Tuberkuloza u Splitsko-dalmatinskoj županiji s epidemiološkog motrišta, od 2003. do 2016.

Mihanović, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:667587

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Mihanović

TUBERKULOZA U SPLITSKO-DALMATINSKOJ ŽUPANIJI S EPIDEMIOLOŠKOG MOTRIŠTA, OD 2003. DO 2016.

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor:

Doc. prim. dr. sc. Anamarija Jurčev Savičević

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ:

1. UVOD 2
1.1. Tuberkuloza kroz povijest 2
1.2. Tuberkuloza danas 3
1.2.1. Globalna epidemiološka pojavnost tuberkuloze 4
1.2.2. Europska regija Svjetske zdravstvene organizacije 6
1.2.3. Epidemiološka situacija u Hrvatskoj 8
1.3. Patogeneza 9
1.3.1. Latentna infekcija 9
1.3.2. Primarna tuberkuloza 10
1.3.3. Postprimarna (sekundarna) tuberkuloza 11
1.4. Kliničke manifestacije 11
1.5. Uzročnik 13
1.6. Putevi prijenosa 14
1.7. Dijagnostika 14
1.8. Liječenje 16
1.9. Nacionalni program za borbu protiv tuberkuloze 17
1.9.1. Ustroj protutuberkuloznih aktivnosti 17
1.9.2. Prijavljivanje oboljelih 18
1.9.3. Preventivne mjere 18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE 22
2.1. Cilj istraživanja 22
2.2. Hipoteze istraživanja 22
3. MATERIJALI I METODE 24
4. REZULTATI 27
4.1. Stope incidencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji 28

4.2. Stope incidencije po ispostavama Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije 29
4.3. Stope incidencije po geografskim područjima (Otoci, Priobalje, Zaobalje) 35
4.4. Stope incidencije po dobnim skupinama 36
4.5. Stope incidencije po spolu 37
4.6. Raspodjela oboljelih po lokalizaciji (plućna i izvanplućna tuberkuloza) 39
4.7. Udio bakteriološki potvrđenih slučajeva tuberkuloze 41
4.8. Udio mikroskopski pozitivnih slučajeva tuberkuloze među ukupno oboljelima te među plućnim tuberkulozama 42
4.9. Udio rezistencije među bakteriološki potvrđenim slučajevima tuberkuloze 44
4.10. Ishodi liječenja za 2014. i 2015. godinu 46
4.11. Udio oboljelih s upisanim komorbiditetom/rizičnim ponašanjem za obolijevanje od tuberkuloze 47
4.12. Udio recidiva među oboljelima 48
5. RASPRAVA 50
6. ZAKLJUČCI 56
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 58
8. SAŽETAK 63
9. SUMMARY 65
10. ŽIVOTOPIS 67

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. prim. dr. sc. Anamariji Jurčev Savičević, na strpljenju i razumijevanju te izvrsnim uputama i savjetima prilikom izrade ovog rada.

Osim toga, želim se zahvaliti svim profesorima Medicinskog fakulteta u Splitu koji su nesebično prenosili svoja znanja na nas studente.

Zahvaljujem i svim svojim prijateljima i kolegama. Iako se ponekad činilo da nema kraja, zbog Vas je sve ovo prošlo tako brzo. Bia je gušt studirat s Vama.

Anti obećavam da više neću ić učit kad me pita za igrat se.

Rad posvećujem svojoj obitelji: Marinu, Nini, a najviše roditeljima Mladenu i Anki koji su svoje želje podredili mojima.

1. UVOD

1. UVOD

Tuberkuloza je zarazna bolest kroničnog toka, koju danas uglavnom uzrokuje *Mycobacterium tuberculosis* (1). Najčešće zahvaća pluća, ali može izazvati patološke promjene bilo kojeg organa. Neliječena tuberkuloza prouzrokuje smrt unutar 5 godina u 50-65% slučajeva, dok je pravilno i pravovremeno liječena izlječiva u približno 80% slučajeva (2). Jedini rezervoar za *Mycobacterium tuberculosis* je čovjek, a infekcija se prenosi gotovo isključivo inhalacijom kapljica koje prilikom kašljanja ili kihanja te u određenoj mjeri govora i pjevanja, u okoliš raspršuju osobe s plućnom tuberkulozom (3). Samo će manji dio inficiranih (5-10%) razviti bolest tokom života, što ovisi primarno o imunosnom sustavu inficirane osobe (4). U svijetu je u 2015. godini zabilježeno 10,4 milijuna novih slučajeva i 1,4 milijuna smrtnih slučajeva zbog tuberkuloze čime još uvijek spada među 10 najčešćih uzroka smrti u svijetu (5).

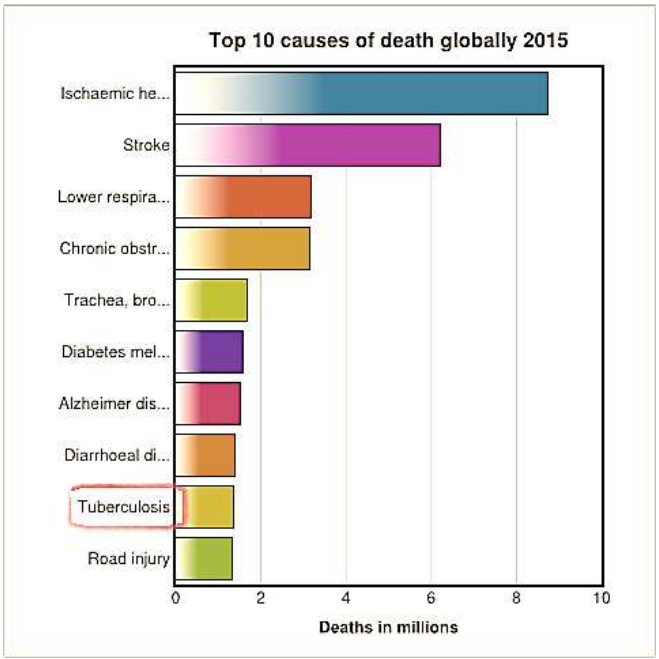
1.1. Tuberkuloza kroz povijest

Tuberkuloza je jedna od najstarijih bolesti ljudskog roda i prati čovjeka od samih početaka. Znakovi tuberkuloze pronađeni su na kostima ljudi iz mlađeg kamenog doba, starih gotovo 9 000 godina, a zapisi o njoj nađeni su u svih starih civilizacija (6, 7). Epidemijsko širenje počinje u 17. stoljeću u gusto naseljenim gradovima Zapadne Europe, a tokom 18. i 19. stoljeća tuberkuloza je odgovorna za više od četvrtinu svih umiranja u Europi. Širenjem sa zapada prema istoku, na početku 19. stoljeća počinje velika epidemija tuberkuloze i u Hrvatskoj. Vrhunac epidemije je na početku 20. stoljeća te je 1911. godine mortalitet od tuberkuloze u Hrvatskoj iznosio 431 na 100 000 stanovnika, kada je to bio vodeći uzrok smrti (1).

Uzročnika tuberkuloze otkriva 1882. godine njemački liječnik Robert Koch pa je po njemu nazvan i "Kochov bacil" (1). Cjepivo protiv tuberkuloze, BCG, razvijaju Albert Calmette i Camille Guérin na Pasteurovom institutu u Lilleu te ga prvi put uspješno primjenjuju na čovjeku u Parizu 1921., a 1943. otkriven je i prvi antituberkulotik, streptomicin, od strane Selmana Waksmana i Alberta Schatza. Tada se mislilo da će novootkriveni antibiotik i BCG cjepivo uspjeti eradicirati tuberkulozu, no pokazalo se da suzbijanje tuberkuloze zahtijeva puno agresivniji i sveobuhvatniji pristup te je i danas, ta bolest, jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu (8).

1.2. Tuberkuloza danas

Unatoč tako davnom otkriću uzročnika, cjepiva, a potom i učinkovitih antituberkulotika, tuberkuloza je i dalje jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Prema najnovijem izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije, tuberkuloza je u 2015. godini bila 9. najčešći uzrok smrti u svijetu, odgovorna za preko 1,4 milijuna smrtnih slučajeva, te dodatnih 0,4 milijuna smrtnih slučajeva kod HIV-pozitivnih osoba zaraženih tuberkulozom (9).



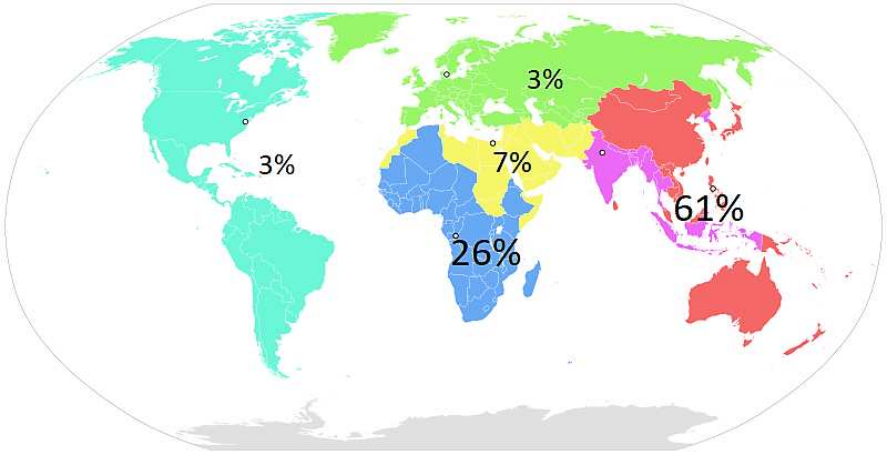
Slika 1. Popis 10 najčešćih uzroka smrti u svijetu, 2015.

(izvor: WHO The top 10 causes of death)

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2014. godine donijela novu strategiju, nazvanu "End TB Strategy" (u daljnjem tekstu "Strategija"), koja teži eradikaciji tuberkuloze do 2035. godine (10). Iako se u svijetu u novom mileniju bilježi konstantan pad stopa incidencije tuberkuloze, taj pad je iznosio samo 1,5% od 2014. do 2015. godine te ga treba ubrzati na 4-5% godišnje ukoliko se želi postići prvi cilj Strategije, smanjenje stope incidencije za 20% od 2015.-2020. Da bi se ostvarili zadani ciljevi, potrebna su dodatna ulaganja kako u istraživanje novih dijagnostičkih metoda i lijekova, tako i u dostupnost istih u svim zemljama svijeta (5).

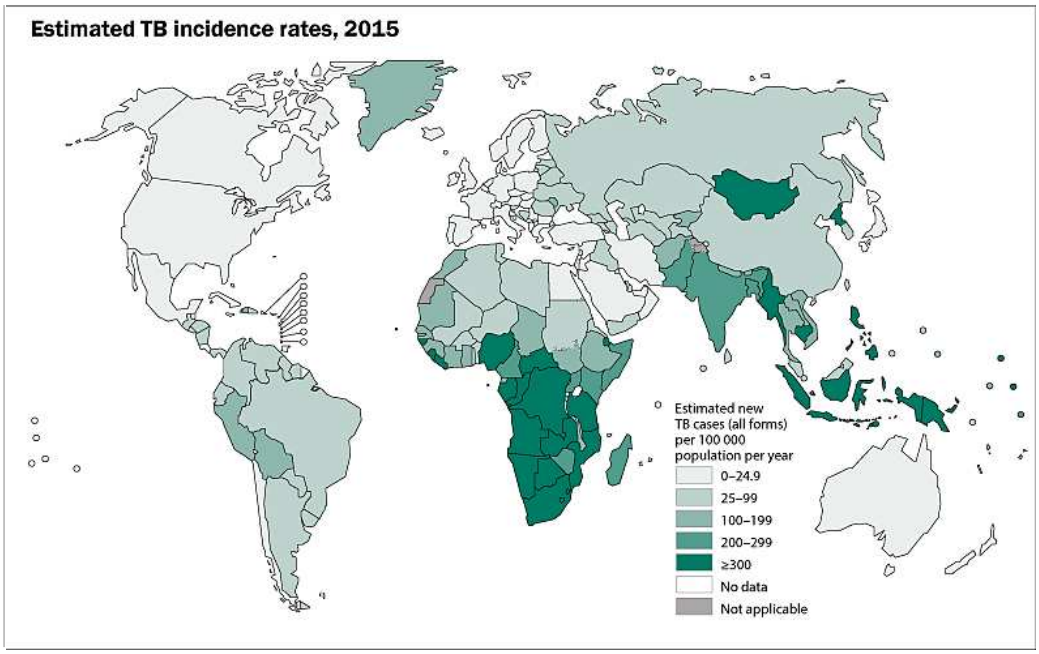
1.2.1. Globalna epidemiološka pojavnost tuberkuloze

Među šest regija Svjetske zdravstvene organizacije, preko 60% novih slučajeva tuberkuloze otpada na Jugoistočnu Aziju i Zapadni Pacifik, 26% na Afričku regiju, 7% na Istočnu mediteransku regiju te 3% na Amerike i 3% na Europsku regiju. Čak 60% novih slučajeva otpada na samo šest država, a to su: Indija, Indonezija, Kina, Nigerija, Pakistan i Južna Afrika (5).



Slika 2. Proširenost tuberkuloze po regijama Svjetske zdravstvene organizacije, 2015.

(izvor: WHO Global tuberculosis report 2016.)



Slika 3. Stopa incidencije oboljelih od tuberkuloze u svijetu, 2015.

(izvor: WHO Global tuberculosis report 2016.)

Ono što trenutno najviše zabrinjava jest porast rezistentnih sojeva mikobakterija te tuberkuloza udružena s HIV infekcijom.

Porast rezistentnih sojeva (MDR-TB[1], XDR-TB[2]) predstavlja jednu od najvećih prijetnji jer je liječenje takvih pacijenata vrlo skupo, nuspojave su učestalije i teže te je u velikom broju slučajeva bezuspješno. Procjenjuje se da je 2015. godine 480 000 novih slučajeva bilo zaraženo multirezistentnim sojevima (MDR-TB) i još 100 000 slučajeva zaraženo rifampicin-rezistentnim sojem (RR-TB), što ukupno čini 5,6% oboljelih. Nažalost, zbog neadekvatnog i nedovoljnog testiranja osjetljivosti na antituberkulotike kod bakteriološki potvrđenih slučajeva[3], smatra se da je samo 1 od 5 oboljelih osoba s MDR-TB uključena u adekvatni tretman. Dodatni razlog za brigu predstavlja i podatak da je čak 117 država do sada prijavilo barem jedan slučaj proširenog rezistentne tuberkuloze (XDR-TB), a pretpostavke su da je taj broj i veći te da se kod 9,5% svih MDR-TB slučajeva zapravo radi o XDR-TB jer velik broj država ne testira osjetljivost sojeva na antituberkulotike drugog reda (11).

SZO procjenjuje da je 2015. godine među 10,4 milijuna novih slučajeva tuberkuloze čak 11% njih bilo zaraženo HIV-om, odnosno 1,2 milijuna slučajeva. Proširenost HIV-pozitivnih osoba među oboljelima od tuberkuloze najveća je u Afričkoj regiji gdje se bilježi u čak 31% tuberkuloznih bolesnika. Osnovni problem kod proširene infekcije HIV-om jest što ta populacija znatno lakše razvija aktivnu bolest u slučaju infekcije mikobakterijem i tako postaje novi izvor zaraze. Stoga je potrebno uložiti dodatne napore u kontrolu HIV infekcije kako bi uspješno suzbili epidemiju tuberkuloze (12).

[1] MDR-TB – „Multidrug-Resistant Tuberculosis“ (mikobakterij rezistentan najmanje na izoniazid i rifampicin)

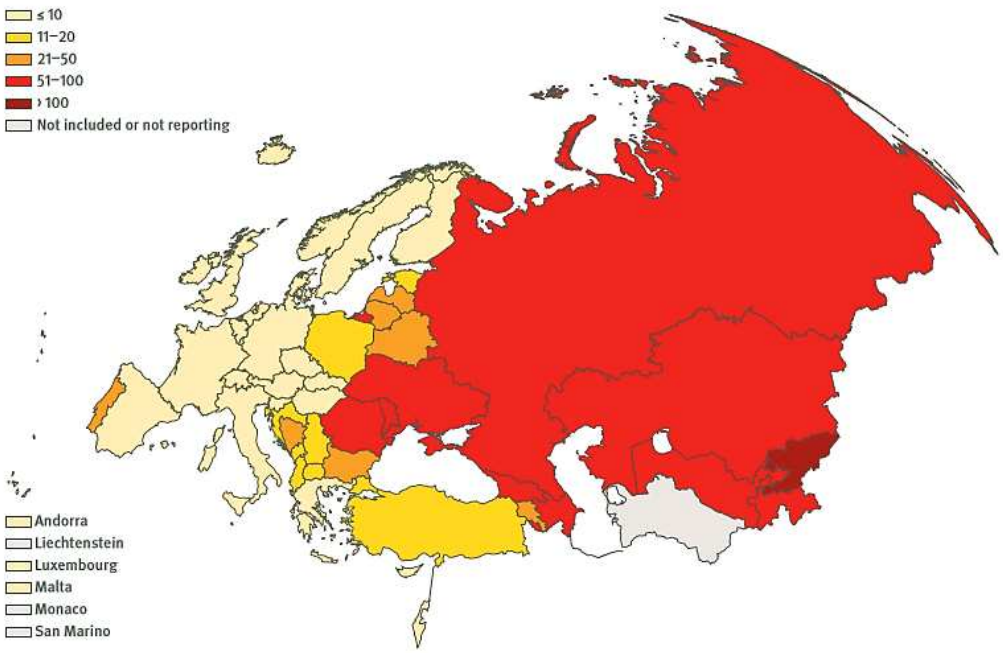
[2] XDR-TB – „Extensively Drug-Resistant Tuberculosis“ (multirezistentan mikobakterij, dodatno rezistentan i na bilo koji kinolon i na najmanje jedan od parenteralnih lijekova drugog reda: kapreomicin, kanamicin i amikacin)

[3] Bakteriološki potvrđena tuberkuloza - zabilježen porast mikobakterija u kulturi

1.2.2. Europska regija Svjetske zdravstvene organizacije

Europska regija obuhvaća samo 3% slučajeva tuberkuoze u svijetu u 2015. godini (323 000 oboljelih prema procjeni SZO-a). Unutar regije postoje velike razlike među zemljama članicama Europske unije i Europskog gospodarskog prostora (EU/EEA zemlje) koje mahom spadaju u zemlje niske incidencije[4] te zemljama na istoku regije. Čak 85% slučajeva otpada na 18 visokoprioritetnih zemalja[5], a zemlje s najvišom stopom incidencije u 2015. godini bile su: Moldavija (152/100 000), Kirgistan (144/100 000), Gruzija (99/100 000), Ukrajina (91/100 000) te Kazahstan (89/100 000).

Pa ipak, važno je naglasiti, da je trend pada stopa incidencije prisutan u svim državama unutar Regije (13).

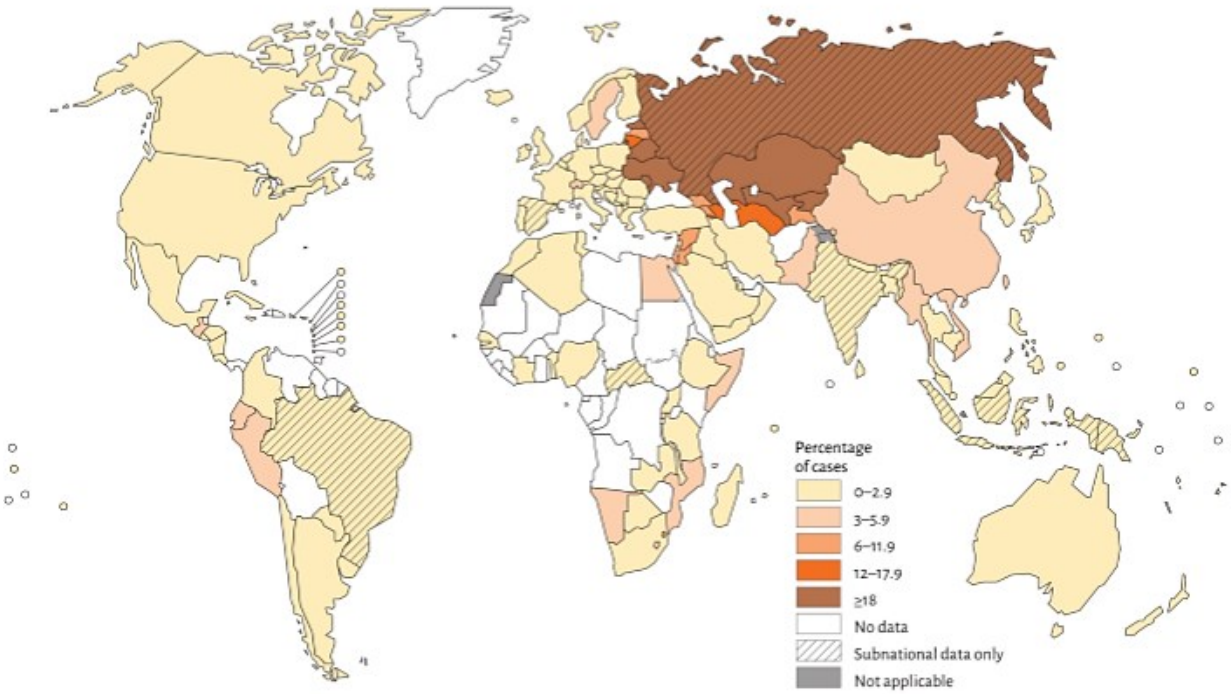


Slika 4. Stopa incidencije novooboljelih tuberkuloznih bolesnika u Europskoj regiji, 2015. (izvor: ECDC Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2017.)

[4] U zemlje s niskom stopom incidencije tuberkuloze ubraju se države sa stopom manjom od 10/100 000 stanovnika

[5] 18 visokoprioritetnih zemalja su: Armenia, Azerbajdžan, Bjelorusija, Bugarska, Estonija, Gruzija, Kazahstan, Kirgistan, Latvia, Litva, Moldavija, Rumunjska, Rusija, Tadžikistan, Turska, Turkmenistan, Ukrajina i Uzbekistan.

Unatoč tome što Regija bilježi najbrži pad stopa incidencije u usporedbi s ostalim regijama SZO-a, od 5,4% godišnje tokom posljednjih 10 godina, ono što posebno zabrinjava jest najviši postotak rezistentnih sojeva među oboljelima u usporedbi s ostalim regijama. Na razini Regije, postotak rezistentnih sojeva među novooboljelima iznosio je 18,3%, dok je među prethodno liječenima iznosio 47,4% što je daleko viši postotak rezistencije u usporedbi sa svim ostalim regijama. Čak se 9 od 10 država s najvišim postotkom rezistentnih sojeva tuberkuloze među oboljelima nalazi upravo u Europskoj regiji te se procjenjuje da petina rezistentnih slučajeva tuberkuloze otpada na Europsku regiju unatoč tome što broji samo 3% svih slučajeva tuberkuloze u svijetu. Važno je napomenuti i to da je u tokom posljednjih 5 godina u EU/EEA državama zabilježen pad postotka rezistentnih sojeva s 2,7% na 2,2%, dok je u istom vremenu u ostalim državama Regije došlo do porasta s 18,3% na 22,9%. Visok postotak prethodno liječenih slučajeva tuberkuloze od 27,2% na razini Regije, odnosno 30,6% u državama van EU/EEA u skladu je s visokom učestalošću rezistentnih sojeva te pokazuje da se u tim državama terapija ne provodi po pravilima struke te je nedovoljno nadzirana (13).



Slika 5. Postotak MDR-TB među novim slučajevima tuberkuloze u svijetu prema procjeni SZO-a, 2015.

(izvor: WHO MDR-TB 2015.)

	ESTIMATED % OF NEW TB CASES WITH MDR-TB[a]	95% CONFIDENCE INTERVAL	ESTIMATED % OF RE-TREATMENT TB CASES WITH MDR-TB[a]	95% CONFIDENCE INTERVAL
AFR	2.1	0.5–3.7	11	6.7–16
AMR	2.4	1.3–3.5	11	6.5–16
EMR	3.2	2.3–4.1	18	12–25
EUR	15	10–20	48	43–53
SEAR	2.2	1.9–2.6	16	14–18
WPR	4.4	2.5–6.3	22	18–25
Global	**3.3**	**2.2–4.4**	**20**	**14–27**

Slika 6. Postotak MDR-TB među novim i prethodno liječenim slučajevima tuberkuloze po regijama i u svijetu prema procjeni SZO-a, 2015.

(izvor: WHO MDR-TB 2015.)

Proširenost HIV infekcije među oboljelima u 2015. godini iznosila je 9% dok je u 2008. godini iznosila samo 3,4%. I ovdje postoji velika razlika među državama članicama EU/EEA gdje je postotak HIV infekcije bio 4,6% i u padu je, dok je u ostatku Regije iznosio 9,3% uz zabilježen trend rasta. Države s najvećim udjelom HIV-pozitivnih među prijavljenima bile su: Latvija (26%), Ukrajina (22%), Portugal (14%), Estonija (10%) i Rusija (10%) (13).

1.2.3. Epidemiološka situacija u Hrvatskoj

Hrvatska se ubraja u zemlje s dugotrajnim dobrim sustavom praćenja tuberkuloze. Sadašnju epidemiološku situaciju određuje činjenica da je vrhunac epidemije tuberkuloze u Hrvatskoj bio na početku 20. stoljeća što znači da među stanovništvom još ima onih koji su u svojoj mladosti bili izloženi visokom riziku od infekcije i kao takvi predstavljaju potecijalni izvor zaraze zbog moguće reaktivacije latentne infekcije (4). Nakon kratkog razdoblja stagnacije broja oboljelih za vrijeme Domovinskog rata, od 1999. godine, kada je stopa incidencije iznosila 37/100 000, do danas u Hrvatskoj se bilježi kontinuiran pad stopa incidencije (1). Prema podatcima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2016. godinu, ukupan broj oboljelih od tuberkuloze u Hrvatskoj iznosio je 454 osobe, što odgovara

stopi incidencije od 10,6/100 000 (14). Prema tome, Hrvatska je na pragu da uđe u kategoriju zemalja s niskom stopom incidencije tuberkuloze. Također, sve ostale epidemiološke osobitosti tuberkuloze u Hrvatskoj imaju obilježja istih u razvijenim zemljama svijeta (15).

1.3. Patogeneza

Procjenjuje se da je približno trećina svjetske populacije jednom bila inficirana s *M. tuberculosis.* Na sreću, samo 5-10% njih razvit će aktivnu bolest tokom života (2). Kada osoba dođe u kontakt s *M. tuberculosis,* ovisno o infektivnoj dozi, virulenciji patogena i o imunološkoj reaktivnosti domaćina, moguće je nekoliko ishoda infekcije. Ako je infektivna doza mala i radi se o slabo virulentnom soju, imunokompetentni domaćin će potpuno eliminirati uzročnika pomoću plućnih makrofaga. Ako se radi o većoj dozi i/ili virulentnijem soju, plućni makrofazi neće uspjeti u potpunosti eliminirati uzročnika koji će se nastaviti unutarstanično dijeliti. Nakon što fagocitiraju uzročnika, inficirani makrofazi potom odlaze u regionalne limfne čvorove gdje prezentiraju antigen „naivnim“ CD4+ limfocitima T. Aktivirani limfociti T luče brojne citokine (IL-2, IFN-γ, TNF-α) pri čemu se razvija stanično posredovani imunosni odgovor s predominacijom makrofaga i nastankom karakterističnih kazeoznih granuloma te razvoj stanične preosjetljivosti na antigene tuberkuloze (16). Čini se da pri tome IFN-γ ima ključnu ulogu u poticanju mikrobicidne aktivnosti makrofaga i smatra se najvažnijim citokinom u odgovoru na tuberkulozu (17). Tokom idućih mjesec ili više dana slijedi dinamičan proces između patogena i domaćina koji će rezultirati ili latentnom infekcijom ili primarnom tuberkulozom. Ovo su samo dijagnostičke kategorije, zbog različitog pristupa liječenja takvih osoba, no u osnovi nema značajne razlike između tih entiteta te svaka primarna tuberkuloza najčešće završava ograničavanjem infekcije te prelaskom mikobakterija u latentno stanje. Oba slučaja karakterizira doživotni rizik od reaktivacije uzročnika i razvoja postprimarne (sekundarne) tuberkuloze (18, 19).

1.3.1. Latentna infekcija

Kao što je već rečeno, većina osoba inficirana s M. tuberculosis ne razvija bolest pa kažemo da su latentno inficirani (LTBI - latentna tuberkulozna infekcija). Karakteristika je svake latentne infekcije odsutnost simptoma i nemogućnost izolacije uzročnika iz tijela domaćina, uz mogućnost reaktivacije infekcije. Osobe latentno inficirane mikobakterijem nisu zarazne, ali opasnost da neliječena LTBI prijeđe u aktivnu bolest čini ju veoma važnom u

epidemiološkom smislu jer svaki novi slučaj tuberkuloze znači i potencijalno širenje infekcije u populaciji i stoga zahtijeva aktivni pristup. Veoma je važno pronaći takve osobe te onima s povećanim rizikom od reaktivacije dati preventivnu terapiju (kemoprofilaksa) (15, 18).

Da bi među asimptomatskim osobama ispitali prisutnost mikobakterija (vidi poglavlje 1.9.3.2.), odnosno postojanje latentne infekcije, koristimo se testom kožne preosjetljivosti na tuberkulin (Mantouxov test, PPD[6]). Naime, osoba inficirana s mikobakterijem, unutar 2 do 8 tjedana od infekcije, razvija staničnu preosjetljivost (kasna ili odgođena preosjetljivost; IV. tip) na antigene mikobakterija. Stoga, takva osoba u dodiru s PPD-om regira lokalnom upalnom reakcijom unutar 48 do 72 sata koje se očituje kao induracija (otvrdnjenje) i okolni eritem na mjestu injiiranja antigena. Veličina indurcije mjeri se u milimetrima, a reakcije koje prelaze 15 mm[7] mogu se s visokom vjerojatnošću smatrati pozitivnima, odnosno pripisati tuberkuloznoj infekciji. Osobe koje nisu inficirane mikobakterijem neće regirati na PPD (4, 20).

U podlozi latentne infekcije leže „uspavani“ mikobakteriji koji pod nadzorom domaćinovog imunosnog sustava, unutar makrofaga, mogu preživjeti desetljećima. Rizik reaktivacije najveći je unutar prve dvije godine od infekcije. Također, stvorena preosjetljivost može postepeno iščeznuti tokom godina (3, 4, 15).

Stoga, latentnu tuberkuloznu infekciju (LTBI) definiramo kao prisutnost pozitivne reakcije kožne preosjetljivosti uz odsutnost kliničkih simptoma bolesti i uredan nalaz radiograma pluća (15, 18).

1.3.2. Primarna tuberkuloza

Po definiciji, primarna tuberkuloza jest ona koja nastaje odmah pri prvom susretu nesenzibiliziranog domaćina i *M. tuberculosis-a* . Za razliku od latentne infekcije, u primarnoj tuberkulozi dolazi do razvoja jače upalne reakcije s nastankom radiološki vidljivih granuloma u plućima. Karakteristika radiološkog nalaza jest disproporcija između veličine relativno malog plućnog žarišta i razmjerno većeg regionalnog limfadenitisa, a ponekad se nađe samo izolirani limfadenitis. Primarna plućna promjena (Ghonovo žarište) zajedno s regionalnim limfadenitisom naziva se Ghonov kompleks. Ghonovog žarište obično je smješteno subpleuralno, iznad ili ispod lobarne fisure pa često nastaje i tuberkulozni pleuritis. Tokom

[6]PPD - pročišćeni proteinski derivat *M. tuberculosis*

[7] interpretacija je uvijek individualna ovisno o prisutnosti dodatnih čimbenika rizika

vremena može doći do potpuna cijeljenja lezija ili pak do nastanka fibroznih ožiljaka i/ili kalcifikata. Smatra se da osobe s radiološki vidljivim posttuberkuloznim promjenama imaju i do 10 puta veći rizik razvoja sekundarne tuberkuloze od onih bez ikakvih ostatnih promjena (21). Većina osoba uspješno zaustavlja replikaciju mikobakterija stvaranjem kazeoznih granuloma, no kod osoba s neadekvatnim odgovorom stanične imunosti (vrlo mala djeca, vrlo stare osobe, imunosupresivna terapija, HIV-koinfekcija) organizam često ne uspijeva ograničiti infekciju pa dolazi do razvoja progresivne primarne tuberkuloze s opsežnim razaranjem plućnog tkiva. Ako dođe do sistemne diseminacije velikog broja bacila s aktivnom replikacijom u sekundarnim sijelima, nastaje milijarna tuberkuloza. U 20-40% slučajeva milijarne tuberkuloze nastaje i tuberkulozni meningitis. Ako se kasno primjeni terapija, oba stanja brzo dovode do smrtnog ishoda ili ostavljaju teške posljedice po domaćina (3, 18).

1.3.3. Postprimarna (sekundarna) tuberkuloza

Postprimarna tuberkuloza označava reaktivaciju „uspavanih“ bacila ili znatno rjeđe, reinfekciju novim mikobakterijima. Svako stanje koje suzbija staničnu imunost može dovesti do ponovnog rasta mikobakterija, a tada se aktivna replikacija zbiva najčešće u dobro prokrvljenim tkivima s visokim parcijalnim tlakom kisika. To su u prvom redu plućni vrškovi, a potom i bubrezi, trupovi kralješaka i epifize dugih kostiju. U ta tkiva mikobakterij dospijeva tokom primarne tuberkuloze, putem inficiranih makrofaga. Naime, u primarnoj tuberkulozi redovito dolazi do okultne hematogene diseminacije bacila po cijelom tijelu, no razvojem specifične stanične imunosti infekcija najčešće biva stavljena pod kontrolu pa nastaju klinički inaparentna sekundarna sijela. Sekundarna tuberkuloza, stoga označava da je domaćinov imunološki sustav postao nedostatan da se sam bori s mikobakterijem. Očituje se nekrotizirajućim granulomima koji s vremenom zahvaćaju sve veće dijelove pluća i dovode do stvaranja šupljina koje se nazivaju kavernama. Kaverne sadržavaju ogroman broj[8] aktivnih bacila te su takvi bolesnici vrlo infekciozni (3, 18).

1.4. Kliničke manifestacije

U kliničkom smislu najvažnije je na vrijeme prepoznati aktivnu tuberkulozu kako bi se što prije počelo s liječenjem oboljelog i s obradom njegovih kontakata u svrhu spriječavanja daljnjeg širenja infekcije. Osim kod rizičnih grupa, primarna tuberkuloza je kod većine

[8] Smatra se da jedna kaverna sadržava oko 10^9-10^{10} mikobakterija.

samoograničavajuća, asimptomatska bolest ili se razvijaju simptomi nalik gripi. Te osobe nisu zarazne za okolinu, i otkrivaju se uglavnom prilikom obrade kontakata osobe s aktivnom tuberkulozom. Stoga, u pacijenta s aktivnom bolešću, najčešće se radi o postprimarnoj tuberkulozi, kada slabljenjem stanične imunosti mikobakterij izmakne kontroli imunosnog sustava domaćina i ponovno započne aktivnu replikaciju.

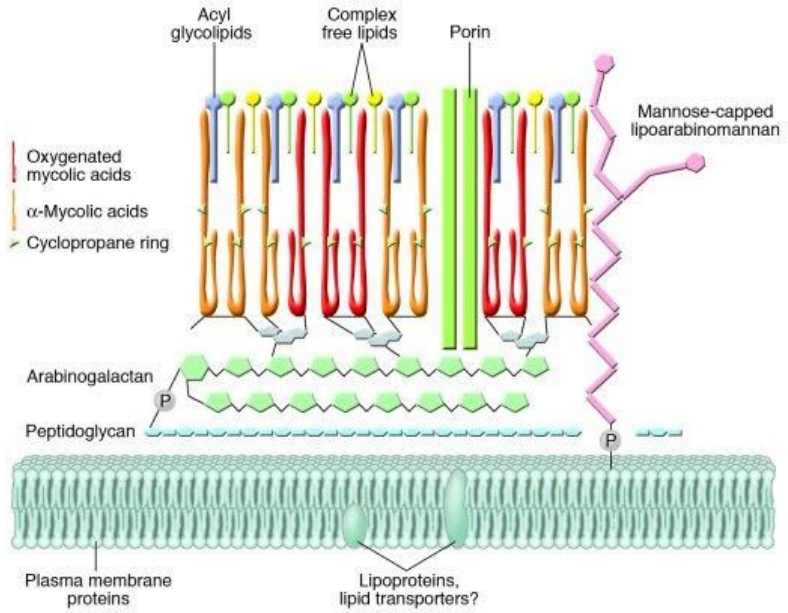
U ranoj fazi reaktivacije bolesnici su obično bez simptoma te dugo odgađaju posjet liječniku. Tijekom nekoliko mjeseci dolazi do razvoja, u početku suhog, a kasnije produktivnog kašlja. Bolesnici postaju subfebrilni uz noćna znojenja, umor i gubitak tjelesne težine. Za ove simptome prvenstveno su odgovorni citokini koje sve više luče aktivirani limfociti T u nastojanju da ograniče umnožavanje mikobakterija. Hemoptiza i pleuralna bol znakovi su uznapredovale bolesti. Fizikalni nalaz obično je minimalan, a glavna radiološka osobina jest nalaz apikalnih kavitacija. Laboratorij najčešće pokaže blagu anemiju, leukocitozu, trombocitozu i blago povišen CRP (3). Do trećine oboljelih, uz plućno žarište, ima i izvanplućnu tuberkulozu[9], a kod nekih se javlja kao izolirana izvanplućna bolest bez patoloških promjena plućnog parenhima. Prema redoslijedu učestalosti, najčešća vanplućna sijela su: limfni čvorovi (35%), pleura (do 20%), genitourinarni sustav (10-15%), kosti i zglobovi (10%), moždane ovojnice (do 5%), potrbušnica (3%) i perikard (rijetko) (2, 22).

U područjima s raširenom infekcijom HIV-om među oboljelima od tuberkuloze, sve se češće viđaju vanplućna sijela bolesti te se oboljeli često manifestira atipičnim simptomima i nalazima, stoga je u HIV-pozitivnih bolesnika potreban poseban oprez. Zbog raširenosti i smrtnosti tuberkuloze u toj populaciji, za svakog HIV-pozitivnog bolesnika s pneumonijom smatra se da ima tuberkulozu dok se ne dokaže suprotno (2, 3, 23).

[9] U epidemiološkom prijavljivanju oboljelih od tuberkuloze „plućna“ i „izvanplućna“ tuberkuloza strogo su odvojene kategorije. Pacijent kojem je dijagnosticirana i plućna i izvanplućna tuberkuloza klasificira se kao oboljeli od plućne tuberkuloze, a izvanplućna označava tuberkulozu bilo kojeg drugog organa osim pluća, bronha, dušnika i grkljana te se prijavljuje prema sijelu s najtežim promjenama.

1.5. Uzročnik

M. tuberculosis je gram-rezistentan, obligatno aeroban, spororastući, pleomorfan bacil (18). Sva svoja karakteristična svojstva ovaj bacil duguje specifičnoj građi stanične stijenke koja sadrži peptidoglikan i na njega vezanu asimetričnu, lipidima bogatu vanjsku membranu koja čini 60% mase stanične stijenke. Unutarnji sloj membrane sadržava mikolične kiseline[10] vezane na arabinogalaktan, dok vanjski sloj sadržava manje glikolipide koji se mogu ekstrahirati. U membranu su uloženi proteini formirajući pore kroz koje mogu proći hranjive tvari i neki lijekovi. Izrazito hidrofobna svojstva[11] ovako građene stanične stijenke odgovorna su za: acidorezistentnost[12] mikobakterija, izrazito spor rast[13] i otpornost na brojne štetne kemikalije (antibiotike, kisele i alkalne tvari, kisikove radikale, osmotsku lizu). Osim stanične stijenke, važnu ulogu u virulenciji mikobakterija imaju i brojni enzimi (superoksid dismutaza, peroksidna katalaza) koji su važni za sposobnost unutarstaničnog preživljavanja mikobakterija u latentnom stanju tokom niza godina i mogućnost kasne reaktivacije (16, 24).



Slika 7. Građa stanične stijenke u *M. tuberculosis*

(izvor: Centre d'études d'agents Pathogènes et Biotechnologies pour la Santé Montpellier - France)

[10] Mikolične kiseline - dugolančane masne kiseline C78-C90

[11] Stanična propusnost za hidrofilne molekule u *M. tuberculosis* je 100-1000 puta manja nego u *E. coli*

[12] Acidorezistentnost - 95%-tni etilni alkohol koji sadrži 3%-tnu solnu kiselinu (kiseli alkohol) brzo odboji sve bakterije, osim acidorezistentnih

[13] Generacijsko vrijeme za bacile tuberkuloze iznosi oko 18 sati dok se kod *E. coli* mjeri u minutama

1.6. Putevi prijenosa

Jedini rezervoar za *Mycobacterium tuberculosis* je čovjek. Prijenos s osobe na osobu gotovo isključivo je uzrokovan inhalacijom kapljica koje prilikom kašljanja ili kihanja te u određenoj mjeri govora i pjevanja, u okoliš raspršuju osobe s plućnom tuberkulozom (3). Većina infektivnih kapljica bude zaustavljena u gornjem dišnom sustavu, no one najmanje (manje od 5 μm) mogu ostati raspršene u zraku i do nekoliko sati i lako dosegnu plućne alveole.

Infekcioznost bolesnika direktno korelira s količinom bacila nađenih u razmazu iskašljaja oboljelog, stoga su izvor infekcije uglavnom mikroskopski pozitivni bolesnici s plućnom tuberkulozom. Osobito su infekciozni bolesnici s laringealnom tuberkulozom te oni s velikim plućnim kavernama koji učestalo i snažno kašlju uz obilatu produkciju sputuma. Mikroskopski negativni bolesnici s pozitivnim mikrobiološkim kulturama su znatno manje infektivni, međutim neke studije sugeriraju da su ovi bolesnici odgovorni za do 20% prijenosa infekcije u Sjedinjenim Američkim Državama. Osobe koje su mikroskopski negativne i s negativnim kulturama, smatraju se neinfekcioznima (2). Zbog niže koncentracije uzročnika u dišnim putevima i nedovoljno snažnog kašlja, djeca su rijetko izvor infekcije (18). Smatra se da su bolesnici infektivni još minimalno 2 tjedna nakon početka liječenja (4).

Jedan od najvažnijih čimbenika u prijenosu infekcije je zajednički boravak s oboljelim u slabo ventiliranim i napučenim prostorima. Općenito da bi se dobilo infekciju, potrebni su ponavljani, bliski kontakti s bolesnikom. Kontakti s infekcioznim bolesnikom izvan zatvorenih prostora nisu važni u prijenosu infekcije (3, 18).

1.7. Dijagnostika

Kao i uvijek, sve počinje od anamneze i fizikalnog pregleda. Kod osobe sa simptomima i znakovima aktivne tuberkuloze (vidi 1.4.) anamnestički je vrlo važno doznati podatak o mogućoj izloženosti infekciji (u obitelji, imigranti) i postojanju čimbenika rizika (vidi 1.9.3.2.) za obolijevanje. Fizikalni znakovi nisu specifični, ali dobro napravljen pregled upotpunjuje dijagnozu (15).

Radiološka obrada najčešće se napravi rano u inicijalnoj obradi pacijenta s plućnim simptomima. Premda se može prezentirati brojnim radiološkim nalazima, od kojih nijedan

nije patognomoničan, nalaz apikalnih kavitacija i infiltrata uvelike povećava sumnju na tuberkulozu i usmjerava daljnji dijagnostički postupak (2, 25).

Jedina sigurna potvrda dijagnoze postiže se mikrobiološkim postupcima. Bez obzira na radiološki nalaz pluća, u svakog pacijenta sa sumnjom na tuberkulozu, koji produktivno kašlje duže od 3 tjedna unatoč provedenoj terapiji antibiotikom širokog spektra, potrebno je uzeti barem 2 uzorka sputuma, po mogućnosti ranog jutarnjeg, i poslati na mikrobiološku obradu (23). Tradicionalno se vrši acidorezistentno bojanje razmaza sputuma po Ziehl-Neelsenu, iako je osjetljivost tog testa samo 40-60%[14] u bakteriološki (BK) potvrđenih[15] plućnih tuberkuloza. Fluorescentna mikroskopija nakon bojenja auraminom-rodaminom je mnogo osjetjivija i omogućava mikroskopiranje na manjem povećanju te je preporučena za kliničke uzorke. Kultura je i dalje zlatni standard i najpouzdanija metoda za dokazivanje *M. tuberculosis.* Nakon obrade, nesterilni se uzorci tradicionalno nasijavaju na krute jajačane podloge (Lowenstein-Jensen), no zbog bržeg porasta[16] i veće osjetljivosti danas se uglavnom koriste komercijalne tekuće podloge (MGIT – „Mycobacteria Growth Indicator Tube“) (3, 16).

U novije vrijeme došlo je do značajnog razvoja molekularnih metoda (NAAT[17, 18]) brze dijagnostike koje su tako cijenom i jednostavnošću izvedbe postale dostupne diljem svijeta. Za razliku od acidorezistentne mikroskopije, ovi testovi imaju puno veću osjetljivost i ne zahtijevaju iskusnog mikroskopičara. Nalaz kulture zahtijeva minimalno 1-2 tjedna, dok novi brzi testovi daju rezultate unutar nekoliko sati i odmah pružaju i podatak o postojanju rezistencije na rifampicin. Mogućnost brze i pouzdane dijagnostike direktno iz kliničkog uzorka, uz istovremeni podatak o postojanju rezistencije na rifampicin, zaista predstavlja revoluciju u dijagnostici tuberkuloze i od velike je važnosti u suzbijanju epidemije tuberkuloze i prevenciji širenja rezistentnih sojeva (26, 27, 28). SZO trenutno preporuča Expert MTB/RIF Ultra Test kao inicijalnu pretragu u svih sa zakovima i simptomima aktivne tuberkuloze (29).

[14] Da bi razmaz bio pozitivan u mL sputuma treba biti 10^4 uzročnika

[15] Bakteriološki potvrđena tuberkuloza - zabilježen porast mikobakterija u kulturi

[16] Dok je za porast na Lowenstein-Jensenovoj podlozi potrebano 3-6 tjedana, porast u tekućoj podlozi (MGIT) očekujemo za 9-16 dana

[17] NAAT – „Nucleic Acid Amplification Tests“

[18] Komercijalna DNA proba za dokazivanje *M. tuberculosis* nije specifična samo za *M.tuberculosis*, već daje pozitivne rezultate u slučaju još sedam vrsta mikobakterija pa se te vrste zajedno svrstavaju u dijagnostičku kategoriju „*M. tuberculosis* complex“

1.8. Liječenje

Liječenje tuberkuloze specifično je po svojoj duljini i broju lijekova koji se koriste. Ako se prisjetimo da se radi o unutarstaničnom patogenu, koji jako sporo raste i ima voštanu, izrazito hidrofobnu staničnu stijenku te brzo razvija rezistenciju[19], postaje jasno da terapija protiv ovog uzročnika mora trajati dugo (nekoliko mjeseci) i uvijek treba uključivati 2 ili više lijekova (30). Lijekovi koji se koriste u liječenju tuberkuloze podijeljeni su u 2 kategorije: antituberkulotike prvog i drugog reda.

Antituberkulotici prvog reda su: izoniazid (H), rifampicin (R), pirazinamid (Z), etambutol (E) i streptomicin (S). Osim streptomicina, svi se primjenjuju oralno.

Antituberkulotici drugog reda su slabije djelotvorni i znatno toksičniji od prve linije te se primjenjuju samo u slučaju rezistencije. Koriste se: kinoloni, rifabutin, aminoglikozidi (kapreomicin, kanamicin, amikacin), etionamid, PAS[20], cikloserin.

Iako nekolicina novih lijekova u 2. i 3. fazi istraživanja pruža obećavajuće rezultate u liječenju tuberkuloze kraćim terapijskim režimima, SZO i dalje za liječenje novooboljelih preporučuje standradni dvofazni režim (početna i stabilizacijska faza) tijekom 6 mjeseci (31, 32). U početnoj, intenzivnoj fazi daju se 4 lijeka tokom 2 mjeseca (2HRZE), a potom stabilizacijska faza izoniazidom i rifampicinom još 4 mjeseca (4HR). Za prethodno liječene bolesnike, rezistente sojeve, HIV-pozitivne osobe, djecu ili druga posebna, primjenjuju se drugi, individualno prilagođeni režimi (4).

Posebnu pozornost zaokuplja liječenje MDR-TB. Traje znatno dulje (do dvije godine), znatno je skuplje i obilježeno većom pojavom nuspojava. Osnovni princip je primjeniti najmanje 4 lijeka za koje je utvrđena učinkovitost uz praćenje nuspojava. Trajanje liječenja ovisi o konverziji (negativizaciji) iskašljaja jer nakon konverzije liječenje mora trajati još najmanje 18 mjeseci. Osnovni uzrok porasta rezistencije među oboljelima jest ljudska pogreška (neodgovarajuće liječenje, nepridržavanje preporuka), stoga je SZO osmislila strategiju DOTS[21]-Plus koja promiče pravilno provođenje liječenja novooboljelih u svrhu spriječavanja novih slučajeva rezistencije te učinkovitiju dijagnostiku i liječenje već postojećih (15).

Prema zadnjem izvještaju SZO-a, uspjeh liječenja tuberkuloze iznosio je 83% za nerezistentne slučajeve, 52% za MDR-TB i samo 28% za XDR-TB (5).

---

[19] Smatra se da je 1 na 10^6 uzročnika prirodno rezistentan na 1 lijek. Prema tome kaverne s 10^9-10^{10} uzročnika sadržavaju u prosjeku 1 000-10 000 uzročnika rezistentnih na 1 lijek!

[20] PAS – paraaminosalicilna kiselina

[21] DOTS – „Directly Observed Treatment, Short Course“

U prijavljivanju ishoda liječenja razlikujemo sedam kategorija: „izliječen“[22], „liječenje završeno“[23], „neuspješno liječenje“, „smrt“, „prekid liječenja“, „premještaj“ i „i dalje na liječenju“. Zbir prvih dviju kategorija čini ukupan uspjeh liječenja (4, 33).

1.9. Nacionalni program za borbu protiv tuberkuloze

Nacionalni program za borbu protiv tuberkuloze sadržan je u Naputku za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze (u daljnjem tekstu „Naputak“) koji je prvi put izdan 1998. godine, a izmijenjeno i dopunjeno izdanje 2010. godine. Naputak donosi mjere: ranog otkrivanja i liječenja oboljelih, njihovog prijavljivanja i praćenja ishoda liječenja te prevencije novih slučajeva. Kao cilj definirano je otkrivanje najmanje 70% mikrobiološki dokazanih slučajeva tuberkuloze i izlječenje najmanje 85% oboljelih (15).

Najbolji način sprječavanja i suzbijanja tuberkuloze jest rano otkrivanje[24] te rano i odgovarajuće liječenje već oboljelih, te preveniranje obolijevanja među populacijom za koju znamo da su pod povećanim rizikom. Preventivne mjere, u prvom redu, uključuju provođenje BCG-cijepljenja novorođenčadi te obradu kontakata tuberkuloznih bolesnika uz ordiniranje kemoprofilakse onima s povećanim rizikom. Da bi to ostvarila država treba imati dobro osmišljen sustav protutuberkulozne aktivnosti.

1.9.1. Ustroj protutuberkuloznih aktivnosti

Kao i cjelokupni zdravstveni sustav u Hrvatskoj i protutuberkulozna aktivnost organizirana je kroz tri razine zdravstvene zaštite. Razina primarna zdravstvene zaštite surađuje sa sekundarnom, specijalističko-konzilijarnom razinom u provedbi mjera i postupka prevencije, otkrivanja, liječenja i prijavljivanja oboljelih i umrlih od tuberkuloze (34). Tercijarna razina jest državna razina koja prati epidemiološku situaciju, planira i nadzire provedbu protuepidemijskih mjera te koordinira međunarodnu suradnju u suzbijanju i sprječavanju tuberkuloze (15).

[22] „izliječen“ – BK-potvrđeni slučaj tuberkuloze u kojem je, nakon provedene terapije, došlo do negativizacije razmaza iskašljaja i/ili kulture u posljednjem mjesecu liječenja i najmanje jednom prije toga

[23] „liječenje završeno“ – BK-negativni slučaj tuberkuloze u kojem je, nakon provedene terapije, došlo do rezolucije simptoma i/ili radiološkog nalaza

[24] Zbog podmuklog i kroničnog karaktera bolesti te nespecifičnih simptoma („pušački kašalj“) većina se tuberkuloznih bolesnika otkriva kasno, najčešće nakon dužeg perioda prisutnih simptoma

1.9.2. Prijavljivanje oboljelih

Tuberkuloza je bolest koja podliježe obveznom prijavljivanju epidemiološkoj službi. Liječnik koji je postavio dijagnozu odmah prijavljuje oboljelog (*obrazac 1: „Prijava oboljenja - smrti od zarazne bolesti“*) mjerodavnoj higijensko-epidemiološkoj ispostavi prema mjestu stanovanja. Uz to se prilaže i dodatna anketa (*obrazac 2*) s posebim podatcima o tuberkuloznom bolesniku, a na kraju liječenja, na zahtjev ispostave, liječnik šalje i obrazac o ishodu liječenja (*obrazac 3*). Od 1998. godine sustav prijavljivanja je dvojan: od liječnika koji je dijagnosticirao bolest i od laboratorija koji je izolirao uzročnika (*obrazac 4*). Takvim načinom prijavljivanja osigurava se potpuni epidemiološki obuhvat nad oboljelima. Ispostave proslijeđuju prijavljene u županijske zavode i Registar tuberkuloze HZJZ-a (u daljnjem tekstu „Registar“). Prikupljeni podatci se sabiru u Registru te redovito objavljuju u Hrvatskom zdravstveno-statističlom ljetopisu (4, 15).

Situacija u Hrvatskoj rutinski se prati u dugogodišnjem i pouzdanom informacijskom sustavu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) koji nije doživio promjene od 1950. godine (4, 15).

1.9.3. Preventivne mjere

Preventivne mjere, u prvom redu, uključuju provođenje BCG-cijepljenja novorođenčadi te obradu kontakata tuberkuloznih bolesnika uz ordiniranje kemoprofilakse onima s povećanim rizikom. Uz to, određene osobe se periodički podvrgavaju pregledima na tuberkulozu (zaposlenici u školama, vrtićima, zdravstvenim ustanovama i sl.)**.**

1.9.3.1 BCG-cijepljenje

Cijepljenje BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) cjepivom provodi se univerzalno za svu novorođenčad u Hrvatskoj od 1948. godine. Pošto su djeca ugrožena populacija za razvoj teških oblika tuberkuloze, svrha je cijepljenja potaknuti razvoj stanične imunosti u djeteta kako bi, ukoliko bude inficirano, bilo sposobno zaustaviti replikaciju mikobakterija u primarnom žarištu, odnosno spriječiti rasap bacila i razvoj teških oblika bolesti, milijarne tuberkuloze i tuberkuloznog meningitisa (35, 36).

Cijepljenje se vrši u područje lijevog deltoidnog mišića, na granici gornje i srednje trećine. Kod uredne reakcije, nakon 2-3 tjedna na mjestu inokulacije pojavi se bezbolna lividna papula (upalni proces zbog infiltracije podraženih limfocita T). Tokom iduća 2-3

tjedna ona omekša ili egzulcerira, a nakon sljedeća 2-3 tjedna nastane mali ožiljak. Samo uredni ožiljak pouzdani je znak uspjelog cijepljenja (36).

U roku od 2 do 3 tjedna nakon inokulacije dijete postaje reaktivno na PPD[25], ali ta reaktivnost brzo se gubi (za razliku od latentne infekcije s *M. tuberculosis*). Kod djece koja su cijepljena u novorođenačkoj dobi, u 70% njih, PPD proba postaje negativna nakon samo 6 mjeseci. Nakon 3-5 godina PPD proba je negativna u gotovo sve djece (36).

Cjepni obuhvat u Hrvatskoj iznosio je u posljednjih 15 godina mahom više od 97%. Tako visoka procijepljenost zaslužna je što posljednjih 9 godina u Hrvatskoj nije zabilježen nijedan slučaj milijarne tuberkuloze ili tuberkuloznog meningitisa u dječjoj dobi (do 18 godina) (15).

1.9.3.2. Obrada kontakata oboljelih od tuberkuloze (selekcija prioriteta, PPD-IGRA, kemoprofilaksa)

Nakon kontakta sa zaraznim bolesnikom otprilike 30% kontakata će se zaraziti, odnosno latentno se inficirati (LTBI = latentna tuberkulozna infekcija), a 70% neće. Svaka latentno inficirana osoba nosi doživotni rizik od reaktivacije tuberkuloze, no samo 5-10% inficiranih razvit će bolest, i to polovina njih unutar prve dvije godine. Taj rizik jako varira i ovisi uglavnom o stupnju funkcije stanične imunosti inficirane osobe, stoga je važno pronaći one s najvećim rizikom te im ordinirati kemoprofilaksu kako bi spriječili nastanak aktivne bolesti i daljnje širenje infekcije (15, 37).

Prisutnost LTBI-a ispitujemo u asimptomatskih, visokoprioritetnih kontakata pomoću PPD-a i IGRA[26]-testova. IGRA testovi imaju veću specifičnost od PPD testa, ali su skuplji, zahtijevaju vađenje krvi i laboratorij opremljen za tu vrstu testa[27]. Stoga, obradu počinjemo PPD testom. Ukoliko je test negativan, izvodimo ga ponovno nakon prozor razdoblja[28]. Ako kontakt ima PPD-reakciju promjera 10 mm ili veću, obavezno mu se radi i IGRA test. Ako je i IGRA test pozitivan, pacijentu se mora napraviti i rendgenogramska slika prsnog koša kako bi se isključila aktivna bolest (4, 15, 37, 38).

[25] Na mjestu injiciranja PPD-a (srednja trećina volarne strane lijeve podlaktice) dolazi do nastanka otvrdnuća od 5 do 9 mm nakon 48-72 sata

[26] „Interferon-Gamma Release Assay“

[27] Mjere otpuštanje IFN-γ u krvi senzibiliziranih osoba nakon inkubacije s mješavinom sintetičkih peptida koji oponašaju antigene prisutne samo u *M. tuberculosis* kompleksu, a odsutne u BCG-soju i većine netuberkuloznih mikobakterija.

[28] Osoba inficirana s *M. tuberculosis* postaje reaktivna na PPD nakon 2-8 tjedana od infekcije

Procjena rizika i odluka o započinjanju lječenja (kemoprofilaksa) u nadležnosti je liječnika specijalista pulmologije. Kemoprofilaksa se provodi izoniazidom (H) tijekom šest mjeseci. Važno je da osobe bez rizičnih čimbenika ne budu podvrgnute nepotrebnom tretmanu (4, 15).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. Cilj istraživanja

Glavni cilj ovog istraživanja bio je detaljno prikazati epidemiološke karakteristike tuberkuloze u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2003. do 2016. godine.

2.2. Hipoteze istraživanja

1. Stope incidencije tuberkuloze na području Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 2003. do 2016. godine pokazuju tendenciju pada.
2. Najviše stope incidencije tuberkuloze bilježe se u zaobalju.
3. Stope incidencije najviše su u najstarijim dobnim skupinama, od 65 godina i više.
4. Muškarci gotovo dvostruko češće obolijevaju od tuberkuloze u odnosu na žene.
5. Najčešća lokalizacija tuberkuloze su pluća.
6. Preko 70% slučajeva tuberkuloze je bakteriološki potvrđeno.
7. Gotovo polovica bolesnika s plućnom tuberkulozom ima mikroskopski pozitivne iskašljaje.
8. Terapijski uspjeh postiže se u preko 80% slučajeva.
9. Rezistencija na antituberkulotike u Splitko-dalmatinskoj županiji vrlo je niska (ispod 5%).
10. Slučajevi multirezistentne tuberkuloze su sporadični
11. Prošireno rezistentne tuberkuloze nema.

3. MATERIJALI I METODE

3. MATERIJALI I METODE

Provedena je retrospektivna analiza 12 epidemioloških osobitosti tuberkuloznih bolesnika u Splitsko-dalmatinskoj županiji (SDŽ) od 2003. do 2016. godine:

1. Stope incidencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji
2. Stope incidencije po ispostavama Nastavnog zavoda za javno zdravstvo SDŽ
3. Stope incidencije po geografskim područjima (Otoci, Priobalje, Zaobalje)
4. Stope incidencije po dobnim skupinama
5. Stope incidencije po spolu
6. Raspodjelu oboljelih po lokalizaciji (plućna i izvanplućna tuberkuloza)
7. Udio bakteriološki potvrđenih slučajeva tuberkuloze
8. Udio mikroskopski pozitivnih tuberkuloza među ukupno oboljelima te među plućnim tuberkulozama
9. Udio rezistencije među bakteriološki potvrđenim slučajevima tuberkuloze
10. Ishode liječenja za 2014. i 2015. godinu
11. Udio oboljelih s upisanim komorbiditetom/rizičnim ponašanjem za obolijevanje od tuberkuloze
12. Udio recidiva među oboljelima

Svi navedeni parametri (osim ishoda liječenja) prikazani su za svaku godinu od 2003. do 2016., a potom i prosječna vrijednost svakog parametra u navedenom razdoblju.

Oboljeli su klasificirani prema sijelu kao „plućna“ ili „izvanplućna“ tuberkuloza. Pod „plućna tuberkuloza“ klasificirani su svi bolesnici s tuberkulozom plućnog parenhima, bronha, dušnika i grkljana, uključujući i milijarnu tuberkulozu. Ti bolesnici smatraju se infekcioznima, a njihova infekcioznost direktno korelira s količinom bacila nađenih u razmazu, acidorezistentno bojanog sputuma.

„Bakteriološki potvrđeni“ slučajevi tuberkuloze su oni tuberkulozni bolesnici iz čijeg je uzorka došlo do porasta mikobakterija u kulturi. Za sve slučajeve radila se kultivacija mikobakterija iz uzetog uzorka, osim za histološki postavljene dijagnoze.

Pod „rezistentnu tuberkulozu“ svrstani su svi slučajevi kod kojih je postojala rezistencija barem na jedan lijek (monorezistencija). Testiranje osjetljivosti sojeva na antitiberkulotike rađeno je za sve bakteriološki potvrđene slučajeve pa udio rezistentne tuberkuloze iskazan je kao broj rezistentnih slučajeva podijeljen s ukupnim brojem bakteriološki potvrđenih. Testirala se samo prva linija antituberkulotika. Za testiranjem osjetljivosti na drugu liniju, nije bilo potrebe, osim u jednom slučaju multirezistentne tuberkuloze (MDR-TB) zabilježenom 2010. godine.

Ishodi liječenja obrađeni su samo za 2014. i 2015. godinu jer za ostale godine nije bilo potpunih podataka. U prijavljivanju ishoda liječenja razlikuje se sedam kategorija: „izliječen“, „liječenje završeno“, „neuspješno liječenje“, „smrt“, „prekid liječenja“, „premještaj“ i „i dalje na liječenju“. Zbir prvih dviju kategorija čini ukupan uspjeh liječenja (termini su objašnjeni u „Uvodu“ na str. 17).

Komorbiditeti i rizični čimbenici nisu posebno analizirani svaki za sebe, već su prikazani kao zajednička kategorija.

„Recidiv“ označava ponovni slučaj bakteriološki potvrđene tuberkuloze u pacijenta koji je prethodno bio liječen odgovarajućim režimom antituberkulozne kemoterapije te bio izliječen.

Ispitanici su bili svi tuberkulozni bolesnici prijavljeni Službi za epidemiologiju Nastavnog zavoda za javno zdravstvo (NZJZ) Splitsko-dalmatinske županije (SDŽ) od 2003. do 2016. godine, što ukupno čini 926 ispitanika.

Kod računanja stopa incidencije, za razdoblje od 2003. do 2010., korišteni su podatci iz popisa stanovništva iz 2001. godine, a za razdoblje od 2011. do 2016., podatci iz popisa stanovništva iz 2011. godine.

Dobiveni rezultati grafički su prikazani korištenjem Microsoft Excel programa.

4. REZULTATI

4. REZULTATI

4.1. Stope incidencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji

4.2. Stope incidencije po ispostavama Nastavnog zavoda za javno zdravstvo SDŽ

4.3. Stope incidencije po geografskim područjima (Otoci, Priobalje, Zaobalje)

4.4. Stope incidencije po dobnim skupinama

4.5. Stope incidencije po spolu

4.6. Raspodjela oboljelih po lokalizaciji (plućna i izvanplućna tuberkuloza)

4.7. Udio bakteriološki potvrđenih slučajeva tuberkuloze

4.8. Udio mikroskopski pozitivnih slučajeva tuberkuloze među ukupno oboljelima te među plućnim tuberkulozama

4.9. Udio rezistencije među bakteriološki potvrđenim slučajevima tuberkuloze

4.10. Ishodi liječenja za 2014. i 2015. godinu

4.11. Udio oboljelih s upisanim komorbiditetom/rizičnim ponašanjem za obolijevanje od tuberkuloze

4.12. Udio recidiva među oboljelima

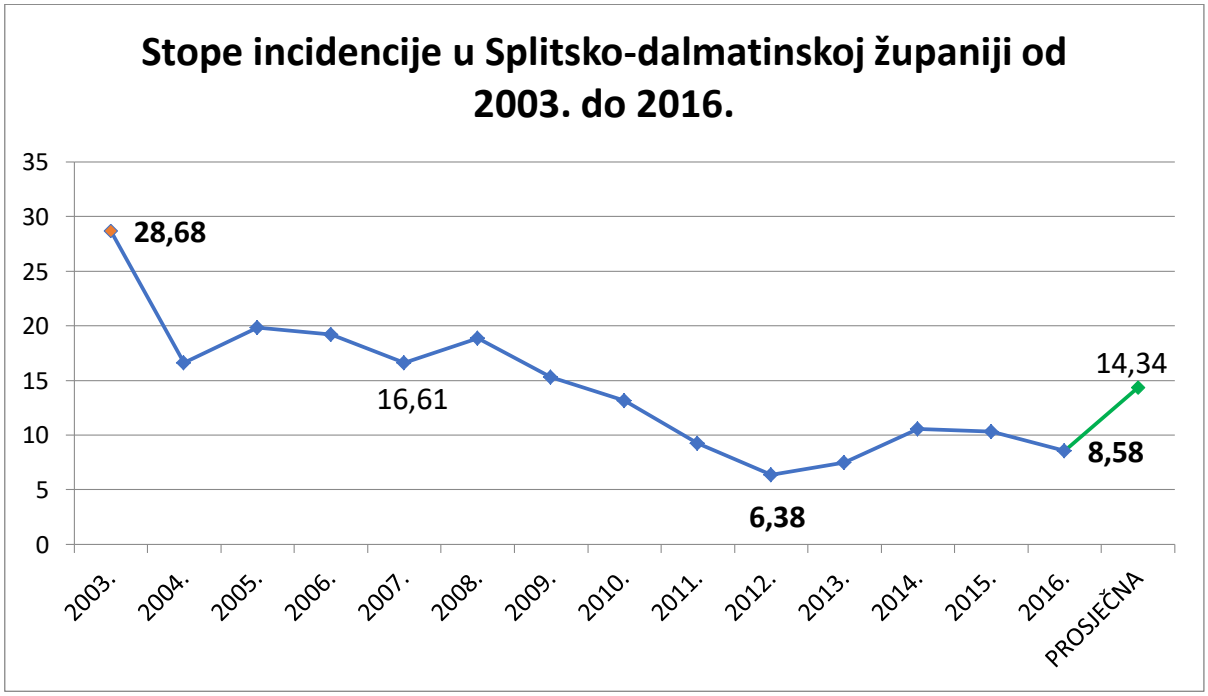
Sve stope incidencije prikazane u rezultatima računate su na 100 000 stanovnika od 2003. do 2016. godine i odnose se na Splitsko-dalmatinsku županiju (SDŽ).

Svi termini objašnjeni su u 3. poglavlju „Materijali i metode“.

4.1. Stope incidencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji

Tablica 1. Apsolutni broj oboljelih od tuberkuloze u SDŽ od 2003. do 2016.

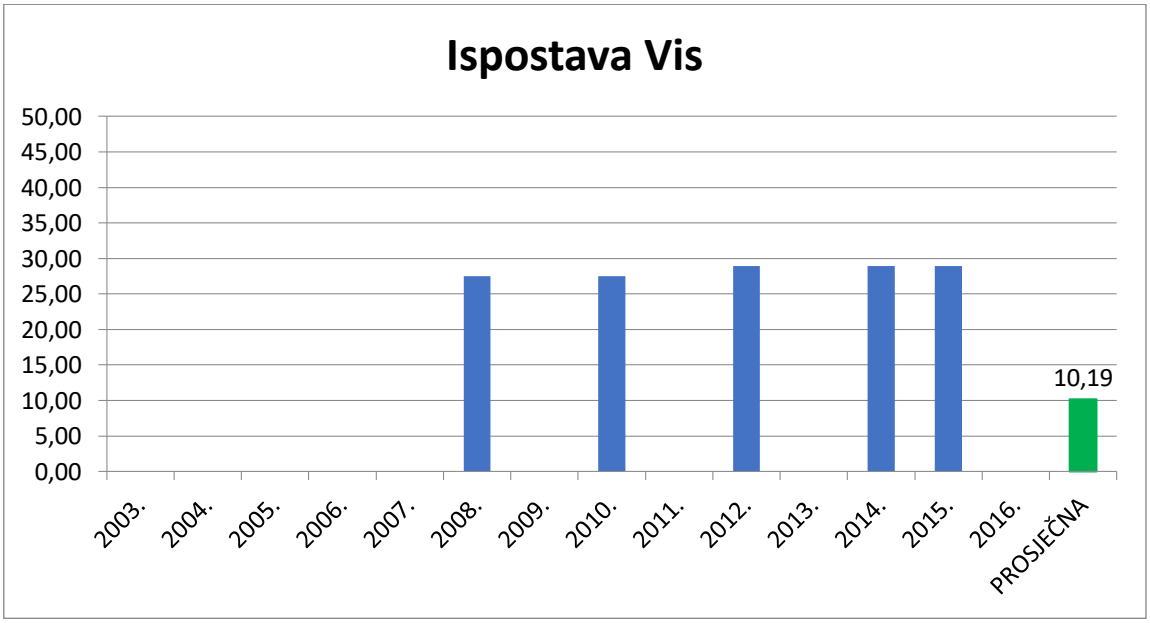
Godina	Broj oboljelih
2003.	133
2004.	77
2005.	92
2006.	89
2007.	77
2008.	87
2009.	71
2010.	61
2011.	42
2012.	29
2013.	34
2014.	48
2015.	47
2016.	39
UKUPNO	**926**



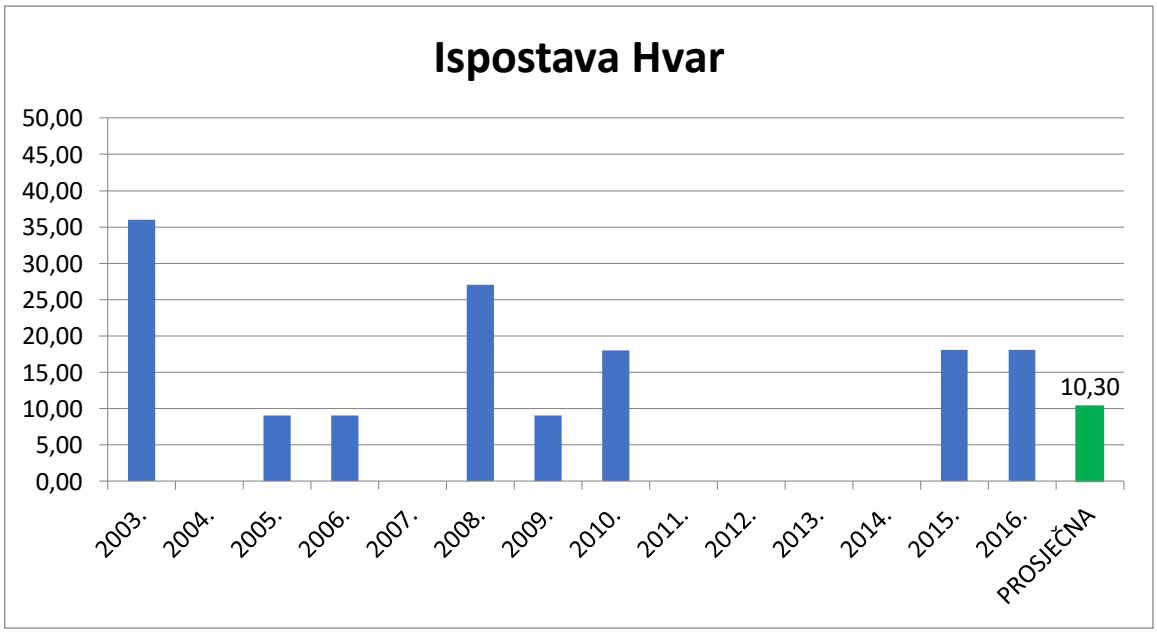
Slika 8. Stope incidencije tuberkuloze u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2003. do 2016..

4.2. Stope incidencije po ispostavama[29] Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije

U ispostavi „Šolta“ od 2003. do 2016. nije zabilježen nijedan slučaj tuberkuloze.

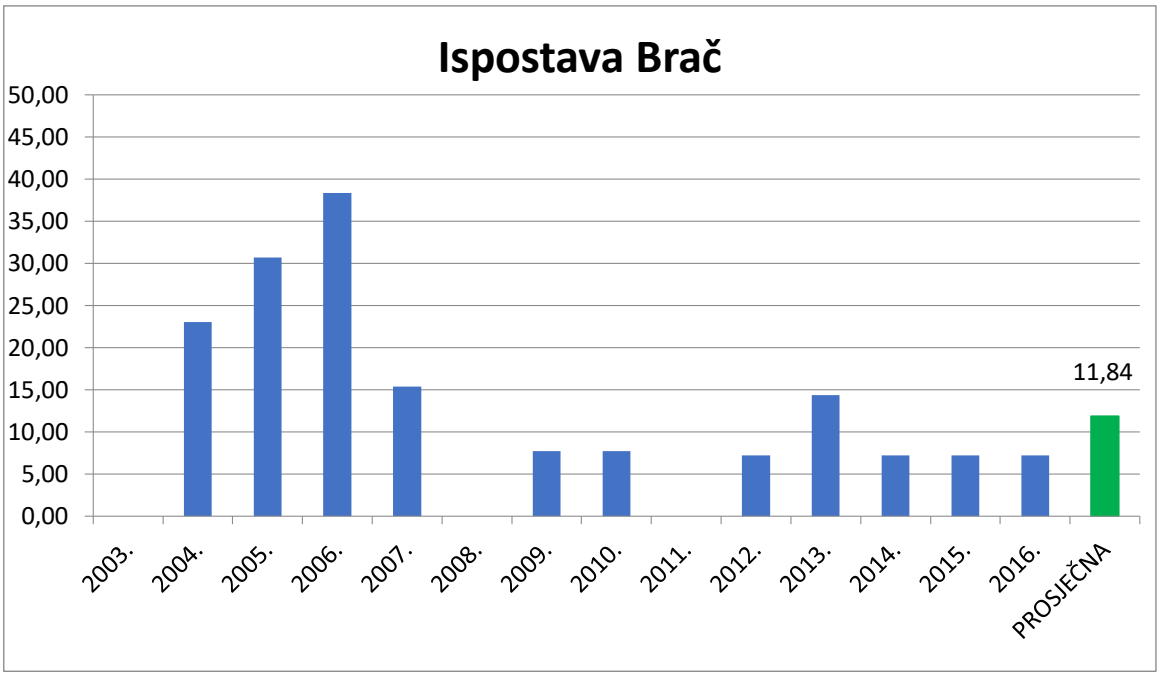


Slika 9. Stope incidencije u ispostavi Vis od 2003. do 2016.

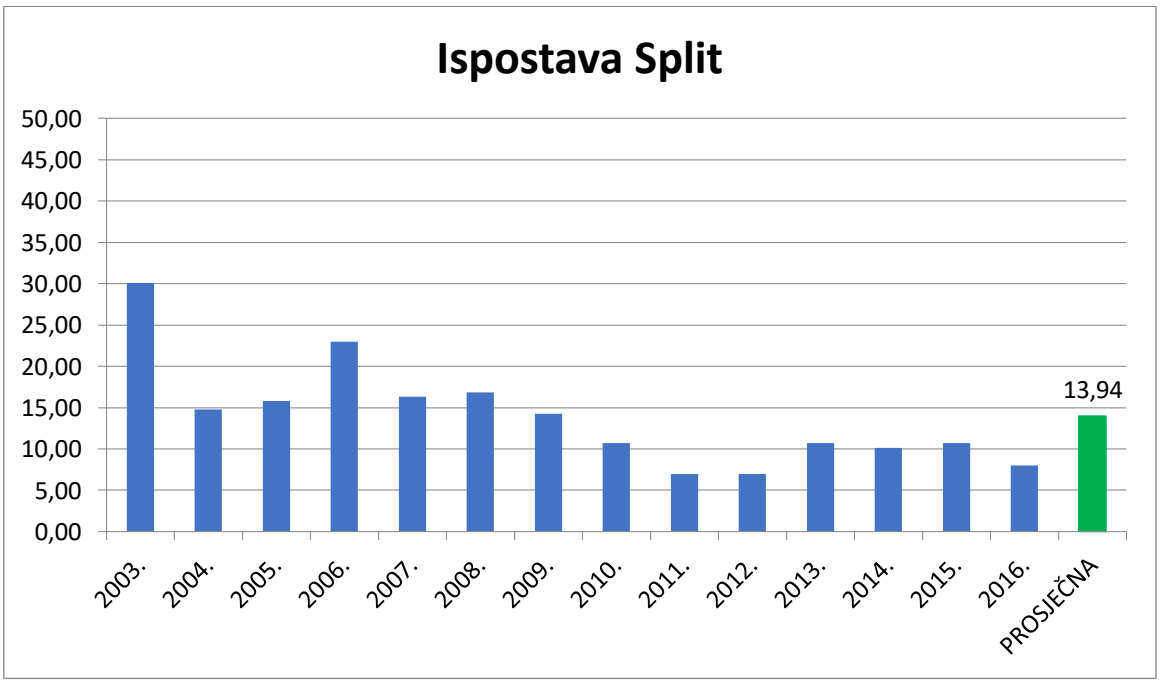


Slika 10. Stope incidencije u ispostavi Hvar od 2003. do 2016.

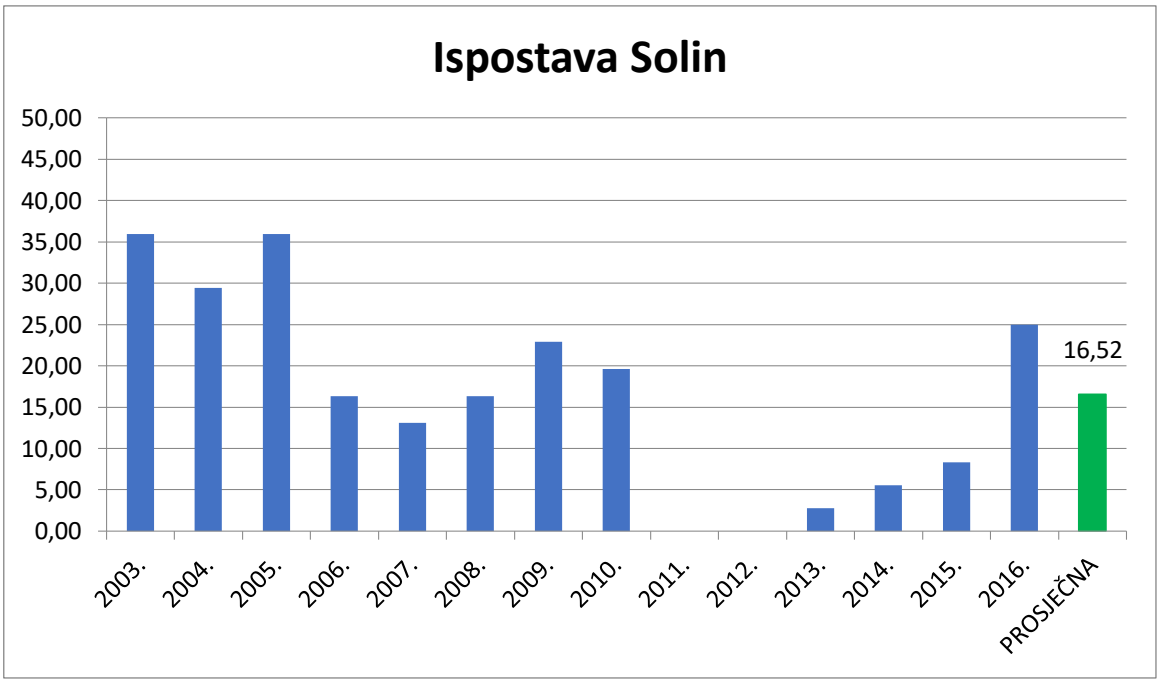
[29] NZJZ SDŽ ima 13 ispostava: Vis, Hvar, Brač, Šolta, Split, Solin, Kaštela, Trogir, Omiš, Makarska, Vrgorac, Imotski i Sinj.



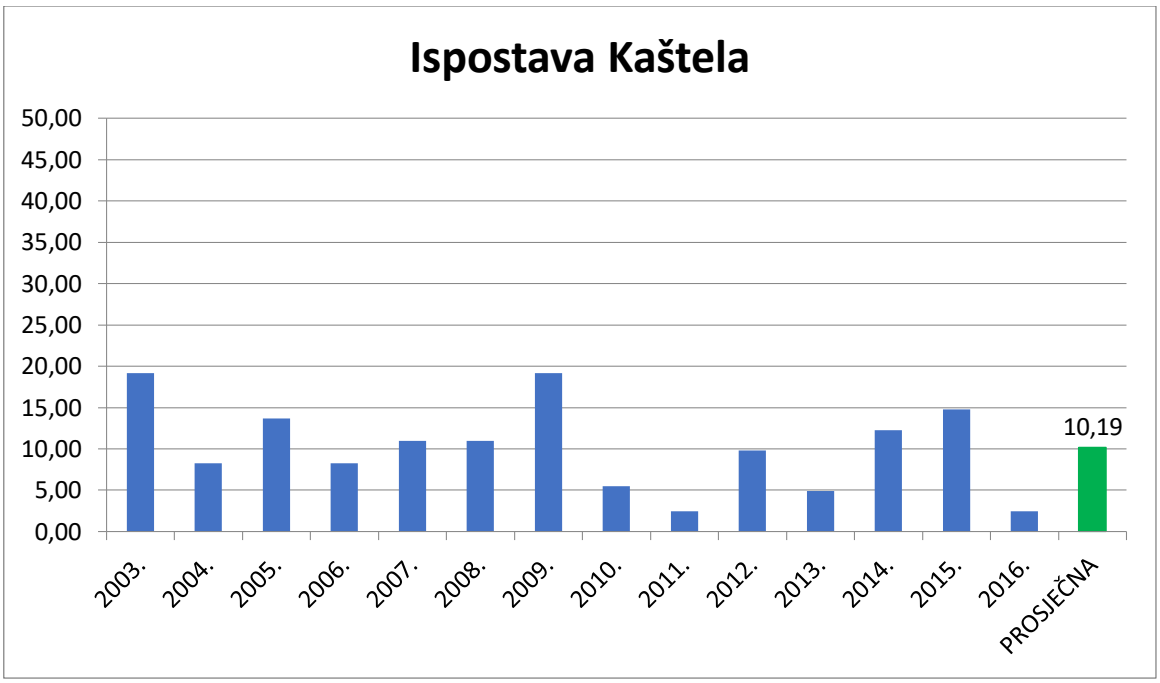
Slika 11. Stope incidencije u ispostavi Brač od 2003. do 2016.



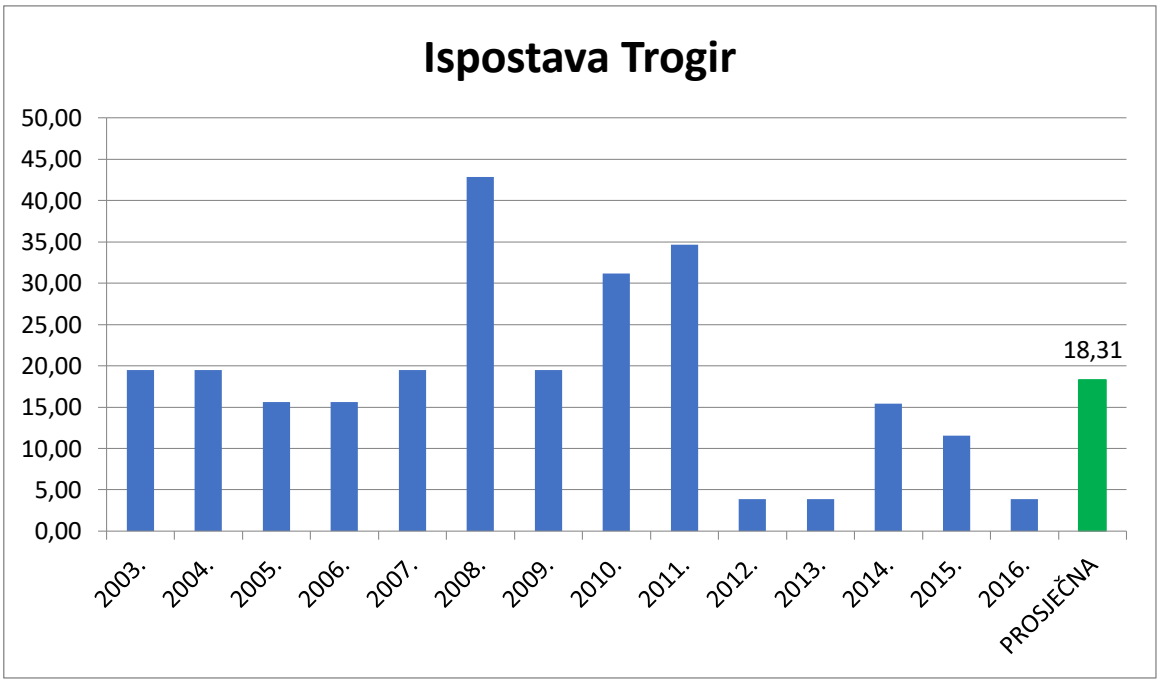
Slika 12. Stope incidencije u ispostavi Split od 2003. do 2016.



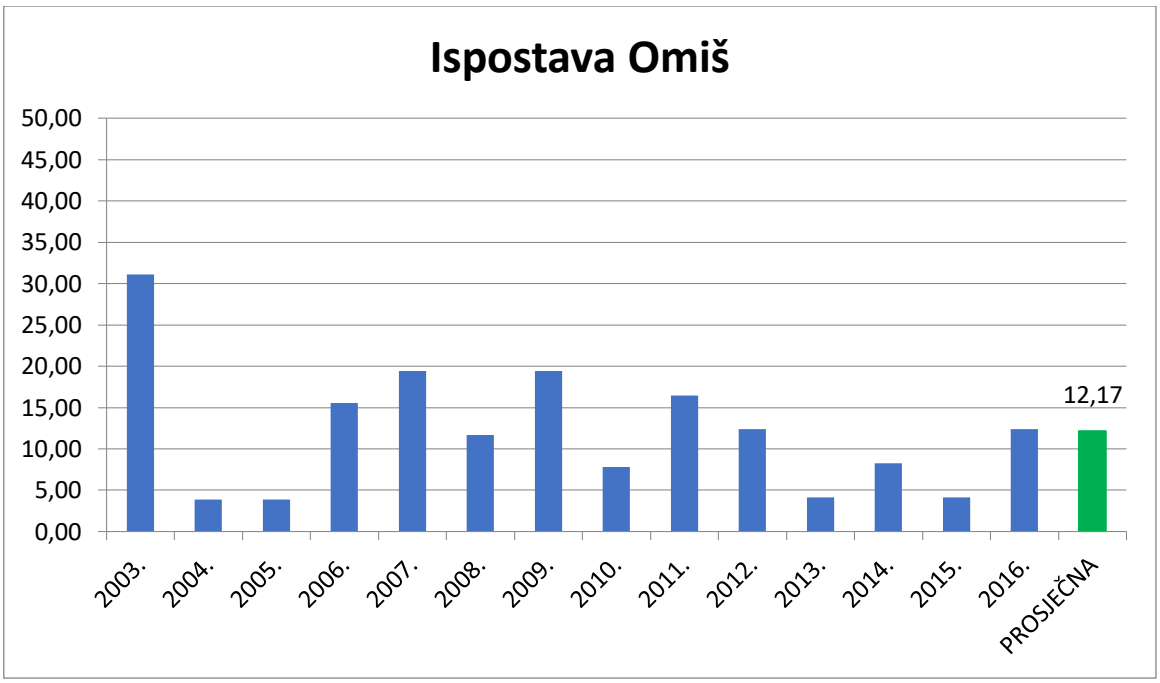
Slika 13. Stope incidencije u ispostavi Solin od 2003. do 2016.



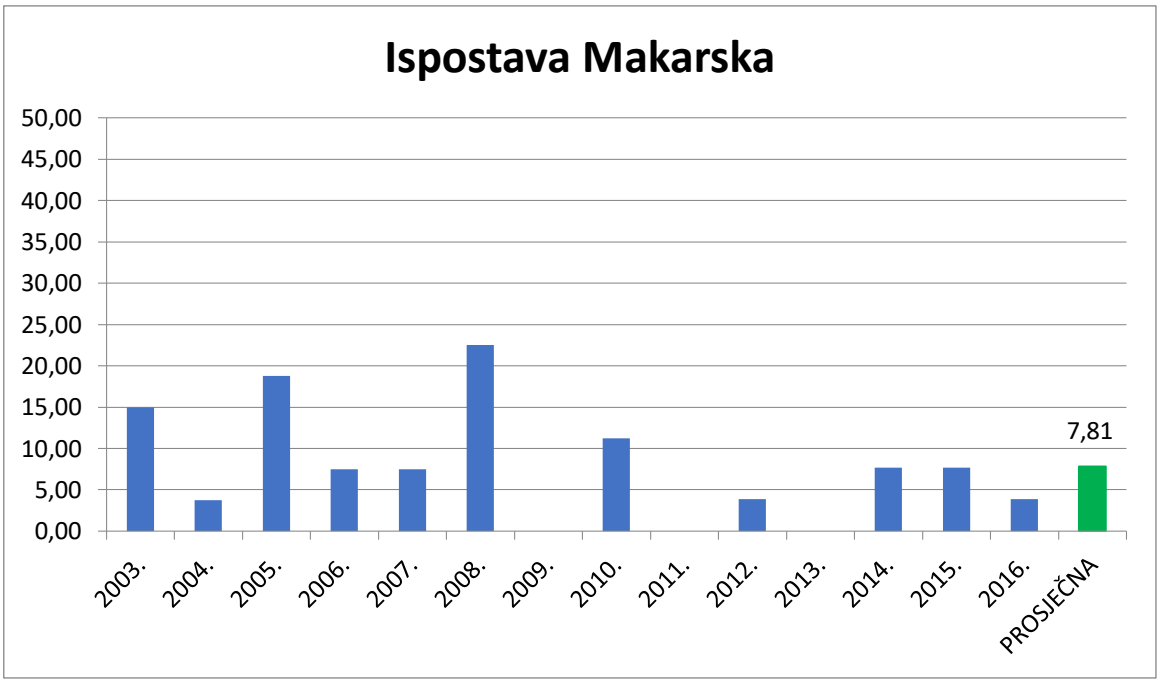
Slika 14. Stope incidencije u ispostavi Kaštela od 2003. do 2016.



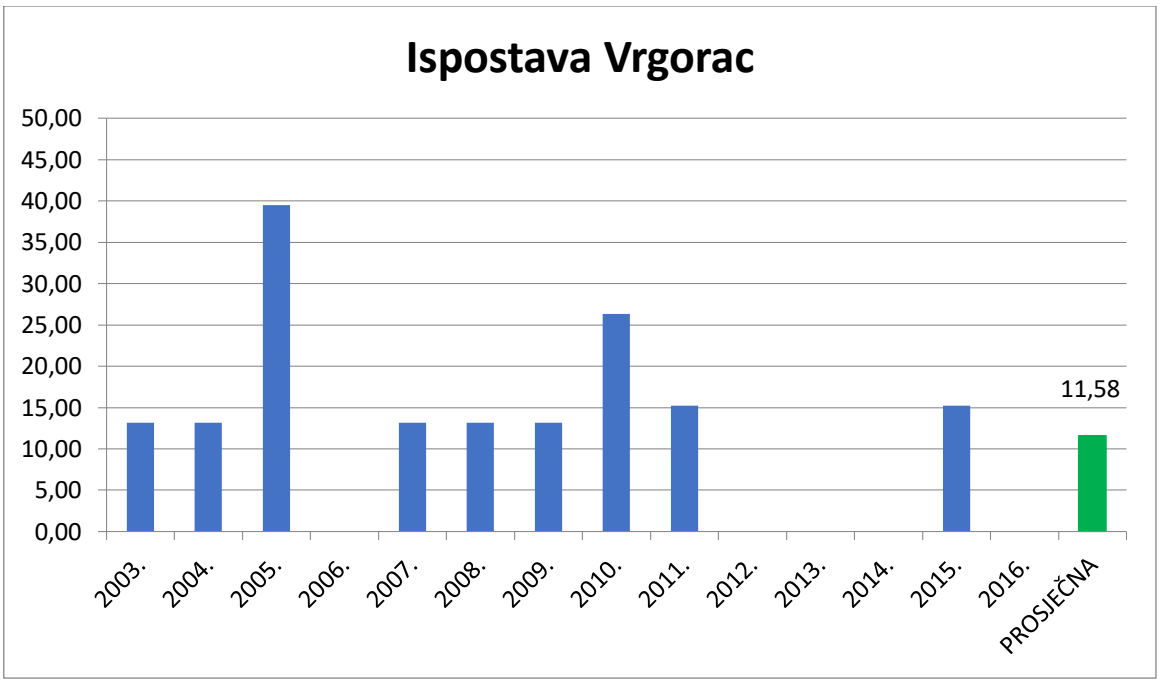
Slika 15. Stope incidencije u ispostavi Trogir od 2003. do 2016.



Slika 16. Stope incidencije u ispostavi Omiš od 2003. do 2016.



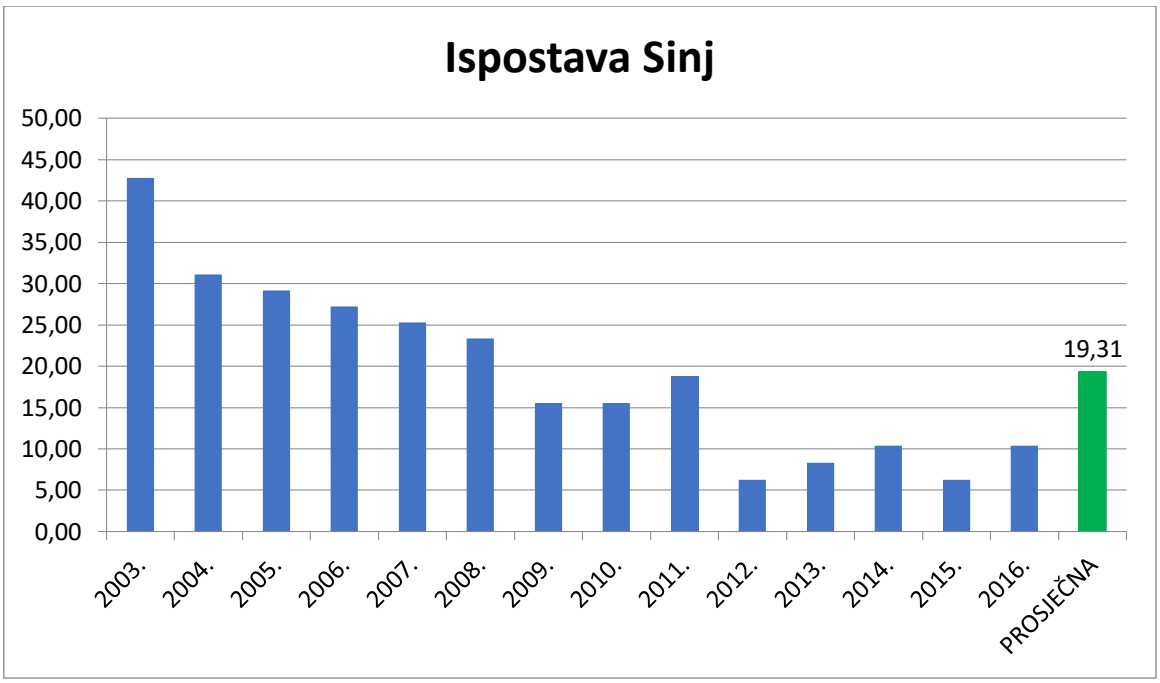
Slika 17. Stope incidencije u ispostavi Makarska od 2003. do 2016.



Slika 18. Stope incidencije u ispostavi Vrgorac od 2003. do 2016.

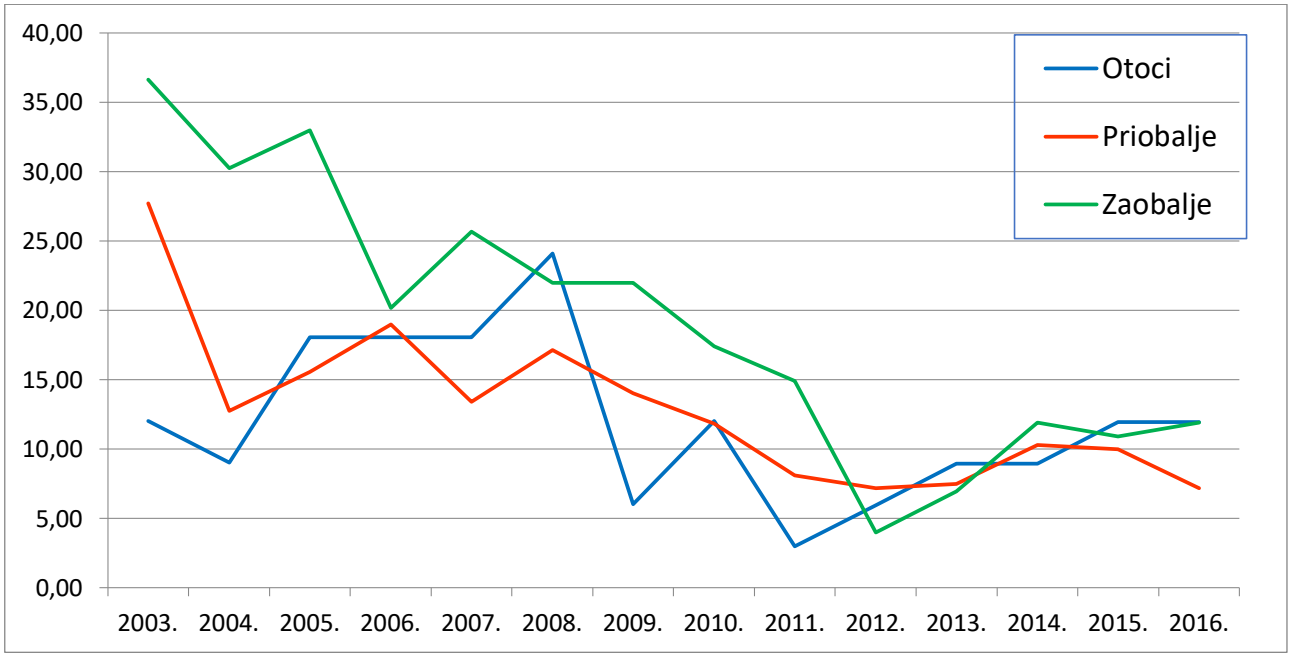


Slika 19. Stope incidencije u ispostavi Imotski od 2003. do 2016.

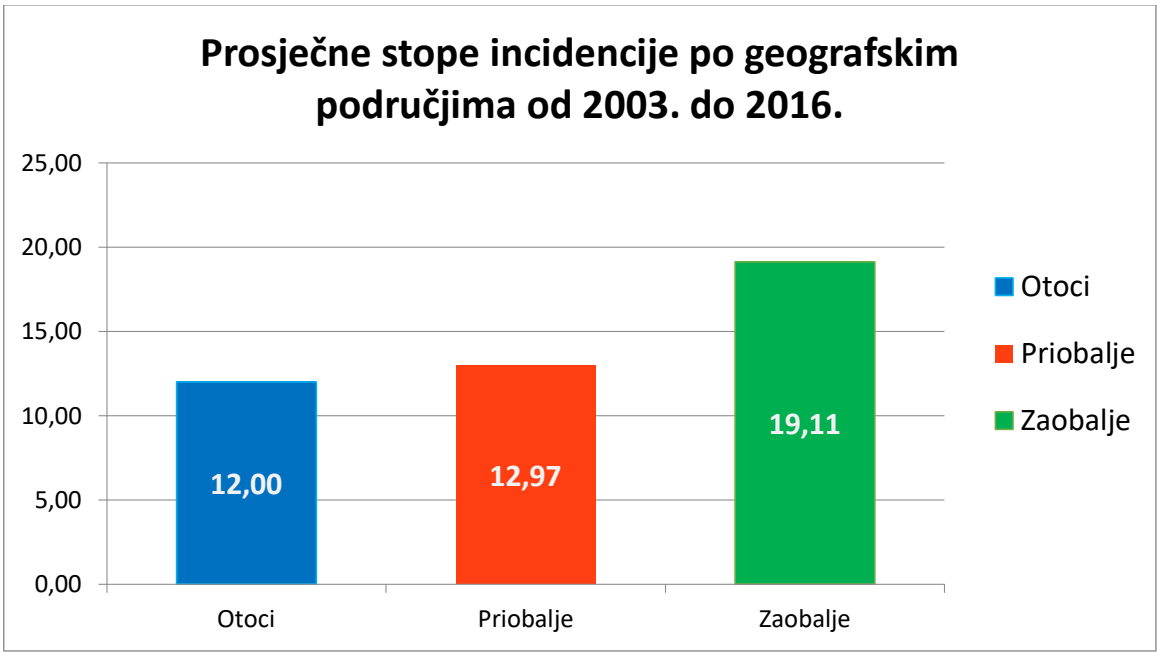


Slika 20. Stope incidencije u ispostavi Sinj od 2003. do 2016.

4.3. Stope incidencije po geografskim područjima (Otoci, Priobalje, Zaobalje)



Slika 21. Stope incidencije po geografskim područjima (Otoci, Priobalje, Zaobalje) od 2003. do 2016.

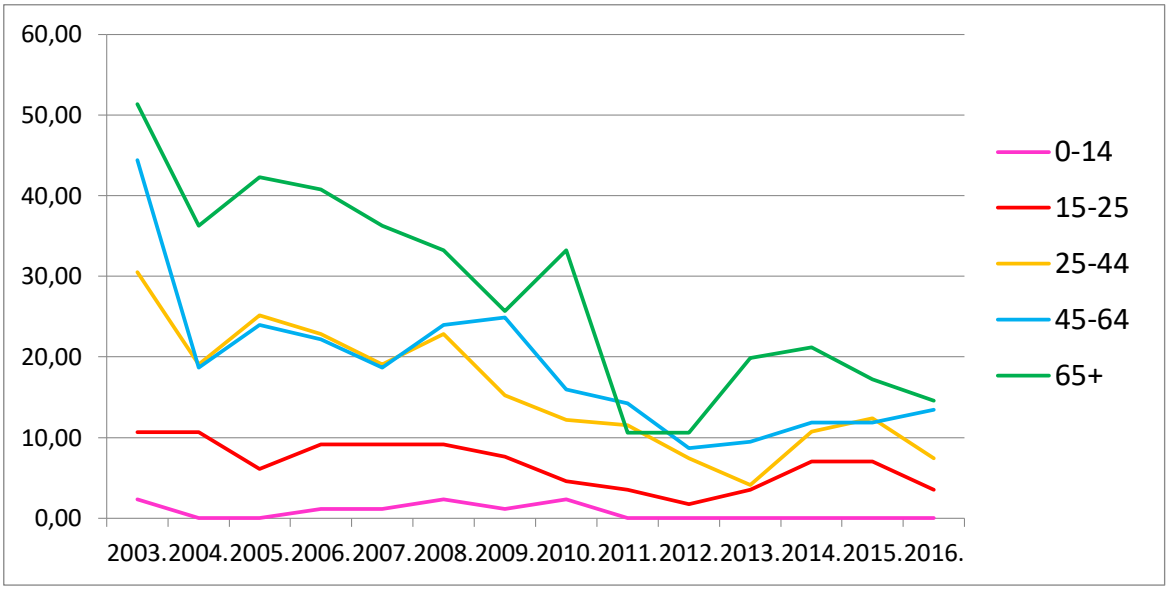


Slika 22. Prosječne stope incidencije po geografskim područjima (Otoci, Priobalje, Zaobalje) od 2003. do 2016.

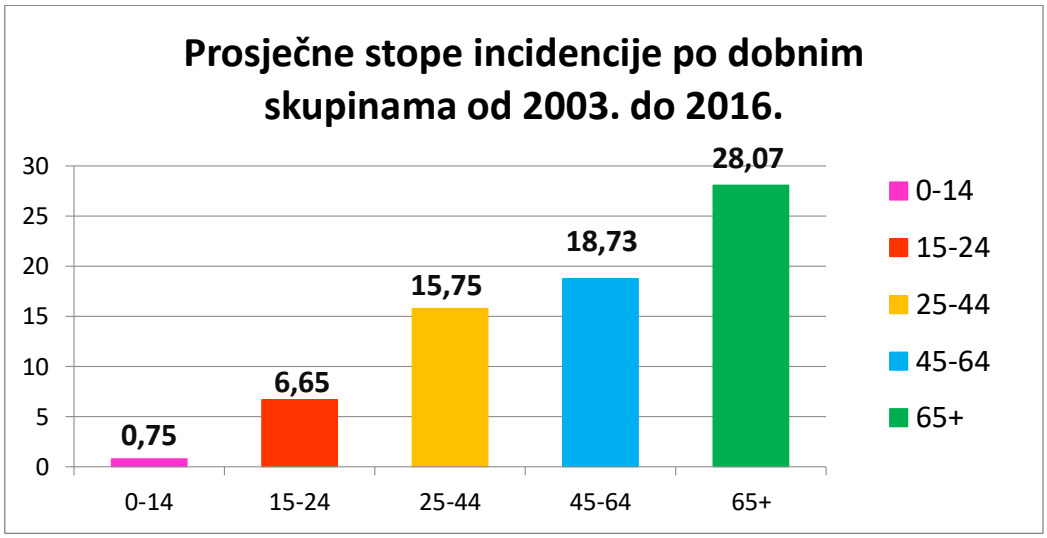
4.4. Stope incidencije po dobnim skupinama

Tablica 2. Raspodjela oboljelih po dobnim skupinama

Dobne skupine	Ukupno oboljeli	Postotak
0-14	9	0,97
15-24	59	6,73
25-44	284	30,67
45-64	305	32,94
65+	269	29,06

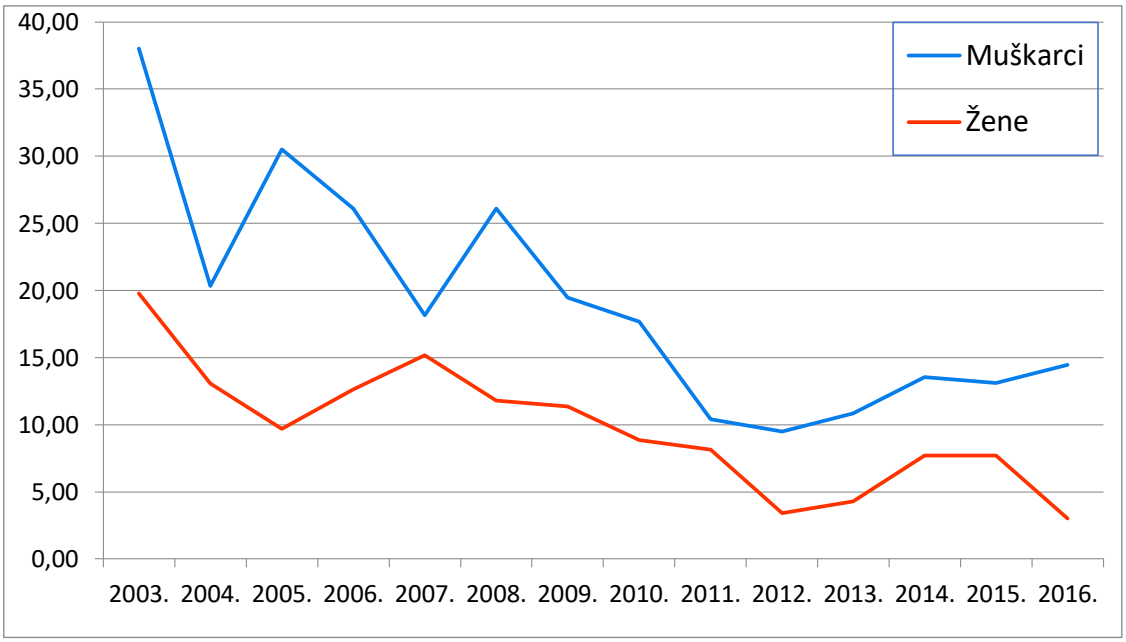


Slika 23. Stope incidencije po dobnim skupinama od 2003. do 2016.

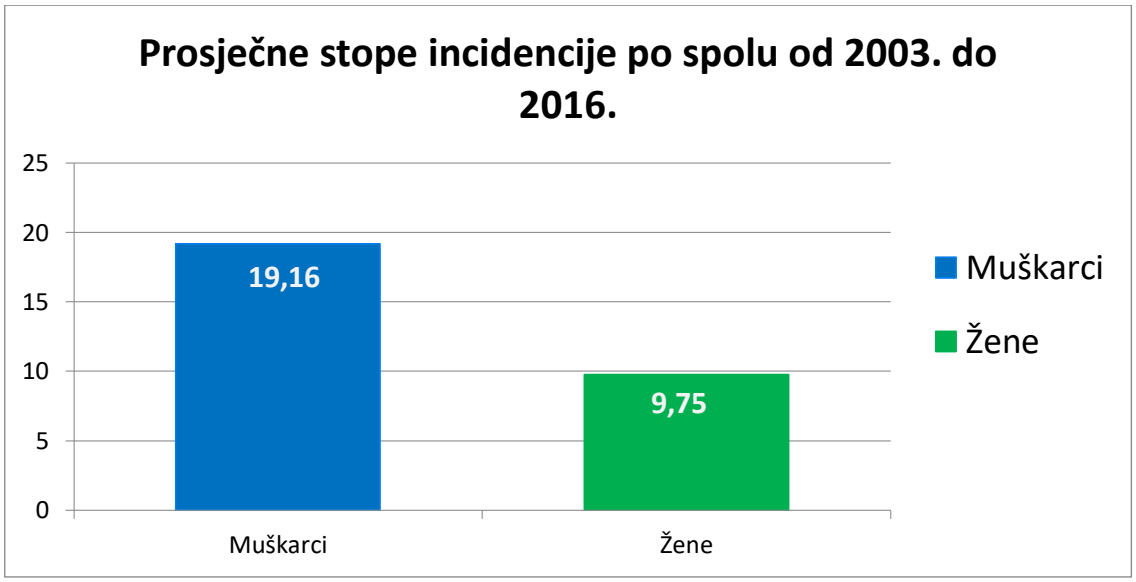


Slika 24. Prosječne stope incidencije po dobnim skupinama od 2003. do 2016.

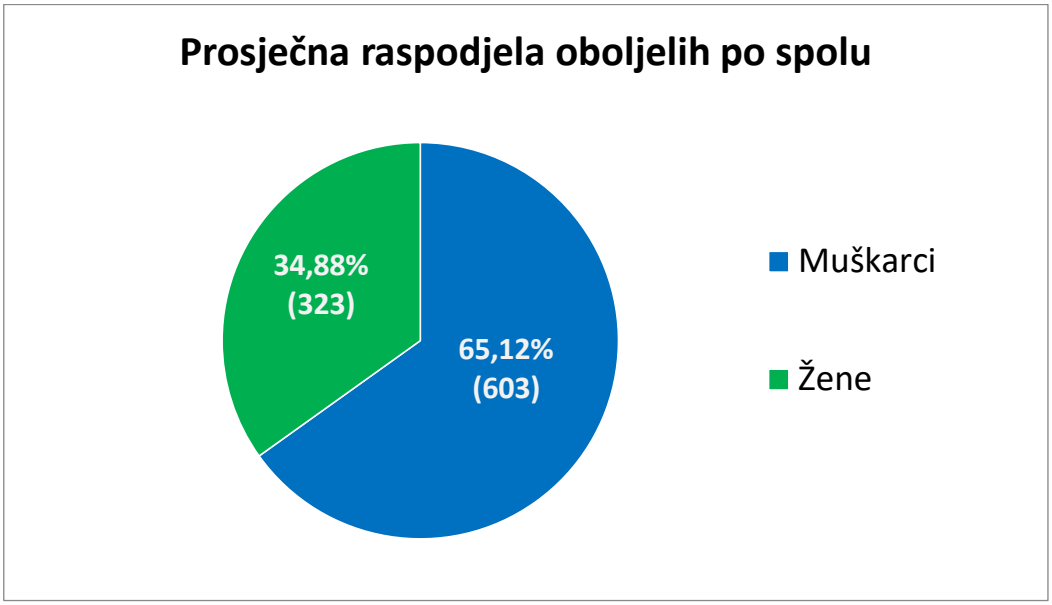
4.5. Stope incidencije po spolu



Slika 25. Stope incidencije po spolu od 2003. do 2016.

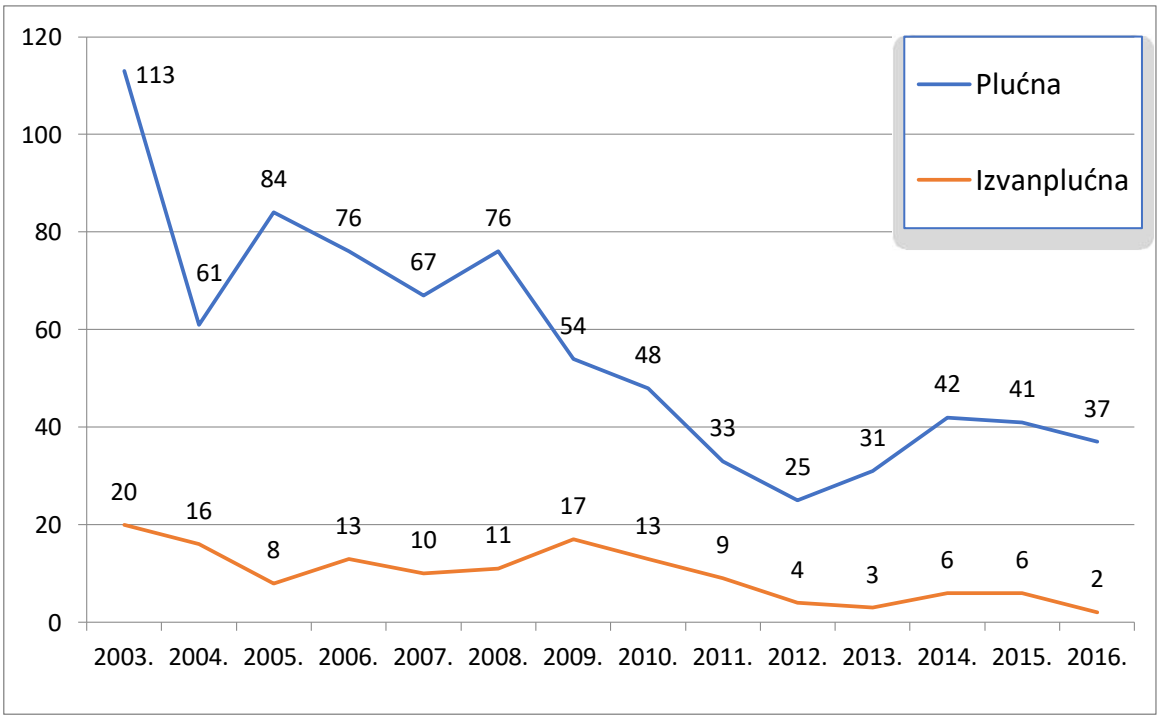


Slika 26. Prosječne stope incidencije po spolu od 2003. do 2016.

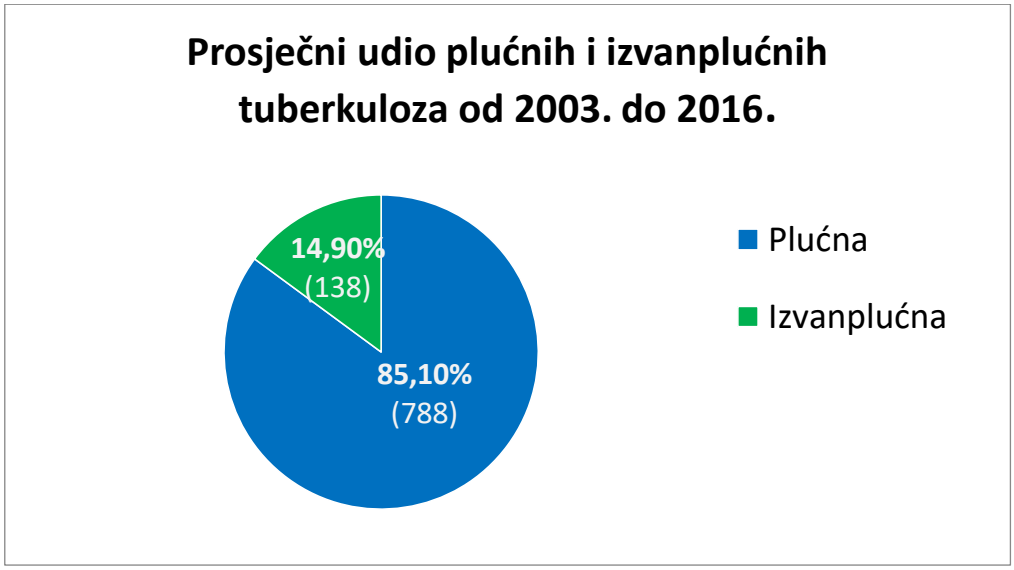


Slika 27. Prosječna raspodjela oboljelih po spolu od 2003. do 2016..

4.6. Raspodjela oboljelih po lokalizaciji (plućna i izvanplućna tuberkuloza)

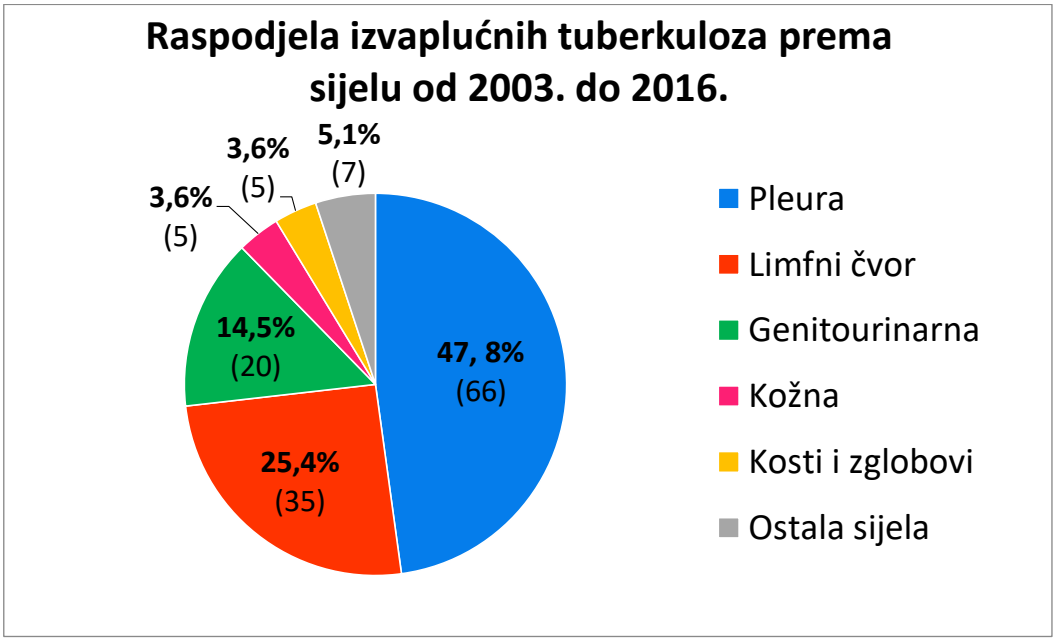


Slika 28. Apsolutni broj oboljelih od plućne i izvanplućne tuberkuloze od 2003. do 2016.



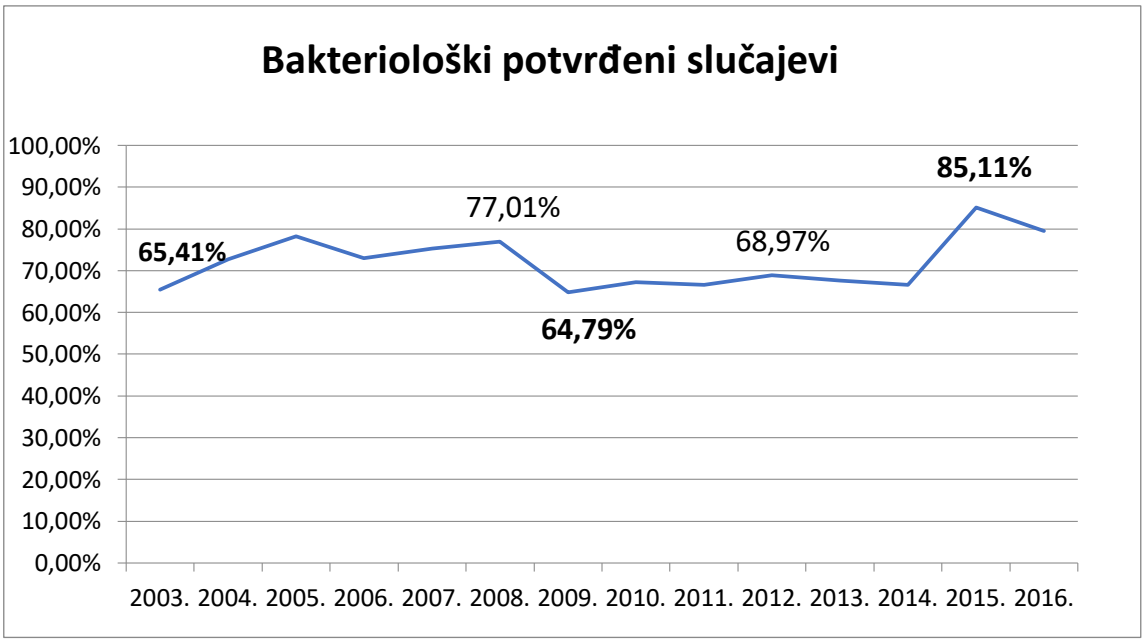
Slika 29. Prosječni udio plućnih i izvanplućnih tuberkuloza od 2003. do 2016.

.

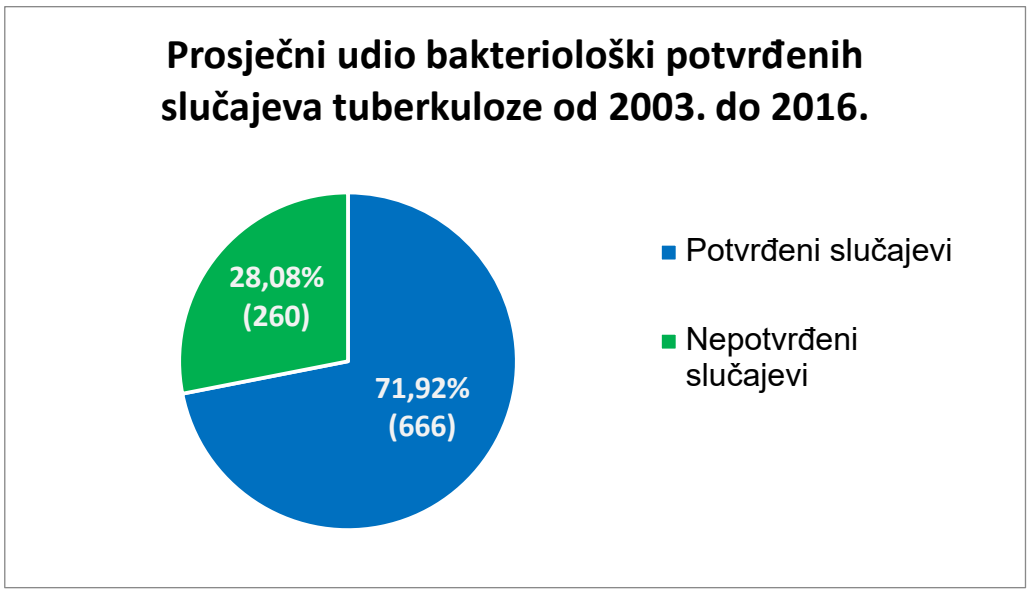


Slika 30. Raspodjela izvanplućnih tuberkuloza prema sijelu od 2003. do 2016.

4.7. Udio bakteriološki potvrđenih slučajeva[30] tuberkuloze



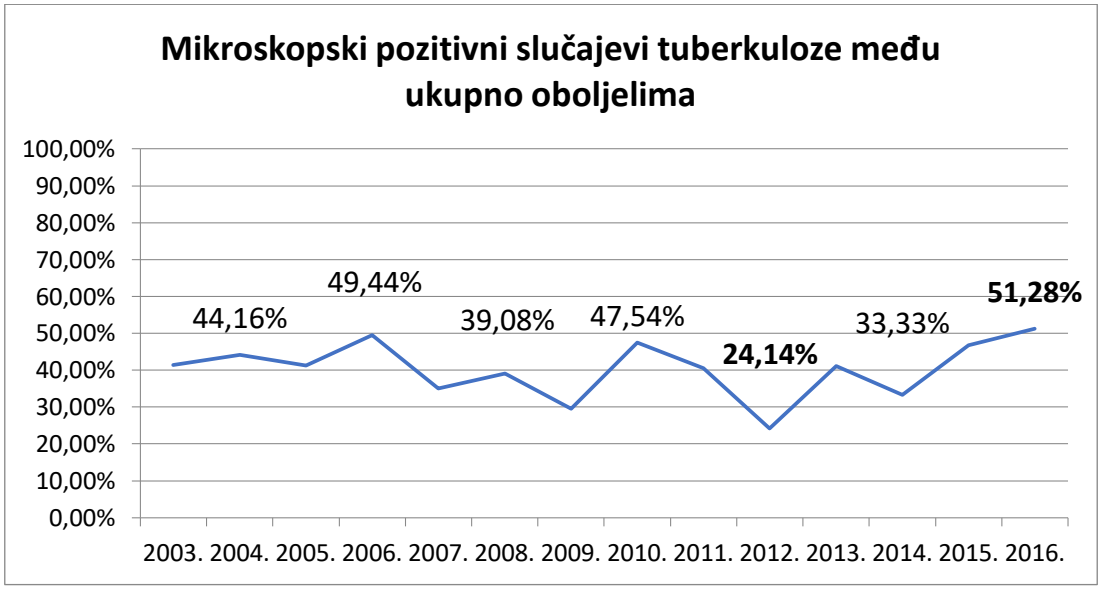
Slika 31. Udio bakteriološki potvrđenih slučajeva tuberkuloze od 2003. do 2016.



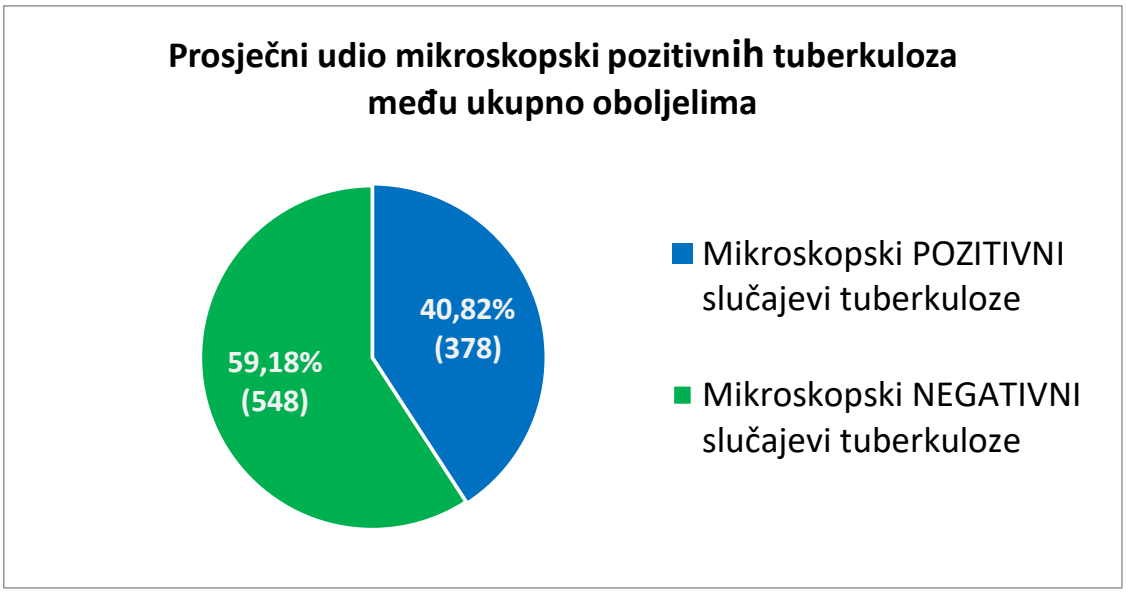
Slika 32. Prosječni udio bakteriološki potvrđenih slučajeva tuberkuloze od 2003. do 2016.

[30] Tuberkulozni bolesnici kod kojih je došlo do porasta mikobakterija u kulturi.

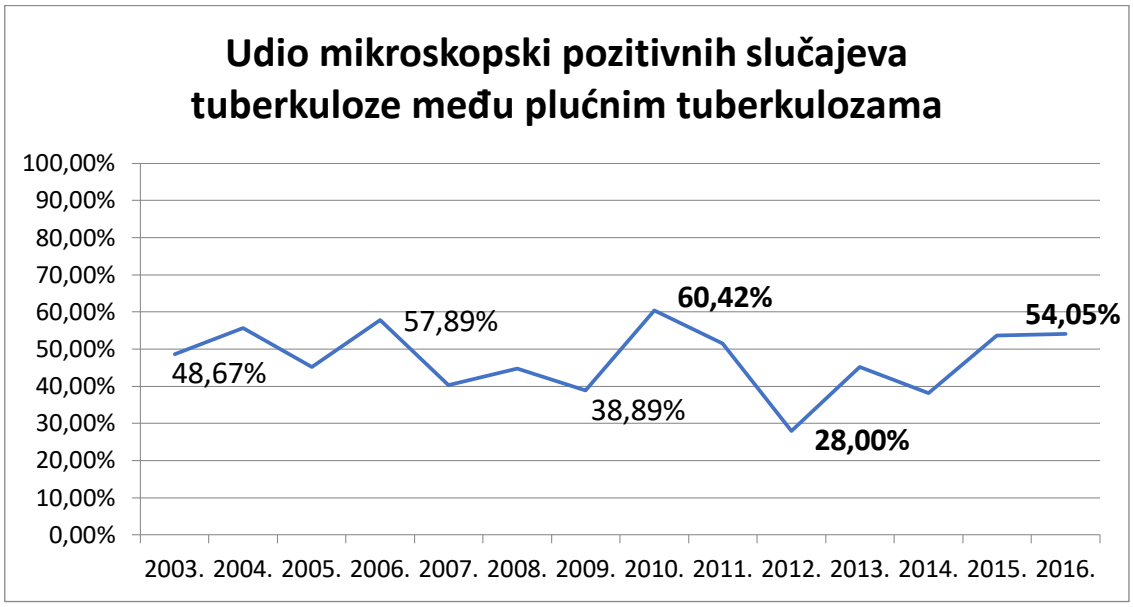
4.8. Udio mikroskopski pozitivnih slučajeva tuberkuloze među ukupno oboljelima te među plućnim tuberkulozama



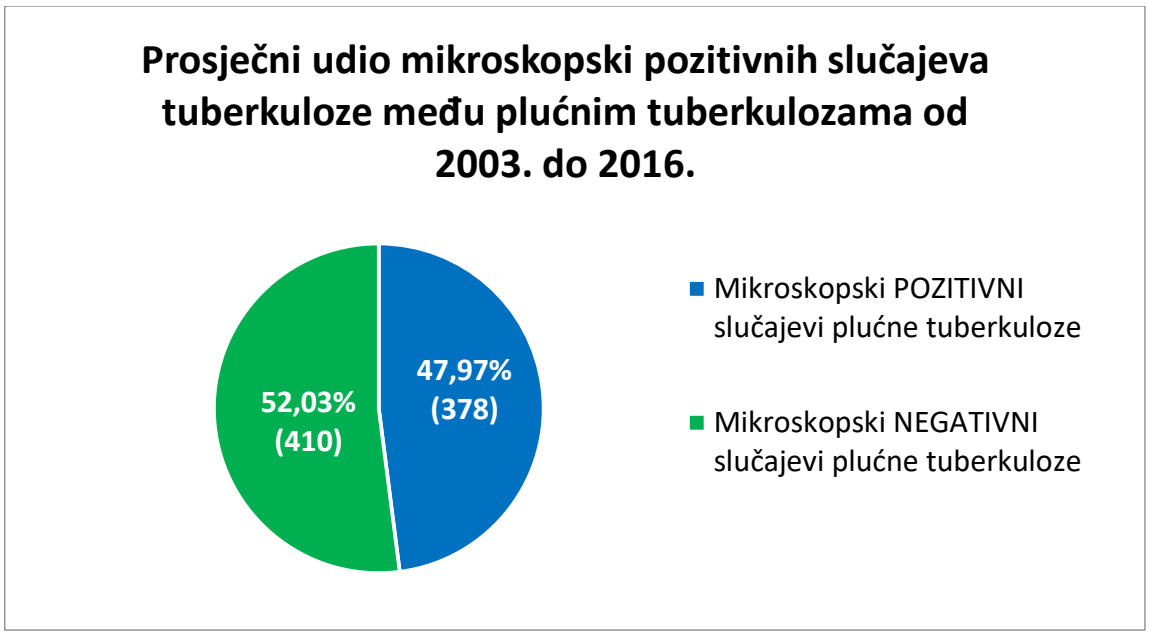
Slika 33. Udio mikroskopski pozitivnih slučajeva tuberkuloze među ukupno oboljelima od 2003. do 2016.



Slika 34. Prosječni udio mikroskopski pozitivnih tuberkuloza među ukupno oboljelima od 2003. do 2016.

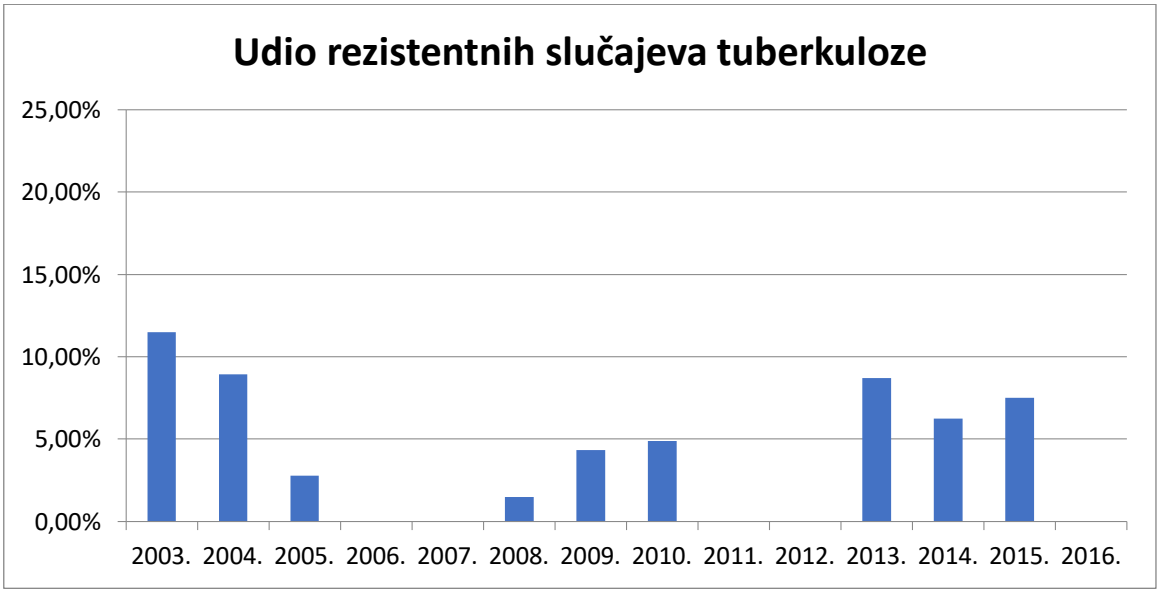


Slika 35. Udio mikroskopski pozitivnih slučajeva tuberkuloze među plućnim tuberkulozama od 2003. do 2016.

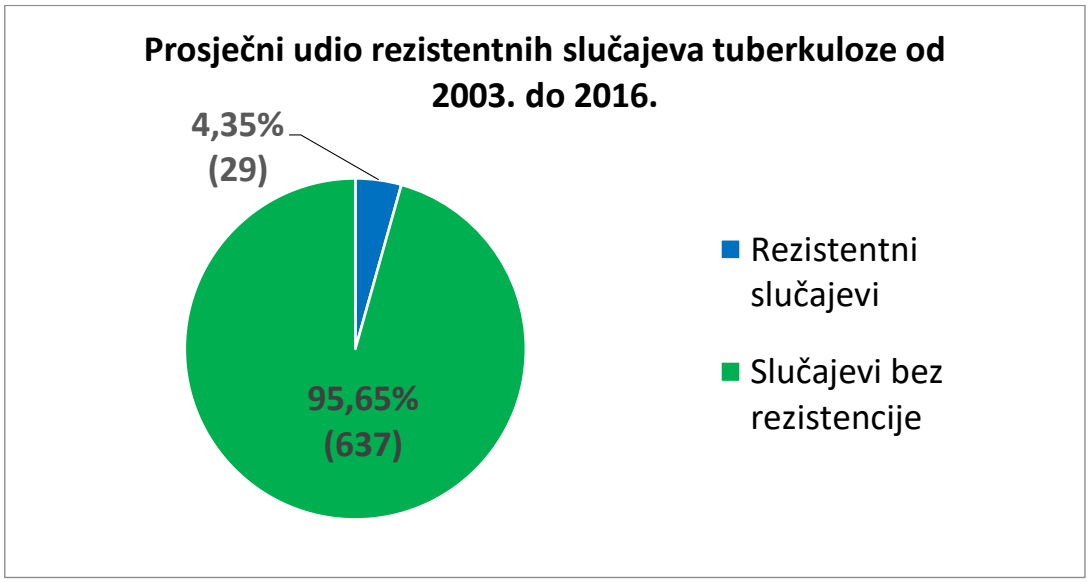


Slika 36. Prosječni udio mikroskopski pozitivnih slučajeva tuberkuloze među plućnim tuberkulozama od2003. do 2016.

4.9. Udio rezistencije među bakteriološki potvrđenim slučajevima tuberkuloze



Slika 37. Udio rezistentnih slučajeva tuberkuloze među bakteriološki potvrđenim tuberkulozama od 2003. do 2016.



Slika 38. Prosječni udio rezistentnih slučajeva tuberkuloze među bakteriološki potvrđenim tuberkulozama od 2003. do 2016.

Tablica 3. Oblici rezistencije i broj zabilježenih slučajeva od 2003. do 2016.

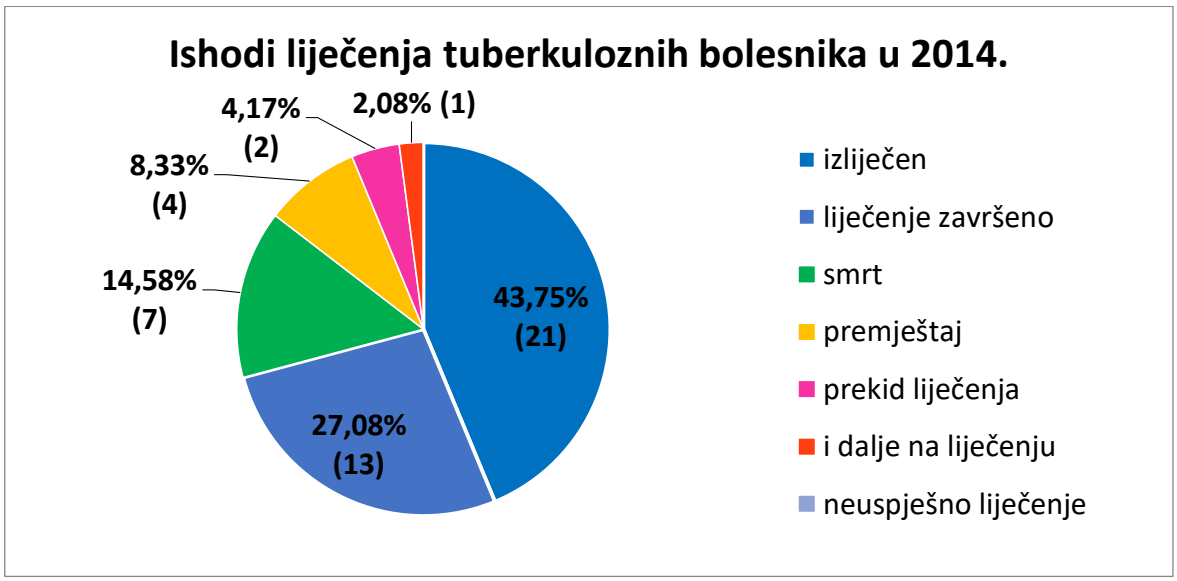
Oblici rezistencije	Broj zabilježenih slučajeva
Izoniazid (H)	13
Izoniazid (H) + streptomicin (S)	1
Izoniazid (H) + etambutol (E)	1
Streptomicin (S)	6
Etambutol (E)	2
RR-TB	2
MDR-TB	2
Nije navedeno	2
Ukupno	29

Na MDR-TB otpada ukupno 0,3% bakteriološki potvrđenih slučajeva tuberkuloze.

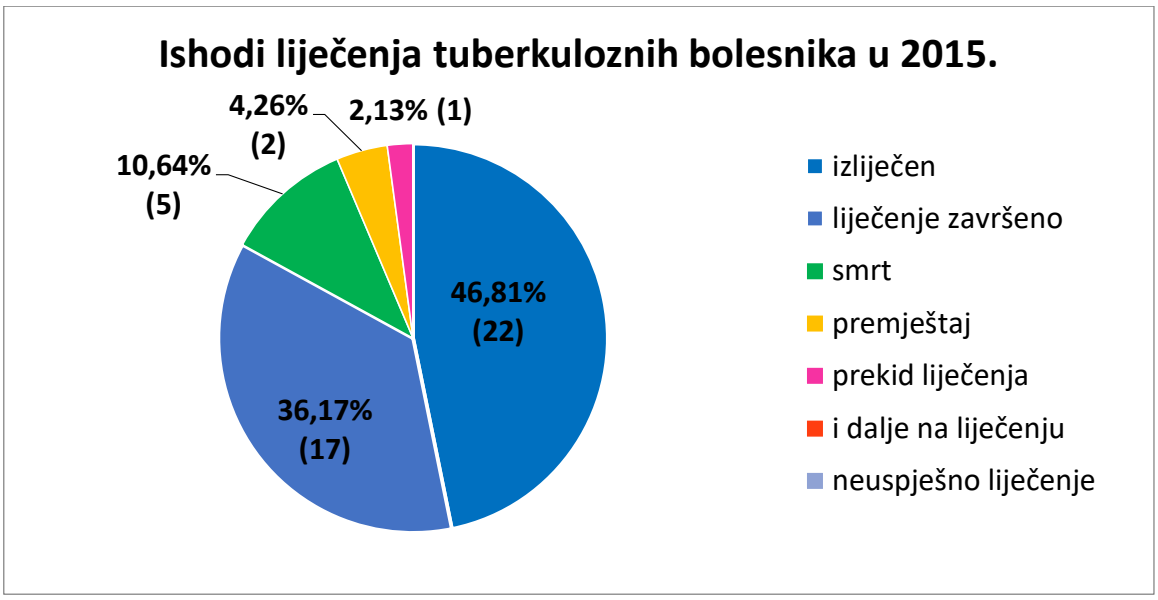
4.10. Ishodi liječenja za 2014. i 2015. godinu

Potpuni podatci o ishodima liječenja, bili su nam dostupni samo za 2014. i 2015. godinu.

Uspješnim liječenjem smatraju se kategorije „izliječen“ i „liječenje završeno“. Cilj SZO-a jest uspješno liječiti 85% tuberkuloznih bolesnika.

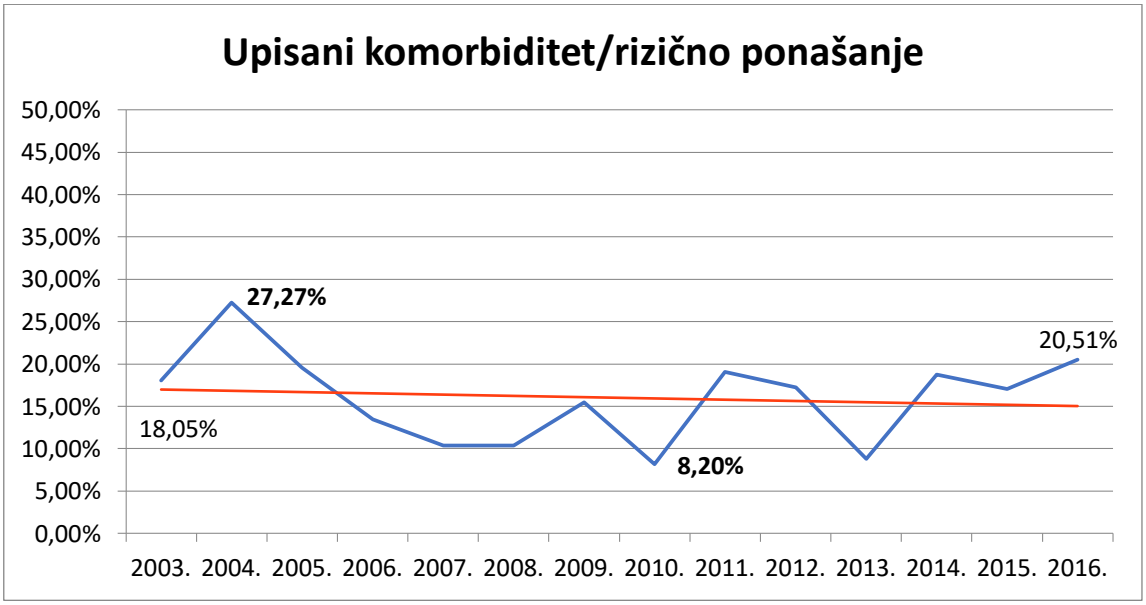


Slika 39. Ishodi liječenja tuberkuloznih bolesnika u 2014.

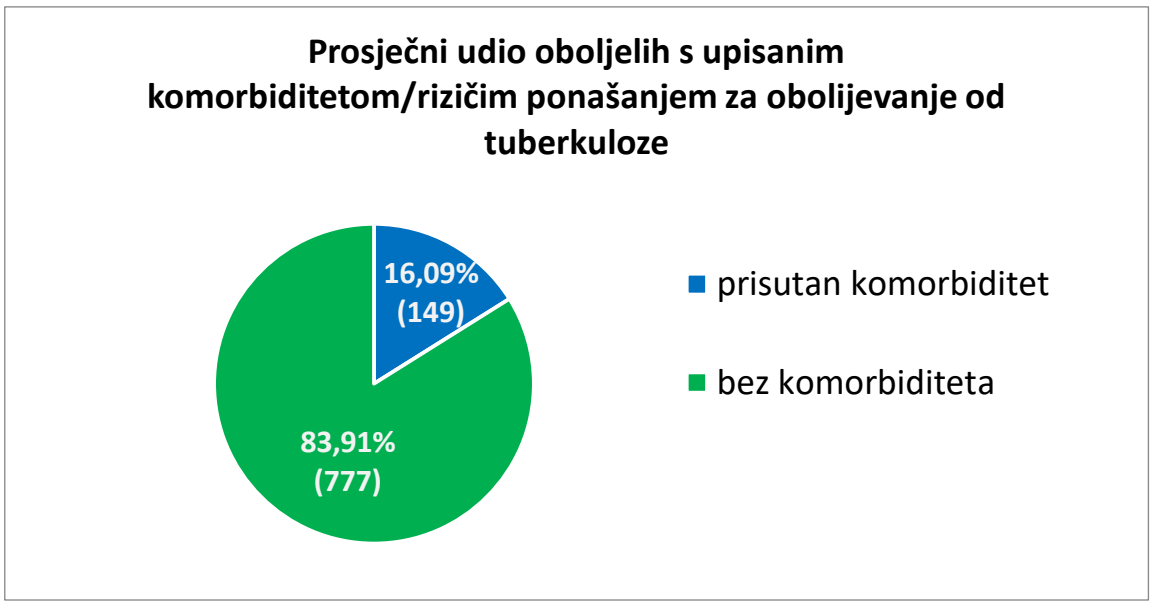


Slika 40. Ishodi liječenja tuberkuloznih bolesnika u 2015.

4.11. Udio oboljelih s upisanim komorbiditetom/rizičnim ponašanjem za obolijevanje od tuberkuloze

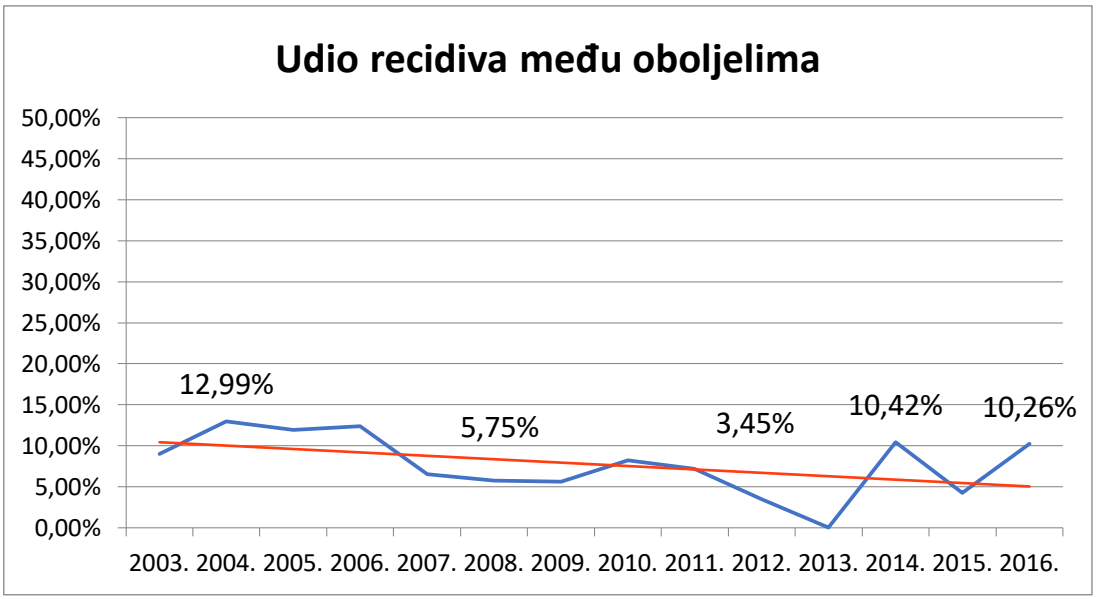


Slika 41. Udio oboljelih s upisanim komorbiditetom/ rizičnim ponašanjem za obolijevanje od tuberkuloze

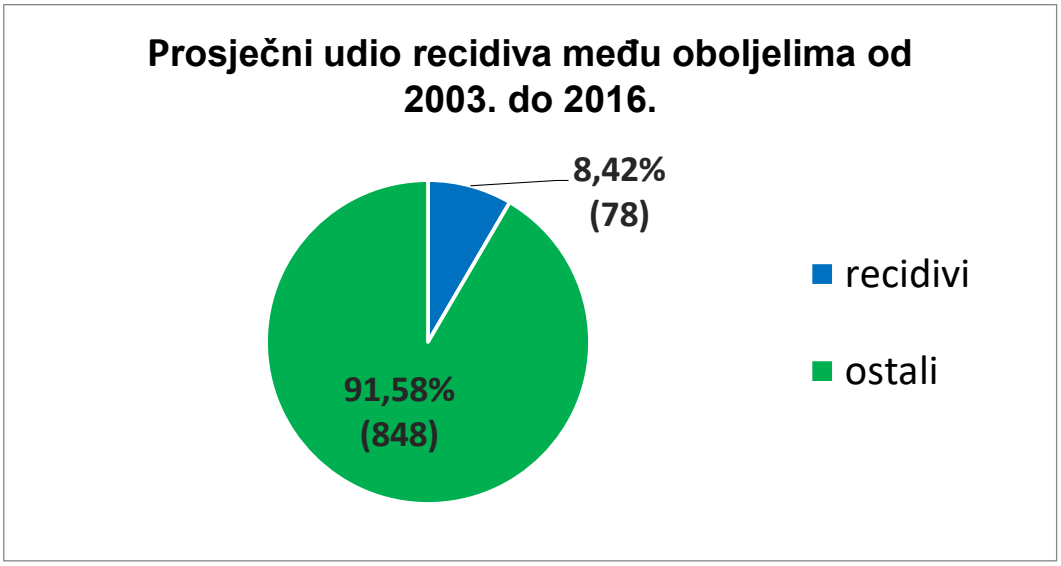


Slika 42. Prosječni udio oboljelih s upisanim komorbiditetom/rizičnim ponašanjem za obolijevanje od tuberkuloze od 2003. do 2016.

4.12. Udio recidiva među oboljelima



Slika 43. Udio recidiva među ukupno oboljelima od 2003. do 2016.



Slika 44. Prosječni udio recidiva među ukupno oboljelima od 2003. do 2016.

5. RASPRAVA

5. RASPRAVA

Iz dobivenih rezultata vidimo da je prva i najvažnija hipoteza potvrđena. Stope incidencije tuberkuloze u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2003. do 2016. godine su u kontinuiranom padu. Tako možemo vidjeti da je na početku istraživanja, 2003. godine, stopa incidencije iznosila 28,68/100 000 stanovnika, dok je u posljednjoj, 2016. godini, incidencija pala na niskih 8,58/100 000 stanovnika. Prosječna stopa u navedenom razdoblju bila 14,34/100 000. Najniža stopa icidencije zabilježena je 2012. godine kad je iznosila samo 6,38/100 000. Blage oscilacije u stopama incidencije ne trebaju zabrinjavati. One su odraz prirode bolesti. Sadašnju epidemiološku situaciju u Hrvatskoj, pa tako i u Splitsko-dalmatinskoj županiji određuje činjenica da je vrhunac epidemije tuberkuloze bio na početku 20. stoljeća što znači da među stanovništvom još ima onih koji su u svojoj mladosti bili izloženi visokom riziku od infekcije i kao takvi predstavljaju potecijalni izvor novih slučajeva bolesti zbog moguće reaktivacije latentne infekcije. Kasnije ćemo vidjeti da su stope incidencije najveće upravo među najstarijim stanovništvom od 65 godina i više. Nitko ne može predvidjeti kada će se, i hoće li, desiti reaktivacija u inficirane osobe. Zna se samo da prosječni životni rizik od reaktivacije kod inficiranih iznosi oko 5-10%, a pojedinačne reaktivacije događaju se potpuno nepravilno. Stoga, smatram da je nepredvidivost reaktivacija uzrok blagih oscilacija u stopama incidencije tuberkuloze u SDŽ u promatranom razdoblju. Najvažnije je ipak, da postoji jasan trend pada stopa incidencije u promatranom razdoblju te da su zadnjih 6 godina (2011.-2016.) stope redovito ispod ili blago iznad stope od 10/100 000.

Kada promatramo stope incidencija po ispostavama NZJZ-a, teško je donijeti relevantne zaključke jer se radi o puno manjem uzorku ispitanika, odnosno o „igri malih brojeva“. Naime, kod malih kohorti, redovito su prisutne velike oscilacije u stopama incidencije jer samo jedan novi slučaj značajno će povisiti stopu incidencije za tu godinu. To se najviše odnosi na ispostave s najmanjim brojem stanovnika: otočke ispostave i ispostavu „Vrgorac“. Promatrajući ispostave s većim brojem stanovnika, kao što su „Split“, „Sinj“, „Imotski“ i „Solin“, jasno se uočava trend pada stopa incidencije. Najviše prosječne stope incidencije zabilježene su u ispostavama „Imotski“ (19,71/100 000) i „Sinj“ (19,31/100 000) što je u skladu s hipotezom da su stope incidencija više u Zaobalju, negoli u Priobalju i na Otocima. Najniža prosječna stopa zabilježena je u ispostavi „Makarska“ od 7,81/100 000. Važno je i napomenuti da neke ispostave NZJZ-a ne slijede u potpunosti geografsku podjelu županije na Otoke, Priobalje i Zaobalje, ali prilikom računanja stopa incidencije po

geografskim područjima, napravili smo jasnu raščlambu pojedine ispostave. To vrijedi za ispostave „Omiš“, „Solin“ i „Kaštela“ koje uključuju znatan broj stanovnika iz Zaobalja, a uprvo ta populacija čini najveći dio oboljelih unutar navedenih ispostava. Isto tako ispostava „Trogir“ uključuje dio otočke populacije s Čiova i Drvenika.

Raščlambom stanovništva unutar pojedinih ispostava na tri geografska područja županije (prema mjestu prebivališta) dobili smo jasniji uvid gdje su najviše, odnosno najniže stope incidencija. Opet se potvrdila naša hipoteza da su prosječne stope incidencije najviše u Zaobalju (19,11/100 000), a značajno niže na Otocima (12/100 000) i u Priobalju (12,97/100 000). Pa ipak, važno je naglasiti da je takav odnos prosječnih stopa mahom odraz situacije s početka ovog istraživanja, u prve tri promatrane godine (2003.-2005.) kada su stope incidencije u Zaobalju iznosile preko 30/100 000. Stope incidencije u Priobalju pokazuju sličnu dinamiku kao u Zaobalju, dok se na Otocima konstantno bilježe niže stope uz nešto veću stopu 2008. godine (24,07/100 000; odraz male kohorte). Najniže stope zabilježene su 2012., sa stopama ispod 10/100 000 u sva tri područja županije. Brzina pada stopa najbrža je u Zaobalju (općenito je prisutan pad stopa pa je to najuočljivije tamo gdje su na početku stope bile najviše) te je tokom posljednjih pet promatranih godina (2012.-2016.), došlo do izjednačavanja prosječnih stopa na Otocima i u Zaobalju, a najniže stope postaju u Priobalju. Smatram da bi takav trend mogao biti odraz razlike u dobnoj strukturi stanovništva među regijama. Vjerojatno veći broj mladih ljudi živi u gradovima u Priobalju, dok stanovništvo Otoka i Zaobalja pokazuje trend starenja.

Obradom stopa incidencije po dobnim skupinama, potvrdili smo i treću hipotezu, da su stope najviše u najstarijoj skupini od 65 i više godina, a najniže u najmlađoj skupini 0-14 godina. To je obilježje razvijenih zemalja svijeta, dok u zemljama u razvoju i onima s lošom epidemiološkom situacijom, tuberkuloza dominira u mlađim dobnim skupinama. Takva situacija u skladu je sa svim do sada iznesenim. Dob se pokazala kao izražen čimbenik rizika za obolijvanje od tuberkuloze te se može jasno uočiti linearan porast stopa incidencije s porastom dobi. Važno je naglasiti da stope incidencije pokazuju trend pada u svim dobnim skupinama, a ono što posebno veseli jest podatak da zadnjih šest godina, nije prijavljen ni jedan tuberkulozni bolesnik iz skupine 0-14 godina. Zaslugu za to ima jako visoka procijepljenost novorođenčadi BCG-cjepivom, ali i ostale protutuberkulozne djelatnosti.

Rezultati su potvrdili i četvrtu hipotezu koja kaže da muškarci obolijevaju gotovo dvostruko češće od žena. Očekivano, u obje populacije prisutan je trend pada. Prosječne stope incidencije iznosile su kod muškaraca 19,16/100 000 dok su kod žena iste bile 9,75/100 000.

Razlika u pojavnosti tuberkuloze među spolovima nije sasvim jasna. U svijetu generalno češće obolijevaju muškarci, no postoje značajne razlike među pojedinim državama. Na primjer, u Pakistanu obolijevaju podjednako i muškarci i žene, dok u Vijetnamu muškarci obolijevaju čak 3 puta češće (5).

Od 2003. do 2016. godine udio bakteriološki (BK) potvrđenih tuberkuloza varirao je između 65% i 85%. i prosječno je iznosio 71,92%. Podatak o količini bakteriološki potvrđenih tuberkuloza važan je jer jedino taj podatak daje sigurni dokaz da se u oboljelog zaista radi o tuberkulozi. Svi oblici bakteriološki nepotvrđene tuberkuloze, ostavljaju sumnju da se u određenom broju slučajeva nije ni radilo o tuberkulozi.

U epidemiološkom smislu, najvažniji su zarazni bolesnici. Općenito, bolesnik s plućnom tuberkulozom smatra se zaraznim, dok se oni s izvanplućnim oblikom bolesti ne smatraju. U našem istraživanju udio oboljelih od plućne tuberkuloze bio je 85,10% (788 od 926) od ukupno oboljelih. Od izvanplućnih tuberkuloza gotovo polovica je otpadala na tuberkulozu pleure. U četvrtine oboljelih radilo se o tuberkulozi limfnog čvora, zatim genitourinarnog sustava (15%), a rjeđe o tuberkulozi kostiju i zglobova, kože i ostalih sijela. Ovakvi rezultati su očekivani i u skladu su s patogenezom tuberkulozne infekcije (2).

Plućna lokalizacija bolesti ne znači nužno i infekcioznost. Da bi točno procijenili infekcioznost oboljelog trebamo ispitati njegov mikrobiološki status: nalaz mikroskopije iskašljaja i kulture. Najzarazniji su oni s mikroskopski (MK) pozitivnim iskašljajima. U našem istraživanju prosječno 40,82% bolesnika, od ukupnog broja oboljelih, bilo je direktno MK-pozitivno, odnosno zarazno, a među plućnim tuberkulozama, MK-pozitivna bila je gotovo polovica oboljelih (47,97%). Važno je naglasiti da osjetljvost mikroskopije s acidorezistentnim bojanjem ne prelazi 60%. Nalaz će biti pozitivan, samo ako pacijent u sputumu iskašljava 10^4 i više bacila po mL sputuma. Stoga, i neki MK-negativni bolesnici, ali s pozitivnim kulturama, iskašljavaju manju količinu bacila i mogu prenijeti infekciju na osobe u svojoj okolini. Rizik prenošenja infekcije tada je 5-10 puta manji, nego li kod MK-pozitivnih (3, 4, 15).

Očekivano, udio rezistentnih tuberkuloza među našim ispitanicima bio je nizak. Rezistencija se ispitivala u svih BK potvrđenih tuberkuloza (ukupno 666), a neki oblik rezistencije zabilježen je u samo 29 oboljelih, što čini udio od 4,35%. Rezistencija se pojavljivala sporadično tokom promatranog razdoblja bez trenda pada ili rasta. Pri tome se najčešće radilo o monorezistenciji, i to na izoniazid (13 slučajeva) što se podudara s

podatcima na razini države i ukazuje da je u Hrvatskoj rezistencija na izoniazid najznačajniji prekursor multirezistencije i zahtijeva ozbiljan pristup u liječenju ovih bolesnika. Zabilježena su dva slučaja MDR-TB-a, 2003. i 2010. godine. Za rezistenciju na antituberkulotike odgovoran je u prvom redu čovjek. Ona je posljedica neodgovarajućeg propisanog liječenja ili nepridržavanja od strane bolesnika. Ovako niske stope rezistencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji podudaraju se s onima na razini Hrvatske te pokazuju da se terapija tuberkuloze provodi po principima struke, pacijenti su najčešće suradljivi u provođenju terapijskog režima, a to je sve pokazatelj dobrog funkcioniranja sustava nadzora nad tuberkulozom (15, 39).

Prema „Naputku za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze“ kao cilj definirano je izliječenje najmanje 85% oboljelih. U našem istraživanju potpuni podatci bili su nam dostupni samo za 2014. i 2015. godinu. Na slikama 39. i 40. (vidi 4.10.) vidi se da zbirni postotak oboljelih s ishodom „izliječen“ i „liječenje završeno“ čini ukupno 70,83% oboljelih u 2014. i 82,98% oboljelih u 2015. Bilo bi pogrešno te postotke poistovjetiti s terapijskim uspjehom jer nismo posebno računali ishode liječenja među novooboljelima i među prethodno liječenima, kako preporuča SZO. Na slikama 39.-40., također se vidi da je u visok udio onih sa smrtnim ishodom (14,58% 2014. i 10,64% 2015.). Kada smo pomnije pogledali o kojim bolesnicima se radi, pronašli smo da su svi sa tim ishodom bili pacijenti u kategoriji „65+“ godina. Također, polovica smrtnih ishoda navedena je kao „indirektna“, odnosno zbog prisutnih komorbiditeta, što je i za očekivati u toj dobnoj skupini. Ono što dodatno umanjuje pozitivne ishode liječenja jest i visok udio „premještenih“ bolesnika čiji nam ishod liječenja nije poznat. Stoga, ovi podatci ne trebaju zabrinjavati. Terapijski uspjeh očekivano je viši u zemljama u razvoju gdje većina oboljelih pripada mlađim dobnim skupinama, negoli u razvijenim zemljama gdje su najviše stope incidencije u najstarijim dobnim skupinama, često, s prisutim komorbiditetima.

Među našim ispitanicima, analizirali smo i udio onih s prisutnim komorbiditetom ili rizičnim ponašanjem za obolijevanje od tuberkuloze. Udio takvih kretao se između 10 i 20%, s prosječnom vrijednošću za promatrano razdoblje od 16,09%. Nismo precizno prikazali koji komorbiditet/rizični čimbenik je bio najčešće prisutan, no dojam je da je među rizičnim čimbenicima najčešće bio prisutan alkoholizam, a potom intravenska ovisnost. Kao rizični čimbenik navodio se i posao zdravstvenog radnika. Od komorbiditeta najčešće se radilo o šećernoj bolesti, a potom o malignomima, na prvom mjestu o karcinomu pluća.

Prikazali smo i udio recidiva među oboljelima. Ukupno je zabilježeno 78 recidiva, odnosno 8,42% oboljelih su bili recidivi. Od 2003. do 2016. vidljiv je blagi pad u pojavnosti recidiva među oboljelima. Ti bolesnici su nam važni jer je kod njih prisutan veći rizik od rezistencije na antituberkulotike. Iako su to po definiciji pacijenti koji su bili izliječeni, uvijek je moguće da su neki bacili u latentnom stanju preživjeli standradni terapijski režim. Takvi ostatni bacili neće se pokazati u mikrobiološkom testiranju, ali uzrok su doživotnog rizika reaktivacije bolesti. Visok udio recidiva među oboljelima ukazivao bi na nedostatke u provođenju protutuberkulozne terapije. Osim reaktivacije, recidiv može nastati i reinfekcijom.

Iako su stope incidencije u Splitsko-dalmatinskoj županiji u konstantnom padu te je epidemiološka situacija vezana uz tuberkulozu pod kontrolom, treba nastaviti intenzivno raditi na provođenju protutuberkuloznih aktivnosti kako bismo tuberkulozu eliminirali kao javnozdravstveni problem.

U usporedbi s ostalim županijama, epidemiološke osobitosti tuberkuloze u Splitsko-dalmatinskoj županiji, tradicionalno su među najboljima u Hrvatskoj. To pokazuje da u županiji postoje odlična suradnja i rad svih uključenih u mjere suzbijanja i spriječavanja tuberkuloze, počevši od epidemiologa, liječnika obiteljske medicine, pulmologa i infektologa do mikrobiologa. Općenito su stope incidencije veće u istočnim i sjevernim dijelovima zemlje, nego u južnim. Najniža incidencija redovito se bilježi u Dubrovačko-neretvanskoj županiji (4,1/100 000 u 2016.). Te su razlike dijelom povijesno uvjetovane, dijelom geografski, a dijelom su posljedica recentnih ratnih i poratnih zbivanja (14, 15, 39).

Na razini Hrvatske, u 2016. godini ukupno su prijavljene 454 osobe oboljele od tuberkuoze, što odgovara stopi incidencije od 10,6/100 000, što znači da je Hrvatska na pragu da uđe u kategoriju zemalja s niskom stopom incidencije tuberkuloze. Također, sve ostale epidemiološke osobitosti tuberkuloze u Hrvatskoj imaju obilježja istih u razvijenim zemljama svijeta (14, 15, 39).

6. ZAKLJUČCI

6. ZAKLJUČCI

U Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju od 2003. do 2016.:

1. Stope incidencije tuberkuloze pokazuju kontinuirani pad te su posljednjih šest godina (2011.-2016.) redovito bile ispod ili blago iznad stope od 10/100 000
2. Na početku promatranog razdoblja najviše stope incidencije bile su u Zaobalju, a najniže na Otocima, no tokom zadnjih 5 godina došlo je do izjednačavanja stopa u Zaobalju i na Otocima (najviše zbog izraženog pada stopa u Zaobalju), a najniže su postale u Priobalju
3. Stope incidencije rastu s porastom dobi
4. Muškarci obolijevaju dvostruko češće od žena
5. Najčešća lokalizacija tuberkuloze su pluća (85,10% oboljelih)
6. Od izvanplućnih tuberkuloza najčešća je tuberkuloza pleure (47,86%)
7. Bakteriološki potvrđenih tuberkuloza bilo je 71,92%
8. Ukupno 40,82% bolesnika imalo je mikroskopski pozitivne iskašljaje
9. Rezistencija je zabilježena u 4,35% slučajeva i najčešće se radilo o monorezistenciji
10. Zabilježena su dva slučaja multirezistentne tuberkuloze
11. Terapijski uspjeh u 2014. godini postignut je u 70,83% oboljelih, a u 2015. godini iznosio je 82,98%
12. Prisutan komorbiditet/rizično ponašanje imalo je 16,09% pacijenata
13. Recidivi su činili 8,42% oboljelih

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Gjenero-Margan I. Tuberkuloza (tuberculosis activa). U: Ropac D, sur. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2003: 136-42.
2. Raviglione SM. Tuberculosis. U: Kasper DL, Fauci AS, Huser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, 19. izd. New York (NY): The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015. (citirano 25. 6. 2017). Dostupno na: http://www.accessmedicine.com.
3. Southwick FS. Infektivne bolesti – Kratki klinički tečaj. Ivić I (ur.). Split: Placebo d.o.o; 2017: 103-13.
4. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. II. dopunjeno i izmijenjeno izdanje. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010.
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.
6. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, Besra GS, Lee OY, Gernaey AM, Galili E, Eshed V, Greenblatt CL, Lemma E, Bar-Gal GK, Spigelman M. Detection and molecular characterization of 9,000-year-old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. PLoS One. 2008;3(10):e3426. doi: 10.1371/journal.pone.0003426
7. Popović-Grle S. Tuberkuloza – ponovni izazov medicini na početku trećeg tisućljeća. Zagreb: Klinika za plućne bolesti "Jordanovac", Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske i Institut Otvoreno društvo Hrvatska; 2004.
8. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. Mædica [Internet]. 2013;8(1):53–8. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749764/
9. Fact sheet: The top 10 causes of death, 2015. World Health Organization; Dostupno na: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/
10. World Health Organization. The End TB Strategy: Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
11. Fact sheet: Multidrug-resistant TB (MDR-TB), 2016., World Health Organization; Dostupno na: http://www.who.int/tb/publications/factsheets/en/

12. Fact sheet: HIV and TB (TB/HIV), 2016., World Health Organization; Dostupno na: http://www.who.int/tb/publications/factsheets/en/
13. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2017.
14. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. – tablični podatci. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2017.
15. Jurčev Savičević A, Puntarić D. Nacionalni program za borbu protiv tuberkuloze: Naputak za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze. U: Puntarić D, Ropac D, Jurčev Savičević A. Javno Zdravstvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2015: 347-59
16. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Jawetz, Melnick i Adelberg Medicinska mikrobiologija. Tonkić M, Dobec M, Abram M (ur.). Split: Placebo d.o.o.; 2015: 30: 39: 313-21.
17. Peroš-Golubčić T, Pavlović M. Tuberkuloza. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina, 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008: 1516-24.
18. Tešović G. Infekcijske bolesti. U: Mardešić D, sur. Pedijatrija, 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016: 538-49.
19. Križanac Š, Nola M. Bolesti dišnog sustava. U: Damjanov D, Jukić S, Nola M. Patologija, 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011: 90-2: 111-3: 473-7.
20. Andreis I, Lukinović-Škudar V. Imunološke preosjetljivosti. U: Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M, Taradi M, Višnjić D. Imunologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010: 310: 321-3.
21. Ivanovi-Herceg Z. Torakalni organi. U: Hebrang A, Klarić-Čustović R (ur). Radiologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007: 99-102.
22. Šitum M, Gotovac J. Tuberkuloza urogenitalnog sustava. U: Šitum M, Gotovac J. Urologija, 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012: 77-83.
23. Campbell IA, Bah-Sow O. Pulmonary tuberculosis: diagnosis and treatment. BMJ. 2006; 332 :1194-7
24. Brennan PJ. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of Mycobacterium tuberculosis. U: Tuberculosis. 2003: 91–7.
25. Ryu YJ. Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Recent Advances and Diagnostic Algorithms. Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2015;78(2):64-71.

26. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med. 2010;363(11):1005–15.
27. Garberi J, Labrador J, Garberi F, et al. Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis using molecular biology technology. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2011;1(2):89-93.
28. Blakemore R, Story E, Helb D, et al. Evaluation of the Analytical Performance of the Xpert MTB/RIF Assay. Journal of Clinical Microbiology. 2010;48(7):2495-2501.
29. World Health Organization. Next-generation Xpert® MTB/RIF Ultra assay recommended by WHO. Geneva. 2017. Dostupno na: http://www.who.int/tb/features_archive/Xpert-Ultra/en/
30. Chambers HF, Deck DH. Lijekovi koji djeluju protiv mikobakterija. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Trkulja K, Klarica M, Šalković-Petrišić M (ur.). 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011: 823-33.
31. Mayor S. New drug combination may shorten tuberculosis treatment. BMJ. 2015;350:h1518
32. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Geneva. 2017. Dostupno na: http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
33. Menon B, Nima G, Dogra V, Jha S. Evaluation of the radiological sequelae after treatment completion in new cases of pulmonary, pleural, and mediastinal tuberculosis. Lung India : Official Organ of Indian Chest Society. 2015;32(3):241-245. doi:10.4103/0970-2113.156233.
34. Jurčev Savičević A. Gaps in tuberculosis knowledge among primary health care physicians in Croatia: epidemiological study. Coll Antropol. 2009;33(2):481–6.
35. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;349:g4643.
36. Richter D. Cijepljenje (aktivna imunizacija). U: Mardešić D, sur. Pedijatrija, 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016: 553-62: 567-9.
37. Jurčev Savičević A. ZAŠTO, KADA, TKO, GDJE I KAKO? u traženju kontakata oboljelih od tuberkuloze. Liječ. vjesn. 2011;133:65-8.

38. Jurčev Savičević A, Katalinić-Janković V, Miše K, Gudelj I. The role of interferon-gamma release assay in tuberculosis control. Arh Hig Rada Toksikol. 2012;63:49–59

39. Jurčev Savičević A, Katalinić-Janković V, Gjenero-Margan I, Šimunović A, Vidić Đ, Gunjača J, Obrovac M. Epidemiological patterns of tuberculosis in Croatia in the period 1996-2005. Coll Antropol 2011;2:523-8.

8. SAŽETAK

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: prikazati epidemiološke karakteristike tuberkuloze u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2003. do 2016. godine.

Materijali i metode: Provedena je retrospektivna analiza epidemioloških osobitosti tuberkuloznih bolesnika u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2003. do 2016. godine. Ispitanici su bili svi tuberkulozni bolesnici prijavljeni Službi za epidemiologiju Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije od 2003. do 2016. godine, što ukupno čini 926 ispitanika.

Razultati: Stope incidencije tuberkuloze pokazuju kontinuirani pad te su posljednjih šest godina (2011.-2016.) redovito bile ispod ili blago iznad stope od 10/100 000. Iako su na početku najviše stope bile zabilježene u Zaobalju, a najniže na Otocima, tokom posljednjih 6 godina (2011.-2016.) došlo je do izjednačavanja stopa u Zaobalju i na Otocima (najviše zbog izraženog pada stopa u Zaobalju), a najniže su postale u Priobalju. Stope incidencije rastu s porastom dobi. Muškarci obolijevaju dvostruko češće od žena. Najčešća lokalizacija tuberkuloze su pluća (85,10% oboljelih). Bakteriološki potvrđenih tuberkuloza bilo je 71,92%. Ukupno 40,82% bolesnika imalo je mikroskopski pozitivne iskašljaje, odnosno bilo je zarazno. Rezistencija je zabilježena u 4,35% slučajeva i najčešće se radilo o monorezistenciji na izoniazid. Zabilježena su dva slučaja MDR-TB-a.

Zaključci: Epidemiološka situacija povezana s tuberkulozom u Splitsko-dalmatinskoj županiji je pod nadzorom. Kontinuirani pad stopa incidencije pokazuje da smo na dobrom putu, ali bez obzira na povoljne epidemiološke prilike, protutuberkulozne aktivnosti treba nastaviti provoditi kako su zakonski zadane jer bilo kakvi propusti mogu uništiti sve dosad postignute uspjehe.

9. SUMMARY

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Epidemiological patterns of tuberculosis in Split-Dalmatia county, 2003.-2016.

Objectives: To describe the epidemiological patterns of tuberculosis in Split-Dalmatia county in the period 2003.-2016.

Materials and methods: A retrospective analysis of epidemiological patterns of tuberculosis in Split-Dalmatia county was done. All tuberculosis patients registered by the county's Public Health Institute in the period 2003.-2016. were included in the study. In total, 926 tuberculosis patients were analyzed.

Results: The incidence rates showed a continuous decrease in the period 2003.-2016. and during the last six years the rates were always below or slighlty above the rate of 10/100 000. Even though the incidence rates were the highest in the Hinterland and the lowest on the Islands at the beginning of this study, during the last 6 years (2011.-2016.) the incidence rates in the Hinterland and on the Islands have become almost equal (mostly due to significant decrease of the incidence rates in the Hinterland) while the incidence rates at the Coastline have become the lowest. The incidence rates increase with age. Men are almost twice as likely to suffer from tuberculosis than women. Pulmonary tuberculosis is by far the most common presentation of the disease (85,10% of all examined patients). A bacteriologically confirmed tuberculosis has been found in 71,92% of the cases. In total, 40,82% of the patients were sputum smear-positive, which means they were highly contagious. Anti-tuberculosis drug resistance was found in 4,35% of all cases and it was mostly monoresistance, most often to isoniazide. Only two cases of MDR-TB has been notified.

Conclusion: Epidemiological situation regarding tuberculosis in Split-Dalmatia county is favourable. Nevertheless, we should continue to be vigilant and work intensely on the implementation and strengthening of anti-tuberculosis measures in order to eliminate tuberculosis as a public health problem.

10. ŽIVOTOPIS

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Ivan Mihanović

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 7. ožujka 1993. godine, Split

Telefon: +385 95 530 6810

Elektronička pošta: ivanmihanovic2@gmail.com

OBRAZOVANJE

1999.-2007. Osnovna škola „Žrnovnica“, Žrnovnica

2007.-2011. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

2011.-2017. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Studij medicine

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik (aktivno)

Talijanski jezik (osnove)

NAGRADE

Dobitnik stipendije grada Splita od 2012.-2017.

Dekanova nagrada za akademsku godinu 2012./2013.

Rektorova nagrada u akademskoj godini 2014./2015.

2. mjesto na Natjecanju u kliničkoj suradnji studenata farmacije i medicine na Medicinskom fakultetu u Splitu, 2017. godine

AKTIVNOSTI

Demonstrator na Katedri za medicinsku biologiju - 2012./2013.

Demonstrator na Katedri za anatomiju - 2012./2013. i 2013./2014.

Demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju - 2013./2014.

Demonstrator na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju - 2014./2015. i 2015./2016.

Član futsal ekipe MEFST-a od 2012.-2017. (ukupno 7 osvojenih medalja na Sveučilišnom prvenstvu i Humanijadi)

Član Hrvatske udruge studenata medicine (CroMSIC-Split) od 2013. godine i Asistent lokalnog dužnosnika za javno zdravstvo od 2015. godine

Zaposlenik Knjižnice Medicinskog fakulteta u Splitu preko Student servisa u 2016./2017. godini

STUDENTSKE RAZMJENE

IFMSA razmjena u Pragu od 3. do 31. kolovoza 2015. godine na Odjelu kardiologije i gastroenterologije

IFMSA razmjena u Coimbri od 4. do 29. rujna 2017. godine na Odjelu neurokirurgije