

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Jerković

**PONAŠANJE I STAVOVI MLADIH ŽENA U LIJEČENJU I PREVENCIJI
INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA**

Doktorska disertacija

Akadska godina:

2024./2025.

Mentor:

Doc. dr. sc. Doris Rušić

Split, studeni 2024.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Jerković

**PONAŠANJE I STAVOVI MLADIH ŽENA U LIJEČENJU I PREVENCIJI
INFEKCIJA MOKRAĆNOG SUSTAVA**

Doktorska disertacija

Akadska godina:

2024./2025.

Mentor:

Doc. dr. sc. Doris Rušić

Split, studeni 2024.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Podjela infekcija mokraćnog sustava	2
1.1.1. Nekomplicirane infekcije mokraćnog sustava	3
1.2. Peroralne neantibiotske mjere liječenja i prevencije nekompliciranih infekcija mokraćnog sustava	12
1.3. Teret infekcija mokraćnog sustava	18
1.3.1. Kvaliteta života	18
1.3.2. Ekonomski i teret za zdravstveni sustav	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	22
2.1. Cilj istraživanja.....	23
2.2. Hipoteze.....	23
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	24
3.1. Anketni upitnik	25
3.2. Ispitanici	26
3.3. Etičko odobrenje.....	27
3.4. Statistički postupci.....	27
3.5. Analiza usklađenosti smjernica i registriranih pakiranja antimikrobnih lijekova	27
4. REZULTATI.....	30
4.1. Stavovi mladih žena o infekcijama mokraćnog sustava.....	31
4.2. Analiza usklađenosti pakiranja lijekova sa smjericama za njihovu primjenu .	42
5. RASPRAVA.....	46
6. ZAKLJUČCI.....	64
7. SAŽETAK.....	66
8. SUMMARY	69
9. LITERATURA.....	72

10. ŽIVOTOPIS	90
11. DODATAK I.....	94
11.1. Anketni upitnik.....	94

ZAHVALA

Svojoj mentorici doc.dr.sc. Doris Rušić zahvaljujem od sveg srca na velikoj pomoći, vodstvu, potpori, korisnim savjetima te strpljivom usmjeravanju tijekom izrade doktorske disertacije.

Hvala i prof. dr.sc. Darku Modunu koji je sa svojim velikim znanjem i iskustvom pridonio izradi ove disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem svojoj obitelji, predivnoj supruzi Zrinki, mojim anđelima Marini i Petri te majci Alenki i bratu Marinu. Hvala na razumijevanju, potpori i ljubavi, utkali ste dio sebe u ovo moje putovanje.

Doktorsku disertaciju posvećujem svom pokojnom ocu Bartulu kao malu zahvalu za sve ono što sam postigao. Tvoje riječi me prate kroz život kao svjetionik u nemirnom moru i usmjeravaju me u sigurnu luku.

„It is not the critic who counts; not the man who points out how the strong man stumbles, or where the doer of deeds could have done them better. The credit belongs to the man who is actually in the arena, whose face is marred by dust and sweat and blood; who strives valiantly; who errs, who comes short again and again, because there is no effort without error and shortcoming; but who does actually strive to do the deeds; who knows great enthusiasms, the great devotions; who spends himself in a worthy cause; who at the best knows in the end the triumph of high achievement, and who at the worst, if he fails, at least fails while daring greatly, so that his place shall never be with those cold and timid souls who neither know victory nor defeat.“

-Theodore Roosevelt-

Ovaj rad izrađen je na Sveučilištu u Splitu na Medicinskom fakultetu pri Katedri za farmaciju.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Doris Rušić

1. UVOD

1.1. Podjela infekcija mokraćnog sustava

U literaturi postoji nekoliko podjela infekcija mokraćnog sustava (IMS). Najčešće se koristi koncept kompliciranih i nekompliciranih IMS. Europsko udruženje za urologiju (engl. *European Association of Urology*, EAU) koristi podjelu IMS na: nekomplicirane IMS, komplicirane IMS, ponavljajuće IMS, kateterom povezane IMS, IMS u muškaraca te urosepsu. Pod nekomplicirane IMS spadaju akutne sporadične ili ponavljajuće infekcije donjeg mokraćnog sustava (cistitis) i/ili gornjeg mokraćnog sustava (nekomplicirani pijelonefritis) koji je ograničen na žene koji nisu trudne i koje nemaju značajna anatomska ili funkcionalna oštećenja. S druge strane u komplicirane IMS ubrajaju se sve IMS koje nisu definirane kao nekomplicirane. U tu skupinu spadaju IMS u svih muškaraca, trudnica, bolesnika s relevantnim anatomske ili funkcionalne abnormalnostima urinarnog trakta, bolesnika sa stalnim urinarnim kateterima, onih sa bubrežnim bolestima, kao i u bolesnika s drugim bolestima koji utječu na imuni sustava (imunokompromitirani bolesnici, bolesnici sa šećernom bolesti). Ponavljajuće IMS predstavljaju recidivi IMS, s učestalošću od najmanje tri IMS godišnje ili dvije IMS u posljednjih šest mjeseci. IMS povezane s kateterom odnosi se na infekcije mokraćnog sustava koje se javljaju kod osobe čiji je mokraćni trakt trenutno kateteriziran ili je kateter bio prisutan u mokraćnom mjehuru u posljednjih 48 sati. Urosepsa se definira kao po život opasna disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom domaćina na infekciju koja potječe iz urinarnog trakta ili muških spolnih organa (1).

Sličan koncept podjele IMS koristi i Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) uz nekoliko prisutnih razlika. U ISKRA smjernicama dodatno se izdvajaju nekomplicirane infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava u perimenopauzalnih žena koje nisu trudne i akutni nekomplicirani pijelonefritis. Kod EAU smjernica iste spadaju pod nekomplicirane IMS. Također pod konceptom ponavljajućih IMS u ISKRA smjernicama ne uključuju se komplicirane ponavljajuće infekcije, dok EAU iste spadaju u definiciju ponavljajućih. Nadalje EAU izdvaja kateterom povezane IMS kao posebnu kategoriju dok su u ISKRA smjernicama one uklopljene u pojam kompliciranih IMS. Na posljetku, u ISKRA smjernicama ne svrstava se urosepsa ni kao zasebna kategorija niti pod kompliciranim IMS, a kao poseban pojam navodi se asimptomatska bakteriurija (2).

1.1.1. Nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

Zbog anatomske čimbenika (kratka mokraćna cijev, blizina anusa) urinarne su infekcije do 14 puta učestalije u žena nego u muškaraca. Daljnji su čimbenici koji doprinose pojačanoj prevalenciji IMS u mladih žena seksualna aktivnost i uporaba higijenskih uložaka (3).

1.1.1.1. Cistitis

Najčešća je nekomplikirana upala mokraćnog sustava u žena upala mokraćnog mjehura – cistitis. Simptomi su najčešće disurija (bolnost ili peckanje pri mokrenju), polakizurija (učestalo mokrenje), osjećaj urgencije za mokrenjem, suprapubična bolnost te temperatura do 37,5 °C. Simptomi su trajanja do 7 dana. Uz prisutne simptome cistitisa u sklopu dijagnostičke obrade potrebno je uraditi i laboratorijsku obradu urina. Nalaz od $\geq 10^3$ bakterija po mL čistoga srednjeg mlaza urina smatra se granicom za signifikantnu bakteriuriju uz osjetljivost testa od oko 80%, a specifičnost oko 90%.

Urinokultura nije indicirana u zdravih žena sa sporadičnim nekomplikiranim cistitisom osim u slučaju izostanka ili slabog odgovora na terapiju. Dijagnoza cistitisa utvrđuje se na temelju prisutnosti simptoma cistitisa te nalaza »dipstick« testa. Od strane radne skupine ISKRA smjernica savjetuje se upravo primjena »dipstick« testa za analizu leukocitne esteraze i testa nitrita pri čemu pozitivan nalaz nitrita i/ili nalaz leukocitne esteraze upućuje na prisutnu infekciju.

Leukociturija predstavlja nespecifičan nalaz. Trenutno su u uporabi dva pristupa detekcije leukociturije. Nedostatak je metode detekcije leukocita u velikom vidnom polju sedimenta urina (uz povećanje 10x40 gdje se nalaz 5-10 leukocita u velikom vidnom polju smatra gornjom granicom normalnog nalaza u urinu) nedovoljna osjetljivost. Druga metoda je brojenje leukocita u necentrifugiranom urinu. Ova je metoda osjetljivija od prethodno navedene, a broj >10 leukocita/mm³ predstavlja patološki nalaz. Ipak, najjednostavnija metoda određivanja leukociturije detekcija je leukocitne esteraze. Ukoliko se obavlja u bolesnika sa simptomima ova je metoda visoko osjetljiva i specifična. Iako je leukociturija najčešće znak urinarne infekcije treba imati na umu da ukoliko nema simptoma urinarne infekcije, leukociturija može biti znak ginekoloških infekcija ili autoimunih bolesti (2,4).

Iako bakterije u urinarni sustav mogu prodrijeti i proširiti se hematogenim i limfogenim putem, najčešćim se smatra ascedentni put. Pri tom infekcija nastaje kada periuretralna

kontaminacija uropatogenom iz crijeva dovodi do kolonizacije mokraćne cijevi te naposljetku migracije patogena u mokraćni mjehur (5).

Preduvjet bakterijske kolonizacije, a samim time i početka upale vezivanje je ili prijanjanje bakterija na stanice domaćina, što spada u primarnu zadaću lektina (6). Lektini su glikan-vezući proteini koji specifično prepoznaju ugljikohidrate kao što su D-manoza, galaktoza, N-acetilglukozamin i N-acetilgalaktozamin. Adhezini su bakterijski lektini koji stupaju u interakciju s receptorima na površini stanica (glikanskim ligandima) dovodeći tako do adhezije (7). To se najčešće događa putem fimbrija ili pila – produženih proteinskih nastavaka koji eksprimiraju bakterijski lektin i stupaju u interakciju s receptorima. Na taj način omogućuju prihvaćanje bakterije na stanice i početak procesa kolonizacije bakterija. Adhezija je neophodna da bi bakterije izbjegle ispiranje mokraćom i uvjetovana je mehanizmima obrane domaćina, adhezinima bakterija te receptorima na stanicama domaćina (7,8).

Mokraćni mjehur je neparni organ koji se histološki sastoji od: uroepitela, lamine propriae, muscularis propria i seroze a služi za skladištenje mokraće. Uroepitelom se nazivaju specijalizirane epitelne stanice koje funkcioniraju kao snažna fizička barijera, sprečavajući difuziju mokraće i drugih supstanci iz lumena mjehura te regulirajući volumen mokraće. Uroepitel u relaksiranom stanju se sastoji od pet do sedam slojeva dok se u distendiranom stanju sastoji od dva do tri sloja ova promjena ne dovodi do strukturalnog oštećenja (od tuda i naziv prijelazni epitel) (9). Histološki se sastoji od 3 sloja stanica: apikalni sloj, srednji sloj i bazalni sloj. Tanka bazalna membrana i lamina propria odvajaju epitelne stanice od glatke muskulature. Apikalni sloj sastoji se od stanica u obliku kišobrana (tj. stanica kišobrana) koje su često dvojezgrene. Te apikalne krovne stanice urotela čine nepropusnu barijeru. Čvrsti spojevi između stanica smanjuju paracelularni protok, dok glikoproteinski sloj uroplakina na površini kišobrinskih stanica tvori površinski plak koji prekriva površinsko područje (10). Četiri su tipa uroplakina poznata u ljudi i to: UPIa, UPIb, UPII, UPIII (11). Adhezija *E. coli* na urotel moguća je interakcijom adhezijskih molekula FimH i fragmenata manoze podjedinice UPIa urotelnih plakova. UPII i UPIII ne sudjeluju u ovoj reakciji. Osim adhezije, veza fimbrija *E. coli* s UPIa/Ib pokreće reakcije koje omogućuju bakterijsku invaziju i stvaranje međustanične populacije bakterija (12,13). Ova populacija može proliferirati i formirati međustanične bakterijske zajednice, koje su vjerojatno odgovorne za ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava zbog svoje rezistencije na antibiotike (13). Štoviše, povećana količina membranskih glikoproteina bogatih manozom u bolesnika s dijabetes melitusom značajno je povezana s većom

osjetljivošću na infekcije *E. coli* zbog adherencije FimH na manozu. Stopa recidiva IMS u žena s dijabetesom je oko 1,4 puta veća nego u skupinama žena bez dijabetesa (14).

Mokraćni sustav sadrži brojne anatomske fiziološke mehanizme obrane od patogena: od integriteta sluznice, programiranog ljuštenja sluznice, mikrobioma, niskog pH urina, ispiranja mokraćnog sustava mokraćom uz periodično pražnjenje mokraćnog mjehura, stvaranja sluzi preko utjecaja spolnih hormona (15). Urinarni sekretorni IgA (sIgA) koji se sastoji od dvije podjedinice: slobodne sekretorne komponente i dimeričnog IgA, spada u važnu imunološku obranu u prevenciji adhezije bakterija za uroepitel (16). Nadalje, stanice uroepitela izlučuju interleukine IL-6 i IL-8 koji spadaju u proupalne citokine te dovode do aktivacije i proliferacije neutrofila. Oštećenje urotela (npr. kateterizacijom), predisponirajući je čimbenik za nastanak urinarne infekcije jer se na taj način gubi integritet sluznice i olakšava adhezija bakterija (17). Tamm-Horsfallov protein je topljivi glikoprotein, sintetizira se samo u bubrezima u količini od 50 mg na dan i najzastupljeniji je protein u urinu sisavaca. U mokraćnom sustavu ima višestruku ulogu uključujući reapsorpciju natrija, stvaranje bubrežnih kamenaca i zaštitu od tubulointercijalnog nefritisa. Tamm-Horsfallov protein poznat je i kao uromodulin te modulira odgovore različitih imunoloških stanica (18,19). Zaštitu mokraćnog sustava od infekcija ostvaruje na način da na sebe veže uropatogene bakterije kao što su *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. mirabilis* te na taj način sprječava prijanjanje bakterija na epitel mokraćnog mjehura. Mehanizam sprječavanja prijanjanja ostvaruje se putem glikana s visokim udjelom manoze (18,20). Zanimljivo je da iako u većini slučajeva štiti mokraćni sustav od infekcija, kod kateteriziranih pacijenata može dovesti do pogoršanja IMS uzrokovanih bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* oblažući materijal katetera te na taj način potičući prijanjanje i naknadni rast bakterija na kateteru (21,22).

1.1.1.1.1. Antibiotško liječenje cistitisa

Radna grupa za izradu smjernica IMS odabrala je nitrofurantoin kao lijek izbora, a godine 2014 u dopunjenim ISKRA smjernicama nakon što je prethodne godine registriran u Republici Hrvatskoj uz nitrofurantoin dodan je fosfomicin. Navedeni su lijekovi prvi izbor za liječenje akutnih nekompliciranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne. U slučaju nitrofurantoina uočeno je da je *E. coli* još uvijek visoko osjetljiva (97% u Hrvatskoj), a rezistencija na lijek se i dalje sporo razvija usprkos dugotrajnoj primjeni i pristupačnoj cijeni. Postoji sumnja na toksičnosti nitrofurantoina u vidu

akutne i kronične plućne bolest čiji simptomi nestaju nakon prestanka primjene. Zbog navedenog potrebno je odmah po uočavanju simptoma prekinuti primjenu lijeka. Savjetuje se primjena nitrofurantoina dva puta na dan dok bi trajanje liječenja trebalo biti 7 dana. Naime, u istraživanjima je uočeno kako kraće trajanje liječenja nije učinkovito (4).

Fosfomicin, antibiotik koji je inicijalno bio u uporabi od 1969. godine za liječenje IMS, razvojem novih antibiotika postao je gotovo istisnut iz uporabe. U posljednje vrijeme zbog uočenog porasta antibiotske rezistencije te sve manjeg razvoja novih antimikrobnih lijekova fosfomicin se pokazuje kao pouzdan lijek za primjenu u IMS. U studiji provedenoj 2019. godine uočena je rezistencija od 2,9% na *E.coli*. Fosfomicin se primjenjuje jednokratno u dozi od 3 grama u obliku praška koji se otopi u čaši vode. Potrebno ga je primijeniti prije spavanja, nakon pražnjenja mokraćnog mjehura (23).

Među alternativne antimikrobne lijekove spadaju koamoksiklav, cefaleksin, cefuroksim, cefiksime i norfloksacin. U slučaju primjene beta-laktama savjetuje se 7-dnevno trajanje terapije, kraće trajanje terapije je dokazano manje učinkovito. Rezistencija *E. coli* na fluorokinolone u Hrvatskoj trenutno iznosi 10% te se fluorokinoloni trebaju čuvati za teže infekcije. Ako se daje za liječenje nekompliciranog cistitisa, norfloksacin se ne smije primjenjivati duže od 3 dana, jer je dokazano da je ova terapija jednako učinkovita kao i 7-dnevna. Duže trajanje liječenja može uzrokovati pojavu rezistencije kod normalne fiziološke flore te se stoga treba izbjegavati (4).

1.1.1.2. Pijelonefritis

Prema podjeli urinarnih infekcija na komplicirane i nekomplicirane, pijelonefritis u predmenopauzalnih žena koje nisu trudne spada u nekomplicirane infekcije mokraćnog sustava. Definira se kao bakterijska upala parenhima bubrega. Prezentira se tupom boli u području kostovertebralnog kuta (lumbalno) koja može biti različitog inteziteta, zimicom, povišenom tjelesnom temperaturom iznad 38 °C, a ponekad mučninom i povraćanjem. Uz prisutne simptome izradom laboratorijskih nalaza nađu se povišeni broj leukocita u krvi praćen neutrofilijom, porastom vrijednosti C reaktivnog proteina (CRP), a u urinu: pozitivan test leukocitne esteraze ili ≥ 10 L/mL. U urađenoj urinokulturi signifikantna bakteriurija je $\geq 10^4$ bakterija/mL (4).

Pijelonefritis najčešće nastaje ascenzijom bakterija iz donjeg dijela mokraćnog sustava. Najčešći uzročnik, prisutan u 70-80% slučajeva, je *E. coli*. Kao što je ranije navedeno interakcijom između adhezijskih molekula FimH i fragmenata manoze podjedinice UPIa urotelnih plakova ostvaruje se adhezija *E coli* na urotel. Na ovaj način mogu nastati infekcije gornjeg mokraćnog sustava jer je UPI prisutan u svim urotelnim plakovima kao i u ureteru i pijelonu bubrega. Slično kao i donjem urinarnom traktu značajnu ulogu u patogenezi pijelonefritisa u gornjem traktu također imaju P-fimbrije *E. coli* (24). Sukladno ISKRA smjernicama prvi izbor u liječenju nekomplikiranog pijelonefritisa je koamoksiklav 2×1 g u trajanju 10 do 14 dana iz razloga što je prisutna niska rezistencija *E coli*, netoksičan je i ima relativno uzak spektar djelovanja. U slučaju bolničkog liječenja, savjetuje se parenteralna terapija (3×1,2 g), a u ambulantnih bolesnika peroralno (2×1 g). Alternativna terapija uključuje cefalosporine II. i III. generacije te ciprofloksacin. S obzirom na mogući razvoj rezistencije potreban je oprez prilikom primjene alternativne terapije. Beta-laktamska terapija treba trajati 7-10 dana, dok ciprofloksacin treba primjenjivati 7–10 dana. U hospitaliziranih bolesnika započinje se parenteralna primjena terapije. U slučaju teže kliničke slike potrebno je kombinirati koamoksiklav s gentamicinom kako bi se postigao sinergijski učinak te širi spektar djelovanja (4).

1.2. Asimptomatska bakteriurija

Kada se govori o IMS posebno mjesto zauzima asimptomatska bakteriurija. Karakterizirana je prisutnošću bakterija u urinu uz izostanak kliničkih znakova ili simptoma IMS, a njeno je trajanje varijabilno od nekoliko dana do godina uz značajnu stopu ponovnog javljanja (25). Osim u trudnica te u osoba koje će biti podvrgnute invazivnom urološkim postupcima nije indicirano antimikrobno liječenje, dok su oprečna mišljenja o primjeni antimikrobnog liječenja u osoba s transplantiranim bubregom. Primjena antimikrobnog liječenja u slučajevima kada to nije indicirano značajno pridonosi antimikrobnoj rezistenciji. Učestalost asimptomatske bakteriurije raste s godinama te je u prvog godini života učestalija u muške djece u odnosu na djevojčice dok je u ostalim životnim periodima prevalencija veća u djevojčica i žena za 1,5 % u dobi od 20 godina do 5 % u žena u 50im godinama (26).

Prevalencija ovisi o seksualnoj aktivnosti naime utvrđeno je da udate žene imaju učestaliju bakteriuriju u odnosu na redovnice (4,6% naprama 0,7%) (27). Žene koje boluju od šećerne bolesti imaju veću učestalost bakteriurije od osoba koje ne boluju od šećerne bolesti.

Zanimljivo je da muškarci koji boluju od šećerne bolesti nemaju veću prevalenciju od osoba koje ne boluju od šećerne bolesti.

Asimptomatska bakteriurija se dijagnosticira na temelju izolacije jednog ili više mikroorganizama uz poštivanje protokola za smanjivanje kontaminacije uzorka, a relevantna vrijednost je ≥ 105 cfu/ml. Iako su u više studija urađeni razni protokoli nije se smanjila učestalost kontaminiranog uzorka. Sukladno tome važno je napomenuti da je u uzorcima urina prikupljenim od žena uvijek prisutna kontaminiranost (≥ 102 cfu/ml) od strane organizama koji koloniziraju genitourinarno područje. Ukoliko se iz uzorka urina izolira ≥ 105 cfu/ml potencijalnog uropatogena, savjetuje se prikupiti drugi uzorak za potvrdu bakteriurije. Naime, utvrđena je stopa pogreške od 20% u jednom uzorku u usporedbi s pogreškom od 4% kada su prisutna dva uzorka. U studiji provedenoj 2000. godine na 796 zdravih seksualno aktivnih žena koje nisu trudne u dobi od 18 do 40 godina utvrđeno je da je 42% žena imalo signifikantnu bakteriuriju u drugom uzorku ukoliko je u prvom uzorku izolirano ≥ 105 cfu/ml bakterija, dok je samo 3% žena imalo signifikantnu bakteriuriju u drugom uzorku ukoliko je bilo manje od 105 cfu/ml (27,28).

U studij provedenoj u Finskoj s uključenim ženama srednje dobi gdje se drugi uzorak uzeo unutar 14 dana od prvog uzorka, u 90% slučajeva potvrđena je signifikantna bakteriurija (29). Geerlings i suradnici utvrdili su da 56% žena u dobi od 18 do 75 godina koje boluju od šećerne bolesti imaju prisutnu bakteriuriju i nakon 3 mjeseca (30).

Pretpostavlja se da raznolikost u postojanosti signifikantne bakteriurije drugog uzorka urina nakon prvog pozitivnog ovisi o vremenu uzimanja drugog uzroka, istodobnoj primjeni antimikrobne terapije pa čak i karakteristikama pacijenata. Ipak, obično se u slučaju da je u prvom prikladno uzetom uzorku prisutna signifikantna bakteriurija s Gram negativnim bakterijama ne radi o kontaminaciji nego o asimptomatskoj bakteriuriji. Tada nam drugi uzorak služi za identifikaciju perzistentne bakteriurije (31). Kao što je već ranije navedeno piurija ne označava IMS već se može naći i u asimptomatskoj bakteriuriji i to od 20 - 50% slučajeva u mladih žena te u gotovo dvije trećine žena koje boluju od šećerne bolesti. U urinu 16% žena s asimptomatskom bakteriurijom nađene su povišene razine interleukina 6 (IL-6). U studiji objavljenoj 2011. godine gdje su ispitanici inokulirani s avirulentim sojem *E. Coli* 83972 u 96% ispitanika bila je povišena razina IL-8 kao i piurija, dok je razina IL-6 bila snižena. Povišena razina IL-6 povezana je s IMS (32).

Smatra se da su spolni odnosi te poglavito upotreba spermicida najvažniji bihevioralni čimbenici rizika za nastanak asimptomatske bakteriurije (33). Spermicid pogoduje kolonizaciji uropatogena jer uništava brojne mikroorganizme vaginalne flore, dok spolni odnos olakšava mikroorganizmima urogenitalnog područja ascenziju u mokraćni mjehur. Osim bihevioralnih uzroka i genetski čimbenici utječu na asimptomatsku bakteriuriju kao i na nastanak IMS te je utvrđeno da su polimorfizmi prisutni na TLR -2 i CXCR 1 povezani s nastankom asimptomatske bakteriurije mladih zdravih žena (34).

Kod žena oboljelih od šećerne bolesti bakteriurija koincidira s dugotrajnošću same bolesti te prisutnošću komplikacija same bolesti poput retinopatije ili neuropatije. Smatra se da je učestalija pojava bakteriurije u ovoj populaciji povezana s poremećajem mokrenja uslijed dijabetičke neuropatije dok nije nađena povezanost s imunološko metaboličkim promjenama koje nastaju u žena oboljelih od šećerne bolesti. Kao i u slučaju IMS, *E.coli* je najčešći mikroorganizma koji je izoliran u urinu mladih zdravih spolno aktivnih žena, od ostalih sojeva češće se nađu *Klebsiella spp.* i *Proteus mirabilis* (33).

U slučaju trudnica i žena oboljelih od šećerne bolesti učestalije se pojavljuje *Streptococcus agalactiae* u odnosu na mlade zdrave žene. Kod asimptomatske bakteriurije izolirani sojevi *E.coli* imaju sniženu virulentnost u odnosu na *E.coli* izoliranu kod IMS koja se ogleda u vidu razlike u adhezinima, lektinima te smanjenom pokretljivošću. Također određeni sojevi su klonske varijacije kojima nedostaju geni virulencije dok drugi sojevi mogu nastati atenuacijom uropatogenog soja *E.coli*. Od avirulentih sojeva *E.coli* najviše istražen je soj naziva *E. coli* 83972 izoliran iz urina djevojčice sa dugotrajnom asimptomatskom bakteriurijom (u vrijeme izolacije trajanje je oznosilo 3 godine). Njega karakterizira gubitak ekspresije *fimH*, P i tip 1 fimbrija, na temelju čega se izostaje jedna od najvažnijih značajki virulencije – adhezija (35,36).

Iako je pretpostavljeno da dugotrajna asimptomatska bakteriurija dovodi do kroničnog bubrežnog zatajenja i hipertenzije, u studiji provedenoj u Švedskoj dugoročno su promatrane žene s asimptomatskom bakteriurijom te u usporedbi s kontrolnom skupinom žena iste dobi bez bakteriurije (period od 15 godina) nije potvrđena navedena teza. Naime, prevalencija hipertenzije i kronične bubrežne bolesti bila je jednaka u promatranoj skupini kao i u kontrolnoj skupini (37). Iste rezultate pokazale su i ostale studije s dugoročnim praćenjem (27).

Asimptomatska bakterijurijska nosi rizik nastanka IMS. Iako je pretpostavka bila da je rizik značajniji, na više provedenih studija utvrđen je mali rizik od nastanka IMS od soja izoliranog u asimptomatskoj bakteriuriji. Tako je u studiji provedenoj na mladim zdravim spolno aktivnim ženama do razvoja IMS došlo u samo 8% slučajeva. Dok je u studiji s dugotrajnim praćenjem od 15 godina utvrđeno da incidencija IMS 45% viša u žena s izoliranom asimptomatskom bakteriurijom u usporedbi s kontrolnom skupinom (37). Na temelju navedenog zaključuje se da asimptomatska bakteriurija nosi povećan rizik od nastupa IMS, no izolirani soj iz asimptomatske bakteriurije rijetko je uzročnik IMS. Uočeno je da žene koje boluju od šećerne bolesti imaju povećani rizik od progresije asimptomatske bakteriurije u IMS. U provedenim studijama utvrđeno je i da je taj rizik značajni kod žena koje boluju od šećerne bolesti tipa 2 (38). Usprkos pojačanom riziku od nastupa IMS nije uočen povećan rizik od progresije kronične bubrežne bolesti u žena sa šećernom bolesti tipa 2 i asimptomatskom bakteriurijom u usporedbi sa ženama koje boluju od šećerne bolesti tipa 2 bez asimptomatske bakteriurije. U slučaju trudnica u više studija utvrđeno je da će do razvoja pijelonefritisa u kasnijem dijelu trudnoće nastupiti u otprilike oko jedne trećine neliječenih trudnica s istim sojem koji je izoliran u asimptomatskoj bakteriuriji na početku trudnoće (25,39,40). Osim što u slučaju napredovanja u pijelonefritis može dovesti do prijevremenog poroda, asimptomatska bakteriurija može dovesti do slabijeg napredovanja ploda (41). Učestalija pojava pijelonefritisa u ovim slučajevima najvjerojatnije je uzrokovana kombinacijom hormonalnih promjena uz prisutan pritisak glavice ploda koji dovodi do opstrukcije uretera. Naime povećana koncentracija progesterona dovodi do opuštanja mišića male zdjelice što otežava mokrenje te u kombinaciji s ranije spomenutom mehaničkom opstrukcijom dovodi do refluksa mokraće u bubrege. Navedene mehaničko - hormonalne promjene najizraženije su na prijelazu iz drugog u treće tromjesečje kada eventualni nastanak pijelonefritisa predstavlja najveći rizik za oštećenje ploda i prijevremeni porod (42).

Preporučuje se uzimanje urinokulture svim trudnicama u ranoj trudnoći. U slučaju bakteriurije uzima se druga urinokultura. Ukoliko se u drugoj urinokulturi dokaže ponovno bakteriurija potrebno je provesti antimikrobno liječenje (25,43). Naime, dokazano je da otkrivanje i liječenje asimptomatske bakteriurije u početku trudnoće dovodi do 90% smanjenja rizika od nastupa pijelonefritisa za vrijeme trudnoće. Osim pijelonefritisa smanjuje rizik od prijevremenog poroda te fatalnih posljedica na plod (41).

Lijek izbora treba sadržavati sljedeće karakteristike: biti siguran za plod, prisutnu osjetljivost mikroorganizma na lijek te brz nastup djelovanja. Sukladno smjernicama savjetuju se: amoksisilin, amoksisilin/klavulansku kiselinu, cefaleksin, nitrofurantoin te fosfomicin. U slučaju trimetoprim/sulfametoksazola povećan je rizik od fetalnih malformacija u slučaju primjene u prvom tromjesečju dok je primjena fluorokinolona kontraindicirana tijekom cijele trudnoće zbog rizika od malformacija hrskavica u ploda (44). Nadalje ne preporuča se kratkotrajna primjena antimikrobnog liječenja. Naime u velikoj multicentričnoj prospektivnoj studiji gdje se uspoređivala jednodnevna primjena nitrofurantoina sa sedmodnevnom primjenom nitrofurantoina utvrđene su značajnije stope mikrobiološkog odgovora u slučaju dugotrajnijeg liječenja (86% naprama 76%) u urinokulturama urađenima 14 dana nakon primjene lijeka (45). Ukoliko je uočena jedna epizoda asimptomatske bakteriurije ili IMS, urinokultura bi trebala biti rađena jednom mjesečno tijekom cijele trudnoće (46). Nadalje, u slučaju rekurencije asimptomatske bakteriurije ili IMS potrebno je započeti s antimikrobnim liječenjem koje će se primjenjivati tijekom trudnoće do 6 tjedana postpartalno. Savjetuje se primjena cefaleksina. Iako se savjetuje i primjena nitrofurantoina, kontraindicirano je njegovo korištenje od 32 do 34 tjedna trudnoće. Osim trudnica i kod osoba podvrgnutih operativnim zahvatima u kojima se narušava integritet mukoze urinarnog trakta povećan je rizik od progresije asimptomatske bakteriurije u IMS, dok je rizik za nastup sepse do 10% (47,48). U takvim je slučajevima indicirana jednokratna primjena antimikrobnog lijeka jedan sat pred operativni zahvat u profilaktične svrhe (48). Primjena antimikrobnog liječenja u slučaju asimptomatske bakteriurije kod bolesnika s transplantiranim bubregom za sada nije indicirana. Naime do sada provedene studije nisu ukazale na povećan morbiditet ili povećano odbacivanje presatka u slučaju asimptomatske bakteriurije (49). Potrebno je naglasiti da pacijenti primaju antimikrobnu profilaksu s trimetoprim sulfametoksazolom u periodu od 6 mjeseci poslije transplantacije čime se smanjuje učestalost bakteriurije kao i IMS. U retrospektivnoj studiji provedenoj u Švicarskoj utvrđeno je da je učestalost epizoda IMS bila podjednaka u skupini gdje je liječena asimptomatska bakteriurija kao i u skupini u kojoj nije liječena. Ono što je značajno rezistentni mikroorganizmi su izolirani u 78% slučajeva u osoba s transplantiranim bubregom kod kojih je liječena asimptomatska bakteriurija (50).

Potrebno je dodati da je više studija ukazalo na povišen rizik od IMS nakon antimikrobne terapije asimptomatske bakteriurije u slučajevima kada ista nije indicirana kao u prethodno navedenim posebnim populacijama (51,52). Nekoliko je pretpostavki za gore navedeno. Poznato je kako primjena antimikrobnog lijeka oštećuje fiziološku vaginalnu floru

te stvara uvjete za olakšanu kolonizaciju uraopatogena. Druge pretpostavke ukazuju da nakon uništavanja bakterijskog soja koji je prisutan u slučaju asimptomatske bakteriurije u žena koje imaju predispoziciju za bakteriuriju i učestale IMS slijedi infekcija virulentnijim mikroorganizmom, što dovodi do IMS (52).

Posljednjih godina u fokus istraživanja dolazi koncept bakterijske interferencije. Radi se o metodi koja za svrhu ima uspostavu perzistentne asimptomatske bakteriurije putem avirulentnog bakterijskog soja. Cilj ovog koncepta je interferencija avirulentnog s virulentnim mikroorganizmom koji se nalazi u mokraćnom mjehuru putem koje se prevenira nastanak IMS. Učinak bakterijske interferencije ostvaruje se na više načina među kojima su interferiranje pri vezanju patogenog soja na receptore, kompeticija za dostupne hranjive tvari te proizvodnja spojeva od strane avirulentnog spojeva koji inhibiraju virulentni soj (53). Inicijalna studija uključivala je osam žena u kojih je bila prisutna kronična IMS. Dizajn studije se sastojao od insercije sojeva *E coli* i to avirulentnog *E. coli* 83972 soja, istog soja transformiranog dodavanjem adhezina ili istodobno avirulentnog i transformiranog soja. Navedena insercija sojeva vršila se putem katetera u mokraćnom mjehuru. U više od polovine pacijenata avirulentni soj je bio prisutan više od 30 dana. U slučaju transformiranog soja uočen je snažni upalni odgovor mokraćnog mjehura te je nastupila eliminacija istog unutar 2 dana (36). Na temelju navedene preliminarne studije započela su daljnja istraživanja koja su se primarno fokusirala na skupine pacijenta s trajno postavljenim urinarnim kateterima u kojih su bile prisutne učestale IMS. U većini slučajeva to su bile osobe s ozljedom leđne moždine. U provedenim studijama uočena je kolonizacija avirulentim sojem mokraćnog mjehura u više od polovine slučajeva (62%) u vremenskom periodu od oko 3,5 mjeseca, a u 31% slučajeva trajanje je bilo dulje od godinu dana. Analizom studija i dobivenih rezultata vidljivo je da bakterijska interferencija predstavlja obećavajući pristup u prevenciji učestalih IMS u odabranih pacijenata. Ipak postoje određene zabrinutosti u primjeni ovog koncepta primarno u sposobnosti *E. coli* genetskoj evoluciji te mogućoj transformaciji avirulentnog soja u virulentni soj (54).

1.2. Peroralne neantibiotske mjere liječenja i prevencije nekomplikiranih infekcija mokraćnog sustava

IMS se javljaju u žena češće nego u muškaraca u omjeru 8:1 i čine oko četvrtine svih infekcija u žena. Incidencija raste s dobi s tim da je najveća u periodu od 18 do 39 godine života

Nerijetko je nekomplikirana IMS samoograničavajuća. Progresija neliječenih nekomplikiranih IMS je rijetka, uočeno je da ista nastupa u 2,6% slučajeva. Stoga je osnovni cilj ublažiti simptome (55). Prema istraživanjima, 25 do 42 % žena koje se ne liječe nemaju simptoma nakon sedam dana. U žena liječenih antibioticima medijan povlačenja simptoma je 3 dana, dok je u neliječenih 5 dana. Prema podacima iz literature, simptomi prolaze nakon 3 dana u 37 % osobe liječenih nitrofurantoinom u usporedbi s 20% na placebo te u 44% liječenih fosfomicinom u usporedbi s 24 % žena liječenih ibuprofenom (56).

Iako je poznato da antibiotska profilaksa smanjuje rizik od ponovljene IMS za 88% važno je naglasiti da je tijekom njene primjene uočen porast otpornosti patogena (57). IMS predstavljaju ključni globalni zdravstveni problem, posebice jer je, zajedno s drugim zaraznim bolestima, antimikrobna rezistencija (AMR) u IMS stalni izazov. Recentni sustavni pregled randomiziranih kontroliranih ispitivanja neantibiotskih mjera liječenja koje uključuju primjenu analgetika (nesteroidnih protuupalnih lijekova), biljnih preparata kod žena s nekomplikiranim infekcijama mokraćnog sustava pokazao je da navedene mjere mogu smanjiti upotrebu antibiotika za 60-70%. Međutim, one mogu dovesti do viših stopa nepotpunog oporavka ili terapijskog neuspjeha u usporedbi s neposrednom primjenom antibiotika i većeg razvoja komplikacija, kao što je pijelonefritis (58).

Antimikrobno i simptomatsko (neantimikrobno) liječenje nisu međusobno isključivi te se mogu primjenjivati istodobno, premda će određeni broj pacijenata preferirati simptomatsko liječenje. Više je razloga zbog kojih je potrebno razmotriti neantimikrobne pristupe prevenciji ponavljajućih nekomplikiranih IMS uključujući podnošljivost, sigurnost, zabrinutost oko otpornosti i preferencije pacijenta. U studijama provedenim na ženama s ponavljajućim nekomplikiranim IMS uočen je porast otpora prema ponavljanju epizoda antibiotskog liječenja, zabrinutosti oko nuspojava te smanjenja učinkovitosti antimikrobnog lijeka ponovnom primjenom istog. S obzirom na navedeno žene su pokušale na brojne alternativne načine spriječiti buduće epizode nekomplikiranih IMS. Dokazi za ove intervencije su ograničeni. Jedna od prihvaćenih mjera je povećan unos tekućine s obzirom na to da su u istraživanjima pokazane manje stope ponovnih nekomplikiranih IMS nakon 6 i 12 mjeseci (59).

Normalan, zdrav urin nije sterilan. Do sada je izolirano više od 100 mikroorganizma iz urina koji čine urobiom. On predstavlja složen ekosustav koji utječe na imunološki odgovor organizma a provedena istraživanja sugeriraju da mu je glavna uloga obrana od infekcije. Osim utjecaja antimikrobnog liječenja na urobiom, snažan utjecaj ima i estrogen. Intravaginalni

estrogen dobro je proučen i učinkovit oblik neantibiotske profilakse za IMS u žena u postmenopauzi, pokazalo se da povećava koncentraciju laktobacila u vagini od 60 % do 100% (60). U predmenopauzalnih žena *Lactobacillus* predstavlja najrašireniji mikroorganizam u urobiomu, dok u postmenopauzalnih žena dolazi do porasta *Corynebacterium* (61). Zdravlje mjehura ne ovisi o prisutnosti ili odsutnosti bilo kojeg pojedinačnog uropatogena, već o međusobnom djelovanju i ravnoteže više mikroorganizama unutar urobiote mokraćnog mjehura. Dokazi koji se pojavljuju sugeriraju da urobiom može igrati ključnu ulogu u razvoju i recidivu IMS (62).

Količine korisnih urinarnih mikroorganizama, kao što su *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, pokazale su se smanjenim u bolesnica s predisponirajućim čimbenicima rizika za IMS (63). Prema rezultatima recentne meta-analize utvrđena je povećana razina *E. coli* dok su razine *Lactobacillus* bile snižene u bolesnika s IMS. Dokazano je postojanje značajnih razlika u raznolikosti mikrobioma između osoba koje su razvile simptomatski IMS i zdravih kontrola odnosno utvrđena je inverzna povezanost između IMS i raznolikosti mikrobioma. Nađena je potvrda zaštitne uloge laktobacila protiv uropatogena. Ipak, ova zaštitna uloga je bila ograničena samo na žene. Odsutnost laktobacila u vagini predstavlja čimbenik rizika za IMS. Nadalje, brojni dokazi sugeriraju da laktobacili mogu inhibirati rast *E. coli*, sprječavaju kolonizaciju *E. coli*, i posljedično mogu spriječiti pojavu IMS. Žene pacijentice s ponavljajućim IMS bez laktobacila imaju četiri puta povećan rizik od kolonizacije *E. coli* u usporedbi sa zdravim ženama. Randomizirano kliničko ispitivanje faze II pokazalo je da je primjena probiotika *Lactobacillus crispatus* (Lactin-V) putem vaginaleta značajno smanjila pojavu ponavljajućih IMS (64).

Predloženi mehanizam djelovanja laktobacila prvenstveno je zakiseljavanje vaginalnog kanala. Proizvodnjom mliječne kiseline laktobacili smanjuju vaginalni pH. Ovo smanjenje vaginalnog pH sprječava rast mikroorganizama i utvrđeno je da ima zaštitni učinak protiv recidiva IMS. Sve više recentnih istraživanja otkriva sličnosti u mikrobioti vagine i mokraćnog mjehura.. Određene vrste laktobacila, konkretno *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus* i *Lactobacillus jensenii* prevladavaju u zdravih žena u predmenopauzi. Na temelju nalaza tih istraživanja pretpostavljeno je da suplementacija mikroorganizmima (probioticima) promiče kolonizaciju zaštitnih mikroba i igra ulogu u profilaksi IMS i održavanju zdravlja mokraćnog sustava. Stoga su probiotici predloženi kao neantibiotska opcija za profilaksu IMS. Potrebno je razjasniti optimalni put primjene, dozu i vrstu probiotika i ciljne skupine kako bi se donijeli konačni zaključci o učincima intervencije probioticima. Naime, pokazano je da žene u

postmenopauzi imaju smanjenje količine laktobacila (25-30%) pa bi one možda imale više benefita od suplementacije tim mikroorganizmima u odnosu na mlade žene (63).

Za razliku od urobioma koji primarno ima zaštitnu ulogu u vidu prevencije IMS, poremećaj crijevnog mikrobioma ima za posljedicu predominaciju invazivnih uropatogena koje sudjeluju u nastanku IMS. Dizbioza nastaje u slučaju neravnoteže bakterija unutar crijeva. Važnost komenzalne mikrobiote je u tome što pridonosi crijevnoj otpornosti na kolonizaciju različitim patogenima. Ovo se postiže natjecanjem za hranjive tvari, mjesta prijanjanja, kao i kroz proizvodnju antimikrobnih metabolita te promjene u pH medija. Ako razmotrimo da urovirulencija patogenog soja nije određena specifičnom genskom strukturom, intestinalna mikrobiota može se smatrati jednim od ključnih čimbenika u suzbijanju virulencije patogena. Bolesnici s ponavljajućim IMS imaju manje raznoliku crijevnu mikrobiotu koja proizvodi nedovoljne količine butirata neophodnog za održavanje homeostaze i integriteta crijevne barijere te ključnog za održavanje niza funkcija. Istraživanja pokazuju sličnost crijevne mikrobiote osoba s ponavljajućim IMS i mikrobiote nakon nakon izlaganja antibioticima. Nakon korištenja antibiotika dolazi do dramatičnog pada u raznolikosti mikrobioma koja se zadržava i 6 mjeseci nakon prestanka konzumacije antibiotika. U slučaju neučinkovitosti antibiotika, uropatogeni sojevi perzistiraju što promovira disbiozu i posljedično povećava rizik budućih IMS (65).

Među metodama za ispravljanje intestinalne mikrobiote, mnogo se pozornosti pridaje probioticima. Probiotici su živi mikroorganizmi koji, kada se primjenjuju u odgovarajućim količinama, imaju zdravstvene prednosti. Probiotički sojevi, koji imaju niz pozitivnih učinaka, koriste se za kompetitivno istiskivanje patogena iz crijevne okoline i obnavljanje intestinalne mikrobiote. Primjena probiotika uzima u obzir njihov potencijal za smanjenje prevalencije mikroorganizama otpornih na antibiotike zbog raširenosti primjene antimikrobnih sredstava. Strategije za uključivanje probiotika u terapiju raznih bolesti aktivno se razmatraju. Istraživanja pokazuju da probiotici imaju sposobnost supresije patogena. Nadalje, istraživanja potvrđuju utjecaj probiotika i prebiotika na adhezivnu sposobnost patogena. Postoje dokazi učinkovitosti specifičnih spojeva *Lactobacillus* spp (*Lactobacillus salivarius* UCM572, *L. plantarum* CLC17 i *L. acidophilus*) na inhibiciju adhezije uropatogena na epitel mjehura (65,66). Probiotici mogu biti korišteni i kako bi potaknuli rast poželjnih bakterija. Provedeni sustavni pregledi potvrđuju da su probiotici bolji od placeba u smanjenju ponovljenih IMS. Kada se uspoređuju s antimikrobnom profilaksom, izostaje rezistencija potencijalnog patogena, a nema značajne

razlike u učinkovitosti u usporedbi s trimetoprim/sulfometoksazolom. Važno je istaknuti kako se učinkovitost različitih probiotika, odnosno bakterija i njihovih sojeva, razlikuje (65).

Među ostalim neantibiotskim strategijama liječenja IMS ističe se i brusnica. U početku se pretpostavljalo da je brusnica antiseptik čije je djelovanje bilo povezano sa sposobnošću zakiseljavanja urina; naknadne eksperimentalne studije su potvrdile da glavni mehanizam djelovanja ovisi o inhibiciji adhezije fimbriirane *E. coli* na urotelne stanice, gdje adhezini dopuštaju *E. coli* adherirati na urotel mehanizmom ligand-receptor. U ovom slučaju, neke komponente brusnice su u stanju kompetitivno vezati bakterije koje sadrže P-tip fimbrije, onemogućujući adheziju *E. coli* na urotel. Takve komponente su proantocijanidini (PAC), klasa polifenola. PAC mogu polimerizirati; prema međumolekularnom povezivanju, oni se klasificiraju na A-tip i B-tip PAC. PAC-ovi tipa B karakterizirani su jednom intermolekularnom vezom (C–C) i ne pokazuju nikakva antiadhezivna bakterijska svojstva. Naprotiv, PAC-ove A-tipa karakteriziraju i C–C i C–O–C međumolekularne veze. Ova klasa PAC pokazuje antiadhezivna bakterijska svojstva, tipična za brusnicu, koja je voće najbogatije proantocijanidinima. Nedavno je dokazano da antiadhezivna svojstva PAC-a u brusnici vrijede za sve sojeve *E. coli*. Također su demonstrirani mehanizmi: smanjenje duljine i gustoće fimbrija P-tipa, zajedno sa smanjenjem njihove sinteze i deformacija koja se sastoji od istezanja staničnog tijela bakterije. Obje transformacije rezultiraju smanjenom sposobnošću *E. coli* da prijanja na urotel. Na kraju, također dolazi do smanjenja učinka prijanjanja od promjena u svojstvima strukture bakterija, mehanizmom koji uključuje električni potencijal (67). Osim inhibitornog učinka na pokretljivost uropatogene *E. coli* isti učinak pokazuje za *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus mirabilis*. Nadalje PAC pokazuje i anti-biofilm aktivnost, slabljenje rezervoara uropatogena u gastrointestinalnom traktu, stimulaciju urođene imunološke obrane u bubregu povećanjem izlučivanja Tamm–Horsfall proteina te sinergističke učinke s antibioticima protiv bakterija putem potiskivanja intrinzičnog mehanizma otpornosti (68). U studijama *in vitro* dokazano je svojstvo fruktoze da inhibira prijanjanje fimbrija tipa 1. Frukoza se kao i manozna veže za ostatke FimH i na taj način sprječava vezanje za uroplakin UP1 te je utvrđeno kako je fruktoza do 15 puta potentnija u inhibiciji vezanja FimH za uroplakin UP 1 u usporedbi s D-manozom (69).

Budući da je bakterijska adhezija ključan korak u širenju i razvoju infekcije, regulacija ovog procesa može imati ključnu ulogu u liječenju IMS. Uropatogena *E. coli* s fimbrijama tipa I uglavnom je odgovorna za infekcije mokraćnog mjehura, dok je ona s P-fimbrijama uglavnom je odgovorna za infekcije bubrega. Interakcija fimbrija tipa I s manoznim ostacima proteinskih

receptora izraženih na stanicama domaćina posreduje bakterijsku adheziju na uroepitelne stanice. Zbog svoje osebujne strukture biofilm je važna fizička barijera koja može zaštititi bakterije od djelovanja antibiotika i aktivnosti imunoloških stanica. U randomiziranoj placebo kontroliranoj studiji koja je uključila 150 žena u predmenopauzi s rekurentnim IMS uzrokovanim *E. coli* ispitano je mogu li se recidivi spriječiti ispijanjem 50 mL koncentriranog soka od brusnice. Na kraju 12-mjesečnog razdoblja praćenja, postignuto je smanjenje od 20% rizika od recidiva u skupini koja je konzumirala brusnicu u usporedbi s placebo skupinom (70,71). Autori sugeriraju da je relevantno ograničenje za učinkovitu upotrebu soka od brusnice kao standardne profilakse za liječenje IMS uglavnom ograničen, nizak i nestandardiziran sadržaj PAC-a. Kliničko ispitivanje formulacije na bazi polifenolnog ekstrakta brusnice posebno bogate PAC-ima (56% w/w) na 182 ispitanika pokazalo je da je grupa koja je primala brusnicu u prahu dobila je 500 mg brusnice tijekom 6 mjeseci i imali su dulje vrijeme za prvu IMS nego placebo skupina (72). Studija koja je usporedila učinkovitost tradicionalnih antimikrobnih sredstava u odnosu na brusnicu (kapsule formulirane s ekstraktom brusnice koje sadrže 9,1 mg/g PAC-a tipa A) u 221 žene u predmenopauzi zahvaćene IMS nakon 12 mjeseci liječenja, utvrdilo je da je trimetoprim/sulfometoksazol bio učinkovitiji od brusnice u prevenciji ponavljajućih IMS. Ovo je istraživanje također pokazalo da je srednji broj i udio pacijenata s najmanje jednom simptomatskom IMS bio veći u skupini koja je konzumirala brusnicu nego u skupini koja je primala trimetoprim/sulfometoksazol. Osim toga, srednje vrijeme do prve simptomatske IMS bilo je 4 mjeseca za skupinu s brusnicom i 8 mjeseci za skupina koja je primala antibiotik. Nasuprot tome, povećanje otpornosti na lijekove uočeno je u izoliranim kulturama *E. coli* nakon 1 mjeseca u trimetoprim/sulfometoksazol skupini, što nije primijećeno u skupini koja je primala brusnicu (71,73).

Nadalje, i D-manoza predstavlja obećavajuću neantibiotsku preventivnu strategiju. Radi se o inertnom monosaharidu koji se metabolizira i kao takav izlučuje u urin a svoje djelovanje ostvaruje inhibicijom prijanjanja bakterija na urotel. D-manoza ostvaruje važnu ulogu u metabolizmu putem glikozilacije proteina. Ona veže i blokira FimH adhezine smještene na vrhu bakterijske fimbrije tipa 1 te sudjeluje u kompetitivnoj inhibiciji bakterijske adhezije na receptore stanica urotela. Osim na *E. coli*, FimH adhezini su nađeni i na drugim bakterijama kao što su *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter kloake*, *Serratia marcescens*, *Salmonella typhimuriumi* *Shigella flexneri*. Iz navedenog je vidljivo da D-manoza može spriječiti adheziju određenih uropatogena na urotel koji uzrokuju nastanak IMS. U studiji u kojoj se ispitala primjena oralnog tekućeg dodatka prehrani brusnice, askorbinske kiseline, D-manoze,

fruktooligosaharida i bromelaina, 91% liječenih nije imalo ponavljajuće IMS te su imali značajno poboljšanje kvalitete života (74,75). U drugoj studiji, kompleks brusnice, D-manoze, *Lactobacillus* i drugih sastojaka je doveo do olakšanja simptoma u žena s akutnim cistitisom (75,76). Nadalje, D-manoza nakon 15 dana dovodi do značajnog olakšanja simptoma i kao profilaksa produljuje vrijeme do sljedeće infekcije. Nekoliko je istraživanja potvrdilo moć D-manoze da olakša simptome IMS i spriječi ponavljajuće IMS (75). Određene studije pokazuju da je kao profilaksa njena učinkovitost usporediva s onom nitrofurantoina, uz manje nuspojave (75,77). Neke studije pokazuju i da je dulje vrijeme potrebno za ponovnu IMS kada se konzumira d-manoza u liječenju i profilaksi u usporedbi sa samo anitibotskim liječenjem. U prevenciji IMS se D-manoza sama i u kombinacijama pokazala uspješnijom od proantocijanidiana. Sustavni pregledi pokazuju da je d-manoza superiorna placebo u prevenciji ponavljajućih IMS i usporediva s antibioticima (75).

1.3. Teret infekcija mokraćnog sustava

1.3.1. Kvaliteta života

Do 35. godine života 50 % žena će imati barem jednu infekciju mokraćnog sustava (78). Drugim riječima, infekcije mokraćnog sustava javit će se u 60 do 80 % odraslih žena (79). Čak njih 45 % imati će ponavljajuće nekomplikirane IMS. S obzirom na prevalenciju, jasno je da nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava predstavljaju značajan teret, osobito kada nisu na vrijeme i adekvatno liječene, a simptomi mogu utjecati na dnevne aktivnosti i rad pojedinca (59). Nekoliko studija je pokazalo da žene u predmenopauzi imaju veću težinu simptoma nego žene u postmenopauzi (80).

Uz nelagodu, iritaciju i bol povezanu s urogenitalnim infekcijama, one nose i veliku društvenu stigmju. Za brojne žene, razgovor o ovim infekcijama često nije društveno prihvaćen i vodi do osjećaja srama. Dodatno, zdravstveni sustavi često ne prepoznaju utjecaj ovih infekcija na mentalno zdravlje i kvalitetu života. Taj utjecaj varira od stresa do depresije, tjeskobe i anksioznosti. Stanje je više izraženo u žena s ponavljajućim infekcijama. IMS disproporcionalno pogađaju žene. Žene s ponavljajućim IMS prijavljuju smanjenu sposobnost za sudjelovanje u društvenim događanjima. Postmenopauzalne žene s ponavljajućim IMS se osjećaju kao teret svojim obiteljima i mogu razviti strah od napuštanja kuće što oboje rezultira povećanom društvenom izolacijom. IMS imaju štetan učinak na niz aspekata života. Dolazi do pada kvalitete života u žena s IMS, što uključuje utjecaj na mentalno zdravlje, seksualnu

aktivnost i svakodnevne aktivnosti. Istraživanja potvrđuju da u usporedbi s asimptomatskim ženama, žene s IMS imaju percepciju značajno goreg općeg zdravlja, više boli, smanjenog društvenog funkcioniranja i emotivnog blagostanja. Bol koja prati IMS ima najveći utjecaj na cjelokupnu kvalitetu života uz stopu recidiva i opterećenje drugim simptomima (81).

Prema istraživanju provedenom na ženama u Kini i Japanu nekomplikirane IMS značajno utječu na njihove društvene veze, posao i dnevne aktivnosti (82). Žene su prijavile osjećaje srama, frustracije, krivnje, očajja i usamljenosti. Prema nekim istraživanjima 45 % osoba s nekomplikiranim IMS je prijavilo da im simptomi utječu na svakodnevni život (82,83). Potreba za čestim posjetima toaletima rezultirala je izbjegavanjem društvenih aktivnosti što je vodilo do frustriranosti, tjeskobe i srama. Zbog apstinencije od seksa ispitanice su bile zabrinute i kako će se njihov partner osjećati. Jednostavni svakodnevni zadatci su potrajali značajno duže jer su bili isprekidani čestim odlascima u toalet i ometani boli i drugim simptomima što je smanjilo radnu učinkovitost i povećalo razine stresa te posljedično dovelo do smanjenje mogućnosti fokusiranja na sastancima. Isprekidani san zbog boli i ustajanja tijekom noći rezultirao je umorom, razdražljivošću i smanjenom motivacijom, što je posljedično dovelo do nemogućnosti obavljanja dnevnih aktivnosti i smanjenja ukupne produktivnosti. Smanjenje produktivnosti je uzrokovalo osjećaje frustracije i posramljenosti. Razdražljivost zbog nedostatka sna je utjecala i na odnose s drugima i dodatno potaknula izolaciju i društveno povlačenje (82).

Rekurentni cistitis znatno povećava tjeskobu pacijenata, u korelaciji s učestalošću recidiva. Trajanje bolesti također je povezano s depresijom, ali značajno češće s tjeskobom i anksioznošću. U jednoj studiji, 81% žena s akutnom ili nedavnom IMS imalo je zbir mentalnog zdravlja niži od prosjeka, a 71% pacijentica je pokazalo početne simptome depresije. Smanjenje broja recidiva povezano je sa smanjenom tjeskobom i depresijom. Pokazano je da je broj recidiva neovisni čimbenik za simptome tjeskobe i depresije (84). Nadalje, žene opisuju stres kao triger za ponavljajuće IMS (85).

Nakon rješavanja akutne infekcije, žene su zabrinute zbog budućih infekcija mokraćnog sustava i utjecaja koji bi one mogle imati na buduće planove. Konačno, sama potreba za traženjem zdravstvene skrbi rezultirala je tjeskobom i frustracijom. Rekurentne IMS imale su značajan utjecaj na veze većine žena. Tijekom infekcije, žene su često otkazivale planove s prijateljicama, često postajale usamljene i izolirane. Također su prijavile značajne dugoročne utjecaje na intimne odnose. Tijekom akutne infekcije, žene su se bojale inkontinencije, bile su zabrinute zbog neugodnog mirisa. Budući da je spolni odnos faktor rizika za IMS, žene su

također prijavile strah od spolnog odnosa, čak i kada nema infekcije, što značajno utječe na njihove osobne odnose (85).

Oko trećine žena iskusiće IMS nakon spolnog odnosa (86). Spolni odnosi s novim partnerom rizični su čimbenici za razvoj IMS. Općenito se preporučuje da žene mokre nakon spolnog odnosa kako bi se isprala uretra od kontaminacije organizmima, međutim učinkovitost ove prakse nije znanstveno potvrđena (81). Istraživanje koje je pregledalo 80 tisuća objava na društvenim mrežama zaključilo je da žene koje imaju IMS često apstiniraju od spolnih odnosa kako bi spriječile ponovnu pojavu IMS (87). Prema drugom istraživanju 78 % žena s IMS je prijavilo otežanu seksualnu aktivnost zbog epizode IMS-a, a žene s ponavljajućim IMS su bile značajno manje seksualno aktivne od žena s jednom akutnom IMS (88). Čini se da je to začarani krug jer su premenopauzalne, seksualno aktivne žene u najvećem riziku od razvoja IMS (89). Najviše je postkoitalnih rekurentnih IMS (otprilike 60%) u žena reproduktivne dobi. Žene koje su u stabilnim vezama rjeđe su imale ponavljajuće IMS. Višestruki seksualni partneri jaki su čimbenik rizika za rekurentnu IMS u žena u prije menopauzi, a istraživanja pokazuju da upravo pacijentice s ponavljajućim IMS češće imaju višestruke partnere i češće imaju odnose od onih koje nemaju ponavljajuće IMS. Rekurentne infekcije mokraćnog sustava negativno utječu društvenog i seksualnog života bolesnika, što dovodi do pogoršanja ukupne kvalitete života te oko 60 % pacijentica s ponavljajućim IMS posljedično ima seksualnu disfunkciju (90).

1.3.2. Ekonomski i teret za zdravstveni sustav

Prema istraživanju Meštrovića i suradnika koje je procijenilo teret bakterijske antimikrobne rezistencije u Hrvatskoj u 2019. godini, ukupni teret povezan s antimikrobnom rezistencijom procijenjen je na 2546 smrti i 46958 DALYja (od engl. *disability-adjusted life years*), godina života prilagođenih nesposobnosti. IMS su se našle među pet najučestalijih infekcija, a *E. coli* otporna na trimetoprim/sulfometoksazol bila je vodeći patogen među uzrocima smrtnosti povezanima s antimikrobnom rezistencijom. Stoga je uropatogena *E. coli* već prepoznata prijetnja na nacionalnoj razini (91-93). Promatrano zasebo, vrijednost DALYja na 100 000 osoba zbog antimikrobne rezistencije iznosio je 26,89 za IMS, a 117,26 je za pijelonefritis. Procijenjeno je da je antimikrobna rezistencija odigrala značajnu ulogu u suvišku smrtnosti u 2019. godini, odnosno da je moglo biti izbjegnuto 2500 smrti da nije ni došlo do infekcije, a 600 da su se infekcije rezistentnim bakterijama liječile učinkovitim terapijama (91).

Za usporedbu sa situacijom u okruženju, godišnje prekomjerno opterećenje rezistentnom *E. coli* u IMS bilo je procijenjeno na 3,89 i 99,27 DALY/100 000 stanovnika i 39 i 2786 viška smrtnih slučajeva za Nizozemsku 2018. i Italiju 2016. godine. Dodatno, Italija se smatrala najviše opterećenom rezistentnim sojevima u europskom gospodarskom području, dok je Nizozemska bila pri dnu ljestvice (94).

Ekonomski trošak IMS uključujući liječenje i propušten rad nedavno je procijenjen na 3,5 milijardi dolara godišnje u SAD-u. Općenito, ekonomsko opterećenje daleko je veće za ponavljajuće IMS nego za akutnu epizodu (81). Intervencija povećanja unosa vode na 1,5 litru dnevno u žena koje ne piju dovoljno vode i imaju ponavljajuće IMS smanjuje rizik od razvoja IMS za 48 %. Prema provedenom istraživanju, implementacija ove prakse može dovesti do ušteda od oko 289 milijuna u Australiji, 373 milijuna u Francuskoj, 502 milijuna u UK, 274 milijuna u Španjolskoj, 362 milijuna u Meksiku i 4,4 milijarde američkih dolara u Kini. Ove se promjene očituju kroz spriječenih više od 35 milijuna epizoda IMS i pratećih komplikacija pijelonefritisa tijekom 10-godišnjeg razdoblja. Zaključeno je kako povećanje unosa vode smanjuje i ekonomski i klinički teret koji IMS nose (82).

Pretpostavlja se da će žene koje imaju IMS imati ponovljeni IMS unutar 6 mjeseci u oko 20 do 30 % slučajeva. Istraživanje u Europi ukazalo je na broj od 2,78 posjeta liječniku godišnje što je rezultiralo s 3,09 dana bolovanja godišnje zbog IMS u žena (95). Za pretpostaviti je da je zbog činjenice da IMS pogađaju najčešće radno sposobne žene tijekom njihovog karijernog vrhunca, ekonomski utjecaj IMS podcijenjen. Uz cijenu povezanu s antimikrobnim liječenjem treba razmotriti i mjeru u kojoj to liječenje doprinosi antimikrobnoj rezistenciji. Antimikrobna rezistencija vodi do rastućih troškova u skrbi pacijenta i produljenja trajanja bolničkog liječenja. Stoga je prepoznata važnost neantimikrobnih strategija prevencije i u smanjenju ekonomskog troška i utjecaja na kvalitetu života (95).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

1. Utvrditi znanja, stavove i postupanja studentica Sveučilišta u Splitu povezanih s infekcijama mokraćnog sustava

2. Utvrditi razlikuju li se studentice iz područja biomedicinskog usmjerenja u znanjima, stavovima i postupanjima povezanim s infekcijama mokraćnog sustava od studentica drugih studija

3. Istražiti podudarnost veličine pakiranja antimikrobnih lijekova za liječenje infekcija mokraćnog sustava sa smjernicama za njihovu primjenu.

2.2. Hipoteze

Iz ciljeva istraživanja proizlaze sljedeće hipoteze:

1. Studentice Sveučilišta u Splitu će pokazati dobro znanje povezano s infekcijama mokraćnog sustava.

2. Studentice iz područja biomedicinskog usmjerenja češće će koristiti metode koje su utemeljene na dokazima za olakšavanje simptoma infekcija mokraćnog sustava.

3. Neće se utvrditi potpuna usklađenost veličine pakiranja antimikrobnih lijekova za liječenje infekcija mokraćnog sustava sa smjernicama za njihovu primjenu.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Anketni upitnik

Ovo je istraživanje temeljeno na presječnoj anketi provedeno među studenticama koje su bile upisane na Sveučilištu u Splitu u akademskoj godini 2022./2023. Nakon završenog pretraživanja literature, odlučili smo upotrijebiti prethodno objavljeni alat koji je razvijen nakon polustrukturiranih intervjua licem u lice s tri odrasle žene koje su imale ponavljajuće IMS.

Alat Lelie-van der Zande i suradnika (96) uključuje preporuke za liječenje IMS proizašle iz smjernica nizozemskog kolegija liječnika obiteljske medicine (*Dutch College of General Practitioners*) i razvijen je za žene svih dobnih skupina. Iz razloga što ISKRA smjernice o antimikrobnom liječenju i profilaksi infekcije mokraćnog sustava nisu u potpunosti usklađene s Nizozemskim smjernicama, a studije su provedene među ispitivanim populacijama različitih godina, bilo je potrebno napraviti nekoliko prilagodbi izvorne verzije alata. U tu svrhu konzultirani su liječnik farmakolog, magistar farmacije i liječnik specijalist obiteljske medicine. Za početak urađena je prilagodba tako što su se proširila pitanja s višestrukim izborom (engl. *Multiple Choice Questions, MCQ*) s odgovorima koji su se često napisali pod „ostalo“ od strane sudionika studije Lelie-van der Zande i suradnika (96). Drugo, proširili smo postojeće istraživanje kako bismo uključili tradicionalne biljne lijekove, biljne lijekove, lijekove bez recepta, dodatke prehrani i druge lijekove koji se prodaju i dostupni su u ljekarnama u Hrvatskoj, a koji nisu bili uključeni u izvornu verziju ankete. U tu smo svrhu napravili pregled Baze lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) prema šifri G04B "ostali urologici" (97) i pregled dostupnih dodataka prehrani pod stavkom urinarni trakt u web-trgovini Ljekarne Splitsko-dalmatinske županije (98). Sve dostupne kombinacije na tržištu nije bilo moguće uvrstiti u upitnik pa smo se usredotočili na njih nekoliko najčešćih. Konačno u upitnik smo dodatno uključili preparate medvjette (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.)), kombinaciju praška kičičine zeleni (*Centaurium erythraea* Rafn s.l.), praška ljupčaćevog koarijena (*Levisticum officinale* Koch) i praška ružmarinovog lista (*Rosmarinus officinalis* L.) registriranu kao tradicionalni biljni lijek pod zaštićenim imenom Canephron® u obliku obloženih tableta i mješavinu zlatničine zeleni (*Solidago gigantea* Ait. i/ili *Solidago canadensis* L.), zeleni guščarskog petoprsta (*Potentilla anserina* L.) i zeleni poljske preslice (*Equisetum arvense* L.) registriranu kao oralne kapi, otopina, tradicionalni biljni lijek pod zaštićenim imenom Phytocyst®. Zbog jednostavnosti i lakše razumljivosti za ispitanice navedeni su u upitniku kao tradicionalni biljni lijek (obložene tablete Canephron), tradicionalni biljni lijek (oralne kapi Phytocyst) i proizvodi medvjette (npr. Cystinol) zbog postojanja više različitih oblika dostupnih na tržištu. Prilagodbe su trebale biti napravljene i s obzirom na dostupne

formulacije i kombinacije, primjerice kombinacije brusnice (*Vaccinium macrocarpon Ait. L.*) i probiotika dodana je kao mogući odgovor u pitanjima višestrukog izbora na sugestiju obiteljskog liječnika. Napravljena je razlika između oralnih i vaginalnih formulacija probiotika. Nadalje, istraživanje je prošireno i na druge mogućnosti prevencije i ublažavanja simptoma infekcija mokraćnog sustava, kao što je izbjegavanje restriktivne odjeće, odabir pamučnog donjeg rublja i izbjegavanje korištenja dnevnih uložaka, kao što je to predložio liječnik specijalist obiteljske medicine konzultiran tijekom provođenja istraživanja kao navike koje se često uočavaju među ženama koje pate od ponavljajućih IMS. Osim toga, istraživanjem su prikupljeni podaci o posjetama ljekarnama i mišljenja o mogućem zbrinjavanju IMS u ljekarnama. Konačno, anketa je proširena sa šest tvrdnji ocijenjenih na Likertovoj ljestvici od 5 stupnjeva kako bi se dalje istražilo stavove studentica o primjeni antibiotika i probiotika za IMS. To je, zajedno s pitanjima koja se odnose na dob i fakultet, ukupno sačinilo 36 anketnih pitanja.

Konačna verzija ankete testirana je među deset studenata nebiomedicinskih smjerova poradi ispitivanja čitljivost i duljine same ankete. Napravljene su dvije manje jezične prilagodbe. Rezultati iz testne ankete nisu bili uključeni u analizu. Anketa je tada pripremljena kao Google Forms dokument i distribuirana kao internetska poveznica preko studentskih predstavnika na različitim fakultetima Sveučilišta u Splitu. Anketa korištena u istraživanju prikazana je u Dodatku I ovog rada. U prikazu rezultata rada u tekstu uvijek se prikazuje rezultat za skupinu studentica koje su studirale na studijima biomedicinskog usmjerenja naprama studenticama koje su studirale na drugim studijima odnosno studentica studija nebiomedicinskog usmjerenja.

3.2. Ispitanici

Prema ukupnom broju od 10 883 studentica Sveučilišta u Split u akademskoj godini 2022./2023., s razinom pouzdanosti postavljenom na 95% i 5% pretpostavljenom marginom pogreške, veličina uzorka od 372 ispitanika izračunata je korištenjem besplatno dostupnih internetskih podataka Alat za kalkulator veličine uzorka iz SurveyMonkey - <https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/> (99).

3.3. Etičko odobrenje

Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Sudjelovanje u ovom istraživanju bilo je dobrovoljno i potpuno anonimno. Studenti koji su sudjelovali nisu dobili nikakvu naknadu i mogli su se povući u bilo kojem trenutku. Kratka obavijest za sudionike uključena je na početku ankete koja je obavijestila ispitanike da se ispunjavanje ankete smatra prihvaćanjem sudjelovanja u istraživanju. Nadalje, anketa nije prikupila nikakve podatke koji bi se mogli koristiti kako bi otkrio identitet sudionika.

3.4. Statistički postupci

Svi podaci analizirani su deskriptivnom statistikom. Studentice su bile podijeljene u dvije skupine na temelju studija kojeg su pohađali: biomedicinsko područje (tj. medicina, farmacija, sestринство, itd.) ili nebiomedicinsko područje (tj. pravo, itd.). Cijeli brojevi i proporcije koriste se tamo gdje je to primjenjivo u redosljedu biomedicinskih naspram nebiomedicinskih studenata. Hi kvadrat test ili Fischerov egzaktan test korišten je za usporedbu razlika između dvije skupine za kategoričke varijable. Statistička značajnost postavljena je na p-vrijednost $< 0,05$. Svi podaci analizirani su korištenjem MedCalc verzije 19.1.2. (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgija).

3.5. Analiza usklađenosti smjernica i registriranih pakiranja antimikrobnih lijekova

U istraživanju su razmatrane hrvatske nacionalne smjernice Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike te su identificirane dvije publikacije koje se mogu uključiti u istraživanje:

1) ISKRA Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava (2);

2) Dopune ISKRA Smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava (4);

Nadalje, razmotrene su i europske smjernice odnosno smjernice Europskog društva za urologiju:

3) Smjernice za urološke infekcije Europskog društva za urologiju (1).

Dva istraživača, doktor medicine i magistar farmacije s iskustvom u takvim analizama neovisno su pregledali smjernice i izvukli podatke o preporukama za liječenje akutnih nekompliciranih infekcija donjeg dijela mokraćnog sustava (cistitis) žena u premenopauzi, koje nisu trudne, asimptomatske bakteriurije te rekurentnih IMS. Uvidom u publikaciju Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2022.g. (100) utvrđeno je kako je otpornost izolata *E. coli* na trimetoprim/sulfometoksazol kontinuirano iznad 20 % pa se preporuke za liječenje ako je lokalna otpornost < 20 % u ovom radu neće razmatrati. Nadalje, utvrđeno je da se općenito ne preporuča antimikrobno liječenje asimptomatske bakteriurije u žena koje nisu trudne ni u nacionalnim ni europskim smjernicama. Preporuke za specifična stanja i komorbiditete kao što je primjerice šećerna bolest, nisu razmatrane u ovom istraživanju. Za rekurentne infekcije, s obzirom na dugotrajnu profilaksu, promatrano je postoji li na tržištu adekvatan oblik po pogledu jačine. Liječenje IMS u trudnica, u muškaraca i kompliciranih IMS nije bilo predmet razmatranja u ovom istraživanju. Iz smjernica su razmatrane preporuke za oralno antimikrobno liječenje u pogledu djelatne tvari, doze i trajanja liječenja. Gdje su smjernice navodile raspon liječenja, primjerice 7 – 10 dana, razmatrana su oba kraja raspona kao zasebne preporuke. Ukoliko su smjernice kao jačinu preporučenog antibiotika preporučale raspon, razmatran je donji i gornji raspon jačine, odnosno najmanja i najveća jačina kao dvije zasebne preporuke za potrebe ovog istraživanja. Gdje smjernice nisu izričito navele djelatnu tvar već skupinu antibiotika npr. cefalosporini II generacije, razmatran je najčešće propisivani antibiotik te skupine u indikaciji IMS prema mišljenju obiteljskog liječnika uključenog u istraživanje ili antibiotik te skupine naveden u nekim drugim smjernicama uključenim u istraživanje. Nakon pregleda sačinjena je lista preporuka za liječenje koja je sadržavala farmaceutski oblik, djelatnu tvar i/ili skupinu antimikrobnog lijeka, preporučeni režim doziranja odnosno jačinu i broj dnevnih doza te trajanje liječenja u danima. Preporuke su fuzirane na način da su različiti oralni farmaceutski oblici sa sličnim farmakokinetičkim svojstvima npr. kapsule i tablete smatrani jednim rezultatom, međutim ukoliko se radilo o primjerice obliku lijeka s istom djelatnom tvari ali s prilagođenim otpuštanjem on je razmatran kao pojedinačni rezultat.

Prema navedenim preporukama, pretražena je Baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode sukladno djelatnim tvarima odnosno antibioticima. Postavljeno je ograničenje na ATK J01 (Anatomsko Terapijsko Kemijska klasifikacija; pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu) u svrhu skraćivanja vremena pretrage i

izbjegavanja uključenja topikalnih pripravaka u rezultate. Razmatrani su lijekovi kojima je mjesto izdavanja isključivo ljekarna i način izdavanja na recept. Kako bi se izbjeglo propuštanje rezultata pretraga je ponovljena koristeći anatomsko-terapijsko-kemijsku klasifikaciju pojedine djelatne tvari te su utvrđene sve veličine pakiranja dostupne na tržištu Republike Hrvatske za pojedini lijek i djelatnu tvar i ponovno uspoređene s preporukama. Pretraga je ograničena na receptne lijekove te nije uključila registrirane lijekove ili lijekove s odobrenjem za stavljanje u promet, a koji nisu stavljeni na tržište u Republici Hrvatskoj, odnosno u tražilici je zadani kriterij za "Lijek je stavljen u promet u RH" zadan kao da te su isključeni lijekovi s utvrđenim trajnim prekidom opskrbe. Gdje nije bilo moguće utvrditi status pakiranja lijeka na tržištu za pojedinog nositelja odobrenja, dok za drugog jest, pakiranje kojem nije bio jasan status nije bilo obuhvaćeno analizom.

Razmatrani su samo oralni farmaceutski oblici. Različiti oralni farmaceutski oblici sa sličnim farmakokinetским svojstvima npr. kapsule i tablete smatrani su jednim rezultatom. Gdje se uputa o doziranju sadržana u sažetku opisa svojstava lijeka razlikovala od preporuke u smjernicama, to je naznačeno. Ako u smjernicama nije specificiran farmaceutski oblik lijeka, a pretragom Baze lijekova je utvrđeno više oblika s istom djelatnom tvari, različitog farmakokinetškog profila i posljedično mogućeg različitog režima doziranja preporuka o jačini, dozi i trajanju liječenja potražena je u Sažetku opisa svojstava lijeka, posljednjeg odobrenog na stranicama HALMED-a. Ukoliko je to bilo moguće, razmatrane su različite kombinacije jačina registriranih pakiranja lijekova kako bi se postigla optimalna usklađenost s preporukama smjernica. Ako je farmaceutski oblik dozvoljavao lomljenje tablete i to je uzeto u obzir u utvrđivanju usklađenosti. Ako preporučeni lijek nije pronađen pretragom Baze lijekova, to je također naznačeno. U analizi je pretpostavljena optimalna adherencija pacijenta te je za potrebe istraživanja pretpostavljeno da je liječenje dovelo do uspješnog izlječenja infekcije te nije bilo potrebe za prilagodbom terapije, zamjenom antibiotika ili dr. Pretraga je provedena u kolovozu 2024. godine.

Rezultati su prikazani kao predložene terapijske mogućnosti prema tijelu koje ih donosi i indikaciji, a pakiranja lijekova su označena kao usklađena ili neusklađena. Usklađenim pakiranjima su se smatrala ona koja nisu rezultirala viškom jedinica lijeka nakon usporedbe s terapijskim preporukama smjernica. Neusklađena pakiranja su ona koja su nakon takve usporedbe rezultirala viškom jedinica lijeka, a on se, računao prema originalnom broju jedinica lijeka u pakiranju i prezentirao kao cijeli broj. Rezultati su predstavljeni kao najmanji broj pakiranja lijeka potrebnih za dovršavanje terapije i broj jedinica lijeka koji je ostao u suvišku.

4. REZULTATI

4.1. Stavovi mladih žena o infekcijama mokraćnog sustava

Ovo istraživanje obuhvatilo je ukupno 392 studentice upisane u akademsku godinu 2022./2023. na Sveučilištu u Splitu, od kojih je 243 (62,0%) s medijanom dobi od 22 godine (IQR 20,0–24,7 godina) pohađalo studij biomedicinskog usmjerenja, a 149 (38,0%) prosječne dobi od 24 godine (IQR 22,0–29,0 godina) pohađalo je studij nebiomedicinskog usmjerenja. Nešto manje od polovine studentica izjavilo je da su imale barem jednu IMS u prethodnoj godini (172, 43,9%), a nije bilo razlike između dviju skupina u pogledu udjela studentica koje su imali najmanje jednu IMS u prethodnoj godini između studentica biomedicinskog i nebiomedicinskog usmjerenja (98, 40,3% naprema 74, 49,7%; $p = 0,071$).

Žene su prijavile simptome osjećaja boli ili peckanja pri mokrenju (250, 63,8%), učestalo mokrenje (242, 61,7%), hitno mokrenje male količine urina (kapljice) (205, 52,3%), bol ili neugodan pritisak u donjem dijelu trbuha (162, 41,3%), miris urina (101, 25,8%), bol u slabinama (donji dio leđa) (54, 13,8%), krv u urinu (24, 6,1%) i visoku tjelesnu temperaturu (zimica, groznica) (17, 4,3%) za vrijeme epizode IMS. Nije bilo značajne razlike među dvjema skupinama u pouzdanosti prepoznavanja IMS ($p = 0,166$). Većina žena (331, 84,4%) smatra da ne trebaju antibiotike za svaku IMS te u tom pogledu nije bilo značajne razlike između dvije skupine (211, 86,8% prema 120, 80,5%; $p = 0,096$).

Različita ponašanja žena kada imaju IMS prikazana su u Tablici 1. Veći udio studentica biomedicine brisao se od naprijed prema natrag, dok je značajno više studentica nebiomedicinskog usmjerenja odabralo pamučno donje rublje i izbjegavalo dnevne higijenske uloške u usporedbi s studenticama biomedicine (Tablica 1). Kao preventivna mjera za IMS, povećanje unosa tekućine bila je najčešća implementirana mjera, a zatim neodgađanje mokrenja i korištenje pamučnog rublja (Tablica 2). Potpuno pražnjenje mjehura bila je mjera koju je poduzelo 55,9% žena dok su imale IMS i za 41,6% za prevenciju IMS (Tablica 1 i Tablica 2). Za potpuno pražnjenje mjehura, većina žena je opustila mjehur (172, 43,9%), dok se dio njih napeo kada mokri (67, 17,1%), dugo mokrilo (61, 15,6%) ili uspravno sjedilo s nogama na tlu (50, 12,8%), a manje od 10% nagnulo je zdjelicu kada je mokrenje prestalo (36, 9,2%).

Tablica 1. Mjere koje su studentice poduzele kada su imale IMS

	Sve N = 392	Biomed N = 243	Ne-biomed N = 149	P-vrijednost*
Pojačani unos tekućina	334 (85,2 %)	209 (86,0 %)	125 (83,9 %)	0,567
Ne odgađanje mokrenja	309 (78,8 %)	191 (78,6 %)	118 (79,2 %)	0,889
Upotreba pamučnog donjeg rublja	250 (63,8 %)	143 (58,8 %)	107 (71,8 %)	0,010
Brisanje nakon mokrenja od sprijeda prema natrag	196 (50,0 %)	132 (54,3 %)	64 (43,0 %)	0,029
Mokrenje odmah nakon spolnog odnosa	178 (45,4 %)	119 (49,0 %)	59 (39,6 %)	0,071
Pražnjenje mokraćnog mjehura u potpunosti	219 (55,9 %)	139 (57,2 %)	80 (53,7 %)	0,497
Pranje bez alkaličnog sapuna	110 (28,1 %)	70 (28,8 %)	40 (26,8 %)	0,675
Izbjegavanje uske odjeće	122 (31,1 %)	76 (31,1 %)	46 (30,9 %)	0,933
Izbjegavanje nošenja dnevnih uložaka	117 (29,8 %)	59 (24,3 %)	58 (38,9 %)	0,002

Tuširanje prije spolnog čina	71 (18,8 %)	47 (19,3 %)	24 (16,1 %)	0,420
---------------------------------	----------------	----------------	----------------	-------

*hi-kvadrat test; Podaci su prikazani kao brojevi (proporcije). Biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju biomedicinskog usmjerenja; Ne-biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju nebiomedicinskog usmjerenja

Tablica 2. Mjere koje su studentice poduzele za prevenciju IMS

	Sve N = 392	Biomed N = 243	Ne-biomed N = 149	P-vrijednost*
Pojačani unos tekućina	317 (80,9 %)	199 (81,9 %)	118 (79,2 %)	0,510
Ne odgađanje mokrenja	299 (76,3 %)	189 (77,8 %)	110 (73,8 %)	0,373
Upotreba pamučnog donjeg rublja	251 (64,0 %)	157 (64,6 %)	94 (63,1 %)	0,761
Brisanje nakon mokrenja od sprijeda prema natrag	247 (63,0 %)	171 (70,4 %)	76 (51,0 %)	< 0,001
Mokrenje odmah nakon spolnog odnosa	219 (55,9 %)	144 (59,3 %)	75 (50,3 %)	0,085
Pražnjenje mokraćnog	163 (41,6 %)	106 (43,6 %)	57 (38,3 %)	0,296

mjehura u potpunosti				
Pranje bez alkaličnog sapuna	122 (31,1 %)	73 (30,0 %)	49 (32,9 %)	0,555
Izbjegavanje uske odjeće	101 (25,8 %)	64 (26,3 %)	37 (24,8 %)	0,741
Izbjegavanje nošenja dnevnih uložaka	146 (37,2 %)	93 (38,3 %)	53 (35,6 %)	0,592
Tuširanje prije spolnog čina	108 (27,6 %)	72 (29,6 %)	36 (24,2 %)	0,240

*hi-kvadrat test; Podaci su prikazani kao brojevi (proporcije). Biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju biomedicinskog usmjerenja; Ne-biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju nebiomedicinskog usmjerenja

Čak 215 (54,8 %) žena izjavilo je da je koristilo pripravke od brusnice, od kojih 35 (16,3 %) ih je koristilo za prevenciju IMS, a 180 (45,9%) tijekom IMS. Značajno su češće u liječenju IMS, pripravke brusnice koristile studentice ne-biomedicinskog usmjerenja (Tablica 3 i Tablica 4). Tijekom infekcije napitak brusnice koristi 127 studentica (32,4 %), odnosno 77 (31,7 %) studentica biomedicinskog usmjerenja i 50 (33,5 %) studentica nebiomedicinskog usmjerenja ($p = 0,701$). Za kombinaciju brusnice i probiotika značajno češće se odlučuju studentice nebiomedicinskog usmjerenja odnosno njih 24,8 % u usporedbi s 11,5 % studentica biomedicine ($p < 0,001$). Nije bilo razlike u učestalosti korištenja kapsula brusnice među skupinama za što se odlučuje manje od 10 % ispitanica tijekom infekcije IMS ($p = 169$). U prevenciji IMS, za napitak brusnice se odlučuje 12,8 % studentica, za kombinaciju brusnice i probiotika njih 7,4 %, a za kapsule brusnice njih 3,8 %. Nije bilo značajne razlike s obzirom na smjer studija

Tablica 3. Pripravci korišteni od strane studentica za liječenje IMS

	Sve	Biomed	Ne-biomed	P-vrijednost*
	N = 392	N = 243	N = 149	
Pripravci brusnice	180 (45,9 %)	98 (40,3 %)	82 (55,0 %)	0,005
Vitamin C	47 (12,0 %)	27 (11,1 %)	20 (13,4 %)	0,495
Oralni probiotici	76 (19,4 %)	49 (20,2 %)	27 (18,1 %)	0,620
D-manoza	81 (20,7 %)	46 (18,9 %)	35 (23,5 %)	0,280
Vaginalni probiotici	78 (19,9 %)	43 (17,7 %)	35 (23,5 %)	0,164
Pripravci medvjedtkke	62 (15,8 %)	39 (16,0 %)	23 (15,4 %)	0,872
Biljne oralne kapi	48 (12,2 %)	28 (11,5 %)	20 (13,4 %)	0,578
Biljne tablete	46 (11,7 %)	29 (11,9 %)	17 (11,4 %)	0,876

*hi-kvadrat test; Podaci su prikazani kao brojevi (proporcije). Biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju biomedicinskog usmjerenja; Ne-biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju nebiomedicinskog usmjerenja

Vitamin C je bio izbor za 125 (31,9 %) žena, pri čemu ga je 47 (12,0 %) koristilo tijekom IMS, a 78 (19,9 %) ga koristi svaki dan za prevenciju infekcija mokraćnog sustava. Oralni probiotici bili su opcija za 123 (31,4%) žene, pri čemu ih je 76 (19,4 %) koristilo tijekom IMS, a 47 (12,0%) ih je koristilo svaki dan tijekom prevencija. D-manozu je koristilo 97 (24,7%) žena, od kojih je 16 (4,0 %) izjavilo da su preparate koristili za prevenciju, a njih 81 (20,7 %) tijekom IMS. Vaginalne probiotike koristilo je 90 (23,0%) žena, od kojih je 78 (19,9%) koristilo tijekom IMS, a 12 (3,0 %) ih je izjavilo da ih koriste u preventivne svrhe. Pripravke od medvjete koristilo je 66 (16,8 %) žena, od kojih ih je većina koristila tijekom IMS (62, 15,8 %), dok su druga dva tradicionalna biljna lijeka koristile 51 (13,0 %) i 53 (13,5 %) žene, uglavnom tijekom IMS (46, 11,7 % i 48, 12,2 %) (Tablica 3 i Tablica 4). Dodatnom je analizom utvrđeno da nije bilo značajne razlike u namjeni korištenja navedenih lijekova i dodataka prehrani između dviju ispitivanih skupina (Tablica 5).

Tablica 4. Pripravci korišteni od strane studentica za prevenciju IMS

	Sve N = 392	Biomed N = 243	Ne-biomed N = 149	P-vrijednost*
Pripravci brusnice	35 (8,9 %)	22 (9,1 %)	13 (8,7 %)	0,912
Vitamin C	78 (19,9 %)	42 (17,3 %)	36 (24,2 %)	0,098
Oralni probiotici	47 (12,0 %)	26 (10,7 %)	21 (14,1 %)	0,316
D-manoza	16 (4,1 %)	13 (5,3 %)	3 (2,0 %)	0,106
Vaginalni probiotici	12 (3,1 %)	9 (3,7 %)	3 (2,0 %)	0,346
Pripravci medvjette	4 (1,0 %)	4 (1,6 %)	0 (0 %)	0,116
Biljne oralne kapi	5 (1,3 %)	5 (2,1 %)	0 (0 %)	0,078
Biljne tablete	5 (1,3 %)	5 (2,1 %)	0 (0 %)	0,075

*hi-kvadrat test; Podaci su prikazani kao brojevi (proporcije). Biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju biomedicinskog usmjerenja; Ne-biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju nebiomedicinskog usmjerenja

Tablica 5. Pripravci korišteni od strane studentica za IMS s obzirom na primarnu namjenu (liječenje ili prevencija)

	Korišteni samo tijekom IMS			Korišteni svaki dan za prevenciju IMS			P-vrijednost*
	Svi	Biomed	Ne-biomed	Svi	Biomed	Ne-biomed	
Pripravci brusnice	180 (83,7 %)	98 (54,4 %)	82 (45,6 %)	35 (16,3 %)	22 (62,9 %)	13 (37,1 %)	0,360
Vitamin C	47 (37,6 %)	27 (57,4 %)	20 (42,6 %)	78 (62,4 %)	42 (53,8 %)	36 (46,2 %)	0,696
Oralni probiotici	76 (61,8 %)	49 (64,5 %)	27 (35,5 %)	47 (38,2 %)	26 (55,3 %)	21 (44,7 %)	0,314
D-manoza	81 (83,5 %)	46 (56,8 %)	35 (43,2 %)	16 (16,5 %)	13 (81,2 %)	3 (18,8 %)	0,068
Vaginalni probiotici	78 (86,7 %)	43 (55,1 %)	35 (44,9 %)	12 (13,3 %)	9 (75,0 %)	3 (25,0 %)	0,197
Pripravci od medvjette	62 (93,9 %)	39 (62,9 %)	23 (37,1 %)	4 (6,1 %)	4 (100 %)	0 (0 %)	0,134
Biljne oralne kapi	48 (90,6 %)	28 (58,3 %)	20 (41,7 %)	5 (9,4 %)	5 (100 %)	0 (0 %)	0,070
Biljne tablete	46 (90,2 %)	29 (63,0 %)	17 (37,0 %)	5 (9,8 %)	5 (100 %)	0 (0 %)	0,099

*hi-kvadrat test; Podaci su prikazani kao brojevi (proporcije). Biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju biomedicinskog usmjerenja; Ne-biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju nebiomedicinskog usmjerenja

Sveukupno, 267 (68,1%) žena smatralo je da može prepoznati IMS, a 103 (26,3%) smatralo je da ponekad mogu prepoznati IMS, dok je samo 22 (5,6%) smatralo da ne mogu prepoznati IMS. Lijekove na recept za prevenciju IMS dobilo je 30 (7,7%) žena ($p = 0,535$). Antibiotici za rekurentne IMS propisani su za 87 (22,2%) oboljelih žena, 56 (23,0%) u biomedicinskoj i 31 (20,8%) u nebiomedicinskoj skupini, za buduće ponovljene epizode IMS ($p = 0,605$). Od toga je 38 (43,7%) izjavilo da ga je dobilo za svaki slučaj kako bi ga ubuduće

imale „pri ruci“, 34 (39,1%) su dobile na zahtjev prilikom odlaska na putovanja, a 15 (17,2%) kako bi uvijek imale antibiotik ($p = 0,384$). Žene koje su dale podatke o propisanoj profilaksi najčešće su navodile da se radi o nitrofurantoinu, dok je jedna navela da je to norfloksacin, a druga kombinaciju sulfametoksazola i trimetoprima.

Nakon što su dobile IMS, otprilike jedna trećina žena (113, 28,8%) obratila se liječniku obiteljske medicine što je prije moguće (70, 29,8% naprema 43, 28,9%; $p = 0,991$), dok je oko polovice (206, 52,6%) povećalo unos tekućine i zatim se posavjetovalo s liječnikom obiteljske medicine ako se to nije smanjilo njihove simptome (124, 51,0% naprema 82, 55,0%, $p = 0,441$). Četvrtina žena (98, 25,0%) povećala je unos tekućine i koristila lijekove protiv bolova prije savjetovanja s liječnikom obiteljske medicine (61, 25,1% u odnosu na 37, 24,8%; $p = 0,952$), a oko 15% ($n = 57$) izjavilo je da su samo čekale nekoliko dana prije na savjetovanje s liječnikom obiteljske medicine (30, 12,3% prema 27, 18,1%; $p = 0,116$). Manje od 5% ($n = 17$) je izjavilo da se samoliječe ostacima antimikrobnih lijekova (13, 5,3% naspram 4, 2,7%, $p = 0,307$), dok značajno više studenata nebiomedicine koristilo je dodatke prehrani za IMS (19, 7,9% naspram 24, 16,1%, $p = 0,011$).

Više od pola ispitanica, njih 66,3 % smatralo je da se nekomPLICIRANA IMS može razriješiti čak i ako se ne koriste antibiotici. Studentice biomedicine pokazale su veću svijest o mogućem razvoju otpornosti patogena na ponavljano liječenje odnosno smanjenja učinkovitosti korištenih antibiotika ($p = 0,002$) kao i veće znanje o mogućim interakcijama antibiotika i drugih često korištenih lijekova u žena ($p < 0,001$, Tablica 6). Veći dio studentica biomedicinskog usmjerenja je smatrao da je sigurno odgoditi liječenje antibioticima u usporedbi sa studenticama nebiomedicinskog usmjerenja ($p = 0,036$, Tablica 6). Otprilike polovica studentica složila se ili se u potpunosti složila s izjavama da vaginalni probiotici mogu također pomoći u smanjenju simptoma infekcije ili pomoći u njezinoj prevenciji (Tablica 6).

Tablica 6. Studentice koje se slažu ili se u potpunosti slažu s navedenim izjavama

	Sve N = 392	Biomed	Ne-biomed	P-vrijednost*
Nekomplicirana infekcija se može razriješiti čak iako se ne koriste antibiotici	260 (66,3 %)	168 (69,1 %)	92 (61,7 %)	0,175
Liječenje antibioticima može smanjiti učinkovitost ponavljanih liječenja s istim antibioticima	240 (61,2 %)	167 (68,7 %)	73 (49,0 %)	0,002
Probiotici (vaginalni) mogu pomoći u smanjenju simptoma infekcije	204 (52,0 %)	127 (52,2 %)	77 (51,7 %)	0,349
Probiotici (vaginalni) mogu pomoći u smanjenju reinfekcije	194 (49,5 %)	126 (51,9 %)	68 (45,6 %)	0,651
Antibiotici mogu smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva	108 (27,3 %)	86 (35,4 %)	22 (14,8 %)	< 0,001
Sigurno je odgoditi primjenu antibiotika i započeti s antibiotskim liječenjem 3 dana nakon početka simptoma	106 (27,0 %)	71 (29,2 %)	35 (23,5 %)	0,036

*hi-kvadrat test; Podaci su prikazani kao brojevi (proporcije). Biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju biomedicinskog usmjerenja; Ne-biomed – skupina studentica koje studiraju na studiju nebiomedicinskog usmjerenja

Općenito, najčešće korišteni izvor informacija o liječenju IMS bio je internet (250, 63,8%). Obje skupine koristile su internet u usporedivim omjerima (149, 61,3% naprema 101, 67,8%; $p = 0,197$). Po korištenju interneta slijede liječnici obiteljske medicine kao izvor informacija o IMS (227, 57,9%), gdje također nije bilo značajnih razlika između dvije ispitivane skupine (134, 55,1% naprema 93, 62,4%; $p = 0,157$). Treći najčešće korišteni izvor informacija bili su obitelj i prijatelji (192, 49,0%). Znatno veći udio studentica nebiomedicinskog usmjerenja obratio se prijateljima i obitelji u usporedbi sa studenticama biomedicine (108, 44,4% naprema 84, 56,4%; $p = 0,022$). Ljekarnici su bili izvor informacija za 148 (37,8%) žena (83, 34,2% naprema 65, 43,6%; $p = 0,061$) i specijalisti za 65 (16,6%) žena (38, 15,6% naprema 27, 18,1%; $p = 0,522$). Časopise je koristilo samo 17 (4,3%) žena (9, 3,7% prema 8, 5,4%; $p = 0,452$).

Oko tri četvrtine žena (280, 71,4%) složilo se s tvrdnjom da su mogli na vrijeme doći do svog liječnika obiteljske medicine ako iskuse simptome IMS. Čak 146 (37,2 %) žena je izjavilo da je moralo testirati urin kada su se pojavili simptomi IMS, njih 42 (10,7 %) su testovi ponovljeni nakon liječenja, 103 (26,3 %) testovi su napravljeni samo ako je infekcija potrajala i nije bila riješena nakon liječenja. Za 39 (9,9 %) žena test je napravljen samo za prvu epizodu IMS, dok je 58 (14,8 %) izjavilo je da testiranje nije potrebno, ostavljajući 4 (1 %) koje nisu znale moraju li predati urin na dijagnostičku pretragu kada imaju tegobe zbog IMS.

Oko polovica žena (201, 51,3 %) ne bi razmatrala liječenje IMS u ljekarni ako bi bilo dostupno, 85 (21,7 %) bi to razmotrilo, dok bi 31 žena (7,9 %) razmotrila da postoji mogućnost da se testiranje učinjeni u privatnoj prostoriji u ljekarni. Nekolicina žena, njih 34 (8,7 %) bi to razmotrilo samo ako je infekcija potvrđena dijagnostičkim testom, a 39 (9,9 %) bi o tome razmišljalo samo ako se infekcija može potvrditi kućnim dijagnostičkim testom. Nije bilo razlika između dvije grupe u ovim pitanjima. Tri četvrtine žena (292, 74,5 %) bile su zadovoljne s radnim vremenom ljekarni ($p = 0,454$). Polovica žena (218, 55,6 %) uvijek je posjećivala istu ljekarnu, 20 (5,1 %) njih uglavnom je posjećivalo istu ljekarnu, a 154 (39,3 %) je koristilo različite ljekarne.

4.2. Analiza usklađenosti pakiranja lijekova sa smjernicama za njihovu primjenu

Preporuke iz ISKRA Smjernica antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava i Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih izlistane su u Tablici 7. Kao prva linija za liječenje akutnog nekompliciranog IMS donjeg urotrakta u žena preporučeni su nitrofurantoin tijekom 7 dana u dozi od 100 mg ili fosfomicin jednokratno u dozi od 3 g.

Tablica 7. ISKRA preporuke za liječenje IMS

Djelatna tvar	Režim doziranja	Trajanje liječenja	Pronađeno u Bazi lijekova HALMED-a
Akutni nekomplicirani IMS donjeg urotrakta žena			
<i>Prvi izbor</i>			
Nitrofurantoin	2 x 100 mg	7 dana	Da
Fosfomicin	1 x 3 g	jednokratno	Da
<i>Alternativa</i>			
Koamoksiklav	2 x 1 g	7 dana	Da
Cefaleksin	2 x 1 g	7 dana	Da
Cefuroksim aksetil	2 x 250 mg	7 dana	Da
Cefiksim	1 x 400 mg	7 dana	Da
Norfloksacin	2 x 400 mg	3 dana	Da
Profilaksa za rekurentni nekomplicirani IMS			
1. Samoliječnje antibioticima tijekom 3 – 7 dana prema nalazu prethodne urinokulture i uspjehu izlječenja prethodne urinarne infekcije			
2. U pojedinim bolesnica profilaksa se preporuča nakon spolnog odnosa			
3. Kontinuirano uzimanje profilaktičke doze svaku večer ili tri puta tjedno			
<i>Profilaksa prema antibiogramu najviše 6 mjeseci (1/4 ili 1/2 terapijske doze)</i>			
Nitrofurantoin	50 – 100 mg		Da
Trimetoprim/sulfometoksazol	480 mg		Da
Cefaleksin	250 mg		Da
<i>Fluorokinoloni za simptomatske infekcije</i>			
Norfloksacin	200 mg		Da
Ciprofloksacin	125 mg		Da

ISKRA – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike; IMS – infekcije mokraćnog sustava; HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

Preporuke Europskog urološkog društva za liječenje nekompliciranog cistitisa prikazane su u Tablici. Kao prva linija preporučeni su fosfomicin, pivmecilinam i nitrofurantoin (Tablica 8.).

Tablica 8. Preporuke Europskog urološkog društva za liječenje IMS

Djelatna tvar	Režim doziranja	Trajanje liječenja	Pronađeno u Bazi lijekova HALMED-a
Nekomplicirani cistitis			
<i>Prva linija liječenja</i>			
Fosfomicintrometamol	1 x 3 g	jednokratno	Da
Pivmecilinam	3 x 400 mg	3 – 5 dana	Ne
Nitrofurantoin makrokristalni oblik	4 x 50 – 100 mg	5 dana	Da
Nitrofurantoin monohidrat / makrokristalni oblik	2 x 100 mg	5 dana	Da
Nitrofurantoin makrokristalni oblik, produljeno oslobađanje	2 x 100 mg	5 dana	Ne
<i>Alternativa</i>			
Cefalosporini (npr. cefadroksil)	2 x 500 mg	3 dana	Da/ne
<i>Kontinuirana profilaksa za IMS</i>			
Nitrofurantoin	1 x 50 ili 100 mg	svakih 10 dana	Da
Fosfomicin trometamol	1 x 3 g		Da
Trimetoprim	1 x 100 mg		Ne

IMS – infekcije mokraćnog sustava; HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

Pretragom HALMED-ove baze lijekova, pronađeni su sve djelatne tvari, odnosno oblici preporučeni od strane ISKRA smjernica. U slučaju cefaleksina za kompletnu analizu razmatran je i prašak za oralnu suspenziju s obzirom na to da jačinom odgovara smjernicama u pogledu profilakse u većem stupnju od jačine kapsula. Za ciprofloksacin nije pronađen oblik od 125 mg, niti je utvrđeno da se oblik od 250 mg može lomiti u svrhu podjele na dvije jednake doze, dok

je uvidom u odobreni Sažetak svojstava lijekova norfloksacina od 400 mg utvrđeno da se tableta može razdijeliti na dvije jednake doze. Za kombinaciju Amoksicilinnatrij; kalijev klavulanat pronađeno je više različitih veličina pakiranja za koje nije mogao biti točno utvrđen status na tržištu pa se razmatrala samo ona koja u potpunosti odgovara preporuci smjernica. Za cefuroksim tablete u obliku cefuroksimaksetila nije pronađeno pakiranje od 500 mg sa 7 filmom obloženih tableta koje bi bilo moguće lomiti na dvije jednake doze što bi dozvolilo točnu usklađenost sa smjericama pa jačina od 500 mg nije ni razmatrana. Pretragom nije pronađen oblik nitrofurantoina s produljenim oslobađanjem, trimetoprim ni cefadroksil kojeg europske smjernice navode kao primjer cefalosporina. Konačan popis pakiranja koja će biti uvrštena u analizu dan je u Tablici 9.

Tablica 9. Popis pakiranja koja će biti obuhvaćena analizom

	Jačina, oblik	Broj komada u pakiranju
Nitrofurantoin	50 mg, caps	30 caps
Nitrofurantoin, makrokristalni oblik	50 mg, caps	30 caps
Fosfomicintrometamol	3 g, granule za oralnu otopinu	1 vrećica; 2 vrećice
Amoksicilinnatrij; kalijev klavulanat (koamoksiklav)	875 mg + 125 mg, filmom obložene tablete	14 tbl
Cefaleksin hidrat	500 mg, caps	16 caps
Cefaleksin hidrat	250 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju	60 ml ili 12 doza
Cefuroksim (cefuroksimaksetil)	250 mg, filmom obložene tablete	10 tbl
Cefiksim trihidrat	400 mg, filmom obložene tablete	5 tbl; 10 tbl
Norfloksacin*	400 mg, filmom obložene tablete	20 tbl
Trimetoprim/sulfometoksazol	80/400 mg, tbl	20 tbl
Trimetoprim/sulfometoksazol	160/800 mg, tbl	20 tbl
Ciprofloksacin	500 mg, filmom obložene tablete	10 tbl

*može se razdijeliti na dvije jednake doze; caps – kapsule; tbl – tablete

Kako je prikazano u Tablici 10, vidljivo je da je za nacionalne preporuke ISKRA smjernica utvrđena usklađenost tek za jedan antibiotik prve linije i jedan alternativni, dok je kod EUA smjernica usklađen bio samo fosfomicin.

Tablica 10. Usklađenost preporuka i pakiranja

Preporuka	Pakiranje	Usklađeno
ISKRA		
Nitrofurantoin 2 x 100 mg, 7 dana	30 x 50 mg	Ne, 2 caps u suvišku
Fosfomicin 1 x 3 g, jednokratno	1 x 3 g	Da
Koamkosiklav 2 x 1 g, 7 dana	14 x 1 g	Da
Cefaleksin 2 x 1 g, 7 dana	16 x 500 mg, 2 pakiranja	Ne, 4 caps u suvišku
Cefuroksim 2 x 250 mg, 7 dana	10 x 250 mg, 2 pakiranja	Ne, 6 tbl u suvišku
Cefiksime 1 x 400 mg, 7 dana	10 x 400 mg	Ne, 3 tbl u suvišku
Norfloksacin 2 x 400 mg, 3 dana	20 x 400 mg	Ne, 14 tbl u suvišku
EUA		
Fosfomicin 1 x 3 g, jednokratno	1 x 3 g	Da
Nitrofurantoin 4 x 50 mg, 5 dana	30 x 50 mg	Ne, 10 caps u suvišku
Nitrofurantoin 2 x 100 mg, 5 dana	30 x 50 mg	Ne, 10 caps u suvišku
Cefalosporini (npr. cefadroksil), 2 x 500 mg, 3 dana	Razno	Ne

ISKRA – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike; EUA – Europsko urološko društvo; caps – kapsule; tbl – tablete

5. RASPRAVA

Jedan od fokusa ove studije bio je ponašanje mladih žena u liječenju i prevenciji urinarnih infekcija. Među uočenim ponašanjima koja smanjuju rizik za ponavljajuće IMS, a koja su zahvaćena u ovom istraživanju spadaju brisanje od naprijed prema natrag nakon defekacije i postkoitalno mokrenje, za koja se smatra da pomažu smanjenju periuretralne kolonizacije u žena. Tijekom IMS i za prevenciju IMS studentice biomedicinskog usmjerenja značajno su češće prakticirale brisanje od sprijeda prema natrag. Prema studijama parova, stope infekcije niže su kada pacijenti slijede preporuke za brisanje od naprijed prema natrag nakon korištenja toaleta i izbjegavanje odgađanja mokrenja ili defekacije. Isto vrijedi za mokrenje nakon spolnog odnosa i neispiranje genitalija nakon mokrenja jer izgleda da to oštećuje protektivnu vaginalnu floru. Za promjene ponašanja dostupni su samo dokazi niske kvalitete, ali s obzirom na maleni rizik one se ipak preporučuju (101). Ove modifikacije ponašanja, iako nisu snažno potkrijepljene dokazima, imaju ograničen profil nuspojava, i mogu biti korisne za neke pacijente. Ranije je i spomenuto da obrnuto brisanje dokazano povećava izgled za razvoj ponovljene IMS (102).

Za neka druga ponašanja, uočeno je da ih značajno češće primjenjuju studentice nebiomedicinskog usmjerenja, odnosno možda su ih smatrale korisnima. To uključuje upotrebu pamučnog donjeg rublja (71,8 %) i izbjegavanje nošenja dnevnih uložaka (38,6 %) tijekom IMS. Istraživanje provedeno 2020. godine na ženama reproduktivne dobi utvrdio je da među najznačajnijim faktorima rizika spada nošenje dnevnih higijenskih uložaka (103). Neadekvatna higijena i loše prakse tijekom menstruacije povećavaju rizik razvoja IMS (104). Nadalje, studija provedena među starijim hospitaliziranim pacijentima potvrdila je povezanost korištenja upijajućih uložaka za inkontinenciju i razvoja IMS. U spomenutoj studiji osobe koje su koristile ove uloške imale su dvostruko veću vjerojatnost razvoja IMS od osoba koje ih nisu koristile (105).

Rezultati ove studije pokazuju da većina žena smatra da im ne treba antibiotik za svaku IMS i da imaju veliko povjerenje u prepoznavanje IMS. U našem istraživanju više od 60 % ispitanica smatralo je kako se IMS mogu razriješiti i bez uporabe antibiotika. Štoviše, studentice biomedicinskog usmjerenja značajno su češće poznavale pristup odgođenog propisivanja lijekova odnosno smatrale su ovaj pristup sigurnim. Nakon pojavljivanja simptoma IMS manje od 5 % studentica prijavilo je samoliječenje antibioticima dok je tri četvrtine čekalo, povećalo unos tekućine s ili bez upotrebe analgetika i kontaktiralo svog liječnika obiteljske medicine ako simptomi nisu nestali. Za prevenciju IMS više od 80 % studentica navelo je povećani unos tekućine, odnosno njih 85 % navodi da povećava unos tekućine kada ima IMS. Većina smjernica

potiče povećanje unosa tekućine na više od 1,5 L/dan kako bi se smanjio broj IMS i potreba za naknadnim liječenjem antibioticima. Smatra se da povećan unos tekućine dovodi do razrjeđivanja koncentracije bakterija u mjehuru kao i ispiranja mokraćnog mjehura zbog učestalijeg mokrenja (106). Prema meta-analizi, povećanje dnevnog unosa tekućine (za 200 do 2000 ml, ovisno o ispitivanju) značajno smanjuje stopu infekcije u periodu kraćem od 6 mjeseci, ali učinak više nije vidljiv nakon 12 mjeseci (uz nastavak povećanog unosa tekućine) (101). U recentnoj studiji utvrđena je povezanost povećanja za oko 1.5 l dnevnog unosa vode sa smanjenjem epizoda cistitisa kao i korištenja antibiotika u žena reproduktivne dobi s rekurentnim IMS (58,107).

IMS su druga najčešća indikacija za propisivanje antibiotika u ambulantnoj skrbi, što čini 10-20% svih propisanih antibiotika. Prema istraživanju iz 2024. više od polovice žena liječenih empirijskim antibioticima bili su propisani neprikladni antibiotici zbog negativne kulture ili rezistentnih uropatogena što čini odgođeno propisivanje antibiotika razumnim pristupom (108). Određena istraživanja pokazuju većina pacijentica uglavnom pričekava tri dana od pojave simptoma prije kontaktiranja liječnika (80). Žene s ozbiljnijim simptomima preferiraju antibiotsku terapiju čak i ako su prvotno bile zabrinute oko mogućih nuspojava uzimanja antibiotika. Dio liječnika obiteljske medicine smatra kako žene očekuju propisivanje antibiotika te u slučaju drugačijeg pristupa pacijentice će isto smatrati neadekvatnim. Određeni dio pacijentica javlja se u ordinaciju nekoliko dana od početka infekcije i liječnici smatraju da je prošao adekvatan period neantibiotskog liječenja u kojem se simptomi nisu razriješili te tada ordiniraju antibiotsko liječenje (109).

Liječnici su skloni precijeniti pacijentovu želju za antibiotikom. Države poput Ujedinjene Kraljevine i Nizozemske potiču odgođeno propisivanje antibiotske terapije. U studiji povedenoj u Nizozemskoj nađeno je 40 % smanjenje propisivanja antibiotika od strane liječnika obiteljske medicine u koliko su aktivno uključili pacijente u odlučivanje o terapiji (engl. *shared decision-making*) (56).

U nizozemskim smjernicama predlažu se dva alternativna pristupa, terapija za bolove po potrebi i procjena simptoma nakon par dana, antibiotik po potrebi i odgođeno propisivanje antibiotika u kojem pacijent dobije recept, ali sam temeljem simptoma odlučuje hoće li ga podići za nekoliko dana ili ne. Preko trećine žena sa simptomima IMS voljno je odgoditi antimikrobnu terapiju (109). U ovom istraživanju lijekove na recept za prevenciju IMS dobilo je 7,7 % žena dok antibiotici za prevenciju rekurentnih IMS su propisani 22,2 % žena. Nakon prve epizode nekomplikirane IMS, u 27% žena će se kroz 6 do 12 mjeseci javiti nova. Čimbenici

rizika za recidive uključuju IMS u djetinjstvu, ispiranje/brisanje nakon pražnjenja crijeva od straga prema naprijed mlađu dob pri prvom snošaju, povećanu učestalost spolnih odnosa, otežano mokrenje, nižu razina vitamina D, kronične bolesti (šećerna bolest), vezikouretrani refluks (102).

Prevenција budućih epizoda antibiotskom profilaksom potkrijepljena je svim smjericama i treba ponuditi onim pacijentima koji pate od ponavljajućih IMS. Potrebno je naglasiti da profilaktička primjena antibiotika može biti povezana s više nuspojava (npr. mučnina, proljev, vaginalna kandidijaza) u usporedbi na neantibiotskim mjerama. Za one s ponavljajućim IMS jasno povezanim sa seksualnom aktivnosti, jedna doza antibiotika nakon spolnog odnosa je jednako učinkovita kao niska doza dugotrajne profilakse. Iako antibiotska profilaksa može kontrolirati ponavljajuće IMS, odgovarajuća edukacija pacijenata o preventivnim mjerama kao što su promjene ponašanja, nužna je za smanjenje ponavljajućih IMS (106).

U usporedbi s prethodno objavljenom studijom koja je uključivala žene svih dobnih skupina u kojoj je utvrđeno da 40% žena koristi internet kao izvor informacija o IMS (96), žene u ovoj studiji su mlađe i češće informacije potraže na internetu (63,8 %). Liječnici obiteljske medicine bili su izvor za 57,8% žena u ovoj studiji, a ljekarnici za 37,8%. To upućuje na potrebu većeg angažmana zdravstvenih djelatnika u liječenju i samozbrinjavanju IMS. Prema istraživanjima razina znanja o metodama samoliječenja čak je varirala među pacijentima koji su imali više epizoda IMS. Mnogi su pacijenti naveli da su dobili tek nekolicinu savjeta od svog liječnika obiteljske medicine, ali da su većinu savjeta dobili od obitelji, prijatelja ili su ih pronašli na internetu zbog čega ponekad sumnjaju u pouzdanost tih savjeta i mjera. Međutim, ne smatraju svi pacijenti da je obveza liječnika da ih savjetuje o takvim mjerama (110).

Liječnici obiteljske medicine često se osjećaju pritisak od pacijenata za propisivanjem antibiotika, također žale se na vremensku ograničenost po pacijentu koja rezultira nedovoljnom informiranosti pacijenata o liječenju te preventivnim mjerama. Nadalje, zbog velikog obima radnih obveza često nisu u mogućnosti pratiti nove smjernice o liječenju urinarnih infekcija. Sve prethodno navedeno liječnici obiteljske medicine naglašavaju kao razlog za propisivanje antibiotika u slučajevima kada to možda nije indicirano (110).

Opasnost korištenja interneta kao izvora informacija za IMS poglavito od strane medicinskog laika je velik, naime neselektivnost informacija te mogućnost dobivanja i štetnih informacija je velika te na taj način može doprinijeti pogoršanju same infekcije. Usprkos

dostupnom znanju o (ne)potrebnom liječenju IMS i riziku od pretjeranog propisivanja antibiotika, implementacija tog znanja u svakodnevnu praksu ostavlja još nije zadovoljavajuća. Pokazano je da se želja pacijenta za kontaktiranjem liječnika vezano za IMS razlikuje ovisno o broju preboljenih IMS. Osobe koje su imale tri ili više epizoda IMS smatraju da lako mogu prepoznati IMS na temelju tegoba od prethodnih epizoda. Neki kontaktiraju liječnika odmah čim se jave prvi simptomi IMS kako bi što prije započeli liječenje dok drugi svjesno čekaju jer im je prethodno savjetovan pristup odgođene primjene antibiotika uz primjenu neantibiotskog liječenja (110).

U usporedbi s prethodno objavljenom studijom koja je uključivala žene svih dobnih skupina gdje je utvrđeno da ih je oko 40% koristilo internet kao izvor informacija o IMS (96), žene u ovoj studiji su mlađe i češće informacije potraže na internetu (63,8 %) . Liječnici obiteljske medicine bili su izvor za 57,8% žena u ovoj studiji, a ljekarnici za 37,8%. To upućuje na potrebu većeg angažmana zdravstvenih djelatnika u liječenju i samozbrinjavanju IMS. Prema istraživanjima razina znanja o metodama samoliječenja čak je varirala među pacijentima koji su imali više epizoda IMS. Mnogi su pacijenti naveli da su dobili tek nekolicinu savjeta od svog liječnika obiteljske medicine, ali da su većinu savjeta dobili od obitelji, prijatelja ili su ih pronašli na internetu zbog čega ponekad sumnjaju u pouzdanost tih savjeta i mjera. Čini se da većina žena traži dodatne informacije iz različitih izvora, ali najčešće s interneta (85).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da studentice biomedicine imaju veću svijest rizika od rezistencije na antibiotike nakon opetovanog izlaganja, imaju viša znanja o mogućim interakcijama i mogu biti otvoreniji ideji odgođenog propisivanja antibiotika u usporedbi sa studenticama nebiomedicinskog usmjerenja. U literaturi je dobro utvrđeno da prethodna izloženost antibioticima povećava rizik rezistentnog uropatogena. Tako je jedna studija demonstrirala povećanu vjerojatnost uropatogena rezistentnog na četiri antibiotika uslijed izlaganja antibioticima unutar 90 dana prije epizode IMS-a. Za trimetoprim i nitrofurantoin opažen je značajan porast rezistencije ako su osobe bile izložene istom antibiotiku (111).

Sumirano, žene u ovoj studiji prijavile su korištenje pripravaka od brusnice (54,8%), vitamina C (31,9 %), D-manoze (24,7 %), probiotika i biljnih pripravaka u preventivne svrhe ili tijekom IMS. Uočili smo značajnu razliku u korištenju dodataka prehrani između dviju ispitivanih skupina, kao i veću uporabu dodataka prehrani za IMS u skupini studenata nebiomedicine. Moguće je da postoji nekoliko razloga za ovaj nalaz. Jedan od njih je nepovjerenje od strane studentica biomedicinskog usmjerenja prema neantibiotskim mjerama liječenja. Prema istraživanju provedenom među ženama u Nizozemskoj više od 80% žena sa

simptomima IMS uz antibiotsko liječenje istodobno koristi brusnice u 51,9 % slučajeva, vitamin C u 43,8 % slučajeva te D-manozu u 32,7 % slučajeva koja je među sudionicama studije percipirana kao najučinkovitija (112).

Gotovo polovica studentica koristi pripravke brusnice kada ima IMS, i to studentice nebiomedicinskog smjera u većem udjelu, a najčešće je to napitak brusnice. Razlog leži možda u činjenici da dugo učinkovitost brusnice u prevenciji i liječenju IMS nije mogla biti potvrđena. Premda neklinička i ispitivanja na životinjama podupiru uporabu brusnice, istraživanja na ljudima imaju miješane rezultate (113). Na *in vitro* modelima epitela pokazano je da brusnica poboljšava funkcionalnost uroepitela i jača integritet intestinalne i urinarne barijere, međutim veći je učinak pokazan na zdravom nego na epitelu inficiranom uropatogenom *E. coli* (114).

Brusnica se na tržištu može naći u različitim oblicima, uključujući i sirovi plod (svježe i sušene), sok od brusnice i ekstrakt brusnice u obliku kapsula/tableta. Ekstrakt brusnice mogao bi biti potencijalna alternativa antibioticima za liječenje akutnih nekomplikiranih IMS. Proantocijanidin s vezama tipa A, ili njegovi metaboliti su, vjeruje se, aktivni sastojak brusnice, koji sprječava *E. coli* vezanje za uroepitel mokraćnog mjehura i smanjujući time njenu sposobnost poticanja i održavanja IMS. Trenutno, dokazi iz literature za uporabu ekstrakta brusnice u liječenju akutnih, nekomplikiranih IMS su neadekvatni. Konzumacija soka od brusnice nije smanjila upotrebu antibiotika ili skratila vrijeme do ponovne konzultacije u usporedbi s promicanjem konzumacije vode. U žena koje odmah konzumiraju antibiotike i sok od brusnice, urinarni simptomi nisu smanjeni u usporedbi s konzumacijom antibiotika i placebo soka. Konzumacija inkapsuliranog praha brusnice može smanjiti opterećenje s *E. coli* i olakšati simptome nakon 10 dana konzumiranja. Studije nisu izvijestile o dokazima ozbiljne štete odnosno nuspojava povezanih s konzumacijom brusnice. Eksperimentalno je utvrđeno da je potrebna doza za proantocijanidine da demonstriraju antiadhezivna svojstva 75 mg. U većini istraživanja koja su uključila sok ili ekstrakt brusnice, dnevna doza proantocijanidina bila je daleko manja. Prednost je brusnice i pred primjerice NSAID što je prirodni proizvod (115).

Kapsule s ekstraktom brusnice direktno su uspoređivane s profilaksom trimetoprimom tijekom 6 mjeseci u žena 45 godina i starijih koje su iskusile ponavljajuće nekomplikirane IMS. Tijekom razdoblja praćenja (engl. *follow up*) nije bilo značajne razlike među skupinama u broju simptomatskih i antibiotikom liječenih IMS (57). U drugom istraživanju, 12 mjeseci terapije ekstraktom brusnice je bilo manje učinkovito od kombinacije trimetoprim-sulfometoksazol u prevenciji ponovnog javljanja nekomplikirane IMS (59,116).

Čini se da su tekući pripravci brusnice učinkovitiji od kapsuliranih oblika (101). Prema meta-analizi objavljenoj 2021. godine koja je uključila 23 studije 3979 ispitanika relativno smanjenje rizika za IMS u žena kod konzumacije proizvoda brusnice je bilo 32 %. U podanalizi, veća je učinkovitost opažena za sok brusnice nego za kapsule (117). Međutim, ukoliko su proizvodi brusnice učinkoviti u prevenciji IMS, optimalna doza i formulacija još su nepoznate (118). Ohrabruje podatak da su se studentice u najvećoj mjeri odlučivale za sok brusnice. Taj izbor nije nužno vođen dokazima iz literature već općenitom preporukom za povećanje unosa tekućine i praktičnošću. Naime, u istraživanjima koja ispituju učinkovitost povećanja unosa tekućine je korišten povećan unos vode, soka od brusnice i dr. te nije utvrđen optimalan unos tekućine za prevenciju ponavljajućih IMS (59).

Proantocijanidini u brusnici smatraju se primarnim aktivnim sastojkom i sprječavaju prijanjanje fimbrija tipa 1 i P-fimbrija *E. coli* na urogenitalnu sluznicu. Istraživanja pokazuju je u osoba koje konzumiraju koncentrirani sok brusnice u usporedbi s razrijeđenim manje bakterijske adhezije što je povezano s razinom proantocijanidina. Usporedba učinkovitosti brusnice u odnosu na fosfomicin u osoba s IMS sugerira da bi ona mogla biti učinkovita alternativna terapija osobito jer nisu opažene nuspojave za pacijente. U usporedbi s placeboom brusnica smanjuje epizode IMS za 39 % (119). Konzumacija brusnice povezana je sa smanjenjem simptoma povezanih s IMS putem supresije upalnih kaskada. U randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom multicentričnom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 373 žene s povijesti nedavnih IMS kod konzumiranja 240 ml napitka od brusnice dnevno, zabilježeno smanjenje od 40% u incidenciji IMS u usporedbi s placeboom uz spriječen jedan klinički događaj IMS za svake 3,2 žene (120,121). U analognoj studiji u kojoj je sudjelovala 81 žena praćena 26 tjedana, suplementacija proizvodima od brusnice značajno je smanjila broj IMS (s 90% pacijenata u intervencijskoj skupini koji nisu prijavili IMS u usporedbi sa 67% kontrolne skupine) i produžilo vrijeme do prve IMS (174 dana naspram 90 dana) (121,122). Nadalje, istraživanje Konesana i suradnika na staničnim linijama potvrdilo je da brusnica ima protektivna svojstva protiv oštećenja uroepitela uzrokovanog uropatogenom *E. coli* dok nije pronašlo slična svojstva D-manoze ili ibuprofena. Rezultati njihovog istraživanja sugeriraju da bi za maksimalni protektivni učinak bilo optimalno konzumirati proizvode brusnice svakih 6 sati (123).

Pozitivnu ocjenu preparata brusnice dodatno podupire Cochrane sustavni pregled i meta-analiza koja pokazuje 30% smanjenje stope recidiva IMS liječenjem s pripravcima brusnice (RR 0,70 [0,6; -0,8]; $p < 0,01$). Nije pronađeno dovoljno informacija kako bi se

donijeli konačni zaključci o tome jesu li ovi proizvodi manje ili više učinkoviti u usporedbi s antibioticima ili probioticima u prevenciji ponavljajućih IMS (58,101,124).

U našoj studiji u svrhu liječenja D manozu je koristilo gotovo 19% studentica biomedicinskog usmjerenja dok ih je za istu svrhu koristilo 23,5% studentica nebiomedicinskog usmjerenja. U slučaju prevencije IMS D manozu je koristilo 5,3% studentica biomedicinskog usmjerenja te 2% studentica nemedicinskog usmjerenja.

D-manoza je relativno skup dodatak prehrani stoga je važno utvrditi bi li žene imale koristi od konzumacije istog (125). Prema nekim istraživanjima, D-manoza može poslužiti kao profilaksa za IMS s manje štetnih učinaka u usporedbi s nitrofurantoinom. Podaci potvrđuju potencijal oralne D-manoze u smanjenju rizika od rekurentne IMS kod žena. Čini se da je D-manoza sigurna i učinkovita kao ne-antimikrobna profilaksa rekurentnih IMS u žena (75,126).

Prema COCHRANE sustavnom pregledu iz 2022. o učinkovitosti D-manoze za liječenje i prevenciju IMS koje je obuhvatilo sedam randomiziranih kliničkih ispitivanja odnosno 719 ispitanika nije pronađeno dovoljno dokaza za ovu indikaciju (127). Oprečni rezultati istraživanja možda dolaze od vremena primjene d-manoze jer ona primijenjena tijekom aktivne infekcije možda može smanjiti kolonizaciju uropatogenim bakterijama i tako spriječiti ili odgoditi buduće IMS (125). D-manoza se dobro podnosi, s nekoliko prijavljenih nuspojava (proljevanje je prijavljeno u oko 8% pacijenata koji su primali 2 g D-manoze najmanje 6 mjeseci) (75). Nadalje, istraživanja pokazuju da kombinacija D-manoze s polifenolima ili *Lactobacillusom* može predstavljaju još jednu mogućnost za profilaksu IMS. Između ostalih mogućih tretmana, D-manoza može biti obećavajuća neantibiotska preventivna strategija (75,126).

Oko 15 % studentica je prijavilo da tijekom IMS koristi preparate medvjjetke. Medvjjetka se tradicionalno koristi u narodnoj medicini u liječenju infekcija mokraćnog sustava godinama. Sadržava spojeve sa snažnom antibakterijskom aktivnosti, osobito protiv E. coli, uobičajenog uzročnika infekcija mokraćnog sustava. Međutim, suvremena istraživanja koja podupiru njenu uporabu su ograničena (113). Preparat medvjjetke je uspoređivan s fosfomicinom u drugom randomiziranom kontroliranom pokusu provedenom u Njemačkoj koji je uključio 398 žena s nekompliciranim IMS. Premda je medvjjetka povezana sa smanjenom uporabom antibiotika, olakšavanje simptoma je prijavljeno u značajno manjem broju ispitanica u usporedbi sa skupinom koja je uzela fosfomicin. Bilo je osam slučajeva pijelonefritisa u skupini koja je uzela medvjjetku u usporedbi sa dva slučaja pijelonefritisa u skupini koja je uzela fosfomicin (59,128).

Najrjeđe je kao pripravak korišten tijekom infekcije IMS naveden Canephron, odnosno biljne tablete. Canephron je osim smanjenja simptoma, usporediv s liječenjem fosfomicinom i u smanjenju lokalnog upalnog odgovora povezanog s nekomplikiranim IMS (129). Moguće je da studentice nisu upoznate s ovom opcijom ili da im njihov liječnik ili ljekarnik nisu sugerirali liječenje tradicionalnim biljnim lijekovima. Biljni preparat Canephron s kičicinom zeleni, korijenom ljupčaca i ružmarinovim listom (odobren kao tradicionalni biljni lijek u od strane HALMED-a) uspoređivan je s fosfomicinom u žena s akutnom nekomplikiranom infekcijom mokraćnog sustava. Između prvog i tridesetosmog dana, 84 % pacijentica koje su uzele biljni preparat u usporedbi s 90 % koje su uzele fosfomicin nije trebalo dodatni antibiotik. Težina simptoma se proporcionalno smanjivala u obje skupine bez značajnih razlika. Bilo je pet slučajeva pijelonefritisa u skupini koja je uzimala biljni preparat i jedna u skupini koja je uzimala fosfomicin (59,130). Provedenim istraživanjima dokazano je i da Canephron biljni lijek nije inferioran fosfomicinu u prevenciji postoperativnih IMS. Canephron je mješavina trava s diuretičkim, spazmolitičkim, protuupalnim, antibakterijskim i nefroprotektivnim svojstvima. Učinkovitost Canephrona u liječenju akutnih i nekomplikiranih IMS već je dokazana u dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju koje su proveli Wagenlehner i sur. Studija je pokazala da Canephron nije inferioran na fosfomicin trometamolu. Budući da je glavna uloga profilakse smanjiti rizik od infekcije uzrokovane prisutnosti bakterija nakon postupka, Canephronov potencijal za liječenje simptomatskih infekcija mokraćnog sustava također ga čini razumnim kandidatom kao profilaktički lijek (130). Još jedna prednost neantibiotske profilakse je zaštita mikrobioma (131).

Oralne ili vaginalne probiotike koristilo je nešto manje od 20 % studentica tijekom liječenja IMS, odnosno njih oko 12 % koristilo je oralne probiotike za prevenciju, a 3 % vaginalne probiotike za prevenciju IMS. Nadalje, oko polovice je smatralo da i oralni i vaginalni probiotici mogu pomoći u smanjenju simptoma infekcije i smanjenju stopa reinfekcije.

Probiotici mogu pomoći u prevenciji ponavljajućih IMS kroz brojne mehanizme, uključujući obnavljanje prirodne vaginalne mikrobiote povećanjem razine zaštitnih *Lactobacillus* vrsta, mijenjajući pH vagine, inhibirajući stvaranje bakterijskog biofilma, smanjujući regulaciju upalnih citokina i inhibirajući unos *E. coli* vaginalnim epitelnim receptorima. Istraživanja pokazuju oprečne rezultate, međutim oralna ili vaginalna primjena sojeva laktobacila *L. rhamnosus* GR-1, *L. reuteri* B-54 i RC-14, *L. casei* shirota ili *L. crispatus* CTV-05 se pokazala učinkovitom za obnovu vaginalne flore i ima povoljan učinak u prevenciji ponavljajućih IMS. Međutim, razina dokaza je nedovoljna da bi se donijele konačne preporuke

o putu prijema, optimalnoj dozi ili trajanju liječenja. Većina prijašnjih studija o oralnim probioticima ne pokazuju značajno smanjenje incidencije ponavljajućih IMS (58).

S druge strane, način primjene može biti ključan. Dok je 31,4 % žena u ovoj studiji koristilo oralne probiotike, a 23 % žena u ovoj studiji je izjavilo da su koristili vaginalne probiotike (uglavnom dok su imali IMS) i ukupno polovica vjeruje se da vaginalni probiotici mogu ili pomoći u smanjenju simptoma infekcije ili mogu pomoći spriječiti. Sve je više podataka koji pokazuju da se vaginalni mikrobiom razlikuje među ženama koje su podložne urinarnim infekcijama. Stoga je logično da bi vaginalni probiotik bio učinkovitiji u prevenciji ponavljajućih IMS. Iako trenutna literatura podržava upotrebu vaginaleta koje sadrže laktobacile kao neantibiotsku mjeru za smanjenje ponavljajućih IMS u rizičnih žena, dostupni podaci su ograničeni. Važno je naglasiti da 82% ponavljajućih IMS je uzrokovano istim sojem uropatogene *E. coli* kao u prethodnoj infekciji, čak i kada je administrirana odgovarajuća antibiotska terapija. Ponavljajuće IMS su strogo povezane s disbiozom urinarnog trakta. Istraživanja su potvrdila važnost laktobacila i estrogena u prevenciji ponavljajućih IMS kao i korelaciju između *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i urinarnih estrogena u žena koje nisu imale IMS. Prema ovoj teoriji neki autori sugeriraju da bi primjena probiotika mogla biti korisnija u liječenju ponavljajućih IMS za razliku od davanja antibiotika ili profilaktičkog uzimanja antibiotika u malim dozama za spriječavanje ponovne infekcije, a oboje potiču razvoj otpornosti patogena (132,133). Značajno smanjenje ponavljajućih IMS povezano je s upotrebom *Lactobacillus* vaginalnaleta. Prema provedenim istraživanjima administracija GAI 98,322 soja *L. crispatus* imala je značajan učinak u smanjenju recidiva cistitisa kod 86% pacijenata. Međutim, što je još važnije, supresivni učinak trajao je u 77% bolesnika najmanje godinu dana nakon završetka terapije, uz značajno smanjenje srednjeg broja epizoda cistitisa tijekom i nakon primjene (134). Oralna primjena *Lactobacillus reuteri* RC-14 i *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 također su poboljšali populacijske profile vaginalnih laktobacile i smanjili kolonizaciju potencijalno opasnih bakterija (133,135).

L. crispatus proizvodi najviše mliječne kiseline i stoga najviše zakiseljava vaginalni mikrobiom. Analize trenutno dostupnih podataka pokazuju da vaginalete s laktobacilima mogu pomoći u smanjenju ponavljajućih IMS u žena u predmenopauzi i postmenopauzi. Ovo je zanimljivo s obzirom na to da se vaginalna mikrobiota i uzročnici ponavljajućih IMS mogu razlikovati među ove dvije hormonski različite skupine. Studije sekvenciranja pokazale su da je *L. crispatus* prisutniji kod žena u predmenopauzi nego kod žena u postmenopauzi, te da je *Escherichia coli* prevladavajući uzročnik ponavljajućih IMS kod žena u predmenopauzi u

usporedbi s raznolikijim vrstama organizama kod žena u postmenopauzi. Unatoč tim razlikama, suplementacija s laktobacilima može i dalje pružati korisne učinke. Probiotici s laktobacilima za vaginu mogu se koristiti za prevenciju ponavljajućih IMS s minimalnim rizikom. Međutim, nije potvrđeno smanjuju li oni ponavljajuće IMS u rizičnih žena. Odgovarajuće doziranje i trajanje terapije ostaju nepoznati, premda nalazi literature upućuju na to da kontinuirana upotreba tijekom dužeg vremenskog razdoblja daje obećavajuće rezultate. Trenutni podaci podržavaju upotrebu vaginaleta koje sadrže laktobacile kao sigurnu, neantibiotsku mjeru, ali stvarno smanjenje ponavljajućih IMS u rizičnih žena ostaje nejasno. Odgovarajuće doziranje i trajanje terapije ostaju nepoznati (136).

Analizom registriranih veličina pakiranja antibiotika koje su stavljene na tržište u RH prema podacima HALMED-a i nacionalnih i europskih preporuka za liječenje nekompliciranih IMS i antibiotsku profilaksu rekurentnih IMS utvrđeno je kako nisu svi lijekovi preporučeni od strane europskog udruženja dostupni u RH te kako niti sve jačine preporučene nacionalnim smjernicama za antibiotsku profilaksu rekurentnih IMS nisu dostupne. Ovo dodatno naglašava općenito važnost prevencije IMS i potencijalnih neantibiotskih alternativa za prevenciju odnosno liječenje IMS. Naime ISKRA u svojim smjernicama iz 2009. kao alternativnu profilaksu za rekurentne IMS navodi proizvode brusnice dva puta na dan, intravaginalnu primjenu estrogena te intravaginalnu primjenu suspenzije laktobacila kao mjeru koja se trenutno istražuje dok se na iste ne osvrće u kasnijoj dopuni smjernica iz 2014. godine (2,4). S druge strane, smjernice Europskog urološkog društva iz 2024. godine navode snažnu preporuku za metenamin hipopurat i imunoaktivnu profilaksu rekurentnih IMS i slabu preporuku za primjerice proizvode brusnice i D-manozu i neke druge pristupe (1). Kao prvu liniju liječenja nekompliciranih IMS ISKRA predlaže nitrofurantoin ili fosfomicin od čega je samo fosfomicin mogao biti u potpunosti usklađen po pogledu jačine i duljine trajanja liječenja s dostupnim pakiranjima antibiotika na tržištu dok bi liječenje nitrofurantoinom neizbježno rezultiralo suviškom jedinica antimikrobnih lijekova. Od navedenih pet antibiotika kao alternativne opcije, svega je jedan bio usklađen, i to kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline koja je recentno znala biti i nedostupna zbog učestalih nestašica (137) dok bi liječenje bilo kojim od preporučenih cefalosporina rezultiralo suviškom jedinica antimikrobnih lijekova. U pogledu preporuka europskih smjernica, usklađen je bio samo fosfomicin. Opasnost prisutnosti „viška“ jedinica antibiotika nakon završenog liječenja je višestruka, primarno neprikladno korištenje u situacijama kada to nije indicirano (npr. virusne respiratorne infekcije) ili neprikladno odlaganje (bacanje u wc školjku gdje se nakon pročišćivanja otpadnih voda ponovno može naći u okolišu

ili u hrani). Na oba načina doprinosi se razvoju antibiotske rezistencije. Cilj upravljanja antimikrobnom rezistencijom je trostruki i uključuje provedbu specifičnih strategija. Prvi cilj je spriječiti liječenje asimptomatske bakteriurije; drugi cilj je spriječiti upotrebu fluorokinolona širokog spektra; a treći cilj je da se minimizira razvoj rezistencije pridržavajući se preporučenih ciklusa lijekova i doziranja (138).

Svjetska zdravstvena organizacija je identificirala antimikrobnu rezistenciju kao jedan od 10 vodećih izazova globalnog zdravlja. Upravljanje antimikrobnom rezistencijom (engl. *antimicrobial stewardship*) definira se kao koherentan set aktivnosti koje promiču prikladnu uporabu antimikrobnih lijekova i jedna je od osnovnih strategija u ograničavanju antimikrobne rezistencije. Primjerice u Francuskoj, gotovo 80 % sve antimikrobne terapije propisuje se nehospitaliziranim pacijentima, a otprilike 70 % na razini opće prakse. Urinarne infekcije su među vodećim indikacijama u obiteljskoj medicini za koje se propisuju antimikrobni lijekovi, a *Escherichia coli* je odgovorna za 70-95 % infekcija. Praćenje otpornosti patogena jedna je od strategija upravljanja antimikrobnom otpornošću, a redovito izvješćivanje o otpornosti na antibiotike prvog izbora može doprinijeti smanjenju propisivanja široko-spektralne terapije (139).

Postoji izravna povezanost količina propisanih antibiotika i rezistencije u niza organizama. Međutim odnos između konzumacije antibiotika i razvoja rezistencije može biti složen. Povezanost između konzumacije antibiotika i razvoja rezistencije na lokalnoj razini je jasno utvrđena, ali povezanost između smanjenja propisivanja i smanjenja rezistencije nije u ravnoteži. Rezistencija gram-pozitivnih organizama opada uvođenjem mjera upravljanjem antimikrobnom rezistencijom, ali za gram-negativne organizme uspjesi nisu tako konzistentni. Na razini pacijenta, pacijenti kojima je propisan antibiotik skloni su razviti rezistentne organizme i do 12 mjeseci nakon prestanka uzimanja antibiotika. Vrijeme potrebno za razvoj rezistencije obrnuto je proporcionalno količini datog antibiotika. Posljedično, ponovljene kure antibiotika i dulje liječenje pokazuju povećane stope rezistencije. Ponovljeno propisivanje antibiotika povećava dvostruko ili trostruko stope rezistencije *E. coli* u usporedbi sa slučajevima kada je liječenje uspješno sa samo jednom kurom antibiotika (140). Istraživanja potvrđuju da je liječenje antibioticima, dulje trajanje liječenja i opetovane antibiotske kure povezano s rezistencijom u *E. coli*. Naime, izgleda da uporaba fluorokinolona povećava izgleda za rezistentnu *E. coli* i do 19 puta (141). Osobito zabrinjava podatak da je prema istraživanju Tchesnokove i suradnika unatoč gotovo trostrukom padu propisivanja ciprofloksacina između 2015. i 2021. godine, stope *E. coli* otporne na ciprofloksacin u crijevima porasle su s 14,2 % na

19,8 % ($P = 0,004$). Smanjenje trenda propisivanja fluorokinolona bilo je popraćeno povećanjem stopa propisivanja treće generacije cefalosporina. Unatoč smanjenju propisivanja ciprofloksacina, cirkulacija otporne uropatogene *E. coli* u mikrobioti povećala se s porastom korezistencije na treću generaciju cefalosporina. Uzeti zajedno, rezultati studije sugeriraju da, dok povećana uporaba antibiotika kod bolesnika može dovesti do pojave rezistentnih izolata, potonji se mogu nastaviti širiti u zajednici čak i ako se smanji upotreba antibiotika. S druge strane, stalna razina cirkulacije rezistentnih bakterija u zajednici može dovesti do održive stope infekcija otpornih na antimikrobnu terapiju. Dakle, kako bi se smanjila stopa IMS otpornih na antibiotike, veći fokus treba staviti na kontrolu rezistentnih bakterija drugim pristupima (142).

Implementacija smjernica i provedba preporuka temeljem lokalnih podataka o otpornosti patogena temelj su svih programa upravljanja antimikrobnom rezistencijom, ne samo za IMS. Primjerice u Njemačkoj, usprkos preporučenim antibioticima prve linije, antibiotici druge linije, fluorokinoloni još uvijek se široko propisuju ženama za IMS i to u udjelu od 38 do 54 % dok su neantibiotske mjere liječenja rijetko preporučene od strane obiteljskih liječnika. Različite intervencije mogu pomoći u smanjenju ukupnog propisivanja antibiotika i smanjenja propisivanja antibiotika širokog spektra i antibiotika druge linije liječenja bez povećanja stope komplikacija za pacijente (143).

Premda je razvijen je cijeli niz smjernica utemeljenih na dokazima za upravljanje IMS, istraživanja pokazuju da je pridržavanje ovim smjernicama skromno. Slaba adherencija na smjernice može rezultirati poteškoćama u provođenju adekvatne profilaktičke terapije. Prema podacima iz literature, u samo 34 % nehospitaliziranih pacijenata je propisan adekvatni antibiotik za IMS u smislu doze i trajanja liječenja (144-146). Ponavljajuće infekcije bi trebale potaknuti preventivna ponašanja i terapije koja uključuju neantibiotske mjere. Preventivne mjere se predlažu u manje od 1 u 7 pacijenata koji iskuse ponavljajuće IMS. Simptomi su najčešći pokretač antibiotske terapije pa i ukoliko je urinokultura negativna, liječnici su skloni propisati antibiotik ako simptomi ukazuju na IMS. Iznenadni nastup simptoma snažnog nagona na mokrenje praćenog žarenjem ili pečenjem bez vaginalnog iscjetka sugerira IMS u 90 % slučajeva, međutim drugi simptomi koji mogu upućivati na cistitis bez ove specifične kombinacije simptoma u 50 % slučajeva nisu cistitis što vodi do pogrešne dijagnoze. Pokazano je da liječnici nerijetko imaju veći strah propuštene ili neliječene infekcije od straha od razvoja rezistentnog patogena ili propisivanja nepotrebnog antibiotika. Percepcija da je neliječena asimptomatska bakteriurija opasna je velika zaprjeka za učinkovito upravljanje antimikrobnom rezistencijom. Žene koje opetovano uzimaju antibiotike za bakterijemiju imaju veću učestalost

simptomatskog cistitisa, veću prevalenciju antibiotske rezistencije, veću incidenciju pijelonefritisa i smanjenu kvalitetu života u usporedbi sa ženama koje su primale placebo (145).

Pomoć u optimalnom propisivanju antibiotskog lijeka zaista može biti usklađenost po pogledu jačine i veličine pakiranja lijeka po pogledu trajanja liječenja. U ovom istraživanju, utvrđeno je da je ponekad i jačina lijeka neusklađena, a osobito za antibiotsku profilaksu rekurentnih IMS. Nepodudarnost dostupnih terapija i smjernica može imati široke implikacije. Prema jednom je istraživanju usklađenost propisivanja bila u skladu sa smjernicama za IMS od 60 % pri čemu je među propisanim preporučenim empirijskim antibioticima svega 68 % adekvatnog trajanja terapije. Dostupnost oralnog cefuroksima i ciprofloksacina u pakiranjima od 10 ili 14 olakšava propisivanje pakiranje za pet do sedam dana. Neka istraživanja su potvrdila veću usklađenost propisivanja sa smjernicama kada su na tržištu dostupne prikladne veličine pakiranja antibiotika (147).

Premda su općenito nacionalne i lokalne smjernice za liječenje IMS razvijene s ciljem optimiziranja antibiotskog liječenja i smanjenja antibiotske rezistencije, važno je istaknuti kako i odstupanje od smjernica ponekad može biti opravdano. Smjernice za liječenje ne mogu se uvijek i univerzalno primjenjivati na sve pacijente iz razloga kao što je postojanje alergija, intolerancija, lokalna osjetljivost i rezistencija patogena i komorbiditeti. Sukladno rezultatima provedenih istraživanja, u visoko rizičnih pacijenata smanjenja je adherencija kliničara na smjernice (148,149). Različite studije prijavljuju različite rezultate te se rasponi neprikladnog propisivanja kreću 50 do 89 % slučajeva za nekomplikiran IMS s neprikladnim trajanjem liječenja u 75 % slučajeva (150,151).

Prema istraživanju iz SAD-a koje je uključilo 2565 pacijenata liječenih za nekomplikirane IMS, najčešće je propisan nitrofurantoin (61 %), trimetoprim-sulfometoksazol (19 %) i ciprofloksacin (15 %). Više od trećine izolata (40,2 %) nije bilo osjetljivo na jedan ili više antibiotika koji se obično koriste u liječenju IMS. Dvije-trećine pacijenata je propisana adekvatna terapija (66,6 %). Osobe kojima je propisana neprikladna terapija najčešće zbog rezistentnih uzročnika su posljedično imale veće troškove liječenja (151). Povijesno kohortno istraživanje provedeno u Njemačkoj koje je promatralo usklađenost prakse propisivanja sa smjernicama u indikaciji nekomplikiranih IMS u žena obuhvatilo je 144645 slučajeva nekomplikiranih IMS i zaključilo da se u 64,6 % slučajeva terapija razlikovala od preporučene. IMS su uglavnom liječili obiteljski liječnici, i tu u 82,3 % slučajeva. Utvrđeno je i da su se specijalisti u većoj mjeri pridržavali smjernica u usporedbi s obiteljskim liječnicima. Liječnici različitih specijalnosti su uključeni u liječenje ponavljajućih IMS, uključujući liječnike

obiteljske medicine, interne medicine, urologe i ginekologe te oni pokazuju različite pristupe liječenju i različite stope usklađenosti prakse sa smjernicama ovisno o specijalnosti. Smjernica su se u spomenutom istraživanju u najvećoj mjeri pridržavali ginekolozi (59,7 %) dok su liječnici obiteljske medicine propisali preporučeno liječenje u 32 % slučajeva. Ohrabruje podatak da se tijekom perioda obuhvaćenog istraživanjem smanjila incidencija propisivanja antibiotika za nekomplikirane IMS. Neusklađeno propisivanje je češće opaženo za starije pacijente. Općenito je najčešće bio propisan fosfomicin i to u 30,4 % slučajeva (152).

Ima i svijetlih primjera, pa je tako primjerice u jednom nizozemskom istraživanju empirijska terapija propisana za 48 % pacijenata i to najčešće nitrofurantoin (36 %), fosfomicin (6 %) i trimetoprim (3 %). Čak 48,2 % pacijenata s pozitivnom urinokulturom nije primilo antibiotik, dok je 7 % onih u kojih nije mogla biti potvrđena IMS primilo antibiotik. Osobe koje su prijavile dva ili više simptoma češće su dobile antibiotik. U istom istraživanju utvrđeno je da svega 7 % pacijenata nije bilo liječeno sukladno smjernicama te da je u osoba u kojih je potvrđena *E. coli* (57 %) ona u 98 % slučajeva bila osjetljiva na primijenjeni antibiotik (149). Nadalje, u literaturi se opaža rastući trend propisivanja antimikrobne terapije u skladu sa smjernicama. Tako je primjerice u istraživanju trendova propisivanja u Bremenu u Njemačkoj u razdoblju od 2015. do 2019. godine bilo zabilježeno 102715 slučajeva IMS-a (78,5 % u žena). Najviše slučajeva u žena su dijagnosticirali obiteljski liječnici (52,2 %), zatim urolozi (20 %) pa ginekolozi (16,1 %) te je propisan antibiotik u 70,8 % slučajeva. Najčešće je propisan fluorokinolon (26,3 %) pa fosfomicin (16,1%) i trimetoprim/sulfometoksazol (14,2 %). Fluorokinolone su najčešće propisivali obiteljski liječnici i urolozi, dok su ginekolozi preferirali fosfomicin. Tijekom razdoblja promatranja udio propisanih fluorokinolona u žena se smanjio s 29,4 % na 8,7 % dok je opaženo rastuće propisivanje fosfomicina (s 13,8 % na 22,6 %). Stope propisivanja fluorokinolona za IMS variraju u različitim dijelovima Europe, pa tako iznose oko 14 % u Švicarskoj i 7 % u Švedskoj. Opažene su značajne razlike u propisivačkoj praksi i izboru antibiotika u odnosu na specijalnost liječnika (101). Prema istraživanju iz SAD-a koje je obuhvatilo 46 793 žene s nekomplikiranim IMS u sklopu zdravstvenog sustava vojske, utvrđena je usklađenost propisivanja sa smjernicama IDSA-a (engl. *Infectious Diseases Society of America*) od 91% uz razlike među specijalnostima. Najmanju usklađenost su imali ginekolozi i urolozi, a najveću liječnici obiteljske i interne medicine (153).

Većina infekcija zahtijeva antibiotsko liječenje empirijskom terapijom koja pokriva vjerojatne uzročnike prije nego su poznati rezultati laboratorija (ako oni uopće postoje). Empirijska antibiotska terapija treba biti učinkovita protiv većine mikroorganizama koji

uzrokuju infekciju. Ako je uzročnik otporan na primijenjenu empirijsku terapiju, infekcija može napredovati i dovesti do povećanog morbiditeta. Kad se napravi mikrobiološko testiranje, empirijsku terapiju se može zamijeniti ciljanom protiv uzročnika. Na regionalnim i nacionalnim razinama kontinuirano se prati otpornost uzročnika kako bi se potvrdilo da je predložena empirijska terapija za pojedinu infekciju još uvijek prikladna. Preporuke se publiciraju, najčešće kao nacionalne ili međunarodne smjernice, a temelje se na dostupnim dokazima i konsenzusima eksperata. Pri donošenju preporuka, u obzir se uzima nekoliko kriterija koji uključuju epidemiologiju, osjetljivost uzročnika, učinkovitost dostupnih antibiotskih opcija, težinu bolesti, nuspojave lijekova i cijenu (154).

U ovom radu nije razmatrana preporuka europskih smjernica za liječenjem kombinacijom trimetoprima i sulfametoksazola jer je to liječenje ostavljeno kao opcija samo kada udio otpornih izolata *E. coli* ne prelazi 20 %, dok je uvidom u podatke o otpornosti *E. coli* u RH utvrđeno da udio otpornih izolata prelazi i 25 % posto. Međutim, važno je uzeti u obzir kako su češće nego rjeđe, ove granice su arbitrarne i nemaju konkretno znanstveno uporište. Osim otpornosti patogena, u obzir se uzima i financijska isplativost primjene pojedine terapije pri različitim udjelima otpornih sojeva. Primjerice, studijama u Ujedinjenoj Kraljevini je utvrđeno da je financijski fosfomicin isplativiji kada prevalencija trimetoprim-rezistentne *E. coli* premaši 30 %, dok je nitrofurantoin isplativiji ako se udio rezistentne *E. coli* penje na preko 35 %. Štoviše, postavljeni pragovi mogu ovisiti o kriterijima koje autori smjernica smatraju relevantnima i izvorima podataka kojima su se koristili prilikom izrade smjernica (154,155).

Ovdje se otvara jedinstvena prilika za regulatore s obzirom na to da je većina antimikrobne terapije odobrena postupkom u kojem odobrenje daje nacionalna agencija za lijekove, odnosno HALMED. Infektivne su bolesti dinamične i razine otpornosti se mijenjaju tijekom vremena što može tražiti prilagodbu preporuka za empirijsku terapiju. Optimalno razdoblje za reviziju preporuka nije poznato te se ono temelji na prosudbi autora smjernica koji bi trebali pratiti jesu li smjernice još uvijek aktualne. Ponekad se uzimaju cut-off vrijednosti udjela otpornih sojeva (154). U tom pogledu, razdoblje revizije odobrenja od 5 godina može biti razdoblje u kojem se preporuke za liječenje i primjerice veličine pakiranja lijekova prilagođavaju lokalnim podacima otpornosti i nacionalnim, europskim ili drugim preporukama o liječenju. Uzimajući u obzir datiranost ISKRA smjernica, petogodišnje razdoblje se čini učestalijim intervalom revizije preporuka od sadašnjeg periodičkog publiciranja nacionalnih smjernica za liječenje IMS. Objedinjeno, preporuke o pogledu izbora terapije, pragu udjela

otpornih sojeva, cijeni lijeka i drugom bile bi onda predmet razmatranja prilikom odobrenja ili obnove odobrenja antimikrobnog lijeka te bi se na taj način barem dio odgovornosti za upravljanje antimikrobnom terapijom prebacio i na nositelja odobrenja i na regulatore. Kriterij bi onda mogao biti uniforman kompozitni kriterij i mogli bi se postaviti znanstveno utemeljeni i jasni kriteriji postavljanja praga udjela otpornih sojeva za svaki odobreni antimikrobni lijek, a ne bi ovisio o tumačenju autora smjernica.

Ovo je studija s jednim centrom, stoga rezultati ove studije možda neće biti lako generalizirati. Vrlo je malo vjerojatno, ali ne i nemoguće, da udio studentica s ograničenim računalnim vještinama nisu mogle biti uključene u studiju. Drugo ograničenje je to da ova studija nije mogla istražiti točna ponašanja žena jer se temeljila na anketama i samoprijavlivanju. Međutim, studija je bila anonimna pa ne očekujemo nikakvu pristranost u vezi ovoga. Za antibiotike je ključno promatrati njihov spektar i potencijal za povećanje otpora. Međutim, u ovoj studiji ispitivali smo samo žene anonimno bez uvida u njihove zdravstvene podatke tako da o njima nemamo podataka koji su antibiotici propisani za prevenciju i liječenje IMS. Moguće je da žene koje su doživjele IMS imale su veću vjerojatnost da će sudjelovati u ovoj studiji. Zbog broja dostupnih neantibiotskih preparata za liječenje i prevenciju IMS postoji mogućnost da svi nisu zastupljeni u anketnom upitniku. Ipak u upitniku su prisutni svi uvidom u literaturu najprimjenjiviji neantibiotski preparati. Nadalje u ovoj studiji u sklopu anketnog upitnika nisu postavljena pitanja o kroničnim bolestima i trudnoći te je moguće da među anonimnim ispitanicama postoje žene s kroničnim bolestima poput šećerne bolesti, imunodeficijencijom ili trudnoće. Osim slabosti anonimno ispunjavanje upitnika predstavlja i značajnu snagu ove studije. Naime u slučaju ispunjavanja ovog anketnog upitnika u prisutnosti ispitivača moguća je neistinitost podatka. Iz razloga srama ili straha od osuđivanja od strane ispitivača dobiveni podaci bi mogli biti neistiniti te na taj način dovodeći do pogrešnog uvida u stavove i ponašanja mladih žena. Na temelju rezultata ove studije zdravstveno radnici uključeni u liječenje žena (liječnici obiteljske medicine, internisti, infektolozi, urolozi, ljekarnici) IMS mogu uvidjeti potrebu isticanja ponašanja i navika koji pridonose sprječavanju nastanka IMS kao i ponašanja i navika kojih se potrebno pridržavati za vrijeme IMS. Nadalje potrebno je ići u korak s modernim dobom te bi bilo svrsishodno od strane stručnih društava ili ministarstva Zdravlja postaviti internetsku stranicu ili mobilnu aplikaciju na kojoj bi se moglo dobiti istinite, jasno objašnjene i ažurirane sukladno smjernicama upute za postupanje u prevenciji i liječenju IMS. Isto tako iz rezultata ove studije vidljivo je da je potrebno podignuti svijesti studentima

biomedicinskog usmjerenja za one neantibiotske mjere poput primjene brusnice, D-manoze i probiotika imaju kako je studijama pokazano sve značajniju ulogu u liječenju i prevenciji IMS.

6. ZAKLJUČCI

Zaključci ovog istraživanja su sljedeći:

1. Studentice Sveučilišta u Splitu pokazale su dobra opća znanja o infekcijama mokraćnog sustava
2. Studentice biomedicinskog usmjerenja pokazale su bolja znanja o antimikrobnom liječenju u odnosu na studentice nebiomedicinskog usmjerenja
3. Studentice nebiomedicinskog usmjerenja češće su koristile neantibiotske pripravke poput brusnice, d manoze i probiotika u odnosu na studentice biomedicinskog usmjerenja
4. Najčešći izvor informacija o liječenju infekcija mokraćnog sustava u obje skupine je bio internet
5. Analizom usklađenosti pakiranja lijekova sa ISKRA smjernica utvrđena usklađenost tek za jedan antibiotik prve linije – fosfomicin i jedan alternativni – koamoksiklav
6. Analizom usklađenosti pakiranja lijekova sa EUA smjericama usklađen bio samo fosfomicin.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Infekcije mokraćnog sustava spadaju među najučestalije infekcije. Do 14 puta su zastupljenije u žena poglavito mladih žena nego u muškaraca primarno zbog anatomske čimbenika (kratka mokraćna cijev, blizina anusa) a među ostalim čimbenicima koji doprinose pojačanoj prevalenciji IMS u mladih žena su seksualna aktivnost i uporaba higijenskih uložaka. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati stavove i znanja studentica Sveučilišta u Splitu biomedicinskog i nebiomedicinskog usmjerenja o infekcijama mokraćnog sustava. Nadalje, ovim istraživanjem je ispitana i usklađenost registriranih pakiranja lijekova u Hrvatskoj s nacionalnim i međunarodnim smjernicama za njihovu primjenu.

Ispitanici i postupci: Istraživanje stavova i znanja studentica biomedicinskog i nebiomedicinskog usmjerenja Sveučilišta u Splitu je ustrojeno kao presječno anketno istraživanje, a istraživanje podudarnosti registriranih antimikrobnih lijekova sa smjernicama za njihovu primjenu je pregledno. Anketno istraživanje je bilo anonimno, a sudjelovanje u istraživanju dragovoljno. Pakiranja lijekova registrirana u Hrvatskoj su uspoređena sa smjernicama Interdisciplinarne sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) i smjernicama za urološke infekcije Europskog društva za urologiju (EUA).

Rezultati: Ovo istraživanje obuhvatilo je ukupno 392 studentice upisane u akademsku godinu 2022./2023. na Sveučilištu u Splitu, od kojih je 243 (62,0%) s medijanom dobi od 22 godine (IQR 20,0–24,7 godina) pohađalo studij biomedicinskog usmjerenja, a 149 (38,0%) prosječne dobi od 24 godine (IQR 22,0–29,0 godina) pohađalo je studij nebiomedicinskog usmjerenja. Samo 22 (5,6%) žena smatralo je da ne mogu prepoznati UTI. Veći udio studenata biomedicine brisao se sprijeda prema natrag, dok je značajno više studenata koji nisu biomedicinskog usmjerenja odabralo pamučno donje rublje i izbjegavalo dnevne higijenske uloške u usporedbi sa studentima biomedicine. Čak 215 (54,8%) žena izjavilo je da je koristilo pripravke od brusnice. Studenti biomedicine pokazali su veću svijest o mogućoj rezistenciji na ponovljeno liječenje ($p = 0,002$) i bolje poznavanje mogućih interakcija antibiotika ($p < 0,001$). Analizom usklađenosti pakiranja lijekova sa smjernicama za njihovu primjenu u slučaju ISKRA smjernica utvrđena usklađenost tek za jedan antibiotik prve linije i jedan alternativni, dok je kod EUA smjernica usklađen bio samo fosfomicin.

Zaključci: Istraživanje je pokazalo da su studentice biomedicinskog usmjerenja imale bolja znanja o antimikrobnom liječenju IMS u odnosu na studentice nebiomedicinskog usmjerenja dok su studentice nebiomedicinskog usmjerenja češće su koristile neantibiotske pripravke poput brusnice, d manoze i probiotika. U slučaju ISKRA smjernica analizirajući njenu

usklađenost sa pakiranjima lijekova ista je utvrđena samo za fosfomicin i koamoksiklav dok je u slučaju EUA smjernica usklađen bio samo fosfomicin.

8. SUMMARY

Title: Behavior and attitudes of young women in treatment and prevention of urinary tract infections

Objectives: Urinary tract infections (UTIs) are among the most common infections. They are up to 14 times more common in women, especially young women, than in men primarily due to anatomical factors (short urethra, proximity to the anus), and among other factors that contribute to the increased prevalence of UTIs in young women are sexual activity and the use of sanitary pads. The aim of this research was to examine the attitudes and knowledge of biomedical and non-biomedical students at the University of Split about urinary tract infections. Furthermore, this research examined the compliance of registered pharmaceutical packaging in Croatia with national and international guidelines for their use.

Subjects and Methods: The study of the attitudes and knowledge of biomedical and non-biomedical students at the University of Split was structured as a cross-sectional survey, and the study of the compliance of registered antimicrobial drugs with the guidelines for their use is transparent. The survey was anonymous, and participation in the research was voluntary. The packages of medicines registered in Croatia were compared with the guidelines of the Interdisciplinary Section for the Control of Antibiotic Resistance (ISKRA) and the guidelines for urological infections of the European Association of Urology (EUA).

Results: This research included a total of 392 female students enrolled in the academic year 2022/2023. at the University of Split, of which 243 (62.0%) with a median age of 22 years (IQR 20.0–24.7 years) attended biomedical studies, and 149 (38.0%) with an average age of 24 years (IQR 22.0–29.0 years) attended a non-biomedical course. Only 22 (5.6%) women felt that they could not recognize a UTI. A greater proportion of biomedical students wiped from front to back, while significantly more non-biomedical students chose cotton underwear and avoided daily sanitary napkins compared to biomedical students. As many as 215 (54.8%) women stated that they used cranberry preparations. Biomedical students showed greater awareness of possible resistance to repeated treatment ($p = 0.002$) and better knowledge of possible antibiotic interactions ($p < 0.001$). An analysis of the compliance of the drug packaging with the guidelines for their use in the case of the ISKRA guidelines found accordance only for one first-line antibiotic and one alternative, while only fosfomycin was in accordance with the EUA guidelines

Conclusions: The research showed that female biomedical students had better knowledge about the antimicrobial treatment of IMS compared to non-biomedical students, while non-

biomedical students more often used non-antibiotic preparations such as cranberry, d mannose and probiotics. In the case of the ISKRA guidelines, analyzing its accordance with drug packaging, the same was determined only for fosfomicin and coamoxiclav, while in the case of the EUA guidelines, only fosfomicin was compliant.

9. LITERATURA

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
2. Skerk V, Tambić Andrasević AT, Andrasević S, Susić E, Dzepina AM, Madarić V i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava--hrvatske nacionalne smjernice. *Lijec Vjesn.* 2009;131:105-18.
3. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182:1177-82.
4. Skrek V, Tambić Andrasević AT, Susić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih. *Cro J Infect.* 2014;34:177-81.
5. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Uncomplicated Urinary Tract Infections. [pristupljeno: 30. studenog 2023.]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>
6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13:269-84.
7. Kalas V, Hibbing ME, Maddirala AR, Chugani R, Pinkner JS, Mydock-McGrane LK i sur. Structure-based discovery of glycomimetic FmlH ligands as inhibitors of bacterial adhesion during urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:E2819-E2828.
8. Jarvis C, Han Z, Kalas V, Klein R, Pinkner JS, Ford B i sur. Antivirulence Isoquinolone Mannosides: Optimization of the Biaryl Aglycone for FimH Lectin Binding Affinity and Efficacy in the Treatment of Chronic UTI. *ChemMedChem.* 2016;11:367-73.
9. Khandelwal P, Abraham SN, Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297:F1477-1501.
10. Jhang JF, Ho HC, Jiang YH, Lee CL, Hsu YH, Kuo HC. Electron microscopic characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and their association with clinical condition. *PLoS One.* 2018;13:e0198816.
11. Wu XR, Kong XP, Pellicer A, Kreibich G, Sun TT. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int.* 2009;75:1153-65.

12. Carpenter AR, Becknell MB, Ching CB, Cuaresma EJ, Chen X, Hains D S i sur. Uroplakin 1b is critical in urinary tract development and urothelial differentiation and homeostasis. *Kidney Int.* 2016;89:612-24.
13. Zhou G, Mo WJ, Sebbel P, Min G, Neubert TA, Glockshuber R i sur. Uroplakin Ia is the urothelial receptor for uropathogenic *Escherichia coli*: evidence from in vitro FimH binding. *J Cell Sci.* 2001;114:4095-103.
14. Lupo F, Ingersoll MA, Pineda MA. The glycobiology of uropathogenic *E. coli* infection: the sweet and bitter role of sugars in urinary tract immunity. *Immunology.* 2021;164:3-14.
15. Ipe DS, Horton E, Ulett GC. The Basics of Bacteriuria: Strategies of Microbes for Persistence in Urine. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:14.
16. Floege J, Boddeker M, Stolte H, Koch KM. Urinary IgA, secretory IgA and secretory component in women with recurrent urinary tract infections. *Nephron.* 1990;56:50-55.
17. Mazaheri M. Serum Interleukin-6 and Interleukin-8 are Sensitive Markers for Early Detection of Pyelonephritis and Its Prevention to Progression to Chronic Kidney Disease. *Int J Prev Med.* 2021;12:2.
18. Patras KA, Coady A, Olson J, Ali SR, RamachandraRao SP, Kumar S i sur. Tamm-Horsfall glycoprotein engages human Siglec-9 to modulate neutrophil activation in the urinary tract. *Immunol Cell Biol.* 2017;95:960-5.
19. Darisipudi MN, Thomasova D, Mulay SR, Brech D, Noessner E, Liapis H i sur. Uromodulin triggers IL-1beta-dependent innate immunity via the NLRP3 inflammasome. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1783-9.
20. Raffi HS, Bates JM, Jr., Laszik Z, Kumar S. Tamm-horsfall protein protects against urinary tract infection by *proteus mirabilis*. *J Urol.* 2009;181:2332-8.
21. Raffi HS, Bates JM, Flournoy DJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein facilitates catheter associated urinary tract infection. *BMC Res Notes.* 2012;5:532.
22. Harjai K, Mittal R, Chhibber S, Sharma S. Contribution of Tamm-Horsfall protein to virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in urinary tract infection. *Microbes Infect.* 2005;7:132-7.

23. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2017;129:242-58.
24. Choong FX, Antypas H, Richter-Dahlfors A. Integrated Pathophysiology of Pyelonephritis. *Microbiol Spectr.* 2015;3.
25. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643-54.
26. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:367-94.
27. Kunin CM, McCormack RC. An epidemiologic study of bacteriuria and blood pressure among nuns and working women. *N Engl J Med.* 1968;278:635-42.
28. Kass EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Intern Med.* 1962;56:46-53.
29. Takala J, Jousimies H, Sievers K. Screening for and treatment of bacteriuria in a middle-aged female population. I. The prevalence of bacteriuria, urinary tract infections under treatment and symptoms of urinary tract infections in the Sakyla-Koylio project. *Acta Med Scand.* 1977;202:69-73.
30. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, Hoepelman AI. Is a second urine specimen necessary for the diagnosis of asymptomatic bacteriuria? *Clin Infect Dis.* 2000;31:E3-4.
31. Nicolle L E. Asymptomatic Bacteriuria and Bacterial Interference. *Microbiol Spectr.* 2015;3.
32. Gronberg-Hernandez J, Sunden F, Connolly J, Svanborg C, Wullt B. Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria. *PLoS One.* 2011;6:e28289.
33. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K i sur. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 2000;343:992-7.
34. Hawn TR, Scholes D, Wang H, Li SS, Stapleton AE, Janer M i sur. Genetic variation of the human urinary tract innate immune response and asymptomatic bacteriuria in women. *PLoS One.* 2009;4:e8300.

35. Klemm P, Roos V, Ulett GC, Svanborg C, Schembri MA. Molecular characterization of the *Escherichia coli* asymptomatic bacteriuria strain 83972: the taming of a pathogen. *Infect Immun*. 2006;74:781-5.
36. Roos V, Schembri MA, Ulett GC, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 carries mutations in the *foc* locus and is unable to express F1C fimbriae. *Microbiology (Reading)*. 2006;152:1799-1806.
37. Tencer J. Asymptomatic bacteriuria--a long-term study. *Scand J Urol Nephrol*. 1988;22:31-4.
38. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Collet JT, Schneeberger PM i sur. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2001;161:1421-7.
39. Savage WE, Hajj SN, Kass EH. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 1967;46:385-407.
40. Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;111:441-62.
41. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins J C, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol*. 1989;73:576-82.
42. Roberts A P, Robinson R E, Beard R W. Some factors affecting bacterial colony counts in urinary infection. *Br Med J*. 1967;1:400-3.
43. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy - Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:593-608.
44. Widmer M, Gulmezoglu A M, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD000491.
45. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G i sur. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113:339-45.

46. Whalley PJ, Cunningham FG. Short-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1977;49:262-5.
47. Grabe M. Antimicrobial agents in transurethral prostatic resection. *J Urol.* 1987;138:245-52.
48. Grabe M. Antibiotic prophylaxis in urological surgery, a European viewpoint. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38 Suppl:58-63.
49. Alangaden G. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Curr Infect Dis Rep.* 2007;9:475-9.
50. El Amari EB, Hadaya K, Buhler L, Berney T, Rohner P, Martin P Y i sur. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:4109-14.
51. Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R i sur. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:710-8.
52. Smith HS, Hughes JP, Hooton TM, Roberts P, Scholes D, Stergachis A i sur. Antecedent antimicrobial use increases the risk of uncomplicated cystitis in young women. *Clin Infect Dis.* 1997;25:63-8.
53. Reid G, Howard J, Gan BS. Can bacterial interference prevent infection? *Trends Microbiol.* 2001;9:424-8.
54. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C, Donovan WH, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1531-4.
55. Gautam S, Shrestha R, Ghani MR, Ali MM, Kc M, Elfert YA i sur. Efficacy and safety of different therapies of non-steroidal anti-inflammatory drugs against antibiotic monotherapy in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection: A systematic review. *SAGE Open Med.* 2022;10:20503121221122392.
56. Vincent YM, Frachon A, Buffeteau C, Conort G. Construction of a patient decision aid for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in primary care. *BMC Fam Pract.* 2021;22:26.

57. Finley CR, Falk J, Korownyk CS. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection. *Can Fam Physician*. 2022;68:896.
58. Pothoven R. Management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Drug Target Insights*. 2023;17:126-37.
59. Wagenlehner F, Nicolle L, Bartoletti R, Gales AC, Grigoryan L, Huang H i sur. A global perspective on improving patient care in uncomplicated urinary tract infection: expert consensus and practical guidance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;28:18-29.
60. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol*. 2016;7:1936.
61. Curtiss N, Balachandran A, Krska L, Peppiatt-Wildman C, Wildman S, Duckett J. Age, menopausal status and the bladder microbiome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:126-9.
62. Jiang X, Borkum T, Shprits S, Boen J, Arshavsky-Graham S, Rofman B i sur. Accurate Prediction of Antimicrobial Susceptibility for Point-of-Care Testing of Urine in Less than 90 Minutes via iPRISM Cassettes. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10:e2303285.
63. Abdullatif VA, Sur RL, Eshaghian E, Gaura KA, Goldman B, Panchatsharam PK i sur. Efficacy of Probiotics as Prophylaxis for Urinary Tract Infections in Premenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13:e18843.
64. Weng X, Liu Y, Hu H, Wang M, Huang X. Changes of microbiota level in urinary tract infections: A meta-analysis. *Open Med (Wars)*. 2023;18:20230702.
65. de Llano DG, Arroyo A, Cardenas N, Rodriguez JM, Moreno-Arribas MV, Bartolome B. Strain-specific inhibition of the adherence of uropathogenic bacteria to bladder cells by probiotic *Lactobacillus* spp. *Pathog Dis*. 2017;75.
66. Sturov N V, Popov S V, Zhukov V A, Lyapunova T V, Rusanova E I, Kobylyanu G N. Intestinal Microbiota Correction in the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infection. *Turk J Urol*. 2022;48:406-14.
67. Caglioti C, Iannitti R, Ceccarelli G, Selan L, Artini M, Papa R i sur. Cranberry/Chondroitin Sulfate Co-precipitate as a New Method for Controlling Urinary Tract Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12:1053.

68. Chen YC, Lee WC, Chuang YC. Emerging Non-Antibiotic Options Targeting Uropathogenic Mechanisms for Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Int J Mol Sci.* 2023;24:7055.
69. Konesan J, Liu L, Mansfield K J. The Clinical Trial Outcomes of Cranberry, D-Mannose and NSAIDs in the Prevention or Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review. *Pathogens.* 2022;11:1471.
70. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322:1571.
71. Maisto M, Iannuzzo F, Novellino E, Schiano E, Piccolo V, Tenore GC. Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Int J Mol Sci.* 2023;24:3277.
72. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J i sur. Are High Proanthocyanidins Key to Cranberry Efficacy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection? *Phytother Res.* 2015;29:1559-1567.
73. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:389-95.
74. Efros M, Bromberg W, Cossu L, Nakeleski E, Katz AE. Novel concentrated cranberry liquid blend, UTI-STAT with Proantinox, might help prevent recurrent urinary tract infections in women. *Urology.* 2010;76:841-5.
75. De Nunzio C, Bartoletti R, Tubaro A, Simonato A, Ficarra V. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Uncomplicated Cystitis: State of the Art and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel).* 2021;10:373.
76. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1:S96-101.
77. Kranjcec B, Papes D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32:79-84.

78. Gilbert D, Gautam A, Tabernacki T, Rhodes S, McNamara M, Banik S i sur. Rates of Urinary Tract Infection in Transgender Women Postvaginoplasty vs Cisgender Women: A Retrospective Cohort Study in a Large US Health Network. *Urology*. 2024;188:150-5.
79. Sher EK, Dzidic-Krivic A, Sesar A, Farhat EK, Celikovic A, Beca-Zeco M i sur. Current state and novel outlook on prevention and treatment of rising antibiotic resistance in urinary tract infections. *Pharmacol Ther*. 2024;261:108688.
80. Teglbraender-Bjergkvist S, Siersma V, Holm A. Severity and Bothersomeness of Urinary Tract Infection Symptoms in Women before and after Menopause. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12:1148.
81. Thomas-White K, Navarro P, Wever F, King L, Dillard LR, Krapf J. Psychosocial impact of recurrent urogenital infections: a review. *Womens Health (Lond)*. 2023;19:17455057231216537.
82. Yun Z, Powell D, Mulgirigama A, Miyazaki J. The emotional impact of uncomplicated urinary tract infections in women in China and Japan: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2024;24:94.
83. Kornfalt Isberg H, Hedin K, Melander E, Molstad S, Beckman A. Uncomplicated urinary tract infection in primary health care: presentation and clinical outcome. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53:94-101.
84. Jo SB, Kim HJ, Ahn ST, Oh MM. Level of Anxiety Shows a Positive Correlation With the Frequency of Acute Cystitis Recurrence in Women. *Int Neurourol J*. 2024;28:156-61.
85. Sanyaolu L N, Hayes C V, Lecky D M, Ahmed H, Cannings-John R, Weightman A i sur. Patients' and Healthcare Professionals' Experiences and Views of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Qualitative Evidence Synthesis and Meta-Ethnography. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12:434.
86. Naber KG, Tiran-Saucedo J, Wagenlehner FME. Psychosocial burden of recurrent uncomplicated urinary tract infections. *GMS Infect Dis*. 2022;10:Doc01.
87. Gonzalez G, Vaculik K, Khalil C, Zektser Y, Arnold C, Almario CV i sur. Using Large-scale Social Media Analytics to Understand Patient Perspectives About Urinary Tract Infections: Thematic Analysis. *J Med Internet Res*. 2022;24:e26781.

88. Irving G, Miller D, Robinson A, Reynolds S, Copas AJ. Psychological factors associated with recurrent vaginal candidiasis: a preliminary study. *Sex Transm Infect.* 1998;74:334-8.
89. Dickson K, Zhou J, Lehmann C. Lower Urinary Tract Inflammation and Infection: Key Microbiological and Immunological Aspects. *J Clin Med.* 2024;13:315.
90. Mondal S, Noori M T, Pal D K. Sexual dysfunction in female patients of reproductive age group with recurrent urinary tract infection-a cross-sectional study. *AJOG Glob Rep.* 2022;2:100083.
91. Mestrovic T, Ikuta KS, Swetschinski L, Gray A, Robles Aguilar G, Han C i sur. The burden of bacterial antimicrobial resistance in Croatia in 2019: a country-level systematic analysis. *Croat Med J.* 2023;64:272-83.
92. Bedenic B, Mestrovic T. Mechanisms of Resistance in Gram-Negative Urinary Pathogens: From Country-Specific Molecular Insights to Global Clinical Relevance. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:800.
93. Krilanovic M, Tomic-Paradzic M, Mestrovic T, Beader N, Herljevic Z, Conzemius R i sur. Extended-spectrum beta-lactamases and plasmid diversity in urinary isolates of *Escherichia coli* in Croatia: a nation-wide, multicentric, retrospective study. *Folia Microbiol (Praha).* 2020;65:649-67.
94. Godijk NG, McDonald SA, Altorf-van der Kuil W, Schoffelen AF, Franz E, Bootsma MCJ. New methodology to assess the excess burden of antibiotic resistance using country-specific parameters: a case study regarding *E. coli* urinary tract infections. *BMJ Open.* 2023;13:e064335.
95. Zemdegs J, Iroz A, Vecchio M, Roze S, Lotan Y. Water intake and recurrent urinary tract infections prevention: economic impact analysis in seven countries. *Bmc Health Services Research.* 2023;23:1197.
96. Lelie-van der Zande R, Koster E S, Teichert M, Bouvy M L. Womens' self-management skills for prevention and treatment of recurring urinary tract infection. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14289.
97. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova [pristupljeno 27. prosinca 2021.] Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>.

98. Ljekarna Splitsko-dalmatinske županije. Webshop. [pristupljeno 27. prosinca 2023.] Dostupno na: <https://shop.ljekarnasdz.hr/urinarni-trakt>.
99. SurveyMonkey. Sample size calculator. [pristupljeno 27. siječnja 2023.] Dostupno na: <https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator>.
100. Tambić A, Andrašević LŽ, Obrovac M, Hunjak B, Babić-Erceg A, Unukić T i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2022.g.: Hrvatska akademija medicinskih znanosti; 2023; [pristupljeno 17. siječnja 2024.] Dostupno na: https://iskra.bfm.hr/wp-content/uploads/2024/02/Knjiga_2022_2_za-web.pdf.
101. Schmiemann G, Kranz J, Mandraka F, Schubert S, Wagenlehner F, Gagyor I. The Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;121:373-82.
102. Alghoraibi H, Asidan A, Aljawaied R, Almukhayzim R, Alsaydan A, Alamer E i sur. Recurrent Urinary Tract Infection in Adult Patients, Risk Factors, and Efficacy of Low Dose Prophylactic Antibiotics Therapy. *J Epidemiol Glob Health.* 2023;13:200-11.
103. Gaybullaev A A, Abdurizaev A A, Gaybullaev O A. [A prevalence and risk factors for development of urinary tract infections in women of reproductive age]. *Urologiia.* 2020:46-9.
104. Das P, Baker KK, Dutta A, Swain T, Sahoo S, Das B S i sur. Menstrual Hygiene Practices, WASH Access and the Risk of Urogenital Infection in Women from Odisha, India. *PLoS One.* 2015;10:e0130777.
105. Larsen EB, Fahnoe CL, Jensen PE, Gregersen M. Absorbent incontinence pad use and the association with urinary tract infection and frailty: A retrospective cohort study. *Int J Nurs Stud Adv.* 2023;5:100131.
106. Wynn J, Homewood D, Tse V, Fong E, Roberts MJ, Chung E i sur. What to do about recurrent urinary tract infections: A review of evidence behind emerging therapies. *Aust J Gen Pract.* 2024;53:265-73.
107. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I i sur. Effect of Increased Daily Water Intake in Premenopausal Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1509-15.

108. Melnyk AI, Meckes N, Zyczynski HM, Grosse PJ, Guirguis M, Bradley MS. Antibiotic utilization and symptom improvement in a retrospective cohort of women with urinary tract infection symptoms. *Int Urogynecol J.* 2024;35:355-61.
109. van Horrik T, Laan BJ, van Seben R, Rodenburg G, Heeregrave EJ, Geerlings SE. Shared decision making for women with uncomplicated Cystitis in Primary Care in the Netherlands: a qualitative interview study. *BMC Prim Care.* 2022;23:259.
110. Cox S, Vleeming M, Giorgi W, Dinant GJ, Cals J, de Bont E. Patients' Experiences, Expectations, Motivations, and Perspectives around Urinary Tract Infection Care in General Practice: A Qualitative Interview Study. *Antibiotics (Basel).* 2023;12:241.
111. Jensen MLV, Siersma V, Soes LM, Nicolaisdottir D, Bjerrum L, Holzknecht BJ. Prior Antibiotic Use Increases Risk of Urinary Tract Infections Caused by Resistant *Escherichia coli* among Elderly in Primary Care: A Case-Control Study. *Antibiotics (Basel).* 2022;11:1382.
112. Witteman L, van Wietmarschen H A, van der Werf E T. Complementary Medicine and Self-Care Strategies in Women with (Recurrent) Urinary Tract and Vaginal Infections: A Cross-Sectional Study on Use and Perceived Effectiveness in The Netherlands. *Antibiotics (Basel).* 2021;10:250.
113. Nasrollahian S, Moradi F, Hadi N, Ranjbar S, Ranjbar R. An update on alternative therapy for *Escherichia coli* causing urinary tract infections; a narrative review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2024;46:104075.
114. Gonzalez de Llano D, Roldan M, Taladrid D, Relano de la Guia E, Moreno-Arribas M V, Bartolome B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: New Findings Related to the Integrity and Functionality of Intestinal and Urinary Barriers. *J Agric Food Chem.* 2024;72:10328-38.
115. Gbinigie OA, Spencer EA, Heneghan CJ, Lee JJ, Butler CC. Cranberry Extract for Symptoms of Acute, Uncomplicated Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2020;10:12.
116. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM i sur. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med.* 2011;171:1270-78.

117. Xia JY, Yang C, Xu DF, Xia H, Yang LG, Sun GJ. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0256992.
118. Young J, Allan G M, Thomas B S. Cranberries for prevention of UTIs. *Can Fam Physician*. 2024;70:328.
119. Guven O, Sayilan S, Tataroglu O, Hokenek NM, Keles DV. Antibiotic versus cranberry in the treatment of uncomplicated urinary infection: a randomized controlled trial. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023;70:e20230799.
120. Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, Derrig LH, Schild AL, Gupta K. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1434-42.
121. Crocetto F, Balsamo R, Amicuzi U, De Luca L, Falcone A, Mirto BF i sur. Novel Key Ingredients in Urinary Tract Health-The Role of D-mannose, Chondroitin Sulphate, Hyaluronic Acid, and N-acetylcysteine in Urinary Tract Infections (Uroial PLUS((R))). *Nutrients*. 2023;15:3573.
122. Koradia P, Kapadia S, Trivedi Y, Chanchu G, Harper A. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:733-40.
123. Konesan J, Wang J, Moore KH, Mansfield KJ, Liu L. Cranberry, but not D-mannose and ibuprofen, prevents against uropathogenic *Escherichia coli*-induced cell damage and cell death in MDCK cells. *Front Microbiol*. 2023;14:1319785.
124. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4:CD001321.
125. Hayward G, Mort S, Hay AD, Moore M, Thomas NPB, Cook J i sur. d-Mannose for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection Among Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184:619-28.
126. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:265.

127. Cooper TE, Teng C, Howell M, Teixeira-Pinto A, Jaure A, Wong G. D-mannose for preventing and treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8:CD013608.
128. Gagyor I, Hummers E, Schmiemann G, Friede T, Pfeiffer S, Afshar K i sur. Herbal treatment with uva ursi extract versus fosfomycin in women with uncomplicated urinary tract infection in primary care: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1441-47.
129. Butler DSC, Wagenlehner F, Holler M, Abramov-Sommariva D, Steindl H, Naber K G. Phytotherapy (BNO 1045) of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women Normalizes Local Host Responses. *Urol Int.* 2023;107:778-84.
130. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Holler M, Steindl H, Naber KG. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int.* 2018;101:327-36.
131. Wawrysiuk S, Rechberger T, Kubik-Komar A, Kolodynska A, Naber K, Miotla P. Postoperative Prevention of Urinary Tract Infections in Patients after Urogynecological Surgeries-Nonantibiotic Herbal (Canephron) versus Antibiotic Prophylaxis (Fosfomycin Trometamol): A Parallel-Group, Randomized, Noninferiority Experimental Trial. *Pathogens.* 2022;12:27.
132. Neugent ML, Kumar A, Hulyalkar NV, Lutz KC, Nguyen VH, Fuentes JL i sur. Recurrent urinary tract infection and estrogen shape the taxonomic ecology and function of the postmenopausal urogenital microbiome. *Cell Rep Med.* 2022;3:100753.
133. Dominoni M, Scatigno AL, La Verde M, Bogliolo S, Melito C, Gritti A i sur. Microbiota Ecosystem in Recurrent Cystitis and the Immunological Microenvironment of Urothelium. *Healthcare (Basel).* 2023;11:525.
134. Sadahira T, Wada K, Araki M, Mitsuhashi R, Yamamoto M, Maruyama Y i sur. Efficacy of Lactobacillus vaginal suppositories for the prevention of recurrent cystitis: A phase II clinical trial. *Int J Urol.* 2021;28:1026-31.
135. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beuerman D, Poehner R i sur. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora:

randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;35:131-34.

136. Shoureshi PS, Niino C, Eilber KS. Can vaginal lactobacillus suppositories help reduce urinary tract infections? *Int Urogynecol J.* 2023;34:2713-18.

137. HALMED. Nestašice lijekova. 2024. Dostupno na: https://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Nestasice-lijekova-tablica-za-objavu-WEB.pdf

138. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens.* 2023;12:623.

139. Simon M, Fougnot S, De Monchy P, Duda A, Thilly N, Pulcini C. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility testing results for urinary tract infections in the outpatient setting: a prospective controlled before-after intervention study. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29:897-903.

140. McCowan C, Bakhshi A, McConnachie A, Malcolm W, Barry S J, Santiago V H i sur. E. coli bacteraemia and antimicrobial resistance following antimicrobial prescribing for urinary tract infection in the community. *BMC Infect Dis.* 2022;22:805.

141. Smit CCH, Lambert M, Rogers K, Djordjevic SP, Van Oijen AM, Keighley C i sur. One Health Determinants of Escherichia coli Antimicrobial Resistance in Humans in the Community: An Umbrella Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24:17204.

142. Tchesnokova V, Larson L, Basova I, Sledneva Y, Choudhury D, Solyanik T i sur. Increase in the community circulation of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli despite reduction in antibiotic prescriptions. *Commun Med (Lond).* 2023;3:110.

143. Schmiemann G, Greser A, Maun A, Bleidorn J, Schuster A, Miljukov O i sur. Effects of a multimodal intervention in primary care to reduce second line antibiotic prescriptions for urinary tract infections in women: parallel, cluster randomised, controlled trial. *BMJ.* 2023;383:e076305.

144. Chardavoyne P C, Kasmire K E. Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Urinary Tract Infections. *West J Emerg Med.* 2020;21:633-39.

145. Park J, Torosis M, Kim JH, Ackerman AL. U.S. primary care physician perceptions on barriers to providing guideline-driven care for UTI and recurrent UTI: a qualitative study. *BMC Prim Care*. 2024;25:234.
146. Clark AW, Durkin MJ, Olsen MA, Keller M, Ma Y, O'Neil CA i sur. Rural-urban differences in antibiotic prescribing for uncomplicated urinary tract infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42:1437-44.
147. Owusu H, Thekkur P, Ashubwe-Jalemba J, Hedidor GK, Corquaye O, Aggor A i sur. Compliance to Guidelines in Prescribing Empirical Antibiotics for Individuals with Uncomplicated Urinary Tract Infection in a Primary Health Facility of Ghana, 2019-2021. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:12413.
148. Ganzeboom KMJ, Uijen AA, Teunissen D, Assendelft WJJ, Peters HJG, Hautvast JL Ai sur. Urine cultures and antibiotics for urinary tract infections in Dutch general practice. *Prim Health Care Res Dev*. 2018;20:e41.
149. van Driel AA, Mulder M, Stobberingh EE, Verbon A. Adherence to and usefulness of the national treatment guideline for urinary tract infections (UTI) in a risk area. *BMC Prim Care*. 2022;23:224.
150. Durkin MJ, Keller M, Butler AM, Kwon JH, Dubberke ER, Miller AC i sur. An Assessment of Inappropriate Antibiotic Use and Guideline Adherence for Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:ofy198.
151. Shafrin J, Marijam A, Joshi AV, Mitrani-Gold FS, Everson K, Tuly R i sur. Impact of suboptimal or inappropriate treatment on healthcare resource use and cost among patients with uncomplicated urinary tract infection: an analysis of integrated delivery network electronic health records. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11:133.
152. Krinner A, Schultze M, Marijam A, Pignot M, Kossack N, Mitrani-Gold FS i sur. Treatment Patterns and Adherence to Guidelines for Uncomplicated Urinary Tract Infection in Germany: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2024;13:1487-1500.
153. Kikuchi JY, Banaag A, Koehlmoos TP. Antibiotic Prescribing Patterns and Guideline Concordance for Uncomplicated Urinary Tract Infections Among Adult Women in the US Military Health System. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2225730.

154. Auzin A, Spits M, Tacconelli E, Rodriguez-Bano J, Hulscher M, Adang E i sur. What is the evidence base of used aggregated antibiotic resistance percentages to change empirical antibiotic treatment? A scoping review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:928-35.
155. Sadler S, Holmes M, Ren S, Holden S, Jha S, Thokala P. Cost-effectiveness of antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in women: a comparison of four antibiotics. *BJGP Open.* 2017;1:bjgpopen17X101097.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Ivan Jerković

Datum rođenja:

Adresa stanovanja:

Kontakt:

E-mail: ijerkovic64@gmail.com

OBRAZOVANJE

2021. –2024. poslijediplomski doktorski studij „Biologija novotvorina“, Medicinski fakultet u Splitu

2005. – 2011. Doktor medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

2001. – 2005. Srednja medicinska škola Split, smjer fizioterapeut

1993. – 2001. Osnovna škola Majstora Radovana, Trogir

RADNO ISKUSTVO

2023. – Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za intenzivnu medicinu s kliničkom farmakologijom, subspecijalizacija nefrologija KBC Split, Split

2020. – Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, naslovni asistent

2020. – Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za intenzivnu medicinu s kliničkom farmakologijom, specijalist opće interne medicine KBC Split, Split

2014 – 2020. Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za intenzivnu medicinu s kliničkom farmakologijom, KBC Split, Split

2013. – 2014. Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije, liječnik u timu 1

2012. – 2013. jednogodišnji pripravnički staž za doktora medicine (KBC „Split“, Split)

NASTAVNA AKTIVNOST

2020. – Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Splitu

2017. – Katedra za medicinsku propedeutiku - vježbe

2016. – 2017. Izborni predmet: Racionalno propisivanje lijekova - vježbe

NAGRADE I PRIZNANJA

2011. Dekanova nagrada

STRANI JEZICI

engleski jezik (napredno)

PUBLIKACIJE

1. Jerković I, Bukić J, Leskur D, Šešelja Perišin A, Rušić D, Božić J, Žuvela T, Vuko S, Vuković J, Modun D. Young Women's Attitudes and Behaviors in Treatment and Prevention of UTIs: Are Biomedical Students at an Advantage? *Antibiotics (Basel)* 2023 ;12:1107.
2. Mikacic M, Ilic Begovic T, Jerkovic I, Maras Batinic M, Kovacic V. Severe rhabdomyolysis after exertional heat stroke treated with a hemoadsorber CytoSorb: lesson for the clinical nephrologist®. *J Nephrol.* 2024;37:1379-82.
3. Mikacic M, Ilic Begovic T, Jerkovic I, Maras M, Kovacic, V. Hemoadsorption with CytoSorb® for treatment of severe rhabdomyolysis after exertional heat stroke: A Case

Report. International Conference on Extracorporeal Organ Support. Zagreb; 2023. str. 1-1

4. Akrapovic Olic I, Jerkovic I, Kovacic V, Radic M. Severe Gram-negative Sepsis During Guselkumab Treatment for Psoriasis – A Case Report. *Indian J Crit Care Med: ABSTRACTS CRITICARE – IJCCM2023*. 2023. str. 18-18. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24411.23
5. Jerković I, Kovacic V, Ticinovic Kurir Tina. Serum catestatin is correlated with clinical parameters in non-critical COVID-19 patients. 42nd International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine. *Critical Care*. 2023;27(S1) str. 126.
6. Kovacic V, Kvartuc L, Mikacic M, Jerkovic I, Begovic, Ilic T, Maras M, Nazlic J. Clinical and demographic features with outcome predictors of adult patients with acute intoxication admitted to a medical intensive care unit in the Mediterranean part of Croatia. *Toxicol Res (Camb)*. 2023;12:626-34.
7. Jerkovic I, Kovacic V, Ticinovic Kurir T, Bozic J, Tandara L. Serum Catestatin Level as a Stratification Assessment Tool in Non-Critical COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:1136.
8. Jerković I, Šešelja Perišin A, Bukić J, Leskur D, Božić J, Modun D, Vuković J, Rušić D. Registered drug packs of antimicrobials and treatment guidelines for prostatitis: are they in accordance? *Healthcare (Basel)*. 2022;10:1158.
9. Jerković I, Mizdrak M, Borovac JA, Božić J, Kovačić V, Tičinović Kurir T. COVID-19 pneumonia and disease severity in patients hospitalized during the first pandemic wave at University Hospital Centre Split: cardiovascular biomarkers strongly correlate with risk of poor outcomes. // *Cardiologia Croatica*. 2021;16:76-7.
10. Mizdrak M, Mayer A, Jerković I, Mizdrak I, Tičinović Kurir Tina. Characteristics of COVID-19 Infection among - Nursing Home Residents – A Cross Sectional Study from Croatia. *Collegium antropologicum*. 2020;44:219-27.

11.DODATAK I

11.1. Anketni upitnik

UPITNIK

Žene generativne dobi i infekcije mokraćnog sustava (IMS)

Poštovana,

Molimo Vas da prihvatite sudjelovanje u ovom anketnom istraživanju za potrebe izrade doktorskog rada. Upitnikom se procjenjuju Vaše znanje, stavovi i navike povezane s infekcijama mokraćnog sustava. Istraživanje je anonimno, Vaši će se osobni podatci obrađivati elektronički, a istraživači će se pridržavati interne procedure za zaštitu osobnih podataka. Napominjemo da će se sve informacije koje nam pružite koristiti isključivo u navedene znanstveno-istraživačke svrhe, a Vaš identitet u svakom trenutku će ostati anoniman.

Hvala Vam na suradnji!

1. Koliko ste imali epizoda IMS-a u proteklih godinu dana?

Upisati: _____

2. Koje tegobe imate u slučaju epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava?
(moguće više odgovora)

a) Osjećaj boli ili peckanja pri mokrenju

- b) Učestalo mokrenje
- c) Nagon za hitno mokrenje male količine urina (kapljice)
- d) Miris urina
- e) Bol ili neugodan pritisak u donjem dijelu trbuha
- f) Krv u mokraći
- g) Visoka tjelesna temperatura (zimica, groznica)
- h) Bol u slabinama (donjem dijelu leđa)

3. Smatrate li da ste sposobni prepoznati epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava?

- a) Da
- b) Ne
- c) Ponekad

4. Kada osjetim simptome nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava, onda: (moguće više odgovora)

- a) posavjetujem se s liječnikom obiteljske medicine što je prije moguće
- b) pijem više tekućine i savjetujem se s liječnikom obiteljske medicine ako to ne umanjuje moje tegobe (simptome)
- c) pijem više tekućine i koristim tablete protiv bolova, i savjetujem se s liječnikom obiteljske medicine ako to ne umanjuje moje tegobe (simptome)
- d) sam započinem liječenje s kurom antibiotika koju imam kod kuće
- e) čekam nekoliko dana prije savjetovanja s liječnikom
- f) koristim dodatke prehrani (upisati koje): _____
- g) drugo (upisati): _____

5. Kada imate epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava, trebate li uvijek kuru antibiotika?

- a) Da
- b) Ne

6. Kada imam infekciju mokraćnog sustava: (moguće više odgovora)

- a) Unosim dovoljno tekućine
- b) Ne odgađam mokrenje
- c) Praznim mjehur ubrzo nakon spolnog odnosa
- d) Potpuno praznim mjehur
- e) Perem se bez (alkalnog) sapuna
- f) Brišem stražnjicu od naprijed prema natrag
- g) Koristim kapsule od brusnice
- h) Koristim napitke od brusnice
- i) Koristim brusnicu i probiotike
- j) Koristim d-manozu
- k) Koristim vitamin C
- l) Koristim proizvode medvjete (npr. Cystinol)
- m) Koristim tradicionalni biljni lijek (oralne kapi Phytocist)
- n) Koristim tradicionalni biljni lijek (obložene tablete Canephron)
- o) Nosim pamučno donje rublje
- p) Izbjegavam korištenje dnevnih uložaka
- r) Izbjegavam nošenje uske odjeće
- s) Tuširam se prije seksa
- t) Koristim probiotike

u) Koristim vaginalne probiotike

v) Drugo (upisati): _____

7. Kada želim spriječiti epizodu infekcije mokraćnog sustava: (moguće više odgovora)

a) Unosim dovoljno tekućine

b) Ne odgađam mokrenje

c) Praznim mjehur ubrzo nakon spolnog odnosa

d) Potpuno praznim mjehur

e) Pranje bez (alkalnog) sapuna

f) Brisanje stražnjice od naprijed prema natrag

g) Koristim kapsule od brusnice

h) Koristim napitke od brusnice

i) Koristim brusnicu i probiotike

j) Koristim d-manozu

k) Koristim vitamin C

l) Koristim proizvode medvjete (npr. Cystinol)

m) Koristim tradicionalni biljni lijek (oralne kapi Phytocist)

n) Koristim tradicionalni biljni lijek (obložene tablete Canephron)

o) Nosim pamučno donje rublje

o) Izbjegavam korištenje dnevnih uložaka

r) Izbjegavam nošenje uske odjeće

s) Tuširam se prije seksa

t) Koristim probiotike

u) Koristim vaginalne probiotike

v) Drugo (upisati): _____

8. Što činite kako biste u potpunosti ispraznili mokraćni mjehur?

- a) Dugo mokrim
- b) Opustim mjehur
- c) Sjednem uspravno, stopalima na tlu
- d) Naprežem se pri mokrenju
- e) Nagnem zdjelicu kada prestane mokrenje
- f) Mokrim stojeći
- g) Drugo (upišite): _____

9. Ako koristite brusnicu, kada je koristite?

- a) Samo kada imam epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
- b) Svaki dan za sprječavanje epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

10. Ako koristite d-manozu, kada je koristite?

- a) Samo kada imam epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
- b) Svaki dan za sprječavanje epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

11. Ako koristite vitamin C, kada ga koristite?

- a) Samo kada imam epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
- b) Svaki dan za sprječavanje epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

12. Ako koristite proizvode medvjete (npr. Cystinol), kada ih koristite?

- a) Samo kada imam epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
- b) Svaki dan za sprječavanje epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

13. Ako koristite tradicionalni biljni lijek (oralne kapi Phytocist), kada ga koristite?

- a) Samo kada imam epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
- b) Svaki dan za sprječavanje epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

14. Ako koristite tradicionalni biljni lijek (obložene tablete Canephron), kada ga koristite?

- a) Samo kada imam epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
- b) Svaki dan za sprječavanje epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

15. Ako koristite oralne probioike, kada ih koristite?

- a) Samo kada imam epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
- b) Svaki dan za sprječavanje epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

16. Ako koristite vaginalne probioike, kada ih koristite?

- a) Samo kada imam epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
- b) Svaki dan za sprječavanje epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava

17. Koji ste izvor(e) informacija koristili o tome što možete sami učiniti prilikom epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava ili za sprječavanje iste?

- a) Internet
- b) Časopisi

- c) Obitelj i prijatelji
- d) Liječnik obiteljske medicine
- e) Ljekarnik
- f) Liječnik specijalist
- g) Drugo (upisati): _____

18. Kad osjetim simptome nekomplikirane infekcije mokraćnog sustva, mogu se obratiti svom liječniku opće prakse u kratkom roku:

- a) uopće se ne slažem
- b) ne slažem se
- c) neutralno
- d) slažem se
- e) potpuno se slažem

19. Kada imate tegobe zbog infekcije mokraćnog sustava, morate li predati urin na dijagnostičku pretragu?

- a) Da, samo za prvu epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava
- b) Da, samo ako se tegobe nisu smanjile ili nestale nakon terapije antibioticima
- c) Da, uvijek
- d) Da, i nakon završene kure antibiotika
- e) Ne
- f) Drugo (upisati): _____

20. Kada imate tegobe zbog nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava, možete u kratkom roku započeti s kurom antibiotika:

- a) uopće se ne slažem
- b) ne slažem se
- c) neutralno
- d) slažem se
- e) u potpunosti se slažem

21. Jeste li ikada dobili recept za kuru antibiotika koji bi se koristio u slučaju buduće epizode nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava?

- a) Da
- b) Ne
- c) Drugo (upisati): _____

22. Ako ste ikada dobili recept za liječenje buduće epizode, za što je bio namijenjen?

- a) Za odlazak na odmor (kada sam tražio)
- b) Da ga imam za ubuduće
- c) Uvijek imati pri ruci kuru antibiotika

23. Jeste li ikada dobili recept za prevenciju epizoda nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava?

- a) Ne
- b) Da

24. Ako ste na prethodno pitanje odgovorili s Da, možete li se napisati što ste dobili i koliko dugo i koliko puta dnevno ste to koristili

Upisati: _____

25. Posjećujete li uvijek istu ljekarnu?

- a) Da, uvijek
- b) Da, uglavnom
- c) Ne

26. Želite li se posavjetovati s ljekarnikom za kuru antibiotika za epizodu nekomplikirane infekcije mokraćnog sustava bez prethodne konzultacije s liječnikom opće prakse?

- a) Da, u izdvojenom prostoru ljekarne
- b) Da, pod uvjetom da ljekarna potvrdi infekciju dijagnostičkim testom
- c) Da, pod uvjetom da mogu potvrditi infekciju dijagnostičkim testom kod kuće
- d) Da, na pultu ljekarne
- e) Ne
- f) Drugo (upisati): _____

27. Zadovoljan sam radnim vremenom ljekarne:

- a) uopće se ne slažem
- b) ne slažem se
- c) neutralno
- d) slažem se
- e) potpuno se slažem

28. Antibiotici mogu smanjiti učinkovitost oralne hormonske kontracepcije

- a) uopće se ne slažem

- b) ne slažem se
- c) neutralno
- d) slažem se
- e) potpuno se slažem

29. Liječenje antibiotikom može smanjiti učinkovitost ponovljenog liječenja istim antibiotikom

- a) uopće se ne slažem
- b) ne slažem se
- c) neutralno
- d) slažem se
- e) potpuno se slažem

30. Nekomplicirana infekcija može proći i ako se ne liječi antibioticima

- a) uopće se ne slažem
- b) ne slažem se
- c) neutralno
- d) slažem se
- e) potpuno se slažem

31. Probiotici (vaginalni) mogu pomoći u smanjenju simptoma infekcije

- a) uopće se ne slažem
- b) ne slažem se
- c) neutralno
- d) slažem se

e) potpuno se slažem

32. Probiotici (vaginalni) mogu pomoći u sprječavanju ponovne infekcije

a) uopće se ne slažem

b) ne slažem se

c) neutralno

d) slažem se

e) potpuno se slažem

33. Sigurno je odgoditi primjenu antibiotika i započeti liječenje antibiotikom i 3 dana nakon pojave simptoma

a) uopće se ne slažem

b) ne slažem se

c) neutralno

d) slažem se

e) potpuno se slažem

34. Koliko imate godina?

Upisati: _____

35. Je li fakultet ili studij koji pohađate biomedicinskog usmjerenja (npr. MEFST ili OZS)?

a) da

b) ne

36. Ako ste na prethodno pitanje odgovorili s da molimo označite studij:

a) medicina

b) farmacija

c) dentalna medicina

d) sestrinstvo (preddiplomski studij)

e) primaljstvo (preddiplomski studij)

f) fizioterapija (preddiplomski studij)

g) radiološka tehnologija (preddiplomski studij)

h) sestrinstvo (diplomski studij)

i) primaljstvo (diplomski studij)

j) fizioterapija (diplomski studij)

k) radiološka tehnologija (diplomski studij)