
**УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ**
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**Бисерка Ђ. Недељковић**

# КЛИНИЧКО ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ ПЛУЋА НА КОСОВУ И МЕТОХИЈИ

**Докторска дисертација**

**Косовска Митровица**
**2014**


**УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ**
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**Бисерка Ђ. Недељковић**

# КЛИНИЧКО ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ ПЛУЋА НА КОСОВУ И МЕТОХИЈИ

**Докторска дисертација**

**Ментор**
**Проф. др Биљана Крџић**

**Косовска Митровица**
**2014**

За све пропуштене тренутке, уз велико ХВАЛА на подршци, подстицају, вери и љубави, посвећујем својој породици

Захваљујем се свима који су посредно или непосредно учествовали у изради докторске дисертације.

Неизмерну захвалност на несебичној стручној и научној подршци приликом израде докторске дисертације дугујем ментору проф. др Биљани Крџић.

Захвалност дугујем проф. др Милану Ранчићу, проф. др Благици Михаиловић, проф. др Драгану Микићу и доц. др Драгиши Рашићу на изузетно коректној сарадњи и корисним сугестијама.

Такође се захваљујем Деканату Медицинског факултета у Косовској Митровици и декану проф.др Радету Грбићу на стручном и научном подстицају и подршци приликом израде докторске дисертације.

Највећу захвалност дугујем својим родитељима, Милену и Љубинки који су ме усмерили ка суштинским вредностима.

# С А Д Р Ж А Ј

# 1. УВОД

Туберкулоза је заразна болест која прати људски род од прастарих времена, а и данас представља значајан проблем, чак и у економски развијеним земљама

Спречавање ширења заразе путем раног откривања оболелих и њиховог успешног лечења довело је до значајних промена у епидемиологији ове болести, међутим појава ХИВ инфекције и оболелих са мултирезистентним бацилима туберкулозе, а којој су допринели неодговарајући терапијски режими у светлу неодговарајућих смерница за лечење, одложило је искорењивање туберкулозе за дужи временски период.

Узрочник туберкулозе је бацил Микобактеријум туберкулозе, ређе друге микобактерије које имају способност да перзистирају годинама или чак доживотно у огранизму једном инфициране особе и тај велики број латентних носиоца инфекције, стални је подстицајни извор у случају реактивирања обољења те се тако ланац туберкулозе не прекида. Тренутно је тешко тачно предвидети код кога и када ће се (из латентно инфициране особе) развити болест али циљана испитивања и лечења особа са латентном туберкулозном инфекцијом у популацијама са високим ризиком је кључна компонента за контролу туберкулозе у високо развијеним земљама.

Туберкулоза је једна од водећих убица жена са 180 000 међу ХИВ позитивним и чак 330. 000 ХИВ негативним. Чак 550. 000 оболелих је међу децом испод 15 година старости и 80. 000 смрти међу ХИВ негативним.

Између 1995 и 2012 године, 56 милиона људи је успешно излечено од туберкулозе у земљама које су примениле стратегију Светске Здравствене Организације и сачувано је 22 милиона живота.

Нумерички изражен циљ Глобалног фонда, Контроле туберкулозе у Републици Србији у периоду од 2010. до 2015., за 2014. годину био је 19 регистрованих случајева тб на 100.000 становника, међутим већ у 2011 години достигнуто је 18 а 2012 године 17/100.000 те је уговор са донатором измењен и циљ за 2014 годину је, нотификациона стопа од 13/100.000.

Процењено је да туберкулозом инфицирана једна трећина светске популације а сваке године јавља се 8,4 милиона нових случајева оболелих од туберкулозе и да око 2 милиона људи умире од туберкулозе. Ови подаци Светске здравствене организацује указују да ова болест представља и да ће још дуго представљати прворазредни здравствени проблем.[1,2]

## 1.1. ИСТОРИЈАТ И ЕПИДЕМИЛОГИЈА ТУБЕРКУЛОЗЕ

Туберкулоза је епидемијска болест и у свакој популацији коју захвата она се шири, достиже кулминацију и потом се постепено смањује.

Фтиза се као термин, прво појављује у Грчкој литератури око 460 године пре нове ере, када Хипократ у књизи „О Епидемији“ идентификује болест као уобичајену за то доба, региструје да обично обољевају особе старости између 18. и 35. године живота као и да је вероватно наследна. Гален дефинише фтизу као некрозу плућа, грудног коша и грла уз кашаљ, врућицу и губитак на тежини као и прве предлоге за лечење (опијум, пуштање крви, исхрана рибом и воћем).Авицена у својим првим радовима уочава да је болест заразна и да се врло тешко лечи [3-6].

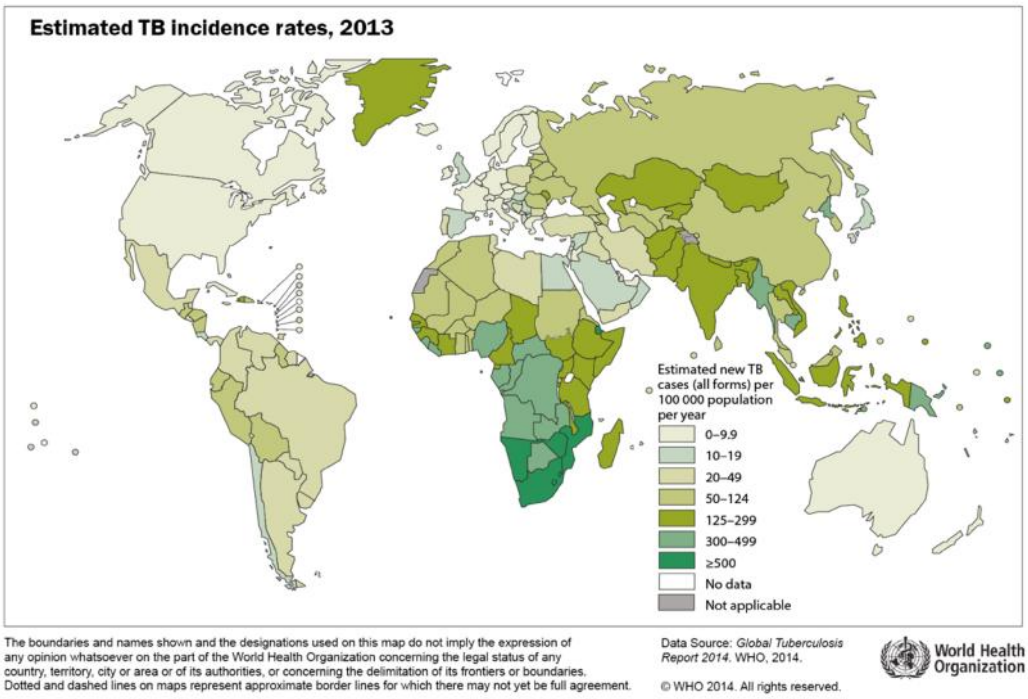
Епидемија туберкулозе у Европи, која је вероватно почела у 17 веку, знана као Велика Бела Куга била је водећи узрок смртности 1650 године. Гироламо Фракасторо у свом делу „Зараза“ уводи термин „невидљивог узрочника“ а Роберт Вајт 1768 даје први клинички опис туберкулозног менингитиса. У то време од 1571 смрти у Бристолу (између 1790. и 1796. године), 683 је узроковано туберкулозом те је морталитет био једини епидемиолошки показатељ болести. Постоје поуздани подаци о раширености туберкулозе у Енглеској пред крај 18 века, када је у Лондону годишње умирало око 1.000 особа на 100.000 становника [7].

Подстицај истраживању је била индустријска револуција и нагли прилив становништва у градове где се болест почела брзо ширити међу сиромашним радницима. Епохално откриће узрочника туберкулозе представљало је најзначајнији корак у контроли епидемије и сузбијању ове тада веома смртоносне болести. “Етиологија туберкулозе“ био је први рад у историји који идентификује неки микроорганизам као изазивача болести. Међународни дан борбе против туберкулозе, Светска здравствена организација обележава у сећање на 24. март 1882. године када је др Роберт Кох објавио своје откриће-бацил туберкулозе [8].

1902. године одржана је прва Међународна конференција о туберкулози у Берлину којом приликом су дате прве смернице за превенцију и сузбијање болести. Откриће узрочника туберкулозе као и сви каснији проналасци, значајни за сузбијање туберкулозе-болничко лечење, проналазак БСЖ вакцине (1921. год.), колапсо-терапија, проналазак лекова против туберкулозе (стрептомуцин 1944, изониазид 1952, рифампицин 1967), што је омогућило успешно лечење оболелих, створили су услове за брже сузбијање туберкулозе.

Појава ХИВ инфекције проузроковала је неочекиван пораст инциденце туберкулозе у развијеним земљама, где је туберкулоза била под потпуном контролом, са малим процентом спонтаних реактора и у већини тих земаља имунизација БСЖ вакцином није била потребна, те данас долази до примоинфекције ХИВ-позитивних особа, неретко и са мултирезистентним бацилима туберкулозе или са атипичним микобактеријама [9-13]. Тако је појава ХИВ-а у развијеним земљама заједно са имиграцијом из земаља са високим морбидитетом туберкулозе, одложила искорењивање туберкулозе за дужи период [14-18].

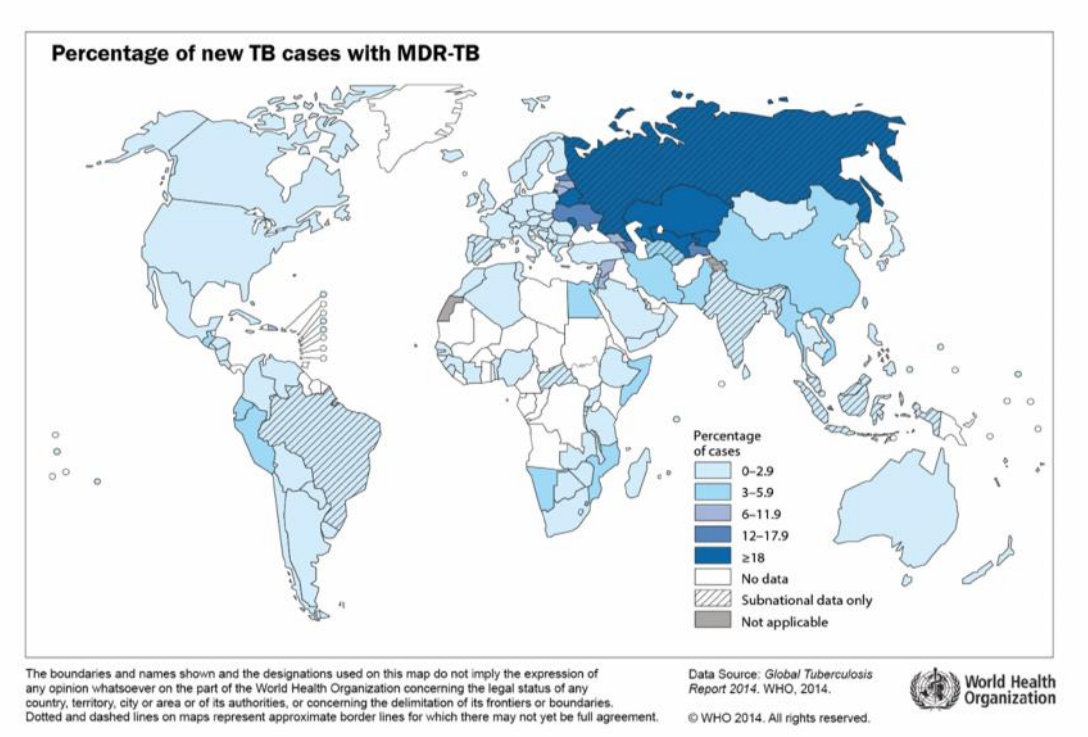
У 2013 години откривено је 9 милиона нових случајева туберкулозе (1,1 коинфекције са ХИВ-ом) 1,5 милиона је умрло од туберкулозе, укључујући око милион смрти међу ХИВ негативним особама и 360. 000 ХИВ позитивних [19].




Слика 1.Инциденција туберкулозе у свету у 2013.години (СЗО)

Већина оболелих регистрована је у Азијском (29%), Афричком (27%) и западно Пацифичком региону (19%) [20,21,22]. Индија и Кина су носиоци 24 % и 11% светске туберкулозе. У неким бившим Совјетским земљама, стопе инциденце су преко 100 на 100.000 становника а у Таџихистану 231 на 100.000. Од свих случајева забележених у европском региону, 80% је у земљама бившег Совјетског Савеза и Румунији а Руска федерација је

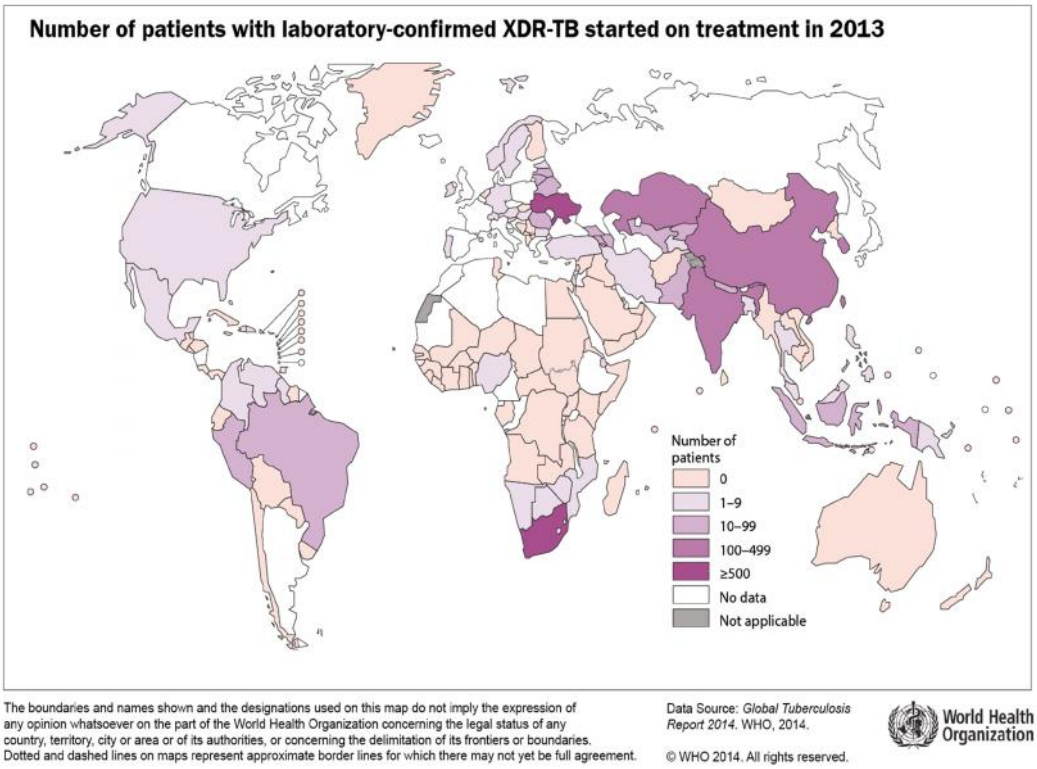
једина Европска земља, једанајеста међу 22 високо оптерећене земље са око 140.000 оболелих сваке године [23,24].




Слика 2. Проценат новооткривених туберкулозних случајева са MDR-TB у свету,2013.године (СЗО)

Мулти резистентне форме туберкулозе су регистроване код 480. 000 оболелих у свету (више од половине је у Индији, Кини и Руској федерацији) са 210. 000 смртних исхода, а до јула 2013. у 100 земаља је регистрован најмање 1 оболели од XDR (extensively drug–resistant) форми туберкулозе, изазивач микобактеријум који поред MDR (multi drug–resistant), показује отпорност на најмање флуорохинолоне и барем један од инјектабилних антитуберкулотика друге линије (амикацин, канамицин, капреомицин). До сада су, у свету, регистрована и два оболела од XXDR форми туберкулозе, отпорне на све лекове којима човечанство располаже. Америчка агенција за храну и лекове (US FDA) одобрила је 28. 12. 2012., лек за лечење MDR TBC, bedaquline- који инхибира ензим АТФ синтетазу коју бактерија користи за репликацију. Терапија траје просечно 125 дана, постиже се брза конверзија али је примећено да лек може да доведе до фаталног поремећаја срчаног ритма. СЗО је средином 2013 године дала смернице да коришћење лека код MDR TBC. У фази клиничког испитивања су и други

лекови као delamanid који обећава у третману EMDR TBC али у 82% пацијената показује споредне ефекте попут пада крвне слике, оштећења оптичког и периферног нерва [25, 26].




Слика 3.Број пацијената са лабораторијски доказаном XDR-TB у свету који су започели лечење у 2013 (СЗО)

СЗО је у свом глобалном извештају туберкулозе за 2013 годину, изнела последње информације и анализе епидемије туберкулозе као и напредак у збрињавању, лечењу и контроли на глобалном и регионалном нивоу. Морталитет и инциденца су опали у свих шест региона СЗО и у највећем броју земаља од 22 у којима је 80% светске туберкулозе, те је смртност смањена за 45% у односу на 1990 годину.

Улога Xpert MTB/RIF, молекуларног теста који може да докаже туберкулозу и резистенцију на рифампицин у 100 минута је импресивна у идентификацији оболелих и правовременог спровођена адектавне терапије према узрочнику [27,28]. Од децембра 2010 до јуна 2012 урађено је 1,1 милиона тестова [29].

Недостатак биомаркера који разликују латентну од активне туберкулозе као и биомаркера који предвиђају активну туберкулозу пре клиничких манифестација, одложило је

увођење ефикасније вакцине против туберкулозе која на крају друге фазе клиничког испитивања у 2013 години није пружала значајнију заштиту у односу на постојећу [30].

СЗО је припремила и смернице за борбу против резистентне туберкулозе, чија се појава у једној земљи сматра пропустом у примени доброг Националног програма за туберкулозу. У ту сврху, марта 1999. основана је формална радна група СЗО, под називом "ДОТС-Плус за лечење MDR-ТВ" са циљем да се пружи помоћ државама, подрже напори у процени изводљивости ДОТС-Плус и дају правилне препоруке како би се спречио развој "супер"-резистентних сојева бацила Микобактерије туберкулозе [31,32].

Стратегија истиче потребу да се лечење обезбеди свим особама оболелим од туберкулозе, без обзира да ли су узрочници болести осетљиви или резистентни бацили, као и потребу да се не угрозе напори у контроли туберкулозе тамо где постоји висока преваленца резистентне туберкулозе [33].

Светска Здравствена Организација у „Циљевима миленијумског развоја" до 2015. тежи смањењу рате смртности за 50% у поређењу са стањем из 1990.године., а до 2050. године смањењу инциденце оболелих од туберкулозе на мање од 1 случај на милион становника, годишње.

Епидемија туберкулозе на просторима бивше Југославије, почела је у првој половини XX века, око 150 година касније него у земљама западне Европе. У Београду 1901. године морталитет је износио 808 на 100.000 становника. У исто време је од ове болести ја на 100.000 становника у Лондону умирало 170 особа, у Вашингтону 289, а у Москви 279 [34]. Огромна смртност од туберкулозе у то доба може се објаснити великом смртношћу одојчади и мале деце заражене туберкулозом од оболелих укућана. Од тада је на нашим просторима обољевање и умирање од туберкулозе у лаганом паду све до данас са мањим порастом за време Другог светског рата, као и шездесетих година, када је регистрован највећи број оболелих 1.084 на 100.000 становника. Природан ток туберкулозе у нашој земљи одређен је високом стопом прокужености становништва коју је имало више од 90% у делу популације рођене пре и непосредно после Другог светског рата (истраживање од 1948-1950). У исто време само 8% америчне полулације било је инфицирано туберкулозом [34].

Као резултат примене мера антитуберкулозне заштите током низа година у нашој земљи, долазило је до сталног пада броја оболелих од туберкулозе, па је 1990. године инциденција у СРЈ била 41/100.000 становника. У то време, просечна стопа инциденце на Балкану била је 45.

На почетку деведесетих година догодио се распад бивше Југославије са масовном миграцијом становништва из ратом захваћених подручја Хрватске и Босне и Херцеговине која је била република са највишом стопом инциденце туберкулозе у бившој Југославији од 81/100.000 становника. Растућа незапосленост, економска криза и потхрањеност становништва уз континуирани стрес дали су обележје том периоду.

У пролеће 1999. године наша земља је претрпела бомбардовање од НАТО-а у трајању од преко два месеца. Многи заразни болесници су због те ситуације одложили своје обраћање лекару. Већ следеће 2000. године забележен је пораст инциденције туберкулозе да би 2002. године у Србији (без Косова и Метохије) било 100 новорегистрованих случајева више него у 2001. години. Стопа инциденције туберкулозе у Србији у 2002. години била је 37/100.000 становника.

Влада Србије, између осталог и због тога, подржава активности на контроли туберкулозе-национални и регионални ниво, и донела је Национални програм за туберкулозу: "Контрола туберкулозе у Србији спровођењем ДОТС стратегије и унапређења служби за вулнерабилне категорије становништва“ [35].


Слика 4.Нотификациона стопа туберкулозе у Србији од 2000.-2011.

Реализација пројекта под називом “Смањење оптерећења туберкулозом становништва Републике Србије“ започета 1. децембра 2004. године, која је имала за циљ да применом стратегије директно опсервиране терапије кратким режимима (ДОТС) Светске здравствене

организације, до 31. марта 2010. године смањи нотификациону стопу са 37/100.000 на 25/100.000, премашила је резултате спровођења већ у 2008 години (нотификациона стопа 24/100.000 а до краја 2009. године 23/100.000) те је Глобални фонд, Републици Србији у оквиру девете рунде конкурса за донације, одобрио средства за спровођење новог пројекта, контроле туберкулозе, у периоду од 2010. до 2015.године.

До јуна 2013. године, стопа успеха лечења, нових директно позитивних туберкулозних случајева је 85% а стопа успеха лечења, лабораторијски потврђене, мултирезистентне туберкулозе за 2012. годину је 71%.

### 1.2. ПАТОГЕНЕЗА ТУБЕРКУЛОЗЕ

Када се догоди инфекција бацилом туберкулозе болест се може развити непосредно после заразе или много година касније, најчешће (у 90% случајева), болест се никада не развије. Само мали број инфицираних (од 3 до 5%), показује клиничке знаке болести непосредно после заразе, а касније, током живота од постпримарне туберкулозе оболи још 3 до 5%. Једино су одојчад, незаштићена БСЖ вакцином, веома осетљива на туберкулозну инфекцију.

Главни извор заразе је човек који је оболео од плућне туберкулозе и који искашљава бациле М.туберкулозе. Болесници који су директно позитивни и кашљу врло су заразни у поређењу са онима који не кашљу или немају бациле у испљувку. Релативно су мало опасни као извори заразе случајеви туберкулозе других органа, нарочито ако су без фистула.

Инфекција са Микобактеријом туберкулозе углавном се одвија преко удахнутог ваздуха, директним контактом са оболелим или, ређе, индиректно . Бацили се у капљицама величине 1-5 микрона кашљањем оболелих распростиру унаоколо и дуго се могу задржати у прашини и мрачним, влажним просторијама.

Бацили углавном доспевају у организам кроз плућа док инфекција преко дигестивног тракта има неупоредиво мањи значај. Могући су и остали путеви заразе преко коже, слузокоже и излучевина из организма. Интраутерине инфекције такође су могуће, али поправилу се завршавају мртворођеношћу, а могуће су и перинаталне инфекције.

Вируленција и број бацила имају значај за инфекцију и каснији ток туберкулозе. Обзиром на добро развијене неспецифичне механизме одбране релативно мали број клица доспева до алвеола. Што се тиче вируленције ваља претпоставити да је она променљива.

Утврђено је да су у Азији чести бацили туберкулозе слабе експерименталне вируленције а болест коју они проузрокују није блажа од уобичајене, што значи да су се бацили прилагодили на популацију са урођено слабим имунитетом [36,37]. Са дужином експозиције и повећањем броја удахнутих бацила повећава се и вероватноћа од заразе [38].

До развоја постпримарних облика туберкулозе долази буђењем заосталих, смирених, често инкапсулираних огњишта из доба примоинфекције (латентна инфекција), када се имунолошка равнотежа нарушава из било којих узрока и овај начин развоја болести назива се ендогеном реинфекцијом [39].

Појам суперинфекције подразумева накнадну заразу организма који у себи већ садржи живе бациле туберкулозе, имунолошку реактивност и патохистолошке промене као последицу предходне инфекције. Обзиром на природу целуларног имунитета, пробој већ стеченог имунитета и развој суперинфекције је веома ретка појава и остварује се само у изузетним стањима условљеним анергизирајућим болестима у условима константне експозиције микобактеријуму туберкулозе [40].

### 1.2.1. Реакција организма на инфекцију са M. Туберкулозе

У целуларном имунолошком одговору, који је најважнији у спечифичној одбрани организма од бацила туберкулозе, најзначајнију улогу имају макрофаги и Т-лимфоцити[41,42]. У туберкулози постоји појачана моноцитопоеза и моноцити напуштају циркулацију и постају ткивни макрофаги а у контакту са бацилом туберкулозе путем лимфокина долази до њихове активације. Мртве микобактерије не доводе до активације макрофага али доводе до инфламације са акумулацијом гранулоцита и макрофага. Макрофаги обрађују антигене бацила туберкулозе и презентују их Т-лимфицитима чиме се преноси антигенска информација на Т-лимфоците. Захваљујући појачаној активности макрофага, до које долази после 2 до 3 недеље од уласка бацила у организам, ограничава се раст микобактерија али са друге стране, због ослобођених хидролиличких ензима и директним деловањем медијатора оштећују се ткива што поспешује казеификацију и ликвефакцију у неповољном имунолошком одговору [43].

Све субпопулације Т-лимфоцита имају свој удео у одбрани организма од туберкулозе а CD-4 са своје две субпопулације у односу на цитокине које продукују, врсту антиген

презентирајућих ћелија, као и врсту костимулирајућих фактора, а између којих постоји међузависност се сматрају основним ћелијама одбране [44].

Th-1 ћелије продукују интерферон гама, интерлеукин-2 и лимфотоксин, појачавају бактерицидну активност макрофага и реакцију касне преосетљивости. Th-2 ћелије продукују интерлеукин-4, 5, 6, и 10, помажу раст и диференцијацију Б-лимфоцита и доприносе хуморалном имуном одговору. И Th-1 и Th-2 лимфоцити стварају интерлеукин-3, фактор стимулације гранулоцита и макрофага и фактор некрозе тумор [45,46].

Током имуног одговора на специфичне антигене постоји међузависност између Th-1 и Th-2, која доводи до доминације једне од ових субпопулација те интерферон гама створен од стране Th-1 ћелија инхибира пролиферацију Th-2 ћелија а интерлеукин-4 створен од стране Th-2 ћелија инхибира Th-1 одговор и фаворизује хуморалну имунолошку реакцију. Код туберкулозе је изразито доминантан Th-1 одговор те је због тога код особа са добрим имунитетом, концентрација интерферон-2 и интерферон гама вишеструко повећана на месту инфекције са бацилом туберкулозе док је концентрација интерлеукина-4 смањена [47].

CD-8 лимфоцити су основне цитолитичке ћелије у одбрани од интрацелуларних патогена и то што туберулинска осетљивост није мерило одбрамбене способности организма против туберкулозе, проистиче из немогућности да се кожним тестом покаже активност CD-8 лимфоцита, а пошто су носиоци туберкулинске осетљивости само CD-4 лимфоцити. Меморијски Т-лимфоцити су ћелије које годинама и деценијама чувају информацију о контакту са антигеном и при поновном контакту са истим антигеном омогућавају знатно бржи и ефикаснији имунолошки одговор [48].

У кривуљи раста бацила туберкулозе нађен је одговор зашто се једна по организам доста штетна реакција као шо је реакција касне преосетљивости развила и опстала током еволуције [49]. У цитоплазми незрелог, неактивираног макрофага, бацили расту логаритамском прогресијом. Овако велики број бацила могуће је смањити само успостављањем реакције касне преосетљивости, чиме је омогућено преживљавање домаћина уз одређена оштећења његових ткива [50].

### 1.2.2. Развој туберкулозе

Када бацили туберкулозе доспеју до алвеола, алвеоларни макрофаги присутни на месту продора бацила фагоцитију их и потом луче хемотаксичке факторе који привлаче све

више макрофага и друге фагоците. Тако већина бацила бива фагоцитована и разорена од стране алвеоларних макрофага. Како сви алвеоларни макрофаги нису код свих људи исте потентности многи страдају од бацила умножених у њиховој цитоплазми [51]. Реакција целуларне имуности није укључена у овој првој фази уништавања инхалираних бацила. Једине честице које су довољно мале да доспеју до алвеола садрже до 3 бацила. Овако мали број бацила не садржи довољно антигена да би покренуо било примарни било секундарни имунолошки одговор [52].

Уколико алвеоларни макрофаги не униште или инхибирају удахнуте бациле, бацили се интрацелуларно размножавају док не дође до прскања макрофага. Ослобођени бацили бивају ингестирани од стране других алвеоларних и неактивираних макрофага доспелих из циркулације. Макрофаги из циркулације постају временом једини фагоцити одговорни за даљи ток болести јер алвеоларни макрофаги остају у алвеолама. У стадијуму симбиозе бацили туберкулозе се умножавају у макрофагима пошто они још увек нису активирани те не могу да убију бациле, а бацили, са друге стране, не оштећују макрофаге пошто организам није развио хиперсензитивност [53].

Када се логаритамски раст бацила унутар макрофага заустави (2-3 недеље након инхалирања бацила) долази до појаве казеозне некрозе у центру промене, а домаћин постаје туберкулин позитиван. Уништавањем неактивираних макрофага унутар којих су расли бацили, домаћин елиминише интрацелуларну средину за раст бацила. Бацил туберкулозе може да преживи у огњиштима казеозне некрозе, али је његова даља мултипликација онемогућена аноксичном и ацидном средином као и присуством инхибиторних масних киселина. Уколико је број ослобођених бацила мали, макрофаги активирани целуларним имунитетом могу да спрече даље ширење болести, међутим ако је број слобођених бацила велики, промене ће се увећавати до јасно видљивих туберкулома са ценралном казеозном некрозом.

Ако је целуларна имунолошка реакција ефикасна после извесног времена око туберкулома образује се слој специфичног гранулационог ткива те се повољан ток имунолошке реакције наставља даљом организацијом огњишта казеозне некрозе урастањем гранулационог ткива или гранулационо ткиво одваја некротично огњиште од здравог ткива. У тим огњиштима могу да се задрже бацили туберкулозе и да живе у метаболички инактивој фази, у биолошкој равнотежи са макроорганизмом а позитивна кожна проба често је једини доказ санаране примоинфекције [54].

Ако у току примоинфекције имунобиолошки одговор поседован имунокомпетентним ћелијама не развије довољно јаку антимикробну потентност, бацили ће наставити да се размножавају интрацелуларно. Бацили који напуштају огњишта туберкулозе бивају фагоцитовани од стране недовољно активираних, слабих макрофага и у овом случају се поново успоставља реакција касне преосетљивости са даљом некрозом ткива као код иницијалне некрозе.

Понекад чак и код особа које имају добар имунолошки одговор, долази до увећања и ликвефакције огњишта казеозне некрозе и даље прогресије болести. Пошто је течни, казеозни материјал изузетно погодна средина за раст бацила они почињу да се по први пут од почетка болести, размножавају екстрацелуларно те корисна реакција касне преосетљивости прелази у своју супротност, постаје брутална проузрокујући деструктивне промене у ткиву и стварање каверне карактеристичне за ову болест [55]. Зидови околних бронха постају некротични, долази до њихове руптуре а у аеробним условима испражњене каверне бацили туберкуозе се још брже размножавају јер и макрофаги не могу да преживе у течном казеозном огњишту бећ бивају уништени токсичним масним киселинама или постоји пасивна сензибилизација макрофага на антигене бацила. Тако, упркос добро развијеном целуларном имунитету који доводи до активације макрофага, они више немају никакав утицај на екстрацелуларни раст бацила у кавернама.

Недавна истраживања, све више указују на значајну улогу матрикс-металопротеиназа система (ММПс) који су породица хуманих ензима, а учествују у одржавању структуралног интегритета плућног екстрацелуларног матрикса (ЕЦМ). Поремећена активност овог ензимског система, доводи до ремоделовања колагених и еластичних влакана, са последичним оштећењем нормалне плућне архитектонике [56].

У туберкулози, липоарабиноманан, као антигена компонента ћелијског зида бацила туберкулозе, регулише генску експресију ММП-1 и ММП-9 и стимулише повећано ослобађање ММП-9 (и до 3 пута регистрован већи серумски ниво у оболелих од активне туберкулозе), што води у разарање плућног колагена, али и активацију различитих проинфламацијских цитокина, укључујући и интерлеукин-8. Овај процес има централну улогу у настанку и развоју кавитарних форми туберкулозе.Шта више, исте студије су доказале и појачану активност ткивног инхибитора металопротеиназе- 1 (ТИМП-1) у плућном ЕЦМ, као и утицај TNF-α (кључни цитокин у формирању специфичног-

туберкулозног гранулома) на стимулацију секреције ММП-9 из специфичног гранулома, на културама плућног ткива оболелих од активне туберкулозе [57].

### 1.2.3. Патолошкоанатомске промене у плућима код туберкулозе

Туберкулоза плућа се патоошкоанатомски испољава у неколико морфолошких облика, а најчешће у облику мањих или већих ексудативних, казеозних, сливених огњишта. Ако је казеификација захватила само један ацинус, онда говоримо о ацинозном, док се веће промене називају ацинонодозним или нодуларним огњиштима. У даљој еволуцији болести бацили се умножавају, ексудативна реакција је израженија и настају све већи пнеумонијски инфилтрати, каракеристични за неке облике туберкулозе (фтиза, казеозна пнеумонија, казеозна бронхопнеумонија).

Врло неповољан али чест облик испољавања туберкулозе је туберкулозна каверна која настаје пражњењем ликвефицираног казеума у бронх којом приликом настаје бронхогена дисеминација бацила туберкулозе. Зидови дренажног броха обично су захваћени специфичним процесом и могу утицати на еволуцију каверне, на њено брже затварање, ако бронх облитерира или на њено "надувавање", ако се у оболелом бронху створи вентилни механизам. Каверне су чешће у горњим сегментима плућа, округлог су или овоидног а ређе неправилног облика са зидом од гранулационог ткива. Унутрашњи слој сачињен је од казеозних некротичних маса у којима се бацили брзо деле и умножавају у енормним масама те је за ток туберкулозе присуство каверне од огромног значаја како у погледу на могућност стварања резистенције, дужину лечења тако и за бациларност јер су болесници са кавернама главни извор заразе [58]. По току развоја, каверна увек настаје акутно, а може се и развити код примарне а чешће постпримарне туберкулозе док као хронична, стационарна каверна са фиброзним зидовима може заостати и после бактериолошке стерилизације. Код имуносупримираних особа оболелих од туберкулозе патолошке промене се ређе локализују у горњим деловима плућа и каверне се ређе срећу јер је интензитет имунолошке реакције због супресије целуларног имунитета слабији.

Туберкулом је округла казеозна промена пречника већег од 2 цм, обично у горњим сегментима плућа  и ограничена је танком фиброзном опном и у кезеуму туберкулома најчешће има живих бацила и овако локализован специфични процес увек представља ризик за реактивацију.

Милијарни туберкулозни чворић настаје хематогеним ширењем бацила туберкулозе из казеозних огњишта у плућима или из казеозно промењених лимфних жлезда, када процес продире у крвоток. Туберкулозни чворићи се образује када је имунолошки одговор неадекватан и могу имати ексудативан или пролиферативни карактер, зависно од тога да ли око некротичних огњишта преовлађује ексудат или су претежно изграђени од гранулационог ткива, оштрије ораничени и ситнији, као зрно проса.

Милијарна туберкулозна огњишта се, након продора у велики крвоток, формирају у свим органима, а нарочито су опасни када се формирају у менингама. Било где да се стварају, некротична огњишта наставиће да се увећавају уколико макрофаги и активирани, сензибилисани лимфоцити, не зауставе умножавање бацила. У плућима код акутне милијарне туберкулозе, милијарни чворићи су дифузно разасути по плућима а код хроничних облика бројнији су у горњим трећинама плућа. Пошто се ови чворићи у почетку болести (две до три недеље) не виде, ваља бити опрезан при искључивању дијагнозе милијарне туберкулозе.

Сваки патоморфолошки облик туберкулозе плућа у повољном току болести завршава се пролиферацијом фиброзног ткива и формирањем специфичних фиброзних промена које трајно остају у плућима као знак секундарне фиброзе.

### 1.3. ТУБЕРКУЛИН И ТУБЕРКУЛИНСКА ОСЕТЉИВОСТ

Зараза микобактеријама испољава се код људи скоро редовном појавом туберкулинске осетљивости, а само у малом проценту развојем болести. Интензитет ове осетљивости је различит и зависи од типа микобактерија и присутна је све док се у организму налазе микобактерије, било у фази активног развоја било у метаболички инактивној фази [59, 60 ,61].

Ова специфична осетљивост је одређена многим чиниоцима (заступљеност микобактерија, клима, географско подручје, животна доб, раса, имунолошко стање организма) од којих зависе критеријуми тумачења теста. У условима масовне БСЖ вакцинације овај тест има знатно мањи дијагностички значај и зато га треба критичније користити припадност особе некој од ризичних група за обољевање од туберкулозе, контакт са познатим туберкулозним болесником и присуство осталих знакова или симптома за туберкулозу.

Туберкулин се производи из филтрата аутоклавираних синтетичких подлога на којима је култивисан хумани тип бацила туберкулозе. Тестирање туберкулином омогућава да се утврди постојање имунског одговора после инфекције бацилима туберкулозе или неким другим микобактеријама, или после имунизације БСЖ вакцином.

Помоћу туберкулина се не мери степен имунитета, нити проширеност болести, најчешће је индикована код деце из блиског контакта са директно позитивном туберкулозом и у случају ХИВ инфекције [62]. Тест се изводи помоћу стандардизованог раствора пречишћеног протеинског деривата (ППД), Манту методом. Реакција је негативна ако је пречник индурације мањи од 5 мм. Данас се у развијеном свету за откривање латентне туберкулозе користе имунолошки ИГРА тестови [63].

T-SPOT TB QanntiFERON-TBGOLD. је потпуно потиснуо туберкулински тест у постављању индикација за примену профилаксе код реуматоидног артритиса у случају примене биолошке терапије [64-67].

### 1.4. КЛИНИЧКИ ОБЛИЦИ ТУБЕРКУЛОЗЕ ПЛУЋА

Зараза бацилима туберкулозе обично се догађа у детињству, без клиничког испољавања и назива се туберкулозном примоинфекцијом. Код примоинфицираних болест се само у малом проценту, (3-5%) клинички испољава непосредно после заразе (примарна туберкулоза) а каснија појава обољења (код око 5% инфицираних) назива се постпримарна или секундарна туберкулоза. Ова два основна облика клиничког испољавања туберкулозе плућа разликују се не само по времену појављивања него и по патоморфолошким одликама и локализацији промена. Код примарне туберкулозе промене су углавном у лимфним жлездама и у средњим и доњим деловима плућа. Постпримарна туберкулоза обично почиње у горњим деловима плућа, у облику мањих или већих пнеумоничних инфилтрата са изразитом склоношћу ка казеификацији, ликвефакцији и даљој пропагацији путем бронхија, апикокаудално [68].

Данас се све чешће срећу облици постпримарне туберкулозе са атипичном локализацијом посебно код оболелих са имунодефицијенцијом (у око 50%). Сваки од ових облика туберкулозе плућа има карактеристичне патолошкоморфолошке одлике, извесне специфичности клиничког испољавања и посебан рендгенолошки изглед али с друге стране,

испољавање симптома код оболелог врло је слично и зависи од раширености обољења, еволуције промена у плућима, од тренутне одбрамбене способности организма и лечења [69].

### 1.4.1. Примарна туберкулоза плућа

Примарном туберкулозом називамо туберкулозу плућа насталу непосредно после заразе бацилима туберкулозе код које су видљиве промене примарног комплекса који је по правилу солитаран а сачињавају га примарно туберкулозно жариште (примоафект), лимфагитис и регионална аденопатија. За примарну туберкулозу карактеристично је да специфично запаљење скоро увек захвата лимфне жлезде а најчешћа локализација су плућа. Примарна туберкулоза код одраслих особа је ретка, а промене у паренхиму су најчешће у средњим и доњим режњевима плућа, са мање увећаним жлездама уз блажу симптоматологију и чешћу захваћеност плеуре [70,71,72].

Поред позитивне туберкулинске осетљивости могу се мање или више испољити општи симптоми у виду умора, губитка апетита, губитка у тежини, знојења, субфебрилности. Међутим примарна туберкулоза често почиње са акутним симптомима где је упркос високој фебрилности сензоријум добро очуван, фебрилност је ремитентна, језик је влажан, необложен, увек је присутна тахикардија, која се прва јавља и остаје још дуго времена пошто су сви симптоми ишчезли [73].

Примарна туберкулоза са нодозним еритемом јавља се код деце старије од пет година и карактерише је појава овоидних нодула, ружичасто пребојених, величине 2-4 цм, болно осетљивих на притисак, у кожи доњих екстремитета. Ове кожне промене постепено мењају боју у ливидну, а током пар недеља ишчезавају остављајући лаку пигментацију а имунолошки су условљене са два типа преосетљивости: имунокомплексним и позним са формирањем неспецифичних гранулома.

Примарна туберкулоза са мањим променама у плућима и унилатералним коњуктивитисом је одраз хиперергичне реакције са локализацијом на коњуктиви и када се туберкулозна огњишта излече и промене у виду израженог црвенила коњуктиве и фотофобија ишчезавају.

До развоја тежих облика примарне туберкулозе долази најчешће код одојчади и мале деце која нису бесежирана а због пада природне отпорности изазване бржим растом, обољевају и деца у пубертету као и особе код којих је супримиран имунолошки одговор [74].

Битна карактеристика тежих облика примарне туберкулозе је локализација процеса у лимфним жлездама хилуса одакле се процес може ширити: напредовањем процеса са места примоафекта, лимфогено из оболелих жлезда, као и перфорацијом оболеле жлезде директно у бронх.

Примарна туберкулоза са екскавираним примарним афектом се развија када дође до брзог размножавања бацила, пре него што се успостави одложени специфични имунолошки одговор и након 2-3 недеље почиње да се одвија бурна имунолошка реакција у присуству масе антигена, а која доводи до казеификације и пражњења у бронх формирајући примарну каверну. Локализација примарне каверне је најчешћа у средњем делу десног плућа, на бази горњег режња или у доњем режњу а праћена је истостраном хиларном аденопатијом. Бронхогеним расејавањем могу се створити нова туберкулозна огњишта и дати слику најтежих облика туберкулозе плућа, познатих у прошлости као казеозна бронхопнеумонија а хематогеним расејањем може настати специфични остеомијелитис [75].

Примарна туберкулоза са јако увећаним лимфним жлездама настаје када се процес лимфотоком шири у суседне лимфне жлезде дуж бронхијалног стабла тако да поред осталих симптома може бити изражена диспнеја, са инспираторним стридором и битоналним кашљем. На ренгенограму плућа тако увећане лимфне жлезде формирају полицикличне сенке или блок жлезда са изгледом камина.

Примарна милијарна туберкулоза плућа је код нас, у данашње време, ретко обољење и појединачних случајева удружених са туберкулозним менингитисом или без њега има повремено у срединама где се антитуберкулозне мере не спроводе редовно. Генерализована милијарна туберкулоза је често терминални стадијум било ког тежег облика туберкулозе код детета које није лечено и тада клиничком сликом преовладавају диспнеја, хетапоспленомегалија и менингеални знаци [76,77].

### 1.4.2. Постпримарна туберкулоза плућа

За ралику од примарне туберкулозе, реактивација као и суперинфекција догађају се у већ сензибилисаном организму, па је и имунолошка реакција најчешће бурна, са израженим деструктивним променама у ткиву плућа.

Клиничка слика постпримарне туберкулозе углавном зависи од пространства казеозних промена у плућима. Преко 90% болесника са директно-позитивним спутумом и

око 50% болесника са директно-негативним спутумом, али са позитивном културом, има бар неки од симптома који се обично срећу код туберкулозе. У целини гледано, респираторни симптоми (кашаљ, искашљавање, отежано дисање, болови у грудима) обично су мање упадљиви у поређењу са општим поремећајима насталим услед имунолошке реакције и ресорпције некротичног ткива.

Општи симптоми (малаксалост, губљење апетита, постепено губљење телесне масе, појава ноћног знојења, фебрилност или субфебрилност  се обично први и појављују а током успешног лечења болести општи симптоми први и ишчезавају.

Од респираторних симптома најчешћи је кашаљ који се као главни симптом пријављује у 75% директно позитивних болесника и по правилу прати каверну. Код сваке појаве кашља који траје дуже од три недеље а има карактер повременог кашљуцања било праћен крађим и обилним експекторацијама или у виду сувог, надражајног или битоналног кашља, треба посумљати и на туберкулозу.

Искашљавање крви се појављује код малог броја оболелих (5-20%) и на срећу најчешће су то незнатна крварења са пар сукрвичавих искашљајка јер крвни судови, захваћени специфичним процесом облитерирају а изузетно процес захвата тангенцијално, део већег крвог суда када може да дође до стварања анеуризматичног проширења и обилнијег крварења.

Бол се ретко појављује и јавља се ако специфични процес захвати паријеталну плеуру, као и диспнеја која је условљена степеном захваћености плућног паренхима.

Клинички налаз углавном зависи од врсте лезија и њихове раширености, а физички налаз је обично позитиван код одмакле болести. Код узнапредоване болести болесник је кехектичан и делује интоксицирано. Рентгенолошким прегледом плућа, могу се открити и сасвим почетне промене, одредити обим раширености промена, њихова локализација а приближно и њихова морфолошка структура.

Туберкулинска проба је по правилу позитивна (код 85%) оболелих, изузев код изразито смањене отпорности или код оболелих у завршној фази болести. Код неких облика туберкулозе туберкулинска осетљивост је интензивнија (туберкулоза коже, нодозни еритем, почетни облици фтизе), код других слабија (милијарна туберкулоза, туберкулозни менингитис, туберкулозни плеуритис и код јатрогене туберкулозе настале због примене имуносупресивних средстава).

Плућна фунција је оштећена у зависности од раширености процеса и углавном је рестриктивног типа. Лабораторијски налази нису поуздани за процену активности процеса иако је убрзана седиментација еритроцита и промена у крвној слици готово редовна појава код одмаклих облика туберкулозе.

#### 1.4.2.1. *Облици постпримарне туберкулозе плућа*

Фиброкаеозна фтиза (у новије време замењује се изразом туберкулоза плућа) је најчешћи облик постпримарне туберкулозе плућа и оболели од овог облика су и главни извори за њено даље ширење и одржавање епидемије туберкулозе.

Почетни облици су мала, специфична огњишта, најчешће у горњим деловима плућа а процесом је захваћен ацинус или део ацинуса. Пошто се процес одиграва у организму где су бацили савладали имунолошку одбрану организма, следећи замах болести захвата нове делове плућног паренхима и радиолошки се тада нађе, некад мање а некад веће пнеумонично огњиште названо рани инфилтрат. Еволуција овог инфилтрата може бити повољна када дође до ресорпције промена, мање повољна када дође до фиброзирања или неповољна, са размекшањем и формирањем каверне.

Посебан облик представља лобитис када специфични пнеумонични инфилтрат захвати цео лобус и то обично десни горњи а карактерише га брза еволуција за разлику од облачастог инфилтрата или сегментитиса. Ако се баговремено примени лечење и заустави даље размножавање бацила може доћи до резолуције и апсорбције инфилтрата, али не и до потпуне реституције казеозно промењеног ткива чији природни ток води ка размекшању и кавернизацији са настанком екстензивне туберкулозе плућа [78].

Уколико превагну одбрамбене снаге организма, еволуција процеса се, понекад, застави са постојећом каверном, чији зидови нешто задебљају (стационарна каверна). Болесници са оваквом променом су обично стално позитивни и представљају епидемиолошки и терапијски проблем а због фиброскlеротичних промена и тежег оштећења дисајне функције, хируршко отклањање нефункционалних плућних делова који су жаришта инфекције, често није могуће. Болест може прогредирати да највећи део плућа буде разорен формирајући мултикавернозне облике.

#### 1.4.2.2. *Акутни бронхогени облици туберкулозе*

Казеозна бронхопнеумонија и пнеумонија или галопирајућа туберкулоза, сврставају се у најтеже облике туберкулозе и јављају се као компликација примарне туберкулозе или као последица бронхогене дисеминације казеозних маса код оболелих са изразито смањеном отпорношћу тако да се стварају мање или веће шупљине у плућима без продуктивне фиброскlеротичне реакције . Неретко се код ових болесника јавља промуклост као последица захватања ларинкса. Нагло погоршање праћено општим пропадањем типично је за казеозну пнеумонију. Радиолошке промене могу да личе на бактеријску пнемонију. Ако се не лечи, болест брзо напредује и завршава се фатално [79].

#### 1.4.2.3. *Хематогени облици туберкулозе плућа*

Милијарни облици туберкулозе плућа могу се развити у доба примоинфекције као тежи облик болести или, пак много ређе реактивацијом огњишта из доба примоинфекције као облик постпримарне туберкулозе.

До мањих расејања бацила туберкулозе долази често, али се специфичном одбраном спречава развој милијарне туберкулозе. У фазама пада имунолошке одбране организма, у време анергизирајућих инфективних болести, после хируршких интервенција, због лечења које супримира природну отпорност може доћи до развоја милијарне туберкулозе са чворићима ексудативног карактера и болест има акутну клиничку слику  са рапидним пропадањем организма.

Ако је расејавање бацила мање по обиму у замасима, локализовано у плућима, у организму релативно очуване одбрамбене способности, настају хронични или фиброзни облици милијарне туберкулозе. Код ових облика ако се расејавање бацила настави а имунолошка отпорност организма пада, може доћи до сливања огњишта у пнеумоничне инфилтрате са казеификацијом што је прелазни облик туберкулозе од хематогеног у улцерозни те оваква еволуција указује да је туберкулоза јединствена болест која се клинични и патолошкоморфолошки само различито испољава.

#### 1.4.2.4. *Хронични фиброзни облици*

Хематогено или лимфогено ширење бацила може да буде праћено добро израженом фиброзном индурацијом промена те таква еволуција болести има донекле специфичну клиничку и радиолошку слику. Ови облици настају из дискретне милијарне туберкулозе понављаним хематогеним дисеминацијама у плућима и клиничка слика је јако оскудна а због развоја болести у замасима рентгенолошки се обострано, почев од врхова, налазе густо посејане, пегасте и мрљасте сенке уз мање тракастих које повлаче хилус навише.

Уколико процес напредује долази до фиброзирања нових огњишта када клиничком сликом преовлађују знаци емфизема и еволуција болести води у хронично плућно срце. Као резулат неадекватне имуне реакције настаје масивнија казеификација и тада се болест више не шири хематогено већ бронхогено и болесници постају директном микроскопијом позитивни. Радиолошке промене су обично симетрично локализоване у горњим трећинама плућа и полиморфне а формираме шупљине, једна или више, танких су зидова, прстенасте. Ако се лечи специфични процес се смирује, али еволуција емфизема иде својим природним током.

### 1.5. ЛАБОРАТОРИЈСКА ДИЈАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛОЗЕ

Према препорукама Светске здравствене организације рана дијагноза туберкулозе подразумева бактериолошку потврду, односно изолацију Коховог бацила у спутуму или другом болесничком материјалу [80,81].

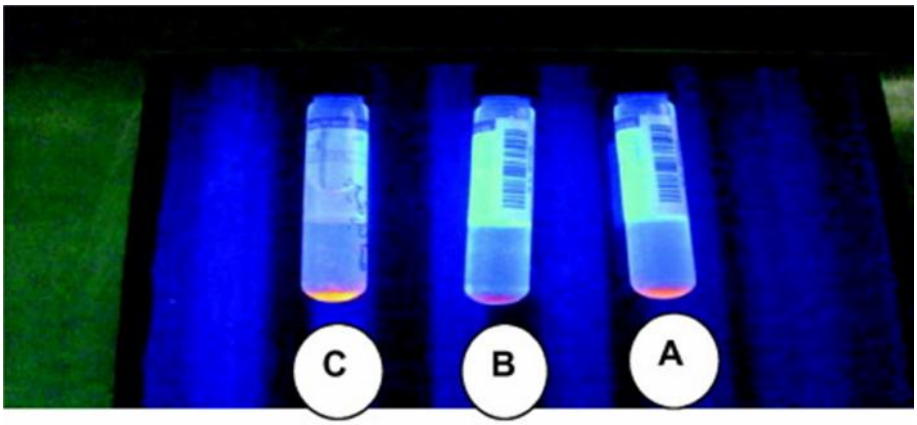
Директна микроскопија се врши након бојења болесничког материјала по Ziehl-Neelsenu или флуорохромима и хомогенизације. Сензитивност и специфичност ове методе је висока уколико се у узорку нађе више од 10.000 бацила у милилитру, при чему је најбољи узорак спутум болесника [82,83,84]. Ова метода је значајна и за праћење ефекта терапије, односно времена потребног за постизање конверзије спутума.

После директног микроскопирања болесничког материјала раде се тестови култивисања микобактерија, при чему се могу користити стандардне подлоге (најчешће чврсте Lowenstein-Jensenova). За идентификацију је неопходно 4 до 8 недеља. Након тога се

раде тестови остељивости бацила на антитуберкулотике за које је потребно још три недеље. Ова метода је високоспецифична и високо сензитивна уколико се материјали узму на адекватан начин и у довољном броју (најмање три спутума, односно шест узорака болесничког материјала у току шест узастопних дана) [85]. Основни недостатак ове технике је дужина времена потребног за добијање резултата [86,87].

Ниска сензитивност, по америчким ауторима апроксимативно око 50% директном микроскопијом прегледаних спутума, покушава се превазићи додатним имунолошким дијагностичким методама, као што су transcription mediated amplification(TMA, Gen-Probe) и polymerase chain reacion (PCR) [88-91].

Побољшање дијагностике се може остварити новим, брзим методама културелног детектовања (радиометријски или колориметријски) на којима се присуство микобактерија региструје на основу њиховог метаболизма а не видљивог раста-Bactec MGIT 960, (7 -10 дана заједно са тестовима осетљивости), раније Bactec 460 TB, а однедавно X-pert MTB (2 ha) [92,93,94].




Слика 5.Позитиван резултат MGIT-а, колориметријски представљен флуорецсентном наранџастом бојом

Молекуларне методе за брзу идентификацију микобактерија се заснивају на умножавању нуклеинских киселина бацила из болесничког материјала. Комерцијални PCR тест (Polymerase Chain Reaction) открива присуство DNK микобактерија у узорку. Тестови

PCR технике показују осетљивост од 95% и специфичност 100% уколико су спутуми директном микроскопијом позитивни због чега су пре свега намењени за дијагностику плућне туберкулозе. Њихова примена у доказивању ванплућне туберкулозе је резервисана за брзу дијагностику туберкулозног менингитиса. Негативна страна ове пробе јесте њена сензитивност од само 70% за директно негативне пацијенте као и немогућност разликовања мртвих од живих микобактерија [95-99].

Техника за брзу дијагнозу туберкулозе је гасна хроматографија где се идентификација врши на основу липидног састава микобактерија. Ово је осетљива и брза метода али се још не користи за рутинску идентификацију микобактерија јер је скупа и није стандардизована. С друге стране, и неспецифичност туберкулостеаринске киселине (присутна је и код микроорганизама из рода Actinomycetales) ограничава њену примену [100].

ДНА фингерпринтинг омогућава идентификацију микобактерија путем хибридизације њихове ДНА са познатим, обележеним генским секвенцама. У епидемиолошком смислу то нам може помоћи у проналажењу извора заразе [101].

Микобактерије су богате антигенима који стимулишу продукцију антитела и лимфокина. Серолошки тестови као што су ЕЛИСА и радиоимуноесеј још нису нашли своје место у дијагностици туберкулозе због ниске сензитивности и специфичности те се могу применити као додатна дијагностика код ванплућне и латентне туберкулозе нарочито ХИВ позитивних пацијената [102-105].

Код плућних промена, уколико дијагноза болести није постављена бактериолошким анализама спутума, неопходно је урадити бронхоскопију. Узети биоптички материјали се шаљу на патохистолошку анализу и бактериолошку идентификацију (директна микроскопија и култивисање). Патохистолошки налаз карактеристичан за туберкулозу је присуство лимфоцита, епителоидних ћелија, хистиоцита и Лангхансових џиновских ћелија које формирају грануломе у чијем центру се налази казеозна некроза. Накнадним бојењем по Ziehl-Neelsenu могу се наћи ацидоалкохолно резистентни бацили а култивисањем на Lowenstein-Jansenovim или другим подлогама дијагноза је дефинитивна. На овај начин се прегледају и други патохистолошки материјали који су узети плеуроскопијом, биопсијама жлезда и других ткива [106].

Плеуроскопија је метода која се користи за доказивање плеуритиса туберкулозне генезе, којој најчешће предходи торакоцентеза, пунктат се шаље на бактериолошки, цитолошки и биохемијски преглед. Диференцијално дијагностички се увек мисли на излив туберкулозне генезе уколико су задовољени Лајт'ови критеријуми. Повишене вредности АДА (Adenosine deaminase) и АДА индех-а уз лимфоцитни тип излива (у раној фази неутрофилногранулоцитни) са великом вероватноћом указују на туберкулозну генезу излива. Директна микроскопија плеуралног пунката је у у највећем броју случајева негативана и према литератури, М. туберкулозе се може доказати културама плеуралног пунктата у 20-50% случајева. Према Porcel-у, у земљама са високом преваленцом туберкулозе, вредност АДА изнад 40 U/L уз лимфоцитни тип излива даје високу предиктивну вредност за туберкулозну природу излива [107,108]. Негативна страна на овај начин постављене дијагнозе је недостатак позитивних култура излива, што онемогућава испитивање осетљивости на антитуберкулотике, што је посебно значајно у подручјима где је висока преваленца мултирезистентне туберкулозе [109,110].

Актуелна дијагностичка метода је EBUS (Endobronchial ultrasound) који се користи код увећаних хиларних и медијастиналних лимфних нодуса. Добијени материјали се шаљу на цитолошку анализу и могу бити адекванта замена за медијастиноскопију [111,112,113].

Биопсија периферних лимфних нодуса је једноставна, доступна и брза метода за диференцирање туберкулозног обољења од лимфома и метастаза тумора удаљених локализација. Уколико дијагнозу туберкулозе није могуће поставити бактериолошким или хистолошким прегледима одлука о лечењу се доноси на основу клиничких симптома болести и доступних неинвазивних дијагностичких процедура. Туберкулоза плућа захтева радиограм грудног коша који може бити допуњен и CT (Computed thomography) прегледом торакалних органа [114].

Обзиром на дужину терапије и потенцијалну токсичност антитуберкулотика а у складу са добром клиничком праксом, дијагноза плућне туберкулозе може се поставити уколико на радиограму грудног коша постоје промене суспектне на активну болест и одсуство одговора на антибиотску терапију, одлуку о терапији плућне туберкулозе треба да донесе лекар специјалиста а код екстрапулмоналне локализације најмање двојица лекара различитих специјалности од којих је један пулмолог.

## 1.6. СТРАТЕГИЈА И ОКВИР ЗА ЕФИКАСНУ КОНТРОЛУ ТУБЕРКУЛОЗЕ

Светска здравствена организација је 1993. године, прогласила туберкулозу глобалном опасношћу због њеног све већег значаја као здравственог проблема. Владе многих земаља са великим бројем оболелих су у прошлости запоставиле контролу туберкулозе те су донете смернице за националне програме које обухватају лечење болесника, одраслих и деце, оболелих од директно позитивне плућне туберкулозе, директно негативне плућне туберкулозе и ванплућне туберкулозе. Крајњи циљеви су смањење морталитета, морбидитета и трансмисије болести уз спречавање развоја резистенције на лекове.

Основна мера за контролу туберкулозе је стандардизована краткотрајна хемиотерапија која се узима под непосредним надзором, бар током иницијалне фазе лечења, за све директно позитивне туберкулозне пацијенте који представљају главни извор инфекције.

Глобални циљеви за контролу туберкулозе, су излечење 85% новорегистрованих оболелих од туберкулозе са позитивним директним размазом спутума и откривање 70% од процењеног броја оболелих са позитивним директним размазом спутума.

Дијагноза туберкулозе значи препознавање активног случаја, тј. пацијента са симптоматском болести чији је узрочник М. туберкулозе. Поред постављања дијагнозе, неопходно је дефинисати тип случаја туберкулозе због примене одговарајућег лечења и накнадне евалуације исхода лечења. Сврха дефиниције случајева су сврставање случајева у одговарајуће стандардизоване терапијске категорије и евалуација односа случајева у односу на локализацију, бактериолошки налаз и податке о ранијем лечењу. Ово се односи на све туберкулозне болеснике, како одрасле и тако и децу.

Препоручени режими лечења су углавном слични без обзира на локализацију обољења а дефинисање локализације болести има значај код пријављивања и извештавања.

Плућна туберкулоза (ПТБ) означава болест која захвата паренхим плућа. Стога туберкулозна интраторакална лимфаденопатија (медијастинални и хиларни лимфни чворови) или туберкулозни плеуритис без радиографских променама на плућима представљају случајеве ванплућне туберкулозе. Болесник који истовремено има плућну и ванплућну туберкулозу, класификује се као случај плућне туберкулозе.

Ванплућна туберкулоза - екстрапулмонална туберкулоза (ЕПТБ) означава туберкулозу било ког другог органа сем плућа а случај ванплућне туберкулозе код кога је захваћено више локализација, дефинише се према локализацији која представља најтежи облик обољења.

### 1.6.1. Бактериологија (резултат размаза спутума) у плућној ТБ

Дефинисање резултата размаза спутума код случајева плућне туберкулозе, важно је због: откривања случајева са директно позитивним размазом спутума зато што су они најзаразнији и код њих је најлакше бактериолошко праћење тока лечења. Директно негативни, култура позитивни пацијенти су мање инфективни и са изузетком код имунодефицијентних пацијената, имају мање бацила. У принципу, примењују се исти терапијски режими и код култура позитивних и култура негативних пацијената. Користе су следеће дефиниције:

Плућна туберкулоза са позитивним размазом (ПТБ+)

а. два или више иницијално позитивних резултата размаза спутума на АРБ, или
б. један позитиван резултат размаза спутума на АРБ плус радиографске промене које према мишљењу ординирајућег лекара, упућују на активну ПТБ, или
в. један позитиван резултат размаза спутума на АРБ и један резултат културе позитиван на М.туберкулозе.

Плућна туберкулоза са негативним размазом (ПТБ-)

Случај ПТБ који не испуњава горе наведене услове за ТБ са позитивним налазом.

Уову групу спадају и случајеви који немају резултате прегледа размаза спутума, што би требало бити ретко код одраслих пацијената али је релативно често код деце.

Због идентификације пацијената код којих постоји повећани ризик постојања стечене резистенције и одређивања одговарајућег терапијског режима, случајеви морају бити дефинисани у односу да ли је пацијент раније примао лекове против ТБ (Табела А).

**Табела А. Подаци о предходном лечењу: категорије пацијената за пријављивање**

| | |
|---|---|
| Нови случај (новооболели) | Болесник који никада није лечен од ТБ или који је пио антитуберкулотике краће од месец дана. |
| Рецидив (релапс) | Болесник који је раније лечен од ТБ након чега је проглашен као или излечен или је завршио лечење, и након тога је поново дијагностикован као бактериолошки потврђена ТБ (директном микроскопијом или културом). |
| Лечење након неуспешног лечења. | Болесник који започиње режим поновног лечења након предходног неуспешног лечења. |
| Лечење након прекида. | Болесник који се враћа на лечење, бактериолошки позитиван, након прекида лечења од најмање два месеца |
| Досељен. | Болесник који је пребачен из другог регистра туберкулозе да би наставио започето лечење. |
| Остали. | У ову групу спадају и хронични случајеви, болесници који имају позитиван резултат размаза спутума на крају режима поновног лечења. |

## 1.7. СТАНДАРДИЗОВНИ РЕЖИМИ ЛЕЧЕЊА

Циљеви лечења туберкулозе су: да излечи оболелелог, спречи умирање од активне туберкулозе или њених касних последица, спречи погоршања болести, смањи преношење туберкулозе на друге особе, спречи развој стечене резистенције на лекове.

Три главне одлике антитуберкулотских лекова су: бактерицидна активност, стерилишућа активност и способност да спрече резистенцију. Основни антитуберкулотици поседују ове особине у различитој мери. Исониазид и рифампицин су најснажнији бактерицидни лекови, активни против свих популација бацила. Рифампицин је најпотентнији постојећи стерилишући агенс. Пиразинамид и стрептомицин су такође бактерицидни за одређене

популације бацила туберкулозе. Пиразинамид је активан само у киселој средини. Стрептомицин је бактерицидан за брзоумножавајуће бациле туберкулозе. Етамбутол и тиоацетазон се употребљавају уз снажније лекове да спрече појаву резистентних бацила.

**Табела Б. Стандардни препарати антитуберкулотика**

| Лек | Облик лека | Доза |
|---|---|---|
| Изониазид (H) | Таблета | 100 мг, 300 мг |
| Рифампицин (R) | Таблета или капсула | 150 мг, 300 мг |
| Пиразинамид (Z) | Таблета | 400 мг |
| Етамбутол (E) | Таблета | 100 мг, 400 мг |
| Стрептомицин (S) | Ампула | 1 г |

Антитуберкулотици прве линије су: изониазид (ознака H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), стрептомицин (S) и етамбутол (E). Препоручује се да се користе препарати стандарних доза лекова

### 1.7.1. Препоручени стандарни терапијски режими

#### 1.7.1.1. *Нови случај*

Режими лечења имају једну инцијалну (или интензивну) фазу која траје 2 месеца и продужну фазу која траје од 4-6 месеци. Током иницијалне фазе, која се нормално састоји од исониазида, рифампицина, пиразинамида и етамбутола, брзо се убијају бацили туберкулозе. Заразни болесник постаје неинфективан (приближно за две недеље). Већина спутум директно позитивних болесника постаје спутум директно негативна у току два месеца. Током продужне фазе, потребно је мање лекова али они морају да се дају дуже времена. Стерилишући ефекти лекова елиминишу преостале бациле и спречавају појаву погоршања. Евалуација исхода лечења новооболелих ПТБ болесника са позитивним размазом спутума је главни индикатор за процену квалитета програма.

#### 1.7.1.2. *Случајеви поновног лечења*

У претходно лечене болеснике убрајају се болесници који су третирани као нови случајеви дуже од једног месеца и који су сада позитивни у директном размазу или на култури (неуспех, рецидив, повратак после прекида). Код поново лечених случајева чешће се налази резистенција на лекове, која је можда стечена током неадекватне претходне терапије. Подложнији су од нових болесника да гаје и излучују бациле који су резистентни најмање на исониазид [115,116,117]. Режими поновног лечења укључују најмање 5 лекова у инцијалној фази и 3 лека у фази продужног лечења. Три од ових лекова – RHE – се дају током целог третмана. Ови стандардизовани режими могу да излече болеснике који излучују бациле који су потпуно сензитивни на лекове и оне који излучују бациле резистентне на исониазид и/или стрептомицин [118,119]. Под условом да се добро спроведе лечење, случајеви MDR-TB представљају највећи ризик од неуспеха и при режимима поновног лечења [120,121].

Неуспеси у лечењу не морају увек да буду последица MDR-TB, посебно ако цео ток лечења није био директно опсервиран или у продужној фази није примењиван рифампицин. Код неуспешно лечених треба што пре урадити културу и испитивање осетљивости бацила. Испитивање осетљивости треба да спроведе референтна лабораторија код које се контролише квалитет рада.

#### 1.7.1.3. *Лечење ванплућне ТБ*

Уопштено говорећи, ЕПТБ се теже дијагностикује него плућна, често захтевајући инвазивне дијагностичке поступке да би се добили узорци за анализирање и софистицираније дијагностичке технике него што је то микроскопија спутума.

Осмомесечни режими (2 HRZ/6 HE) нису евалуисани, али су вероватно задовољавајући за лечење блажих облика болести. За туберкулозни менингитис је показано да је шестомесечни режим с рифампицином даваним све време био ефикасан као традиционални режим од 9-12 месеци, са стрептомицином уместо етамбутола у иницијалној фази. На крају, додатни стероиди могу да буду корисни код туберкулозе перикарда и менинга. Хирургија има малу улогу у лечењу ЕПТБ, и углавном је

резервисана за збрињавање касних компликација болести као што су то хидроцефалус, опструктивна уропатија, констриктивни перикардитис и захваћеност нервног система код туберкулозе кичме [122].

#### 1.7.1.4. *Режими лечења у посебним ситуацијама*

Трудноћа, дојење и орална контрацепција

Већина антитуберкулотика је безбедна за употребу у трудноћи. Изузетак је стрептомицин, који је ототоксичан за фетус и не треба га корситити у трудноћи.Жена која доји а има туберкулозу треба да добије пуну АТ терапију. Беба треба да добије профилаксу исониазидом најмање три месеца пошто је за мајку закључено да је неинфективна. БСЖ вакцинацију треба одгодити док се не заврши хемиопрофилакса. Рифампицин ступа у интеракцију с оралним контрацептивним средствима и тако се повећава ризик да жена остане у другом стању.

Поремећаји јетре

Болесници с обољењем јетре не треба да добијају пиразинамид. Исониазид плус рифампицин плус један или два нехепатотоксична лека, као што су то стрептомицин и етамбутол, могу да се употребљавају током свих осам месеци лечења. Алтернативни режими су 9 RE или SHE у иницијалној фази с HE у продужној фази, с тим да укупна дужина лечења буде 12 месеци. Следи да су препоручени режими: 2 SHRE/6 HR, 9 RE, 2 SHE/10 HE.

Када је потребно лечити туберкулозу за време акутног хепатитиса, комбинација SE током 3 месеца је најбезбеднија опција. Ако се хепатитис повуче, болесник може да настави са шестомесечном продужном фазом током које добија исониазид и рифампицин: 6 HR. Ако се хепатитис не смири, SE треба наставити до укупно 12 месеци.

Инсуфицијенција бубрега

Исониазид, рифампицин и пиразинамид се или скоро потпуно излучују кроз билијарни тракт или се метаболишу у нетоксичне продукте док се стрептомицин и

етамбутол излучују преко бубрега те је најбезбеднији режим за бубрежне болесника је 2 HRZ/4 HR.

Инфекција ХИВ-ом

Глобално, лечење туберкулозе је исто за инфициране и неинфициране ХИВ-ом, с изузетком тиоацетазона који је контраиндикован у инфицираних ХИВ-ом. Умирање током лечења, делимично због туберкулозе, а делимично због других болести повезаних с ХИВ-ом, чешће је код инфицираних ХИВ-ом посебно у одмаклим стадијумима имунодефицијенције.

### 1.7.2. Праћење одговора на лечење

Оболеле од директно позитивне плућне туберкулозе треба пратити испитивањем размаза спутума. Праћење пацијента радиографијом грудног коша је непотребно, непоуздано и доводи до непотребних трошкова. Код оболелих од плућне туберкулозе са негативним размазом или ванплућне туберкулозе, клиничко праћење је уобичајен начин процене одговора на лечење. Култивација се може користити да потврди или одбаци претпоставку неуспешног лечења и за одређивање резистенције код неуспешно лечених случајева.

На крају другог месеца лечења, већина болесника ће имати негативан размаз спутума након чега ће започети продужну фазу лечења. Уколико болесник тада има позитиван размаз спутума то може да значи једно од следећег: најчешће, да је иницијална фаза била под лошим надзором и да је сарадња пацијента била лоша; понекад постоји успорена конверзија спутума, нпр. уколико је болесник на почетку лечења имао екстензивну кавернозну туберкулозу са великим бројем бацила; ретко, да болесник има туберкулозу, резистентну на лекове која не одговара на лечење лековима првог реда.

## 1.8. ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНИХ И МУЛТИРЕЗИСТЕНТНИХ СЛУЧАЈЕВА

Случајеви хроничне (оболели од туберкулозе са позитивним размазом спутума на крају стандардног режима поновног лечења основним антитуберкулотицима) и мултирезистентне туберкулозе (оболели од активне туберкулозе, резистентан најмање на рифампицин и изониазид) нису синоними. MDR-TB се ретко јавља код новооболелих; чешћа је код пацијената који су били на режиму поновног лечења, посебно у случају неуспешног лечења.

Хроничари вероватно имају MDR-TB пошто су претходно обично лечени најмање 2 пута пуним режимом основним антитуберкулотицима. Циљеви лечења хроничних и MDR-TB случајева су слични циљевима који се односе на лечење свих особа оболелих од туберкулозе. Ипак, MDR-TB пацијенти слабо реагују на краткотрајну хемотерапију и морају да буду интензивно лечени до 24 месеца, режимом који користи резервне лекове.

Режим лечења мора да укључи најмање 4 лека која пацијент није претходно користио, укључујући и агенс даван интрамускуларно (капреомицин, амикацин или канамицин) и флуорохинолон у иницијалној фази и најмање 3 антитуберкулотика са најбољим дејством и толеранцијом у продужној фази. Након иницијалне фазе која траје најмање 6 месеци треба да следи продужна фаза од 12 до 18 месеци. Евалуација исхода лечења хроничних и MDR-TB пацијената се ради на крају лечења (21-24 месеца) и 6 месеци након тога, тридесетог месеца.

MDR-TB се ретко јавља код новооболелих; чешћа је код пацијената који су били на режиму поновног лечења, посебно у случају неуспешног лечења те су донете смернице за активности у случају прекида лечења стандардним антитуберкулотицима како би се редуковао број оболелих од хроничне туберкулозе а самим тим и смањила вероватноћа развоја мултирезистентне туберкулозе (Табела B).

**Табела В. Активности у случају прекида лечења.**

<table>
<tr><td colspan="3">Прекид краћи од месец дана<br>потражити пацијента<br>решити проблем који је довео до прекида<br>наставити са терапијом и продужити је за пропуштене дозе<br>у</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Прекид између 1-2 месеца<br>Предузети 1 Предузети 2</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">потражити пацијента<br>решити узрок прекида<br>урадити 3 размаза спутума.<br>Наставити са терапијом док чекате резултате</td><td>Ако су резултати размаза спутума негативни или је питању ЕПТБ</td><td></td><td>Наставити са терапијом и продужити је за пропуштене дозе</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Ако је један или више размаза спутум позитивно</td><td>Узета терапија: > 5 месеци</td><td>Наставити са терапијом и продужити је за пропуштене дозе</td></tr>
<tr><td>< 5 месеци</td><td>Категорија I. почети са Категоријом II<br>Категорија II: упутити у болницу (болест може да еволуира у хроничан облик)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Прекид 2 месеца или дужи (неуспешно лечење)</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">урадити 3 размаза спутума по могућству,<br>решити узрок прекида<br>не лечити док чекате резултате</td><td>Негативни размази спутума или ЕПТБ</td><td rowspan="2">Категорија I</td><td>Одлука клиничара да ли да настави са терапијом, поново почне терапију, не даје тh<br>, укључити категорију III<br>или не даје никакву терапију</td></tr>
<tr><td>Један или више размаза спутум позитивно</td><td>Укључити категорију II</td></tr>
<tr><td>Категорија II</td><td>упутити у болницу (болест може да еволуира у хроничан облик)</td></tr>
</table>

## 1.9. ТУБЕРКУЛОЗА ПОВЕЗАНА СА ХИВ-ОМ КАО ДЕО ГЛОБАЛНЕ ЕПИДЕМИЈЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ

Нелечена ХИВ инфекција доводи до прогресивне имунодефицијенције и повећане склоности ка инфекцији, укључујући и туберкулозу. ХИВ епидемија има велики утицај на епидемију туберкулозе убрзањем прогресије скорашње и латентне инфекције са *M. туберкулозе* у активну болест. ХИВ такође повећава стопу рецидива. Повећање броја оболелих од туберкулозе међу ХИВ/АИДС популацијом доводи до повећања ризика од трансмисије према општој популацији. Мада само мали проценат од две милијарде особа заражених туберкулозом има и ХИВ инфекцију (ТБ/ХИВ коинфекција), ова мала група има високи ризик да развије активну туберкулозу. Како напредује инфекција ХИВ-ом, опадају број и функционалност CD4 лимфоцита. смањује се способност имуног система да ограничи раст и локално ширење *M. туберкулозе*. Долази до чешће појаве дисеминоване и ванплућне туберкулозе. Чак и код ХИВ инфицираних особа, плућна туберкулоза је најчешћи облик ТБ. Презентација болести зависи од степена имуносупресије. Табела Г. показује разлику између почетних и касних стадијума ХИВ инфекције у клиничкој слици, резултатима размаза спутума и изгледа радиографијије плућне ТБ.

**Табела Г. Разлика у испољавању плућне туберкулозе између почетних и касних стадијумима ХИВ инфекције**

| Карактеристике плућне ТБ | Стадијум ХИВ инфекције | |
|---|---|---|
| | Рана ХИВ инфекција | Касна ХИВ инфекција |
| Клиничка слика | Често личи на постпримарну ТБ | Често личи на примарну ТБ |
| Резултат размаза сп. | Често позитиван | Често негативан |
| Изглед rtg грудног коша | Често присуство каверни | Често прис.инфилтрата |

## 1.10. ЗБРИЊАВАЊЕ ДЕЦЕ У КОНТАКТУ СА ОДРАСЛИМ ИНФЕКТИВНИМ БОЛЕСНИКОМ

Препоручује се активно тражење деце која су кућни контакти, директно позитивних ПТБ пацијената. У идеалном случају, преглед би требало да укључи бар детаљну анамнезу, клинички преглед, туберкулински тест, радиографију плућа и тест на ХИВ. Ону децу код којих се открије туберкулоза треба тада лечити. Деца која су добро и имају мање од 5 година, треба да приме хемиопрофилаксу (изониазид 5 мг/кг/дан). На тај начин се значајно смањује вероватноћа да се код њих појави туберкулоза.

Најзначајнија група за превентивну терапију су бебе које доје мајке које имају директно позитивну ПТБ. Профилакса треба да траје најмање 6 месеци и захтева редовне (нпр. свака 2 месеца) контроле. Деца старија од 5 година, која се добро осећају не морају да примају профилактичну терапију него их само треба клинички пратити. Деца у контакту са директно негативним пацијентима, могу такође бити инфицирана, али пошто је трансмисија ређа, у овим случајевима се не препоручује рутинско прегледање контаката [123,124].

## 1.11. БСЖ ВАКЦИНАЦИЈА

БСЖ вакцина је најважнија мера превенције туберкулозе код деце. У земљама са високом инциденцијом туберкулозе препорука је да се вакцинишу новорођенчад што раније по рођењу, пре контакта са узрочником, у циљу заштите од најтежих облика екстрапулмоналне туберкулозе, туберкулозног менингитиса и милијарне туберкулозе.

Вакцина се даје интрадермално, на месту давања долази до карактеристичних промена: црвенило, стварање папуле са индурацијом (после 2-3 недеље), која улцерише (после 6-8 недеља) и по истеку 2 до 3 месеца ствара се ожиљак (који није стриктно повезан са заштитном вредношћу вакцине). Предозирање вакцине или неправилна апликација

повећавају нежељене ефекте и додатно утичу на смањење процента деце код којих се формира ожиљак. Вакцинација спречава хематогено ширење бацила са места примарне инфекције, редукује ризик од настанка акутног оболевања и реактивације, али не штити од инфекције. Ефикаснија је код тешких облика туберкулозе, дисеминоване туберкулозе и туберкулозног менингитиса (60-90%), а мање код плућне туберкулозе деце и одраслих (50%) [125,126,127]. Иако вакцина има мању заштитну вредност, лечење туберкулозе много дуже траје, а превенција је много лакша и делотворнија.

Данас је БСЖ вакцинација обавезна или се препоручује у зависности од епидемиолошке ситуације у више од 85% земаља. С обзиром на то да БСЖ вакцина не даје заштиту од примарне инфекције и реактивације латентне пулмоналне инфекције, врше се истраживања у циљу проналажења нове, ефикасније вакцине која би штитила од свих форми туберкулозе. У фази клиничких испитивања је неколико вакцина и у плану је да се оне дају као замена за БСЖ вакцину или као бустер уз њу [128,129,130]. Институт Торлак је од 1948. године до данас једини снабдевач наше земље БСЖ вакцином. БСЖ вакцина произвођача Торлак је лиофилизована вакцина која садржи живе, атенуисане бациле Микобактерије бовиног типа, сој БСЖ и растварач. Вакцина не садржи конзерванс, антибиотик и адјуванс. Производња и контрола врше се према захтевима Европске фармакопеје и препорукама СЗО.

Осим у имунизацији, БСЖ вакцина је нашла примену у имунотерапији неких карцинома мокраћне бешике, а у новије време у терапији одређених форми дијабетеса.

### 1.12. МИКОБАКТЕРИОЗЕ

Плућна болест узрокована нетуберкулозним микобактеријама најчешће се развија код особа које већ имају неку болест плућа, најчешће хроничну опструктивну болест или секвеле туберкулозе плућа, односно код особа са оштећеним имуним системом (малигнитет, ХИВ). Само су М. Канзаси и М. Авиум интрацелуларе значајни узрочници плућне болести која се клинички не може разликовати од туберкулозе. Лимфаденитис, инфекције коже, поткожног и везивног ткива такође могу бити узроковани

нетуберкулозним бактеријама. Дисеминована болест и менингитис срећу се скоро искључиво код особа оболелих од ХИВ-а у касној фази болести и прогноза је лоша [131,132].

У организам доспевају путем респираторног тракта, пенетрацијом кроз слузницу и кроз повреде на кожи, патогеност им је мала а имуни одговор је сличан као код инфекције са бацилом туберкулозе. Патолошке промене варирају од дисеминоване нереактивне микобактериозе са слабим формирањем гранулома па до хроничне туберкулозе са добрим имуним одговором и добро формираним грануломима. Након инфекције долази до развоја кожне осетљивости која је мања на ППД него на њихове специфичне сензитине.

Ако се у материјалу изолују нетуберкулозне микобактерије треба на основу клиничке слике, предиспонирајућег стања организма оболелих и понављаних позитивних култура проценити да ли се ради о колонизацији, инфекцији или болести [133].М. Канзаси је осетљив на стандардне антитуберкулотике а лечење траје од 18 до 24 месеца. М. Авиум је углавном резистентан на већину антутуберкулотика те се уз етамбутол и рифадин укључује и кларитромицин или азитромицин у трајању од 18 до 24 месеца. Rифадин се користи и за превенцију дисеминоване инфекције код ХИВ+ [134].

**Табела Д. М. туберкулозе и нетуберкулозне бактерије -сличности и разлике**

| **Сличности** | **Разлике** |
|---|---|
| Морфологија микроорганизма | Инфекциозност |
| Клиничке карактеристике | Биохемијске карактеристике |
| Радиолошки налаз | Молекуларна генетика |
| Хистопатолошки налаз | Осељивост на лекове |
| | Патогенеза |
| | Одговор на третман |
| | Ефекат превентивне терапије |

## 2. ЦИЉЕВИ РАДА

Иако је од открића бацила туберкулозе прошло више од 120 година и поред моћних антутуберкулотика који су се појавили средином 20. века, до очекиваног сузбијања туберкулозе није дошло. На почетку 21. века, туберкулоза је и даље веома актуелан проблем. Деведесете године прошлог века, на простору бивше Југославије су везане за изразито дестабилизовани период живота, растућа незапосленост, економска криза и потхрањеност становништва уз континуирани стрес дали су обележје том периоду. Хоспитализују се болесници са веома тешким, обостраним, мултикавернозним формама. СЗО је известила да је било 1702 оболела од туберкулозе у Југославији за 1997.г. са процењеном инциденцом од 50-99/100.000.

У пролеће 1999. године наша земља је претрпела бомбардовање од НАТО-а у трајању од преко два месеца.Многи заразни болесници су због те ситуације одложили своје обраћање лекару. Већ следеће 2000. године забележен је пораст инциденције туберкулозе да би 2002. године у Србији (без Косова и Метохије) било 100 новорегистрованих случајева више него у 2001. години.

На глобалном нивоу Србија је земља са ниском стопом обољевања од туберкулозе задњих година, а извештаји до 2010. године су без података за регион Косова и Метохије.Подаци од 2010. године су делимично валидни откако је Здравствени центар у Косовској Митровици изабран за Регионални центар за лечење туберкулозе.

Полазећи од учесталости и значаја овог обољења,као и од чињенице да је након 1999. године,присуство туберкулозе у популацији Косова и Метохије, недовољно истраживано и акцептирано,циљеви нашег рада били су да утврди следеће:

1.Учесталост оболелих од туберкулозе у популацији Косова и Метохије у односу на пол и животно доба.

2.Утицај појединих фактора ризика на настанак овог обољења.

3.Учесталост појединих облика туберкулозе.

4.Карактеристике одређених етиолошких,епидемиолошких и клиничких фактора код оболелих од туберкулозе у односу на регион Косова и Метохије којем припад

5.Удруженост туберкулозе са другим плућним и ванплућним обољењима.

6.Ефикасност појединих дијагностичких и терапијских процедура.

7.Препоруке за превенцију и рану детекцију овог обољења.

# 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ РАДА

Студија је базирана на анализи података код 230 оболелих од туберкулозе са Косова и Метохије, лечених на грудном одељењу Косовско митровачке болнице, Институту за плућне болести КЦ Србије, клиници за плућне болести Кнез Село КЦ Ниш, Институту за плућне болести КЦ Војводине, Сремска Каменица од јануара 2002. године до јануара 2014. године.

Анализирана су три временска периода у протеклих дванаест година : јануар 2002. - јануар 2004. , јануар 2007. - јануар 2009. и јануар 2012. - јануар 2014. године т.ј. поратни период а пре имплантације ДОТС споразума ; период првих резултата спровођења Националног програма и увођења савремених метода детекције и идентификације узрочника уз могућност израде тестова резистенције на антутуберкулотике ; период евалуације спроведених антитуберкулозних мера. Болесници из прва два периода су изабрани методом случајног избора, а последњи посматрани период је проспективна студија. Релевантни подаци су добијени из отпусних листа, историја болести и бактериолошких картона, код болесника из прва два периода. Проспективном методом праћени су пацијенти, хоспитализвани на Грудном одељењу, Здравственог центра у Косовској Митровици, референтне установе за дијагностику и лечење плућне туберкулозе, у периоду од јануара 2012. године до јануара 2014. године.

У испитиваној групи оболелих од туберкулозе анализирани су следећи епидемиолошки и клинички параметри : пол, животна доб, индекс телесне масе (рачунато према формули кг/м2), клиничко-радиолошка проширеност болести, бактериолошки налаз спутума, присуство других фактора ризика за туберкулозу, присуство придружених болести : дијабетес, етилизам, хронична обструктивна болест плућа, миокардиопатија.

Радиолошке промене су класификоване као минималне (захватање сегмента без каверне), умерено проширене (захватање лобуса без каверне), веома проширене (појединачне, кавернозне промене једнострано у оквиру једног или два лобуса или обострано у плућима) и екстензивне (мултикавернозне, једностране или обостране промене у плућима које се карактеришу као систем шупљина).

Степен радиолошке проширености плућне туберкулозе (на почетку иницијалне фазе и на крају продужне фазе) одређиван је скор системом по Snideru и сарадницима, где је свако

плућно крило подељено на трећине и свако од њих бодовано на четворостепеној скали од 0 до 3 поена, са максималним скором од 18 поена.

0 - без инфилтрата

1- инфилтрат захвата 1/3 или мање од зоне

2 - инфилтрат захвата мање од 2/3 зоне

3 - инфилтрат захвата више од 2/3 зоне

Критеријуми за укључивање пацијената у истраживање били су :

-детаљна анамнеза о симптомима болести

-физикални преглед

-биохемијске лабараторијске анализе

-неинвазивни а по потреби и инванзивни дијагностички поступци

-бактериолошки и/или патохистолошки доказана туберкулоза код испитиваних болесника

Исцрпна анамнеза је обухватала податке о општим и фукционалним симптомима и евентуалним предходним манифестацијама овог обољења као и податке о придруженим болестима које погодују појави туберкулозе, професији, социјалном статусу, навикама а посебно о могућем извору инфекције и о начину откривања болести.

Клинички прегледи су подразумевали мултидисциплинарни дијагнозни приступ тако да је статус комплетиран тако да задовољава сва актуелна достигнућа у дијагностици плућних обољења.

Хематолошки и биохемијски прегледи подразумевали су рутинске лабараторијске варијабле, првенствено са аспекта спровођења терапије (праћење функције јетре и бубрега) као и седиментације еритроцита ради праћења активности процеса.

Вредности серумских маркера неспецифичне инфламаторне активности организма(СЕ, Ле ,CRP ,фибриноген), испитивани су при хоспитализацији и по завршеном антитуберкулозном третману.

Радилошко испитивање (постероантериорни, профилни снимак као и томографије) као основни преглед који има трајну вредност због поређења налаза током лечења, рађено је код

свих испитаника и то пре почетка лечења као и током терапије туберкулозе на месец, или, два, у зависности од евалуације процеса, и на крају лечења. MSCT је рађена само по потреби ради прецизнијег приказа лезија у плућима код нетипичних радиолошких промена као и код суспектних промена на коштану туберкулозу уз већ постојећу плућну.

Фиберoптичка бронхоскопија флексибилним инструментом у епимукозној анестезији рађена је строго по индикацијама, т.ј. када изостаје бактерилошка потврда промена суспектних на туберкулозу или постоји оправдана, потреба за диференцијалном дијагностиком патолошког налаза. Сигурна дијагноза постављана је ако је из узорка изолован бацил туберкулозе.

Бактериолошко испитивање болесничког материјала, директна микроскопија и култивација рађена је код свих испитаника ради дијагностике , праћења лечења као и евентуалне резистенције на стандардну терапију. Узимана су по три узорка материјала за дијагностификовање обољења а два узорка ради праћења успеха лечења, сваког месеца и на крају терапије. Спутум је узиман код свих испитаника, ујутру пре доручка након спонтане ехпекторације, бојен карбофуксилном техником по Ziehl-Neelsenu и засејаван на Lowenstein-Jensen подлоге.

Дијагноза плућне туберкулозе је постављана ако су :

а. два или више иницијално позитивних резултата размаза спутума на АРБ, или
б. један позитиван резултат размаза спутума на АРБ плус радиографске промене које према мишљењу ординирајућег лекара, упућују на активну плућну туберкулозу , или
ц. један позитиван резултат размаза спутума на АРБ и један резултат културе позитиван на М. Туберкулозе.

Према препоруци СЗО и у складу са добром клиничком праксом,дијагноза плућне туберкулозе може се поставити, ако су спутуми негативни на бацил туберкулозе а исцрпљене доступне додатне, дијагностичке процедуре а на радиограму грудног коша постоје промене суспектне на активну болест, одсуство одговора на антибиотску терапију и одлука најмање два лекара да започну комплетну терапију антитуберкулотицима.

Савремене методе, које се заснивају на детекцији раста микобактерија на основу њиховог метаболизма, BACTEC и MGIT - Becton Dickison ; MB / BacT - Biomerieux, којима је

време идентификације и испитивање осетљивости микобакретија на антитуберкулотике скраћено на 7 до 10 дана,-Bactec MGIT 960, раније Bactec 460 TB, а однедавно X-pert MTB(2 ha),TMA transcription mediated amplification (TMA, Gen-Probe) i polymerase chain reacion PRC / молекуларна техника идентификације ДНК ланца микобактерије - резултат доступан унутар дан-два и може се користити за дијагностику ван плућне туберкулозе / као и нови крвни тестови названи "interferon-gamma release assays", IGRA,T-SPOT TB-Quanti FERON-TB GOLD, за идентификацију латентних инфекција путем коришћења, специфичних антигена који се налазе готово искључиво у организмима у M.туберкулозе, а не у M . бовиног типа БСЖ, користиће се према строго прописаним индикацијама у циљу идентификације микобактерија код стандардним методама непотврђене туберкулозе. Микробиолошка лабораторија је снабдевена новом, одговарајућом опремом, Bact Alert је апарат за брзу детекцију узорака спутума, крви и других телесних течности на Микобактерије са могућношћу израде теста осетљивости на антитуберкулотике.

Лечење туберкулозе плућа одвијало се по савременим принципима (едукација ,опште мере, медикаментозно лечење, превенција рецидива) а по смерницама Националног програма за контролу туберкулозе која се заснива на стандардизованим краткотрајним режимима хемотерапије и одговарајућем збрињавању пацијената са циљем успешног комплетирања терапије и излечења туберкулозе “ДОТС”. Крајњи циљеви НТП - а су смањење морталитета, морбидитета и трансмисије болести уз спречавање развоја резистенције на лекове. Основна мера за контролу туберкулозе је стандардизована краткотрајна хемиотерапија која се узима под непосредним надзором, бар током иницијалне фазе лечења, за све директно позитивне, оболеле од туберкулозе који представљају главни извор инфекције.

У медикаментозној терапији тежили смо принципима синергизма и спречавања резистенције и интеракцијама уз контролисано и континуирано праћење ефекта терапије.

Критеријуми за искључивање пацијената из овог истраживања били су непотпуни подаци у медицинској документацији (прва два временска периода, ; јануар 2002. - јануар 2004. и јануар 2007. - јануар 2009. године) као и дијагностификовање неке друге плућне болести нетуберкулозне етиологије у сва три периода.

**Статистичке анализе:**

Добијени подаци представљени су табеларно и графички. Графички је представљена структура испитаника према степену образовања, занимању , месту становања. Табеларно су представљене учесталости, апсолутним бројевима и њима припадајућом релативном структуром. Средње вредности хомогених скупова су представљене аритметичком средином и стандардном девијацијом као одговарајућом мером варијабилности а скупови са високим коефицијентом варијације су представљени медијаном и интерквартилном разликом. Поређење средњих вредности нормално распоређених варијабли је вршено студентовим т-тестом, а учесталости Хи-квадрат тестом, као и Фишеровим тестом егзактне вероватноће нулте хиоптезе (уколико је нека од фреквенција била мања од 5 јединица). За поређење 3 независне варијабле коришћен је Крускал Валисов тест. За одређивање међузависности маркера инфламације са Снидер ро скором коришћена је проста Пирсонова корелација. За дефинисање предиктивнох вредности коришћена је универијантна логистичка регресија која је представљена унакрсним односом (ОР), 95% интервалом поверења и р вредношћу. Статистичка анализа је рађена софтверским пакетом SPSS (верзија 18) на нивоу значајности $p<0.05$.

# 4. РЕЗУЛТАТИ :

### 4. 1. *Социодемографске карактеристике испитаника*

Од укупно 230 испитаника који су обухваћени нашим истраживањем, њих 136 је било у периоду 2002.-2004. година и њихова просечна старост је износила 45,81 година са стандардном девијацијом од 16,98 година (табела 1).

Просечна старост 60 испитаника који су били обухваћени истраживањем у периоду 2007.-2009. година, износила је 46,05 година са стандарном девијацијом од 16,87 година. У последњем анализираном периоду од 2012. до 2014. године имали смо 34 испитаника са просечном старошћу од 49,62 године са стандарном девијацијом од 19,36.

Старост испитаника се у анализираним периодима није статистички сигнификантно разликовала (F=0.687, p=0.509).

**Табела 1. Старосна структура испитаника према полу у анализираним периодима**

| | | 2002.-2004. | | | 2007.-2009. | | | 2012.-2014. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Старост испитаника** | | **n** | $\overline{X}$ | **SD** | **n** | $\overline{X}$ | **SD** | **n** | $\overline{X}$ | **SD** |
| | **Мушкарци** | **96** | **46.85** | **15.68** | **43** | **46.07** | **15.04** | **21** | **54.19** | **11.84** |
| | **Жене** | **40** | **43.30** | **19.74** | **17** | **46.00** | **13.01** | **13** | **42.23** | **10.07** |
| | **УКУПНО** | **136** | **45.81** | **16.98** | **60** | **46.05** | **16.86** | **34** | **49.62** | **19.35** |

У првом анализираном периоду просечна старост 96 испитаника мушког пола износила је 46,85±15,68 а 40 испитаница је било старо 43,30±19,74 година.

У другом периоду (2007.-2009.) било је 43 мушкараца са просечном старошћу 46,07±15,04 и 17 жена које су у просеку биле старе 46,00±13,01.

У последњем периоду имали смо 21 испитаника мушког пола и 13 жена. Старост мушких испитаника је износила 54,19±11,84 а женских 42,23±10,07 са статистички сигнификантно старијим испитаницима женског пола (т=3.486. p<0.001).

Између осталих група по полу није било значајних разлика у старости што наш узорак чини хомогеним.

**Табела 2. Дистрибуција туберкулозних случајева по старости и полу испитаника**

| Добне групе | Пол | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| ≤24 год | М | 9 | 52.9 | 6 | 60.0 | 1 | 12.5 | |
| | Ж | 8 | 47.1 | 4 | 40.0 | 7 | 87.5 | |
| | Ук. | 17 | 100 | 10 | 100 | 8 | 100 | 0.094 |
| 25-44 год | М | 31 | 64.6 | 11 | 68.8 | 2 | 100 | |
| | Ж | 17 | 35.4 | 5 | 31.1 | 0 | 0.0 | |
| | Ук. | 48 | 100 | 16 | 100 | 2 | 100 | 0.570 |
| 45-65 год | М | 40 | 87.0 | 23 | 88.5 | 15 | 88.2 | |
| | Ж | 6 | 13.0 | 3 | 11.5 | 2 | 11.8 | |
| | Ук. | 46 | 100 | 26 | 100 | 17 | 100. | 0.789 |
| ≥65 год | М | 16 | 64.0 | 3 | 37.5 | 3 | 42.9 | |
| | Ж | 9 | 36.0 | 5 | 62.5 | 4 | 57.1 | |
| | Ук. | 25 | 100 | 8 | 100 | 7 | 100 | 0.329 |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

У табели 2. приказана је дистрибуција туберкулозних случајева ро старости и полу. Није утврђена статистички значајна разлика ро анализираним периодима.

Анализом унутар група утврдили смо следеће

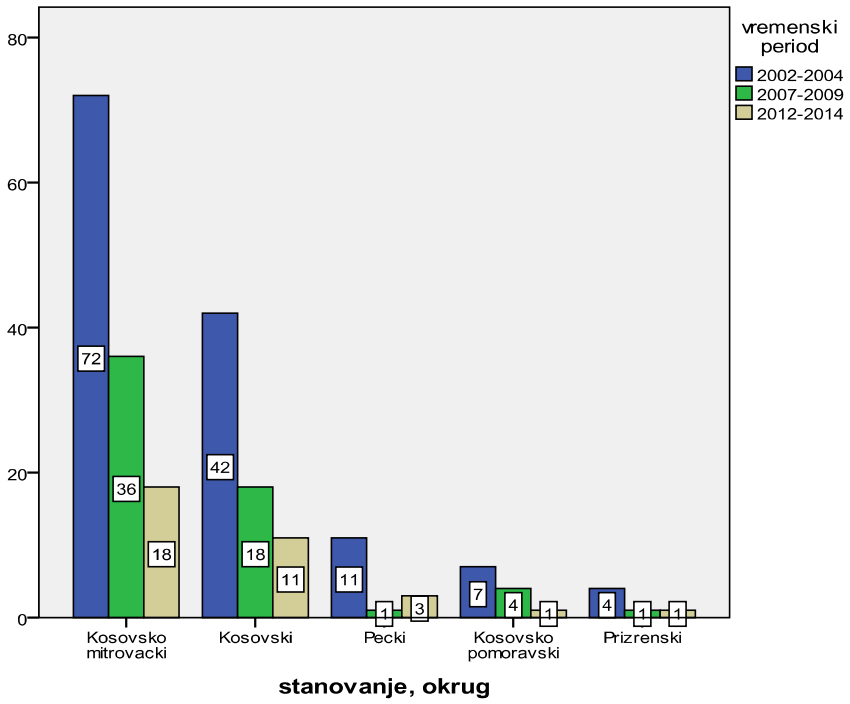
У првој добној групи до 24 године старости налази се подједнак проценат жена и мушкараца са благом предношћу мушког пола у I и II периоду али у III тај однос је поремећен 87,5% су жене.

У групи 65 и више у II и III периоду се налази лако померање према ж.полу у односу на јаку доминацију м.пола у старосној групи 45-65 година у свим анализираним периодима. (87%, 88,5% и 88,2%)

У периоду 2002.-04. од 131 испитаника 95 су м.пола т.ј 73,2%. Највећи број болесника у овом испитиваном периоду, оба пола прирада старосној групи од 25-65 година т.ј 71,7% (25-44год. 36,6% и од 44 до 65 година 35,1%),групи изнад 65 година прирадало је 19,0% а у групи до 24 године 12,9%

2007.-09. већина испитаника била је мушког пола 71,6% и 70% је припадало ст.групи од 25-65 година (25-44 38,3% и од 45-65 год.43,3%)

2012.-14. 50% испитаника је у старосној групи .од 44-65 године., до 24 године старости је 23,5% оболелих., а старијих од 65 20,5% са статистички сигнификантно старијим испитаницима женског пола (т=3.486. p<0.001).




**Графикон 1. Структура испитаника према месту становања у анализираним периодима**

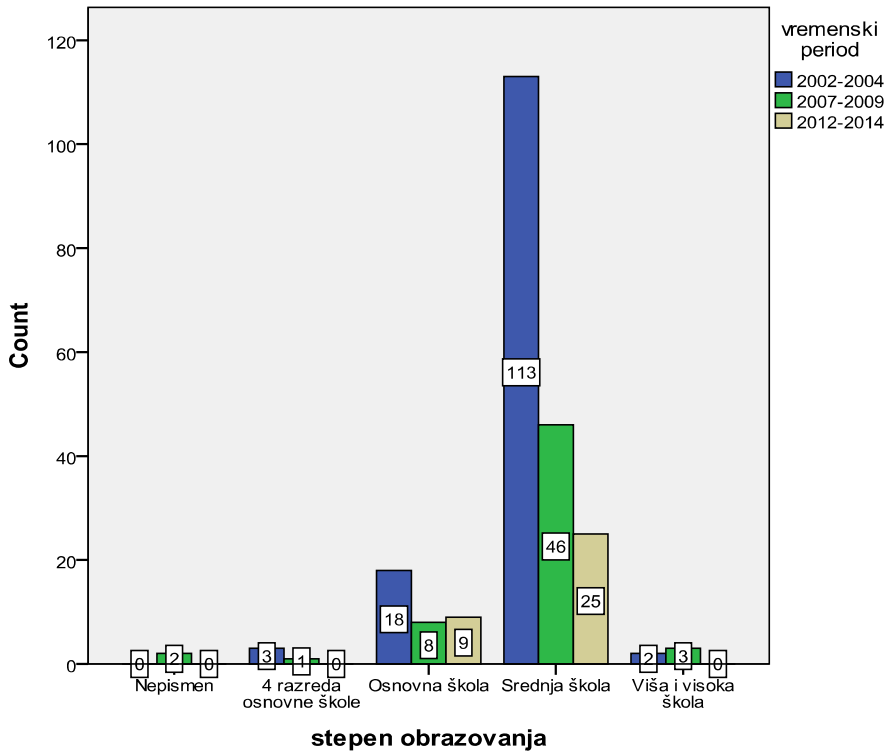
Са графикона 1 уочавамо да је највећи број испитаника у свим анализираним периодима био становник Косовско-митровачког округа и то њих 110 укурно.

Од тог броја је у првом периоду било 72 у другом 36 и у трећем 18 испитаника.

У Косовском округу живео је 71 испитаник и то 42 у првом, 18 у другом и 11 у трећем периоду нашег истраживања.

Са Пећког округа је било 15 испитаника и то њих 11 у првом, 1 у другом и 3 у трећем периоду нашег истраживања.

У Косовско-поморавском округу је живело њих 12 а у Призренском њих 6.




**Графикон 2. Структура испитаника према степену образовања у анализираним периодима**

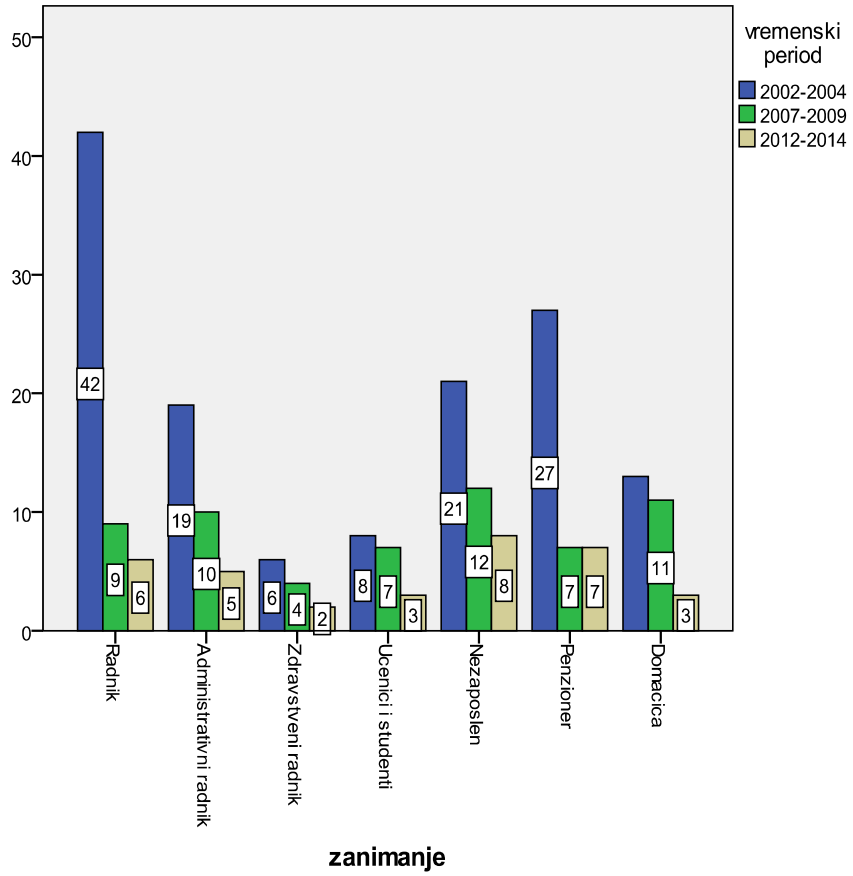
Највећи број испитаника је имао средњешколско образовање. Таквих испитаника је било 113 у првом периоду, 46 у другом и 25 у периоду 2012.-2014. година.

Основну школу је имало 18 у првом, 8 у другом и 9 у трећем периоду праћења.

Са високом школом је било 5 испитаника, и то 2 у периоду 2002.-2004. и 3 у периоду 2007.-2009.

Неписмених је било у другом периоду, и то само њих двоје а четворо је било са 4 разреда основне школе, и то троје у првом и један у другом посматраном периоду.

Вишу и високу школу је имало њих петоро и то двоје у периоду 2002.-2004. година и троје у периоду 2007.-2009. година.




**Графикон 3. Структура испитаника према занимању у анализираним периодима**

На графикону 3 приказана је структура испитаника према занимању у анализираним периодима. Уочавамо да је највећи број у периоду 2002.-2004. година био из групе радника 42 (30,9%) па пензионера 27 (19,9%), незапослених 21 (15,4%), административних радника 19 (13,9%), домаћица 14 (10,3%) и најмање ученика и студената 8 (5,9%) и здравствених радника 6 (4,4%).

У другом и трећем анализираном периоду уочава се хомогенији расроред испитаника ро занимању.

Највећи број њих је у периоду 2007.-2009. година био међу незапосленима 12 (20%) и домаћицама 11 (18,3%) а најмањи проценат међу здравственим радницима 4 (6,7%).

И у трећем периоду (2012.-2014. година) дистибуција је била прилично хомогена. Највећи број испитаника је био међу незапосленима 8 (23,5%) а најмањи број су били здравствени радници 2 (5,9%).

### 4. 2. *Ризикофактори за обољевање од туберкулозе и придружене болести*

**Табела 3. Породична анамнеза у смислу постојања лечених од туберкулозе и контакта са заразним болесником**

| | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | p | sig |
| **Активна ТБ у породици** | **не** | **116** | **85.3** | **53** | **88.3** | **34** | **100** | **203** | **88.3** | | |
| | **да** | **20** | **14.7** | **7** | **11.7** | **0** | **0.0** | **27** | **11.7** | **0.048** | **Б,Ц** |
| **Лечена ТБ у породици** | **не** | **109** | **80.1** | **46** | **76.7** | **28** | **82.4** | **183** | **79.6** | | |
| | **да** | **27** | **19.9** | **14** | **23.3** | **6** | **17.6** | **47** | **20.4** | **0.778** | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**
**ТБ ( туберкулоза )**

Посматрајући факторе ризика и придружене болести код испитиваних група (Табела 3), уочавамо да су се учесталости присуства активне туберкулозе у породици, статистички сигнификантно разликовале у испитиваним периодима.

Најмања учесталост активне туберкулозе у породици је забележена у трећем периоду (0%) и значајно је била нижа у односу на оба периода (Fisher p=0.01 у односу на први и Fisher p=0,04 у односу на други период).

Најмања учесталост активне туберкулозе је забележена у трећем периоду (0%) и значајно је била нижа у односу на оба периода (Fisher p=0.01 у односу на први и Fisher p=0,04 у односу на други период).

Из табеле 3. уочавамо да је породична анамнеза у смислу постојања лечених од туберкулозе у породици оболелих,позитивна у 27 (19,9%) у првом, 14 (23,3%) у другом а у трећем анализираном периоду код 6 (17,6%) испитаника постојао је податак о леченој туберкулози у фамилији.

Активна туберкулоза у фамилији (сви су откривени обрадом контакта) регистрована је код 20( 14,7%) у периоду 2002.-2004. и код 7 (14,7%) у периоду 2007.-2009. док код оболелих у периоду 2012.-2014. обрадом контакта у породици и ужем окружењу, није нађена активна туберкулоза.

**Табела 4. Ризик за обољевање од туберкулозе путем контакта са заразним болесником (Униваријантни логистички модел) у првом испитиваном периоду (2002.-2004.)**

| | | OR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|---|
| **Пол** | **[м]** | | | |
| | **ж** | **1034** | **0.023-12.325** | **0.654** |
| **Алкохол** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.354** | **0.111-9.256** | **0.211** |
| **Пушење** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.492** | **0.023-11.487** | **0.669** |
| **ХОБП** | **[не]** | | | |
| | **да** | **1.500** | **0.555-12.236** | **0.224** |
| **Дијабет** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.404** | **0.111-6.324** | **0.366** |
| **КВБ** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.253** | **0.115-4.222** | **0.288** |
| **Број цигарета** | **<19** | | | |
| | **20+** | **0.425** | **0.199-24.369** | **0.885** |
| **Занимање** | **Остало** | | | |
| | **радник** | **0.712** | **0.225-7.367** | **0.228** |

**[]-референтна категорија**
**ХОБП ( хронична опструктивна болест плућа )**
**КВБ ( кардиоваскуларне болести )**

У униваријантном моделу, ни један фактор се не издваја као значајан ризик обољевања од туберкулозе путем контакта са заразним болесником у првом испитиваном периоду (табела 4).

**Табела 5. Ризик за обољевање од туберкулозе путем контакта са заразним болесником (Униваријантни логистички модел) у другом испитиваном периоду (2007.-2009.)**

| | | OR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|---|
| **Пол** | **[м]** | | | |
| | **ж** | **4.103** | **0.698-11.245** | **0.256** |
| **Алкохол** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.120** | **0.100-5.369** | **0.115** |
| **Пушење** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.415** | **0.236-12.369** | **0.211** |
| **ХОБП** | **[не]** | | | |
| | **да** | **1.600** | **0.236-6.896** | **0.257** |
| **Дијабет** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.575** | **0.369-11.258** | **0.369** |
| **КВБ** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.925** | **0.225-4.278** | **0.669** |
| **Број цигарета** | **<19** | | | |
| | **20+** | **0.415** | **0.110-2.126** | **0.455** |
| **Занимање** | **Остало** | | | |
| | **радник** | **2.629** | **0.233-11.369** | **0.247** |

**[]-референтна категорија**
**ХОБП ( хронична опструктивна болест плућа )**
**КВБ ( кардиоваскуларне болести )**

У униваријантном моделу, ни један фактор се не издваја као значајан ризик обољевања од туберкулозе путем контакта са заразним болесником ни у другом испитиваном периоду (табела 5).

**Табела 6. Склоност штетним навикама**

| | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | p | sig |
| **Алкохолизам** | **не** | **120** | **88.2** | **45** | **75.0** | **24** | **70.6** | **189** | **82.2** | | |
| | **да** | **16** | **11.8** | **15** | **25.0** | **10** | **29.4** | **41** | **17.8** | **0.013** | **А,Б** |
| **Пушење** | **не** | **76** | **55.9** | **32** | **53.3** | **18** | **52.9** | **126** | **54.8** | | |
| | **да** | **60** | **44.1** | **28** | **46.7** | **16** | **47.1** | **104** | **45.2** | **0.921** | |
| **Број попушених цигарета** | | **12.61±15.05** | | **13.33±15.25** | | **13.24±15.12** | | | | **0.944** | |
| **Дужина пушачког стажа** | | **9.99±12.85** | | **11.87±14.36** | | **15.59±17.59** | | | | **0.249** | |

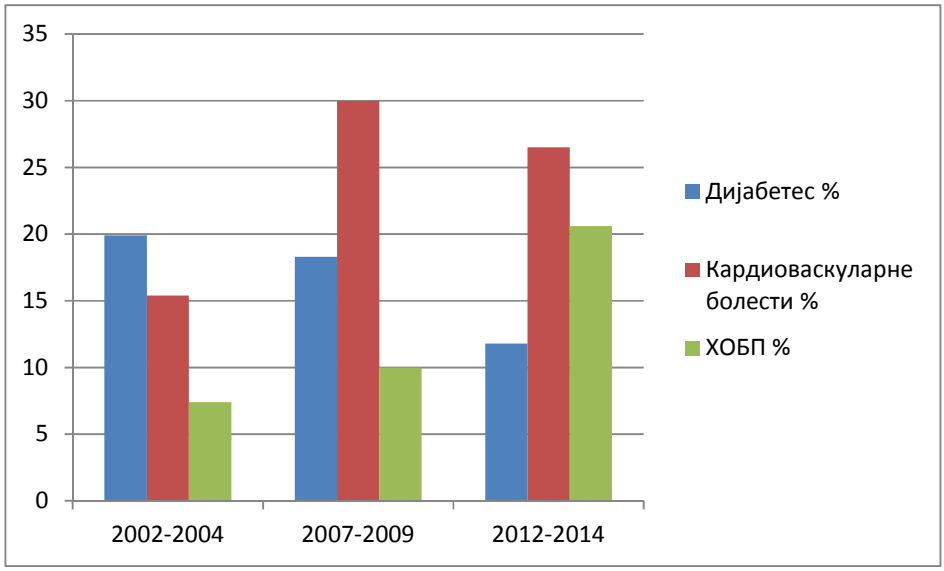
**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

Најмање оних који су конзумирали алкохол је било у периоду 2002.-2004. (11,8%) што је значајно мање од оних из периода 2007.-2009. (25%; ¡ $^2$ =5,48; p=0,02), као и из периода 2012.-2014. (29,4%; ¡ $^2$ =6,54; p=0,01).

У табели 6.приказана је заступљеност штетних навика код наших испитаника.

Навика пушења цигарета била се заступљена код 60 (44,1%) у првом, 28 (46,7%) у другом и 16 (47,1%) оболелих од туберкулозе, у трећем испитиваном периоду су пушачи те није нађена статистички сигнитификантна разлика по учесталости пушења по испитиваним периодима.

Конзумирање алкохола се статистички значајно разликовало између периода. Најмања учесталост конзумације алкохола је била у периоду 2002.-2004.године, код 16 испитаника (11,8%) са значајним порастом у периоду 2007.-2009. године, код 15(25,0%) и у периоду 2012.-2014., 10 (29,4%) оболелих конзумира алкохол.




**Графикон 4. Придружене болести**

На графикону 4. Приказана је дистрибуција придружених болести по испитиваним периодима.

Највише испитаника са кардиоваскуларним болестима било је у периоду 2007.-2009. година, (30%) и то значајно више у односу на период 2002.-2004. година када је са КВ болестима било 15,4% ( ¡ $^2$ =5,51; p=0,02).

Са графикона уочавамо да је најмањи број са придруженим кардиоваскуларним болестима, њих 21(15,4%) у првом анализираном периоду (17 хипертензија и 4 кардиомиопатије) са статистичи значајним порастом у периоду 2007.-2009. када су КВБ биле заступљене код 18 (30,0%) испитаника (14 хипертензија и 3 кардиомопатије) .

У трећем анализираном периоду кардиоваскуларне болести као коморбитет има 9 испитаника (26,5%), и то 6 хипертензија и 3 кардиомиопатије.

Дијабет као коморбитет се региструје код 27 (19,9%) у првом, 11(18,3%) у другом и 4 (11,8%) оболелих од туберкулозе и није се статистички значајније разликовао по анализираним периодима.

Заступљеност хроничне опструктивне болести плућа најмања је у периоду 2002.-2004. година, код 10 испитаника (7,4%) а највећа у периоду 2012.-2014.година где 7 (20,6%) оболелих од туберкулозе има хроничну опструктивну болест плућа (ХОБП).

### 4. 3. *Респираторна и општа симптоматологија оболелих од туберкулозе*

**Табела 7. Респираторна симптоматологија код испитаника у анализираним периодима**

| | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Респираторна симптоматолог.** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **sig** |
| **Кашаљ** | **не** | **5** | **3.7** | **1** | **1.7** | **5** | **14.7** | **11** | **4.8** | | |
| | **да** | **131** | **96.3** | **59** | **98.3** | **29** | **85.3** | **219** | **95.2** | **0.011** | **Б,Ц** |
| **Хемоптизије** | **не** | **107** | **78.7** | **48** | **80.0** | **28** | **82.4** | **183** | **79.6** | | |
| | **да** | **29** | **21.3** | **12** | **20.0** | **6** | **17.6** | **47** | **20.4** | **0.889** | |
| **Отежано дисање** | **не** | **103** | **75.7** | **36** | **60.0** | **21** | **61.8** | **160** | **69.6** | | |
| | **да** | **33** | **24.3** | **24** | **40.0** | **13** | **38.2** | **70** | **30.4** | **0.049** | **А** |
| **Бол у грудима** | **не** | **95** | **69.9** | **25** | **41.7** | **18** | **52.9** | **138** | **60.0** | | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

Из табеле 7 видимо да је најмањи број испитаника са кашљем било у трећем периоду (85,3%) и то значајно мање у односу на први (96,3%: Fisher p=0,003), као и други испитивани период (98,3%: Fisher p=0,002).

Отежано дисање је било најмање учестало у периоду 2002.-2004. година (24,3%) и то значајно ређе у односу на период 2007.-2009. (40%; ¡ $^2$ =4,97; p=0,03).

Бол у грудима је такође био најмање учестао у периоду 2002.-2004. година (30,1%) и то значајно ређе у односу на период 2007.-2009. (58,3%; ¡ $^2$ =13,93; p<0,001).

**Табела 8. Општа симптоматологија код испитаника у анализираним периодима**

| | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Општи симтоми** | | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **p** | **sig** |
| **Пов.тел. темпер.** | **не** | **64** | **47.1** | **21** | **35.0** | **11** | **32.4** | **96** | **41.7** | | |
| | **да** | **72** | **52.9** | **39** | **65.0** | **23** | **67.6** | **134** | **58.3** | **0.140** | |
| **Ноћно знојење** | **не** | **24** | **17.6** | **16** | **26.7** | **18** | **52.9** | **58** | **25.2** | | |
| | **да** | **112** | **82.4** | **44** | **73.3** | **16** | **47.1** | **172** | **74.8** | **<0.001** | **Б,Ц** |
| **Губитак тежине** | **не** | **43** | **31.6** | **14** | **23.3** | **11** | **32.4** | **68** | **29.6** | | |
| | **да** | **93** | **68.4** | **46** | **76.7** | **23** | **67.6** | **162** | **70.4** | **0.467** | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

Ноћно знојење је било најређе у трећем ипитиваном периоду (47,1%) и то значајно мање у односу на други (73,3%; ¡ $^2$ =6,42; p=0,011) и први период посматрања (82,4%; ¡ $^2$ =18,11; p<0,001).

Повишену телесну температуру примећује 58,5% свих испитаника (230) без значајније разлике учесталости по посматраним периодима.

На тежини губи 70,4% од 230 испитаника,равномерно распоређених у сва три анализирана периода.

**Табела 9. Временски период до јављања лекару по појављивању респираторних симптома**

| | **2002.-2004.** | | **2007.-2009.** | | **2012.-2014.** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Респира-торни симтоми** | $\overline{X}$ **(Мед** | **SD(IR)** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | ¡ $^2_{KW}$ | **p** | **sig** |
| **Кашаљ** | **103.90 (105)** | **38.10(30)** | **68.25(60)** | **32.41(45)** | **53.38(60)** | **37.69(60)** | **59,507** | **<0.001** | **А, Б, Ц** |
| **Хемопти-зије** | **4.74(4)** | **9.57(6)** | **3.25(3)** | **7.06(5)** | **3.15(3)** | **7.51(6)** | **0,058** | **0,757** | |
| **Отежано дисање** | **8.60(8)** | **17.50(10)** | **9.75(10)** | **13.57(11)** | **8.82(9)** | **12.79(10)** | **3,076** | **0,215** | |
| **Бол у грудима** | **9.85 (10)** | **20.45(14)** | **12.67(10)** | **15.87(20)** | **8.68(8.5)** | **11.30(15)** | **7,149** | **0,028** | **А** |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

У табели 9. приказане су средње вредности и стандардне девијације, као и медијане и интерквартилне разлике временског периода трајања респираторних симптома до јављања лекару. Уочавамо да се време јављања лекару значајно разликује код симптома: кашаљ ( ¡ $^2_{kw}$ =59,507; p<0.001) и бол у грудима ( ¡ $^2_{kw}$ =7,149; p=0.028).

Најдуже протекло време до јављања лекару после појаве кашља било је код испитаника у првом периоду праћења ( $\overline{X}$ =103,9; Мед=105) и значајно је било дуже у односу на други ( $\overline{X}$ =68,25; Мед=60) и трећи период ( $\overline{X}$ =53,38; Мед=60). Разлике је било и између другог и трећег периода праћења.

Временски период до јављања лекару након појаве бола у грудима је најдуже било у периоду 2007.-2009. ( $\overline{X}$ =12,67; Мед=10) и то значајно дуже у односу на период 2002.-2004. ( $\overline{X}$ =9,85; Мед=10)

**Табела 10. Временски период до јављања лекару по појављивању општих симптома**

| | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Општа симтоматологија** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $¡^{2}_{KW}$ | **p** | **sig** |
| **Пов.тел. температ.** | **50.51(45)** | **52.62(90)** | **30.00(30)** | **27.61(60)** | **21.76(30)** | **18.04(30)** | **5.567** | **0,062** | |
| **Ноћно знојење** | **82.50(90)** | **47.43(60)** | **33.08(30)** | **25.82(60)** | **16.62(15)** | **20.40(60)** | **74,370** | **<0,001** | **А,Б,Ц** |
| **Губитак тежине** | **80.74(90)** | **60.50(120)** | **74.00(90)** | **49.23(90)** | **51.18(60)** | **45.24(90)** | **9,374** | **0,009** | **Б,Ц** |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

У табели 10. приказане су средње вредности и стандардне девијације, као и медијане и интерквартилне разлике временског периода трајања општих симптома до јављања лекару. Уочавамо да се време јављања лекару значајно разликује код симптома: ноћно знојење ( $¡^{2}_{kw}$ =74,370; p<0,001) и губитак тежине ( $¡^{2}_{kw}$ =9,374; p=0.009).

Најдуже време до јављања лекару после појаве ноћног знојења било је код испитаника у првом периоду праћења ( $\overline{X}$ =82,50; Мед=90) и значајно је било дуже у односу на други ( $\overline{X}$ =33,08; Мед=30) и трећи период ( $\overline{X}$ =16,62; Мед=15). Разлике је било и између другог и трећег периода праћења.

Најкраће време до јављања лекару након губитка тежине било је у трећем периоду ( $\overline{X}$ =51,18; Мед=60), и то значајно краће у односу на први период ( $\overline{X}$ =80,74; Мед=90), као и други период ( $\overline{X}$ =74,00; Мед=90)

### 4. 4. *Локализација туберкулозе, радиолошка проширеност и дистрибуција штетних навика и коморбидитета*

**Табела 11. Подела туберкулозних случајева по локализацији обољења у анализираним периодима**

| | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | p | sig |
| | | | | | | | | | | | |
| **Локализација туберкулозе** | **плућна** | **122** | **89.7** | **53** | **88.3** | **30** | **88.2** | **205** | **89.1** | | |
| | **плућна и ванплућна** | **5** | **3.7** | **5** | **8.3** | **1** | **2.9** | **16** | **7.0** | | |
| | **ванплућна** | **9** | **6.6** | **2** | **3.4** | **3** | **8.8** | **9** | **3.9** | **0.491** | |
| **Локализација ванплућне тб** | **нема** | **122** | **89.7** | **53** | **88.3** | **30** | **88.2** | **205** | **89.1** | | |
| | **плеура** | **9** | **6.6** | **6** | **10.0** | **1** | **2.9** | **16** | **7.0** | | |
| | **лимфне жлезде** | **5** | **3.7** | **1** | **1.7** | **3** | **8.8** | **9** | **3.9** | **0.341** | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

У табели 11. је приказана дистрибуција тб случајева по локализацији обољења. Није уочена статистички значајна разлика по локализацији обољења у анализираним периодима.

Плућну туберкулозу у првом анализираном имало је од 136 испитаника њих 127 т.ј. (93,4%), код 5 оболелих уз плућну регистрована је и ванплућна (3,7%) а само ванплућну имало је њих 9 (6,6%).Туберкулозним процесом било је захваћено 9 плеура (6,6%) и 5 лимф.жлезда (3,7%)

У периоду 2007.-2009. од 60 оболелих плућну тб имало је њих 58 (96,6%),код петоро је нађена уз плућну и ванплућна тб (8,3%) а само двоје је имало ванплућну тб (3,4%), захваћено је 6 плеура (10%) и једна л.жлезда (1,7/%)

У периоду 2012.-2014. код 31 (91,1%) од 34 испитаника регистрована је плућна тб а код једног (2,9%) придружена ванплућна, троје је имало ванплућну тб (3,9%), захваћена је једна плеура (2,9%) и 3 л.жлезде (8,8%).

**Табела 12. Проширеност плућне туберкулозе**

| Радиолошке промене | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| Минималне | 4 | 3.1 | 3 | 5.2 | 8 | 25.8 |
| Умерено проширене | 36 | 28.3 | 28 | 48.3 | 9 | 29.0 |
| Веома проширене | 69 | 54.3 | 15 | 25.9 | 12 | 38.7 |
| Екстензивне | 18 | 14.2 | 12 | 20.7 | 2 | 6.5 |

У периоду 2002.-2004. највећи проценат болесника је имао веома проширене промене на плућима (54.3%), у периоду 2007.-2009. то су били болесници који су имали умерено проширене промене, њих 48.3%, док је у трећем анализираном периоду највећи проценат припадао болесницима са веома проширеним туберкулозним променама (38.7%).

Минималне т.ј. почетне радиолошке промене у првом периоду имало је само 3% испитаника, у другом 5,1% док је у трећем периоду у почетном стадијуму болести лечено 25,8% .

Проценат оболелих од плућне туберкулозе са већим, лобарним инфилтратима али без кавитација кретао се од 28,3 у првом, 48,2 у другом до 29% у трећем испитиваном периоду.

Веома проширене радиолошке промене имало је 56% испитаника у првом, 25,8% у другом и 38,7% у трећем испитиваном периоду.

Проценат екстензивне фтизе,окарактерисан системом шупљина кретао се од 14,2 у првом, 20,7 у другом и 6,5% у трећем периоду.

**Табела 13. Радиолошка проширеност плућне туберкулозе по анализираним периодима**

| | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | p | sig |
| Радиолошка раширеност плућне тб | без промена | 9 | 6.6 | 2 | 3.3 | 3 | 8.8 | 14 | 6.1 | | |
| | минималне | 4 | 2.9 | 3 | 5.0 | 8 | 23.5 | 15 | 6.5 | | |
| | умерено проширене | 36 | 26.5 | 28 | 46.7 | 9 | 26.5 | 73 | 31.7 | | |
| | веома проширене | 69 | 50.7 | 15 | 25.0 | 12 | 35.3 | 96 | 41.7 | | |
| | екстензивне | 18 | 13.2 | 12 | 20.0 | 2 | 5.9 | 32 | 13.9 | 35.116 | А,Б,Ц |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

Из табеле 13. видимо да постоји статистички значајна разлика у рентгенској раширености плућне туберкулозе у анализираним периодима ( ¡ $^2$ =35.116; p<0,001). Даљом анализом је утврђено да значајна разлика постоји код екстензивних облика окарактерисаних „ системом шупљина „ између првог и другог анализираног периода ( ¡ $^2$ =14.17; p=0.006), првог и трећег ( ¡ $^2$ =19.13; p<0.001) као и између другог и трећег периода ( ¡ $^2$ =13.55; p=0.008).

Уочавамо да су минималне т.j. почетне радиолошке промене у првом периоду нађене код само 4 (3%) испитаника, у другом код 3 (5,1%) док је у трећем периоду у почетном стадијуму болести лечено 8 (25,8%) оболелих.

Проценат екстензивне фтизе, окарактерисан системом шупљина кретао се од 14,2% (код 18 оболелих од плућне туберкулозе) у првом, 20,7% (код 12 оболелих од плућне туберкулозе) у другом са статистички сингинитифантним падом у трећем периоду када је „систем шупљина „ нађен код само 2 оболела од плућне туберкулозе (6,5%)

**Табела 14. Поређење животне доби и проширености плућне туберкулозе**

| Радиолошке промене | Добне групе | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | p | sig |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | | |
| Минималне | < 24 | 1 | 25.0 | 0 | 0.0 | 2 | 25.0 | | |
| | 25-44 | 1 | 25.0 | 2 | 66.7 | 0 | 0.0 | | |
| | 45-64 | 0 | 0.0 | 1 | 33.3 | 2 | 25.0 | | |
| | 65 + | 2 | 50.0 | 0 | 0.0 | 4 | 50.0 | 0.215 | |
| Умерено проширене | < 24 | 6 | 16.7 | 7 | 25.0 | 1 | 11.1 | | |
| | 25-44 | 8 | 22.2 | 6 | 21.4 | 0 | 0.0 | | |
| | 45-64 | 11 | 30.6 | 11 | 39.3 | 6 | 66.7 | | |
| | 65 + | 11 | 30.6 | 4 | 14.4 | 2 | 22.2 | 0.308 | |
| Веома проширене | < 24 | 7 | 10.1 | 1 | 6.7 | 4 | 33.3 | | |
| | 25-44 | 31 | 44.9 | 6 | 40.0 | 0 | 0.0 | | |
| | 45-64 | 23 | 33.3 | 6 | 40.0 | 8 | 66.7 | | |
| | 65 + | 8 | 11.6 | 2 | 13.3 | 0 | 0.0 | 0.023 | А,Ц |
| Екстензивне | < 24 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | |
| | 25-44 | 5 | 27.8 | 2 | 16.7 | 1 | 50.0 | | |
| | 45-64 | 10 | 55.6 | 8 | 66.7 | 1 | 50.0 | | |
| | 65 + | 2 | 11.1 | 2 | 16.7 | 0 | 0.0 | 0.891 | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

У табели 14. је приказана дистрибуција рентгенске раширености плућне туберкулозе према старосној структури. Уочена је статистички значајна разлика по старосним групама у анализираним периодима код ренгенски веома проширене плућне туберкулозе ( ¡ $^2$ =14.666; p=0.023). Даљом анализом утврђена је значајна разлика између првог и трећег ( ¡ $^2$ =13.80; p=0.003), као и другог и трећег анализираног периода ( ¡ $^2$ =9.87; p=0.019).

Посматрајући радиолошку раширеност плућних промена по добним групама запажа се да су почетне и умерено раширене промене равномерно заступљене у сва три посматрана периода, али и сигнификантни раст веома раширених код млађих од 25 година од другог, 6,7% до трећег посматраног периода 33,3% као и пад код старијих од 65 година од 13,3% у другом а у трећем анализираном периоду ниједан испитаник није имао веома проширене промене.

Највећи број испитаника са веома проширеном туберкулозом плућа у свим посматраним периодима је у старосној групи од 25-64 године са лаким померањем ка старијима од 45 година (66,7%), као и екстензивних који су заступљени у првом и другом периоду са 55,6% и 66,7% код старијих од 45 година.

**Табела 15. Дистрибуција штетних навика и придружених болести код испитаника са минималним плућним променама**

| Радиолош. промене | | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | p | s |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | | |
| Минима-лне | Алкохоли-зам | не | 4 | 100.0 | 3 | 100.0 | 7 | 87.5 | | |
| | | да | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 12.5 | 0.626 | |
| | Пушење | не | 2 | 50.0 | 1 | 33.3 | 6 | 75.0 | | |
| | | да | 2 | 50.0 | 2 | 66.7 | 2 | 25.0 | 0.405 | |
| | Дијабетес | не | 4 | 100.0 | 3 | 100.0 | 5 | 62.5 | | |
| | | да | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 37.5 | 0.194 | |
| | ХОБП | не | 4 | 100.0 | 3 | 100.0 | 7 | 87.5 | | |
| | | да | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 12.5 | 0.626 | |
| | КВБ | не | 2 | 50.0 | 3 | 100.0 | 4 | 50.0 | | |
| | | да | 2 | 50.0 | 0 | 0.0 | 4 | 50.0 | 0.287 | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

**ХОБП ( хронична опструктивна болест плућа )**
**КВБ ( кардиоваскуларне болести )**

Код испитаника са почетним облицима плућне туберкулозе запажа се ниска заступљеност штетних навика и придружених болести која се није значајније разликовала током испитиваних периода.

**Табела 16. Дистрибуција штетних навика и придружених болести код испитаника са умерено раширеним плућним промена**

| Радиолош. промене | | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | p | s |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | | |
| Умерено проширене | Алкохолизам | не | 33 | 91.7 | 22 | 78.6 | 5 | 55.6 | | |
| | | да | 3 | 8.3 | 6 | 21.4 | 4 | 44.4 | 0.033 | Б |
| | Пушење | не | 26 | 72.2 | 18 | 64.3 | 4 | 44.4 | | |
| | | да | 10 | 27.8 | 10 | 35.7 | 5 | 55.6 | 0.285 | |
| | Дијабетес | не | 23 | 63.9 | 21 | 75.0 | 8 | 88.9 | | |
| | | да | 13 | 36.1 | 7 | 25.0 | 1 | 11.1 | 0.285 | |
| | ХОБП | не | 35 | 97.2 | 27 | 96.4 | 7 | 77.8 | | |
| | | да | 1 | 2.8 | 1 | 3.6 | 2 | 22.2 | 0.062 | |
| | КВБ | не | 28 | 77.8 | 20 | 71.4 | 6 | 66.7 | | |
| | | да | 8 | 22.2 | 8 | 28.6 | 3 | 33.3 | 0.736 | |

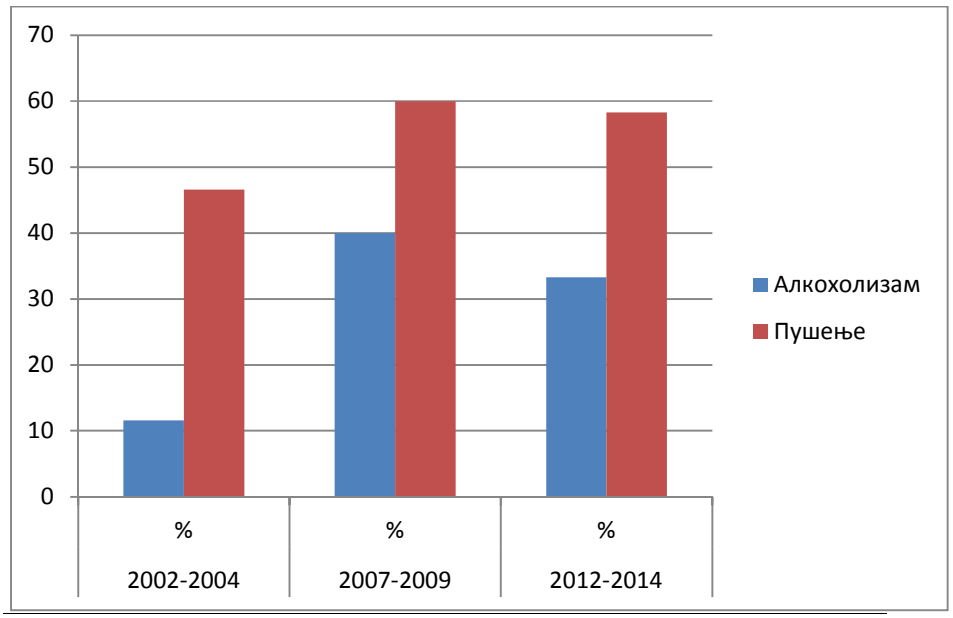
**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

**ХОБП ( хронична опструктивна болест плућа )**
**КВБ ( кардиоваскуларне болести )**

Утврђено је постојање статистички значајне разлике код умерено раширених промена у односу на присуство алкохолизма ( ¡ $^2$ =6.821; p=0.033). Разлика је статистички значајна између периода 2002.-2004. и 2012.-2014. ( ¡ $^2$ =7.15; p=0.007).

Заступљеност прекомерне конзумације алкохола код испитаника са умерено раширеном плућном туберкулозом у првом анализираном периоду је 8,3% (код 3 од њих 36) са наглим порастом од 21,4%(код 6 од њих 28) у другом и 44,4%(код 4 од њих 9) у трећем испитиваном периоду.

Навика пушења цигарета била је присутна у 55,6% болесника са умерено раширеним плућним променама у свим анализираним периодима.

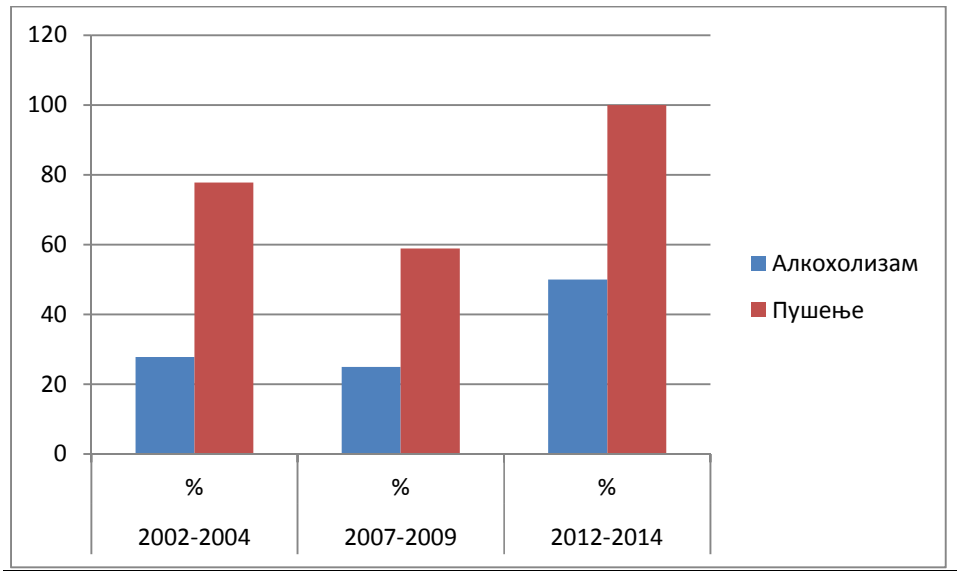



**Графикон 5.Склоност штетним навикама оболелих од веома проширених облика плућне туберкулозе**

Статистички значајна разлика код веома раширених промена је утврђена у односу на присуство алкохолизма ( ¡ $^2$ =8,144; p=0.015). Даљом анализом разлика је статистички значајна између првог и другог анализираног периода ( ¡ $^2$ =7,16; p=0.007) и првог и трећег периода ( ¡ $^2$ =3,83; p=0.05).

Са графикона 5. уочавамо да је прекомерна конзумација алкохола код испитаника са веома проширеним, кавитарним облицима плућне туберкулозе регистрована је код 8 (11,6%) у првом, 6 (40%) у другом и код 4 (33,3%) у трећем периоду са статистички значајном разликом између првог и другог и између првог и трећег периода посматрања.

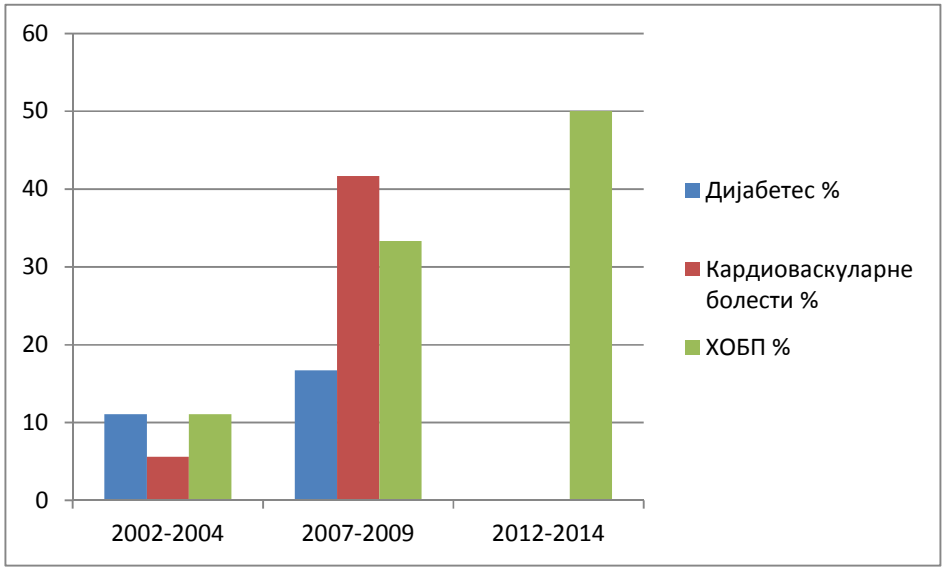
Навика пушења цигарета међу оболелим са тежим облицима плућне туберкулозе била је равномерно заступље на у сва три анализирана периода, у првом 77,8%, другом 58,3% и у трећем испитиваном периоду сви испитаници су били пушачи.(2 од 2)




**Графикон 6. Склоност штетним навикама оболелих од екстензивних облика плућне туберкулозе**

У првом периоду 5 (27,85%) од укупно 13 оболелих од екстензивне плућне туберкулозе претерано је конзумирао алкохол, у другом 3 (25%) од 9 а у трећем испитиваном периоду један (50%) од 2 испитаника.

Навика пушења цигарета заступљена је код 77,8% у првом, 58,3% у другом и у трећем анализираном периоду оба болесника са „ системом шупљина“ су пушачи.



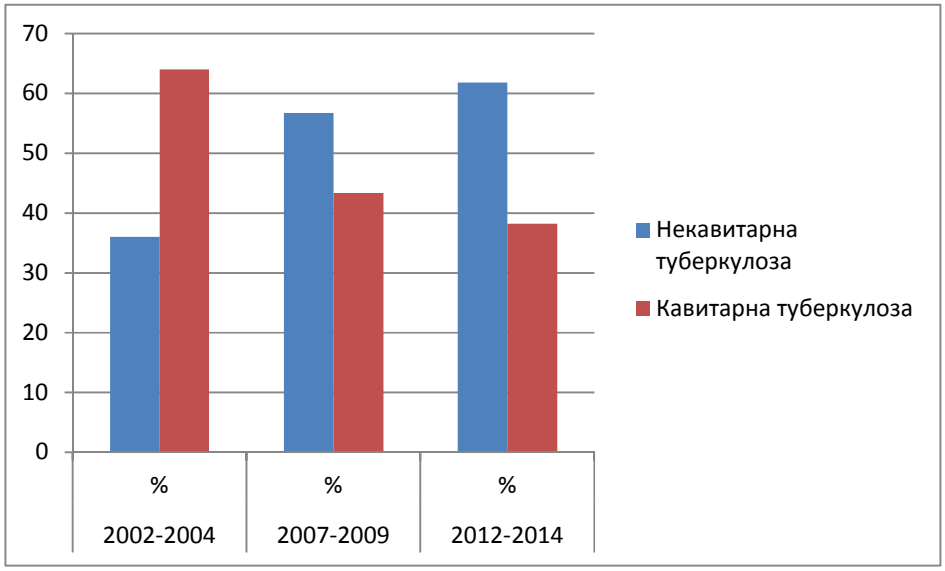

**Графикон 7. Дистрибуција коморбидитета код оболелих од екстензивних облика плућне туберкулозе**

Што се тиче екстензивних промена значајност је показало присуство кардиоваскуларних обољења ( ¡ $^2$ =6.665; p=0.036). Разлика је статистички значајна између првог и другог периода ( ¡ $^2$ =5.87; p=0.015).

У периоду 2002.-2004. код оболелих од екстензивне фтизе кардиоваскуларне болести су забележене код једног (5,6%) у другом код 5 (41,7%) од 12 и у трећем анализираном периоду код оба испитаника (100%) са „системом шупљина“.

Од хроничне опструктивне болести плућа болује 2 (11,1%) испитаника у првом,4 (33,3%) у другом и један (50%) од 2 у трећем периоду.

Дијабет као коморбитет се јавља у 11,1 и 16,7 % оболелих од екстензивне туберкулозе, у првом и другом а у трећем периоду га нема.

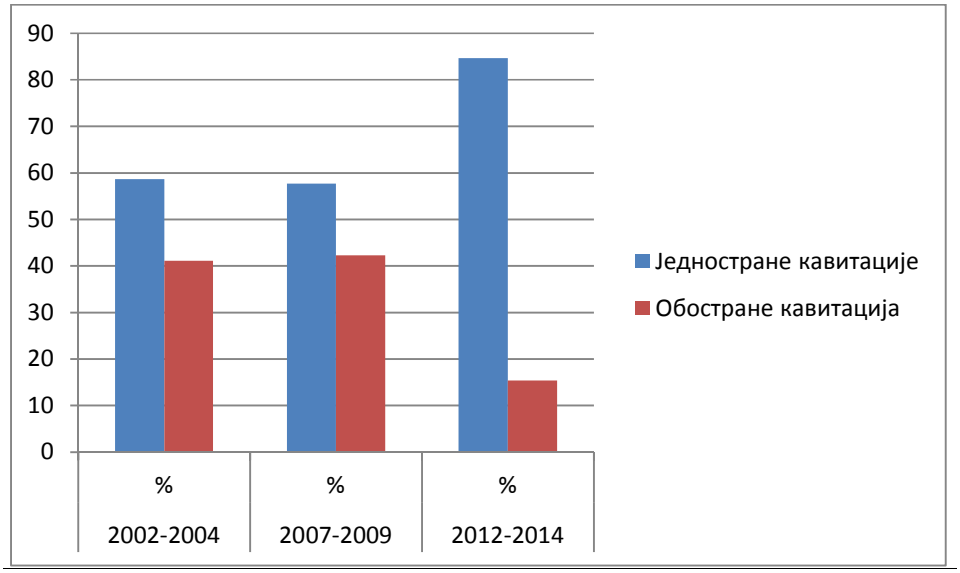



**Графикон 8. Присуство кавитација у плућима**

На графикону 8 .приказана је учесталост кавитарне туберкулозе по анализираним периодима.

Уочена је статистички значајна разлика у присуству кавитарне туберкулозе у испитиваним периодима ( ¡ $^2$ =11.568; p=0.003). Даљом анализом разлика је утврђена између првог и другог ( ¡ $^2$ =7.26; p=0.007) и другог и трећег периода ( ¡ $^2$ =7.44; p=0.006).

У периоду 2002.-2004. каверне је имало 87 оболелих т.ј. 64,0%, у периоду 2007.-2009. 26 (43,3%) док су кавитације нађене код 13 (38,2%) у периоду 2012.-2014. године са статистички значајном разликом између првог и трећег и између другог и трећег испитиваног периода.




**Графикон 9. Учесталост једностраних и обостраних кавитарних промена по анализираним периодима.**

У првом и другом анализираном периоду била је скоро подједнака заступљеност и једностраних и обостраних кавитарних промена са благом предности у корист једностраних (први- 58.6%, други-57.7%).

У трећем периоду је знатно већи проценат болесника имао једностране кавитације (84.6%) .

**Табела 17 .Локализација кавитација у плућима**

| | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | p | sig |
| | | | | | | | | | | | |
| Кавитарна тб | без каверни | 49 | 36.0 | 34 | 56.7 | 21 | 61.8 | 104 | 45.2 | | |
| | са кавернама | 87 | 64.0 | 26 | 43.3 | 13 | 38.2 | 126 | 54.8 | 11.568 | Б,Ц |
| Локализација кавитација у плућима | без каверни | 49 | 36.0 | 34 | 56.7 | 21 | 61.8 | 104 | 45.2 | | |
| | десно плућно крило | 41 | 30.1 | 5 | 8.3 | 8 | 23.5 | 54 | 23.5 | | |
| | лево плућно крило | 10 | 7.4 | 10 | 16.7 | 3 | 8.8 | 23 | 10.0 | | |
| | обостране кавитације | 36 | 26.5 | 11 | 18.3 | 2 | 5.9 | 49 | 21.3 | 24.190 | А,Б,Ц |

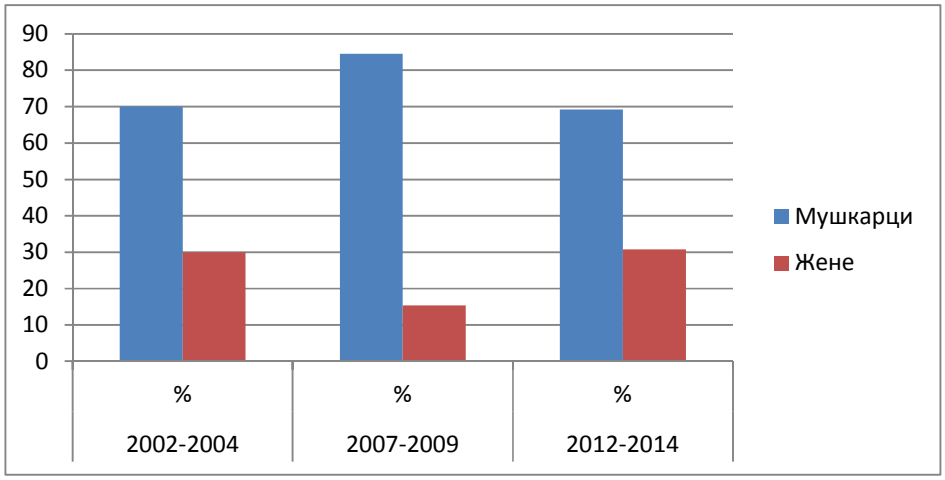
**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

Уочена је статистички значајна разлика у присуству кавитарне туберкулозе у испитиваним периодима ( ¡ $^2$ =11.568; p=0.003). Даљом анализом разлика је утврђена између првог и другог ( ¡ $^2$ =7.26; p=0.007) и другог и трећег периода ( ¡ $^2$ =7.44; p=0.006).

Статистичку значајност је показала и локализација кавитација у плућима ( ¡ $^2$ =24.190; p<0,001). Статистички значајна разлика је утврђена између првог и другог ( ¡ $^2$ =17.32; p<0,001), првог и трећег ( ¡ $^2$ =10.02; p=0,018) као и другог и трећег периода ( ¡ $^2$ =7.12; p=0.06).

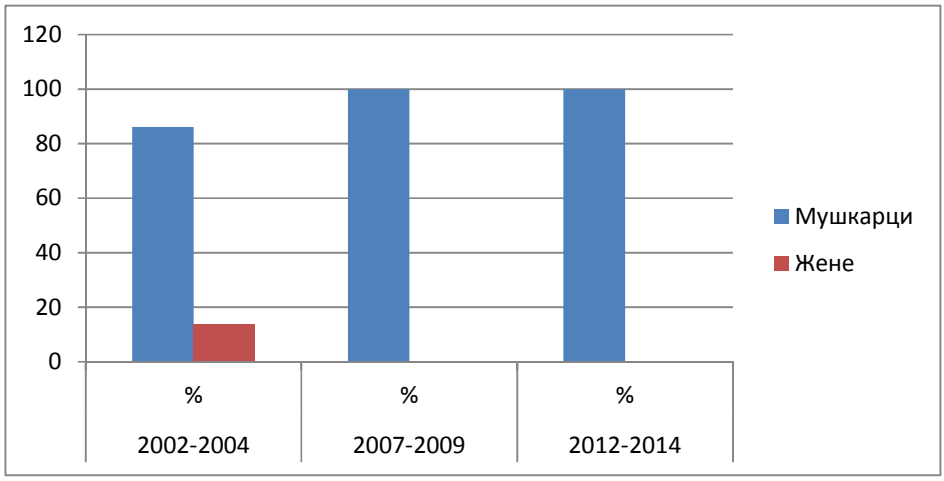
Из табеле 17 уочавамо да највећи број оболелих од кавитарне туберкулозе са једностраним кавитацијама, има кавитарне промене у десном плућном крилу

У првом периоду код 41 испитаника (од 51 са једностраним кавитацијама), (80,3%), и у трећем код 8 од 11 (72,7%), каверне су у десном плућном крилу док су у периоду 2007.-2009. година једностране каверне превасходно левостране, код 10 од 15 (66,7%) испитаника са једностраним кавитацијама.




**Графикон 10 Дистрибуција кавитарне туберкулозе по полу**

На графикону 10 приказана је заступљеност кавитарне фтизе по половима.У сва три анализирана периода доминирају мушкарци, 70% у првом 84,6% у другом и 69,2% у трећем периоду.




**Графикон 11. Дистрибуција обостраних кавитација по полу**

Са графикона 11 уочавамо да се обостране кавитације налазе превасходно код оболелих мушког пола.

Обостране кавитације има у првом периоду 86,1% мушкараца и 13,9% жена, у другом и трећем анализираном периоду нема обостраних кавитација код жена.

**Табела 18. Десностране кавитације у односу на факторе ризика и придружене болести**

| Локализа-ција каверни | | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | p | s |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | | |
| Десно-стране | Алкохолизам | не | 36 | 87,8 | 3 | 60.0 | 5 | 62.5 | | |
| | | да | 5 | 12,2 | 2 | 40.0 | 3 | 37.5 | 0.104 | |
| | Пушење | не | 25 | 61.0 | 2 | 60.0 | 5 | 62.5 | | |
| | | да | 16 | 39.0 | 3 | 40.0 | 3 | 37.5 | 0.653 | |
| | Дијабетес | не | 37 | 90.2 | 5 | 100.0 | 8 | 100.0 | | |
| | | да | 4 | 9.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0.504 | |
| | ХОБП | не | 36 | 87.8 | 4 | 80.0 | 7 | 87.5 | | |
| | | да | 5 | 12.2 | 1 | 20.0 | 1 | 12.5 | 0.886 | |
| | КВБ | не | 37 | 90.2 | 4 | 80.0 | 8 | 100.0 | | |
| | | да | 4 | 9.8 | 1 | 20.0 | 0 | 0.0 | 0.469 | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

**ХОБП ( хронична опструктивна болест плућа )**
**КВБ ( кардиоваскуларне болести )**

Није утврђена статистички значајна разлика код десностраних каверни у односу на штетне навике и придружене болести у анализираним периодима

Типичну локализацију каверни, т.ј. деснострану, има највећи број оболелих са штетним навикама, 40,0% алкохоличара у другом и 37,5% у трећем, као и 39,0;40,0; и 37,5% пушача.

Запажа се ниска заступљеност типичне локализације кавитација код коморбитета посебно дијабета, где од укупно 47 дијабетичара у сва три анализирана периода, само њих 4 (9,8%) у првом анализираном периоду има десностране кавитације.

**Табела 19. Левостране кавитације у односу на факторе ризика и придружене болести**

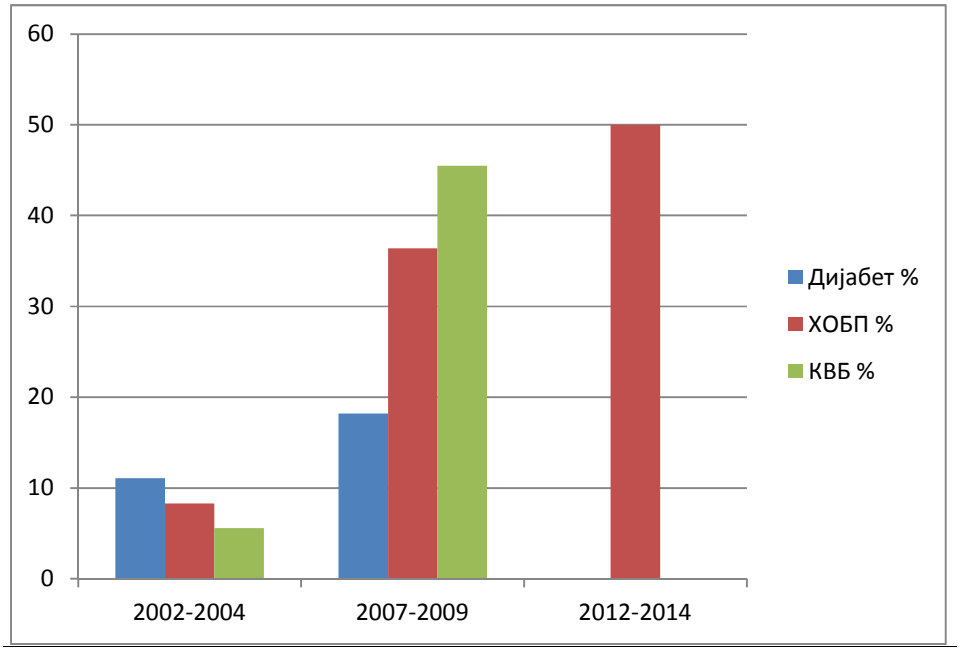
| Локализа-ција каверни | | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | p | s |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | | |
| Лево-стране | Алкохолизам | не | 9 | 90.0 | 7 | 70.0 | 3 | 100.0 | | |
| | | да | 1 | 10.0 | 3 | 30.0 | 0 | 0.0 | 0.347 | |
| | Пушење | не | 7 | 70.0 | 4 | 40.0 | 0 | 0.0 | | |
| | | да | 3 | 30.0 | 6 | 60.0 | 3 | 100.0 | 0.083 | |
| | Дијабетес | не | 8 | 80.0 | 8 | 80.0 | 3 | 100.0 | | |
| | | да | 2 | 20.0 | 2 | 20.0 | 0 | 0.0 | 0.695 | |
| | ХОБП | не | 9 | 90.0 | 10 | 100.0 | 2 | 66.7 | | |
| | | да | 1 | 10.0 | 0 | 0.0 | 1 | 33.3 | 0.195 | |
| | КВБ | не | 8 | 80.0 | 6 | 60.0 | 2 | 66.7 | | |
| | | да | 2 | 20.0 | 4 | 40.0 | 1 | 33.3 | 0.619 | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

**ХОБП ( хронична опструктивна болест плућа )**
**КВБ ( кардиоваскуларне болести )**

Није утврђена статистички значајна разлика код атипичних, левостаних локализација каверни у односу на штетне навике и придружене болести у анализираним периодима

Левостране кавитације нађене су код 20% дијабетичара у првом и другом периоду у трећем их нема, код 20-40% са придруженим КВБ, као и код 10-33% оболелих од ХОБП док 30-60% испитаника са левостраним кавитацијама пуши а 10-30% конзумира алкохол.




**Графикон 12. Обостране кавитације код оболелих од плућне туберкулозе са придруженим болестима**

На графикону 12 су приказане придружене болести код оболелих од тешких облика кавитарне туберкулозе са обостраним кавитацијама. Утврђено је постојање статистички значајне разлике код обострано локализованих плућних каверни у односу на присуство ХОБП ( ¡ $^2$ =6.577; p=0.037) и КВБ ( ¡ $^2$ =11.301; p=0.004). Код ХОБП разлика је статистички значајна између првог и другог анализираног периода ( ¡ $^2$ =5.22; p=0.022), као и код КВБ између првог и другог периода ( ¡ $^2$ =10.58; p=0.001).

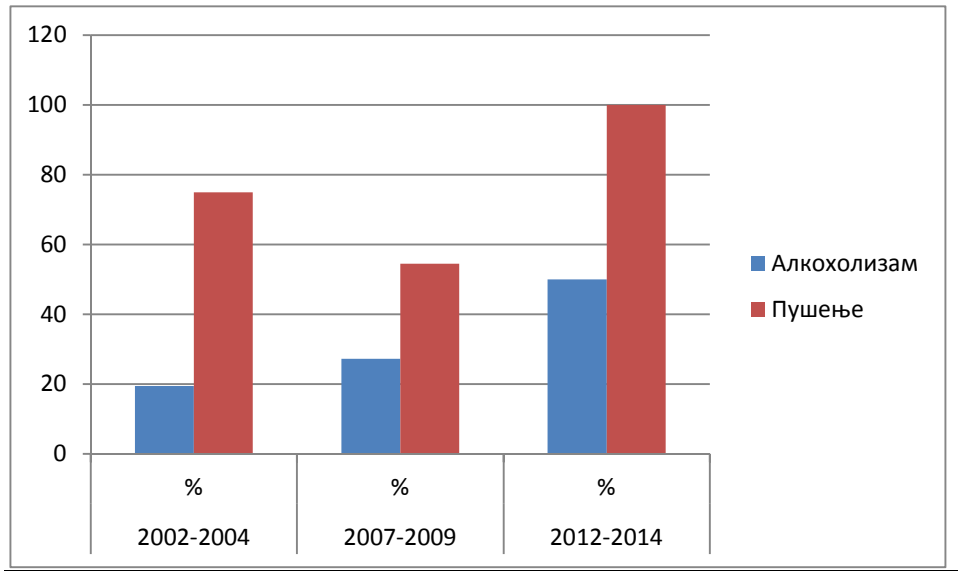
Знатно већи проценат болесника у другом у односу на први период има ХОБП ( ¡ $^2$ =5.22; p=0.022), као и КВБ ( ¡ $^2$ =10.58; p=0.001).

Обостране кавитације су нађене код 4 од 32 дијабетичара (11%) у првом и код 2 од 9 (18,2%) у другом испитиваном периоду, у трећем међу дијабетичарима нису регистроване обостране кавитације.

Обостране кавитације у првом периоду има само 3 од 36 (8,3%) оболелих са придруженом хроничном опструктивном болешћу плућа са статистички значајним порастом

у другом анализираном периоду током кога су обостране кавитације присутне код 4 од 11,( 36,4%) и код једног од два (50%) у трећем испитиваном периоду

Статистичку значајност показало је и присуство кардиоваскуларних болести код оболелих са обостраном кавитетима од првог, код 2 од 36 (5,6%) до другог где је код 5 од 11 (45,5%) са придруженим КВБ (3 хипертензије и 2 кардиомиопатије) уочено присуство обостраних кавитација. У трећем периоду код болесника са обостраним кавитацијама нема придружених КВБ.




**Графикон 13. Присуство обостраних кавитација код оболелих који претерано конзумирају алкохол и пуше цигарете**

На графикону 13 приказана је учесталост штетних навика код оболелих од тешких облика плућне туберкулозе са обостраним кавитацијама.

Седморо од 36. (19,4%), оболелих са обостраним кавитацијама конзумира алкохол у првом, 3 од 11 (27,3%) у другом а у трећем један од два (50,0%). док 75,0% у првом, 54,5% у другом и оба болесника са обостраним кавитацијама, у трећем периоду пуши.

**Табела 20. Предиктори обољевања од тежих, кавитарних облика плућне туберкулозе (Униваријантни логистички модел) у првом испитиваном периоду (2002.-2004.)**

| | | OR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|---|
| **Пол** | **[м]** | | | |
| | **ж** | **0.320** | **0.149-0.688** | **0.004** |
| **Пушење** | **[не]** | | | |
| | **да** | **2.805** | **1.326-5.933** | **0.007** |
| **Број цигарета** | **<19** | | | |
| | **20+** | **2.706** | **1.265-5.792** | **0.010** |
| **Алкохол** | **[не]** | | | |
| | **да** | **2.694** | **0.728-9.965** | **0.138** |
| **ХОБП** | **[не]** | | | |
| | **да** | **5.538** | **0.680-45.094** | **0.120** |
| **Дијабет** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.244** | **0.101-0.591** | **0.002** |
| **КВБ** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.280** | **0.107-0.736** | **0.010** |
| **Занимање** | **Остало** | | | |
| | **радник** | **8.274** | **2.884-26.391** | **<0.0001** |
| | | | | |
| | | | | |

**[]-референтна категорија**
**ХОБП ( хронична опструктивна болест плућа )**
**КВБ ( кардиоваскуларне болести )**

У првом испитиваном периоду анализирали смо предикторе обољевања од тежих, кавитарних облика плућне туберкулозе (табела 20). Из табеле се види да је пушење један од фактора ризика за појаву каверни (OR=2.805; 95%CI=1.326-5.933; p=0.007).

Анализирајући и број попушених цигарета, уочавамо да испитаници који спадају у групу тешких пушача (преко 20 цигарета на дан) имају повећан ризик за обољевање од кавитарних облика плућне туберкулозе. (OR=2.706; 95%CI=1.265-5.792; p=0.010).

Уочавамо да је и занимање радник још један фактор ризика за настанак каверни, повећавајући вероватноћу више од 8 пута (OR=8.274; 95%CI=2.884-26.391; p<0.0001).

Као статистички сигнификантни протективни фактори за настанак каверни издвојили су се женски пол (OR=0.320; 95%CI=0.149-0.688; p=0.004), дијабет (OR=0.244; 95%CI=0.101-0.591; p=0.002), и присуство кардиоваскуларних болести (OR=0.280; 95%CI=0.107-0.736; p=0.010).

**Табела 21. Предиктори обољевања од кавитарних облика плућне туберкулозе (Униваријантни логистички модел) у другом испитиваном периоду (2007.-2009.)**

| | | OR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|---|
| **Пол** | **[м]** | | | |
| | **ж** | **0.294** | **0.082-1.046** | **0.059** |
| **Пушење** | **[не]** | | | |
| | **да** | **2.203** | **1.778-6.239** | **0.002** |
| **Број цигарета** | **<19** | | | |
| | **20+** | **2.476** | **1.600-9.300** | **0.04** |
| **Алкохол** | **[не]** | | | |
| | **да** | **1.714** | **0.528-5.561** | **0.369** |
| **ХОБП** | **[не]** | | | |
| | **да** | **7.857** | **0.857-72.029** | **0.068** |
| **Дијабет** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.701** | **0.182-2.709** | **0.607** |
| **КВБ** | **[не]** | | | |
| | **да** | **2.031** | **0,663-6.219** | **0.215** |
| **Занимање** | **Остало** | | | |
| | **радник** | **1.055** | **0.253-4.393** | **0.942** |

**[]-референтна категорија**
**ХОБП ( хронична опструктивна болест плућа )**
**КВБ ( кардиоваскуларне болести )**

Посматрајући предикторе појаве каверни у другом испитиваном периоду (табела 21), као фактори ризика се издвајају :

пушење (OR=2.203;95%CI=1.778-6.239; p=0.002) и

број попушених цигарета (OR=2.476;95%CI=1.600-9.300; p=0.04).

**Табела 22. Предиктори обољевања од кавитарних облика плућне туберкулозе (Униваријантни логистички модел) у трећем испитиваном периоду (2012.-2014.)**

| | | OR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|---|
| **Пол** | **[м]** | | | |
| | **ж** | **0.593** | **0.138-2.554** | **0.483** |
| **Пушење** | **[не]** | | | |
| | **да** | **2.600** | **1.788-10.786** | **0.001** |
| **Број цигарета** | **<19** | | | |
| | **20+** | **2.111** | **0.342-3.762** | **0.257** |
| **Алкохол** | **[не]** | | | |
| | **да** | **1.659** | **1.245-5.035** | **0.004** |
| **ХОБП** | **[не]** | | | |
| | **да** | **1.275** | **0.236-6.899** | **0.778** |
| **Дијабет** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.437** | **0.150-3.190** | **0.405** |
| **КВБ** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.135** | **0.0015-1.249** | **0.078** |
| **Занимање** | **Остало** | | | |
| | **радник** | **1.800** | **0.304-10.664** | **0.517** |

**[]-референтна категорија**
**ХОБП ( хронична опструктивна болест плућа**
**КВБ ( кардиоваскуларне болести )**

У трећем испитиваном периоду (табела 22), као статистички сигнификантни фактори ризика се издвајају :

пушење (OR=2.600; 95%CI=1.788-10.786; p=0.001) и

алкохолизам (OR=1.659; 95%CI=1.245-5.035; p=0.004).

**Табела 23. BMI индекс болесника на пријему према радиолошкој проширености плућних промена и присуству кавитација**

| Радиолошке промене | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\overline{X}$ | SD | $\overline{X}$ | SD | $\overline{X}$ | SD | |
| Минималне промене | 19.45 | 1.52 | 19.23 | 1.34 | 21.06 | 1.59 | 0.147 |
| Умерено проширене промене | 20.19 | 2.59 | 20.61 | 1.61 | 21.23 | 1.54 | 0.377 |
| Веома проширене промене | 20.72 | 2.39 | 20.42 | 1.94 | 20.34 | 1.56 | 0.828 |
| Екстензивне | 21.19 | 2.57 | 20.31 | 2.05 | 22.70 | 1.27 | 0.351 |
| Кавитарна туберкулоза | | | | | | | |
| Једностранa | 20.83 | 2.65 | 20.68 | 1.68 | 20.54 | 1.48 | 0.875 |
| Обострана | 20.80 | 2.11 | 20.26 | 2.14 | 22.70 | 1.27 | 0.348 |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

Није уочена статистички значајна разлика у вредностима BMI у анализираним периодима. (Табела 23.)

**4. 5.** ***Лабораторијска дијагностика туберкулозе***

**Табела 24. Начини дијагностификовања обољења**

| | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | p | sig |
| | | | | | | | | | | | |
| **Микроскопски налаз** | **није рађен** | **3** | **2.2** | **0** | **0.0** | **0** | **0.0** | **3** | **1.3** | | |
| | **позитиван** | **62** | **45.6** | **46** | **76.7** | **21** | **61.8** | **129** | **56.1** | | |
| | **негативан** | **71** | **52.2** | **14** | **23.3** | **13** | **38.2** | **98** | **42.6** | **0.001** | **А** |
| **Налаз културе** | **није рађен** | **4** | **2.9** | **0** | **0.0** | **0** | **0.0** | **4** | **1.7** | | |
| | **позитиван** | **83** | **61.0** | **40** | **66.7** | **20** | **58.8** | **143** | **62.2** | | |
| | **негативан** | **49** | **36.0** | **20** | **33.3** | **14** | **41.2** | **83** | **36.1** | **0.490** | |
| **Дијагноза постављена пх налазом** | **не** | **132** | **97.1** | **55** | **91.7** | **31** | **91.2** | **218** | **94.8** | | |
| | **да** | **4** | **2.9** | **5** | **8.3** | **3** | **8.8** | **12** | **5.2** | **0.232** | |
| **Дијагноза постављена клинички и радиолошки** | **не** | **116** | **85.3** | **54** | **90.0** | **27** | **79.4** | **197** | **85.7** | | |
| | **да** | **20** | **14.7** | **6** | **10.0** | **7** | **20.6** | **33** | **14.3** | **0.365** | |

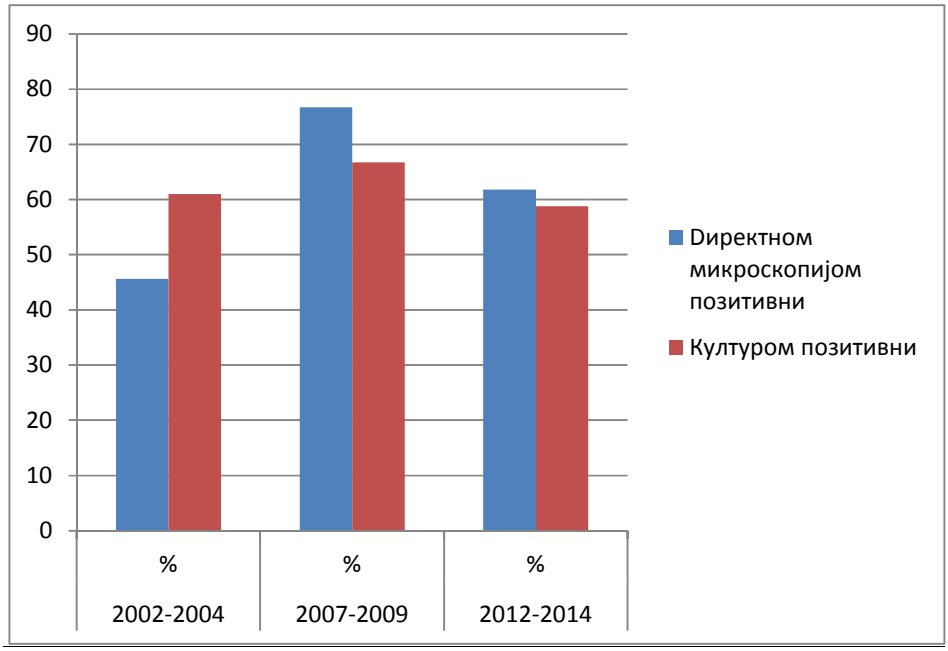
**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

У табели 24. су приказани начини дијагностиковања обољења у анализираним периодима.

Утврђено је постојање статистички значајне разлике приликом постављања дијагнозе микроскопским налазом ( ¡ $^2$ =17.797; p=0.001).

Даљом анализом је утврђено да значајност постоји између првог и другог анализираног периода ( ¡ $^2$ =16.62; p=0.0002).

Из табеле 30 уочавамо да су директном бацилоскопијом ступума бацили нађени код 62 (45,6%) од 133 узетих болесничких узорака у првом, 46 (76,7%) од 60 у другом а у трећем испитиваном периоду, број директно микроскопијом позитивних био је 21 (61,8%) од 34 испитаника.




**Графикон 14. Однос директном бацилоскопијом и културом позитивних**

На графикону 14 приказан је проценат дефинитивно културом потврђене туберкулозе у односу на директно бацилоскопски, иницијално виђене бациле туберкулозе.

У периоду 2002.-2004. година код 62 (45,6%) од 133 туберкулозна случаја иницијално су виђени, директном бацилоскопијом бацили а културом дефинитивно је доказан узрочник код 83 ( 61%) оболела.

У периоду 2007.-2009. година, 46 (76,7%) од 60 оболелих, су иницијално бациларни а културом позитивни њих 40 (66,7%).

У периоду 2012.-2014. година, у 21 (61,8%) од 34 болесничких узорака виђени су бацили а културом дефинитивно доказани у 20 (58,8%).

Патохистолошким прегледом болесничких материјала, до дијагнозе је дошло 4 (2,9%) у првом, 5 (8,3%) у другом и 3 (8,8%) оболелих у трећем испитиваном периоду.

Клинички и радиолошки је дијагностификовано 20 (14,7%) болесника у првом, 6 (10 %) у другом и 7 (20,6%) оболелих у трећем анализираном периоду.

**Табела 25. Дистрибуција микроскопских налаза према радиолошкој проширености плућних промена**

| Радиолошке промене | Микроскопски налаз | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | p | sig |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | | |
| Минималне | Позитиван | 1 | 25.0 | 2 | 66.7 | 3 | 37.5 | | |
| | Негативан | 3 | 75.0 | 1 | 33.3 | 5 | 62.5 | | |
| | Укупно | 4 | 100.0 | 3 | 100.0 | 8 | 100.0 | 0.526 | |
| Умерено проширене | Позитиван | 9 | 25.0 | 20 | 71.4 | 5 | 55.6 | | |
| | Негативан | 27 | 75.0 | 8 | 28.6 | 4 | 44.4 | | |
| | Укупно | 36 | 100.0 | 28 | 100.0 | 9 | 100.0 | 0.001 | А |
| Веома проширене | Позитиван | 42 | 60.9 | 12 | 80.0 | 10 | 83.3 | | |
| | Негативан | 27 | 39.1 | 3 | 20.0 | 2 | 16.7 | | |
| | Укупно | 69 | 100.0 | 15 | 100.0 | 12 | 100.0 | 0.292 | |
| Екстензивне | Позитиван | 12 | 66.7 | 12 | 100.0 | 2 | 100.0 | | |
| | Негативан | 6 | 3.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | |
| | Укупно | 18 | 100.0 | 12 | 100.0 | 2 | 100.0 | 0.057 | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у микроскопском налазу код умерено проширених радиолошких промена ( ¡ $^2$ =13.977; p=0.001) у анализираним периодима.

Даљом анализом је утврђено да код умерено проширених промена постоји значајна разлика између периода 2002.-2004. и периода 2007.-2009. ( ¡ $^2$ =13.70; p=0.0002).

Из табеле 25. уочавамо да се почетни облици туберкулозе (минималне промене) дијагностификују директном бацилоскопијом спутума у првом периоду код једног (25%) од 4 оболелих, другом код двоје (66,7%) од 3, а у трећем испитиваном периоду код 3 (37,5%) од 8 болесника.

Директном бацилоскопијом спутума бацили су нађени код 9 (25,0 %) од 36, у првом, код 20 (71,4%) од 28 у другом и код 5 (55,6%) од 9 оболелих са већим лобарним инфилтратима без кавитација у трећем анализираном периоду. Постоји значајна разлика између периода 2002.-2004. и периода 2007.-2009. ( ¡ $^2$ =13.70; p=0.0002).

Иницијалну бациларност спутума имало је 60,9% оболелих са тежим,кавитарним облицима туберкулозе у првом, 80,0% у другом и 83,3% у трећем испитиваном периоду.

Што се тиче учесталост постављања дефинитивне дијагнозе култивацијом дијагноза туберкулозе култивацијом спутума на подлогама постављена је код 83 (61%)од 132 оболела у периоду 2002.-2004. година, 40 (66,7%) од 60 у периоду 2007.-2009. и број култура позитивних у периоду 2012.-2014. био је код 20 (58,8%) од 34 засејаних и није показивала статистичку значајност по анализираним периодима.

Оболели од екстензивних облика плућне туберкулозе микроскопијом позитивних у првом периоду је 12 (66,7%) од 18. а у другом и трећем периоду сви оболели са системом шупљина (12 у другом и 2 у трећем) су директном бацилоскопијом позитивни.

**Табела 26. Дистрибуција микроскопских налаза према присуству кавитација**

| Кавитације у плућима | Микроскопски налаз | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | p | sig |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | | |
| Без каверни | Позитиван | 11 | 22.4 | 23 | 67.6 | 10 | 47.6 | | |
| | Негативан | 38 | 77.6 | 11 | 32.4 | 11 | 52.4 | | |
| | Укупно | 49 | 100.0 | 34 | 100.0 | 21 | 100.0 | 0.001 | А,Б |
| Једностране каверне | Позитиван | 32 | 62.7 | 12 | 80.0 | 9 | 81.8 | | |
| | Негативан | 19 | 37.3 | 3 | 20.0 | 2 | 18.2 | | |
| | Укупно | 51 | 100.0 | 15 | 100.0 | 11 | 100.0 | 0.396 | |
| Обостране каверне | Позитиван | 22 | 61.1 | 11 | 100. | 2 | 100.0 | | |
| | Негативан | 14 | 38.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | |
| | Укупно | 36 | 100.0 | 11 | 100.0 | 2 | 100.0 | 0.029 | А |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у микроскопском налазу код одсуства каверни ( ¡ $^2$ =19.442; p=0.001) и присуства обостраних каверни ( ¡ $^2$ =7.078; p=0.029) у анализираним периодима.

Код микроскопских налаза без каверни разлика је била значајна између првог и другог периода ( ¡ $^2$ =16.96; p<0.001) и првог и трећег периода ( ¡ $^2$ =4.43; p=0.03).

Дистрибуција микроскопског налаза код некавитарне туберкулозе значајно се статистички разликовала по испитиваним периодима. У првом периоду 2002.-2004. само је код 11 (22,4%) од 49 испитаника са некавитарном тб, директном бацилоскопијом дијагностификовано обољење, у периоду 2007.-2009. тај проценат је далеко већи, (67.6%) т.ј. код 23 од 34 а у трећем код 46,7% су микроскопијом нађени бацили.

Код обостраних каверни значајна разлика у микроскопском налазу је уочена између првог и другог периода ( ¡ $^2$ =6.09; p=0.01).

Код обостраних кавитација, запажа се сигнитификантни пораст иницијално бациларних од првог, где је 22 (61,1%) од 36 према другом и трећем периоду у којима су код свих оболелих са обостраним кавитацијама, директном бацилоскопијом нађени бацили.

Код једностаних каверни број директном бацилоскопијом позитивних је уједначен по анализираним периодима (62,7 ; 80,0; 81,8%)

**Табела 27. Допунске дијагностичке процедуре**

| | | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | p | sig |
| **Mgit++, PCR,Gen probe** | **није рађено** | **136** | **100.0** | **54** | **90.0** | **32** | **94.1** | **222** | **96.5** | | |
| | **рађено** | **0** | **0.0** | **6** | **10.0** | **2** | **5.9** | **8** | **3.5** | **0.001** | **А, Б** |
| **MSCT** | **није рађено** | **135** | **99.3** | **49** | **81.7** | **27** | **79.4** | **211** | **91.7** | | |
| | **рађено** | **1** | **0.7** | **11** | **18.3** | **7** | **20.6** | **19** | **8.3** | **<0.001** | **А, Б** |
| **Бронхоскопија** | **није рађено** | **135** | **99.3** | **53** | **88.3** | **29** | **85.3** | **217** | **94.3** | | |
| | **позитивна** | **1** | **0.7** | **6** | **10.0** | **5** | **14.7** | **12** | **5.2** | | |
| | **негативна** | **0** | **0.0** | **1** | **1.7** | **0** | **0.0** | **1** | **0.4** | **0.002** | **А** |
| **Бронхоаспирац-ија** | **није рађена** | **135** | **99.3** | **53** | **88.3** | **29** | **85.3** | **217** | **94.3** | | |
| | **позитивна** | **1** | **0.7** | **5** | **8.3** | **3** | **8.8** | **9** | **3.9** | | |
| | **негативна** | **0** | **0.0** | **2** | **3.3** | **2** | **5.9** | **4** | **1.7** | **0.003** | **А,Ц** |
| **Пункција** | **није рађена** | **133** | **97.8** | **58** | **96.7** | **32** | **94.1** | **223** | **97.0** | | |
| | **позитивна** | **1** | **0.7** | **1** | **1.7** | **2** | **5.9** | **4** | **1.7** | | |
| | **негативна** | **2** | **1.5** | **1** | **1.7** | **0** | **0.0** | **3** | **1.3** | **0.318** | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

У табели 27. су приказани резултати допунских дијагностичких процедура.

Посматрајући добијене резултате статистичку значајност су показале следеће процедуре: MSCT, PCR и Gen probe, ( ¡ $^2$ =13.088; p=0.001), MSCT ( ¡ $^2$ =25.013; p<0.001), бронхоскопија ( ¡ $^2$ =17.441; p=0.002) и бронхоаспирација ( ¡ $^2$ =16.073; p=0.003).

Резултати MSCT, PCR и Gen проба су се значајно разликовали у првом и другом ( ¡ $^2$ =14.03; p=0.0001) као и у првом и трећем анализираном периоду ( ¡ $^2$ =8.10; p=0.004).

Резултати MSCT -а су показали значајност разлике у периоду 2002.-2004. и 2007.-2009. године ( ¡ $^2$ =12.79; p=0.001) и у периоду 2002.-2004. и 2012.-2014. ( ¡ $^2$ =23.91; p<0.001).

Резултати бронхоскопије су се значајно разликовали у првом и другом испитиваном периоду ( ¡ $^2$ =22.43; p<0.001).

Резултати бронхоаспирације су показали значајност разлике у првом и другом испитиваном периоду ( ¡ $^2$ =12.79; p=0.001), као и у првом и трећем периоду ( ¡ $^2$ =16.11; p=0.0003),

**Табела 28. Туберкулозни случајеви по претходном лечењу**

| | **2002.-2004.** | | **2007.-2009.** | | **2012.-2014.** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| **Новооткривени** | **118** | **86.8** | **48** | **80.0** | **34** | **100.0** |
| **Рецидиви** | **17** | **12.5** | **5** | **8.3** | **0** | **0.0** |
| **Лечени након неуспеха** | **0** | **0.0** | **5** | **8.3** | **0** | **0.0** |
| **Лечени после прекида** | **1** | **0.7** | **2** | **3.3** | **0** | **0.0** |
| **Друга поновна лечења** | **0** | **0.0** | **0** | **0.0** | **0** | **0.0** |

У табели 28 је приказана дистрибуција туберкулозних случајева према предходном лечењу.

Највећи проценат болесника у сва три периода припада групи новооткривених случајева, с тим што се у трећем периоду сви болесници (100%) по први пут лече од туберкулозе.

Рецидиви су регистровани у првом (12,5%) и другом периоду (8,3%). Лечени после прекида терапије су такође регистровани у првом (0,7%) и другом анализираном периоду (3,3%).

Само је у другом периоду 5 болесника (8,3%) лечено након неуспеха. Ни у једном од периода није било болесника категорисаних као друга поновна лечења.

**4. 6.** ***Неспецифични серумски маркери системске инфламације у плућној туберкулози***

**Табела 29. Иницијалне вредности неспецифичних серумских маркера системске инфламације код почетне и умерено проширене плућне туберкулозе**

| **Радиолошка раширеност плућних промена** | **Маркери инфламације** | **2002.-2004.** | | **2007.-2009.** | | **2012.-2014.** | | $¡^{2}_{KW}$ **/Ф†** | **p** | **sig** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $\overline{X}$ | **SD** | $\overline{X}$ | **SD** | $\overline{X}$ | **SD** | | | |
| **Минималне** | **СЕ** | **54.25$^{Е,Ф}$** | **10.3** | **44.0$^{Ф}$** | **26.0** | **52.0$^{Е}$** | **11.37** | **0.459†** | **0.643** | |
| | **Ле** | **7.82$^{Е}$** | **1.06** | **9.10** | **2.40** | **8.15$^{Е,Ф}$** | **0.88** | **0.875в** | **0.442** | |
| | **Фибриноген** | **5.22 $^{Е,Ф}$** | **0.43** | **5.43 $^{Е,Ф}$** | **0.92** | **5.44$^{Д, Е,Ф}$** | **0.23** | **0.326†** | **0.539** | |
| | **CRP** | **10.57 $^{Е,Ф}$** | **1.27** | **18.50 $^{Е,Ф}$** | **10.14** | **13.23$^{Д,Е,Ф}$** | **1.91** | **6.593** | **0.037** | **А,Б** |
| **Умерено проширене** | **СЕ** | **73.72** | **24.13** | **61.93$^{Х}$** | **22.54** | **75.0** | **30.7** | **4.243** | **0.120** | |
| | **Ле** | **8.76$^{Г}$** | **1.45** | **8.68** | **1.43** | **8.42$^{Г,Х}$** | **1.10** | **0.213†** | **0.809** | |
| | **Фибриноген** | **5.96 $^{Г,Х}$** | **0.94** | **6.39 $^{Г,Х,}$** | **0.96** | **6.31 $^{Д,Г,Х}$** | **0.68** | **5.548** | **0.062** | |
| | **CRP** | **16.60 $^{Г,Х}$** | **10.04** | **19.34 $^{Г,Х,}$** | **8.27** | **16.81 $^{Д,Г,Х}$** | **4.03** | **5.812** | **0.055** | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014), Д (минималне вс умерено проширене), Е (минималне вс веома проширене), Ф (минималне вс екстензивне), Г (умерено проширене вс веома проширене), Х (умерено проширене вс екстензивне), И (веома проширене вс екстензивне); Поређење вршено Kruskal Walis-овим трестом код варијабли где нема нормалног распореда и ANOVA тестом где је распоред нормалан**

У табели 29 приказане су средње вредности и стандардне девијације, иницијалних вредности неспецифичних серумских маркера системске инфламације код почетне и умерено проширене плућне туберкулозе.

Утврђено је да се CRP код минималних промена ($¡^{2}_{kw}$=6.593; p=0.037), значајно разликује по анализираним периодима.

CRP је код минималних промена био значајно нижи у првом ($\overline{X}$ =10.57; SD=1.27) у односу на CRP у другом ($\overline{X}$ =18.50; SD=10.14: 3=-2.121; p=0.034) и трећем периоду ($\overline{X}$ =13.23; SD=1.91: Z=-0.716; p=0.027).

**Табела 30. Иницијалне вредности неспецифичних серумских маркера системске инфламације код веома проширених и екстензивних облика плућне туберкулозе**

| Радиолошка-раширеност плућних промена | Маркери инфламације | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | $¡^{2}_{KW}$ /Ф† | p | sig |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $\overline{X}$ | SD | $\overline{X}$ | SD | $\overline{X}$ | SD | | | |
| Веома проширене | СЕ | 85.97$^{Е}$ | 20.55 | 68.47$^{И}$ | 21.31 | 87.17$^{Е,}$ | 8.01 | 4.370† | 0.015 | А,Ц |
| | Ле | 9.58$^{Е,Г}$ | 1.40 | 9.46 | 1.18 | 11.41$^{Е.Г}$ | 1.77 | 12.051 | 0.002 | Б,Ц |
| | Фибриноген | 8.65$^{Е,Г,И}$ | 1.45 | 8.80 $^{Е,Г,И}$ | 0.94 | 9.33$^{Е,Г}$ | 2.13 | 1.062† | 0.350 | |
| | CRP | 58.82 $^{Е,Г,И}$ | 18.29 | 59.07 $^{Е,Г.И}$ | 20.18 | 63.85 $^{Е,Г}$ | 23.92 | 0.281† | 0.756 | |
| Екстензивне | СЕ | 101.11$^{Ф}$ | 19.32 | 93.83$^{Ф,Х,}$ $^{И}$ | 21.99 | 84.50 | 21.92 | 0.875† | 0.428 | |
| | Ле | 9.75 | 2.55 | 9.36 | 1.97 | 12.90$^{Ф,Х}$ | 0.14 | 4.873 | 0.087 | |
| | Фибриноген | 12.53$^{Ф,Х,}$ $^{И}$ | 2.92 | 11.17$^{Ф,Х,}$ $^{И}$ | 3.26 | 12.10$^{Ф,Х}$ | 1.41 | 0.056 | 0.973 | |
| | CRP | 101.83$^{Ф,}$ $^{Х,И}$ | 20.44 | 108.41$^{Ф,Х}$ $^{,И}$ | 15.8 | 112.30$^{Ф,Х}$ | 20.08 | 0.474† | 0.630 | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014), Д (минималне вс умерено проширене), Е (минималне вс веома проширене), Ф (минималне вс екстензивне), Г (умерено проширене вс веома проширене), Х (умерено проширене вс екстензивне), И (веома проширене вс екстензивне); Поређење вршено Kruskal Walis-овим трестом код варијабли где нема нормалног распореда и ANOVA тестом где је распоред нормалан**

У табели 30. приказане су средње вредности и стандардне девијације иницијалних вредности неспецифичних серумских маркера системске инфламације код веома проширене и екстензивне плућне туберкулозе.

Утврђено је да се СЕ код веома проширених плућних промена (F=4.370; p=0.015) и Ле код веома проширених плућних промена ( $¡^{2}_{kw}$=12.051; p=0.002) значајно разликују по анализираним периодима.

СЕ је код веома проширених плућних промена била значајно нижа у другом ( $\overline{X}$ =68.47; SD=21.31) у односу на први ( $\overline{X}$ =85.97; SD=20.55: т=2.971; p=0.04) и трећи ( $\overline{X}$ =87.17; SD=8.01: т=-2.074; p=0.049) анализирани период.

Ле код веома проширених промена су имали значајно више вредности у 2012.-2014. ( $\overline{X}$ =11.41; SD=1.77) у односу на 2002.-2004. ( $\overline{X}$ =9.58; SD=1.40: Z=-3.401; p=0.001) и у односу на период 2007.-2009. ( $\overline{X}$ =9.46; SD=1.18: Z=-2.786; p=0.004).

Поређењем вредности седиментације еритроцита у односу на степен проширености плућних промена, у сва три анализирана периода је утврђено значајно повећање вредности овог маркера са напредовњем болести (први период $¡^2_{kw}$=23.111, p<0.001; други $¡^2_{kw}$=15.377, p=0.002; трећи $¡^2_{kw}$=9.673, p=0.022).

Даљом анализом добијамо следеће значајности: у периоду 2002.-2004. седиментација еритроција је била значајно нижа код минималних у односу на веома проширене (p=0.001) и екстензивне промене (p<0.001); у периоду 2007.-2009. СЕ је код екстензивних промена била значајно већа у односу на СЕ код минималних (p=0.031), умерено проширених (p<0.001) и веома проширених промена (p=0.009); у периоду 2012.-2014. значајна разлика у седиментацији је била присутна између минималних и веома проширених промена (p=0.001).

Ле су показали значајно повећање вредности са степеном раширености плућних промена у првом ( $¡^2_{kw}$=13.505, p=0.004) и трећем анализираном периоду ( $¡^2_{kw}$=20.153, p<0.001).

У првом периоду вредности Ле код веома проширених промена су биле значајно веће од оних код минималних (p=0.012) и умерених промена (p=0.002).

Даљом анализом у трећем периоду је утврђено да су вредности Ле код минималних промена биле значајно ниже од оних код веома проширених (p<0.001) и екстензивних промена (p=0.044), као и да су вредности Ле код умерених промена биле значајно ниже од оних код веома проширених (p<0.001) и екстензивних промена (p=0.036).

Фибриноген је показао статистички значајно повећање са развојем плућних промена у сва три периода: 2002.-2004. ( $¡^2_{kw}$=91.588, p<0.001), 2007.-2009. ( $¡^2_{kw}$=36.666, p<0.001) и 2012.-2012. ( $¡^2_{kw}$=24.192, p<0.001).

Даљом анализом у првом периоду фибриноген је код веома проширених промена имао значајно веће вредности од оних код минималних (p=0.001) и умерених (p<0.001), вредност фибриногена код екстензивних промена је била значајно већа од оних са минималним (p<0.001), умереним (p<0.001), и веома проширеним променама (p<0.001).

У периоду 2007.-2009. фибриноген је код веома проширених промена имао значајно веће вредности од оних код минималних (p=0.008) и умерених (p=0.029), вредност фибриногена је код екстензивних промена била значајно већа од оних са минималним (p<0.001), умереним (p<0.001) и веома проширеним променама (p<0.001).

У трећем периоду фибриноген је био значајно нижи код минималних у односу на умерено проширене промене (p=0.002), док је код веома проширених промена имао значајно веће вредности од оних код минималних (p<0.001) и умерених (p=0.001); код екстензивних промена вредност фибриногена је била значајно већа од вредности фибриногена код минималних (p<0.001) и умерених промена (p=0.036).

CRP је показао статистички значајно повећање са развојем плућних промена у сва три периода: 2002.-2004. ( $¡^{2}_{kw}$=37.332, p<0.001), 2007.-2009. ( $¡^{2}_{kw}$=45.114, p<0.001) и 2012-2014. ( $¡^{2}_{kw}$=19.129, p<0.001).

У периоду 2002.-2004. CRP је код веома проширених промена имао значајно веће вредности од оних код минималних (p=0.008) и умерених (p<0.001), вредност CRP-а код екстензивних промена била значајно већа од оних са минималним (p=0.024), умереним (p<0.001), и веома проширеним променама (p<0.001).

У периоду 2007.-2009. CRP је код веома проширених промена имао значајно веће вредности од оних код минималних (p=0.008) и умерених (p<0.001), вредност CRP код екстензивних промена била је значајно већа од вредности CRP код минималних (p=0.024), умерених (p<0.001), и веома проширених промена (p<0.001).

У периоду 2012.-2014. CRP је био знатно нижи код минималних у односу на умерено проширене промене (p=0.002), значајно виши код веома проширених промена у односу на оне код минималних (p<0.001) и умерених (p=0.001), и значајно виши код екстензивних промена у односу на оне код минималних (p=0.036) и умерених (p=0.034).

**Табела 31. Иницијалне вредности неспецифичних серумских маркера системске инфламације у односу на присуство кавитација**

| Присуство кавитација | Маркери инфлама-ције | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $\overline{X}$ | SD | $\overline{X}$ | SD | $\overline{X}$ | SD | $i^2_{KW}$ /Ф† | p | sig |
| Без кавитација | СЕ | 69.20 | 23.97 | 59.00 | 22.56 | 61.81 | 24.64 | 4.803 | 0.091 | |
| | Ле | 8.74 | 1.49 | 8.65 | 1.45 | 8.79 | 1.62 | 0.070† | 0.933 | |
| | Фибрино-ген | 5.79 | 0.87 | 6.34 | 1.08 | 6.25 | 1.13 | 8.012 | 0.018 | А |
| | CRP | 14.87 | 8.84 | 20.03 | 9.55 | 17.51 | 10.60 | 12.864 | 0.002 | А,Б |
| Са кавитаци-јама | СЕ | 89.10** | 21.11 | 80.42** | 25.01 | 87.54** | 25.13 | 2.279 | 0.320 | |
| | Ле | 9.62** | 1.68 | 9.45* | 1.57 | 11.81** | 1.63 | 17.633 | <0.001 | Б,Ц |
| | Фибрино-ген | 9.45** | 2.41 | 9.88** | 2.58 | 9.73** | 2.32 | 0.334† | 0.717 | |
| | CRP | 69.57** | 26.47 | 82.20** | 30.81 | 71.48** | 29.76 | 2.770 | 0.250 | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**
**-између група *<0.05; **<0.001-унутар група**
**Поређење вршено Kruskal Walis-овим тестом код варијабли где нема нормалног распореда и ANOVA тестом где је распоред нормалан**

У табели 31 приказане су средње вредности и стандардне девијације, иницијалних вредности неспецифичних серумских маркера системске инфламације код туберкулозних промена са и без кавитација.

Утврђено је да су код болесника без кавитација, фибриноген ( $i^2_{kw}$=8.012; p=0.018) и CRP ( $i^2_{kw}$=8.012; p=0.018), а код болесника са кавитацијама Ле ( $i^2_{kw}$=17.633; p<0,001) показали статистичку значајност у анализираним периодима.

Фибриноген је код промена без кавитација био значајно нижи у периоду 2002.-2004. ( $\overline{X}$ =5.79; SD=0.87) у односу на период 2007.-2009. ( $\overline{X}$ =6.34; SD=1.08: Z=-2.613; p=0.009).

CRP је код промена без кавитација био значајно нижи у периоду 2002.-2004. ( $\overline{X}$ =14.87; SD=8.84) у односу на вредности у периоду 2007.-2009. ( $\overline{X}$ =20.03; SD=9.55: Z=-3.416; p=0.001) и периоду 2012.-2014. ( $\overline{X}$ =17.51; SD=10.60: Z=-2.56; p=0.010).

Ле су код промена са кавитацијама била значајно виши у трећем периоду ( $\overline{X}$ =11.81; SD=1.63) у односу на Ле у првом ( $\overline{X}$ =9.62; SD=1.68: Z=-4.136; p<0.001) и другом периоду ( $\overline{X}$ =9.45; SD=1.57: Z=-3.579; p<0.001).

Поређењем вредности неспецифичних маркера инфламације у односу на присуство кавитација у плућима, уочене су статистички значајно више вредности свих анализираних маркера инфламације код промена са кавитацијама у односу на промене без кавитација у сва три посматрана периода:

први период- СЕ (Z=-4.672, p<0.001), Ле (Z=-3.353, p=0.001), фибриноген (Z=-9.142, p<0.001), CRP (Z=-5.380, p<0.001);

други период- СЕ (Z=-3.275, p=0.001), Ле (Z=-2.038, p=0.042), фибриноген (Z=-5.79, p<0.001), CRP (Z=-6.401, p<0.001);

трећи период- СЕ (Z=-2.853, p=0.004), Ле (Z=-4.061, p<0.001), фибриноген (Z=-4.220, p<0.001), CRP (Z=-3.953, p<0.001).

**Табела 32. Лабораторијске анализе хематолошких неспецифичних системских маркера инфламације на почетку и након завршеног лечења**

| | **2002.-2004.** | | **2007.-2009.** | | **2012.-2014.** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Хематолошки маркери инфламације** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $i^2_{KW}$ | **p** |
| **СЕ на пријему** | **81.93(84)** | **24.08(34.5)** | **68.28(65)** | **25.78(24.5)** | **71.65(64.5)** | **27.54(44.75)** | **14.021** | **0.001** |
| **СЕ по терапији** | **17.49(15)*** | **10.68 (11)** | **15.78(13.5)*** | **9.29(9.25)** | **17.76(17)*** | **7.38(7.25)** | **2.175** | **0.337** |
| **Ле на пријему** | **9.30(8.9)** | **1.67(1.6)** | **8.99(8.9)** | **1.55(2.1)** | **9.95(9.4)** | **2.19(3.6)** | **3.188** | **0.203** |
| **Ле по терапији** | **5.20(4.9)*** | **1.01(1.4)** | **5.27(5.3)*** | **9.17(1.1)** | **5.53(5.35)*** | **1.27(2.1)** | **2.729** | **0.255** |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014), *<0.001**

У табели 32. приказане су средње вредности и стандардне девијације, као и медијане и интерквартилне разлике хематолошких, неспецифичних системских маркера инфламације на пријему и након завршеног лечења.

Утврђено је да се СЕ на пријему ($i^2_{kw}$=14.021; p=0.001) значајно разликује по испитиваним периодима. Значајно је била виша седиментација еритроцита на пријему у периоду 2002.-2004. година ($\overline{X}$ =81,93; Мед=84) у односу на период 2007.-2009. ($\overline{X}$ =68.28; Мед=65).

Wilkokson-ов тест ранга је показао значајно смањење вредности хематолошких системских маркера инфламације на отпусту.

Резултати су следећи:

први период- СЕ (Z=-10.086, p<0.001), Ле (Z=-10.119, p<0.001),
други период - СЕ (Z=-6.737, p<0.001), Ле (Z=-6.737, p<0.001);
трећи период - СЕ (Z=-5.087, p<0.001), Ле (Z=-5.087, p<0.001)

**Табела 33. Лабораторијске анализе биохемијских неспецифичних системских маркера инфламације на почетку и након завршеног лечења**

| | **2002.-2004.** | | **2007.-2009.** | | **2012.-2014.** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Биохемијски маркери инфламације** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $\overline{X}$ **(Мед)** | **SD(IR)** | $i^2_{KW}$ | **p** |
| **Фибриноген на пријему** | **8.13(7.8)** | **2.66(4.0)** | **7.88(7.2)** | **2.57(3.8)** | **7.58(6.7)** | **2.38(3.4)** | **1.332** | **0.514** |
| **Фибриноген по терапији** | **3.73(3.7)*** | **0.97(1.1)** | **3.67(3.7)*** | **0.97(1.6)** | **3.63(3.7)*** | **0.72(1.0)** | **0.105** | **0.949** |
| **CRP на пријему** | **54.26(50.5)** | **33.71(51.5)** | **46.97 (31.55)** | **37.66(64.2)** | **38.14(17.7)** | **33.15(48.6)** | **3.443** | **0.179** |
| **CRP по терапији** | **6.83(6.5)*** | **2.85(4.4)** | **5.85(4.65)*** | **2.88(4.1)** | **7.18(6.2)*** | **3.55(5.4)** | **5.320** | **0.070** |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014), *<0.001**

У табели 33 приказане су средње вредности и стандардне девијације, као и медијане и интерквартилне разлике биохемијских неспецифичних системских маркера инфламације на пријему и након завршеног лечења.

Wilkokson-ов тест ранга је показао значајно смањење вредности биохемијских системских маркера инфламације на отпусту.

Резултати су следећи:

први период-фибриноген (Z=-10.119, p<0.001), CRP (Z=-6.154, p<0.001);
други период - фибриноген (Z=-6.560, p<0.001), CRP (Z=-6.736, p<0.001);
трећи период - фибриноген (Z=-5.087, p<0.001), CRP (Z=-5.052, p<0.001).

**Табела 34. Поређење вредности неспецифичних серумских маркера инфламације на почетку и крају лечења**

| Маркери инфламације | Почетак лечења | | Крај лечења | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\overline{X}$ | SD | $\overline{X}$ | SD | Z | p |
| СЕ | 76.85 | 25.71 | 17.08 | 9.90 | -13.107* | p<0.001 |
| Ле | 9.221 | 1.745 | 5.270 | 1.029 | -13.149* | p<0.001 |
| Фибриноген | 7.989 | 2.599 | 3.706 | 0.936 | -13.052* | p<0.001 |
| CRP | 29.690 | 36.317 | 4.073 | 3.983 | -14.404* | p<0.001 |

**Z за Wilcoxon Sign Rank тест**

У табели 34 су приказане средње вредности са стандардним девијацијама серумских маркера инфламације на почетку и крају лечења. Сви маркери су показали статистички значајно смањење на крају лечења.

**Табела 35. Радиолошки степен проширености плућне туберкулозе скоровањем по Snider-у на пријему и након завршеног лечења по анализираним периодима**

| | | 2002.-2004. | 2007.-2009. | 2012.-2014. | p | s |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Snider радиолошки скор на пријему | | 6.35±3.08 | 6.48±3.54 | 5.29±3.77 | 0.120 | |
| Snider радилошки скор након завршене терапије | | 3,03±1.79 | 2,92±2.11 | 2,38±1.81 | 0.104 | |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**
**Максималан број поена 18.**

Утврђено је да су се вредности Snider радиолошког скора на крају лечења значајно смањиле без статистички значајних разлика по анализираним периодима (табела 35).

**Табела 36. Вредности Snider радиолошког скора на пријему и након завршеног лечења**

| Snider скор | Почетак лечења | | Крај лечења | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\overline{X}$ | SD | $\overline{X}$ | SD | Z | p |
| Вредности Snider скора | 6.23 | 3.32 | 2.29 | 1.88 | -12.819* | p<0,001 |

**Z за Wilcoxon Sign Rank тест**

Утврђено је да су се вредности Snider радиолошког скора на крају лечења значајно смањиле (табела 36).

**Табела 37. Корелација маркера инфламације са Snider скором на почетку лечења**

| **Маркери инфламације на почетку лечења** | **Snider rtg скор на почетку лечења** |
|---|---|
| **СЕ** | **0.508*** |
| **Ле** | **0.276*** |
| **Фибриноген** | **0.825*** |
| **CRP** | **0.877*** |

*** p<0.001**

У табели 37. су дати коефицијенти просте линеарне корелације између маркера инфламације и Snider скора на почетку лечења.

Свуда се уочава позитивна корелација на нивоу значајности p<0,001, која је најинтензивнија између фибриногена и Snider скора на почетку лечења (p=0,825, p<0,001) и CRP-а (p=0,877, p<0,001).

Позитивна корелација је уочена и код СЕ (p=0,508, p<0,001) као и између Ле и Snider скора на почетку лечења (p=0,276, p<0,001).

**Табела 38. Корелација маркера инфламације са Snider скором на крају лечења**

| **Маркери инфламације на крају лечења** | **Снидер скор на крају лечења** |
|---|---|
| **СЕ** | **0.457**** |
| **Ле** | **0.153*** |
| **Фибриноген** | **0.626**** |
| **CRP** | **0.663**** |

*** p<0.05, ** p<0.001**

Из табеле 38 уочавамо да постоји позитивна корелација између свих маркера инфламације и Snider скора на крају лечења.

Најјачег интензитета је између CRP-а и Snider скора (p=0,663, p<0,001) и фибриногена и Снидер скора (p=0,626, p<0,001).

Корелација скора и СЕ је (p=0,457, п<0,001) а са Ле (p=0,153, p<0,05).

**Табела. 39. Поређење разлика вредности неспецифичних маркера инфламације на пријему и након завршеног лечења са разликом Snider скора на почетку и крају лечења**

| Маркери инфламације | | | Разлика Snider скора | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | $\overline{X}$ | SD | $\overline{X}$ | SD | |
| **СЕ** | **59.78** | **23.15** | **3.32** | **1.68** | **0.167** |
| **Ле** | **4.051** | **1.701** | **3.32** | **1.68** | **0.154** |
| **Фибриноген** | **4.283** | **2.089** | **3.32** | **1.68** | **0.116** |
| **CRP** | **25.617** | **33.061** | **3.32** | **1.68** | **0.015** |

У табели. 39 су дате средње вредности и стандардне девијације разлике маркера инфламације на почетку и крају лечења које су упоређиване са разликом вредности Snider скора на почетку и крају лечења.

Статистичку значајност је показао CRP (т=11.596, p=0.015).

**4. 7.** ***Бактериолошко праћење одговора на примењену терапију и исход лечења***

**Табела 40. Брзина негативизације спутума и временски период под антитуберкулотицима**

**.**

| | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\overline{X}$ (Мед) | SD(IR) | $\overline{X}$ (Мед) | SD(IR) | $\overline{X}$ (Мед) | SD(IR) | $i^2_{KW}$ p |
| **Брзина нег.спутума миркоспијом** | **28.29(29.5)** | **35.29(60)** | **58.08(58.5)** | **49.75(60)** | **31.09(29.5)** | **38.47(59)** | **17.578 p<0.001** |
| **Брзина нег.спутума културом** | **51.40(57.5)** | **46.39(92)** | **70.50(64,5)** | **64.81(120)** | **42.47(28)** | **50.97(79)** | **5.555 p=0.062** |
| **Укупно време узимања АТЛ** | **173.32(180)** | **54.84(30)** | **204.83(180)** | **61.48(30)** | **148.91(180)** | **69.34(91)** | **13.999 p=0.001** |

**А (2002.-2004. вс 2007.-2009.), Б (2002.-2004. вс 2012.-2014), Ц (2007.-2009. вс 2012.-2014)**

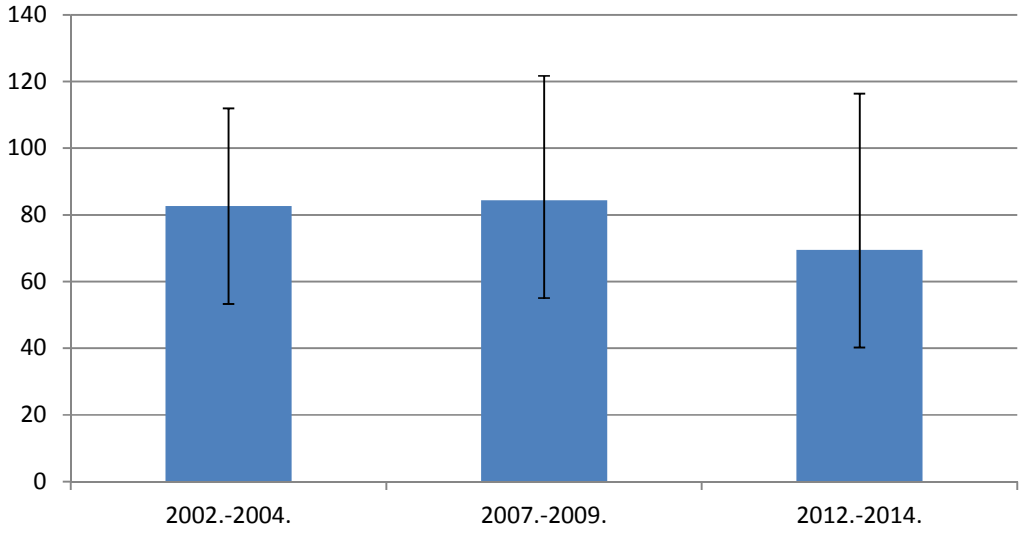
У Табели 40. су приказане средње вредности и стандардне девијације, као и медијане и интерквартилне разлике временског периода негативизације спутума детектоване

микроскопијом и порастом култура изражене у данима као и укупног времена узимања АТЛ терапије.

Утврђено је да постоји статистички значајна разлика у анализираним периодима у брзини детекције негативног спутума микроскопијом ( ¡ $^{2}_{kw}$ =17,578; p<0.001) и укупном времену узимања АТЛ терапије ( ¡ $^{2}_{kw}$ =13,999; p=0.001).

Просечна брзина добијања негативног спутума микроскопијом је била значајно дужа у периоду 2007.-2009. година ( $\overline{X}$ =58,08; Мед=58,5). у односу на период 2002.-2004. година. ( $\overline{X}$ =28,29; Мед=29,5) и период 2012.-2014.година ( $\overline{X}$ =31,09; Мед=29,5).

Укупно време узимања АТЛ терапије је било значајно дуже у периоду 2007.-2009. година ( $\overline{X}$ =204,83; Мед=180) у односу на период 2002.-2004. година. ( $\overline{X}$ =173,32; Мед=180) и период 2012.-2014.година ( $\overline{X}$ =148,91; Мед=180).




**Графикон 15. Просечна дужина хоспитализације у анализираним периодима**

На графикону 15 можемо видети просечне дужине хоспитализација у свим анализираним периодима.

Најдужа просечна дужина лечења је била у периоду 2007.-2009. година (82.63±29.34 дана), потом у периоду 2002.-2004. (84.35±37.33 дана) док је најкраћа била у периоду 2012.-2014. година (69.5±46.83 дана).

**Табела 41. Предиктори продужене бактериолошке конверзије спутума, дуже од 58 дана (Униваријантни логистички модел) у првом испитиваном периоду (2002.-2004.)**

| | | OR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|---|
| **Пол** | **[м]** | | | |
| | **ж** | **0.353** | **0.134-0.927** | **0.035** |
| **Пушење** | **[не]** | | | |
| | **да** | **0.869** | **0.877-3.983** | **0.105** |
| **Број цигарета** | **[<19]** | | | |
| | **20+** | **1.914** | **0.897-4.082** | **0.093** |
| **CRP пријем** | **[<79]** | | | |
| | **80+** | **3.487** | **1.111-10.205** | **0.004** |
| **BMI** | **[19+]** | | | |
| | **<18** | **3.211** | **1.099-9.745** | **0.004** |
| **Фибриноген пријем** | **[<18]** | | | |
| | **19+** | **4.875** | **1.284-18.510** | **0.020** |
| **Кавитације** | **[Једностране]** | | | |
| | **Обостране** | **3.211** | **1.043-12.143** | **0.010** |

**[]-референтна акатегорија**

У табели 41 приказани су предиктори за бактериолошку конверзију спутума дужу од 58 дана.

Из наведеног уочавамо да повишене вредности CRP на пријему > 80 dl/L повећавају шансу за дужим лечењем и то 3,5 пута (OR=3.487; 95%CI=1.111-10.205; p=0.004).

Ниже вредности BMI (испод 18 kg/m²) такође представљају фактор ризика за дуже лечење (OR=3.211; 95%CI=1.099-9.745; p=0.004).

Значајни фактори ризика за конверзију спутума дужу од 58 дана су још и фибриноген на пријему виши од 19 g/L (OR=4.875; 95%CI=1.284-18.510; p=0.020), као и присуство обострaних кавитација (OR=3.211; 95%CI=1.043-12.143; p=0.010).

Уочавамо да је женски пол заправо протективни фактор, односно да је лечење код жена краће у односу на мушки пол (OR=0.353; 95%CI=0.134-0.927; p=0.035).

**Табела 42. Предиктори продужене бактериолошке конверзије спутума, дуже од 58 дана (Униваријантни логистички модел) у другом испитивнаом периоду (2007.-2009.)**

| | | OR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|---|
| **Пол** | **[м]** | | | |
| | **ж** | **0.300** | **0.010-0.568** | **0.004** |
| **Пушење** | **[не]** | | | |
| | **да** | **2.259** | **0.802-6.364** | **0.123** |
| **Број цигарета** | **[<19]** | | | |
| | **20+** | **2.259** | **0.802-6.364** | **0.123** |
| **CRP пријем** | **[<79]** | | | |
| | **80+** | **5.018** | **1.229-20.490** | **0.025** |
| **BMI** | **[19+]** | | | |
| | **<18** | **2.458** | **1.111-5.639** | **0.002** |
| **Фибриноген пријем** | **[<18]** | | | |
| | **19+** | **7.043** | **0.789-62.862** | **0.080** |
| **Кавитације** | **[Једностране]** | | | |
| | **Обостране** | **4.154** | **1.111-9.435** | **<0.01** |

**[]-референтна категорија**

И у другом испитиваном периоду женски пол се издваја као протективни фактор за дужину лечења (OR=0.300; 95%CI=0.010-0.568; p=0.004).

Као сигнификантни фактори ризика за конверзију спутума дуже од 58 дана издвајају се :

вредности CRP на пријему > 80 dl/L (OR=5.018; 95%CI=1.229-20.490; p=0.025),

ниже вредности BMI (испод 18 kg/m²): (OR=2.458; 95%CI=1.111-5.639; p=0.002), као и присуство обостраних кавитација (OR=4.154; 95%CI=1.111-9.435; p<0.01).

**Табела 43. Предиктори продужене бактериолошке конверзије спутума, дуже од 58 дана (Униваријантни логистички модел) у трећем испитиваном периоду (2012.-2014.)**

| | | OR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|---|
| **Пол** | **[м]** | | | |
| | **ж** | **0.750** | **0.151-3.716** | **0.725** |
| **Пушење** | **[не]** | | | |
| | **да** | **6.000** | **0.606-14.864** | **0.178** |
| **Број цигарета** | **[<19]** | | | |
| | **20+** | **3.000** | **0.606-14.864** | **0.178** |
| **CRP пријем** | **[<79]** | | | |
| | **80+** | **10.500** | **1.824-60.450** | **0.008** |
| **BMI** | **[19+]** | | | |
| | **<18** | **4.399** | **1.175-8.645** | **0.009** |
| **Фибриноген пријем** | **[<18]** | | | |
| | **19+** | **7.564** | **0.659-11.514** | **0.121** |
| **Кавитације** | **[Једностране]** | | | |
| | **Обостране** | **2.999** | **1.716-8.543** | **0.003** |

**[]-референтна категорија**

У трећем испитиваном периоду, као статистички сигнификантни фактори ризика издвојили су се високе вредности CRP-а на пријему > 80 dl/L (OR=10.500; 95%CI=1.824-60.450; p=0.008), вредности BMI испод 18 kg/m² (OR=4.399;95%CI=1.175-8.645; p=0.009), као и присуство обострaних кавитација (OR=2.999;95%CI=1.716-8.543; p=0.003).

У периоду 2002.-2004. година укупно је код 74 (54.4%) испитаника рађена резистенција на примарну терапију, у периоду 2007.-2009. је рађена код њих 37 (61.7%), и у периоду 2012.-2014. код 18 (52.9%) испитаника. У првом и другом анализираном периоду на терапију није био резистентан ни један испитаник, док је у трећем периоду само један испитаник (2.9%) испољио резистенцију на ординирану терапију.

Лек нису поднела 2 (1.5%) испитаника у периоду 2002.-2004. године као ни 2 (3.3%) испитаника у периоду 2007.-2009. година, док су у периоду 2012.-2014. година сви испитаници добро поднели ординирани лек.

**Табела 44. Дистрибуција туберкулозних болесника према исходу лечења**

| Исход лечења | 2002.-2004. | | 2007.-2009. | | 2012.-2014. | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| **Излечени** | **76** | **55.9** | **40** | **66.7** | **17** | **50.0** |
| **Завршено лечење** | **32** | **23.5** | **16** | **26.7** | **7** | **20.6** |
| **Успешно лечење** | **108** | **79.4** | **56** | **93.4** | **24** | **70.6** |
| **Умрли од туберкулозе** | **4** | **2.9** | **0** | **0.0** | **0** | **0.0** |
| **Умрли од других болести** | **5** | **3.7** | **0** | **0.0** | **2** | **5.9** |
| **Прекид лечења** | **28** | **20.6** | **4** | **6.7** | **5** | **14.7** |
| **Лечење у току** | **0** | **0.0** | **0** | **0.0** | **5** | **14.7** |

Највећи проценат болесника у сва три анализирана периода је био излечен, од чега је највећи проценат успешно излечених био у периоду 2007.-2009. (93.4%) и то статистички значајно више него у првом периоду ( ¡ $^2$ =5.14; p=0.02) и трећем периоду ( ¡ $^2$ =8.86; p=0.002).

Само је у првом периоду било пацијената који су преминули од последица туберкулозе, њих 4.

У првом периоду је 28 (20.6%) болесника прекинуло лечење, што је и значајно више него у другом периоду (6.7%, ¡ $^2$ =5.91; p=0.015).

Лечење је у току код 5 (14.7%) болесника у трећем периоду.

# 4. ДИСКУСИЈА

## 4. 1. *Социодемографске карактеристике испитаника*

Као резултат примене мера антитуберкулозне заштите током низа година у нашој земљи, долазило је до сталног пада броја оболелих од туберкулозе, па је 1990. године инциденција у СРЈ била 41/100.000 становника. У то време је просечна стопа инциденције у свету износила 155, у Европи 27, а на простору Балкана 45.

У пролеће 1999. године, наша земља је претрпела тромесечно бомбардовање од NATO-а што је довело до прекида у лечењу, нередовног снабдевања лековима, неблаговремене дијагностике и низа других ограничења која су имала за последицу пораст броја неуспешно лечених, рецидива и хроничних облика туберкулозе. Инциденца резистентне туберкулозе је била највиша 2000. године када је регистровано 19 случајева да би 2002. године у Србији (без Косова и Метохије) било 100 новорегистрованих случајева више него у 2001. години (2000.-34, 2001.-35, 2002.-37).

Стопа инциденције туберкулозе у Србији 2003. године била је 36/100.000. Забележене су значајне регионалне разлике, највише стопе налазе се у мачванском (74/100.000), потом топличком (70/100.000), и моравичком округу (68/100.000).

Са графика 1 уочавамо да је највећи број испитаника у свим анализираним периодима био становник Косовско-митровачког округа и то њих 110 укупно, затим Косовског (71) а спорадично Пећког (15), Косовско-поморавског (12) и Призренског (6).

Највећи број оболелих који припада Косовско митровачком округу, може се са једне стране објаснити адекватним функционисањем здравствене службе и њиховом организацијом, као и бројем становника који припадају и који гравитирају ка овом подручју. Напоменули би, да рецимо Пећки и Призренски округ сем примарне здравствене заштите, немају установе секундарне заштите, као и отежан приступ примарним установама. Све ово утиче на дијагностиковање и лечење како оболелих од туберкулозе, тако и од других болести.

Анализа инциденце туберкулозе у Србији за 2003 годину, без Косова и Метохије у односу на пол и узраст показује да је највише оболелих мушкараца и жена у групи старијих од 65 година. Однос оболелих особа женског и мушког пола мањи је од један у свим старосним групама, осим код млађих од 24 године (135).

Обрада података код 136 оболелих од туберкулозе са подручја Косова и Метохије у периоду од 2002.-2004. године у односу на пол и узраст показује да је просечна старост 96 испитаника мушког пола износила 46,85±15,68 а 40 испитаница је било старо 43,30±19,74 година и да највећи број испитаника припада старосној групи од 25. до 64. године старости. Заступљеност старијих од 65 година је знатно нижа као и млађих од 24. године, за разлику од оболелих са подручја уже Србије у том периоду, који су према подацима, Јовановић Д. у „Кретање туберкулозе у свету и код нас„ значајније старији и са већим уделом жена [135] што говори да је туберкулоза на простору Косова и Метохије болест најпродуктивније популације у пост ратном периоду са јаком доминацијом мушког пола и до 4,5:1 (табела 1 табела 2).

Пратећи податке, Министарства Здравља Републике Србије, о епидемиологији туберкулозе у Србији из 2009. године, запажа се чињеница да је највише оболелих међу особама старијим од 50 година, а однос оболелих у односу на пол је у корист мушкараца у свим старосним групама, осим код млађих од 24 године што је и карактеристика оболелих са подручја Косова и Метохије, лечених у периоду од 2007. до 2009. године са померањем ка старосној групи од 45 до 64 год. а која се одржава и у лаком је порасту и у периоду од 2012. до 2014. Такође се запажа доминација женског пола међу нашим испитаницима до 24. године старости, наиме у периоду од 2012.-2014. год., највећи број оболелих у тој старосној групи су жене што одговара доступним подацима у литератури и није показивала статистички значајну разлику између испитиваних група осим што су испитанице женског пола у последњем анализираном периоду статистички, сигнитификантно старије у односу на предходне испитиване периоде, што смо утврдили применом Студентовог т теста ($t=3,486$ $p<0,001$) (Табела 2)

Структура испитаника у односу на пол се такође није сигнификантно разликовала између посматраних група, а доминирали су припадници мушког пола у односу на жене, посебно у старосној групи од 45. до 64. године старости у сва три анализирана периода (87,0% у првом, 88,5% у другом и 88,2% оболелих у трећем периоду, су мушког пола), те је у тој добној групацији однос међу половима већи од 4:1. Министарство Здравља Републике Србије је 2010. године изнело податке према којима је однос међу половима 1,5:1. Овакав однос обољевања међу половима се тумачи чешћом изложеношћу мушкараца ситуацијама које смањују укупну отпорност организма. То се односи на тежак физички рад, као и на чешћу конзумацију алкохола и пушење цигарета [136].

Према подацима СЗО из 2011. године, земље у развоју, са средњом и високом стопом инциденце туберкулозе имају у просеку, од укупног броја оболелих, 75% њих у економски најпродуктивнијем животном добу (између 15. и 50. године живота), најчешће пореклом из нижих социјалних категорија становништва [137] а Радосављевић-Ашић Г. 2009. године, износи и доказе који истичу незапосленост и неписменост као могуће ризикофакторе за неуспех третмана туберкулозе у нашој земљи [138].

Наше истраживање је у првом испитиваном периоду (2002. до 2004.) регистровало највише радника, нижег и средњег образовног профила и пензионера а најмање оболелих ученика и студената као и здравствених радника (график 2, график 3 ). Овакви подаци иду у прилог изразито дестабилизацијском периоду на подручју Косова и Метохије када избеглишво, неизвесност, несигурност, уз растуће сиромаштво и континуирани стрес као и отежано функционисање здравствене службе, одлаже лечење многих заразних болесника и доводи до ширења туберкулозе код радника изложених физичком напору и вулнерабилној групи осиромашених пензионера.

У другом и трећем анализираном периоду уочава се хомогенији распоред испитаника по занимању. Највећи број њих је у периоду 2007.-2009. година био међу незапосленима и домаћицама уз најмању заступљеност здравствених радника. И у трећем периоду (2012.-2014. година), дистибуција је била прилично хомогена. Највећи број испитаника је био међу незапосленима а најмањи број су били здравствени радници (график 3). У односу на социјалну структуру испитаника, у другом и трећем анализираном периоду, формиране групе такође нису показивале сигнификантна одступања што корелише са доступним подацима у литератури да је туберкулоза болест социјално угрожених [139].

### 4. 2. *Ризикофактори за обољевање од туберкулозе и придружене болести*

У породичним студијама спроведеним на великом броју испитаника, 2001. године у Америци, Tossi и Elner су утврдили да је наслеђивање подложности према туберкулози (од родитеља на децу), удружено са наслеђивањем одређених HLA хаплотипова, „Хуманог главног комплекса ткивне компатибилности„-MCH система (Major Histocompatibility Complex) као и да у породицама у којима већ има оболелих од хроничне опструктивне болести и астме, постоји повећан ризик и за оболевање од плућне туберкулозе. Иако се ови фактори више могу објаснити утицајем окружења, наследни ризици ипак постоје [140].

У нашем истраживању позитивна породична анамнеза на туберкулозу у смислу контакта са оболелим (сви су откривени обрадом контакта у породицама оболелог), регистрована је код 20 (14,7%) и 7 (11,7%) испитаника у првом и другом анализираном периоду док у периоду 2012.-2014., обрадом контакта није откривено присуство активне туберкулозе у породици нити у ужем окружењу оболелог. Применом Fišer-овог теста утврдили смо значајност разлике постојања извора заразе између првог и трећег (p=0,01) као и другог и трећег испитиваног периода (p=0,04) (табела 3). Благовремено откривање, лечење и излечење оболелих, иницијално заразних након имплантације ДОТС-стратегије, (директно опсервирана, терапија туберкулозе краткотрајним режимима) која је започета 2004. године, довела је до рапидног пада броја заразних, нелечених болесника као и новооболелих са подручја Косова и Метохије већ у периоду 2007.-2009. година.

Код наших испитаника код којих је у непосредном окружењу нађен извор заразе испитивали смо присуство ризикофактора за обољевање (пол, занимање, штетне навике, коморбидитете) али у униваријантном логистичком моделу, ни један фактор се није издвојио ни у првом, ни у другом периоду као значајан ризик за обољевање путем контакта те изгледа да је временски период експозиције пресудан фактор (табела 4, табела 5). Постојање лечених чланова породице од туберкулозе, регистрована је код оболелих у сва три анализирана периода у приближно једнаком проценту (19,9%; 23,3%; и 17,6%) што се слаже са подацима у доступној литератури [141].

Даље испитивање обухватало је склоност штетним навикама наших испитаника, претерану конзумацију алкохола и навику пушења цигарета (табела 6) јер су проблеми са присуством лоших навика, као и поремећаји имунитета код лоше контролисаних хроничних обољења, од великог значаја у процени тежине и даљег тока болести.

Алкохолизам је познати ризикофактор за обољевање од туберкулозе. Алкохол изазива супресију имуног система и на тај начин повећава склоност различитим инфекцијама, посебно пнеумонијама. Тешко је са сигурношћу рећи да ли је та повезаност ефекат алкохола самог или других честих пратилаца алкохолизма као што су нутритивни дефицит, обољења јетре, лоши хигијенски услови и начин живота [141]. У нашем истраживању алкохолизам је био дупло мање заступљен у првом периоду праћења код 16 оболелих (11,8%), у односу на други код 15 (25,0%) и трећи период код 10 (29,4%).(табела 6). Ні-квадрат тестом утврдили

смо значајност разлике учесталости конзумације алкохола између првог и другог (p=0,02), као и првог и трећег (p=0,01), испитиваног периода те је конзумација алкохола, карактеристика скоро 1/3 наших испитаника у другом и трећем испитиваном периоду за разлику од оболелих са подручја уже Србије код којих је током 2012. године, алкохолизам био заступљен код само 4%. Често се удружена појава те две болести описивала као синдром узрокован ниским животним стандардом, а истовремена појава обе болести изразито отежава њихово лечење. Некооперабилност алкохоличара је последица како органских оштећења узрокованих алкохолном болешћу (због алкохолног оштећења јетре и периферних живаца неки лекови за лечење туберкулозе могу бити контраиндиковани или их болесници теже подносе), тако и психичких промена до којих долази у склопу алкохолне болести (небрига за властито здравље због чега болесници долазе на лечење у поодмаклим стадијумима болести или прекидају узимање лекова за туберкулозу). На тај начин туберкулозни алкохоличари чине "резервоар" инфекције и представљају епидемиолошку опасност јер шире туберкулозу у популацији.

Пушење цигарета је један од спољашњих агенаса за који се претпоставља да је индиректно, узрочно повезан као предиспонирајући фактор развоја плућне туберкулозе. Симптоми хроничног кашља и хиперсекреције су чешћи код пушача него непушача, а такође се региструју и тежи облици поремећаја плућне функције, нарочито код старијих од 40 година, у односу на непушаче исте добне групе. Најновије студије Kroening-a и Barrnes-a из 2008 године као и Шкодрић-Трифуновић из 2009 године, указују да оксидативни стрес изазван пушењем супримира лучење цитокина, односно супримира антиген презентирајућу функцију дендритичних ћелија [142,143]. У кохортној студији о повезаности пушења и туберкулозе која је спроведена у Хонг-Хонгу, 2003. године, Leung, Yew, Chan и сарадници су од 2000. до 2004. године, утврдили процењени ризик за обољевање од туберкулозе међу пушачима мушког пола од 32,8% а код жена 8,6% и у целој кохорти 18,7% [144].

Сагледавањем пушачке навике код испитиваних пацијената по групама, дистрибуција пушења је била слична у сва три периода, код 60 (44,1%) у првом, 28 (46,7%) у другом и 16 (47,1%) оболелих од туберкулозе, у трећем испитиваном периоду су пушачи те није нађена статистички, сигнитификантна разлика по учесталости пушења по испитиваним периодима то јест активни пушачи су чинили скоро половину што одговара подацима у истраживању

Kollapan-a и Gopi-ja kao и Bates-a и Altet-Gomez MN. са сарадницима [145,146,147]. Испитивањем навика у пушењу код пацијената унутар и између група нису регистроване статистички сигнификантне разлике (табела 6). Број попушених цигарета на дан, износио је у просеку 13,24±15,12 а дужина пушачког стажа 15,59±17,59 што одговара резултатима великих популационих истраживања Janson-a и сарадника у Европској унији и Den Boon-a са сарадницима, у њиховим студијама о заступљености пушачких навика, код становништва у подручјима са високом инциденцом плућне туберкулозе [148, 149].

Нарушен целуларни имунитет, у присуству лоше контролисаних хроничних обољења, повећава ризик за развој активне туберкулозе. Због учесталије појаве од придружених обољења су издвојене шећерна болест и хронична опструктивна болест плућа (ХОБП).

Болести кардиоваскуларног система су најчешће регистрован коморбидитет међу болесницима у овом истраживању у сва три анализирана периода. Најмањи број са придруженим кардиоваскуларним болестима, њих 21 (15,4%) је у првом анализираном периоду (17 хипертензија и 4 кардиомиопатије) са статистички значајним порастом ( ¡ $^2$ =5,51; p=0,02) у периоду 2007.-2009. када су КВБ биле заступљене код 18 (30,0%) испитаника (14 хипертензија и 3 кардиомопатије). У трећем анализираном периоду кардиоваскуларне болести као коморбитет има 9 испитаника (26,5%), и то 6 хипертензија и 3 кардиомиопатије (график 4) а што је вероватно последица утицаја стресогених фактора на развој хипертензивне болести а на терену учесталије склоности претеране, конзумације алкохола у другом периоду код мушке популације средњих година са подручја Косова и Метохије код којих се овај коморбидитет први пут, случајно открива при хоспитализацији због туберкулозе плућа.

Заступљеност хроничне опструктивне болести плућа најмања је у периоду 2002.-2004. година, код 10 испитаника (7,4%) а највећа у периоду 2012.-2014. година, где 7 (20,6%) оболелих од туберкулозе има хроничну опструктивну болест плућа (графикон 4).

Удруженост туберкулозе и шећерне болести је област растућег интересовања обзиром да се истовремена појава ове две болести све више дијагностификује. Истраживања Sullivan-a и Ben-Amora која су спроведена 2011 године, показала су да је ризик за обољевање од туберкулозе, код дијабетичара 2 до 4 пута већи [150]. Код наших испитаника дијабет као коморбитет се региструје код 27 (19,9%) у првом, 11 (18,3%) у другом и код 4 (11,8%) оболелих од туберкулозе, у трећем и није се статистички значајније разликовао по

анализираним периодима али је још увек учесталији од 4% евидентираних са подручја наше земље током 2012. године. (график 4).

### 4. 3. *Респираторна и општа симптоматологија оболелих од туберкулозе*

Даљом обрадом анамнестичких података анализирали смо респираторну и општу симптоматологију код наших испитаника као и временски период од појаве симптома до обраћања лекару.

Преко 90% болесника са директно-позитивним спутумом и око 50% болесника са директно-негативним спутумом, али са позитивном културом, има бар неки од симптома који се обично срећу код туберкулозе. У целини гледано, респираторни симптоми (кашаљ, искашљавање, отежано дисање, болови у грудима ), обично су мање упадљиви у поређењу са општим поремећајима насталим услед имунолошке реакције и ресорпције некротичног ткива [151]. Општи симптоми (малаксалост, губљење апетита, постепено губљење телесне масе, појава ноћног знојења, фебрилност или субфебрилност) се обично први и појављују а током успешног лечења болести општи симптоми први и ишчезавају. Искашљавање крви се појављује код малог броја оболелих (5-20%) и на срећу најчешће су то незнатна крварења са пар сукрвичавих искашљајка јер крвни судови, захваћени специфичним процесом облитерирају. Бол се ретко појављује и јавља се ако специфични процес захвати паријеталну плеуру, као и диспнеја која је условљена степеном захваћености плућног паренхима.

Обрада података о доминантности одређених симптома, како општих тако и оних од стране дисајних органа детаљно је урађена и приказана на табелама број 7,8,9 и 10, са циљем да нам укаже на проблематику коју пацијенти схватају као значајну и због које се обраћају лекару, и на ону симптоматологију која се не схвата озбиљно и због чега се губи у правовременој дијагностици и ефективној терапији.

У нашем истраживању према иницијалним анамнестичким подацима, доминантан респираторни симптом је био кашаљ у прва два периода заступљен у највећем броју оболелих, (96,3% у првом и 98,3% у другом) са статистички значајно мањом заступљеношћу у трећем испитиваном периоду (први и трећи, Fišer p=0,003; други и трећи Fišer p=0,002) (Табела 7).

У другом и трећем периоду долази до пораста учесталости, отежаног дисања које је било најмање учестало у периоду 2002.-2004. година, (код 24,3%) и то значајно ређе у односу на период 2007.-2009. (40%: ¡ $^2$ =4,97; p=0,03) као и бола у грудима који пријављује више од половине испитаника у другом испитиваном периоду (58,3%; ¡ $^2$ =13,93; p<0,001), међутим у испитиваним периодима је и највећи број придружених хроничних обољења, (од хроничне опструктивне болести пати сваки пети испитаник у другом и трећем, а сваки трећи од кардиоваскуларних болести у другом анализираном периоду ) те се намеће закључак да се на терену лоше регулисаних хроничних болести, респираторни симптоми преклапају (табела 7).

Искашљавање крви регистровано је код 1/5 испитаника што одговара подацима у доступној литератури и није се разликовало по испитиваним периодима (табела 7).

Од општих симптома губитак у тежини пријављује 70,4% а повишену телесну температуру 58,5% свих испитаника (230), без значајније разлике учесталости по посматраним периодима те ови симптоми перзистирају независно од удела штетних навика и придружених болести. У трећем испитиваном периоду долази до приметног пада пријављиваља ноћног знојења, наиме симптом је био најређи у трећем ипитиваном периоду (47,1%) и то значајно ређи у односу на други (73,3%; ¡ $^2$ =6,42; p=0,011) и први период посматрања (82,4%; ¡ $^2$ =18,11; p<0,001) што иде у прилог благовременијем јављању на лечење (табела 8).

Иако је кашаљ пријавио највећи број испитаника, симптом је занемариван најдуже код испитаника у првом периоду који у просеку кашљу и искашљавају, мршаве и зноје се ноћу дуже од три месеца. Испитанике су у првом периоду лекару доводиле хемоптизије у просеку за 4 дана, отежано дисање за 8 а након појаве бола у грудима, лекару се обраћа у просеку за 10 дана (табела 9), што се може објаснити чињеницом да у постратном периоду, због наглог осиромашења, отежаног кретања, изложености повећаном физичком напору (велики је удео најамних радника у грађевинским радовима), оболели одлажу лечење те се симптоми умножавају са напредовањем болести.

У другом и трећем периоду праћења кашаљ је и даље доминантан симптом али се скраћује просечно време трајања симптома до обраћања лекару на 2 месеца ( ¡ $^2_{kw}$ =59,507; p<0.001) као ноћног знојења ( ¡ $^2_{kw}$ =74,370; p<0,001 ) и губитка у телесној тежини ( ¡ $^2_{kw}$ =9,374;

p=0.009) на 30 и 60 дана (табела 9, табела 10 ). Хемоптизије остају и даље алармантан симптом за обраћање лекару, у просеку се пацијенти јављају у периоду од 3 дана од појаве крви у спутуму. У другом и трећем периоду долази до повећане учесталости бола у грудима код испитаника али и до продужења времена до јављања лекару на 12 дана, ( $¡^{2}_{kw}$=7,149; p=0.028) с тим да је у испитиваним периодима дошло до пораста учесталости кардиоваскуларних болести, (најчешће хипертензивне) као и хроничне опструктивне болести плућа те се порекло бола у грудима и отежаног дисања не може приписати само специфичном процесу у плућима (табела 9).

### 4. 4. *Локализација туберкулозе, радиолошка проширеност и дистрибуција штетних навика и коморбидитета*

Према препорукама СЗО где се као плућна туберкулоза пријављује и ванплућна уколико су плућа захваћена, 127 (93,4%) оболелих у периоду 2002.-2004., имало је плућну локализацију, код 5 болесника (3,7%) уз плућну регистрована је и ванплућна, а само ванплућну имало је њих 9 (6,6 %). Туберкулозним процесом било је захваћено 9 плеура и 5 лимфних жлезда (табела 11). Студија Д. Кукавице која је рађена у Институту за плућне болести Војводине и завршена 2004. године, показује сличне резултате, наиме 93% оболелих је имало плућну локализацију а 7% ванплућну [152].

У периоду 2007.-2009. година, од 60 оболелих, њих 58 је имало плућну туберкулозу, код 5 оболелих је уз плућну нађена и ванплућна, а само двоје је имало ванплућну, захваћено је 5 плеура и једна лимфна жлезда.

У периоду 2012-2014., од 34 оболела, њих 31 је имало плућну локализацију обољења, код једног је нађена уз плућну и ванплућна а код троје, само ванплућна туберкулоза, захваћена је једна плеура и 3 лимфне жлезде (табела 11).У Србији, 2012. године од ванплућних локализација, најчешће се јављају плеура (46%) и екстраторакалне лимфне жлезде (22%).

Овако мали удео ванплућних облика туберкулозе, посебно плеуралне локализације за разлику од земаља Западне Европе (20%), може се објаснити ниском прокуженошћу популације ХИВ-инфекцијом у нашој земљи где је ХИВ/ТБ коинфекција, ретка и појединачна, осим у граду Београду где је током 2012 године, наглашена потреба нуђења и

спровођења добровољног поверљивог саветовања и тестирања на ХИВ инфекцију оболелима од туберкулозе, а без изузетка код лимфогландуларне туберкулозе.

У прошлости су разне дијагностичке шеме и класификације биле засноване понекад на степену захваћености плућа, а понекад на патолошким особинама лезија и у пракси су се примењивале радиолошке класификације засноване на патоморфолошким номенклатурама. Ове многобројне класификације постале су излишне након појаве успешне хемиотерапије туберкулозе и спознаје да бациларност болесника представља битан критеријум за дијагнозу болести, процену њене тежине, опасност по околину и излечење. Ипак, за процену тока и исхода лечења препоручује се континуирано радиолошко, микробиолошко и лабораторијско праћење. На почетку је важно запазити проширеност плућних лезија и присуство каверни, а у даљем току лечења пратити њихову резолуцију и стварање резидуа. Неуобичајена презентација плућне туберкулозе се обично налази код болесника са поремећеним имуним одговором. На пример, према изводима из литературе код оболелих од шећерне болести и имунокомпромитованих су честе мултипле кавитације и несегментална дистрибуција туберкулозних промена [153].

У периоду 2002.-2004. највећи број наших болесника је имао веома проширене промене на плућима, у периоду 2007.-2009. то су били болесници који су имали умерено проширене промене, док се у трећем анализираном периоду поново региструје пораст веома проширених, туберкулозних промена али не треба занемарити и чињеницу да је током 2012.-2014. године, сваки трећи оболели алкохоличар код којих је због немогућности истовременог лечења обе болести у оквиру исте установе, изразита некооперабилност и прекиди узимања прописане терапије (табела 12).

Уочава се врло мали број испитаника са почетним облицима плућне туберкулозе у првом и другом анализираном периоду, (3 и 5,1%) док је у трећем периоду значајна заступљеност, (25,8%) лечених са минималним променама (табела 12 ).У односу на први посматрани период, долази до значајног пада броја оболелих који започињу лечење у одмаклим стадијумима болести а заступљеност екстензивних облика је ретка у трећем анализираном периоду, (статистички значајна разлика постоји између првог и другог анализираног периода p=0,006, првог и трећег p<0,001 као и другог и трећег периода p=0,008 табела 13) што говори да се оболели јављају лекару правовремено, т.ј. да у много мањој мери занемарују своје здравље а и ширење туберкулозе у популацији је мање с обзиром да је иницијална бациларност код почетних облика ниска.

Посматрајући радиолошку раширеност плућних промена по добним групама, запажа се сигнитификантни пад код настаријих у другом, док у трећем анализираном периоду ниједан испитаник старији од 65 година није имао веома проширене промене (уочена је статистички значајна разлика по старосним групама у анализираним периодима код одмаклих облика плућне туберкулозе p=0,0023, даљом анализом је утврђена значајност разике између првог и трећег p=0,003, као и другог и трећег анализираног периода p=0,019 табела 14). Стабилизацијом, и успостављањем институција, Републике Србије долази до пада обољевања од одмаклих облика плућне туберкулозе међу старијом популацијом за које су карактеристичне друге болести, те они ретко обољевају од тежих облика плућне туберкулозе.

Највећи број испитаника са веома, проширеном туберкулозом плућа у свим посматраним периодима је у старосној групи од 25.-64. године са лаким померањем ка старијима од 45 година. Екстензивни облици, окарактерисани радиолошки системом шупљина, лечени у првом и другом посматраном периоду, јављали су се код старијих од 45 година то јест код најпродуктивније популације која је у поратном периоду била најизложенија турбулентним променама у окружењу (табела 14)

У току даљег испитивања упоређивали смо факторе ризика и присуство коморбитета са радиолошком раширеношћу, плућних промена и присуством кавитација у плућима т.ј. са тежином плућне туберкулозе будући да је за ток туберкулозе присуство каверне од огромног значаја како у погледу на могућност стварања резистенције, дужину лечења тако и за бациларност јер су болесници са кавернама главни извор заразе.

Код испитаника са почетним облицима плућне туберкулозе запажа се ниска заступљеност штетних навика и придружених болести која се није значајније разликовала током испитиваних периода (Табела 15).

Уочава се нагли пораст оболелих са већим, лобарним специфичним променама (разлика је статистички значајна између периода 2002.-2004. и 2012.-2014., p=0,007 табела 16), као и веома, проширених облика међу алкохоличарима у другом и трећем испитиваном периоду, (разлика је статистички значајна између првог и другог, p=0,007 и првог и трећег периода, p=0,05 график 5) што је последица промењеног начина живота због чега болесници долазе на лечење у поодмаклим стадијумима болести или прекидају узимање лекова за туберкулозу. Не треба занемарити и чињеницу да алкохол изазива супресију имуног система од којих би један од механизама могао бити кроз инхибицију фактора некрозе тумора (TNF) и на тај начин повећава склоност различитим инфекцијама, посебно пнеумонијама а што је и

доказано експериментом на мишевима, наиме алкохол супримира формирање гранулома, продукцију интерлеукина 2 и гама интерферона као и $CD4^+$ пролиферацију.

Навика пушења цигарета заступљена је код половине, оболелих од свих облика плућне туберкулозе у испитиваним периодима а посебно, међу болесницима са одмаклим облицима који су дугогодишњи пушачи, (графикон 5) што је сагласно доступним подацима у литератури да се код пушача приликом откривања болести, бележе велике деструктивне промене [154,155,156] а проблем касне дијагнозе туберкулозе може се објаснити и преклапањем симптома, као што је кашаљ, као главни сиптом и код пушача и код туберкулозе.

Код оболелих са екстензивним облицима плућне туберкулозе, окаракерисаних „системом шупљина значајност је показало присусво кардиваскуларних болести, углавном хипертензивне, код оболелих старијих од 45 година, мушког пола (p=0,036) разлика је статистички значајна између првог и другог периода (p=0,015) графикон 7.

Дијабет као коморбидитет, се јавља у 11,1 и 16,7% оболелих од екстензивне туберкулозе у првом и другом, а у трећем периоду га нема код ових болесника чему је допринела боља организација здравствене службе кроз формирање саветовалишта за дијабетичаре, при примарним здравственим установама чиме је омогућено праћење и контрола болести као и организовано снабдевање медикаментима (графикон 7).

Навика пушења цигарета заступљена је код велике, већине болесника са „системом шупљина“ (код 77,8% у првом, 58,3% у другом и у трећем анализираном периоду оба болесника са „ системом шупљина“ су пушачи) и није се статистички разликовала по испитиваним периодима. У првом периоду 5 (27,8% ) од укупно 13, оболелих од екстензивне плућне туберкулозе злоупотребљавао је алкохол, у другом 3 (25%) од 9, а у трећем испитиваном периоду један, (50%) од 2 испитаника, (графикон 6) тако да са обимношћу радиолошких промена расте и учесталост штетних навика код наших испитаника.

Врло неповољан али чест облик испољавања туберкулозе је туберкулозна каверна чији унутрашњи слој чине казеозно некротичне масе у којима се бацили брзо деле и умножавају у енормним масама те је присуство каверне од огромног значаја за даљи ток туберкулозе [157].

У нашем истраживању уочена је статистички, значајна разлика у присуству кавитарне туберкулозе у испитиваним периодима, (p=0,003) која указује на опадање кавитарних облика код оболелих од првог до трећег испитиваног периода. Разлика је утврђена између првог и другог, (p=0,007) као и другог и трећег периода (p=0,006), наиме у периоду 2002.-2004. каверне је имало 87 оболелих, т.ј. 64,0%, у периоду 2007.-2009. 26 (43,3%) док су кавитације нађене код 13 (38,2%) у периоду 2012.-2014. год. (графикон 8).

У првом и другом анализираном периоду била је скоро подједнака заступљеност и једностраних и обостраних, кавитарних промена са благом предности у корист једностраних. У трећем периоду је знатно већи број болесника имао једностране кавитације (графикон 9) што потврђује мишљење да се оболели раније јављају на лечење у односу на предходна два периода.

Обостране кавитације има највећи број оболелих у периоду 2002.-2004., (p=0,001) а даља анализа показала је нагло опадање учесталости, обостраних кавитација у наредним испитиваним периодима (значајна разика је утврђена између првог и другог p<0,001, првог и трећег p=0,018, као и другог и трећег периода p=0.06) табела 17.

Највећи број оболелих од кавитарне туберкулозе са једностраним кавитацијама у нашем истраживању, има кавитарне промене у десном плућном крилу. Једностране каверне су превалентно десностране те је атипична локализација кавитација заступљена код мање од 1/3.кавитарне туберкулозе, (табела 17) а пре свега због ниске учесталости имунокомпромитовајућих обољења и имуносупресивне терапије. У првом периоду код 41 испитаника (од 51 са једностраним кавитацијама), (80,3%) и у трећем код 8 од 11 (72,7%), каверне су у десном плућном крилу док су у периоду 2007.-2009. година, једностране каверне превасходно левостране, код 10 од 15 (66,7%) испитаника са једностарним кавитацијама. (табела 17)

Сви кавитарни облици туберкулозе плућа се региструју првенствено код испитаника мушког пола у сва три анализирана периода, (70% у првом, 84,6% у другом и 69,2% у трећем) графикон 10. што потврђује мишљење да мушкарци обољевају од тежих облика плућне туберкулозе. Обостране кавитације има у првом периоду 86,1% мушкараца. Обостраних кавитација у другом и трећем периоду нема међу женама (графикон 11) код којих је и учесталост штетних навика пре свега, претеране конзумације алкохола значајно нижа у односу на мушкарце.

Закључак студије рађене у Индонезији током 2006 године, коју су спровели Alisjahbana и сарадници, је да је превалента туберкулозе међу дијабетичарима 14,8% у односу на општу популацију где је износила 3,2%, као и да је бациларност спутума већа код дијабетичара те да се спорије постиже конверзија [158] а на шта указује и студија Heysell-a, Moore-a и сарадника, спроведена на дијабетичарима са новооткривеном туберкулозом плућа у Вирџинији, САД, 2013. године, износећи податак о слабијем учинку изонијазида и рифадина код дијабетичара [159]. Ове студије наводе на мишљење, да су оболели од туберкулозе са шећерном болешћу тежи болесници, да је код дијабетичара већа заступљеност обостраних кавитација као и атипичних локализација што се не подудара са нашим резултатима. Обостране кавитације су нађене код 4 од 32 (11%) и 2 од 9 (18,2%) дијабетичара у првом и другом испитиваном периоду, а у трећем, међу дијабетичарима нису регистроване обостране кавитације тако да код наших испитаника, са придруженом шећерном болешћу у трећем анализираном периоду,нису регистровани тежи облици болести (графикон 12).

Није утврђена статистички значајна разлика код десностраних каверни у односу на штетне навике и придружене болести у анализираним периодима Типичну локализацију каверни, т.ј. десностарну има највећи број оболелих са штетним навикама, 40,0% алкохоличара у другом и 37,5% у трећем, као и 40,0% пушача у сва три анализирана периода (табела 18). У нашем истраживању левостране кавитације су регистроване код оболелих од КВБ у другом и код ХОБП у трећем анализираном периоду, без статистички значајне разлике између посматраних група (табела 19).

Обостране кавитације има значајан број оболелих са придруженим кардиоваскуларним болестима у другом, (разлика је статистички значајна између првог и другог анализираног периода, p=0,001) и ХОБП (значајност разлике између првог и другог испитиваног периода, p=0,022) у трећем анализираном периоду. Код оболелих са обостраним кавитацијама, у трећем периоду нису регистроване кардиоваскуларне болести (графикон 12 ).

Обостране кавитације у првом периоду има само 3 од 36 (8,3%) оболелих са придруженом хроничном опструктивном болешћу плућа, у другом су обостране кавитације присутне код 4 од 11, (36,4%) и код једног од два (50%) у трећем испитиваном периоду, те се намеће закључак да ови болесници обољевају од тешких, кавитарних облика плућне туберкулозе за разлику од дијабетичара те на њих треба посебно обратити пажњу у свакодневној пракси, како са аспекта терапије основне болести (дугогодишња, неселективна

употреба системских кортикоида) тако и у епидемиолошком смислу (обрада контакта међу члановима породице и ужег окружења оболелог) будући да су због обимности промена извор заразе. Приликом откривања болести код оболелих са придруженом хроничном опструктивном болешћу плућа, уочавају се велике деструктивне лезије а нова сазнања о повезаности плућне туберкулозе и хроничне опструктивне болести плућа указују да антигена компонента ћелијског зида М.туберкулозе, липоарабиноманан, регулише генску експресију (Матрикс металопротеиназе) ММП-1. Ова испитивања недвосмислено показују, да је појачана експресија одређених ММП, директно повезана са ремоделовањем плућног ЕЦМ ( екстрацелуларног матрикса) и структуралним променама у паренхиму, које се јављају како у кавитарној туберкулози, тако и у ХОБП [160,161]. Повезаност ових имунопатогенетских механизама са клиничко-функционалним манифестацијама у туберкулози и ХОБП, остају предмет даљих истраживања али сигурно је да се на терену лоше регулисане хроничне болести, респираторни симптоми преклапају.

Статистичку значајност показало је и присуство кардиоваскуларних болести код оболелих са обостраном кавитетима од првог, код 2 од 36 (5,6%) до другог где је код 5 од 11 (45,5%) са придруженим КВБ (3 хипертензије и 2 кардиомиопатије) уочено присуство обостраних кавитација, а што је вероватно последица утицаја стресогених фактора на развој хипертензивне болести а на терену учесталије склоности прекомерне, конзумације алкохола у другом периоду код мушке популације средњих година код којих се овај коморбидитет први пут случајно, открива при хоспитализацији због туберкулозе плућа. У трећем периоду код болесника са обостраним кавитацијама нема придружених КВБ (графикон 12 ).

Посматрајући склоност штетним навикама наших испитаника са обостраним кавитацијама уочили смо да 7 од 36 (19,4%), оболелих са обостраним кавитацијама конзумира алкохол у првом, 3 од 11 (27,3%) у другом а у трећем један од два (50,0%) док 75,0% у првом, 54,5% у другом и оба болесника са обостраним кавитацијама, у трећем периоду пуши (график 13).

Униваријантним логистичким моделом анализирали смо предикторе обољевања од тежих, кавитарних облика плућне туберкулозе код наших испитаника у сва три посматрана периода (пол, занимање, штетне навике, пушачни стаж, број попушених цигарета на дан, коморбидитете) и дошли до следећег:

- у првом испитиваном периоду тежак физички рад повећава вероватноћу више од 8 пута, (OR=8.274; 95%CI=2.884-26.391; p<0.0001) за обољевање од кавитарних облика плућне туберкулозе што се и може објаснити с обзиром на изузетно дестабилизациони, поратни период 2002.-2004. година, када је велики број људи остао без сталних прихода или бива онемогућен да обрађује своје имање те је приморан да кроз надничење и тешке, углавном грађевинске послове обезбеђује егзистенцију својој породици, занемарујући своје здравље. Оваквој ситуацији доприноси и недоступност здравствене службе услед ограничености кретања и нередовно и недовољно снабдевање лековима. У наредним испитиваним периодима, долази до побољшања функционисања здравствене службе и социјалне заштите кроз успостављање институција Републике Србије те се овај ризикофактор више не региструје (табела 20, табела 21, табела 22 ).

-навика пушења цигарета издваја се као предиспонирајући, независтан фактор за обољевање од кавитарних облика плућне туберкулозе у сва три анализирана периода повећавајући вероватноћу више од 2 пута (први OR=2.805; 95%CI=1.326-5.933; p=0.007, други OR=2.203; 95%CI=1.778-6.239; p=0.002 и трећи OR=2.600; 95%CI=1.788-10.786; p=0.001 ) а на који такође указују многобројне студије у периоду од 1953-2005 године, које су обрађивале међусобни однос пушења и ризика за туберкулозу [162,163]. У кохортној студији о повезаности пушења и туберкулозе која је спроведена у Хонг-Хонгу, Leung, Lam и сарадници су од 2000. до 2004.године утврдили процењени ризик за обољевање од туберкулозе међу пушачима мушког пола од 32,8% а код жена 8,6% и у целој кохорти 18,7%. Код особа са пушачким стажом дужим од 10 година ризик за обољевање од туберкулозе је износио 1,72 а код пушача са стажом преко 20 година 3,23 [164]. Такође, исте студије наводе да је ризик од туберкулозе, дозно зависан од броја попушених цигарета и дужине пушачког стажа а анализирајући и број попушених цигарета код наших испитаника, уочили смо да испитаници који спадају у групу тешких пушача (преко 20 цигарета на дан) имају повећан ризик, преко 2 пута, за обољевање од кавитарних облика плућне туберкулозе. (први OR=2.706; 95%CI=1.265-5.792; p=0.010 и други OR=2.476;95%CI=1.600-9.300; p=0.04 )

-алкохолизам се као ризикофактор за обољевање од тежих облика плућне туберкулозе уз навику пушења цигарета (алкохоличари су већином страствени пушачи) у нашем истраживању, издваја у периоду 2012.-2014. година, повећавајући ризик 1,65 пута

(OR=1.659;95%CI=1.245-5.035; p=0.004) за разлику од предходних те су кавитарни облици плућне туберкулозе у овом периоду, карактеристика особа на друштвеној маргини.

Као статистички, сигнификантни протективни фактори за настанак каверни током 2002.-2004. године, издвојили су се женски пол, дијабет и присуство кардиоваскуларних болести т.ј. жене, дијабетичари и оболели од кардиоваскуларних болести су у мањем ризику за обољевање од кавитарних облика туберкулозе плућа што се и тумачи већом изложености мушкараца тешком физичком раду и учесталијом склоношћу ка штетним навикама. Током наредних периода та протективност се губи те су и жене, у подједнаком ризику за обољевање од тежих облика плућне туберкулозе као и мушкарци (табела 20,табела 21,табела 22)

Иницијална проширеност патоморфолошких специфичних промена у плућима је од значаја у испољавању различитих локалних и системских поремећаја, како током активне болести тако и по њеном излечењу, истичу у својим истраживањима Ђурић О., 1996. и Пешут Д., 2003. године [165,166]. Интерпретацијом, видљивих плућних промена на стандардним радиограмима грудног коша, можемо на основу проширености истих, одредити квантитативно-нумерички индекс, што смо и спровели у нашем истраживању, одређивањем нумеричког скора радиолошке проширености специфичних плућних промена по Snider-у и сарадницима [167] а који је коришћен и у процени рестриктивних и опструктивних поремећаја вентилације код оболелих од плућне туберкулозе у истраживањима многих аутора [168,169].

Потрањеност повећава ризик за обољевање од активне туберкулозе услед утицаја недостатка микро и макро нутритивних елемената на ћелијама посредован имунитет. Познато је да код узнапредовале малнутриције туберкулинска реакција може да буде лажно негативна услед имуносупресије у хипопротенемији. У истраживањима Lonrot-a и Vilijam-са, спроведеног 2010 године, утврђена је повезаност различитих поремећаја исхране и туберкулозе [170]. Резултати једне студије у Индији коју је 2009 године, спровео Gupta K. и сарадници, показују да оболели од туберкулозе троше веће количине протеина за оксидацију и производњу енергије [171]. Такође повећана производња цитокима са липолитичким и протеолитичким деловањем повећава потрошњу енергије. Просечне вредности BMI код болесника у овом истраживању су биле унутар референтног опсега од 17,3 до 24,0 kg/m2, али ближе доњој граници и нису се значајније разликовале у односу на раширеност промена и

тежину болести, (табела 23) што говори да потхрањеност није била фактор ризика за обољевање од туберкулозе као што је забележено у истраживањима Gupte у Индији [171].

### 4. 5. *Лабораторијска дијагностика туберкулозе*

Дијагноза туберкулозе се према препорукама СЗО, поставља на основу налаза ацидоалкохолорезистентних бацила у узорку спутума или других болесничких материјала, као и изолацијом бацила на одговарајућој подлози или патохистолошком потврдом у материјалу добијеном биопсијим. Основни циљеви бактериолошке дијагностике су детекција и идентификација микобактерија као и испитивање осетљивости на антитуберкулотике. Детекција микобактерија се врши директном микроскопијом, култивацијом и савременим молекуларним методама. Директна микроскопија је брза и јефтина али недовољно сензитивна (60-70%), сензитивност расте пропорционално са масивношћу плућних промена, бројем и величином кавитација, као и квалитетом спутума. Специфичност је слаба с обзиром да се бацил туберкулозе не може морфолошки разликовати од осталих микобактерија и микроорганизама коју су ацидорезистентни, не може се проценити да ли су бацили живи или мртви [172,173]. Посебну пажњу треба обратити када је директна микроскопија позитивна а култура негативна.(узорак узет током лечења, при чему се излучују мртви бацили који се боје; бацили нису вијабилни због неадекватног транспорта и чувања-изложеност сунцу и високој температури; у узорку су присутне опортунистичке микобактерије које се тешко култивишу.)

При пријему код наших испитаника у првом периоду (пре имплантације ДОТС стратегије) региструје се да је половина имала позитиван микроскопски налаз на присуство ацидоалкохоло резистентних бацила (М+) у спутуму (табела 24) култура је била позитивна у нешто већем броју болесника али се резултати микроскопије нису знатније разликовали од резултата у нашој земљи. У периоду 2007-2009., долази до пораста броја микроскоски позитивних пре свега захваљујући примени Националног пројекта и побољшањем функционисања здравствене службе на Косову и Метохији. У овом периоду долази до пораста броја дијагностификовања како плућне тако и ванплућне туберкулозе тако да се смањује број лечења бактериолошки непотврђене туберкулозе. Расте број дијагноза

постављених патохистолошким налазом и набавком Bact-Alert апарата, систем култивације на течним подлогама отворио је могућност за бржу и сензитивнију дијагностику микобактерија а у 2008. години набављени су тестови за брзу идентификацију микобактерија и брзу детекцију мултирезистентних бацила туберкулозе, заједно са неопходном опремом за хибридизацију као и обука за рад са HAIN тестовима у Националној референтној лабораторији. Током овог периода бележи се раст дијагностике почетних облика туберкулозе.

Директном бацилосопијом спутума бацили су нађени код 62 (45,6%) од 133 узета болесничка узорка у првом, 46 (76,7%) од 60 у другом (статистичка значајност између првог и другог периода p=0,0002) а у трећем испитиваном периоду, број директно микроскопијом позитивних био је 21 (61,8%) од 34 оболелих. (табела 24). Бактериолошка потврђеност плућне туберкулозе прати побољшање лабораторијске дијагностике у нашој земљи : 2005, 2006. и 2007. године она је износила редом: 58%, 67%, 72,5%, а 2008. године је достигла 80% а чему је допринела : додатна обука за лаборанте, строго поштовање препорука и месечна супервизија налаза микроскопије у Националној референтној лабораторији којом приликом је откривен значајан проценат (4%) лажно позитивних, код којих су, углавном узорци били обрисани током чишћења ксилолом пре него што су одложени за чување.

Задовољавајући резултати директне микроскопије спутума у нашој студији последица су: оптималног броја узетих узорака, велике заступљености веома раширених и кавернозних форми туберкулозе као и квалитетне лабораторијске дијагностике. Висок проценат иницијално бациларних на пријему током 2007.-2009. године (46 од 60 т.ј.76,7 % ) као и 2012.-2014. (21 од 34 т.ј.61,8%) у односу на период 2002.-2004. (62 од 133 т.ј.45,6%) потврђује мишљење да је имплантација ДОТС ( Directly observed treatment, short-course–DOTS ) споразума од 2004. године, кроз непосредну контролу и обуку радника бактериолошке службе допринела побољшању дијагностике али и да се болесници касно јављају лекару са већ одмаклим облицима туберкулозе плућа због занемаривања или непрепознавања симптома карактеристичних за туберкулозу а на терену лоше регулисаних хроничних обољења.

На Косову и Метохији се знатно приближило једном од циљева СЗО који се односи на потврду туберкулозе културама у више од 75% случајева. У нашем истраживању дијагноза туберкулозе култивацијом на подлогама постављена је код 83 (61%) од 132 оболела у периоду 2002.-2004. година, 40 (66,6) од 60, а број култура позитивних у периоду 2012.-2014. био је 20 (58,8%) од 34 засејаних (табела 24 ).У то време у нашој земљи култивацијом је

потврђена туберкулоза у 2005 години код 59% оболелих а у наредне три године у више од 74% случајева.

Патохистолошким прегледом болесничких материјала, до дијагнозе је дошло 4 (2,9%) у првом, 5 (8,3%) у другом и 3 (8,8%) оболелих у трећем испитиваном периоду (табела 24).

Клинички и радиолошки је дијагностификовано 20 (14,7%) обољења у првом, 6 (10% ) у другом и 7 (20%) у трећем анализираном периоду што је знатно испод резултата у нашој земљи где током 2011 године, клинички и радиолошки дијагнозу добија између 3,5 и 7 % оболелих.

Иницијална бациларност спутума расте са радиолошком проширеношћу промена. Код наших оболелих од плућне туберкулозе са почетним, минималним променама бележи се пораст броја директном микроскопијом позитивних од само 25% у првом до 66,7% у другом испитиваном периоду чему је допринела боља и централизованија организација микробиолошке службе у периоду 2007.-2009. Код оболелих са већим лобарним инфилтратима без кавитација постоји статистички значајна разлика у иницијалној бациларности, између периода 2002.-2004. и периода 2007.-2009. (p=0,0002) те благовремена дијагностика омогућава адекватно лечење. Оболелих од екстензивних облика плућне туберкулозе, микроскопијом директно позитивних у првом периоду је 12 (66,7%) од њих 18, а у другом и трећем периоду сви оболели (12 у другом и 2 у трећем) су потврђено иницијално бациларни (табела 25 )

Анализе показују да број директно позитивних узорака спутума расте са кавернозном формом плућне туберкулозе [174,175] што је забележено и у нашем истраживању у свим анализираним периодима (табела 26).

Дистрибуција микроскопског налаза код некавитарне туберкулозе значајно се статистички разликовала по испитиваним периодима.У првом периоду 2002.-2004. само је код 11 (22,4%) од 49 испитаника са некавитарном туберкулозом, директном бацилоскопијом дијагностификовано обољење. У периоду 2007.-2009. тај проценат је далеко већи, (67.6%) т.ј. код 23 од 34 ( ¡ $^2$ =16.96; p<0.001) а у трећем код 10 од 21(46,7 %) су микроскопијом нађени бацили. (табела 26)

Закључак студије Perin-a, Woodwart-a и сарадника, спроведене 2010 године у Лондону, је да болесници са већим бројем каверни и већим збирним волуменом кавернозних шупљина

имају краће време по позитивности. У овој студији је потврђена повезаност кавитација са већом иницијалном бациларношћу спутума [176].

У нашем истраживању код једностраних каверни број директном бацилоскопијом позитивних је уједначен по анализираним периодима (62,7% у првом; 80,0% у другом; и 81,8% у трећем) док је код обостраних кавитација значајна разлика у микроскопском налазу између првог и другог периода (p=0,01). Наиме код обостраних кавитација запажа се сигнитификантни раст иницијално бациларних од првог, где је код 22. (61% ) од 36., према другом и трећем периоду у којима су код свих оболелих са обостраним кавитацијама, директном микроскопијом нађени бацили (табела 26).

Много рада је уложено последњих година у ”молекуларне” аспекте туберкулозе. Откриће специфичних компоненти бацила туберкулозе доводи до брзе дијагностике болести и детекције резистенције на лекове што је од 2008 набавком реагенаса могуће при Националној лабораторији, те је у том периоду код 6 болесника (10%) (табела 27) на Bact-Alert апарату Gen-Probe HAIN, идентификован узрочник а у 2012.-2014. код једног је доказана резистенција на изониазид и рифампицин чиме је након исцрпљених неинванзивних и инванзивних метода изолације бацила из болесничких материјала, омогућено благовемено лечење директном бацилоскопијом негативних али и спречавање ширења мултирезистентне туберкулозе у популацији што је од огромног епидемиолошког значаја. Резултати контроле квалитета микроскопије за 2012. годину у нашој земљи показали су да је укупна осетљивост микроскопије била 99,74%, специфичност 98,98%, а ефикасност 99,35%. Проценат лажно позитивних препарата је износио 1,02%, а проценат лажно негативних 0,26% те иако је генетском класификацијом подродова бацила већ сада могућа идентификација извора заразе, ниједна од нових метода није довољно једноставана и поуздана за општу употребу. У нашим условима, директна бацилоскопија и култивација болесничког материјала, на Lowenstain-подлогама је још увек најефикаснији и најјефтинији метод за дијагностику и праћење одговора на лечење, плућне туберкулозе.

У нашем истраживању највећи проценат болесника у сва три анализирана периода припада групи новооткивених случајева, (86,8%; 80,0% у првом и другом ) с тим што се у трећем периоду сви болесници по први пут лече од туберкулозе што је сагласно резултатима у нашој земљи где је проценат новооткривених задњих година око 90%. Рецидиви су регистровани у првом, 12,5% и у другом анализираном периоду, 8,3%. Лечени после прекида терапије су такође регистровани у првом 0,7% и другом испитиваном периоду 3,3%. Само је

у другом периоду 5 болесника (8,3%) лечено након неуспеха (табела 28). Од 17 релапса лечених током 2002.-2004., било је 11 мушкараца и 6 жена, 7 мушкараца је спадало у групу зидарских радника а 4 су били пензионери, жене су биле домаћице и незапослене, углавном су имали средњу школу, 4 мушкарца су претерано конзумирали алкохол а током 2007.-2009. од 5 релапса сви су мушкарци, 2 административна радника, 2 пензионера и један физички радник, од њих петорице, тројица су алхохоличари, сви су завршили средњу школу. После прекида и након неуспеха сви лечени су припадали мушком полу, имају средње школско образовање, запослени али углавном самци и алкохоличари те би на ову категорију оболелих требало посебно обратити пажњу у смислу мотивације за лечење.

### 4. 6. *Неспецифични серумски маркери системске инфламације у плућној туберкулози*

Потпуни спектар акутно фазног одговора организма у инфламацији, подразумева пораст протеина акутне фазе запаљења којом приликом се покреће активност супстанци означених као реактанти акутне фазе запаљења или серумски маркери неспецифичне, системске инфламаторне активности а што се у рутинским лабораторијским анализама региструје кроз убрзање седиментације еритроцита, леукоцитозу, хипергамаглобулинемију уз негативан биланс азотних продуката, а клинички повишеном телесном температуром [177]. Многи аутори а међу њима Caner и сарадници у студији спроведеној 2007. године [178] као и Peres и Silva са сарадницима 2008. године [179] долазе до закључка да серумски маркери неспецифичне системске инфламаторне активности имају одређену дијагностичку вредност код оболелих од туберкулозе, али се њихова специфичност битно повећава тек у процени евентуалног неповољног тока болести. У повољном току лечења плућне туберкулозе њихове серумске вредности доспевају до субклиничких вредности већ крајем иницијалне фазе лечења, а с крајем лечења се у потпуности нормализују [180].

Иницијалне вредности неспецифичних системских маркера инфламације, хематолошке (седиментација еритроцита, број леукоцита) и биохемијске (фибриноген, CRP) код наших испитаника на пријему упоређивали смо са радиолошком проширеношћу плућних промена, присуством кавитација у плућима као и са степеном радиолошке раширености плућних промена скоровањем по Snider-у.

Поређењем вредности неспецифичних маркера системске инфламације на пријему у односу на проширеност плућних промена у сва три анализирана периода, применом Kruskal Walis-овог и ANOVA теста, утврдили смо значајно повећање вредности свих маркера системске инфламације са напредовањем болести које указује да механизми системске инфламације у активној плућној туберкулози, делују као међусобно повезани што је у сагласности са резултатима Caner-a и сарадника у студији спроведеној 2007. године, као и Peres-a и Silve из 2008. године [178,179].

Kruskal Walis-ов тест (табела 29, табела 30) је показао значајно повећање вредности, неспецифичних маркера и то СЕ, фибриногена и CRP-а од радиолошки минималних т.ј. почетних облика преко умерених, веома проширених до екстензивних облика плућне туберкулозе на нивоу статистичке значајности, p<0,001 у свим анализираним периодима . Ле су показали значајно повећање вредности у првом ( ¡ $^{2}_{kw}$ =13,505, p=0,004 ) и трећем анализираном периоду ( ¡ $^{2}_{kw}$ =20,153, p<0,001) те овај хематолошки маркер, уз CRP највише испитиван код респираторних инфекција и по резултатима неких аутора [181] показатељ захваћености плућног ткива, на нашем узорку није показао значајну повезаност са рашireношћу плућне туберкулозе код више од ¼ оболелих.

Даљом анализом смо утврдили да је вредност CRP-а код минималних промена (табела 29) био значајно нижи у првом ( $\overline{X}$ =10,57; SD=1,27 ) у односу на CRP у другом ( $\overline{X}$ =18,50; SD=10,14; Z=-2,121; p=0,034 ) и трећем периоду ( $\overline{X}$ =13,23; SD=1,91; Z=-0,716; p=0,027) што је вероватно последица значајног удела придружених кардиоваскуларних болести од којих у другом испитиваном периоду, пати сваки трећи испитаник.

Wilkokson-ов тест ранга је показао значајно више вредности свих маркера системске инфламације код промена са кавитацијама у односу на промене без кавитација у свим периодима (табела 31). Даљом анализом смо утврдили да је фибриноген код промена без кавитација био значајно нижи у периоду 2002.-2004. ( $\overline{X}$ =5,79; SD=0,87) у односу на период 2007.-2009. ( $\overline{X}$ =6,34; SD=1,08; Z=-2,613; p=0,009 ) што је вероватно последица већег удела алкохоличара, кардиоваскуларних болести и старијег животног доба (табела 31).

У даљем истраживању упоређивали смо иницијалне вредности неспецифичних маркера инфламације са њиховим вредностима након завршетка антитуберкулозне терапије и Wilkokson-ов тест ранга је показао значајно смањење вредности свих системских маркера

инфламације након завршетка лечења и то Ле (5,27±1,02), фибриногена (3,70±0,93 g/L), CRP-а (4,07±0,39 mg/L) на нивоу значајности p< 0,001 (табела 32, табела 33) што је у сагласности са резултатима Caner-а и сарадника, као и Schilungera у поглављу Дијагностика туберкулозе у књизи „ Клинична туберкулоза “, издатој у Лондону 2008. године [178,180] да се вредности неспецифичних, серумских маркера инфламације по завршетку лечења у потпуности нормализују или своде на субклиничке вредности.

У нашем истраживању, применом Wilkokson-ов теста ранга утврдили смо значајно смањење вредности СЕ у првом сату, у сва три анализирана периода али које се не нормализију, (17,08±9,90 mm/1ha) (табела 32) што је највероватније због повећане заступљености навике у пушењу цигарета а што корелише са доступним подацима у литератури [182,183].

Применом скоринг система по Snider-у, одређивали смо нумеричко-квантитативни однос радиолошких промена на стандардним радиографијама грудног коша на пријему (6,35±3,08 у првом, 6,48±3,54 у другом и, 5,29±3,77 скор поена у трећем ) и регистровали просечно висок иницијални степен радиолошке проширености плућне туберкулозе од 6,23±3,32 скор поена и упоређивали са просечним радиолошким скором након завршетка терапије од 2,29±1,88 скор поена. Утврдили смо тестом ранга да су се вредности, Snider радиолошког скора на крају лечења значајно смањиле, на нивоу значајности p<0,001 без статистички значајних разлика по анализираним периодима, (табела 35,табела 36) а као резултат дејства антитуберкулотика у повољном току лечења туберкулозе плућа.

У даљем истраживању испитивали смо корелацију иницијалних вредности маркера инфламације са вредностима Snider радиолошког скора на пријему (Табела 37) и коефицијенти просте линеарне корелације су показали позитивност на нивоу значајности p<0,001 са вредностима радиолошког скора а која је најинтензивнија између фибриногена и Snider скора на почетку лечења (r=0,825, p<0,001) и CRP-а (r=0,877, p<0,001) те су се на нашем узорку ова два маркера системске инфламације издвојила као најбољи показатељи захваћености плућног ткива специфичним процесом. Серумски фибриноген је позитивни протеин акутне фазе запаљења и помиње се у литератури као показатељ највеће сензитивности у односу на остале маркере системске инфламације, током читавог периода антитуберкулозног третмана, а нарочито у продужној фази лечења [179]. Према подацима у литератури, вредност CRP-а је у значајној корелацији са величином инфилтративних промена на радиограму плућа код респираторних паренхимских бактеријских инфекција, па и у туберкулози, те се варијације у вредностима овог про-инфламаторног индекса у активној

плућној туберкулози, могу приписати иницијално различитим степеном и обимом захваћеног плућног ткива, наводи Caner-a са сарадницима [178] што је у сагласности и са нашим резултатима.

Корелација вредности маркера инфламације и Snider радиолошког скора, након завршетка лечења (Табела 38) је позитивна између свих маркера и радиолошког скора на крају лечења а најјачег интензитета је између CRP-а и Snider скора ($r=0,663$, $p<0,001$) и фибриногена и Snider скора ($r=0,626$, $p<0,001$) т.ј. опадање вредности ових маркера прати радиолошку регресију специфичних промена, што је и сагласно подацима у доступној литератури [180]. Наше истраживање такође потврђује зависност CRP-а од екстензивности специфичних плућних промена, посебно код присуства каверни где је вредност CRP-а вишеструко увећана (69,57±26,47 do 82,20±30,81 mg/L) као и утицај антитуберкулотика на његову нормализацију (4,07±0,39 mg/L), по завршеном лечењу туберкулозе .Такође, Kaminskaia GO, Abdullaev RI и Komissarova OG у свом истраживању код оболелих од туберкулозе у Русији током 2008 године, [184] наводе да иницијална серумска концентрација CRP-а код оболелих од тешких облика плућне туберкулозе, достиже и до 5 пута већу вредност од нормалне, корелише са тежином клиничке слике и да након тромесечне терапије, опада до субклиничких вредности (12±1,9 mg/L) те да се може препоручити као индикатор доброг одговора на спроведено лечење. У студији која је исте (2008) године спроведена у Енлеској, Breen и Leonard са сарадницима [185] истичу да су код некавитарних облика туберкулозе плућа, иницијалне вредности CRP-а у већини случајева у референтним границама, а на нашем узорку вредности CRP-а код некавитарних облика су у већини случајева биле увећане од 1,5 до 2 пута у односу на референтне, једино су код минималних, почетних промена на радиограму плућа, забележене сублиничке вредности био маркера инфекције CRP-а (10,57±1,23–13,23±1,91 mg/L).

Даљом анализом, упоређивали смо средње вредности и стандардне девијације, разлика маркера инфламације на почетку и крају лечења са разликом вредности радиолошког скора на почетку и крају лечења (табела 39) и применом Студент т-теста, утврдили да је од испитиваних маркера системске инфламације статистичку значајност показао биомаркер инфекције, CRP ($t=11,596$, $p=0,015$) и указао да смањење вредности овог маркера најбоље, од свих неспецифичних маркера инфламације корелише са редукцијом радиолошких промена код свих респираторних инфекција а посебно код тежих облика плућне туберкулозе, те би се

са фибриногеном могао користити као показатељ успешности примењене терапије што је у сагласности са доступном литературом [186, 188].

### 4. 7. *Бактериолошко праћење одговора на примењену терапију и исход лечења*

Праћење резултата директног размаза спутума у почетној фази болести је дијагностичка процедура а касније у току лечења конверзија спутума, директном микроскопијом и културама се сматра најзначајнијим показатељем ефикасности антитуберкулотика као и процене за даље ванболничко лечење оболелих. Закључак студије Mathev-a и сарадника, спроведене 2002 године је да се већ након првог негативног размаза може прекинути изолација болесника јер је пораст позитивности за други и трећи дан само 0,2% те да за даље лечење у ванболничким условима нису неопходна три узастопно негативна узорка спутума [189,190].

У нашем истраживању упоређивали смо средње вредности и стандардне девијације као и медијане и интерквартална разлике временског периода негативизације спутума детектоване микроскопијом и порастом културе изражене у данима као и укупног времена узимања антитуберкулозне терапије.

Код наших испитаника је забележена значајно дужа конверзија спутума директном бацилоскопијом у периоду 2007.-2009. година, када је просечна брзина добијања негативног спутума износила $\overline{X}$ =58,08; Мед=58,5 у односу на период 2002.-2004. година ( $\overline{X}$ =28,29; Мед=29,5) и период 2012.-2014. година ( $\overline{X}$ =31,09; Мед=29,5). Применом Kruskal Walis-овог теста утврђен је ниво значајности p<0,001 а што се може приписати великој почетној бациларности спутума у периоду 2007.-2009.година (у 76,7% оболелих), већег броја оболелих са обостраним кавитацијама (42,3%), присутности штетних навика код наших болесника (25,0% конзумира алкохол, 53,3 % пуши цигарете), а посебно релапса (8,3%), лечених након прекида (3,3%) и неуспеха (8,3 %), а којих у трећем периоду није било (табела 40)

Укупно време узимања АТ терапије је такође било значајно дуже у периоду 2007.-2009. година ( $\overline{X}$ =204,83; Мед=180) у односу на период 2002.-2004. година ( $\overline{X}$ =173,32; Мед=180) и период 2012.-2014. година ( $\overline{X}$ =148,91; Мед=180) и применом Kruskal-Valis овог теста утврђена је значајност разлике ( $¡^{2}_{kw}$ =13,999; p=0.001) између анализираних периода (табела 40) што се може приписати споријој конверзији спутума која је забележена у овом

периоду, као и малог броја оболелих који прекида лечење (6,7%) за разлику од првог периода када је 20,6% оболелих прекинуло лечење.

Униваријантним логистичким моделом испитивали смо предикторе за продужену негативизацију спутума, дужу од 58 дана (Табела 41) и дошли до следећег:

У периоду 2002.-2004. година, повишене вредности CRP-а (> 80 mg/L) на пријему повећавају шансу за дужим лечењем и то 3,5 пута (OR=3,487; 95%CI=1,111-10,205; p=0,004).

Ниже вредности BMI (испод 18 kg/m²) такође представљају фактор ризика за дуже лечење (OR=3,211; 95%CI=1,099-9,745; p=0,004).

Значајни фактори ризика за конверзију спутума дуже од 58 дана су још и фибриноген на пријему виши од 19 g/L (OR=4,875; 95%CI=1,284-18,510; p=0,020), као и присуство обостраних кавитација (OR=3,211; 95%CI=1,043-12,143; p=0,010).

Уочавамо да је женски пол заправо протективни фактор, односно да је лечење код жена краће у односу на мушки пол (OR=0.353; 95%CI=0,134-0,927; p=0,035).

У периоду 2007.-2009. година (табела 42) као сигнификантни фактори ризика за конверзију спутума дужу од 58 дана издвајају се вредности CRP-а (> 80 mg/L)на пријему (OR=5,018; 95%CI=1,229-20,490; p=0,025), ниже вредности BMI (испод 18 kg/m²); (OR=2,458; 95%CI=1,111-5,639; p=0,002), као и присуство обостраних кавитација (OR=4,154; 95%CI=1,111-9,435; p<0.01).

И у другом испитиваном периоду женски пол се издваја као протективни фактор за дужину лечења (OR=0,300; 95%CI=0,010-0,568; p=0,004).

У трећем испитиваном периоду, (Табела 43) као статистички сигнификантни фактори ризика издвојили су се високе вредности CRP-а (>80mg/L) на пријему (OR=10,500; 95%CI=1,824-60,450; p=0,008), вредности BMI испод 18 kg/m² (OR=4,399; 95%CI=1,175-8,645; p=0,009), као и присуство обостраних кавитација (OR=2,999; 95%CI=1,716-8,543; p=0,003 ).

У истраживању Bernabe-Ortiz-a, Carcam-a и сарадника које је спроведено у Перуу од 2000. до 2006. године посматрана је промена BMI у односу на исход антитуберкулозног лечења код 460 болесника. Утврђено је да су болесници са повољним исходом лечења добијали у просеку 1 кг месечно у односу на почетак, док су они са лошим исходом губили 1 кг. Изведен је закључак да је промена телесне масе у току антитуберкулозног лечења добар предиктор исхода лечења. Болесници код којих је регистрован губитак телесне масе, нарочито у првом месецу, би требали имати појачан надзор јер су под већим ризиком за лош

исход [191] а што је сагласно и са нашим резултатима где се BMI нижи од 18 kg/m² региструје као независтан фактор ризика за продужену конверзију спутума у сва три анализирана периода повећавајући вероватноћу за дужим лечењем од 2,5 до 4,5 пута, те бржи опоравак изазива имунолошке промене што може убрзати конверзију спутума и смањити заразност болесника.

Закључак студије Domingez-Castanea, спроведене у Шпанији 2002 године. је да висока СЕ, старије животно доба и присуство кавитарне болести удружено са дужим временом конверзије спутума [192]. У нашој студији висока СЕ и старије животно доба нису фактори ризика за продужену конверзију спутума али се присуство обостраних кавитација издваја као значајан независтан фактор у сва три анализирана периода повећавајући ризик од 3 до 4 пута.

Као значајан фактор у сва три анализирана периода ,у нашем истраживању се издваја висока иницијална вредност CRP-а (>80 mg/L) повећавајући шансу за дужим лечењем и то од 3,5 пута у периоду 2002.-2004. година до чак 10 пута током 2012.-2014. а која корелише са тешким кавитарним облицима плућне туберкулозе који се такође јављају као фактор ризика у свим периодима.

У периоду 2002-2004 као значајни фактор ризика за спорију конверзију спутума дужу од 58 дана се издвојио и фибриноген на пријему виши од 19 g/L што је и сагласно доступној литератури по којој је фибриноген најзначајнији маркер за праћење болести нарочито током продужене фазе али се у остала два периода у нашем истраживању, његова значајност губи.

Што се тиче протективних фактора у периоду 2002.-2004. као и 2007.-2009. година издвојио се женски пол наиме код жена је краће време до негативизације спутума а самим тим и краће лечење да би током 2012.-2014. године, када се није издвојио ни један протективни фактор жене имале подједнаку шансу за продужену конверзију спутума.

Студије многих аутора [193-196] су показале да је бациларност спутума већа код дијабетичара те да се спорије постиже конверзија што се не слаже са нашим резултатима, наиме дијабет се у нашем истраживању не издваја као ризикофактор ни у једном анализираном периоду .

Један од индикатора успешности антитуберкулозног третмана је и дужина трајања лечења која је тачно одређена за сваку категорију болесника. Постоје бројни разлози за продужетак лечења, а међу најчешћима се спомињу непостизање конверзије спутума, незадовољавајућа радиолошка регресија и спорији клинички опоравак. Очекивано трајање

антитуберкулозног лечења може да се модификује према бактериолошком статусу оболелог и другим индикаторима напредка лечења

Анализа дужине АТ третмана у овом истраживању је показала да се просечно укупно, болничко и ванболничко лечење за све групе испитаника уклапа у препоруке СЗО с тим да је најдужа просечна дужина хоспитализације била у периоду 2007.-2009. година (84,35±37.33 дана), потом у периоду 2002.-2004. (82,63±29,34 дана) док је најкраћа била у периоду 2012.-2014. година (69.5±46.83 дана).(графикон 15)

Један од циљева Глобалног савеза за развој лекова против туберкулозе је скраћивање третмана на месец дана. Сматра се да је увођење нових терапијских режима, боља употреба и дозирање постојећих лекова, може да скрати дужину лечења. У току су испитивања нових лекова чијом би комбиновном применом третман трајао 3-4 месеца [197,198]. Наставља се трагање за новим лековима али се још ниједан није показао довољно једноставним, нетоксичним и јефтиним да би нашао своје место у рутинском лечењу [199,200,201].

Просечно око 85% свих болесника постигне излечење са бактериолошком негативизацијом спутума [202-209]. Лош исход лечења (налаз бацила туберкулозе у спутуму и после завршеног лечења) региструје се у 1-3% случајева. Подаци о резистенцији на антитуберкулотике нису поуздани, обзиром да се до 2005 године у Србији тест типизације и резистенције није радио, а у току 2011 регистровано је 9 случајева мултирезистентне туберкулозе, што је мање од 1% укупног броја оболелих.

У првом и другом анализираном периоду на терапију није био резистентан ни један испитаник, док је у трећем периоду само један испитаник (2.9%) испољио резистенцију на ординирану терапију тако да је број болесника који су резистентни остао низак, нижи од процењених 4% (СЗО) те није дошло до развоја мултирезистентне туберкулозе за разлику од земаља бившег Совјетског Савеза и Источне Европе [210, 211, 212].

Највећи проценат болесника у сва три анализирана периода је био излечен (табела 44), од чега је највећи проценат успешно излечених био у периоду 2007.-2009. (93.4%) и то статистички значајно више него у првом периоду (79,4% ¡ $^2$ =5.14; p=0.02) и у трећем периоду (70,6% ¡ $^2$ =8.86; p=0.002). чему је допринело спровођење методе препоручене за сузбијање туберкулозе „Directly observed treatment, short-course–DOTS“. Током 2007.године у нашој земљи успешност лечења је 80,5% са порастом од 84% у 2011.години за све оболеле који су били доказани културом.

Само је у првом периоду било пацијената који су преминули од последица туберкулозе, њих 4.(табела 44) У првом периоду је 28 (20.6%) болесника прекинуло лечење, што је и значајно више него у другом периоду (6.7%, ¡ $^2$ =5.91; p=0.015). Анализа података за 2008. годину показала је да је од туберкулозе у Србији, умрло 2% пацијената, 4% је умрло са туберкулозом, 4% је прекинуло лечење, 2% неуспешно лечених, 2% одсељених, а за преосталих 4% је непознато. Лечење је у току код 5 (14.7%) болесника у трећем периоду.(Табела 44).

Генерално, контрола квалитета рада пнеумофтизиолошпких служби у 2012. години је показала да је ДОТС стратегија, у потпуности, и са високом квалитетом, имплементирана на целој територији земље што је резултирало константним напретком у контроли туберкулозе у нашој земљи.

## 6. ЗАКЉУЧАК

На основу нашег истраживања којим су обухваћени оболели од туберкулозе плућа са Косова и Метохије у периодима 2002.-2004., 2007.-2009. и 2012.-2014., компаративном студијом могу се извести следећи закључци :

1. Евидентан је пад броја оболелих од туберкулозе плућа у популацији Косова и Метохије

а) мушкарци чешће обољевају од жена у свим анализираним периодима али са тенденцијом пораста обољевања међу женама млађим од 25 година

б) у свим испитиваним периодима доминирају испитаници испод 50 година старости са постепеним померањем ка старијима од 45 година, и приметан пад обољевања код старијих од 65 година

2. Код оболелих од почетних облика туберкулозе плућа запажа се ниска заступљеност штетних навика.

а) претерана конзумација алхохола је карактеристика скоро 1/3 наших испитаника и они чешће обољевају од тежих облика плућне туберкулозе, а међу њима је највећи број оболелих који прекидају лечење

б) навика пушења цигарета заступљена је код половине оболелих у сва три периода, а код пушача је највећи број оболелих са обостраним кавитацијама

в) позитивна породична анамнеза на туберкулозу у смислу контакта са оболелим регистрована је код испитаника у првом и другом анализираном периоду док у периоду 2012.-2014., обрадом контакта није откривено присуство активне туберкулозе у породици нити у ужем окружењу оболелог.

3. Региструје се пад оболелих од тешких облика плућне туберкулозе посебно екстензивне фтизе окарактерисане „системом шупљина“, као и учесталости започињања лечења у одмаклим стадијумима болести

а) фактори ризика за обољевање од тежих облика плућне туберкулозе су: навика пушења цигарета, више од 20 попушених цигарета на дан, тежак физички рад и конзумирање алкохола.

б) у првом и другом испитиваном периоду била је скоро подједнака заступљеност и једностраних и обостраних кавитација са благом предношћу у корист једностраних док је у трећем знатно већи број болесника имао једностране кавитације

4. Туберкулозу плућа карактеришу и одређени етиолошки, епидемиолошки и клинички фактори

а) највећи број оболелих у свим анализираним периодима је био становник Косовско-митровачког округа, затим Косовског а спорадично Пећког, Косовско-поморавског и Призренског

б) у првом периоду (2002. до 2004.) регистровано је највише радника ,нижег и средњег образовног профила и пензионера, а најмање оболелих ученика и студената као и здравствених радника док је у другом и трећем испитиваном периоду највећи број оболелих међу незапосленима

в) доминантан респираторни симптом је кашаљ али уз пораст учесталости, отежаног дисања и бола у грудима који пријављује половина испитаника међутим од хроничне опструктивне болести пати сваки пети испитаник ,а сваки трећи од кардиоваскуларних болести те се намеће закључак да се на терену лоше регулисаних хроничних болести, респираторни симптоми преклапају.

г) кашаљ је занемариван најдуже код испитаника у првом периоду који у просеку кашљу и искашљавају,мршаве и зноје се ноћу дуже од три месеца. Испитанике су у првом периоду лекару доводиле хемоптизије у просеку за 4 дана, отежано дисање 8 и након појаве бола у грудима лекару се јављају у просеку за 10 дана.

д) сви кавитарни облици туберкулозе плућа се региструју првенствено код испитаника мушког пола у сва три анализирана периода. Обострaних кавитација у другом и трећем периоду нема међу женама. Једностране каверне су превалентно десностране те је атипична локализација кавитација заступљена код мање од 1/3.кавитарне туберкулозе, подједнако код мушкараца и жена

5. Болести кардиоваскуларног система (превасходно хипертензивна), дијабет и хронична опструктивна болест су најчешће регистровани коморбитети с тим да се код дијабетичара налази ниска заступљеност одмаклих облика туберкулозе за разлику од оболелих од хроничне опструктивне болести плућа где је број обострaних кавитација далеко већи.

6. Од дијагностичких процедура најзаступњеније су рентген плућа, микроскопија и култивација спутума и других болесничких материјала, патохистолошки преглед добијен биоспијом, лабораторијске анализе, по потреби компјутеризована томографија и савремене методе детекције и идентификације са тестовима резистенције на антитуберкулотике при Националној лабараторији

а) код оболелих од плућне туберкулозе са почетним, минималним и променама без кавитација бележи се значајан пораст броја директном микроскопијом позитивних

б) постоји позитивна корелација између фибриногена на почетку лечења и степена раширености плућних промена а у повољном току току лечења иницијално повишене серумске вредности фибриногена, се до краја лечења у потпуности нормализују

в) постоји зависност биомаркера инфламације CRP-а од екстензивности специфичних плућних промена, посебно код присуства каверни где је вредност CRP-а вишеструко увећана, а уједно смањење вредности овог маркера корелише са редукцијом радиолошких промена на крају лечења

г) фактори ризика за продужену конверзију спутума су : високе вредности CRP-а и фибриногена на пријему, ниже вредности BMI и присуство обостраних кавитација

д) анализа дужине антитуберкулозног третмана третмана у овом истраживању је показала да се просечно укупно, болничко и ванболничко лечење за све групе испитаника уклапа у препоруке СЗО с тим да је најдужа просечна дужина лечења била у периоду 2007-2009 године што се може приписати споријој конверзији спутума Само је у првом периоду било пацијената који су преминули од последица туберкулозе плућа, њих четворо док се у периоду 2012-2014.година, сви испитаници по први пут лече од туберкулозе.

7. У циљу што боље превенције и ране детекције туберкулозе плућа препоручујемо следеће мере :

а) јачање капацитета лекара примарне здравствене заштите за рано откривање туберкулозе и обезбеђење директно опсервиране терапије за оболеле од туберкулозе који припадају популационим групама под повећаним ризиком за обољевање

б) одржавање и учвршћивање покривености стратегијом директно опсервиране терапије на Косову и Метохији кроз формирање обучених, мобилних екипа здравствених радника

в) унапређење дијагностике и лечења туберкулозе, посебно резистентне, као и повећање доступности услуга Националне лабараторије

г) контрола квалитета рада пулмолошких служби и лабораторија за дијагностику туберкулозе уз активан надзор и подршку

д) активно трагање за туберкулозом у осетљивим популационим групама

## 7. ЛИТЕРАТУРА


1. Global tuberculosis control: lessons learnt and future prospects. Lienhardt C, Glaziou P, Uplekar M, Lönnroth K, Getahun H, Raviglione M. Nat Rev Microbiol. 2012 May 14;10(6):407-16.
2. Challenges to the global control of tuberculosis. Chiang CY, Van Weezenbeek C, Mori T, Enarson DA.Respirology. 2013 May;18(4):596-604.
3. Pease, Arthur Stanley (April 1940). "Some Remarks on the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis in Antiquity". *Isis* 31 (2): 380–393.
4. Wirth T, Hildebrand F, Allix-Beguec C, Wolbeling F, Kubica T, Kremer K, van Soolingen D, Rusch-Gerdes S, Locht C, Brisse S, Meyer A, Supply P, Niemann S. Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. PLoS Pathog. 2008;4:e1000160.
5. Hershkovitz, I., H. D. Donoghue, et al. (2008). "Detection and molecular characterization of 9,000-year-old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean." PLoS One 3(10): e3426
6. Zink A, Sola C, Reischl U, Grabner W, Rastogi N, Wolf H, Nerlich A (2003). "Characterization of Mycobacterium tuberculosis Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping". J Clin Microbiol 41 (1): 359–67.
7. Daniel T (2004). "The impact of tuberculosis on civilization"). *Infect Dis Clin N Am* (Basel: Karger) (1): 157–65.
8. Koch R (10 April 1882). "Die Ätiologie der Tuberculose". *Berliner Klinischen Wochenschrift* 15: 221–230.
9. Dye C, Williams BG. The population dynamics and control of tuberculosis. Science. 2010;328:856–861.
10. Dye C. Tuberculosis 2000-2010: control, bu not elimination, Int J Tuberc lung Dis 2000 Dec;4 (12 suppl 2):S146-52.
11. Paolo W, Nosanchuk J (2004). "Tuberculosis in New York city: recent lessons and a look ahead". Lancet Infect Dis 4 (5): 287–93.
12. Murray J. The white plague; down and out or up and coming! Am. Rev Resp Dis 1989; 140:1788
13. Rieder HL. Misbehavior of a dying epidemic: a call for less speculation and better surveillance. Tubercle Lung Dis 1992; 73:181-2.

14. Interaction between HIV and Mycobacterium tuberculosis: HIV-1-induced CD4 T-cell depletion and the development of active tuberculosis. Geldmacher C, Zumla A, Hoelscher M. Curr Opin HIV AIDS. 2012 May;7(3):268-75.
15. Ellner JJ. Tuberculosis. In: Goldman L, Schafer AI, eds.*Cecil Medicine*. 24th ed.Philadelphia,PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 332.
16. Škodrić-Trifunović V. Nova saznanja o transmisiji tuberkuloze.Med Pregl. 2004;57(11-12):561-5. .rp Arh Celok Lek. 2006;134(11-12):541-5.
17. Ristić L, Rančić M, Radović M. Tuberkuloza u XXI veku:izazovi, stremljenja i preporuke lekarima. Med Pregl. 2010;63(11-12):
18. Viewpoint: Challenges and opportunities in tuberculosis research.Kim PS, Makhene M, Sizemore C, Hafner R.J. Infect Dis. 2012 May 15;205 Suppl 2:S347-52.Epub 2012 Mar 22
19. Zero deaths from tuberculosis: progress, reality, and hope. Zumla A, Kim P, Maeurer M, Schito M. Lancet Infect Dis. 2013 Apr;13(4):285-7.
20. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals.Int JTuberc Lung Dis2004;8:286–98.
21. Drobniewski FA, Verlander NQ. Tuberculosis and the role of war in the modern era, Int J Tuberc Lung Dis 2000;4 (12): 1120-25
22. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, Migliori GB, Mwaba P, Glaziou P, Bates M, Colagiuri R, Zijenah L, Swaminathan S, Memish ZA, Pletschette M, Hoelscher M, Abubakar I, Hasan R, Zafar A, Pantaleo G, Craig G, Kim P, Maeurer M, Schito M, Zumla A.Lancet Infect Dis. 2013 May;
23. Jakubowiak WM, Bogorodskaya EM, Borisov SE, Danilova ID, Lomakina OB, Kourbatova EV. Impact of socio-psychological factors on treatment adherence of TB patients in Russia.Tuberculosis. 2007;90(3-4):122-32.
24. Sergeev R, Colijn C, Cohen T. Models to understand the population-level impact of mixed strain M. tuberculosis infections. J Theor Biol. 2011;280:88–100.
25. Emerging drugs for active tuberculosis. Ginsberg AM. Semin Respir Crit Care Med. 2008 Oct;29(5):552-9.
26. Linezolid for treatment og chronic extensively drug-resistant tuberculosis.Lee M, Lee J,Carroll MW,Choi H,Min S at all.N Engl J MED.2012 Oct 18 367.

27. Molecular diagnostic methods for the detection of Mycobacterium tuberculosis resistance: the potential of high-resolution melting analysis. Lee AS, Ong DC. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012 Oct;10(10):1075-7.
28. Rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and drug susceptibility testing. Wilson ML.Arch Pathol Lab Med. 2013 Jun;137(6):812-9.
29. Rapid implementation of new TB diagnostic tests: is it too soon for a global roll-out of Xpert MTB/RIF? Kirwan DE, Cárdenas MK, Gilman RH. Am J Trop Med Hyg. 2012 Aug;87(2):197-201
30. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? Ottenhoff TH, Kaufmann SH. PLoS Pathog. 2012;8(5):e1002607.Epub 2012 May 10.
31. Jain A, Mondal R. Extensively drug-resistant tuberculosis: Current challenges and threats. FEMS Immunol Med Microbiol. 2008;53:145–150
32. Neville K. et al. The third Epidemic-multidrug-resistent tuberculosis.Chest 1994,105:45-9.
33. Old and new selective pressures on Mycobacterium tuberculosis. Brites D, Gagneux S. InfectGenet Evol. 2012 Jun;12(4):678-85. doi: 10
34. Popovac D. Bolesti pluća. Beograd: Data status; 1999.
35. WHO. Tuberculosis-treatment guidelines for National Programs. WHO regional office for Europe. Belgrade. 2003 : 11-20.
36. Grange JM. The Mystery of the Mycobacterial „Persistor" Tubercle and Lung Disease 1992, 73: 249-251.
37. Moller M, de Wit E, Hoal EG. Past, present and future directions in human genetic susceptibility to tuberculosis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;58:3–26.
38. The DosR regulon of M. tuberculosis and antibacterial tolerance. Bartek IL, Rutherford R, Gruppo V, Morton RA, Morris RP, Klein MR, Visconti KC, Ryan GJ, Schoolnik GK, Lenaerts A, Voskuil MI.Tuberculosis (Edinb). 2009 Jul;89(4):310.
39. A replication clock for Mycobacterium tuberculosis.Gill WP, Harik NS, Whiddon MR, Liao RP, Mittler JE, Sherman DR.Nat Med. 2009 Feb;15(2):211-4.
40. Comas I, Chakravartti J, Small PM, Galagan J, Niemann S, Kremer K, Ernst JD, Gagneux S. Human T cell epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* are evolutionarily hyperconserved. Nat Genet. 2010;42:498–503.

41. Portevin D, Gagneux S, Comas I, Young D. Human macrophage responses to clinical isolates from the mycobacterium tuberculosis complex discriminate between ancient and modern lineages. PLoS Pathog. 2011;7:e1001307.
42. The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculous infection. Davis JM, Ramakrishnan L. Cell. 2009 Jan 9;136(1):37-49.
43. Flynn JL, Chan J, Lin PL. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucosal Immunology*. 2011;4(3):271–278.
44. Green AM, et al. CD4(+) regulatory T cells in a cynomolgus macaque model of Mycobacterium tuberculosis infection. J Infect Dis. 2010;202:533–541.
45. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. Immunity. 2008;29:283–294.
46. Marino S, Myers A, Flynn JL, Kirschner DE. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis: a next-generation two-compartmental model. J Theor Biol. 2010;265:586–598.
47. K.E. Dooley, R.E. Chaisson Mutation in the signal-transducing chain of the interferon-gamma receptor and susceptibility to mycobacterial infection J. Clin. Invest., 101 (2009), pp. 2364–236.
48. Morice A.Cough guidlines-the European perspective, Proceedings of the PG course on ERS Annual Congress, European Respiratory Society, Stockholm, 2007 : 29-42.
49. Dormant Mycobacterium tuberculosis fails to block phagosome maturation and shows unexpected capacity to stimulate specific human T lymphocytes. Mariotti S, Pardini M, Gagliardi MC, Teloni R, Giannoni F, Fraziano M, Lozupone F, Meschini S, Nisini R.J Immunol. 2013 Jul 1;191(1):274-82.
50. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions. Kaufmann SH, Dorhol A Curr Opin Immunol 2013 Aug;25(4):441-9
51. MicroRNA-223 controls susceptibility to tuberculosis by regulating lung neutrophil recruitment. Dorhoi A, Iannaccone M, Farinacci M, Faé KC, Schreiber J, Moura-Alves P, Nouailles G, Mollenkopf HJ, Oberbeck-Müller D, Jörg S, Heinemann E, Hahnke K, Löwe D, Del Nonno F, Goletti D, Capparelli R, Kaufmann SH. J Clin Invest. 2013 Nov 1;123(11):4836-48.
52. Diagnosis of active and latent tuberculosis: summary of NICE guidance. Abubakar I, Griffiths C, Ormerod P; Guideline Development Group. BMJ. 2012 Oct 17;345:e6828.

53. Viewpoint: Scientific dogmas, paradoxes and mysteries of latent Mycobacterium tuberculosis infection. Zumla A, Atun R, Maeurer M, Mwaba P, Ma Z, O'Grady J, Bates M, Dheda K, Hoelscher M, Grange J.Trop Med Int Health. 2011 Ja eum Dis. 2012 Nov;71(11):1909-11.
54. Blasi F, Cosentini R, Migliori GB, Boersma W. Steps foward in LRTI and tuberculosis: update from the ERS Respiratory Infections Assemblly. Eur Respir J 2010;33:1448-1454.
55. Pozos TC, Ramakrishnan L. New models for the study of Mycobacterium-host interactions. Curr Opin Immunol. 2004;16:499–505.
56. Hrabec E, Strek m, zeiba M, et al. Circulation level 20. of matrix-metalloproteinase-9 is correlate with disease severity in tuberculosis patients 2002; Int j tubercLungDis;6:713-9.
57. Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A and Rook GA. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. J Infect Dis 2005; 192:1201–9
58. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije.Stručno metodološko uputstvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji.M.zdravlja Rep.Srbije 2009; 11-20.
59. T-cell immunophenotyping distinguishes active from latent tuberculosis. Pollock KM, Whitworth HS, Montamat-Sicotte DJ, Grass L, Cooke GS, Kapembwa MS, Kon OM, Sampson RD, Taylor GP, Lalvani A. J Infect Dis. 2013 Sep;208(6):952-68
60. Plasma cytokines and chemokines differentiate between active disease and non-active tuberculosis infection. Mihret A, Bekele Y, Bobosha K, Kidd M, Aseffa A, Howe R, Walzl G. J Infect. 2013 Apr;66(4):357-65
61. American Thoracis Society.Targeted TuberculinTesting and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
62. Interferon-γ release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, Wang Y, Cronin W, Hirsch-Moverman Y, Teeter LD, Parker M, Garrett DO, Daley CL; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jan 1;189(1):77-87
63. Kašiković-Lečić S. Klinički značaj interferona gama u otkrivanju tuberkulozne infekcije. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Novi Sad, 2011
64. The frequency of tuberculosis chemoprophylaxis prior to TNF-α inhibitor treatment, and the incidence tuberculosis infection using a two-step screening algorithm for latent tuberculosis infection: data from the BioRx.si registry.Tomsic M, Rotar Z. Ann Rh1015.

65. United States. Centers for Disease Control and Prevention. "Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection - United States, 2010." MMWR 59 (No. RR-5) June 25, 2010: 1-25.
66. Is interferon-gamma the right marker for bacille Calmette-Guérin-induced immune protection? The missing link in our understanding of tuberculosis immunology.Abebe F.Clin Exp Immunol. 2012 Sep;169(3):213-9.
67. United States. Centers for Disease Control and Prevention. "Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis and Guidelines for Using the QuantiFERON-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States." MMWR 54(No. RR-17) 2005.
68. Gordon S, Mwandumba H. Respiratory tuberculosis. In: Davies PDO, editor. Clinical tuberculosis. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 145-62.
69. Agizew T, Bachhuber MA, Nyirenda S, Makwaruzi V,Tedla Z, Tallaksen RJ, et al. Association of chest radiographic abnormalities with tuberculosis disease in asymptomatic HIVinfected adults. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(3):324-31.
70. Schaaf HS, Collins A, Bekker A, Davies PD. Tuberculosis at extremes of age. *Respirology*. 2010;15(5):747–763.
71. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. Donald PR, Marais BJ, Barry CE 3rd. Lancet. 2010 May 29;375(9729):1852-4.
72. Pešut D, Gledović Z, Grgurević A, Nagorni-Obradović Lj,Adžić T. Tuberculosis incidence in elderly in Serbia: key trends in socioeconomic transition. Croat Med J. 2008;49:807-12.
73. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. Winston CA, Menzies HJ. Pediatrics. 2012 Dec;130(6):e1425-32.
74. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. Clin Dev Immunol. 2013;2013:781320.
75. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, Enarson DA, Donald PR, Beyers N. Int J Tuberc Lung Dis. 2004 Apr;8(4):392-402.
76. Transmission of tuberculosis in resource-limited settings. Kompala T, Shenoi SV, Friedland G.Curr HIV/AIDS Rep. 2013 Sep;10(3):264-72.

77. Pulmonary tuberculosis in severely-malnourished or HIV-infected children with pneumonia: a review. Chisti MJ, Ahmed T, Pietroni MA, Faruque AS, Ashraf H, Bardhan PK, Hossain I, Das SK, Salam MA. J Health Popul Nutr. 2013 Sep;31(3):308-13.
78. G.D. Roberts, G.A. Procop, Pathophysiology, Basic Aspects, Part I. Pathogenesis of Tuberculosis, in: Tuberculosis, fifth ed., Schlossberg, David, Copyright ©2006 McGraw-Hill press, Part I, ch.3, 2006, pp. 53–54.
79. Martinson, N.A., et al. "New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults With HIV Infection." NEJM 365 July 7, 2011: 11-20.
80. Kuruc V. Dijagnostički algoritam kod tuberkuloze. U: Pavlović S. Tuberkuloza u praksi, Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica, Novi Sad 1997; 37-45.
81. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije. Vodič za brzu mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije, Beograd, Srbija, 2009: 29-79.
82. J.H. De Waard, J. Robledo. Conventional Diagnostic Methods in Tuberculosis from Basic Science to Patient Care, first ed., Palomino, Leao, Ritacco, 2007, CH.12, pp. 401–418.
83. Cuevas, et al. "A Multi-Country Non-Inferiority Cluster Randomized Trial of Frontloaded Smear Microscopy for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis." PloS Medicine 8.7 (2011).
84. Cuevas, et. al. "LED Fluorescence Microscopy for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis; A Multi-Country Cross-Sectional Evaluation." PloS Medicine 8.7 (2011).
85. K.R. Steingart *et al.* Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review Lancet Infect. Dis., 6 (2006), pp. 664–674.
86. Piersimoni C, Scarparo C, Callegaro A et al. Comparison of MB/Bact alert 30 system with radiometric BACTEC system and Lowenstein-Jensen medium for recovery and identification of mycobacteria from clinical specimens: a multicenter study. J Clin Microbiol 2001; 39(2): 651-7.
87. S. Levidiotou, D. Papamichae, E. Gessou, S. Golegou, S. Anagnostou, E. Galanakis, C. Papadopoulou, G. Antoniadis Detection of mycobacteria in clinical specimen using the mycobacteria growth indicator tube (MGIT) and the Lowenstein Jensen medium Microbiology, 154 (1999), pp. 151–155.
88. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. Norbis L, Miotto P, Alagna R, Cirillo DM. New Microbiol. 2013 Apr;36(2):111-20.
89. Diagnosis of pulmonary tuberculosis. Lawn SD. CurrOpinPulmMed.2013May;19(3):280-8.
90. Evaluation of the clinical utility of new diagnostic tests for tuberculosis: the role of pragmatic clinical trials. Huf G, Kritski A. J Bras Pneumol. 2012 Apr;38(2):237-45.

91. Miller N, Hernandez SG, Cleary TJ: Evaluation of Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test and PCR for direct detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens. J Clin Microbiol 1994; 32: 393-7.
92. Harvell JD, Hadley WK, Ng VL: Increased sensitivity of the Bactec 460 mycobacterial radiometric broth culture system das not decrease the number of respiratory specimens required for a definitive diagnosis of pulmonary tuberculosis, J Clin Microbiolog 2000; 38 (10): 3608-11
93. Murli L. Mathur, Scientist F, 1. Jyoti Gaur, Field Investigator, 1. Ruchika Sharma, Field Investigator, 1 and Aruna Solanki, Professor 2. Rapid culture of Mycobacterium tuberculosis on blood agarin resource limited setting, Dan. Med. Bull. 56 (2009) 208–210.
94. Williams-Bouzer N, Yorke R, Lee HI, Woods GL. Comparison of the BACTEC MIGIT 960 ESP culture system II for growth and detection of mycobacteria. J Clin Microbiol 2000; 38: 4167-70.
95. Clarridge JE, Shawar RM, Shinnick TM et al: Largescole use of polymerase shain reaction for detection of Mycobakterium tuberculosis in a routine mycobacteriology laboratory, J Clin Microbiol 1993; 31: 2049-56.
96. World Health Organization. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) 2008. Policy statement.
97. Bruneello F, Ligozzi M, Cristelli E, Bonora S, Tortoli E, Fontana R. Identification of 54 mycobacterial species by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of the hsp65 gene. J Clin Microbiol 2001; 39(8): 2799-906.
98. Use of GenoType® MTBDRplus assay to assess drug resistance and mutation patterns of multidrug-resistant tuberculosis isolates in northern India.Maurya AK, Singh AK, Kant S, Umrao J, Kumar M, Kushwaha RA, Nag VL, Dhole TN.Indian J Med Microbiol. 2013 Jul-Sep;31(3):230-6
99. Ling D, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. Eur Respir J. 2008;32:1165–1174.
100. Transforming TB diagnosis: can patients and control programs afford to wait? Talbot EA, Pape JW, Sundaram L, Boehme CC, Perkins MD. Am J Trop Med Hyg. 2012 Aug;87(2):202-4.
101. Point-of-care diagnostics for tuberculosis elimination? Wejse C. Lancet. 2014 Feb 1;383(9915):388-90.

102. Interferon-γ release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. Host-pathogen coevolution in human tuberculosis. Gagneux S.Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012 Mar 19;367.
103. Peripheral T cell cytokine responses for diagnosis of active tuberculosis. Nemeth J, Winkler HM, Zwick RH, Müller C, Rumetshofer R, Boeck L, Burghuber OC, Winkler S. PLoS One. 2012;7(4):e35290.Epub 2012 Apr.
104. Chon ED, Heifetes L, Iseman MD: Imunologic diagnosis of tubersulosis: a review. Tuber Lung Dis 2000; 80 (3):131-140.
105. Cawis M, Drobniewski F. Laboratory diagnosis. In: Davies PDO, editor. Clinical tuberculosis. 3rd ed. London: Arnold; 2003. p. 56.
106. Cascante JA, Pascal I, Equia VM, Huelo J. Diagnostic of tuberculosis infection. Anales 2007; Vol 30, supl 2
107. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. Lung 2009; 187(5): 263-70.
108. Porcel JM. Adenosin Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. Chest (editorial) 2005; 127(2): 417-18.
109. Significance of adenosine deaminase in diagnosing tuberculous pleural effusion. Devkota KC, Shyam BK, Sherpa K, Ghimire P, Sherpa MT, Shrestha R, Gautam S. Nepal Med Coll J. 2012 Jun;14(2):149-52.
110. Xpert® MTB/RIF in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. Porcel JM, Palma R, Valdés L, Bielsa S, San-José E, Esquerda A. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Sep;17(9):1217-9. Epub 2013 Jul 3.
111. Beshay M, Dorn P, Kuester JR, Carboni GL, Gugger M, Schmid RA. Video thoracoscopic surgery used to manage tuberculosis in thoracic surgery. Surg Endosc 2005; 19(10): 1341-4.
112. Hassan T et al. EBUS-TBNA Performance Well in the Diagnosis of Isolated Thoracic Tuberculous Lymphadenopathy. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 136-37.
113. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculosis. Sun J, Teng J, Yang H, Li Z, Zhang J, Zhao H, Garfield DH, Han B. Ann Thorac Surg. 2013 Dec;96(6):2021-7.Epub 2013 Sep 12.
114. The value of multislice spiral CT features of cavitary walls in differentiating he pathology of Mycobacterium tuberculosis infection. Sakamoto K. Vet Pathol. 2012 May;49(3):423-39.
115. Isoniazid activity is terminated by bacterial persistence. Mitchison DA, Jindani A, Davies GR, Sirgel F. J Infect Dis. 2007 Jun 15;195(12):1871-2;

116. Persistence, not resistance, is the cause of loss of isoniazid effect. Wallis RS, Palaci M, Eisenach K. J Infect Dis. 2007 Jun 15;195(12):1870-1;
117. Vasquez-del Mercado M, Casiano CA, Rubin RL. IgA antihistone antibodies in Isoniazid-treated tubrculosis patients.Autoimmunity 1995:20: I05-11.
118. Initial drug resistance pattern among pulmonary tuberculosis patients. Gupta H, Kant S, Jain A, Natu SM, Ahluwalia S. Indian J Tuberc. 2013 Jul;60(3)
119. Detection of and treatment protocol for rifampicin-monoresistant tuberculosis: what is the role of isoniazid? Velayati AA, Farnia P, Masjedi MR, Hoffner S. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Jun;17(6):849-50.
120. Tuberculosis drug resistance mutation database. Sandgren A, Strong M, Muthukrishnan P, Weiner BK, Church GM, Murray MB. PLoS Med. 2009 Feb 10;6(2):e2.
121. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, Rebe K, Morroni C, Pepper DJ, Wilkinson KA, Wilkinson RJ. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):667-76.
122. Wolfart W (1990). "Surgical treatment of tuberculosis and its modifications collapse therapy and resection treatment and their present-day sequelae". Offentl Gesundheitswes 52 (8–9): 506–11.
123. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected and -uninfected children (0 - 14 years). Schaaf HS, Cotton MF, Boon GP, Jeena PM. S Afr Med J. 2013 Sep 4;103(10):714-5.
124. Smernice za pregled osoba iz kontakta sa obolelim od tuberkuloze.Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd 2010, str. 6-8.
125. Mycobacterium tuberculosis: approach to development of improved strategies for disease control through vaccination and immunodiagnosis. Mirlekar B, Pathak S, Pathade G.Indian J Lepr. 2013 Apr-Jun;85(2):65-78
126. Does the BCG vaccine protect against TB? Heavey E. Nursing. 2013 Oct;43(10):62.
127. Non-specific effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on the immune response to routine immunisations. Ritz N, Mui M, Balloch A, Curtis N. Vaccine. 2013 Jun 26;31(30):3098-103.
128. Heterologous vaccination against human tuberculosis modulates antigen-specific CD4+ T-cell function. Dintwe OB, Day CL, Smit E, Nemes E, Gray C, Tameris M, McShane H, Mahomed H, Hanekom WA, Scriba TJ. Eur J Immunol. 2013 Sep;43(9):2409-20.
129. The next 10 years for tuberculosis vaccines: do we have the right plans in place? Meyer J, McShane H. Expert Rev Vaccines. 2013 Apr;12(4):443-51.

130. Antibody-mediated immunity against tuberculosis: implications for vaccine development. Achkar JM, Casadevall A. Cell Host Microbe. 2013 Mar 13;13(3):250-62.
131. Wolinsky E: Nontuberculosis mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis 119, 107-59 (1979).
132. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections.Wagner D, Kern WV. Dtsch Med Wochenschr. 2011 Apr;136(14):691-4
133. Davidson PT. The diagnosis and management of disease caused by M. avium complex, M. kansassi and other mycobacteria, Clin Chest Med 1989; 10: 431-43.
134. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease 2012. Menzies D, Nahid P.Am J Respir Crit Care Med. 2013 Oct 15;188(8):923-7.
135. Jovanović D.Kretanje tuberkuloze u svetu i kod nas. U:Jovanović D (ed),Klinički aspekti tuberkuloze,Kosmaj turist, Mladenovac, SCG, 2003:275-282.
136. Jiang J,Liu B, Nasca PC. Smoking and risc of deat due to pulmonary tuberculosis: case control comparation in 103 population centers in China.Int J Tuber Lung Dis. 2009, 13(12) 1530-5.
137. WHO.Global Tuberculosis control .WHO report 2011. WHO/CDS/TB (Annex 3) 2011: 245-258.
138. Radosavljević Ašić G. Stručno-metodološko uputstvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji.Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2009 p.9-75.
139. Farmer EP,Walton DA,Beccerra MC. International tuberculosis control in 21st Century In: Friedman NL (ed),Tuberculosis-current concepts and treatment,CRC Press LLC,BocaRaton, Florida, 2001: 475-494.
140. Toosi Z, Ellner JJ.Pathogenesis of tuberculosis. In: Friedman NL(ed) Tuberculosis-current concepts and tretment.CR C Press LLC,Boca Raton,Florida, USA, 2001 : 19-48.
141. Škodrić-Trifunović V. Faktori rizika za oboljevanje od tuberkuloze.Med Pregl 2004; LVIII(Suppl 1):53-58.
142. Kroening PR, Barnes TW, Pease L,Limper A.et al. Cigarete smoke-induced oxidative stress suppresses generation of dendritic cell IL-12 and IL-23 throuth ERK-dependent pathways. J Immunol.2008;181(2): 1536-47.
143. Škodrić-Trifunović V, Gvozdenović BS, Jovanović D. i sar. Povezanost pušenja cigareta i plućne tuberkuloze, Vojnosanit Pregl 2009;66(10):797-80.
144. Leung CC, Yew WW, Chan CK, at al. Smoking and tuberculosis in Hong Kong. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7(10):980–6.

145. Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. Thorax 2002;57:964–966.
146. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke. A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2007; 167(4):335–42.
147. Altet-Gomez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernandez del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(4):430– 6.
148. Janson C,Kunzli N,de Marco R,et al. Changes in active and passive smoking in the European Community respiratory Health Survey.Eur Ressp J 2006;27:517-524
149. Den Boon S,Van Lill SWP,Borgdorff MV et al.Association between smoking and tuberculosis infection :a population survey in a high tuberculosis incidence area. Thorax 2005;60:555-557.
150. The co-management of tuberculosis and diabetes: challenges and opportunities in the developing world. Sullivan T, Ben Amor Y. PLoS Med. 2012;9(7):e1001269.Epub 2012 Jul 24.
151. Shi XC, Liu XQ, Li X, Deng GH, Sheng RY, Wang AX. An analysis of 100 cases of tuberculosis first presenting as fever of unknown origin in a general tertiary hospital. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2010,49(12):1002-5.
152. Kukavica D. Poremećaju funkcije jetre u toku lečenja antituberkuloticima i mogućnosti dalje terapije tuberkuloze. Magistarska teza, Medicinski fakultet Novi Sad, 200
153. Diabetes mellitus and tuberculosis. Koo BK. Diabetes Metab J. 2013 Aug;37(4):249-51.
154. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2007; 4(1):e20.
155. Chi-Pang Wen, 1 Ta-Chien Chan,[2] Hui-Ting Chan,[1] Min-Kuang Tsai,[1] Ting-Yuang Cheng,[3] and Shan-Pou Tsai[4.] The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation BMC Infect Dis. 2010; 10: 156.
156. Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, et al. The effect of smoking on tuberculosis: different patterns and poorer outcomes. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11(2):143–9.
157. M. Palaci, R. Dietze, D.J. Hadad, C.K. Ribeiro, R.L. Peres, S.A. Vinhas, E.L.N. Maciel, V. Dettoni, L. Horter, W.H. Boom, J.L. Johnson, K.D. Eisenach Cavitary disease and quantitative sputum bacillary load in cases of pulmonary tuberculosis J. Clin. Microbiol., 45 (12) (2007), pp. 4064–4066

158. Aliajahbana B, Van Crevel R, Sahiratmadja E. at.al. Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis id Indonesia. Int J tuber Lung Dis 2006;10:696-700.
159. Early Therapeutic Drug Monitoring for Isoniazid and Rifampin among Diabetics with Newly Diagnosed Tuberculosis in Virginia, USA.Heysell SK, Moore JL, Staley D, Dodge D, Houpt ER. Tuberc Res Treat. 2013;2013:129723.
160. Ellkington PT, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology 2006; Thorax, 61:259-266
161. Price NM, Gilman RH, Uddin J, et al. Unopposed 4.Matrix-metalloproteinase-9 expression in human tuberculosis granuloma and the role of TNF-alphadependent monocyte networks 2003; J Immunol;171:5579-86.torax, 61:259-266., SCG, 2003 :26.
162. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6(1 1):942–51.
163. Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, et al. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults.Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004 Mar;35(1):219-27.
164. Leung CC,Li T, Lam TH, et al. Smoking and tuberculosis among the eldery in Hong-Hong. Am J RESPIR Crit Care Med 2004;170:1027-33.
165. Đurić O. Tuberkuloza pluća, sekvele, nespecifična plućna infekcija i opstrukcija. In: Đurić O (ed),Tuberkuloza, Savremena Administracija, Beograd,1996:547-554.
166. Pešut D. Sekvele tuberkuloze. U : Jovanović D (ed),Klinički aspekti tuberkuloze, Kosmaj turist,Mladenovac SCG, 2003:265-274.
167. Snider GL, Doctor L,Demas TA,Shaw AR. Obstructive airway disease in patiens with treated tuberculosis.Am Rev Resir Dis 1971; 103: 625-640.
168. Plit ML, Anderson R, Rensburg CEJ, et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis.Eur Respir J 1998;12:351-356.
169. Smelev EI,Kuklina GM,Kalinina EE. Tretmant of bronchial obstruction in patients with pulmonary tuberculosis. Prob Tuberk Bolezn Legk 2004;8:57-61.
170. Lonnroth K, Williams BG, Cegielski P,Dye C. A consistent long-liner relationship between tuberculosis incidence and body mass index. International Jornal of Epidemology 2010;39:149-55
171. Gupta K, Atreja A. et al. Tuberculsis and nutrition. Lunag India.2009 Jan-Mar ; 9-16.

172. Vukelić A.Metode u bakteriološkoj dijagnostici tuberkuloze. U: Ljuština-Pribić R, Petrović S. Tuberkuloza u dečjem uzrastu, Novi Sad, 207 . 59-65.
173. Goeessens WHF, Man P, de Koeleman JG et.al. Comparison of the COBAS AMPLICATOR MTB and BDPProbeTec ET assays for detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens.Jornal of Clinical Microbiology, 2005. Volume 43, issue 6 pp 2563-56.
174. Ors F, Deniz O, Bozlar U, Gumus S, Tasar M, Tozkoparan E, Tet al. High-resolution CT findings in patients with pulmonary tuberculosis: correlation with the degree of smear positivity. J Thorac Imaging. 2007;22:154-9
175. S. Matsuoka, K. Uchiyama, K. Shima, K. Suzuki, A. Shimura, Y. Sasakic, F. Yamagishi Relationship between CT finding of pulmonary tuberculosis and the number of acid-fast bacilli on sputum smears Clin. Imaging, 28 (2004), pp. 119–123 n;16(1):79-83.
176. Perin MR, Woodwart N,Phillips PPJ. Radiological cavitation, sputum mycobacterial load and treatment in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis, 2010. 14(12): 1596-602.
177. Biomarkers of tuberculosis: a research roadmap. Whitworth HS, Aranday-Cortes E, Lalvani A Biomark Med. 2013 Jun;7(3):349-62.
178. Caner SS, Köksal D, Ozkara S, Berkoğlu M, Aksaray S, Tarhan D. The relation of serum interleukin-2 and C-reactive protein levels with clinical and radiological findings in patients with pulmonary tuberculosis. Tuberk Toraks. 2007,55(3):238-45.
179. Peresi E, Silva SM, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. J Bras Pneumol. 2008,34(11):942-9.
180. Schiluger WN. The diagnosis of tuberculosis In: Davies PDO editor. Clinical tuberculosis.4th ed. London: Hodder Arnold; 2008 p. 79-89.
181. Gemez Y. Tirouvanziam R, Chanez P. Neutrophyls in chronic inflammatory airway diseases: can we target them and how? Eur Respir J 2010, 35: 467-469
182. Balbi B, Cottin V, Singh S, De Wewver W,Herth FJF,atal. Smoking-related lung diseases: a clinical percpective. Eur Respir J 2009;33:312-318.
183. Edwards JH.Contribution of cigarette smoking to respiratory disease.Br J Prev Soc Med 1957;11(1): 10-21.
184. Kaminskaia GO, Abdullaev RI, Komissarova OG. Estimation of serum C-reactive protein values in patients with pulmonary tuberculosis.Probl Tuberk Bolezn Legk.2008;(10):50-4.

185. Breen RA, Leonard O, Perrin FM, Smith CJ,Bhagani S, Cropley I, Lipman MC.How good are systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis? Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(1):44-9.
186. Kiropoulos TS, Kostikas K, Oikonomidi S, Tsilioni I, Nikoulis D, Germenis A, Gourgoulianis KI. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. Respir Med. 2007,101(5):910-8.
187. Choi CM, Kang CI, Jeung WK, Kim DH, Lee CH, Yim JJ. Role of the C-reactive protein for the diagnosis of TB among military personnel in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(2):233-6.
188. Koyanagi A, Kuffó D, Gresely L, Shenkin A, Cuevas LE. Relationships between serum concentrations of C-reactive protein and micronutrients, in patients with tuberculosis. AnnTrop Med Parasitol. 2008,98(4):391-9.
189. Mathev P, Kuo YH, Vazirani B et al. Are three sputum acid-fast bacillus smears necessary for discontinuing tuberculosis isolation? J Clin Microbiol 2002; 40(9): 3482-4
190. Hurley JC, Andrew JH. Bacteriology and Drug Susceptibility of Tuberculosis at St. Vincent's Hospital, Melbourne1962-1991. Tubercle and Lung Disease 1993; 74: 163-166.
191. Bernabe-Ortiz A,Carcamo CP, Sanchez JF,Rios J.Weight variation over time and its association with tuberculosis treatment outcme: a longitudinal analysis. PLoS One. 2011;6(4) ;e 18474.
192. Dominguez-Casteano A Muniain MA, Rodrigez-Bano J et.al. Factors associated with time to sputum smear conversion in active pulmonary tuberculosis. 2002,Int Tuberc Lung Dis7(5):432-8
193. Kumar NP, Sridhar R, Banurekha VV, Jawahar MS, Nutman TB, Babu S. J Infect Dis. 2013 Sep Expansion of pathogen-specific T-helper 1 and T-helper 17 cells in pulmonary tuberculosis with coincident type 2 diabetes mellitus 1;208(5):739-48.104.
194. C.P. Guzman, A.T. Cruz, H.V. Velarde, M.H. Vargas Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes Am. J. Respir. Crit. Care Med., 162 (2000), pp. 1738–1740 Peer review under responsibility of The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis.
195. Bashar M, Alcabes P,Rom WN,Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients od the Bellevue Chest Servuse 1987 to 1997. Chest 2001 ; 120 : 1514-9.
196. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. J Diabetes Metab Disord. 2013 Dec 20;12(1):58.

197. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future.Mitchison D, Davies G.Int J Tuberc Lung Dis. 2012 Jun;16(6):724-32
198. Immunity to TB and targets for immunotherapy.Gonzalez-Juarrero M.Immunotherapy. 2012 Feb;4(2):187-99.
199. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future.Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M, Zumla A, Gheuens J. J Infect Dis. 2012 May 15;205 Suppl 2:S241-9.Epub 2012 Mar 22.
200. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. Zumla A, Nahid P, Cole ST. Nat Rev Drug Discov. 2013 May;12(5):388-404.
201. Rising to the challenge: new therapies for tuberculosis.Wong EB, Cohen KA, Bishai WR.Trends Microbiol. 2013 Sep;21(9):493-501.
202. Boulet LP, Sterk PJ. A new series of airway remodeling. EurRespir J 2007;29:231-232
203. Donald PR, Diacon AH. The early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs: a literature review. Tuberculosis (Edinb). 2008,88 Suppl 1:S75-83.
204. Anca M,Lucica D. The predictive value on treatment outcome of sputum smear status at two months in new pulmonary smear-positive TB cases.Eur Resp J 2000;16:498-499.
205. Singla R.Singla N, Sarin R,Arora VK.Influnce of pre-tretment bacillary load on tretment outcome of pulmonary tuberculosis patient receiving DOTS under revised national tuberculosis control programe. Indian J Chest DisAlllied Sci. 2005 Jan-Mar;47(1): 19-23.
206. Diel R,Niemann S. Outcome of tuberculosis temant in Hamburg : a survey, 1997-2001. The Internationel Jornal od Tuberculosis and Lung Disease,Volume 7, Number 2, February 2003, pp. 124-31(8).
207. Joint Tuberculosis Committee of the British ThoracicSociety: Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 1994, Thorax 1994;49: 1193-1200.
208. Rose AC, Watson JM, Graham C et al. Tuberculosis at the end of the 20th century in England and Wales: results of a national survay. Thorax 2001; 56: 173-9.
209. Calpe J,Chiner E,Marin J,er al. Tuberculosis epidemiology in area 15 of the Spanish AUTONOMOUS community of Valencia :evolution from 1987 through 2001.Arch Broncopneumol. 2005 Mar;41(3):118-24.
210. Lasunskaia E, Ribeiro SC, Manicheva O, Gomes LL, Suffys PN, Mokrousov I, Ferrazoli L, Andrade MR, Kritski A, Otten T, Kipnis TL, da Silva WD, Vishnevsky B, Oliveira MM, Gomes HM, Baptista IF, Narvskaya O. Emerging multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis*

strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. Microbes Infect. 2010;12:467–475.

211. All we need to know in public health we can learn from tuberculosis care: lessons for non-communicable disease. Seita A, Harries AD. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Apr;17(4):429-30.
212. Universal access to care for multidrug-resistant tuberculosis: an analysis of surveillance data. Falzon D, Jaramillo E, Wares F, Zignol M, Floyd K, Raviglione MC. Lancet Infect Dis. 2013 Aug;13(8):690-7.

| ***I. Аутор*** |
| --- |
| Име и презиме:Бисерка Ђ.Недељковић |
| Датум и место рођења:03.09.1961. |
| Садашње запослење:асистент на предмету Интерна медицина, Медицински факултет, Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици |
| |
| ***II. Докторска дисертација*** |
| Наслов:Клиничко епидемиолошке карактеристике туберкулозе плућа на Косову и Метохији |
| Број страница:147 |
| Број слика:5,графикона 15 и табела 44. |
| Број библиографских података:212 |
| Установа и место где је рад израђен:Интерна клинка,Грудно одељење Здравственог центра Косовска Митровица |
| Научна област (УДК):Пнеумофтизиологија |
| Ментор:проф. др Биљана Крџић |
| |
| ***III. Оцена и обрана*** |
| Датум пријаве теме:24.01.2013.год. |
| Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 14-2/250 26.11.2014.год. |
| Комисија за оцену подобности теме и кандидата:1.Проф.др Милан Ранчић, председник 2.Проф.др Благица Михаиловић, члан 3.Проф.др Биљана Крџић,члан |
| Комисија за оцену докторске дисертације:1.Проф.др Милан Ранчић, председник 2.Проф.др Благица Михаиловић, члан 3.Проф.др Биљана Крџић,члан 4.Проф.др Драган Микић,члан 5.Доц.др Драгиша Рашић, члан. |
| Комисија за одбрану докторске дисертације: 1.Проф.др Милан Ранчић, председник 2.Проф.др Благица Михаиловић, члан 3.Проф.др Биљана Крџић,члан 4.Проф.др Драган Микић,члан 5.Доц.др Драгиша Рашић, члан. |
| Датум одбране дисертације: 12.12.2014.год. |