

# Utjecaj hospitalnih infekcija na rani oporavak nakon moždanog udara

---

**Maleš, Nina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:493588>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nina Maleš**

**UTJECAJ HOSPITALNIH INFEKCIJA NA RANI OPORAVAK NAKON  
MOŽDANOG UDARA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Vana Košta**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nina Maleš**

**UTJECAJ HOSPITALNIH INFEKCIJA NA RANI OPORAVAK NAKON  
MOŽDANOG UDARA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Vana Košta**

**Split, srpanj 2021.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Moždani udar</b> .....	2
1.1.1. Epidemiologija i čimbenici rizika ishemijskog moždanog udara.....	3
1.1.2. Patofiziologija ishemijskog moždanog udara.....	4
1.1.3. Klinička slika .....	5
1.1.4. Dijagnoza.....	6
1.1.5. Zbrinjavanje akutnog ishemijskog moždanog udara.....	9
1.1.6. Prevencija ishemijskog moždanog udara .....	11
1.1.7. Ishod nakon moždanog udara .....	12
<b>1.2. Moždani udar i hospitalne infekcije</b> .....	13
1.2.1. Čimbenici rizika .....	14
1.2.2. Patofiziologija .....	15
1.2.3. Ishod .....	17
1.2.4. Prevencija.....	18
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	19
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	21
3.1. Ispitanici.....	22
3.2. Organizacija studije .....	22
3.3. Mjesto istraživanja .....	22
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	22
<b>4. REZULTATI</b> .....	23
4.1. Osnovna obilježja ispitanika .....	24
4.2. Obilježja infekcija .....	24
4.3. Demografski podaci ispitanika s infekcijom i mogući čimbenici rizika za razvoj infekcije .....	25
4.4. Ishod nakon moždanog udara s obzirom na pojavnost infekcije.....	27

4.4. Multivarijatna logistička regresija potencijalnih čimbenika rizika za razvoj infekcije ....	34
5. RASPRAVA.....	35
6. ZAKLJUČCI.....	37
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	41
6. SAŽETAK.....	47
9. SUMMARY.....	49
10. ŽIVOTOPIS.....	51

*Hvala doc. dr. Sc. Vani Košti na pomoći pri izradi ovog rada.*

*Hvala obitelji, prijateljima i svima drugima zbog kojih na ovom putu nikad nisam bila sama.*

## **1. UVOD**

## 1. 1. Moždani udar

Moždani udar (MU) je, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, nastup brzo razvijajućih znakova žarišnog, ili rjeđe globalnog, poremećaja cerebralne funkcije, koji traje dulje od 24 sata ili do nastupa smrti, bez očite etiologije osim cerebrovaskularne (1). Uz nagli nastup simptoma i vaskularnu etiologiju, glavne su značajke moždanog udara žarišno zahvaćanje središnjeg živčanog sustava u opskrbnom području zahvaćene krvne žile te spor prolazak simptoma. Simptomi mogu biti na vrhuncu u trenutku nastanka tegoba ili mogu progredirati s vremenom. Najveći dio moždanih udara, oko 80%, čine ishemijski moždani udari (IMU) ili infarkti mozga (1,2). Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, cerebralni infarkt (I63) označava okluziju i stenozu cerebralnih i ekstracerebralnih arterija s razvojem cerebralnog infarkta, a obuhvaća:

I63.0 Cerebralni infarkt zbog tromboze ekstracerebralnih arterija

I63.1 Cerebralni infarkt zbog embolije ekstracerebralnih arterija

I63.2 Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе ekstracerebralnih arterija

I63.3 Cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih arterija arterije BPO

I63.4 Cerebralni infarkt zbog embolije cerebralnih arterija

I63.5 Cerebralni infarkt zbog neoznačene okluzije ili stenozе cerebralnih arterija

I63.6 Cerebralni infarkt zbog tromboze cerebralnih vena, aseptični

I63.8 Ostali cerebralni infarkti

I63.9 Cerebralni infarkt, neoznačeni (3)

Preostale MU čine intracerebralna krvarenja ili hemoragijski moždani udari te subarahnoidalna krvarenja (2).

IMU se može podijeliti na tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) i cerebralni infarkt. TIA označava neurološku disfunkciju koja obično traje manje od jednog sata, a neuroradiološki se ne može dokazati. Za razliku od nje, cerebralni infarkt može biti simptomatski i tihi. Tihi MU je onaj koji nema kliničkih simptoma, ali je neuroradiološki zabilježen (4).



### 1.1.1. Epidemiologija i čimbenici rizika ishemijskog moždanog udara

Godišnja incidencija MU u svijetu je 258/100,000 stanovnika. Incidencija je veća u zemljama s niskim prihodima u odnosu na zemlje s visokim prihodima (281 i 217/100,000) (5). U Hrvatskoj se od MU godišnje liječi 12 000 – 13 000 osoba (6). Incidencija je u zemljama s visokim prihodima zadnjih desetljeća u opadanju, dok je u zemljama s niskim prihodima u porastu. Prosječna dob dobivanja MU je 71 godina (7). Ipak, oko 10% slučajeva IMU pogađa osobe mlađe od 50 godina (8). Incidencija se među skupinom mlađih ljudi i ljudi srednjih godina povećava, uglavnom zbog povećanja u zemljama niskih prihoda (7).

MU je drugi najčešći uzrok smrti u Hrvatskoj i svijetu. U Hrvatskoj je 2018. godine MU bio uzrok 11,6% svih smrtnih slučajeva. Stopa mortaliteta od cerebrovaskularnih bolesti u Hrvatskoj je 80,9/100.000 i spada među zemlje koje su iznad prosjeka zemalja europske regije. Prosjek za zemlje Europske regije iznosi 77,2/100.000, a za zemlje EU 42/100.000.

Ipak, posljednjih godina stopa smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti smanjuje se zbog bolje zdravstvene skrbi i preživljenja bolesnika. Istovremeno zbog starenja populacije i visoke prevalencije čimbenika rizika očekuje se porast prevalencije cerebrovaskularnih bolesti (6).

Čimbenici rizika za IMU slični u različitim dijelovima svijeta bez obzira na socioekonomske prilike. Među njima su najznačajniji hipertenzija (HA), pušenje, abdominalna pretilost, dijabetes (DM), nutritivno siromašna prehrana i fizička neaktivnost, koji zajedno čine više od 80% rizika za sve tipove MU (9). DM i HA su također i čimbenici rizika za ponavljanje IMU (8). Obiteljska anamneza IMU povećava vjerojatnost nastanka istog za 75%. Ovaj je rizik značajniji za osobe mlađe od 70 godina. Utjecaj genetike može biti posljedica djelovanja genetskih čimbenika koji povećavaju druge čimbenike rizika koji imaju dokazanu genetsku komponentu, kao što je DM, HA ili koncentracija homocisteina što je obično poligeniski uvjetovano, ili može biti riječ o monogeniski nasljednim bolestima (10). Ostali su čimbenici rizika pretjerana konzumacija alkohola, dislipidemija, kardijalni uzroci – atrijska fibrilacija (FA) i undulacija, preboljeli infarkt miokarda, reumatske bolesti zalistaka i umjetni zalisci, te depresija i psihosocijalni stres (9). Apneja tijekom spavanja djeluje kao čimbenik rizika pogoršavajući hipertenziju i ishemijsku bolest srca (8).

### 1.1.2. Patofiziologija ishemijskog moždanog udara

Ispad neuroloških funkcija kod IMU posljedica je prekida dotoka krvi u određenu regiju mozga zbog okluzije odgovarajuće krvne žile, obično arterije. Okluziju mogu uzrokovati dva različita patogenetska mehanizma – tromboza i embolija. U oko 35% IMU uzrok je trombotska okluzija velike arterije, 20% okluzija male arterije, 15% kardioembolija, u 15% je uzrok nepoznat, dok 5% slučajeva čine ostali uzroci poput tromboze cerebralnih vena i venskih sinusa, arteritisa, hematoloških i metaboličkih poremećaja (1).

Tromboza može nastati u arterijama, venama i venskim sinusima. Tromboza velikih i srednje velikih arterija uzrokovana je uglavnom aterosklerotskim promjenama. One najčešće zahvaćaju proksimalne djelove unutarnjih karotidnih arterija, arterije Willisova prstena i bazilarne arterije. Simptomi hipoperfuzije javljaju se kad je stupanj stenozе arterije veći od 75%. Nastajanje značajne stenozе je proces koji traje godinama i često se istovremeno razvija kolateralna cirkulacija. Ako je kolateralna cirkulacija razvijena, bolesnici mogu biti asimptomatski unatoč stenozі.

Aterosklerotski plakovi nastaju i na ishodištima malih krvnih žila, ali češći uzrok njihove okluzije je hijalina arterioskleroza. To je proces u kojem se glatko mišićno tkivo u stijenkama arterija zamjenjuje hijalinom tvari zbog čega se sužava lumen i gubi elastičnost arterije.

Tromboze cerebralnih vena i venskih sinusa rijetke su i obično su povezane sa stanjima hiperkoagulabilnosti krvi. Nakon IMU zbog tromboze vena često nastaje sekundarna hemoragizacija (1). Kod IMU uzrokovanih okluzijom krvnih žila simptomi se sporije razvijaju, tijekom nekoliko minuta do sati. Često im prethodi TIA koja daje slične simptome jer se radi o poremećaju cirkulacije u istom području (2).

Embolija okludira cerebralne arterije embolusom koji može potjecati iz proksimalnije cerebralne ili vratne arterije ili udaljenog mjesta kao što je srce (1). Kardioembolija je najčešći uzrok IMU (7). Kardioembolijski IMU najčešće je posljedica FA. Ona dovodi do usporenog protoka krvi kroz srce i nastajanja muralnih tromba. Drugi su uzroci kardioembolije nastajanje tromba nakon infarkta miokarda te tromba na umjetnim zaliscima. Klinička slika embolijskog IMU obično ne progredira kao kod tromboze. Ako im prethodi TIA, ona obično ne zahvaća isto opskrbno područje pa ni simptomi ne moraju biti slični (2).

Okluzija krvne žile dovodi do ishemije, odnosno kritičnog smanjenja ili potpunog prestanka perfuzije. Smanjenjem perfuzije moždano tkivo biva uskraćeno za kisik i glukozu kao glavne izvore energije. Isprva stanice prelaze na anaerobni metabolizam, ali nedugo nakon toga dolazi do njihova oštećenja. Oštećenje prvo pogađa neurone i u početku je reverzibilno,

ali ako nakon 5-10 minuta ne dođe do reperfuzije nastaje nekroza neurona. Potpuna, trajna ishemija uzrokuje nekrozu i glije i vaskularnih stanica pa govorimo o pannekrozi. Područje u kojem su nastupile ove ireverzibilne promjene naziva se zonom infarkta. U području infarkta protok krvi je obično manji od 20% od uobičajenog. Područje oko zone infarkta u kojem je perfuzija nešto veća (20-40% od normalne) naziva se penumbra. Oštećenje stanica u zoni penumbre reverzibilno je. Ako ne dođe do revaskularizacije, zbog zakazivanja ionskih crpki u staničnim membranama u penumbri nastaje citotoksični edem. Nakon nekoliko dana nastane i vazogeni edem. On svojim pritiskom dodatno kompromitira cirkulaciju u zoni penumbre pa može doći do ireverzibilne nekroze stanica. Time se zona infarkta širi. Širenje zone infarkta povezano je s lošijim ishodom pacijenta. Ako je edem dovoljno velik, može izazvati i hernijaciju i smrt (1,2).

Vjeruje se da postoje dva mehanizma oporavka moždanih funkcija. Prvi je nestanak lokalnih štetnih utjecaja, odnosno oporavak cirkulacije, resorpcija edema i toksina. Ovo je rani spontani oporavak do kojeg odlazi unutar 3 do 6 mjeseci (11). Drugi je mehanizam načelo neuroplastičnosti mozga. To je sposobnost stvaranja novih neuralnih puteva koji zamjenjuju oštećene. Prema jednoj teoriji, dolazi do kolateralnog grananja i neoštećenih stanica do denerviranog područja. Prema drugoj, postoje neuralni putovi i sinapse koje se inače ne rabe, a koje se mogu uključiti nakon sloma dominantnog sustava. Svojstvo neuroplastičnosti izraženije je u mlađih osoba u kojih često dođe do dobrog oporavka funkcija. Ipak, budući da novi neuralni putevi uključuju puno brojniju mrežu neurona, često se kao nusprodukt djelovanja tih novih putova javlja nemogućnost istovremenog obavljanja drugih zadataka i umor (11,12).

### **1.1.3. Klinička slika**

Simptomi IMU obično nastupaju naglo i upućuju na regiju u kojoj je moždani udar nastao. S obzirom na lokaciju i prateće simptome razlikujemo lakunarne sindrome, sindrome prednje cirkulacije i sindrome stražnje cirkulacije.

Lakunarni MU obično nastaje okluzijom malih dubokih perforatnih krvnih žila. Oni su često neprepoznati jer zahvaćaju funkcionalno neznčajna područja pa se nazivaju i tihim infarktima.

Sindromi prednje cirkulacije obuhvaćaju područje irigacije unutarnje karotide, lat. *arteria carotis interna* (ACI). Karakteristični su simptomi unilateralni ispad motorne i/ili senzorne funkcije kontralateralni cerbebralnoj leziji. Ako se javljaju kortikalni simptomi poput afazije, apraksije, agnozije, zanemarivanja i ispada u vidnom polju – npr. hemianopsije,

vjerojatno je riječ o okluziji velike krvne žile. ACI se grana na prednju i srednju moždanu arteriju- lat. *arteria cerebri anterior* (ACA) i *arteria cerebri media* (ACM). IMU u području irigacije ovih dviju arterija daju slične kliničke slike, ali kod IMU u području ACM mišićna slabost obično je izraženija na ruci nego na nozi, dok je kod okluzije ACA izraženija mišićna slabost nogu.

Sindromi stražnje, odnosno vertebrobazilarne cirkulacije nemaju toliko specifičnu kliničku sliku. I kod njih se javlja hemipareza ili hemiplegija te senzorni ispadi koji mogu biti i bilateralni. Mogu se prezentirati i simptomima specifičnim za moždano deblo i mali mozak kao što su vrtoglavica, diplopija, ataksija i pareza kranijalnih živaca. Ako IMU nastane u područjima kapsule interne, talamusa te temporalnih i okcipitalnih režnjeva, moguće su okluzije u prednjoj, ali i stražnjoj cirkulaciji budući da ovi dijelovi primaju irigaciju iz obje cirkulacije (1,2,13).

Dizartrija je nespecifičan simptom koji se može javiti kod MU u bilo kojim od ovih područja (13). Još jedan nespecifičan simptom je glavobolja. Ona se javlja u otprilike četvrtine pacijenata sa IMU, ali javlja se i kod drugih oblika MU kao i drugih neuroloških bolesti (1).

#### **1.1.4. Dijagnoza**

Često se već na temelju anamneze i fizikalnog pregleda može postaviti sumnja na IMU i isključiti stanja koja daju slične simptome.

U anamnezi je važan podatak o vremenu nastanka simptoma. Osim informacija o trenutnom stanju, važno je ispitati postojanje komorbiditeta, čimbenika rizika te informacije o mogućoj traumi, infekcijama, epileptičnim napadajima, abuzusu lijekova ili trudnoći. Prilikom fizikalnog pregleda potrebno je obratiti pozornost na znakove srčanog popuštanja, šumove na srcu, aritmije, kožne znakove koagulopatija ili trombocitnih poremećaja. Neurološkim pregledom potrebno je procjeni stanje svijesti, orijentaciju, izvršavanje naredbi, ispitati bulbomotoriku, mimiku lica, motoričke funkcije ekstremiteta, ispitivanju osjetnog statusa, ekstinkcije, ataksije trupa i udova te govornih poremećaja poput disfazije/afazije ili poremećaja artikulacije. Pri tom ispitivanju koristimo se uglavnom ocjenskom ljestvicom *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)(Tablica 1) (14).

Potrebno je provesti i neke dijagnostičke postupke, prvenstveno slikovnu dijagnostiku. Slikovna dijagnostika je nužna za razlikovanje IMU od hemoragijskog MU (12). Preporuka je da se kompjuterizirana tomografija (CT) mozga učini žurno; unutar 25 minuta od dolaska u bolnicu. Rani znakovi ishemijskog oštećenja mozga mogu biti gubitak diferencijacije sive i

bijele tvari mozga, posebno u području bazalnih ganglija, inzularnog korteksa te na konveksitetu mozga i/ili edem girusa. Može se prikazati veličina oštećenja mozga, lokalizacija, vaskularna distribucija i/ili okluzija velike krvne žile. Znakovi arterijske okluzije prikazuju se kao hiperdenzna ACM ili hiperdenzna bazilarna arterija (BA) (14).

**Tablica 1.** NIHSS ljestvica.

Težina moždanog udara procjenjuje se zbrojem bodova: 1-4= blagi udar, 5-15 = umjereno težak, 16-20= umjereno težak, 21-42= teški udar.

Klinička slika	Bodovi	Klinička slika	Bodovi
<b>STANJE SVIJESTI</b>		<b>MOTORIKA RUKU</b>	
Pri svijesti	0	Uredno održava ruku	0
Somnolencija	1	Pronacija	1
Stupor	2	Pareza	2
Koma	3	Teška pareza	3
<b>PITANJA</b>		Plegija	4
Oba odgovora točna	0	<b>MOTORIKA NOGU</b>	
Jedan odgovor točan	1	Uredno održava nogu	0
Nijedan odgovor točan	2	Pronacija	1
<b>IZVRŠAVANJE NALOGA</b>		Pareza	2
Izvršava oba	0	Teška pareza	3
Izvršava jedan	1	Plegija	4
Ne izvršava nijedan	2	<b>FACIOPAREZA</b>	
<b>POKRETI OČIJU</b>		Bez pareze	0
Normalan pogled	0	Minimalna pareza	1
Djelomična pareza	1	Parcijalna pareza	2
Devijacija/potpuna pareza	2	Potpuna pareza	3
<b>VIDNO POLJE</b>		<b>GOVOR</b>	
Bez ispada	0	Uredan	0
Parcijalna hemianopsija	1	Blaga/umjerena disfazija	1
Kompletna hemianopsija	2	Teška disfazija	2
Obostrana hemianopsija	3	Afazija	3
<b>OSJET</b>		<b>DIZARTRIJA</b>	
Bez ispada	0	Bez dizartrije	0
Djelomičan ispad	1	Blaga dizartrija	1
Potpuni ispad	2	Teška dizartrija	2
<b>ATAKSIJA UDOVA</b>		<b>EKSTINKCIJA I NEPAŽNJA</b>	
Odsutna	0	Bez poremećaja	0
Prisutna na jednom	1	Blagi poremećaj	1
Prisutna na dva	2	Teški poremećaj	2

Osim za samo postavljanje dijagnoze, CT je bitan za postavljanje indikacije ili kontraindikacije za liječenje trombolizom i/ili mehaničkom trombektomijom. Ima gotovo stopostotnu osjetljivost u otkrivanju intraparenhimlanog i ekstraaksijalnog krvarenja, koji su kontraindikacija za ove vrste liječenja (12). Jasno vidljiv hipodenzitet često dovodi do kasnije hemoragijske transformacije IMU-a nakon trombolitičke terapije. Iako nije kontraindikacija, kod takva nalaza treba razmotriti primjenu trombolitika (14).

Svim pacijentima sa IMU trebala bi se napraviti CT angiografija (CTA) kako bi se provjerila mogućnost liječenja mehaničkom trombektomijom. Treba obuhvatiti arterije od luka aorte do mozga. CTA je vrlo precizna za otkrivanje arterijske stenozе i okluzije i može pružiti vrlo dobar uvid u mehanizam nastanka MU - aterosklerotske promjene, disekcija arterije, vaskulitis i sl. Osim toga, CTA se može koristiti za procjenu opsega kolateralne cirkulacije, što pruža dodatnu prognostičku informaciju o opsegu ozljede tkiva (12).

Magnetska rezonanca (MRI) pokazuje abnormalnosti već nekoliko minuta nakon IMU, ali brz pristup MRI uglavnom nije moguć. Zato ona nije dio rutinske obrade bolesnika (12).

Od laboratorijskih parametara određuju se glukoza u krvi (GUK), elektrolitski status, renalna funkcija, kompletna krvna slika uključujući broj trombocita, pokazatelji kardijalne funkcije kao što je troponin te koagulogram (protrombinsko vrijeme (PV), international normalized ratio (INR), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV)). PV i INR posebno su važni u pacijenata koji uzimaju varfarinsku terapiju. Srčani enzimi često su povišeni kod IMU-a. Povišen troponin T povezan je s težinom MU-a i rizikom od mortaliteta kao i lošijim kliničkim ishodom. Ako postoji sumnja na štetno uzimanje lijekova, potrebno je napraviti toksikološku analizu. U mladih žena koje dožive MU nužno je isključiti trudnoću.

Budući da je primjena trombolize moguća samo unutar određenih vremenskih okvira, ne treba čekati obavljanje laboratorijskih pretraga da bi se započelo s terapijom. Jedini nužan laboratorijski parametar prije započinjanja same trombolitičke terapije jest GUK. Ako postoji klinička sumnja na krvarenje, trombocitopeniju ili uzimanje varfarina, heparina ili terapije novim oralnim antikoagulansom (NOAK), tada prije odluke o terapiji moramo pričekati koagulacijske parametre i broj trombocita. Preporuča se učiniti elektrokardiogram (EKG), no ni on ne smije odgoditi početak trombolize (14).

Pretrage cerebrospinalne tekućine ne spadaju u rutinsku obradu bolesnika s akutnim moždanim udarom. Izvode se jedino kod sumnje na subarahnoidalno krvarenje koje se nije moglo isključiti neuroradiološki ili na akutnu infekciju središnjega živčanog sustava.

Ekstrakranijalnu cirkulaciju, posebno račvište karotidnih arterija te ekstrakranijalni dio ACI prikazujemo s pomoću ultrazvuka, obojenim doplerom (engl. *Color Doppler Flow Imaging* – CDFI). CDFI nije nužno učiniti prije primjene trombolitika, ali se treba napraviti što je prije moguće (14).

### **1.1.5. Zbrinjavanje akutnog ishemijskog moždanog udara**

Pacijent za kojeg sumnjamo da je doživio IMU životno je ugrožen te s njim treba postupati u skladu s tim (14). Osoblje hitne službe trebalo bi započeti inicijalno zbrinjavanje MU te brzo transportirati pacijenta u najbližu zdravstvenu ustanovu u kojoj se može primijeniti intravenska alteplaza. Trebali bi obavijestiti bolnicu o dolasku pacijenta sa mogućim MU kako bi se prikladni bolnički resursi mobilizirali prije dolaska pacijenta. Potrebno je osigurati prohodnost dišnih putova, disanje i cirkulaciju. Potpora dišnog puta i pomoć respiratora preporučeni su u liječenju onih pacijenata s akutnim moždanim udarom koji imaju poremećaj svijesti ili imaju bulbarnu disfunkciju koja kompromitira dišni put. U osoba sa saturacijom <94% potrebno je primijeniti kisik (15). Važno je svim pacijenatima s IMU-om održavati dobru perfuziju otopinama 0,9%-tne fiziološke otopine da bismo spriječili hipohidraciju ili hiperhidraciju i njihove komplikacije (14).

Osim tih općih mjera, osnova liječenja je reperfuzijska terapija. Cilj reperfuzijske terapije je spasiti zonu penumbre i spriječiti širenje zone infarkta. Ona obuhvaća trombolitičku terapiju primjenom alteplaze te mehaničku trombektomiju (1).

Alteplaza je rekombinantni tkivni aktivator plazminogena koja cijepa plazminogen u plazmin. Plazmin razgrađuje fibrin, a time i tromb. Preporuča se primjena u bolusu, a nakon toga u infuziji u trajanju od jednog sata (12). Primjena alteplaze indicirana je unutar 4,5 sati od pojave simptoma u pacijenata u kojih je CT-om isključeno intracerebralno krvarenje. Trombolitička terapija ne provodi se ako su prošla tri sata od nastupa simptoma u osoba koje imaju 80 i više godina, DM i preboljeli MU u anamnezi, koje uzimaju bilo koju vrstu oralne antikoagulantne terapije i onih čiji je NIHSS jednak ili viši od 25. U pacijenata u kojih su simptomi počeli prije više od 4,5 sati ili vrijeme nastupa simptoma nije poznato, tromboliza se može primijeniti ako je ishemija vidljiva na difuzijski mjerenim MR snimkama (engl. *diffusion weighted imaging*, DWI), a nije vidljiva na inverznoj sekvenciji s potiskivanjem signala tekućine (engl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR). Budući da DWI pokazuje znakove ishemije ranije nego FLAIR, ovo govori u prilog svježoj leziji (16). Krvni je tlak kod IMU-a često povišen, posebno u onih s anamnezom hipertenzije. Kandidatima za trombolitičku

terapiju preporuča se sniziti krvni tlak ispod 185/110 mmHg, i održavati ga ispod te vrijednosti čitavo vrijeme primjene trombolitičke terapije i sljedeća 24 sata kako bi se smanjio rizik od intrakranijalnog krvarenja. Ako pacijent nije kandidat za trombolizu, ne preporuča se agresivno spuštanje krvnog tlaka (14,15). Kontraindikacije za fibrinolitičku terapiju su znakovi ili simptomi intrakranijalnog krvarenja, posttraumatski MU, disekcija aorte ili zahvaćenost više od trećine opskrbnog područja ACM, koagulopatije, primijenjena terapijska doza niskomolekularnog heparina u posljednja 24 sata, terapija NOAK-ima. Relativne su kontraindikacije mali MU (NIHSS 0-5), MU nepoznatog vremena nastanka, dvojnja antiagregacijska terapija, intrakranijalna operacija u posljednja tri mjeseca ili veća operacija općenito (16). U pacijenata u kojih je trombolitička terapija kontraindicirana ili su došli prekasno, primjenjuje se acetilsalicilna kiselina (ASK) (14). Ako se primijeni unutar 48 sati, ASK smanjuje rizik od ponovnog MU (12).

Druga metoda reperfuzije je mehanička trombektomija. Ona se može provoditi unutar 6 sati od nastanka simptoma u pacijenata u kojih je tromboliza kontraindicirana zbog krvarenja, ali i u pacijenata koji su primili trombolitičku terapiju. Pacijenti pogodni za mehaničku trombektomiju su oni koji imaju mRS prije nastupa moždanog udara 0-2, okluzija ACI ili M1 segmenta ACM, dob  $\geq 18$  godina, NIHSS zbroj  $\geq 6$ , *Alberta Stroke program early CT score* (ASPECTS)  $\geq 6$  i mogućnost početka zahvata unutar 6 sati od nastupa simptoma (15). U nekim okolnostima trombektomija se može izvoditi i nakon 6 sati, posebice ako se radi o okluziji BA ili ukoliko na perfuzijskom CT-u postoji značajna penumbra.

Za vrijeme boravka pacijenta u bolnici potrebno je pratiti i regulirati krvni tlak, monitorirati rad srca, oksigenaciju i hidraciju pacijenta te pratiti tjelesnu temperaturu. S obzirom na to da hipertermija negativno utječe na ishod IMU-a, ako se pojavi potrebno je otkriti uzrok i liječiti antipireticima, a po potrebi i antibioticima. Iako hipotermija ima neuroprotektivni učinak, ne savjetuje se njezino induciranje kod IMU-a. Za pacijente s IMU-om iznimno je važan nutritivni status, stoga uz hidraciju treba primijeniti odgovarajuću prehranu, oralnu ili enteralnu/parenteralnu za pacijente s disfagijom. Za prevenciju duboke venske tromboze, primjenjuje se niskomolekularni heparin. Važno što prije početi s postupkom rehabilitacije, jer se tako snižava rizik od komplikacija i invaliditeta nakon IMU-a (14).



### 1.1.6. Prevencija ishemijskog moždanog udara

Primarna prevencija IMU temelji se na uklanjanju čimbenika rizika na koje se može utjecati. Ona se može provoditi na cjelokupnom stanovništvu kroz javnozdravstvene kampanje koje promiču zdrav način života, prestanak pušenja, tjelovježbu i slično. Može se provoditi i promjenom zakona poput višeg poreza na šećer i duhanske proizvode. Intervencije specifične za pojedinca počinju procjenom rizika kardiovaskularnih (KV) događaja. Rizik se procjenjuje na temelju spola, dobi, pušenja, vrijednosti krvnog tlaka i kolesterola te prisutnosti DM-a. Ukoliko postoje abnormalne vrijednosti nekog parametra trebalo bi ga regulirati. Ukoliko je procijenjeni KV rizik visok, odnosno rizik za nastanak KV incidenta u sljedećih pet godina veći od 15%, preporuča se terapijski djelovati na sve navedene parametre bez obzira na vrijednost, najčešće kombinacijom medikamentozne terapije i promjena stila života. Preporuča se i probir na postojanje FA, koja je važan čimbenik rizika, a često je neprepoznata jer ne daje simptome. U slučaju postojanja FA, potrebno je razmotriti uvođenje antikoagulacijske terapije (12).

Sekundarna prevencija odnosi se na sprječavanje ponavljanja IMU nakon što se dogodio. Prvi je korak procjena čimbenika rizika. Ovo uključuje snimanje EKG-a u probiru FA i drugih aritmija. Preporuča se kontinuirano snimanje EKG-a prva 24 sata nakon IMU. U nekih je pacijenata u planiranju sekundarne prevencije korisna i ehokardiografija. Za pacijente koji su imali okluziju u području karotidne arterije i kandidati su za stentiranje ili angioplastiku karotide, preporuča se napraviti neinvazivnu slikovnu dijagnostiku cervikalnih arterija unutar prva 24 sata. Rutinsko snimanje intrakranijalne vaskulature se ne preporuča. Preporuča se svim pacijentima nakon IMU napraviti probir na DM, najbolje mjerenjem vrijednosti hemoglobina A1c (15). Svim pacijentima potrebno je odrediti razinu lipida u krvi, uključujući razine ukupnog kolesterola, lipoproteina visoke gustoće (HDL), lipoproteina niske gustoće (LDL) i ukupnih triglicerida. Potrebno je u kroničnu terapiju uključiti statine u cilju održavanja razine LDL-a ispod 2 mmol/L ili smanjenja za 50% od početno izmjerenih vrijednosti (17).

U pacijenata s nekardioembolijskim IMU preporuča uvođenje antitrombotske terapije za prevenciju ponovnog IMU. U pacijenata koji razviju nekardioembolijski IMU za vrijeme uzimanja varfarina antitrombotska terapija nije korisna u sekundarnoj prevenciji. Za pacijente s akutnim IMU i FA preporuča se započeti oralnu antikoagulaciju unutar 4-14 dana nakon nastupa neuroloških simptoma. Terapiju statinima trebalo bi započeti i u osoba starijih od 75 godina života koji imaju aterosklerotsku KV bolest, ako nije kontraindicirana. Ako je indicirana karotidna revaskularizacija, poželjno ju je provesti između 48 sati i 7 dana od MU (15).

### 1.1.7. Ishod nakon moždanog udara

Osim na samog pacijenta, MU ima velik utjecaj na njegovu obitelj, pružatelje njege i društvo u cjelini. Unutar mjesec dana od nastanka IMU umire 20% bolesnika, 30% zahtijeva tuđu pomoć, 25% ih nastavlja liječenje i njegu u specijaliziranim ustanovama, a 10% bolesnika ostaje vezano uz krevet (11). Često zaostaju teška neurološka oštećenja i funkcionalna ograničenja u kretanju, komunikaciji, percepciji, spoznaji, kao i psihičke i neuropsihološke promjene, od vaskularnih kognitivnih oštećenja do vaskularne demencije i depresije (18). Nakon prve epizode MU 30-50% pacijenta razvije depresiju, a povećava im se i rizik nastanka demencije, pogotovo u pacijenata starijih od 65 godina. Otprilike petina pacijenata smatra da im se smanjila kvaliteta života nakon IMU (5).

Jedna od metoda procjene funkcionalnog statusa nakon MU je modificirana Rankinova ljestvica (engl. *modified Rankin scale*, mRS) prikazana u Tablici 2. Ona procjenjuje pacijentovu sposobnost za samostalan život te kvalitetu života, a procjenu može raditi ili zdravstveno osoblje ili sam pacijent. Kod određivanja mRS-a naglasak je na generalnoj onesposobljenosti tako da se kategorije odnose na mogućnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti poput hodanja, odijevanja, održavanja osobne higijene, pripreme obroka i slično. Rezultat između 0 i 2 označava da je pacijent funkcionalno neovisan, odnosno MU nije onesposobljavajući, dok rezultat od 3 i više znači da je MU onesposobljavajući jer je pacijent ovisan o tuđoj pomoći (12,19).

Učinak MU na kvalitetu života može se promatrati i kroz zbroj potencijalno izgubljenih godina života zbog ranije smrti i godina života s invaliditetom (engl. *disability adjusted life years*, DALY). U jednoj godini MU rezultira gubitkom više od 102 milijuna DALY-ja diljem svijeta, od čega se gotovo tri četvrtine odnose na osobe mlađe od 75 godina (5). Težina onesposobljenosti uvelike ovisi o veličini i lokaciji infarkta, ali i o pacijentovu zdravlju prije MU. Osim toga ovisi i o primijenjenoj terapiji. Brza reperfuzija pridonosi boljem oporavku i sprječavanju invaliditeta (12). Rano započetom rehabilitacijom, još za vrijeme boravka u jedinici za liječenje MU, moguće je dodatno smanjiti invalidnost i oštećenja funkcionalnih sustava. Rehabilitaciju treba provoditi multidisciplinarni tim stručnjaka, a važno je uključiti i članove obitelji bolesnika (11,18).

**Tablica 2.** Modificirana Rankinova ljestvica

KLINIČKA SLIKA	OCJENA
Nema simptoma	0
Blagi neurološki ispad. Obavlja sve aktivnosti kao i prije moždanog udara	1
Blaga nesposobnost, nije u stanju obaviti neke aktivnosti, u cijelosti je pokretan bez tuđe pomoći	2
Potrebna je pomoć u nekim aktivnostima, pokretan bez tuđe pomoći	3
Hod uz pomoć druge osobe, potrebna je pomoć u obavljanju dnevnih aktivnosti	4
Nepokretan, inkontinentan. Potrebna je njega druge osobe	5
Smrt	6

## 1.2. Moždani udar i hospitalne infekcije

Središnji živčani sustav (SŽS) i imunološki sustav usko su povezani. Pojava sistavne infekcije nakon akutnog moždanog oštećenja može biti znak smanjene kompetencije imunološkog sustava posredovane SŽS-om, što se može vidjeti u pacijenata s tumorom mozga, epilepsijom i traumatskom ozljedom mozga (20). Klinički tijek pacijenata s MU nije određen samo veličinom oštećenja mozga i pratećim neurološkim deficitom nego i potencijalnim komplikacijama (21). Jedan od najčešćih komplikacija liječenja te čest uzrok smrti i invalidnosti je razvoj hospitalne infekcije (HI). HI su infekcije koje se pojavljuju za vrijeme liječenja u bolnici ili drugoj zdravstvenoj ustanovi, čiji se prvi simptomi pojavljuju u 48 sati ili više od dolaska u ustanovu ili do 30 dana nakon odlaska iz ustanove. HI razvije 5-15% pacijenata u bolnicama, a u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) do 37% pacijenata. Najčešće su

infekcije urinarnog trakta povezane sa kateterima (CAUTI), pneumonije povezane sa respiratorom, bakterijemije povezane centralnim venskim kateterom, infekcije kirurških rana i kolitis (22).

CAUTI su najčešće i čine gotovo 40% svih HI. Najčešći je patogen *Escherichia coli*. Ostali česti patogeni su ostale *Enterobacteriaceae*, *Enterococci spp*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Candida spp*. Mikroorganizmi izolirani iz katetera često su visoko rezistentni na antibiotike. Iako je sama urinarna infekcija uglavnom benigna, CAUTI je najčešći uzrok sekundarne bakterijemije (22,23). Druga najčešća HI je pneumonija. Većina ih se javlja u osoba na mehaničkoj ventilaciji, obično već nakon 2 do 3 dana nakon intubacije. Pneumonije koje nisu posljedica mehaničke ventilacije najčešće su posljedica aspiracije (22). Najčešći su uzročnici *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacteriaceae* (24).

Infekcije kompliciraju tijek bolesti u 5 do 65% pacijenata s MU (21,25–27). Oko 10% bolesnika istodobno razvije više od jedne infekcije (25). U jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) ukupna je stopa infekcija viša, kao i stope pneumonije i infekcija mokraćnog sustava (21,26,27). Osim što mogu pogoršati ishod liječenja, HI produljuju boravak pacijenta u bolnici i time dodatno povećavaju troškove liječenja (28,29).

### 1.2.1. Čimbenici rizika

Pacijenti koji razviju infekciju nakon MU prosječno su znatno stariji od onih koji ju ne razviju (21,29,30). Povećan rizik od infekcija je i u osoba s pratećim bolestima, prvenstveno koronarne arterijske bolesti, FA, karcinoma (29) i DM (30). Važna je i težina moždanog udara, pa se tako infekcije češće javljaju u pacijenata s oštećenjem mozga većim od  $>3 \text{ cm}^3$ . Isto tako, infekcijama su skloniji pacijenti s većim NIHSS zbrojem. Medijan NIHSS zbroja u pacijenata bez infekcije je prema različitim istraživanjima 8 do 10, dok je u onih koji su razvili infekciju 15 do 18 (21,26,29). Povećan rizik također imaju i pacijenti koji borave u jedinici intenzivnog liječenja. Ovo se može objasniti činjenicom da ti pacijenti u pravilu imaju teži MU, češće su podložni invazivnim postupcima kao što je kateterizacija i uporaba nazogastrične sonde, a i izloženi su multirezistentnim patogenima obično prisutnima u JIL-u (21,26,27). Prema nekim istraživanjima lateralizacija (pojavnost u desnoj ili lijevoj hemisferi) MU nije imala utjecaja na pojavu infekcije (21), dok je u drugima navedeno da se pneumonija javljala češće kod infarkta u desnoj hemisferi, inzuli i antero-medijalnom korteksu (31). Razvoj infekcije povezuje se i s povišenim razinama glukoze u krvi (20,29). Kao najraniji neovisni prediktori pojave infekcije pokazali su se serumska razina IL-10 na prijemu te veličina lezije  $>3.5 \text{ cm}^3$  (21).

Hiperlipidemija, HA, FA i DM povezani su s razvojem urinarne infekcije (21). Osim toga, starija dob se pokazala kao neovisan čimbenik rizika za razvoj infekcije urinarnog trakta (27).

Aspiracija je bitan čimbenik rizika za pneumoniju. Ona može biti posljedica disfagije, koja se javlja u čak do 60% pacijenata s moždanim udarom ili smanjene razine svijesti koja je prisutna u oko 30% bolesnika, ali i suprimiranih refleksa kašlja i gutanja zbog smanjenog stvaranja dopamina i supstancije P. Pacijenti sa poremećajem svijesti na prijemu osim pneumonije češće razviju i sepsu (21,25,26,32).

### 1.2.2. Patofiziologija

Nakon MU nastaje upalna reakcija čija je uloga cijeljenje tkiva i čišćenje staničnog debrisa oštećenog tkiva (25). Ova je reakcija posredovana aktivacijom autonomnog živčanog sustava i osi hipotalamus – hipofiza te aktivacijom sustava komplementa i oslobađanjem molekula povezanih sa oštećenjem (DAMPs) (20,33). Kroz nekoliko sati od IMU, njihovim posredovanjem mobiliziraju se imunosne stanice u tijelu te uskoro dopijevaju u moždanu vaskulaturu i parenhim. Ondje skupa s prisutnom mikroglijom, neutrofilima, makrofazima i monocitima stvaraju proupalne medijatore, što rezultira aktiviranjem limfocita T i B. Oni sudjeluju u apoptozi oštećenih neurona, međutim pridonose i primarnom oštećenju tkiva te uništavanju krvno-moždanu barijeru. Nakon ove akutne faze aktivacije imunološkog sustava, dolazi do imunosupresije (33). Imunosupresija bi trebala ograničiti upalnu reakciju u mozgu i tako spriječiti daljnje oštećenje (25).

U nastanku imunosupresije sudjeluje više mehanizama i sustava. Prvo citokini IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  potiču lučenje kortikotropin-oslobađajućeg faktora (CRF) iz hipotalamusa. CRF potiče lučenje ACTH iz hipofize, a on lučenje glukokortikoida iz kore nadbubrežne žlijezde. Glukokortikoidi suprimiraju lučenje proupalnih citokina kao što su IL-1 $\beta$ , IL-11, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , kemokini, prostaglandini i NO. Istovremeno potiču lučenje protuupalnih medijatora poput IL-10, IL-4, TGF- $\beta$ . Osim toga, imaju antiproliferativni učinak i izazivaju apoptozu stanica imunološkog sustava. Visoke razine kortizola povezane su s visokom temperaturom, povišenom razinom fibrinogena i leukocitozom.

Hipotalamus je funkcionalno povezan i s autonomnim živčanim sustavom. Djeluje na kolinergički protuupalni put koji putem nikotinskih receptora na makrofazima suprimira lučenje citokina na periferiji. Učinak simpatikusa najviše se očituje u inhibiciji djelovanja pro-

upalnih pomagačkih limfocita T tip 1 i posljedičnoj prevagi aktivnosti protuupalnih pomagačkih limfocita T tip 2. Simpatička vlakna inerviraju sve limfne organe, a gotovo sve imunosne stanice, osim Th2 limfocita, sadrže adrenergične receptore. Vežući se za njih, katekolamini inhibiraju proizvodnju proupalnih, a potiču proizvodnju protuupalnih medijatora unutar ovih stanica (20). Hiperaktivnost simpatikusa neposredno nakon MU putem adrenergičkih receptora na slezeni uzrokuje njenu kontrakciju i posljedično smanjenje volumena. Ono nastaje zbog imobilizacije imunih stanica te njihove apoptoze (33). Iako je kontrakcija slezene opažena u svih osoba s moždanim udarom, statistički je značajna samo u subpopulaciji koja je razvila infekciju nakon MU. Međutim, bez obzira na razvoj infekcije, postoji neovisna pozitivna korelacija između volumena slezene i cirkulirajućih limfocita B, citotoksičnih i pomagačkih limfocita T, te negativna korelacija između volumena slezene i regulatornih limfocita T. Drugim riječima, kontrakciju slezene prati porast broja regulatornih limfocita T i smanjenje broja ostalih navedenih limfocita (34). Reekspanzija slezene počinje 48 sati nakon IMU (33).

Parasimpatikus sudjeluje u imunosupresiji zbog upalnog podražaja vagusa. Pokreće se kolinergični protuupalni put. On primarno djeluje tako što inhibira pro-upalnu aktivnost makrofaga i smanjuje upalu u moždanom tkivu. Drugi je učinak parasimpatikusa na aktivnost NK-stanica. Taj je učinak različit u mozgu, gdje dolazi prvo do povećanja pa sniženja broja NK stanica, od učinka na periferiji, gdje se broj NK stanica prvo spusti, a zatim naraste (33).

Kao rezultat svih ovih procesa, u perifernoj krvi nakon moždanog udara snižen je postotak pomagačkih i citotoksičnih T limfocita, B limfocita i NK stanica, te povišen postotak T regulatornih stanica. Drugim riječima, vidi se depresija stanične imunosti. Promjene imunosnog sustava prate i promjene cirkulirajućih upalnih markera. Nastaje porast protuupalnih citokina IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  i CRP-a, a sniženje razine IFN- $\gamma$ . Ove se promjene događaju neovisno o razvoju infekcije (34). Posljedično, snižen je omjer TNF- $\alpha$ /IL-10, koji je u jednoj studiji korišten kao mjera odnosa pomagačkih limfocita Th1/Th2, odnosno pro-upalne stanične i protuupalne humoralne imunosti. Sniženje tog omjera također govori u prilog imunosupresije kao posljedice moždanog udara (21).

Do imunosupresije dolazi kako bi se spriječilo daljnje oštećenje moždanog parenhima, međutim posljedica je veća sklonost razvoju infekcija (33). Mozak je krvno-moždanom barijerom inače zaštićen od utjecaja sistemskih infekcija. Međutim, već spomenuto oštećenje ove barijere u moždanom udaru čini moždano peri-ishemično tkivo podložno sekundarnom

oštećenju (25). Infekcija može potaknuti elektrolitski disbalans, hipoksiju i povišenu tjelesnu temperaturu. Sve ovo može potaknuti smrt neurona u zoni penumbre (20). Povišena temperatura povećava metaboličke potrebe tkiva, povećava propusnost barijere krv-mozak, potiče razvoj acidoze, proizvodnje slobodnih radikala i oksidativnog stresa (20,25). Subfebrilitet, kao i febrilitet, povezani su s infarktima većih dimenzija, lošijim funkcionalnim ishodom i većom smrtnosti (20). On je neovisan prediktor smrtnosti nakon moždanog udara. Njegovom kontrolom smanjuje se stvaranje edema, ublažava reperfuzijska ozljeda i suprimira pojava epileptičkih napadaja (25). Bakterijemija, kao i ulazak lipopolisaharida u cirkulaciju povećava sklonost trombozi aktivirajući vanjski put zgrušavanja i inhibirajući sustav fibrinolize (20). Razvoj infekcije može se povezati s duljim razdobljem hospitalizacije i lošijim funkcionalnim ishodom (26). Ipak je dvojbeno je li razvoj infekcije neovisan prediktivni čimbenik u prognozi ishoda moždanog udara (20).

### **1.2.3. Ishod**

Stavovi o utjecaju infekcija na ishod nakon moždanog udara razilaze se. Pojedina istraživanja nisu dokazala povezanost infekcije s duljom hospitalizacijom i lošijim ishodom mjerenim pomoću mRS ljestvice (35). U drugima je razvoj hospitalne infekcije neovisni prediktor lošeg funkcionalnog ishoda pri otpustu (26,29). Osim lošeg funkcionalnog ishoda pri otpustu definiranog kao mRS ocjena 3-6, takvi bolesnici se češće otpuštaju u ustanove za produljenu njegu, dulje borave u bolnici i češće dolazi do neurološke deterioracije, odnosno pogoršanja NIHSS zbroja (29).

Postoje različiti dokazi o pojedinim skupinama infekcija; u pojedinim istraživanjima pneumonija je prediktor lošeg funkcionalnog ishoda (29,36) i neovisan rizični čimbenik smrtnosti od MU (36). U drugima nije pronađena korelacija između razvitka pneumonije i ishoda, dok infekcije urinarnog trakta nepovoljno utječu na funkcionalni ishod i povećavaju smrtnost (26). Infekcije urinarnog trakta pet puta povećavaju vjerojatnost pogoršanja neurološkog statusa za vrijeme hospitalizacije, tri puta vjerojatnost lošeg ishoda na Rankinovoj skali te četiri i pol puta rizik od smrtnog ishoda ili invalidnosti u razdoblju od tri mjeseca nakon moždanog udara (29).

#### 1.2.4. Prevencija

Jedna od mjera prevencije hospitalne pneumonije je provođenje probira za disfagiju, odnosno procjene pacijentove sposobnosti gutanja, te pravilo da se ne unosi ništa per os prije provođenja istog (32,36). Za probir se može koristiti procjena uz bolesnički krevet, Burkeov test gutanja vode, barijeva kaša, videofluoroskopija, endoskopija, procjena od strane logopeda ili defektologa, i druge metode (32). Međutim, izgleda da ni hranjenje pomoću nazogastrične sonde ni pomoću perkutane gastrostome ne sprječavaju nastanak pneumonije, budući da i u tih osoba može doći do aspiracije (36).

Infekcije urinarnog trakta često javljaju u osoba koje su kateterizirane, stoga bi se smanjenjem uporabe katetera mogla smanjiti učestalost ovih infekcija. Indikacije za primjenu Foleyevog katetera su akutna opstrukcija ili retencija urina, potreba za mjerenjem izlučivanja urina te produljena imobilizacija. Kateteri se ne bi trebali koristiti u inkontinentnih osoba ni rutinski za olakšavanje njege bolesnika. Ukoliko je neophodno korištenjem katetera obloženih srebrom ili katetera impregniranih antibioticima mogla bi se smanjiti incidencija infekcija (28).

Profilaktička primjena antibiotika za sada nije preporučljiva (26). Iako je na životinjskim modelima pokazana smanjena učestalost pneumonije, manja stopa smrtnosti te bolji ishod, u kliničkoj praksi nije tako. Unatoč smanjenoj stopi infekcija, profilaktička primjena antibiotika nije pokazala utjecaj na stopu smrtnosti, kao ni na poboljšanje funkcionalnog ishoda pacijenata (26,36).

Budući da aktivacija simpatikusa pridonosi imunološkim promjenama nakon moždanog udara, supresija simpatikusa primjenom beta – blokatora teoretski bi mogla smanjiti stopu infekcija nakon moždanog udara. Pacijenti kojima je terapija beta blokatorima uvedena nakon moždanog udara imaju sniženu stopu pneumonije, kao i stopu rane smrtnosti (25). Učinak u pacijenata koji su na terapiji beta blokatorima bili prije moždanog udara je dvojben (31,37,38). U pojedinim istraživanjima primjena beta blokatora povezuje se s češćim pneumonijama (38) i urinarnim infekcijama (31), a u drugima značajno niža učestalost urinarnih infekcija (37). U pacijenata na terapiji beta blokatorima veća je i smrtnost od MU, moguće zbog toga što su ujedno i starije dobi te često s brojnim komorbiditetima. (37,38). Izostanak protektivnog učinka može se objasniti činjenicom da se pacijenti uglavnom liječe kardioselektivnim beta 1 antagonistima, dok bi se učinak na simpatikus ostvario blokiranjem beta 2 receptora odnosno primjenom neselektivnih beta blokatora (31).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Hospitalne infekcije česta su komplikacija bolničkog liječenja kako općenito, tako i u pacijenata s ishemijskim moždanim udarom. Budući da mogu produžiti vrijeme hospitalizacije i negativno utjecati na oporavak pacijenata, važan su javnozdravstveni problem.

Glavni cilj ovog istraživanja bio je procijeniti utjecaj razvoja hospitalne infekcije na oporavak i mogući smrtni ishod u pacijenata s ishemijskim moždanim udarom.

Podciljevi su bili pronaći prediktore razvoja hospitalne infekcije u pacijenata s ishemijskim moždanim udarom, odrediti karakteristike infekcija i duljinu hospitalizacije ovih pacijenata.

### **Hipoteze:**

1. Pacijenti koji razviju hospitalnu infekciju nakon ishemijskog moždanog udara češće imaju lošiji funkcionalni status na otpustu u odnosu na prijem nego pacijenti koji nisu razvili infekciju.
2. U skupini pacijenata koji razviju hospitalnu infekciju nakon moždanog udara smrtnost je veća nego u skupini pacijenata koji ju ne razviju.
3. Učestalost infekcija veća je u pacijenata s težim moždanim udarom.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanjem su obuhvaćeni svi bolesnici koji su hospitalizirani u Klinici za neurologiju KBC-a Split zbog akutnog ishemijskog moždanog udara u šestomjesečnom razdoblju.

Kriteriji uključenja bili su hospitalizacija u Klinici za neurologiju KBC-a Split između 1. siječnja i 30. lipnja 2020. godine i dijagnoza akutnog ishemijskog moždanog udara.

Kriteriji isključenja bili su trajanje hospitalizacije manje od dva dana i znakovi infekcije (febrilitet, porast upalnih parametara) prije drugog dana hospitalizacije.

### **3.2. Organizacija studije**

Provedeno je retrospektivno istraživanje. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC-a Split.

### **3.3. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podaci su prikupljeni uvidom u medicinsku dokumentaciju i otpusna pisma ispitanika. Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, komorbiditetima, lokaciji moždanog udara, primijenjenom liječenju, duljini hospitalizacije te NIHSS-u i mRS-u pri prijemu i otpustu za sve ispitanike. Ispitanicima kojima NIHSS i mRS nisu bili navedeni u dokumentaciji određeni su na temelju kliničkog nalaza zabilježenog u medicinskoj dokumentaciji. Za ispitanike koji su razvili hospitalnu infekciju prikupljeni su i podaci o febrilitetu, lokaciji i uzročniku infekcije te primjeni urinarnog katetera, nazogastrične sonde i mehaničke ventilacije.

Za statističku analizu podataka korišten je SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY). U statističkoj analizi korištene su metode opisne statistike, hi kvadrat ( $\chi^2$ ) test, Mann Whitney test, Wilcoxon signed ranks test te multivarijatna logistička regresija. Kao mjerilo statističke značajnosti određena je vrijednost  $P < 0,05$ . Rezultati su prikazani u obliku tablica i grafova.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Od 1. siječnja do 30. lipnja 2020. u Klinici za neurologiju KBC-a Split liječeno je 408 bolesnika zbog ishemijskog moždanog udara. Našom studijom obuhvaćeno je njih 358 (88%) medijana životne dobi 76 godina (Q1-Q3:68-83 god; min-max:25-98). U studiji je sudjelovalo 196 (55%) muškaraca medijana životne dobi 73 godine (Q1-Q3:66-80; min-max:25-98) i 162 (45%) žene medijana životne dobi 79 godina (Q1-Q3:72-85; min-max:43-98). Medijan životne dobi žena za 6 godina je veći nego u muškaraca ( $Z=5,0$ ;  $P<0,001$ ).

Svi su pacijenti neuroradiološki obrađeni CT-om ili MR-om. U njih 199 (55,5%) detektiran je moždani udar u području prednje moždane cirkulacije, u njih 70 (19,5%) u području stražnje moždane cirkulacije, a u 89 (25%) pacijenata moždani udar nije neuroradiološki dokazan. U 95 slučajeva (26%) moždani udar zahvaćao je frontalni režanj, u 100 (28%) parijetalni, u 52 (14,5%) temporalni, u 56 (15,6%) okcipitalni režanj, dok se 22 (6%) moždanih udara nalazilo se u moždanom deblu, 27 (7,5%) u malom mozgu, 22 (6%) u bazalnim ganglijima; 54 (15%) je bilo lakunarnih moždanih udara, a 12 (3%) prezentiralo se kao media sign.

#### 4.2. Obilježja infekcija

Ukupno 115 (32%) sudionika istraživanja razvilo je infekciju za vrijeme bolničkog liječenja. Njih 92 (80%) razvilo je uroinfekciju, 18 (16%) pneumoniju, a 17 (15%) bakterijemiju ili sepsu. Pritom je 20 (17%) pacijenata razvilo više od jedne infekcije. U 12 (10%) pacijenata zabilježen je porast upalnih parametara, ali nije ustanovljena lokacija infekcije.

Najčešći uzročnici bili su:

- *E. Coli* u 29 slučajeva (25%)
- *Enterococcus spp.* u 16 (14%) slučajeva
- *Klebsiella spp.* u 7 slučajeva (6%)
- *Staphilococcus* u 16 (14%)
- U 40 pacijenata (35%) uzročnik nije izoliran.

Od 115 ispitanika s infekcijom bilo je:

- 49 (43%) ispitanika bez povišene temperature,
- 40 (34,8%) ispitanika s febrilitetom do 38 i
- 26 (22,6%) s febrilitetom  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .

Nazogastričnu sondu imalo je 59 (51%) ispitanika, urinarni kateter njih 88 (76,5%), a mehanički je ventilirano njih 8 (7%).

Medijan dana hospitalizacije svih bolesnika iznosi 7 dana (Q1-Q3=5-10; min-max=1-42). Medijan dana hospitalizacije bolesnika s infekcijom iznosi 9 dana (Q1-Q3=6-15; min-max=3-42), a u skupini ispitanika bez infekcije 7 dana (Q1-Q3=5-9; min-max=1-31). Medijan dana hospitalizacije u skupini ispitanika s infekcijom za 2 dana je veći nego u skupini ispitanika bez infekcije ( $Z=6,4$ ;  $P<0,001$ ).

### **4.3. Demografski podaci ispitanika s infekcijom i mogući čimbenici rizika za razvoj infekcije**

U Tablici 3 prikazani su demografski podaci i klinički podaci ispitanika u odnosu na pojavnost infekcije. Za 1,4 puta je veći udio žena u skupini ispitanika sa infekcijom nego udio žena u skupini ispitanika bez infekcije. Udio muškaraca u skupini bez infekcije za 1,4 puta je veći nego s infekcijom ( $\chi^2$  test= 8,0;  $P=0,005$ ). Izgled za pojavnost infekcije za dva puta je veći u žena nego u muškaraca ( $P=0,003$ ).

Udio ispitanika s fibrilacijom atriya za dva puta je veći u skupini ispitanika s infekcijom nego u skupini ispitanika bez infekcije ( $\chi^2=23,9$ ;  $P<0,001$ ). Izgled za pojavnost infekcije za tri puta je veći u skupini ispitanika s fibrilacijom atriya u odnosu na ispitanike bez fibrilacije ( $P<0,001$ ).

U skupini ispitanika bez fibrilacije medijan NIHSS iznosi 5 (Q1-Q3=3-9; min-max=0-26), a u skupini ispitanika s fibrilacijom medijan je 8 (Q1-Q3=3-9, min-max=0-24). U skupini ispitanika s fibrilacijom atriya medijan NIHSS-a bio je za 3 veći nego u skupini bez fibrilacije ( $Z=5,3$ ;  $P<0,001$ ).

**Tablica 3.** Prikaz demografskih podataka i čimbenika rizika za nastanak infekcije u odnosu na pojavnost infekcije

	Ukupno	Infekcija		P	Odds (95%CI)	P**
		Da(N=115)	Ne(N=243)			
Spol;N (%)				0,005*	2 (1,2-3)	0,003
Muškarci	196 (55)	50 (43)	146 (60)			
Žene	162 (45)	65 (57)	97 (40)			
Dob (godine)						
Medijan (Q1-Q3; min-max)	76 (68-83; 25-98)	81 (76-86; 43-94)	73 (66-80; 25-98)	<0,001†		
Dobne skupine (god)				<,001*	2 (1,7-2,7)	<0,001
≤68	92 (25,7)	12 (10,4)	80 (32,9)			
69-76	90 (25)	18 (15,7)	72 (29,6)			
77-83	93 (26)	39 (33,9)	54 (22,2)			
≥84	83 (23,3)	46 (40)	37 (15,2)			
Hipertenzija; N (%)	253 (71)	84 (73)	169 (70)	0,579*		
Fibrilacija; N (%)	127 (35)	62 (54)	65 (27)	<0,001*	3,2 (2-5)	<0,001
Dijabetes; N (%)	101 (28)	26 (23)	75 (31)	0,135*		
Hiperlipidemija; N (%)	84 (23)	23 (20)	61 (25)	0,352*		
Karcinom; N (%)	21 (6)	5 (4)	16 (7)	0,548*		
Tropektomija; N (%)	36 (10)	26 (23)	10 (4)	<0,001*	6,8 (3-15)	<0,001

\* $\chi^2$  test; †Mann-Whitney test; \*\*logistička regresija

U našem istraživanju nismo dokazali statistički značajnu povezanost dijabetesa ( $\chi^2=2,2$ ;  $P=0,135$ ); hipertenzije ( $\chi^2=0,307$ ;  $P=0,579$ ); hiperlipidemije ( $\chi^2=0,866$ ),  $P=0,352$ ); i karcinoma ( $\chi^2=0,380$ ;  $P=0,548$ ) s pojavom infekcije.

Medijan životne dobi ispitanika s infekcijama za 8 godina je veći nego u skupini bez infekcija ( $Z=7,0$ ;  $P<0,001$ ). Udio ispitanika dobne skupine ≤68 godina u skupini bez infekcija



za tri puta je veći nego udio istih u skupini s infekcijom. Udio ispitanika dobne skupine 69-76 godina za 1,9 puta je veći u skupini bez infekcije nego u skupini s infekcijom. Udio ispitanika dobne skupine 77-83 za 1,5 je veći u skupini sa infekcijom nego u skupini bez infekcije. Udio ispitanika dobne skupine  $\geq 84$  godine za 2,7 puta je veći u skupini s infekcijama nego u skupini bez ( $\chi^2=46, P<0,001$ ).

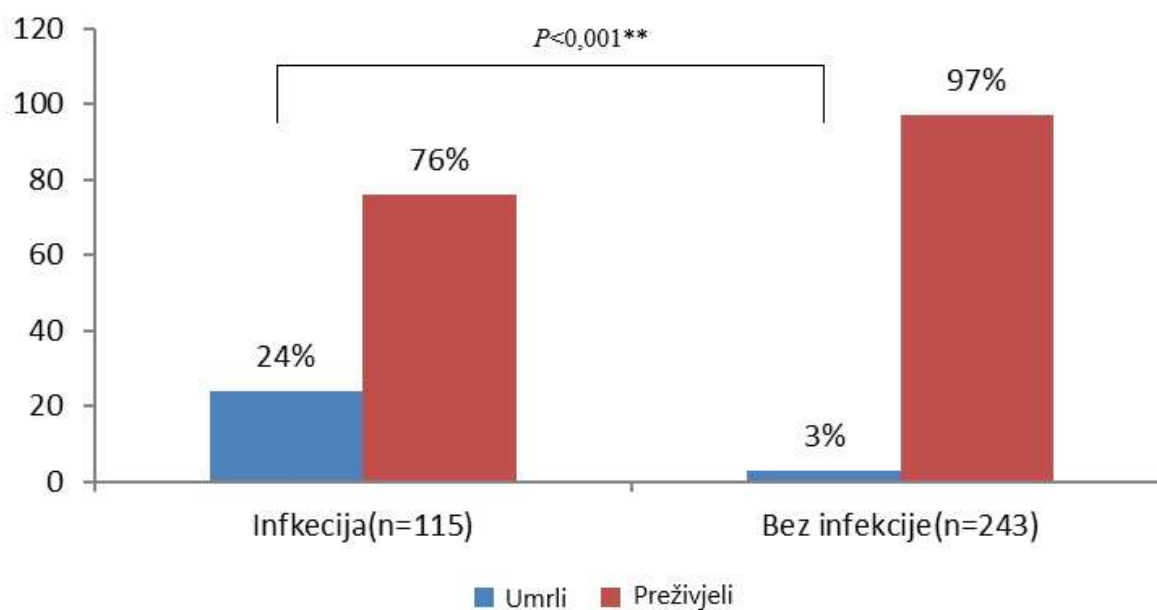
Izgled za nastanak infekcije za dva puta je veći u dobnoj skupini 69-76 godina u odnosu na dobnu skupinu  $\leq 68$  g, za dva puta je veći dobnoj skupini 77-83 g u odnosu na dobnu skupinu 69-76 g i veći je za dva puta u skupini  $\geq 84$  g u odnosu na skupinu 77-83 g.

Udio ispitanika liječenih trombektomijom za 2,3 puta je veći u skupini ispitanika s infekcijom nego u skupini bez infekcije ( $\chi^2=27,5; P<0,001$ ). Izgled za pojavnost infekcije u trombektomiranih ispitanika za 6,8 puta je veći nego u ispitanika koji nisu trombektomirani ( $P<0,001$ ). U skupini ispitanika koji nisu trombektomirani njih 64 (72%) je imalo urinarni kateter, a u skupini ispitanika koji su trombektomirani 24 (92%) je imalo urinarni kateter. Nismo dokazali statistički značajnu razliku broja urinarnih katetera između skupina ( $\chi^2=3,6; P=0,058$ ).

#### **4.4. Ishod nakon moždanog udara s obzirom na pojavnost infekcije**

Svim ispitanicima pri prijemu i otpustu procijenjena je težina moždanog udara određivanjem NIHSS-a i mRS-a. Osobama koje su umrle za vrijeme liječenja nije određivan otpusni NIHSS.

Od 358 ispitanika, njih 35 (9,8%) je umrlo. Od 115 ispitanika u skupini s infekcijom umrlo je 27 (24%) pacijenata, a u skupini bez infekcije umrlo je 8 od 243 ispitanika (3%). Udio umrlih veći je u skupini ispitanika koji su razvili infekciju ( $\chi^2=36; P<0,001$ ).



**Slika 1.** Udio umrlih i preživjelih bolesnika u skupini ispitanika s infekcijom i bez infekcije.

U Tablici 4 prikazani su zbrojevi NIHSS-a na prijemu i otpustu ispitanika, ukupno i u odnosu na pojavnost infekcije.

Medijan NIHSS-a na prijemu za 7 je veći u ispitanika s infekcijom u odnosu na ispitanike bez infekcije ( $Z=9,3$ ;  $P<0,001$ ). Medijan NIHSS-a na otpustu veći je za 6 u skupini s infekcijom u odnosu na skupinu bez infekcije ( $Z=7,9$ ;  $P<0,001$ ). NIHSS je značajno manji na otpustu ( $Z=9,8$ ;  $P<0,001$ ).

Od 323 ispitanika, 79 (24%) je imalo isti rezultat i na prijemu i na otpustu, 33 (10%) je imalo veći broj bodova na otpustu nego na prijemu, a 211 (66%) je imalo manji broj bodova na otpustu nego na prijemu.

**Tablica 4.** Prikaz medijana (Q1-Q; min-max) NIHSS zbroja na prijemu i otpustu, ukupno u odnosu na pojavnost infekcije.

	NIHSS zbroj			<i>P</i>
	Prijem	Otpust	Promjena	
Ukupno (N=323)	6 (3-10;0-24)	3 (2-7;0-21)	2 (0-4; -11 do 14)	<0,001*
Skupina ispitanika s infekcijom (N=88)	11 (6-16; 0-24)	8 (4-12; 0-21)	2 (0-5;-6 do 14)	<0,001*
Skupina ispitanika bez infekcije (N=323)	4 (3-7; 0-19)	2 (1-5;0-18)	2 (0-3; -11 do 13)	<0,001*
Skupina ispitanika s urinarnom infekcijom (N=65)	11.5 (7-16; 0-24)	8 (4-14; 0-21)	2 (0-6; -6 do 12)	<0,001*

\*Wilcoxon signed ranks test

U skupini ispitanika s infekcijom NIHSS je manji na otpustu u odnosu na prijem ( $Z=5$ ;  $P<0,001$ ). U ovoj skupini bilo je 115 ispitanika od kojih je 27 (24%) umrlo tijekom liječenja. Od preostalih 88 ispitanika u njih 20 (23%) zbroj je na otpustu ostao isti, u njih 14 (16%) zbroj se povećao u odnosu na prijem, a u 54 (61%) ispitanika zbroj se smanjio.

Od 243 ispitanika u skupini bez infekcije umrlo je 8 (3%) ispitanika. NIHSS na otpustu manji je nego na prijemu ( $Z=8,7$ ;  $P<0,001$ ). U 59 (25%) ispitanika zbroj je ostao isti na otpustu, u 19 ispitanika (8%) zbroj je bio veći na otpustu nego na prijemu, a u 157 (67%) zbroj je na otpustu bio manji nego na prijemu.

U skupini ispitanika s urinarnom infekcijom NIHSS je na otpustu manji nego na prijemu ( $Z=4,7$ ;  $P<0,001$ ). Od 74 ispitanika u toj skupini umrlo je 9 (12%) ispitanika. Od preostalih 65

ispitanika, 15 (23%) je na otpustu imalo isti, 8 (12%) je imalo veći NIHSS, a 42 (65%) je imalo manji NIHSS.

Nismo dokazali statistički značajnu razliku promjena NIHSS-a na otpustu u odnosu na prijem između skupina ispitanika s infekcijom i ispitanika bez infekcije ( $Z=1,0$ ;  $P=0,309$ ). Nismo dokazali statistički značajnu razliku promjena NIHSS-a na otpustu u odnosu na prijem između skupina ispitanika s urinarnom infekcijom i ispitanika bez infekcije ( $Z=1,65$ ;  $P=0,099$ ).

U skupini ispitanika kojima je učinjena trombektomija NIHSS se nije statistički značajno razlikovao na prijemu ( $Z=0,195$ ;  $P=0,845$ ), na otpustu ( $Z=0,245$ ;  $P=0,807$ ) niti se promjena NIHSS-a ( $Z=0,897$ ;  $P=0,370$ ) statistički značajno razlikovala između podskupina s infekcijom ( $N=20$ ) i bez infekcije ( $N=8$ ). Ovi su rezultati prikazani u Tablici 5.

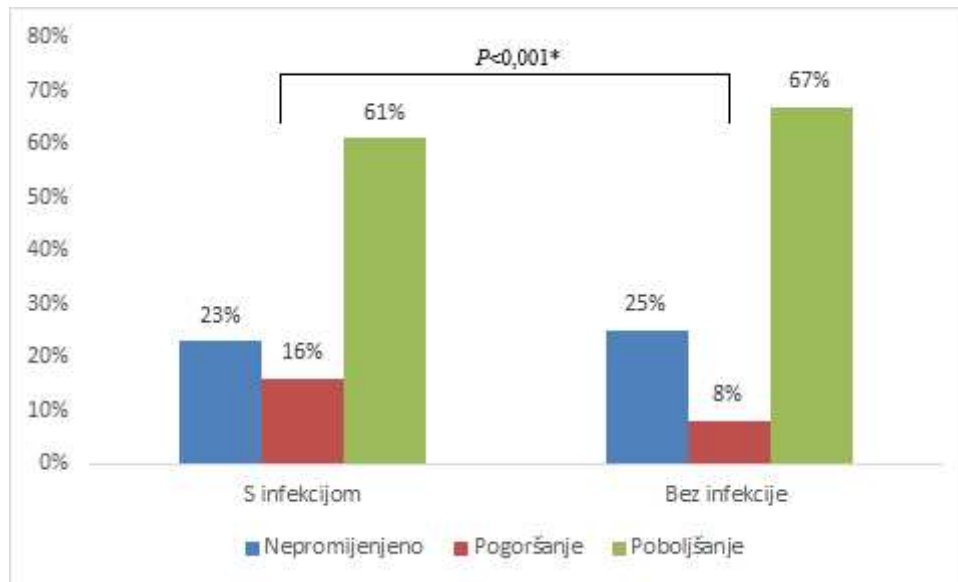
**Tablica 5.** Prikaz medijana NIHSS zbroja na prijemu i otpustu u odnosu na pojavnost infekcije u skupini ispitanika kojima je učinjena trombektomija

NIHSS				
	Prijem	Otpust	Razlika	<i>P</i>
Ispitanici s infekcijom (n=20)	15 (11-17; 3-19)	7,5 (3-15; 0-21)	3(0-9; -4 do 14)	0,010
Ispitanici bez infekcije (n=8)	14,5 (11-18; 0-19)	8(3-14; 1-15)	7(1-11; -11 do 13)	0,149

*\*Wilcoxon signed ranks test*

Iz gore navedenih podataka temeljem NIHSS-a vidljivo je da se u skupini ispitanika s infekcijom u njih 14 (16%) pogoršalo stanje pri otpustu u odnosu na prijem, dok se u skupini bez infekcije pogoršalo u njih 19 (8%), što čini statistički značajnu razliku ( $\chi^2=4,26$ ;  $P=0,039$ ) koja je prikazana na Slici 2. Medijan vrijednosti pogoršanja u skupini ispitanika s infekcijom

(N=14) iznosi -3 (-4 do -2; -6 do -1). Medijan vrijednosti pogoršanja u skupini ispitanika bez infekcije (N=19) iznosi -3 (-5 do -2; -11 do -1). Nismo našli statistički značajnu razliku iznosa pogoršanja između ove dvije skupine ( $Z=0,82$ ;  $P=0,411$ ).



**Slika 2.** Prikaz stanja na otpustu u odnosu na prijem (poboljšanje, pogoršanje, nepromijenjeno) temeljem NIHSS-a u odnosu na pojavnost infekcije.

U Tablici 6 prikazani su zbrojevi mRS-a na prijemu i otpustu ispitanika, ukupno i u odnosu na pojavnost infekcije. Medijan mRS-a na prijemu za tri je veći u skupini ispitanika s infekcijom u odnosu na ispitanike bez infekcije ( $Z=8,5$ ;  $P<0,001$ ). Na otpustu je medijan mRS-a skupine s infekcijom za 4 veći nego u skupini ispitanika bez infekcije ( $Z=9,6$ ;  $P<0,001$ ). Postoji statistički značajna razlika promjena mRS-a između skupine s i bez infekcije ( $Z=4,1$ ;  $P<0,001$ ).

U ukupnom uzorku od 358 ispitanika mRS na otpustu manji je u odnosu na prijem ( $Z=6,6$ ;  $P<0,001$ ). U 170 (47%) slučajeva vrijednost je ostala ista, u 51 (14%) slučaju je porasla, a u 137 (39%) slučajeva je vrijednost pala u odnosu na prijem.

**Tablica 6.** Prikaz medijana (Q1-Q3;min-max) rezultata *mRS* testa na prijemu i otpustu, ukupno i u odnosu na pojavnost infekcije

	mRS			<i>P</i>
	Prijem	Otpust	Promjena	
Ukupno (N=358)	4 (1-5; 0-5)	3 (1-5; 0-6)	0 (0-1; -4 do 7)	<0,001
Ispitanici s infekcijom (N=115)	5 (4-5; 0-5)	5 (3-5; 0-6)	0 (-1 do 1; -3 do 3)	0,812
Ispitanici bez infekcije (N=243)	2 (1-4; 0-5)	1 (0-3; 0-6)	0 (0-1; -4 do 7)	<0,001

\**Wilcoxon signed ranks test*

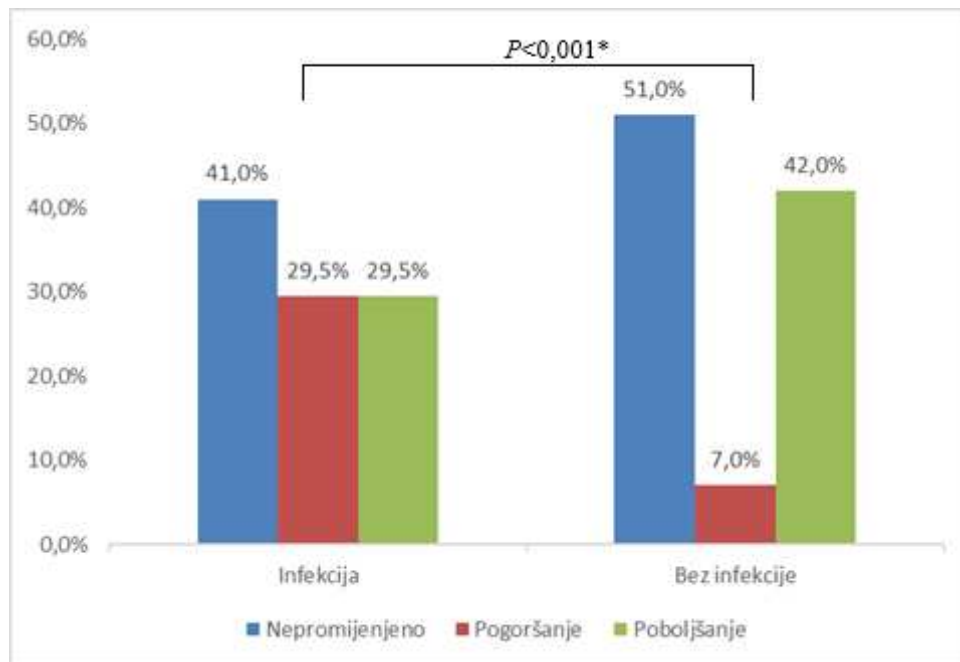
Nismo dokazali statistički značajnu razliku rezultata mRS na otpustu u odnosu na prijem u skupini s infekcijama ( $Z=0,237$ ;  $P=0,812$ ). U 47 ispitanika (41%) rezultat je isti, u 34 (29,5%) vrijednost na otpustu je porasla, a za preostala 34 ispitanika (29,5%) vrijednost na otpustu se smanjila u odnosu na vrijednost na prijemu.

U kontrolnoj skupini vrijednost mRS-a na otpustu je manji nego na prijemu ( $Z=7,8$ ;  $P<0,001$ ). Od 243 pacijenta, u 123 (51%) ispitanika vrijednost mRS-a je ostala ista, u 17 (7%) je došlo do porasta, a u 103 (42%) pacijenta došlo je do pada vrijednosti u odnosu na prijem.

Iz gore navedenih rezultata vidljivo je da je pogoršanje u skupini ispitanika s infekcijom nastupilo u 34 (29,5%), dok je u kontrolnoj skupini nastupilo u samo 17 (7%) pacijenata, što je za četiri puta manje nego u skupini s infekcijom i što je statistički značajno ( $\chi^2=34,3$ ;  $P<0,001$ ) (Slika 3).

Vrijednost medijana pogoršanja po mRS-u u skupini ispitanika s infekcijom (N=34) iznosi -1 (Q1-Q3 od -1.5 do -1; min-max -3 do -1). Medijan vrijednosti pogoršanja u skupini ispitanika bez infekcije (N=17) iznosi -1 (Q1-Q3= -1 do -1; min-max=-4 do -1). Nismo dokazali

statistički značajnu razliku u promjeni vrijednosti mRS testa u osoba s pogoršanjem mRS-a ( $Z=0,524$ ,  $P=0,600$ ).



**Slika 3.** Prikaz stanja na otpustu u odnosu na prijem (poboljšanje, pogoršanje, nepromijenjeno) temeljem mRS-a u odnosu na pojavnost infekcije.

#### 4.4. Multivarijatna logistička regresija potencijalnih čimbenika rizika za razvoj infekcije

U multivarijatnu logističku regersiju kao zavisnu varijablu stavili smo pojavnost infekcije, a kao nezavisne varijable sve one koje su u univarijatnoj analizi pokazale statistički značajnu povezanost s infekcijom (Tablice 3, 4, 6). Nezavisne varijable su spol, fibrilacija atriya, trombektomija, dobne skupine te NIHSS i mRS na prijemu. Multivarijatnom logističkom regresijom potvrdili smo povezanost svih navedenih varijabli s pojavom infekcije osim spola. Rezultati su prikazani u Tablici 7.

**Tablica 7.** Rezultati multivarijatne logističke regersije

	Odds ratio (95%CI)	<i>P</i>
Spol	1,0 (0,6-1,8)	0,877
Fibrilacija atriya	1,8 (1-3)	0,038
Trombektomija	2,8 (1,1-7)	0,026
Dobne skupine	1,5 (1,1-2)	0,004
NIHSS	1,1 (1-1,2)	0,001
mRS	1,3 (1-1,7)	0,024



## **5. RASPRAVA**

Od 1. siječnja do 30. lipnja 2020. u Klinici za neurologiju KBC-a Split zbog ishemijskog moždanog udara liječeno je 40 pacijenata, od kojih je 358 obuhvaćeno našom studijom. Preostali pacijenti isključeni zbog znakova infekcije prije drugog dana hospitalizacije i trajanja hospitalizacije manje od dva dana. Iz analize utjecaja infekcije na promjenu NIHSS-a isključeni su i pacijenti koji su preminuli jer za njih ne postoji mogućnost vrednovanja otpusnog NIHSS-a. Medijan životne dobi pacijenata liječenih od ishemijskog moždanog udara u KBC-u Split je 76 godina, što je nešto starija dob od medijana pojavnosti IMU u svijetu koji iznosi 71 godinu, ali je sličan medijanu za zemlje s visokim prihodima koji iznosi 74,5 godina (7). U našoj studiji, nešto veći udio pacijenata (55%) činili su muškarci, što je suprotno rezultatima svjetskih studija (5) čiji rezultati pokazuju da žene češće obolijevaju od IMU, a objašnjavaju to činjenicom da žene u prosjeku žive dulje od muškaraca te dobiju MU u starijoj dobi. I naša studija je pokazala da u prosjeku žene dobiju IMU 6 godina kasnije nego muškarci (79 naspram 73 god.).

U našoj je studiji 32% ispitanika razvilo hospitalnu infekciju što je u skladu s dosad objavljenim istraživanjima prema kojima učestalost varira od 5 do 65% (21, 26, 27). Našem rezultatu najbliži je rezultat meta-analize Westendorpa i suradnika koja je pokazala kako se infekcija javlja u 30% bolesnika nakon moždanog udara (27). Prema većini istraživanja UTI je najčešća infekcija koja se pojavljuje. Tako je i u našem istraživanju. Zanimljivo je kako je u ranije spomenutoj meta-analizi prevalencija UTI i pneumonije jednaka – 10% (27), u sličnom istraživanju Popović i suradnika provedenom u KBC-u Beograd prevalencija UTI i pneumonije je slična (20 naspram 15%) (26), dok su u našoj studiji većinu infekcija činile UTI i prevalencija im je 20%, dok je prevalencija pneumonije puno niža i iznosi 5%. Prevalencija UTI u našem je istraživanju slična prevalenciji spomenutog istraživanja Popović i suradnika. Pojava ovih infekcija može se objasniti čestom kateterizacijom ovih pacijenata zbog poremećenog stanja svijesti, disfunkcije sfinktera i činjenice da su pacijenti često nepokretni. Naša stopa pneumonije manja je nego u spomenutim istraživanjima. Pneumonija je obično posljedica disfagije, koja može uzrokovati aspiraciju i često zahtjeva postavljanje nazogastrične sonde. Westendorp i suradnici misle kako je dio dijagnosticiranih pneumonija zapravo aspiracijski pneumonitis koji nije infektivne etiologije.

Kako bismo otkrili čimbenike rizika, analizirali smo karakteristike pacijenata koji razviju HI nakon IMU. Jedan od najčešće spominjanih čimbenika rizika u literaturi je težina MU. Mjereći težinu MU pomoću NIHSS-a i mRS-a na prijemu i mi smo pronašli povezanost između težine MU i razvoja HI. Medijan NIHSS-a u ispitanika s infekcijom u našem istraživanju bio je 11, dok je u ispitanika bez infekcije bio 4. Slični su odnosi i u drugim

istraživanjima (21,26,29), međutim njihovi medijani NIHSS-a su nešto veći. To se može objasniti činjenicom kako je naše istraživanje uključivalo IMU bez obzira na lokaciju, dok su ova istraživanja analizirala samo IMU u prednjoj cirkulaciji. Ovo može uzrokovati razliku jer je dizajn NIHSS-a takav da slabo obuhvaća simptome MU u stražnjoj cirkulaciji te oni obično imaju manji ukupni zbroj.

Drugi je važan čimbenik rizika dob bolesnika. U našem su istraživanju bolesnici koji su razvili infekciju bili stariji od bolesnika koji ju nisu razvili za 8 godina, a isto su pokazala i ranije objavljena istraživanja (21,29,30). Ženski spol, iako brojniji u skupini s infekcijom, multivarijatom logističkom regresijom pokazao se kao neznatčan čimbenik u razvoju infekcije. To se može objasniti ranije spomenutim činjenicama kako starija dob utječe na razvoj infekcije i kako su ispitanice bile značajno starije od ispitanika.

Sljedeći promatrani čimbenici rizika bili su komorbiditeti – hipertenzija, fibrilacija atrijska, dijabetes, dislipidemija i prisutnost karcinoma. U našem se istraživanju jedino se fibrilacija atrijska pokazala kao čimbenik rizika. U istraživanju *Boheme i sur.* fibrilacija atrijska se također pokazala kao čimbenik rizika (29), dok je u drugim istraživanjima veza između fibrilacije atrijske i razvoja hospitalne infekcije opovrgnuta (21,26) ili se dovodi u vezu samo s bakterijemijom (30). Prema istraživanjima drugih skupina autora kao čimbenici rizika za HI navedeni su dijabetes (30), hiperlipidemija (21) i karcinomi (29) što mi nismo potvrdili u našem istraživanju.

Poznato je da se infekcije češće javljaju u pacijenata koji su podvrgnuti invazivnim postupcima poput kateterizacije mokraćnog mjehura i mehaničke ventilacije (20,27). I u našem se istraživanju tromboektomija, kao invazivni postupak, pokazala kao čimbenik rizika za razvoj infekcije. Iako je multivarijatna logistička regresija ukazala na tromboektomiju kao čimbenik rizika, treba uzeti u obzir kako pacijenti koji su podvrgnuti tromboektomiji u pravilu imaju teže moždane udare, što je moglo utjecati na ovakav rezultat. Osim toga, u našem je istraživanju broj pacijenata koji su podvrgnuti tromboektomiji bio malen pa je teško sa sigurnošću donositi zaključke.

Prema dosadašnjim istraživanjima (20, 25-29) ishod nakon moždanog udara pod utjecajem je hospitalnih infekcija. One povećavaju smrtnost (26–28) i prema nekim procjenama uzrokuju do 30% smrtnih ishoda nakon IMU (25). U našem istraživanju u skupini bolesnika koji su razvili HI umrlo je 24% bolesnika, a u skupini koja nije razvila infekciju smrtnost je bila

značajno manja, svega 3%. Ovdje treba uzeti u obzir i dob i težinu MU; kao što smo već ranije naveli pacijenti koji su razvili HI imali su i teži MU i bili su stariji.

Osim na preživljenje, HI utječu i na oporavak bolesnika. Mi smo ovaj učinak promatrali kroz promjenu funkcionalnog statusa pri otpustu u odnosu na funkcionalni status pri prijemu. Analizirajući mRS, pronašli smo da se promjene ocjene razlikuju između skupina sa i bez infekcije. Drugim riječima, osobe koje su razvile infekciju u prosjeku su se lošije oporavile. Štoviše, možemo vidjeti kako pacijentima koji su razvili HI nema statistički značajne razlike između mRS-a na prijemu i otpustu i da se uopće nisu značajno oporavili za razliku od onih koji nisu razvili infekciju. Analizom NIHSS-a nije potvrđeno isto. Rezultati se razlikuju s obzirom na to koristi li se NIHSS ili mRS zbog toga što ove ljestvice gledaju različita obilježja i zbog toga što su preminule osobe u mRS-u označene najvećom vrijednosti i uključene su u statistiku dok kod NIHSS-a ne postoji mogućnost vrednovanja funkcionalnog statusa preminulih pacijenata. Budući da analiza NIHSS-a zbog toga isključuje velik broj pacijenata, držimo da je rezultat dobiven analizom mRS-a vjerodostojniji.

U bolesnika koji su imali infekciju značajno je češće zabilježeno pogoršanje funkcionalnog statusa pri otpustu. Tako se u skupini s infekcijom funkcionalni status pogoršao u 16% ili 29,5%, a u skupini bez infekcije svega u 8% ili 7% bolesnika, ovisno je li promatran NIHSS ili mRS. I prema drugim istraživanjima u osoba s HI češće dolazi do pogoršanja funkcionalnog statusa mjerenog NIHSS-om (28, 29) i češće im je korištenjem mRS-a funkcionalni status ocijenjen kao loš (mRS>2) (26–28). Jedno od mogućih objašnjenja lošeg utjecaja HI na ishod je i dulje vrijeme hospitalizacije i odgađanje rehabilitacije (27). I naše je istraživanje pokazalo da su pacijenti koji su razvili infekciju proveli dva dana više u bolnici (9 naspram 7).

Jedno od ograničenja ove studije je činjenica da su pojedinim pacijentima NIHSS ili mRS određivani retrospektivno uz pomoć neurološkog statusa navedenog u medicinskoj dokumentaciji. Ocjena donesena u stvarnom vremenu sigurno bi bila preciznija. Drugo ograničenje je nedostatak neuroradiološkog podataka o veličini moždanog udara u svih pacijenta koji bi bio dodatan dobar pokazatelj težine MU.

Iako rezultati brojnih istraživanja pokazuju utjecaj HI na oporavak od MU, postoje i istraživanja koja ne pronalaze povezanost između njih. Istraživanje Bogasona i suradnika pokazalo je da nema statistički značajne povezanosti infekcije s mRS-om na otpustu i trajanjem hospitalizacije (35). Ipak, većina autora slaže se kako HI utječu na ishod nakon IMU, a takvi su

i naši rezultati. Ne samo da razvoj infekcije značajno povećava rizik od pogoršanja funkcionalnog statusa i smrtnog ishoda, nego je i oporavak u prosjeku lošiji, odnosno češće izostaje.

Najveći učinak infekcije mogao bi se vidjeti u pacijenata podvrgnutih trombektomiji, u kojih se općenito očekuje značajniji oporavak. U našem istraživanju postoje naznake kako razvoj infekcije smanjuje taj oporavak (medijan promjene NIHSS-a u skupini trombektomiranih bez infekcije je 7, a u onih koji razviju infekciju je 3). Zbog malog broja ispitanika podvrgnutih trombektomiji statistička analiza nije potvrdila značajnost ove razlike, ali vjerujemo da bi se istraživanjem na većem uzorku trombektomiranih osoba značajnost potvrdila.

Budući da stopa HI nakon IMU nije zanemariva, potrebno je dodatno istražiti njihov međuodnos kao i čimbenike rizika. Moramo razmišljati i o mogućnostima prevencije, u prvom redu izbjegavanjem korištenja katetera kad nije nužno, a posebno izbjegavanje rutinske primjene kako bi se olakšala njega bolesnika. Posebnu pozornost trebalo bi obratiti na pacijente s utvrđenim čimbenicima rizika, kako bi se potencijalna infekcija pravovremeno uočila i liječila.

## **6. ZAKLJUČCI**

Na temelju ovog istraživanja zaključeno je sljedeće:

1. Hospitalne infekcije povećavaju rizik za pogoršanje funkcionalnog statusa nakon ishemijskog moždanog udara.
2. Hospitalne infekcije povećavaju smrtnost od ishemijskog moždanog udara.
3. Najčešće sjelo infekcije nakon IMU je urinarni sustav što je najvjerojatnije povezano s vrlo čestim postavljanjem urinarnih katetera.
4. Čimbenici rizika za razvoj hospitalne infekcije nakon ishemijskog moždanog udara su veći NIHSS i mRS pri prijemu, starija životna dob, fibrilacija atrijska i tromboembolija.
5. Trajanje hospitalizacije bolesnika s IMU je dulje ukoliko razviju infekciju.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Malojčić B, Brinar V. Cerebrovaskularne bolesti. In: Brinar V. i sur., editor. Neurologija za medicinare. Prvo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 167–92.
2. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon PR. Stroke. In: Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP, editors. Clinical neurology. Osmo izdanje. New York: McGraw-Hill medical; 2012. str. 380–415.
3. Svjetska zdravstvena organizacija. Međunarodna klasifikacija bolesti. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 425–426.
4. Saver JL. Proposal for a universal definition of cerebral infarction. Stroke. 2008;39:3110-5.
5. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. Revue Neurologique. 2016;172:59-68.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (internet). Svjetski dan moždanog udara - #NeBudiTaj. 2019.
7. 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. The Lancet. 2014;383:245-55.
8. Cui Q. Modifiable and non-modifiable risk factors in ischemic stroke: a meta-analysis. African Health Sciences. 2019;19:2121-2129.
9. Kuklina E v, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. Expert Review of Neurotherapeutics. 2012;12:199-208.
10. Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. The Lancet Neurology. 2007;6:149-61.
11. Šerić V, Soldo-Butković S. Nove mogućnosti u neurorehabilitaciji. Acta clinica Croatica. 2004;43:128–31.
12. Campbell BCV, de Silva DA, Macleod MR, Coutts CB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. Nature reviews. 2019;5:70.
13. Zweifler RM. Initial Assessment and Triage of the Stroke Patient. Progress in Cardiovascular Diseases. 2017;59:527-533.

14. Kiđmet-Piskač S. Pristup bolesniku s akutnim ishemijskim moždanim udarom u Jedinici za liječenje moždanog udara. *Medicus*. 2019;28:115–21.
15. Bašić Kes V, Zavoreo I, Trkanjec Z, Supanc V, Breitnfeld T, Lovrenčić Huzjan A, et al. Osvremenjene smjernice za zbrinjavanje akutnog moždanog udara Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje, Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za moždani udar. *Acta Medica Croatica*. 2019;73:89–122.
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50:e344.
17. Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *International Journal of Stroke*. 2018;13:420-443.
18. Demarin V. Moždani udar – rastući medicinski i socijalno ekonomski problem. *Acta clinica Croatica*. 2004;43:9–13.
19. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. *Stroke*. 2007;38:1091-1096.
20. Chamorro Á, Urra X, Planas A. Infection After Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38:1097-1103.
21. Ashour WMR, Al-Anwar AD, Kamel AE, Aidaros MA. Predictors of early infection in cerebral ischemic stroke. *Journal of medicine and life*. 2016;9:163–9.
22. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M bin. Health care-associated infections - an overview. *Infection and drug resistance*. 2018;11:2321-2333.
23. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrobial resistance & infection control*. 2014;3:23.
24. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013;19:216-28.

25. Miller CM, Behrouz R. Impact of Infection on Stroke Morbidity and Outcomes. *Current neurology and neuroscience reports*. 2016;16:83.
26. Popović N, Stefanović-Budimkić M, Mitrović N, Urošević A, Milošević B, Pelemiš M, et al. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2013;22:424-429.
27. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij J-D, Dijkgraaf MG, de Beek D van. Post-stroke infection: A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*. 2011;11:110.
28. Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary tract infections complicating stroke. *Stroke*. 2010;41:180-184.
29. Boehme AK, Kumar AD, Dorsey AM, Siegler JE, Aswani MS, Lyerly MJ, et al. Infections present on admission compared with hospital-acquired infections in acute ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22:582-589.
30. Friedant AJ, Gouse BM, Boehme AK, Siegler JE, Albright KC, Monlezun DJ, et al. A simple prediction score for developing a hospital-acquired infection after acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015;24:680-686.
31. Maier IL, Becker JC, Leyhe JR, Schnieder M, Behme D, Psychogios M-N, et al. Influence of beta-blocker therapy on the risk of infections and death in patients at high risk for stroke induced immunodepression. *PLOS ONE*. 2018;13:e0196174.
32. Masrur S, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Zhao X, et al. Dysphagia screening and hospital-acquired pneumonia in patients with acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22:e301-e309.
33. Balch MHH, Nimjee SM, Rink C, Hannawi Y. Beyond the brain: The systemic pathophysiological response to acute ischemic stroke. *Journal of Stroke*. 2020;22:159-172.
34. Jiang C, Kong W, Wang Y, Ziai W, Yang Q, Zuo F, et al. Changes in the cellular immune system and circulating inflammatory markers of stroke patients. *Oncotarget*. 2017;8:3553-67.

35. Bogason E, Morrison K, Zalatimo O, Ermak DM, Lehman E, Markley E, et al. Urinary tract infections in hospitalized ischemic stroke patients: source and impact on outcome. *Cureus*. 2017;9:e1014.
36. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CPV, Suarez JI, Bershad EM. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;35:430-443.
37. Maier IL, Karch A, Mikolajczyk R, Bähr M, Liman J. Effect of beta-blocker therapy on the risk of infections and death after acute stroke – a historical cohort study. *PLOS ONE*. 2015;10:e0116836.
38. Westendorp WF, Vermeij J-D, Brouwer MC, Roos YBWEM, Nederkoorn PJ, van de Beek D. Pre-stroke use of beta-blockers does not lower post-stroke infection rate: an exploratory analysis of the preventive antibiotics in stroke study. *Cerebrovascular Diseases*. 2016;42:06-5011.

## **6. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Ispitati utjecaj hospitalnih infekcija na oporavak nakon ishemijskog moždanog udara te istražiti čimbenike rizika za njihov razvoj.

**Ispitanici i postupci:** Retrospektivno istraživanje provedeno je na Klinici za neurologiju KBC-a Split. Uvidom u medicinsku dokumentaciju prikupljeni su podaci o 358 pacijenata hospitaliziranih od 1. siječnja do 30. lipnja 2020. godine koji su zadovoljavali kriterije istraživanja. Prikupljeni su demografski podaci, podaci o komorbiditetima, terapiji, duljini hospitalizacije i funkcionalnom statusu na prijemu i otpustu korištenjem NIHSS-a i mRS-a. Za dio pacijenata prikupljeni su i podaci o uzročniku i sijelu infekcije, febrilitetu i korištenju urinarnog katetera, nazogastrične sonde i mehaničke ventilacije. Podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike, hi kvadrat ( $\chi^2$ ) testom, Mann Whitney testom, Wilcoxon signed ranks testom te multivarijatnom logističkom regresijom.

**Rezultati:** Od 358 ispitanika, njih 115 (32%) razvilo je HI. Najčešće je bilo riječ o infekciji urinarnog sustava koju su razvila 92 pacijenta, odnosno 20% svih ispitanika. Pritom je 20 (17%) pacijenata razvilo više od jedne infekcije. Udio žena u skupini s infekcijom za 1,4 puta je veći nego u skupini bez infekcije ( $\chi^2=8,0$ ;  $P=0,005$ ) i izgled za nastajanje infekcije u žena je dva puta veći nego u muškaraca ( $P=0,003$ ). Medijan životne dobi ispitanika s infekcijama za 8 godina je veći nego u skupini bez infekcija ( $Z=7,0$ ;  $P<0,001$ ). Medijan trajanja hospitalizacije u skupini ispitanika s infekcijom za 2 dana je veći nego u skupini ispitanika bez infekcije ( $Z=6,4$ ;  $P<0,001$ ). Medijan NIHSS-a na prijemu za 7 je veći u ispitanika s infekcijom u odnosu na ispitanike bez infekcije ( $Z=9,3$ ;  $P<0,001$ ). Od 358 ispitanika, njih 35 (9,8%) je umrlo. Smrtnost je veća u skupini ispitanika s infekcijom ( $\chi^2=36$ ;  $P<0,001$ ). U skupini ispitanika s infekcijom češće je došlo do pogoršanja funkcionalnog statusa nego u skupini ispitanika bez infekcije, mjereno NIHSS-om ( $\chi^2=4,26$ ;  $P=0,039$ ) i mRS-om ( $\chi^2=34,3$ ;  $P<0,001$ ). Multivarijatnom logističkom regresijom potvrđena je povezanost HI sa dobi ( $P=0,004$ ), fibrilacijom atrijske ( $P=0,038$ ), trombotomijom ( $P=0,026$ ) te NIHSS-om ( $P=0,001$ ) i mRS-om ( $P=0,024$ ) pri prijemu. Nije potvrđena povezanost HI sa spolom ( $P=0,877$ ).

**Zaključak:** HI povećavaju smrtnost, pogoršavaju funkcionalni status i trajanje hospitalizacije nakon IMU. Najčešće je sijelo infekcije je urinarni sustav. Čimbenici rizika za razvoj HI nakon IMU su veći NIHSS i mRS pri prijemu, starija životna dob, fibrilacija atrijske i trombotomija.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The impact of hospital-acquired infections on early recovery after stroke

**Objectives:** To examine the impact of hospital - acquired infections (HAI) on recovery after ischemic stroke and to investigate risk factors for their development.

**Patients and methods:** A retrospective study was conducted at the Department of Neurology, University Hospital Center Split. Data were collected from the medical records of 358 patients hospitalized from January 1st to June 30th 2020 who met the research criteria. Demographic data, data on comorbidities, therapy, length of hospitalization, and functional status on admission and discharge using NIHSS and mRS were collected. For some patients, additional data were collected regarding the cause and severity of the infection, fever and the use of a urinary catheter, nasogastric tube and mechanical ventilation. Data were processed by descriptive statistics methods, chi square ( $\chi^2$ ) test, Mann Whitney test, Wilcoxon signed ranks test and multivariate logistic regression.

**Results:** Of the 358 subjects, 115 (32%) developed HAI. The most common infection was urinary tract infection affecting 92 patients, or 20% of all subjects. Twenty (17%) patients developed more than one infection. The percentage of women in the group with infection was 1.4 times higher than in the group without infection ( $\chi^2 = 8.0$ ;  $P = 0.005$ ) and the probability of infection in women was twice as high as in men ( $P = 0.003$ ). The median age of patients in the group with infections was 8 years higher than in the group without infections ( $Z = 7.0$ ;  $P < 0.001$ ). The median hospitalization length was 2 days longer in patients with infection ( $Z = 6.4$ ;  $P < 0.001$ ). The median NIHSS on admission was higher by 7 in patients with infection compared to patients without infection ( $Z = 9.3$ ;  $P < 0.001$ ). Thirty-five (9.8%) of the 358 patients, died. Mortality was higher in the group of patients with infection ( $\chi^2 = 36$ ;  $P < 0.001$ ). Deterioration of functional status occurred more frequently in patients with infection than in those without infection, measured by NIHSS ( $\chi^2 = 4.26$ ;  $P = 0.039$ ) and mRS ( $\chi^2 = 34.3$ ;  $P < 0.001$ ). Multivariate logistic regression confirmed the association of HAI with age ( $P = 0.004$ ), atrial fibrillation ( $P = 0.038$ ), thrombectomy ( $P = 0.026$ ) and NIHSS ( $P = 0.001$ ) and mRS ( $P = 0.024$ ) on admission. Association of HAI with gender was not confirmed ( $P = 0.877$ ).

**Conclusion:** HAIs increase mortality, the risk of functional status deterioration, and the duration of hospitalization after stroke. The most common infection was urinary tract infection. Risk factors for the development of HAI after stroke are higher NIHSS and mRS on admission, older age, atrial fibrillation, and thrombectomy.



## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODATCI:**

Ime i prezime: Nina Maleš

Datum i mjesto rođenja: 30. siječnja 1997., Sinj, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Gljev 136, 21230 Sinj, Hrvatska

Kontakt: 095 891 6366

E-adresa: malesnina9@gmail.com

Spol: ženski

**OBRAZOVANJE:**

2003. – 2011. - Osnovna škola Ivana Mažuranića, Obrovac Sinjski

2011. – 2015. – Gimnazija Dinka Šimunovića u Sinju

Smjer: opća gimnazija

2015. – 2021. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Studijski program: medicina

**OSOBNNE VJEŠTINE I OSPOSOBLJENOST:**

Aktivno služenje engleskim jezikom (B2)

Osnovno poznavanje talijanskog jezika (A1)

Dobro služenje računalom i Microsoft Office programom

Vozačka dozvola B kategorije

**AKTIVNOSTI ZA VRIJEME STUDIRANJA:**

Demonstrator na katedri Medicinska biologija i Kliničke vještine