође продужава хоспитализацију, и да ту постоји двосмеран однос узрока и последице. Студија *Jitpratoom*-а и сарадника пацијенти са акутним исхемијским можданим ударом који су развили ИУТ имали су медијану боравка од 12 дана, наспрам 3 дана код пацијената без инфекције, уз истовремено лошији функционални исход и чешћи превод у установе продужене неге (141). Сличан налаз бележе и Богасон и сарадници, који наводе да ИУТ може продужити боравак и до 40 % у односу на пацијенте без инфекције, што има директне импликације на оптерећење здравственог система и трошкове лечења (142). Овај ефекат продужења боравка објашњава се потребом за додатним дијагностичким и терапијским процедурама, праћењем одговора на антимикробну терапију, као и чешћим компликацијама, нарочито код пацијената са коморбидитетима или тешким неуролошким дефицитом.

5.5. Дужина катетеризације

Средња дужина катетеризације бешике у целокупном узорку износила је $14,9 \pm 7,5$ дана, при чему је најкраће време катетеризације било 4 дана, а најдуже 43 дана. Анализом по групама, утврђено је да пацијенти са инфекцијом уринарног тракта имају најдуже средњу дужину катетеризације ($18,4 \pm 7,9$ дана), затим следе пацијенти са асимптоматском бактериуријом ($15,3 \pm 6,0$ дана), док контролна група има најкраћу просечну дужину катетеризације ($11,1 \pm 5,8$ дана). Резултати су показали да пацијенти који дуже имају пласиран уринарни катетер након можданог удара, имају веће шансе да развију инфекцију уринарног тракта и асимптоматску бактериурију.

Навешћемо студије које су добиле сличне резултате. Што се тиче асимптоматске бактериурије, када су у питању хоспитализовани пацијенти, без обзира на патологију, ревијални рад *Lindsay E Nicolle* показује да је дужина уринарне катетеризације најзначајнији фактор ризика за развој асимптоматске бактериурије (103). Са сваким даном хоспитализације ризик за развој уринарне инфекције расте за 3-7%, док је примећено да су ризику подложније особе женског пола и старије особе. Када катетер устане присутан неколико недеља, бактериурија је незаобилазна појава. Да је дужина катетеризације значајан фактор ризика, стоји и за уринарну инфекцију. Такав закључак доноси нам студија коју је спровела *Letica-Kriegel* и сарадници (143), која наводи да сваки додатни дан хоспитализације повећава ризик од уринарне инфекције. Медијана трајање катетеризације је 7 дана за пацијенте за пацијенте који су развили уринарну инфекцију и 4 за пацијенте без инфекције. Такође, наведено је да ризику за развој инфекције доприносе коморбидитети, пропусти у адекватним мерама одржавања уринарног катетера у смислу благовремене замене катетера, као и присуство фекалне инконтинције.

Познати су патогенетски механизми који објашњавају изнете резултате. Велики број пацијената са уринарним катетером прима антибиотску терапију, често из разлога који нису повезани са уринарном инфекцијом. Ово излагање антибиотцима доводи до фаворизовања бактерија које су резистентне на антибиотике и које често можемо изоловати уринокултуром код ових пацијената (103). Најзначајнији узрок бактериурије је формирање биофилма на површини уринарног катетера, који представља комплексну органску структуру која се састоји од микроорганизама који расту у колонијама унутар екстрецелуларних мукополисахарида које продукују (103). Формирање биофилма започиње одмах по пласирању уринарног катетера. Ова структура је значајна јер омогућава бактеријама да избегну механизме деловања антибиотске терапије, као и механизме имунског система домаћина. Што дуже катетер остаје пласиран, повећава се шанса за полимикробну бактериурију. Оно што даље доводи до настанка инфекције су често траума узрокована катетером или опструкција катетера.

Када је реч о пацијентима са можданим ударом, такође постоје студије које потврђују да дужна уринарне катетеризације повећава ризик за уринарну инфекцију код ових пацијената, као што је то случај код студије коју су спровели Leticia-Kriegel и сарадници (143). Ова студија као посебно ризичну групу наводи пацијенте за можданим ударом, у поређењу са пацијентима са инфарктом миокарда и пацијентима оболелим од других болести.. Ово се може објаснити стањем имunosупресије до које долази код можданог удара, неуролошким дефицитом који погоршава функционални статус пацијента, као и аутономне дисрегулације мокрења услед можданог удара, о чему је већ било речи.

5.6. Емпиријска антибиотска терапија

Укупно је код 235 испитаника (78,3%) примењена емпиријска антибиотска терапија. Највећи проценат пацијената код којих је примењена емпиријска терапија био је у групи са инфекцијом уринарног тракта (ИТУ) — чак 94,9%. У групи са асимптоматском бактериуријом (АБ) тај проценат је износио 76,0%, док је у контролној групи био најмањи — 65,0%. Разлика у учесталости емпиријске примене антибиотика између група била је статистички значајна. Наши резултати говоре у прилог томе да су пацијенти код којих је примењивана антибиотска терапија емпиријски, без адекватне микробиолошке потврде, чешће су у даљем току лечења добијали уринарну инфекцију. То се пре свега односи на пацијенте који су примали антибиотике из других разлога, најчешће због пнеумоније, затим због других инфекција као што је инфекција бактеријом *Clostridium difficile*, као и на пацијенте код којих је терапија укључена због знакова инфекције у виду фебрилности и повишених маркера запаљења, који су у тренутку појаве симптома имали негативан налаз анализе урина или негативну уринокултуру. Треба напоменути да је анализа коју смо спровели током студије обухватила и период Ковид-19 пандемије, када су пацијенти са пнеумонијом или вирусном инфекцијом без пнеумоније чешће дијагностиковани и примали агресивнију антибиотску терапију него што је то раније био случај.

Постоје бројне студије које су у сагласности са нашим резултатима, а које показују да емпиријска примена антибиотске терапије доводи до развоја или погоршања већ постојеће уринарне инфекције. Студија коју су спровели Zhu и сарадници (144), бави се питањем неадекватног емпиријског антибиотског третмана. Наиме, с'обзиром на то да је *E. coli* препозната као најчешћи узročник уринарних инфекција, емпиријски третман

је усмерен углавном на њу, што омогућава сојевима који су резистентни на примену најчешћих антибиотика да изазову инфекцију. Закључено је да неадекватна емпиријска примена антибиотске терапије доводи до лошије прогнозе уринарне инфекције и продужене хоспитализације. Студија коју су спровели *Dunne* и сарадници (145) поставља питање да ли треба примењивати емпиријски антибиотску терапију или сачекати микробиолошку потврду код мање тешких инфекција као што је инфекција уринарног тракта, и наглашава значај принципа “погодити из првог покушаја”. Добијени су резултати да је у случају пацијената који су примали неадекватну емпиријску терапију третман био неуспешан у 34.3% случајева, док је код пацијената са адекватним третманом тај проценат био 18.9%. Наведено је да 22% пацијената није примало антибиотик који би био ефикасан против узрочника који је накнадно утврђен микробиолошким анализом.

Механизам којим долази до увећања ризика за настанак уринарне инфекције у случају примене антибиотске терапије која не делује на узрочника делом је објашњен у досадашњој дискусији. Као што је истакла *Nicolle* у свом ревијалном раду (103), агресивна и недефективна примена антибиотика доводи до поспешивања колонизације и потенцијалне накнадне инфекције патогенима који су мултирезистентни и који представљају озбиљан проблем за адекватан третман. То се односи пре свега на бактерије као што су карбапенем резистентне *Enterobacteriaceae* и ванкомицин-резистентни *Enterococcus*, а који, као што су показали *Stoodley* и сарадници (146), узрокују око 10% свих интрахоспиталних инфекција.

5.7. Примена антибиотске терапије

Најчешће примењени антибиотици били су цефтриаксон (46%) и левофлоксацин (20%), затим ванкомицин (19%), ертапенем (22%) и колистин (11%). Пацијентима без АСБ и ИУТ чешће су прописивани левофлоксацин или цефтриаксон, док су ванкомицин и ертапенем чешће прописивани пацијентима са АСБ или ИУТ. Примена цефтриаксона смањује шансе за асимптоматску бактериурију (АСБ) 3,16 пута, а инфекцију уринарног тракта (ИУТ) 2,52 пута; примена ванкомицина повећава шансе за ИУТ око 5 пута. Рана примена антибиотика одговарајућих за инфекције уринарног тракта (цефтриаксон и левофлоксацин) може спречити АСБ и ИУТ, док прописивање резервних антибиотика (ванкомицин или ертапенем) повећава шансе за развој АСБ или ИУТ.

Резултати нашег истраживања указују да постоји значајна разлика између пацијената у односу на то који антибиотик је коришћен у њиховом лечењу. Наиме, код великог процента пацијената (78.3%), примењена је емпиријска антибиотска терапија. Разлози за то су различити: примена антибиотске терапије у лечењу друге врсте инфекције присутне код пацијента, најчешће пнеумоније; примена антибиотика након регистроване фебрилности, за коју се накнадно показало да је централног порекла (147); примена антибиотске терапије након регистроване асимптоматске бактериурије, или у мањем броју случајева, примена терапије код пацијената за које је процењено да су у већем ризику за настанак инфекције. Резултати су показали да су пацијенти код којих су примењени ванкомицин и ертапенем чешће добијали уринарну инфекцију него пацијенти код којих је примењен цефтриаксон или левофлоксацин. На ове резултате можемо гледати из више угла. На првом месту, позитиван исход примене цефтриаксона и левофлоксацина потврђује да су та два лека добар избор у лечењу компликованих инфекција уринарног тракта, у које спадају и инфекције које се јављају

након пласирања уринарног катетера (148,149). Са друге стране, анализа резултата који указују на то да примена ертапенема и ванкомицина повећава шансе за добијање уринарне инфекције није тако једноставна. То је у контрадикцији са познатим ставовима да ертапенем представља добар избор за лечење компликованих уринарних инфекција (149). Међутим, када се присетимо да су резултати ове студије такође показали да су најчешћи узрочници уринарне инфекције били управо *Klebsiella spp*, *Enterococcus* и *Esherichia coli*, намеће се закључак да је посредни резистенција на антибиотику. Резистенција на карбапенем представља значајан и растући проблем, нарочито у последњој деценији (150). Карбапенемима су дуго сматрани најбољим избором за третман инфекција изазваних мултирезистентним грам негативним бактеријама (151). Појава резистенције на карбапенеме доноси нам нову потешкоћу у адекватном избору антибиотика. Грам негативне бактерије које су резистентне на карбапенеме називају се карбапенем резистентне *Enterobacteriaceae* и имају значајан удео међу изазивачима уринарних инфекција (151). Међу њима најзначајнија је *Klebsiella pneumoniae*, а ту спада и *Esherichia coli* (152). Инфекције изазване карбапенем резистентним ентеробактеријама могу се ефикасно лечити аминогликозидима, тигециклином, а у примени су и цефтазидим-авибактам и имипенем-циластатин-релебактам (151, 153). Левофлоксацин и ципрофлоксацин су такође ефикасни у одређеној мери (153).

Резистенција на ванкомицин такође представља значајан проблем када је реч о резистенцији на антибиотику, а најзначајнији пример ове врсте резистенције су инфекције које узрокује ванкомицин резистентни *Enterococcus* (154). *Enterococcus* је познат као један од 3 најчешћа изазивача уринарних инфекција, нарочито интрахоспиталних, а постоје процене да је 15% свих инфекција уринарних тракта повезаним са применом уринарног катетера изазвано бактеријама из рода Ентерокока. (155) У третману инфекција које изазива ванкомицин резистентни *Enterococcus*, као добар избор намеће се ампицилин, имајући у виду његову добру ефикасност у овим ситуацијама, као и добру доступност и ниску цену, а ефикасни су и лекови као што линезолид и даптомицин (155). Левофлоксацин и ципрофлоксацин су препоручени у само у случајевима некомплицованих циститиса изазваних овим типом бактерија (155).

5.8. Атријална фибрилација

Атријална фибрилација је била присутна код 22,7% пацијената укупно, са највећом учесталошћу у контролној групи (29%), затим у групи са инфекцијом уринарног тракта (24%) и најмање у групи са асимптоматском бактериуријом (15%).

Ово је потврђено и у мултиваријантној логистичкој регресији где је одсуство атријалне фибрилације значајно повећавало шансе за асимптоматску бактериурију. Резултати наше студије указују на то да су пацијенти са атријалном фибрилацијом у мањем ризику да развију асимптоматску бактериурију. Према нашим сазнањима, наша студија је прва која је истакла овакве резултате и на овај начин повезала асимптоматску бактериурију и атријалну фибрилацију. Основу ове повезаности морамо појаснити детаљно, с обзиром да је сама веза посредна.

Атријална фибрилација је најчешћа аритмија и представља јако значајан ризик за мождани удар, тако да смо код пацијената са оваквим поремећајем срчаног ритма у обавези да на другачији, конкретно агресивнији начин у терапијском смислу,

приступимо примарној и секундарној превенцији možданог удара (156,157). Код пацијента које смо пратили током наше студије, наравно, ради се о секундарној превенцији. Студије су такође показале да пацијенти који су претрпели možдани удар, а истовремено имају дијагностиковану атријалну фибрилацију, имају мање шансе за добар опоравак у односу на пацијенте који немају атријалну фибрилацију (156). Пацијенти са атријалном фибрилацијом имају уопштено узевши више цереброваскуларних фактора ризика и чешће развијају тежи možдани удар са значајним неуролошким дефицитом. Такође, пацијенти са атријалном фибрилацијом су углавном старије животне доби у односу на пацијенте без ове аритмије, што додатно компликује њихов опоравак и уводи нове факторе у њихово праћење и лечење, као што је потенцијална имуносупресија.

Када смо у нашем истраживању посматрали пацијенте који су имали možдани удар и атријалну фибрилацију, анализирајући податак да су они ређе имали асимптоматску бактериурију, посебну пажњу нам је свакако привукла разлика у терапији. У том контексту треба напоменути да се пацијенти са атријалном фибрилацијом издвајају по томе што смо у обавези да код њих примењујемо терапијске дозе нискомолекуларних хепарина (*LWMH*), како бисмо спречили емболизацију којој су ови пацијенти склони. *LWMH* делују на коагулациону каскаду активирајући антитромбин III, који се везује и инактивира фактор Ха. Они су нарочито погодни за примену јер не захтевају праћење праћење коагулационог статуса током терапије. Већ је напоменуто да пацијенти са атријалном фибрилацијом примају ове лекове у значајно вишим дозама у односу на пацијенте без фибрилације, тј. у терапијским дозама (157).

Међутим, у контексту наших резултата, пажњу су нам привукле студије које су се бавиле антимикробним својствима хепарина. Ради се о студијама које су испитивале потенцијални алтернативни третман рекурентних уринарних инфекција, с обзиром на то да је устаљена пракса хроничне примене малих доза антибиотика у превенцији рекурентних уринарних инфекција допринела порасту резистенције на антибиотике (158). Рекурентне уринарне инфекције дефинисане су као бар три епизоде некомплицоване уринарне инфекције током којих је анализа урина показала присуство преко 10^3 cfu/ml. Учесталост рекурентних уринарних инфекција је код жена јако висока. Услед споменутог проблема резистенције на антибиотике, прибегло се проналажењу нових третмана и превенције ове врсте инфекције. Сматра се да утицај у настанку уринарне инфекције има оштећење слоја у прелазном епителу бешике, конкретно у гликозанимогликанском слоју, због чега долази до олакшане адхеренције бактерија (159). Испитиван је потенцијал различитих супстанци да спрече адхеренцију микроорганизама. С обзиром да спада у гликозаминогликане и да због свог негативног набоја има антиадхерентно дејство, тестиран је и хепарин, и показано је да његова интравезикална примена доводи до сузбијања рекурентних уринарних инфекција (158,160,161). Показано је да хепарин утиче на обнављање гликозанимогликанског слоја уротелијума и на тај начин смањује вероватноћу да се развије уринарна инфекција. Очуван гликозанимогликански слој утиче на бољу отпорност на инфекције тако што учествује у стимулацији имунског система поспешујући активацију и миграцију леукоцита у ткива захваћена инфламацијом, а делује и као носилац или презентер хемокина и фактора раста (158). Резултати студија су показали да је интравезикална примена хепарина редуковала појаву рекурентних инфекција за 50% код 78% пацијенткиња. Још једна предност хепарина је у томе што је безбедан и доступан. Имајући у виду да се *LWMH* које смо у већим дозама примењивали код пацијената са атријалном фибрилацијом елиминишу доминантно преко бубрега, наши

резултати сугеришу да се чак и у случајевима парентералне примене хепарина остварује његово дејство на нивоу уринарног тракта (162).

5.9. Примена антибиотске терапије унутар 90 дана од пријема

Укупно гледано, 8,7% пацијената је имало антибиотску терапију унутар 90 дана пре пријема у болницу. Тај проценат је био највећи у групи са инфекцијом уринарног тракта (12%), нешто мањи у групи са асимптоматском бактериуријом (10%) и најмањи у контролној групи (4%). Иако је уочен тренд већег претходног коришћења антибиотика код пацијената са инфекцијама и бактериуријом, разлика између група није достигла статистичку значајност.

Ови резултати су делимично сагласни са досадашњим студијама. Студија коју су спровели Опатовски и сарадници (163), доводи у везу примену антибиотске терапије и последично повећан ризик од уринарне инфекције у наредна 3 месеца од примене антибиотске терапије. Након 3 месеца од изложености антибиотској терапији ризик је постепено опадао. Утврђено је да у основи ове појаве лежи антибиотска резистенција којој је претходна примена антибиотске терапије допринела. У посебном ризику била је група пацијената за коју се показало да је примала цефалоспорине треће генерације или флуорохинолоне. Примена антибиотика доводила је до повећаног ризика од уринарне инфекције, било да су антибиотици претходно примењивани за лечење инфекције, или у циљу профилаксе рекурентних уринарних инфекција, што је пракса која се понекад примењује код пацијената старијих од 65 година (164). Иста студија показала је да нема јасног клиничког бенефита од антибиотске профилаксе, уз наглашавање потенцијалне штете коју може нанети неосновани антибиотски третман асимптоматске бактериурије, у виду додатног доприноса резистенцији на антибиотике.

5.10. Уреа и креатинин

Средња вредност урее у укупном узорку износила је $7,8 \pm 5,1$ mmol/l, при чему су вредности варирале у распону од 1,7 до 42,3 mmol/l. Пацијенти са инфекцијом уринарног тракта имали су нешто више вредности урее ($8,8 \pm 6,3$ mmol/l) у односу на пацијенте са асимптоматском бактериуријом ($6,8 \pm 3,0$ mmol/l) и контролу ($7,7 \pm 5,0$ mmol/l). Разлика између група је достигла статистичку значајност ($p = 0,023$). Такође, средња вредност креатинина у укупном узорку износила је $100,3 \pm 67,0$ μ mol/l, при чему су вредности варирале од 35 до 480 μ mol/l. Пацијенти са инфекцијом уринарног тракта имали су нешто више вредности креатинина ($109,3 \pm 73,5$ μ mol/l) у односу на пацијенте из контролне групе ($96,3 \pm 55,7$ μ mol/l) и групе са асимптоматском бактериуријом ($95,3 \pm 71,0$ μ mol/l). Разлика између група била је статистички значајна. Наши резултати показали су да су уреа и креатинин били значајно виши у групи пацијената који су развили уринарну инфекцију у односу на пацијенте са асимптоматском бактериуријом и пацијенте у контролној групи.

Познато је да повишене вредности урее и креатинина могу указивати на ослабљену бубрежну функцију (66). Хронична бубрежна слабост представља значајан здравствени проблем у читавом свету, чијој раширеној појави доприноси пораст броја људи који пате од гојазности, дијабетеса мелитуса и артеријске хипертензије (165). Пацијенти са хроничном бубрежном слабошћу подложнији су уринарној инфекцији из више разлога. Један од њих је свакако имуносупресија до које долази код бубрежне инсуфицијенције.

Примећено је да се код ових пацијената јавља апоптоза Т лимфоцита и скок у концентрацији *TNF-β* и *IL-6*, који доводе до промена на нивоу имунског одговора тако што доводе до смањене активности неутрофила (166). Уремијски токсини могу изменити функцију ендотела уринарног тракта, реметећи миграцију и адхеренцију леукоцита. Уз ове промене у функцији целуларног имунитета, уочен је утицај и на хуморални имунитет, на тај начин што долази до смањених нивоа *IgM* и секреторних имуноглобулина. Поред имунолошких промена, хронична бубрежна слабост узрокује и промене у микробиому, што раније описаним механизмом доводи до повећаног ризика за развој уринарне инфекције. Присуство уринарног катетера додатно увећава ризик за инфекцију код пацијената са бубрежном слабошћу (167).

Поред ових сазнања о уопштеном утицају бубрежне слабости на повећан ризик од уринарне инфекције, посебне специфичности у том контексту носи цереброваскуларна болест, која је у двосмерном односу са бубрежном слабошћу, имајући у виду да бубрежна слабост може предиспонирати настанак цереброваскуларне болести, као што и цереброваскуларна болест може погоршати бубрежну слабост (168). Мозак и бубрези у координисаном функционисању утичу на метаболички баланс натријума и воде у организму. Ови органи деле неке заједничке карактеристике, као што је потреба за великом перфузијом, способност ауторегулације у случајевима осцилације крвног притиска, као и посебна осетљивост на болести као што су артеријска хипертензија и дијабетес мелитус. Познато је да је негативан утицај поремећаја бубрежне функције на мозак добро истражен, који се огледа у утицају азотних материја на мозак у склопу реналне енцефалопатије, као и утицај бубрежне слабости васкуларну дисфункцију која додатно доприноси настанку можданог удара. Ипак, утицај поремећаја можданог функционисања на функцију бубрега је нешто на шта се ретко мисли (168). Систем који доводи ова два органа у везу је свакако аутономни нервни систем. Студије које су се до сада бавиле везом између можданог удара и бубрежне слабости, утврдили су да су пацијенти код којих је након можданог удара регистрована протеинурија и ниже вредности процењене стопе гломеруларне филтрације, имали већи ризик за израженији неуролошки дефицит и интрахоспитални морталитет (168,169). Са друге стране, оштећења мозга која захватају централну аутономну мрежу, структуру која обухвата инсуларни кортекс, медијални префронтални кортекс, амигдале, хипоталамус, периакведукталну сиву масу, једру трактуса солитариуса и вентролateralну медулу, доводе до поремећаја бубрежне функције. Тај ефекат остварује се стимулацијом горњег симпатичког центра, висцералних моторних путева и, на крају, ослобађањем норадреналина из симпатичких нервних завршетака, који накнадно могу довести до констрикције и контракције реланих артерија и последично бубрежне исхемије. Поремећај на нивоу централне аутономне мреже доводи до смањене гломеруларне филтрације, ескреције натријума, смањене прокрвљености бубрега и смањене диурезе. На бубреге утиче и повећана секреција глукокортикоида која настаје услед поремећаја осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрежне жлезде, а која доводи до смањене гломеруларне и тубуларне функције. Код можданог удара долази и до поремећаја ауторегулације, као и промена на нивоу функционисања имунског система уз измењену секрецију проинфламаторних цитокина, што додатно доприноси поремећају функције бубрега (168,169). Код пацијената чешће су и дијагностичке процедуре које захтевају примену контрастних средстава, што додатно може погоршати функцију бубрега (169).

Све наведено упућује да између можданог удара, бубрежне функције и уринарне инфекције, постоји комплексан однос са вишеструким механизмом у основи, који је свакако од великог значаја. Можемо закључити да мождани удар негативно утиче на функцију бубрега, што додатно доприноси ризику за настанак уринарне инфекције.

6. ЗАКЉУЧЦИ

- Старост представља значајан фактор ризика за развој уринарне инфекције након можданог удара. Старији пацијенти су у већем ризику од добијања уринарне инфекције.
- Пацијенти са тежим можданим ударом и израженијим неуролошким дефицитом су у већем ризику за развој уринарне инфекције.
- Пол не утиче на ризик за развој уринарне инфекције након можданог удара.
- Дужина хоспитализације утиче на вероватноћу да се код пацијената са можданим ударом развије уринарна инфекција.
- Пацијенти који дуже имају пласиран уринарни катетер након можданог удара, имају веће шансе да развију инфекцију уринарног тракта и асимптоматску бактериурију.
- Пацијенти код којих је примењивана антибиотска терапија емпиријски, без адекватне микробиолошке потврде, чешће су у даљем току лечења добијали уринарну инфекцију.
- Избор антибиотика има значајан утицај на ризик од добијања уринарне инфекције. Пацијенти код којих су примењени ванкомицин и ертапенем чешће су добијали уринарну инфекцију него пацијенти код којих је примењен цефтриаксон или левофлоксацин.
- Пацијенти са атријалном фибрилацијом су у мањем ризику да развију асимптоматску бактериурију.
- Примена антибиотске терапије унутар 90 дана од пријема нема значајног утицаја на ризик за развој уринарне инфекције.
- Пацијенти са већим вредностима урее и креатинина чешће добијају уринарну инфекцију након можданог удара.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Pandian JD, Lindsay P, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2025. *International Journal of Stroke*. 2024 Dec 5;20(2).
2. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology (Internet)*. 2017 Feb;23(1):15–39.
3. Sveinsson ÓÁ, Kjartansson Ó, Valdimarsson EM. Heilablóðþurrð / heiladrep. Faraldsfræði, orsakir og einkenni. *Læknablaðið*. 2014 May 2;2014(05):271–9.
4. Anderson CS. Progress-Defining Risk Factors for Stroke Prevention. *Cerebrovascular Diseases*. 2021 May 27;50(6):1–2.
5. Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 28;21(20):7602.
6. Knight-Greenfield A, Unnithan A, Bhalla T, Cancio M, Suri MF, Qureshi AI. Causes of acute stroke: a patterned approach. *Radiographics*. 2019 Oct;39(6):1618–1639.
7. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular disease: Primary and secondary stroke prevention. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Feb;25(1):171–198.
8. Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, Ishida M, Martins S, Johnson WD, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health*. 2022 Jan 7(1):e74–85.
9. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245–254.
10. Kazi DS, Wadhwa RK, Shen C, Yeh RW. Forecasting the economic burden of cardiovascular disease and stroke in the United States through 2050. *Circulation*. 2024 Jul 23;150(4):e89–e101.
11. Strilciuc S, Ciobanu AO, Muresanu DF. The economic burden of stroke: a systematic review of cost of illness studies. *J Med Life*. 2021 May;14(5):606–619.
12. Diestro JDB, O'Donnell MJ, Sposato LA, Tirschwell DL, Guballa C, Gan R, et al. Cost of hospitalization for stroke in a low-middle-income country: evidence from the Philippines. *Int J Stroke*. 2021 Jan;16(1):39–42.
13. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. Cost-effectiveness of simvastatin in the prevention of vascular events: results from the Heart Protection Study and implications for stroke. *Stroke*. 2012 Apr;43(4):1129–1136.
14. Sanjuan E, Pardo R, Ribas J, Alonso A, Casado V, Fernández-Llamazares CM, et al. Management of acute stroke: Specific nursing care and treatments in the stroke unit. *Neurologia (Engl Ed)*. 2023 Jul;38(6):419–426.
15. Chen C, Hu Z, Li Y, Tang X, He J. Factors influencing hospitalization costs for stroke patients in Shanghai, China. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022 May;47(5):628–638.
16. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 20;4(4):CD000197.
17. Lekoubou A, Debenham E, Bishu KG, Ovbiagele B. Post-stroke everything: epidemiology, complications, and management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023 Nov;23(11):785–800.
18. Chohan SA, Dilshad S, Khalid S, Rauf A. Long-term complications of stroke and secondary prevention. *Singapore Med J*. 2019 Dec;60(12):616–620.

19. Schwarzbach CJ, Grau AJ. Komplikationen nach Schlaganfall. *Nervenarzt*. 2020 Oct;91(10):920–925.
20. Juntola U, Curtze S, Pienimäki T, Häppölä O, Happola O, Sairanen T. Medical complications and outcome after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2021 Dec;144(6):623–631.
21. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2022 May;53(5):1438–1448.
22. Ananth CV, Yadava S, Ehrlich M, Baer RJ, Kinlaw AC. Epidemiology and trends in stroke mortality in the USA, 1975–2019. *Int J Epidemiol*. 2023 Jun;52(3):858–866.
23. Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480,687 adults. *Circulation*. 2017 Feb 21;135(8):759–771.
24. Mattishent K, Loke YK. Prognostic indices for early mortality in ischaemic stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2016 Jan;133(1):41–48.
25. Faigle R, Marsh EB, Llinas RH, Urrutia VC, Gottesman RF. Predictors of outcome in ischemic stroke: clinical and imaging factors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Aug;21(8):39.
26. Learoyd AE, Woodhouse L, Douiri A, Casado AM, Allport L, Richards DA, et al. Infections up to 76 days after stroke increase disability and death: the prospective, multicenter, observational Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS). *Transl Stroke Res*. 2017 Dec;8(6):541–548.
27. Karlinski MA, Bembenek J, Grabska K, Kobayashi A, Czlonkowska A. Infections diagnosed after admission to a stroke unit. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jul;27(7):1775–1782.
28. Fluck D, Mohd Nor A, Puthuchery Z, Mukherjee R, Moreton F, Benjamin L, et al. Independent risk factors for early healthcare-associated infections after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Dec;32(12):107402.
29. Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, Kaste M, Lees KR; GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol*. 2004 Jan;11(1):49–53.
30. Shi K, Wood K, Shi FD, Wang X, Liu Q. Stroke-induced immunosuppression and poststroke infection. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Mar;3(1):34–41. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000123>
31. Chamorro Á, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1097–1103.
32. Suda S, Aoki J, Shimoyama T, Suzuki K, Sakamoto Y, Katano T, et al. Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor outcome after acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2018 Feb;265(2):370–375.
33. Net P, Karnycheff F, Vasse M, Bourdain F, Bonan B, Lapergue B. Urinary tract infection after acute stroke: impact of indwelling urinary catheterization and assessment of catheter-use practices in French stroke centers. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Mar;174(3):145–149.
34. Smith C, Almouhdi E, Feng W. Urinary tract infection after stroke: a narrative review. *J Neurol Sci*. 2019 Aug 15;403:146–152.
35. Jitpratoom P, Boonyasiri A. Determinants of urinary tract infection in hospitalized patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2023 Jun 30;23(1):251.
36. Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary tract infections complicating stroke: mechanisms, consequences, and possible solutions. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):e180–e184.
37. Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston JC, Langhorne P. Urinary tract infection after stroke. *QJM*. 2009 Apr;102(4):243–249.

38. Bogason E, Morrison K, Zalatimo O, Kent TA, Hussain MS, Katzan I, et al. Urinary tract infections in hospitalized ischemic stroke patients: source and impact on outcome. *Cureus*. 2017 Feb 6;9(2):e1014.
39. Shim R, Wong CH. Ischemia, immunosuppression and infection: tackling the predicaments of post-stroke complications. *Int J Mol Sci*. 2016 Jan 5;17(1):64.
40. Babich T, Zusman O, Elbaz M, Ben-Zvi H, Paul M, Leibovici L, et al. Empirical antibiotic treatment does not improve outcomes in catheter-associated urinary tract infection: prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2017 Dec 1;65(11):1799–1805.
41. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Dec;33(10):692–699.
42. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Feb;27(1):90–96.
43. Aizen E, Shifrin B, Shugaev I, Potasman I. Clinical and microbiological outcomes of asymptomatic bacteriuria in elderly stroke patients. *Isr Med Assoc J*. 2017 Mar;19(3):147–151. PMID: 28457073
44. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):1–13.
45. Chenoweth CE, Saint S. Preventing catheter-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013 Jan;29(1):19–32.
46. Donkor ES, Darkwah S, Akpalu A. Post-stroke bacteriuria: a longitudinal study among stroke outpatients and inpatients at the Korle-Bu Teaching Hospital in Ghana. *Med Sci (Basingstoke)*. 2017 Mar 31;5(2):11.
47. Ersoz M, Ulusoy H, Oktar MA, Akyuz M. Urinary tract infection and bacteriuria in stroke patients: frequencies, risk factors, and outcomes. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007 Sep;86(9):734–741.
48. Eyer MM, Läng M, Aujesky D, Marschall J. Overtreatment of asymptomatic bacteriuria: a qualitative study. *J Hosp Infect*. 2016 Mar;93(3):297–303.
49. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2011 Sep 19;11:110.
50. Nicolle LE. Urinary tract infections in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001 Mar;22(3):167–175.
51. Alós JI. Antibiotic resistance: a global crisis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Dec;33(10):692–699.
52. Chenoweth CE. Urinary tract infections: 2021 update. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Dec;35(4):857–870.
53. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May;13(5):269–284.
54. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Feb;29(1):73–79.
55. Öztürk R, Murt A. Epidemiology of urological infections: a global burden. *World J Urol*. 2020 Nov;38(11):2669–2679.
56. Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):105–119.
57. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 Jan;41(1):1–18.
58. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):75–89.

59. de Toro-Peinado I, Mediavilla-Gradolph MC, Tormo-Palop N, Palop-Borrás B. Diagnóstico microbiológico de las infecciones urinarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Jul;33 Suppl 2:34–39.
60. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 May;107(21):361–367.
61. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. *Ann Intern Med*. 2017 Oct 3;167(7):ITC49–ITC64.
62. Hooton TM. Clinical practice: uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):1028–1037.
63. Aggarwal N, Leslie SW. Recurrent urinary tract infections. In: *StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32491411
64. Karwat MF. Komplizierter Harnwegsinfekt. *MMW Fortschr Med*. 2022 Mar;164(4):46–47.
65. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2019 Aug;202(2):282–289.
66. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018 Dec;15(12):750–776.
67. Flores-Mireles AL, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2019 Summer;25(3):228–240.
68. Rubi H, Mudey G, Kunjalwar R. Catheter-associated urinary tract infection (CAUTI). *Cureus*. 2022 Oct 17;14(10):e30385.
69. Van Decker SG, Bosch N, Murphy J. Catheter-associated urinary tract infection reduction in critical care units: a bundled care model. *BMJ Open Qual*. 2021 Dec;10(4):e001534.
70. Venkataraman R, Yadav U. Catheter-associated urinary tract infection: an overview. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2022 Aug 29;34(1):5–10.
71. Scruggs-Wodkowski E, Kidder I, Meddings J, Patel PK. Urinary catheter-associated infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2024 Dec;38(4):713–729.
72. Clarke K, Hall CL, Wiley Z, Chopra V, O'Meara T, Meddings J. Catheter-associated urinary tract infections in adults: diagnosis, treatment, and prevention. *J Hosp Med*. 2020 Sep;15(9):552–556.
73. Pickard R, Lam T, Maclennan G, Starr K, Kilonzo M, McPherson G, et al. Types of urethral catheter for reducing symptomatic urinary tract infections in hospitalised adults requiring short-term catheterisation: multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of antimicrobial- and antiseptic-impregnated urethral catheters (the CATHETER trial). *Health Technol Assess*. 2012 Nov;16(47):1–197.
74. Lachance CC, Grobelna A. Management of patients with long-term indwelling urinary catheters: a review of guidelines (Internet). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 May 14. PMID: 31449368
75. Holte HH, Underland V, Hafstad E. Systematic reviews on preventing catheter-associated urinary tract infection (Internet). Oslo: Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2016 Dec 16. PMID: 29553654
76. Atkins L, Sallis A, Chadborn T, Shaw K, Schneider A, Hopkins S, et al. Reducing catheter-associated urinary tract infections: a systematic review of barriers and facilitators and strategic behavioural analysis of interventions. *Implement Sci*. 2020 Jul 6;15(1):44.
77. Ling ML, Ching P, Apisarnthanarak A, Villanueva V, Pandya M, Warriar A, et al. APSIC guide for prevention of catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023 Apr 11;12(1):52.

78. Frimodt-Møller N, Bjerrum L. Treating urinary tract infections in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023 Dec;21(12):1301–1308.
79. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017 May;35(5):314–320.
80. Köves B, Magyar A, Tenke P. Spectrum and antibiotic resistance of catheter-associated urinary tract infections. *GMS Infect Dis.* 2017 Sep 15;5:Doc06.
81. Herbawi A, Abu Taha A, Aiesh BM, Qaddoura M, Khader AA, Agha E, et al. Antibiotic resistance in urinary tract infections. *Urologia.* 2024 Apr;91(2):394–402.
82. D’Incau S, Atkinson A, Leitner L, Trautmann M, FitzGerald R, Peto L, et al. Antimicrobial resistance in catheter-associated versus non-catheter-associated urinary tract infections. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2023 Feb;3(1):e55.
83. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon.* 2003 Feb;49(2):71–82.
84. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol.* 2008 Feb;85(1):11–19.
85. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *Acta Biochim Pol.* 2017;59(4):653–658.
86. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Oct;18(4):657–686.
87. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009 Apr;9(4):228–236.
88. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008 Mar;8(3):159–166.
89. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Jan;21(1):26–59.
90. Taneja N, Rani P, Emmanuel R, Sharma M. Significance of *Pseudomonas aeruginosa* in urinary tract infections. *Indian J Med Microbiol.* 2011 Apr–Jun;29(2):153–156.
91. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Apr;10(4):266–278.
92. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you – *Staphylococcus saprophyticus*? *Clin Infect Dis.* 2005 Mar 15;40(6):896–898.
93. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Nov 19;59(RR-10):1–36. PMID: 21088663
94. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 1;41 Suppl 6:S371–376.
95. Livorsi DJ, Perencevich EN. CAUTI surveillance: opportunity or opportunity cost? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015 Nov;36(11):1335–1336.
96. Kelly T, Ai C, Jung M, Yu K. Catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs) and non-CAUTI hospital-onset urinary tract infections: relative burden, cost, outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2024 Jul;45(7):864–871.
97. Bouhrour N, Nibbering PH, Bendali F. Medical device-associated biofilm infections and multidrug-resistant pathogens. *Pathogens.* 2024 May;13(5):393.
98. Colgan R, Jaffe GA, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria. *Am Fam Physician.* 2020 Jul 15;102(2):99–104. PMID: 32667202

99. Luu T, Albarillo FS. Asymptomatic bacteriuria: prevalence, diagnosis, management, and current antimicrobial stewardship implementations. *Am J Med.* 2022 Aug;135(8):e236–e244.
100. Cortes-Penfield NW, Trautner BW, Jump RLP. Urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria in older adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Dec;31(4):673–688.
101. Amenta E, Broyles MR, Ambroggio L, Linder JA, Keller SC, Mangione-Smith R, et al. Quantifying the implementation and cost of a multisite antibiotic stewardship intervention for asymptomatic bacteriuria. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2023 Mar;3(1):e115.
102. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of asymptomatic bacteriuria: a review. *JAMA.* 2014 Feb 26;311(8):844–854.
103. Nicolle LE. Catheter-associated urinary tract infections. *Antibiotics (Basel).* 2014 Mar 19;3(1):24–44.
104. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 13;160(5):678–682.
105. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control.* 2004 May;32(3):177–183.
106. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Aug;28 Suppl 1:S42–S48.
107. Saint S, Meddings JA, Calfee D, Kowalski CP, Krein SL. Catheter-associated urinary tract infection and the Medicare rule changes. *Ann Intern Med.* 2009 Jun 16;150(12):877–884.
108. Meddings J, Rogers MA, Krein SL, Fakhri MG, Olmsted RN, Saint S. Reducing unnecessary urinary catheter use and other strategies to prevent catheter-associated urinary tract infection: an integrative review. *BMJ Qual Saf.* 2014 Apr;23(4):277–289.
109. Beerepoot MA, Geerlings SE. Nonantibiotic prophylaxis for urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):409–444.
110. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am.* 2003 Jun;17(2):367–394.
111. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008 Jul 1;149(1):43–47.
112. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly people: evidence and practice. *CMAJ.* 2000 Aug 8;163(3):285–286. PMID: 10951722; PMCID: PMC80145
113. Nicolle LE. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Can Fam Physician.* 2006 May;52(5):597–602. PMID: 16739882; PMCID: PMC1479580
114. Trautner BW, Hysong SJ, Kobayashi M, Petersen NJ, India RJ, Naik AD. Randomized trial of an educational intervention to reduce treatment of asymptomatic bacteriuria in veterans affairs nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Jan;63(1):60–66.
115. Akhtar A, Hassali MA, Zainal H, Ali I, Khan AH. A cross-sectional assessment of urinary tract infections among geriatric patients: prevalence, medication regimen complexity, and factors associated with treatment outcomes. *Front Public Health.* 2021 Oct 18;9:657199.
116. Rodríguez-Mañas L. Urinary tract infections in the elderly: a review of disease characteristics and current treatment options. *Drugs Context.* 2020 Jul 8;9:2020-4-13.
117. Wang Y, Dong C, Han Y, Gu Z, Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front Immunol.* 2022 Aug 2;13:942796.
118. Gajdács M, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Urinary tract infections in elderly patients: a 10-year study on their epidemiology and antibiotic resistance based on the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification. *Antibiotics (Basel).* 2021 Sep 11;10(9):1098.
119. Hardy CC, Korstanje R. Aging and urinary control: alterations in the brain–bladder axis. *Aging Cell.* 2023 Dec;22(12):e13990.

120. Nishii H. A review of aging and the lower urinary tract: the future of urology. *Int Neurourol J*. 2021 Dec;25(4):273–284.
121. Bartolone SN, Sharma P, Chancellor MB, Lamb LE. Urinary incontinence and Alzheimer's disease: insights from patients and preclinical models. *Front Aging Neurosci*. 2021 Dec 17;13:777819.
122. Dutta C, Pasha K, Paul S, Abbas MS, Nassar ST, Tasha T, et al. Urinary tract infection induced delirium in elderly patients: a systematic review. *Cureus*. 2022 Dec 8;14(12):e32321.
123. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2019 May 1;11(9):2542–2544.
124. Rajati F, Rajati M, Rasulehvandi R, Kazeminia M. Prevalence of stroke in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Interdiscip Neurosurg*. 2023 Dec;32:101746.
125. Cummock JS, Wong KK, Volpi JJ, Wong ST. Reliability of the National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale between emergency room and neurology physicians for initial stroke severity scoring. *Cureus*. 2023 Apr 14;15(4):e37595.
126. Claus JJ, Berghout BBP, Ikram MK, Wolters FJ. Validity of stroke severity assessment using medical records in a population-based cohort. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Apr;32(4):106992.
127. Wu CH, Tseng MC, Chen YW, Sung SF, Yeh PS, Lin HJ. Indwelling urinary catheterization after acute stroke. *Acta Neurol Taiwan*. 2020 Mar;29(1):13–21. PMID: 32383547
128. Chiu TH, Chen YC, Wu MN, Juan YS, Lin YH, Chen HW. Risk factors for urinary retention requiring catheterization after ischemic middle cerebral artery stroke. *Urol Sci*. 2024 Sep;35(3):134–139.
129. Rahman M, Siddik AB. Neuroanatomy, pontine micturition center. In: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Updated 2023 Sep 4.
130. Urrea X, Chamorro Á. Stroke-induced immunosuppression: implications for the development of stroke-associated infections. *Curr Pharm Des*. 2009;15(33):3793–3803.
131. Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, Urrea X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jul;8(7):401–410.
132. Faura J, Bustamante A, Miró-Mur F, Montaner J. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections. *J Neuroinflammation*. 2021 May 17;18(1):127.
133. Wu X, Ma T, Zhang Z, Chen M, Li H, Wang Y, et al. Systemic immune responses after ischemic stroke. *Front Immunol*. 2022 Oct 11;13:953317.
134. Kim BR, Lim JH, Lee SA, Kim JH, Koh SE, Lee IS, Jung H, Lee J. The relation between postvoid residual and occurrence of urinary tract infection after stroke in rehabilitation unit. *Ann Rehabil Med*. 2012 Apr;36(2):248–253.
135. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Prz Menopauzalny*. 2021 Apr;20(1):40–43.
136. Stewart S, Robertson C, Pan J, Kennedy S, Haahr L, Manoukian S, et al. Impact of healthcare-associated infection on length of stay. *J Hosp Infect*. 2021 Aug;114:23–31.
137. Sikora A, Zahra F. Nosocomial infections. In: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Updated 2023 Apr 27.
138. Otter JA, Yezli S, Salkeld JA, French GL. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *Am J Infect Control*. 2013 May;41(5 Suppl):S6–S11.
139. Sandu AM, Chifiriuc MC, Vrancianu CO, Cristian RE, Alistar CF, Constantin M, et al. Healthcare-associated infections: the role of microbial and environmental factors in infection control—A narrative review. *Pathogens*. 2022 Dec;11(12):1468.

140. Šabanović AM, Slobodan JM, Kostić M. Risk factors for hospital-acquired urinary tract infections in patients with acute stroke. *J Infect Dis Epidemiol*. 2021;7:211.
141. Zhu C, Xu Z, Gu Y, Zheng S, Sun X, Cao J, et al. Prediction of post-stroke urinary tract infection risk in immobile patients using machine learning: an observational cohort study. *J Hosp Infect*. 2022 Apr;122:96–107.
142. Bogason E, Morrison K, Zalatimo O, Kent T, Hussain M, Katzan I, et al. Urinary tract infections in hospitalized ischemic stroke patients: source and impact on outcome. *Cureus*. 2017 Oct 4;9(10):e1761.
143. Letica-Kriegel AS, Salmasian H, Vawdrey DK, Youngerman BE, Green RA, Furuya EY, et al. Identifying risk factors for catheter-associated urinary tract infections: a large cross-sectional study of six hospitals. *BMJ Open*. 2019 Feb 27;9(2):e022137.
144. Zhu H, Chen Y, Hang Y, Luo H, Fang X, Xiao Y, et al. Impact of inappropriate empirical antibiotic treatment on clinical outcomes of urinary tract infections caused by *Escherichia coli*: a retrospective cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Sep;26:148–153. ¹
145. Dunne MW, Puttagunta S, Aronin SI, Brossette S, Murray J, Gupta V. Impact of empirical antibiotic therapy on outcomes of outpatient urinary tract infection due to nonsusceptible Enterobacterales. *Microbiol Spectr*. 2022 Feb 23;10(1):e0235921.
146. Stoodley P, Brooks J, Peters CW, Jiang N, Delury CP, Laycock PA, et al. Prevention and killing efficacy of carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) and vancomycin resistant Enterococci (VRE) biofilms by antibiotic-loaded calcium sulfate beads. *Materials (Basel)*. 2020 Jul 22;13(15):3258.
147. Goyal K, Garg N, Bithal P. Central fever: a challenging clinical entity in neurocritical care. *J Neurocrit Care*. 2019 Sep;12(2):64–70.
148. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. 2017 Feb;129(2):242–258.
149. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Lab Med*. 2017 Jun;31(2):303–315. ¹
150. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options. *Front Microbiol*. 2019 Apr 2;10:80.
151. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Apr;25(4):943–950. ³
152. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2023 Sep 13;77(5):865–878. ³
153. Levitus M, Rewane A, Perera TB. Vancomycin-resistant Enterococci. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. Updated 2023 Jul 17. PMID: 30020605. ¹
154. O’Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015 Mar 12;8:217–230.
155. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):49–59.
156. Steger C, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke Registry. *Eur Heart J*. 2004 Oct;25(19):1734–1740.
157. Patel P, Varacallo MA. Low-molecular-weight heparin (LMWH). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Updated 2025 Mar 28.

158. Ablove T, Patankar M, Seo S. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of heparin: a pilot study. *Ther Adv Urol*. 2013 Dec;5(6):303–309.
159. Iavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME. Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? *Eur Urol*. 2007 Jun;51(6):1534–1541.
160. Gandhi NS, Mancera RL. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chem Biol Drug Des*. 2008 Dec;72(6):455–482.
161. Dutta S, Lane F. Intravesical instillations for the treatment of refractory recurrent urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2018 May;10(5):157–163.
162. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S–e43S.
163. Opatowski M, Brun-Buisson C, Touat M, Salomon J, Guillemot D, Tuppin P, Watier L. Antibiotic prescriptions and risk factors for antimicrobial resistance in patients hospitalized with urinary tract infection: a matched case-control study using the French health insurance database (SNDS). *BMC Infect Dis*. 2021 Jun 14;21(1):571.
164. Langford BJ, Brown KA, Diong C, Marchand-Austin A, Adomako K, Saedi A, Schwartz KL, Johnstone J, MacFadden DR, Matukas LM, Patel SN, Garber G, Daneman N. The benefits and harms of antibiotic prophylaxis for urinary tract infection in older adults. *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 2;73(3):e782–e791.
165. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal function tests. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Updated 2024 Jul 27.
166. Dicu-Andreescu I, Penescu MN, Căpușă C, Verzan C. Chronic kidney disease, urinary tract infections and antibiotic nephrotoxicity: are there any relationships? *Medicina (Kaunas)*. 2022 Dec 27;59(1):49.
167. Scherberich JE, Fünfstück R, Naber KG. Urinary tract infections in patients with renal insufficiency and dialysis—epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and treatment. *GMS Infect Dis*. 2021 Dec 21;9:Doc07.
168. Zhao Q, Yan T, Chopp M, Venkat P, Chen J. Brain-kidney interaction: renal dysfunction following ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Feb;40(2):246–262.
169. Zorrilla-Vaca A, Ziai W, Connolly ES Jr, Geocadin R, Thompson R, Rivera-Lara L. Acute kidney injury following acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of prevalence rate and mortality risk. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(1–2):1–9.

БИОГРАФИЈА

Владимир Јанковић рођен је 18.05.1988.године у Крагујевцу. Основну и средњу школу завршио је у Крагујевцу. Медицински факултет у Крагујевцу завршио је 2014.године са просечном оценом 9,00. Волонтирао је у Дому здравља Крагујевац, у Клиници за психијатрију УКЦ Крагујевац и у Клиници за неурологију УКЦ Крагујевац. 2018.године запослио се као истраживач приправник на научном пројекту Министарства здравља Републике Србије. Од 2020.године запослен је као клинички лекар у Клиници за неурологију УКЦ Крагујевац. 2021.године одобрена му је специјализација из неурологије, коју је завршио 2025.године.

Докторске академске студије, област Неуронауке, уписао је 2017.године. Тема докторске дисертације, под називом „Фактори ризика за развој уринарне инфекције након можданог удара код пацијената са пласираним уринарним катетером“ прихваћена је од стране Стручног већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Ожењен је и отац двоје деце.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

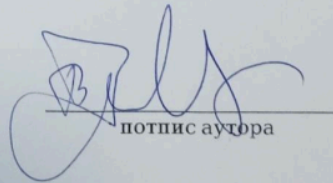
Фактори ризика за развој уроинарне инфекције
након можданог удара код пацијената са пласираним
уроинарним катетером

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

у Крагујевцу, 20.08.2025 године,


потпис аутора

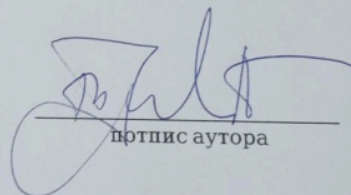
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ
ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под
насловом:

Фактори ризика за развој уричарне инфекције
након можданог удара код пацијената са
пласираним уричарним катетером

истоветне.

у Крагујевцу 20.08.2025 године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Владимир Јанковић

дозвољавам



не



дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Фактори ризика за развој уриџарне инфекције након можданог удара код пацијента са пласираним уриџарним катетером

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам



не

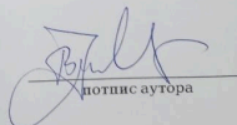


дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Крагујевцу, 20.08.2025 године,


потпис аутора

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ УРИНАРНЕ ИНФЕКЦИЈЕ НАКОН МОЖДАНОГ УДАРА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ПЛАСИРАНИМ УРИНАРНИМ КАТЕТЕРОМ

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.frontiersin.org Internet	310 words — 1%
2	doaj.org Internet	206 words — 1%
3	jidc.org Internet	138 words — 1%
4	Alejandro García-Rudolph, Sergiu Albu, Mark Andrew Wright, Maria del Mar Laya et al. "Characterization, outcomes and time to event predictors of urinary tract infections acquired during post-acute stroke inpatient rehabilitation: A comprehensive cohort study", Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2024 Crossref	120 words — 1%
5	nefrologiaaldia.org Internet	115 words — 1%

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF

EXCLUDE SOURCES < 1%

EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS