



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA ISTRAŽIVANJA



SOMATSKE KOMPLIKACIJE
U AKUTNOJ FAZI MOŽDANOG UDARA:
UČESTALOST, PREDIKTORI I UTICAJ NA ISHOD BOLESTI

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof.dr Tamara Rabi Žiki

Kandidat:

Marija Milićević

NOVI SAD 2019.

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

KLJU NA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Marija Mili evi
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Tamara Rabi Žiki
Naslov rada: NR	Somatske komplikacije u akutnoj fazi moždanog udara: u estalost, prediktori i uticaj na ishod bolesti
Jezik publikacije: JP	Srpski / latinica
Jezik izvoda: JI	Srpski / engleski
Zemlja publikovanja:	Republika Srbija

ZP	
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdava : IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	7 poglavlja / 106 stranica / 23 grafikona / 24 tabele / 85 referenci / 3 priloga
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Neurologija
Predmetna odrednica, ključne riječi: PO	Moždani udar; somatoformni poremećaji; ishod terapije; pneumonija; infekcije urinarnog trakta; venska tromboza; embolija pluća; dijareja; akutni koronarni sindrom; komorbiditet; fatalni ishod; stare osobe
UDK	616.831-005.1-06-036.8
Učuvava se: U	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	

<p>Izvod:</p> <p>IZ</p>	<p>Moždani udar predstavlja drugi uzrok smrti u celom svetu i neurološku bolest sa najvećim stepenom invaliditeta. Za povoljan ishod moždanog udara veoma je važno sprečavanje i lečenje somatskih komplikacija (SK), pri čemu je njihova učestalost i značaj za oporavak pacijenata potcenjena, a uticaj na ishod moždanog udara zanemaren.</p> <p>Ciljevi istraživanja su bili da se utvrdi učestalost pacijenata sa somatskim komplikacijama u akutnoj fazi moždanog udara; zatim da se utvrdi učestalost svake pojedinačne somatske komplikacije: pneumonije, urinarnih infekcija, duboke venske tromboze, tromboembolije pluća, dijarealnog sindroma i akutnog koronarnog sindroma; zatim da se utvrde faktori rizika za nastanak svake pojedinačne SK, kao i da se utvrdi uticaj SK na ishod bolesti - iskazan kroz njihovu povezanost sa funkcionalnim statusom, dužinom hospitalizacije i mortalitetom pacijenata.</p> <p>Istraživanje je sprovedeno kao prospektivno i obuhvatilo je 403 pacijenta hospitalizovanih zbog akutnog moždanog udara na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine u periodu od godinu dana. Pacijenti su podeljeni u dve grupe, gde su prvu grupu sačinjavali pacijenti sa registrovanom jednom ili više somatskih komplikacija (n = 162), a drugu su činili pacijenti koji nisu imali somatske komplikacije (n = 241). Evaluacija pacijenata obuhvatila je registrovanje sociodemografskih karakteristika, klinički i porodični anamnezu, karakteristike moždanog udara, neurološki status na prijemu i otpustu, funkcionalni status na prijemu i otpustu, laboratorijske analize krvi i urina na prijemu, vrstu i vreme nastanka pojedinačne somatske komplikacije, sve relevantne dijagnostičke metode za postavljanje dijagnoze i definisanje potencijalnih faktora rizika.</p> <p>Somatske komplikacije se češće javljaju kod starijih osoba, prosečne starosti 72,9 godina, kod osoba ženskog pola i kod pacijenata sa hemoragijskim moždanim udarom. Somatske komplikacije registrovane su kod 40,2% pacijenata, pri čemu urinarnu infekciju imalo je 20,3% pacijenata, pneumoniju 16,3%, infarkt miokarda 4,7%, plućnu tromboemboliju 3,4%, duboku vensku trombozu 2,4% i dijarealni sindrom 2,9% pacijenata. Nezavisni prediktori pneumonije su disfagija, narušeno stanje svesti, hronična opstruktivna bolest pluća, mRS veći od 3. Prediktori urinarnih infekcija su: podatak o rekurentnim urinarnim infekcijama, ženski pol, starost preko 70 godina, mRS veći od 3 i NIHSS skor veći od 16. Kao nezavisni prediktori</p>
-------------------------	---

	<p>plu nog tromboembolizma dobijeni su duboka venska tromboza, narušeno stanje svesti i gojaznost, dok se jedinim nezavisnim prediktorom dijarealnog sindroma pokazala starost pacijenta preko 70 godina. Prediktori akutnog koronarnog sindroma su: starost ve a od 70 godina i hemoragijski moždani udar.</p> <p>Pacijenti sa SK, na kraju hospitalnog le enja imaju zna ajno lošiji funkcionalni status u odnosu na pacijente bez somatskih komplikacija. Somatske komplikacije statisti ki zna ajno produžavaju hospitalizaciju. Kod etvrtine pacijenata (25,9%) sa somatskim komplikacijama u akutnoj fazi moždanog udara registrovan je letalni ishod. Najve i procenat smrtnih ishoda kod pacijenata sa somatskim komplikacijama registrovan je kod pacijenata sa infarktom miokarda (63,2%), a najmanji kod pacijenata sa urinarnom infekcijom (18,3%).</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	19.04.2018.
Datum odbrane: DO	
lanovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: lan: lan:

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE
KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. thesis
Author: AU	Marija Mili evi
Mentor: MN	Tamara Rabi Źiki , Ph.D.
Title: TI	Somatic complications in the acute phase of stroke: frequency, predictors and impact on the outcome of the disease
Language of text: LT	Serbian (Roman)
Language of abstract:	Serbian (Roman) / English

LA	
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	7 chapters / 106 pages / 24 tables / 23 graphics / 85 references/ 3 annexes
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurology
Subject, Key words SKW	Stroke; Somatoform Disorders; Treatment Outcome; Pneumonia; Urinary Tract Infections; Venous Thrombosis; Pulmonary Embolism; Diarrhea; Acute Coronary Syndrome; Comorbidity; Fatal Outcome; Aged
UC	616.831-005.1-06-036.8
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	

Abstract:

AB

Stroke is the second cause of death worldwide and neurological disease with the highest level of disability. For a favorable outcome of stroke, the prevention and treatment of somatic complications are of great importance, while their frequency and the importance of the recovery of patients are underestimated, and the influence on the outcome of stroke is neglected.

The aims of the study were: to determine the frequency of patients with somatic complications in the acute phase of stroke; to determine the frequency of each somatic complication: pneumonia, urinary infections, deep venous thrombosis, lung thromboembolism, diarrheal syndrome, and acute coronary syndrome; to identify risk factors for the emergence of each somatic complication, as well as to determine the effect of those complications on the outcome of the disease - expressed through their association with the functional status, length of hospitalization and mortality of patients.

The study was conducted as a prospective and included 403 patients hospitalized due to acute stroke at the Clinic for Neurology of the Clinical Center of Vojvodina for a period of one year. Patients were divided into two groups; the first group included patients with one or more somatic complications registered (n = 162), and the second group consisted of patients without any somatic complication (n = 241). Patient evaluation included registration of socio-demographic characteristics, personal and family history, stroke characteristics, neurological and functional status at the time of admission and discharge, laboratory analysis of blood and urine at admission, type and time of emergence of each somatic complication, all relevant diagnostic methods for setting diagnosis and defining potential risk factors.

Somatic complications are more common in older people (the average age of 72.9 years) in females and in patients with hemorrhagic stroke. Somatic complications were reported in 40.2% of patients, 20.3% of patients had urinary infection, 16.3% pneumonia, 4.7% myocardial infarction, 3.4% pulmonary thromboembolism, deep venous thrombosis 2.4% and diarrheal syndrome 2.9% of patients. Independent predictors of pneumonia were dysphagia, impaired state of consciousness, chronic obstructive pulmonary disease, mRS higher than 3. Predictors of urinary infections were: data on recurrent urinary tract infections, female sex, age

	<p>over 70 years, mRS higher than 3 and NIHSS score higher than 16. As independent predictors of pulmonary thromboembolism, deep venous thrombosis, impaired state of consciousness and obesity were obtained, while the only independent predictor of diarrheal syndrome proved to be the age of the patient over 70 years. Predictors of acute coronary syndrome were: age over 70 years and haemorrhagic stroke.</p> <p>Patients with somatic complications at the end of hospital treatment had significantly worse functional status compared to patients without somatic complications. Somatic complications statistically significantly prolong hospitalization. A quarter of patients (25.9%) with somatic complications in the acute phase of the stroke had a lethal outcome. The highest percentage of deaths in patients with somatic complications was registered in patients with myocardial infarction (63.2%) and the lowest was registered in patients with urinary tract infections (18.3%).</p>
<p>Accepted on Senate on: AS</p>	<p>19.04.2018.</p>
<p>Defended: DE</p>	
<p>Thesis Defend Board: DB</p>	<p>president: member: member:</p>

Najlepše se zahvaljujem...

Svojoj dragoj mentorki prof.dr Tamari Rabi Žiki na moralnoj podršci, stručnim savetima i smernicama u toku izrade ove disertacije.

Kolegama sa Klinike za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine na podršci, lepoj saradnji i pomoći tokom pisanja disertacije.

Svojoj porodici, a najviše majci, uz koju sam beskrajnu požrtvovanost postigla sve uspehe.

Mom izuzetnom suprugu čija me ljubav i podrška inspirišu na svakom, pa i ovom naučno-istraživačkom putu.

Ovaj rad posve ujem svom voljenom suprugu, Aleksandru.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Moždani udar.....	2
1.1.1. Ishemijski moždani udar.....	2
1.1.1.1. Faktori rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara.....	2
1.1.1.2. Patogeneza i patofiziologija ishemijskog moždanog udara	3
1.1.1.3. Klinička slika ishemijskog moždanog udara	3
1.1.1.4. Liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara	4
1.1.2. Hemoragijski moždani udar	5
1.2. Komplikacije moždanog udara	6
1.2.1. Neurološke komplikacije moždanog udara	6
1.2.2. Somatske komplikacije moždanog udara.....	6
1.2.2.1. Nozokomijalne infekcije	6
1.2.2.2. Urinarna infekcija.....	8
1.2.2.3. Pneumonija	10
1.2.2.4. Enterokolitis izazvan <i>Clostridium difficile</i> infekcijom	12
1.2.2.5. Duboka venska tromboza i plućna tromboembolija	14
1.2.2.6. Infarkt miokarda	18
2. CILJEVI I HIPOTEZE	20
2.1. Ciljevi	20
2.2. Hipoteze	21
3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	22
3.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka	22
3.2. Metode istraživanja	23
3.3. Metode statističke obrade podataka	25

4. REZULTATI RADA.....	27
4.1. Komorbiditeti pacijenata sa i bez somatskih komplikacija	33
4.2. Prediktori pojedina nih somatskih komplikacija	37
4.2.1. Prediktori pneumonije	37
4.2.2. Prediktori urinarne infekcije	39
4.2.3. Prediktori plućne tromboembolije i duboke venske tromboze.....	41
4.2.4. Prediktori dijarealnog sindroma - enterokolitisa izazvanog Clostridium difficile infekcijom	43
4.2.5. Prediktori akutnog koronarnog sindroma	44
4.3. Karakteristike moždanog udara i njihova povezanost sa pojavom somatskih komplikacija	46
4.4. Uticaj somatskih komplikacija na ishod bolesti	51
5. DISKUSIJA	59
6. ZAKLJUČCI.....	83
7. LITERATURA.....	85
PRILOG	92
LISTA SKRAĆENICA.....	106

1. UVOD

Moždani udar (MU) je oboljenje koje je oduvek u fokusu pažnje medicinske nauke i prakse, kako zbog velike uestalosti, dramati nih simptoma, tako i zbog visoke smrtnosti i veoma teških sekvela. I danas epidemiološke studije ukazuju da moždani udar predstavlja neurološku bolest sa najvećim stepenom invaliditeta i drugi uzrok smrti u celom svetu, pri čemu je najveći stepen mortaliteta upravo u prvih mesec dana (1). Iz svega navedenog jasno je da MU, osim što drastično remeti kvalitet života, predstavlja veliki medicinski problem i ogromno materijalno opterećenje za celokupnu društvenu zajednicu, kroz direktnu i indirektnu troškove (hospitalizaciju, rehabilitaciju, odsustvovanje sa posla) (1).

Za povoljniji ishod moždanog udara veoma važan segment lečenja je sprečavanje i lečenje komplikacija, kako od strane nervnog sistema, tako i somatskih komplikacija od strane drugih sistema. Kod pacijenata sa akutnim moždanim udarom (AMU) uglavnom se javljaju sledeće značajne somatske komplikacije: pneumonija, urinarne infekcije, dijarealni sindrom, duboka venska tromboza, tromboembolija pluća i akutni koronarni sindrom. Pored dobre nege, rana rehabilitacija i preventivna terapija predstavljaju najbolje načine za sprečavanje ovih komplikacija, a redovno praćenje somatskog stanja omogućava registrovanje patoloških pojava na samom početku, kada i primena kauzalne terapije ima maksimalni efekat (2).

Međutim, i pored ovih saznanja pojedine studije ukazuju da su upravo somatske komplikacije veoma važan problem pacijenata sa AMU, kome je do sada u istraživanjima dato neopravdano malo prostora, pri čemu je njihov uticaj na ishod moždanog udara zanemaren. Njihov značaj proizilazi iz rezultata studija koje ukazuju da je njihova uestalost potcenjena, da predstavljaju potencijalnu prepreku za optimalni oporavak pacijenata, produžavaju hospitalno lečenje, onemogućavaju ranu rehabilitaciju i da su povezane sa lošim ishodom moždanog udara (3). Takođe, postoje i studije koje ukazuju da je i dalje visok mortalitet pacijenata sa MU u značajnoj meri povezan sa somatskim komplikacijama (3). Tokom poslednje decenije, činjenica je da je tretman pacijenata sa AMU bio fokusiran na rane intervencije u smislu rekanalizacije okludiranog krvnog suda, potom i na preveniranje i lečenje ranih neuroloških komplikacija, pri čemu pojedini istraživači sugerišu da su upravo somatske komplikacije glavni razlog za povećanje mortaliteta pacijenata sa AMU (3). Pri tome postoji veoma malo podataka multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija koji bi bili adekvatan vodič za tretman svih somatskih komplikacija, što bi sugerisalo da se somatske komplikacije često ne preveniraju

adekvatno, ponekad ne prepoznaju blagovremeno, a samim tim i ne le e optimalno, sto se sve odražava na nepovoljan ishod moždanog udara.

Zbog svega ovoga, o ekivano i opravdano, u zaklju cima savremenih studija koje se odnose na ispitivanje uzroka smrti pacijenata sa akutnim moždanim udarom, istraživa i apeluju na esencijalnu i urgentnu potrebu za sistematskim ispitivanjem svih aspekata somatskih komplikacija, u cilju boljeg preživljavanja pacijenata sa AMU (3). Somatske komplikacije, posebno one sa naj eš im fatalnim ishodom, danas nedvosmisleno zaslužuju mnogo više pažnje i istraživa kog truda usmerenog ka svim aspektima ovih komplikacija, po evši od faktora rizika, etiopatogenetskog mehanizma nastanka, dijagnosti kih metoda, prevencije i njihovog tretmana, a sve u cilju smanjivanja njihovog potencijalnog letalnog ishoda ili stepena invaliditeta i posledi no celokupnog socio-ekonomskog optere enja društva u celini.

1.1. Moždani udar

Moždani udar se predstavlja fokalni ili globalni poreme aj moždane funkcije koji naglo nastaje kao posledica poreme aja moždane cirkulacije ili stanja nedovoljnog protoka krvi kojim bi se zadovoljile potrebe neurona za kiseonikom i glukozom. Postoje dve velike, osnovne grupe moždanih udara: ishemijski, koji nastaje okluzijom ili trombozom krvnog suda i hemoragijski, koji nastaje rupturom krvnog suda. Ishemijski moždani udar je eš i i javlja se u oko 75-80% slu ajeva, dok se hemoragijski javlja u 20-25% slu ajeva. Incidenca moždanog udara je 100-300 novoobolelih na 100.000 stanovnika, prevalenca 600 u razvijenim do 900 u nerazvijenim zemljama na 100.000 stanovnika, a mortalitet je najve i u prvih mesec dana (4, 5).

1.1.1. Ishemijski moždani udar

1.1.1.1. Faktori rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara

Faktori rizika za nastanak moždanog udara su brojni, ali se grubo mogu podeliti na promenljive faktore, odnosno one na koje možemo uticati i one nepromenljive, kao što su: starost, muški pol, crna i žuta rasa, nasledna sklonost ka oboljevanju. Faktori na koje se može uticati su štetne navike poput pušenja cigareta i konzumiranja alkohola, potom bolja kontrola oboljenja i stanja

poput arterijske hipertenzije, sranih oboljenja, atrijalne fibrilacije, dijabetes melitusa, dislipidemije, hematoloških oboljenja sa hiperviskoznoš u krvi, gojaznosti i drugo (4, 5).

1.1.1.2. Patogeneza i patofiziologija ishemijskog moždanog udara

Moždani udar može nastati kao posledica uznapredovale ateroskleroze, te okluzije magistralnih arterija glave i vrata trombozom in situ ili arterijsko-arterijskom embolizacijom, što je jedan od najčešćih uzroka nastanka moždanog udara. Po uсталosti, odmah posle oboljenja velikih arterija glave i vrata je i kardioembolizacija koja podrazumeva okluziju arterija mozga trombotičnom masom koja je poreklom iz srca (atrijalna fibrilacija, mehaničke valvule, endokarditis, paradoksalna embolizacija iz venskog sistema kod atrijalnog septalnog defekta). Treći i po uсталosti razlog moždanog udara je bolest malih perforantnih arterija gde dolazi do stvaranja lakunarnih infarkta u subkortikalnoj beloj masi, kapsuli interni, bazalnim ganglijama, u ponsu. Osim navedenih, postoje i drugi reći i uzroci moždanog udara, kao što su vaskulitisi, hematološka oboljenja sa hiperviskoznoš u krvi i slinost. Takođe, treba napomenuti da u 15-25% slučajeva uzrok moždanog udara ostaje nejasan i pored sprovedene dijagnostike (4,5).

U patofiziološkom smislu, na mestu nedovoljne prokrvljenosti parenhima dolazi najpre, veoma brzo (za oko 30 sekundi) do poremećaja metabolizma na ćelijskom nivou, a potom i do smrti ćelija. U sredini infarktne lezije su avijabilni neuroni, dok su po obodu i granicama zonama takozvane penumbre, ćelije vijabilne i svi napori i postupci tokom terapije su i usmereni na održanje ovih neurona (5).

1.1.1.3. Klinička slika ishemijskog moždanog udara

Klinička slika moždanog udara podrazumeva neurološke i opšte simptome. Neurološki deficit nastaje naglo sa tendencijom pogoršanja nalaza, a prezentacija zavisi od vaskularne teritorije. Od općtih simptoma javlja se glavobolja koja je kod ishemijskog moždanog udara uglavnom vezana za infarktne lezije zadnje lobanjske jame, vrtoglavica i povraćanje, a retko može doći i do epileptičnih napada (5).

1.1.1.4. Le enje akutnog ishemijskog moždanog udara

Cilj akutne terapije je da se u što ve o j meri smanji ošte enje mozga i tako uti e na oporavak bolesnika. Ovde je faktor vremena veoma važan, te je pravovremeno prepoznavanje simptoma i brza dijagnostika od presudnog zna aja za oporavak bolesnika. Zbrinjavanje na terenu podrazumeva održavanje vitalnih parametara i brz transport u odgovaraju u ustanovu. Kod ishemijskog moždanog udara arterijski pritisak treba snižavati samo ako je izrazito povišen (više od 220/120 mmHg) i ukoliko postoje odre ena komorbidna stanja kao što su akutni infarkt miokarda, edem plu a, disekcija aorte, bubrežna insuficijencija, hipertenzivna encefalopatija. Oprezno snižavanje arterijskog pritiska u akutnoj fazi ishemijskog moždanog udara je važno, jer velike oscilacije krvnog pritiska kao i naglo i zna ajno sniženje krvnog pritiska može da uti e na smanjenje moždane cirkulacije i lošiju vijabilnost penumbre, ali tako e se mora misliti i na mogu u hemoragijsku transformaciju, te nisu poželjne vrednosti više od 220/120 mmHg (4).

Posebno opremljene jedinice za zbrinjavanje bolesnika u akutnoj fazi moždanog udara koje podrazumevaju visoke tehnološke standarde za medicinsko i hirurško zbrinjavanje, monitoring vitalnih parametara i dostupnost interventnog radiologa predstavljaju neuporedivo ve u šansu za oporavak ovih bolesnika. Opšte mere le enja pacijenata sa moždanim udarom podrazumevaju pra enje i održavanje vitalnih funkcija, balans elektrolita, prevenciju somatskih komplikacija, kao i neuroloških pogoršanja. Bolesnici sa infarktoma u regiji moždanog stabla ili sa velikim teritorijalnim hemisferalnim infarktima, kao i bolesnici sa komorbidnim stanjima poput egzacerbacije hroni ne opstruktivne bolesti plu a, plu nom tromboembolijom ili pneumonijom esto zahtevaju asistiranu ventilaciju. Oksigenoterapija je indikovana kada je saturacija kiseonikom ispod 95%. Hiperglikemija je prediktor lošijeg ishoda, a javlja se i kod bolesnika koji nisu dijabeti ari, pogotovo kod velikih hemisferalnih infarkta. Preporuka je da glikemija kod pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara bude u opsegu 4-11 mmol/l. Snižavanje hiperpireksije je indikovano za temperaturu višu od 37,5 stepeni Celzijusa, obi no paracetamolom. Rekanalizacija okludiranog krvnog suda - tromboliza rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena je efikasna, ali potencijalno opasna terapija koja se može završiti i fatalnim ishodom, te su kriterijumi jasno definisani vremenom koje je proteklo od po etka neuroloških simptoma (ne duže od 4,5 sati), nepostojanjem intrakranijalne hemoragije. Neurološki deficit se meri NIHSS skalom. Ekskluzioni kriterijumi su tako e strogo definisani i nalaze se u protokolu po kome se ordinira terapija, odnose se na nejasno vreme po etka neuroloških simptoma, vitalne parametre i laboratorijske nalaze, infarkt miokarda u okviru protekla tri meseca, punkcija arterije koja nije dostupna kompresiji i lumbalna punkcija u

proteklih sedam dana, blag neurološki deficit koji je u regresiji, intrakranijalna hemoragija. Intravenska trombolitička terapija u slučaju ajevima kada je indikovana ordinira se 0,9 mg po kilogramu telesne težine, maksimalno 90 mg i to 10% kao intravenski bolus, a ostatak u vidu infuzionog rastvora u roku od 60 minuta (4,5).

1.1.2. Hemoragijski moždani udar

Spontana intracerebralna hemoragija nastaje uglavnom zbog ruptur malih krvnih sudova mozga koji su oštećeni usled hipertenzije ili amiloidne angiopatije, a predstavlja dinamičan proces gde se volumen hematoma u velikom broju slučajeva povećava u okviru prva 24 sata. Iako je najčešći uzrok pojave spontane intracerebralne hemoragije hipertenzija, treba spomenuti i druge moguće uzroke, kao što su: primena antikoagulantnih lekova, tromboza venskih sinusa i disekcije arterija, hematološka oboljenja, zloupotreba alkohola i psihoaktivnih supstanci. Hemoragijski moždani udar dešava se u oko 10-15% slučajeva sa mortalitetom od 30 do 60% (5).

Faktori rizika koji se povezuju sa hemoragijskim moždanim udarom, osim dugogodišnje hipertenzije su i konzumiranje alkohola, upotreba oralne antikoagulantne terapije, starenje, zloupotreba kokaina.

Tipična lokalizacija spontanog hipertenzivnog hematoma je regija bazalnih ganglija, supkortikalna bela masa, potom i mali mozak i moždano stablo.

Simptomi počinju naglo, glavoboljom koja je često praćena mučninom i povraćanjem, fokalnim neurološkim deficitom, neretko narušenim stanjem svesti, nekad i epileptičnim napadom. Najveći edem tkiva oko hematoma nastaje 24-48 sati nakon krvarenja, te se može očekivati pogoršanje kod pacijenata sa hemoragijom.

Prediktivni faktori lošijeg ishoda su veliki hematomi, prodor krvi u komorni sistem, poremećaj stanja svesti.

Lečenje hemoragijskog moždanog udara podrazumeva sve mere i postupke u održavanju vitalnih funkcija i monitoringu istih uz poseban osvrt na snižavanje krvnog pritiska uz napomenu da su željene vrednosti 10-20% niže od onih kod ishemijskog moždanog udara. Hirurški pristup lečenja sprovodi se u posebnim indikacijama kao što je razvoj hidrocefalusa

kod hemoragije cerebeluma ili kod mladih pacijenata koji imaju tendenciju pogoršanja neurološkog i opšteg statusa uz registrovan veliki supratentorijalni hematom (5).

1.2. Komplikacije moždanog udara

1.2.1. Neurološke komplikacije moždanog udara

Maksimalni edem moždanog parenhima se razvija od trećeg do petog dana od nastanka ishemije, a cilj lečenja edema je snižavanje povišenog intrakranijalnog pritiska, uspostavljanje i održavanje moždane perfuzije, sprečavanje hernijacije mozga. U 5% ishemijskih lezija registruje se hemoragijska transformacija infarktne lezije. Epileptični napadi mogu biti prvi simptom moždanog udara, a hemoragijskog. Prema vremenu javljanja mogu biti rani i kasni, a terapija antiepilepticima se uvodi kao i za ostale simptomatske epilepsije. Psihomotorna agitiranost se kupira kratkodelujućim sedativima, jer je potrebno pratiti neurološki status pacijenta (4, 5).

1.2.2. Somatske komplikacije moždanog udara

1.2.2.1. Nozokomijalne infekcije

Najčešće nozokomijalne, odnosno bolničke infekcije su urinarna infekcija, infekcije hirurške rane i pneumonija. Bolnička infekcijom se smatra infekcija koja se javlja 48h po prijemu bolesnika, a da pri tome nisu registrovani znaci infekcije na samom prijemu (6,7). Bolnička infekcijom se smatra i svaka infekcija koja nastane tokom hospitalizacije pod pomenutim uslovima, ali i ona koja se razvije 2-3 dana po otpustu. Uzročnici su bakterije, virusi i gljivice.

U našoj zemlji 5-10% bolesnika oboli od neke nozokomijalne infekcije u toku hospitalizacije (7). Pomenute infekcije ne samo da povećavaju morbiditet i mortalitet, već produžavaju hospitalizaciju i povećavaju troškove lečenja.

Izvori nozokomijalnih infekcija mogu biti endogeni i egzogeni. Prvi se odnose na mikroorganizme koji su inače prisutni na koži i sluznicama, a patogeni postaju po smanjenju otpornosti domaćina, dok se egzogeni uzročnici mogu preneti sa obolelih osoba ili kliconoša.

Kaplji ni put prenosa je karakterističan za virusne i neke bakterijske infekcije (stafilokokne i streptokokne). U bolničkim uslovima je važno pomenuti i prenošenje infekcija vezano za dijagnostičke ili terapijske procedure, tako da se 80% uroinfekcija prenese plasiranjem urinarnog katetera. Infekcije se mogu širiti feko-oralnim putem, kao i alimentarnim (7).

U akutnoj fazi moždanog udara infekcije se javljaju u 5 do 65% slučajeva prema podacima različitih studija, sa pikom javljanja u toku prve nedelje gde se najčešće javljaju pneumonije i urinarne infekcije. Prema rezultatima meta-analize iz 2018. godine prevalenca infekcija u akutnoj fazi moždanog udara je oko 30%, gde jednu trećinu bolnika pneumonije, a jednu trećinu urinarne infekcije (8, 9).

Moždanim udarom uzrokovana imunodeficijencija smatra se jednim od najvažnijih uzroka infekcije nakon moždanog udara (8). Kod svakog jedne trećine pacijenata hospitalizovanih zbog moždanog udara, dolazi do komplikacija u vidu infekcije, a kao najvažniji faktori rizika navode se starija životna dob, teži moždani udar (NIHSS skor veći od 16), smetnje gutanja, teritorijalna infarkcija (8,9).

Aktivacija simpatikusa nakon moždanog udara, pogotovo kod infarkta koji zahvataju insularni korteks, dovodi do imunosupresije putem dejstvom na limfoidna tkiva i aktiviranjem Th2 citokina koji dalje dovode do imunosupresije (6, 10). Proinflamatorni citokini dovode do brze infiltracije neutrofilima nekrotičnog tkiva mozga, a u najvećoj meri to se dešava u prvih 48-72 sata zahvaljujući oštećenju hematoencefalnoj barijeri. U perifernoj krvi nakon moždanog udara često se registruje neutrofilija, ali se i pored toga javljaju infekcije, što se može objasniti fagocitnom disfunkcijom neutrofila. Neutrofilija u perifernoj krvi u akutnoj fazi moždanog udara kombinovana sa endogenom febrilnošću koja je izazvana oštećenjem termoregulacionih centara može otežati diferencijalnu dijagnozu infekcije kod ovakvih pacijenata, te su prediktori pojedinačnih infekcija, njihovo poznavanje i pravovremeno identifikovanje od velikog značaja. Takođe, spominje se i uloga neutrofila u reparaciji oštećenog tkiva (11).

S druge strane, sama infekcija predstavlja rizik za nastanak moždanog udara kada dolazi do aktivacije belih krvnih loza i njihove interakcije sa trombocitima, te pokretanjem nizom događaja koji rezultiraju trombozom. Neutrofili luče brojne molekule, proteazu, katepsin G, prave i ekstracelularnu mrežu u kojoj se nalaze histoni koji aktiviraju trombocite i pokreću kaskadu stvaranja tromba (11).

1.2.2.2. Urinarna infekcija

Urinarne infekcije se dele na bolni ke i vanbolni ke gde i jedne i druge mogu biti simptomatske i asimptomatske. Simptomatske infekcije podrazumevaju postojanje dizuri nih tegoba, a u sedimentu urina tada je prisutan ve i broj neutrofila, kao i varijabilni broj eritrocita. Asimptomatska bakteriurija je eš a kod starijih osoba i kod osoba ženskog pola i zna i odsustvo simptoma kod bolesnika sa registrovanim prisustvom više od 100000 bakterija u mililitru urina uz mirne parametre inflamacije. Le i se u posebnim indikacijama, uvek kod trudnica i bolesnika sa morfološkom lezijom urinarnog trakta (7, 12, 13).

Patogeneza urinarne infekcije

Do urinarne infekcije dolazi kada patogenost bakterije nadja a odbrambene mehanizme doma ina. Naj eš i put prodora patogena je ascendentni, preko uretre. Urin ima nisku pH vrednost i prisustvo uree protektivno deluje tako što spre ava rast bakterija, dok urin dijabeti ara sadrži glukozu što predstavlja pogodan medijum za razvoj infekcije. Mehani ki faktor je ipak jedan od najvažnijih za nastanak same infekcije kada je opstrukcija redovnog i dovoljnog pražnjenja bešike izazvana nekim od faktora kao što su kalkulusi, striktura uretre, tumori, hiperplazija prostate. Sve navedeno ostavlja prostor za razmnožavanje bakterija u urinu. Istim mehanizmom deluju i neurološke bolesti gde postoji neadekvatno pražnjenje bešike, dok kalkulusi u bubregu i vezikoureteralni refluks eš e dovode do infekcije gornjih partija urinarnog trakta (7,12,13).

Uzro nici urinarne infekcije

U 80% slu ajeva kod pacijenata koji nemaju plasiran urinarni kateter uzro nici su Gram negativne bakterije, me u kojima je naj eš i *E. Coli* i *Proteus spp.*, karakteristi ne po tome što imaju fimbrije kojima se vezuju za receptore epitela, a sojevi koji izazivaju upalni proces u gornjim partijama urinarnog sistema poseduju sposobnost produkcije hemolizina i aerobaktina, supstanci koje su rezistentne na antibakterijsko dejstvo seruma (7,12,13).

Faktori rizika za nastanak urinarne infekcije

Faktorom rizika za urinarnu infekciju smatra se ženski pol zbog kratke uretre i anatomske blizine anusa, te lakšoj kolonizaciji iste. Faktor rizika je i opstrukcija mokra nih puteva kalkulusom, uve anom prostatom, tumorom. Neurogena disfunkcija mokra ne bešike tako e predstavlja rizikofaktor za razvoj infekcije i dešava se kod multiple skleroze, oboljenja ki mene moždine, dijabetes melitusa. Kao predisponiraju i faktor za infekcije urinarnog trakta treba pomenuti i genetski faktor kojim je odre en broj receptora na elijama epitela, te se može govoriti o sklonosti ka eš im infekcijama urotrakta (7,12,13).

Klini ka slika urinarne infekcije

Naj eš e manifestacije urinarne infekcije su dizuri ne tegobe: bol, peckanje pri mokrenju, u estalo mokrenje, urgencija mokrenja. Sve navedeno se javlja usled inflamacije uretre. Hematurija se neretko javlja usled ošte enja endotela mokra ne bešike. Starije osobe i dijabeti ari su skloni bržem širenju infekcije na gornje partije urinarnog trakta. Isto se dešava i kod nele enog cistitisa. Simptomi upalnog procesa gornjih partija urinarnog trakta su jeza, groznica, drhtavica, bol u lumbalnoj loži, muka, povra anje, povišena telesna temperatura (7,12,13).

Postavljanje dijagnoze i terapija urinarne infekcije

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, pregleda, klini ke slike, citobiohemijskog pregleda urina gde se registruje bakteriurija, piurija, ponekad i hematurija. U slu aju da postoji sumnja na infekciju koja se proširila na bubrege, potrebno je uraditi ultrazvu ni pregled abdomena. Terapija urinarne infekcije je kauzalna, antibiotska prema antibiogramu urinokulture i simptomatska (7,12,13).

Urinarna infekcija kod bolesnika sa plasiranim urinarnim kateterom

Bakterije koje izazivaju urinarne infekcije povezane sa plasiranim urinarnim kateterom su obi no rezistentne na mnoge antibiotike, naj eš e su iz roda *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*. I u ovim slu ajevima se infekcije eš e javljaju u žena zbog kratke uretre, a faktori rizika ovde su i dužina kateterizacije, težina osnovnog oboljenja, greške pri nezi bolesnika. Bakterije ulaze na spoju katetera i urin kese i za 24-72 h dolaze ascendentnim putem u mokra nu bešiku.

Crevna flora kolonizuje perianalnu i periuretralnu regiju, pa bakterije i na ovaj način dospevaju u mokraćnu bežiku, tako i ascendentno. Sa unutrašnje strane katetera se stvara biofilm koji osim bakterija i njihovog glikokaliksa sadrži i proteine i soli urina što čini veoma pogodnu sredinu za razmnožavanje ovih mikroorganizama. I pored preduzetih mera dobre i savesne nege pacijenta, kod većine nakon nedelju dana dolazi do stvaranja biofilma i kolonizacije katetera bakterijama, a dve nedelje od plasiranja urinarnog katetera dolazi do razvoja infekcije urinarnog trakta. Simptomi infekcije urinarnog trakta kod pacijenata koji imaju kateter su manje izraženi, mogu biti i veoma diskretni, a često može postojati infekcija bez povišene telesne temperature. U estala kateterizacija bežike smanjuje šansu za nastanak infekcije i značajno redukuje pojavu infekcije u odnosu na kontinuirano prisustvo katetera (7, 13).

1.2.2.3. Pneumonija

Pneumonija predstavlja zapaljenje plućnog parenhima, alveola i intersticijuma. Najvažnija je podela na vanbolničke i bolničke ili nozokomijalne pneumonije. Nozokomijalna pneumonija je akutna upala donjih respiratornih puteva koja se razvije nakon 48 sati od prijema u bolnicu, bez znakova ovog oboljenja pri samom prijemu. Smatra se ranom nozokomijalnom pneumonijom ako se razvije unutar četiri dana od prijema pacijenta, odnosno kasnom, ako se simptomi razviju nakon petog dana hospitalizacije. Posebna podvrsta ovih pneumonija je ona koja se javlja kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji gde se simptomi jave 48-72 sata nakon intubacije. Pneumonije se još dele u odnosu na tok bolesti, prema vremenu mogu biti akutne, subakutne i hronične, kao i prema RTG nalazu kada se opisuju kao intersticijalne, lobarne, segmentne ili bronhopneumonije (7,12,13,14,15).

Epidemiologija pneumonije kao bolničke infekcije

Nozokomijalna pneumonija je druga najčešća intrahospitalna infekcija čini 13-19% svih nozokomijalnih infekcija, a prema podacima meta-analize iz 2018. godine prevalenca bolničke pneumonije kod pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara varira u širokom opsegu od 1,4 do 57% slučajeva, predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika, povećavajući i mortalitet čak tri puta (14, 15).

Faktori rizika za nastanak pneumonije

Starija životna dob, naročito preko 70 godina, predstavlja svakako faktor rizika za nastanak bolničke pneumonije, kao i malnutricija, metabolička acidoza, kortikosteroidna, imunosupresivna terapija i sva druga stanja koja smanjuju otpornost domaćina na infekcije uopšte. Najčešće se javlja kod imunokompromitovanih, intubiranih i granulocitopenih pacijenata i kod pacijenata sa disfagijom i prisustvom nazogastrične sonde. Hronične bolesti poput dijabetes melitusa i hronične bubrežne insuficijencije također imaju veliki značaj u nastanku ove somatske komplikacije, kao i štetne navike poput zloupotrebe duvana i alkohola. Važno je pomenuti i hronične bolesti pluća od kojih je najznačajnija hronična opstruktivna bolest pluća, koje dovode do lakšeg nastanka bronhopneumonije. Poremećaj stanja svesti je jedan od takođe bitnih faktora koji otvara put razvoju pneumonije, naročito komatozno izmenjeno stanje svesti. Sedativi dovode do smanjene funkcije epiglotisa, te olakšavaju put prodiranja uzročnika pneumonije u respiratorni trakt, dok sama endotrahealna intubacija 20 puta povećava rizik od nastanka nozokomijalne pneumonije (7, 13).

Uzročnici bolničke pneumonije

Uzročnici nozokomijalne pneumonije mogu biti endogene bakterije ili one koje se prenesu sa osoblja ili drugih pacijenata. To su uglavnom Gram negativne bakterije koje kolonizuju farinks pacijenata: *E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas*. *Staphylococcus aureus* izaziva 40% nozokomijalnih pneumonija, naročito kod pacijenata sa neurotraumom. Kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji najčešći uzročnici pneumonije su: *Pseudomonas aeruginosa*, meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Proteus Mirabilis*. *Streptococcus pneumoniae* je retko uzročnik pneumonije kod pacijenata koji su duže od četiri dana hospitalizovani, a jedan je od najčešćih uzročnika vanbolničkih pneumonija uz *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Haemophilus influenzae* (7, 12, 13).

Patogeneza i postavljanje dijagnoze bolničke pneumonije

Do razvoja ove vrste pneumonije može doći na različite načine: respiratornim putem prenošenja uzročnika, aspiracijom ili sistemski, u sklopu sepse. Na nozokomijalnu pneumoniju se sumnja kod pacijenata kod kojih dolazi do porasta telesne temperature, dispneje, kašlja, malaksalosti, smanjenja apetita, auskultatornih znakova zastoja sekreta u plućima, porasta markera

inflamacije, leukocitoze sa predominacijom neutrofila u leukocitarnoj formuli, pada parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi. RTG plu a pokazuje infiltraciju plu nog parenhima (7, 13).

Aspiraciona pneumonija

Aspiraciona pneumonija je esta kod pacijenata sa smetnjama gutanja i poreme enim stanjem svesti. Može se aspirirati želuda ni sadržaj, ostaci hrane, a pneumonija može biti i rezultat aspiriranja sadržaja iz usne duplje koja je kolonizovana aerobnom i anaerobnom florom. Orofaringealni sekret se i kod zdravih ljudi u manjoj koli ini aspirira tokom spavanja, a kod poreme aja stanja svesti koli ina sadržaja koji se aspirira se pove ava. *Streptococcus viridans* je najzastupljenija bakterija flore usne duplje što se menja kod teško obolelih pacijenata iju usnu duplju naseljavaju dominantno Gram negativne bakterije. Do promene sastava flore usne duplje dolazi kod pacijenata kod kojih je zbog prirode bolesti smanjeno prirodno iš enje usne duplje (gutanje, žvakanje, pri anje). Aspiraciona nozokomijalna pneumonija le i se cefalosporinima tre e generacije (13).

Terapija nozokomijalnih pneumonija

U terapiji nozokomijalnih pneumonija koristi se simptomatska i kauzalna terapija: cefalosporini tre e generacije, piperacilin-tazobaktam, imipenem. Ako je u pitanju infekcija *Staphylococcus aureusom* u terapiju se dodaje i vankomicin. Kauzalna terapija je esto empirijska na osnovu pretpostavljenog uzro nika (7,13).

1.2.2.4. Enterokolitis izazvan *Clostridium difficile* infekcijom

Kod 30% pacijenata koji su tokom hospitalizacije le ni antibiotskom terapijom registruje se dijarealni sindrom. Sistemska primena antibiotika dovodi do redukcije normalne crevne flore i porasta koncentracije ugljenih hidrata što spre ava resorpciju vode i izaziva prolivaste stolice. Naj eš i uzro nik nozokomijalnog dijarealnog sindroma i dijarealnog sindroma povezanog sa upotrebom antibiotika je *Clostridium difficile*. Širom sveta u estalost ovog oboljenja se pove ava, u nekim delovima Nema ke iznosi 5-20 slu ajeva na 100.000 pacijenata, dok u Severnoj Americi iznosi i do 100 slu ajeva na 100.000 pacijenata koji su hospitalizovani i le ni antibiotskom terapijom. Petog do desetog dana od po etka antibiotske terapije obi no

dolazi do prvih simptoma *Clostridium difficile* izazvanog enterokolitisa, mada se nekad prvi simptomi javljaju i deset nedelja nakon završene antibiotske terapije. Naj eš e se u vezu sa *Clostridium difficile* izazvanim dijarealnim sindromom dovode u vezu slede i antibiotici: cefalosporini, eritromicin, azitromicin, klindamicin (7, 13, 16).

Uzro nik pseudomembranoznog kolitisa

Clostridium difficile je sporogeni, Gram pozitivni, anaerobni bacil koji je prvi put opisan u crevnoj flori zdravog neonatusa 1935. godine. Postoje patogeni i apatogeni sojevi gde je patogenost povezana sa patogenim lokusom i produkcijom enterotoksina A i citotoksina B. Kada se fiziološka crevna flora naruši, pomenuta bakterija po inje da se razmnožava i lu i toksine A i B koji predstavljaju egzotoksine koji dovode do nekroze površnog epitela creva, stvaranja fibrinskih naslaga sa posledicijom infiltracijom zapaljenskih elija. Sve to vremenom dovodi do napredovanja nekroze i može rezultirati i perforacijom creva. Naziv pseudomembranozni kolitis poti e od pseudomembrana koje su predstavljene fibrinskim naslagama i elijskim infiltratom na nekroti noj crevnoj površini (16).

Faktori rizika za nastanak enterokolitisa izazvanog *Clostridium difficile* infekcijom

Osnovni faktor rizika je primena antibiotske terapije gde se u oko 60% slu ajeva simptomi oboljenja jave u prve etiri nedelje od po etka koriš enja antibiotika. Antibiotici poput klindamicina, hinolona, cefalosporina, kombinacije amoksicilin/klavulonska kiselina imaju ve i potencijal za izazivanje enterokolitisa uzrokovanog *Clostridium difficile* infekcijom od na primer, tetraciklina. U ostale faktore rizika se ubrajaju starija životna dob (preko 65 godina), primena inhibitora protonske pumpe, imunosupresivna terapija, imunokompromitovana stanja pacijenata, hroni ne inflamatorne bolesti creva i drugi komorbiditeti (13, 16).

Klini ka slika enterokolitisa izazvanog *Clostridium difficile* infekcijom

Kada govorimo o klini koj prezentaciji bolesti, treba pomenuti da se simptomi kre u u opsegu od potpuno blagih koji su posledica manje iritacije creva, pa sve do pune klini ke slike pseudomembranoznog kolitisa sa tipnim endoskopskim nalazom. Prolivaste stolice u okviru ovog oboljenja mogu se javljati i više od deset dnevno, obi no su sluzave, retko i sa primesama krvi, slatkastog mirisa, a u okviru infekcije dolazi i do povišene telesne temperature (13,16).

Retko, bolest može da ima i fulminantan tok kada dolazi do pojave toksinog megakolona, perforacije creva, sepse, pa i smrtnog ishoda. U slučaju dužeg trajanja prolivastih stolica može doći i do hipoalbuminemije, enteropatija usled gubitka proteina i drugih komplikacija. Fizikalnim pregledom može se palpirati distendirani kolon sa leve strane uz umerenu bolnost (13,16).

Dijagnoza i lečenje kolitisa izazvanog *Clostridium difficile* infekcijom

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom, anamnezom i analizom uzorka stolice na prisustvo toksina A i B *Clostridium difficile*. Opravdano je testiranje jedino osoba koje su razvile simptome infekcije, a retestiranje nakon terapije i kliničkog poboljšanja obično nije potrebno.

Terapija podrazumeva primenu simptomatske i kauzalne terapije. Najpre je indikovano ukinuti antibiotsku terapiju ukoliko se radi o lekovima koji su povezani sa pojavom enterokolitisa izazvanog *Clostridium difficile* toksinima ili zameniti antibiotike drugim koji su manjeg potencijala za izazivanje ove infekcije. Isto važi i za inhibitore protonske pumpe. Neophodno je rehidrirati pacijenta sa dijarealnim sindromom i korigovati eventualni poslednji nastali elektrolitski disbalans. Po važenju internacionalnim vodičima, kauzalna terapija se usklađuje sa težinom oboljenja, gde postoji razlika u pristupu jednostavnijoj, težoj i komplikovanoj kliničkoj slici. Teška infekcija znači leukocitozu preko 15×10^9 , hipoalbuminemiju ispod 30 g/l, povišene vrednosti kreatinina. Protokol za teške infekcije se sprovodi i kada postoje dodatni faktori rizika, kao što su starost preko 65 godina, pacijenti na hemodijalizi, relapsi infekcija i ostali teški komorbiditeti. Kod lakših oblika infekcija, lečenje se obično započinje oralnom primenom metronidazola, a kod težih oblika, prvi lek izbora je oralna primena vankomicina, a u komplikovanim slučajevima se uz vankomicin peroralno ordinira i metronidazol venoski, dok perforacija creva, ileus i toksinog megakolon zahtevaju hiruršku intervenciju (13, 16).

1.2.2.5. Duboka venska tromboza i plućna tromboembolija

Venski tromboembolizam predstavlja životno ugrožavajuću somatsku komplikaciju moždanog udara i podrazumeva kombinaciju duboke venske tromboze i plućnog embolizma. Duboka venska tromboza (DVT) predstavlja formiranje krvnog ugruška u dubokim venama nogu (u 50% slučajeva u proksimalnim venama: ilijaka, femoralna, poplitealna) ili male karlice (prostatične, pelvične vene), ređe u venama gornjih ekstremiteta (uglavnom kod intravenskih

uživalaca narkotika). Kada se deo tromba odvoji od trombotične mase dolazi do šupljina desnog srca, te posledično i do plućne vaskulature što predstavlja plućnu tromboemboliju.

Dakle, plućni tromboembolizam je opstrukcija plućnog vaskularnog stabla trombom koji nastaje u venama različitih lokalizacija (najčešće u venama donjih ekstremiteta, male karlice, ređe u gornjih ekstremiteta). Plućni embolizam ima širok spektar težine kliničke slike, od sasvim blagih simptoma do srčanog zastoja (17,18).

Epidemiologija venskog tromboembolizma

U Americi od dva miliona registrovanih DVT, 500-600.000 ima plućnu emboliju, te se procenjuje incidenca 100-200 slučajeva na 100.000 ljudi i predstavlja treći i najčešći uzrok smrti od kardiovaskularnih oboljenja u SAD-u. Poslednjih godina raste broj prijavljenih slučajeva što se može dovesti u vezu sa senzitivnijim metodama dijagnostike. Mortalitet unutar tri meseca nakon plućne tromboembolije se po nekim izvorima literature procenjuje i do 17%, a dugoročni mortalitet na 24% (17, 18).

Distribucija u odnosu na pol govori u prilog češćem javljanju kod muškaraca (19).

Faktori rizika za nastanak venskog tromboembolizma

Faktori rizika se grubo mogu podeliti na nasledne i stečene. Nasledni faktori se odnose na poremećaje koagulacionog sistema. Najčešće su mutacije gena za faktor V Leiden i protrombin, gde je za homozigote 40 puta veći rizik od venskog tromboembolizma u odnosu na heterozigotne nosioce mutiranih alela. Pored navedenog, važan je i deficit proteina C i S, hiperhomocisteinemija i deficit antitrombina. Stečeni faktori podrazumevaju spoljašnje faktore, komorbidna stanja, medicinske procedure. Iako granica između njih nije tako oštra, ipak treba razlikovati stečene faktore koji trenutno povećavaju rizik od venskog tromboembolizma i one koji privremeno dovode do povećanja rizika (17-19).

Rizikofaktori za koje možemo reći da privremeno povećavaju rizik od venskog tromboembolizma su svakako trudnoća, aktivna onkološka bolest, imobilizacija, operativni zahvati, uvođenje venskih katetera. Sa druge strane, faktori koji na duži vremenski period povećavaju rizik od venskog tromboembolizma ili pak trajno predstavljaju rizik za isti su: starost, pušenje, prethodni venski tromboembolizam, antifosfolipidni sindrom, reumatske

bolesti, gojaznost i drugo. Jasno je da kombinacija faktora rizika zna i višestruko povećan rizik od ove ozbiljne somatske komplikacije (19).

Onkološka i ortopedska hirurgija predstavljaju poseban rizik za venski tromboembolizam (VTE) što zbog direktne povrede vena, tako i zbog imobilizacije i inflamacije. Imobilizacija predstavlja nezavisan faktor rizika, a do nje dolazi zbog pomenutih operacija, ali se imobilizacijom smatra i pasivan položaj pacijenata u postelji koji su teškog opšteg stanja, plegi njih ekstremiteta, poremećenog stanja svesti. Uvođenje katetera u venski sistem je rizikofaktor za VTE zbog pokretanja koagulacione kaskade. Trudnoća, hormonska supstitucija i oralna kontracepcija povećavaju šansu za nastanak trombotičnih masa. Onkološki bolesnici pripadaju grupi bolesnika sa hiperkoagulabilnim stanjima kada postoji složeno dejstvo samog tumora (sekrecija prokoagulabilnih faktora, citokini koji oštećuju endotel) i na primer, hemioterapije koja se dovodi u vezu sa oštećenjem endotela krvnih sudova što sve pokreće koagulacionu kaskadu i dovodi do arterijske i venske tromboze, te jedan pacijent može razviti ishemijski moždani udar i komplikaciju u vidu venske tromboze. Adenokarcinomi su više od svih tipova karcinoma povezani sa VTE. Gojaznost, autoimune bolesti, proširene vene kod starijih bolesnika predstavljaju faktore rizika za VTE. Sa starenjem se smanjuje produkcija cirkulatornih antikoagulantnih faktora, proteina C i S, te je prema jednom istraživanju incidenca DVT kod osoba starosti 40-49 godina 17 na 100.000, a za starosnu dob od 70-79 godina iznosi 232 na 100.000 bolesnika (12, 17, 18, 19).

Ipak, najjači faktor rizika za VTE je prethodni VTE, čak i pod terapijom oralnim antikoagulantnim lekovima gde se na petogodišnjem nivou rizik od recidiva povećava na 25% (12, 19).

Klinička slika i postavljanje dijagnoze duboke venske tromboze

Patofiziološki mehanizam nastanka tromba objasnio je Rudolph Virchow 1856. godine, a sastoji se iz tri koraka: venska staza, oštećenje endotela i hiperkoagulabilnost. Pacijenti nakon moždanog udara često su vezani za postelju, a ako to stanje traje duže od tri dana, često dolazi i do otoka pareti nog ekstremiteta što prema Wellsovom skoru povećava mogućnost nastajanja DVT. DVT se uglavnom dešava u dubokim venama donjih ekstremiteta, te je noga koja je zahvaćena bolna, otečena, topla. Karakterističan je klinički znak bolnosti prilikom dorzifleksije stopala (12, 17).

Pored kliničke slike, algoritam dijagnostikovanja DVT podrazumeva i određivanje kvantitativne vrednosti D - dimera, a potom i kompresivna ultrasonografija vena donjih ekstremiteta. Dijagnoza se uglavnom postavlja dupleksom vena donjih ekstremiteta, dok venografija predstavlja invazivan metod (12, 17, 18, 19).

Patogeneza i klinička slika plućne tromboembolije

Tromb od izvoršta putuje kroz donju šuplju venu do desne komore srca i potom dolazi do plućnih arterija gde vrši opstrukciju povećavajući i otpor protoka krvi kroz plućnu cirkulaciju što opterećuje desno srce. Opterećenost više od 50% cirkulacije dovodi do plućne hipertenzije što vodi u srčanu insuficijenciju. Embolus ne deluje samo mehanički, već dovodi i do lučenja histamina, serotonina i prostaglandina, te vazokonstrukcije u plućima i još većeg opterećenja desnog srca. Infarkti pluća su retki s obzirom da je parenhim pluća snabdeven kiseonikom sa tri strane: plućna cirkulacija, bronhijalna cirkulacija i disajni putevi. Rekurentne plućne embolije dovode do progresivne plućne hipertenzije i *cor pulmonale*.

Klinička slika zavisi od toga koliko je opsežna plućna embolija, najčešći simptomi su dispneja, bol u grudima, hemoptizije, sinkopa (12, 19).

Postavljanje dijagnoze plućne tromboembolije

Kada se postavi sumnja na plućnu tromboemboliju (PTE), sledi dijagnostički postupak kojim se potvrđuje dijagnoza. Na EKG zapisu može se registrovati tahikardija, skretanje osovine u desno sa nalazom S zupca u I odvodu i Q zupca u III odvodu, čest nalaz je i blok desne grane Hisovog snopa, *p pulmonale* (12).

Analizom arterijskih gasnih analiza registruje se hipoksemija, blaga akutna respiratorna alkalozna, snižen parcijalni pritisak ugljen dioksida, povišen pH. RTG pluća i srca može biti urednog nalaza, ali se mogu videti i plućne atelektaze. CT angiografija pluća predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze plućne tromboembolije. Laboratorijski nalazi su nespecifični. D dimer je povišen kod 25% pacijenata sa plućnom tromboembolijom, vrednost predviđanja je negativna u 98% slučajeva. D dimer nije potvrđen kao standard za potvrđivanje dijagnoze (12,17,18,19,20).

Terapija i profilaksa duboke venske tromboze i plućne tromboembolije

U terapiji se pored inhibitora vitamin K zavisnih faktora koagulacije koriste i novi antikoagulantni lekovi koji su inhibitori samo jednog faktora koagulacione kaskade: dabigatran- inhibiše faktor II (protrombin), rivaroksaban i apixaban- inhibitori faktora Xa. Prednost je što ne zahteva prethodnu terapijskog opsega, imaju predvidivu farmakokinetiku i farmakodinamiku, kratak poluvek eliminacije i manje interakcija sa lekovima i hranom (17). U profilaktičke svrhe kod imobilisanih pacijenata koristi se niskomolekularni heparin, rani rehabilitacioni tretman, maksimalno smanjenje trajanja imobilizacije (12). DVT se kod nekih pacijenata komplikuje post-trombotičnim sindromom koji podrazumeva hronični bol ekstremiteta koji je bio zahvaćen, kao i oticanje istog i pojavu kožnih ulceracija što sve utiče na kvalitet života i oporavak pacijenta. Navodi se da su posebno ugroženi pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, onkološki bolesnici i pacijenti sa trombofilijom (20).

1.2.2.6. Infarkt miokarda

Aterotromboza predstavlja sistemski proces i nije neobično da se kod istog bolesnika dešavaju manifestacije koronarne i cerebrovaskularne bolesti. Udružena koronarna i uznapredovala aterosklerotska bolest arterija endokranijuma uglavnom se dešavaju kod starijih pacijenata sa komorbiditetima u vidu hipertenzije, atrijalne fibrilacije, dijabetes melitusa. Prognoza kod bolesnika sa infarktom miokarda je nepovoljnija za bolesnike sa prethodnim cerebrovaskularnim oboljenjima, te je kod njih veća i ponavljanje cerebrovaskularnih incidenata, kako ishemijskih, tako i hemoragijskih. Akutni koronarni sindrom je česta komplikacija (oko 6%) akutnog moždanog udara i dešava se često i u prvih tri dana od početka hospitalizacije sa lošim uticajem na ishod bolesti u celini i visokim mortalitetom. Godišnji rizik od nastanka infarkta miokarda nakon moždanog udara je oko 2% čak i posle tri godine (21). U prilog tome koliko je važno pratiti kardijalni status bolesnika u akutnoj fazi moždanog udara govori i podatak da samo oko 30% bolesnika prijavljuje bol u grudima kao znak infarkta miokarda kako zbog izmenjenog stanja svesti usled moždanog udara, tako i zbog izmenjenog kognitivnog statusa i smetnji govora. Iz navedenog zaključujemo da je važno kod ovakvih bolesnika pratiti elektrokardiografski zapis i po potrebi kardiospecifične enzime uz napomenu da vrednosti troponina mogu biti povišene i kod starih osoba, dijabetičara, osoba sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, velikim teritorijalnim infarktima mozga. Najčešće videne promene u elektrokardiografskom zapisu su produžen QT interval, ST elevacija/denivelacija, inverzija T talasa (12, 21, 22).

Patofiziologija i patogeneza infarkta miokarda

Aterosklerotska bolest koronarnih arterija podrazumeva segmentno suženje arterija aterosklerotskim plakom koji se sastoji iz proliferisanih glatkomišnih elija intime, lipidske naslage i fibroznog plaka. Do formiranja plaka dolazi kada faktor, na primer hipertenzija, ošteti endotel krvnog suda, potom se oslobode faktori rasta koji utiču na proliferaciju glatkomišnog sloja arterije i taloženja masti što rezultira suženjem lumena krvnog suda, a ukoliko dođe do ruptуре plaka na tom mestu dolazi do tromboze i moguće okluzije.

Infarkt miokarda podrazumeva nekrozu miokarda čija opsežnost zavisi od brzine nastanka okluzije krvnog suda i stanja kolateralnog krvotoka. Formiranje tromba i okluzija koronarne arterije dovodi do transmuralnog infarkta miokarda sa ST elevacijom, STEMI infarkt, dok se u manjem procentu javlja non-STEMI infarkt (12, 21,22).

Faktori rizika za nastanak infarkta miokarda

Starost je jedan od najvažnijih faktora rizika koji se povećava nakon pedesete godine života. U odnosu na pol, do pedesete godine je distribucija oboljenja na štetu muškaraca, dok se protektivni efekat polnih hormona žene gubi u menopauzi, te se distribucija u odnosu na pol lagano izjednačava sa starenjem. Hipertenzija je važan faktor rizika, kao i gojaznost i pušenje, primena oralne kontracepcije. Hiperlipidemija i odnos LDL/HDL veći od 4 prema 1 predstavlja značajnu predispoziciju za infarkt miokarda. Dijabetes melitus je takođe značajan u nastanku koronarne bolesti i kod muškaraca povećava uestalost za pedeset procenata, dok kod žena to iznosi gotovo 100% veću uestalost u odnosu na žene koje nemaju dijabetes melitus (12).

Simptomi i postavljanje dijagnoze infarkta miokarda

Jedan od glavnih simptoma je bol u grudima, preznojavaње, dispnea, a u slučaju opsežnih infarkta hipotenzija, tahikardija. Auskultatorno se može registrovati novonastali sistolni šum, a na EKG zapisu ST elevacija ili denivelacija nakon čega sledi formiranje Q zupca i inverzija T talasa. U laboratorijskim nalazima potrebno je prekontrolisati nivo kardiospecifičnih enzima (CK, LDH, AST) i miokardnih proteina (troponin HS). Komplikacije infarkta miokarda su brojne: aritmije, mitralna regurgitacija, ruptura miokarda i kardiogeni šok, aneurizmatičko proširenje komore, srčana insuficijencija ako je nekrozom zahvaćeno 30% miokarda, a ako je zahvaćeno i više može doći do kardiogenog šoka (12).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Polaze i od dobro poznate činjenice da je moždani udar oboljenje visokog mortaliteta i uzrok značajnog procenta invaliditeta širom sveta, nameće se potreba za kvalitetnijom prevencijom i sveobuhvatnim lečenjem ovog oboljenja, što je poslednjih decenija i rezultiralo unapređenjem na polju rane dijagnostike i lečenja, pogotovo ishemijskog moždanog udara. Uvidom u literaturne podatke jasno je da su somatske komplikacije i dalje značajno prisutne u akutnoj fazi moždanog udara, kao i da se njihova učestalost nije značajno menjala decenijama unazad, što predstavlja poražavajuću činjenicu, jer napredak u lečenju samog moždanog udara nije adekvatno praćen unapređenjem prevencije, rane dijagnostike pa i samog lečenja somatskih komplikacija. Pri tome konfliktan karakter dosadašnjih rezultata istraživanja ostavlja prostor i nameće potrebu za daljim istraživanjima u ovoj značajnoj oblasti medicine. Pri tome, do danas, na teritoriji naše zemlje, ni jedana od somatskih komplikacija, sa posebnim osvrtom na faktore rizika i uticaj na ishod moždanog udara nije bila predmet naučno-istraživačkog rada.

Polaze i od navedenih činjenica, ovo istraživanje je osmišljeno sa ciljem da se upozori na veliku učestalost somatskih komplikacija i njihov značaj na ishod moždanog udara, kao i da se definišu njihovi prediktori, koje bi poznavanje svakako značilo u identifikaciji potencijalnih visokorizičnih pacijenata, što bi moglo da definiše i prvi korak u prevenciji ili tretmanu somatskih komplikacija, a što bi unapredilo tok i prognozu moždanog udara.

2.1. Ciljevi

1. Utvrditi učestalost pacijenata koji u akutnoj fazi moždanog udara imaju somatske komplikacije.
2. Utvrditi učestalost svake pojedinačne somatske komplikacije: pneumonija, urinarne infekcije, duboka venska tromboza, tromboembolija pluća, dijarealni sindrom i akutni koronarni sindrom.
3. Utvrditi potencijalne faktore rizika za nastanak svake pojedinačne somatske komplikacije.

4. Utvrditi uticaj somatskih komplikacija na ishod bolesti kroz njihovu povezanost sa funkcionalnim statusom, dužinom hospitalizacije i mortalitetom pacijenata.

2.2. Hipoteze

1. Kod pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara le enih u intrahospitalnim uslovima, postoji visoka incidenca somatskih komplikacija koja iznosi oko 50%.
2. Naj eš e somatske komplikacije su urinarne infekcije i pneumonije.
3. Somatske komplikacije u akutnoj fazi moždanog udara signifikantno su povezane sa ranijim somatskim bolestima, vrstom moždanog udara, veli inom i lokalizacijom cerebralne lezije, neurološkim, funkcionalnim i psihi kim statusom pacijenta.
4. Somatske komplikacije imaju signifikantan negativni efekat na ishod moždanog udara.

3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

3.1. Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivno, tokom godinu dana, a obuhvatilo je 403 konsekutivno hospitalizovanih pacijenata na Klinici za neurologiju, Klinički centar Vojvodine, starijih od 18 godina, sa dijagnozom klinički manifestnog akutnog moždanog udara, bez obzira na vrstu moždanog udara i težinu neurološkog deficita, koji su zadovoljili inkluzivne kriterijume.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe, pri čemu su prvu grupu sačinjavali pacijenti kod kojih je registrovana jedna ili više somatskih komplikacija (n = 162), a drugu su činili pacijenti koji nisu imali somatske komplikacije (n = 241).

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u istraživanje bili su:

- ✓ Klinički manifestni moždani udar (ishemijski ili hemoragijski) kod pacijenata starijih od 18 godina, koji je tokom hospitalizacije verifikovan kompjuterizovanom tomografijom (CT) mozga i/ili magnetnom rezonancom (MR) mozga.

Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz istraživanja bili su:

- ✓ Pacijenti kod kojih je verifikovana pneumonija ili urinarna infekcija, sepsa, ili dijarealni sindrom u toku prvih 48 časova od prijema na hospitalno lečenje
- ✓ Pacijenti sa verifikovanom dubokom venskom trombozom na prijemu
- ✓ Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom registrovanim na prijemu
- ✓ Pacijenti koji su egzitali tokom prvih 48 časova od prijema na hospitalno lečenje zbog neuroloških komplikacija ili komorbiditeta
- ✓ Pacijenti u terminalnoj fazi malignih bolesti

3.2. Metode istraživanja

Prema ciljevima istraživanja, tokom evaluacije pacijenata registrovano je sledeće:
(upitnik i skale date su u prilogu doktorske teze):

- **Sociodemografske karakteristike:** pol, starost, porodični status, školska sprema, zaposlenost.
- **Lična anamneza:** raniji klinički manifestni moždani udar, kardiološka oboljenja, pulmološka oboljenja, bolesti urinarnog trakta, varikoziteti donjih ekstremiteta, prethodne epizode venskih tromboza, urođene ili stečene trombofilije, endokrinološke bolesti, hematološka oboljenja, sistemske ili autoimune bolesti, maligne bolesti, ranije prihvatljive bolesti, prethodne operacije, pacijent teže pokretan pre MU, štetne navike, ranija terapija.
- **Porodična anamneza:** u pravcu tromboza.
- **Karakteristike moždanog udara:** vrsta moždanog udara, etiopatogenetski mehanizam moždanog udara, lokalizacija lezije, veličina lezije.

Kod svih pacijenata karakteristike moždanog udara definisane su: kompjuterizovanom tomografijom (CT) mozga (inicijalna i kontrolna) i / ili magnetno rezonantnim imidžingom (MRI) i magnetno rezonantnom angiografijom (MRA) endokranijuma.

Kod svih pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom na inženje: ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata kod pacijenata, Dupleks skener karotidnih arterija i transkranijalni doppler vertebro- bazilarno sliva (TCD-VB sliva) kod pacijenata sa simptomatologijom poremećaja u cirkulaciji vertebro-bazilarnog sliva.

- **Neurološki status na prijemu i otpustu,** iskazan skorom Skale moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje, SAD (*National Institute of Health Stroke Scale*, NIHSS). NIHSS skala stepenovanjem ispituje stanje svesti, defekte vidnog polja, funkciju bulbomotora i facijalnog nerva, motorna i senzorna oštećenja, ataksiju, govornu funkciju i fenomen negleka. Predstavlja jednu od najčešće korišćenih skala u istraživanjima, ali i u svakodnevnom kliničkom radu. Skor se kreće od 0 do 42, sa najvećim skorom koji ukazuje na najteži neurološki deficit (4).
- **Funkcionalni status na prijemu i otpustu** - iskazan modifikovanom Rankin skalom (mRS), skala u prilogu. Modifikovana Rankin skala (mRS) se u svakodnevnoj klinici koja praktički koristi za merenje stepena onesposobljenosti i zavisnosti pacijenata u obavljanju

svakodnevnih aktivnosti me u pacijentima koji su preživeli moždani udar. Skala ima vrednosti od 0-6 (4).

- **Somatski status na prijemu**, uz registrovanje slede ih parametara: telesne temperature, telesne mase, kardiološkog statusa, sa nalazom elektrokardiološkog ispitivanja srca i vrednosti arterijske tenzije, pulmološkog statusa sa auskultatornim nalazom, registrovanjem varikoziteta na donjim ekstremitetima.
- **Laboratorijske analize krvi i urina na prijemu**: kod svih pacijenta na prijemu na injene su rutinske laboratorijske analize krvi: kompletna krvna slika, glikemija, urea, kreatinin, AST, ALT, gama-GT, elektroliti, koagulacija: APTT, PT (INR) i laboratorijska analiza urina.
- **Biohemijski parametri inflamacije na prijemu**: kod pacijenata sa znacima infektivnog sindroma na prijemu ura eni su C-reaktivni protein (CRP), a po potrebi i prokalcitonin.
- **Vrsta somatske komplikacije**, jedna ili više, u grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama, pri emu su kod tih pacijenata na injene sve neophodne laboratorijske analize i dijagnostičke metode (koje bi ina e predstavljale deo rutinskog dijagnostičkog postupka kod ovih pacijenata) koje su uz adekvatnu kliničku sliku bile relevantne za postavljenje dijagnoze i definisanje potencijalnih faktora rizika.
- **Somatske komplikacije**: registrovano je 6 naj eš ih somatskih komplikacija, koje su dijagnostički potvr ene kliničkom slikom i odgovaraju im dijagnostičkim postupkom.

- **Urinarna infekcija**: dijagnoza je potvr ena na osnovu registrovanja povišene telesne temperature, prisustvo urinarnog katetera, registrovanih dizurijih tegoba, pozitivan nalaz laboratorijske analize urina i urinokulture.

- **Pneumonija**: dijagnoza je potvr ena na osnovu registrovane povišene telesne temperature, auskultatornog nalaza, pneumonijom verifikovanom na RTG-u pluća, dijagnoza potvr ena od strane pulmologa.

- **Dijarealni sindrom**: dijagnoza je potvr ena na osnovu registrovane tri te ne, neformirane stolice sa eventualnim patološkim primesama, pozitivan nalaz koprokulture, registrovan pozitivan nalaz u stolici na toksin *Clostridium difficile A i B*.

- **Duboka venska tromboza:** dijagnoza je potvrđena na osnovu registrovanog edema ekstremiteta uz promenu boje kože, uz eventualnu bolnost ekstremiteta, potvrđeno od strane vaskularnog hirurga, potvrđeno dupleksom vena ispitivanih ekstremiteta.

- **Plu na tromboembolija:** dijagnoza je potvrđena na osnovu kliničke slike, promena na EKG-u, nalaza gasnih analiza, D - dimera, kompjuterizovanom angiografijom pluća, dupleksom vena donjih ekstremiteta.

- **Infarkt miokarda** - dijagnoza je potvrđena na osnovu kliničke slike, promene na EKG-u, povišenih vrednosti kardiospecifičnih enzima: izoenzima kreatin-fosfokinaze (CK-MB) i troponin I, potvrđeno od strane kardiologa.

- J) **Za verifikovanje dijagnoze** i sprovođenje najefikasnijeg lečenja za svaku od somatskih komplikacija, što je i inače deo rutinskog postupka pri lečenju somatskih komplikacija, konsultovan je nadležni konzilijarni specijalista (infektolog, pulmolog, vaskularni hirurg, kardiolog), koji nije upoznat sa ciljevima i hipotezama istraživanja.
- J) **Ta an dan hospitalizacije tokom kojeg je nastala somatska komplikacija**, terapija tokom hospitalizacije pre somatskih komplikacija, laboratorijske analize krvi i biohemijski pokazatelji inflamacije tokom somatskih komplikacija.
- J) **Ishod lečenja somatske komplikacije** na otpustu sa hospitalnog lečenja iskazan kroz jednu od sledećih opcija: izlečen, poboljššan ili letalni ishod, sa izražanim brojem bolesničkih dana.

3.3. Metode statističke obrade podataka

Podaci o svakom pacijentu od značaja za istraživanje prikupljeni su obrascima datim u prilogu. Dobijeni podaci verifikovani su od autora, grupisani, kodirani i uneti u posebno kreiranu bazu podataka. Tokom unosa vršena je dodatna validacija (logička kontrola) prikupljenih podataka. Statistička obrada izvršena je programom IBM Statistics, SPSS verzija 25.

Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara korišćene su standardne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi, aritmetička sredina (\bar{X}), standardna devijacija (SD), medijana, opseg vrednosti.

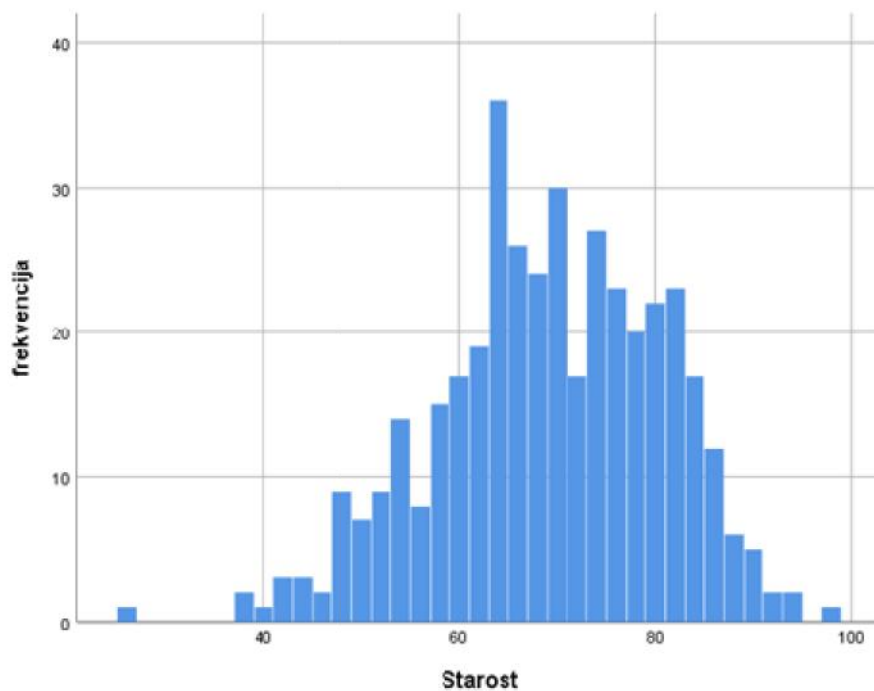
Za procenu statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata korišteni su testovi: Pearsonov hi-kvadrat test (za analizu razlika u učestalosti u dve grupe) i Mann-Whitney U test (zamena za t-test prilikom utvrđivanja razlike u broju bolesnih dana u grupama sa i bez somatskih komplikacija).

Normalnost distribucije varijabli utvrđivana je Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk testovima. Za utvrđivanje razlika u mRS i NIHSS na prijemu i otpustu u zavisnosti od prisustva somatskih komplikacija korišten je linearni mešoviti model. Procenjen je mešoviti linearni model sa slučajnim faktorom ispitanika i dva fiksna faktora. Fiksni ponovljeni faktor (unutar subjekata) bilo je merenje, sa dva nivoa (merenje na prijemu i na otpustu). Fiksni neponovljeni faktor (između subjekata) bilo je prisustvo somatskih komplikacija. Zavisna varijabla bila je vrednost NIHSS ili mRS. Za razliku od ostalih analiza, naredne dve su rađene u okruženju za statističku izradu u programu R. Multivarijantna logistička regresiona analiza korištena je za otkrivanje nezavisnih prediktora svake pojedinačne somatske komplikacije, odnosno ishoda bolesti, uz napomenu da su prediktori birani na osnovu nalaza u literaturi koja je navedena u ovom istraživanju. Kao zavisna varijabla korišten je podatak o pojavi somatske komplikacije, a kao nezavisna prediktori koji su na univarijantnim analizama pokazali statističku značajnost.

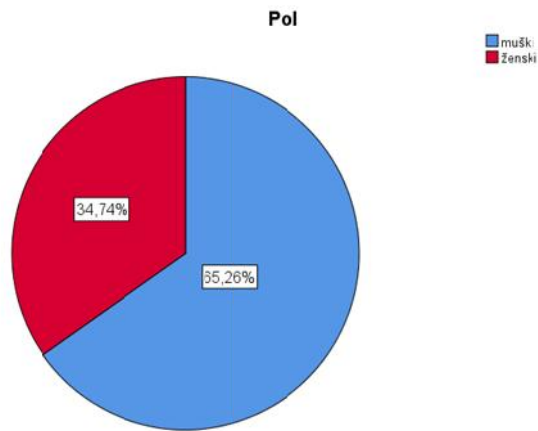
Dobijeni rezultati prikazani su tabelarno i grafički uz tekstualni komentar.

4. REZULTATI RADA

Analizom je obuhvaćeno 403 pacijenta koji su hospitalizovani zbog akutnog moždanog udara. Prosečna starost svih pacijenata iznosila je 68,65 (SD =11,5) godina, gde je najstariji pacijent imao 98, a najmlađi 26 godina. U odnosu na polnu distribuciju, muškaraca je bilo 263 (65,3%), a žena 140 (34,7%).

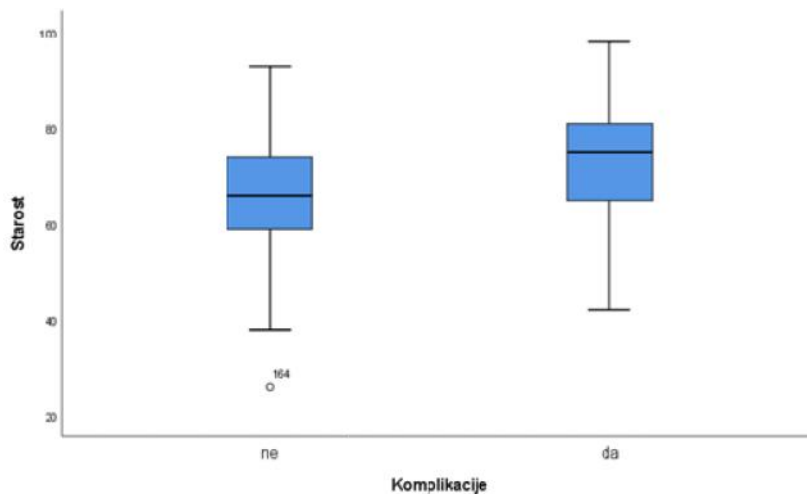


Grafikon 1. Starosna struktura pacijenata



Grafikon 2. Polna struktura pacijenata

Prose na starost pacijenata u grupi bez somatskih komplikacija je 65 godina (SD= 10,8), dok je prose na starost u grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama ve a i iznosi 72,92 godine (SD =11,2). Razlika u prose noj starosti izme u ove dve grupe pacijenata je statisti ki zna ajna, $t(401) = -6,414$; $p = 0,000$.



Grafikon 3. Starosna struktura pacijenata sa i bez somatskih komplikacija (SK)

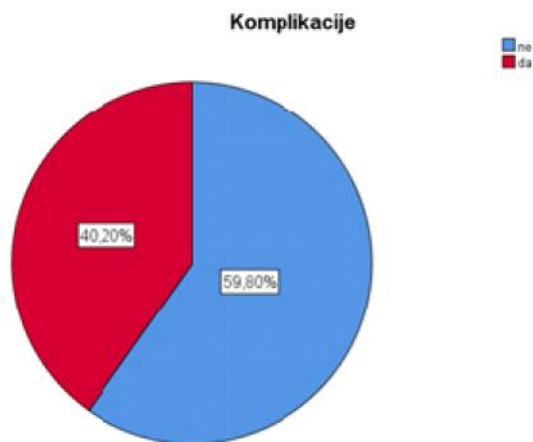
U grupi pacijenata bez somatskih komplikacija (SK) bilo je 167 (69,3%) muškaraca i 74 (30,7%) žene, dok je u grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama bilo 96 (59,3%) muškaraca i 66 (40,7%) žena. U grupi pacijenata sa SK žene su zastupljenije nego u grupi bez SK, dok je proporcija muškaraca manja u grupi sa SK nego u grupi bez SK. Ispitanici sa komplikacijama i oni bez njih se statistički značajno razlikuju po polu ($\chi^2(1, n = 403) = 3,872$; $p = 0,049$), ali je veličina efekta mala (Cramerovo $V = 0,103$).

U tabeli je prikazana polna struktura uzorka i u odnosu na to zastupljenost SK. U odnosu na ukupan broj muškaraca u uzorku, SK je imalo 36,5%, a u odnosu na ukupan broj žena, procenat onih sa SK je veći i iznosi 47,1%.

		Komplikacije		
		Ne	Da	Ukupno
Pol	Muški	N 167	96	263
		% 63,5%	36,5%	100,0%
	Ženski	N 74	66	140
		% 52,9%	47,1%	100,0%
Ukupno		N 241	162	403
		% 59,8%	40,2%	100,0%

Tabela 1. Polna distribucija pacijenata u odnosu na postojanje/nepostojanje SK

Od ukupnog broja pacijenata njih 241 nisu razvili somatske komplikacije, dok je kod 162 pacijenta (40,2%) registrovana jedna ili više komplikacija. Hipoteza o o ekivanoj incidenci somatskih komplikacija od 50% odstupa od dobijenih podataka, $\chi^2(1)=15,486$; $p<0,05$.



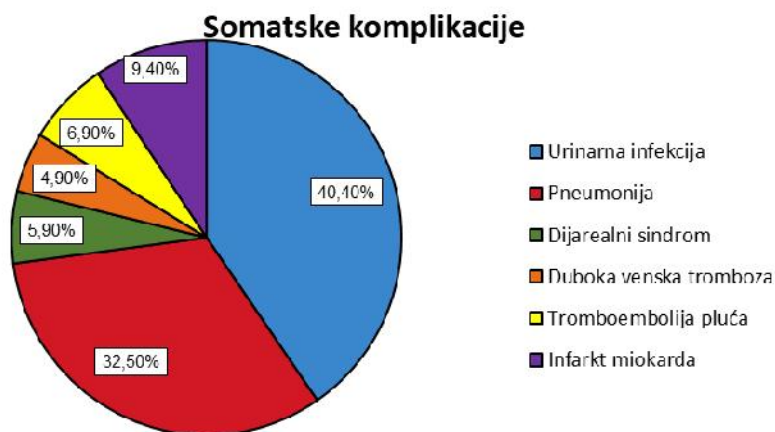
Grafikon 4. Zastupljenost somatskih komplikacija u uzorku

Ukupan broj svih somatskih komplikacija u uzorku bio je 203, od čega je urinarnim infekcijama pripadalo 40,4%, pneumonijama 32,5%, dubokoj venskoj trombozi 4,9%, tromboembolijama pluća 6,9 %, a čak 9,4 % infarktu miokarda, dijarealnom sindromu 5,9%. Ovi rezultati potvrđuju hipotezu da su najčešće somatske komplikacije upravo urinarne infekcije i pneumonije.

Komplikacije frekvencije

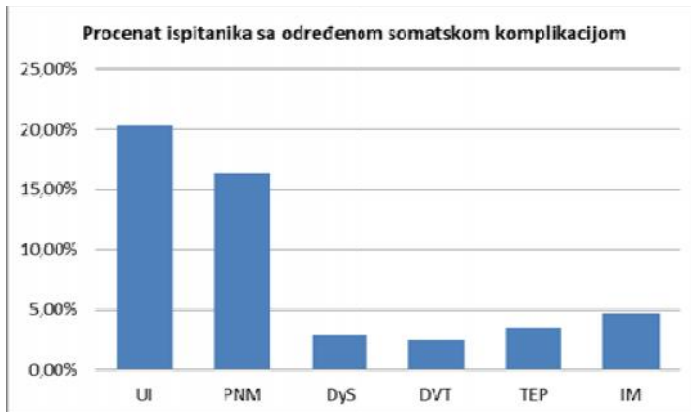
	U odnosu na ukupan broj SK		Distribucija u odnosu na ukupan broj pacijenata sa SK
	N	%	
Urinarna infekcija	82	40,4%	50,6%
Pneumonija	66	32,5%	40,7%
Dijarealni sindrom	12	5,9%	7,4%
Duboka venska tromboza	10	4,9%	6,2%
Tromboembolija pluća	14	6,9%	8,6%
Infarkt miokarda	19	9,4%	11,7%
Ukupno	203	100,0%	125,3%

Tabela 2. Distribucija SK u uzorku



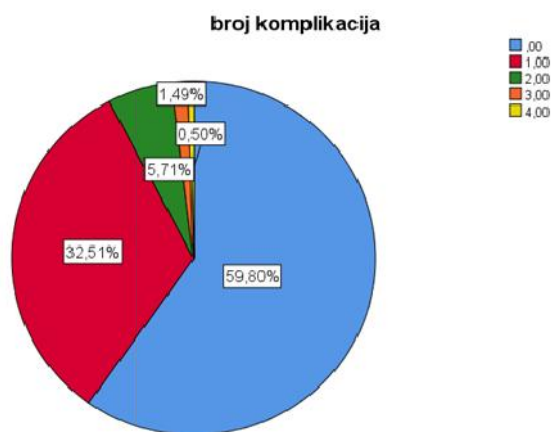
Grafikon 5. Distribucija SK u odnosu na ukupan broj svih SK u uzorku

U prethodnoj tabeli i grafikonu prikazana je zastupljenost pojedina nih SK u odnosu na ukupan broj SK u uzorku. U odnosu na ukupan broj pacijenata zastupljenost pojedina nih SK je bila slede a: urinarne infekcije 20,34%, pneumonija 16,36%, infarkt miokarda 4,70%, tromboembolija pluća 3,46%, duboka venska tromboza 2,49% i dijarealni sindrom 2,97%.



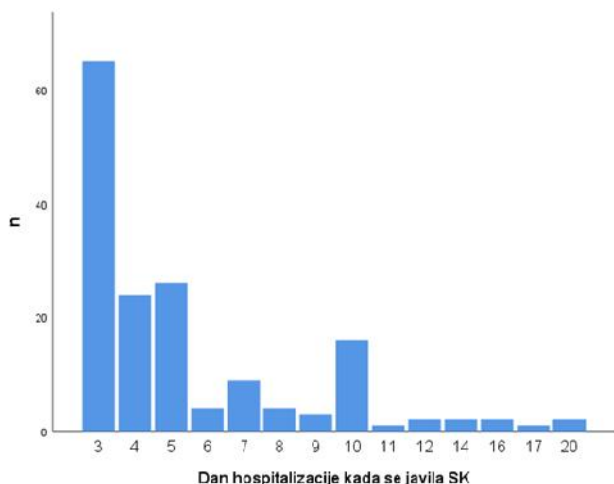
Grafikon 6. Zastupljenost pojedina nih SK u ukupnom uzorku. Legenda: UI - urinarna infekcija, PNM – pneumonija, DyS - dijarealni sindrom, DVT - duboka venska tromboza, TEP - tromboembolija pluća, IM - infarkt miokarda

Posmatrajući u odnosu na ukupan broj pacijenata, njih 131 (32,5%) imalo je registrovanu jednu somatsku komplikaciju, dve somatske komplikacije je imalo 23 (5,71%) pacijenta, njih šestoro je imalo tri somatske komplikacije (1,49%) dok je dvoje pacijenata (0,50%) imalo četiri somatske komplikacije, odnosno (7,7%) pacijenata je imalo dve ili više somatskih komplikacija, što je prikazano grafikonom ispod.



Grafikon 7. Distribucija broja somatskih komplikacija kod pacijenata sa akutnim MU

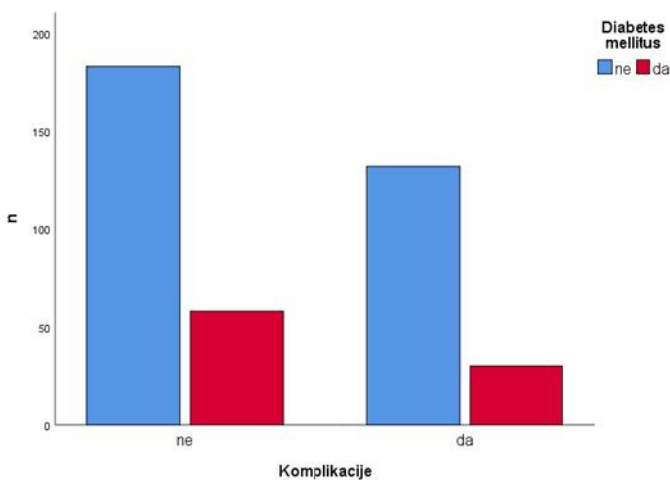
Kod 75% pacijenata somatske komplikacije su se javile u prvih 7 dana hospitalizacije, a kod 50% od njih se javilo ve do etvrtog dana hospitalizacije. Na grafikonu 8. prikazana je distribucija javljanja SK u odnosu na dan hospitalizacije.



Grafikon 8. Distribucija javljanja SK u odnosu na dan hospitalizacije

4.1. Komorbiditeti pacijenata sa i bez somatskih komplikacija

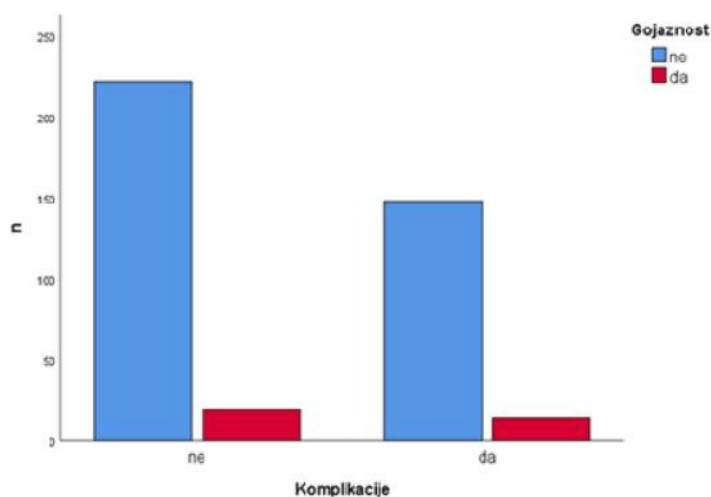
Dijabetes melitus



Grafikon 9. Distribucija dijabetes melitusa u grupi pacijenata sa i bez SK

U grupi pacijenata koji su razvili somatske komplikacije bilo je 30 pacijenata koji imaju dijabetes melitus, što ini 18,5%, dok je u grupi bez somatskih komplikacija bilo 58 dijabeti ara, što ini 24,1%. Ne postoji statisti ki zna ajna razlika u prisustvu dijabetes melitusa kao komorbidnog stanja u grupi pacijenata sa i bez somatskih komplikacija, $\chi^2(1, n=403)=1,437; p=0,231$.

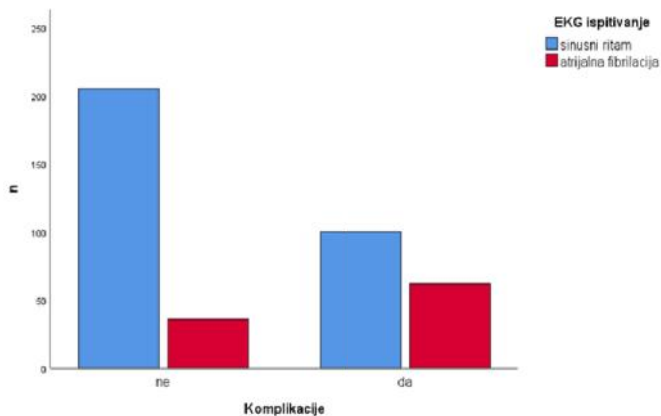
Gojaznost



Grafikon 10. Distribucija gojaznosti u grupi pacijenata sa i bez SK

U grupi pacijenata bez somatskih komplikacija bilo je 7,9% gojaznih, dok je u grupi sa somatskim komplikacijama bilo 8,6% gojaznih pacijenata. Ne postoji statisti ki zna ajna razlika u odnosu na prisustvo gojaznosti kao komorbidnog stanja u grupi sa, odnosno bez somatskih komplikacija, $\chi^2(1, n=403)=0,008; p=0,931$.

Atrijalna fibrilacija

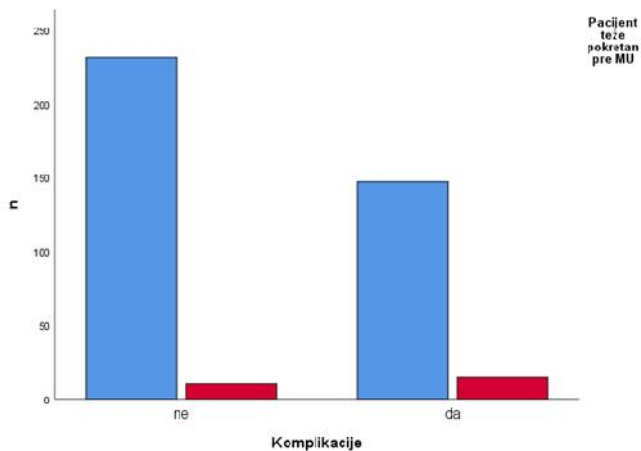


Grafikon 11. Distribucija atrijalne fibrilacije u grupi pacijenata sa i bez SK

Atrijalna fibrilacija je registrovana kod 36 (14,9%) pacijenata u grupi pacijenata bez somatskih komplikacija i kod 62 (38,3%) pacijenta u grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama. U odnosu na dobijene rezultate, atrijalna fibrilacija je eš e registrovana u grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama i razlika je statisti ki zna ajna, $\chi^2(1, n=403)=27,407; p=0.000$.

Otežana pokretljivost

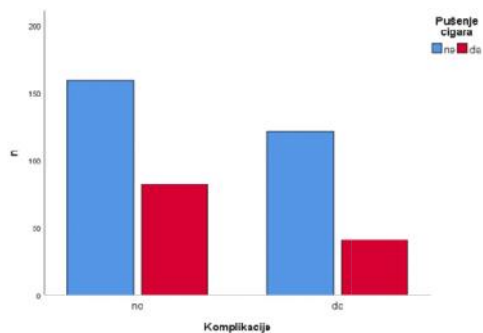
Ne postoji statisti ki zna ajna razlika izme u ispitivanih grupa u odnosu na otežanu pokretljivost pre moždanog udara, iako je u grupi sa somatskim komplikacijama više pacijenata koji su premorbidno bili otežano pokretni, nevezano za razlog koji je do toga doveo, ($\chi^2(1, n=403)=3,514; p=0,061$).



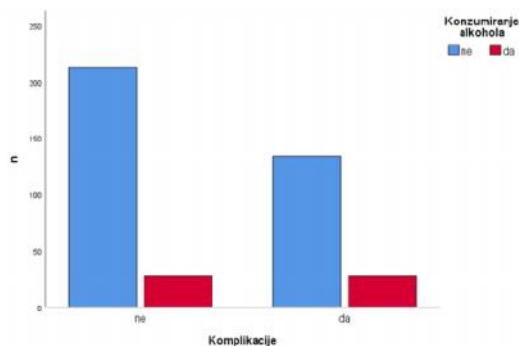
Grafikon 12. Distribucija otežano pokretnih pacijenata u grupi pacijenata sa i bez SK

Štetne navike

Među pacijentima bez somatskih komplikacija bilo je 82 (34%) pušača i 28 (11,6%) pacijenata koji konzumiraju alkohol, dok je u grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama bio 41 (25,3%) pušača i 28 (17,3%) pacijenata koji konzumiraju alkohol. Ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez somatskih komplikacija u akutnoj fazi moždanog udara u odnosu na pozitivnu anamnezu o štetnim navikama pre morbidno - pušenje cigareta i konzumiranje alkohola ($\chi^2 = 3,072$ u prvom i $2,147$ u drugom slučaju, p je u oba slučaja veće od $0,05$).



Grafikon 13. Pušenje cigareta - distribucija pušača među pacijentima sa i bez SK



Grafikon 14. Konzumiranje alkohola - distribucija me u pacijentima sa i bez SK

4.2. Prediktori pojedina nih somatskih komplikacija

4.2.1. Prediktori pneumonije

Sprovedena je logisti ka regresiona analiza sa ciljem predikcije pneumonije kao somatske komplikacije, koriste i slede e prediktore: starost, pol, hroni nu opstruktivnu bolest plu a (HOBP), atrijalnu fibrilaciju, pušenje cigara, konzumiranje alkohola, poreme aje gutanja, poreme aje stanja svesti, dijabetes melitus i vrednosti mRS.

Varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
Starost(1)	0,122	0,368	0,110	1	0,740	1,130	0,549	2,326
Pol(1)	0,663	0,361	3,366	1	0,067	1,940	0,956	3,937
HOBP(1)	0,879	0,479	3,369	1	0,066	2,409	0,942	6,159
EKG ispitivanje(1)	0,270	0,386	0,488	1	0,485	1,309	0,615	2,788
Pušenje cigara(1)	-0,125	0,447	0,077	1	0,781	0,883	0,367	2,122
Konzumiranje alkohola(1)	0,212	0,523	0,164	1	0,686	1,236	0,444	3,441
Poreme aji gutanja(1)	1,255	0,408	9,442	1	0,002	3,508	1,575	7,810
Stanje svesti(1)	0,921	0,402	5,249	1	0,022	2,511	1,142	5,519
Diabetes mellitus(1)	-0,502	0,420	1,434	1	0,231	0,605	0,266	1,377
mRS(1)	2,113	0,625	11,438	1	0,001	8,275	2,432	28,161
Konstanta (odse ak)	-4,546	0,688	43,597	1	0,000	0,011		

Tabela 3. Prediktori pneumonije i njihova zna ajnost

Svi prediktori su uvedeni u istom bloku. Test kona nog modela u odnosu na nulti pokazao se statisti ki zna ajan, ($\chi^2(11, n=403)=92,774$; $p<0,001$; Nagelkerkeov $R^2 =0,349$), pa se može re i da model zna ajno doprinosi predvi anju pneumonije. Model je saglasan sa podacima HL GoF $\chi^2(8, n=403)=5,168$; $p=0,740$. Uspešnost predvi anja na osnovu modela je 85,3% (95,2% za odsustvo i 34,8% za prisustvo pneumonije). Pozitivna prediktivna korisnost modela je 34,8. Negativna prediktivna korisnost modela je 95,2%.

Na osnovu Waldovog pokazatelja kao statisti ki zna ajni prediktori pokazali su se prisustvo disfagije/afagije, narušeno stanje svesti i $mRS>3$, ($p<0,05$). Na osnovu vrednosti $\text{Exp}(B)$ disfagija/afagija pove ava mogu nost javljanja pneumonije kao somatske komplikacije u akutnoj fazi moždanog udara 3,29 puta, narušeno stanje svesti za 2,5 puta, dok je $mRS>3$ povezan sa preko 8 puta ve om mogu noš u javljanja pneumonije kao komplikacije MU.

Inicijalni model redukovan je izbacuju i nezna ajne prediktore na osnovu Waldovog statistika. U redukovanom modelu su zadržani slede i prediktori: HOBP, poreme aj gutanja, poreme aj stanja svesti i vrednost mRS .

Varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
HOBP(1)	1,068	0,451	5,615	1	0,018	2,909	1,203	7,035
Poreme aj gutanja(1)	1,336	0,393	11,554	1	0,001	3,805	1,761	8,224
Stanje svesti(1)	0,948	0,389	5,943	1	0,015	2,581	1,204	5,532
mRS(1)	2,072	0,622	11,100	1	0,001	7,937	2,347	26,849
Konstanta (odse ak)	-4,078	0,595	47,022	1	0,000	0,017		

Tabela 4. Prediktori pneumonije, redukovani model

Test kona nog modela u odnosu na nulti pokazao se statisti ki zna ajan ($\chi^2(8, n=403)=86,827$; $p<0,001$; Nagelkerkeov $R^2 =0,329$), pa možemo re i da model zna ajno doprinosi predvi anju pneumonije. Model je saglasan sa podacima HL GoF $\chi^2(3, n=403)=0,671$, $p=0,880$. Uspešnost predvi anja na osnovu modela je 84,6% (93,2% za odsustvo i 40,9% za prisustvo pneumonije). Svi prediktori uvedeni u model su statisti ki zna ajni.

		predviđeno			
		Pneumonija			
opaženo		ne	da	% ispravnih	
korak 1 Pneumonija	ne	313	23	93,2	
	da	39	27	40,9	
Ukupni %				84,6	

Tabela 5. Komparacija predikcije i opservirane pojave pneumonije, redukovani model

Na osnovu vrednosti Exp(B) za prisustvo vidimo da je mRS>3 povezan sa oko 8 puta ve om mogu noš u javljanja pneumonije kao komplikacije MU, nego kada ima vrednost do 3. Prisustvo disfagije/afagije povećava rizik od javljanja pneumonije kao komplikacije MU 3,80 puta, prisustvo HOBP za 2,91 put, a narušeno stanje svesti za 2,6 puta.

4.2.2. Prediktori urinarne infekcije

Sprovedena je logistička regresiona analiza sa ciljem predikcije urinarne infekcije (UI) kao somatske komplikacije u akutnoj fazi moždanog udara, koristeći starost, pol, dijabetes melitus, pozitivnu anamnezu u pravcu ranijih urinarnih infekcija, vrednosti NIHSS i mRS kao prediktore. Svi prediktori su uvedeni u istom bloku.

Varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
Starost(1)	0,610	0,279	4,766	1	0,029	1,841	1,064	3,183
Pol(1)	0,586	0,275	4,531	1	0,033	1,797	1,048	3,083
Diabetes mellitus(1)	0,032	0,337	0,009	1	0,924	1,033	0,533	2,000
Ranije urinarne infekcije(1)	2,097	0,898	5,447	1	0,020	8,138	1,399	47,330
NIHSS(1)	0,622	0,309	4,046	1	0,044	1,863	1,016	3,416
mRS(1)	1,571	0,411	14,595	1	0,000	4,809	2,149	10,765
Konstanta (odsećak)	-3,334	0,410	66,189	1	0,000	0,036		

Tabela 6. Prediktori urinarne infekcije i njihova značajnost

Test kona nog modela u odnosu na nulti pokazao se statisti ki zna ajan, ($\chi^2(6, n=403)=62,628$; $p<0,001$; Nagelkerkeov $R^2 =0,226$), pa se može re i da model zna ajno doprinosi predvi anju pneumonije.

Model je saglasan sa podacima HL GoF $\chi^2(8, n=403)=6,832$, $p=0,555$. Uspešnost predvi anja na osnovu modela je 81,1% (96,0% za odsustvo i 23,2% za prisustvo pneumonije). Najzna ajnije je prisustvo ranijih urinarnih infekcija. Oni koji su imali ranije UI imaju preko 8 puta ve i rizik od javljanja UI kao komplikacije MU. Kod pacijenata sa $mRS > 3$ skoro 5 puta (4,8) je ve i rizik za javljanje UI, potom slede $NIHSS >16$, starost (stariji od 70) i pol (žene).

Komparacije predikcije i opservirane pojave urinarne infekcije

	opaženo	predvi eno		
		Urinarna infekcija		% ispravnih
korak 1	Urinarna infekcija	ne	da	
		308	13	96,0
		63	19	23,2
	Ukupni %			81,1

Tabela 7. Komparacija predikcije i opservirane pojave urinarne infekcije

Inicijalni model redukovali smo izbacuju i nezna ajne prediktore na osnovu Waldovog statistika. Redukovani model je sadržavao slede e prediktore: starost, pol, podatak o ranijim urinarnim infekcijama, vrednost $mRS>3$, $NIHSS>16$.

Varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
Starost(1)	0,609	0,279	4,759	1	0,029	1,838	1,064	3,176
Pol(1)	0,584	0,274	4,529	1	0,033	1,793	1,047	3,071
Ranije urinarne infekcije(1)	2,107	0,891	5,587	1	0,018	8,221	1,433	47,161
NIHSS(1)	0,618	0,307	4,066	1	0,044	1,856	1,017	3,385
mRS(1)	1,573	0,410	14,721	1	0,000	4,823	2,159	10,774
Konstanta (odse ak)	-3,327	0,403	68,080	1	0,000	0,036		

Tabela 8. Prediktori urinarne infekcije, redukovani model

Redukovanim modelom zadržani su samo značajni prediktori. Jačina i smer povezanosti zadržanih prediktora isti su kao u neredukovanom modelu, samo što su neznatno niže magnitude.

Od ukupno 82 pacijenta sa urinarnom infekcijom, njih 12 nije imalo plasiran urinarni kateter, dok je kod ostalih prisustvo istog bilo zabeleženo u trenutku kada je registrovana urinarna infekcija. Prisustvo urinarnog katetera je statistički značajno povezano sa pojavom urinarne infekcije, $\chi^2(1)=40,111$; $p<0,05$.

4.2.3. Prediktori plućne tromboembolije i duboke venske tromboze

Sprovedena je logistička regresiona analiza sa ciljem predikcije tromboembolije pluća kao somatske komplikacije, koristeći i kao prediktore: starost, narušeno stanje svesti, vrstu moždanog udara, mRS skor, motorni deficit nivoa plegije, gojaznost, pušenje i duboku vensku trombozu donjih ekstremiteta. Svi prediktori su uvedeni u istom bloku.

Varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
Starost(1)	-0,708	0,708	0,950	1	0,330	0,502	0,125	2,009
Stanje svesti(1)	1,958	1,004	3,805	1	0,051	7,087	0,991	50,697
Vrsta moždanog udara(1)	-0,805	0,805	0,002	1	0,964	0,964	0,199	4,669
mRS(1)	-0,874	0,874	0,215	1	0,643	0,666	0,120	3,698
Plegija(1)	0,967	0,959	1,016	1	0,313	2,630	0,401	17,242
Gojaznost(1)	1,921	0,775	6,154	1	0,013	6,830	1,497	31,169
Pušenje cigara(1)	0,491	0,660	0,553	1	0,457	1,634	0,448	5,956
Tromboza dubokih vena DE(1)	3,964	1,902	4,342	1	0,037	52,649	1,265	2.190,445
Konstanta (odseka)	-4,294	1,047	16,832	1	0,000	,014		

Tabela 9. Prediktori plućne tromboembolije i njihova značajnost

Test kona nog modela u odnosu na nulti pokazao se statisti ki zna ajan, ($\chi^2(8, n=403)=23,333$; $p=0,003$; Nagelkerkeov $R^2=0,215$), pa se može re i da model zna ajno doprinosi predvi anju tromboembolije plu a.

Model je saglasan sa podacima HL GoF $\chi^2(8, n=403)=7,605$; $p=0,473$. Uspešnost predvi anja

Komparacije predikcije i opservirane pojave plu ne tromboembolije

opaženo		predvi eno			
		Tromboembolija plu a		% ispravnih	
		ne	da		
korak 1	Tromboembolija plu a	ne	389	0	100,0
		da	13	1	7,1
Ukupni %					96,8

na osnovu modela je 96,8%.

Tabela 10. Komparacija predikcije i opservirane pojave plu ne tromboembolije

Varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
Stanje svesti(1)	2,186	0,611	12,783	1	0,000	8,899	2,685	29,495
Gojaznost(1)	1,851	0,758	5,968	1	0,015	6,365	1,442	28,099
Tromboza dubokih vena DE(1)	3,333	1,665	4,009	1	0,045	28,036	1,073	732,646
Konstanta (odse ak)		- 0,502	77,607	1	0,000	0,012		
	4,426							

Tabela 11. Prediktori plu ne tromboembolije, redukovani model

Redukovanim modelom zadržani su samo zna ajni prediktori. Ja ina i smer povezanosti zadržanih prediktora isti su kao u neredukovanom modelu, samo što su neznatno niže magnitude.

Od ukupno 14 pacijenata sa dokazanom tromboembolijom plu a, kod 7 je registrovana DVT. Od ukupno 10 pacijenata sa DVT, tromboembolija je registrovana kod 7 pacijenata. Povezanost (korelacija) javljanja TEP i DVT je statisti ki zna ajna i visoka (veli ina efekta je velika), $\chi^2(1)=115,761$; $p<0,05$.

4.2.4. Prediktori dijarealnog sindroma - enterokolitisa izazvanog Clostridium difficile infekcijom

Sprovedena je logisti ka regresija sa ciljem predikcije dijarealnog sindroma kao somatske komplikacije, koriste i starost, dijabetes melitus i mRS skor kao prediktore. Svi prediktori su uvedeni u istom bloku. Model je saglasan sa podacima HL GoF $\chi^2(6, n=403)=1,109$; $p=0,981$. Uspešnost predvi anja na osnovu modela je 97%.

Varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
Starost(1)	1,213	0,681	3,167	1	0,075	3,363	0,884	12,789
Diabetes mellitus(1)	0,235	0,688	0,117	1	0,733	1,265	0,328	4,872
mRS(1)	1,644	1,057	2,421	1	0,120	5,177	0,652	41,071
Konstanta (odse ak)	-5,582	1,101	25,705	1	0,000	0,004		

Tabela 12. Prediktori dijarealnog sindroma i njihov zna aj

Iako se test kona nog modela sa tri uklju ena prediktora pokazao statisti ki zna ajnim ($\chi^2(3, n=403) = 8,789$; $p = 0,032$; Nagelkerkeov $R^2=0,092$), nijedan prediktor ne dostiže nivo statisti ke zna ajnosti. To ukazuje na postojanje multikolinearnosti prediktora, odnosno da neki od uklju enih prediktora koji su statisti ki zna ajni objašnjavaju istu oblast variranja kriterijuma i zbog toga nemaju zna ajan jedinstveni doprinos. Iz tog razloga redukovan je model izbacuju i prediktore po evši od onog sa najnižim Waldovim statistikom (Diabetes).

Komparacije predikcije i opservirane pojave dijarealnog sindroma

opazeno	Dijarealni sindrom	predvi eno		% ispravnih	
		ne	da		
korak 1	Dijarealni sindrom	ne	391	0	100,0
		da	12	0	,0
Ukupni %					97,0

Tabela 13. Komparacija predikcije i opservirane pojave dijarealnog sindroma

U kona nom, redukovanom modelu, od prediktora je zadržana samo starost, koja se pokazala kao najbolji od tri prediktora.

Varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
Starost(1)	1,382	0,674	4,198	1	0,040	3,982	1,062	14,935
Konstanta (odse ak)	-4,309	0,581	54,952	1	0,000	0,013		

Tabela 14. Prediktori dijarealnog sindroma, redukovani model

Test kona nog modela u odnosu na nulti pokazao se statisti ki zna ajan, ($\chi^2(1, n=403)=4,921$; $p=0,26$; Nagelkerkeov $R^2=0,52$), Hosmer and Lemeshow Goodnes of Fit test. Na osnovu exp(B), na eno je da osobe starije od 70 godina imaju skoro 4 puta ve i rizik da se kod njih javi dijarealni sindrom kao komplikacija MU.

4.2.5. Prediktori akutnog koronarnog sindroma

Sprovedena je logisti ka regresija sa ciljem predikcije akutnog koronarnog sindroma kao somatske komplikacije, koriste i kao prediktore: starost, pušenje, hiperlipoproteinemiju, vrstu moždanog udara i mRS. Svi prediktori su uvedeni u istom bloku.

Prediktori akutnog koronarnog sindroma i njihov zna aj

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
korak 1 Drugi kardiološki poreme aji(1)	,027	,883	,001	1	,976	1,027	,182	5,800
starost(1)	1,984	,634	9,781	1	,002	7,273	2,097	25,221
Pušenje cigara(1)	-,223	,637	,122	1	,727	,800	,230	2,788
Hiperlipidemija(1)	,162	,723	,050	1	,822	1,176	,285	4,852
Vrsta moždanog udara(1)	-1,991	,569	12,243	1	,000	,137	,045	,417
mRS(1)	,484	,604	,643	1	,423	1,623	,497	5,300
Konstanta (odse ak)	-3,044	,765	15,836	1	,000	,048		

Tabela 15. Prediktori akutnog koronarnog sindroma i njihov zna aj

Test kona nog modela u odnosu na nulti pokazao se statisti ki zna ajan, ($\chi^2(6, n=403)=22,225$; $p=0,001$; Nagelkerkeov $R^2=0,170$) i zna ajno doprinosi predvi anju akutnog koronarnog sindroma.

Model je saglasan sa podacima HL GoF ($\chi^2(7, n=403)=4,325$; $p=0,739$). Uspešnost predvi anja na osnovu modela je 95,3%.

Komparacije predikcije i opservirane pojave akutnog koronarnog sindroma

		predvi eno			% ispravnih
		Infarkt miokarda			
opaženo		ne	da		
korak 1	Infarkt miokarda	ne	384	0	100,0
		da	19	0	,0
Ukupni %					95,3

Tabela 16. Komparacija predikcije i opservirane pojave akutnog koronarnog sindroma

Zna ajni prediktori su starost i vrsta moždanog udara. Stariji od 70 godina imaju 7,3 puta ve i rizik za javljanje AKS nego oni do 70 godina. Osobe sa ishemijskim MU imaju manji rizik za AKS od onih sa hemoragijskim moždanim udarom i to 7,27 puta.

Prediktori akutnog koronarnog sindroma, redukovani model

							95% I.P. za EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)	d.g.	g.g.
korak 1	starost(1)	2,059	,612	11,308	1	,001	7,841	2,361	26,039
	Vrsta moždanog udara(1)	-1,969	,553	12,700	1	,000	,140	,047	,412
	Konstanta (odse ak)	-2,776	,558	24,715	1	,000	,062		

Tabela 17. Prediktori akutnog koronarnog sindroma, redukovani model

Ja ina i smer povezanosti zadržanih prediktora isti su kao u neredukovanom modelu samo što su neznatno više magnitude.

Varijable u modelu

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)	95% I.P. za EXP(B)	
							d.g.	g.g.
Drugi kardiološki poremećaji(1)	- 0,245	1,115	0,048	1	0,826	0,783	0,088	6,965
Starost(1)	2,421	1,094	4,901	1	0,027	11,258	1,320	96,027
Pušenje cigara(1)	- 0,727	1,093	0,442	1	0,506	0,484	0,057	4,116
Hiperlipidemija(1)	0,276	0,839	0,109	1	0,742	1,318	0,255	6,826
Lakuna/teritorijalni infarkt(1)	1,483	1,061	1,955	1	0,162	4,407	0,551	35,252
mRS(1)	- 0,364	0,652	0,312	1	0,576	0,695	0,194	2,493
Konstanta (odsejak)	- 5,906	1,454	16,507	1	0,000	0,003		

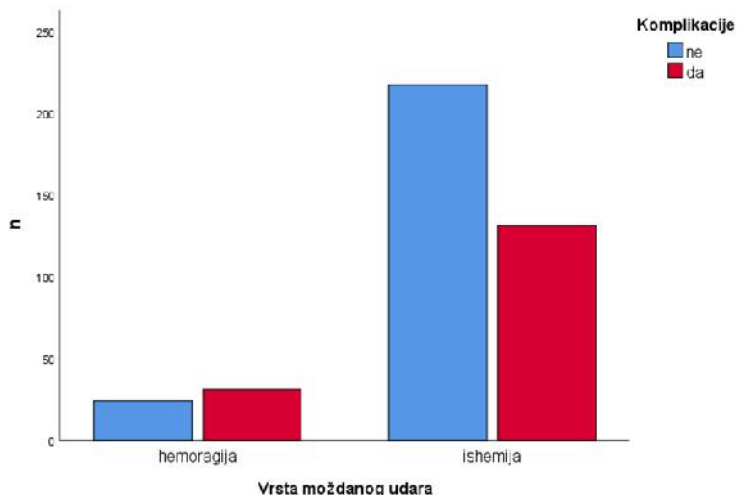
Tabela 18. Prediktori akutnog koronarnog sindroma, model koji uključuje samo ishemijski moždani udar

Testiranjem prethodnog modela, tako se samo starost izdvaja kao statistički značajan prediktor.

4.3. Karakteristike moždanog udara i njihova povezanost sa pojavom somatskih komplikacija

Vrsta moždanog udara

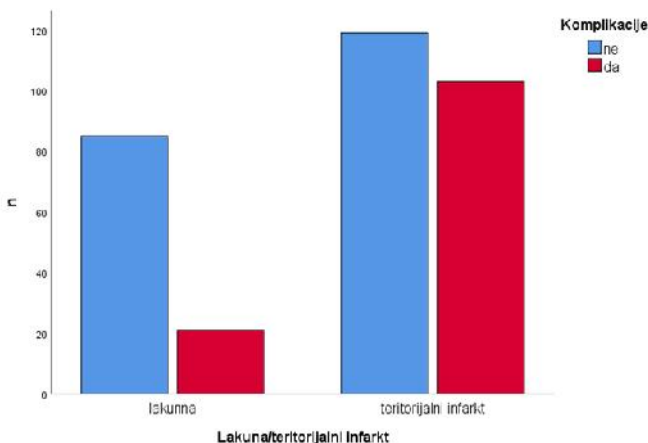
Od ukupnog broja pacijenata 348 je imalo ishemijski, dok je njih 55 imalo hemoragijski moždani udar. Među pacijentima koji su imali ishemijski moždani udar 131 (37,6%) pacijent je imao somatske komplikacije, dok je u grupi pacijenata koji su imali hemoragijski moždani udar 31 (56,4%) pacijent imao somatske komplikacije, što ukazuje na veću pojavu SK kod pacijenata sa hemoragijskim moždanim udarom i razlika je statistički značajna, $\chi^2(1, n=403)=6,167$; $p=0,013$.



Grafikon 15. Zastupljenost SK u odnosu na vrstu moždanog udara

Veli ina infarktne lezije kod ishemijskog moždanog udara

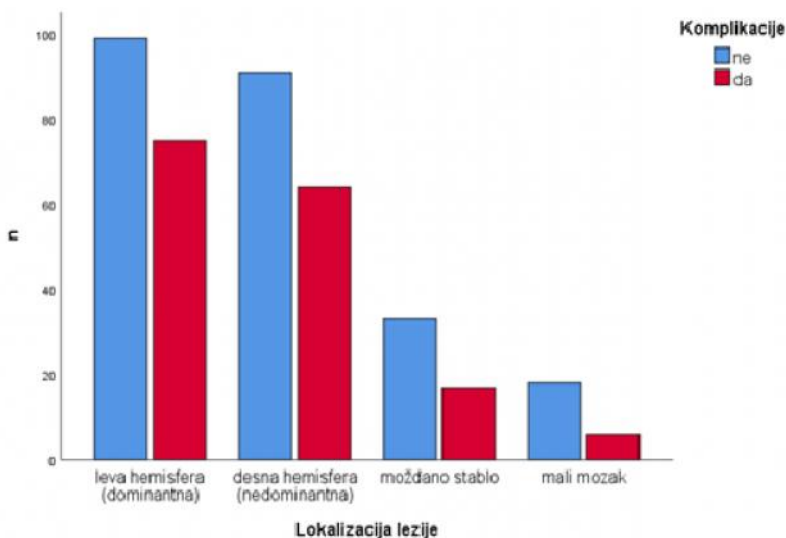
Od ukupnog broja pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom 106 pacijenata je imalo lakunarni, a 222 pacijenta je imalo teritorijalni moždani udar, tj. moždani udar sa zahvatanjem cele ili parcijalne zone vaskularizacije ACA (arteria cerebri anterior), ACM (arteria cerebri media) ili ACP (arteria cerebri posterior). Me u pacijentima koji su imali lakunarni moždani udar 21 (19,8%) je imalo somatske komplikacije, dok je u grupi pacijenata sa teritorijalnim moždanim udarom 103 (46,4%) imalo somatske komplikacije. Somatske komplikacije su re e registrovane kod pacijenata sa lakunarnim moždanim udarom, što je i statisti ki zna ajno, $\chi^2(1, n=403)= 20,450; p=0,00$.



Grafikon 16. Zastupljenost SK u odnosu na veli inu infarktne lezije

Lokalizacija moždanog udara

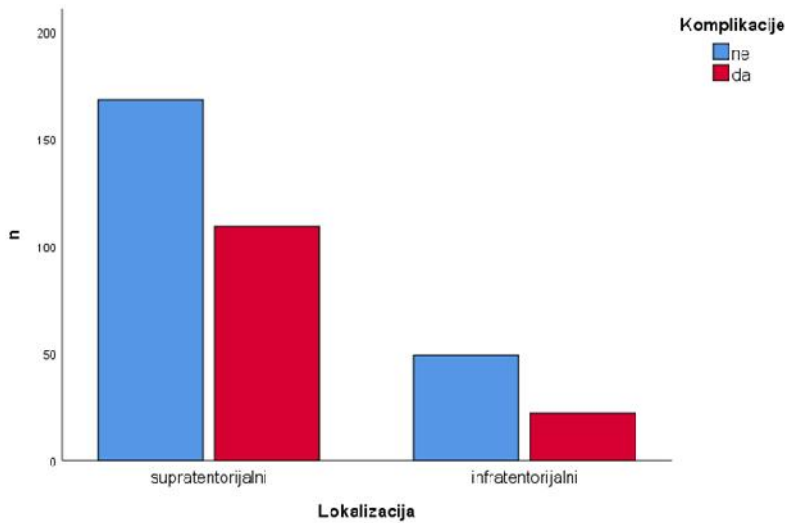
Od ukupnog broja pacijenata sa moždanim udarom, lokalizacija moždanog udara kod 174 pacijenta bila je u levoj hemisferi velikog mozga, gde je 75 (43,1%) pacijenata imalo SK. Kod 155 pacijenata moždani udar je bio lokalizovan u desnoj hemisferi velikog mozga, od ega je 64 (41,3%) pacijenata imalo SK. Kod 50 pacijenata moždani udar je bio lokalizovan u malom mozgu, a od tog broja 17 (34%) pacijenata je razvilo SK, dok je od ukupno 24 pacijenta koji su imali moždani udar sa lokalizacijom u moždanom stablu, njih 6 (25%) imalo zabeleženu bar jednu SK tokom hospitalizacije. Nije registrovana statisti ki zna ajna razlika u pojavi somatskih komplikacija u odnosu na lokalizaciju moždanog udara, $\chi^2(3, n=403)=3,793; p=0,285$.



Grafikon 17. Lokalizacija MU i pojava SK

Supratentorijalna i infratentorijalna lokalizacija infarktne lezije

Od ukupnog broja pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom, 277 pacijenata je imalo ishemijski moždani udar supratentorijalne lokalizacije, dok je kod 71 pacijenta registrovana infratentorijalna infarktne lezija. U prvoj grupi bilo je 109 (39,4%) pacijenata sa somatskim komplikacijama, a u drugoj 22 (31%) pacijenta kod kojih su registrovane somatske komplikacije. Nije registrovana statisti ki zna ajna razlika u pojavi somatskih komplikacija u pomenutim grupama, $\chi^2(1, n=403)=1,347; p=0,246$.



Grafikon 18. Zastupljenost SK u odnosu na lokalizaciju infarktne lezije

Etiopatogenetski mehanizam moždanog udara

Od ukupno 162 pacijenta sa SK, najveći broj pacijenata sa SK (63) je zabeležen među pacijentima sa kardioembolijskom genezom moždanog udara, dok je najmanji broj (14) registrovan među pacijentima sa lakunarnim moždanim udarom. Kod pacijenata sa hemoragijskim moždanim udarom najzastupljenija SK je bila urinarna infekcija, kao i u ostalim grupama pacijenata razvrstanih prema etiološkom mehanizmu nastanka moždanog udara, osim kod pacijenata sa kardioembolijskim moždanim udarom gde je najzastupljenija SK bila pneumonija.

Tabela kontingencije-distribucija pojedinih SK u odnosu na završnu dijagnozu

		komplikacije						
		Urinarna infekcija	Pneumonija	Dijarealni sindrom	Duboka venska tromboza	Tromboembolija pluća	Infarkt miokarda	ukupno
Otpusna dg	I61.0 N	15	8	1	1	3	6	29
	%	51,7%	27,6%	3,4%	3,4%	10,3%	20,7%	
	I63.2 N	9	8	1	1	1	0	17
	%	52,9%	47,1%	5,9%	5,9%	5,9%	0,0%	
	I63.3 N	7	5	1	0	0	1	14
	%	50,0%	35,7%	7,1%	0,0%	0,0%	7,1%	
	I63.4 N	31	34	6	4	6	8	63
	%	49,2%	54,0%	9,5%	6,3%	9,5%	12,7%	
	I63.9 N	20	11	3	4	4	4	39
	%	51,3%	28,2%	7,7%	10,3%	10,3%	10,3%	
ukupno	N	82	66	12	10	14	19	162

Tabela 19. Distribucija pojedinih SK u odnosu na etiopatogenetski mehanizam moždanog udara

U odnosu na etiopatogenetski mehanizam ishemijskog moždanog udara, najveći i procenat SK je zabeležen među pacijentima gde je uzrok MU bila kardioembolizacija. Naime, od ukupno 97 pacijenata sa ovim mehanizmom nastanka MU, SK je imalo čak 63 pacijenta, što čini 64,9%. Sa druge strane, najmanji broj SK bio je među pacijentima koji su imali bolest malih krvnih sudova u osnovi infarkta mozga, gde je od ukupno 82 pacijenta njih 14 (17,1%) imalo SK. Pomenuta razlika je statistički značajna, $\chi^2(3, n=352) = 57,265; p=0,00$.

		SK		Ukupno
		Ne	Da	
Otpusna Dijagnoza	I61.0 N	21	29	50
	%	42,0%	58,0%	100,0%
	I63.2 N	46	17	63
	%	73,0%	27,0%	100,0%
	I63.3 N	68	14	82
	%	82,9%	17,1%	100,0%
	I63.4 N	34	63	97
	%	35,1%	64,9%	100,0%
	I63.9 N	72	39	111
	%	64,9%	35,1%	100,0%
Ukupno	N	241	162	403
	%	59,8%	40,2%	100,0%

Tabela 20. Etiopatogeneza ishemijskog moždanog udara i pojava SK

4.4. Uticaj somatskih komplikacija na ishod bolesti

Uticaj somatskih komplikacija na funkcionalni status bolesnika

Procenjen je mešoviti linearni model sa slučajnim faktorom ispitanika i dva fiksna faktora. Fiksni ponovljeni faktor (unutar subjekata) bilo je merenje, sa dva nivoa (merenje na prijemu i na otpustu). Fiksni neponovljeni faktor (između subjekata) bilo je prisustvo somatskih komplikacija. Zavisna varijabla bila je vrednost mRS. Standardna devijacija slučajnog efekta iznosila je 0,9897, a reziduala 0,7565.

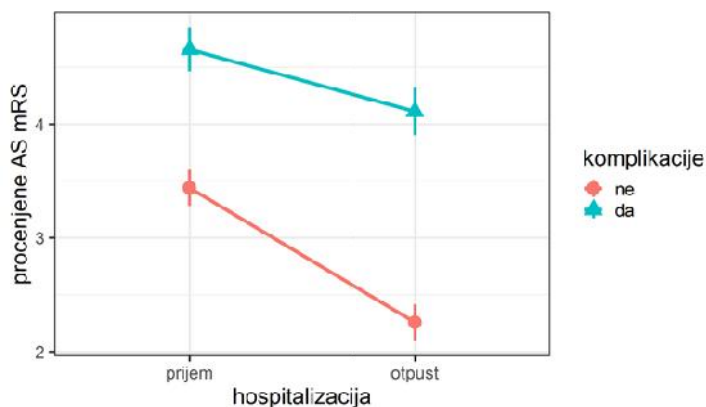
Efekat	suma kv.	srednji kvadrat	DF efekta	DF greške	F	p
merenje	124,484	124,484	1	391,91	217,527	,000
komplikacije	99,456	99,456	1	420,91	173,793	,000
merenje*komplikacije	17,032	17,032	1	391,91	29,762	,000

Tabela 21. Analiza varijanse

Model objašnjava ukupno 75,92% varijanse (uslovni R²), pri čemu fiksni efekti objašnjavaju 34.70% varijanse (marginalni R²). Značajan je glavni efekat merenja ($\beta = 1,18$, SE = 0,069, 95% I.P. [1,05 - 1,32], $t(373) = 17,16$, $p < 0,001$) i može se klasifikovati kao efekat srednje veličine (std. $\beta = 0,77$, std. SE = 0,045). Glavni efekat komplikacija je takođe statistički značajan ($\beta = 1,85$, SE = 0,13, 95% I.P. [1.59-2.12], $t(629) = 13.85$, $p < 0,001$), a ovaj efekat može se smatrati velikim (std. $\beta = 1,20$, std. SE = 0,087). Efekat interakcije merenja i komplikacija je značajan ($\beta = -0.64$, SE = 0,12, 95% I.P. [-0.87 - -0.41], $t(392) = -5,46$, $p < 0,001$) i može se smatrati malim (std. $\beta = -0.41$, std. SE = 0,076).

Prosečna vrednost mRS skora na otpustu kod pacijenata sa SK je 4,110 (aritmetička sredina), dok je prosečna vrednost pomenutog skora kod pacijenata bez SK značajno niža i iznosi 2,257 (aritmetička sredina). Grafikonom je prikazano da se funkcionalni status pacijenta izražen preko mRS skale u obe grupe značajno poboljšava (mRS postaje niži) na otpustu u odnosu na prijem (glavni efekat merenja). Takođe, kada se posmatra prosek dva merenja, ispitanici bez SK imaju značajno niže vrednosti mRS (glavni efekat komplikacija). Iako i kod ispitanika bez SK i kod

onih sa njima mRS zna ajno opada na otpustu u odnosu na prijem, taj pad je zna ajno ve i u grupi bez komplikacija (efekat interakcije).



Grafikon 19. Funkcionalni status bolesnika sa i bez SK na prijemu i otpustu

Uticaj somatskih komplikacija na neurološki status bolesnika

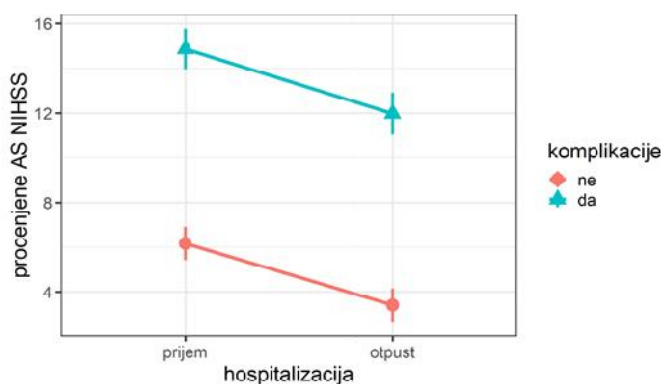
Procenjen je mešoviti linearni model sa slu ajnim faktorom ispitanika i dva fiksna faktora. Fiksni ponovljeni faktor (unutar subjekata) bilo je merenje, sa dva nivoa (merenje na prijemu i na otpustu). Fiksni neponovljeni faktor (izme u subjekata) bilo je prisustvo somatskih komplikacija. Zavisna varijabla bila je vrednost NIHSS kojom je procenjen neurološki status pacijentata na prijemu i otpustu u obe grupe. Standardna devijacija slu ajnog efekta ispitanika bila je 5,372, a reziduala 2,251.

Efekat	suma kv.	srednji kvadrat	DF efekta	DF greške	F	p
merenje	1308,580	1308,580	1	359,31	258,257	,000
komplikacije	1147,300	1147,300	1	395,67	226,426	,000
merenje*komplikacije	0,790	0,790	1	359,31	0,157	,693

Tabela 22. Analiza varijanse

Model objašnjava 90.64% ukupne varijanse (uslovni R2) pri čemu fiksni efekti objašnjavaju 37,30% (marginalni R2). Odsejak modela se nalazi na 3,41 (SE = 0,38, 95% I.P. [2,68–4,15]). Značajan je glavni efekat merenja ($\beta = 2,76$, SE = 0,21, 95% I.P. [2,35–3,16], $t(351) = 13,44$, $p < 0,001$), a njegova veličina je mala (std. $\beta = 0,39$, std. SE = 0,029). Takođe, značajan je i glavni efekat komplikacija ($\beta = 8,56$, SE = 0,61, 95% I.P. [7,37–9,75], $t(490) = 14,09$, $p < 0,001$), a spada u velike (std. $\beta = 1,21$, std. SE = 0,086). Efekat interakcije merenja i postojanja somatskih komplikacija na promenu NIHSS nije statistički značajan ($\beta = 0,14$, SE = 0,35, 95% I.P. [-0,55–0,83], $t(359) = 0,40$, $p > 0,100$) i vrlo je mali (std. $\beta = 0,020$, std. SE = 0,050).

Prosečna vrednost NIHSS skora kod pacijenata sa SK je 11,970 i značajno je veća od prosečne vrednosti ovog skora kod pacijenata bez SK (3,411). Na osnovu grafikona vidimo da je u obe grupe vrednost NIHSS-a značajno viša na prijemu nego na otpustu (glavni efekat merenja). Takođe, ako posmatramo prosek oba merenja, vidimo da je vrednost NIHSS viša u grupi sa prisutnim somatskim komplikacijama (glavni efekat prisustva komplikacija). Nema efekta interakcije, odnosno NIHSS se kod obe grupe menja na isti način i sličnim tempom (ni u jednoj od grupa se ne poboljšava brže).



Grafikon 20. Neurološki status bolesnika sa i bez SK na prijemu i otpustu

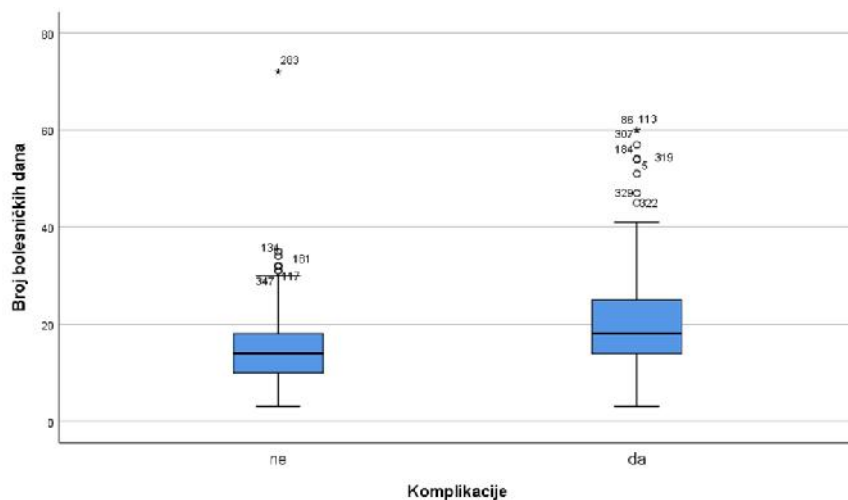
Uticaj somatskih komplikacija na dužinu hospitalizacije

Dužina hospitalizacije-deskriptivna statistika		statistik	st. greška
Broj bolesni kih dana	AS	17,12	,478
	95% interval poverenja AS	d.g. 16,18	
		g.g. 18,06	
	5% trimovana AS	16,23	
	medijana	15,00	
	varijansa	92,179	
	SD	9,601	
	minimum	3	
	maksimum	72	
	opseg	69	
	interkvartilni opseg	10	
	zakrivljenost (Skewness)	1,868	,122
	sploštenost (Kurtosis)	5,622	,243

Tabela 23. Dužina hospitalizacije - deskriptivna statistika

U tabeli iznad dat je pregled broja bolesni kih dana u ispitivanom uzorku. Prose an broj dana provedenih u bolnici za sve pacijente bio je 16,18 (SD 9,60), gde je najkra a hospitalizacija trajala 3, a najduža 72 dana.

U grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama prose an broj bolesni kih dana bio je 20,60 (SD=11,443), dok je u grupi bez somatskih komplikacija prose na hospitalizacija trajala 14,79 dana, (SD=7,276, min=3, max=72).

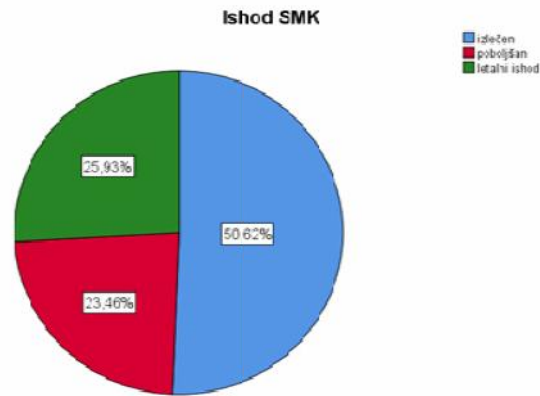


Grafikon 21. Broj bolesničkih dana u grupi pacijenata sa i bez SK

Medijana broja bolesničkih dana u grupi bez komplikacija bila je $Mdn(\text{bez})=14$, a u grupi sa komplikacijama $Mdn(\text{sa})=18$ dana. Korišten je Mann-Whitney test za ispitivanje značajne prisutnosti somatskih komplikacija na dužinu hospitalizacije. Postoji statistički značajna razlika između ispitanika sa i bez SK po broju bolesničkih dana, $U=12955,500$, $p<0,05$.

Utjecaj somatskih komplikacija na mortalitet pacijenata

U odnosu na krajnji ishod bolesti kod pacijenata sa SK, distribucija u uzorku je bila sledeća: od ukupno 162 pacijenta, izlehenih je bilo 82 (50,62%), poboljšanih 38 (23,46%) pacijenata, dok je kod 42 pacijenata registrovan letalan ishod, što čini 25,9% svih pacijenata sa SK. Rezultati su prikazani grafički na grafikonu 22.

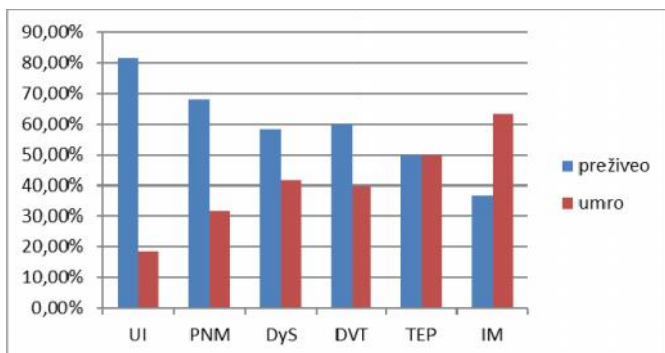


Grafikon 22. Ishod bolesti kod pacijenata sa SK

Najveći procenat smrtnih ishoda zabeležen je kod infarkta miokarda gde je od 19 pacijenata sa dijagnostikovanom ovom SK, njih 12 (63,2%) umrlo. Visok procenat umrlih zabeležen je i kod tromboembolija pluća gde je od 14 pacijenata sa ovom SK polovina (50%) imala smrtni ishod. Letalni ishod od ukupno 66 pacijenata koji su imali pneumoniju kao SK imao je 21 (31%) pacijent, a od 12 pacijenata koji su imali dijarealni sindrom kao SK umrlo je čak 7 (41%). Najbrojnija SK, urinarna infekcija, imala je najmanji procenat umrlih pacijenata pri čemu je od ukupno 82 pacijenta sa registrovanom ovom SK smrtni ishod imalo njih 15 (18,3%).

Vrsta somatske komplikacije	N	Ishod SK		ukupno
		preživelo	Umrlo	
Urinarna infekcija	N	67	15	82
Pneumonija	N	45	21	66
Dijarealni sindrom	N	7	5	12
Duboka venska tromboza	N	6	4	10
Tromboembolija pluća	N	7	7	14
Infarkt miokarda	N	7	12	19
Ukupno	N	120	42	162

Tabela 24. Ishod pacijenata sa registrovanim SK



Grafikon 23. Prikaz ishoda pojedinih SK u procentima

Me u umrlim pacijentima zna ajno više je bilo pacijenata sa urinarnom infekcijom, nego me u pacijenata koji su preživeli. Korelacija je statisti ki zna ajna, ali je veli ina efekta mala. ($\chi^2(1)=5,814$; $p=0,016$; Cramerovo $V=0,13$).

Tako e, me u umrlim pacijentima je bilo zna ajno više pacijenata sa pneumonijom, nego u grupi pacijenata koja je preživela. Korelacija je statisti ki zna ajna, a veli ina efekta je srednja. ($\chi^2(1)=36,011$; $p=0,001$; Cramerovo $V=0,310$).

I za dijarealni sindrom važi statisti ki zna ajna korelacija u odnosu na letalni ishod, a veli ina efekta je mala. ($\chi^2(1)=9,714$; $p=0,002$; Cramerovo $V=0,179$).

Tromboembolija plu a je tako e povezana sa smrtnim ishodom što je statisti ki zna ajna korelacija, a veli ina efekta je srednja. ($\chi^2(1)=20,142$; $p=0,000$; Cramerovo $V=0,246$).

Statisti ki zna ajna korelacija postoji i izme u infarkta miokarda kao somatske komplikacije i letalnog ishoda i statisti ki je zna ajna. ($\chi^2(1)=53,621$; $p=0,000$; Cramerovo $V=0,384$).

Uz pomo Hi kvadrata testirana je povezanost svake pojedina ne somatske komplikacije sa smrtnoš u pacijenata gde je zabeleženo da je svaka SK pojedina no statisti ki zna ajno povezana sa smrtnoš u pacijenata, a na osnovu visine Cramerovog V najviše je sa smrtnoš u povezan infarkt miokarda, zatim pneumonija, pa tromboembolija. Rezultatima ovog poglavlja

potvr ena je hipoteza o signifikantnom negativnom efektu somatskih komplikacija na ishod moždanog udara.

5. DISKUSIJA

Bovim i sar. (2016) objavili su rezultate prospektivne studije gde su pratili frekvencu neuroloških i nekoliko somatskih komplikacija (infarkt miokarda, pneumonija, urinarna infekcija, dekubitusi), kao i njihov trend javljanja na desetogodišnjem nivou me u pacijentima hospitalizovanim u akutnoj fazi moždanog udara u Jedinici za moždani udar Univerzitetske bolnice u Norveškoj. Prema njihovim rezultatima, komplikacije nakon moždanog udara su i dalje este, iako sa tendencijom opadanja uestalosti na desetogodišnjem nivou. Pomenutom studijom je obuhva eno 185 pacijenata prose ne starosti 76,9 (8,51) godina. Njih 18 (9,7%) je imalo pneumoniju, urinarnu infekciju je imalo njih 22 (11,9%) i jedan pacijent (0,5%) je imao infarkt miokarda. Na osnovu dobijenih rezultata, zaklju eno je da je statisti ki manja u estalost infarkta miokarda kao somatske komplikacije u odnosu na period pre deset godina u istoj ustanovi, kada je u estalost ove somatske komplikacije iznosila 4,5%. Ovakav rezultat autori tuma e poboljšanjem monitoringa pacijenata u Jedinici za moždani udar, gde se kontinuirano prate vitalni parametri (vrednosti krvnog pritiska, saturacija krvi kiseonikom, EKG monitoring) (22). U našem istraživanju zastupljanost pacijenata sa infarktomiokarda bila je 4,70% pacijenata, što je podudarno nalazima koji su pre 10 godina zabeleženi u norveškoj studiji. Najverovatnije je i samo objašnjenje norveških istraživa a za taj ve i procenat u prethodnom periodu, moglo obajsniti i naše nalaze, s obzirom da se samo manji procenat naših pacijenta sa akutnim moždanim udarom nalazi hospitalizovan u Jedinici za moždani udar ili odeljenju za intezivnu terapiju, gde postoji kontinuirani monitoring vitalnih parametara, jer broj naših pacijenata daleko premašuje mogu nosti za hospitalizaciju na ovim odeljenjima.

Studijom koju su 2012. godine sprovedi Wang i sar. obuhva eno je 11560 pacijenata hospitalizovanih zbog akutnog ishemijskog moždanog udara, prose ne starosti 65 godina. Od ukupnog broja hospitalizovanih njih 15,8% je imalo somatske komplikacije, od ega je jednu somatsku komplikaciju imalo 12,2% pacijenata, dve somatske komplikacije 3% pacijenata, a tri ili više komplikacija imalo je 0,7% pacijenata (23). Uo ava se da je u ovoj velikoj studiji procenat pacijenata sa somatskim komlikacijama zna ajno niži nego u našoj studiji, gde su somatske komplikacije zabeležene kod 40,2% ispitanika. Jedno od objašnjenja bi moglo da bude da je prosek godina života kod naših pacijenata ve i, ali se mora misliti i na druge faktore, kao što je mogu a bolja prevencija SK kod pacijenata u navedenom istraživanju. Prema njihovim rezultatima, prevalenca pojedina nih somatskih komplikacija bila je: pneumonija 11,9%, urinarnih infekcija 4,0%, dubokih venskih tromboza 0,4%, tromboembolija plu a 0,3%. U grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama prose na starost je bila 71 godina, sa relativno visokim procentom žena u ovoj grupi (46,4%). Tako e, u ovoj grupi je vrednost NIHSS-a bila

ve a u odnosu na grupu pacijenata bez somatskih komplikacija, a komorbidna stanja kao što su: arterijska hipertenzija, šećerna bolest, atrijalna fibrilacija, prethodni moždani udar, bila su češća kod pacijenata koji su razvili somatske komplikacije. Autori navode da frekvencija somatskih komplikacija široko varira u različitim studijama, a neki od pretpostavljenih razloga mogu biti na izboru uzorka, gde je poznato da neke studije obuhvataju sve ispitanike u akutnoj fazi moždanog udara nevezano za vrstu moždanog udara (ishemijski ili hemoragijski), dok druge kao inkluzioni kriterijum uzimaju određenu vrstu moždanog udara. Takođe, u pojedinim studijama prate se i somatske i neurološke komplikacije, vreme praćenja je različito (tokom prve nedelje hospitalizacije, tokom cele hospitalizacije, nakon hospitalnog lečenja), prate se različite starosne kategorije (23).

Sve gore navedeno implicira da je široka paleta inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma svakako uzročno-posledično povezana sa činjenicom da uestalost somatskih komplikacija široko varira od studije do studije.

U ustalost pojedinih komplikacija akutne faze moždanog udara i njihov uticaj na ishod bolesti ispitali su Rohweder i sar. (2015), kada su obuhvatili 489 pacijenata (24). Prosečna starost pacijenata je bila 76,5 godina, a 56% pacijenata su bile žene, što je u odnosu na rezultate naše studije bila nešto veća starost pacijenta, s obzirom da je u našem istraživanju prosečna starost pacijenata sa SK bila 72,92 godine, pri čemu je udeo žena sa SK takođe bio veći. Prate su neurološke i nekoliko somatskih komplikacija (pneumonija, urinarna infekcija, infarkt miokarda), dok istraživanjem nisu obuhvaćeni pacijenti sa dubokom venskom trombozom i plućnom tromboembolijom zbog male frekvencije od 2,5% i 2,9% (24).

Pneumoniju je imalo 17% pacijenata, što se prema navedenim autorima uklapa u literaturne podatke da se u ustalost pneumonije kreće od 10 do 22%, a takođe je skladno rezultatima dobijenim u našem istraživanju, gde je pneumonija registrovana kod 16,36% ispitanika (24).

Urinarnu infekciju u pomenutom istraživanju imalo je 28% bolesnika, što takođe ne odstupa od uobičajene uсталosti koju autori najčešće navode, a iznosi 7-27% (24). Rezultati našeg istraživanja potvrđuju rezultate prethodnih istraživanja, koji ukazuju da se urinarna infekcija u našem uzorku javila kod 20,34%.

Infarkt miokarda kao somatska komplikacija u ovom uzorku je bio zastupljen kod 7% pacijenata (24). Autori ovo beleže kao veći u ustalost u odnosu na prosečnu koja se nalazi u literaturi 2-4%, dok su naši nalazi podudarniji ovim što se najčešće navode u literaturi, s obzirom da je infarkt miokarda registrovan kod 4,7% pacijenata sa akutnim moždanim udarom. Kao objašnjenje za različitu zastupljenost pojedinih somatskih komplikacija u različitim studijama,

autori navode moguće razlike u samoj prevenciji pojedinačnih somatskih komplikacija, zatim razlike u definisanju istih kao i naporima da se dijagnostikuju i registruju kao takve (24).

Tragajući za međusobnom interakcijom pojedinačnih somatskih komplikacija, Ji i sar. (2013) su sprovedeli multicentričnu studiju koja je obuhvatila 14000 pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom i 5221 pacijenta sa hemoragijskim moždanim udarom. Ići su podaci u Nacionalnom Registru za moždani udar Republike Kine. Prema njihovim rezultatima, somatske komplikacije je imalo 23,6% pacijenata u toku hospitalizacije zbog akutne faze moždanog udara, a somatske komplikacije su uglavnom zabeležene kod starijih pacijenata, češće u ženama, kao i kod pacijenata sa prehospitalno registrovanim dobro definisanim faktorima rizika za moždani udar (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, atrijska fibrilacija). Najčešća komplikacija je bila pneumonija u 11,4% slučajeva, potom slede srčane aritmije i urinarna infekcija (3,1%). Takođe, došli su do zaključka da je pneumonija signifikantno povezana sa nepneumonijskim somatskim komplikacijama kao što su gastrointestinalno krvarenje, dekubitusi, duboka venska tromboza, padak i epileptični napad i ponovljen moždani udar (25). Sve pomenuto nije registrovano kao prediktor pneumonije u našem istraživanju, već se kao nezavisni prediktori pneumonije izdvajaju disfunkcija, narušeno stanje svesti, HOBP i mRS skor veći od 3.

Prema jednoj danskoj studiji, prospektivnog karaktera, iz 2011. godine, kojom je obrađeno preko tri hiljade pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara, njih 25,2% je imalo barem jednu somatsku komplikaciju tokom hospitalnog lečenja. Najbrojnije su bile urinarne infekcije (15,4%), potom pneumonije (9,0%) i opstipacija (6,8%). Ingeman i sar. ovakve rezultate takođe objašnjavaju prvenstveno različitim veličinom i drugim karakteristikama samog uzorka uz napomenu da i pored navedenih razlika postoje i brojne podudarnosti kada su u pitanju pojedinačni parametri vezani za somatske komplikacije (26).

Veliki broj studija akcentu stavlja upravo na infekcije kao najčešće somatske komplikacije u akutnoj fazi moždanog udara. Prema rezultatima jedne velike meta-analize iz 2011. godine kojom je obuhvaćeno više od 130000 pacijenata, infekcija je bila registrovana kod 30% bolesnika, gde je 10% imalo registrovanu pneumoniju, a 10% urinarnu infekciju (27).

Takođe, u nekoj studiji iz 2014. godine ukazano je na značaj infekcija, posebno pneumonije koja se javlja u opsegu 4-22%, ali i na urinarnu infekciju sa zastupljenošću u koja varira 6-30% (28). Iako je naš zdravstveni sistem slabije razvijen u odnosu na pomenute, dobijeni rezultati se i po procentualnoj zastupljenosti urinarnih infekcija (koje su registrovane kod 20,34% pacijenata) i po zastupljenosti pneumonija (koje su zabeležene kod 16,36% pacijenata), bitno ne razlikuju.

Slične rezultate predstavljaju Brogan i sar. (2014) kada su ispitujući prediktore najčešćih infekcija nakon moždanog udara obradili uzorak od preko 500 pacijenata i dobili rezultate

prema kojima je 21% pacijenata imalo infekciju kao somatsku komplikaciju u akutnoj fazi moždanog udara. Najčešće je bila registrovana pneumonija (11,26%), potom urinarna infekcija (oko 7%), sa napomenom da su se gotovo sve infekcije javile u prvoj nedelji hospitalizacije (29). Navedeno je u skladu sa našim nalazima koji ukazuju da su se somatske komplikacije kod 75% pacijenata javile u toku prvih 7 dana hospitalizacije, pri čemu su se kod 50% pacijenata javile već do četvrtog dana hospitalizacije.

Polazeći od činjenice da su somatske komplikacije odgovorne za gotovo polovinu smrtnih ishoda kod moždanog udara, Lord i sar. (2014) su stavili akcenat na uticaj infekcija kao somatskih komplikacija kod hemoragijskog moždanog udara. Multicentrični studijom obuhvaćeno je 800 pacijenata gde je 31% pacijenata imalo infekciju kao somatsku komplikaciju, sa distribucijom pneumonija 17% i urinarnih infekcija 16% (30).

Pregledom nešto starije literature takođe se može zaključiti da su somatske komplikacije česte, a među njima su infekcije najbrojnije. Tako, rezultati jedne studije iz 2008. godine kojom je obuhvaćeno oko 500 bolesnika u akutnoj fazi moždanog udara, govore u prilog činjenici da se somatske komplikacije najčešće javljaju u toku prve nedelje hospitalnog lečenja. U ovom slučaju čak 63% bolesnika je imalo makar jednu somatsku komplikaciju tokom lečenja, infekciju urinarnog trakta je imalo njih 16%, pneumoniju 11,2%, infarkt miokarda 4,5% pacijenata (31).

Slični rezultati su dobijeni i u jednoj multicentričnoj studiji osam godina ranije gde je čak 85% bolesnika imalo makar jednu somatsku komplikaciju, od čega su najčešće bile urinarne infekcije (24%), potom slede pneumonija (22%) i tromboembolija pluća (2%) (2).

Johnston i sar. su još 1998. godine sproveli studiju na temu komplikacija moždanog udara, gde su na oko 300 pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara došli do rezultata da je čak 95% pacijenata imalo bar jednu komplikaciju, a da je među njima najbrojnija bila pneumonija (32).

Davne 1996. godine, Davenport i sar. sprovode sličnu studiju na oko 600 pacijenata, gde je urinarna infekcija bila zastupljena u 16% slučajeva, a pneumonija u 12%. Tada su se kao brojnije komplikacije pokazali dekubitusi i padovi (33).

U našem istraživanju prosečna starost pacijenata koji su imali somatske komplikacije je 72,92 (11,2) godine i statistički je značajno veća u odnosu na prosečnu starost pacijenata bez somatskih komplikacija, koja je u proseku iznosila 65 (10,8) godina. Ovaj podatak saglasan je sa većinom podataka iz napred navedene literature. U našem uzorku u grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama bilo je 59,3% muškaraca i 40,7% žena. I polna distribucija ne odstupa značajno od literaturnih podataka. Ukoliko posmatramo ukupan broj muškaraca u uzorku, somatske komplikacije je imalo 36,5%, a u populaciji žena, procenat onih sa somatskim komplikacijama je veći i iznosi 47,1%. Veći procenat žena sa somatskim komplikacijama

jednim delom može se sigurno povezati sa činjenicom da su žene sklonije urinarnoj infekciji, koja je najbrojniju somatsku komplikaciju u našem uzorku. Takođe, poznato je da su žene koje dožive moždani udar prosečno starije od muškaraca, a starije godine su u mnogim studijama potvrđene kao značajni faktor rizika za nastanak somatskih komplikacija (24, 25).

Od ukupnog broja pacijenata, somatske komplikacije su se u našem uzorku javile kod 40% pacijenata, što je veći procenat u odnosu na većinu novijih navoda iz literature, a to bi moglo da ukazuje na bolje mere prevencije SK u okviru bolje razvijenih zdravstvenih službi u sredinama u kojima su istraživanja vršena. U odnosu na broj somatskih komplikacija, najviše pacijenata je imalo jednu somatsku komplikaciju (32,5%), dve komplikacije je imalo 5,7% pacijenata, šestoro pacijenata je imalo tri somatske komplikacije, a dvoje pacijenata je imalo čak četiri somatske komplikacije, što ne odstupa značajno od navoda drugih istraživača (22-33).

Ukupan broj komplikacija bio je 203, od toga je najčešće registrovana urinarna infekcija (40,4%), potom pneumonija (32,5%), infarkt miokarda (9,4%), tromboembolija pluća (6,9%), dijarealni sindrom (5,9%) i duboka venska tromboza (4,9%). Ovakva distribucija u skladu je sa najvećim brojem navoda iz literature, prema kojima u najčešće komplikacije spadaju upravo infekcije (22-33).

Ipak, pojedine studije beleže značajno veću ili značajno manju učestalost SK u akutnoj fazi MU (23). Ove razlike svakako se na prvom mestu dovode u vezu sa heterogenim uzorkom (veličina uzorka, starosna struktura stanovništva, vrsta moždanog udara, komorbidna stanja i drugo), zatim definisanju i vrsti komplikacija koje se prate, kao i vremenu koje je definisano za praćenje pojave komplikacija.

U grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama bilo je statistički značajno više pacijenata sa atrijskom fibrilacijom (62 pacijenta, 38,3%) u odnosu na grupu pacijenata bez somatskih komplikacija. Ova korelacija se može objasniti činjenicom da je atrijska fibrilacija u osnovi kardioembolijskog moždanog udara koji se uglavnom karakteriše visokim stepenom onesposobljenosti i visokom smrtnošću. Težak moždani udar podrazumeva kliničku sliku gde je pacijent obično oštećenog stanja svesti, vezan za postelju, neretko sa smetnjama gutanja i disanja. To sve indirektno predstavlja predispoziciju za najteže somatske komplikacije (34, 35, 36).

Ostala komorbidna stanja (dijabetes melitus, gojaznost, otežana pokretljivost prekomorbidno, štetne navike) nisu bila statistički značajnije zastupljena kod pacijenata sa somatskim komplikacijama u odnosu na grupu bez komplikacija.

Sistematskim pregledom literature, Badve i sar. (2018) su došli do zanimljivih rezultata, sa posebnim akcentom na učestalost pneumonije kao somatske komplikacije nakon moždanog

udara. Rezultati njihove meta-analize ukazuju da je učestalost pneumonije u proseku 12,3%, ali i da se nije značajnije menjala više od dve decenije unazad. Tako 1991/2000 je iznosila 9,9%, a 2001-2010 kada su obrađeni podaci iz 25 studija iznosila je prosečno 11,8% (14). U našem istraživanju procenat zastupljenosti pneumonije je ipak nešto veći i javlja se kod 16,36% pacijenata.

Na temelje se pitanje zbog čega je i dalje visok procenat pneumonije nakon moždanog udara. Mogući odgovor na ovu dilemu leži u činjenici da je napredak u lečenju moždanog udara doveo do većeg procenta preživljavanja, čak i pacijenata sa teškim moždanim udarom, pa je samim tim i veći procenat pacijenata sa poremećenim stanjem svesti, oštećenim aktom gutanja ili kompromitovanim disanjem. Ne treba zaboraviti ni činjenicu da je više pažnje posvećeno detektovanju komplikacija upotrebom savremenih dijagnostičkih metoda, a da je samo prijavljivanje komplikacija takođe doprinelo da je ova cifra i dalje visoka. Prema rezultatima ove velike studije vrsta moždanog udara nije imala uticaj na pojavu same pneumonije kao komplikacije moždanog udara. U ovoj studiji je stavljen poseban akcenat na disfagiju, gde je 44% pacijenata koji su imali potrebu za nazogastričnom sondom razvilo pneumoniju, a ukazano je i na značaj narušenog stanja svesti u nastanku pneumonije (14). I naša studija nalazi za prediktore pneumonije: disfagiju, narušeno stanje svesti, HOBP i težji funkcionalni status tj. mRS skor veći od 3.

Chen i sar. (2012) ističu da je pneumonija nakon moždanog udara odgovorna za porast mortaliteta u periodu od 30 dana i smatraju je prediktorom lošeg ishoda osnovnog oboljenja. Analizirajući 495 pacijenata dobili su rezultate da je 10,3% pacijenata razvilo pneumoniju nakon moždanog udara, pacijenti su uglavnom bili muškarci (72,5%), prosečne starosti 80,3 godine gde se pneumonija registrovala sa medijanom 4,4 dana. Mortalitet u toku tridesetodnevnog praćenja bolesnika sa moždanim udarom koji su imali pneumoniju je bio visok i iznosio je 23,5% (15). Ovo je nešto manje od nalaza u okviru naše studije, koji registruju smrtni ishod kod skoro trećine (31%) pacijenata sa pneumonijom.

Smith i sar. (2015) su se takođe bavili pneumonijom kao važnom somatskom komplikacijom moždanog udara u svom istraživanju, ističući njen značaj u odnosu na ishod bolesti, kao i značaj pravovremene dijagnostike i ranog započinjanja terapije, te preporukama za rani dijagnostički protokol. Saglasno većini studija, uključujući i naše istraživanje, nađeno je da se pneumonija uglavnom javlja u toku prve nedelje nakon moždanog udara, naglašavajući sledeće faktore rizika: disfagiju, otežanu pokretljivost, narušeno stanje svesti. Između ostalog, predloženo je serijsko RTG snimanje pluća kod pacijenata u visokom riziku i to prvog, drugog i sedmog dana hospitalizacije (37).

U jednoj velikoj studiji 2011. godine autori su proučavali prediktore pneumonije nakon moždanog udara. Naime, Ishigami i saradnici su koristili logističku regresiju testirajući poznate prediktore: starost, muški pol, oštećenje stanja svesti, disfagiju, dodaju i visoke vrednosti krvnog pritiska na prijemu. Poslednji navedeni parametar se pokazao značajnim, a ponudeno je objašnjenje da visoke vrednosti krvnog pritiska utiču na aktiviranje simpatiko-adrenergičkog sistema, a time i na pokretanje kaskade koja rezultira imunodeficijencijom koju mnogi naučnici smatraju neophodnom za nastanak pneumonije, čak i u prisustvu disfagije koja je svakako rizikofaktor zbog moguće aspiracije, ali se u ovom slučaju pozivaju na činjenicu da se male količine pljuvačke aspiriraju tokom sna i kod osoba koje nemaju disfagiju. Međutim, kolonizacija usne duplje je znatno drugačija u imunodeficijenciji posredovanoj moždanim udarom. Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 118 pacijenata gde je pneumonija dijagnostikovana kod 30,5% obolelih od moždanog udara, sa pojavom bolesti u prvih tri dana hospitalizacije. U grupi pacijenata sa pneumonijom u odnosu na grupu pacijenata bez pneumonije kao somatske komplikacije, pacijenti su češće imali disfagiju, niže vrednosti GCS (*Glasgow Coma Scale*) i više vrednosti srednjeg krvnog pritiska na prijemu (38). U našem istraživanju pneumonija je registrovana kod duplo manjeg broja pacijenata (16,36%), ali su potvrđeni kao najvažniji prediktori disfagija i narušeno stanje svesti.

Pozivaju se na činjenicu da su infekcije najčešće somatske komplikacije moždanog udara, Wastfelt i sar. (2018) sprovedli su meta-analizu kojom su ispitali prediktore istih. Kao značajni prediktori u ovoj studiji su se pokazali: starost, muški pol, disfagija, dijabetes melitus, pušenje, mehanička ventilacija, hronična opstruktivna bolest pluća, atrijska fibrilacija i NIHSS skor, dok se statistički značajnim nisu pokazali arterijska hipertenzija i prethodni moždani udar. Razlika u distribuciji ove somatske komplikacije u odnosu na pol je verovatno posledica većeg procenta pušača među muškarcima, ali autori skreću pažnju na činjenicu da se kod porasta telesne temperature i porasta markera inflamacije kod muškaraca prvenstveno pomisli na pneumoniju, a ne na urinarnu infekciju (9).

Što kvalitetniji prediktivni model za infekcije nakon moždanog udara bio je cilj istraživanja koje su sprovedli Friedant i sar. (2015). Od ukupno 568 pacijenata, njih 14,8% je imalo bolnu kućnu infekciju od čega je urinarnih infekcija bilo 66,7%, pneumonija 33,3%, a ostalo su bile bakterijemije. Autori nalaze da prediktivni model koji sadrži starost, podatak o dijabetes melitusu i NIHSS skor značajno govori o verovatnoći nastanka pneumonije (pet i više poena znači 7 puta veći rizik od pneumonije), isti su i da starost preko 70 godina, pozitivna anamneza o dijabetes melitusu i NIHSS skor preko 15 imaju prediktivnu vrednost (6). Ovi nalazi su skladni našim rezultatima, koji registruju da se somatske komplikacije sigifikantno češće javljaju

kod starijih pacijenata, prose ne starosti 72,92 godine, a kao prediktor infekcija (i pneumonije i urinarne infekcije) nalazi se lošiji funkcionalni status pacijenata - mRS skor ve i od 3.

Ashor i sar. (2016) sprovedi su studiju ispituju i prediktore infekcija nakon moždanog udara. Prema rezultatima te studije, pacijenti koji su imali infekciju (pneumonija, urinarna infekcija) nakon moždanog udara su bili signifikantno starije životne dobi u odnosu na pacijente bez infekcija (prose na starost prve grupe je 72,5 godina, a druge grupe je 67,16 godina). Tako e, u grupi pacijenata sa registrovanom infekcijom bilo je više pacijenata sa ošte enim stanjem svesti i sa ve im NIHSS skorom, odnosno klini ki težim moždanim udarom, dok lokalizacija moždanog udara kao prediktor pojave infekcija nije pokazala statisti ku zna ajnost (8). Navedeni rezultati se podudaraju sa našim.

Zna aj pojedinih prediktora pneumonije ispitivali su i Windewski i sar. (2014) isti u i zna aj pneumonije kao somatske komplikacije moždanog udara sa visokom smrtnoš u. Kao važne prediktore pominju disfagiju, starost pacijenta, teži moždani udar, NIHSS skor više od 16, narušeno stanje svesti, ve i teritorijalni moždani udar. Disfagija, i u ovom istraživanju kao i u svim predhodno navedenim, uklju uju i i naše, svakako predstavlja nezavisan faktor rizika, a postavljanje NGS samo delimi no prevenira nastanak pneumonije. Autori se ovde osvr u na jedan od uzroka disfagije kod pacijenata sa moždanim udarom, a to je poreme aj lu enja dopamina i/ili pad koncentracije supstance P u gastrointestinalnom traktu. Ukazuju i na injenicu da primena beta blokatora smanjuje hiperaktivnost simpati kog nervnog sistema, te posredno i njegovu ulogu u imunosupresiji kod ovakvih pacijenata. Tako e, autori govore o akutnom ošte enju parenhima plu a uzrokovanog ošte enjem mozga, koje podrazumeva neurogeni edem plu a, hipoksemiju i druge promene koje stvaraju pogodan teren za infekciju (10).

Brogan i sar. (2014) su sprovedi veliku studiju u kojoj su obradili preko 30 klini kih i demografskih parametara u potrazi za prediktorima infekcije nakon moždanog udara. Gledaju i zbirno infekcije, prema njihovim rezultatima do infekcija se šest puta eš e dolazi ukoliko je pacijent vezan za postelju i tri puta eš e ako ima inkontinenciju, a kao nezavisne faktore rizika za nastanak infekcije tokom prve nedelje hospitalizacije navode disfagiju, inkontinenciju i narušeno stanje svesti (29). Ove rezultate potvr uje i naša studija, koja kao nezavisne prediktore infekcija tako e nalazi vezanost za postelju, tj. zna ajno eš e javljanje infekcija kod pacijenata koji nisu samostalno pokretni (mRS skor ve i od 3), a za pneumoniju potvr uje prediktivni zna aj disfagije i narušenog stanja svesti. U kontekstu ispitivanja potencijalnih prediktora pneumonije, u ovoj studiji ispitano je više demografskih i klini kih parametara, a kao validni prediktori su se pokazali: otežana pokretljivost pacijenta (bez obzira na stepen) i inkontinencija urina. Autori objašnjavaju ovu pojavu time da je kod kompromitovanog kretanja

protok vazduha kroz pluća je redukovan, samim tim i drenaža sekreta, te je olakšan put stvaranju infekcije. Zabeležena je i učestala pojava pneumonije kod pacijenata sa NGS, ali bez statističke značajnosti. Prisustvo NGS svakako utiče na kolonizaciju usne duplje Gram negativnim bakterijama čemu doprinosi i imunosupresivni efekat moždanog udara, a odsustvo gutanja i žvakanja sprečava prirodni mehanizam čišćenja usne duplje. Takođe, ostavlja se mogućnost aspiriranja sadržaja NGS. Sve navedeno objašnjava učestalu pojavu pneumonije kod pacijenata sa disfagijom. Iako je pneumonija bila učestala kod pacijenata sa narušenim stanjem svesti, u ovom istraživanju to nije bilo statistički značajno (29). Prema našim rezultatima, naprotiv, pored disfagije, narušeno stanje svesti izdvojeno je kao nezavisni prediktor pneumonije.

Ji i sar. (2014) ispitivali su prediktore pneumonije kod hemoragijskog moždanog udara. Studijom je obuhvaćeno preko 5000 pacijenata, prosečne starosti 61,5 godina, gde su muškarci činili 62% uzorka. Bolnicu pneumoniju je prema njihovim rezultatima razvilo 16,9% pacijenata i potvrđeno je da su faktori rizika za nastanak pneumonije bili: starija životna dob, aktuelno pušenje, HOBP, funkcionalna zavisnost pacijenata pre moždanog udara, disfagija, veći NIHSS skor, narušeno stanje svesti, veći volumen intracerebralnog hematoma, prodor u komorni sistem, konzumiranje alkohola u velikim količinama (39). Uočeno je da su većina ovih faktora rizika, potvrđeni i našom studijom.

Eltringham i sar. (2018) sistemskim pregledom literature ukazuju na činjenicu da većina studija, ističe uticaj disfagije na pojavu pneumonije nakon moždanog udara, kao i na veliki značaj testiranja akta gutanja u prvim satima nakon moždanog udara, što je u skladu i sa našim nalazima. Uestalost pneumonije kao somatske komplikacije moždanog udara u pregledanim studijama kretala se u rasponu 0-23,6%, za većinu oko 8,7%. Načeno je da pacijenti sa disfagijom imaju povećan rizik u odnosu na pacijente sa očuvanim aktom gutanja za razvoj bolnice pneumonije (OR 8,57; 95% CI 5,65-13) (40).

Joundi i sar. (2017) u studiji koja se bavila testiranjem akta gutanja kod obolelih od moždanog udara i uticajem rezultata na kasniju pojavu pneumonije ističu da je značajno veći broj pacijenata koji su razvili pneumoniju u grupi pacijenata koja je na testiranju imala poremećen akt gutanja (41).

Disfagija je neosporno jedan od najvažnijih prediktora pneumonije nakon moždanog udara. S obzirom na ovu dobro poznatu činjenicu, sprovedena su razna istraživanja u smislu prevencije pneumonije, a jedno od najznačajnijih je svakako i STROKE-INF. Ovom velikom studijom Lalit i sar. (2015) obuhvatili su 48 jedinica za moždani udar širom Velike Britanije gde su pratili pojavu pneumonije kod pacijenata sa moždanim udarom koji su imali oštećen akt gutanja, potom su nasumično odabrali nekoliko grupa pacijenata sa disfagijom koji su profilaktički dobijali antibiotsku terapiju prema protokolu za lečenje pneumonije, dok kontrolna grupa nije

dobijala antibiotike. Zaključeno je, nakon druge faze ispitivanja, da profilaktička primena antibiotika nije dovela do smanjenja učestalosti ove somatske komplikacije. Ovakve rezultate su objasnili činjenicom da pneumonija nakon moždanog udara nastaje i zbog imunosupresije koja je posledica oštećenja mozga, te je jednim delom svakako prisutna i neinfektivna inflamatorna komponenta, a ostavlja se i mogućnost da antibiotici jednostavno nisu dovoljni da spreče pojavu pneumonije, premda se isti uspešno koriste u njenom lečenju (42).

Naši rezultati u skladu su sa većinom rezultata prethodno navedenih istraživanja, koja isti u još uvek veliku učestalost i značaj pneumonije kao somatske komplikacije u akutnoj fazi moždanog udara, s obzirom da je od ukupnog broja somatskih komplikacija 32,5% pripadalo pneumonijama, odnosno 16,4% pacijenata u celom uzorku.

Logističkom regresionom analizom testirani su najčešći i poznati prediktori ove somatske komplikacije: starost, pol, poremećaj akta gutanja, poremećaj stanja svesti, funkcionalni status pacijenta, komorbidna stanja (HOBP, atrijska fibrilacija, dijabetes melitus), štetne navike (pušenje i konzumiranje alkohola). Validnim prediktorima pokazali su se: disfagija, koja tri puta povećava rizik za pneumoniju, kao i prisustvo HOBP, narušeno stanje svesti, koje za oko 2,5 puta povećava rizik od pojave pneumonije. Validnim se pokazao i narušen funkcionalni status pacijenata izražen vrednošću u mRS skora tri i više, koji čak 8 puta povećava rizik od nastanka pneumonije. Naši rezultati u odnosu na prediktore pneumonije, takođe su saglasni sa većinom prethodno navedenih istraživanja (6,9,10,14,29,37,39,40,41,42).

Pozivaju se na činjenicu da je prevalenca infekcija nakon moždanog udara oko 30%, a da su među njima gotovo jednako česte urinarne infekcije i pneumonije, Wastfelt i sar. (2018) sprovede meta-analizu, sistemski pregledaju i literaturu na temu prediktora infekcija nakon moždanog udara. Interesantno je da se u radu navodi da je daleko manje podataka u literaturi na osnovu teme prediktora urinarne infekcije u odnosu na prediktore pneumonije kod pacijenata obolelih od moždanog udara (9).

Takođe, autori se pozivaju na činjenicu da su različiti prediktori urinarne infekcije korišćeni u više studija, ali u malom broju studija su kombinovani na isti način, te je tumačenje rezultata otežano. U pojedinim studijama su se tako kao značajni prediktori pokazali: starost, ženski pol, pojedine laboratorijske analize (CRP, leukociti), rezidualni volumen urina preko 50 ml, inkontinencija, težina moždanog udara kroz NIHSS skalu, mRS skor, što većinom predstavlja i prediktore registrovane u našem istraživanju. Interesantno je da studije koju su sprovedli Brogan i sar. 2014. godine, govore o inkontinenciji urina kao o prediktoru kako urinarne infekcije, tako i pneumonije, a kao objašnjenje autori nude činjenicu da je inkontinencija indirektni pokazatelj teškog moždanog udara, te da je zapravo to pravi razlog čestih infekcija (43).

U jednoj studiji iz 2018. godine autori istu da se veća učestalost urinarnih infekcija kod žena, može objasniti činjenicom da se kod pacijentkinja ženskog pola kod porasta markera inflamacije i povišene telesne temperature, a prema važećem mišljenju da se urinarna infekcija češće javlja kod žena, odmah preuzimaju mere dijagnostikovanja upravo ove infekcije, dok se kod muških pacijenata uglavnom prvo pomisli na infekciju respiratornog trakta i odatle se kreće dijagnostika (9, 43). Ženski pol i u našem istraživanju prepoznat je kao nezavisni prediktor urinarne infekcije. Brogan i saradnici su takođe tragali za prediktorima infekcije nakon moždanog udara u jednoj od svojih studija. Od ukupno 533 pacijenta sa moždanim udarom, 6% je imalo urinarnu infekciju. Prema svojim rezultatima, od prediktora izdvajaju: ženski pol (2,5 puta povećava rizik od urinarne infekcije), starost pacijenta i urinarnu inkontinenciju (29). I ovi podaci su u skladu sa našim nalazima.

Friedant i sar. 2015. godine su kreirali prediktivni sistem skorovanja u cilju lakše detekcije pacijenata koji su u povišenom riziku za nastanak bolnih infekcija nakon moždanog udara. Prema njihovim rezultatima, od ukupno 568 pacijenata, njih 84 (14,8%) je imalo bolnu infekciju u akutnoj fazi moždanog udara, gde je 66,7% svih infekcija pripadalo upravo urinarnim infekcijama. Testirajući poznate rizikofaktore, kreirali su sistem skorovanja u okviru koga pacijenti stariji od 70 godina dobijaju 1 bod, dijabetičari takođe, oni koji su imali NIHSS od 4 do 15 dobijaju 3 boda, a pacijenti sa većim NIHSS-om dobijaju 5 bodova. Zaključno, statistički značajno veći rizik od pojave urinarne infekcije imali su pacijenti koji su po ovom sistemu skorovanja imali više od 4 boda (6). Navedeni nalazi odgovaraju našim i govore u prilog činjenici da su starost preko 70 godina i NIHSS skor veći od 16 nezavisni prediktori urinarne infekcije.

Lord i sar. (2014) polaze i od činjenice da su somatske komplikacije odgovorne za gotovo polovinu smrtnih ishoda u akutnoj fazi moždanog udara, takođe su se bavili ispitivanjem infekcija nakon moždanog udara i njihovog uticaja na ishod bolesti, ali ovaj put su u razmatranje uzeli samo pacijente sa hemoragijskim moždanim udarom. Slično prethodnim studijama, zastupljenost infekcija bila je 31%, od čega je 17% imalo pneumoniju, urinarnu infekciju 16%, ostalo su bile infekcije drugih lokalizacija i multiple infekcije. Logističkom regresionom analizom nalaze da je pojava infekcija nakon moždanog udara povezana sa rizikofaktorima kao što su: veći i volumen intracerebralnog hematoma, duboka lokalizacija intracerebralnog hematoma, narušeno stanje svesti, crna rasa. Isti u da su pacijenti sa intrahospitalnim pneumonijama i urinarnim infekcijama imali lošiji ishod, veći intrahospitalni mortalitet, a takođe navode i da je ishod lošiji kod pacijenata koji su imali pneumoniju u odnosu na pacijente koji su imali urinarnu infekciju (30). Ovi rezultati su podudarni sa rezultatima našeg

istraživanja, koje skoro dva puta veći procenat smrtnih ishoda registruje kod pacijenata sa pneumonijom (31%), u odnosu na pacijente sa urinarnom infekcijom (18,3%).

Značajna su zapažanja imali Šim i Wong (2015) koji u svojoj skorašnjoj studiji govore o uzročno-posledičnoj vezi ishemijskog moždanog udara, imunosupresije i sklonosti ovih pacijenata ka infekcijama. Podvlače i to da su infekcije nakon moždanog udara još uvek frekventne i da se njihova učestalost u različitim studijama kreće 23-65%, a da su među njima najčešće pneumonije, potom urinarne infekcije i da su infekcije odgovorne za oko 30% smrtnih ishoda osnovnog oboljenja. Ukazuju i na to da je izazov rano otkrivanje samih infekcija, s obzirom da povišena telesna temperatura može biti i posledica narušene homeostaze zbog moždanog udara. Istovremeno, primena lekova kao što su paracetamol i acetilsalicilna kiselina, može zamaskirati jedan od najčešćih simptoma infekcije - povišenu telesnu temperaturu. Time još jednom ukazuju na značaj prediktora infekcija, ranog otkrivanja i lečenja istih (44).

I prema rezultatima naših istraživanja, urinarna infekcija zaslužuje posebno mesto u okviru somatskih komplikacija, s obzirom da je i u našoj studiji potvrđeno da je to najučestalija SK, gde predstavlja 40,4% svih SK. U odnosu na ukupan broj pacijenata, zastupljenost ove SK bila je 20,3% što predstavlja značajnu učestalost ove infekcije u uzorku, a predstavlja ipak malo veći procenat u odnosu na većinu navedenih studija (9,29,30).

U okviru ovog istraživanja logističkom regresionom analizom, a u odnosu na literaturne podatke, testirali smo sledeće prediktore: starost, ženski pol, težinu moždanog udara kroz NIHSS skalu, funkcionalni status pacijenata izražen mRS, podatak o ranijim urinarnim infekcijama, dijabetes melitus. Zaključno, dobili smo da pacijenti koji imaju podatak o rekurentnim urinarnim infekcijama, imali su 8 puta veći rizik od obolevanja od urinarne infekcije tokom hospitalizacije zbog moždanog udara. S obzirom da su u našem uzorku žene češće imale somatske komplikacije, a poznato je da su urinarnim infekcijama svakako sklonije, ovaj podatak ne iznenađuje. Naime, kod žena su rekurentne urinarne infekcije češće zbog anatomske blizine uretre i perianalnog prostora, kao i zbog vaginalne flore, pa je i primena antibiotika širokog spektra češća, a samim tim i razvoj rezistentnih sojeva, što među uzročnicima infekcije, što među bakterijama koje kolonizuju pomenute regije (45, 46).

Funkcionalni status izražen mRS preko 3 se takođe pokazao validnim prediktorom, te su u našem uzorku pacijenti sa narušenim funkcionalnim statusom imali 5 puta veći rizik od urinarne infekcije kao SK. Potom slede, takođe, statistički značajni prediktori: NIHSS skor veći od 16, starost iznad 70 godina i ženski pol, što su sve većinom nalazi u skladu sa nalazima drugih, napred navedenih, istraživača (9, 29, 30, 44, 46).

Nicholas i sar. (2017) u svojoj studiji govore o epidemiologiji i patofiziologiji plućnog embolizma. U ovoj, kao i u mnogim studijama, govori se o venskom tromboembolizmu koji podrazumeva duboku vensku trombozu i plućni embolizam, s obzirom da više od 50% dubokih venskih tromboza sa detektovanim trombom u proksimalnim venama nogu dovodi do plućnog embolizma koji se karakteriše različitom težinom kliničke slike, od blagih simptoma, pa do kardiorespiratornog aresta. U SAD se svake godine dijagnostikuje dva miliona pacijenata sa DVT i 500 - 600 000 plućnih embolija, sa incidencom plućnih embolija 100-200 na 100000 ljudi. Nešto češće se javlja kod muškaraca. Porast u mortalnosti pacijenata sa PE se može pripisati činjenici da je životni vek duži, ali i senzitivnijim metodama otkrivanja i prijavljivanju PE. Takođe, plućna embolija sa smrtnošću u 100000 pacijenata godišnje predstavlja treći i uzrok smrti od cerebrovaskularnih bolesti u SAD (19). Jasno je da je navedena somatska komplikacija od izuzetnog značaja.

Sun i Li (2014) su, polazeći od dobro poznate činjenice da je rizik za razvoj duboke venske tromboze kod pacijenata nakon moždanog udara veliki prvenstveno usled imobilnosti, u svom istraživanju ispitali prediktore duboke venske tromboze na preko 2500 pacijenata. Takođe su, uvodeći protokol za detekciju duboke venske tromboze, s obzirom na podatak o malom učešću DVT kod Azijata, ispitali mogućnost da se određeni broj asimptomatskih slučajeva previdi i ostaje nedijagnostikovano. U svojoj studiji istraživači se pozivaju na Welsove kriterijume, prema kojima su pacijenti nakon moždanog udara sa dubokim motornim deficitom, koji su duže od tri dana vezani za postelju i kod kojih neretko dolazi do oticanja pleći i ekstremiteta, u visokom riziku od nastajanja DVT. Kod pacijenata koji su, prema ovim kriterijumima, bili u visokom riziku od DVT, istraživači su napravili kvantitativni D-dimer test, a za one čije su vrednosti bile preko 500 ng/ml računao je ultrasonografski pregled vena donjih ekstremiteta. Oko 13% pacijenata sa povišenim D-dimerom imalo je ultrasonografski dokazanu DVT. Kao nezavisni prediktori DVT multivarijantnom analizom dobijeni su muški pol i visok NIHSS skor (18). Nezavisni prediktor tromboembolije plućne u našem istraživanju, pored prisustva duboke venske tromboze, je i narušeno stanje svesti, što u osnovi indirektno govori i o težem moždanom udaru i o vezanosti za postelju.

U kanadskoj studiji, Pongmoragot i sar. (2013) ispitali su plućnu tromboemboliju kao somatsku komplikaciju nakon moždanog udara, sa posebnim osvrtom na rizikofaktore, kliničku prezentaciju i uticaj na ishod osnovne bolesti. Kao razlog za svoje istraživanje navode visok mortalitet od PTE koji na tromboembolnom nivou iznosi 8,6 do 17% prema Laporte i sar. (2008), dok je dugoročno gledano mortalitet i 24% (47, 48). Naši rezultati su takođe u skladu sa navedenim, s obzirom da takođe ukazuju na veliki procenat smrtnih ishoda kod pacijenata sa plućnom tromboembolijom (50%).

Pongmoragot i sar. (2013) se pozivaju na injenicu da su u opštoj populaciji definisani rizikofaktori za PTE kao što su imobilnost, starija životna dob, hipertenzija, onkološke bolesti, pušenje i trombofilija, dok u populaciji pacijenata sa moždanim udarom nisu posebno ispitani rizikofaktori za nastanak ove teške komplikacije. Istraživanje je obuhvatilo 11287 pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara gde je 89 (0,87%) pacijenata imalo PTE (49). Zastupljenost pacijenata sa PTE u ovom istraživanju je manja nego u našem uzorku, gde je tromboembolija plu a registrovana kod 3,46% pacijenata. Multivarijantnom analizom rizikofaktora u pomenutoj studiji statistički značajni su se pokazali DVT, maligna oboljenja, protromboti na stanja. Takođe, isti su da su pacijenti sa PTE imali teži moždani udar, narušeno stanje svesti, a većinom su bili u starosnoj dobi 60-79 godina, što se većinom podudara i sa našim nalazima (49). Takođe, u ovoj studiji, nađeno je da 0,9% pacijenata sa DVT koji tokom hospitalizacije nisu razvili PTE. U odnosu na ishod, pacijenti sa PTE imali su statistički značajno viši mortalitet u odnosu na one bez PTE (31,5%) (49). Ovaj podatak je zabrinjavajuće niži u odnosu na podatak o procentu smrtnosti koji je registrovan kod naših pacijenata sa tromboembolijom plu a i koji iznosi 50%. Takođe, u navedenoj studiji, nađeno je da ovi pacijenti imaju lošiji funkcionalni status na otpustu (mRS preko 3) sa značajno produženim bolničkim lečenjem izraženim u danima (36 dana). U ovom istraživanju autori podvlače i upozoravaju na injenicu da su rizikofaktori za pneumoniju veoma slični kao i za PTE, kao i sama klinička slika ovih oboljenja, te neretko zbog toga PTE ostaje nedijagnostikovano pravovremeno (49). Jedna velika retrospektivna kohortna studija takođe upozorava da pacijenti u akutnoj fazi moždanog udara, koji su prethodno oboleli od maligne bolesti, imaju izuzetno visok rizik od tromboembolijskih događaja kako venskih, tako i arterijskih, pri čemu je smrtnost povećana duplo u odnosu na pacijente koji ne boluju od malignih bolesti (50).

Kao zanimljiva izdvaja se studija, koja je tražila povezanost venskog tromboembolizma i ateroskleroze u okviru jedne velike meta-analize. Iako su do sada venski i arterijski trombotični događaji posmatrani kao dva različita entiteta, gde u prvom dolazi do pokretanja kaskade sistema koagulacije, dok se kod drugog u prvi plan ističe aktivacija trombocita, u pojedinim studijama se ipak ukazuje se mogućnost povezanosti ovih procesa. Naime, istraživanja su pokazala da je idiopatska PTE povezana i često se javlja udruženo sa ishemijskim moždanim udarom i infarktom srca (51). Neke studije su dokazale da povezanost venskog tromboembolizma i ateroskleroze postoji na zajedničkim rizikofaktorima kao što su starost, gojaznost, pušenje, dijabetes melitus, hipertenzija, metabolički sindrom, dislipidemija (52). I u našem istraživanju, pokazano je da je gojaznost pored prisustva duboke venske tromboze i narušenog stanja svesti, nezavisni prediktor tromboembolije plu a.

Dvadesetogodišnjim praenjenjem kohorte, Sorensen i saradnici su pokazali da je kod pacijenata sa venskim tromboembolizmom povean rizik od ishemijskih incidenata (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar) u toku prve godine nakon VTE (53).

Prema rezultatima gore pomenute meta-analize, Mi i sar. (2016) nalaze da su glavni rizikofaktori ateroskleroze signifikantno povezani sa javljanjem VTE, te ne udi da je ateroskleroza nezavisan faktor rizika za VTE. Tako e, autori su pokušali da prona u vezu izme u konvencionalnih faktora rizika za aterosklerozu i VTE. Gojaznost oko tri puta poveava rizik za nastanak VTE, a mogu e je nekoliko objašnjenja koja se spominju u literaturi. Naime, poznato je da abdominalni tip gojaznosti dovodi do povišenog intraabdominalnog pritiska, posledne venske staze, te posledno venskog tromboembolizma. Pored povišenog intraabdominalnog pritiska, visceralna gojaznost je zna ajna i zbog metaboli ki aktivnog masnog tkiva, gde dolazi do lu enja protromboti nih, proinflamatornih i proaterogenih supstanci (51). I u našem istraživanju, pokazano je da je gojaznost pored prisustva duboke venske tromboze i narušenog stanja svesti, nezavisni prediktor tromboembolije plu a. Gojaznost sama po sebi jeste važan faktor, ali se u obzir mora uzeti i sadejstvo ostalih inilaca, kao što su trudno a, hormonska terapija i drugo. Hipertenzija kao izolovani rizikofaktor tako e igra zna ajnu ulogu, ali u kombinaciji sa gojaznoš u i pušenjem još više poveava rizik za nastanak VTE. Sli no važi i za dijabetes melitus. Aktivno pušenje se pokazalo kao nezavisan faktor rizika i za aterosklerozu i za VTE, pri emu je uloga ovog faktora kontroverzna. Mogu a objašnjenja su da je kod puša a povišen nivo fibrinogena i koncentracije faktora VIII koagulacije, zatim povean viskozitet krvi, kao i slabija fibrinoliza (51).

Dislipidemija se u ovoj studiji pokazala kao faktor rizika za VTE, a tako e je pokazana i negativna korelacija izme u HDL i VTE, što ukazuje na mogu u protektivnu ulogu HDL. S obzirom na rezultate ove studije name e se zaklju ak da je smanjenje rizikofaktora ateroskleroze protektivno u kontekstu VTE, s obzirom na zajedni ke okida e patogenetskog procesa za VTE i aterosklerozu (povreda endotela, hiperkoagulabilnost, inflamacija) (51).

U odnosu na starost kao rizikofaktor, Sharma i sar. (2015) navode da se svakom decenijom nakon etrdesete godine života duplo poveava rizik od venskog tromboembolizma (54).

Od ukupnog broja somatskih komplikacija u našem uzorku 6,9% svih komplikacija je pripadalo plu nim tromboembolijama, dok DVT ini 4,9% svih komplikacija. U odnosu na ukupan broj pacijenata u istraživanju, zastupljenost tromboembolije plu a bila je 3,46%, a duboke venske tromboze 2,49%. U estalost DVT u našem uzorku je približna podacima iz napred navedih studija, dok je u estalost PTE nešto ve a (49). Pedeset posto pacijenata sa PTE u našem uzorku je imalo dokazanu DVT, a sedam od deset pacijenata sa DVT je razvilo PTE. Povezanost PTE i

DVT je statistički potvrđena i visoka i u našem radu, te je s toga i posmatrana kao celina u smislu venskog tromboembolizma u okviru analize na nezavisne zajedničke prediktore.

Prediktori koji su ispitani multivarijantnom logističkom regresionom analizom su: starost, narušeno stanje svesti, vrsta moždanog udara, mRS skor, motorni deficit nivoa plegije, gojaznost, pušenje, duboka venska tromboza. Kao validni, pokazali su se sledeći rizikofaktori: gojaznost, DVT i narušeno stanje svesti, što su nalazi skladni rezultatima drugih brojnih studija (18, 19, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53).

Hookman i Barkin (2009) u svom radu govore o sve većoj uestalosti enterokolitisa *Clostridium difficile* infekcije (CDI) širom sveta, uključujući i razvijene zemlje. Kao mogući razlog za ovakav trend porasta CDI širom sveta navodi se prisustvo hipervirulentnijih sojeva, kao što je ribotip 027, toksin tip III. Pored već uestalosti, zabeležena je i teža klinička slika i češći relapsi infekcije. Poznata je činjenica da je oko 3% zdravih odraslih ljudi kolonizovano ovom bakterijom i 20-40% hospitalizovanih pacijenata. Asimptomatski nosioci su rezervoar infekcije, a glavni faktor rizika je primena antibiotika u terapiji, koji svakako dovode do narušavanja crevne flore. Rizikofaktori su i starost pacijenata preko 75 godina i imunodeficientna stanja koji su ujedno i prediktori lošeg ishoda kod ovih pacijenata (58).

Stojanović i sar. (2016) ispitivali su rizikofaktore CDI kod hospitalizovanih pacijenata u KC u Nišu. Dobro je poznato da je glavni rizikofaktor za kolonizaciju ovom bakterijom i njeno dalje razmnožavanje zapravo narušena crevna flora primenom antibiotika i to u preko 90% slučajeva. Pored asimptomatske forme, dolazi i do manifestnog oboljenja i to najčešće dijarealnog sindroma, a u slučaju prisustva težih komorbidnih stanja i imunokompromitovanih stanja, klinička slika može biti i teža, tako da u 3-5% slučajeva može doći i do toksičnog megakolona i sepse. Teže forme se svakako češće javljaju kod starijih od 70 godina, kod pacijenata u teškom opštem stanju i pacijenata sa hipoalbuminijom. Rezultati ove studije takođe potvrđuju da prolongirana hospitalizacija predstavlja faktor rizika za dijarealni sindrom izazvan toksinom *Clostridium Difficile* (59). Prolongiranu hospitalizaciju kao rizikofaktor izdvajaju i Garey i sar. (2008) (60). Takođe, Stojanović i saradnici se pozivaju na literaturne podatke prema kojima je starost pacijenta (naročito iznad 60 godina) jedan od najvažnijih faktora rizika za ovo oboljenje (59). Ovi nalazi potvrđeni su i u okviru našeg istraživanja, koje ukazuje da pacijenti stariji od 70 godina imaju četiri puta veći rizik za nastanak ove somatske komplikacije, odnosno da starost pacijenta preko 70 godina predstavlja jedini nezavisni prediktor nastanka dijarealnog sindroma izazvanog toksinom bakterije *Clostridium difficile*. Objašnjenje za ovu pojavu bi svakako moglo da proizilazi iz dobro poznate činjenice o slabijem imunitetu starijih osoba, prisustvu težih, često udruženih sistemskih oboljenja, izmenjenoj crevnoj flori, čestim infekcijama, te sledstveno većoj potrebi za antibiotskom terapijom. U odnosu na pol, ova studija

je saglasna sa ve inom studija u tome da pol ne igra zna ajnu ulogu kada je u estalost ovog oboljenja u pitanju (59).

Ipak, jedna studija iz 2000. godine ukazuje na statisti ki zna ajnu ve u zastupljenost ovog oboljenja kod žena, a kao objašnjenje nalaze ve u potrebu i primenu antibiotika u terapiji urinarnih infekcija ija se ve a u estalost tako e vezuje za ženski pol (61).

Stojanovi i saradnici navode da se u literaturi kao naj eš i komorbiditeti pacijenata sa CDI navode: pneumonija, urinarna infekcija, dijabetes melitus, hroni na opstruktivna bolest plu a, sr ana oboljenja. Prema rezultatima pomenute studije, naj eš i komorbiditeti su: hipertenzija, dijabetes melitus, hroni na bubrežna insuficijencija, moždani udar, a ve ina pacijenata imala je bar dva oboljenja istovremeno. I ovde je najvažniji faktor rizika svakako bila primena antibiotika, naj eš e cefalosporina, hinolona, penicilinskih preparata, aminoglikozida. Ponovo, isti e se dužina hospitalizacije kao rizikofaktor, i to hospitalizacija duža od 8 dana (59).

Produžena hospitalizacija, pogotovo u jedinicama intenzivne nege, dovodi do pove anog rizika od CDI, ali istovremeno CDI dodatno produžava hospitalizaciju. Sve navedeno jasno ukazuje da je u tom slu aju pove an i morbiditet i mortalitet, ali se ne smeju zaboraviti ni enormni troškovi le enja. Situacija postaje ozbiljnija kada se u obzir uzme trend porasta u estalosti CDI kao SK bolni kog le enja.

Marcianiak i sar. (2006) ukazuju da osim produženog hospitalnog le enja i dodatnih troškova, ovi pacijenti imaju i lošiji ishod u smislu funkcionalnog statusa zbog odlaganja ranog rehabilitacionog tretmana. U njihovom istraživanju medijana javljanja CDI je dvanaesti dan (62).

Zanimljive podatke o u estalosti CDI u slabije i srednje ekonomski razvijenim zemljama iznose Forrester i sar. (2017) u svom istraživanju. Naime, sistemskim pregledom literature dobili su neo ekivano nisku zastupljenost ove infekcije od 15,8% u odnosu na podatke iz ekonomski razvijenih zemalja gde ova cifra iznosi 20-30%. Ipak, autori ovaj podatak smatraju ohrabruju im uz mogu nost lažno malih vrednosti u estalosti ovog oboljenja usled propusta u detekciji i prijavljivanju CDI u ekonomski nerazvijenim zemljama ali i zna ajno manjoj upotrebi antibiotske terapije, kao najzna ajnijeg faktora rizika (63).

Prechter i sar. (2017) u svom radu govore o dijarealnom sindromu u jedinicama intenzivne nege koji je relativno est problem i gde 15-38% pacijenata razvije klini ku sliku dijarealnog sindroma. Iako je neretko uzrok neinfektivne prirode, uglavnom kao komplikacija enteralne ishrane, ne sme se zanemariti da se u 11-13,5% slu ajeva ipak detektuje CDI kako u Severnoj Americi, tako i u Evropi. S obzirom da je prema vodi ima testiranje na prisustvo ove bakterije rezervisano za pacijente sa simptomima oboljenja, a radi se o problemu koji je aktuelan i preti da postane rastu i u odnosu na zastupljenost i još uzimaju i u obzir da pove ava mortalitet

pacijenata, akcentirajući ovde autori stavljaju na otkrivanje faktora rizika i opreznije upotrebu enje antibiotika u terapiju. Polaze i od individualnih riziko faktora, autori predlažu poseban oprez u smislu prevencije (pojačane higijenske mere, revizija antibiotske terapije) kod starijih pacijenata, imunokompromitovanih, pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, enteralnoj ishrani, hemodijalizi, antibiotskoj terapiji (64).

Moždani udar neosporno predstavlja stanje smanjenog imuniteta organizma s obzirom na oštećenje moždanog parenhima i ranije pomenuto aktiviranje simpatičkog nervnog sistema i pokretanje kaskade izmene imunog odgovora. Sa druge strane, uglavnom se radi o pacijentima starije životne dobi sa mnoštvom različitih komorbiditeta. Sve navedeno jasno je povezano sa većim brojem infekcija različitih lokalizacija, te potrebom za korišćenjem antibiotika. Slika 1.1. prikazuje navedenim literaturnim podacima i u našoj ustanovi se primenjuju antibiotici kao što su cefalosporini, hinoloni, penicilinski preparati i aminoglikozidi.

Uprkos tome što se probiotik ordinira kod svih pacijenata kojima su propisani antibiotici, kao i sprovođenjem mera profilakse, dijarealni sindrom je u našem uzorku imalo je 2,97% pacijenata u ukupnom uzorku, a samo kod jednog pacijenta nije dokazano prisustvo toksina A i B *Clostridium difficile*.

Logističkom regresionom analizom testirani su neki od poznatih faktora rizika, kao što je starost pacijenta, dijabetes melitus, kao i funkcionalni status izražen kroz mRS. Validnim prediktorom pokazala se, kao što je već istaknuto, samo starosna dob pacijenta.

Akutni koronarni sindrom predstavlja veoma ozbiljnu, životno ugrožavajuću somatsku komplikaciju moždanog udara. S obzirom na zajedničke rizikofaktore, ovoj somatskoj komplikaciji treba dati veću pažnju, posebno kada se govori o ranoj dijagnostici i lečenju. Podaci o prevalenciji ove komplikacije variraju, pa je tako, prema studiji Bovim i sar. (2016) u prevalenciji ove SK bila 0,5% (22), dok je u prevalenciji u studiji Rohweder i sar. (2015) iznosila 7% (24). Rezultati naše studije nalaze se negde između ovih vrednosti, s obzirom da je infarkt miokarda registrovan kod 4,70% pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara.

Biso i sar. (2017) ispitali su karakteristike pacijenata koji su razvili akutni koronarni sindrom nakon moždanog udara, s obzirom na dobro poznatu činjenicu da akutni koronarni sindrom neretko komplikuje akutnu fazu moždanog udara. Ova somatska komplikacija dovodi do lošijeg ishoda bolesti i povećava mortalitet kod ovakvih pacijenata, što je potvrđeno i u našoj studiji. Ne treba zaboraviti ni takozvane nagle srčane smrti tokom same hospitalizacije zbog moždanog udara. Povezanost ova dva entiteta svakako leži u zajedničkim faktorima rizika i aterosklerozi, ali se govori i o novonastalim lezijama srčanog mišića u akutnoj fazi moždanog udara, bez ranije postojeće koronarne bolesti. Autori se tako i pozivaju na nedostatak literaturnih podataka kao i samih vodiča za lečenje AKS u akutnoj fazi moždanog udara. Sa tim u vezi ispitali su

demografske karakteristike i komorbidna stanja pacijenata koji su imali AKS tokom hospitalnog lečenja zbog moždanog udara. Tako e, posebnu pažnju su posvetili klini koj prezentaciji AKS, laboratorijskoj, ultrazvunoj i elektrokardiografskoj dijagnostici koj proceduri. U desetogodišnjem periodu registrovali su 82 pacijenta sa AKS u akutnoj fazi moždanog udara. Prose na starost je iznosila 72 godine, 52% pacijenata su bile žene. U odnosu na komorbiditete, hipertenziju je imalo ak 96% pacijenata, dijabetes melitus 56%, dislipidemiju 45%, ranije poznatu koronarnu bolest 44%, sr anu slabost 46% pacijenata. Tre inu su inili gojazni pacijenti, 20% su bili puša i. Zanimljivo je zapažanje ove studije koja ukazuje da je svega 32% pacijenata imalo bol u grudima u sklopu AKS. Promene na EKG-u imalo je skoro 90% pacijenata, a abnormalnosti na ehokardiografiji 43% pacijenata. Gotovo 70% pacijenata sa dijagnostikovanim AKS le eno je konzervativno. Odsustvo karakteristi nog bola u grudima kao simptoma AKS u okviru moždanog udara može se objasniti na više na ina: narušenim stanjem svesti, izmenjenim kognitivnim statusom, smetnjama govora ili komorbiditetima, kao što je dijabetes melitus. Zbog svega navedenog, zna aj EKG monitoringa, laboratorijske i ehokardiografske dijagnostike je veoma veliki. U odnosu na vrednosti troponina, važna je injenica da je njegov porast zabeležen i kod pacijenata sa moždanim udarom, a bez AKS. Podaci o tome koliko je esta ova pojava variraju. Autori se pozivaju na podatak da je porast troponina zabeležen kod oko 6% pacijenata sa moždanim udarom, ali i da postoje podaci da ova cifra iznosi ak 53% pacijenata. Poznato je tako e da pored moždanog udara i AKS, povišene vrednosti troponina u krvi postoje i kod oboljenja bubrega i koronarne bolesti. U kontekstu moždanog udara, zna ajniji skok troponina beleži se kod starijih pacijenata, sa težim moždanim udarom i kod dijabeti ara, a važno je znati da je povezan sa lošijim ishodom i ve im intrahospitalnim mortalitetom. Bisoi sar. su u svojoj studiji jasno pokazali zna aj AKS kao somatske komplikacije moždanog udara, kao i probleme u toku postavljanja same dijagnoze i dileme u le enju (21). Možemo zaklju iti da AKS može lako da se previdi kod pacijenata sa AMU, te da ostane nedijagostikovani i bez adekvatnog tretmana.

Zna aj povišenih vrednosti HS troponina kao prediktora lošijeg ishoda i ve eg mortaliteta kod moždanog udara, bio je osnov istraživanja koje su sproveli Faiz i saradnici 2014. godine. Prema njihovim rezultatima, povišene vrednosti HS troponina bile su registrovane kod 53% pacijenata obolelih od ishemijskog moždanog udara, gde je samo 6% pacijenata imalo zadovoljene kriterijume za infarkt miokarda. Kod ovih pacijenata esto su zabeležene promene na EKG zapisu u vidu inverzije T talasa i ST denivelacije. Tako e, multivarijantnom logisti kom regresionom analizom kao prediktori povišenog troponina u akutnoj fazi moždanog udara bili su životna dob preko 76 godina, dijabetes melitus, hroni na bubrežna insuficijencija i sr ana slabost. Razlog za povišene vrednosti ovog senzitivnog i specifi nog biomarkera za infarkt

miokarda u odsustvu kriterijuma za isti, a kod pacijenata u akutnoj fazi moždanog udara, još uvek je nejasan. Tako e, postoje mišljenja o mogu em ošte enju elija miokarda prilikom hiperaktivnosti simpati kog nervnog sistema kao posledice infarkta mozga, što može biti objašnjenje za pove anje nivoa troponina (55).

Sli no kao i prethodne, i studija Dous i sar. (2017) tako e je posve ena problemu povišenih vrednosti troponina kod obolelih od moždanog udara, kao i izazovu koji predstavlja postavljanje dijagnoze IM kod pacijenata obolelih od MU. Kao zaklju ak potvr uju da je povišen nivo ovog biomarkera prediktor lošijeg ishoda kod obolelih od moždanog udara. Neurogeno ošte enje sr anog miša a dovodi do promena koje su mikroskopski uo ljlive, gde usled aktivacije simpatikoadrenergi kog sistema dolazi do karakteristi nih promena. Zapravo, elije miokarda ošte ene na ovaj na in odumiru u hiperkontrakciji i veoma brzo dolazi do njihove kalcifikacije i infiltracije monocitima, dok elije u infarktu miokarda odumiru u stanju relaksacije, a navedeni procesi kalcifikacije i infiltracije monocitima dešavaju se kasnije (56).

Ducrocq i Steg (2015) su iz ugla kardiologa sagledali ovaj problem povezanosti akutnog koronarnog sindroma i moždanog udara. S obzirom da je aterotromboza generalizovana bolest, prethodno pomenuta dva entiteta se neretko sre u zajedno i doga aju se u bliskim vremenskim intervalima. Prema njihovim istraživanjima, pacijenti kod kojih se jave AKS i MU su uglavnom starije životne dobi, u nešto ve em procentu su bile žene, a kao naj eš i komorbiditeti izdvojeni su: arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija i dijabetes melitus. Ovakvi pacijenti imaju daleko lošiji ishod i ve i mortalitet u odnosu na pacijente koji su oboleli samo od infarkta miokarda, a tako e imaju i ve i rizik od ponovljenih ishemijskih doga aja (57).

Naši podaci ne odstupaju zna ajno od rezultata navedenih svetskih studaja. Naime, u našem uzorku bilo je 4,70 % pacijenata sa infarktomiokarda. U odnosu na ukupan broj SK, zastupljenost IM je bila 9,4 %. Testiranjem prediktora infarkta miokarda, validnim su se pokazali: starost pacijenta ve a od 70 godina, što pove ava rizik 7,3 puta i vrsta moždanog udara, gde se prema našim rezultatima rizik od IM pove ava 7 puta kod pacijenata sa hemoragijskim moždanim udarom. Ve a u ustalost akutnog koronarnog sindroma kod hemoragijskog tipa moždanog udara se svakako, bar jednim delom može dovesti u vezu i sa prekidom antitrombocitne terapije, s obzirom na intrakranijalnu hemoragiju, a samim tim i spre avanja njegovog antagregacionog dejstva sa cilje prevencije IM.

Dobro je poznata injenica da je moždani udar bolest visokog mortaliteta i stepena invaliditeta, sa estim i teškim somatskim komplikacijama, koje mogu ozbiljno da ugroze život pacijenta, kako u akutnoj fazi bolesti, tako i u fazi kasnijeg oporavka.

Lord i saradnici su tako ispitivali uticaj somatskih komplikacija, prvenstveno infekcija na ishod bolesti. Rezultati govore u prilog tome da su infekcije (urinarna infekcija i pneumonija)

generalno prediktori lošijeg ishoda bolesti, gde je procenat smrtnosti u njihovom uzorku bio značajno veći u odnosu na procenat umrlih među pacijentima koji nisu imali somatske komplikacije (16% prema 8%). U skladu sa većinom literaturnih podataka i ovde su pneumonije značajnije povezane sa letalnim ishodom u odnosu na urinarnu infekciju (30, 65, 66).

Prema rezultatima jedne velike studije iz 2012. godine, najveći procenat letalnih ishoda kod obolelih od moždanog udara bio je kod pacijenata sa somatskim komplikacijama, gde je 37,5% tih komplikacija pripadalo infekcijama (44).

U našem istraživanju kod četvrtine (25,9%) pacijenata sa somatskim komplikacijama u akutnoj fazi moždanog udara registrovan je letalni ishod, pri čemu je letalni ishod kod urinarne infekcije bio registrovan u 18,3% slučajeva, kod pacijenata sa pneumonijom u 31% slučajeva i u 41% kod pacijenata sa dijarealnim sindromom.

Boehme i saradnici (2016) poredili su uticaj bolničke infekcije na ishod bolesti u odnosu na uticaj koji imaju infekcije koje su nastale neposredno pre moždanog udara. U osnovi istraživanja je svakako činjenica da su godišnji troškovi lečenja somatskih komplikacija (posebno infekcija) moždanog udara veoma veliki i iznose 28 do 45 biliona dolara i da uprkos lečenju, infekcije kao somatske komplikacije ipak još uvek čine značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod ovih pacijenata. Ukazana je i povezanost infekcija sa neurološkim pogoršanjima, pogoršanjem mentalnog statusa, kao i na dalji razvoj kliničke slike u smislu sepse i multiorganske disfunkcije. Samim tim jasno je da infekcije neposredno dovode do lošijeg funkcionalnog ishoda preživelih. Testiranjem prediktora neurološkog pogoršanja validnim su se pokazale i infekcije koja su nastala pre i infekcija koja su nastala u akutnoj fazi moždanog udara, s tim da je testiranjem redukovano modela, kao validni prediktor bila samo bolnička infekcija (67). Zaključno, bolnička infekcija se svakako shvata kao teža s obzirom da nastaje u momentu imunosupresije posredovane moždanim udarom i izazvana je multirezistentnim sojevima sa kojima su saglasne mnoge studije (67, 68, 69, 70).

Povezanost infekcije kao somatske komplikacije i letalnog ishoda ista je i Deborah i sar. (2014) koji pronalaze među svojim ispitanicima sa ovom somatskom komplikacijom pet puta veći rizik od letalnog ishoda i dva puta duže trajanje hospitalnog lečenja (71).

Autori jedne velike studije iz 2012. godine ispitali su uticaj najčešćih somatskih komplikacija na ishod bolesti u velikoj kohorti. Najčešća somatska komplikacija u njihovom uzorku je bila pneumonija, potom urinarna infekcija, venski tromboembolizam, gastrointestinalno krvarenje. U grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama procenat umrlih tokom hospitalizacije bio je 12,43%, a nakon tri meseca 28,64% sa tendencijom rasta gde je nakon dvanaest meseci ova cifra iznosila 41,89% (72). Logističkom regresionom analizom testirali su mnoštvo parametara (demografski podaci, komorbiditeti, pojedinačne somatske komplikacije), gde su se kao validan

prediktor lošeg ishoda pokazali pneumonija, urinarna infekcija, venski tromboembolizam, gastrointestinalno krvarenje. Autori se pozivaju na veliki broj navoda iz literature prema kojima su somatske komplikacije takođe značajan prediktor lošijeg ishoda bolesti. Navode da se ovaj iskaz može primeniti i na ishod bolesti nakon tri meseca, pa i godinu dana. Naravno, istina je da je istovremena pojava više somatskih komplikacija statistički značajno povezana sa letalnim ishodom (72, 73).

Pregledom i starije literature podaci su bili slični. Naime, prema rezultatima Hamidona i saradnika, 12,3% smrtnih ishoda u akutnoj fazi moždanog udara kao uzrok ima pneumoniju (74). Slične podatke dobili su i Kimura i saradnici gde se kao drugi najbrojniji uzrok smrti kod ovih pacijenata navodi infekcija (22,6%) (75).

Rohweder i sar. (2015) komplikacije nakon moždanog udara dele u tri grupe: neurološke, komplikacije usled imobilnosti, gde svrstavaju infekcije, padove, venski tromboembolizam, dehidraciju i kao treću u veliku grupu navode kardiovaskularne komplikacije. Ovi autori ukazuju na dobro poznatu činjenicu, da iako su neurološke komplikacije odgovorne za većinu smrti od moždanog udara, ne smeju se zanemariti ni somatske komplikacije koje imaju neosporno veliki uticaj na mortalitet i morbiditet ovih pacijenata. Cilj autora ovde je bio da ispituju uticaj pojedinih somatskih (pneumonija, urinarna infekcija, infarkt miokarda, padovi) i neuroloških komplikacija na ishod bolesti u akutnoj fazi i nakon tri meseca. Iako procentualno najzastupljenija somatska komplikacija u njihovom uzorku (28%), urinarna infekcija nije statistički bila značajno povezana sa lošijim ishodom bolesti, za razliku od pneumonije i infarkta miokarda. Naime, među 3 imalo je 81% pacijenata koji su imali pneumoniju kao uzrok. U odnosu na broj pacijenata koji su umrli, najveći procenat pacijenata je imao dijagnostikovani infarkt miokarda (53%), zatim slede pacijenti sa pneumonijom (45%). U svom radu takođe istina je da rane rehabilitacije iznose i imobilnost kao jedan od uzroka za nastanak somatskih komplikacija koje su neosporno povezane sa lošijim ishodom bolesti (24). Rezultati slični navedenim dobijeni su i u drugim studijama (76, 77). I u našem istraživanju najveći procenat smrtnih ishoda u grupi pacijenata sa somatskim komplikacijama je registrovan kod pacijenata sa infarkt miokarda (63,2%), potom kod pacijenata sa plućnom tromboembolijom (50%), dijarealnim sindromom (41%) i pneumonijom (31%), dok je najmanji procenat letalnih ishoda registrovan kod pacijenata sa urinarnom infekcijom (18,3%).

Somatske komplikacije se neretko javljaju udruženo, a poznato je i da su često uzrok neuroloških pogoršanja gde se pneumonija istina je kao jedna od najtežih komplikacija, neretko udružena sa, kako se navodi, nepneumonijskim komplikacijama. Iako se navode u mnogim radovima kao nezavisni prediktori lošijeg ishoda, somatske komplikacije su važne i sa aspekta produženja hospitalnog lečenja, kao i sa finansijskog aspekta (78, 79).

Utjecajem somatskih komplikacija na dužinu hospitalizacije u svom istraživanju bavili su se Ingeman i sar. (2015). Navode da su ova dva entiteta međusobno veoma povezana i da je nekadašnja uzročna veza nejasna. Naime, iako pojava somatske komplikacije neosporno produžava hospitalizaciju, duža hospitalizacija povećava rizik od pojave novih somatskih komplikacija usled imobilnosti. Prema njihovim rezultatima, najveći procenat smrtnosti zabeležen je kod pacijenata koji su kao somatsku komplikaciju imali pneumoniju. Značajan je i procenat umrlih među pacijentima sa venskim tromboembolizmom, iako u ovoj studiji pomenuta somatska komplikacija kao prediktor letalnog ishoda ne doseže nivo statističke značajnosti. Ovde, kao i u većini studija, iako druga po učestalosti među somatskim komplikacijama, urinarna infekcija nije bila značajno povezana sa letalnim ishodom (26, 80, 81). To je takođe potvrđeno i u našoj studiji, gde je najčešće registrovana SK urinarna infekcija, registrovana kod 20,3 % ispitanika imala najmanji procenat letalnog ishoda koji je iznosio 18,3%.

Uvidom u literaturu, jasno je da infekcija nepovoljno utiče na ishod moždanog udara. Sam mehanizam je, pretpostavlja se, veoma složen. Jedno od ponuđenih objašnjenja je postojanje konfundirajućih faktora, kao što su na primer komorbiditeti koji utiču i na veću pojavu infekcija i na lošiji ishod bolesti. Ukoliko, pak, posmatramo od infekcije kao somatske komplikacije, možemo reći da je svakako odgovorna za prolongiranu hospitalizaciju, produženu imobilnost, kasnije započinjanje samog rehabilitacionog procesa, te u krajnjoj liniji otvara put drugim somatskim komplikacijama i neminovno vodi ka lošijem ishodu. Povišena telesna temperatura usled infekcije utiče na poremećaj metaboličkih procesa u ćelijama, stvaranje slobodnih radikala i oštećenje krvno-moždane barijere što sve može nepovoljno uticati na zonu penumbra i pretvoriti je u ishemiju. S toga, uticaj na nepovoljan funkcionalni ishod, ali i mortalitet nije zaustavljen (82, 83, 84, 85).

I rezultati našeg istraživanja potvrđuju napred navedene rezultate drugih studija, u smislu negativnog uticaja na funkcionalni i neurološki status, na dužinu hospitalizacije i na mortalitet. Naime, funkcionalni status izražen mRS skorom u našem uzorku i kod pacijenata sa SK i kod pacijenata bez SK ima tendenciju pada ako se porede vrednosti sa prijema i otpusta bolesnika. Taj trend je statistički značajno manji kod pacijenata sa SK, što znači da je stepen funkcionalnog oporavka svakako veći i kod pacijenata bez SK. Prosečna vrednost mRS pri otpustu kod pacijenata sa SK je 4,11; dok je u grupi pacijenata bez SK 2,26. Naši rezultati neosporno potvrđuju da je uticaj SK na funkcionalni status pacijenata negativan i značajan.

Iako ne postiže statističku značajnost, prosečne vrednosti NIHSS skora su takođe veće na prijemu u odnosu na vrednosti sa otpusta pacijenata, a same vrednosti su svakako veće kod

pacijenata sa SK. Ovo govori u prilog tome da prisustvo somatskih komplikacija negativno utiče na neurološki tok bolesti i oporavak pacijenata.

Prosečan broj dana provedenih u bolnici kod pacijenata bez SK je 14,79 dok je prosečan broj dana bolničkog lečenja za pacijente sa SK statistički značajno veći i iznosi 20,6 dana. U našim, kao i u većini rezultata u literaturi, uticaj somatskih komplikacija na prolongiranje hospitalnog lečenja je veliki i statistički značajan.

U našem uzorku od ukupnog broja pacijenata sa SK umrlo je 25,9%, iz čega se u odnosu na SK smatralo se 50,62%, dok su ostalih 23,46% svrstani u poboljšane. U odnosu na procenat umrlih zbog somatskih komplikacija, naši rezultati ne odstupaju od podataka u literaturi (30, 65, 66, 74). Isto važi i za rezultate koji govore o procentu letalnih ishoda u odnosu na pojedinačne komplikacije. Naime, većina autora nalazi da je najveća smrtnost među pacijentima koji su imali pneumoniju kao somatsku komplikaciju, ali postoje i oni prema kojima je podacima najveći procenat umrlih među pacijentima koji su imali infarkt miokarda (30, 65, 66, 74). Značajan procenat umrlih je prema literaturi svakako među pacijentima sa venskim tromboembolizmom, iako uglavnom ne postiže nivo statističke značajnosti s obzirom na manju zastupljenost u odnosu na ostale SK. Većina autora je u odnosu na svoje rezultate saglasna da je urinarna infekcija, iako uglavnom najbrojnija SK, ipak SK sa najmanjim procentom umrlih, što je potvrđeno i u našem istraživanju (30, 65, 66, 74).

Zaključno, svaka SK u našem uzorku je bila statistički značajno povezana sa većom smrtnošću u pacijenata, pri čemu još jednom ističemo da je skoro dve trećine pacijenata sa infarktom miokarda (63,2%), imalo letalni ishod, a da polovina pacijenata sa tromboembolijom pluća (50%) i oko trećine pacijenata sa pneumonijom (31%).

6. ZAKLJUČCI

Uestalost somatskih komplikacija

- J Kod 40,2% pacijenta sa akutnim moždanim udarom, koji se nalaze na ležanju u hospitalnim uslovima, javljaju se jedna ili više somatskih komplikacija, pri čemu 7,7% pacijenata ima dve ili više somatskih komplikacija.
- J Najčešća somatska komplikacija je urinarna infekcija koja se javlja kod 20,3% pacijenata, zatim sledi pneumonija koja se javlja kod 16,3%, infarkt miokarda kod 4,7% pacijenata, dok se tromboembolija pluća javlja kod 3,4%, duboka venska tromboza kod 2,4% i dijarealni sindrom kod 2,9% pacijenata.
- J Somatske komplikacije se značajno češće javljaju kod starijih pacijenata, čija prosečna starost iznosi 72,9 godina. Takođe, češće se javljaju kod pacijenata ženskog pola.
- J Pacijenti sa hemoragijskim moždanim udarom značajno češće imaju somatske komplikacije u odnosu na pacijente sa ishemijskim moždanim udarom.
- J Pacijenti sa kardioembolijskim moždanim udarom imaju veći broj somatskih komplikacija u odnosu na pacijente sa ishemijskim moždanim udarom druge etiopatogeneze.
- J Pacijenti sa lakunarnim moždanim udarom imaju najmanji procenat somatskih komplikacija.

Nezavisni prediktori somatskih komplikacija

- J Prediktori urinarne infekcije su: rekurentne urinarne infekcijama u prethodnom životnom periodu, ženski pol, starost preko 70 godina, mRS veći od 3 i NIHSS skor veći od 16.
- J Prediktori pneumonije su: disfagija, narušeno stanje svesti, HOBP i mRS skor veći od 3.
- J Nezavisni prediktori tromboembolije pluća su duboka venska tromboza, potoma gojaznost i narušeno stanje svesti.

-) Starost pacijenata preko 70 godina i hemoragijski moždani udar predstavljaju prediktore za nastanka infarkta miokarda.
-) Starost pacijenta preko 70 godina je jedini nezavisni prediktor nastanka dijarealnog sindroma izazvanog toksinom bakterije *Clostridium difficile*.

Uticaj somatskih komplikacija na ishod bolesti

-) Pacijenti sa akutnim moždanim udarom pra enim somatskim komplikacijama, na kraju hospitalnog le enja imaju zna ajno lošiji funkcionalni status u odnosu na pacijente bez somatskih komplikacija.
-) Somatske komplikacije statisti ki zna ajno produžavaju hospitalizaciju.
-) Kod etvrtine pacijenata (25,9%) sa somatskim komplikacijama u akutnoj fazi moždanog udara registrovan je letalni ishod.
-) Najve i procenat smrtnih ishoda kod pacijenata sa somatskim komplikacijama registrovan je kod pacijenata sa infarktom miokarda (63,2%), potom kod pacijenata sa plu nom tromboembolijom (50%), dijarealnim sindromom (41%) i pneumonijom (31 %), dok je najmanji procenat letalnih ishoda registrovan kod pacijenata sa urinarnom infekcijom (18,3%).

7. LITERATURA

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003;2(1):43-53.
2. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke.* 2000;31(6):1223-9.
3. Zhang S, He WB, Chen NH. Causes of death among persons who survive an acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(8):467.
4. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije [homepage on the Internet]. Nacionalni vodi dobre kliničke prakse: Ishemijski moždani udar [cited 2019 Feb 20]. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Available from: <http://www.svetisava.rs/wordpress/wp-content/uploads/Vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-ishemijskog-mozdanog-udara.pdf>
5. Kosti V, Apostolski S, Bulat P, Bumbaširević Lj, Cerovac N, Dragašević N, et al. *Neurologija: za studente medicine.* Beograd: Medicinski fakultet; 2009.
6. 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. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(3):680-6.
7. Božić M, Dokić LJ, Nikolić S, Pavlović M, Šašić M. *Infektivne bolesti: udžbenik za studente medicine.* Beograd: Medicinski fakultet; 2009.
8. Ashour WMR, Al-Anwar AD, Kamel AE, Aidaros MA. Predictors of early infection in cerebral ischemic stroke. *J Med Life.* 2016;9(2):163-9.
9. Wastfelt M, Cao Y, Strom J. Predictors of post-stroke fever and infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2018;18(1):49.
10. Winklewski P, Radkowski M, Demkow V. Cross-talk between inflammatory response, sympathetic activation and pulmonary infection in the ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2014;11:213.
11. Ruhnau J, Schulze J, Dressel A, Vogelgesang A. Thrombosis, neuroinflammation, and poststroke infection: the multifaceted role of neutrophils in stroke. *J Immunol Res.* 2017;2017: 5140679.
12. Myers AR. *NMS medicine.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
13. Southwick F. *Infectious diseases: a clinical short course.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
14. Badve MS, Zhou Z, van de Beek D, Anderson CS, Hackett ML. Frequency of post-stroke pneumonia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Stroke.* 2018;14(2):125-36.

15. Chen LF, Chang CY, Hsu LC, Tsai PH, Chang SJ, Chang SC, et al. Bacterial pneumonia following acute ischemic stroke. *J Chin Med Assoc.* 2013;76(2):78-82.
16. Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(43):723-31.
17. Rosovsky R, Merli G. Anticoagulation in pulmonary embolism: update in the age of direct oral anticoagulants. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017;20(3):141-51.
18. Sun MC, Li MS. Intervention for diagnosis of deep vein thrombosis in acute stroke patients: a hospital-based study. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e114094.
19. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017;20(3):135-40.
20. Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, Saga S, Amano H, Takase T, et al. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis: from the COMMAND VTE registry. *Heart Vessels.* 2018;34(4):669-77.
21. Biso SM, Lu M, Venecia T, Wongrakapanich S, Rodriguez-Ziccardi M, Yadlapati S, et al. Clinical characteristics, management and outcomes of suspected poststroke acute coronary syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2017;2017:1-6.
22. Bovim MR, Askim T, Lydersen S, Frajertoft H, Indredavik B. Complications in the first week after stroke: a 10-year comparison. *BMC Neurol.* 2016;16:133.
23. Wang PL, Zhao XQ, Yang ZH, Wang AX, Wang CX, Yu Ju Y, et al. Effect of in-hospital medical complications on case fatality post-acute ischemic stroke: data from the China National Stroke Registry. *Chin Med J.* 2012;125(14):2449-54.
24. Rohweder G, Ellekjaer H, Salvesen O, Naalsund E, Indredavik B. Functional outcome after common poststroke complications occurring in the first 90 days. *Stroke.* 2015;46(1):65-70.
25. Ji R, Wang D, Shen H, Pan Y, Liu G, Wang P, et al. Interrelationship among common medical complications after acute stroke: pneumonia plays an important role. *Stroke.* 2013;44(12):3436-44.
26. Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH, Svendsen ML, Johnsen SP. In-hospital medical complications, length of stay, and mortality among stroke unit patients. *Stroke.* 2011;42(11):3214-8.
27. Westendorp WF, Nedrkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkstra MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta analysis. *BMC Neurol.* 2011;11:110.
28. Bramer D, Hoyer H, Gunther A, Nowack S, Brunkorst F, Wittw O, et al. Study protocol: prediction of stroke associated infections by markers of autonomic control. *BMC Neurol.* 2014;14:9.

29. Brogan- Brogan E, Langdon C, Brookes K, Budgeon C, Blacker D. Can't swallow, can't transfer, can't toilet: factors predicting infections in the first week post stroke. *J Clin Neurosci*. 2015;22(1):92-7.
30. Lord AS, Langefeld CD, Sekar P, Moomaw CJ, Badjatia N, Vashkevich A, et al. Infection after intracerebral hemorrhage: risk factors and association with outcomes in the ethnic/racial variations of intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2014;45(12):3535-42.
31. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and early supported discharge service. *Stroke*. 2008;39(2):414-20.
32. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. *Stroke*. 1998;29(2):447-53.
33. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke*. 1996;27(3):415-20.
34. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thrope K, Math M, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370:2467-77.
35. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke Registry. *Eur Heart J*. 2004;25(19):1734-40.
36. Keller K, Geyer M, Munzel T, Ostad MA, Gori T. Impact of atrial fibrillation on in-hospital mortality of ischemic stroke patients and identification of promoting factors of atrial thrombi-Results from the German Nationwide inpatient sample and a single-center retrospective cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(4):e14086.
37. Smith CJ, Kishore AK, Vail A, Chamorro A, Garau J, Hopkins SJ, et al. Diagnosis of stroke associated pneumonia: recommendations from the pneumonia in stroke consensus group. *Stroke*. 2015;46(8):2335-40.
38. Ishigami K, Okuro M, Koizumi Y, Satoh K, Higashikawa T, Iwai Y, et al. Association of severe hypertension with pneumonia in elderly patients with acute ischemic stroke. *Hypertens Res*. 2012;35(6):648-53.
39. Ji R, Shen H, Pan Y, Du W, Wang P, Liu G, et al. Risk score to predict hospital-acquired pneumonia after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(9):2620-8.
40. Eltringham SA, Kilner K, Gee M, Sage K, Bray BD, Pownall S, et al. Impact of dysphasia assessment and management on risk of stroke-associated pneumonia: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46(3-4):97-105.
41. Joundi RA, Martino R, Saposnik G, Giannakeans V, Fang J, Kapral MK. Predictors and outcomes of dysphasia screening after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48(4):900-6.
42. Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, Simpson M, Gulliford M, Smithard D, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-

INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1835-44.

43. Brogan E, Langdon C, Brookes K, Budgeon C, Blacker D. Respiratory infections in acute stroke: nasogastric tubes and immobility are stronger predictors than dysphagia. *Dysphagia*. 2014;29(3):340-5.

44. Machado MF, Brucki SM, Nogueira CF, Rocha MS. Infectious disease is the most common cause of death among stroke patients: two-years of follow-up. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(6):371-5.

45. Forbes R, Ali A, Abouhagar A, Brennand C, Brown H, Carnell S, et al. Alternatives to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infection in women (ALTAR): study protocol for a multicentre, pragmatic, patient-randomised, non-inferiority trial. *Trials*. 2018;19(1):616.

46. Pietropaolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani B. Use and effectiveness of antimicrobial intravesical treatment for prophylaxis and treatment of recurrent urinary tract infections (UTIs): a systematic review. *Curr Urol Rep*. 2018;19(10):78.

47. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolic (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6.

48. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 1992;326(19):1240-5.

49. Pongmoragot J, Rabinstein A, Swartz R, Zhou L, Saposnik G. Pulmonary embolism in ischemic stroke: clinical presentation, risk factors, and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000372.

50. Navi BB, Singer S, Merkler AE, Cheng NT, Stone JB, Kamel H, et al. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology*. 2014;83(1):26-33.

51. Mi Y, Yan S, Lu Y, Liang Y, Li C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4495.

52. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, Dentali F, Agnelli G. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):891-7.

53. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007;370(9601):1773-9.

54. Sharma M, Cornelis VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary

prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015;32(3):194-204.

55. Faiz KW, Thommessen B, Einvik G, Brekke PH, Omland T, Rønning OM. Determinants of high sensitivity cardiac troponin T elevation in acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2014;14:96.

56. Dous GV, Grigos AC, Grodman R. Elevated troponin in patients with acute stroke - Is it a true heart attack? *Egypt Heart J*. 2017;69(3):165-70.

57. Ducrocq G, Steg PG. Treating coronary artery disease in patients with history of cerebrovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(11):606-11.

58. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(13):1554-80.

59. Stojanovic P. Analysis of risk factors and clinical manifestations associated with Clostridium difficile disease in Serbian hospitalized patients. *Braz J Microbiol*. 2016;47(4):902-10.

60. Garey KW, Dao-Tran TK, Jiang ZD, Price MP, Gentry LO, Dupont HL. A clinical risk index for Cl. difficile infection in hospitalised patients receiving broad-spectrum antibiotics. *J Hosp Infect*. 2008;70(2):142-7.

61. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP. Clostridium difficile-associated diarrhoea in hospitalised patients. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25(2):101-9.

62. Marciniak C, Chen D, Stein AC, Semik PE. Prevalence of Clostridium difficile colonization and admission to rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(8):1986-90.

63. Forrester JD, Cai LZ, Mbanje C, Rinderknecht TN, Wren SM. Clostridium difficile infection in low- and middle-human development index countries: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2017;22(10):1223-32.

64. Prechter F, Katzer K, Baver M, Stallmach A. Sleeping with the enemy: Clostridium difficile infection in the intensive care unit. *Crit Care*. 2017;21(1):260.

65. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Nakagomi T, Tamura A. Impact of infection on length of intensive care unit stay after intracerebral haemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8(2):271-5.

66. Ali M, Lyden P, Sacco RL, Shuaib A, Lees KR. Natural history of complications after intracerebral haemorrhage. *Eur J Neurol*. 2009;16(5):624-30.

67. Boehme AK, Kumar AM, Dorsey AM, Siegler JE, Aswani MS, Lyerly MJ, et al. Infections present on admission compared with hospital-acquired infections in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):e582-9.

68. Kler- Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections deaths in United States hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007;122(2):160-6.

69. Scott RD. The Direct medical costs of healthcare [homepage on the Internet]. Associated infections in Unated States hospitals and benefits of prevention [cited 2019 Mar 17]. Available from: https://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf
70. Kumar AD, Boehme AK, Siegler JE, Gillette M, Albright KC, Martin-Schild S. Leukocytosis in patients with neurologic deterioration after acute ischemic stroke is associated with poor outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(7):e111-7.
71. Levine DA, Langa KM, Rogers MA. Acute infection contributes to racial disparities in stroke mortality. *Neurology.* 2014;82(11):914-21.
72. Kunist AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke.* 2011;42(8):2126-30.
73. Saposnik G, Hill MD, O Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK. Variables associated with 7-day, 30-day and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke.* 2008;39(8):2318-24.
74. Hamidon BB, Raymond AA, Norlinah MI, Jefferli SB. The predictors of early infection after an acute ischemic stroke. *Singapore Med J.* 2003;44(7):344-6.
75. Kimura K, Minematsu K, Kazui S, Yamaguchi T. Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19(3):171-8.
76. Diserens K, Moreira T, Hirt L, Faouzi M, Grujic J, Bieler G, et al. Early mobilization out of bed after ischemic stroke reduces severe complications but not cerebral blood flow: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil.* 2012;26(5):451-9.
77. Askim T, Bernhardt J, Salvesen O, Indredavik B. Physical activity early after stroke and its association to functional outcome 3 months later. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(5):e305-12.
78. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):105-18.
79. Tong X, Kulkina EV, Gillespie C, George MG. Medical complications among hospitalizations for ischemic stroke in the United States from 1998 to 2007. *Stroke.* 2010;41(5):980-6.
80. Ovbiagele B, Hills NK, Saver JL, Johnston SC. Frequency and determinants of pneumonia and urinary tract infection during stroke hospitalization. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15(5):209-13.
81. Saxena SK, Ng TP, Yong D, Fong NP, Gerald K. Total direct cost, length of hospital stay, institutional discharges and their determinants from rehabilitation settings in stroke patients. *Acta Neurol Scand.* 2006;114(5):307-14.
82. Vermeij JD, Westendorp WF, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Post-stroke infections and preventive antibiotics in stroke: Update of clinical evidence. *Int J Stroke.* 2018;13(9):913-20.

83. Finlayson O, Kapral M, Hall R, Asllani E, Selchen D, Saposnik G. Risk factors, inpatients care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke. *Neurology*. 2011;77(14):1338-45.
84. Popovi N, Stefanovi -Budimki M, Mitrovi N, Uroševi A, Miloševi B, Pelemiš M, et al. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(4):424-9.
85. Vermeij FH, Scholte op Reimer WJ, de Man P, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, de Jong G, et al. Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):465-71.

PRILOG

1. Anketni list 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

2. NIHSS skala

3. mRS skala

Anketni list br. 1

REDNI BROJ PACIJENTA _____

DATUM RO ENJA	
DATUM PRIJEMA	
DATUM OTPUSTA	
BR. BOLESNI KIH DANA	
OTPUSNA DIJAGNOZA	

PACIJENT TOKOM HOSPITALIZACIJE:

I Bez somatskih komplikacija

II Sa somatskim komplikacijama:

- 1. Urinarna infekcija**
- 2. Pneumonija**
- 3. Dijarealni sindrom**
- 4. Duboka venska tromboza**
- 5. Tromboembolija pluća**
- 6. Infarkt miokarda**

Anketni list br. 2

SOCIODEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE
--

POL:

1. muški
2. ženski

GODINE ŽIVOTA

1. mlađi od 45 god.
2. od 45 -65
3. 66 - 75
4. preko 75 god.

PORODIČNI STATUS

1. živi sam
2. živi sa porodicom

ŠKOLSKA SPREMA

1. nepotpuna osnovna škola
2. osnovna škola
3. srednja škola
4. viša/visoka

ZAPOSLENOST:

1. zaposlen
2. nezaposlen
3. penzioner

Anketni list br. 3

LI NA I PORODI NA ANAMNEZA

RANIJI KLINI KI MANIFESTNI MOŽDANI UDAR:

1. da
2. ne

KARDIOLOŠKA OBOLJENJA :

1. hipertenzija
2. fibrilacija pretkomora
3. drugi kardiološki poreme aji

PULMOLOŠKA OBOLJENJA:

1. HOBP
2. ranije pneumonije
3. druga pulmološka oboljenja

BOLESTI URINARNOG TRAKTA:

1. ranije urinarne infekcije
2. BHP
3. druge bolesti urogenitalnog trakta

VARIKOZITETI DONJIH EKSTREMITETA:

1. da
2. ne

PRETHODNE EPIZODE VENSKIH TROMBOZA:

1. da: a. tromboza dubokih vena donjih ekstremitata
b. tromboembolije plu a
c. ostale tromboze
2. ne

URO ENE ILI STE ENE TROMBOFILIJE:

1. da
2. ne

ENDOKRINOLOŠKE BOLESTI:

1. dijabetes mellitus
2. hiperlipidemija
3. gojaznost
4. druge endokrinološke bolesti

HEMATOLOŠKA OBOLJENJA

1. da: a. hiperkoagulabilna stanja
b. drugi hematoloski poreme aji nasledni i ste eni
2. ne

SISTEMSKE ILI AUTOIMUNE BOLESTI:

1. da
2. ne

MALIGNNE BOLESTI

1. da
2. ne

RANIJE PSIHIJATRIJSKE BOLESTI

1. da: a. u pravcu depresije
b. u pravcu drugih psihijatrijskih bolesti
2. ne

PRETHODNE OPERACIJE:

1. da
2. ne

PACIJENT TEŽE POKRETAN PRE MU (bez obzira na uzrok)

1. da: a. sekvele ranijih MU
b. druge neurološke bolesti
c. drugi degenerativni procesi ili traume lokomotornog sistema
2. ne

ŠTETNE NAVIKE:

1. pušenje cigareta
2. konzumiranje alkohola

RANIJA TERAPIJA

1. antiagregaciona
2. antikoagulamtna
3. kardiološka
4. pulmološka
5. oralni kontraceptivi
6. supstitucionna hormonalna terapija u postmenopauzi

PORODI NA ANAMNEZA

U PRAVCU TROMBOZA

1. da
2. ne

Anketni list br. 4

KARAKTERISTIKE MOŽDANOG UDARA

VRSTA MOŽDANOG UDARA:

1. hemoragija
2. ishemija

ETIOPATOGENETSKI MEHANIZAM MOŽDANOG UDARA:

1. ateroskleroza velikih arterija: a. karotidnog sliva
b. vertebra- baziliarnog sliva
2. kardioembolizacija
3. bolest malih arteria
4. drugi redji uzroci
5. neutvrđjeni uzroci

LOKALIZACIJA LEZIJA

1. leva hemisfera (dominantna)
2. desna hemisfera (nedominantna)
3. moždano stablo
4. mali mozak

VELI INA LEZIJE:

1. lakuna
2. teritorijalni infarkt: a. cela teritorija/parcijalna ACA
b. cela teritorija/parcijalna ACM
c. cela teritorija/parcijalna ACP

Anketni list br. 5

NEUROLOŠKI I FUNKCIONALNI STATUS NA PRIJEMU:

NIHSS: _____ mRS: _____

NEUROLOŠKI DEFICIT OD POTENCIJALNOG ZNAČAJA ZA SOMATSKE KOMPLIKACIJE

STANJE SVESTI:

1. svestan, ispravno orijentisan
2. somnolentan
3. sopor
4. koma

VIDNA FUNKCIJA:

1. nema gubitka vidne funkcije
2. hemianopsija
3. bilateralna hemianopsija

POREMEĆAJI GOVORNE FUNKCIJE:

1. uredan
2. anartrija/ dizartrija
3. afazija/ disfazija senzorna
4. afazija/disfazija motorna

POREMEĆAJI GUTANJA:

1. odsutni
2. disfagija/afagija: a. bez NGS
b. plasirana NGS

MOTORNA FUNKCIJA:

- | | |
|--|---|
| 1. desna ruka: a. pli a pareza
b. srednje duboka
c. duboka pareza
d. plegija | leva ruka: a. pli a pareza
b. srednje duboka
c. duboka pareza
d. plegija |
| 2. desna noga: a. pli a ipareza
b. srednje duboka
c. duboka pareza
d. plegija | leva noga: a. pli a pareza
b. srednje duboka
c. duboka pareza
d. plegija |

ATAKSIJA:

1. odsutna
2. hod na široj osnovi
3. astazija, abazija

FENOMEN NEGLEKTA:

1. Ne postoji
2. Postoji

NEUROLOŠKI I FUNKCIONALNI STATUS NA OTPUSTU:

NIHSS: _____ **mRS:** _____

Anketni list br. 6

SOMATSKI STATUS – NA PRIJEMU

TELESNA TEMPERATURA

1. afebrilan
2. subfebrilan
3. febrilan
4. visoko febrilan

TELESNA MASA

1. normalno uhranjen
2. podhranjen
3. gojazan

KARDIOLOŠKI STATUS:

1. Kardijalno kompenzovan
2. Kardijalno dekompenzovan

ELEKTROKARDIOLOŠKO (EKG) ISPITIVANJE SRCA:

1. sinusni ritam
2. atrijalna fibrilacija
3. bez znakova za ishemiju, leziju, infarkt miokarda
4. znaci akutnog koronarnog sindroma

VREDNOSTI ARTERIJSKE TENZIJE:

1. normotenzivan
2. hipertenzivan
3. hipotenzivan

PULMOLOŠKI STATUS:

Auskultatorni nalaz:

1. uredan
2. zvižduci
3. obostrani vlažni pukoti
4. oslabljen disajni zvuk

EKSTREMITETI:

1. Prisutni, bez deformiteta
2. sa degenerativim promenama ili sekvelama traumatskih ošte enja
3. varikoziteti donjih ekstremiteta

Anketni list br. 7

LABORATORIJSKE ANALIZE KRVI I URINA - NA PRIJEMU:

KKS:

- Lkci
- Erci
- Hgb
- PLT
- hematokrit
- SE
- ŠUK
- Urea
- Kreatinin
- Hepatogram (ALT, AST, gama - GT)
- Elektroliti (Na, K, Cl)
- Koagulacija: APTT, PT (INR, R)

BIOHEMIJSKI PARAMETRI INFLAMACIJE – NA PRIJEMU

- J CRP
- J PCT
- J Urin
- J Urinokultura: 1. uzeta na prijemu
2. nije uzeta na prijemu

RADIOGRAFIJA PLU A - NA PRIJEMU

1. nije ra ena
2. uredan nalaz
3. suspektna pneumonija
4. verifikovana pneumonija

Anketni list br. 8

SOMATSKE KOMPLIKACIJE

Dan hospitalizacije:

Komplikacija:

Terapija tokom hospitalizacije pre somatskih komplikacija:

1. antiagregaciona
2. antikoagulantna
3. antibiotici
4. druga terapija

Laboratorijske analize krvi – biohemijski pokazatelji inflamacije

1. KKS
2. SE
3. CRP
4. PCT
5. Fibrinogen

1. URINARNA INFEKCIJA:

TELESNA TEMPERATURA

1. subfebrilan
2. febrilan

URINARNI KATETER

1. da
2. ne

DIZURI NE TEGOBE

1. da
2. ne

URIN:

1. normalan
2. patoloski

URINOKULTURA

1. pozitivna
2. asimptomatska bakteirurija
3. negativna

2. PNEUMONIJA:

TELESNA TEMPERATURA:

- a. subfebrilan
- b. febrilan

PNEUMONIJA:

1. verifikovana na RTG-u pluća
2. potvrđena od strane pulmologa

SPUTUM:

1. nije uzet
2. pozitivan nalaz
3. negativan nalaz

3. DIJAREALNI SINDROM

1. Pozitivan nalaz koprokulture
2. Pozitivan nalaz u stolici na toksin Clostridium difficile A i B

4. DUBOKA VENSKA TROMBOZA

1. Potvrđena od strane vaskularnog hirurga
2. Dupleks vena donjih ekstremiteta – potvrđena tromboza dubokih vena

5. PLUĆNA TROMBOEMBOLIJA

Dijagnoza potvrđena na osnovu:

1. klinička slika
2. promene na EKG
3. gasne analize
4. D - dimeri
5. CTA pluća
6. dupleks vena donjih ekstremiteta

6. AKUTNI INFARKT MIOKARDA

Dijagnoza potvrđena na osnovu:

1. klinička slika
2. promene na EKG
3. povišenih vrednosti kardiospecifičnih enzima kreatin-fosfokinaze (CK-MB) i troponina I
4. potvrđena od strane kardiologa

ISHOD SOMATSKE KOMPLIKACIJE:

1. Izlečen
2. Poboljšan
3. Letalni ishod

NIHSS skala- Skala moždanog udara Nacionalnog Instituta za zdravlje

1.a Stanje vesti	0 - budan; 1 - somnolentan; 2 - sopor; 3 - koma.
1.b Stanje svesti - Pitanja	0 - ta no odgovara; 1 - na 1 ta no odgovara; 2 - neta na oba odgovora.
1.c Stanje svesti - Nalozi	0 - ta no izvršava; 1 - jedan ta no izvršava; 2 - neta no izvršava oba naloga.
2. Pokreti bulbusa	0 - normalni; 1 - paraliza pogleda; 2 - paraliza I devijacija pogleda
3. Širina vidnog polja	0 - normalno; 1 - parcijalna hemianopsija; 2 - potpuna hemianopsija; 3 - slepilo
4. Mimi na motorika	0 - normalna; 1 - minimalna pareza; 2 - parcijalna pareza; 3 - kompletna paraliza.
5. Motorika ruke, 5a leva ruka, 5b desna ruka	0 - bez tonjenja posle 10 s; 1 - pronacija I tonjenje u 10 s, ali ne doti e krevet; 2 - ruka tone do kreveta, ali mogu otpor; 3 - ruka pada, nema otpora, minimalan pokret; 4 - bez pokreta.
6. Motorika noge, 6a leva noga, 6b desna noga	0 - bez tonjenja posle 5 s; 1 - tonjenje unutar 5-10 s, noga ne doti e krevet; 2 - noga tone, ali mogu otpor; 3 - noga pada, nema otpora, minimalan pokret; 4 - bez pokreta.
7. Ataksija ekstremiteta	0 - ne postoji; 1 - postoji na ruci ili nozi; 2 - I na ruci I na nozi.
8. Senzibilitet	0 - normalan; 1 - lakši ispad, spontana utrnulost; 2 - teži ispad, postoji hipestezija.
9. Govor	0 - nema afazije; 1 - blaga do umerena disfazija 2 - teška disfazija 3 - globalna afazija, mutisti nost.
10. Dizartrija	0 - ne postoji; 1 - blaga do umerena; 2 - teška.
11. Fenomen neglekt (istovremena vizuelna, auditivna ili taktilna stimulacija sa obe strane)	0 - ne postoji; 1 - parcijalni neglekt 2 - potpun neglekt za sve modalitete
UKUPNO	

Modifikovana Rankin Skala

- 0 – Bez simptoma.
- 1 – Bez značajnih onesposobljenosti. Uprkos simptomima, pacijent je sposoban za svakodnevne aktivnosti.
- 2 – Laka onesposobljenost. Pacijent ne može da obavlja sve svakodnevne aktivnosti kao ranije, ali još uvek ne zahteva pomoć druge osobe za obavljanje istih.
- 3 – Umerena onesposobljenost. Pacijenti zahtevaju neki vid pomoći, ali samostalno hodaju.
- 4 – Umereno teška onesposobljenost. Pacijent nije sposoban da samostalno obavlja potrebe lične higijene i ne može da hoda bez pomoći.
- 5 – Teška onesposobljenost. Zahteva konstantnu brigu i negu druge osobe, vezanost za postelju i inkontinenciju.
- 6 – Pacijent je mrtav.

LISTA SKRA ENICA

MU - moždani udar

AMU - akutni moždani udar

DVT - duboka venska tromboza

VTE - venski tromboembolizam

PTE - plućna tromboembolija

CT - kompjuterizovana tomografija

MR - magnetna rezonanca

TCD VB sliva - transkranijalni doppler vertebrobasilarnog sliva

SK - somatske komplikacije

HOBP - hronična opstruktivna bolest pluća

ACA - *arteria cerebri anterior*

ACM - *arteria cerebri media*

ACP - *arteria cerebri posterior*

GCS - *Glasgow Coma Scale*

CRP - C Reaktivni Protein

CDI - *Clostridium difficile* infekcija

AKS - akutni koronarni sindrom

IM - infarkt miokarda