

**VODIČ ZA DIJAGNOZU I TRETMAN AKUTNIH NEKOMPLIKOVANIH
URINARNIH INFEKCIJA KOD ODRASLIH PACIJENATA U PRIMARNOJ
ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI**

Radna grupa za izradu vodiča:

Prof. dr Ljiljana Cvejanov- Kezunović

Dr Milena Cojić

Dr Jelena Stanković

Dr. sci Alma Bajramspahić

Konsultanti:

Prof. dr Gordana Mijović, mikrobiolog

Doc. dr Petar Kavarić, urolog

Prim. dr Branka Gledović, internista-nefrolog

S A D R Ž A J:

1. UVOD.....	4
1.1. Potreba za donošenjem preporuka za dijagnostiku i liječenje infekcija urinarnog trakta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti	4
1.2. Pregled literature	4
1.3. Klasifikacija dokaza	5
2. EPIDEMIOLOGIJA URINARNIH INFEKCIJA	5
3. KLASIFIKACIJA URINARNIH INFEKCIJA	6
4. NEKOMPLIKOVANE INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA KOD ODRASLIH	8
4.1. Akutni nekomplikovani cistitis	9
4.1.1. Etiopatogeneza	9
4.1.2. Klinička slika.....	10
4.1.3. Tok infekcije	10
4.1.4. Dijagnoza	11
4.1.4.1. Biohemijska analiza urina	11
4.1.4.2. Urinokultura	12
4.1.5. Terapija.....	13
4.1.6. Praćenje.....	15
4.2. Akutni nekomplikovani pijelonefritis	16
4.2.1. Etiopatogeneza	16
4.2.2. Klinička slika.....	16
4.2.3. Tok infekcije	16
4.2.4. Dijagnoza	17
4.2.4.1. Biohemijska analiza urina	17
4.2.4.2. Urinokultura	17
4.2.4.3. Ostale laboratorijske analize	17
4.2.4.4. Radiološke metode	17
4.2.5. Terapija.....	18
4.2.6. Praćenje.....	19
4.3. Rekurentne urinarne infekcije	20
4.3.1. Definicija.....	20
4.3.2. Dijagnoza	20
4.3.3. Liječenje.....	20
4.3.4. Prevencija.....	21

4.4.	Asimptomatska bakteriurija	22
4.4.1.	Definicija.....	22
4.4.2.	Etiologija.....	23
4.4.3.	Dijagnoza	23
4.4.4.	Skrining i liječenje	23
5.	URETRITIS	24
5.1.	Definicija.....	24
5.2.	Podjela.....	24
5.3.	Klinička slika	25
5.4.	Dijagnoza	25
5.5.	Liječenje.....	25
5.6.	Praćenje.....	26
6.	REFERENCE	27
7.	KLJUČNE PREPORUKE	34
7.1.	Zbrinjavanje akutnog nekomplikovanog cistitisa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti	34
7.2.	Zbrinjavanje akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti	35
7.3.	Zbrinjavanje rekurentnih nekomplikovanih urinarnih infekcijau primarnoj zdravstvenoj zaštiti	37
7.4.	Zbrinjavanje asimptomatske bakteriurije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti	39
7.5.	Zbrinjavanje uretritisa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.....	40
8.	SKRAĆENICE I POJMOVI.....	43

1. UVOD

1.1. Potreba za donošenjem preporuka za dijagnostiku i liječenje infekcija urinarnog trakta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Propisivanje antibiotske terapije je jedan od najvećih izazova u radu ljekara primarne zdravstvene zaštite (PZZ). Poslije infekcija respiratornog trakta, urinarne infekcije su najčešći razlog za donošenje odluke o propisivanju antibiotika (1). Oko 20% recepata za antibiotsku terapiju u PZZ se propisuje u svrhu liječenja urinarnih infekcija (2). Nekritičnost u započinjanju i dužini trajanja terapije kao i izboru lijeka, predstavlja glavni razlog porasta rezistencije na antimikrobnu terapiju. Prevazilaženje ovog problema je moguće pronalaskom novih lijekova u farmaceutskoj industriji, što predstavlja veoma skup i dugotrajan proces. Daleko efikasniji i dostupniji način je edukacija ljekara u pogledu definisanja stavova vezanih za racionalno propisivanje lijekova (3). U tom cilju, pisanje vodiča za liječenje urinarnih infekcija na nivou PZZ treba da obezbijedi jasne, pouzdane, primjenljive i na dokazima zasnovane preporuke koje će omogućiti ne samo racionalno propisivanje lijekova već i racionalnu upotrebu dijagnostičkih procedura. Njihovom implementacijom bi se smanjilo nepotrebno upućivanje pacijenata na sekundarni i tercijarni nivo zdravstvene zaštite i uštedjela finansijska sredstva čijom preraspodjelom bi se mogli riješiti drugi problemi u sistemu zdravstvene zaštite, a time istovremeno unaprijediti zdravlje populacije.

1.2. Pregled literature

Preporuke koje su date u ovom vodiču temelje se na sistematskom pregledu literature za čije pretraživanje su korišćene sljedeće baze podataka: Google Scholar, PubMed i Cochrane Library. U izradi vodiča su takođe korišćeni podaci: zajedničkih smjernica Američkog udruženja za infektivne bolesti (IDSA) i Evropskog udruženja za mikrobiologiju i infektivne bolesti (ESCMID) (*International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*) (4), Evropskog udruženja urologa (*Guidelines on urological infections 2014*)(3), Škotske nacionalne smjernice (*SIGN Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults 2012*) (5), kao i smjernice zemalja u regionu (6,7).

1.3. Klasifikacija dokaza

Sve preporuke su stepenovane u zavisnosti od toga koji je nivo dokaza poslužio za njihovu klasifikaciju.

Tabela 1 Nivo dokaza*

Dokaz na osnovu meta-analize randomiziranih kliničkih studija	Ia
Dokaz na osnovu najmanje jedne randomizovane studije	Ib
Dokaz na osnovu najmanje jedne dobro dizajnirane kontrolisane studije bez randomizacije	IIa
Dokaz na osnovu najmanje jedne dobro dizajnirane kvazi-eksperimentalne studije	IIb
Dokaz na osnovu dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao npr. komparativne, korelacijske ili prikazi slučaja	III
Dokaz na osnovu mišljenja ili kliničkog iskustva priznatih autoriteta	IV

*Modifikovana tabela grupe autora Oksfordskog centra za medicinu baziranu na dokazima (8).

Tabela 2 Stepen preporuke*

Dokazi zasnovani na najmanje jednoj, dobro dizajniranoj, randomizovanoj studiji	A
Dokazi zasnovani na dobro dizajniranoj, ne i randomizovanoj studiji	B
Preporučeno uprkos nedostatku direktno primjenljivih kliničkih studija dobrog kvaliteta	C
Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila vodič	√

*Modifikovana tabela grupe autora Oksfordskog centra za medicinu baziranu na dokazima (8).

2. EPIDEMIOLOGIJA URINARNIH INFEKCIJA

Infekcije urinarnog trakta (IUT) su čest razlog javljanja izabranom doktoru (ID). Procjenjuje se da je u svijetu učestalost ove vrste infekcija na godišnjem nivou oko 150 miliona slučajeva, pri čemu se za neposredno zbrinjavanje istih troši više od 5,3 miliona evra (9).

Ove, uglavnom bakterijske infekcije, se najčešće javljaju kod seksualno aktivnih premenopausalnih žena, rijetko kod muškaraca mlađih od 50 godina. U toku svog života 40 do 50% žena ima bar jednu epizodu IUT (6, 10). Ako se zna da u najvećem broju slučajeva patogeni mikroorganizmi u urinarni trakt (UT) dopijevaju ascendentnim putem kroz uretru, onda postaje jasno zašto je učestalost veća kod žena i zašto čak i jednokratno plasiranje urinarnog katetera povećava rizik za nastanak infekcije za 1 do 2 % (3).

3. KLASIFIKACIJA URINARNIH INFEKCIJA

Urinarne infekcije su definisane kombinacijom kliničkih simptoma uz istovremeno prisustvo bakterija u urinu (11). Postoji više kriterijuma za njihovu podjelu. Na osnovu dijela UT koji je zahvaćen infekcijom, dijelimo ih na infekcije donjeg dijela UT (uretritis, cistitis) i infekcije gornjeg dijela UT (pielonefritis).

Po kliničkom toku IUT mogu biti akutne i hronične, a u odnosu na prisustvo faktora koji olakšavaju nastanak i održavanje infekcije postoje nekomplikovane i komplikovane. Nekomplkovane su sve one infekcije koje se javljaju kod osoba kod kojih ne postoje ni funkcionalne ni anatomske anomalije genitourinarnog trakta, kod osoba koje nemaju pridružene bolesti niti su podvrgnute invazivnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama vezanim za UT (npr. kateterizacija mokraćne bešike) (12, 13).

Sve ostale IUT se smatraju komplikovanim jer nastaju na patološki izmijenjenom UT ili su u vezi sa određenim stanjima i procedurama koje povećavaju mogućnost za nastanak infekcije i otežavaju njeno liječenje. Ponekad je teško razlikovati nekomplkovanu od komplikovane infekcije (14). U tabeli broj 3 su navedene strukturne i funkcionalne abnormalnosti povezane sa komplikovanim infekcijama.

Tabela 3 Prikaz strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti povezanih sa komplikovanim infekcijama (3, 14, 15).

Abnormalnosti koje dovode do opstrukcije	Suženja uretre ili uretera
	Tumori urinarnog trakta
	Urolitijaza
	Hipertrofija prostate
	Renalne ciste
	Kongenitalne anomalije
Poremećeno pražnjenje mokraćne bešike	Neurogena bešika
	Vezikoureteralni refluks
Metaboličke abnormalnosti	Bubrežna insuficijencija
Imunokompromitovani pacijenti	Transplantirani pacijenti, HIV pozitivni i dr.
Posebne grupe	Dijabetes
	Trudnice
	Muškarci do 50. godine
	Starija populacija (> 65 godina)
Faktori vezani za prisustvo IUT	Trajanje simptoma duže od 14 dana
	Rekurentna urinarna infekcija
	Peri i postoperativne IUT
Procedure koje podrazumijevaju uvođenje instrumenata	Prisustvo privremenog ili stalnog katetera
	Nefrostoma
	Urološke procedure

Kod muškaraca do 50. godine života moguća je pojava i nekomplikovanih IUT, ali je izuzetno rijetka. Stoga, kod njih svaka IUT zahtijeva dalju dijagnostiku kako bi se utvrdilo eventualno prisustvo faktora koji bi je svrstali u komplikovanu (15, 16).

S obzirom da su nekomplikovane infekcije uglavnom benignog toka i najčešće se mogu u potpunosti zbrinuti u ambulantma ID, fokus ovih smjernica će biti akutni nekomplikovani cistitis, akutni nekomplikovani pijelonefritis i asimptomatska bakterijurija kao poseban entitet, a u cilju formiranja preporuka za njihovu adekvatnu dijagnostiku, tretman i eventualnu

potrebu za upućivanjem na viši nivo zdravstvene zaštite (3, 12). Iako akutni infektivni uretritis pripada seksualno prenosivim bolestima, on će u ovom tekstu biti obrađen zbog njegovog značaja, čestog dijagnostikovanja i potrebe za tretmanom u PZZ.

Komplikovane infekcije se jednim dijelom javljaju i kod pacijenata koji se liječe ambulantno. Uglavnom su uzrokovane multirezistentnim sojevima bakterija (17). Brojni faktori koji čine ove infekcije komplikovanim u većini slučajeva onemogućavaju njihovo zbrinjavanje na primarnom nivou i zahtijevaju upućivanje pacijenata na sekundarni i tercijarni nivo. Stoga one neće biti predmet obrade u ovim smjernicama (3).

4. NEKOMPLIKOVANE INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA KOD ODRASLIH

Nekomplikovane urinarne infekcije se uglavnom javljaju kod inače zdravih, premenopauzalnih žena koje nisu trudne (2, 3). Klinička slika može varirati od blage, sa predominantno prisutnim znacima upale donjeg dijela UT (blaga forma cistitisa), do teže sa izraženim sistemskim znacima kao što su: povišena tjelesna temperatura, intenzivan bol, mučnina i povraćanje (teška forma pijelonefritisa) (18). Akutni nekomplikovani cistitis je znatno češći od akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa. Na 28 slučajeva cistitisa dolazi jedan slučaj pijelonefritisa kod žena životne dobi 15-34 godine (13). Faktori rizika za njihovu pojavu su seksualna aktivnost, upotreba kontracepcije sa spermicidima i prethodna IUT (19,20).

Kod postmenopauzalnih žena bitan faktor rizika za pojavu urinarne infekcije je nedostatak estrogena, dok je seksualna aktivnost slabiji prediktor pojave IUT (21). Kao i kod muškaraca, i kod postmenopauzalnih žena moguća je pojava nekomplikovanih IUT, ali kako sa godinama raste učestalost pojave komorbiditeta i abnormalnosti genitourinarnog trakta, ipak su dominantnije komplikovane IUT (22, 23).

Brojne fiziološke promjene u trudnoći (povećan volumen plazme, snižen tonus mokraćne bešike i uretera) koje doprinose nastanku urinarne staze i vezikoureteralnog refluksa, povećavaju rizik za pojavu IUT. Međutim diskutabilno je da li se kod trudnica ove infekcije mogu smatrati nekomplikovanim (24).

Kod pacijenata sa težom kliničkom slikom uvijek treba posumnjati na opstrukciju UT, prije nego na nekomplikovanu infekciju (18).

4.1. Akutni nekomplikovani cistitis

4.1.1. Etiopatogeneza

Akutni nekomplikovani cistitis predstavlja infekciju mokraćne bešike koja je dominantno prouzrokovana bakterijama i to onim koje su dio mikroflore organizma, uglavnom digestivnog trakta. Većina bakterija pripada grupi gram negativnih bacila među kojima je najčešće izolovana *Escherichia coli* (*E. coli*), koja izaziva 70-95 % slučajeva nekomplikovanih cistitisa. Drugi najčešći uzročnik je *Staphylococcus saprophyticus* koji pripada gram pozitivnim bakterijama i javlja se u 5-10 % slučajeva, uglavnom kod mladih, seksualno aktivnih žena. Ostale gram negativne (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*) i gram pozitivne (*Enterococcus sp*) bakterije, kao i gljivice, rijetko su uzročnici nekomplikovanih infekcija. Njihova pojava je češća kod komplikovanih IUT i predstavlja problem zbog veće učestalosti rezistencije ovih mikroorganizama na većinu antibiotika (2,3, 25, 26, 27, 28).

Ono što omogućava *E. coli* da bude najčešći uzročnik urinarnih infekcija jeste postojanje brojnih sojeva, koji se već nalaze u uobičajenoj mikroflori crijeva domaćina, a koji su uropatogeni. Ovi sojevi bakterija posjeduju organele i adhezivne molekule zbog čega su vrlo pokretljivi (flagele) i mogu lako da se pričvrste za ćelije domaćina (fimbrije i adhezini). To im omogućava da prevaziđu mehanizme odbrane domaćina i dovedu do pojave IUT. Takođe, prisustvo istih i drugih faktora virulencije otežava eradikaciju uropatogenih sojeva iz UT zbog čega se često zadržavaju i nakon upornog liječenja i postaju rezervoar za ponovnu infekciju (29).

U tabeli broj 4 dat je prikaz uzročnika komplikovanih i nekomplikovanih IUT.

Tabela 4 Prikaz uzročnika komplikovanih i nekomplikovanih IUT (30).

Nekomplikovane IUT		Najčešći uzročnici	
		Gram negativni	Gram pozitivni
Akutni nekomplikovani cistitis	<i>E. coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
	<i>Klebsiella</i>		
	<i>Proteus</i>		
Akutni nekomplikovani	<i>E. coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	

pijelonefritis	<i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i> Ostale Enterobakterije	
Komplikovane IUT	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> <i>Enterobacter</i> Ostale Enterobakterije <i>Pseudomonas</i> <i>Candida</i>	<i>Enterococcus</i> * <i>Staphylococcus</i>

* *Enterococcus sp* je pored *E.coli* čest uzročnik IUT nakon kateterizacije (31).

4.1.2. Klinička slika

Tipični simptomi koji upućuju na infekciju donjeg dijela UT su:

- bol ili žarenje pri mokrenju (dizurija),
- učestalo i urgentno mokrenje,
- pojava krvi u urinu (hematurija),
- osjećaj nelagodnosti u donjem dijelu stomaka i
- suprapubični bol.

Kod starijih žena, pojava inkontinencije takođe može upućivati na urinarnu infekciju. Zbog preklapanja simptoma često je teško razlikovati akutni nekomplikovani cistitis od seksualno-prenosivih i vaginalnih infekcija. Međutim, kada su istovremeno prisutni dizurija, učestalo i urgentno mokrenje, a u odsustvu vaginalnog bola i sekrecije, šanse da se radi o akutnom cistitisu su veće od 90% što omogućava da se dijagnoza u većini slučajeva postavi samo na osnovu kliničke slike (18, 21, 32, 33).

4.1.3. Tok infekcije

Nekomplikovane IUT su benignog toka, samoograničavajuće, ali imaju tendenciju ponovnog javljanja. Za razliku od njih, komplikovane IUT mogu dovesti do ozbiljnih zdravstvenih posljedica (bakterijemije, sepse pa čak i smrtnog ishoda) (10, 34).

Akutni nekomplikovani cistitis se kod 25-42% slučajeva spontano izliječi, a ozbiljne posljedice se rijetko javljaju čak i kod ponavljanih epizoda. Progresija u akutni nekomplikovani pijelonefritis očekuje se samo kod 2% pacijenata bez obzira da li su liječeni ili ne (12, 13, 34, 35). Iako ne predstavlja ozbiljno kliničko stanje, simptomi koji prate akutni nekomplikovani cistitis ozbiljno remete kvalitet života. Glavni razlozi zbog kojih se preporučuje liječenje akutnog nekomplikovanog cistitisa su: brže otklanjanje simptoma u odnosu na neliječene pacijente, brža eradikacija patogena kao i sprečavanje pojave reinfekcije (2, 12, 16, 36,37).

4.1.4. Dijagnoza

Pored kliničke slike, biohemijska analiza urina i urinokultura se često (mada ne i obavezno) koriste za dokazivnje postojanja infekcije. U interpretiranju nalaza treba biti obazriv, jer uvijek postoji mogućnost kontaminacije uzorka bez obzira na metod kojim je dobijen (38). Najčešći metod uzimanja uzorka je sakupljanje srednjeg mlaza prvog jutarnjeg urina u sterilnu posudu, (nakon što se pusti prvi mlaz da isteče kako bi se time smanjila mogućnost kontaminacije). Prethodno pranje spoljnih genitalija vodom se i dalje preporučuje, iako istraživanja nisu pokazala prednost ove procedure u smanjenju stepena kontaminacije (39,40).

4.1.4.1. Biohemijska analiza urina

Prisustvo bakterija u urinu (bakteriurija) može, ali i ne mora značiti infekciju. Da bi serazgraničilo da li njihovo prisustvo označava infekciju ili je posljedica kontaminacije, uveden je koncept signifikantne bakteriurije. Na osnovu ovog koncepta podrazumijeva se da postoji IUT ukoliko je broj bakterija u mililitru urina (cfu/ml, engl. colony-forming unit /ml) $\geq 100\ 000$. Međutim, istraživanja su pokazala da se infekcija može javiti i kod prisustva manjeg broja bakterija. Čak 30-50 % pacijentkinja sa cistitisom može imati samo 100 do 10 000 cfu/ml urina (13, 41). Činjenica da je mikroskopskim pregledom urina teško detektovati prisustvo bakterija ukoliko je njihov broj $\leq 100\ 000$ cfu/ml urina može objasniti pojavu lažno negativnih rezultata prilikom analize urina infekcija koje su izazvane manjim brojem bakterija od predviđenog (42).

Ako se i detektuje prisustvo bakterija prilikom mikroskopskog pregleda urina, tek istovremeno prisustvo leukocita u urinu (leukociturije koja se defeniše kao više od 5 leukocita u vidnom polju centrifugovanog urina) značajno povećava specifičnost (mala vjerovatnoća

lažno pozitivnih nalaza) i vjerovatnoću da se radi o IUT. Takođe, samo prisustvo leukociturije nije specifično za IUT već prati i brojna druga infektivna i neinfektivna stanja (6, 39, 43, 44).

Nitriti u urinu su visoko specifični za prisustvo bakterija, ali njihov izostanak ne mora da znači odsustvo infekcije, već može biti posljedica dilucije urina uslijed unošenja velike količine tečnosti ili upotrebe diuretika. Sem toga, neke bakterije koje su uzročnici IUT ne dovode do redukcije nitrata u nitrite (*Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*)(38, 45). Nitriti mogu biti pozitivni i kod ishrane bogate zelenim povrćem.

U ambulanti PZZ dijagnoza akutnog nekomplikovanog cistitisa sa velikom vjerovatnoćom (>90%) može biti postavljena samo na osnovu kliničke slike (pod uslovom da su istovremeno prisutna tri ili više tipična simptoma) (B-IIa). To je sasvim dovoljno za započinjanje terapije. Nalaz bakteriurije i leukociturije u urinu bi svakako povećao vjerovatnoću, ali kako je i vjerovatnoća od 90% sasvim dovoljna, u većini slučajeva biohemijska analiza urina bi bila nepotrebna dijagnostička procedura koju treba razmotriti samo kod pacijentkinja sa atipičnim simptomima (C-IV)(18, 46).

4.1.4.2. Urinokultura

Urinokultura predstavlja zlatni standard za dokazivanje infekcije, ne samo zbog utvrđivanja prisustva patogena već i zbog mogućnosti saznanja o kojoj vrsti mikroorganizma se radi i kakva je njegova osjetljivost na antimikrobnu terapiju. Međutim, ljekari moraju biti svjesni i njenih ograničenja u dijagnozi infekcija kod kojih je broj bakterija manji od 100 000 cfu/ml urina (kod infekcija donjeg dijela UT). Kako mnoge laboratorije kao referentnu vrijednost za detekciju infekcije uzimaju broj od 100 000 ili 10 000 cfu/ml, negativne rezultate urinokulture treba interpretirati sa oprezom (39, 42).

Kod akutnog nekomplikovanog cistitisa se ne preporučuje uzimanje uzorka za urinokulturu, jer će veliki broj rezultata biti lažno negativan zbog činjenice da je infekcija izazvana brojem bakterija koji je manji od broja potrebnog za detekciju infekcije. Takođe, sa velikom vjerovatnoćom može se iz iskustva pretpostaviti uzročnik i njegova osjetljivost na antimikrobnu terapiju. Tako bi urinokultura bila suvišna i skupa procedura koja bi uz to i odložila specifičnu antimikrobnu terapiju (C-IV) (5, 13, 42, 46, 47, 48).

Urinokulturu treba uraditi uvijek kada posumnjamo na akutni nekomplikovani pijelonefritis, kod posebnih populacija (trudnice, dijabetičari), kao i kod rekurentnih i komplikovanih

infekcija, jer u tim slučajevima postoji veća vjerovatanoća da se radi o netipičnom ili na terapiju rezistentnom uropatogenu (B-IV) (7, 33, 34).

4.1.5. Terapija

Liječenje akutnog nekomplikovanog cistitisa je empirijsko. Pri izboru adekvatnog antimikrobnog lijeka treba voditi računa o vrsti uzročnika i njegovoj osjetljivosti na lijek, cijeni i dostupnosti, kao i mogućnosti pojave alergijskih i drugih neželjenih reakcija (3, 17).

Postoji nekoliko lijekova koji su u istraživanjima ispoljili znatnu efikasnost u liječenju. Međutim, nijedan od njih nije u potpunosti zadovoljio sve kriterijume da bi bio preporučen kao optimalan terapijski tretman kod akutnog nekomplikovanog cistitisa (36). Zato, umjesto jednog, postoji više lijekova koji predstavljaju terapiju prvog izbora.

Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMK) je pokazao visoku stopu eradikacije uropatogena i mnoge smjernice ga svrstavaju u lijek prvog izbora za liječenje akutnog nekomplikovanog cistitisa kod premenopauzalnih žena. Meta-analiza, sprovedena od strane IDSA, pokazala je da trodnevna terapija TMP-SMK dovodi do eradikacije uzročnika kod 93% žena. Ista meta-analiza je pokazala jednaku efikasnost trodnevne u odnosu na sedmodnevnu terapiju ($p=0,014$), a znatno manju učestalost javljanja neželjenih efekata (11%, 28%; $P < 0,001$) (28, 49). Međutim, ono što komplikuje upotrebu TMP-SMK jeste pojava sve većeg broja rezistentnih sojeva *E. coli* na ovaj lijek, a antimikrobni lijek se može preporučiti kao terapija prvog izbora (u empirijskoj terapiji) samo ukoliko je prevalencija rezistencije ispod 20%. (A-I) (4, 50, 51, 52).

Kao alternativni izbor može se koristiti terapija nitrofurantoinom (100 mg dva puta dnevno, 5 dana) ili fosfomicin-trometamolom u jednokratnoj dozi od 3 g. Na oba ova lijeka postoji niska stopa rezistencije, a svega 5-10 % im je nižaefikasnost u odnosu na trodnevnu terapiju TMP-SMK u eradikaciji uzročnika i poboljšanju kliničkih simptoma (A-I) (18, 28, 53, 54).

Fluorohinoloni (ofloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin) su u gotovo svim istraživanjima pokazali jednaku efikasnost kao i TMP-SMK (A-I) (55, 56). Iako većina smjernica preporučuje upotrebu fluorohinolona kao lijekova tek drugog izbora u liječenju akutnog nekomplikovanog cistitisa, u svakodnevnoj praksi ove preporuke nisu ispoštovane. Postoji trend sve veće potrošnje fluorohinolona kao lijekova prvog izbora za liječenje ne samo IUT već i mnogih drugih infekcija. Ono što zabrinjava jesu moguće posljedice ovakve prakse u smislu porasta rezistencije koja još uvijek nije visoka (uglavnom manja od 10% u Evropi i

Sjevernoj Americi), ali pokazuje trend porasta u zadnjih nekoliko godina (36, 28,56, 57).S obzirom da su to antibiotici koji moraju biti korišćeni i za druge indikacije, potrebno je sačuvati njihovu efikasnost. Stoga se preporučuje da se fluorohinoloni ne koriste za liječenje tako benignog stanja kao što je akutni nekomplikovani cistitis, osim u slučaju kada upotreba drugih lijekova nije moguća (A-III) (4).

Amoksisilin, amoksisilin/klavulanska kisjelina, ampicilin kao i cefalosporini za oralnu upotrebu su pokazali nisku efikasnost u trodnevnoj terapiji akutnog nekomplikovanog cistitisa kao i veliki stepen razistencije, pa se njihova upotreba ne savjetuje, osim u slučaju da se ostali preporučeni lijekovi ne mogu koristiti (B-I) (3,4).

U našoj zemlji za sada ne postoje zvanični podaci o rezistenciji *E. coli* na TMP-SMK, te stoga prilikom odlučivanja o izboru lijeka, pored ostalih kriterijuma, treba voditi računa i o faktorima domaćina na osnovu kojih se može predvidjeti moguća pojava rezistencije. Zato TMP-SMK treba izbjegavati kod pacijenata koji su uzimali antiobiotsku terapiju u zadnjih tri mjeseca (naročito ukoliko su uzimali TMP-SMK) ili ukoliko su skorije bili hospitalizovani (28, 56).

Ukoliko ID nije siguran da li je u pitanju cistitis ili se radi o početku pijelonefritisa, ne treba da započinje liječenje nitrofurantoinom ili fosfomicinom, jer se ne postižu adekvatne koncentracije u tkivu bubrega.

U tabeli broj5 nalazi se prikaz antimikrobnih lijekova preporučenih za liječenje akutnog nekomplikovanog cistitisa.

Tabela 5 Preporučeni antimikrobni lijekovi za liječenje akutnog nekomplikovanog cistitisa kod zdravih premenopausalnih žena

Izbor	Naziv lijeka	Doza	Dužina trajanja terapije
Prvi	Nitrofurantoin	100 mg na 12 h	5 dana
	Fosfomicin-trometamol	3 g jedna doza	1 dan
	Trimetoprim-sulfametaksazol* (samo ako je manje od 20% lokalnih sojeva <i>E. coli</i> rezistentno na taj lijek)	160/800 mg na 12 h	3 dana
Drugi	Ciprofloksacin	250 mg na 12 h	3 dana
	Ofloksacin	100 mg na 12 h	3 dana
	Levofloksacin	250 mg na 24 h	
	Cefaleksin	500 mg na 6 h	10 dana
	Amoksiklav	500/125 mg na 8 h	7 dana

Preporuke za liječenje akutnog nekomplikovanog cistitisa kod postmenopausalnih žena u pogledu izbora lijeka, doze i dužine trajanja isti je kao i kod premenopausalnih (C-IV) (3,58,59). Jedino je potreban oprez prilikom upotrebe nitrofurantoina kod starijih žena zbog povećanog rizika za pojavu toksičnih efekata (5).

4.1.6. Praćenje

Nakon primijenjene terapije više od 90 % žena izgubi simptome i kod njih se ne preporučuje kontrola nalaza urina i urinokulture, kao ni ostale dijagnostičke procedure (B-IIb).

Ukoliko do kraja liječenja ne dođe do povlačenja simptoma, potrebno je uraditi urinokulturu jer se pretpostavlja da je uzročnik rezistentan na upotrijebljeni antimikrobni lijek. Ako su simptomi blagi, treba sačekati nalaz urinokulture i antibiogram prije propisivanja novog lijeka. Međutim, ako su simptomi izraženi, onda je potrebno propisati novi lijek (po mogućnosti u trajanju od 7 dana) dok se čeka nalaz urinokulture i antibiogram (C-IV) (3,6).

Urinokulturu treba uraditi i u slučaju da se simptomi povuku ali se nakon 2 nedjelje vrate (B-IV).

4.2. Akutni nekomplikovani pijelonefritis

4.2.1. Etiopatogeneza

Akutni nekomplikovani pijelonefritis nastaje prodorom bakterija u tkivo bubrega ascendentnim putem kroz uretru i mokraćnu bešiku. Utvrđivanje faktora od kojih će zavisiti napredovanje mikroorganizama od mokraćne bešike do bubrega gdje izazivaju infekciju, ostaje predmet daljeg istraživanja (60).

E. coli je takođe najčešći uzročnik. Prisustvo faktora virulencije olakšava joj prodor i pričvršćivanje za bubrežne ćelije dovodeći do oslobađanja lipopolisaharida iz ćelijskog zida, što predstavlja okidač za pokretanje inflamatornog odgovora i pojavu kliničke manifestacije bolesti. *S. saprophyticus* i ostale enterobakterije se rjeđe izoluju kao uzročnici akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa (18,61).

4.2.2. Klinička slika

Pojava povišene tjelesne temperature (preko 38°C), jeze, drhtavice, bolova u leđima (u predjelu bokova), mučnine i povraćanja sa ili bez simptoma cistitisa, govori u prilog pijelonefritisu. Bolna osjetljivost bubrežnih loža na sukusiju (grubu perkusiju) je jedini klinički znak koji pri pregledu upućuje da se radi o pijelonefritisu (18, 61, 32).

Broj i intenzitet prisutnih simptoma varira, što omogućava da se razlikuje blaga, srednje teška i teška forma pijelonefritisa. Blagu formu karakteriše dominantno prisustvo simptoma donjeg dijela UT uz blagu osjetljivost bubrežnih loža, dok su visoka temperatura, intenzivan bol, mučnina i povraćanje uglavnom prisutni kod teških formi pijelonefritisa (18).

4.2.3. Tok infekcije

Akutni nekomplikovani pijelonefritis ima dobru prognozu i rijetko je povezan sa nastankom komplikacija u vidu oštećenja bubrežnog tkiva i funkcije, pojave bakterijemije, sepse i renalnog apscesa. Ipak, nakon postavljanja dijagnoze, neophodno je pravovremeno uključiti adekvatnu antibiotsku terapiju radi sprečavanja sistemske progresije bolesti (12, 13, 61).

4.2.4. Dijagnoza

Za sada ne postoji nijedan dijagnostički test na osnovu kojeg se može sa sigurnošću utvrditi da li se radi o akutnom nekomplikovanom cistitisu ili pijelonefritisu. Kada se na osnovu kliničke slike posumnja da je infekcija zahvatila gornji dio UT, potrebno je uzeti uzorak urina za biohemijsku analizu (C-IV) i za urinokulturu prije započinjanja terapije (A-III). Kod starijih pacijenata (>65 godina starosti) akutni pijelonefritis je češće povezan sa nastankom komplikacija, pa je kod njih potreban kompletan klinički pregled uključujući i procjenu vitalnih znakova (3, 5, 61).

4.2.4.1. Biohemijska analiza urina

U većini slučajeva pregled urina pokazuje masivnu leukocituriju i bakteriuriju. Proteinurija takođe može biti prisutna, kao i nalaz leukocitnih cilindara koji uz masivnu leukocituriju predstavljaju pouzdan dokaz pijelonefritisa (6).

4.2.4.2. Urinokultura

Kod sumnje na akutni nekomplikovani pijelonefritis, prema smjernicama, broj bakterija na osnovu kojeg je rezultat pozitivan iznosi 10 000 cfu/ml urina (C-IIb). Po ovom kriterijumu će 90 % pacijenata sa akutnim nekomplikovanim pijelonefritsom imati pozitivnu urinokulturu. Ipak, kod određenih grupa pacijenata (muškarci, trudnice) pijelonefritis se može javiti i kada je broj bakterija manji od 10 000 što zahtijeva posebnu pažnju prilikom interpretiranja negativnih nalaza (3, 61)

4.2.4.3. Ostale laboratorijske analize

Od ostalih laboratorijskih analiza potrebno je uraditi kompletnu krvnu sliku (KKS), nivo C-reaktivnog proteina (CRP), ureje i kreatinina u serumu. To će omogućiti ID da utvrdi težinu infekcije, da prati odgovor na terapiju i utvrdi da li postoji eventualno akutno ili hronično bubrežno oštećenje koje, iako jako rijetko, može pratiti akutni nekomplikovani pijelonefritis (18).

4.2.4.4. Radiološke metode

Ove metode treba razmotriti u slučaju da je potrebno isključiti postojanje opstrukcije ili kalkuloze UT (C-IV) (3).

4.2.5. Terapija

Liječenje se započinje empirijski, odmah nakon uzimanja uzoraka krvi (KKS, CRP, urea i kreatinin) i urina (srednji mlaz) za mikroskopski pregled i urinokuturu.

Izbor lijeka treba da bude zasnovan na pretpostavci o najvjerojatnijem uzročniku i njegovoj osjetljivosti na odabrani lijek. Potrebno je da lijek dostiže visoku koncentraciju ne samo u mokraći već i u krvi i bubrežnom tkivu (4, 5). Po dobijanju rezultata urinokulture i antibiograma, terapiju po potrebi možemo korigovati (A-III).

Većinu pacijenata sa akutnim nekomplikovanim pijelonefritisom (one sa lakšom i srednje teškom kliničkom slikom) možemo liječiti amulantno, oralnim antibioticima (12, 21). Kao terapija prvog izbora preporučuje se ciprofloksacin u dozi od 500 mg na 12 h u trajanju od 7 dana (A-I). Inicijalno se može dati 1 g ceftriaksona ili aminoglikozid (24h-doza) parenteralno, a zatim se nastavlja ciprofloksacinom *per os* (500 mg na 12 h) do 7 dana (B-III).

Jednokratnim doziranjem aminoglikozida postiže se jednak učinak kao i pri višekratnom doziranju jer njihova efikasnost zavisi od koncentracije antibiotika, a toksični efekti su daleko manji kada se lijek daje jednokratno. Gentamicin se primjenjuje u jednokratnoj dozi od 5 mg/kg (B-IIa). Ovakav način primjene je moguć pod uslovom da pacijent ima očuvanu bubrežnu funkciju što se kod nekomplikovanih infekcija podrazumijeva. Amikacin se može primijeniti u dozi od 15 mg/kg (3, 7).

TMP-SMK, amoksisilin/klavulanska kisjelina i oralni cefalosporini se ne preporučuju kao terapija prvog izbora. Daju se ukoliko rezultati antibiograma pokažu da je uzročnik osjetljiv na pomenute lijekove i to u trajanju od 14 dana za TMP-SMK (A-I) i 10-14 dana za oralne cefalosporine (B-III) i amoksisilin/klavulansku kisjelinu (C-IV) (3,4). U tabeli broj 6 nalazi se prikaz antimikrobnih lijekova preporučenih za liječenje akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa.

Tabela 6 Preporučeni antimikrobni lijekovi za liječenje pre i postmenopauzalnih žena sa lakom i srednje teškom kliničkom slikom akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa

Izbor	Naziv lijeka	Doza	Dužina trajanja terapije
Prvi	Ciprofloksacin	500 mg na 12 h	7 dana
	sa ili bez prethodne jednodnevne parenteralne upotrebe: Ceftriaksona ili Aminoglikozida	1 g 24-h doza	1 dan 1 dan
Drugi (u slučaju da rezultati antibiograma pokažu osjetljivost)	Trimetoprim- Sulfametoksazol	160/800 mg na 12 h	14 dana (3)
	Amoksisilin/klavulanska kisjelina	500/125 mg na 8 h	14 dana (3)
	Oralni cefalosporini		10 dana

Ukoliko se radi o teškoj kliničkoj slici akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa gdje su prisutni sistemski znaci infekcije (mučnina, povraćanje), hemodinamska nestabilnost ili znaci sepse kao i kod sumnje na komplikovanu infekciju, potrebno je hospitalizovati pacijenta.

Takođe treba razmotriti potrebu za hospitalizacijom u slučaju da pacijent ne može da uzima lijek oralno ili postoji nemogućnost saradnje i praćenja (B-IV).

4.2.6. Praćenje

Kod pacijenata kod kojih je započeto ambulantno liječenje prva kontrolna procjena stanja vrši se nakon 24-h od započinjanja terapije. Ako nije došlo do poboljšanja stanja potrebno je razmotriti hospitalizaciju (C-IV) (5).

Ukoliko je stanje bolje, nastavlja se ambulantno liječenje primjenom empirijske terapije peroralnim putem. Po dobijanju antibiograma procjenjuje se da li je potrebno korigovati antimikrobni lijek.

Nakon završetka terapije preporučuje se biohemijska kontrola nalaza urina.

4.3. Rekurentne urinarne infekcije

4.3.1. Definicija

Nakon inicijalne epizode simptomatske urinarne infekcije 25-35% žena iskusi ponovnu epizodu IUT u okviru narednih 3-6 mjeseci. Ukoliko se te simptomatske epizode jave dva ili više puta za 6 mjeseci, odnosno 3 ili više puta za godinu dana, onda se govori o rekurentnim infekcijama (C-IV) (25, 62). Ove infekcije obuhvataju i relaps (infekcija izazvana istim uzročnikom nakon adekvatno sprovedene terapije) i reinfekcije (infekcije izazvane novim uzročnikom ili istim, ali nakon urinokulturom potvrđene eradikacije) (C-IV) (63).

Po kliničkom toku, faktorima rizika, etiološkom uzročniku i dijagnostičkim testovima ne razlikuju se od sporadičnih IUT (9). U više od dvije trećine rekurentnih infekcija uzročnik je isti kao i u primarnoj epizodi. Ukoliko je prethodno izolovana *E. coli*, rizik da će infekcija biti ponovljena u narednih 6 mjeseci je 23,7%, za razliku od drugih prouzrokovača, kada će se infekcija vratiti u 7,7% slučajeva (13,25).

4.3.2. Dijagnoza

Kod rekurentnih nekomplikovanih IUT potrebno je uraditi urinokulturu bar jednom tokom simptomatske faze (C-IV).

Rutinsko sprovođenje ostalih dijagnostičkih postupaka se ne preporučuje (B-Ib) osim kod atipičnih slučajeva (3, 64).

Ukoliko postoje faktori rizika za komplikovanu IUT ili kada nismo sigurni u dijagnozu IUT, potrebno je pacijenta uputiti na specijalistički pregled (C-IV) (64).

4.3.3. Liječenje

Ukoliko se infekcija ponovi u okviru mjesec dana od završenog tretmana primarne epizode, treba uključiti antibiotik prve terapijske linije u kratkotrajnom režimu. U slučaju da se infekcija javi unutar 6 mjeseci, potrebno je izabrati drugi antimikrobni lijek, naročito ako je prvi izbor bio TMP-SMK. U ostalim slučajevima rekurentne infekcije treba liječiti po istom terapijskom protokolu kao i sporadične slučajeve nekomplikovanih urinarnih infekcija. Liječenje se uvijek započinje empirijski i po potrebi koriguje po stizanju rezultata urinokulture (C-IV) (3, 21).

4.3.4. Prevencija

Prije započinjanja antimikrobne profilakse potrebno je u saradnji sa pacijentom sprovesti nemedikamentozne mjere prevencije. To podrazumijeva promjenu životnog stila kako bi se smanjili faktori rizika, ali i druge mjere koje su pokazale efikasnost u prevenciji rekurentnih IUT (konzumiranje brusnice i vaginalna upotreba estrogena).

Iako je nekoliko manjih istraživanja ukazalo da preparati brusnice mogu smanjiti broj rekurentnih IUT, veće studije to nisu potvrdile. Njihova uloga u prevenciji IUT zasniva se na sposobnosti da se vežu za iste receptore kao i uropatogene bakterije, zbog čega ovi preparati nisu efikasni tokom simptomatske faze (63, 65).

Da bismo započeli antimikrobnu profilaksu, potrebno je prethodno urinokulturom potvrditi eradikaciju bakterija aktivne infekcije i to jednu do dvije nedjelje nakon završenog liječenja inicijalne infekcije (A-IV) (3).

Vjerovatnoća da se infekcija razvije tokom perioda antimikrobne profilakse je smanjena za 95%, ali se po njenom prestanku infekcija vrati kod 60% pacijenata. Dužina trajanja profilakse obično iznosi 6 mjesecido godinu dana, s tim da se može produžiti na 2 ili 5 godina bez opasnosti od rezistencije mikrobnih sojeva (13, 21, 35).Sprovodi se malim dozama antibiotika i to kontinuirano, postkoitalno ili povremeno, samostalno od strane pacijenta na početku pojave simptoma.

Kontinuirana profilaksa ima opravdanost u slučaju da se jave 2 ili više simptomatske epizode IUT za pola godine, odnosno 3 ili više za godinu dana (63).

Postkoitalna profilaksa je rezervisana za žene koje navode jasnu povezanost seksualnog odnosa i pojave simptoma urinarne infekcije.

Pregled antibiotika koji se koriste u kontinuiranoj i postkoitalnoj profilaksi dat je u tabelama broj 7 i 8.

Tabela 7 Prikaz antibiotika koji se koriste u kontinuiranoj profilaksi rekurentnih IUT (3, 64).

Kontinuirana antimikrobna profilaksa (uveče pred spavanje)	Trimetoprim-sulfametoksazol 40/200 mg	1 x dnevno ili 3x nedeljno
	Nitrofurantoin* 50 mg ili 100 mg	1 x dnevno
	Cefalexin 125 mg ili 250 mg	1 x dnevno
	Norfloxacin 200 mg	1 x dnevno
	Ciprofloxacilin 125 mg	1 x dnevno
	Fosfomicin trometamol 3 gr	na svakih 10 dana

*Neželjena dejstva nitrofurantoina pri dugotrajnoj upotrebi vezana su za pluća i jetru. Iako su rijetka, mogu biti vrlo ozbiljna (3).

Tabela 8 Prikaz antibiotika koji se koriste u postkoitalnoj profilaksi rekurentnih IUT (3, 64).

Postkoitalna antimikrobna profilaksa (u okviru 2 sata nakon seksualnog odnosa)	Trimetoprim-sulfametoksazol 40/200mg ili 80/400 mg
	Nitrofurantoin 50 mg ili 100 mg
	Cefalexin 250 mg
	Ciprofloxacilin 125 mg
	Norfloxacin 200 mg

Još jedan način prevencije rekurentnih infekcija je i uzimanje terapije od strane pacijenta odmah po nastanku simptoma. Ovaj vid profilakse se primjenjuje kod žena koje su prethodno imale urinarnu infekciju praćenu tipičnim simptomima, te je lako prepoznaju u narednom javljanju. Obavezna je dobra saradnja sa ID, kako ne bi došlo do zloupotrebe datog antibiotika. Pacijent dobija recept za antimikrobni lijek i koristi ga u trodnevnom režimu po pojavi simptoma. U slučaju da u narednih 48-72h ne dođe do poboljšanja, treba naglasiti pacijentu da se obrati svom ljekaru (21).

4.4. Asimptomatska bakteriurija

4.4.1. Definicija

Prisustvo signifikantnog broja bakterija u urinu kod pacijenta koji nema simptome IUT nazivamo asimptomatskom bakteriurijom (66). Ova pojava je česta kod starijih ljudi, a

istraživanja su pokazala da je znatno češća kod žena koje imaju dijabetes u odnosu na one koje nemaju (67). Asimptomatska bakteriurija znači kolonizaciju, ali ne i IUT. Ljekari se često odluče da je tretiraju kao IUT što dovodi do nepotrebnog korišćenja antimikrobnih lijekova (68).

4.4.2. Etiologija

Najčešće izolovana bakterija kod pacijenata sa asimptomatskom bakteriurijom je *E. coli*, mada mogu biti izolovani i drugi mikroorganizmi uključujući i ostale *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus species* i *Streptococcus* grupe B (66).

4.4.3. Dijagnoza

Dijagnoza treba da bude mikrobiološka, bazirana na nalazu urinokulture uzorka urina koji je sakupljen na način putem kog je mogućnost kontaminacije minimalizovana (A-II).

- Za žene, dijagnoza asimptomatske bakteriurije se postavlja nakon što se u dva uzastopna uzorka urina izoluje ista bakterija u broju $\geq 100\ 000$ cfu /ml (B-II);
- Za muškarce, dovoljno je da se bakterija u broju $\geq 100\ 000$ cfu /ml izoluje u jednom uzorku urina (B-III);
- Kod pacijenata sa kateterom (žene i muškarci) dijagnoza asimptomatske bakteriurije se postavlja nakon što se u jednom uzorku urina izoluje broj bakterija ≥ 100 (A-II) (67).

Prisustvo piurije uz bakteriuriju takođe nije indikacija za antimikrobno liječenje (A-II).

4.4.4. Skrining i liječenje

Kod većine odraslih pacijenata nije potrebno liječiti asimptomatsku bakteriuriju s obzirom da ne postoje dokazi da bi njeno liječenje dovelo do smanjene učestalosti javljanja i boljeg ishoda liječenja simptomatskih IUT. Skrining i liječenje asimptomatske bakteriurije treba sprovoditi jedino kod trudnica i pacijenata kod kojih se planiraju invazivne urološke procedure (67, 69, 70). Trudnice sa asimptomatskom bakteriurijom imaju 20 do 30 puta veći rizik da dobiju pijelonefritis u odnosu na trudnice bez asimptomatske bakteriurije. Takođe, one su u riziku za prevremeni porođaj kao i rađanje djeteta sa niskom tjelesnom masom (67). Stoga se preporučuje da se bar jednom u ranom periodu trudnoće sve trudnice testiraju u cilju otkrivanja asimptomatske bakteriurije. Trudnice kod kojih se dokaže prisustvo asimptomatske

bakteriurije treba liječiti amoksicilinom 250 mg, tri puta dnevno, 3-7 dana ili oralnim cefalosporinima (cefaleksin 250-500mg, 3 puta dnevno, tokom 3-7 dana) (A-I). Nitrofurantoin (100mg, 4 puta dnevno, 3-7 dana) je lijek druge linije (B-IIa).

Nakon terapije potrebno je uraditi kontrolnu urinokulturu, kao i periodično testiranje na eventualno ponovno prisustvo bakteriurije (A-III).

Naš stav je da se urinokultura periodično kontroliše svaka tri mjeseca.

Nema dovoljno dokaza na osnovu kojih bismo u kasnijim mjesecima trudnoće mogli preporučiti testiranje trudnicama čiji je nalaz urinokulture u prvom trimestru bio negativan (67, 69).

Kod pacijenata kod kojih se planira invazivna urološka procedura, testiranje na asimptomatsku bakteriuriju je potrebno planirati ranije kako bi se, ukoliko je rezultat urinokulture pozitivan, antimikrobna terapija uključila na vrijeme tj. prije izvođenja procedure (A-III).

5. URETRITIS

5.1. Definicija

Uretritis predstavlja zapaljenje uretre koje može biti infektivne i neinfektivne prirode. Mehanizam nastanka infektivnog uretritisa nije u potpunosti razjašnjen, ali se pretpostavlja da predstavlja interakciju između faktora virulencije uzročnika i mogućnosti odbrane domaćina koja određuje da li će doći do kolonizacije ili do infekcije UT. Uzročnik može da se proširi i na ostale dijelove UT izazivajući epididimitis kod muškaraca, a cervicitis, endometritis i salpingitis kod žena (3, 71).

5.2. Podjela

Prema vrsti uzročnika, uretritise možemo podijeliti na gonokokne (kada je uzročnik *Neisseria gonorrhoeae*) i negonokokne uretritise (NGU) koji su znatno češći. U najvećem broju slučajeva uzročnici NGU su *Chlamydia trachomatis* i urogenitalne mikoplazme (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*). *Ureaplasma urealyticum* kao uzročnik NGU nije tako česta, javlja se u 5-10% slučajeva (3, 72, 73, 74).

5.3. Klinička slika

Urethritis se karakteriše pojavom purulentnog ili mukopurulentnog uretralnog iscjedka. Uz to se mogu javiti dizurija, svrab i peckanje pri mokrenju. Kod muškaraca se može javiti i osjećaj težine u predjelu genitalija, a kod žena krvarenje nakon odnosa i između menstruacija. U velikom broju slučajeva i kod muškaraca i kod žena infekcija može proticati potpuno asimptomatski.

5.4. Dijagnoza

Dijagnostički treba obraditi samo pacijente koji imaju simptome. Nakon što se na osnovu simptoma posumnja na urethritis, potrebno je i dokazati infekciju kako zbog pravilnog izbora lijeka tako i zbog evaluacije i liječenja partnera.

Preporuka saradnika pri izradi ovog vodiča je da sve pacijente sa simptomima uretritisa treba testirati na *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. hominisi* *U. urealyticum*. U tu svrhu potrebno je uraditi mikrobiološki nalaz uretralnog brisa (na *C. trachomatis*, *M. hominisi* *U. urealyticum*) i mikroskopski pregled uretralnog sekreta bojenog po Gramu (dokazivanje prisustva *N. gonorrhoeae*).

M. genitalium je češći uzročnik uretritisa u odnosu na *M. hominis*, ali se kod nas trenutno ne rade dijagnostički testovi koji dokazuju njeno prisustvo.

Ukoliko se kod pacijenata sa uretritisom jave i simptomi koji upućuju na IUT (dizurija, učestalo i urgentno mokrenje, vidljiva hematurija) potrebno je uraditi biohemijsku i mikrobiološku analizu urina (urinokulturu) (73, 75).

5.5. Liječenje

Liječenje može započeti ID, ali je pacijente zbog potpunije dijagnostike i mogućnosti pojave komplikacija potrebno poslati i urologu, odnosno ginekologu.

Autori ovih smjernica preporučuju da ID započne empirijsko liječenje koje će pokriti dva najčešća uzročnika (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*) ne čekajući rezultate prethodno uzetih biohemijskih i mikrobioloških analiza. Potom, po dolasku rezultata uputiti pacijenta specijalisti radi daljeg tretmana.

Za liječenje NGU kao terapija prvog izbora preporučuje se doksiciklin (100 mg na 12 h) u trajanju od 7 dana ili azitromicin (1 g) u jednokratnoj dozi (A-Ib). Oba lijeka su pokazala visoku efikasnost u liječenju uretritisa izazvanog *C. trachomatis* (>95%), dok je kod infekcije uzrokovane *M. genitalium* veću efikasnost pokazao azitromicin. Kod pacijenata koji su pozitivni na *M. genitalium*, azitromicin može biti dat i 500 mg inicijalno, zatim 250 mg sljedeća 4 dana (B-IIb). Ukoliko je kao uzročnik izolovana *U. urealyticum* i doksiciklin i azitromicin su podjednako efikasni. Kao lijek drugog izbora može se koristiti eritromicin (500 mg na 6 h) u trajanju od 14 dana (niža efikasnost, veći broj neželjenih dejstava) (A-Ib).

U tabeli broj 9 nalazi se prikaz preporučene antimikrobne terapije za liječenje NGU.

Tabela 9 Preporučeni antimikrobni lijekovi za liječenje NGU

Terapija prvog izbora	Doza	Dužina trajanja terapije
Doksiciklin	100 mg na 12 h	7 dana
Azitromicin	1 g (jedna doza) ili 500 mg prvi dan zatim 250 sljedeća 4 dana	1 dan 5 dana
Terapija drugog izbora		
Eritromicin	500 mg na 6 h	14 dana
Ofloksacin	300 mg na 12 h	7 dana

Za liječenje gonokoknog uretritisa terapija prvog izbora je:

- ceftriakson, 1 g intramuskularno (sa lokalnim anestetikom) u jednokratnoj dozi ili
- azitromicin, 1 g oralno, takođe u jednokratnoj dozi.

Kao terapija drugog izbora koriste se fluorohinoloni i to:

- ciprofloksacin, 500 mg oralno u jednokratnoj dozi ili
- levofloksacin 250 mg oralno u jednokratnoj dozi.

Takođe se preporučuje evaluacija i liječenje partnera, kao i uzdržavanje od seksualnih odnosa tokom liječenja i nakon liječenja ukoliko se simptomi ne povuku (3, 73, 75).

5.6. Praćenje

Ako su se simptomi povukli nakon uzimanja terapije nije potrebno sprovoditi kontrolne analize. Ako su simptomi prisutni i nakon liječenja treba provjeriti da li je pacijent redovno i propisno uzimao terapiju i razmotriti mogućnost reinfekcije (C-IV) (73).

6. REFERENCE

1. Hay AD. Managing UTI in primary care: should we be sending midstream urine samples? *Br J Gen Pract* 2010;60(576):479-80.
2. McQuiston Haslund J, Dinesen MR, Sternhagen Nielsen AB, Lior C, Bejrurum L. Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe. *Scand J Prim Health Care* 2013;31(4):235–40.
3. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2015. Available online at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.
4. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(5):e103–e120.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN] Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults: a national clinical guideline. SIGN 2012. Available at: www.sign.ac.uk.
6. Nacionalni vodič za kliničku praksu, Urinarne infekcije, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Radna grupa za urinarne infekcije, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2004. Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2008/Sa%20Zdravlja/dokumenta/Vodici/URINARNE%20INFEKCIJE.pdf>.

7. Škerk V, Krhen I, Kalenić S, Francetić I, Baršić B, Cvitković Kuzmić A. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. *Liječ Vjesn* 2004;126:169-81.
8. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. [Access date February 2014] <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
9. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001;183(1):S1-4.
10. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(1A):5S–13S.
11. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline: Urinary tract infections in adults (June 2015). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs90/chapter/introduction>.
12. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Clinical practice guideline: uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(24):415–23.
13. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med* 2012;366:1028-37.
14. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infection (UTIs). *Can J Urol* 2012;19(1): 42-8.
15. Nicolle LE, Committee AC. Complicated urinary tract infection in adults. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2005;16(6):349.
16. Jancel T, Dudas V. Management of uncomplicated urinary tract infections. *West J Med* 2002;176:51-55.
17. Stefan-Mikić S, Sević S, Doder R, Cvjetković D, Jovanović N, Ružić M i sar. Troškovi liječenja infekcija urinarnog trakta kod primene pojedinih farmakoterapijskih smernica u Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine. *Vojnosanit Pregl* 2012;69(8):647–55.
18. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin N Am* 2008;35:1–12.

19. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young Women. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;182:1177–82.
20. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468-74.
21. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259-66.
22. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: un update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46(1):1-7.
23. Mehnert-Kay SA. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. *Am Fam Physician*. 2005;72(3):451-6.
24. Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000;61(3):713-20.
25. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113(1A):14S–19S.
26. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J et al. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *Rev Esp Quimioter* 2007;20(1):68-76.
27. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you—*Staphylococcus saprophyticus*? *Clin Infect Dis* 2005;40(6):896-8.
28. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:75–80.
29. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *Int J of Nephrol* 2012;2012:681473 doi: 10.1155/2012/681473.

30. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Urol* 2001;40:576–88.
31. Wazait HD, Patel HRH, Veer V, Kelsey M, Van Der Meulen JHP, Miller RA et al. Catheter-associated urinary tract infections: prevalence of uropathogens and pattern of antimicrobial resistance in a UK hospital (1996–2001). *BJU International* 2003;91(9):806-9.
32. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(3):iii25–33.
33. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.
34. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7:653–60.
35. Naber KG. Treatment options for uncomplicated cystitis in adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46(S1):23-7.
36. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician* 2011;84(7):771-6.
37. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Infection* 2009;58:91-102.
38. Young JL, Soper DE. Urinalysis and urinary tract infection: update for clinicians. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:249–55.
39. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:1150–8.
40. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clinical Infectious Diseases* 2013;57(4):e22–121.

41. Knottnerus BJ, Bindels PJE, Geerlings SE, Moll van Charante EP, Ter Riet G. Optimizing the diagnostic work-up of acute uncomplicated urinary tract infections. *BMC Fam Pract* 2008; 9:64 doi:10.1186/1471-2296-9-64.
42. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E. The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(21):361–7.
43. Burdi EM, Kehl SK. A critical appraisal of the role of the clinical microbiology laboratory in the diagnosis of urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 2011;49(9):S34–S38.
44. Graham JC, Galloway A. The laboratory diagnosis of urinary tract infection. *J Clin Pathol* 2001;54:911–19.
45. Franz M, Hörl WH. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Pathophysiology and diagnostic techniques. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (11): 2746-53.
46. Saint S, Scholes D, Fihn SD, et al. The effectiveness of a clinical practice guideline for the management of presumed uncomplicated urinary tract infection in women. *Am J Med* 1999;106:636–41.
47. Giesen LGM, Cousins G, Dimitrov BD, Van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010, 11:78 doi: 10.1186/1471-2296-11-78.
48. Hooton TM. The current management strategies for community-acquired urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:303-32.
49. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
50. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO·SENS study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003;22:S49-S52.
51. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:89–94.

52. Raz, R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002;34:1165–9.
53. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167(20):2207-12.
54. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1862–77.
55. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001;17:331–41.
56. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003;22:S65- S72.
57. Karlowsky JA, Kelly L, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2540-5.
58. Beveridge LA, Davey PG, Phillips G, McMurdo ME. Optimal management of urinary tract infections in older people. *Clin Interv Aging* 2011;6:173-80.
59. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD001535.
60. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am Fam Physician* 2011;84(5):519-26.
61. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 2005;71(5):933-42.
62. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA et al. Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(11):1082-101.
63. Kodner CM, Gupton EKT. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010;82(6):638-43.

64. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J* 2011;5(5):316-22.
65. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
66. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician* 2006;74:985-90.
67. 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.
68. Lee MJ, Kim M, Kim NH, Kim CJ, Song KH, Choe PG et al. Why is asymptomatic bacteriuria overtreated?: A tertiary care institutional survey of resident physicians. *BMC infectious diseases* 2015;(15): 289.
69. Lin K, Fajardo K. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149(1):W-20-W-24.
70. Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576-83.
71. Todorović J, Ranđelović G, Kocić B, Todorović-Živković D. Bakteriološki nalaz u uretri muškaraca sa i bez negonoroičnog uretritisa. *Vojnosanitetski Pregled* 2007;64 (12).
72. Brill JR. Diagnosis and treatment of urethritis in men. *Am Fam Physician* 2010;81(7):873-8.
73. Horner P, Blee K, O'Mahony C, Muir P, Evans C, Radcliffe K et al. 2015 UK national guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS* 2015: 0956462415586675.
74. Horner P, Thomas B, Gilroy CB, Egger M, Taylor-Robinson D. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2001;32:995–1003.

75. Nwokolo NC, Dragovic B, Patel S, Tong CYW, Barker G, Radcliffe K. 2015 UK national guideline for the management of infection with *Chlamydia trachomatis* Guideline development group membership. Int J STD AIDS 2015: 0956462415615443.

7. KLJUČNE PREPORUKE

7.1. Zbrinjavanje akutnog nekomplikovanog cistitisa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

B	Dijagnoza akutnog nekomplikovanog cistitisa kod premenopausalnih zdravih žena se sa velikom vjerovatnoćom može postaviti samo na osnovu kliničke slike u slučaju da su istovremeno prisutni dizurija, učestalo i urgentno mokrenje, a u odsustvu vaginalne iritacije i sekrecije.	IIa
C	Biohemijsku analizu urina je potrebno uraditi kod pacijenata sa atipičnim simptomima kod kojih na osnovu kliničke slike ne možemo biti sigurni da se radi o akutom nekomplikovanom cistitisu.	IV
B	Urinokulturu treba uraditi uvijek kada posumnjamo na akutni nekomplikovani pijelonefritis, kod posebnih populacija (trudnice, dijabetičari), kao i kod rekurentnih i komplikovanih infekcija, jer u tim slučajevima postoji veća vjerovatnoća da se radi o netipičnom ili na terapiju rezistentnom uropatogenu.	IV
A	Liječenje akutnog nekomplikovanog cistitisa je empirijsko, a kao lijek prvog izbora preporučuje se: nitrofurantoin (p.o. 100 mg na 12 h, 5 dana) ili TMP-SMK (p.o. 160/800 mg na 12 h, 3 dana) – u slučaju da je manje od 20% lokalnih sojeva <i>E. coli</i> rezistentno na TMP-SMK. Takođe se kao alternativni izbor može koristiti fosfomicin-trometamol u jednokratnoj dozi od 3 g.	I

C	Ukoliko stopa rezistencije <i>E. coli</i> na TMP-SMK nije poznata upotrebu ovog lijeka pored pacijenata koji imaju alergiju na sulfa-preparate treba izbjegavati i kod pacijenata koji su uzimali antibiotike u zadnjih tri mjeseca ili su nedavno bili hospitalizovani.	IV
A	Fluorohinolone ne treba koristiti za liječenje akutnog nekomplikovanog cistitisa, osim u slučaju da upotreba drugih lijekova nije moguća.	III
B	Amoksisicilin, amoksisicilin/klavulanska kisjelina, ampicilin i cefalosporini za oralnu upotrebu su pokazali nisku efikasnost u trodnevnoj terapiji akutnog nekomplikovanog cistitisa, kao i veliki stepen rezistencije, pa se njihova upotreba ne savjetuje, osim u slučaju da se ostali preporučeni lijekovi ne mogu koristiti.	I
B	Nakon primijenjene terapije više od 90 % žena će izgubiti simptome i kod njih se ne preporučuje kontrola urina i urinokulture kao ni ostale dijagnostičke procedure.	I b
C	U slučaju da do kraja liječenja ne dođe do povlačenja simptoma, potrebno je uraditi urinokulturu jer se pretpostavlja da je uzročnik rezistentan na upotrijebljeni antimikrobni lijek.	IV
C	Preporuke za liječenje akutnog nekomplikovanog cistitisa kod postmenopauzalnih žena u pogledu izbora lijeka, doze i dužine trajanja isti je kao i kod premenopauzalnih.	IV
C	Potreban je oprez pri upotrebi nitrofurantoina kod starijih žena zbog povećanog rizika za pojavu toksičnih efekata.	IV

7.2. Zbrinjavanje akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

A	Kada se na osnovu kliničke slike posumnja da je infekcija zahvatila gornji dio UT potrebno je uzeti uzorak urina za biohemijsku analizu za urinokulturu prije započinjanja terapije.	III
C	Signifikantan broj bakterija na osnovu kog je rezultat urinokulture pozitivan iznosi 10 000 cfu/ml urina.	IIb
√	Prije započinjanja terapije potrebno je uraditi i kompletnu krvnu sliku (KKS), kao i nivo CRP-a, ureje i kreatinina u serumu. To će omogućiti ID da utvrdi ozbiljnost infekcije, prati odgovor na terapiju kao i da utvrdi da li postoji akutno ili hronično bubrežno oštećenje koje, iako jako rijetko, može pratiti akutni nekomplikovani pijelonefritis.	
C	Radiološke metode (UZ urotrakta) treba razmotriti u slučaju da je potrebno isključiti postojanje opstrukcije ili kalkuloze UT.	IV
√	Kod starijih pacijenata (>65 godina starosti) akutni pijelonefritis je češće povezan sa nastankom komplikacija pa je kod njih potreban kompletan klinički pregled uključujući i procjenu vitalnih znakova.	
C	Pacijente sa lakšom i srednje teškom kliničkom slikom akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa možemo liječiti amulantno, oralnim antibioticima.	IV
C	Izbor lijeka je empirijski i temelji se na pretpostavci o najvjerojatnijem uzročniku i njegovoj osjetljivosti na odabrani lijek. Potrebno je da lijek dostiže visoku koncentraciju ne samo u mokraći već i u krvi i bubrežnom tkivu.	IV
A	Kao terapija prvog izbora preporučuje se ciprofloksacin 500 mg na 12 h u trajanju od 7 dana.	I
B	Inicijalno se može dati 1 g ceftriaksona ili aminoglikozid (24-h doza) parenteralno, a zatim nastaviti ciprofloksacinom per os.	III

A	Terapija TMP-SMK u trajanju od 14 dana se može koristiti ukoliko rezultati antibiograma pokažu da je uzročnik osjetljiv na pomenuti lijek.	I
C	Oralne cefalosporine i amoksisilin/klavulansku kisjelinu takođe treba koristiti samo u slučaju da antibiogram pokaže osjetljivost uzročnika na ove lijekove i to u trajanju od 10 do 14 dana.	IV
C	Prva kontrolna procjena stanja vrši se nakon 24 h od započinjanja terapije. Ako nije došlo do poboljšanja stanja potrebno je razmotriti hospitalizaciju.	IV
√	Nakon završetka terapije preporučuje se biohemijska kontrolanalaza urina.	
B	Kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom akutnog nekomplikovanog pijelonefritisa gdje su prisutni sistemski znaci infekcije (mučnina, povraćanje), hemodinamska nestabilnost ili znaci sepse potrebna je hospitalizacija.	IV

7.3. Zbrinjavanje rekurentnih nekomplikovanih urinarnih infekcijau primarnoj zdravstvenoj zaštiti

C	Rekurentne nekomplikovane IUT su infekcije koje se javljaju kod zdravih pacijenata koji nemaju strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti. Definišu se pojavom 2 ili višesimptomatskih epizoda u periodu od 6 mjeseci odnosno 3 ili više epizoda u periodu od godinu dana.	IV
C	Rekurentne infekcije obuhvataju i relaps (infekcija izazvana istim uzročnikom nakon adekvatno sprovedene terapije) i reinfekcije (infekcije izazvane novim uzročnikom ili istim ali nakon urinokulturom potvrđene eradikacije).	IV
C	Urinokulturu je potrebno uraditi bar jednom tokom simptomatske faze kao i 2 nedjelje po završetku liječenja kako bi se potvrdila	IV

	eradikacija.	
B	Rutinsko sprovođenje ostalih dijagnostičkih postupaka se ne preporučuje (B-Ib), osim kod atipičnih slučajeva.	Ib
C	Pacijente sa pojavom rekurentne infekcije treba uputiti na specijalistički pregled, u slučaju da postoje faktori rizika za komplikovanu infekciju ili kada nismo sigurni u dijagnozu IUT.	IV
C	Ukoliko se infekcija ponovi u okviru mjesec dana od završenog tretmana primarne epizode, treba uključiti antibiotik prve terapijske linije u kratkotrajnom režimu. U slučaju da se infekcija javi unutar 6 mjeseci potrebno je izabrati drugi antimikrobni lijek, naročito ako je prvi izbor bio TMP-SMK. U ostalim slučajevima rekurentne infekcije treba liječiti po istom terapijskom protokolu kao i sporadične slučajeve nekomplikovanih urinarnih infekcija. Liječenje se uvijek započinje empirijski i po potrebi koriguje po stizanju rezultata urinokulture.	IV
B	Antimikrobnu profilaksu rekurentnih IUT treba započeti tek kada se iscrpe druge, nemedikamentozne mjere.	IV
B	Upotreba brusnice u prevenciji IUT može pomoći, ali kako veće studije nisu potvrdile njenu efikasnost smatra se da ova mjera nije dovoljna da u potpunosti dovede do prevencije rekurentnih IUT.	Iib
C	Kod postmenopauzalnih žena može se razmotriti vaginalna primjena estrogena, mada su istraživanja dala kontradiktorne rezultate.	Ib
A	Antimikrobna profilaksa (kontinuirana i postkoitalna) je pokazala efikasnost u prevenciji rekurentnih IUT.	I
A	Da bi započeli antimikrobnu profilaksu, potrebno je prethodno urinokulturom potvrditi eradikaciju bakterija aktivne infekcije i to jednu do dvije nedjelje nakon završenog liječenja inicijalne infekcije.	IV
C	Kontinuiranu antimikrobnu profilaksu treba sprovoditi malim dozama antibiotika u trajanju do godinu dana kod pacijenata sa 2 ili više	IV

	simptomatske epizode IUT za pola godine, odnosno 3 ili više za godinu dana.	
C	Postkoitalna antimikrobna profilaksa se sprovodi upotrebom pojedinačne doze antibiotika u okviru 2 h od seksualnog odnosa i to samo kod pacijenata koji navode jasnu povezanost seksualnog odnosa i pojave simptoma urinarne infekcije.	IV
A	Samostalno započinjanje trodnevne antibiotske terapije od strane pacijenta odmah nakon pojave simptoma IUT predstavlja takođe efikasan način zbrinjavanja rekurentnih urinarnih infekcija u pzz.	I
√	Obavezna je dobra saradnja sa ID, kako ne bi došlo do zloupotrebe datog antibiotika. Pacijent dobija recept za antimikrobni lijek koji treba da koristi u trodnevnom režimu po pojavi simptoma. U slučaju da u narednih 48-72 h ne dođe do poboljšanja treba da se obrati svom ljekaru.	

7.4. Zbrinjavanje asimptomatske bakteriurije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

A	Asimptomatska bakteriurija predstavlja prisustvo signifikantnog broja bakterija u urinu kod pacijenata koji nemaju simptome IUT. To znači da se dijagnoza bazira isključivo na nalazu urinokulture uzorka urina koji je sakupljen uz minimalan rizik od kontaminacije.	II
B	Za žene, dijagnoza asimptomatske bakteriurije se postavlja nakon što se u dva uzastopna uzorka urina izoluje ista bakterija u broju $\geq 100\ 000$ cfu /ml.	II
B	Kod muškaraca za dijagnozu asimptomatske bakteriurije dovoljno je da se bakterija u broju $\geq 100\ 000$ cfu /ml izoluje u jednom uzorku urina.	III
A	Kod pacijenata sa kateterom (žene i muškarci) dijagnoza asimptomatske bakteriurije se postavlja nakon što se u jednom uzorku urina izoluje broj bakterija ≥ 100 .	II

A	Asimptomatska bakteriurija kod većine pacijenata ne predstavlja indikaciju za uvođenje antimikrobne terapije jer ne postoje dokazi da bi njeno liječenje dovelo do smanjene učestalosti javljanja i boljeg ishoda liječenja simptomatskih IUT.	II
A	Prisustvo piurije uz bakteriuriju također nije indikacija za antimikrobno liječenje.	II
A	Skrining i liječenje asimptomatske bakteriurije treba sprovoditi jedino kod trudnica i pacijenata kod kojih se planiraju invazivne urološke procedure.	I
A	Preporučuje se da se sve trudnice bar jednom u ranom periodu trudnoće testiraju u cilju otkrivanja asimptomatske bakteriurije.	I
A	Trudnice kod kojih se dokaže prisustvo asimptomatske bakteriurije treba liječiti amoksicilinom 250 mg, tri puta dnevno, 3-7 dana ili oralnim cefalosporinima (cefaleksin 250-500mg, 3 puta dnevno, tokom 3-7 dana).	I
B	Nitrofurantoin u dozi od 100mg, 4 puta dnevno, 3-7 dana) je lijek druge linije za liječenje asimptomatske bakteriurije kod trudnica.	IIa
A	Nakon terapije potrebno je uraditi kontrolnu urinokulturu, kao i periodično (tromjesečno) testiranje na eventualno ponovno prisustvo bakteriurije.	III
A	Kod pacijenata kod kojih se planira invazivna urološka procedura, testiranje na asimptomatsku bakteriuriju je potrebno planirati ranije kako bi se, ukoliko je rezultat urinokulture pozitivan, antimikrobna terapija uključila na vrijeme tj. prije izvođenja procedure.	III

7.5. Zbrinjavanje uretritisa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

C	Prema vrsti uzročnika, uretritisi se dijele na gonokokne (kada je uzročnik <i>Neisseria gonorrhoeae</i>) i negonokokne uretritise (NGU) koji su znatno češći.	
C	U najvećem broju slučajeva uzročnici NGU su <i>Chlamydia trachomatis</i> i urogenitalne mikoplazme (<i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Mycoplasma hominis</i>).	
C	Urethritis se karakteriše pojavom purulentnog ili mukopurulentnog uretralnog iscjedka. Uz to se mogu javiti dizurija, svrab, peckanje pri mokrenju, osjećaj težine u genitalijama kod muškaraca, mada često infekcija može proticati potpuno asimptomatski.	
C	Dijagnostički treba obraditi samo pacijente koji imaju simptome. Nakon što se na osnovu simptoma posumnja na urethritis, potrebno je i dokazati infekciju jer se liječenje uglavnom ne preporučuje kod pacijenata kod kojih nismo dokazali postojanje infekcije.	IV
√	Sve pacijente sa simptomima uretritisa treba testirati na <i>N. Gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i> i <i>U. urealyticum</i> . U tu svrhu potrebno je uraditi mikrobiološki nalaz uretralnog brisa (na <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i> i <i>U. urealyticum</i>) i mikroskopski pregled uretralnog sekreta bojenog po Gramu (dokazivanje prisustva <i>N. Gonorrhoeae</i>).	II
C	Ukoliko se kod pacijenata sa uretritisom jave i simptomi koji upućuju na IUT (dizurija, učestalo i urgentno mokrenje, vidljiva hematurija) potrebno je uraditi biohemijsku i mikrobiološku analizu urina (urinokulturu).	IV
√	Liječenje započinje ID antibiotikom koji će djelovati protiv dva najčešća uzročnika (<i>N. Gonorrhoeae</i> , <i>C. trachomatis</i>) ne čekajući rezultate prethodno uzetih biohemijskih i mikrobioloških analiza.	
√	Po dolasku rezultata pacijente sa uretritisom treba uputiti urologu/ginekologu zbog potpunije dijagnostike i tretmana.	

A	Za liječenje NGU kao terapija prvog izbora preporučuje se doksiciklin (100 mg na 12 h) u trajanju od 7 dana ili azitromicin (1 g) u jednokratnoj dozi).	Ib
B	Kod pacijenata koji su pozitivni na mikoplazme, azitromicin može biti dat i 500 mg inicijalno zatim 250 mg sljedeća 4 dana.	IIb
A	Kao lijek drugog izbora može se koristiti eritromicin (500 mg na 6 h) u trajanju od 14 dana (niža efikasnost, veći broj neželjenih dejstava).	Ib
C	Za liječenje gonokoknog uretritisa terapija prvog izbora je: ceftriakson, 1 g intramuskularno (sa lokalnim anestetikom) u jednokratnoj dozi ili azitromicin, 1 g oralno takođe u jednokratnoj dozi. Kao terapija drugog izbora koriste se fluorohinoloni i to: ciprofloksacin, 500 mg oralno u jednokratnoj dozi ili levofloksacin 250 mg oralno u jednokratnoj dozi.	IV
C	Preporučuje se evaluacija i liječenje partnera, kao i uzdržavanje od seksualnih odnosa tokom liječenja i nakon liječenja ukoliko se simptomi ne povuku.	IV
C	Ako su se simptomi povukli nakon uzimanja terapije nije potrebno sprovoditi kontrolne analize. Ako su simptomi prisutni i nakon liječenja treba provjeriti da li je pacijent redovno i propisno uzimao terapiju i razmotriti mogućnost reinfekcije.	IV

8. SKRAĆENICE I POJMOVI

PZZ	Primarna zdravstvena zaštita
IDSA	Američko udruženje za infektivne bolesti
ESCMID	Evropsko udruženje za mikrobiologiju i infektivne bolesti
SIGN	Škotske nacionalne smjernice
IUT	Infekcije urinarnog trakta
ID	Izabrani doktor
UT	Urinarni trakt
cfu	Colony-forming unit
TMP-SMK	Trimetoprim sulfametoksazol
KKS	Kompletna krvna slika
CRP	C-reaktivni protein
NGU	Negonokokni uretritis
p.o.	Per os
UZ	Ultrazvuk