



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

KARAKTERISTIKE TOKA
PLUĆNE TUBERKULOZE
KOD OBOLELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI

DOKTORSKA DISERTACIJA

Kandidat: dr Danijela Vukosav

Mentor: Doc. dr Miroslav Ilić

Novi Sad, 2019.

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ključna dokumentacijska infomacija

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Danijela Vukosav
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Miroslav Ilić
Naslov rada: NR	Karakteristike toka plućne tuberkuloze kod obolelih od šećerne bolesti
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski

Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	broj poglavlja 9 / stranica 155 / slika 8 / tabela 56 / grafikona 20 / referenci 173
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina - pulmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	plućna tuberkuloza; šećerna bolest; ćelijski imunitet; sputum; radiografija; antituberkulotici; ishod lečenja; recidiv; dužina hospitalizacije
UDK	616.24-002.5:616.379-008.64]-07/-08
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Uvod: Povezanost dijabetesa melitusa i tuberkuloze je odavno primećena i bila je predmet ispitivanja mnogih studija. Dijagnoza šećerne bolesti pre otkrića insulina značila je

smrtni ishod u roku od pet godina, a najčešći uzrok smrti su bile infekcije, uključujući tuberkulozu. Poslednjih godina incidenca tuberkuloze je u padu, ali je i dalje prisutan značajan broj obolelih od tuberkuloze u zemljama u razvoju. Sa druge strane incidenca dijabetes melitusa je u porastu, pre svega zbog tendencije porasta broja gojaznih osoba. Procenjeno je da će prevalencija obolelih od dijabetes melitusa dostići 438 miliona obolelih do 2030, a 80% svih slučajeva će biti stanovnici zemalja u razvoju gde je i dalje visoka prevalencija tuberkuloze. Kao rezultat ovakve epidemiološke situacije ove dve bolesti će se sve češće javljati uporedo, modifikujući tok jedna drugoj. Preduslov za uspešno lečenje dijabetičara obolelih od tuberkuloze je postizanje zadovoljavajuće metaboličke regulisanosti šećerne bolesti.

Cilj istraživanja: Cilj rada je bilo ispitivanje uticaja dijabetesa melitusa na tok plućne tuberkuloze, prvenstveno na bakteriološki status, radiološku prezentaciju bolesti, dužinu terapijskog režima i učestalost recidiva bolesti.

Materijal i metode: Ispitivanjem su obuhvaćene dve grupe od po pedeset bolesnika koji su hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti Vojvodine. Prvu grupu činili su bolesnici sa plućnom tuberkulozom i pridruženom šećernom bolešću, a drugu grupu bolesnici sa plućnom tuberkulozom bez pridružene šećerne bolesti. Svi bolesnici su analizirani po sledećim karakteristikama: starost, pol, klinička slika, bakteriološki status, radiološka prezentacija, prisustvo neželjenih efekata antituberkulotika, prisustvo rezistencije *M. tuberculosis* na lekove, trajanje terapijskog režima, ishod lečenja, pojava recidiva i dužina hospitalizacije. Oboleli od šećerne bolesti bili su dodatno analizirani prema: tipu bolesti, dužini trajanja bolesti, metaboličkoj regulisanosti bolesti i prisustvu komplikacija. Svi bolesnici obuhvaćeni ispitivanjem bili su

podvrgnuti standardnom dijagnostičkom algoritmu koji obuhvata: anamnezu i fizikalni pregled, direktnu mikroskopiju sputuma, kultivaciju sputuma, radiogram grudnog koša, CT grudnog koša u slučaju postavljenih kliničkih indikacija. Invazivna dijagnostika će se sprovesti kod bolesnika kod kojih dijagnoza nije mogla biti postavljena prethodno sprovedenom neinvazivnom dijagnostikom. Terapijski režim će biti započet tokom hospitalizacije u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, a nastavljen ambulantno pod kontrolom Dispanzera za plućne bolesti. Po završetku terapijskog režima predviđena je kontrola u Institutu za plućne bolesti Vojvodine koja obuhvata procenu kliničke slike, bakteriološkog statusa, radiološkog nalaza i eventualnu potrebu za produženjem terapijskog režima.

Rezultati: Istraživanje je pokazalo da je u grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa bio sličan broj bolesnika muškog i ženskog pola, a veći broj ispitanika se nalazio u starosnim kategorijama do 50 godina starosti, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze sa dijabetes melitusom bio značajno više zastupljen muški pol i značajno više ispitanika se nalazilo u starosnim kategorijama preko 50 godina starosti. Beleži se statistički značajno veći broj recidiva u grupi obolelih od tuberkuloze sa dijabetes melitusom ($p=0,001$). Između ispitvanih grupa se ne beleži statistički značajna razlika u kliničkoj prezentaciji bolesti. U grupi obolelih od tuberkuloze sa dijabetes melitusom, statistički značajno je veći broj direktno pozitivnih nalaza sputuma ($p=0,046$). Utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u prosečnoj dužini vremena potrebnoj za

	<p>direktnu konverziju sputuma ($p=0,000$) i prosečnoj dužini vremena potrebnog za konverziju kulture sputuma ($p=0,000$). U oba slučaja je grupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetes melitusom imala duže prosečno vreme potrebno za konverziju. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetes melitusom bilo je statistički značajno više bolesnika sa prisustvom kaverne ($p=0,006$) i lokalizacijom promena u sva tri režnja ($p=0,000$). Nije zapažena statistički značajna razlika u trajanju terapijskog režima, ispoljavanju neželjenih efekata lekova, pojavi rezistencije na lekove i ishodu lečenja između dve ispitivane grupe. Grupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom imala je statistički značajno veći broj bolničkih dana ($p=0,000$). Poređenjem grupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženim zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom i grupe obolelih od tuberkuloze sa loše regulisanim dijabetesom uočeno je statistički značajno duže trajanje terapijskog režima kod dijabetičara sa loše regulisanom bolešću ($p=0,018$). Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti recidiva, kliničke prezentacije bolesti, bakteriološkog i radiološkog statusa, ispoljavanju neželjenih efekata lekova, pojavi rezistencije na lekove, ishoda lečenja i broja bolničkih dana između dve ispitivane grupe. Dodatnim poređenjem grupa (oboleli od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa, oboleli od tuberkuloze sa pridruženim zadovoljavajuće</p>
--	---

reguliranim dijabetesom i oboleli od tuberkuloze sa pridruženim loše reguliranim dijabetesom) primećeno je da je grupi bolesnika obolelih od tuberkuloze sa loše reguliranim dijabetesom potrebno najduže vreme za direktnu konverziju i konverziju kultura sputuma na MT i da imaju najveći broj bolničkih dana. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim loše reguliranim dijabetesom je bilo statistički značajno veći broj bolesnika koji su lečeni osam meseci u odnosu na druge dve grupe ($p=0,011$). Poređenjem grupa obolelih od tuberkuloze sa tipom 1 dijabetesa i tipom 2 dijabetesa nije uočena statistički značajna razlika između grupa po svim ispitivanim varijablama. U grupi dijabetičara sa dobro reguliranim dijabetesom nalazi se veći broj onih koji imaju tip 2 bolesti, u odnosu na grupu bolesnika sa loše reguliranim dijabetesom. Grupa dijabetičara sa loše reguliranom bolesti ima statistički značajno veći broj komplikacija šećerne bolesti.

Zaključak: Dokazano je da šećerna bolest značajno utiče na bakteriološki status, radiološku prezentaciju, dužinu terapijskog režima, učestalost recidiva tuberkuloze i broj bolničkih dana obolelih od tuberkuloze, kao i da je regulisanost šećerne bolesti imala značajan uticaj na dužinu terapijskog režima.

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	25. 10. 2018.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: Prof. dr Vesna Kuruc član: Prof. dr Svetlana Kašiković Lečić član: Prof. dr Milena Mitrović član: Doc. dr Violeta Kolarov član: Prof. dr Jelena Stanić

UNIVERSITY OF NOVI SAD

FACULTY OF MEDICINE

Key-word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Danijela Vukosav
Mentor: MN	Doc. dr Miroslav Ilić
Title: TI	Characteristics of pulmonary tuberculosis course in patients suffering from diabetes mellitus
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian / English

Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019.
Publisher: PU	Author' s reprint
Publication place: PP	Medical Faculty, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	Chapters: 9 / pages: 155 / pictures: 8 / tables: 56 / charts: 20 / references: 173
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Internal medicine - pulmonology
Subject, Key words SKW	Tuberculosis, Pulmonary; Diabetes Mellitus; Immunity, Cellular; Sputum; Radiography; Antitubercular Agents; Treatment Outcome; Recurrence; Length of Stay
UC	616.24-002.5:616.379-008.64]-07/-08
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	Introduction: The association of diabetes mellitus and tuberculosis has long been observed and has been the subject of many studies. The diagnosis of diabetes before the

discovery of insulin meant death within five years, a leading cause of death were infections, including tuberculosis. Last years the incidence of tuberculosis has declined, but there is still a significant number of TB patients in developing countries. On the other hand, the incidence of diabetes is on the rise, primarily due to the tendency of an increasing number of obese people. It is estimated that the prevalence of patients with diabetes will reach 438 million sufferers by 2030, and 80% of all cases will be people in developing countries where it is still a high prevalence of tuberculosis. As a result of the epidemiological situation, these two diseases will increasingly occur in parallel, modifying the current one another.

Aim: The aim of this study was to investigate the influence of diabetes mellitus on the course of pulmonary tuberculosis, primarily in the bacteriological status, radiological presentation of disease, duration of the treatment regimen and the frequency of disease relapse.

Materials and Methods: The study included two groups of fifty patients who were hospitalized at the Institute for pulmonary diseases. The first group consisted of patients with pulmonary tuberculosis and concomitant diabetes mellitus, a second group consisted of patients with pulmonary tuberculosis without associated diabetes. All patients were analyzed by the following characteristics: age, gender, clinical picture, bacteriological status, radiological presentation, the presence of side effects of antituberculosis drugs, the presence of M. tuberculosis resistant to the drugs, the duration of the therapeutic regimen, treatment outcome, recurrence and length of hospitalization. Diabetics were further analyzed with respect to: the type of disease, duration of disease, a metabolic disease and the regulation for the presence of a complication. All patients completed this study were subjected to a

standard diagnostic algorithm comprising: history and physical examination, direct microscopy of sputum, cultivation of sputum, radiographs of the chest, chest CT scan in case positioned on clinical indications. Invasive diagnostic will be performed in patients in whom the diagnosis could not be set previously conducted noninvasive diagnostics. The treatment regimen will be started during the hospitalization in the Institute of pulmonary diseases and is set under the control of ambulatory pulmonary dispensaries.

Results: The study showed that in the group of TB patients without concomitant diabetes mellitus was a similar number of patients male and female, a greater number of respondents was in the age groups up to the age of 50, while in the group of TB patients with diabetes mellitus was significantly more frequent male half and significantly more respondents were in the age groups over 50 years of age. Significantly higher number of relapses is recorded in a group of TB patients with diabetes mellitus ($p = 0,001$). Between the two study groups was not significant difference in the clinical presentation of the disease. In the group of TB patients with diabetes mellitus, is statistically significant higher number of smear positive findings ($p = 0,046$). There is a statistically significant difference in the average length of time required for the smear conversion ($p = 0,000$) and average length of time needed for the conversion of sputum cultures ($p = 0,000$). In both cases, the group of TB patients with associated diabetes mellitus had a longer average time needed for the conversion. In the group of patients with tuberculosis associated with diabetes mellitus was statistically significantly more patients with the presence of the cavern ($p = 0,006$), and the localization of the pulmonary changes in all three lobes ($p = 0,000$). Between the two study groups was not observed a statistically significant difference in

	<p>the duration of the treatment regimen, the expression of adverse drug effects, develop resistance to the drugs, and the outcome of the treatment. Group of patients with tuberculosis associated with diabetes had a statistically significantly greater number of hospital days ($p = 0,000$). Between the groups of patients with tuberculosis associated with satisfactory controlled diabetes and the group of TB patients with poorly controlled diabetes was statistically significantly longer duration of the therapeutic regimen in diabetic patients with poor regulation of the disease ($p = 0,018$). There was no significant difference in the appearance of relapses, the clinical presentation of disease, the bacteriological status, radiology, the expression of adverse drug effects, develop resistance to the drugs, outcome of the treatment, number of hospital days between the two study groups. Comparing the three groups (tuberculosis without associated diabetes mellitus, TB patients with associated satisfactorily controlled diabetes and TB patients with associated poorly controlled diabetes), it was observed that the group of patients suffering from tuberculosis with poorly controlled diabetes takes the longest time to smear conversion and conversion of sputum culture and to have the highest number of hospital days. In the group of patients with tuberculosis associated with poorly controlled diabetes was significantly greater number of patients who were treated for eight months compared to the other two groups ($p = 0,011$). Comparing the group of TB patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes is not a statistically significant difference between the groups in all variables. In the group of diabetic patients with satisfactorily controlled diabetes, there are a large number of those with type 2 disease, in comparison to the group of patients with poorly controlled diabetes. Group of diabetics with poorly regulated disease has a</p>
--	---

	<p>significantly greater number of diabetes complications.</p> <p>Conclusion: It has been shown that diabetes mellitus has a significant effect on the bacteriological status, radiological presentation, the length of the treatment regimen, the frequency of recurrence of tuberculosis and the number of hospital days of patients with tuberculosis, and that the adjustment of diabetes had a significant effect on the length of the treatment regimen.</p>
<p>Accepted on Senate on:</p> <p>AS</p>	<p>25. 10. 2018.</p>
<p>Defended:</p> <p>DE</p>	
<p>Thesis Defend Board:</p> <p>DB</p>	<p>president: Prof. dr Vesna Kuruc</p> <p>member: Prof. dr Svetlana Kašiković Lečić</p> <p>member: Prof. dr Milena Mitrović</p> <p>member: Doc. dr Violeta Kolarov</p> <p>member: Prof. dr Jelena Stanić</p>

SADRŽAJ

1. UVOD	17
1.1 Tuberkuloza	17
1.1.1 Istorija	17
1.1.2 Epidemiologija	18
1.1.3 Epidemiologija tuberkuloze u Srbiji	19
1.1.4. Etiologija	20
1.1.5 Transmisija	21
1.1.6 Faktori rizika za dobijanje tuberkuloze	22
1.1.7 Patogeneza	22
1.1.8 Imunitet u tuberkulozi	23
1.1.9 Primarna i postprimarna tuberkuloza	24
1.1.10 Klinička slika	25
1.1.11 Dijagnostika tuberkuloze	25
1.1.12 Definicija slučaja tuberkuloze	28
1.1.13 Klasifikacija tuberkuloze	28
1.1.14 Lečenje tuberkuloze	31
1.1.15 Neželjeni efekti lekova:	36
1.1.16 Tuberkuloza rezistentna na lekove	38
1.1.17 Latentna tuberkuloza	45
1.2 Dijabetes melitus	48
1.2.1 Istorija	48
1.2.2 Epidemiologija	48
1.2.3 Epidemiologija šećerne bolesti u Srbiji	49
1.2.4. Definicija	49
1.2.5 Klasifikacija	50
1.2.6 Patofiziologija	55
1.2.7 Klinička slika	56
1.2.8 Dijagnoza	56
1.2.9 Dijagnostika gestacijskog dijabetesa	58
1.2.10 Komplikacije šećerne bolesti	59
1.2.11 Lečenje šećerne bolesti	68
1.3 Tuberkuloza i dijabetes melitus	78

1.3.1 Koepidemija tuberkuloze i dijabetesa	78
1.3.2. Uticaj dijabetesa na imunitet	78
1.3.3 Uticaj dijabetesa na tuberkuloznu infekciju.....	80
1.3.4 Uticaj tuberkuloze na dijabetes	80
1.3.5 Prevalencija plućne tuberkuloze kod dijabetičara	80
1.3.6 Kliničko ispoljavanje tuberkuloze kod dijabetičara	81
1.3.7 Uticaj dijabetesa na bakteriološki status obolelih od tuberkuloze	81
1.3.8 Uticaj dijabetesa na radiološku prezentaciju tuberkuloze	81
1.3.9 Učestalost neželjenih efekata antituberkulotika kod dijabetičara	81
1.3.10 Učestalost tuberkuloze rezistentne na lekove	81
1.3.11 Uticaj dijabetesa na ishod lečenja tuberkuloze	82
1.3.12 Uticaj dijabetesa na učestalost recidiva tuberkuloze	82
1.3.13 Skrining dijabetičara na tuberkulozu.....	82
1.3.14 Skrining obolelih od tuberkuloze na dijabetes.....	82
2. CILJ RADA.....	83
3. HIPOTEZE	84
4. MATERIJAL I METODE	85
4.1 Konstrukcija i način izbora uzorka	85
4.2 Metodologija rada	86
5. REZULTATI.....	89
5.1 Statistička obrada	89
5.2. Poređenje grupe bolesnika obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti i grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću	90
5.3 Poređenje podgrupa obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti, obolelih od tuberkuloze sa pridruženom dobro/zadovoljavajuće regulisanom šećernom bolešću i obolelih od tuberkuloze sa pridruženom loše regulisanom šećernom bolešću.....	102
5.4 Poređenje podgrupa obolelih od tuberkuloze sa dobro/zadovoljavajuće regulisanom šećernom bolešću i obolelih od tuberkuloze sa loše regulisanom šećernom bolešću ..	109
5.5 Poređenje podgrupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću, tip 1 i obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću, tip 2	118
5.6 Karakteristike grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću u odnosu na parametre vezane za šećernu bolest.....	125
6. DISKUSIJA.....	126
7. ZAKLJUČAK.....	137

8. SPISAK SKRAĆENICA	140
9. LITERATURA	143

1. UVOD

1.1 Tuberkuloza

1.1.1 Istorija

Tuberkuloza je jedna od najstarijih bolesti od kojih je oboleo ljudski rod, a za *M. tuberculosis* se veruje da je među najstarijim bakterijama na Zemlji (1,2). O tome svedoče promene na kostima uočene na skeletnim ostacima praistorijskog čoveka iz 40. veka p.n.e. koje odgovaraju Potovim lezijama. U antičkoj Grčkoj ova bolest je bila poznata kao ftiza. Hipokrat je u to vreme detaljno opisao simptome bolesti. Lični lekar rimskog imperatora Marka Aurelija, Galen, takođe je detaljno opisao simptome bolesti i dao preporuke za lečenje boravkom na svežem vazduhu uz adekvatnu ishranu. Arapski lekar Avicena tvrdio je da je tuberkuloza zarazna bolest. Patolog, dr Richard Morton ustanovio je postojanje tuberkula u plućnoj formi tuberkuloze tokom 1689. godine. I pored njegovog otkrića zbog različitosti simptoma tuberkuloza nije shvaćena kao jedna bolest sve do 1820. godine, a ime tuberkuloza dobila je zahvaljujući Johan Lukas Shonlein-u 1839. godine. Herman Brehmer, student biologije, koji je i sam bolovao od tuberkuloze, 1854. godine u svojoj doktorskoj disertaciji opisuje lečenje bolesti u sanatorijumima, a prvi sanatorijum za obolele od tuberkuloze osnovao je u Poljskoj 1859. godine. Herman Bremer je opisao svoje izlečenje od tuberkuloze nakon boravka na Himalajima. Robert Koh je 24. marta 1882. godine opisao *M. tuberculosis*, a svoje otkriće je predstavio na sastanku Berlinskog Fiziološkog društva. Zahvaljujući ovom pronalasku dobio je Nobelovu nagradu 1905. Robert Koh je najpre proglasio tuberkulin za lek protiv tuberkuloze, ali pošto se nije pokazao kao efikasan, našao je primenu kao tuberkulinski test. Albert Calmette i Canille Guerin su tokom 1906. godine pronašli BCG vakcinu, pri čemu je korišćen atenuirani *M. bovis-bacillus Calmette i Guerin*. BCG vakcina je prvi put korišćena 1921. godine u Francuskoj, ali je šire prihvaćena tek posle Drugog svetskog rata (3,4). Nakon otkrića uzročnika tuberkuloze, na pronalazak prvog antituberkulotika se čekalo oko 60 godina. Tokom 1943. godine Selman Walksman pronašao je streptomycin, koji je tada bio jedini efikasan lek za lečenje tuberkuloze, koja se dotle lečila izazivanjem pneumotoraksa. Tokom 1944. godine prvi pacijent lečen je streptomycinom, nakon čega je proglašen izlečenim od plućne tuberkuloze. Iste godine na tržištu su se pojavili tiacetazon i para-aminosalicilna kiselina. Nakon toga pronađen je 1951. godine izoniazid, a potom 1952. godine pirazinamid i cikloserin, 1956. godine etionamid, 1957. godine rifampin i 1962. godine etambutol. Ubrzo nakon pronalaska antituberkulotika, uočena je i pojava rezistencije na pojedine lekove. Primećeno je da do rezistencije češće dolazi u slučajevima gde se sprovodi monoterapija, te je lečenje tuberkuloze sprovedeno upotrebom više lekova istovremeno, što je preteča sadašnjih terapijskih režima za lečenje tuberkuloze (5).

1.1.2 Epidemiologija

Tuberkuloza je posle HIV-a drugi najčešći uzrok smrti od zaraznih bolesti u svetu, a spada i među 10 vodećih uzroka smrti globalno. Godišnje od tuberkuloze oboli 8-10 miliona ljudi, a oko 2 miliona umre (6-8). Preko 95% smrtnih ishoda tuberkuloze javlja se u zemljama sa niskim i srednjim prihodima (9). Smatra se da je 1/3 čovečanstva inficirana sa *M. tuberculosis* (10). Jedna osoba sa aktivnom tuberkulozom tokom godinu dana zarazi 10-15 drugih ljudi. Velika raširenost tuberkuloze je posledica širenja epidemije u zemljama u kojima živi najveći deo čovečanstva. U 22 zemlje sveta živi oko 80% obolelih od tuberkuloze. Bivše zemlje Sovjetskog Saveza su jedine evropske zemlje koje spadaju u grupu 22 zemlje sveta sa najvećim brojem obolelih od tuberkuloze. Od ukupnog broja obolelih 60% živi u šest zemalja. Zemlja sa najvećim brojem obolelih je Indija, a zatim slede Indonezija, Kina, Nigerija, Pakistan i Južna Afrika. Za ovako visoku incidencu obolevanja prvenstveno je odgovorna koepidemija sa HIV-om. Oko 6 miliona ljudi je istovremeno zaraženo sa *M. tuberculosis* i virusom HIV-a. U Africi je HIV najznačajniji pojedinačni faktor koji dovodi do porasta incidence tuberkuloze poslednjih godina. Kod ovih osoba rizik za obolevanje od aktivne tuberkuloze je 30-40 puta veći, dok je smrtnost od tuberkuloze u ovim slučajevima 3-4 puta veća. Tuberkuloza je vodeći uzrok smrti obolelih od HIV-a, a tokom 2015. godine bila je odgovorna za 35% smrti obolelih od HIV-a. Tokom 2015. godine najveći broj novoobolelih slučajeva tuberkuloze registrovan je u Aziji i iznosio je 61%, a iza nje je Afrika sa 26% novoobolelih (11). Faktori koji dovode do širenja tuberkuloze su: migratorna kretanja stanovništva, brz porast svetske populacije, koepidemija sa HIV-om, produžetak životnog veka stanovništva (12). U razvijenim zemljama 80% inficiranih osoba je starije od 50 godina, a 20% mlađe, dok je u slabije razvijenim zemljama taj odnos obrnut. Broj obolelih se povećao i zbog povećanog broja imunokompromitovanih pacijenata: obolelih od HIV-a, šećerne bolesti, bolesnika sa transplantiranim organima, obolelih od malignih bolesti, bolesnika na programu hronične hemodijalize, pacijenata kod kojih se sprovodi imunosupresivna terapija (13).

Poslednjih godina veliki problem je pojava tuberkuloze rezistentne na lekove. Smatra se da je u svetu trenutno preko 50 miliona ljudi zaraženo bacilom rezistentnim na lekove. U Estoniji živi 37% svih obolelih. Procenjeno je da je tokom 2015. godine 480000 ljudi obolelo od multirezistentne tuberkuloze.

SZO je tuberkulozu proglasila za opštu globalnu zdravstvenu opasnost, a za kontrolu bolesti predložila je strategiju DOTS koja podrazumeva lečenje po kratkotrajnom režimu i uzimanja lekova pod nadzorom. Ciljevi DOTS strategije su: smanjenje mortaliteta i morbiditeta, sprečavanje prenošenja bolesti i razvoja rezistencije na lekove. Svetska banka je ovo proglasila kao najisplativiju investiciju u oblasti zdravstva. Veliki broj slabo razvijenih zemalja nije još uvek dostigao postavljene ciljeve: otkrivanje 70% infektivnih slučajeva i izlečenje 85% otkrivenih (14).

	TARGETS			
	MILESTONES		SDG*	END TB
	2020	2025	2030	2035
Reduction in number of TB deaths compared with 2015 (%)	35%	75%	90%	95%
Reduction in TB incidence rate compared with 2015 (%)	20%	50%	80%	90%
TB-affected families facing catastrophic costs due to TB (%)	0%	0%	0%	0%

Slika 1: Ciljevi održivog razvoja Ujedinjenih Nacija uključuju okončanje epidemije tuberkuloze do 2030. godine u okviru cilja 3. (15)

U maju 2014. godine Svetska zdravstvena skupština usvojila je „Strategiju o završetku TBC“, a ciljevi su smanjiti smrtnost od tuberkuloze za 90% i smanjiti broj novih slučajeva za 80% između 2015. i 2030. i na taj način smanjiti opterećenje ogromnim troškovima zbog tuberkuloze. Incidenca tuberkuloze je od 2000. godine opala prosečno za 1,5% godišnje. Da bi se postigla prekretnica u okviru „Strategije o završetku tuberkuloze“ 2020. godine pad incidence bi trebao da se ubrza za 4-5% na godišnjem nivou. SZO je takođe postavila cilj da se do 2035. godine smanji broj smrtnih slučajeva za 95% i postigne smanjenje incidencije tuberkuloze za 90%, što je slično situaciji u zemljama sa niskim brojem obolelih od tuberkuloze u današnje vreme. Smatra se da je između 2000. i 2015. godine sačuvano 49 miliona života zahvaljujući postavljanju dijagnoze tuberkuloze i njenog lečenja. SZO je 24. mart, dan kada je otkriven uzročnik tuberkuloze, proglasila za Svetski dan tuberkuloze (15-18).

1.1.3 Epidemiologija tuberkuloze u Srbiji

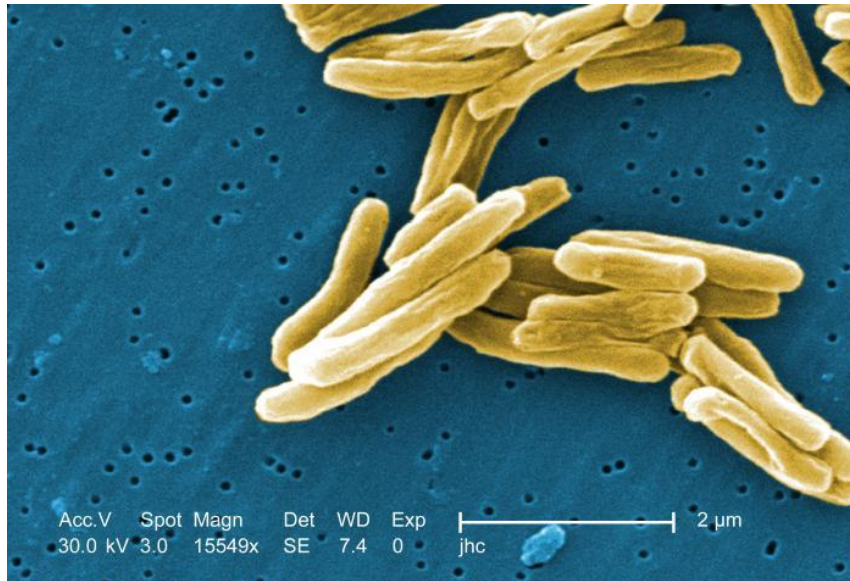
Tokom 2014. godine registrovana je 1051 osoba obolela od tuberkuloze, što znači da je notifikaciona stopa iznosila 15/100000 stanovnika. Od ukupnog broja obolelih 90% su bili novooboleli, a 10% prethodno lečeni. Ukupna bakteriološka potvrđenost bolesti iznosila je 75%. Od bolesnika sa plućnom lokalizacijom bolesti 81% je bilo potvrđeno kulturom, a 57% je imalo bacile tuberkuloze nađene direktnom baciloskopijom sputuma. Pregledima je obuhvaćeno 89% kontakata sa obolelima od tuberkuloze. Dijabetes i alkoholizam su bili među

najčešćim pridruženim bolestima. Stopa uspešnog lečenja za 2013. godinu iznosila je 79% što predstavlja pad uspeha lečenja u odnosu na prethodne dve godine zbog povećanja broja umrlih, broja osoba koje su prekinule lečenje i broja obolelih sa nepoznatim ishodom lečenja. Najveći broj umrlih je bio stariji od 65 godina. U toku 2014. godine 14 osoba je obolelo od multirezistentne tuberkuloze, a to je dvostruko više u odnosu na 2013. godinu. U toku 2014. godine, 8 osoba obolelih od HIV-a obolelo je od tuberkuloze, od toga je registrovano 7 novoobolelih i 1 recidiv. Ovaj broj je značajno manji u odnosu na 2013, kada je iznosio 20 osoba (19).

U studiji koju je sproveo Ilić M. izračunate su prediktivne vrednosti epidemioloških pokazatelja za tuberkulozu u Vojvodini do 2020. godine. Prediktivna vrednost stope prevalencije obolelih za 2020. godinu iznosi oko 200 sa prosečnim godišnjim smanjenjem oko 5,8%, a prediktivna vrednost stope incidence oko 6 sa prosečnim godišnjim smanjenjem od 5,9%. Predviđeno je da će broj novootkrivenih tuberkuloznih pacijenata 2020. godine iznositi oko 75, sa prosečnim godišnjim smanjenjem od 6,9 % (20).

1.1.4. Etiologija

Uzročnik tuberkuloze pripada rodu mikobakterija. Do danas je poznato oko 80 vrsta mikobakterija, a oko 30 vrsta mogu izazvati oboljenja ljudi. Mikobakterije se mogu podeliti na patogene, uslovno patogene i saprofitne vrste. Patogene mikobakterije su uzročnici tuberkuloze i lepre, dok uslovno patogene dovode do mikobakterioza. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks obuhvata: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti* i *M. microti*. *M. bovis* je bio značajan uzročnik tuberkuloze pre uvođenja pasterizacije mleka. *M. africanum* nije rasprostranjen, ali je značajan uzročnik u nekim delovima Afrike. *M. canetti* je redak i takođe uglavnom ograničen na deo Afrike. *M. microti* vrlo retko izaziva oboljenje kod imunodeficientnih osoba. Od oportunističkih mikobakterija oboljenja pluća izazivaju *M. avium* kompleks (*M. avium* i *M. intracellulare*), *M. kansasii*, *M. xenopi*, a ređe *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*, *M. chelonae*, *M. malmoense*.



Slika 2: Mycobacterium tuberculosis, elektronska mikroskopija (22)

M. tuberculosis je aerobni, nepokretni bacil. Spada u fakultativne intracelularne parazite, što omogućava njegovo preživljavanje u makrofagima. Ima sporo generacijsko vreme, 15-20 h. Zbog ove karakteristike imunološki sistem ne prepoznaje na vreme M. tuberculosis ili nije dovoljno aktiviran da bi ga eliminisao. Otporan je na slabija sredstva za dezinfekciju i može nedeljama da opstane u suvom stanju. Bacil tuberkuloze nije svrstan ni u Gram pozitivne ni u Gram negativne mikroorganizme, jer ne poseduje karakteristike ni jednih i drugih. Teško se boji po Gramu zbog visokog sadržaja lipida (60%) i mikolične kiseline u ćelijskom zidu. Bacil zadržava određene boje i nakon tretiranja sa kiselim rastvorom, zbog čega je klasifikovan kao bacil otporan na kiseline. Lako se boji po Ziehl-Neelsonu karbol fuksinom, prilikom čega se bacil prikazuje svetlo crveno na plavoj pozadini. Bojenje oramin-rodaminom se koristi ukoliko se bacil posmatra fluorescentnom mikroskopijom. Najveći broj mikobakterija sporo raste na hranljivim podlogama, ali postoje i brzorastuće mikobakterije. Za kultivaciju se koriste dve vrste podloga: Löwenstein-Jensen-ova podloga na bazi jaja i Middlebrook-ova podloga na bazi agara. Potrebno je 4-6 nedelja da bi se uočile kolonije M. Tuberculosis golim okom (20,21).

1.1.5 Transmisija

Izvor zaraze je oboleli od plućne tuberkuloze. Najzarazniji su bolesnici kod kojih se direktnom baciloskopijom sputuma može utvrditi prisustvo bacila, a mnogo manje su zarazni bolesnici kod kojih se bacilarnost utvrđuje kultivacijom sputuma.

Plućna tuberkuloza se prenosi uglavnom direktno, aerogenim putem prilikom čega se inhaliraju kapljice veličine 0,5-5 μm koje sadrže 1-3 bacila. Kašljem i tokom 5 minuta govora u okolinu se izbacuje više od 3000 kapljica, a kihanjem oko milion. One se mogu spojiti sa česticama prašine i kasnije se opet raspršiti u vazduhu, što predstavlja indirektno prenošenje.

Infektivna doza za tuberkulozu je mala, inhalacija manje od 10 bakterija može izazvati infekciju. Osoba koja je obolela od aktivne tuberkuloze može inficirati 10-15 osoba godišnje. Mogućnost prenošenja zaraze sa jedne na drugu osobu zavisi od više činioca: broja kapljica, trajanja ekspozicije, virulencije *M. tuberculosis*, imuniteta, ventilacije sredine. Osobe koje su u bliskom čestom ili produženom kontaktu sa obolelim od plućne tuberkuloze imaju visok rizik da obole od tuberkuloze, stopa infekcije je procenjena na 22%. Oboleli od plućne tuberkuloze najčešće nakon dve nedelje lečenja nisu više zarazne za okolinu. Ukoliko se neka osoba inficira, potrebno je 3-4 nedelje da postane dovoljno zarazna da prenese bolest drugim osobama. Osetljivost domaćina prema tuberkulozi varira u zavisnosti od uzrasta i fizioloških stanja. Osetljivost je značajno veća tokom prve dve godine života, u pubertetu, tokom adolescencije, trudnoće i laktacije. Bacili dospevaju u organizam kod plućne tuberkuloze preko disajnih puteva, a mogu se uneti i preko digestivnog trakta, kože i sluzokoža i transplacentarno (23-25).

1.1.6 Faktori rizika za dobijanje tuberkuloze

- HIV/AIDS
- Imunosupresivna terapija (imunosupresivna terapija nakon transplatacije organa, kortikosteroidna terapija preko 15 mg/dan duže od četiri nedelje, terapija sa anti TNF alfa)
- maligne bolesti
- šećerna bolest
- hronična bubrežna insuficijencija i/ili hemodijaliza
- zloupotreba alkohola
- pušenje
- pothranjenost većeg stepena od 5%
- deca ispod pet godina starosti
- silikoza
- gastrektomija
- jejuno-ilealni bajpas
- loš socioekonomski status
- genetska predispozicija
- zaposlenost na mestima gde se leče oboleli od tuberkuloze (25,26)

1.1.7 Patogeneza

Okolo 90% inficiranih sa *M. tuberculosis* imaju asimptomatsku, latentnu infekciju. Okolo 10% oboli tokom života i to 3-5 % odmah, što dovodi do primarne tuberkuloze, a ostali kasnije tokom života što predstavlja postprimarnu tuberkulozu. Rizik od obolevanja je najveći tokom prve dve godine od infekcije sa *M. tuberculosis*.

U imunološkom odgovoru organizma na *M. tuberculosis* učestvuju mehanizmi nespecifične i specifične odbrane organizma. Ishod ovih reakcija zavisi od imuniteta domaćina, genetskih faktora i virulencije samog bacila (27,28).

Nespecifični mehanizmi odbrane obuhvataju nazotrahealnu barijeru, mukocilijarni aparat i limfatičke strukture. Tokom odvijanja nespecifičnih mehanizama odbrane, organizam domaćina ima vremena da razvije specifični imunološki odgovor. Zahvaljujući nespecifičnim mehanizmima odbrane najveći broj bacila ne dospeva do alveola.

U početnom (I) stadijumu tuberkuloze, bacili koji dođu do alveola budu fagocitovani od strane alveolarnih makrofaga. Istovremeno makrofagi luče hemotaksične produkte i na taj način privlače druge makrofage i fagocite u alveole. Ukoliko su makrofagi bogati enzimima ispoljiće baktericidno dejstvo, a ukoliko su siromašni enzimima doći će do intracelularnog razmnožavanja *M. tuberculosis* i do njihovog logaritamskog umnožavanja u makrofagima što predstavlja II stadijum simbioze koji traje od 8-21 dana.

Imunološka faza odbrane predstavlja treći stadijum bolesti i traje od četvrte do osme nedelje. Tokom imunološke faze broj bacila je stacionaran pošto je logaritamsko umnožavanje iz prethodne faze inhibisano imunološkim odgovorom. Ova faza obuhvata ćelijama posredovani imunitet (CMI) i kasni tip ćelijske preosetljivosti (DTH). U procesu ćelijski posredovanog imuniteta dolazi do ubijanja fagocitovanih bacila od strane aktiviranih makrofaga. Za aktivaciju makrofaga su odgovorni citokini TNF alfa i IFN gama. U procesu kasne ćelijske preosetljivosti dolazi do ubijanja neaktivnih makrofaga u kojima se bacili umnožavaju. Tokom ove faze dolazi do formiranja granuloma koji u centru imaju kazeoznu nekrozu koja je nepovoljna sredina za razmnožavanje bacila i predstavlja reakciju kasne preosetljivosti. Na ovaj način organizam domaćina sprečava umnožavanje *M. tuberculosis* uništavanjem sopstvenog tkiva. Oko kazeozne nekroze nalaze se nezreli i aktivirani makrofagi. Ukoliko je broj aktiviranih makrofaga dovoljno veliki, bolest se može u ovom stadijumu zaustaviti, a ukoliko dominiraju nezreli makrofagi područje kazeozne nekroze se širi zbog pokušaja organizma domaćina da ograniči *M. tuberculosis* uništavanjem sopstvenog tkiva.

Neki put bolest ulazi u IV fazu likvefakcije kazeozne nekroze, što predstavlja nepovoljan tok bolesti. U tom slučaju dolazi do ekstenzivnog umnožavanja bacila koji se sada nalaze ekstracelularno. Područje likvefakcije nije pogodna sredina za preživljavanje makrofaga, te oni više ne učestvuju u eliminaciji bacila. Eliminacijom razmekšalog sadržaja dolazi do nastanka kaverne, do koje dolazi vazduh, što pogoduje daljem umnožavanju bacila (29).

1.1.8 Imunitet u tuberkulozi

Imuni odgovor prema intracelularnim mikroorganizmima je posredovan ćelijama. Imunološka reakcija u slučaju tuberkulozne infekcije se može uporediti sa mačem sa dve oštrice, s obzirom na to da je sa jedne strane usmeren prema odbrani domaćina od infekcije, a sa druge strane direktno odgovoran za nastanak oštećenja tkiva domaćina pošto *M. tuberculosis* nije dovoljno citotoksičan za ćeliju koju inficira. Najvažnija uloga u imunološkoj reakciji prilikom

tuberkulozne infekcije pripada T limfocitima i makrofagima. Prepoznavanje peptida M. tuberculosis se odvija preko T ćelijskog receptora. Oni prepoznaju ove peptide u sklopu glavnog kompleksa histokompatibilnosti molekula klase I na površini antigen prezentujuće ćelije. Kao rezultat ove reakcije T ćelije proizvode mnoštvo citokina. Posebno značajnu ulogu u imunološkoj reakciji tokom tuberkulozne infekcije imaju limfociti fenotipa CD4+. CD4+ limfociti se mogu podeliti na dve grupe u odnosu na vrstu citokina koje proizvode nakon svoje aktivacije. Svi limfociti proizvode IL-3, faktor stimulacije kolonija granulocito-makrofaga (GM-CSF) i TNF. Th1 limfociti proizvode: IL-2, IFN- γ , IL-3, GM-CSF, TNF-alfa, a trpe uticaj sledećih efektivnih citokina: IL-1, IL-2, IL-3, IL-10, IL-12, GM-CSF, TNF-alfa, TGF-beta. Th2 limfociti oslobađaju IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-3, GM-CSF, TNF-alfa, dok su njihovi efektivni citokini IL-1, IL-2, IL-3, IFN- γ . Dejstvo citokina koje luče T1 i Th2 subpopulacije limfocita se međusobno dopunjuju, ali i pokazuju međusobne regulatorne efekte. IFN- γ koji luče Th1 limfociti suprimira aktivnost Th2 limfocita, a IL-4 i IL-10 poreklom iz Th2 limfocita suprimira aktivnost Th1. IFN- γ poreklom iz Th1 subpopulacije limfocita ima važnu ulogu u kontroli tuberkulozne infekcije, s obzirom na to da je od ključnog značaja u aktivaciji mikrobicidne aktivnosti makrofaga inficiranog sa M. tuberculosis. IL-4 i IL-10 koje proizvode Th2 limfociti favorizuju umnožavanje M. tuberculosis. TNF ima ulogu u stvaranju granuloma. Ishod imunološkog odgovora domaćina zavisi od odnosa citokinskog odgovora Th1 i Th2 limfocita. Makrofagi oslobađaju IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, TNF-alfa, TGF-beta, dok su njihovi efektivni citokini IFN- γ , GM-CSF, IL-3, IL-7, IL-10, TNF-alfa, TGF-beta. Uloga CD8+ limfocita u imunološkom odgovoru na M. tuberculosis nije u potpunosti poznata. Ovi limfociti poseduju određene citolitičke aktivnosti prema domaćinovim ćelijama inficiranim M. tuberculosis. Njihova citotoksičnost se ogleda u oslobađanju mikobakterija iz makrofaga sa slabom mikrobicidnom aktivnošću da bi one bile fagocitovane od strane makrofaga koji su aktivniji. I CD4+ limfociti pokazuju određenu citotoksičnost, ali njena uloga nije dovoljno ispitana. CD4 memorijske ćelije prepoznaju antigene i posle izvesnog vremena prilikom ponovnog kontakta sa istim antigenom omogućavaju znatno brži i efikasniji imunološki odgovor (30). Neki citokini su povezani i sa kliničkim ispoljavanjem tuberkuloze. IL-1 i TNF imaju ulogu u nastanku povišene telesne temperature, dok se TNF povezuje sa mršavljenjem (30,31).

1.1.9 Primarna i postprimarna tuberkuloza

Primarna tuberkuloza se razvija nakon prvog kontakta bacila sa organizmom domaćina. Za ovu formu tuberkuloze karakteristična je pojava primarnog afekta, odakle se bacili limfogenim putem šire u regionalne limfne čvorove i na taj način zajedno formiraju primarni kompleks (Gonov kompleks). Primarni kompleks je najčešće unilateralan, ređe bilateralan. Ukoliko bolest ima povoljan tok, dolazi do procesa resorpcije, fibroziranja i kalcifikacije promena. U slučaju nepovoljnog toka bolesti dolazi do kolikvacije, formiranja kaverne i širenja bacila kanalikularnim, limfogenim i hematogenim putem.

Postprimarna tuberkuloza nastaje najčešće reaktivacijom procesa iz žarišta nastalih u doba primoinfekcije, nakon pada imuniteta domaćina. Ređe, postprimarna tuberkuloza može nastati usled reinfekcije sa uzročnikom tuberkuloze (32).

1.1.10 Klinička slika

Plućna tuberkuloza u manjem broju slučajeva može biti asimptomatska. Kada je simptomatologija prisutna, ona se može podeliti na opštu i respiratornu. Simptomi se najčešće javljaju postepeno, tokom nekoliko nedelja ili meseci. Opšti simptomi obično se ispoljavaju kao gubitak apetita, gubitak na telesnoj težini, pojačano znojenje, temperatura koja je najčešće subfebrilna, malaksalost i zamor. Najčešći respiratorni simptomi su kašalj, iskašljavanje i hemoptizije, ali se mogu javiti nedostatak vazduha i bol u grudnom košu. Kašalj i iskašljavanje su simptomi koji se javljaju u sklopu većine plućnih bolesti, ali na tuberkulozu treba misliti u slučaju kašlja koji traje duže od tri nedelje. Hemoptizije u sklopu tuberkuloze mogu biti oskudne, ali i veoma obilne, kada je bolesnik životno ugrožen najčešće zbog preteće asfiksije. Nedostatak vazduha se najčešće javlja u slučaju masivnih plućnih promena ili pratećeg tuberkuloznog pleuritisa. Bol u grudima javlja se najčešće usled zamora respiratorne muskulature zbog kašlja ili u sklopu pleuritisa, kada se pojačava prilikom udisaja (32).

1.1.11 Dijagnostika tuberkuloze

Prema preporukama SZO, definitivna dijagnoza tuberkuloze se postavlja na osnovu nalaza acidoalkoholorezistentnih bacila direktnom mikroskopijom sputuma ili drugog bolesničkog materijala i izolacijom uzročnika tuberkuloze na podlozi ili patohistološke potvrde u bioptatu i/ili kultivacije.

Anamnezom se dolazi do podataka o simptomima bolesti, o prethodnoj ekspoziciji tuberkulozi, o eventualno prethodnom obolevanju od tuberkuloze, o pripadnosti nekoj od grupa sa povećanim rizikom od tuberkuloze, profesiji i socijalnom statusu pacijenta.

Fizikalni nalaz zavisi od lokalizacije bolesti i njene proširenosti i nije specifičan za dijagnostiku tuberkuloze. U lakšim slučajevima fizikalni nalaz često je neupadljiv. Bolesnik može biti pothranjen, bled ili zažaren, febrilan, intoksiciran, sa maljičastim prstima kod dužeg trajanja bolesti, ponekad je prisutna limfadenomegalija.

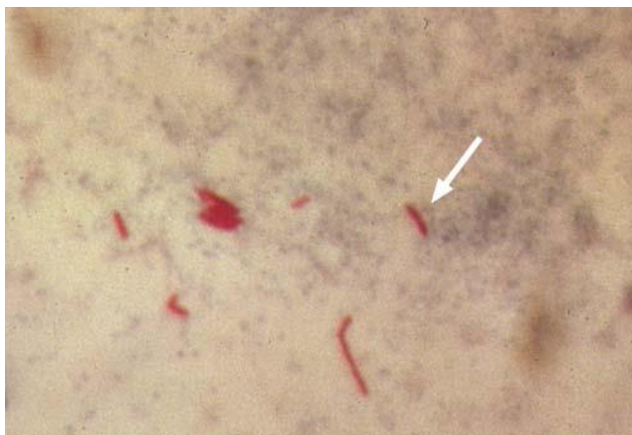
Auskultatorni nalaz može biti potpuno uredan. Najčešći nalaz su kasnoinspirijumski pukoti koji se obično čuju prilikom dubokog udaha posle kašlja. Moguće je i prisustvo vizinga u slučaju endobronhijalne tuberkuloze ili pritiska uvećanog limfnog čvora na bronh. Takođe se nekada mogu naći znaci prisustva pleuralnog izliva, a ponekad i atelektaze.

Laboratorijski nalazi obuhvataju: nalaz sedimentacije eritrocita, krvnu sliku, parametre funkcije jetre i bubrega. Koriste se radi procene aktivnosti bolesti i praćenje bolesnika tokom sprovođenja terapije, kao i za otkrivanje nekih od neželjenih efekata lekova.

Radiološko ispitivanje obuhvata standardnu radiografiju koja spada u osnovne preglede i eventuelno kompjuterizovanu tomografiju. Standardnom radiografijom se ne može sa sigurnošću postaviti dijagnoza tuberkuloze, ali kada se dijagnoza definitivno potvrdi, radiogrami grudnog koša se ponavljaju tokom sprovođenja terapije radi međusobnog poređenja (26). U slučaju da se radi o primarnoj tuberkulozi, promene su najčešće lokalizovane u srednjem režnju, donjim režnjevima i prednjem segmentu gornjeg režnja. Plućne promene kod postprimarne plućne tuberkuloze su najčešće lokalizovane u apikalnom i posteriornom segmentu gornjih plućnih režnjeva i u gornjim segmentima donjeg režnja. Promene se najčešće prezentuju kao konsolidacije, kaverne, tuberkulomi, milijarni čvorići, pleuralni izliv, hilarna ili medijastinalna limfadenomegalija u slučaju aktivne tuberkuloze, dok kalcifikati i fibrozne promene upućuju na „stare tuberkulozne promene“. Kod primarne plućne tuberkuloze čest nalaz je lobarna pneumonija i hilarna ili medijastinalna limfadenopatija. Kompjuterizovana tomografija se koristi radi preciznijeg prikaza promena u plućima i ne radi se rutinski (33-35).

Bakteriološko ispitivanje obuhvata direktnu mikroskopiju i kultivaciju materijala i služi za definitivnu potvrdu tuberkuloze. Bakteriološko ispitivanje je korisno i za praćenja uspeha lečenja. U sklopu dijagnostike plućne tuberkuloze najčešće se koristi sputum, a ponekad lavat ili aspirat bronha. Ukoliko se radi o vanplućnoj tuberkulozi koriste se drugi materijali u zavisnosti od lokalizacije oboljenja.

Za pregled materijala direktnom mikroskopijom koristi se bojenje po Ziehl-Neelsenu ili fluorescentnim bojama. Ovim pregledom bacil tuberkuloze se ne može razlikovati od ostalih acidorezistentnih mikroorganizama. Takođe nije moguće reći da li se radi o živim ili mrtvim bacilima.



Slika 3: M. tuberculosis, bojenje po Ziehl-Neelsenu (22)



Slika 4: M. tuberculosis, kolonije na Löwenstein-Jensenovoj podlozi (22)

Kultivacija materijala se vrši na Lowenstein-Jensenovoj podlozi. Porast bacila se može očekivati najranije posle tri nedelje, a najčešće 4-6 nedelja. Nakon osam nedelja inkubacije mogu se izdati negativni rezultati. Za identifikaciju M. tuberculosis potrebne su dodatne tri nedelje. Testovi rezistencije na antituberkulotike prve linije rade se nakon pojave prvih izolata M. tuberculosis. Ispituje se rezistencija na izoniazid, rifampicin, etambutol i streptomycin, a za rezultate je potrebno 4-5 nedelja. Rezultati se ne izdaju dok se ne potvrdi identifikacija M. tuberculosis.

Testovi rezistencije na antituberkulotike druge linije radi se samo u referentnim laboratorijama u kojima se na godišnjem nivou detektuje 200 rezistentnih sojeva ili 50 bolesnika sa rezistentnom tuberkulozom. Materijali iz Srbije šalju se u laboratoriju u Borstel, u Nemačkoj.

U današnje vreme u upotrebi su metode za brzu dijagnostiku tuberkuloze, a obuhvataju tehnike za brzu detekciju rasta mikobakterija (radiometrijske metode) i molekularne tehnike. Novi sistemi za izolaciju mikobakterija koriste selektivne tečne podloge koje detektuju mikobakterije na osnovu oslobađanja ugljen-dioksida ili potrošnje kiseonika. Upotrebom ovih sistema identifikacija i ispitivanje osetljivosti M. tuberculosis na antituberkulotike traje tri nedelje. Primeri sistema za brzu detekciju rasta mikobakterija su BACT MGIT-Becton Dickinson i BacT/Alert-Biomerieux.

U molekularne metode za dijagnostiku tuberkuloze spadaju:

-Reakcija lančane polimerizacije, DNK-polymeraze chain reaction, PCR. Upotreba ove metode se preporučuje u sredinama gde više od jedne trećine izolata mikobakterija nije M. tuberculosis, kao i kod HIV pozitivnih bolesnika ukoliko postoji klinička sumnja na mikobakterioze. Rezultati se dobijaju za 5-6 časova. Ovi testovi pokazuju najveću osetljivost i specifičnost za direktnom mikroskopijom pozitivne sputume i bronhoalveolarne lavate. Osetljivost ovih testova nedovoljna je za dijagnostiku vanplućne tuberkuloze. Nedostatak ove metode je nemogućnost razlikovanja živih i mrtvih bacila i to što je skupa, a u našoj zemlji ne postoji potreba za rutinskom primenom ove metode.

-Komerčajalni kompleti za identifikaciju kulture mikobakterija vrste M. tuberculosis kompleksa i 29 vrsta oportunističkih mikobakterija.

-Test za identifikaciju M. tuberculosis kompleksa i rezistencije na rifampicin i izoniazid (HAIN GenoType MTBDR plus). Testiranje se obavlja na uzorku sputuma koji je direktnom mikroskopijom pozitivan ili na izolovanoj kulturi (26).

-DNA fingerprinting je metoda koja se zasniva na hibridizaciji DNK mikobakterije sa obeleženim genskim sekvencama. Metoda je korisna u slučaju postojanja potrebe da se identifikuje izvor zaraze.

-Genske probe se zasnivaju na vezivanju dela DNK mikobakterije sa komplementarnom RNK. Identifikacija mikobakterija se vrši iz kulture (36).

Histološka dijagnoza tuberkuloze nije siguran dokaz bolesti. Iako tuberkulozno zapaljenje ima karakterističan patohistološki nalaz, definitivna dijagnoza se može postaviti samo potvrdom prisustva bacila tuberkuloze u histološkom preparatu bojenjem po Ziehl-Neelsenu. Osim toga bioptat se može i podvrgnuti kultivaciji. U slučaju plućne tuberkuloze do bioptata se najčešće dolazi bronhoskopijom. Bronhoskopija se sprovodi kada bolest nije bakteriološki potvrđena ili se radi o endobronhijalnoj tuberkulozi.

U slučaju da se svim prethodnim metodama nije dokazala tuberkuloza, dijagnoza se postavlja na osnovu mišljenja dva pulmologa, dok se u slučaju vanplućne tuberkuloze traži mišljenje odgovarajućeg specijaliste uz konsultaciju pulmologa (26).

1.1.12 Definicija slučaja tuberkuloze

Slučaj tuberkuloze podrazumeva bolesnika kome je tuberkuloza bakteriološki dokazana ili koju je dijagnostikovao specijalista.

Definitivni slučaj tuberkuloze je bolesnik sa pozitivnom kulturom na bacil tuberkuloze. U zemljama gde se kulture ne rade rutinski dovoljna su dva pozitivna sputuma na acidoalkoholnerezistentne bacile (26).

1.1.13 Klasifikacija tuberkuloze

Klasifikacija prema lokalizaciji bolesti

Plućna tuberkuloza je oblik bolesti koji zahvata plućni parenhim i bronhijalno stablo.

Vanplućna tuberkuloza je oblik bolesti koji zahvata bilo koji drugi organ. Ovde spada i lokalizacija na pleuri i intartorakalnim limfnim čvorovima.

Ukoliko su istovremeno prisutne i plućna i vanplućna tuberkuloza, smatra se da je to slučaj plućne tuberkuloze.

Prilikom zahvaćenosti više vanplućnih lokalizacija, slučaj se definiše prema lokalizaciji koja predstavlja najteži oblik bolesti (26).

Klasifikacija tuberkuloze pluća prema bakteriološkom nalazu

Mikroskopski pozitivna plućna tuberkuloza

- najmanje dva pozitivna nalaza direktne mikroskopije sputuma na ARB.
- najmanje jedan pozitivan nalaz direktne mikroskopije sputuma na ARB i najmanje jedna pozitivna kultura sputuma.
- najmanje jedan pozitivan nalaz direktne mikroskopije sputuma na ARB uz radiološke promene koje odgovaraju aktivnoj plućnoj tuberkulozi (26).

Mikroskopski negativna plućna tuberkuloza

- tri negativna nalaza direktne mikroskopije sputuma na ARB uz pozitivne inicijalne kulture.
- tri negativna nalaza direktne mikroskopije sputuma na ARB i negativne kulture uz prisustvo radioloških promena koje odgovaraju aktivnoj plućnoj tuberkulozi.
- svi drugi slučajevi koji ne pripadaju mikroskopski pozitivnoj plućnoj tuberkulozi (26).

Kategorije bolesnika za registraciju oboljenja

- Novooboleli. Bolesnik koji se nikada nije lečio od tuberkuloze ili je uzimao AT lekove manje od mesec dana.
- Recidiv. Bolesnik koji ima ponovo pozitivan bakteriološki nalaz, a ranije je sprovedena kompletna terapija bilo kog oblika tuberkuloze. Bolesnik je odjavljen kao izlečen ili završio lečenje.
- Neuspešno lečen. Bolesnik koji je ostao ili ponovo postao direktno pozitivan posle pet meseci ili više od početka lečenja.
- Lečenje posle prekida. Bolesnik koji je prekinuo lečenje u trajanju od dva meseca ili duže i ima pozitivan bakteriološki nalaz.
- Premešten/doseljen. Bolesnik koji je iz drugog registra tuberkuloze premešten da nastavi lečenje.
- Ostali. Ovde spadaju bolesnici koji se ne uklapaju u prethodno navedene kategorije: hronični slučajevi koji su bakteriološki pozitivni nakon sprovedenog ponovljenog režima lečenja i bolesnici koji su nakon prekida lečenja bakteriološki negativni i nastavljaju isti režim lečenja (26,37).

Kategorije bolesnika u odnosu na režime lečenja

Kategorija bolesti	Oblik bolesti	Režimi lečenja
I	Nova M+, M- ekstenzivna plućna TB, teška vanplućna TB, pridruženi AIDS	2 HRZE/4 HR
II	Recidiv Lečenje posle prekida Neuspešno lečenje	2 HRZES/1 HRZE/5 HRE
III	Nova M- plućna TB Lakši oblici vanplućne TB	2 HRZE/ 4 HR
IV	Hronični oblici MDR-TB	Posebno dizajnirani režimi lečenja

Tabela 1. Preporučeni terapijski režimi za svaku dijagnostičku kategoriju

Kategorije izveštavanja o ishodu lečenja

-Izlečen. Bolesnik sa negativnim razmazom sputuma u poslednjem mesecu lečenja i najmanje još jednom pre toga.

-Završeno lečenje. Izlečenje se konstatuje na osnovu radiološkog i kliničkog statusa. Lečenje standardnim terapijskim režimom je sprovedeno do kraja, ali nema bakteriološke potvrde tuberkuloze na početku, u toku ili na kraju lečenja.

-Neuspešno lečenje. Sputum je ostao ili ponovo postao direktno pozitivan pet ili više meseci od početka lečenja.

-Umro. Bolesnik je umro od tuberkuloze ili neke druge bolesti.

-Prekinuto lečenje. Bolesnici koji su prekinuli lečenje tokom najmanje dva uzastopna meseca.

-Odseljen/premešten. Bolesnik koji je premešten u drugu AT jedinicu, zbog čega ishod lečenja nije poznat.

-Uspešno lečeni. Predstavlja zbir bolesnika koji su izlečeni i koji su završili lečenje, izražen u procentima u odnosu na broj registrovanih bolesnika (26,37).

1.1.14 Lečenje tuberkuloze

1.1.14.1 Grupe antituberkulotika

Antituberkulotici prve linije

U prvu liniju antituberkulotika spadaju lekovi koji pokazuju najveću efikasnost protiv bacila tuberkuloze. U ovu grupu spadaju:

- izoniazid (H)
- rifampicin (R)
- pirazinamid (Z)
- etambutol (E)
- streptomycin (S)

Lekovi prve linije koriste se za lečenje tuberkuloze u slučajevima kada je uzročnik osetljiv na lekove iz ove grupe. U rezervne antituberkulotike spadaju antituberkulotici druge i treće linije. Lekovi iz druge linije, a nekad i treće linije antituberkulotika se koriste u slučaju postojanja rezistencije *M. tuberculosis* na prvu liniju lekova ili u slučaju intolerancije na lekove prve linije. U treću liniju antituberkulotika spadaju lekovi čija efikasnost nije dokazana, ali mogu biti korisni (26,37).

1.1.14.2 Osnovni principi lečenja

Lečenje tuberkuloze se najčešće započinje nakon bakteriološke ili patohistološke potvrde dijagnoze bolesti. Zapocinjanje terapije bez potvrde dijagnoze, samo na osnovu radiološkog izgleda promene ili kliničkog nalaza dozvoljeno je u slučaju da su prethodno iscrpljene sve dijagnostičke mogućnosti ili se radi o teškoj bolesti koja se potencijalno može završiti letalnim ishodom. Tada odluku o zapocinjanju terapije obavezno potpisuje najmanje dvoje lekara koji se bave lečenjem tuberkuloze. Ukoliko se i pored na ovakav način uvedene terapije stanje bolesnika ne popravlja trebalo bi, ukoliko je moguće, ponoviti dijagnostiku. Bolesnici se svrstavaju u jednu od četiri postojeće kategorije bolesti. U skladu sa pripadnošću određenoj kategoriji sprovodi se odgovarajući terapijski režim. Lečenje se sprovodi u dve faze. Cilj inicijalne faze je postizanje obeskličenja, smirivanje simptoma bolesti i delimična regresija promena. Produžena faza lečenja je potrebna radi stabilizacije i sprečavanja pogoršanja bolesti. Lečenje se najčešće započinje u hospitalnim uslovima, ali u nekim slučajevima i ambulantno po principima DOTS strategije. Ambulantno lečenje se može sprovesti u slučaju

da su bolesnici direktno negativni, da se radi o lakšoj formi bolesti, da nemaju komorbiditete koji zahtevaju praćenje u hospitalnim uslovima, kooperabilni bolesnici i bolesnici koji neće ugroziti osobe koje imaju povećan rizik obolevanja od tuberkuloze. Osim klasičnih režima koji se sprovode svakodnevim uzimanjem antituberkulotika, postoje i intermitentni režimi prilikom čega se lekovi daju tri puta nedeljno. Ovaj vid terapije zahteva direktno opservirano lečenje tokom cele terapije (26).

Efekat terapije zavisi od osobina bacila, osobina lekova, odlika tuberkuloznog procesa i stanja organizma.

Bacili se prema brzini deljenja mogu svrstati u aktivnodeleće, povremenodeleće, sporodeleće i potpuno uspavane. AT lekovi deluju samo na bacile koji se dele, a na uspavane bacile ne deluju. Uspavani bacili mogu da se aktiviraju nakon određenog perioda i izazovu aktivno oboljenje.

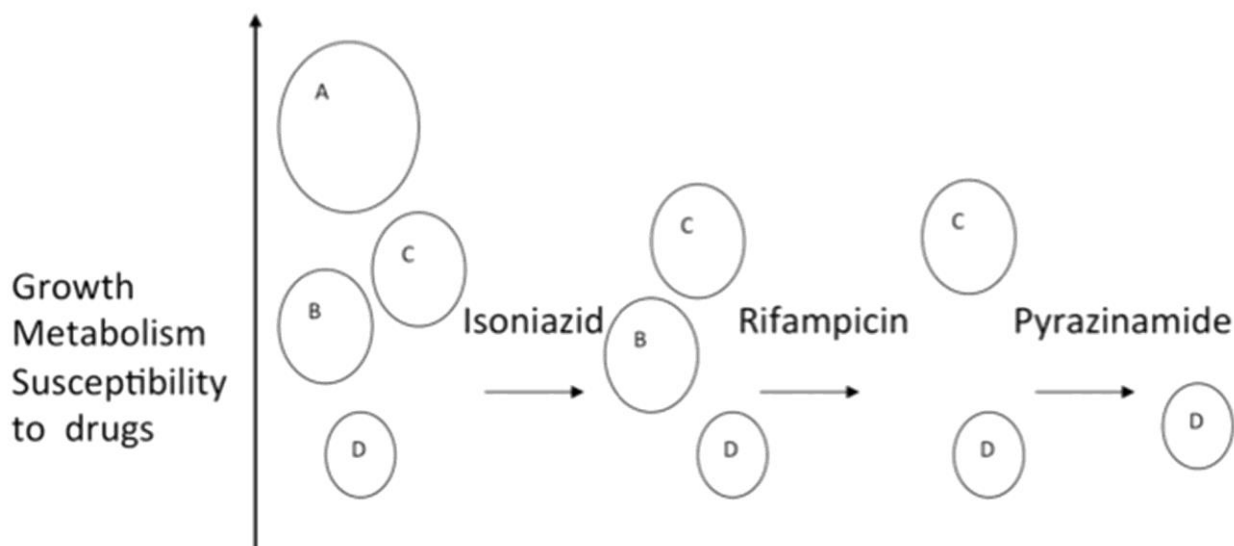
Bacili se u tuberkuloznim lezijama mogu nalaziti ekstracelularno i intracelularno. Do najbržeg deljenja bacila dolazi u kaverni gde je visok parcijalni pritisak kiseonika i neutralan PH. Ova grupa bacila je osetljiva na izoniazid, streptomycin i etambutol.

U kazeumu, gde je niži parcijalni pritisak kiseonika i neutralan PH, dele se intermitentno. Ova grupa bacila je osetljiva na izoniazid i rifadin.

Unutar makrofaga su niži parcijalni pritisak kiseonika i PH, a bacili imaju spor i intermitentan rast. Ova grupa bacila osetljiva je na pirazinamid i rifadin.

Unutar fibroznih lezija, inkapsulisani, nalaze se uspavani bacili (dormanti). Lekovi ne deluju na ovu grupu bacila, a imunološki sistem domaćina ih praktično ne prepoznaje. U slučaju pada imuniteta može doći do aktivacije tuberkuloznog procesa zahvaljujući ovoj grupi bacila.

Osnovne odlike AT lekova su baktericidna aktivnost, sterilišuća aktivnost i sposobnost da spreče rezistenciju. Ove osobine su različito ispoljene kod pojedinih AT lekova. Najsnažnije baktericidno dejstvo imaju izoniazid i rifadin, aktivni su protiv svih populacija bacila. Isoniazid ima baktericidan efekat na brzodeleće bacile i ograničen efekat na sporodeleće intracelularne bacile i intermitentno deleće ekstracelularne bacile. Rifadin ima baktericidan efekat na intracelularne i ekstracelularne bacile. Pirazinamid je baktericidan i ima snažan sterilišući efekat samo u kiseloj sredini unutar makrofaga i u područjima akutne inflamacije.



Slika 5. Teorija o postojanju četiri populacije bacila: A-bacili osetljivi na izoniazid, B-bacili osetljivi na rifampicin, C-bacili osetljivi na pirazinamid u kiseloj PH i D-ne replikujući perzistentni bacili koji nisu ubijeni visokim dozama rifampicina (42)

Efikasan je naročito tokom prva dva meseca terapije kada su izražene inflamatorne promene. Upotrebom pirazinamida terapijski režim je skraćen na šest meseci. M. tuberculosis je jedini mikroorganizam koji je osetljiv na pirazinamid. Streptomycin je baktericidan za brzoumnožavajuće ekstracelularne bacile, posebno u tuberkuloznim kavernama. Najsnažniji sterilizujući efekat ima rifampicin. Etambutol se upotrebljava uz druge lekove radi sprečavanja razvoja rezistencije. Njegovo dejstvo je bakteriostatsko. Deluje na intracelularne i ekstracelularne bacile, pre svega na brzorastuće (37-43).

AT lekove treba davati dovoljno dugo da bi se sprečila pojava recidiva i više njih istovremeno radi sprečavanja rezistencije. Kombinovanje više lekova u okviru određenog terapijskog režima omogućuje i primenu optimalnih doza prilikom čega manje dolaze do izražaja štetna dejstva lekova.

U nekim slučajevima tuberkuloze indikovana je i primena kortikosteroida uz antituberkulotike. Oni se najčešće uvode u terapiju u cilju smanjenja nakupljanja eksudata kod tuberkulozne upale seroznih opni, sprečavanje formiranja fibroznih promena i kod tuberkuloznog meningitisa. Kortikosteroidi se najčešće daju u trajanju 4-6 nedelja.

Stanje organizma u smislu prisustva komorbiditeta, starosti i fizioloških stanja (trudnoća i laktacija) takođe u značajnoj meri utiču na lečenje tuberkuloze (37).

Kategorija I

Ova kategorija bolesnika leči se šestomesečnim terapijskim režimom (2HRZE/4HE, 2HRZS/4HR). Inicijalna faza traje dva meseca, a produžena faza 4 meseca. Ukoliko je nakon

dva meseca sputum i dalje direktno pozitivan inicijalna faza se produžava za mesec dana, a nastavlja se sa produženom fazom koja traje četiri meseca. Ukoliko je sputum direktno pozitivan na kraju petog meseca lečenja pacijent u tom slučaju prelazi u kategoriju II koja obuhvata slučajeve neuspešnog lečenja. Ukoliko se dijagnostikuje rezistencija na više od jednog leka bolesnik prelazi u IV kategoriju (26).

Kategorija II

Ovaj terapijski režim u traje ukupno osam meseci. Inicijalna faza traje tri meseca, a produžena pet meseci (2HRZE pa 1HRZE/5HRE). Ukoliko je sputum na kraju trećeg meseca direktno pozitivan, inicijalna faza se produžava za mesec dana. Ukoliko je na kraju petog meseca sputum direktno pozitivan ili je otkrivena rezistencija na dva ili više lekova prve linije bolesnik se svrstava u IV kategoriju (26).

Kategorija III

Terapijski režim traje šest meseci. Inicijalna faza traje dva meseca, a produžena faza četiri meseca (2HRZE/HR). Ukoliko na kraju inicijalne faze sputum postane direktno pozitivan, započinje se lečenje terapijskim režimom za neuspešno lečene bolesnike (Kategorija II). Ukoliko se dijagnostikuje rezistencija na više od jednog leka prve linije bolesnik se svrstava u IV kategoriju (26).

Kategorija IV

Terapijski režimi za ovu kategoriju bolesti su opisani u posebnom poglavlju.

Modifikacije terapijskih režima u slučaju polirezistencije

Ukoliko se radi o polirezistenciji, upotrebljavaju se režimi koji su modifikacija lečenja prema kategoriji I ili II. U slučaju da je moguće primeniti R lečenje traje minimalno 12 meseci, a ukoliko ga nije moguće primeniti lečenje traje minimalno 18 meseci. Treba uvek proceniti koji lekovi su bili efikasni u periodu lečenja koje je sprovedeno pre potvrde rezistencije i imati u vidu mogućnost da se u međuvremenu može razviti rezistencija na još neki lek.

Ukoliko se primenjuju lekovi II linije onda se bolesnik svrstava u kategoriju IV (26).

1.1.14.3 Režimi lečenja u posebnim situacijama

Trudnoća

Većina AT lekova prve linije je bezbedna za upotrebu tokom trudnoće. Isoniazid, rifadin, pirazinamid i etambutol su dozvoljeni tokom trudnoće. Streptomycin je ototoksičan za fetus i kontraindikovano je tokom trudnoće. Pre započinjanja terapije treba saznati za eventualnu trudnoću. Lečenje tuberkuloze u trudnoći je važno za uspešan ishod trudnoće (26,37).

Laktacija

Tokom laktacije žena bi trebala da nastavi lečenje standardnim režimima i da ne prekida dojenje. Beba treba da dobije preventivnu terapiju sa isoniazidom još najmanje tri meseca nakon što se ustanovi da je majka postala direktno negativna. BCG vakcina se odlaže do završetka preventivne terapije (26,37).

Oralna kontracepcija

Rifadin umanjuje efekat oralnih kontraceptivnih sredstava, te treba promeniti način kontracepcije ili koristiti kontraceptive sa većom dozom estrogena (26,37).

Oboljenja jetre

Potencijalno hepatotoksični lekovi su isoniazid, rifadin i pirazinamid. Od njih najveću hepatotoksičnost ima pirazinamid, a rifadin najmanju, iako može dovesti do holestatske žutice.

Ukoliko su pacijenti nosioci virusa hepatitisa ili su nekada ranije imali akutni hepatitis ili prekomerno konzumiraju alkohol, mogu biti lečeni standardnim režimima ukoliko nema kliničkih znakova oboljenja jetre. Kod ovih pacijenata treba biti oprezniji, s obzirom na to da se kod njih češće javljaju hepatotoksične reakcije.

Ukoliko bolesnik ima potvrđeno hronično oboljenje jetre upotreba pirazinamida je kontraindikovana. Preporučuje se neki od sledećih režima 2SHRE/6 HR, 9RE, 2SHE/10HE

Ukoliko se radi o akutnom virusnom hepatitisu, ukoliko je moguće, kratkotrajno se odlaže lečenje tuberkuloze. Ukoliko to nije moguće bolesnik dobija 3SE do izlečenja hepatitisa, a lečenje se nastavlja sa 6HR, ukoliko se hepatitis povuče. U suprotnom, ako se hepatitis ne smiri, može se lečiti dvanaest meseci sa SE (26,37).

Insuficijencija bubrega

Isoniazid, rifadin i pirazinamid su bezbedni za upotrebu kod stanja bubrežne insuficijencije jer nisu nefrotoksični. Neki se praktično u potpunosti izlučuju kroz bilijarni trakt, a drugi se razlažu

do netoksičnih produkata i izlučuju urinom. U slučaju teške bubrežne insuficijencije, uz izoniazid bi trebalo ordinirati i piridoksin radi prevencije periferne neuropatije.

Streptomycin i etambutol se izlučuju putem bubrega i treba ih dati u smanjenim dozama uz praćenje bubrežne funkcije. Bolesnicima koji su na programu hronične hemodijalize treba dati streptomycin 4-6 h pre dijalize.

Najbezbedniji režim za ove bolesnike je 2HRZ/4HR (26,37).

Silikotuberkuloza

Ovi bolesnici se leče osam meseci, a ukoliko se u inicijalnoj fazi ne koristi pirazinamid dvanaest meseci (26,37).

HIV pozitivni bolesnici

U lečenju HIV pozitivnih osoba koriste se isti terapijski režimi kao kod HIV negativnih. Treba imati u vidu da rifampicin umanjuje dejstvo nekih antiretrovirusnih lekova. Tokom lečenja ne bi trebalo upotrebljavati intermitentni režim. Vreme uvođenja antiretrovirusne terapije se procenjuje individualno (26,37).

1.1.15 Neželjeni efekti lekova:

Neželjeni efekti lekova su čest uzrok prekida ili potpunog napuštanja terapije, što rezultira neuspešnim ishodom lečenja, povećanim brojem smrtnih ishoda i razvojem stečene rezistencije na lekove. Pojedina stanja i bolesti povezana su sa većim rizikom od neželjenih efekata antituberkulotika. To se odnosi na starost, nizak BMI, alkoholizam, poremećaj funkcije jetre, poremećaj bubrežne funkcije i HIV koinfekciju (44,45).

Komplikacije terapije antituberkuloticima se mogu podeliti na manje značajne (minor) i značajne (major) komplikacije.

Minor komplikacije ne zahtevaju prekid terapije i obično prolaze uz upotrebu simptomatske terapije, dok major komplikacije zahtevaju obustavljanje terapije, a lečenje ovih komplikacija se sprovodi u bolničkim uslovima (26,37).

Minor komplikacije:

-anoreksija, mučnina i bol u stomaku

Pirazinamid ili rifadin mogu uzrokovati ovu komplikaciju, a prevazilazi se uzimanjem leka uz hranu.

-bolovi u zglobovima

Pirazinamid dovodi do porasta mokraćne kiseline što u nekim slučajevima prolazi asimptomatski ili se manifestuje bolovima u zglobovima. Terapija je simptomtska sa analgeticima.

-žarenje stopala

Ova komplikacija je uzrokovana izoniazidom, a u terapiju je potrebno uvesti piridoksin.

-crvena prebojenost mokraće

Uzrok je rifampicin. Terapija nije potrebna (26,37).

Major komplikacije:

-svrab i ospa

Svi antituberkulotici mogu dovesti do ove komplikacije.

U slučaju pojave kožne alergijske reakcije potrebno je obustaviti terapiju antituberkuloticima. Kada se povuku kožne promene počinje se sa postepenim uvođenjem antituberkulotika. Prvo se uvodi lek za koji se smatra da je najmanje verovatno odgovoran za reakciju. Počinje se od manje doze koja se postepeno povećava do pune doze tokom tri dana. Isti postupak se ponavlja i sa ostalim antituberkuloticima. Reakcija na neki lek prilikom njegovog ponovnog uvođenja predstavlja potvrdu da je on odgovoran za ispoljavanje alergijske reakcije. Ukoliko je moguće taj lek se izostavlja iz terapije i zamenjuje drugim. Na ovaj način produžava se terapijski režim (26,37).

-gluvoća i vrtoglavica

Ove komplikacije su izazvane ototoksičnim dejstvom streptomicina. Neophodno je isključiti streptomycin iz terapije i zameniti ga etambutolom (26,37).

-žutica i hepatitis

Isoniazid, rifadin i pirazinamid spadaju u potencijalno u hepatotoksične lekove. Ovi lekovi se metabolišu u jetri. Većina bolesnika razvija hepatitis izazvan lekovima tokom prva dva meseca terapije. U odnosu na nivo povišenih transaminaza može se klasifikovati kao blag (3-5 puta povišene transaminaze), umeren (5-10 puta povišene transaminaze) i težak (više od 10 puta povišene transaminaze). Najveću hepatotoksičnost ispoljava pirazinamid i njegova hepatotoksičnost je dozno zavisna, a najmanju rifadin. Izolovana upotreba izoniazida retko dovodi do hepatitisa. Ovaj hepatitis se nešto češće viđa kod alkoholičara i starijih osoba. Patohistološki odgovara akutnoj celularnoj nekrozi iliolestazi. Bolju prognozu imaju pacijenti saolestazom. Ukoliko se daje u kombinaciji sa rifampicinom može dovesti do akutnog hepatitisa indukovanog lekovima sa fatalnim završetkom. Ova vrsta hepatitisa se retko javlja. Izolovana upotreba rifadina može indukovatiolestazu, bez znakova hepatitisa.

Ukoliko se lečenje tuberkuloze komplikuje hepatitisom, potrebno je obustaviti davanje antituberkulotika. Kada se rezultati funkcije jetre vrate na nivo referentnih vrednosti može se započeti isti režim lečenja, uvođenjem jednog po jednog leka sa razmacima od nedelju dana. S obzirom na to da je rifadin najmanje hepatotoksičan, a ujedno je i najpotentniji antituberkulotik, treba ga prvog uvesti u terapiju. U slučaju da je uz laboratorijske parametre ispoljena klinička slika hepatitisa, preporučuje se izbegavanje pirazinamida. Preporučeni režim za ove pacijente je 2SHE/10HE. U slučaju da se radi o teškom obliku tuberkuloze, koji bi se bez lečenja završio letalnim ishodom, u terapiju se uvode streptomycin i etambutol do povlačenja hepatitisa, a onda se započinje sa uobičajenim terapijskim režimom (26,37,39).

-konfuzija

Ova komplikacija je najčešće manifestacija insuficijencije jetre. Izazvana je hepatotoksičnim lekovima (pirazinamid, izoniazid, rifadin). Neophodno je obustaviti terapiju antituberkuloticima. Ukoliko se potvrdi da se radi o insuficijenciji jetre, započinje se sa odgovarajućom terapijom za ovo stanje (26,37).

-poremećaji vida

Ova komplikacija je posledica neurotoksičnog dejstva etambutola na n. opticus, zbog čega se mora isključiti iz terapije (26,37).

-šok, purpura, akutna bubrežna insuficijencija

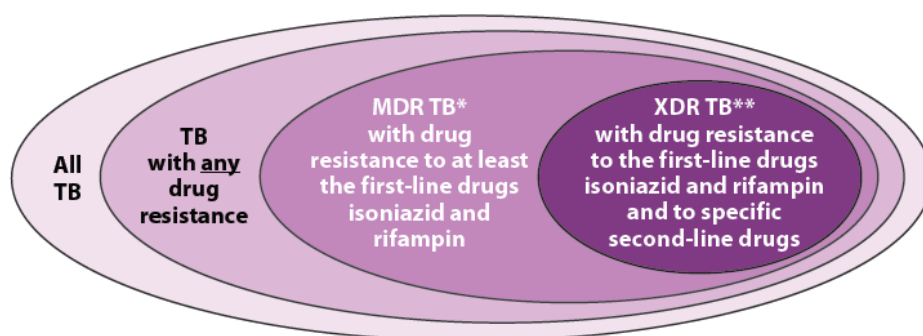
Ove komplikacije izaziva rifampicin, te ga je potrebno isključiti iz terapije (26,37).

1.1.16 Tuberkuloza rezistentna na lekove

Sve češći problem u terapiji predstavlja rezistencija bacila na AT lekove. Rezistencija na lekove nastaje zbog mutacija genetskog materijala bacila, što se prenosi i na naredne generacije. Faktori rizika za nastanak rezistencije na lekove su: mlađe životno doba, infekcija HIV-om, dijabetes, pušenje, intravenska narkomanija, upotreba alkohola, profesija zdravstveni radnik. Ukoliko se osoba zarazi bacilom koji je već rezistentan na jedan ili više lekova radi se o primarnoj rezistenciji. Ukoliko se rezistencija razvije tokom lečenja radi se o sekundarnoj rezistenciji. Kao mehanizam nastanka primarne rezistencije navodi se interakcija domaćina sa oslabljenim celularnim imunitetom sa genetski izmenjenim bacilom tuberkuloze brojnim mutacijama. Ovako izmenjeni bacil dovodi do infekcije imunodeficijencijom oslabljenog domaćina. Mehanizmi koji dovode do sekundarne rezistencije su kompleksniji i dovode se u vezu sa neadekvatnim prethodnim lečenjem, nedovoljnom saradnjom bolesnika prilikom lečenja, poremećenom farmakokinetikom lekova u sklopu dijabetesa. Svi ovi faktori dovode do selekcije i razmnožavanja rezistentnih sojeva. Rezistencija najčešće nastaje usled

nepravilnog prethodnog lečenja. U tom slučaju lek deluje baktericidno na osetljive bacile, dok rezistentni bacili preživljavaju i uskoro postaju dominantan soj.

Figure 2.6
Drug-Resistant Tuberculosis



* Often resistant to additional drugs

** Resistant to any fluoroquinolone and at least one of three injectable second-line drugs (i.e. amikacin, kanamycin, or capreomycin)

Slika 6. Tuberkuloza rezistentna na lekove (dostupno na <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter2.pdf>)

Ukoliko je bacil rezistentan na jedan od antituberkulotika prve linije, radi se o monorezistenciji. Ako je bacil rezistentan na više od jednog antituberkulotika prve linije sem izoniazida i rifadina radi se o polirezistenciji. Ako su bacili rezistentni najmanje na izoniazid i rifampicin, radi se o multirezistenciji (MDR). Ekstenzivno rezistentna tuberkuloza (XDR) je multirezistentna tuberkuloza koja je rezistentna na fluorohinolone i bar još jedan injekcioni preparat druge linije. Rezistencija na rifampicin (RR) obuhvata bilo koju rezistenciju na rifampicin, a može podrazumevati monorezistenciju, polirezistenciju, MDR ili XDR (46-50).

Lekovi koji se koriste u lečenju tuberkuloze rezistentne na lekove

Lekovi koji su korišćeni za lečenje tuberkuloze rezistentne na lekove su pre maja 2016. grupisani prema WHO u pet grupa. Kriterijumi prema kojima je izvršena podela na grupe bili su: efikasnost, iskustvo u upotrebi i klasa leka.

Group 1 : First Line Oral Agents
pyrazinamide (Z/Pza)
ethambutol (E/Emb)
rifabutin (Rfb)

Tabela 2. Grupe antituberkulotika-prva grupa (51)

Lekovi iz grupe 1 pripadaju prvoj liniji lekova. Svi lekovi iz grupa od 2-5 pripadaju rezervnim lekovima izuzev streptomycina koji pripada prvoj liniji lekova. Za lečenje tuberkuloze rezistentne na lekove pretežno se koriste lekovi iz prve četiri grupe, dok se peta grupa lekova koristi u slučaju nepostojanja druge opcije, često u slučaju XDR-TB.

Group 2 : Second line Injectable Agents	Group 3 : Fluoroquinolones	Group 4 : Oral Bacteriostatic Second Line Agents	Group 5 : Agents with an unclear role in the treatment of drug resistant TB
kanamycin (KM)	levofloxacin (Lfx)	para-aminosalicylic acid (Pas)	clofazimine (Cfz)
amikacin (Amk)	moxifloxacin (Mfx)	cycloserine (Dcs)	linezolid (Lzd)
capreomycin(Cm)	ofloxacin (Ofx)	terizidone (Trd)	amoxicillin/clavulanate (Amx/Civ)
streptomycin (S/Stm)		thionamide	thioacetazone
		protionamide (Pto)	imipenem/cilastatin (lpm/Cin)
			high dose isoniazid (H ^h)
			clarithromycin (Clr)

Tabela 3. Grupe antituberkulotika 2-5 (51)

U maju 2016. godine, WHO je delom promenila smernice za lečenje tuberkuloze rezistentne na lekove.

Pregrupisavanje lekova u tabeli koja sledi namenjeno je pre svega lakšem planiranju konvencionalnih programa za lečenje rezistentne tuberkuloze.

Group A : Fluoroquinolones	Group B : Second line injectable agents	Group C : Other core second line Agents	Group D : Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)
Levofloxacin (Lfx)	Amikacin (Am)	Ethionamide/Prothionamide (Eto/Pto)	D1 Pyrazinamide
Moxifloxacin (Mfx)	Capreomycin (Cm)	Cycloserine / Terizidone (Cs Trd)	D1 Ethambutol (E)
Gatifloxacin (Gfx)	Kanamycin (Km)	Linezolid (Lzd)	D1 High-dose isoniazid (H ^h)
	(Streptomycin)	Clofazimine (Cfz)	D2 Bedaquiline (Bdq)
			D2 Delamanid (Dlm)
			D3 <i>p</i> -aminosalicylic acid PAS)
			D3 Imipenem-cilastatin (lpm)
			D3 Meropenem (Mpm)
			D3 Amoxicillin-clavulanate (Amx-Clv)
			D3 Thioacetazone (T)

Tabela 4. Lekovi koji se koriste za lečenje tuberkuloze rezistentne na rifampicin i multirezistentne tuberkuloze nakon maja 2016. (51)

Lekovi su grupisani u odnosu na njihovu efikasnost i sigurnost. Clofazimin i linezolid su preporučeni kao osnovni lekovi druge linije, dok je PAS postao dodatni lek. Makrolidi nisu više među lekovima za lečenje MDR.

Lekovi iz grupa A i C su nabrojani redom prema učestalosti korišćenja u terapiji rezistentne tuberkuloze. Karbapenemi i klavulonat su predviđeni da se koriste zajedno. Klavulonat je dostupan samo u kombinaciji sa amoksicilinom. Pre uvođenja tioacetazona mora se ispitati HIV status.

Konvencionalni režimi se koriste za lečenje tuberkuloze rezistentne na R, MDR-TB, XDR-TB ili polirezistenciju u okviru prve linije lekova. Prilikom lečenja tuberkuloze rezistentne na rifampicin ili MDR-TB inicijalna faza lečenja prema preporukama treba da sadrži najmanje pet efektivnih lekova. Ovo podrazumeva pirazinamid i četiri leka iz druge linije: jedan iz grupe A, jedan iz grupe B, najmanje dva iz grupe C. Ako se ne može postići minimum od pet efikasnih lekova mogu se dodati lekovi iz D2 i D3 grupe. Predviđeno trajanje konvencionalnog terapijskog režima je 20 meseci za najveći broj pacijenata, ali dužina terapijskog režima može se modifikovati u skladu sa odgovorom na terapiju. Inicijalna faza traje do 8 meseci i sadrži četiri ili više lekova druge linije, a kontinuirana faza traje dvanaest meseci ili više i sadrži tri ili više lekova druge linije.

Preporučuje se da se kod rezistencije na rifadin ili MDR-TB terapijski režim ojača visokim dozama izoniazida i/ili etambutolom.

U rezultatima sprovedenih studija pokazano je da primena kraćeg terapijskog režima može biti isto efikasna kao i primena konvencionalnog režima. Kraći režim se smatra pogodnim za bolesnike sa rezistencijom na rifadin ili MDR tuberkulozom ukoliko: ne postoji rezistencija na lek koji se nalazi u sklopu kraćeg terapijskog protokola sem rezistencije na izoniazid, bolesnik nije bio izložen jednom ili više od jednog leka druge linije više od mesec dana, ne postoji intolerancija ili rizik od toksičnosti na jedan ili više lekova iz kraćeg režima, a ne koristi se u slučaju trudnoće ili vanplućne bolesti i ukoliko najmanje jedan lek iz kraćeg režima nije dostupan. Kraći terapijski režim traje 9-12 meseci, standardizovan je i sadrži sedam lekova (4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H visoke doze-E/5Mfx-Cfz-Z-E). Inicijalna faza traje 4-6 meseci i sadrži četiri leka druge linije, a kontinuirana faza traje pet meseci, a sadrži dva leka druge linije. Pre započinjanja kraćeg terapijskog režima poželjno je ispitati osetljivost na fluorohinolone i injektibilne lekove iz druge linije. Ukoliko postoji rezistencija na neku od ove dve grupe lekova trebalo bi sprovesti lečenje konvencionalnim režimom (51,52).

U julu 2018. WHO je preporučila nove smernice za lečenje MDR TB koje će zameniti postojeće preporuke za lečenje.

Prema novim smernicama kanamicin i kapreomicin više se ne preporučuju s obzirom na to da je visok rizik od neuspešnog lečenja i recidiva. Upotreba amikacina nije pokazala ovakve rezultate iako je njegova bezbednost slična ostalim parenteralnim preparatima. Streptomycin se može koristiti samo ukoliko nije moguće koristiti amikacin i ukoliko se testovima potvrdi senzitivnost na lek. Amoksicilin-klavulonat se koristi jedino sa karbapenemima. Pirazinamid se smatra efikasnim samo ukoliko se dokaže senzitivnost na

lek. Prednost je data upotrebi oralnih preparata.

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
Group B: Add both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pyrazinamide ⁵	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁶	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁷	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide	Eto Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS

Tabela 5. Grupe lekova preporučenih za upotrebu u dužim MDR-TB terapijskim režimima (53)

Kod određenog broja pacijenata može se koristiti i kraći režim. Takvi pacijenti moraju ispunjavati iste uslove kao i za korišćenje kraćeg režima u smernicama za 2016. godinu (53). Primeri konvencionalnog i kraćeg terapijskog režima prema smernicama za 2018. godinu su prikazani u tabeli ispod (54).

Regimen	Regimen Price Estimate
New All Oral Longer Regimen (20 months, includes BDQ for 6 months at \$400)	
<i>With Moxifloxacin (6 or 12 Months linezolid)</i>	
6 Mfx Bdq Lzd Cs Cfz / 14 Mfx Cs Cfz	\$1,861
6 Mfx Bdq Lzd Cs Cfz / 6 Mfx Lzd Cs Cfz / 8 Mfx Cs Cfz	\$2,105
<i>With Levofloxacin (6 or 12 Months linezolid)</i>	
6 Lfx Bdq Lzd Cs Cfz / 14 Lfx Cs Cfz	\$1,611
6 Lfx Bdq Lzd Cs Cfz / 6 Lfx Lzd Cs Cfz / 8 Lfx Cs Cfz	\$1,854
New Shorter Regimen	
4 Am Cfz E H Mfx Pto Z / 5 Cfz E Mfx Z	\$621
STR with BDQ instead of Injectable**	\$852

Tabela 6. Primeri novih MDR-TB režima i njihove cene (54)

1.1.17 Latentna tuberkuloza

Latentna tuberkuloza se može definisati kao period između momenta kad *M. tuberculosis* uđu u organizam i pojave aktivne tuberkuloze. LTBI je kompleksno kliničko stanje gde tačan biološki status *M. tuberculosis* nije dovoljno poznat. Smatra se da tokom LTBI bacili perzistiraju u subkliničkom statusu sa minimalnom replikacijom, tako da ne izazivaju klinički ispoljenu bolest (55,56). Najveći broj osoba, 90% neće oboleti od tuberkuloze, zahvaljujući adekvatnom celularnom imunitetu. Smatra se da 5-10% osoba sa LTBI imaju rizik da obole od aktivne tuberkuloze. Najveći rizik od prelaska LTBI u aktivnu tuberkulozu je u prve dve godine kada polovina osoba oboli. Upravo zbog činjenice 5-10% osoba sa LTBI ima rizik da razvije aktivnu tuberkulozu, dijagnostika i preventivna terapija su od velikog značaja za eliminaciju tuberkulozne infekcije (57). U slučaju pada imuniteta u sklopu različitih imunokompromitujućih stanja može doći do razvoja aktivne tuberkuloze. U rizične populacije za progresiju latentne u aktivnu tuberkulozu, koje zahtevaju LTBI testiranje i preventivnu terapiju spadaju:

I Odrasli, adolescenti, deca i odojčad koji žive sa HIV-om:

-Odrasli i adolescenti oboleli od HIV-a sa pozitivnim ili nepoznatim nalazom tuberkulinskog testa trebali bi da dobiju preventivnu terapiju za tuberkulozu nezavisno od imunološkog statusa, antiretrovirusne terapije, eventualnog prethodnog lečenja tuberkulozne infekcije i trudnoće.

-deca obolela od HIV-a koja imaju manje od 12 meseci koja su bila u kontaktu sa obolelim od tuberkuloze, trebala bi da prime preventivnu terapiju sa izoniazidom u trajanju od 6 meseci.

-deca obolela od HIV-a starija od 12 meseci koja nisu u bila u kontaktu sa obolelim od tuberkuloze. Kod ove grupe bi trebalo razmotriti preventivnu terapiju sa izoniazidom u trajanju od 6 meseci ukoliko žive u sredini sa visokom prevalencijom tuberkuloze.

-Sva deca obolela od HIV-a koja su završila sa lečenjem tuberkuloze mogu primiti preventivnu terapiju izoniazidom u trajanju od 6 meseci (58).

II HIV negativni bliski kontakti:

-HIV negativna deca ispod 5 godina starosti koja su bila u bliskom kontaktu sa obolelim od bakteriološki potvrđene plućne tuberkuloze, trebala bi da dobiju preventivnu terapiju.

-Deca, adolescenti i odrasli koji žive u državama sa niskom incidencijom tuberkuloze, a bili su u bliskom kontaktu sa obolelim od bakteriološki dokazane tuberkuloze, trebali bi da budu testirani na LTBI.

-Deca preko 5 godina starosti, adolescenti i odrasli koji žive u zemljama sa visokom incidencijom tuberkuloze, koja su bila u kontaktu sa obolelim od bakteriološki potvrđene tuberkuloze mogu dobiti preventivni tretman (58).

III Druge HIV negativne grupe sa rizikom:

-Pacijenti koji započinju terapiju sa anti TNF, pacijenti na dijalizi, bolesnici koji se pripremaju za transplantaciju organa i oboleli od silikoze, trebali bi da se sistematski testiraju na LTBI.

-Zatvorenici, zdravstveni radnici, beskućnici, narkomani, imigranti iz zemalja sa visokom incidencijom tuberkuloze, a žive u državama sa niskom incidencijom tuberkuloze, trebali bi da se sistematski testiraju na LTBI.

-Za obolele od šećerne bolesti, alkoholičare, pušače i pothranjene osobe ne preporučuje se testiranje na LTBI, sem ako ne pripadaju nekoj od prethodno navedenih rizičnih grupa (58).

Trenutno, nije moguće direktno dokazati latentnu tuberkulozu. Za skrining LTBI se koriste tuberkulinski test i noviji IGRA testovi. Tuberkulinski test se zasniva na intrakutanom aplikovanju antigena i merenju imune reakcije na mestu injekcije. Ograničenje tuberkulinskog testa se zasniva na tome što je on mešavina različitih antigena koji nisu specifični za *M. tuberculosis*. Zbog toga se ne može razgraničiti da li je pozitivan rezultat odgovor na BCG vakcinu, *M. tuberculosis* ili netuberkulozne mikobakterije. Za razliku od tuberkulinskog testa, IGRA testovi detektuju prisustvo celularnog imunog odgovora na antigene specifične za *M. tuberculosis*, tako da rezultati ovih testova ne zavise od prethodne BCG vakcinacije ili infekcije netuberkuloznim mikobakterijama. Zato primena IGRA testova ima prednost u BCG vakcinisanoj populaciji. Za sada su dostupne dve vrste IGRA testova-QFT-GIT i T-SPOT.TB. QFT-GIT detektuje nivo IFN- γ koji je proizveden u limfocitima kao odgovor na antigene *M. tuberculosis*. T-SPOT.TB meri broj IFN- γ produkujućih T ćelija na antigene *M. tuberculosis*. QFT-GIT esej koristi standardizovanu količinu krvi koja može sadržati varijabilnu količinu ćelija, dok T-SPOT.TB esej koristi standardizovani broj ćelija. IGRA testovi ne mogu razgraničiti LTBI i aktivnu tuberkulozu. Kod imunokompromitovanih osoba IGRA testovi ne isključuju latentnu ili aktivnu tuberkulozu. Oni imaju mesto u sklopu ukupne procene rizika za LTBI, što podrazumeva uvid u epidemiološke podatke, rizične faktore, RTG i tuberkulinski test (55,59).

Preventivna terapija za LTBI

U sklopu preventivne terapije za LTBI mogu se koristiti sledeći terapijski režimi:

-Monoterapija sa izoniazidom (5 mg/kg kod odraslih i 10 mg/kg kod dece) u trajanju od 6 meseci.

HIV pozitivne odrasle osobe i adolescenti u zemljama sa visokom incidencom tuberkuloze koje imaju pozitivan ili nepoznat rezultat tuberkulinskog testa, treba da budu podvrgnuti preventivnom tretmanu sa izoniazidom najmanje tokom 36 meseci nezavisno od imunološkog statusa, ART-a, trudnoće ili podatka o prethodnom lečenju tuberkuloze. Testiranje na LTBI nije neophodno za započinjanje preventivnog tretmana kod osoba koje imaju HIV ili kod dece iz bliskog kontakta ispod 5 godina starosti.

-Terapija sa izoniazidom i rifadinom u trajanju od 3 meseca.

-Terapija sa izoniazidom i rifampentinom nedeljno u trajanju od tri meseca.

-U zemljama sa niskom incidencom tuberkuloze mogu se koristiti sledeće alternative šestomesečne terapije sa izoniazidom: terapija sa izoniazidom u trajanju od 9 meseci, izoniazid sa rifampicinom 3-4 meseca, samo rifampicin 3-4 meseca, rifampentin sa izoniazidom nedeljno u trajanju od 3 mesca.

Osobe koje su podvrgnute preventivnoj terapiji redovno se kontrolišu jednom mesečno. Kod HIV pozitivnih koji u sklopu ART-a koriste proteaza inhibitore daje se rifabutin zbog inkompatibilnosti sa rifadinom (58,60).

Preventivni tretman za kontakte sa obolelima od MDR TB

Potreba za preventivnim tretmanom se procenjuje individualno imajući u vidu intenzitet ekspozicije, pouzdanost informacija o rezistenciji na lekove i potencijalne neželjene efekte. Preventivni tretman bi trebalo da se odnosi na bliske kontakte sa visokim rizikom kao što su: deca, bolesnici oboleli od HIV-a i bolesnici koji su na imunosupresivnoj terapiji. Pre započinjanja preventivne terapije potrebna je potvrda LTBI, a sledeće dve godine je potrebna opservacija u smislu razvoja aktivne tuberkuloze bez obzira na to da li je primenjena preventivna terapija. Lek koji će biti primenjen se bira na osnovu rezultata testova rezistencije obolelog od MDR. Smatra se da su novije generacije fluorohinolona važna komponenta preventivne terapije, sem u slučaju postojanja rezistencije na ove lekove. Nema još jasnih smernica o dužini trajanja preventivne terapije. Tokom sprovedenih studija trajala je 6, 9 ili 12 meseci (58).

1.2 Dijabetes melitus

1.2.1 Istorija

Šećerna bolest je poznata oko 3500 godina unazad. Prvi opis bolesti koja se manifestuje jakom žeđi i čestim obilnim mokrenjem, nalazi se na staroegipatskom papirusu u grobnici u okolini Tebe. Ovaj papirus je otkriven 1862. godine, a dešifrovan 1878. godine od strane nemačkog egiptologa Georga Ebersa. Početkom 1. veka rimski lekar Celzije i jedan vek kasnije antički lekar Aretej su detaljno opisali ovo oboljenje. U 3. veku japanski lekari su приметili da psi ližu mokraću dijabetičara zbog prisustva glukoze i tu činjenicu su koristili u otkrivanju ove bolesti. Persijski lekar i filozof Avicena je u 11. veku opisao dijabetesnu gangrenu. U 14. veku Paracelsus je primetio kristale u mokraći dijabetičara. Švajcarac Johan Konrad Bruner koji je kod pasa izazivao dijabetes odstranjivanjem pankreasa, francuz Klod Bernar koji je proučavao jetru i pankreas i nemac Paul Langerhans su zaslužni za otkrivanje uloge pankreasa u nastanku šećerne bolesti. Naučnici Jozef fon Mering i Oskar Minowski su 1889. godine dokazali da se kod pasa kojima je odstranjen pankreas ubrzo razvija šećerna bolest i da oni ubrzo umiru. Ser Edvard Albert Šarpej je 1910. godine tvrdio da kod obolelih šećerne bolesti postoji nedostatak jedne od supstanci koja se luči u pankreasu i kasnije predložio da se ona nazove insulin. Ser Frederik Grant Banting i Čarls Herbert Best su 1921. godine dokazali da se dijabetes kod pasa bez pankreasa može lečiti ekstraktom iz Langerhansovih ostrvaca zdravih pasa. Nešto kasnije su uspeli da izoluju inzulin iz pankreasa govečeta na Univerzitetu u Torontu. Ovaj pronalazak je omogućio lečenje šećerne bolesti insulinom 1922. godine. Nakon godinu dana Banting i Maklaud (direktor laboratorije) su dobili Nobelovu nagradu (61,62).

1.2.2 Epidemiologija

Dijabetes je jedna od najčešćih nezaraznih bolesti. Trenutno u svetu živi 415 miliona ljudi obolelih od šećerne bolesti. Procenjeno je da će se do 2040. godine ovaj broj povećati na 642 miliona. Procenjeno je da 1 od 11 odraslih osoba boluje od šećerne bolesti. Broj obolelih muškaraca je nešto veći u odnosu na broj obolelih žena, a najveći deo obolelih - 320,5 miliona pripada radno aktivnoj populaciji, dok je 94,2 miliona starije od 65 godina. Među deset zemalja sa najvećim brojem obolelih od šećerne bolesti spadaju: Kina, Indija, Amerika, Brazil, Rusija, Meksiko, Indonezija, Egipat, Japan i Bangladeš. Od svih uzroka smrti, na šećernu bolest otpada 14,5%, a praktično polovinu smrtnih slučajeva čini populacija ispod 60 godina starosti. Dijabetes je na četvrtom mestu kao uzrok smrti u razvijenim zemljama, a komplikacije dijabetesa su čest uzrok onesposobljenosti i smanjenog kvaliteta života. Više od 68% dijabetičara preko 65 godina starosti umire od kardiovaskularnih bolesti, a 16% od cerebrovaskularnog infarkta. Smrtnost od kardiovaskularnih bolesti je 2-4 puta češća kod

dijabetičara u odnosu na ostalu populaciju. Većina obolelih, preko 90% ima tip 2 dijabetesa, dok se dijabetes tip 1 nalazi u manje od 10% slučajeva. Broj obolelih od tipa 2 dijabetesa u stalnom je porastu u svim zemljama. Zemlje se najvećom incidencijom tipa 1 šećerne bolesti su Finska, Švedska i Kuvajt. Tokom poslednje decenije beleži se porast incidencije tipa 1 šećerne bolesti za 3% godišnje.

Tokom 2015. godine ukupan broj obolelih od tipa 1 šećerne bolesti dostigao je 542000, od toga 86000 dece ispod 15 godina starosti. Smatra se da 80% obolelih od dijabetesa u svetu živi u nerazvijenim zemljama. Smatra se da 6,7% odraslih osoba u svetu ima predijabetes. Procenjeno je da je 193 miliona, odnosno 50% dijabetičara nedijagnostikovano, a većinu čine oboleli od tipa 2 šećerne bolesti. Tokom 2015. godine 20,9 miliona (16,2%) novorođenčadi rodile su majke sa registrovanom hiperglikemijom tokom trudnoće, od toga se 85,1% odnosi na gestacijski dijabetes, a ostatak na dijabetes registrovan pre trudnoće i na druge tipove dijabetesa dijagnostikovane tokom trudnoće (63).

1.2.3 Epidemiologija šećerne bolesti u Srbiji

U Srbiji je oko 630000 ljudi, odnosno 8,6% obolelo od dijabetesa. Smatra se da će se do 2030. godine taj broj povećati na 730000, odnosno 10,2%. Srbija se tokom 2011. godine nalazila u grupi zemalja sa visokom stopom umiranja od dijabetesa. Prema podacima koji su dobijeni iz Registra za dijabetes u Srbiji se godišnje otkrije 17000 novih slučajeva tipa 2 šećerne bolesti, a prilikom postavljanja dijagnoze ovi pacijenti već imaju jednu ili više kasnih komplikacija bolesti. U Srbiji se na godišnjem nivou registruje oko 160 novih slučajeva šećerne bolesti tipa 1, što predstavlja prosečnu stopu incidence od 13,5 na 100000 stanovnika. Deca u Srbiji imaju srednje visok rizik obolevanja od tipa 1 šećerne bolesti. U Srbiji živi oko 1400 dece obolele od tipa 1 šećerne bolesti. Šećerna bolest je na četvrtom mestu među uzrocima umiranja u Srbiji. Tokom 2011. godine Srbija je bila u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama umiranja od šećerna bolesti (64).

1.2.4. Definicija

Diabetes mellitus predstavlja grupu metaboličkih bolesti kojima je zajednička hiperglikemija nastala zbog poremećaja u sekreciji insulina, poremećaja funkcije insulina ili oba poremećaja istovremeno. Osim poremećaja metabolizma ugljenih hidrata bolest je praćena i poremećajem metabolizma lipida i proteina. U osnovi ovih poremećaja nalazi se izostanak fiziološkog dejstva insulina na njegova ciljna tkiva. U nastanku šećerne bolesti učestvuju različiti patogenetski mehanizmi koji mogu delovati izolovano ili više njih istovremeno. Ukoliko više patogenetskih mehanizama deluje istovremeno, nekada je teško utvrditi koji od njih je primarni uzrok bolesti (65).

1.2.5 Klasifikacija

Danas je aktuelna etiloška klasifikacija dijabetesa, kojom su razdvojeni tipovi dijabetesa prema patogenetskim mehanizmima nastanka dijabetesa u 4 osnovne kategorije:

- (1) tip 1 dijabetesa;
- (2) tip 2 dijabetesa;
- (3) drugi specifični oblici dijabetesa i
- (4) gestacijski dijabetes

Klasifikacija označava kojoj kategoriji bolesnik trenutno pripada, a tokom vremena je moguć prelazak iz jedne u drugu kategoriju (65).

Etiološka klasifikacija dijabetesa

I Tip 1 dijabetesa (destrukcija beta ćelija koja vodi potpunom nedostatku insulinske sekrecije)

- A. Posredovan imunološkim procesom
- B. Idiopatski

II Tip 2 dijabetesa (može se rangirati od dominantne insulinske rezistencije do dominantnog deficita sekrecije insulina koji je udružen sa insulinskom rezistencijom)

III Drugi specifični tipovi dijabetesa

A. Genetski defeciti funkcije β ćelija usled mutacija na genu za:

1. Hromozom 12, hepatocitni nuklearni transkripcioni faktor1 (HNF1 α ; MODY3)
2. Hromozom 7, glukokinazu (MODY 2)
3. Hromozom 20, HNF 4 α (MODY 1)
4. Hromozom 13, insulin promotor faktor-1 (IPF-1; MODY 4)
5. Hromozom 17, HNF 1 β (MODY 5)
6. Hromozom 2, Neuro D1 (MODY 6)
7. Mitohondrijalna DNA
8. Ostali

B. Genetski uslovljeni defekt u dejstvu insulina:

1. Tip A insulinska rezistencija
2. Leprechaunism
3. Rabson Mendenhall sindrom
4. Lipoatrofični dijabetes
5. Ostali

C. Dijabetes melitus usled bolesti egzokrinog pankreasa:

1. Pankreatitis
2. Trauma/pankreatektomija
3. Neoplazije
4. Cistična fibroza
5. Hemohromatoza
6. Fibrokalkulozna pankreatopatija
7. Ostali

D. Dijabetes melitus u okviru endokrinih bolesti:

1. Akromegalija
2. Kušingov sidrom
3. Glukagonom
4. Feohromocitom
5. Hipertireoza
6. Somatostatinom
7. Aldosteronom
8. Ostali

E. Dijabetes melitus indukovan lekovima ili hemikalijama:

1. Vakor
2. Pentamidin
3. Nikotinska kiselina
4. Glukokortikosteroidi
5. Tireoidni hormoni
6. Diazoksid
7. β adrenergički agonisti
8. Tiazidi
9. Dilantin
10. γ Interferon
11. Ostali

F. Dijabetes melitus indukovan infekcijama:

1. Kongenitalna rubella
2. Infekcije prouzrokovane citomegalovirusom
3. Ostali

G. Retki oblici imunološki posredovanog dijabetes melitusa:

1. "Stiff man sindrom"
2. Antitela na insulinski receptor
3. Ostali

H. Druge nasledne bolesti u kojih se može javiti dijabetes melitus:

1. Downov sindrom
2. Klinefelterov sindrom
3. Turnerov sindrom
4. Wolframov sindrom
5. Friedreichova ataksija
6. Huntingova horea
7. Laurence-Moon-Biedlov sindrom
8. Miotična distrofija
9. Porfirija
10. Prader Wilijev sindrom
11. Ostali

IV Gestacijski dijabetes (GD) (64,65)

Tip 1 dijabetesa

Ovoj kategoriji pripada 5-10% obolelih od šećerne bolesti. Češće se javlja kod mlađih osoba u detinjstvu i adolescenciji mada je njegova pojava moguća u svim starosnim grupama. Nastaje kao posledica autoimunog poremećaja usmerenog na beta ćelije pankreasa. Kod 85%-90% novootkrivenih bolesnika se u krvi može naći jedno ili više autoantitela. Marker autoimune destrukcije beta ćelija pankreasa su: antitela protiv citoplazme beta ćelija, antitela protiv insulina, autoantitela na GAD65, antitela na tirozin fosfatazu IA-2 i IA-2 beta. Prisustvo ovih autoantitela može biti povezano sa pojavom antitela usmerenih protiv drugih endokrinih žlezda kada dolazi do razvoja autoimune poliglandularne insuficijencije. Primećena je češća povezanost ove bolesti sa drugim autoimunim bolestima kao što su: Hašimotov tireoiditis, Adisonova bolest, vitiligo, celijakija, autoimuni hepatitis, miastenija gravis i perniciozna anemija.

U nastanku ove kategorije šećerne bolesti značajnu ulogu ima genetska predispozicija. Kod 95% bolesnika bele rase na 6. hromozomu nalaze se HLA DR3 i DR4 aleli, dok se kod zdravih osoba nalaze u samo 40% slučajeva. Takođe se kod obolelih češće nalaze DQA i DQB aleli. Nasuprot tome učestalost alela DR2 je kod obolelih osoba znatno manja.

Brzina kojom napreduje propadanje beta ćelija je individualna. Kod nekih osoba (češće kod dece) bolest napreduje brzo, a kod drugih (češće kod odraslih) sporije. Kod osoba kod kojih brzo dolazi do destrukcije beta ćelija prva manifestacija bolesti može biti dijabetesna ketoacidoza. Kada dođe do progresivne destrukcije beta ćelija pankreasa u krvi bolesnika se više ne može detektovati C peptid ili se može detektovati mala količina. Zbog toga ove osobe tokom daljeg života zahtevaju primenu egzogenog insulina i u znatno većem broju ispoljavaju dijabetesnu ketoacidozu u odnosu na obolele koji pripadaju tipu 2 šećerne bolesti (65).

Idiopatski dijabetes

Ovoj grupi pripada manji broj pacijenata koji pripadaju tipu 1 šećerne bolesti kod kojih nema dokaza o postojanju autoimunog procesa. Bolest je isključivo naslednog karaktera, ali nije uočena povezanost sa HLA alelima. Češće obolevaju osobe afričkog i azijskog porekla (65).

Tip 2 dijabetesa

Ovoj kategoriji pripada 90-95% obolelih od šećerne bolesti. Nasledni faktori imaju veoma važnu ulogu u ovom tipu dijabetesa i više su izraženi nego u tipu 1 šećerne bolesti. Mehanizmi nasleđivanja su kompleksni i nisu do kraja razjašnjeni. Ova forma bolesti se češće javlja u odraslih osoba. Etiološki faktori nisu poznati, ali nije dokazana autoimuna destrukcija pankreasa kao kod tipa 1 šećerne bolesti.

U osnovi poremećaja leži insulinska rezistencija i relativni nedostatak insulina. Nivo izlučenog insulina može biti normalan ili čak povišen, ali nedovoljan da kompenzuje rezistenciju perifernih tkiva na insulin. Većina pacijenata je gojazna ili ima povišen procenat masnog tkiva u abdominalnoj regiji. Gojaznost je sama po sebi značajan uzrok insulinske rezistencije. Insulinska rezistencija se može delimično korigovati redukcijom telesne težine.

Bolesnici ne zahtevaju primenu insulina iako tokom vremena mogu postati insulinozavisni. Kod ovih pacijenata simptomi se razvijaju postepeno, zbog čega se bolest često ne dijagnostikuje na vreme već u stadijumu kada su već razvijene komplikacije bolesti (65).

Drugi specifični tipovi dijabetesa

Genetski defekti funkcije beta ćelija pankreasa

Ove forme dijabetesa nasleđuju se autozomno dominantno. Bolest se obično ispoljava pre 25-te godine života. Karakteristična je smanjena sekrecija insulina bez ili sa minimalnim poremećajem njegove funkcije. Ovaj oblik bolesti uglavnom ne zahteva lečenje insulinom. Retko dolazi do ispoljavanja ketoacidoze i dijabetesne mikroangiopatije.

Tačkaste mutacije mitohondrijalne DNK su odgovorne za ispoljavanje dijabetesa uz gluvoću. U nekoliko porodica je opisan poremećaj koji se nasleđuje autozomno dominantno, a ogleda se u nesposobnosti konverzije proinsulina u insulin. Takođe u nekoliko slučajeva je opisana sekrecija mutiranog molekula insulina, što rezultira smanjenim vezivanjem za receptore. U oba slučaja dolazi do blagog poremećaja metabolizma glukoze (65).

Genetski uslovljeni defekti u dejstvu insulina

Tip A insulinske rezistencije se karakteriše mutacijom na nivou insulinskog receptora što ima za posledicu hiperinsulinemiju i hiperglikemiju. Neke od ovih osoba mogu imati acanthosis nigricans. Kod žena mogu biti verifikovani uvećani, cistični jajnici i znaci virilizacije.

Leprechaunism i Rabson-Mendenhall sindrom su poremećaji koji se javljaju u dečijem uzrastu i karakterišu se insulinskom rezistencijom nastalom zbog mutacije na insulinskom receptoru.

U prvom sindromu mogu se videti stigmata na licu deteta i obično se završava fatalno. Kod drugog poremećaja se sreću abnormalnosti zuba, noktiju i hiperplazija pinealne žlezde. Kod lipoatrofičnog dijabetesa su za nastanak insulinske rezistencije odgovorni poremećaji na postreptorskom nivou (65).

Bolesti egzokrinog pankreasa

Svaki proces koji ekstenzivno zahvata egzokrini pankreas može dovesti do pojave dijabetesa. Izuzetak je adenokarcinom pankreasa koji iako zahvata mali deo tkiva pankreasa može dovesti do dijabetesa. To ukazuje da su u patogenezu uključeni i drugi poremećaji sem redukcije broja beta ćelija pankreasa (65).

Endokrinopatije

Hiperglikemija u ovom tipu dijabetesa nastaje zbog povišene količine hormona koji su antagonisti insulina. Bolest se obično ispoljava kod osoba koje već imaju predispoziciju za dijabetes. Normoglikemija se postiže lečenjem osnovne bolesti (65).

Diabetes indukovano lekovima i hemikalijama

Lekovi najčešće izazivaju dijabetes različitim mehanizmima kod osoba koje već imaju predispoziciju za dijabetes. Ukoliko se na vreme prekine njihova upotreba može doći do normalizacije glikoregulacije.

Intravenska upotreba pentamidina i toksin vakor mogu dovesti do destrukcije beta ćelija. Kod osoba koje primaju interferon alfa registrovano je prisustvo antitela na ćelije ostrvca pankreasa (65).

Infekcije

U ovim slučajevima dolazi do destrukcije beta ćelija pankreasa i posledičnog nastanka dijabetesa (65).

Retki oblici imunološki posredovanog dijabetesa

Stiff-man sindrom je autoimuni poremećaj. Pacijenti obično imaju povišen titar GAD antitela. Poremećaj se karakteriše rigidnošću aksijalne muskulature sa bolnim spazmima. Jedna trećina ovih osoba razvije dijabetes.

Antitela na insulinski receptor se mogu javiti u sklopu autoimunih bolesti. Zbog blokiranja receptora dolazi do nastanka insulinske rezistencije. Osobe obično imaju acanthosis nigricans. Ranije se ovaj sindrom nazivao tip B insulinske rezistencije. Antitela na insulinski receptor mogu delovati i kao agonisti insulina i dovesti do hipoglikemije (65).

Druge nasledne bolesti kod kojih se može javiti dijabetes melitus

Mnogi sindromi su povezani sa većom incidencijom dijabetesa.

Wolfram-ov sindrom je autozomno-dominantni poremećaj koji se odlikuje odsustvom beta ćelija (65).

Gestacijski dijabetes

Trudnoća je dijabetogeno stanje koje je praćeno insulinskom rezistencijom sa kompenzatornim odgovorom beta ćelija u smislu hiperinsulinemije. Uloga insulinske rezistencije je da osigura adekvatno snabdevanje fetusa glukozom. Za njen nastanak su odgovorni hormoni koje luči placenta (progesteron, prolaktin, kortizol, hormon rasta, placentni laktogen). Smatra se da je 7% svih trudnoća komplikovano gestacijskim dijabetesom. Skrining trudnica je značajan zbog poznate činjenice da je gestacijski dijabetes čest uzrok komplikacija kod trudnica i kod ploda. Kod ovih trudnica se pojava gestacijskog dijabetesa može očekivati i u narednim trudnoćama i znatno je veća učestalost pojave dijabetesa kasnije tokom života. Lečenje gestacijskog dijabetesa podrazumeva pre svega dijetetski režim ishrane, fizičku aktivnost prilagođenu trudnoći, a ukoliko se ciljne vrednosti glikemije ne postignu na ovaj način sprovodi se insulinska terapija (66).

1.2.6 Patofiziologija

Koncentracija glukoze u krvi zavisi od procesa intestinalne absorpcije nakon obroka i od procesa glikogenolize i glukoneogeneze koji se odvijaju u jetri, a sa druge strane od iskorišćavanja glukoze od strane perifernih tkiva. Procesi glukoneogeneze i glikogenolize se odvijaju pod kontrolom glukagona. Tokom prvih 8-12 sati gladovanja koncentracija glukoze u krvi se obezbeđuje procesom glikogenolize, a nakon toga procesom glukoneogeneze.

Hormoni koji utiču na glikoregulaciju su: insulin, glukagon, amilin, GLP-1, GIP, adrenalin, kortizol, hormon rasta. GLP-1 i GIP se luče u L ćelijama tankog creva.

Insulin-nakon što dostigne maksimalnu koncentraciju postprandijalno, koncentracija glukoze tokom nekoliko narednih časova postepeno opada. Pod uticajem insulina glukoza se iskorišćava od strane insulin senzitivnih tkiva skeletnih mišića, masnog tkiva i jetre. Postprandijalno insulin se luči u dve faze: inicijalna brza faza podrazumeva oslobađanje već formiranog insulina, ona je praćena sledećom fazom u kojoj se ubrzano sintetiše i luči insulin u sladu sa vrednostima glikemije. S obzirom na to da postprandijalno koncentracija glukoze dostiže maksimum, insulin utiče na smanjenje endogene produkcije glukoze direktnim dejstvom na jetru preko vene porte i parakrinim putem suprimirajući oslobađanje glukagona. Insulin osim uloge u glikoregulaciji, utiče i na sintezu lipida i proteina.

Amilin je hormon beta ćelija pankreasa. Njegovo dejstvo se ogleda u supresiji lučenja glukagona preko eferentnih nervnih vlakana i usporavanju pražnjenja želudačnog sadržaja. Luči se u isto vreme kad i insulin u odnosu 50:1. Kod dijabetičara je njegova koncentracija smanjena.

Glukagon reguliše procese glikogenolize i glukoneogeneze. Zahvaljujući ovoj funkciji glikemija ostaje u granicama referentnih vrednosti našte. Postprandijalno njegova sekrecija je suprimirana.

GLP-1 se luči u L ćelijama tankog creva i utiče na supresiju lučenja glukagona postprandijalno i usporava pražnjenje želudačnog sadržaja. GLP-1 ima kratak poluživot (2 minuta), a razgrađuje se pomoću dipeptidil peptidaze IV. GIP stimuliše sekreciju insulina i reguliše metabolizam masti.

S obzirom na to da je glikoregulacija složen proces koji ne zavisi samo od insulina već i od drugih hormona, nekada nije moguće postići idealnu glikoregulaciju upotrebom egzogenog insulina. Egzogeni insulin ne dospeva u portnu cirkulaciju, niti ima parakrini efekat na supresiju lučenja glukagona, te ne dolazi do inhibicije hepatične produkcije glukoze postprandijalno. Koncentracija glukagona je postprandijalno visoka umesto da je suprimirana (67).

1.2.7 Klinička slika

Šećerna bolest se najčešće manifestuje poliurijom, polidipsijom, polifagijom, mršavljenjem i umorom. Ovi simptomi mogu biti odsutni u tipu 2 diabetesa i u tom slučaju se bolest dijagnostikuje kada su već ispoljene komplikacije (68).

1.2.8 Dijagnoza

Tokom prethodnih godina dijagnoza dijabetesa se zasnivala isključivo na vrednostima glikemije našte i u toku OGTT-a sa 75 g glukoze u 120-om minutu. Međunarodni ekspertski komitet, Američka asocijacija za dijabetes, Evropska asocijacija za studije u dijabetesu i Međunarodna dijabetesna federacija izdali su konsenzus preporuka za postavljanje dijagnoze dijabetesa prilikom čega su u dijagnostiku uvrstili HbA1c. Ranije se HbA1c uglavnom koristio kao marker tokom praćenja metaboličke regulisanosti bolesti. Glikozilirani hemoglobin odražava prosečnu vrednost glikemije tokom prethodna 2-3 meseca. Epidemiološke studije su pokazale da povišene vrednosti HbA1c dobro koreliraju sa prevalencom dijabetesne retinopatije kao i vrednosti glikemije našte i u 120-om minutu OGTT-a sa 75 g glukoze.

Upotreba glikoziliranog hemoglobina u dijagnostici dijabetesa ima i određena ograničenja koja se odnose na pacijente sa određenim vrstama anemije i hemoglobinopatijama. Vrednosti HbA1c uglavnom dobro koreliraju sa vrednostima glikemije, ali u slučajevima naglo nastalog dijabetesa poput dijabetesa tipa 1 kod dece, vrednosti HbA1c mogu biti u granicama referentnih vrednosti uprkos izraženoj akutno nastaloj hiperglikemiji (64,65).

Prema poslednjim preporukama ADA-e postavljeni su sledeći kriterijumi za dijagnostiku dijabetesa:

-
1. HbA1C \geq 6.5% ili,
 2. Glikemija našte \geq 7,0 mmol/L (126 mg/dL) ili,
 3. Glikemija u toku OGTT-asa 75 g glukoze u 120. minutu \geq 11,1 mmol/L ili,
 4. Glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi (bez obzira na obrok) \geq 11,1 mmol/L uz prisustvo tipičnih dijabetesnih simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u telesnoj težini).
-

Tabela 7. ADA kriterijumi za dijagnostiku dijabetesa (64)

ADA je takođe predložila kriterijume za povišen rizik za dijabetes:

Glikemija našte od 5.6 mmol/l do 6.9 mmol/l [IFG]

Glikemija u toku OGTT-a sa 75 g glukoze u 120. minutu od 7.8 mmol/l do 11.0 mmol/l [IGT]

HbA1c 5.7–6.4%

Tabela 8. ADA kriterijumi za povišen rizik od dijabetesa (64)

Dijagnostički kriterijumi SZO za dijabetes i stanja hiperglikemije navedeni su u tabeli 9.

Dijabetes	
Glikemija našte ili plazma glukoza u 120 min OGTT-a *	$\geq 7.0 \text{ mmol/l}$ $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$
Intolerancija na glukozu (IGT; impaired glucose tolerance)	
Glikemija našte i plazma glukoza u 120 min OGTT-a *	$< 7.0 \text{ mmol/l}$ $\geq 7.8 \text{ i } < 11.1 \text{ mmol/l}$
Oštećena glikemija našte (IFG; impaired fasting glucose)	
Glikemija našte u plazmi i (ako je određeno) plazma glukoza u 120 min OGTT-a *	6.1 do 6.9 mmol/l $< 7.8 \text{ mmol/l}$

Tabela 9. Dijagnostički kriterijumi SZO za dijabetes i stanja hiperglikemije (64)

Prema preporuci SZO osobama koje imaju vrednosti glikemije našte od 6,1-6,9 mmol/l potrebno je uraditi OGTT radi određivanja stanja glikozne tolerancije (64).

1.2.9 Dijagnostika gestacijskog dijabetesa

ADA je 2012. godine revidirala kriterijume za postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa. Dijagnoza se zasniva na vrednostima glikemije našte i tokom dvočasovnog OGTT-a sa 75 g glukoze. Smatra se da će se na ovaj način povećati prevalenca gestacijskog dijabetesa, pošto je za dijagnozu dovoljna jedna patološka vrednost umesto ranije dve. Testiranje se radi kod trudnica bez ranije postavljene dijagnoze dijabetesa u 24-28 nedelji trudnoće. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa su:

- o glikemija našte $\geq 5,1 \text{ mmol/l}$
- o glikemija nakon 1h $\geq 10 \text{ mmol/l}$
- o glikemija nakon 2h $\geq 8,5 \text{ mmol/l}$

Žene sa dijagnozom gestacijskog dijabetesa treba retestirati 6-12 nedelja nakon porođaja. Žene koje su imale gestacijski dijabetes, a kod kojih je dijagnostikovao predijabetes trebale bi da budu savetovane o promeni životnog stila ili da preventivno budu na terapiji sa metforminom (64,65).

1.2.10 Komplikacije šećerne bolesti

Komplikacije šećerne bolesti mogu se svrstati u dve grupe: akutne metaboličke i hronične, organske ili degenerativne. Uporedo sa smanjivanjem značaja akutnih komplikacija, hronične komplikacije sve više dobijaju na značaju. Hronične, degenerativne ili organske komplikacije u najvećem broju slučajeva predstavljaju uzrok smrti obolelih od dijabetesa. Ove komplikacije su posledica paradoksalne pojave da u tkivima dolazi do prekomerne utilizacije glukoze putevima nezavisnim od insulina. Najveći deo hroničnih komplikacija posledica je promena na krvnim sudovima-makroangiopatije i mikroangiopatije.

Osim promena na krvnim sudovima, u hronične komplikacije spadaju i promene na koži, kostima i zglobovima i infekcije (69).

1.2.10.1 Akutne komplikacije šećerne bolesti

Dijabetesna ketoacidoza

Dijabetesna ketoacidoza je stanje koje se karakteriše hiperglikemijom, metaboličkom acidozom i povišenom koncentracijom ketonskih tela. Dijabetesna ketoacidoza se češće javlja kod tipa 1 dijabetesa, a u 20% odraslih i 30-40% dece je prva manifestacija bolesti. Najčešći precipitirajući faktori su infekcija (načešće pneumonija i urinarna infekcija), neadekvatna terapija, psihički stres, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzulit, pankreatitis, plućna tromboembolija, trauma, zloupotreba alkohola ili droge, lekovi koji utiču na metabolizam ugljenih hidrata (tiazidi, kortikosteroidi, beta blokatori), trudnoća.

Dijabetesna ketoacidoza nastaje zbog nedovoljne količine insulina uz povećanje koncentracije kontraregulatornih hormona: glukagona, kortizola, kateholamina i hormona rasta. Hiperglikemija nastaje kao rezultat hepatičke i renalne produkcije glukoze preko procesa glukoneogeneze i glikogenolize i smanjenog iskorišćavanja glukoze u perifernim tkivima. Za proces glukoneogeneze se koriste alanin, glicerol i laktat u jetri i glutamin u bubrežima. Povišena produkcija ketonskih tela nastaje zbog aktivacije hormon senzitivne lipaze u masnom tkivu, što za posledicu ima razlaganje lipida na trigliceride i slobodne masne kiseline. Trigliceridi se koriste u glukoneogenezi, a slobodne masne kiseline podležu procesu oksidacije u jetri. Ovaj proces je stimulisan glukagonom. Hiperglikemija i povišena koncentracija ketonskih tela dovode do pojave osmotske diureze i hipovolemije kao njene posledice. Zbog prisustva metaboličke acidoze kalijum iz ćelija izlazi u ekstracelularni prostor i na taj način

dovodi do nerealne hiperkalijemije. Zbog prelaska tečnosti iz intracelularnog u ekstracelularni prostor (osmoza zbog hiperglikemije) dolazi do hiponatremije. Fosfati zbog metaboličke acidoze takođe mogu biti povišeni.

Klinička slika se razvija najčešće brzo, za manje od 24 h. Najčešće tegobe su poliurija, polidipsija, mučnina, povraćanje, abdominalni bol koji može imitirati akutni abdomen i različiti stepeni poremećaja svesti. Fizikalnim pregledom nalaze se znaci dehidracije (smanjen turgor, suve sluzokože, tahikardija, hipotenzija), poremećaji svesti, miris na aceton i Kusmaulovo disanje.

Laboratorijski dijagnostički kriterijumi za dijabetesnu ketoacidozu su glikemija >14 mmol/l, acidoza – PH<7,3, bikarbati <15 mmol/l uz prisustvo ketonskih tela u plazmi i urinu i povišen anjonski gap. Čest nalaz je leukocitoza sa granulocitozom, ali bez prisustva infekcije. Vrednosti kalijuma su najčešće povišene, ali mogu biti i normalne. Najčešće je prisutna hiponatremija. Vrednosti serumskog fosfata mogu biti normalne ili povišene.

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI ZA DKA I HHS				
	BLAGA	UMERENA	TEŠKA	HHS
Glikemija	> 13,8	> 13,8	> 13,8	> 33,3
Arterijski pH	7,25-7,30	7,00-7,24	< 7,00	>7,3
Serumski bikarbonati (mEq/l)	15-18	10-15	< 10	> 15
Ketoni u urinu	+	++	+++	+/- ili -
Ketoni u serumu	+	++	+++	+/- ili -
Osmolarnost seruma	normalna	blago povišena	povišena	>320 mOsm/kg
Anjonska praznina	> 10	> 12	> 14	< 12
Promene u senzorijskom i mentalnom statusu	Uznemirenost	Uznemirenost/ sommelentnost/ konfuznost	Stupor/koma	Stupor/koma

Tabela 10. Dijagnostički kriterijumi za DKA I HHS. Preuzeto iz: Akutne komplikacije diabetes mellitusa (dostupno na www.medicinskaedukacija-timkme.com/wp-content/uploads/2015/09/akutnebolesti.pdf)

Laboratorijski parametri se moraju kontinuirano pratiti dok se stanje pacijenta ne stabilizuje.

Laboratorijske analize		
Na početku	U intervalu od 1 sat	U intervalu od 2 sata
glikemija	glikemija	
+ + Na , K , urea, acido- bazni status	+ Na (ukoliko se ne normalizuje)	+ + Na , K , urea, acido- bazni status
osmolalnost, urinarna glukoza i urinarni ketoni	+ K (ukoliko je < 3 ili > 6 mmol/L)	osmolalnost, urinarna glukoza i urinarni ketoni

Tabela 11. Neophodne laboratorijske analize u praćenju ketoacidoze (64)

Terapija dijabetesne ketoacidoze obuhvata korekciju tečnosti, insulinsku terapiju, korekciju elektrolita i acidobaznog statusa. Prikazana je u tabeli 12.

Intervencija	Preporuka
Nadoknada tečnosti	1 – 1,5 L 0,9 % NaCl (15 – 20 ml/kg/h) tokom prvog sata, dalja nadoknada volumena zavisno od hemodinamskog statusa, nalazu elektrolita, stanju hidracije, diurezi; najčešće 250 – 500 ml/h 0,9 % NaCl u bolesnika sa hiponatremijom, odnosno 250 – 500 ml/h 0,45 % NaCl u bolesnika sa normalnom ili povišenom konc. natrijuma.
Nadoknada kalijuma	K < 5,3 mmol/L – primena 20 – 30 mmol K u svakoj litri tečnosti (preduslov – održana diureza; > 50 ml/h) K < 3,5 mmol/L – potrebno je odgoditi primenu inzulina dok se ne koriguje hipokaliemija
Primena inzulina	brzodelujući inzulini 0,14 J/kg/h u kontinuiranoj infuziji <ul style="list-style-type: none"> • ako glikemija nakon sat vremena ne padne za > 2,8 mmol/L ili 10 % od početne vrednosti dodati 0,14 J/kg brzodelujućeg inzulina u bolusu te nastaviti kontinuiranu infuziju istom brzinom • kada vrednost glikemije dostigne 15 mmol/L uvesti 5 % glukozu te smanjiti brzinu infuzije brzodelujućeg inzulina na 0,02 – 0,05 J/kg/h • inzulini se primjenjuju iv. sve dok se ne reši DKA – pH > 7,3, serumski bikarbonati 15 mmol/L, ili ketoni u serumu < 0,3 mmol/L • kada se reši DKA, a bolesnik može jesti, prelazi se na sc. primenu inzulina Prilikom prevođenja pacijenta na subkutani inzulini potrebno je dati subkutanu dozu 1 h pre obustavljanja infuzije da bi se sprečio nastanak hiperglikemije.
Primena bikarbonata	može se razmotriti u bolesnika s teškom acidozom (pH < 6,9) koja perzistira i nakon gore navedenih postupaka 100 mmol NaHCO ₃ + 20 mmol KCl u 400 ml fiziološkog rastvora brzinom od 200 ml/h tokom 2 h, ponavljati dok pH > 7,0

Primena fosfata	Kod kritično obolelih pacijenata postoji mogućnost nastanka mišićne slabosti i depresije disanja zbog hipofosfatemije, te ukoliko je serumski fosfat manji od 1,5 mg/dl treba ga nadoknaditi sa K ₂ PO ₄ 0,5 ml/h.
Dodatne mere	traženje i lečenje precipitirajućeg činioca (infekcija, IM) – rtg pluća, UK, HK, EKG <ul style="list-style-type: none"> • kontinuirano praćenje vitalnih parametara i EKG praćenje • postavljanje NG sonde u bolesnika poremećene svesti i onih koji perzistentno povraćaju • postavljanje urinarnog katetera ako nakon 1 h nema spontanog mokrenja • primjena niskomolekularnog heparina ako je osmolarnost plazme > 350 mOSm/kg
Praćenje lab. parametara	glikemija – svaki sat prvih 4 – 6 h, potom svaka 2 sata do razrešenja DKA-a K, serumski bikarbonati, pH – svaka 2 – 4 h

Tabela 12. Lečenje DKA.

Preuzeto iz Majanović SK, Orlić ŽC, Zorić Č, Bićanić N. Hitna stanja u endokrinologiji. Medicina fluminensis 2013; 49 (4): 391-404

Komplikacije koje mogu nastati tokom terapije dijabetesne ketoacidoze su hipoglikemija i ređe edem mozga. Najveći rizik od hipoglikemije nastaje u slučajevima kada se ne smanje doze insulina i ne uvede 5% glukoza nakon postizanja nivoa glikemije ispod 15 mmol/l. Edem mozga nastaje zbog naglog smanjenja osmolalnosti ekstracelularne tečnosti, što dovodi do ulaska tečnosti u ćelije i edema. Mere koje mogu smanjiti rizik od nastanka edema mozga su postepena nadoknada tečnosti i dodavanje 5% glukoze kada se glikemija spusti ispod 15 mmol/l (70-72).

Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje nastaje zbog relativnog nedostatka insulina, pri čemu njegova koncentracija nije dovoljna za održavanje normoglikemije, ali je dovoljna da spreči lipolizu i ketogenezu. Ova komplikacija se najčešće javlja kod starijih bolesnika sa dijabetesom tipa 2. U 7-17% slučajeva se javlja kao prva manifestacija dijabetesa. Najčešći uzrok je infekcija (obično respiratornog ili urinarnog trakta), cerebrovaskularni inzulit, infarkt miokarda, upotreba lekova poput tiazida, beta blokatora, glikokortikoida. Veoma često se radi o starijim osobama koje žive same i ne prepoznaju znake dekompenzovanog dijabetesa. Ovo stanje

treba prepoznati što pre, s obzirom na to da je smrtnost visoka najčešće zbog infekcija i tromboembolijskih komplikacija.

Klinička slika se razvija postepeno, a najčešće se javljaju poliurija, polidipsija, neurološki i psihički poremećaji. Fizikalnim pregledom najčešće se mogu naći znaci dehidracije i neurološki ispadi.

Laboratorijski dijagnostički kriterijumi za hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje su: glukoza veća od 33mmol/l, PH preko 7,3, bikarbonati veći od 15 mmol/, osmolarnost veće od 320 mOsm/kg, anion gap manji od 12 uz minimalnu ili odsutnu ketonemiju ili ketonuriju. Natrijum u serumu može biti povišen, normalan ili snižen, što nije realno u stanju teške dehidracije. Terapija se sastoji u korekciji dehidracije, insulinskoj terapiji i korekciji elektrolita. Prikazana je u tabeli 13. (70,71).

intervencija	preporuka
Nadoknada tečnosti	1 – 1,5 L 0,9 % NaCl (15 – 20 ml/kg/h) tokom prvog sata, dalja nadoknada volumena zavisno od hemodinamskog statusa (CVP), nalaza elektrolita, stanja hidracije, diurezi; najčešće 250 – 500 ml/h 0,9 % NaCl u bolesnika s hiponatremijom, odnosno 250 – 500 ml/h 0,45 % NaCl u bolesnika s normalnom ili povišenom konc. natrijuma
Nadoknada kalijuma	K < 5,3 mmol/L – primena 20 – 30 mmol K u svakoj litri tečnosti (preduslov – održana diureza; > 50 ml/h) K < 3,5 mmol/L – potrebno je odgoditi primenu inzulina dok se ne koriguje hipokaliemija
Primena inzulina	<ul style="list-style-type: none"> • brzodelujući inzulini 0,14 J/kg/h u kontinuiranoj infuziji • ako glikemija nakon sat vremena ne padne za > 2,8 mmol/L ili 10 % od početne vrednosti dodati 0,14 J/kg brzodelujućeg inzulina u bolusu, te nastaviti kontinuiranu infuziju istom brzinom • kada vrijednost glikemije dostigne 16,5 mmol/L uvesti 5 % glukozu te smanjiti brzinu infuzije brzodelujućeg inzulina na 0,02 – 0,05 J/kg/h • inzulini se primenjuju iv., sve dok se ne reši HHS i oporavi stanje svesti • kada bolesnik počne jesti prelazi se na sc. primjenu inzulina <p>Mišljenja vezana za aplikaciju insulinske terapije su podjeljena. Pojedini autori smatraju da ga inicijalno ne treba davati, s obzirom da neki pacijenti postižu euglikemiju nakon adekvatne rehidracije.</p>
Dodatne mere	<ul style="list-style-type: none"> • traženje i lečenje precipitirajućeg činioca (infekcija, IM, CVI) – rtg pluća, UK, HK, EKG, CT mozga • postavljanje NG sonde u komatoznog bolesnika • postavljanje urinarnog katetera • primjena niskomolekularnog heparina ako nema kontraindikacija

Tabela 13. Lečenje HHS

Preuzeto iz Majanović SK, Orlić ŽC, Zorić Č, Bičanić N. Hitna stanja u endokrinologiji.

Medicina fluminensis 2013; 49 (4): 391-404

Laktatna acidoza

Laktatna acidoza kod dijabetesa je vezana za upotrebu bigvanida u stanjima bubržne, hepatične, kardijalne i respiratorne insuficijencije. Smrtnost kod ove komplikacije dijabetesa je i do 50%. Nastaje zbog nesklada u produkciji laktata i iskorišćavanju za glukoneogenezu. Laboratorijski kriterijumi su vrednost laktata iznad 5 mmol/l, bikarbonati ispod 10 mmol/l, pH ispod 7,2.

Klinička slika se manifestuje tegobama u smislu mučnine, slabosti, umora, ubrzanog disanja, pospanosti i hipotenzije.

Terapija se sprovodi nadoknadom bikarbonata, daju se ekvimolarne količine natrijum bikarbonata i natrijum karbonata. Dijaliza se radi da bi se prevazišla hipernatremija i ukoliko je uzrok laktatne acidoze prevelika količina bigvanida. Terapija natrijum dihaloro acetatom podstiče smanjenje nivoa laktata njihovim prevođenjem u piruvate stimulacijom enzima piruvat dehidrogenaze (64).

Hipoglikemija

Hipoglikemija se definiše kao glikemija manja od 60 mg/dl (3,3 mmol/l). Jatrogena hipoglikemija je česta komplikacija u sklopu lečenja dijabetesa i limitirajući je faktor u postizanju optimalne glikoregulacije ovih pacijenata. Smatra se da je hipoglikemija uzrok smrti u 3% insulino-zavisnih dijabetičara. Bigvanidi, inhibitori alfa glukozidaze i tiazolidindioni prilikom samostalne upotrebe ne dovode do hipoglikemije. Preparati sulfaniluree i meglitinidi povećavaju sekreciju insulina i njegovo dejstvo, tako da oni za razliku od prethodno navedenih preparata mogu dovesti do hiperglikemije. Poluživot većine preparata sulfanil uree je od 14-16 h zbog čega oni mogu izazvati ozbiljne, rekurentne hipoglikemije. Meglitinidi imaju kraći poluživot, ali se smatra da i oni mogu biti uzrok rekurentnih hipoglikemija.

Simptomi su posledica dejstva hipoglikemije na mozak i zavise od brzine nastanka i stepena hipoglikemije. Moždana kora je mnogo osetljivija na hipoglikemiju nego drugi centri, tako da se najpre javlja gubitak svesti, a tek kasnije dolazi do poremećaja vitalnih funkcija. Kod brzo nastale hipoglikemije javljaju se simptomi stimulacije simpatikusa, a kod postepeno nastale hipoglikemije različiti neurološki i psihijatrijski simptomi (nekoordinacija, hemiplegija, paraplegija, epilepsija, retrogradna amnezija, agresivnost, depresija).

Terapiju treba započeti što ranije, a ona se sastoji u zavisnosti od stepena hipoglikemije u oralnom unosu ugljenih hidrata, intravenskoj primeni glukoze ili glukagona. Intravenska aplikacija 50% glukoze 25 ml ili 20% glukoze 100 ml može za pet minuta podići nivo glikemije sa 1 mmol/l na 12,5 mmol/l. Može se i dati ampula glukoze 20g-30g, a zatim nastaviti sa infuzijom 10% glukoze. Glikemiju treba održavati između 8,5-17 mmol/l.

Glukakon se može primeniti subkutano, muskularno ili intravenski, ali nema efekta ako je pacijent duže vreme gladovao ili unosio alkohol jer su u tom slučaju depoi glukakona ispražnjeni.

Ukoliko nakon 15 minuta od postizanja normoglikemije nije došlo do normalizacije mentalnog statusa, diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir anoksičnu leziju mozga, inzult, intoksikaciju alkoholom, opioidima, insuficijenciju jetre, insuficijenciju bubrega (64,71).

1.2.10.2 Hronične komplikacije šećerne boleti

Mikrovaskularne komplikacije

Dijabetesna nefropatija

Dijabetesna nefropatija je vodeći uzrok bubrežne insuficijencije. U velikom broju slučajeva istovremeno je prisutna dijabetesna retinopatija. Može se javiti u oba tipa dijabetesa. U vreme postavljanja dijagnoze, 7% obolelih od dijabetesa tipa 2 već ima mikroalbuminuriju. Za nastanak ove komplikacije odgovorni su procesi glikozilacije belančevina bazalne membrane krvnih sudova glomerula, a kao mogući mehanizmi navode se i akumulacija sorbitola u ćelijama što dovodi do osmotskog stresa, dejstvo vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i hormona rasta i izloženost oksidativnom stresu.

Incipijentna nefropatija podrazumeva pojavu mikroalbuminurije (30-300mg/l). S obzirom na to da mikroalbuminemija prethodi manifestnoj proteinuriji, savetuje se skrining dijabetičara na mikroalbuminemiju (tip 1-pet godina od početka bolesti, tip 2 odmah po postavljanju dijagnoze). Osim albuminurije u 24 h urinu može se pratiti i odnos abumin/kreatinin u urinu i procena jačine GFR. Manifestna proteinurija predstavlja proteinuriju od 500mg/l.

Terapija se odnosi na uspostavljanje optimalne kontrole glikemije i krvnog pritiska. Prilikom regulisanja glikemije treba imati u vidu da ove osobe imaju povećanu sklonost za razvoj hipoglikemije. Treba težiti održavanju krvnog pritiska do vrednosti 130/80. Lekovi izbora za lečenje hipertenzije su ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina koji ispoljavaju renoprotektivno dejstvo tako što smanjuju intraglomerularni pritisak. U fazi manifestne nefropatije potrebno je smanjiti unos proteina ispod 0,8 g/kg/dan. U fazi terminalne bubrežne insuficijencije sprovodi se dijaliza (73).

Dijabetesna retinopatija

Slepilo je 25 puta češće javlja kod dijabetičara nego kod opšte populacije. Dijabetes je najčešći uzrok slepila kod radno sposobne populacije. Smatra se da se ova komplikacija nakon 25 godina trajanja dijabetesa javlja u 95% obolelih. Prema rezultatima sprovedenih studija većina pacijenata sa tipom 1 dijabetesa razvija dijabetesnu retinopatiju unutar 20 godina od početka bolesti, a kod obolelih od dijabetesa tipa 2 može nastati i 7 godina pre postavljanja dijagnoze. Pretpostavlja se da dijabetesna retinopatija nastaje procesima nakupljanja sorbitola u ćelijama i posledičnog osmotskog stresa i glikozilacije proteina. Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) i hormon rasta imaju važnu ulogu u nastanku ove komplikacije.

Dijabetesna retinopatija se deli na neproliferativnu i proliferativnu. Za neproliferativnu retinopatiju karakteristična je pojava mikroaneurizmi, mekih eksudata, intraretinalnih krvarenja i proširenje vena. Proliferativnu retinopatiju karakteriše neovaskularno prodiranje i krvarenje u staklasto telo i ablacija retine.

Na pogoršanje ove komplikacije mogu uticati velike oscilacije glikemije, hipertenzija, trudnoća, bubrežna insuficijencija, anemija.

Da bi se usporilo napredovanje ove komplikacije potrebna je optimalna regulacija glikemije i krvnog pritiska.

U lečenju proliferativne dijabetesne retinopatije važno mesto zauzima laserfotokoagulacija, čijom blagovremenom primenom se može sprečiti gubitak vida u 70% slučajeva (73).

Dijabetesna neuropatija

Dijabetesna neuropatija prema definiciji ADA-e predstavlja prisustvo simptoma i/ili znakova disfunkcije perifernih nerava kod dijabetičara, nakon isključenja drugih uzroka. Rizik od razvoja ove komplikacije je proporcionalan postojećoj hiperglikemiji i dužini trajanja šećerne bolesti. Neke osobe imaju genetsku predispoziciju za nastanak neuropatije u sklopu dijabetesa.

Kao i kod drugih mikrovaskularnih komplikacija uzrok nije tačno poznat, ali se smatra da značajnu ulogu ima nakupljanje sorbitola u Švanovim ćelijama zbog čega dolazi do segmentne demijelinizacije i oštećenja sprovodljivosti perifernih nerava. Kao mogući uzroci se spominju još i nakupljanje glikoproteina i oksidativni stres.

Dijabetesna neuropatija se može ispoljiti na perifernim nervima i/ili na vegetativnom nervnom sistemu. Postoji više tipova dijabetesne neuropatije, a najčešće se javlja polineuropatija.

Polineuropatija se karakteriše simetričnim ispadima senzibiliteta u vidu rukavica ili čarapa i ispadom refleksa. Javljaju se noćni bolovi i osećaj žarenja ili mravinjanja. Ova komplikacija ima dobru prognozu, može spontano nestati za 1/2-2 godine.

Mononeuropatija se karakteriše bolom, ispadom senzibiliteta, slabošću i ispadom refleksa u odgovarajućem segmentu živaca kičmene moždine i kranijalnih živaca. Najačešće zahvaćeni nervi su: n. medianus, n. ulnaris, n. radialis. Kranijalni nervi su vrlo retko zahvaćeni.

Dijabetesna amiotrofija se karakteriše slabošću i atrofijom mišića predela karlice i bolovima u predelu natkolenica.

Vegetativna neuropatija se može ispoljiti na različitim organima kao gastropareza, diareja, opstipacija, anhidroza, hiperhidroza, atonija mokraćne bešike, erektilna disfunkcija, netolerancija napora, tahikardija u miru, tiha ishemija, iznenadna smrt.

Terapija dijabetesne neuropatije podrazumeva optimalnu glikoregulaciju i ukoliko postoji potreba upotreba antidepresiva i antikonvulziva u terapiji bola koji može značajno uticati na kvalitet života dijabetičara (73).

Makrovaskularne komplikacije

Osnovni patogenetski mehanizam u nastanku makroangiopatije je proces ateroskleroze. Osim formiranja aterosklerotskog plaka važnu ulogu u okluziji krvnih sudova ima i povišena adhezivnost trombocita kao i poremećen proces fibrinolize zbog povišene količine inhibitora aktivatora plazminogena u tipu 2 dijabetesa.

Makrovaskularne komplikacije se ispoljavaju kao kardiovaskularna, cerebrovaskularna i periferna vaskularna bolest.

Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti su 2-5 puta češće kod obolelih od dijabetesa u odnosu na ostalu populaciju. Incidenca infarkta miokarda je 4 puta veća kod dijabetičara nego u opštoj populaciji. Okolnost da se često razvija kao nemi infarkt doprinosi povišenoj smrtnosti kod dijabetičara. Tip 2 dijabetesa se često javlja u sklopu metaboličkog sindroma koji obuhvata abdominalni tip gojaznosti, hipertenziju, hiperlipidemiju i hiperkoagulabilnost. Sva ova stanja povećavaju rizik od kardiovaskularnih komplikacija bolesti, ali se i pored toga tip 2 dijabetesa računa kao nezavisni faktor rizika. Mere koje se koriste u prevenciji i lečenju kardiovaskularnih komplikacija šećerne bolesti su postizanje optimalne glikoregulacije, prestanak pušenja, redukcija prekomerne telesne težine, regulacija krvnog pritiska, postizanje ciljnih vrednosti lipida, antiagregaciona terapija (64,73).

Cerebrovaskularne bolesti

Cerebrovaskularne bolesti se prema rezultatima izvršenih studija javljaju češće kod dijabetičara nego u opštoj populaciji, ali je njihova učestalost manja u poređenju sa

ishemijskom bolesti srca i perifernom vaskularnom bolesti. Češće se javljaju u dijabetesu tipa 2. U prevenciji se koriste sve mere koje smanjuju rizik za nastanak makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, a terapija se odnosi na stabilizaciju plaka /ili hirurško lečenje (64,73).

Periferna vaskularna bolest

Dijabetes je najčešći uzrok netraumatskih amputacija. U osnovi ove komplikacije je proces ateroskleroze i medioskleroze. Procesom može biti zahvaćena jedna ili više arterija istovremeno. Istovremeno sa vaskularnim promenama razvijaju se i neuropatske promene, te se ova komplikacija može manifestovati na različite načine: kao osećaj hladnoće, claudicatio intermitens ili gangrena. U prevenciji se sprovode sve mere koje smanjuju rizik nastanka makrovaskularnih komplikacija. Konzervativna terapija ima smisla u početnom stadijumu bolesti. Hirurški zahvat se može planirati ako su okluzije lokalizovane (64,73).

1.2.11 Lečenje šećerne bolesti

Lečenje šećerne bolesti, osim postizanja ciljnih vrednosti glikemije, podrazumeva i postizanje ciljnih vrednosti lipidnog statusa i krvnog pritiska. Terapija poremećaja vrednosti glikemije podrazumeva nemedikamentnu i medikamentnu terapiju. Nemedikamentna terapija podrazumeva dijetetski režim ishrane i fizičku aktivnost, dok medikamentna terapija podrazumeva upotrebu oralnih hipoglikemika i insulina. U skorije vreme u terapiju dijabetesa tipa 1 uvodi se transplantacija pankreasa (celog, segmenta ili ostrvaca) (64).

1.2.11.1 Dijetska ishrana

Dijetska ishrana je osnovna mera u lečenju šećerne bolesti. Tek kad se uz dijetetsku ishranu i adekvatnu fizičku aktivnost ne postigne željeni efekat, pristupa se medikamentnoj terapiji. Ishrana dijabetičara bi trebalo da obezbedi dovoljan energetske unos, da sadrži optimalne količine hranljivih materija, da sadrži dovoljne količine biljnih vlakana i da je pravilno raspoređena tokom dana (64).

1.2.11.2 Fizička aktivnost

Značaj fizičke aktivnosti u terapiji dijabetesa je višestruk. Tokom fizičke aktivnosti mišićno tkivo koristi glukozu nezavisno od insulina, te se na taj način štedi sopstveni insulin i smanjuje se potreba za egzogeno unesenim insulinom. Fizičkom aktivnošću moguće je smanjiti telesnu težinu čime se smanjuje insulinska rezistencija. Takođe se postižu korisni efekti na regulaciju lipidnog statusa pacijenta i smanjenje rizika od kardiovaskularnih komplikacija.

Fizička aktivnost dijabetičara mora biti prilagodjena godinama pacijenta, profesiji i stanju regulisanosti šećerne bolesti (64).

1.2.11.3 Medikamentna terapija

Oralni hipoglikemici

Insulinski senziteri:

Metformin

Metformin pripada grupi bigvanida. On je jedan od najstarijih i najbezbednijih lekova koji se koristi u lečenju tipa 2 dijabetesa.

Metformin utiče na smanjenje produkcije glukoze u jetri prvenstveno putem smanjenja procesa glukoneogeneze (do 75%) i ima nešto manji efekat na povećanje senzitivnosti perifernih tkiva na insulin. Tokom upotrebe metformina dolazi do smanjenja telesne težine na račun masnog tkiva. Ima povoljan efekat na smanjenje koncentracije triglicerida. Glavni efekat metformin postiže u sniženju glikemije našte, a nivo glikoziliranog hemoglobina se smanjuje za oko 1,5%.

Zbog mehanizma delovanja metformin vrlo retko izaziva hipoglikemiju.

Najčešći neželjeni efekti su od strane gastrointestinalnog trakta: mučnina, povraćanje, proliv, neki pacijenti opisuju metalni ukus u ustima. Jedan od neželjenih efekata je i gubitak na telesnoj težini. Najteža, ali retka komplikacija (1 slučaj na 100000 pacijenata) je laktatna acidoza. Ona se razvija u stanjima hipoksije, hepatične insuficijencije ili pri ekstremno velikim dozama metformina. Laktatna acidoza se obično javlja kod pacijenata koji su koristili lek i pored postojećih kontraindikacija.

Kontraindikacije za uvođenje metformina su: bubržna insuficijencija sa koncentracijom kreatinina 1,5 mg/dl za muškarce i 1,4 mg/dl za žene, plućna i kardijalna insuficijencija koje dovode do hipoksemije, hepatična insuficijencija, upotreba alkohola, korišćenje intravenskih kontrasta ili anamnestički podatak o ranijoj laktatnoj acidozi.

ADA predlaže metformin kao prvi lek izbora u terapiji dijabetesa tipa 2 kod osoba kod kojih promena stila života nije dala zadovoljavajuće rezultate (74-76).

Tiazolidindioni

Tiazolidindioni svoje dejstvo ostvaruju vezujući se za receptore unutar ćelija. Nastali kompleks lek-receptor utiče na transkripciju gena čiji su produkti odgovorni za povećanje senzitivnosti tkiva na insulin i smanjenje insulinske rezistencije. Ovi receptori se nalaze u mnogim tkivima, a naročito u masnom tkivu. Utiču na smanjenje glikemije, naročito glikemije našte. Upotrebom ovih lekova smanjuje se nivo HbA1c za 0,5-1,4%.

Ovi lekovi mogu ispoljiti hepatotoksičnost kao neželjeni efekat. Zbog toga je neophodna kontrola parametara hepatične funkcije na početku i kasnije tokom lečenja. Ukoliko dođe do trostrukog porasta transaminaza prekida se terapija. Takođe može doći i do smanjenja gustine kosti i sklonosti ka frakturama. Ovi lekovi pogoršavaju simptome kardijalne insuficijencije i kod pacijenata koji su klasifikovani kao NYHA III i NYHA IV su kontraindikovani. Tokom upotrebe ovih lekova dolazi do povećanja telesne mase i redistribucije masnog tkiva iz visceralnih u subkutane regije (74-76).

Insulinski sekretaogji:

Derivati sulfanil ureje

Derivati sulfanilureje spadaju prema najnovijim stavovima u lekove druge linije za lečenje dijabetesa tipa 2. Svoje dejstvo ostvaruju vezivanjem za receptore na površini beta ćelija pankreasa, što dovodi do ulaska kalijuma u ćeliju i depolarizacije beta ćelija pankreasa. Na taj način se oslobađa insulin iz beta ćelija. Oni utiču na smanjenje glikemije našte, a i postprandijalno. Smanjuju nivo glikoziliranog hemoglobina za oko 1,5%. Lekovi prve generacije sada su uglavnom zamenjeni lekovima druge generacije zbog koji su bezbedniji za upotrebu.

Hipoglikemija, koja može biti i rekurentna, glavni je neželjeni efekat ove grupe lekova. Gliburid, više od drugih lekova iz ove grupe izaziva hipoglikemiju pošto ima visok afinitet vezivanja za receptore i ima više aktivnih metabolita. Ovi lekovi se izlučuju preko bubrega, zbog čega je potreban poseban oprez prilikom upotrebe kod osoba sa bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom najviše se koristi glipizid. Mnogi pacijenti su imali porast telesne težine za 2 kg i više nakon uvođenja leka iz ove grupe. Kontraindikovani su kod osoba alergičnih na sulfonamide zbog postojanja ukrštene alergijske reakcije (74-76).

Glinidi

Glinidi ostvaruju svoj efekat na sličan način kao derivati sulfanilureje, vezivanjem za receptore na površini beta ćelije i njenom depolarizacijom. Oni imaju kraći poluživot od derivata sulfanilureje. Imaju nešto manji uspeh u snižavanju nivoa HbA1c-1-1,5%.

Ređe izazivaju hipoglikemiju u poređenju sa derivatima sulfanilureje, zbog čega su adekvatniji za upotrebu kod pacijenata sa sklonostima ka hipoglikemiji, naročito kod starijih ljudi. Nisu kontraindikovani kod osoba sa alergijom na sulfonamide (74-76).

Inhibitori alfa glukozidaze

Inhibitori alfa glukozidaze ispoljavaju svoje dejstvo tako što inhibiraju enzim koji razlaže polisaharide do monosaharida. Polisaharidi se slabo resorbuju iz creva te na taj način lek utiče na postprandijalnu glikemiju. Ovim lekovima se može smanjiti nivo HbA1c za 0,5-0,8%.

Osnovni neželjeni efekat ovih lekova su gastrointestinalne tegobe: nadutost, bol u stomaku i proliv. U malom broju slučajeva mogu dovesti do porasta transaminaza te je potrebna kontrola jetrene funkcije (74-76).

DPP-IV inhibitori

Dipeptidil peptidaza IV inhibitori su najnovija grupa lekova koja se koristi u lečenju dijabetesa tipa 2.

Ovi lekovi deluju tako što inhibiraju razgradnju glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1). GLP-1 se proizvodi u tankom crevu i luči u krv. Deluje tako što usporava pražnjenje želuca, suprimira lučenje glukagona i povećava oslobađanje insulina stimulisanog glukozom. Na ovaj način DPP-IV inhibitori utiču na smanjenje postprandijalne glikemije. Upotrebom ovih lekova se smanjuje nivo HbA1c za 0,5-1%. Potreban je oprez prilikom korišćenja kod osoba sa bubrežnom insuficijencijom. Ovi lekovi ne utiču na telesnu težinu, što je prednost prilikom njihove upotrebe (74-76).

Inhibitori transportera za natrijum i glukozu

Ova grupa lekova sprečava reapsorpciju glukoze na nivou proksimalnih tubula bubrega i na taj način smanjuje glikemiju. Upotreba ovih lekova dovodi do smanjenja telesne težine. Najčešći neželjeni efekat su urogenitalne infekcije, s obzirom na to da izazivaju glikozuriju. Može doći i do pojave ortostatskih simptoma, a prijavljeni su i slučajevi dijabetesne ketoacidoze (75).

Dopaminski agonisti

Mehanizam dejstva ove grupe lekova nije dovoljno poznat, a ne upotrebljavaju se rutinski zbog mogućih neželjenih efekata. Dovode do sniženja HbA1c za 0,5% (75).

Insulinska terapija

Insulin je otkriven 1921. godine i predstavlja najstariji lek koji se koristi u lečenju dijabetesa. Pored toga što se koristi u terapiji dijabetesa tipa 1, on ima svoje mesto i u tretmanu dijabetesa tipa 2 kada se oralnim hipoglikemicima ne postiže zadovoljavajuća glikoregulacija. Danas su sem konvencionalnih insulina na raspolaganju i insulinski analozi koji se dobijaju zamenom pojedinih aminokiselina u molekulu humanog insulina čime se dobijaju farmakokinetička svojstva kojima je lakše imitirati fiziološku sekreciju insulina tokom dana. Prema dužini dejstva insulini se dele na:

-Insuline brzog i kratkog dejstva.

U ovu grupu spadaju insulinski analozi *insulin lispro (Humalog)*, *aspart (NovoLog)* i *glulisin (Apidra)*. Njihovo dejstvo počinje 5-15 minuta nakon aplikacije, maksimum dejstva se ispoljava za 30-90 minuta, a dužina dejstva je od 3-5 h.

-kratkodelujući insulin.

Regularni insulin počinje dejstvo 30-60 minuta nakon aplikacije, maksimum dejstva postiže nakon 2-3 h, a dužina dejstva mu je 5-8 h. Regularni insulin se najčešće nalazi u obliku heksamera koji se razgrađuju najpre do dimera, a zatim do monomera koji se može absorbovati. S obzirom da zbog svoje strukture regularni insulin ne ispoljava maksimum dejstva nakon obroka, već nakon 2-3 h nakon obroka dolazi do hiperglikemije, a u vreme maksimalnog dejstva postoji mogućnost za nastanak hipoglikemije. Ovaj nedostatak je prevaziđen insulinskim analogima sa brzim i kratkim dejstvom koji se nalaze u obliku monomera.

-Srednjedugodelujući insulin (intermedijarni).

Neutral protamin Hagerdon (NPH) insulin počinje dejstvo 2-4 h nakon aplikacije, maksimum dejstva dostiže za 4-10 h kada se mogu očekivati eventualne hipoglikemije, a dejstvo mu traje 10-16 h.

-Dugodelujući insulini.

U ovu grupu spadaju i insulinski analozi produženog delovanja *glargin*, *detemir* i *degludec*. *Glargin (Lantus)* počinje da deluje 2-4 h nakon aplikacije. S obzirom na to da u neutralnoj sredini, u potkožnom tkivu formira mikroprecipitate koji se sporo razgrađuju praktično ne ispoljava pik dejstva već se postepeno oslobađa. Dejstvo mu traje 20-24 h.

Detemir (Levemir) ispoljava dejstvo 3-8 h nakon aplikacije, takođe ne ispoljava pik dejstva zahvaljujući vezivanju za serumske albumine. Dejstvo mu traje 17-24 h. Odsustvo pika dejstva

čini insulinske analoge produženog dejstva pogodnijim za nadoknađivanje bazalne sekrecije insulina u odnosu na klasične insuline.

Degludec ispoljava dejstvo 1-2 h nakon aplikacije. Dejstvo mu traje više od 40h (77,78).

U širokoj upotrebi su i bifazni insulini koji sadrže fiksne mešavine insulina:

-75% *insulin lispro protamin*/25% *insulin lispro* (*Humalog mix 75/25*)

-50% *insulin lispro protamin*/50% *insulin lispro* (*Humalog mix 50/50*)

-70% *insulin lispro protamin*/30% *insulin aspart* (*NovoLog mix 70/30*)

Ova tri bifazna preparata počinju da ispoljavaju dejstvo 5-15 minuta nakon aplikacije, a dužina dejstva iznosi 10-16h

-70% *NPH*/30% *regular*. Dejstvo počinje da ispoljava 30-60 minuta nakon aplikacije, a dužina dejstva iznosi 10-16h

-70% *degludec*/30% *regular*. Dejstvo počinje da ispoljava 15 minuta nakon aplikacije, a dužina dejstva iznosi više od 40h (75,76).

Dijabetes melitus tip 1

Insulinska terapija tipa 1 šećerne bolesti sprovodi se aplikacijom insulina u vidu intenzivirane konvencionalne insulinske terapije (IKIT) ili kontinuirane subkutane insulinske infuzije uz pomoć insulinske pumpe.

IKIT se sprovodi prema bazalno bolusnom režimu koji se sastoji od tri komponente: bazalni, bolusni i korekcionni insulin.

Bazalna doza insulina bi trebalo da obezbedi nivo insulina koji je dovoljan da spreči hepaticnu produkciju glukoze našte i između obroka. To se postiže primenom insulina srednje dugog i dugog dejstva i insulinskih analoga produženog delovanja. NPH insulin može dovesti do hipoglikemija tokom vremena kada ispoljava maksimum svog dejstva. Pošto se tokom sprovođenja IKIT-a daje oko 22h, hipoglikemiju treba očekivati u ranim jutarnjim časovima. Glargin i detemir nemaju izražen pik dejstva, zbog čega ređe dovode do hipoglikemije zbog čega su pogodniji za bazalnu insulinizaciju. Glargin ima nešto duže dejstvo od detemira i dovoljna je jedna aplikacija tokom dana.

Bolusnom dozom insulina bi trebala da se predupredi postprandijalna hiperglikemija. Bolusna doza se obezbeđuje upotrebom kratkodelujućeg insulina ili insulinskih analoga brzog i kratkog dejstva. Insulinski analozi lispro i aspart su pogodniji za imitiranje bolusne sekrecije insulina jer se njima zbog njihovih farmakokinetičkih osobina bolje kontroliše hiperglikemija nakon obroka i ređe dovode do kasnijih hipoglikemija u odnosu na regularni insulin.

Korekzione doze insulina bi trebalo za razliku od bolusnih da smanje već nastalu hiperglikemiju. Ovo se najbolje postiže kratkodelujućim insulinskim analogima, koji se u slučaju potrebe mogu aplikovati zajedno sa bolusnom dozom kratkodelujućih insulinskih

analoga. Za razliku od bolusnih doza koje se ne smeju dati u slučaju preskakanja obroka, korekzione doze insulina se smeju dati u slučaju postojeće hiperglikemije. Korekzione doze insulina se određuju na osnovu individualne osetljivosti na insulin (određuje se deljenjem ukupne dnevne doze sa 1700) i nivoa glikemije. Mnoge bolnice za određivanje korekcionih doza insulina koriste skale koje su podeljene prema broju jedinica ukupne dnevne doze insulina (niske doze 20 j-42 j, srednje doze 43 j-84 j, visoke doze 85 j-126 j).

Ukupna dnevna doza insulina obično iznosi 0,3-0,6 j/kg.

Ukupna dnevna doza insulina	Karakteristike pacijenta
0,3 j/kg	Pothranjeni Stariji pacijenti Pacijenti na hemodijalizi
0,4 j/kg	Normalna telesna težina
0,5 j/kg	Prekomerna telesna težina
0,6 j/kg	Gojazni Prisutna insulinska rezistencija Terapija kortikosteroidima

Tabela 14. Određivanje ukupne dnevne doze insulina (79)

50% ove doze se daje kao bazalni insulin, a 50% kao bolusni insulin. Bolusni insulin se deli ravnomerno na tri obroka, ali se doza može korigovati u skladu sa predviđenim kalorijskim unosom za određeni obrok.

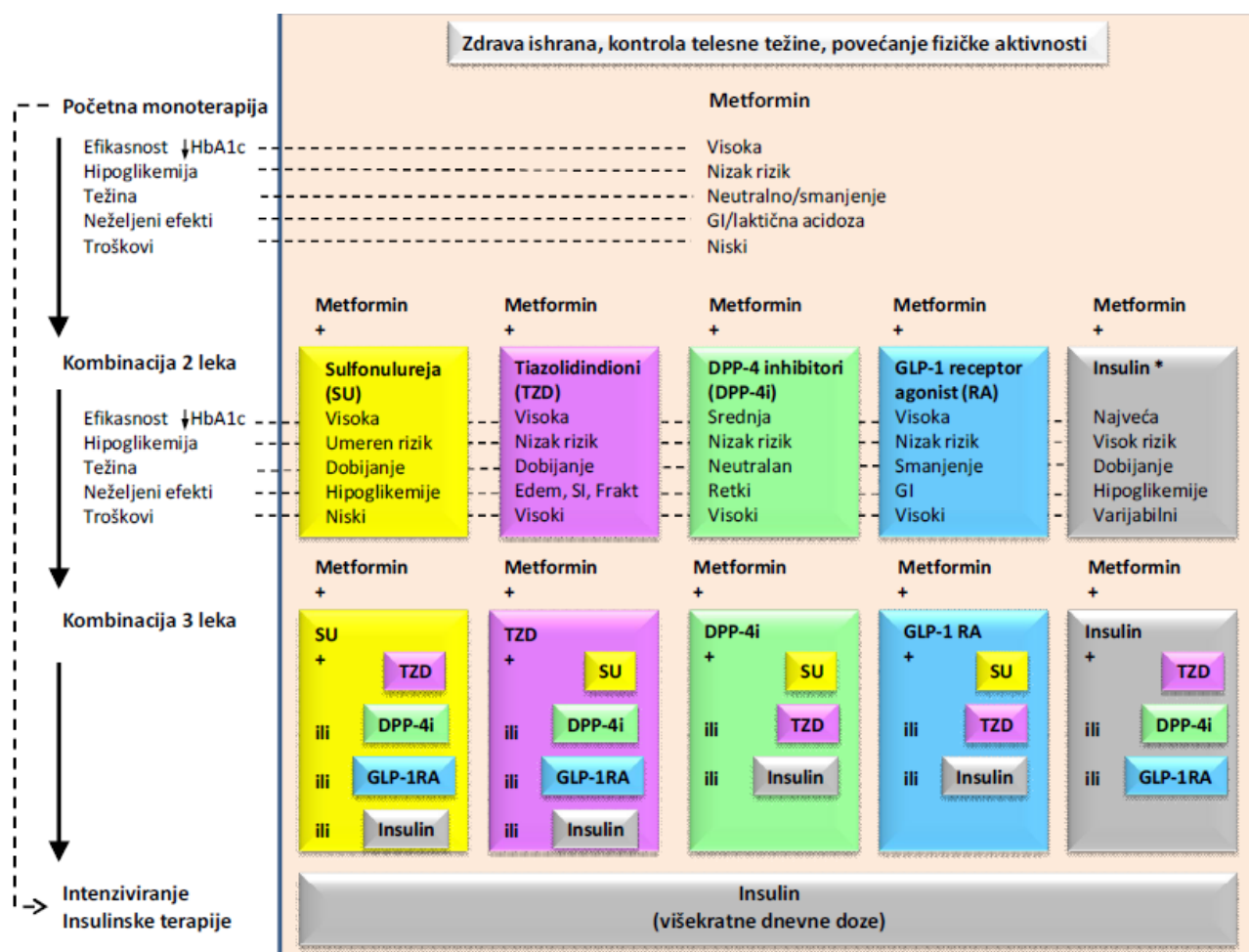
Ovako izračunate doze insulina su polazna tačka u terapiji i moraju se prilagođavati u skladu sa vrednostima profila glikemije. Glukoza našte najbolji je pokazatelj bazalne insulinizacije. Vrednost glikemije pred ručak pokazatelj je adekvatnosti bolusne doze date pred doručak, vrednost glikemije pred večeru ukazuje na adekvatnost bolusa datog pred ručak, a glikemija pred spavanje pokazuje adekvatnost bolusa datog pred večeru (79).

Insulinske pumpe

Ovim načinom aplikacije postiže se oslobađanje insulina koje je najpribližnije fiziološkoj sekreciji. Pacijent dobija adekvatne doze bazalnog i bolusnog insulina. Kandidati za upotrebu insulinskih pumpi su pacijenti koji ne uspevaju da postignu ciljne vrednosti glikemije bazalno-bolusnim režimom, pacijenti sa čestim hipoglikemijama, trudnice i pacijenti koji zahtevaju bolju kontrolu glikemije tokom lečenja komplikacija bolesti (64,76).

Dijabetes melitus tip 2

Terapija izbora za inicijalno medikamentozno lečenje šećerne bolesti tipa 2 je monoterapija sa Metforminom. Ukoliko se nakon 3-6 meseci terapije ne postignu ciljne vrednosti prelazi se na sledeći korak u lečenju.



Slika 7. Uvođenje i podešavanje terapije antihyperglikemijskim agensima (64)

Ukoliko postoje kontraindikacije za terapiju Metforminom, treba razmotriti upotrebu leka iz neke druge grupe. Ukoliko je A1c veći od 9% treba razmotriti odmah uvođenje dvojne terapije. Ukoliko se čak ni kombinacijom tri oralna hipoglikemika ne postiže zadovoljavajuća kontrola šećerne bolesti u terapiju se uvodi bazalni insulin, a kod pacijenata kod kojih su postprandijalne glikemije i dalje visoke dodaje se i kratkodelujući insulin jednom ili više puta dnevno pred obrok ili se razmatra upotreba bifaznih insulina. Ukoliko su vrednosti glikemije preko 16 mmol/l ili A1c preko 10%, treba razmotriti uvođenje insulinske terapije koja ne mora

biti stalna. Nakon intenziviranja insulinske terapije, terapija sekretagogima insulina se najčešće obustavlja. Insulinska terapija se može kombinovati sa oralnim insulinskim senziterima i i terapijom baziranom na inkretinima (64,80).

1.2.11.4 Komplikacije insulinske terapije:

Najčešća komplikacija insulinske terapije je hipoglikemija, a među ređe komplikacije spadaju: hipokaliemija, lokalna ili generalizovana alergijska reakcija, atrofija ili hipertrofija lokalnog masnog tkiva i pojava insulinskih antitela (75).

Pojava Šomođijevog fenomena ili fenomena zore tokom terapije zahtevaju korekciju doze insulina. Da bi se ova dva fenomena razlikovala neophodno je određivanje glikemije u 3h ujutru.

Šomođijev fenomen: Zbog prevelike doze insulina dolazi do hipoglikemije, zbog čega pod uticajem kontraregulatornih hormona nastaje hiperglikemija.

Fenomen zore: Uzrok ovog stanja je noćni talas oslobađanja hormona rasta što dovodi do hiperglikemije. (81).

1.2.11.5 Ciljevi terapije

Ciljne vrednosti parametara glikoregulacije prikazane su u tabeli 13.

Parametar	Vrednost
HbA1c (%)	<7.0
Samokontrola glikemija (mmol/l)	
preprandijalno	<7.0
postprandijalno	<9.0

Tabela 15. Ciljne vrednosti glikemije i HbA1c (64)

U tipu 2 dijabetesa poželjna je striktnija kontrola glikemije sa ciljnim vrednostima HbA1C <6,5% za sledeće grupe pacijenata:

- o sa kraćim trajanjem bolesti,
- o bez kardiovaskularnih oboljenja,
- o kod kojih je moguće dostići cilj bez rizika od hipoglikemija.

Manje striktni ciljevi u postizanju ciljeva glikemija i HbA1c između 7,5 i 8,0% primenjivi su u sledećim slučajevima:

- o druga oboljenja uz koja je praktično nemoguće ostvariti striktnu kontrolu glikemija čak i na kombinovanoj terapiji
- o pacijenti koji ne prepoznaju hipoglikemije,
- o pacijenti koji imaju limitiran životni vek

U tipu 1 dijabetesa, može se tolerisati postprandijalna glikemija <10 mmol/l, ukoliko se ne može postići postprandijalna glikemija prema navedenim kriterijumima bez hipoglikemijskih epizoda (64)

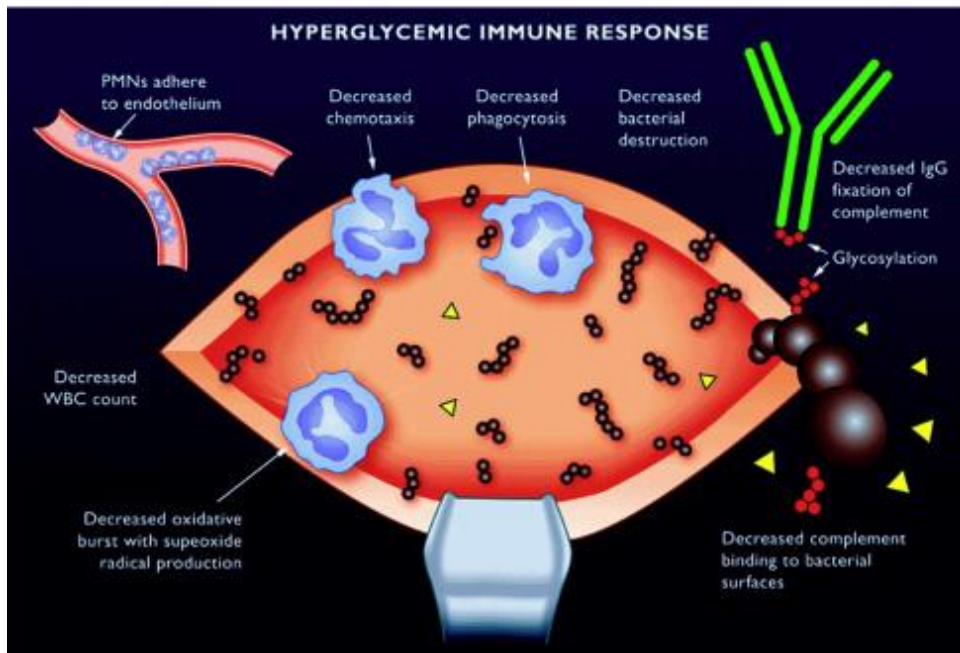
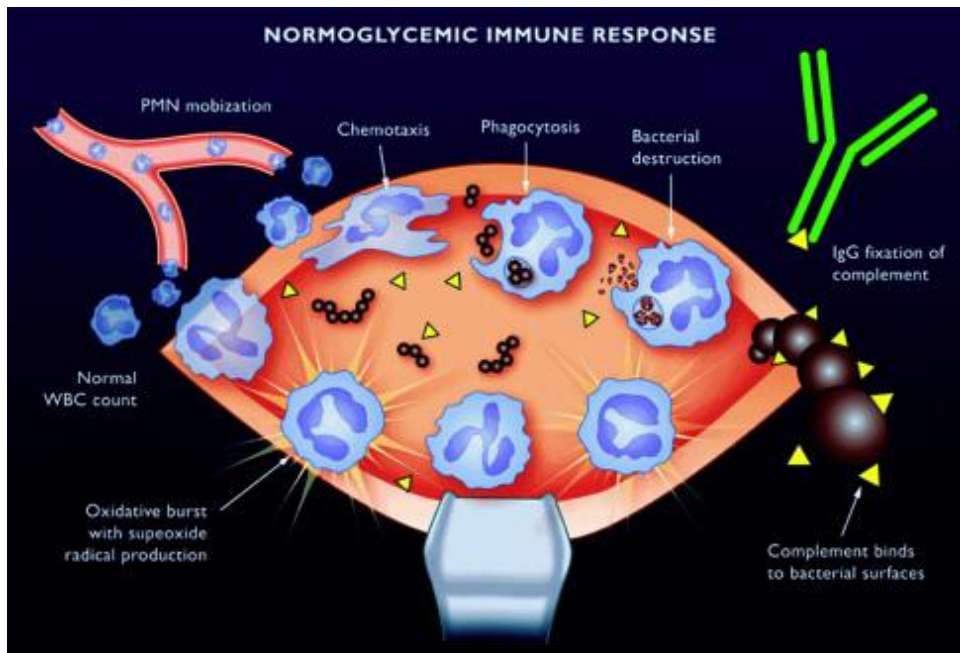
1.3 Tuberkuloza i dijabetes melitus

1.3.1 Koepidemija tuberkuloze i dijabetesa

Povezanost šećerne bolesti i tuberkuloze je odavno primećena i bila je predmet istraživanja tokom brojnih sprovedenih studija (82-84). Pre otkrića insulina, prognoza obolelih od tipa 1 šećerne bolesti bila je loša, bolest se za manje od pet godina završavala smrtnim ishodom, a najčešći uzrok smrti je bila tuberkuloza (85). Incidenca tuberkuloze je u padu, ali i dalje predstavlja veliki problem u zemljama sa niskom i srednjom visinom primanja (86,87). Trenutno oko 70% dijabetičara živi u zemljama sa najvećim brojem obolelih od tuberkuloze. Prevalencija šećerne bolesti u 22 zemlje sa najvećim brojem obolelih od tuberkuloze kreće se od 2%-9%. Indija i Kina su zemlje sa najvećim brojem obolelih od tuberkuloze i istovremenim brzim porastom broja obolelih od šećerne bolesti. Svetska zdravstvena organizacija je osam od deset zemalja sa najvećom incidencom šećerne bolesti proglasila za zemlje sa visokim brojem obolelih od tuberkuloze. Ovakva korelacija između dijabetesa i tuberkuloze bi mogla imati negativan uticaj na rezultat u okviru postojećih programa za kontrolu tuberkuloze. Iako se HIV infekcija smatra najmoćnijim rizičnim faktorom za obolevanje od tuberkuloze, dijabetes zbog visoke prevalencije prema rezultatima izvedenih studija ima značajniji uticaj na broj obolelih od tuberkuloze. Plućna tuberkuloza je prema učestalosti deveta komplikacija šećerne bolesti (88).

1.3.2. Uticaj dijabetesa na imunitet

Šećerna bolest dovodi do sekundarno nastale imunodeficijencije i povećane osetljivosti na *M. tuberculosis*. Neki od mehanizama su direktno povezani sa hiperglikemijom i ćelijskom insulopenijom, a neki sa indirektnim efektima na funkciju neutrofilnih granulocita, alveolarnih makrofaga i limfocita (89). Neki autori navode i uticaj vaskularnih komplikacija dijabetesa i neuropatije na smanjenu otpornost domaćina na *M. tuberculosis*. Hiperglikemija favorizuje rast, vijabilnost i širenje *M. tuberculosis* (90). Povišen nivo glukoze, acidoza i poremećaj elektrolita na nivou tkiva dovodi do smanjene otpornosti na infekciju i smanjene sposobnosti regeneracije (91,92).



Slika 8. Imunološki odgovor u stanju normoglikemije i Slika 9. Imunološki odgovor u stanju hiperglikemije.

Preuzeto iz Shilling AM, Raphael J. Diabetes, hyperglycemia and infections. Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology 2008; 22 (33): 519-535

Šećerna bolest ima negativan efekat na hemotaksu, fagocitozu, aktivaciju i antigensku prezentaciju *M. tuberculosis* od strane makrofaga. Oštećena hemotaksa se ne popravija nakon uvođenja insulina (93,94). Alveolarni makrofagi dijabetičara imaju smanjenu sposobnost intracelularnog uništavanja fagocitovanih mikroorganizama zbog smanjene produkcije slobodnih radikala i vodonik peroksida. Njihova produkcija je zavisna od prisustva

nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH). NADPH se fiziološki stvara preko heksoza monofosfatnog šanta. U uslovima hiperglikemije, više glukoze ulazi u ćelije i metaboliše se preko poliolskog puta. Enzim koji je uključen u ovaj put metabolizma glukoze zahteva prisustvo NADPH. Zbog ove kompeticije za NADPH dolazi do smanjene produkcije slobodnih radikala i smanjene mogućnosti intracelularnog uništavanja fagocitovanih mikroorganizama. Dijabetes ima negativno dejstvo na funkciju i proliferaciju T limfocita (95-98). Dokazano je da osobe obolele od dijabetesa imaju smanjenu produkciju IFN- γ . Nivo IFN- γ je u negativnoj korelaciji sa vrednosti HbA1c. Dijabetičari takođe imaju i smanjen nivo IL-12 (89).

1.3.3 Uticaj dijabetesa na tuberkuloznu infekciju

Dobro je poznato da šećerna bolest povećava rizik za pojavu aktivne tuberkuloze, dok je mnogo manje ispitana uloga šećerne bolesti kao faktora rizika za nastanak latentne tuberkulozne infekcije (99-101). Rezultati nekoliko studija ukazuju na veću prevalenciju latentne tuberkuloze među dijabetičarima. Nasuprot ovim rezultatima postoje i studije kojima nije dokazana povezanost latentne tuberkuloze i dijabetesa (102-104).

1.3.4 Uticaj tuberkuloze na dijabetes

Tuberkulozna infekcija takođe može negativno uticati na dijabetes u smislu težeg postizanja kontrole glikemije. Tokom mnogih studija je dokazano da oboleli od tuberkuloze često imaju poremećenu toleranciju glukoze, što je i dokazano OGTT testom. Nakon sprovedenog terapijskog režima antituberkuloticima kod 50% ovih pacijenata nalaz se normalizuje (105-111). Uloga tuberkuloze u pojavi oštećene tolerancije glukoze nije sasvim razjašnjena, s obzirom na to da se ona može javiti i u sklopu drugih infekcija prilikom kojih se luče hormoni stresa, koji su insulinski antagonisti. Osim toga citokini koji se proizvode tokom infekcije, IL-6 i TNF-alfa mogu dovesti do insulinske rezistencije (112-114).

1.3.5 Prevalencija plućne tuberkuloze kod dijabetičara

Generalno, dijabetičari 3-5 puta češće obolevaju od tuberkuloze u odnosu na osobe koje nemaju šećernu bolest (115-119). Pacijenti oboleli od tipa 1 šećerne bolesti imaju veći rizik obolevanja od tuberkuloze u odnosu na obolele od tipa 2 dijabetesa. Razlog je verovatno dužina trajanja dijabetesa, kao i teže postizanje kontrole glikemije kod obolelih od tipa 1 šećerne bolesti (120). Rizik za obolevanje od tuberkuloze se povećava proporcionalno broju jedinica insulina potrebnih za lečenje šećerne bolesti. Loša metabolička regulisanost dijabetesa je takođe faktor rizika za nastanak tuberkuloze. Rizik za obolevanje od tuberkuloze je u korelaciji sa vrednostima glikoziliranog hemoglobina (89).

1.3.6 Kliničko ispoljavanje tuberkuloze kod dijabetičara

Prema rezultatima nekih autora bolesnici sa šećernom bolešću ispoljavaju težu kliničku sliku tuberkuloze nego bolesnici koji nisu oboleli od šećerne bolesti. Drugi autori nisu uočili razliku između obolelih sa dijabetesom i bez dijabetesa (88,105,121).

1.3.7 Uticaj dijabetesa na bakteriološki status obolelih od tuberkuloze

Neki autori su u svojim studijama potvrdili veću učestalost direktno pozitivnih nalaza sputuma na MT i povećanu bacilarnost sputuma kod obolelih od dijabetesa. Drugi autori su uočili veći broj negativnih sputuma na MT pregledanih direktnom mikroskopijom, dok ima i autora koji su dokazali da ne postoji veza između dijabetesa i rezultata direktne mikroskopije sputuma. Što se tiče uticaja dijabetesa na vreme potrebno za direktnu konverziju i konverziju kultura sputuma na MT dobijeni su različiti rezultati. Prema nekima dijabetes je nezavisni faktor rizika koji dovodi do produžetka vremena potrebnog za direktnu konverziju i konverziju kultura sputuma na MT, dok prema drugim autorima dijabetes ne utiče na vreme potrebno za direktnu konverziju i konverziju kultura sputuma na MT (88,89).

1.3.8 Uticaj dijabetesa na radiološku prezentaciju tuberkuloze

Prema rezultatima većeg broja studija kod dijabetičara obolelih od tuberkuloze češća je zahvaćenost donjeg režnja, više režnjeva istovremeno, prisustvo kaverne kao i većeg broja manjih kaverni kao i prisustvo efuzije pleure (122-126). Rezultati drugih studija nisu potvrdili povezanost dijabetesa sa izmenjenom radiološkom prezentacijom tuberkuloze (88).

1.3.9 Učestalost neželjenih efekata antituberkulotika kod dijabetičara

Dijabetes može dovesti do poremećaja bubrežne funkcije i povećanog rizika od toksičnosti lekova. Neke studije ukazuju na povezanost lekovima izazvane lezije jetre i dijabetesa, dok druge studije ovu povezanost opovrgavaju (88). Dijabetes povećava rizik od periferne neuropatije izazvane izoniazidom, te je obavezno uvođenje piridoksina uz izoniazid (89).

1.3.10 Učestalost tuberkuloze rezistentne na lekove

Određenim brojem studija potvrđena je veza između dijabetesa i povišenog rizika za pojavu multirezistentne tuberkuloze kao i češću pojavu recidiva bolesti sa multirezistentnim sojevima bacila tuberkuloze (88,105). Postoje i studije sa potpuno suprotnim rezultatima (127,128).

1.3.11 Uticaj dijabetesa na ishod lečenja tuberkuloze

Dijabetes može doprineti neuspešnom ishodu lečenja plućne tuberkuloze, većoj smrtnosti od tuberkuloze, kao i od ostalih uzroka. Povećana mogućnost za nepovoljan ishod lečenja može biti povezana sa poremećenim celularnim imunitetom, sporijoj konverziji kultura sputuma i smanjenoj koncentraciji pojedinih antituberkulotika u plazmi.

Tokom lečenja tuberkuloze koncentracije pojedinih antituberkulotika u plazmi bolesnika mogu biti snižene tokom produžene faze lečenja i do 50%. To se može objasniti povećanjem telesne težine tokom lečenja tuberkuloze, bez naknadnog podešavanja doze leka. Ovo se najviše odnosi na rifampicin (88,89,106).

1.3.12 Uticaj dijabetesa na učestalost recidiva tuberkuloze

Neki autori su dokazali povezanost dijabetesa sa povećanim procentom recidiva, dok drugi nisu došli do takvog zaključka (88,105).

1.3.13 Skrining dijabetičara na tuberkulozu

Svaka osoba koja je obolela od dijabetesa, a ima duže od tri nedelje simptome koji podsećaju na tuberkulozu treba da se podvrgne skriningu. To se posebno odnosi na osobe sa dodatnim rizičnim faktorima za nastanak tuberkuloze. Za sada nije definisana najadekvatnija metoda za skrining tuberkuloze. Prihvatljivo je uraditi radiogram grudnog koša nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa i povremeno ga ponavljati u određenim vremenskim intervalima (88,101,106).

1.3.14 Skrining obolelih od tuberkuloze na dijabetes

Najadekvatnija metoda za skrining na dijabetes takođe nije definisana. Neki autori preporučuju određivanje postprandijalne glikemije nakon 2h, s obziromna to da je metoda jednostavna za izvođenje, jeftina i pouzdana. SZO preporučuje određivanje HbA1c, ali nedostatak metode je što je skupa. Ukoliko se skrining vrši na početku lečenja postoji mogućnost da se tranzitorna hiperglikemija proglaši za dijabetes, a sa druge strane veoma je važno da se na vreme reguliše glikemija jer se tako povećava uspeh terapije tuberkuloze. Zbog toga neki autori preporučuju skrining u vreme postavljanja dijagnoze tuberkuloze i tri meseca nakon započinjanja terapije. Skrining na dijabetes među obolelim od plućne tuberkuloze je isplativiji od skrininga na tuberkulozu među dijabetičarima (88,106,129).

2. CILJ RADA

-Poređenje bakteriološkog statusa (nalaz direktne mikroskopije sputuma na početku lečenja, vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma na MT i vreme potrebno za konverziju kultura sputuma na MT) kod grupe obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti i grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću.

-Poređenje radiološke prezentacije bolesti kod grupe obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti i grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću. Vršeno je poređenje u odnosu na proširenost plućnih promena, lokalizaciju plućnih promena, nalaz kaverne i nalaz efuzije pleure.

-Poređenje dužine trajanja terapijskog režima kod grupe obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti i grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću.

-Poređenje učestalosti recidiva plućne tuberkuloze kod grupe obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti i grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću.

3. HIPOTEZE

-Šećerna bolest značajno utiče na bakteriološki status obolelih od tuberkuloze. Grupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću u poređenju sa grupom obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti ima veći broj slučajeva sa direktno pozitivnim nalazom sputuma na početku lečenja, duže vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma na MT i duže vreme potrebno za konverziju kultura sputuma na MT.

-Šećerna bolest značajno utiče na radiološke karakteristike plućnih promena kod obolelih od plućne tuberkuloze. Oboleli od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću u poređenju sa grupom obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti imaju opsežnije promene, češću zahvaćenost donjih plućnih režnjeva, više lobusa istovremeno i češće prisustvo kaverne.

-Šećerna bolest ima značajan uticaj na trajanje terapijskog režima kod obolelih od plućne tuberkuloze. U slučaju dobro regulisane šećerne bolesti kojoj se teži prilikom lečenja, trajanje terapijskog režima je slično kao kod bolesnika koji nemaju pridruženu šećernu bolest. Ako dijabetes nije dobro regulisan trajanje terapijskog režima je duže u odnosu na grupu obolelih koji nemaju šećernu bolest.

-Šećerna bolest utiče na učestalost javljanja recidiva plućne tuberkuloze. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću nalazi se veći broj recidiva u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti.

4. MATERIJAL I METODE

4.1 Konstrukcija i način izbora uzorka

Ispitivanjem su obuhvaćene dve grupe od po pedeset bolesnika koji su hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti Vojvodine tokom 2010. i 2011. godine. Prvu grupu čine bolesnici sa plućnom tuberkulozom i pridruženom šećernom bolešću, a drugu grupu bolesnici sa plućnom tuberkulozom bez pridružene šećerne bolesti.

Kriterijumi za uključnje u studiju:

- bolesnici koji su oboleli od plućne tuberkuloze i šećerne bolesti
- bolesnici koji su oboleli od plućne tuberkuloze koji nemaju šećernu bolest, ali istovremeno ne ispunjavaju niže navedene kriterijume za isključenje iz studije

Kriterijumi za isključenje iz studije:

- kategorija bolesti sa hroničnom i rezistentnom plućnom tuberkulozom
- bolesnici koji su prekinuli lečenje antituberkuloticima duže od dva uzastopna meseca
- narkomanija
- alkoholizam
- HIV
- bolesnici koji se nalaze u terminalnoj fazi bilo koje bolesti, gde se očekuje blizak letalni ishod.

Bolesnici sa pridruženom narkomanijom i alkoholizmom su isključeni iz studije zbog neadekvatne kooperabilnosti prilikom lečenja. Bolesnici oboleli od AIDS-a se ne leče u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, već se njihovo lečenje sprovodi na Klinici za infektivne bolesti. Ostala stanja koja su nabrojana u kriterijumima za isključenje iz studije bitno utiču na terapijski režim tuberkuloze.

4.2 Metodologija rada

Studija je prospektivnog karaktera. Obe grupe bolesnika su pismenim putem informisane o studiji, a učešće bolesnika u studiji je bilo na dobrovoljnoj bazi.

Svi bolesnici su bili analizirani po sledećim karakteristikama:

1. starost
2. pol
3. klinička slika
4. bakteriološki status:
 - nalaz direktne mikroskopije sputuma
 - vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma na MT
 - vreme potrebno za konverziju kultura sputuma na MT

Direktna konverzija sputuma podrazumevala je dan kada je registrovan prvi od dva uzastopna direktno negativna sputuma bez naknadne pojave pozitivnog nalaza.

Konverzija kultura sputuma podrazumevala je dan kada je registrovana prva od dve uzastopno negativne kulture sputuma bez naknadne pojave pozitivnog nalaza.

5. radiološka prezentacija:
 - jednostrane/obostrane promene
 - zahvaćenost plućnih režnjeva
 - prisustvo kaverne
 - prisustvo efuzije pleure
6. prisustvo neželjenih efekata antituberkulotika
7. prisustvo rezistencije M. tuberculosis na lekove
8. trajanje terapijskog režima
9. ishod lečenja
10. pojava recidiva
11. dužina hospitalizacije

Dijagnoza šećerne bolesti je postavljena od strane endokrinologa. Ukoliko se radilo o bolesniku kod kojeg dijabetes nije pre hospitalizacije dijagnostikovao svrstan je u grupu obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom na osnovu ADA preporuka za dijagnozu dijabetesa:

- HbA1C \geq 6.5% ili,
- Glikemija našte \geq 7,0 mmol/L (126 mg/dL) ili,
- Glikemija u toku OGTT-asa 75 g glukoze u 120. minutu \geq 11,1 mmol/L ili,

- Glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi (bez obzira na obrok) $\geq 11,1$ mmol/L uz prisustvo tipičnih dijabetesnih simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u telesnoj težini).

Oboleli od šećerne bolesti biće dodatno analizirani prema:

1. tipu bolesti
2. dužini trajanja bolesti
3. metaboličkoj regulisanosti bolesti
4. prisustvu komplikacija

Metabolička regulisanost bolesti će se određivati prema vrednostima glikemije našte i 2 h postprandijalno i vrednostima HbA1c ukoliko bolesnik poseduje ambulantno urađen nalaz. Smatraće se da je bolest metabolički dobro/zadovoljavajuće regulisana ukoliko je glikemija našte do 7 mmol/l, postprandijalna glikemija do 9 mmol/l i HbA1c <7%.

Svi bolesnici obuhvaćeni ispitivanjem biće podvrgnuti standardnom dijagnostičkom algoritmu koji obuhvata:

- anamnezu i fizikalni pregled
- direktnu mikroskopiju sputuma
- kultivaciju sputuma
- radiogram grudnog koša
- CT grudnog koša, u slučaju postavljenih kliničkih indikacija
- invazivna dijagnostika će se sprovesti kod bolesnika kod kojih dijagnoza nije mogla biti postavljena prethodno sprovedenom neinvazivnom dijagnostikom, a obuhvata:
 - bronhoskopiju
 - transtorakalnu iglenu punkciju
 - pleuralnu punkciju

Bolesnici će biti lečeni u skladu sa Nacionalnim programom za tuberkulozu. Prva i treća kategorija obolelih leče se prema preporukama četvornom terapijom u ukupnom trajanju od šest meseci. Inicijalna faza terapije traje dva meseca i podrazumeva upotrebu izoniazida, rifampicina, pirazinamida i etambutola. Ukoliko na kraju inicijalne faze ne dođe do direktne konverzije sputuma, inicijalna faza se produžava još mesec dana. Produžena faza terapije traje četiri meseca i sprovodi se sa izoniazidom i rifampicinom. Ukoliko se radi o II kategoriji obolelih terapijski režim traje osam meseci i podrazumeva upotrebu pet antituberkulotika (izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol i streptomycin). Streptomycin se isključuje iz terapije nakon drugog meseca, pirazinamid nakon trećeg meseca, dok izoniazid, rifampicin i etambutol ostaju u terapiji do kraja osmog meseca. Doze lekova su prilagođene telesnoj masi.

Terapijski režim će biti započet tokom hospitalizacije u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, a nastavljen ambulantno pod kontrolom Dispanzera za plućne bolesti. Po završetku terapijskog režima predviđena je kontrola u Institutu za plućne bolesti Vojvodine koja obuhvata procenu kliničke slike, bakteriološkog statusa, radiološkog nalaza i eventualnu potrebu za produženjem terapije.

5. REZULTATI

5.1 Statistička obrada

Za unos i obradu podataka korišćen je SPPS *16.0 for Windows*. U sklopu deskriptivne statistike podaci su predstavljeni u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije i raspona. Hi-kvadrat testom je utvrđena razlika u distribuciji učestalosti različitih kliničko-patoloških pokazatelja u dve grupe obolelih od tuberkuloze. Osim Hi-kvadrat testa, u okviru inferencijalne statistike, primenjen je Studentov-t test kako bi se testirale razlike između dve grupe u prosečnim vrednostima varijabli od interesa, kao analiza varijanse kada se testirala razlika o određenim varijablama između tri grupe pacijenata. U pojedinim analizama zbog ograničene veličine uzorka korišćene su i neparametrijske metode. U okviru metoda komparativne statistike, za razlike dvaju nezavisnih uzoraka korišćen je Mann Whitney U-test. U primenjenim statističkim metodama kriterijum za statističku značajnost bila je verovatnoća $p < 0,05$.

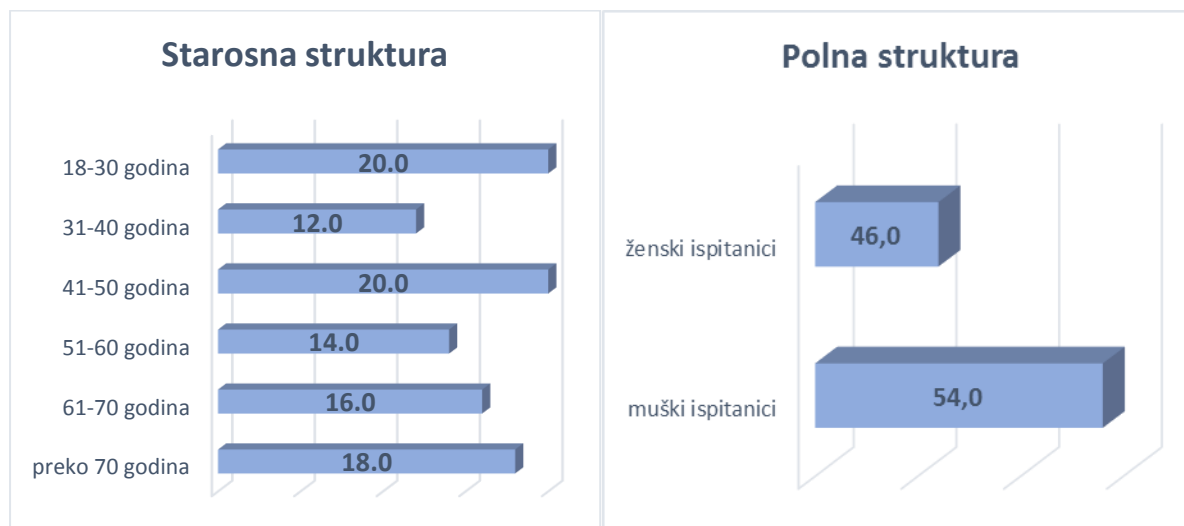
5.2. Poređenje grupe bolesnika obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti i grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću

Deskripcija uzorka

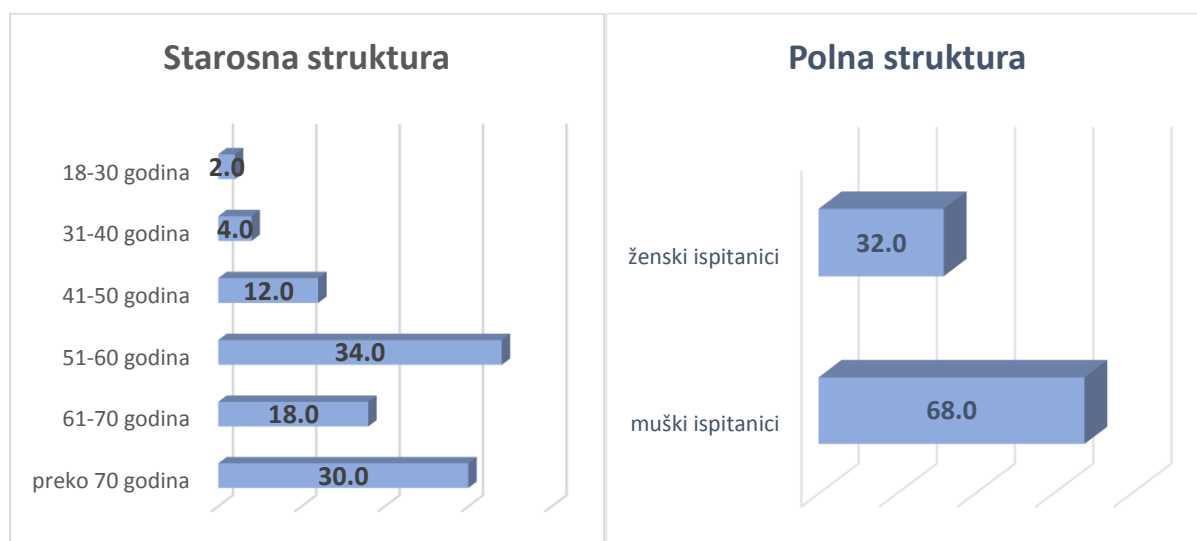
Tabela 1. Socio-demografske karakteristike ispitivanog uzorka

Deskripcija uzorka	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=50)
Starost (raspon godina) ($\bar{x} \pm SD$)	19-84 50,50 \pm 19,18	25-83 61,48 \pm 12,58
Pol (n, %)		
Muškarci	27 (54,0%)	34 (68,0%)
Žene	23 (46,0%)	16 (32,0%)

Grafikon 1. Starosna i polna struktura (%) pacijenata obolelih od Tuberkuloze bez pridruženog Dijabetes melitusa



Grafikon 2. Starosna i polna struktura (%) pacijenata obolelih od Tuberkuloze sa Dijabetes melitusom



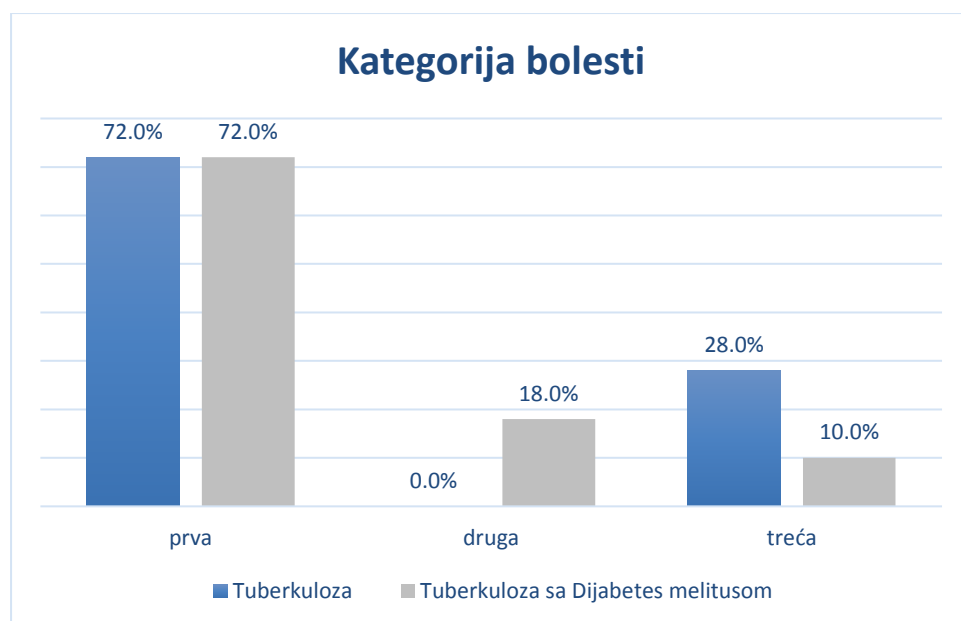
Uzorak je činilo 100 ispitanika, od toga je ženskog pola bilo njih 39, dok je preostali 61 ispitanik bio muškog pola. Starost se kretala u intervalu od 19-84 godine, pri čemu je prosečna starost celokupnog uzorka iznosila $M=55,99$ ($SD=17,05$). Dve ispitivane grupe-grupa obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa i grupa obolelih od tuberkuloze sa dijabetes melitusom kao pridruženom bolešću, brojale su po 50 ispitanika. U grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa bilo je 46% žena u odnosu na 54% muškaraca, a prosečna starost je iznosila $M=50,50$ ($SD=19,18$). Kao što se vidi iz grafikona 1. znatan broj ispitanika se nalazio u starosnim kategorijama do 50 godina starosti. Kada je u pitanju grupa obolelih od tuberkuloze sa dijabetes melitusom, broj žena u uzoku je bio procentualno manji i iznosio je 32%, naspram 68% muških ispitanika. Što se tiče starosne strukture, prosečna starost u ovoj grupi je iznosila $M=61,48$ ($SD=12,58$), a procentualno više ispitanika se nalazio u starosnim kategorijama koje obuhvataju preko 50 godina starosti (grafikon 2.).

Kako bi se ispitala povezanost pripadnosti jednoj od dve grupe obolelih-grupa sa tuberkulozom bez pridruženog dijabetes melitusa i grupa sa tuberkulozom i prisutnim dijabetes melitusom sa pokazateljima vezanim za bolest i terapiju, primenjen je niz χ^2 testova za nezavisne uzorke. Rezultati su prikazani u tabelama koje slede.

Tabela 2. Relacije pripadnosti grupi i kategorije bolesti

Parametar	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=50)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Kategorija bolesti				
prva	36 (72,0%)	36 (72,0%)	13,263	0,001
druga	0 (0,0%)	9(18,0%)		
treća	14(28,0%)	5 (10,0%)		

Grafikon 3.



Kao što se vidi iz tabele 2, kada je u pitanju varijabla kategorija bolesti, beleži se statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe po učestalosti tri različite kategorije bolesti, pri čemu je u grupi obolelih od tuberkuloze sa dijabetes melitusom značajno više onih u kategoriji II, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa značajno veći broj onih sa kategorijom III.

Tabela 3. Relacije pripadnosti grupi i simptoma

Parametar	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)		Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=50)		χ^2	<i>p</i>
	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)		
Simptomi	da	47 (94,0%)	49 (98,0%)		1,042	0,307
	ne	3 (6,0%)	1 (2,0%)			

Kada je u pitanju prisustvo naspram odsustva simptoma bolesti, između ispitvanih grupa se ne beleže statistički značajne razlike u učestalosti pomenutih kategorija. Kod obe grupe značajno je veći broj onih sa simptomima bolesti u odnosu na one bez simptoma (tabela 3.).

Tabela 4. Relacije pripadnosti grupi i direktno pozitivnog nalaza

Parametar	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)		Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=50)		χ^2	<i>p</i>
	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)		
Direktno pozitivan	da	36 (72,0%)	44 (88,0%)		4,000	0,046
	ne	14 (28,0%)	6 (12,0%)			

Grafikon 4.

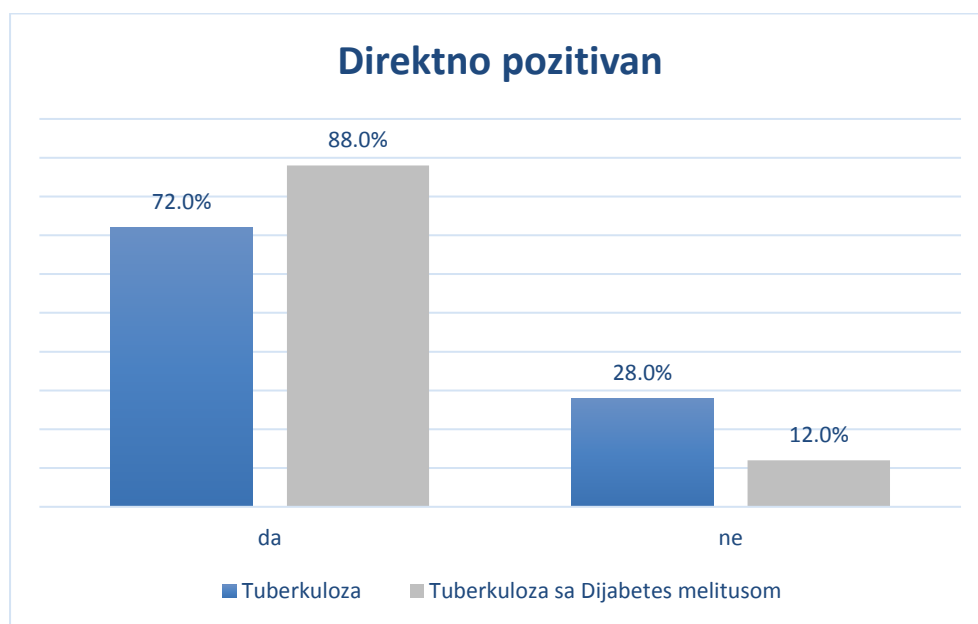


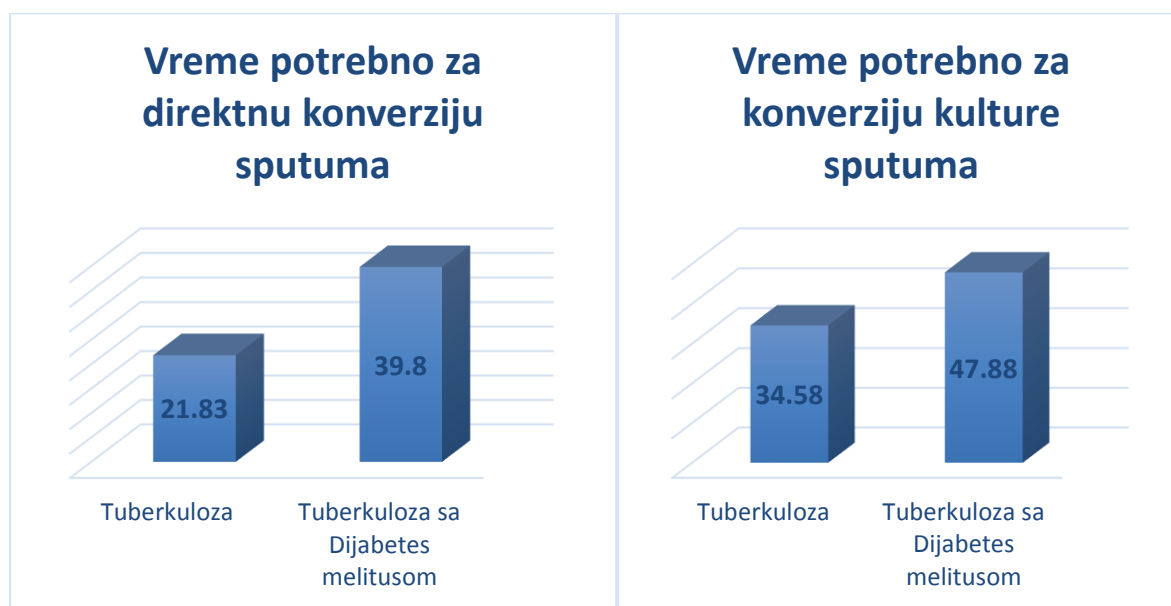
Tabela 5. Značajnost t-testa za nezavisne uzorke

	Levinov test homogenosti varijansi		t-test za jednakost srednjih vrednosti				
	F	p-nivo	t	df	p-nivo	Prosečna razlika	Std. greška razlike
Vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma	12,892	0,001	-6,971	78	0,000	-17,962	2,705
Vreme potrebno za konverziju kulture sputuma	0,019	0,892	-5,478	98	0,000	-13,300	2,428

Tabela 6. Aritmetičke sredine i standardne devijacije

	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom(n=50)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma	21,83 ± 8,47	39,80 ± 14,30
Vreme potrebno za konverziju kulture sputuma	34,58 ± 12,52	47,88 ± 11,74

Grafikon 5.



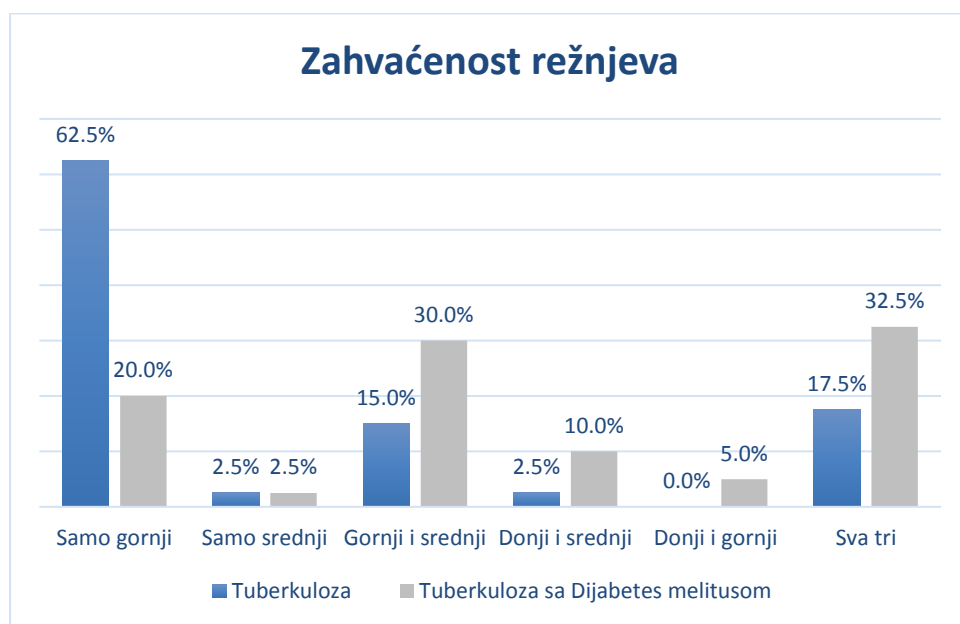
Analizom učestalosti prisustva naspram odsustva direktno pozitivnog nalaza sputum među ispitivanim grupama obolelih takođe je pronađena statistički značajna razlika, tako da

je u grupi obolelih od tuberkuloze sa dijabetes melitusom, značajno veći broj direktno pozitivnih u odnosu na grupu obolelu od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa (tabela 4.). Koristeći Studentov t - test za nezavisne uzorke utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u prosečnoj dužini vremena potrebnog za direktnu konverziju sputuma i prosečnoj dužini vremena potrebnog za konverziju kulture sputuma. U oba slučaja je grupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetes melitusom imala duže prosečno vreme potrebno za konverziju (tabela 6; grafikon 5.).

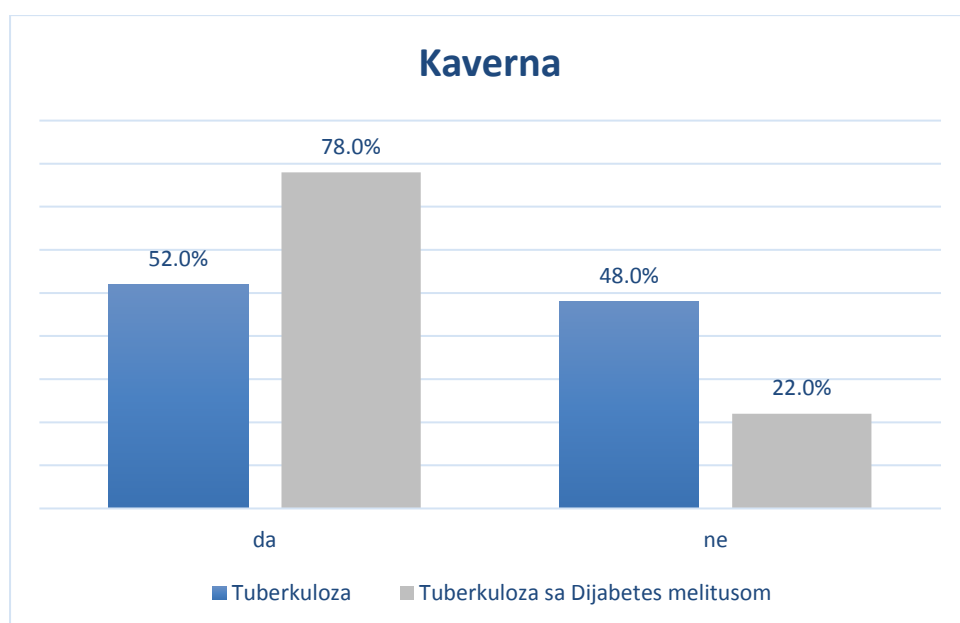
Tabela 7. Relacije pripadnosti grupi i radiološke prezentacije bolesti

Parametar	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=50)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Promene				
jednostrane	27 (54,0%)	20 (40,0%)	1,967	0,161
obostrane	23 (46,0%)	30 (60,0%)		
Zahvaćenost režnjeva				
Samo gornji	34 (62,5%)	14 (20,0%)	23,175	0,000
Samo srednji	1 (2,5%)	2 (2,5%)		
Gornji i srednji	11 (15,0%)	11 (30,0%)		
Donji i srednji	2 (2,5%)	4 (10,0%)		
Donji i gornji	0 (0,0%)	2 (5,0%)		
Sva tri	2 (17,5%)	17 (32,5%)		
Kaverna				
da	26 (52,0%)	39 (78,0%)	7,429	0,006
ne	24 (48,0%)	11 (22,0%)		
Efuzija pleure				
da	2 (4,0%)	4 (8,0%)	0,708	0,400
ne	48 (96,0%)	46 (92,0%)		

Grafikon 6.



Grafikon 7.



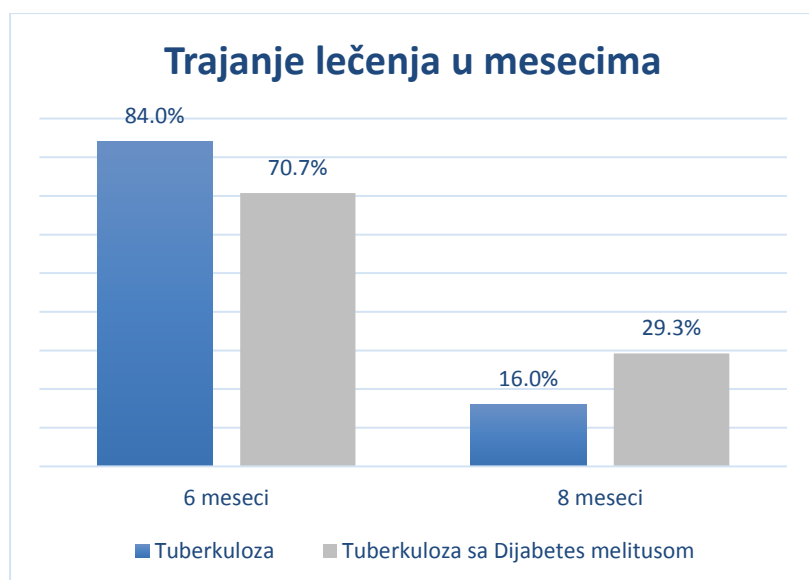
Kada je u pitanju učestalost prisustva naspram odsustva kaverne, beleži se statistički značajna razlika između ispitivanih grupa, pri čemu je značajno veći broj onih sa prisutnom kavernom među pacijentima koji uz tuberkulozu imaju dijabetes melitus. Dve ispitivane grupe obolelih se statistički značajno razlikuju u zahvaćenosti režnjeva. U grupi obolelih od

tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa, najveći broj njih ima zahvaćen samo gornji režanj, dok u grupi obolelih sa pridruženim dijabetes melitusom ima najviše onih kod kojih su zahvaćena sva tri režnja. Kada su pitanju prisustvo efuzije pleure naspram odsustva iste, među ispitivanim grupama se ne beleže statistički značajne razlike u učestalosti pomenutih kategorija. Kod obe grupe značajno je veći broj onih bez efuzije pleure. Sa druge strane, iako je u grupi pacijenata koji pored osnovne bolesti imaju i dijabetes melitus, nešto veći broj onih sa obostranim promenama, u odnosu na grupu pacijenata koja uz tuberkulozu nema pridružen dijabetes melitus, a kod kojih se beleži nešto veći broj onih sa jednostranim promenama, ova razlika u učestalosti ne doseže statističku značajnost (tabela 7.)

Tabela 8. Relacije pripadnosti grupi i dužine lečenja u mesecima

Parametar	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=41)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Dužina lečenja u mesecima				
6 meseci	42(84,0%)	29(70,7%)	2,313	0,128
8 meseci	8(16,0%)	12 (29,3%)		

Grafikon 8.



Kao što se vidi iz tabele 8., kada je u pitanju varijabla dužina lečenja u mesecima, ne beleži se statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe po učestalosti dve kategorije dužine lečenja u mesecima (6 i 8 meseci). U obe ispitivane grupe je značajno veći broj ispitanika sa dužinom lečenja od 6 meseci.

Tabela 9. Relacije pripadnosti grupi i rezistencije na lekove

Parametar	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=50)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Rezistencija na lekove				
da	1 (2,0%)	3 (6,0%)	1,042	0,307
ne	49 (98,0%)	47 (94,0%)		

Tabela 10. Relacije pripadnosti grupi i neželjenih efekta lekova

Parametar	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitus-a (n=50)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=50)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Neželjeni efekti leka				
da	16 (32,0%)	13 (26,0%)	0,437	0,509
ne	34 (68,0%)	37 (74,0%)		

Među ispitivanim grupama se ne beleži statistički značana razlika u učestalosti prisutva rezistencije na lekove i neželjenih efekta lekova. U obe grupe značajno je veći broj

onih koji nisu imali neželjene efekte lekova, kao i onih koji nisu imali rezistenciju na lekove (tabele 9. i 10.).

Tabela 11. Relacije pripadnosti grupi i izlečenja

Parametar	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)		Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=50)		χ^2	p
	broj (%)		broj (%)			
Izlečenje	da	50 (100,0%)	50 (100,0%)		–	–
	ne	0 (0,0%)	0 (0,0%)			

U obe ispitivane grupe svi testirani pacijenti su izlečeni (tabela 11.).

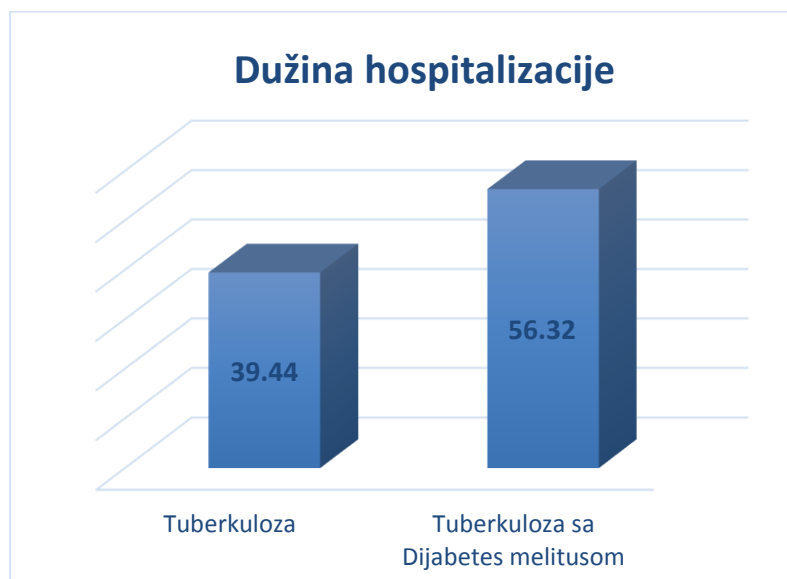
Tabela 12. Značajnost t-testa za nezavisne uzorke

	Levinov test homogenosti varijansi		t-test za jednakost srednjih vrednosti				
	F	p-nivo	t	df	p-nivo	Prosečna razlika	Std. greška razlike
Dužina hospitalizacije	11,105	0,001	-5,670	98	0,000	-16,880	2,977

Tabela 13. Aritmetičke sredine i standardne devijacije

	Tuberkuloza bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom(n=50)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Dužina hospitalizacije	39,44 ± 11,51	56,32 ± 17,63

Grafikon 9.



Koristeći Studentov t - test za nezavisne uzorke utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u prosečnoj dužini hospitalizacije između dve grupe obolelih, pri čemu je grupa obolelih sa dijabetes melitusom imala duže vreme hospitalizacije u odnosu na grupu bez pridruženog dijabetes melitusa (tabela 13; grafikon 9.).

5.3 Poređenje podgrupa obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti, obolelih od tuberkuloze sa pridruženom dobro/zadovoljavajuće regulisanom šećernom bolešću i obolelih od tuberkuloze sa pridruženom loše regulisanom šećernom bolešću

Jednofaktorskom analizom varijanse ispitana je razlika između tri grupe obolelih-oboileli od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa, oboleli od tuberkuloze sa loše regulisanim dijabetes melitusom i oboleli od tuberkuloze sa dobro regulisanim dijabetes melitusom, po varijablama koje su se odnosile na vreme potrebno za konverziju sputuma (direktna konverzija sputuma i konverzija kultura sputuma). Ovom statističkom analizom testirano je i postojanje razlike u prosečnoj dužini lečenja između pomenutih grupa. Hi-kvadrat testom je testirana razlika između grupa po učestalosti dve kategorije dužine lečenja u mesecima (6 i 8 meseci).

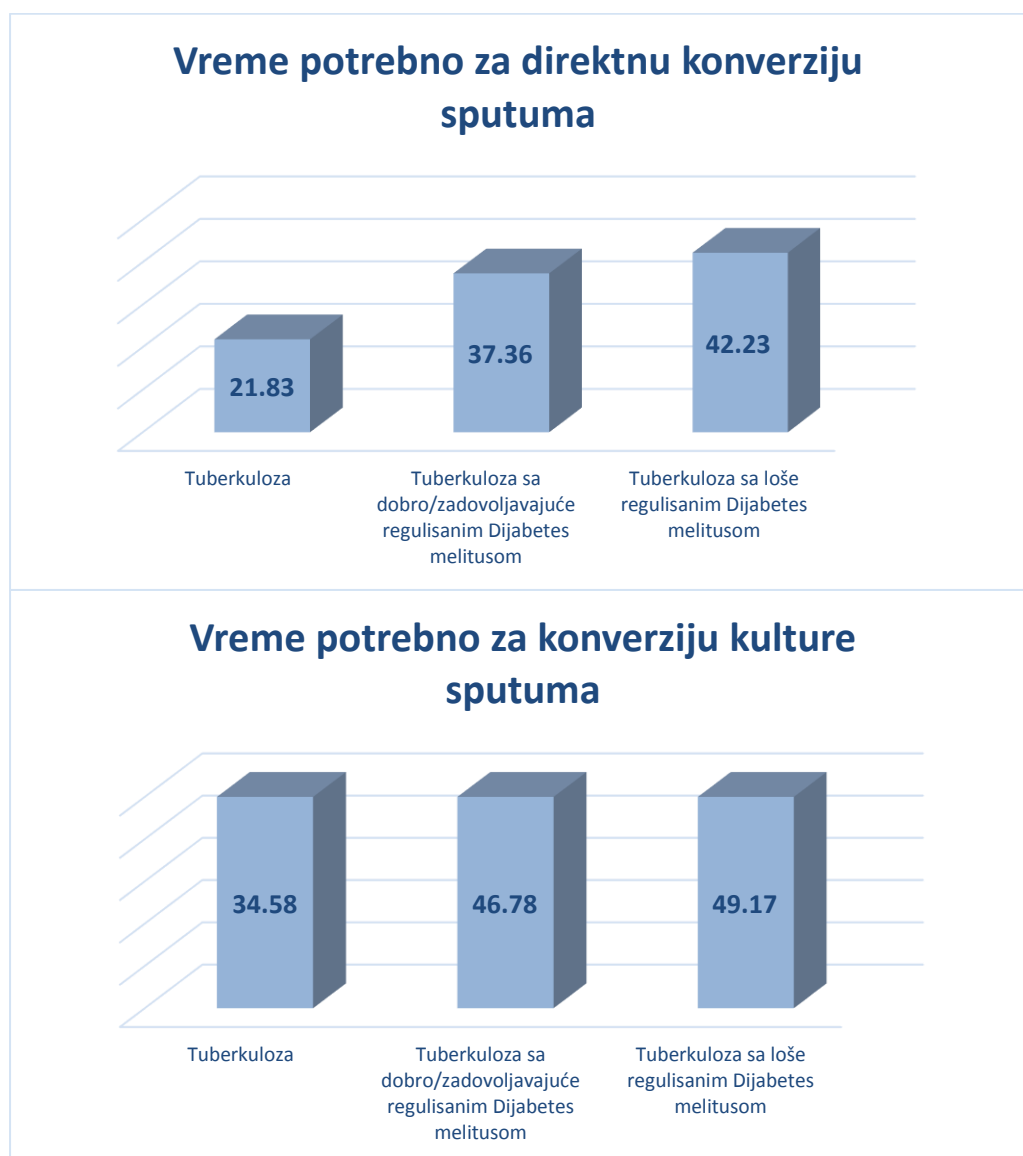
Tabela 14. Značajnost modela

	F (2, 77; 2, 97)	p-nivo
Vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma	23,177	0,000
Vreme potrebno za konverziju kulture sputuma	15,168	0,000

Tabela 15. ANOVA za procenu razlika između grupa (LSD- test)

Dimenzije	(I) grupa	(J) grupa	Razlika AS (I-J)	Stand. greška	p-nivo
Vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma	Bez pridruženog Dijabetes melitusa	Dobro regulisan Dijabetes melitus	-15,530	3,241	0,000
	Dobro regulisan Dijabetes melitus	Loše regulisan Dijabetes melitus	-4,864	3,611	0,182
	Loše regulisan Dijabetes melitus	Bez pridruženog Dijabetes melitusa	20,394	3,241	0,000
Vreme potrebno za konverziju kulture sputuma	Bez pridruženog Dijabetes melitusa	Dobro regulisan Dijabetes melitus	-12,198	2,907	0,000
	Dobro regulisan Dijabetes melitus	Loše regulisan Dijabetes melitus	-2,396	3,453	0,489
	Loše regulisan Dijabetes melitus	Bez pridruženog Dijabetes melitusa	14,594	3,066	0,000

Grafikon 10.



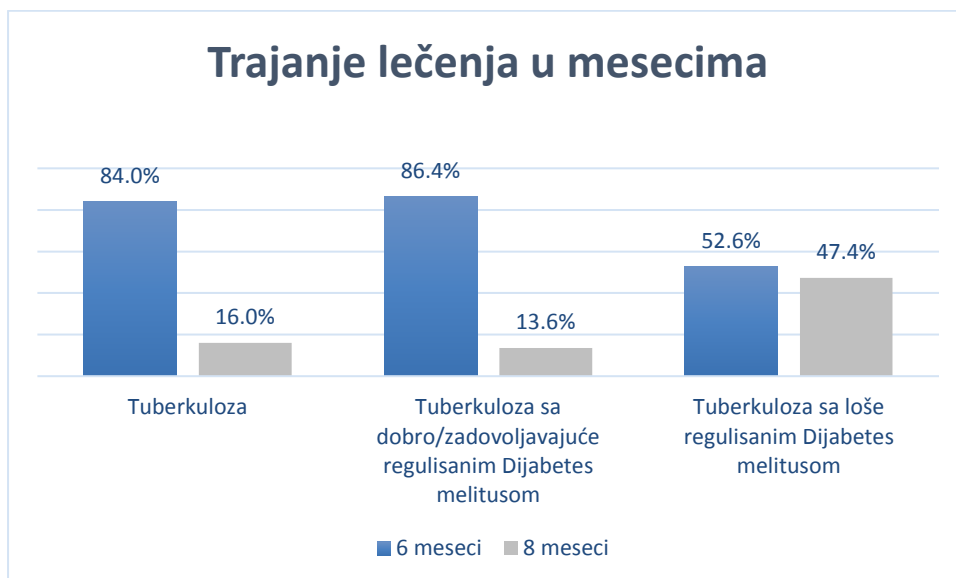
Pregledom tabele 14. vidi se da se tri grupe statistički značajno međusobno razlikuju ($p < 0.05$) po vremenu potrebnom za direktnu konverziju sputuma, kao i vremenu potrebnom za konverziju kulture sputuma. Naknadna poređenja pomoću post-hock LSD testa (tabela 15.), kazuju da se u slučaju vremena potrebnog za direktnu konverziju sputuma, srednja vrednost koju postižu oboleli od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa značajno razlikuje i od srednje vrednosti koje postižu oboleli sa tuberkulozom koji imaju dobro regulisan dijabetes

melitus i od grupe obolelih sa tuberkulozom koji imaju loše regulisan dijabetes melitus. Dve grupe koje imaju uz tuberkulozu i dijabetes melitus se međusobno statistki značano ne razlikuju. Kao što se vidi iz grafikona 10. grupa obolelih bez pridruženog dijabetes melitusa ima najkraće prosečno vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma. Takođe, kada je u pitanju varijabla vreme potrebno za konverziju kulture sputuma, rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika između grupa. Naknadna poređenja kazuju da se u slučaju vremena potrebnog za konverziju kulture sputuma, srednja vrednost koju postižu oboleli od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa značajno razlikuje i od srednje vrednosti koje postižu oboleli sa tuberkulozom, a koji imaju dobro regulisan dijabetes mellitus i od grupe obolelih od tuberkulozom koji imaju loše regulisan dijabetes melitus. Dve grupe koje imaju uz tuberkulozu i dijabetes melitus se statistički značano ne razlikuju. Kao i u slučaju prethodne varijable, grupa bez pridruženog dijabetes melitusa ima najkraće prosečno vreme potrebno za konverziju kulture sputuma.

Tabela 16. Relacije pripadnosti grupi i dužine lečenja u mesecima

Parametar	Bez pridruženog Dijabetes melitusa (n=50)	Dobro/zadovoljavaju će regulisan Dijabetes melitus (n=22)	Loše regulisan Dijabetes melitus (n=19)	χ^2	<i>p</i>
	broj (%)	broj (%)	broj (%)		
Dužina lečenja u mesecima					
6 meseci	42 (84,0%)	19 (86,4%)	10 (52,6%)	9,078	0,011
8 meseci	8 (16,0%)	3 (13,6%)	9(47,4%)		

Grafikon 11.



Takođe, kada je u pitanju varijabla trajanje terapije u mesecima, rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika između grupa po učestalosti dve kategorije dužine lečenja u mesecima (6 i 8 meseci), pri čemu je u grupama obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa i sa pridruženim zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom značajno veći broj onih koji su se lečili 6 meseci, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze sa loše regulisanim dijabetes melitusom gotovo podjednak broj onih koji su se lečili 6 i 8 meseci (tabela 16).

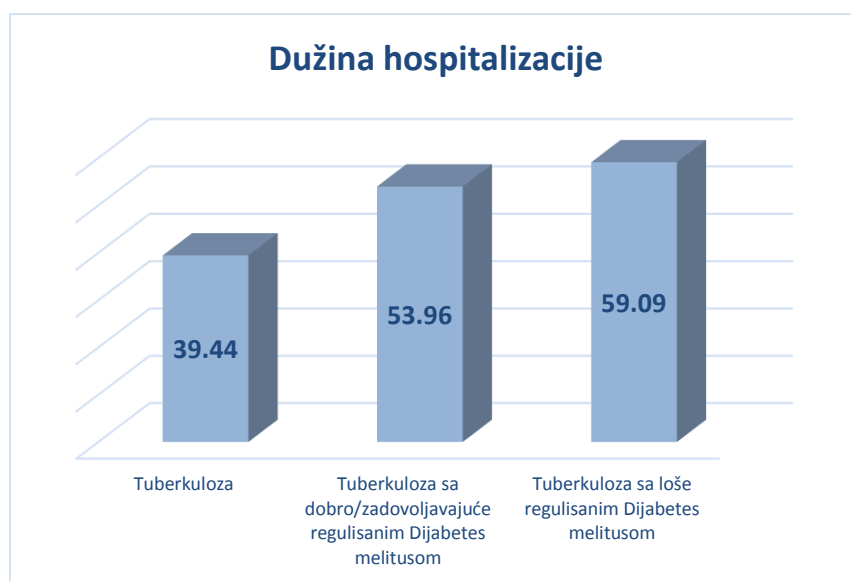
Tabela 17. Značajnost modela

	F (2, 77; 2, 97)	p-nivo
Dužina hospitalizacije	16,895	0,000

Tabela 18. ANOVA za procenu razlika između grupa (LSD- test)

Dimenzije	(I) grupa	(J) grupa	Razlika AS (I-J)	Stand. greška	p-nivo
Dužina hospitalizacije	Bez pridruženog Dijabetes melitusa	Dobro regulisan Dijabetes melitus	-14,523	3,546	0,000
	Dobro regulisan Dijabetes melitus	Loše regulisan Dijabetes melitus	-5,124	4,213	0,227
	Loše regulisan Dijabetes melitus	Bez pridruženog Dijabetes melitusa	19,647	3,741	0,000

Grafikon 12.



Pregledom tabele 17. vidi se da se tri grupe statistički značajno međusobno razlikuju ($p < 0.05$) po dužini hospitalizacije. Naknadna poređenja pomoću post-hock LSD testa (tabela 18.), kazuju da se u slučaju dužine hospitalizacije, srednja vrednost koju postižu oboleli od tuberkuloze bez pridruženog dijabetes melitusa značajno razlikuje i od srednje vrednosti koje postižu oboleli sa tuberkulozom koji imaju dobro regulisan dijabetes melitus i od grupe obolelih od tuberkulozom koji imaju loše regulisan dijabetes melitus. Dve grupe koje imaju uz tuberkulozu i dijabetes melitus se statistki značano ne razlikuju. Kao što se vidi iz grafikona 12. grupa obolelih bez pridruženog dijabetes melitusa ima najkraće prosečno vreme hospitalizacije.

5.4 Poređenje podgrupa obolelih od tuberkuloze sa dobro/zadovoljavajuće regulisanom šećernom bolešću i obolelih od tuberkuloze sa loše regulisanom šećernom bolešću

Kako bi se ispitala povezanost pripadnosti jednoj od dve grupe obolelih-tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetes melitusom i tuberkuloza sa loše regulisanim dijabetes melitusom, sa pokazateljima-vezanim za bolest i terapiju, primenjen je niz χ^2 testova za nezavisne uzorke. Rezultati su prikazani u tabelama koje slede.

Tabela 19. Relacije pripadnosti grupi i kategorije bolesti

Parametar	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=27)		χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Kategorija bolesti				
	prva	18 (66,7%)	18 (78,3%)	1,601 0,449
	druga	5 (18,5%)	4(17,4%)	
	treća	4(14,8%)	1 (4,3%)	

Tabela 20. Relacije pripadnosti grupi i prisustva simptoma

Parametar	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=27)		χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Simptomi				
	da	27 (100,0%)	22 (95,7%)	1,198 0,274
	ne	0 (0,0%)	1 (4,3%)	

Kao što se vidi iz tabela 19. i 20, kada su u pitanju varijable koje se tiču kategorije bolesti i prisustva simptoma, nije utvrđena statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe. U obe grupe je najveći broj onih sa I kategorijom bolesti i sa prisutnim simptomima bolesti.

Tabela 21. Relacije pripadnosti grupi i direktno pozitivnog nalaza

Parametar	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=27)		Tuberkuloza sa loše regulisanim Dijabetes melitusom (n=23)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)	broj (%)		
Direktno pozitivan					
da	22 (81,5%)	22 (95,7%)	22 (95,7%)	2,362	0,124
ne	5 (18,5%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)		

Analizom učestalosti prisustva naspram odsustva direktno pozitivnog nalaza sputuma među ispitivanim grupama obolelih nije pronađena statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe. U obe grupe obolelih od tuberkuloze sa dobro/zadovoljavajuće i loše regulisanim dijabetes melitusom značajno je veći broj direktno pozitivnih nalaza (tabela 21).

Razlike između između dve gupe obolelih-tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetes melitusom i tuberkuloza sa loše regulisanim dijabetes melitusom, na varijablama koje su se odnosile na vreme za konverziju sputuma (direktna konverzija sputuma i konverzija kultura sputuma), ispitane su pomoću Studentovog t-testa za nezavisne uzorke.

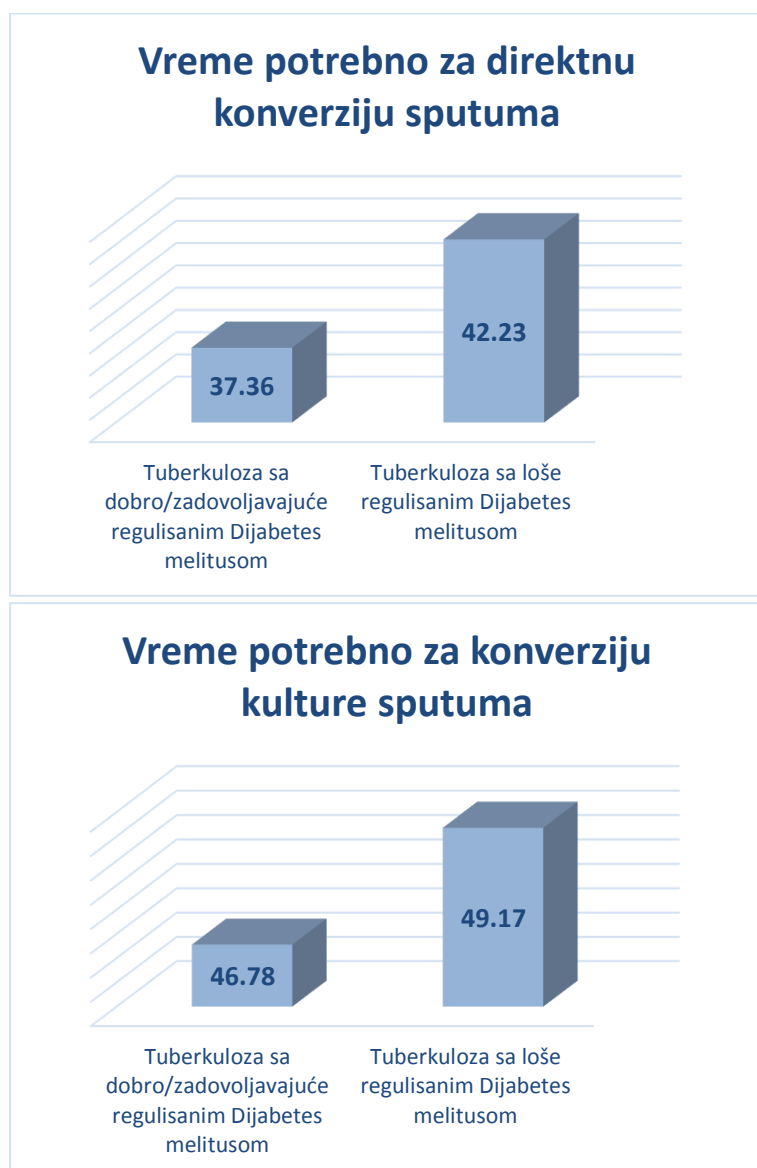
Tabela 22. Značajnost t-testa za nezavisne uzorke

	Levinov test homogenosti varijansi		t-test za jednakost srednjih vrednosti				
	F	p-nivo	t	df	p-nivo	Prosečna razlika	Std. greška razlike
Vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma	0,339	0,563	-1,132	42	0,264	-4,864	4,298
Vreme potrebno za konverziju kulture sputuma	2,256	0,140	-0,715	48	0,478	-2,396	3,349

Tabela 23. Aritmetičke sredine i standardne devijacije

	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=27)	Tuberkuloza sa loše regulisanim Dijabetes melitusom (n=23)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma	37,36 ± 13,47	42,23 ± 15,00
Vreme potrebno za konverziju kulture sputuma	46,78 ± 12,52	49,17 ± 10,90

Grafikon 13.



Koristeći Studentov t - test za nezavisne uzorke utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj dužini vremena potrebnog za direktnu konverziju sputuma i prosečnoj dužini vremena potrebnog za konverziju kulture sputuma između dve ispitivane grupe (tabela 22.).

Tabela 24. Relacije pripadnosti grupi i radiološke prezentacije bolesti

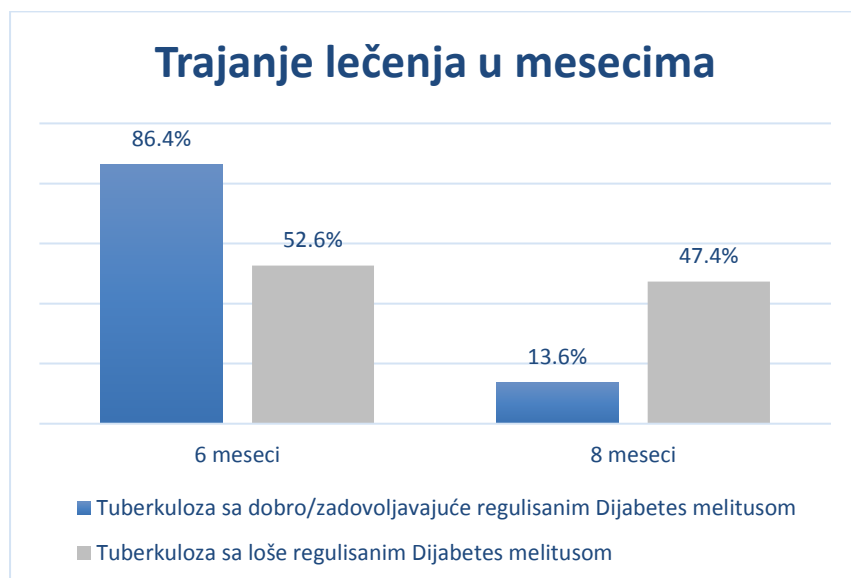
Parametar	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=27)		Tuberkuloza sa loše regulisanim Dijabetes melitusom (n=23)		χ^2	p
	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)		
Promene						
jednostrane	13 (48,1%)	7 (30,4%)	1,624	0,203		
obostrane	14 (51,9%)	16 (69,6%)				
Zahvaćenost režnjeva						
Samo gornji	10 (62,5%)	4 (20,0%)				
Samo srednji	2 (2,5%)	0 (2,5%)				
Gornji i srednji	4 (15,0%)	7 (30,0%)	8,181	0,147		
Donji i srednji	3 (2,5%)	1 (10,0%)				
Donji i gornji	0 (0,0%)	2 (5,0%)				
Sva tri	8 (17,5%)	9 (32,5%)				
Kaverna						
da	19 (70,4%)	20 (87,0%)	1,991	0,158		
ne	8 (29,6%)	3 (13,0%)				
Efuzija pleure						
da	1 (3,7%)	3 (13,0%)	1,472	0,225		
ne	26 (96,3%)	20 (87,0%)				

Kao što se vidi iz tabele 24. kada su u pitanju sve varijable koje se tiču radiološke prezentacije bolesti (jednostrane/obostrane promene, prisustvo kaverne, prisustvo efuzije pleure i zahvaćenosti režnjeva), nije utvrđena statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe. U obe grupe je najveći broj onih sa sa obostranim promenama, sa prisustvom kaverne i odsustvom efuzije pleure. Kada je u pitanju zahvaćenost režnjeva, može se uočiti da u grupi sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetes melitusom ima najveći broj onih kojima je zahvaćen samo gornji režanj, dok u grupi sa loše regulisanim dijabetes melitusom ima najviše onih kod kojih su zahvaćena sva tri režnja.

Tabela 25. Relacije pripadnosti grupi i dužine lečenja u mesecima

Parametar	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=22)	Tuberkuloza sa loše regulisanim Dijabetes melitusom (n=19)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Dužina lečenja u mesecima				
6 meseci	19 (86,4%)	10 (52,6%)	5,604	0,018
8 meseci	3 (13,6%)	9 (47,4%)		

Grafikon 14.



Kada je u pitanju varijabla trajanje terapije u mesecima, rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika između grupa po učestalosti dve kategorije dužine lečenja u mesecima (6 i 8 meseci). U grupi obolelih od tuberkuloze sa dobro i zadovoljavajuće regulisanim dijabetes melitusom značajno je veći broj bolesnika koji su lečeni 6 meseci u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze sa loše regulisanim dijabetes melitusom gde je gotovo podjednak broj bolesnika koji su lečeni 6 i 8 meseci (tabela 25).

Tabela 26. Relacije pripadnosti grupi i rezistencije na lekove

Parametar	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=27)		χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Rezistencija na lekove				
da	1 (3,7%)	2 (8,7%)	0,549	0,459
ne	26 (98,0%)	21 (91,3%)		

Tabela 27. Relacije pripadnosti grupi i neželjenih efekta lekova

Parametar	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=27)		χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Neželjeni efekti leka				
da	8 (29,6%)	5 (21,7%)	0,402	0,526
ne	19 (70,4%)	18 (78,3%)		

Tabele 26. i 27. pokazuju da se među ispitivanim grupama ne beleži statistički značajna razlika u učestalosti rezistencije na lekove i prisutva neželjenih efekta lekova. U obe grupe značajno je veći broj onih koji nisu imali rezistenciju na lekove kao i onih koji nisu imali neželjene efekte lekova.

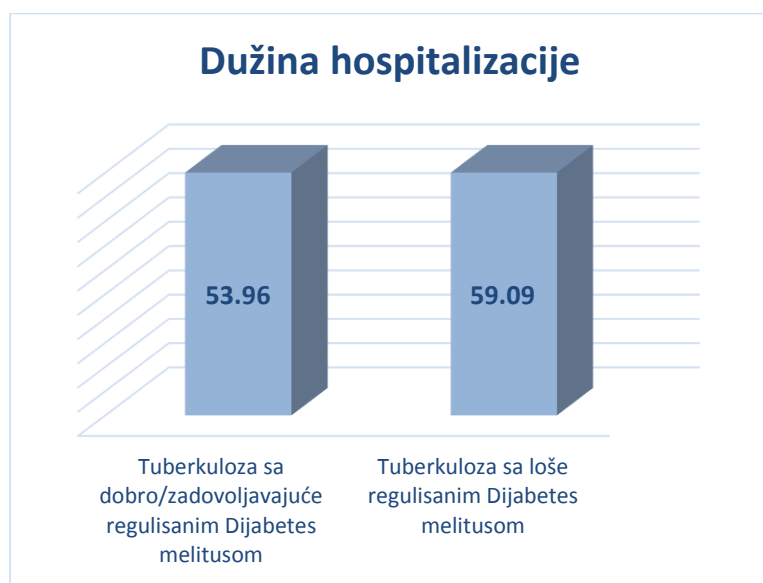
Tabela 28. Značajnost t-testa za nezavisne uzorke

	Levinov test homogenosti varijansi		t-test za jednakost srednjih vrednosti				
	F	p-nivo	t	df	p-nivo	Prosečna razlika	Std. greška razlike
Dužina hospitalizacije	0,001	0,976	-1,025	48	0,310	-5,124	4,999

Tabela 29. Aritmetičke sredine i standardne devijacije

	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=27)	Tuberkuloza sa loše regulisanim Dijabetes melitusom (n=23)
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Dužina hospitalizacije	53,96 \pm 17,54	59,09 \pm 17,70

Grafikon 15.

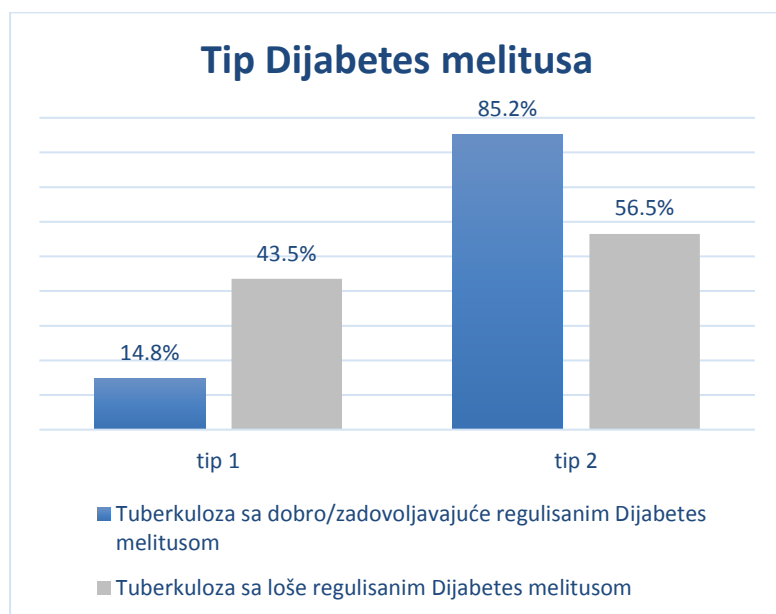


Koristeći Studentov t - test za nezavisne uzorke utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj dužini hospitalizacije između dve grupe obolelih (tabela 28).

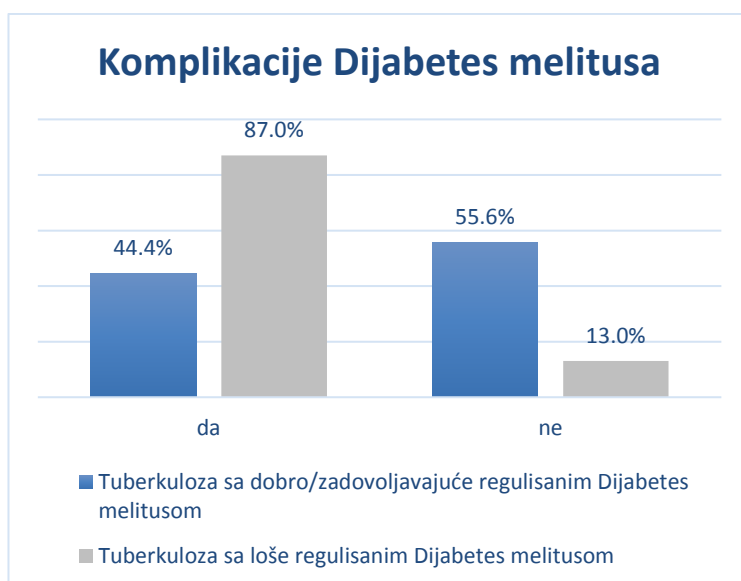
Tabela 30. Relacije pripadnosti grupi i različitih pokazatelja vezanih za bolest-Dijabetes melitus

Parametar	Tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim Dijabetes melitusom (n=27)	Tuberkuloza sa loše regulisanim Dijabetes melitusom (n=23)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Dijabetes melitus				
tip 1	4 (14,8%)	10 (43,5%)	5,062	0,024
tip 2	23 (85,2%)	13(56,5%)		
Trajanje Dijabetes melitusa				
do 5 godina	15 (55,6%)	7 (30,4%)	4,619	0,202
od 6 do 10 godina	9 (33,3%)	9 (39,1%)		
od 11 do 20 godina	3 (11,1%)	6 (26,1%)		
preko 20 godina	0 (0,0%)	1 (4,3%)		
Komplikacije Dijabetes melitusa				
da	12 (44,4%)	20 (87,0%)	9,742	0,002
ne	15 (55,6%)	3 (13,0%)		

Grafikon 16.



Grafikon 17.



Pregledom tabele 30. može se uočiti postojanje statistički značajne razlike između dve grupe obolelih-tuberkuloza sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetes melitusom i tuberkuloza sa loše regulisanim dijabetes melitusom, u učestalosti tipa dijabetes melitusa. Dok se u grupi sa dobro regulisanim dijabetesom nalazi veći broj onih koji imaju tip 2 bolesti, u grupi sa loše regulisanim dijabetesom približno je isti broj onih koji imaju i jedan i drugi tip bolesti. Grupe se statistički značano razlikuju i u varijabli komplikacije dijabetes melitusa, pri čemu grupa sa loše regulisanim dijabetes melitusom ima značajno veći broj komplikacija.

5.5 Poređenje podgrupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću, tip 1 i obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću, tip 2

Kako bi se ispitala povezanost pripadnosti jednoj od dve grupe obolelih-grupa sa tuberkulozom koja ima dijabetes melitus tip 1 i grupa sa tuberkulozom koja ima dijabetes melitus tip 2 sa pokazateljima vezanim za bolest i terapiju, primenjen je niz χ^2 testova za nezavisne uzorke. Rezultati su prikazani u tabelama koje slede.

Tabela 31. Relacije pripadnosti grupi i kategorije bolesti

Parametar	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1 (n=14)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2 (n=36)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Kategorija bolesti				
prva	10 (71,4%)	26 (72,2%)	0,287	0,866
druga	3 (21,4%)	6 (16,7%)		
treća	1 (7,1%)	4 (11,1%)		

Tabela 32. Relacije pripadnosti grupi i simptoma

Parametar	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1 (n=14)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2 (n=36)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Simptomi				
da	13 (92,9%)	36 (100,0%)	2,624	0,105
ne	1 (7,1%)	0 (0,0%)		

Kao što se vidi iz tabela 31. i 32., kada su u pitanju varijable koje se tiču kategorije bolesti i prisustva simptoma, nije utvrđena statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe. U obe grupe je najveći broj onih sa I kategorijom bolesti i sa prisutnim simptomima bolesti.

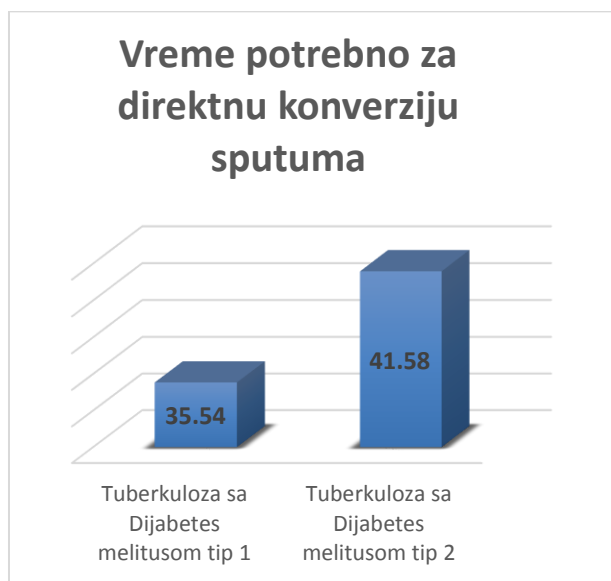
Tabela 33. Relacije pripadnosti grupi i direktno pozitivnog nalaza

Parametar	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1(n=14)		Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2 (n=36)		χ^2	p
	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)		
Direktno pozitivan						
	da	13 (92,9%)	31 (86,1%)		0,434	0,510
	ne	1 (7,1%)	5 (13,9%)			

Tabela 34. Značajnost Man-Vitnijevoq u testa

	Grupa	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
Vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1	19,81	166,5	-,903	,367
	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2	23,63			
Vreme potrebno za konverziju kulture sputuma	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1	23,14	219,0	-,714	,475
	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2	26,42			

Grafikon 18.



Analizom učestalosti prisustva naspram odsustva direktno pozitivnog nalaza sputuma među ispitivanim grupama obolelih nije pronađena statistički značajna razlika između grupe obolelih od tuberkuloze sa dijabetes melitusom tip 1 i grupe obolelih od tuberkuloze sa dijabetes melitusom tip 2. U obe grupe je više onih sa direktno pozitivnim nalazom (tabela 33).

Koristeći Man-Vitnijev U test za nezavisne uzorke utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj dužini vremena potrebnog za direktnu konverziju sputuma i

prosečnoj dužini vremena potrebnog za konverziju kulture sputuma između dve ispitivane grupe (tabela 34).

Tabela 35. Relacije pripadnosti grupi i radiološke prezentacije bolesti

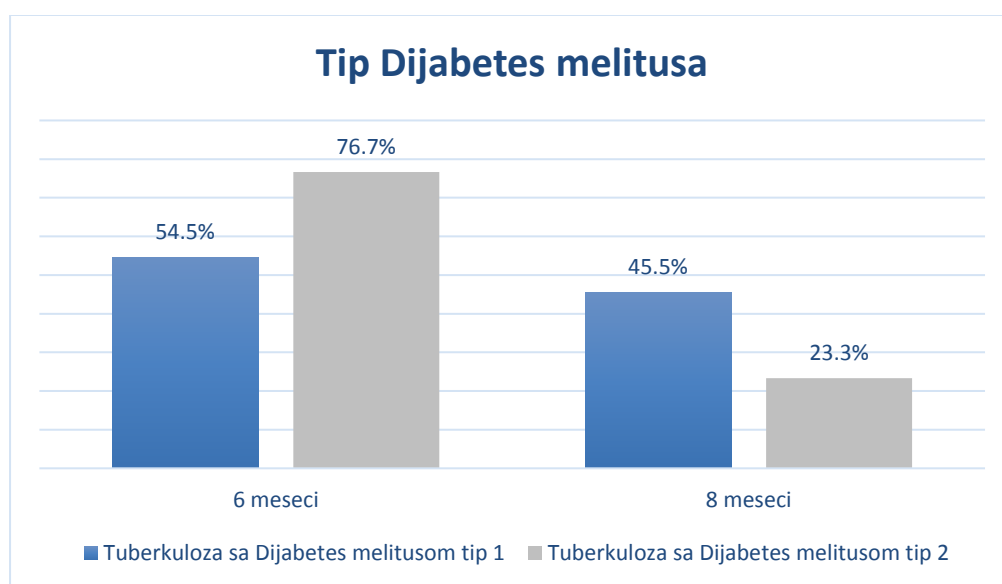
Parametar	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1 (n=14)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2 (n=36)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Promene				
jednostrane	3 (21,4%)	17 (47,2%)	2,794	0,095
obostrane	11 (78,6%)	19 (52,8%)		
Zahvaćenost režnjeva				
Samo gornji	2 (14,3%)	12 (33,3%)	3,923	0,561
Samo srednji	0 (0,0%)	2 (5,6%)		
Gornji i srednji	4 (28,6%)	7 (19,4%)		
Donji i srednji	2 (14,3%)	2 (5,6%)		
Donji i gornji	1 (7,1%)	1 (2,8%)		
Sva tri	5 (35,7%)	12 (33,3%)		
Kaverna				
da	12 (85,7%)	27 (75,0%)	0,674	0,412
ne	2 (14,3%)	9 (25,0%)		
Efuzija pleure				
da	2 (14,3%)	2 (5,6%)	1,044	0,307
ne	12 (85,7%)	34 (94,4%)		

Kao što se vidi iz tabele 35. kada je u pitanju radiološka prezentacija bolesti (jednostrane/obostrane promene, prisustvo kaverne, prisustvo efuzije pleure i zahvaćenost režnjeva), nije utvrđena statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe. U obe grupe je najveći broj onih sa obostranim promenama, sa prisustvom kaverne i odsustvom efuzije pleure. Kada je u pitanju zahvaćenost režnjeva, može se uočiti da u grupi sa dijabetes melitusom tip 1 ima najveći broj onih kojima su zahvaćena sva tri režnja i gornji i srednji režanj, dok u grupi sa dijabetes melitusom tip 2 ima najviše onih kod kojih je zahvaćen samo gornji režanj ili sva tri režnja.

Tabela 36. Relacije pripadnosti grupi i dužine lečenja u mesecima

Parametar	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1 (n=11)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2 (n=30)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Dužina lečenja u mesecima				
6 meseci	6 (54,5%)	23 (76,7%)	1,903	0,168
8 meseci	5 (45,5%)	7 (23,3%)		

Grafikon 19.



Kao što se vidi iz tabele 36., kada je u pitanju varijabla dužina lečenja u mesecima, ne beleži se statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe po učestalosti dve kategorije dužine lečenja u mesecima (6 i 8 meseci).

Tabela 37. Relacije pripadnosti grupi i rezistencije na lekove

Parametar	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1 (n=14)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2 (n=36)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Rezistencija na lekove				
da	1 (7,1%)	2 (5,6%)	0,045	0,832
ne	13 (92,9%)	34 (94,4%)		

Tabela 38. Relacije pripadnosti grupi i neželjenih efekta lekova

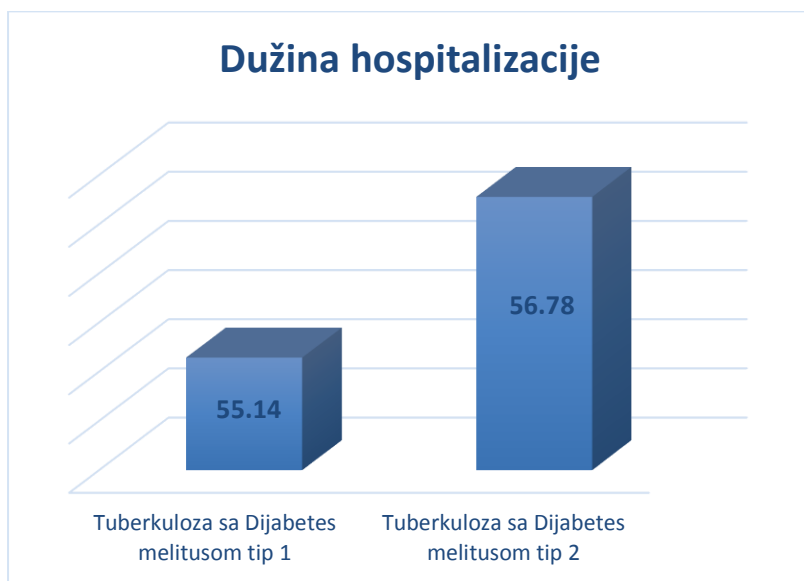
Parametar	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1 (n=14)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2 (n=36)	χ^2	p	
	broj (%)	broj (%)			
Neželjeni efekti leka	da	3 (21,4%)	10 (27,8%)	0,211	0,646
	ne	11 (78,6%)	26 (72,2%)		

Među ispitivanim grupama se ne beleži statistički značana razlika u učestalosti prisutva rezistencije na lekove i neželjenih efekta lekova. U obe grupe značajno je veći broj onih koji nisu imali rezistenciju na lekove, kao i onih koji nisu imali neželjene efekte lekova (tabele 37. i 38.).

Tabela 39. Značajnost Man-Vitnijevog U testa

	Grupa	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
Dužina hospitalizacije	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1	25,11	246,5	-0,119	0,905
	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2	25,65			

Grafikon 20.



Koristeći Man-Vitnijev U test za nezavisne uzorke utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj dužini hospitalizacije između dve ispitivane grupe (tabela 39.).

Tabela 40. Relacije pripadnosti grupi i različitih pokazatelja vezanih za bolest-Dijabetes melitus

Parametar	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 1 (n=14)	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom tip 2 (n=36)	χ^2	p
	broj (%)	broj (%)		
Trajanje Dijabetes melitusa				
do 5 godina	4 (28,6%)	18 (50,0%)	2,626	0,453
od 6 do 10 godina	7 (50,0%)	11 (30,6%)		
od 11 do 20 godina	3 (21,6%)	6 (16,7%)		
preko 20 godina	0 (0,0%)	1 (2,8%)		
Komplikacije Dijabetes melitusa				
da	8 (57,1%)	24 (66,7%)	0,397	0,529
ne	6 (42,9%)	12 (33,3%)		

Pregledom tabele 40., može se uočiti da ne postoje statistički značajne razlike između dve grupe obolelih u učestalosti različite dužine trajanja dijabetes melitusa, kao i broju komplikacija pomenute bolesti.

5.6 Karakteristike grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću u odnosu na parametre vezane za šećernu bolest

Tabela 41. Karakteristike grupe obolelih od Tuberkuloze sa pridruženim Dijabetes melitusom

Parametar	Tuberkuloza sa Dijabetes melitusom (n=50)	
	broj (%)	
Tip Dijabetes melitusa	Tip 1	14 (28,0%)
	Tip 2	36 (72,0%)
Dužina trajanja	do 5 godina	22 (44,0%)
	6-10 godina	18 (36,0%)
	11-20 godina	9 (18,0%)
	preko 20 godina	1 (2,0%)
Metabolička regulisanost	dobra/zadovoljavajuća	27 (54%)
	loša	23 (46,0%)
Komplikacija	da	32 (64,0%)
	ne	18 (36,0%)

Oboleli od tuberkuloze sa pridruženim dijabetes melitusom u ovom istraživanju češće su imali tip 2 bolesti. Najveći procenat njih ima šećernu bolest čija dužina trajanja iznosi do 5 godina, a zatim slede oni čija šećerna bolest traje od 6-10 godina. Kada je u pitanju metabolička regulisanost 54% bolesnika ima dobro/zadovoljavajuće regulisanu, a 44% loše regulisanu šećernu bolest. Veći broj dijabetičara imao je hronične komplikacije bolesti (tabela 41.).

6. DISKUSIJA

Prema podacima SZO, tri od deset smrti u svetu nastaju usled hroničnih nezaraznih bolesti, što čini 51% izgubljenih godina života (130). Tokom poslednjih nekoliko decenija status šećerne bolesti kao hronične nezarazne bolesti se promenio (112). Ona je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svetu, sa visokom trenutnom i još većom projektovanom prevalencijom (84). Porast obolevanja od dijabetesa je dostigao epidemijske razmere upravo u zemljama sa velikim brojem obolelih od tuberkuloze (27). Rezultat je sve češće javljanje tuberkuloze i dijabetesa istovremeno, što značajno povećava incidenciju tuberkuloze (125). Oba tipa dijabetesa povećavaju rizik obolevanja od tuberkuloze, ali dominira tip 2 dijabetesa s obzirom na to da čini 90% svih slučajeva obolelih (18).

U ovoj studiji znatno veći broj bolesnika je imalo tip 2 dijabetesa (72,0%) u odnosu na tip 1 dijabetesa (28,0%). Kod najvećeg broja bolesnika dijabetes je trajao do 5 godina (44,0%) i 6-10 godina (36,0%). Među dijabetičarima je bilo 46% onih sa loše regulisanim dijabetesom i 54% sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom. Komplikacije dijabetesa su bile prisutne kod 64,0% bolesnika. Svi bolesnici su imali hronične komplikacije, od toga je 30 bolesnika imalo makroangiopatiju, a 4 bolesnika mikroangiopatiju. Najveći broj dijabetičara sa tipom 1 bolesti je bio u grupi sa trajanjem dijabetesa 6-10 godina (50,0%), dok je najveći broj dijabetičara sa tipom 2 bolesti bio u grupi sa trajanjem dijabetesa do 5 godina (50,0%). Dijabetičari sa tipom 1 bolesti su imali komplikacije u 57,0% slučajeva, dok su dijabetičari sa tipom 2 bolesti imali komplikacije u 66,7% slučajeva. U grupi sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom bilo je statistički značajno veći broj bolesnika sa dijabetesom tipa 2 (85,2%), dok je u grupi sa loše regulisanim dijabetesom bio sličan broj dijabetičara sa tipom 1 (43,5%) i tipom 2 bolesti (56,5%). U grupi dijabetičara sa loše regulisanom bolesti bilo je značajno više komplikacija (87,0%) u odnosu na grupu sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom (44,4%). U grupi dijabetičara sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom bilo je najviše bolesnika koji pripadaju grupi sa trajanjem dijabetesa do 5 godina (55,6%), dok je u grupi dijabetičara sa loše regulisanom bolesti bilo najviše bolesnika koji pripadaju grupi sa trajanjem dijabetesa 6-10 godina (39,1%).

U ovoj studiji dokazano je da je grupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom starija od grupe obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa i da je u grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom veća zastupljenost muškog pola u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa. U grupi obolelih od tuberkuloze sa dijabetesom prosečna starost obolelih bila je 61,48 godina, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze prosečna starost bila 50,50 godina. U grupi bolesnika obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom procentualno više ispitanika se nalazio u starosnim kategorijama preko 50 godina, dok se u grupi obolelih od tuberkuloze značajan broj bolesnika nalazio u starosnim kategorijama ispod 50 godina. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom učešće muškog pola je 68%, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze bez

pridruženog dijabetesa procenat muškog pola bio 54%. Rezultati koji se odnose na starosnu strukturu mogu se objasniti činjenicom da od tipa 2 dijabetesa, koji je dominantan među ispitanicima, obolevaju uglavnom starije osobe. Dobijeni rezultati su slični rezultatima većine drugih autora.

U studiji koju je sproveo Hanchate i saradnici prosečna starost dijabetičara obolelih od tuberkuloze bila je 51,7 godina, a starost obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa bila je 48,2 godine. U obe grupe odnos muškog i ženskog pola je bio 5:1 (1). U studiji Singla-e i saradnika grupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom bila je signifikantno starija od kontrolne grupe. Odnos muškog i ženskog pola bio je skoro dva puta veći kod grupe bolesnika obolelih od tuberkuloze i dijabetesa u odnosu na kontrolnu grupu (131). U studiji Yurteri-a i saradnika 38% muškaraca dijabetičara obolelih od tuberkuloze bilo je starije od 50 godina, a 42,5% žena starije od 60 godina, dok je 44% muškaraca i 58% žena sa tuberkulozom bez pridruženog dijabetesa bilo ispod 30 godina starosti (132). U studiji Alavi-a i saradnika prosečna starost u grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom bila je 56,6 godina, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa iznosila 44,8 godina. Obe grupe su imale nešto veći procenat muškog pola u odnosu na ženski pol, ali ta razlika nije bila signifikantna (133). Bagei i saradnici su u studiji sprovedenoj u Teheranu dokazali da je prosečna starost dijabetičara obolelih od tuberkuloze neznatno veća od bolesnika obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa (85). Slične rezultate je dobio i Ezung sa saradnicima (134).

U ovoj studiji nije dokazana statistički značajna razlika u kliničkom ispoljavanju tuberkuloze kod dve grupe ispitanika. U obe grupe je zastupljen znatno veći broj bolesnika koji ispoljavaju opštu i respiratornu simptomatologiju. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom bio je samo 1, a u grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa tri asimptomatska slučaja bolesti. Poređenjem podgrupa dijabetičara sa dobro/zadovoljavajuće i loše regulisanim dijabetesom nije nađena statistički značajna razlika između ispitanika u odnosu na kliničko ispoljavanje tuberkuloze. Takođe nije nađena statistički značajna razlika između ispitanika u podgrupi sa tipom 1 i tipom 2 bolesti. Procentualna zastupljenost pojedinačnih simptoma u ovoj studiji nije računata.

Rezultati studija raznih autora se međusobno razlikuju u pogledu uticaja dijabetesa na ispoljavanje kliničke slike tuberkuloze. U studiji Tok-a i saradnika dokazano je da se kliničko ispoljavanje tuberkuloze ne razlikuje kod bolesnika sa i bez dijabetesa (135). Slični su i rezultati studija Amin-a i saradnika i Jabbar-a i saradnika (14,136). U studiji Alisjahbana i saradnika dokazano je da bolesnici oboleli od dijabetesa ne ispoljavaju težu simptomatologiju tuberkuloze u odnosu na grupu bolesnika koji nemaju dijabetes (137). Zaključak studije koja je sprovedena u Južnoj Koreji je da nema razlike u kliničkom i radiološkom ispoljavanju tuberkuloze kod bolesnika bez i sa pridruženim dijabetesom, nezavisno od metaboličke regulisanosti šećerne bolesti (138). U studiji Baghaei-a i saradnika zaključeno je da nema signifikantne razlike u ispoljavanju simptoma tuberkuloze između dijabetičara i nedijabetičara sa izuzetkom hemoptizija koje su se javljale signifikantno češće kod dijabetičara, dok su

dispnea i gubitak apetita bili češći kod nedijabetičara (85). U studiji Leal i saradnika dokazano je da je trajanje febrilnosti kod grupe bolesnika sa dijabetesom sigifikantno duže u odnosu na grupu bolesnika bez dijabetesa, dok je dužina trajanja kašlja komparabilna u obe grupe. Duže trajanje febrilnosti objašnjeno je prisustvom veće bacilarnosti i masivnijih promena uključujući i kaverne, zbog čega se kod dijabetičara tokom dužeg vremena oslobađaju endogeni pirogeni. Prema podacima iz literature febrilnost u sklopu tuberkuloze se tri puta češće javlja kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare (115).

Oboleli od plućne tuberkuloze sa direktno pozitivnim sputumom predstavljaju najznačajniji izvor tuberkulozne infekcije. Zbog toga je najbolji način da se spreči transmisija bolesti otkrivanje i lečenje ovih bolesnika. Najbolji način da se utvrdi da oboleli od plućne tuberkuloze nije više zarazan je potvrda putem konverzije kultura sputuma na MT, međutim za potvrdu direktnom mikroskopijom je potrebno kraće vreme, iako je metoda manje senzitivna od potvrde kulturom. Smatra se da je direktna konverzija sputuma postignuta ukoliko je novooboleli direktno pozitivan bolesnik postao direktno negativan nakon određenog vremena terapije antituberkuloticima, što se potvrđuje u najmanje dva uzastopna sputuma. Među faktorima koji utiču na vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma su dijabetes, bacilarnost sputuma, prisustvo kaverne, starije životno doba, terapijski režimi sa manje od četiri antituberkulotika, terapijski režimi bez rifampicina. Smatra se da 80% do 90% bolesnika postiže direktnu konverziju sputuma po završetku drugog- trećeg meseca terapije (23,24).

U ovoj studiji dokazana je statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika u odnosu na bakteriološki status tuberkuloze: nalaz direktne mikroskopije sputuma, vremena potrebnog za direktnu konverziju sputuma i vremena potrebnog za konverziju kultura sputuma na MT. Oboleli od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom imali su u 77% slučajeva pozitivan nalaz direktne mikroskopije sputuma, dok je kod nedijabetičara pozitivan nalaz bio u 44% slučajeva. Podgrupe dijabetičara sa dobro/zadovoljavajuće i loše regulisanim dijabetesom nisu se statistički značajno razlikovale u pogledu prisustva pozitivnog nalaza direktne mikroskopije sputuma, ali su dijabetičari sa loše regulisanom bolešću imali nešto veći broj direktno pozitivnih bolesnika u odnosu na dijabetičare sa dobro/zadovoljavajuće regulisanom bolešću (95,7% naspram 81,5%). Podgrupe dijabetičara sa tipom 1 i tipom 2 bolesti nisu se međusobno statistički značajno razlikovale u pogledu nalaza pozitivne direktne mikroskopije sputuma, ali su bolesnici sa tipom 1 dijabetesa imali nešto više direktno pozitivnih sputuma u odnosu na dijabetičare sa tipom 2 bolesti (92,9% naspram 86,1%). Grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom trebalo je prosečno 39,8 dana za direktnu konverziju sputuma, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze bez dijabetesa, iznosilo 21,83 dana. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom prosečan broj dana potreban za konverziju kultura sputuma na MT iznosio je 47,88, dok je u kontrolnoj grupi iznosio 34,58. Poređenjem dijabetičara sa dobro i zadovoljavajuće regulisanom bolešću i dijabetičara sa loše regulisanom bolešću nije dobijena statistički značajna razlika u vremenu potrebnom za direktnu konverziju sputuma i vremenu potrebnom za konverziju kultura sputuma na MT, ali se zato grupa obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa statistički značajno razlikuje od obe

podgrupe dijabetičara. Dijabetičarima sa dobro i zadovoljavajuće regulisanom bolešću trebalo je prosečno 37,36 dana za direktnu konverziju sputuma, dok je grupi dijabetičara sa loše regulisanom bolešću trebalo 42,23 dana. Dijabetičarima sa dobro i zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom trebalo je prosečno 46,78 dana za konverziju kultura sputuma na MT, dok je dijabetičarima sa loše regulisanom bolešću trebalo prosečno 49,17 dana. Poređenjem podgrupa dijabetičara sa tipom 1 i 2 bolesti u odnosu na vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma i konverziju kultura sputuma nije nađena statistički značajna razlika. Dijabetičarima sa tipom 1 bolesti trebalo je prosečno 35,54 dana, a dijabetičarima sa tipom 2 bolesti 41,58 dana za direktnu konverziju sputuma. Dijabetičarima sa tipom 1 bolesti je trebalo prosečno 45,57 dana, a dijabetičarima sa tipom 2 bolesti 48,78 dana za konverziju kultura sputuma na MT.

Rezultati do sada sprovedenih studija se međusobno razlikuju, a rezultat ove studije je u skladu sa zaključkom drugih studija u kojima je pokazan značajan uticaj dijabetesa na bakteriološki status tuberkuloze. U studiji koju su proveli Singla i saradnici dokazano je da je dijabetes nezavisni riziko faktor za povišenu bacilarnost sputuma pregledanog direktnom mikroskopijom. Imunološka supresija je spomenuta kao mogući uzrok povišene bacilarnosti. Na kraju drugog meseca lečenja dijabetičari su imali nešto manji uspeh u postizanju direktne konverzije sputuma na MT u odnosu na nedijabetičare (131). U studijama Hanchate i saradnika i Kumar-a i saradnika takođe je potvrđeno prisustvo povišene bacilarnosti sputuma (1,121). U studiji Shital-a i saradnika signifikantno veći broj dijabetičara je imao pozitivan nalaz direktne mikroskopije sputuma u odnosu na grupu nedijabetičara (69,5% nasuprot 55,49%) (98). U studiji koju je sproveo Yuteri i saradnici grupa dijabetičara je imala veću učestalost pozitivnog nalaza sputuma pregledanog direktnom mikroskopijom, dok je grupa nedijabetičara imala signifikantno veći broj postignutih direktnih konverzija sputuma na kraju inicijalne faze lečenja (132). Nasuprot prethodnoj studiji, Bacakoglu je dokazao da je u grupi dijabetičara bilo manje ispitanika sa direktno pozitivnim sputumom u odnosu na grupu nedijabetičara, dok nije postojala statistički značajna razlika u vremenu potrebnom za negativizaciju kultura sputuma na MT (139). Rezultati studije Shariff i saradnika pokazali su da dijabetičari imaju tri puta veći rizik da ne postignu direktnu konverziju sputuma na kraju inicijalne faze lečenja u odnosu na nedijabetičare (130). Rezultati ove studije su slični rezultatima studija sprovedenih u Indoneziji, Kini, Saudijskoj Arabiji i Indiji u kojima je potvrđeno da dijabetes ima značajan uticaj na direktnu konverziju sputuma na kraju drugog meseca lečenja (140,137,141,142). Bashar i saradnici su pokušali da objasne negativan uticaj dijabetesa na direktnu konverziju sputuma činjenicom da dijabetičari imaju izvestan stepen poremećene apsorpcije lekova i bez klinički manifestne gastropareze, kao i uticajem dijabetesa na funkciju makrofaga i CD4+ limfocita (143). Nigam i saradnici su u svojoj studiji zaključili da je prosečno vreme potrebno za direktnu konverziju sputuma na MT bilo duže kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare. Više vremena je bilo potrebno za konverziju sputuma bolesnika sa tipom 1 dijabetesa u odnosu na tip 2 dijabetesa. Bolesnicima na terapiji sa oralnim hipoglikemicima je takođe bilo potrebno duže vremena za konverziju sputuma nego bolesnicima na insulinskoj terapiji (144). U studiji Prasad-a i saradnika dokazano je da

dijabetes nema uticaja na brzinu direktne konverzije sputuma na MT, i dijabetičarima i nedijabetičarima je bilo potrebno slično vreme za postizanje direktne konverzije sputuma (145). Nasuprot prethodnim studijama, u studiji Hatim-a i saradnika grupa nedijabetičara je imala signifikantno veći broj direktno pozitivnih sputuma na kraju inicijalne faze lečenja u odnosu na nedijabetičare (30% nasuprot 13,3%) (117). U studiji Dooly i saradnika dijabetičarima je bilo potrebno duže vreme za konverziju kultura sputuma na MT, ali na kraju inicijalne faze lečenja nije bilo značajne razlike u postignutoj konverziji kultura između dijabetičara i nedijabetičara (146). U studiji sprovedenoj u Teksasu dokazano je da je vreme potrebno za konverziju kultura sputuma kod dijabetičara bilo signifikantno duže za pet dana (147). Studija sprovedena u Indoneziji pokazala je da na kraju inicijalne faze lečenja nije bilo značajne razlike u broju postignutih konverzija sputuma između dijabetičara i nedijabetičara, ali na kraju šestog meseca lečenja postojala je statistički značajna razlika: 22,2% dijabetičara i 9,6% nedijabetičara imala je pozitivne kulture (137). Boyilla i saradnici dokazali su na da je kraju šestog meseca lečenja signifikantno veći broj dijabetičara imao pozitivne kulture sputuma u odnosu na nedijabetičare (16,7% naspram 1,1%) (112). Tamura i saradnici su u svojoj studiji zaključili da dijabetičari sa HbA1c većim od 9% imaju veći broj direktno pozitivnih sputuma i duže vreme potrebno za konverziju kultura sputuma u odnosu na dijabetičare sa HbA1c ispod 9% (107). Ocegura i saradnici su u svojoj studiji dokazali da nema signifikantne razlike između dijabetičara i nedijabetičara u vremenu potrebnom za direktnu konverziju sputuma i kultura sputuma na MT uključujući i slučajeve sa lošom metaboličkom kontrolom bolesti i slučajeve sa MDR-TB (148). Rekha i saradnici su u svojoj studiji pored dijabetičara ispitivanjem obuhvatili i HIV pozitivne ispitanike i dokazali da ne postoji signifikantno značajna razlika u vremenu potrebnom za direktnu konverziju sputuma i kultura sputuma na MT u sve tri grupe (149).

Najčešći oblik plućne tuberkuloze kod odraslih osoba je postprimarna tuberkuloza, koja najčešće ima tipičnu radiološku lokalizaciju u apikalnim i posteriornim segmentima gornjih režnjeva i u gornjem segmentu donjih režnjeva. Primarna tuberkuloza se najčešće javlja u srednjem režnju, donjim režnjevima i prednjem segmentu gornjeg režnja (124). Yurteri u svojoj studiji navodi da su Sosman i Steidl 1927. godine primetili da se tuberkuloza kod dijabetičara najčešće javlja u donjim plućnim poljima i nazvali su ovu radiološku lokalizaciju tuberkuloze - tuberkulozom donjeg plućnog polja (132). Ovaj naziv se odnosi na zahvaćenost srednjeg režnja, lingule i donjeg režnja. Perez-Guzman i saradnici su češće javljanje lezija u donjim plućnim poljima objasnili poremećajem V/Q odnosa u donjim partijama pluća kod dijabetičara i starijih ljudi, zbog čega dolazi do povišenog PO₂ u tom delu pluća. M. tuberclosis je izrazito aeroban mikroorganizam i ovakvi uslovi pogoduju njegovom preživljavanju i razmnožavanju. Dijabetičari ispoljavaju izvesne razlike i u radiološkom izgledu lezija u odnosu na osobe koje nemaju dijabetes. Najčešće se opisuje nesegmentalna distribucija promena, multiple kaverne, multilobarna zahvaćenost i zahvaćenost donjeg lobusa (124, 132, 150).

Kada se posmatra radiološka prezentacija bolesti, u ovoj studiji dokazana je statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika u pogledu prisustva kaverne i lokalizaciji

promena. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom signifikantno je veći broj bolesnika sa zahvaćenošću sva tri reznja, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa signifikantno najveći broj bolesnika kod kojih je zahvaćen samo gornji reznj. Kada je u pitanju učestalost nalaza kaverne u grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom je bio signifikantno veći broj bolesnika sa prisutnom kavernom (78%) u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa (52%). U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom veći je broj bolesnika sa obostranim promenama u odnosu na grupu bolesnika sa tuberkulozom bez pridruženog dijabetesa kod kojih je nešto veći broj bolesnika sa jednostranim promenama, ali dobijeni rezultati nisu statistički značajni. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom četiri bolesnika su imala efuziju pleure, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa bilo 2 bolesnika sa efuzijom pleure, razlika nije statistički značajna. Poređenjem dijabetičara sa dobro/zadovoljavajuće i loše regulisanim dijabetesom nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na sve četiri analizirane varijable. Primećeno je da se u podgrupi dijabetičara sa loše regulisanim dijabetesom nalazi nešto veći procenat bolesnika sa kavernom u odnosu na podgrupu sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom (87% naspram 70,4%). U podgrupi sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim diabetesom najveći je broj bolesnika kojima je zahvaćen samo gornji reznj (62,5%), dok je u pogrupi sa loše regulisanim dijabetesom najviše onih kod kojih su zahvaćena sva tri reznja (32,5%). Poređenjem dijabetičara sa tipom 1 i tipom 2 bolesti takođe nisu nađene statistički značajne razlike između ispitanika u odnosu na sve četiri analizirane varijable. Primećeno je da se u podgrupi dijabetičara sa tipom 1 šećerne bolesti nalazi nešto veći broj bolesnika sa prisutnom kavernom u odnosu na podgrupu sa tipom 2 dijabetesa (85,7% naspram 75%). U podgrupi dijabetičara sa tipom 1 bolesti najveći je broj onih kojima su zahvaćena sva tri reznja (35,7%) i gornji i srednji reznj (28,6%), dok je u grupi diabetičara sa tipom 2 bolesti najveći broj onih kod kojih je zahvaćen samo gornji reznj (33,3%) ili sva tri reznja (33,3%).

Rezultati ove studije su slični rezultatima većeg broja autora, ali rezultati pojedinih studija pokazuju da dijabetes nema značajan uticaj na radiološku prezentaciju tuberkuloze. Khanna i saradnici su u svojoj studiji utvrdili da dijabetičari oboleli od tuberkuloze imaju ekstenzivnije plućne promene u poređenju sa nedijabetičarima (151). U studiji Wu-a i saradnika dokazano je da se kod dijabetičara obolelih od tuberkuloze signifikantno češće javljaju multiple kavitacije, nesegmentna distribucija lezija i istovremena zahvaćenost više reznjeva. U studiji je utvrđeno prisustvo kaverni kod 50% dijabetičara i 31,7% nedijabetičara na početku lečenja, a nalaz kaverne je perzistirao nakon završetka šestog meseca terapije kod 36,7% dijabetičara i 7,3% nedijabetičara, što je statistički značajna razlika. Na kraju terapijskog režima utvrđeno je da su se plućne promene kod dijabetičara signifikantno sporije povlačile nego kod nedijabetičara (124). U studiji Chiang-a i saradnika potvrđeno je da starost i pol bolesnika imaju veze sa radiološkom prezentacijom plućne tuberkuloze. Muški pol je signifikantno više udružen sa ekstenzivnim promenama i kavernama u poređenju sa ženskim polom. Stariji bolesnici imaju manju sklonost za formiranje kaverni, dok je kod njih veća učestalost lokalizacije promena u donjem reznju u poređenju sa mlađim bolesnicima. Bolesnici oboleli od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom su imali visok procenat javljanja promena u donjem reznju u poređenju sa nedijabetičarima. Lokalizacija u donjem reznju je više bila zastupljena kod mlađih bolesnika. Primećena je korelacija između prisustva promena u donjem reznju i metaboličke kontrole šećerne bolesti. Dijabetičari sa HbA1c manjim od 7% nisu imali povišenu frekvenciju javljanja promena u donjem reznju (152). U studiji Perez-

Guzmana i saradnika dokazana je veća učestalost kaverni i promena u donjem režnju kod dijabetičara u poređenju sa nedijabetičarima. Učestalost kaverni među dijabetičarima je opadala sa većom starošću bolesnika, dok je učestalost javljanja promena u donjem režnju rasla sa većom starošću bolesnika (150). Bacakoglu i saradnici su u svojoj studiji dokazali da je lokalizacija promena u donjem plućnom polju bila signifikantno povišena samo kod dijabetičara preko 40 godina starosti. Frekvencija javljanja kaverni je bila slična u obe grupe, ali je signifikantno veći broj dijabetičara sa tipom 1 bolesti imao kavernu u poređenju sa nedijabetičarima (139). Jabbar i saradnici su u svojoj studiji dokazali da je kod dijabetičara najčešće javljaju promene u donjem plućnom polju, dok su promene u gornjem i srednjem polju javljaju ređe. Obostrane promene su bile prisutne u 50%, a efuzija pleure u trećini dijabetičara. Kavitacije su bile prisutne samo u 26% dijabetičara (136). Baghaei i saradnici su u svojoj studiji dokazali da ne postoji signifikantno značajna razlika u radiološkoj prezentaciji tuberkuloze između obolelih od tuberkuloze sa dijabetesom i bez dijabetesa. Čak 73,9% dijabetičara je imalo tipičnu radiološku prezentaciju sa zahvaćenošću gornjeg režnja. Jedino je kod dijabetičara bilo statistički značajno više kaverni u poređenju sa nedijabetičarima (60% naspram 34,8%) (85). U studiji Nissapatorn-a i saradnika takođe je utvrđeno da nema statistički značajne razlike u radiološkoj prezentaciji tuberkuloze između dijabetičara i nedijabetičara. Obe grupe su imale dominantno zahvaćene gornje režnjeve (8).

Zadovoljavajuća glikoregulacija je preduslov za efikasnost terapijskog režima tuberkuloze. Optimalna glikoregulacija bi trebala da dovede do sličnog odgovora na terapiju antituberkuloticima kao kod bolesnika koji nemaju dijabetes. I pored toga postoje autori koji sugerišu produženje terapijskog režima kod dijabetičara na devet ili čak dvanaest meseci (95).

U ovoj studiji nije dokazano prisustvo statistički značajne razlike između dve grupe u dužini trajanja terapijskog režima. U obe grupe značajno veći broj ispitanika bio je lečen 6 meseci. Poređenjem tri podgrupe bolesnika (oboleli od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa, oboleli od tuberkuloze sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom i oboleli od tuberkuloze sa loše regulisanim dijabetesom) dokazana je statistički značajna razlika u dužini lečenja između obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa i grupe sa pridruženim zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom gde je najveći broj ispitanika bio lečen 6 meseci (84%) naspram grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženim loše regulisanim dijabetesom, gde je gotovo podjednak broj ispitanika bio lečen 6 i 8 meseci (52,6%-6 meseci, 47,4%-8 meseci). Poređenjem podgrupa dijabetičara obolelih od tuberkuloze sa dobro/zadovoljavajuće i loše regulisanim dijabetesom dokazano je postojanje statistički značajne razlike između dijabetičara sa dobro/zadovoljavajuće regulisanom bolešću gde je najveći broj ispitanika lečen 6 meseci (86,4% i 86,4%) i dijabetičara sa loše regulisanom bolešću gde je gotovo podjednak broj ispitanika koji su lečeni 6 i 8 meseci (52,6%- 6 meseci, 47,4%- 8 meseci). Poređenjem podgrupa dijabetičara obolelih od tuberkuloze sa tipom 1 i tipom 2 bolesti nije nađena statistički značajna razlika između ispitanika u odnosu na dužinu trajanja terapijskog režima.

Rezultat ove studije se delimično slaže sa rezultatima drugih autora. Zabeleženo je statistički značajno duže trajanje dužine terapijskog režima samo kod dijabetičara sa loše regulisanom šećernom bolešću. Atif i saradnici su u svojoj studiji dokazali da dijabetes ne utiče na ishod lečenja i mortalitet, ali da dijabetičari imaju duže trajanje terapijskog režima u poređenju sa nedijabetičarima (153). U studiji sprovedenoj u Šangaju, Wu i saradnici su zaključili da je trajanje terapijskog režima kod dijabetičara češće produženo u odnosu na nedijabetičare

(154). Tatar i saradnici su utvrdili da je terapijski režim kod dijabetičara trajao signifikantno duže u odnosu na nedijabetičare. U grupi nedijabetičara najveći broj bolesnika je bio u grupi kod koje je terapijski režim trajao šest meseci (79,5 %), a kod dijabetičara najveći broj bolesnika je bio u grupi sa trajanjem terapijskog režima devet meseci (37,2%) (34). Studija koja je sprovedena u Aziji bavila se pitanjem optimalne dužine terapijskog režima kod dijabetičara. Bolesnici su podeljeni u dve grupe, jedna grupa je lečena šest meseci, a drugoj grupi terapijski režim je produžen na devet meseci. Zaključeno je da je produžetak terapijskog režima za tri meseca može smanjiti učestalost recidiva (155).

Prema podacima iz literature 10-23 % MDR-TB bolesnika ima dijabetes. Smatra se da dijabetičari uglavnom razvijaju primarnu rezistenciju na lekove, što je objašnjeno činjenicom da su MDR sojevi manje virulentni u odnosu na sojeve senzitivne na antituberkulotike prevashodno zbog pretrpljenih mutacija genetskog materijala. Tako oslabljeni bacili dovode do ispoljavanja bolesti kod imunokompromitovanih bolesnika. I pored efikasnih terapijskih mera, procenjeno je da 3,3% od novodijagnostikovanih i 20% prethodno lečenih slučajeva tuberkuloze razvija MDR-TB. Slučajevi MDR-TB predstavljaju ogromno finansijsko opterećenje za zdravstveni sistem. Lečenje obolelih od MDR-TB je kompleksnije od lečenja tuberkuloze senzitivne na prvu liniju antituberkulotika imajući u vidu upotrebu većeg broja antituberkulotika druge linije sa većom toksičnošću tokom dužeg vremenskog perioda. Procenat izlečenja MDR-TB je značajno manji u odnosu na slučajeve tuberkuloze senzitivne na antituberkulotike prve linije i iznosi samo 54% (49).

U ovoj studiji nije dokazano postojanje statistički značajne razlike u prisutnosti rezistencije na lekove između dve grupe ispitanika. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom kod 3 pacijenta je dokazana rezistencija na lekove (monorezistencija na streptomycin u sva tri slučaja), a u grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa registrovan je samo jedan bolesnik sa rezistencijom na lekove (monorezistencija na izoniazid). U studiji nije registrovan ni jedan slučaj MDR-TB, a ona je i bila kriterijum za isključenje iz studije. Poređenjem podgrupa dijabetičara sa dobro/zadovoljavajuće i loše regulisanim dijabetesom i podgrupa dijabetičara sa tipom 1 i tipom 2 bolesti nisu nađene statistički značajne razlike u pogledu prisustva rezistencije na lekove. Sprovedene studije se razlikuju po svojim zaključcima o uticaju dijabetesa na pojavu rezistencije *M. tuberculosis* na antituberkulotike.

U studiji koju su sproveli Bashar i saradnici signifikantno je veći broj slučajeva sa MDR-TB u grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom u odnosu na grupu nedijabetičara (143). Mendoza i saradnici su dokazali da je tip 2 dijabetesa riziko faktor za nastanak rezistentne tuberkuloze, ali nezavisno od stepena metaboličke središtenosti bolesti (6). Manglee i saradnici su dokazali da je signifikantno veći broj slučajeva MDR-TB bio prisutan u grupi dijabetičara obolelih od tuberkuloze u odnosu na nedijabetičare. U studiju su uključeni bolesnici koji nisu ranije lečeni od tuberkuloze (156). Nasuprot prethodnoj studiji, u Teksasu i Bangladešu su sprovedene su studije kojima su obuhvaćeni bolesnici koji su već ranije lečeni od tuberkuloze prilikom čega je ponovo dokazano signifikantno češće prisustvo MDR-TB u

grupi dijabetičara (157,158). Sprovedeno je nekoliko studija koje su ispitivale povezanost dijabetesa i primarne MDR-TB. U studiji koju su sproveli Salindri i saradnici dokazano je da dijabetes značajno povezan sa povećanim rizikom od primarne MDR-TB među bolesnicima koji nisu prethodno lečeni od tuberkuloze (50). Studija koju su sproveli Liu i saradnici dokazala je da je dijabetes povezan sa povišenim rizikom od primarne MDR-TB (49). Studija sprovedena u Tajvanu pokazala je da dijabetes ne povećava rizik od primarne MDR-TB među novootkrivenim bolesnicima, ali dokazana je povezanost dijabetesa sa rezistencijom na izoniazid (159). U studiji koju su sproveli Subhash i saradnici dokazano je da rezistencija na antituberkulotike prve linije nije povezana sa dijagnozom niti dužinom trajanja dijabetesa (160). Mi i saradnici tokom studije u Beijingu u Kini dokazali su da tip 2 dijabetesa ne povećava rizik od rezistentne tuberkuloze (127). Baghaei i saradnici u svojoj studiji su dokazali da dijabetes nije faktor rizika za MDR-TB (161).

Sprovođenje terapijskog režima prilikom lečenja tuberkuloze podrazumeva upotrebu većeg broja lekova istovremeno tokom dužeg vremenskog perioda, što može pogodovati ispoljavanju neželjenih efekata lekova. Kod bolesnika koji imaju tuberkulozu i dijabetes istovremeno, može dodatno doći do interakcije antituberkulotika sa lekovima koji se koriste u terapiji dijabetesa. Ispoljavanje neželjenih efekata je u značajnoj meri uzrok neadekvatne saradnje bolesnika tokom sprovođenja terapijskog režima, što je jedan od glavnih problema u kontroli tuberkuloze (162).

U ovoj studiji nije dokazana statistički značajna razlika u javljanju neželjenih efekata lekova između dve grupe ispitanika. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom 26% bolesnika je imalo neželjene efekte antituberkulotika, dok je u grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa 32% bolesnika imalo neželjene efekte. Najčešći neželjeni efekat je bio hepatotoksičnost, a zatim kožne alergijske manifestacije, gastrointestinalna intolerancija, artralgiya i periferna neuropatija. Poređenjem podgrupa dijabetičara sa dobro/zadovoljavajuće i loše regulisanim dijabetesom i podgrupa dijabetičara sa tipom 1 i tipom 2 bolesti nisu nađene statistički značajne razlike u pogledu prisustva neželjenih efekata lekova.

Rezultati ove studije su slični rezultatima nekih autora koji nisu dokazali povezanost veće učestalosti neželjenih efekata antituberkulotika i dijabetesa.

Siddiqui i saradnici su u svojoj studiji dokazali da je dijabetes signifikantno povezan sa razvojem neželjenih efekata antituberkulotika (162). Isti rezultat pokazale su i studije sprovedene u Bangladešu, Nepal i Indiji (163, 164, 165). U studiji Qin-a i saradnika dokazano je takođe da je dijabetes značajno povezan sa pojavom neželjenih efekata lekova, ali isto tako i niska telesna težina, dok je telesna težina preko 50 kg delovala protektivno (45). Katim i saradnici su u svojoj studiji utvrdili pojavu neželjenih efekata lekova kod 2 bolesnika iz grupe dijabetičara i kod 11 bolesnika iz grupe nedijabetičara obolelih od tuberkuloze. Ova razlika nije bila statistički značajna (117). Nigam i saradnici su dokazali da su tokom njihove studije mučnina i povraćanje bili najčešći neželjeni efekti antituberkulotika, dok su u grupi

dijabetičara najčešće javljali hepatitis i periferna neuropatija. Neželjeni efekti nisu zahtevali prekid terapije. Obe grupe su dobro tolerisale DOTS (144).

Prema rezultatima većine studija dijabetes negativno utiče na ishod terapijskog režima u smislu povećanja rizika za neuspešno lečenje, prekid lečenja i smrtni ishod povezan sa tuberkulozom ili nekim drugim uzrokom. Najčešće se kao uzrok negativnog dejstva dijabetesa na ishod terapijskog režima navode produženje vremena potrebnog za konverziju sputuma na MT, pojava rezistencije na antituberkulotike i niže koncentracije određenih antituberkulotika tokom terapije (88, 166, 167).

Zaključak više sprovedenih studija je da su koncentracije isoniazida i rifadina smanjene oko 50% tokom kontinuirane faze lečenja tuberkuloze. Kao objašnjenje se navodi povećanje telesne težine dijabetičara, naročito tokom kontinuirane faze. Isoniazid i rifampicin su antituberkulotici sa moćnim baktericidnim dejstvom i smanjena koncentracija ovih lekova može se povezati sa većim procentom pozitivnih kultura sputuma kod dijabetičara nakon završetka šestog meseca terapije, nepovoljnim ishodom terapijskog režima i nastankom sekundarne rezistencije na lekove (166, 167).

U ovoj studiji svih 100 ispitanika su registrovani u kategoriju izlečenih. Rezultati se slažu sa rezultatima manjeg broja autora koji su objavili da dijabetes ne utiče na ishod lečenja. Objašnjenje ovog rezultata je verovatno vezano za prosečan broj dana potrebnih za konverziju sputuma na MT u ovoj studiji, koji je bio kod dijabetičara signifikantno veći, ali ispitanici iz obe grupe su postigli konverziju sputuma do kraja inicijalne faze lečenja.

Studija koja je sprovedena u Egiptu pokazala je devet puta veći rizik od neuspešnog lečenja kod dijabetičara u odnosu na grupu nedijabetičara (168). Siddiqui i saradnici su dokazali da dijabetes povećava mogućnost nepovoljnog ishoda lečenja tuberkuloze-prekida lečenja, smrti, neuspešnog lečenja i prelaska u kategoriju bolesnika sa MDR tuberkulozom (162). Lee i saradnici su u svojoj studiji dokazali da je dijabetes bio jedini faktor povezan sa neuspešnim ishodom lečenja (169). Viswanathan i saradnici su takođe dokazali da dijabetes negativno utiče na ishod lečenja plućne tuberkuloze (140). Boyila i saradnici su u svojoj studiji dokazali da je u grupi dijabetičara signifikantno manji broj bolesnika bio uspešno lečen u odnosu na nedijabetičare (77,7% naspram 93,5%). Među dijabetičarima je bilo 16,7% neuspešno lečenih u odnosu na nedijabetičare gde je bilo 1,1% neuspešno lečenih (112). Nasuprot ovim studijama, dve studije koje su sprovedene u Maleziji dokazale su da nema razlike u ishodu lečenja između dijabetičara i nedijabetičara (170, 171).

U ovoj studiji je dokazano da postoji statistički značajna razlika između dve grupe kada se radi o učestalosti pripadnosti određenoj kategoriji bolesti. Među obolelima od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom značajno veći broj bolesnika se nalazi u II kategoriji bolesti (svih devet slučajeva su bili recidivi) u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa. U grupi obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa registrovan je značajno veći broj bolesnika koji pripadaju kategoriji III. Poređenjem podgrupe dijabetičara sa dobro/zadovoljavajuće i loše regulisanim dijabetesom nije nađena statistički značajna razlika

u učestalosti pripadnosti određenoj kategoriji. Takođe nije nađena statistički značajna razlika između podgrupe dijabetičara sa tipom 1 i podgrupe dijabetičara sa tipom 2 bolesti.

Rezultati ove studije slažu se sa podacima iz literature. Wada i saradnici su u svojoj studiji utvrdili veći broj recidiva tuberkuloze kod dijabetičara u odnosu na nedijabetičare (172). Zheng i saradnici su dokazali signifikantno veći broj recidiva (20%) među dijabetičarima u odnosu na nedijabetičare (5,3%) (173). Sličan zaključak je donesen i u studiji Khalil-a i saradnika i Gopathi-a i saradnika (107, 113). U studiji Tatara i saradnika utvrđeno je više recidiva među dijabetičarima u odnosu na nedijabetičare, ali razlika nije bila statistički značajna (34).

U ovoj studiji je dokazano postojanje statistički značajne razlike u broju bolničkih dana između dve grupe bolesnika. Oboleli od tuberkuloze sa pridruženim dijabetesom su imali prosečno 56,32 bolnička dana u poređenju sa obolelima od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa koji su imali 39,44 bolnička dana. Grupa obolelih od tuberkuloze bez pridruženog dijabetesa se statistički značajno razlikuje i od podgrupe dijabetičara sa dobro/zadovoljavajuće i loše regulisanog dijabetesa, dok se dve podgrupe dijabetičara sa tipom 1 i 2 bolesti u odnosu na dužinu hospitalizacije ne razlikuju statistički značajno. Ipak grupa dijabetičara sa loše regulisanim dijabetesom ima duže vreme hospitalizacije u odnosu na podgrupu sa dobro/zadovoljavajuće regulisanim dijabetesom (59,09 dana naspram 53,96 dana). Podgrupe dijabetičara sa tipom 1 i tipom 2 bolesti se statistički značajno ne razlikuju u pogledu dužine hospitalizacije. Podgrupa dijabetičara sa tipom 2 šećerne bolesti imala je diskretno veći prosečni broj bolničkih dana u odnosu na pogrupu dijabetičara sa tipom 1 bolesti (56,78 naspram 55,14). Ovaj rezultat je verovatno u skladu sa činjenicom da su bolesnici oboleli od tuberkuloze uz pridruženi dijabetes imali produženo vreme konverzije sputuma na MT, uz veću učestalost kaverni na radiogramu grudnog koša, što je praćeno većom bacilarnošću. Rezultat je sličan podacima iz literature. U studiji Chaudhry-a i saradnika dokazano je da dijabetičari imaju veći broj bolničkih dana od nedijabetičara (70-110 naspram 55-90) (142).

7. ZAKLJUČAK

1. Dve grupe bolesnika su se razlikovale u odnosu na starosnu i polnu strukturu. U grupi obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti prosečna starost bolesnika je iznosila 50,50 godina, procentualno najveći broj bolesnika se nalazio u starosnim kategorijama do 50 godina, procenat žena u odnosu na procenat muškaraca je iznosio 46%: 54%. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću prosečna starost je iznosila 61,48 godina, najveći broj bolesnika procentualno se nalazio u starosnim kategorijama iznad 50 godina, procenat žena u odnosu na procenat muškaraca je iznosio 32%: 68%.

2. Šećerna bolest nije uticala na ispoljavanje kliničke slike tuberkuloze.

3. Uočena je statistički značajna razlika u bakteriološkom statusu između grupe bolesnika obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti i grupe bolesnika obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću.

- Postoji statistički značajna razlika između dve grupe u odnosu na prisustvo direktno pozitivnog nalaza sputuma. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću bio je značajno veći broj bolesnika sa direktno pozitivnim sputumom u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti.
- Postoji statistički značajna razlika između dve grupe u vremenu potrebnom za direktnu konverziju sputuma. Grupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću imala je značajno veći prosečan broj dana potrebnih za direktnu konverziju sputuma u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti. Dodatnim poređenjem tri grupe bolesnika (oboleli od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti, oboleli od tuberkuloze sa dobro/zadovoljavajuće regulisanom šećernom bolešću, oboleli od tuberkuloze sa loše regulisanom šećernom bolešću) utvrđeno je da je najviše vremena za direktnu konverziju sputuma trebalo bolesnicima sa loše regulisanom šećernom bolešću.
- Postoji statistički značajna razlika između dve grupe u vremenu potrebnom za konverziju kultura sputuma na MT. Grupa obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću imala je značajno veći prosečan broj dana potreban za konverziju kultura sputuma na MT u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti. Dodatnim poređenjem tri grupe bolesnika (oboleli od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti, oboleli od tuberkuloze sa dobro/zadovoljavajuće regulisanom šećernom bolešću, oboleli od tuberkuloze sa loše regulisanom šećernom

bolešću) utvrđeno je da je najviše vremena za konverziju kultura sputuma trebalo bolesnicima sa loše regulisanom šećernom bolešću.

4. Uočena je statistički značajna razlika u radiološkoj prezentaciji bolesti između grupe bolesnika obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti i grupe bolesnika obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću.

- Postoji statistički značajna razlika između dve grupe u odnosu na lokalizaciju tuberkuloznih lezija. Kod obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti najveći broj bolesnika (62,5%) ima lezije u gornjem režnju, dok u grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću najveći broj bolesnika (32,5%) ima promene u sva tri režnja.
- Postoji statistički značajna razlika između dve grupe u odnosu na prisustvo kaverne. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću značajno češće je bila prisutna kaverna, u poređenju sa grupom obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti.

5. Postoji statistički značajna razlika u odnosu na dužinu trajanja terapijskog režima kod obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću čija je bolest loše regulisana u odnosu na obolele od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti i u odnosu na obolele od tuberkuloze sa pridruženom dobro/zadovoljavajuće regulisanom šećernom bolešću. Utvrđeno je da je najveći broj bolesnika koji se lečio 8 meseci bio u podgrupi bolesnika sa loše regulisanom šećernom bolešću.

6. Šećerna bolest nije uticala na učestalost ispoljavanja rezistencije na lekove.

7. Šećerna bolest nije uticala na učestalost ispoljavanja neželjenih efekata antituberkulotika.

8. Šećerna bolest nije uticala na ishod lečenja obolelih od tuberkuloze. Svih 100 bolesnika svrstani su u kategoriju izlečenih.

9. U grupi obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću značajno je veći broj recidiva u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti (18% naspram 0%).

10. Postoji statistički značajna razlika između dve grupe u broju bolničkih dana. Kod grupe obolelih od tuberkuloze sa pridruženom šećernom bolešću prosečan broj bolničkih dana bio je značajno veći u odnosu na grupu obolelih od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti. Dodatnim poređenjem tri grupe bolesnika (oboleli od tuberkuloze bez pridružene šećerne bolesti, oboleli od tuberkuloze sa dobro/zadovoljavajuće regulisanom šećernom bolešću,

oboleli od tuberkuloze sa loše regulisanom šećernom bolešću) utvrđeno je da su najveći broj bolničkih dana imali bolesnici sa loše regulisanom šećernom bolešću.

11. Bolesnici sa loše regulisanom šećernom bolešću imaju statistički značajno veći broj hroničnih komplikacija šećerne bolesti u odnosu na bolesnike sa dobro/zadovoljavajuće regulisanom šećernom bolešću.

8. SPISAK SKRAĆENICA

BCG	Bacille Calmete-Guerin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
DOTS	Directly Observed Treatment short Course
TBC	Tuberculosis
MT	Mycobacterium tuberculosis
ARB	Acidoalkoholno rezistentni bacili
AT lekovi	Antituberkulotski lekovi
AIDS	Acquired immynodeficiency syndrome
CMI	Cell-mediated immunity
DTH	Delayed-type hypersensitivity
TNF	Tumor necrosis factor
IFN	Interferon
IL	Interleukin
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
TGF- β	Transforming growth factor beta
CD4+	Cluster of differentiation 4
CD8+	Cluster of differentiation 8
Th1	T helper cell 1
Th2	T helper cell 2
DNK	Deoxyribonucleic acid
PCR	Polymerase chain reaction
H	Izonijazid
R	Rifampicin
Z	Pirazinamid
E	Etambutol
S	Streptomycin
Km	Kanamycin
Amk	Amikacin
Cm	Kapreomicin
Eto	Etionamid
Pto	Protionamid
Cfx	Ciprofloksacin
Ofx	Ofloksacin
Lfx	Levofloksacin
Mfx	Moksifloksacin

Gfx	Gatifloksacin
Cs	Cikloserin
Trd	Terizidon
PAS	Para-aminosalicilna kiselina
Cfz	Klofazimin
Thz	Tioacetazon
Clr	Klaritromicin
Lzd	Linezolid
Amx/Clv	Amoksicilin/Klavulonat
Imp/Cln	Imipenem/Cilastatin
Mpm	Meropenem
H ^h	Visoke doze Izonijazida
Bdq	Bedaquiline
Dlm	Delaminid
MDR	Multi Drug Resistant
XDR	Extensively Drug Resistant
RR	Rezistencija na Rifadin
BMI	Body Mass Index
LTBI	Latent Tuberculosis Infection
IGRA	Interferon-Gamma Release Assays
ART	Antiretroviral Therapy
MODY	Maturity Onset Diabetes of Young
GAD65	Glutamic Acid Decarboxylase Antibody 65
HLA	Human leukocyte antigen
GLP1	Glucagon Like Peptide
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
HbA1c	Glikozilirani hemoglobin
ADA	American Diabetes Association
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome
KVB	Kardiovaskularne bolesi
TT	Telesna težina
DKA	Dijabetesna Ketoacidoza
HHS	Hiperglikemijsko Hiperosmolarno Stanje
IM	Infarctus myocardii
CVI	Cerebrovascular insult
UK	Urinokultura
HK	Hemokultura
EKG	Electrocardiography

CT	Computed Tomography
GFR	Glomerular filtration rate
ACE	Angioten-converting enzyme
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
DPP-IV inhibitori	Inhibitori dipeptidil pepitaze IV
NYHA	New Yourk Heart Association
IKIT	Intenzivirana Insulinska Konvencionalna Terapija
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinukleotid Fosfat
PPD	Tuberculin Purified Protein Derivative
PO ₂	Parcijalni pritisak kiseonika
V/Q	Odnos ventilacija/perfuzija

9. LITERATURA

1. Hanchate L, Jotkar S. Study of pulmonary tuberculosis in diabetic and non diabetic patients on DOTS therapy. *Int J Med Res Prof.* 2016; 2 (3): 20-23.
2. Qayyum A, Shafiq M and Farogh A. Prevalence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Biomedica* 2004; 20 (1): 74-78.
3. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L and Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017; 58 (1): E9-E12.
4. Thomas MD. The history of tuberculosis. *Respiratory medicine* 2006; 100 (11): 1802-1870.
5. Keshavjee S and Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance and history of modern medicine. *N Engl J Med.* 2012; 367: 931-936.
6. Mendosa C. Poorly controlled diabetes mellitus as a risk factor for resistant tuberculosis in the national hospital Daniel Alcides Carrion, during the period 2010-2012. *Interciencia RCCI* 2014; 5 (1): 41-46.
7. Athira B, Manju CS, Jyothi E. A study on adverse drug reactions to first line antitubercular drugs in DOTS therapy. *Int J Pharmacol and Clin Sci* 2015; 4: 7-11.
8. Nissapatorn V, Kuppusamy I, Jamaiah I, Fong MY, Rohela M and Anuar K. Tuberculosis in diabetic patients: a clinical perspective. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36 (4): 213-220.
9. Kermansaravi F, Metant M, Sharifi-Mood B. Evaluation of active pulmonary tuberculosis among patients with diabetes. *In J Infect.* 2014; 1 (1): e 19632.
10. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; 5 (7): e152.
11. Use of high burden country lists for TB by WHO in the post-2015 era. Available from: www.who.int/tb/publications/global-report/high-tb-burdencountrylists2016-2020.pdf.
12. Stojčić V. Epidemiologija Tuberkuloze. U: Sekulić S, urednik: Plućne bolesti. Beograd: Elit-Medica; 2000. str.414-424.
13. Grbac I, Smolčić S, Jurman D, Broz S. Clinical picture of pulmonary tuberculosis at the end of the second millenium. *Acta clin Croat.* 2000; 39: 175-179.
14. Amin S, Khattak MI, Shabbier G, Wazir MN. Frequency of pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Gomal Journal of Medical Sciences* July-December 2011; 9 (2): 163-165.

15. The End TB Strategy. WHO, Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB2015.19).
16. Global tuberculosis report 2017. WHO, Geneva, Switzerland, 2017.
17. Sulis G, Roggi A, Matteelli A, Raviglione MC. Tuberculosis: Epidemiology and Control. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6 (1) :e2014070.
18. Harries AD, Kumar AMV, Satyanarayana S, Lin Y, Zachariah R, Lonnorth K et al. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016; 110: 173-179.
19. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Projekat "Kontrola tuberkuloze u Srbiji." Beograd, 2016.
20. Ilić M. Karakteristike tuberkuloze u Vojvodini na prelazu dva veka (XX-XXI) sa trendom kretanja do 2020. godine. Doktorska disertacija, Novi Sad, 2011.
21. Branislava Savić. Etiologija tuberkuloze. U: Sekulić S, urednik: Plućne bolesti. Beograd: Elit-Medica; 2000. str. 349-352.
22. Kenneth Todar. *Mycobacterium tuberculosis and tuberculosis*. In: *Todar's on line textbook of bacteriology*. Available from URL:textbookofbacteriology.net/tuberculosis.html.
23. Bouti K, Aharmin M, Marc K, Soualhi M, Zahraoui R, Benamor J et al. Factors influencing sputum conversion among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Morocco. *ISRN Pulmonology* 2013, Article ID 486507, 5 pages.
24. Telzak EE, Fazal BA, Pollard CL, Turett GS, Justman JE and Blum S. Factors influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 666-70.
25. Narasimhan P, Wood J, Mac Intyre CR and Mathai D. *Pulmonary Medicine* 2013, Article ID 828939, 11 pages.
26. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Stručno-metodološko uputstvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji. Beograd, 2009. str. 9-75.
27. Hensel RL, Kempker RR, Tapia J, Oladele A, Blumberg HM, Magee MJ. Increased risk of latent tuberculous infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20 (1): 71-78.
28. Urdahl K. Understanding the immune response to M. Tuberculosis. *Nature education* 2015; 8 (3): 6.
29. Škodrić V i Đurić O. Imunitet u tuberkulozi. U: Sekulić S, urednik: Plućne bolesti. Beograd: Elit-Medica; 2000. str. 368-375.
30. Đokić Milomir. Imunopatogeneza tuberkuloze. *Vojnosanitetski Pregled* 2003; 60 (2): 181-184.

31. Kumar NP, Sridhar R, Banurekha VV, Jawashar MS, Fay MP, Nutman TB et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary tuberculosis is associated with heightened systemic type 1, type 17 and other proinflammatory cytokines. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 (5): 441-9.
32. Pavlović S. i saradnici. *Tuberkuloza u praksi*. 1997; p. 9-14
33. Quazi MA, Sharif N, Warraich MM, Imran A. Radiological pattern of pulmonary tuberculosis in diabetes mellitus. *Annals* 2009; 15(2).
34. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Karakurum C, Aydin M, Coskunol I. Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2009; 62: 423-427.
35. Bhalla AS, Goyal A, Guleria R, Gupta AK. Chest tuberculosis: Radiological review and imaging recommendations. *The Indian Journal of Radiology and Imaging*, 2015; 25 (3): 213-225.
36. De Beer JL, van Soolingen D. DNA fingerprinting of Mycobacterium TB: A rich source of fundamental and daily applicable knowledge. In: Lu Y, Wang L, Duanmu H, Chanyulkit C, Strong A, Zhang H. *Handbook of global tuberculosis control*, Boston, Springer; 2017. pp 495-505.
37. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. *Smernice za nacionalne programe, treće izdanje*. Beograd, 2005, p. 11-104.
38. Rebić P. *Terapija tuberkuloze*. U: Sekulić S, urednik: *Plućne bolesti*. Beograd: Elit-Medica; 2000 .str. 400-413.
39. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J. bras. Pneumol.* 2010; 36 (5): 626-640.
40. *Treatment of tuberculosis: Guidelines*. 4th edition. Geneva, World Health Organization, 2010.
41. Fattorini L, Piccaro G, Mustazzolu A, Giannoni F. Targeting dormant bacilli to fight tuberculosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013; 5 (1): e 2013072.
42. Alnimr AM. Dormancy models for Mycobacterium tuberculosis: a minireview. *Braz. J. Microbiol.* 2015; 46 (3): 641-647.
43. Bullock S, Manias E. Chapter 73: Antituberculous and antileprotic agents. In: *Fundamentals of pharmacology*, Melbourne, P. Ed Australia, 2005. p. 949.
44. Gholami K, Kamali E, Hajibdolbaghi M, Shalviri G. Evaluation of antituberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharmacy Practice* 2006; 4 (3): 134-138.
45. Han Xi Qin, Pang Yu, Ma Yan, Liu Yu Hong, Guo Ru, Shu Wei et al. Prevalence and risk factors associated with adverse drug reactions among previously treated

- tuberculosis patients in China. *Biomedical and Environmental Sciences* 2017; 30 (2): 139-142.
46. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Priručnik za ambulantno lečenje obolelih od rezistentne tuberkuloze. Beograd, 2011. str. 7-66.
47. Gomes M, Correia A, Mendonca D, Duarte R. Risk factors for drug-resistant tuberculosis. *Journal of Tuberculosis research* 2014; 2: 111-118.
48. TB drug resistance types. WHO, Geneva, 2017.
49. Liu Q, Lii W, Xue M, Chen Y, Du X, Wang C et al. Diabetes mellitus and risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Scientific Reports* 2017; 7, Article number: 1090.
50. S Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N et al. Diabetes reduces the rate of sputum culture conversion in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis. *Open Forum Infectious Diseases* 2016; 3 (3) ofw 126.
51. Kanabus, Annabel "Information about tuberculosis", GHE, 2017, www.tbfacts.org.
52. WHO treatment guidelines for drug – resistant tuberculosis, 2016. update. World Health Organization, Geneva, 2016.
53. Rapid communication: Key changes to treatment of multidrug and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). World Health Organisation, Geneva, 2018.
54. WHO's rapid communication on treatment of multidrug and Rifampicin resistant tuberculosis. Available from URL: <http://www.stoptb.org/news/stories/2018/ns18-061.asp>.
55. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
56. Shleeva MO, Salina EG, Kaprelyants. Dormant forms of mycobacteria. *Microbiology* 2010; 79 (1): 1-12.
57. Hauck FR, Neese BH, Panchal AS, El-Amin W. Identification and Management of latent tuberculosis infection. *American Family Physician* 2009; 79 (10): 879-886.
58. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. World Health Organisation, Geneva, 2018.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection, United States. (PDF) *MMWR* 2010; 59 (No.RR-5).
60. Getahun H, Matteelli A, Chaison RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 2127-35.
61. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2002; 23 (4): 373-8.

62. Banting FG, Best CH, Colip JB, Campbel WR and Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *CMAJ* 1991; 145 (10): 1281-1286.
63. Firanescu AG, Popa A, Sandu MM, Protasiewicz DC, Popa SG, Mota M. The global prevalence and incidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2016; 23 (3): 319-326.
64. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa, drugo izdanje. Beograd, 2012.
65. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (suppl 1): S81-S90.
66. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Diabetes* 2005; 23 (1): 17-24.
67. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum* 2004; 17 (3): 183-190.
68. Diabetes mellitus. Fact sheet No 138. WHO, Geneva, 2017.
69. Tešić D, Lepšanović L. Komplikacije šećerne bolesti. U: Kovač T, Lepšanović L, urednici : *Endokrinologija*, Beograd: Savremena administracija; 1993. str. 245-246.
70. Umpierrez GE, Murphay MB, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002; 15 (1): 28-36.
71. Mc Naughton CD, Self WH, Slowis C. Diabetes in emergency department: acute care of diabetes patients. *Clinical Diabetes* 2011; 29 (2): 51-59.
72. ADA. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S 120-127.
73. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes* 2008; 26 (2): 77-82.
74. Fowler MJ. Diabetes treatment, part 2: Oral agents for glycemic management. *Clinical Diabetes* 2007; 25 (4): 131-134.
75. Brutsaert E. Drug treatment of diabetes mellitus. *MSD Manual Professional Edition*, Merc and Co; Inc, Kenilworth, NJ, USA, 2017.
76. Skugor M. Medical treatment of diabetes mellitus. Center for Continuing Education. Cleveland Clinic, 2013.
77. Mitrović M, Pantelinac P, Radosavljević J, Bajkin I, Todorović Đilas Lj. Mesto i uloga insulinskih analoga u savremenoj terapiji šećerne bolesti. *Med Pregl* 2006; LIX (11-12): 539-544.
78. Herbst KL, Hirsch IB. Insulin strategies for primary care providers. *Clinical Diabetes* 2002; 20 (1): 11-17.

79. Magaji V, Johnston JM. Inpatient management of hyperglycemia and diabetes. *Clinical Diabetes* 2011; 29 (1): 3-9.
80. ADA. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S64-S74.
81. Diabetes mellitus. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Split, Placebo d.o.o., 2014.
82. Agrawal AK, Ginisha G, Preeti G, Dwivedi S, Swarmai P. The association between diabetes and tuberculosis may be the next challenge for global tuberculosis control worldwide. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20 (5): 732-733.
83. Jahnvi K, Mallikarjuna Reddy C, Swetha Madas, Hima Bindy M. A ssociation of type II diabetes mellitus with pulmonary tuberculosis: a clinical and radiological study. *Int J Adv Med.* 2015; 2 (4): 375-378.
84. Mansuri S, Chaundri A, Singh A, Malek R, Viradiya R. Prevalence of diabetes among tuberculosis patients at Urban Health Centre, Ahmedabad. *Int J Sci Stud* 2015; 3 (4): 115-118.
85. Baghaei P, Tabarsi P, Abrishami Z, Mirsaeidi M, Faghani YA, Mansuori SD et al. Comparison of pulmonary TB patients with and without diabetes mellitus type II. *Tanfös* 2010; 9 (2), 13-20.
86. Kapur A, Harries AD. The double burden of diabetes and tuberculosis-public health implications. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101 (1): 10-9.
87. Jeon CY, MB Murray. Diabetes Mellitus increases the risk of active tuberculosis: a sistematic review of 13 observational studies. *PloS Med* 5 (7): e152.
88. Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes mellitus and and tuberculosis facts and controversis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* 2013; 12 (1): 58.
89. Dooley KE and Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemic. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9 (12): 737-746.
90. Lalit Kant. Diabetes mellitus-tuberculosis: the brewing double trouble. *Indian Journal of Tuberculosis* 2003; 50 (4): 183-184.
91. Pablo-Villamor MP, Benedicto JP, Benedicto TJU, Perez VM. Screening for diabetes mellitus in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Philippine Journal of Internal Medicine* 2014; 52 (4) :1-9.
92. Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG at al. Diabetes is a risk factor for pulmonary tuberculosis: a case control study from Mwanza, Tanzania. *Plos One* 6 (8): e 24215.
93. Joshi N, Gregory M, Caputo M, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341 (25): 1906-1912.

94. Golubović S, Đorđević I, Radović M, Pejović G, Stanković I. Importance of early diagnosis of low respiratory tract infections in patients with diabetes mellitus. *Acta Fac. Med. NAISS* 2005; 22 (3): 139-144.
95. Ljubić S, Balachandran A, Pavlić-Renar I, Barada A, Matelko Ž. Pulmonary infections in diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 2004; 33 (4): 115-124.
96. Niazi and Clara. Diabetes and tuberculosis: a review of role of optimal glycemic control. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders* 2012; 11: 28.
97. Guptan A and Shah A. Tuberculosis and diabetes: an appraisal. *Ind. J. Tub.* 2000; 47 (1): 3-8.
98. Shital P, Sanjay M, Mukund P. Tuberculosis with diabetes mellitus: clinical-radiological overlap and delayed sputum conversion needs cautious evaluation-prospective cohort study in tertiary care hospital, India. *J Pulm Respir Med* 4: 175.
99. Dobler CC, Flack JR, Marks GB. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000666.
100. Koesoemadinata RC, McAllister SM, Soetedjo NNM, Ratnaningsih DF, Ruslami R, Kerry S et al. Latent TB infection and pulmonary TB disease among patients with diabetes mellitus in Bandung, Indonesia. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2017; 111 (2): 81-89.
101. Mohan A, Reddy PS, Kumar B, Sachan A, Kumar D, Sarma K. Burden of tuberculosis in adult patients with diabetes mellitus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017; 195: A4007.
102. Leow MK, Dalan R, Chee CB, Earnest A, Chew DE, Tan AW et al. Latent tuberculosis in patients with diabetes mellitus: prevalence, progression and public health implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122 (9): 528-32.
103. Martinez-Agular G, Serrano CJ, Castaneda-Delgado JE, Macias-Segura N, Hernandez-Delgadillo N, Enciso-Moreno L. Associated risk factors for latent tuberculosis infection in subjects with diabetes. *Arch Med Res.* 2015; 46 (3): 221-7.
104. Jackson C, Southern J, Whitworth HS, Scott M, Tsou CY, Sridahar S. et al. Diabetes and latent tuberculosis infection: nested case-control study within the predict cohort. *Thorax* 2013; 68: A31-A32.
105. Sen T, Joshi SR, Udwadia ZF. Tuberculosis and diabetes mellitus: Merging epidemics. *JAPI* 2009; 57: 399-404.
106. Critchley JA, Restrepo BI, Ronacher K, Kapur A, Bremer AA, Schlesinger LS et al. Defining a research agenda to address the converging epidemics of tuberculosis and diabetes. Part 1: Epidemiology and clinical management. *CHEST*: 2017; 152 (1): 165-173.

107. Khalil IK. The relationship between tuberculosis and diabetes mellitus in patients. *Al-Kufa Journal for Biology* 2011; 3 (1): 620.
108. Jawad F, Shera AS, Memon R, Ansari G. Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *J. Pak Med Assoc.* 1995; 45 (9): 237-8.
109. Kornfield H, West Kane K, Kumpatla S, Zacharias RR, Martinez-Baizano C, Li W et al. High prevalence and heterogeneity of diabetes in patients with TB in South India. A report from the effects of diabetes on tuberculosis severity (EDOTS) study. *CHEST* 2016; 149 (6): 1501-1508.
110. Jain MK, Baghel PK, Agrawal R. Study of impaired glucose tolerance in pulmonary tuberculosis. *Indian Journal of Community* 2006; 31 (3): 137-139.
111. Rachakonda R, Nagasree DVC. Prevalence and clinical profile of diabetes among pulmonary tuberculosis patients. *Journal of Evolution of Research in Pulmonary medicine* 2016; 2 (2): 6-10.
112. Boyilla N, Madas S. Relationship between diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis and the outcome of treatment. *Int J Adv Med.* 2016; 3 (3): 504-508.
113. Gopathi NR, Mandava V, Makala V. Tuberculosis and diabetes: the deadly duo. *Int J Adv Med.* 2015; 2 (3): 241-245.
114. Bo Kyung Koo. Diabetes mellitus and tuberculosis. *Diabetes Metab J.* 2013; 37 (4): 249-251.
115. Leal SB, Araujo GS, Nery JS, Santos CAS, Oliveira MG, Barreto ML et al. Clinical and epidemiological aspects of cases of tuberculosis associated with diabetes in Salvador, Bahia, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017; 50 (3): 408-412.
116. Ulah H, Iqbal Z, Ullah Z, Mahboob A, Rehman M. Frequency of pulmonary tuberculosis in patients presenting with diabetes. *Pak J Chest Med* 2009; 15 (4): 1-7.
117. Kouismi Hatim, Hammi Sanae, Boukardi Jamal Eddine. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: progressive profile of pulmonary smear-positive during the first two months. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JMDS)* 2016; 15 (2): 66-68.
118. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, Tukvadze N, Howards PP, Narayan KMV et al. Diabetes mellitus, smoking status and rate of sputum culture conversion in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study from the country of Georgia. *Plos One* 9 (4): e94890.
119. Yuan B, Du J, Lan X, Zhou M, Wang J, Wang W. Effect of type 2 diabetes mellitus on sputum negative conversion and treatment effects of multi-drug resistant tuberculosis. *Biomedical Research* 2017; 28 (9): 3917-3922.

120. Girardi E, Schepsi MS, Goletti D, Bates M, Mwaba P, Yeboah-Manu D. The global dynamics of diabetes and tuberculosis: the impact of migration and policy implications. *International Journal of Infectious Diseases* 2017; 56: 45-53.
121. Kumar A, Rajani M, Manoj DK, Saraladevi A. Co-morbidity of pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus-a prospective analysis. *JMSCR* 4 (3): 9898-9906.
122. Patel AK, Rami KC, Ghanchi FD. Radiological presentation of patients of pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus. *Lung India* 2011; 28 (1): 70.
123. Avuthu S, Mahishale V, Patil B, Eti A. Glycemic control and radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sub-Saharan African Journal of Medicine* 2015; 2 (1): 5-9.
124. Wu H, Asad UK, Wu J, Zhang G, Zhang G, Lu X. CT findings of TB in diabetic and non-diabetic patients: a comparison before and after anti-tuberculous therapy. *Radiology of Infectious Diseases* 2016; 3 (1): 15-22.
125. Wang M, Cheng G, Lu Z, Wang X, Liu X, Zhang Z. The imaging manifestations of caseous pulmonary tuberculosis with type-II diabetes mellitus. *Radiology of Infectious Diseases* 2015; 2 (3): 117-122.
126. Chaydhary V, Bano S, Kaira S. Radiology and diabetes mellitus. *JPMA* 2015; 65 (4): 435-9.
127. Fengling Mi, Guanglu Jiang, Jian Du, Liang Li, Wentao Yue, Anthony D Harries et al. Is resistance to anti-tuberculosis drugs associated with type 2 diabetes mellitus? A register review in Beijing, China. *Global Health Action* 2014; 7 (1): 24022.
128. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huaman HA, Ticona JC et al. Clinical characteristics, drug resistance and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *International Journal of Infectious Diseases* 2013; 17: e404-e412.
129. Babu RV, Manju R, Kumar SV, Das AK. A comparative study of diabetes mellitus in pulmonary tuberculosis patients. *World Journal of Medical Sciences* 2013; 9 (2): 93-96.
130. Shariff NM, Safian N. Diabetes mellitus and its influence on sputum smear positivity at the 2nd month of treatment among pulmonary tuberculosis patients in Kuala Lumpur, Malaysia: a case control study. *International Journal of Microbiology* 2015; 4 (4): 323-329.
131. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, Al-Sayegh MA, Osman MM. Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10 (1): 74-79.
132. Yurteri G, Sarac S, Dalkilic O, Ofluoglu H, Demiroz OF. Features of pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus: a comparative study. *Turkish Respiratory Journal* 2004; 5 (1): 05-08.

133. Alavi SM, Khoshkho MM, Salmanzadeh S, Eghtesad M. Comparison of epidemiological, clinical, laboratory and radiological features of hospitalized diabetic and non-diabetic patients with pulmonary tuberculosis at Razi Hospital in Ahvaz. *Jundishapur J Microbiol.* 2014; 7 (9): e12447.
134. Ezung T, Devi NT, Singh NT, Singh TB. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus-a study. *J Indian Med Assoc.* 2002; 100 (6): 376.
135. Tok P, Salvaraji L, Rosli N, Badrul HAS. Impact of diabetes mellitus on the sputum conversion among new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Johar Bahru, Malaysia. *Jurnal Kesihatan Johor* 2016; 12: 1-7.
136. Jabbar A, Hussain SF, Khan AA. Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in adult Pakistani patients with co-existing diabetes mellitus. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2006; 12 (5): 552-527.
137. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhof TH et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45 (4): 428-35.
138. Park S, Shin J, Kim J, Park I, Choi B, Choi J et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012; 31 (7): 1305-10.
139. Bacakogly F, Basoglu OK, Cok G, Sayiner A, Ates M. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration* 2001; 68: 595-600.
140. Viswanathan AA, Gawde NC. Effect of type II diabetes mellitus on treatment outcomes of tuberculosis. *Lung India* 2014; 31 (3): 244-248.
141. Mi F, Tan S, Liang L et al. Diabetes mellitus and tuberculosis: pattern of tuberculosis, two month smear conversion and treatment outcomes in Guangzhou, China. *Trop. Med. Int. Health* 2013; 18: 1379-1385.
142. Chaundhry LA, Essa EB, Al-Solaiman S, Al-Sindi K. Prevalence of diabetes type-2 and pulmonary tuberculosis among Filipino and treatment outcomes: a surveillance study in the Eastern Saudi Arabia. *International Journal of Mycobacteriology* 2012; 1 (2): 106-109.
143. Bashar M, Alcibes P, Rom WN et al. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Belleule Chest Service, 1987-1997. *CHEST* 2001; 120: 1514-1519.
144. Nigam P, Baghel PK, Jain MK, Kandamble S. Efficacy of DOTS therapy in pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus. *Int J Med Res Rev* 2014; 2 (6): 585-591.
145. Prasad P, Gounder S, Varman S, Viney K. Sputum smear conversion and treatment outcomes for tuberculosis patients with and without diabetes in Fiji. *Public Health Action* 2014; 4 (3): 159-163.

146. Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80 (4): 634-639.
147. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Smith B, Jeon S, Rahbar MH, McCormick JB et al. Mycobacterial clearance from sputum is delayed during the first phase of treatment in patients with diabetes. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 79 (4): 541-544.
148. Ocegura DM, Laborin RL. Glycemic control and rate of sputum conversion in diabetic patients with pulmonary tuberculosis. *Lung Dis Treat* 2016; 2:104.
149. Banu Rekha VV, Balasubramanian R, Swaminathan S, Ramachandran R, Rahman F, Sundaram V et al. Sputum conversion at the end of intensive phase of category-1 regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus or HIV infection: an analysis of risk factors. *Indian J Med Res.* 2007; 126 (5): 452-8.
150. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH. Progressive age related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1738-1740.
151. Khanna BK. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. *JIMA* 2004; 50 (9): 407-12.
152. Chiang CY, Lee JJ, Chien ST, Enarson DA, Chang YC, Chen YT et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. *PloS ONE* 2014; 9 (4): e93397.
153. Atif M, Sulaiman SAS, Shafie AA, Ali I, Asif M. Treatment outcome of new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Penang, Malaysia. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14 (1): 1.
154. Wu Z, Guo J, Huang Y. Diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in aging population in Shanghai, China: prevalence, clinical characteristics and outcomes. *J Diabetes Complications* 2016; 10: 148-55.
155. Wang JY, Lee MC, Shu CC. Optimal duration of anti-TB treatment in patients with diabetes: nine or six months? *CHEST* 2015; 147: 520-528.
156. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N et al. Diabetes mellitus is associated with cavities, smear grade and multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *Int Tuberc lung Dis* 2015; 19 (6): 685-692.
157. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 888-93.
158. Rifat M, Milton AH, Hall J et al. Development of multidrug resistant tuberculosis in Bangladesh: a case control study on risk factors. *PLoS One* 2014; 9: e105214.
159. Hsu AH, Lee JJ, Chiang CY et al. Diabetes is associated with drug resistant tuberculosis in Eastern Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 354-6.

160. Subhash HS, Ashwin I, Mukundan U, Danda D, John G, Cherian AM et al. Drug resistant tuberculosis in diabetes mellitus: a retrospective study from South India. *Tropical Doctor* 2003; 33 (3): 134-6.
161. Baghaei P, Tabarsi P, Moniri A, Marjani M, Velayati. Impact of diabetes mellitus on tuberculosis drug resistance in new cases of tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology* 2015; 4 (1): 128.
162. Siddiqui AN, Khayyam KU, Sharma M. Effect of diabetes mellitus on tuberculosis treatment outcome and adverse reactions in patients receiving directly observed treatment strategy in India: a prospective study. *BioMed Research International* 2016; Article ID 7273935, 11 pages.
163. Begum ZA, Sultana S, Umar BU, Ferdous AH, Uddin MK, Hasibul Islam SM. Study of adverse drug reactions in out-patient departments of Teaching Hospital. *Bangladesh Journal of Pharmacology* 2012; 7 (2): 104-107.
164. Koju D, Rao B, Shrestha B, Shakaya R, Makaju R. Occurrence of side effects from antituberculosis drugs in urban Nepalese population under DOTS treatment. *Kathamandu University Journal of Science, Engineering and Technology* 2005; 1: 1-2.
165. Sharma M, Khayyam KU, Kumar V, Imam F, Pillai K, Behera D. Influence of honey on adverse reactions due to anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients. *Continental Journal of Pharmacology and Toxicology Research* 2008; 2: 6-11.
166. Ruslami R, Nijland HMJ, Adhiarta IGN, Kariadi HKS, Alisjahbana B, Aarnoutse RE et al. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with type 2 diabetes. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2010; 54 (3): 1068-1074.
167. Babalik A, Ulus IH, Bakirci N, Kuyucu T, Arpag H, Dagyildizi L et al. Plasma concentrations of Isoniazid and Rifampin are decreased in adult pulmonary patients with diabetes mellitus. *Antimicrob. Agents Chemoter.* 2013; 57 (11): 5740-5742.
168. Morsy AM, Zaher HH, Hassan MH, Shouman A. Predictors of treatment failure among tuberculosis patients under DOTS strategy in Egypt. *East Mediterr Health J* 2003; 9: 689-701.
169. Lee EH, Lee JM, Kang YA, Leem AY, Kim EY, Jung JY. Prevalence and impact of diabetes mellitus among patients with active pulmonary tuberculosis in South Korea. *Lung* 2017; 195 (2): 209-215.
170. Sulaiman SAS, Khan AH, Ahmad N, Iqbal MS, Muttalif AR, Hassali MA. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of tuberculosis patients in tertiary care setup. *The American Journal of the Medical Sciences* 2013; 345 (4): 321-5.
171. Liew S, Khoo E, Ho B, Lee Y, Mimi O, Fazlina M et al. Tuberculosis in Malaysia: predictors of treatment outcomes in a national registry. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2015; 19 (7): 764-71.

172. Wada M, Yoshiyama T, Ogata H et al. Six-month chemotherapy (2HRZS or E/4HRE) of new cases of pulmonary tuberculosis. Six years experiences on its effectiveness, toxicity and acceptability. *Kekkaku* 1999; 74: 353-360 (text in Japanese with English summary).

173. Chunlan Zheng, Minhui Hu, Feng Gao. Diabetes and pulmonary tuberculosis: a global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden. *Glob Health Action* 2017; 10 (1): 1264702.