

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Goran D. Stevanović

**Klinički značaj vanplućne tuberkuloze u
diferencijalnoj dijagnozi nejasnog
febrilnog stanja**

doktorska disertacija

Beograd 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Goran D. Stevanović

**Clinical significance of extrapulmonary
tuberculosis in the differential diagnosis
of fever of unknown**

Doctoral Dissertation

Belgrade 2012

Mentor: Prof. dr Mijomir Pelemiš, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

Prof. dr Milorad Pavlović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. dr Svetlana Nikolić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Prof. dr Jovan Vukadinov, redovni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

Datum odbrane: 2012

Posebnu zahvalnost dugujem svom mentoru Prof. dr Mijomiru Pelemišu, na velikoj i nesebičnoj pomoći pri odabiru teme, realizaciji rada i izradi same disertacije.

Dugujem zahvalnost i Prof. dr Svetlani Nikolić i Prof. dr Miloradu Pavloviću, koji su mi svojim savetima i iskustvom pomogli u radu.

Mojim prvim učiteljima infektologije Prof. dr Milici Vujošević, Prof. dr Mileni Božić, Prof.dr Predragu Nikoliću i Prof. dr Milanu Šašiću koji su pomogli i usmerili moje prve infektološke korake.

Osoblju odeljenja Kliničke farmakoterapije i Odeljenja za nejasna febrilna stanja i izolaciju koji su učestvovali u dijagnostici, lečenju i praćenju svih ispitanika.

Osoblju laboratorija Kliničkog Centra Srbije bez čije analitike ovaj rad ne bi bio moguć.

Osoblju dijagnostičkih službi Kliničkog Centra Srbije.

Rad posvećujem mojoj majci, njenoj ljubavi i podršci

Goran Stevanović

Klinički značaj vanplućne tuberkuloze u diferencijalnoj dijagnozi nejasnog febrilnog stanja

Tuberkuloza predstavlja infekciju humanim sojem mikobakterije *Mycobacterium tuberculosis* uz pojavu karakterističnog imunološkog odgovora organizma. Najčešća forma bolesti je plućna. Po procenama Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) vanplućna tuberkuloza (VPTB) čini oko 20-25% formi bolesti. Zbog uglavnom atipične kliničke slike (izuzimajući tuberkulozni meningitis), produženog toka u kome su uz progresivno pogoršanje opšteg stanja, prisutni još samo povišena temperatura i često pozitivan zapaljenski sindrom, najveći broj ovih bolesnika se razmatra u toku diferencijalne dijagnoze nejasnog febrilnog stanja (NFS). Poseban problem predstavlja teža dijagnostika VPTB i potreba za češćim korišćenjem invazivne dijagnostike.

U periodu do pojave virusa humane imunodeficijencije (HIV) incidenca tuberkuloze u svetu je bila u opadanju, ali se od osamdesetih godina dvadesetog veka tuberkuloza ponovo nameće kao bolest od rastućeg interesa. Procenjuje se da je u svetu oko dve milijarde ljudi inficiranih bacilom *M. tuberculosis* od kojih je oko 8 miliona godišnje razvije aktivnu tuberkulozu, a oko 2 miliona umre.

Incidenca oboljevanja od tuberkuloze i VPTB je u porastu svugde u svetu i u HIV negativnoj populaciji. U takvim okolnostima raste i značaj informisanosti lekara dijagnostičara, da se u toku dijagnostičkog postupka febrilnog stanja mora razmatrati i tuberkulozna infekcija, kako pluća, tako i vanplućna.

Tuberkuloza može zahvatiti bilo koji organ u organizmu, s'tim da je plućna lokalizacija najčešća. Terminom VPTB se označava izolovana pojava tuberkuloze na bilo kom mestu u organizmu van pluća. Ako je uz vanplućnu lokalizaciju prisutna i zahvaćenost pluća takvi se pacijenti kategorizuju pod dijagnozom plućne tuberkuloze.

Varijeteti kliničke slike VPTB su mnogobrojni što otežava dijagnostiku. Uz retke lokalizacije koje daju karakteristične simptome i znake (meningitis) ili bar mogu uputiti u pravcu dijagnoze (tuberkulozni limfadenitis), većina drugih, posebno dubokih lokalizacija se manifestuje samo povišenom temperaturom. Zbog ovakvih teškoća u dijagnostici, proporcionalno je veća zastupljenost VPTB u ukupnom broju otkrivenih bolesnika sa tuberkulozom u tercijarnim ustanovama, nego u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Najčešće lokalizacije VPTB su tuberkuloza limfnih žlezda, genitourinarna tuberkuloza, abdominalna tuberkuloza, tuberkuloza pleure, tuberkulozni perikarditis, neurotuberkuloza, tuberkuloza kostiju i zglobova. Ostale forme VPTB se javljaju ređe.

Definitivna dijagnoza tuberkuloze uključuje demonstraciju prisustva *M. tuberculosis* mikrobiološki, cito ili histopatološki. Kako je klinička prezentacija VPTB atipična često se u inicijalnim razmatranjima diferencijalne dijagnoze ona i ne uzima u obzir. Za dijagnostiku su često potrebni i drugi invazivni postupci, ali se često dijagnoza VPTB ne postavlja kao definitivna, već ju je neophodno bazirati na kliničkom utisku.

Cilj lečenja tuberkuloze je eradikacija *M. tuberculosis* delovanjem na sve forme bacila.

Dosadašnja iskustva u dijagnostikovanju pacijenata sa kliničkom prezentacijom NFS ukazuju da je VPTB značajni etiološki faktor.

Dijagnoza se često kasno postavlja nakon dugotrajnog dijagnostičkog postupka, koji često ni ne uzima u obzir VPTB.

Ciljevi istraživanja su bili da se prikažu broj, demografske i uzrastne karakteristike pacijenata kod kojih je u toku ispitivanja NFS dijagnostikovana VPTB, te da se proceni njihova relativna učestalost u odnosu na ukupan broj bolesnika koji su ispitivani zbog NFS i da se prikaže distribucija bolesnika u odnosu na pojedine lokalizacije VPTB, prethodno trajanje bolesti, te predominantnu kliničku prezentaciju. Da se prikažu primenjeni dijagnostički postupci i da procena njihove efikasnosti i upotrebljivosti u korelaciji sa našim rezultatima i podacima iz literature i da se prikaže značaj nekih parametara za dijagnozu (nivo ADA, kutani PPD test, nivo interferona gama), kao i da se prikažu rezultati metoda direktnog dokazivanja *M. tuberculosis* i njihova ograničenja u toku dijagnostike VPTB. Da se utvrdi postojanje predisponirajućih faktora ili konkomitantnih bolesti, i njihov uticaj na tok bolesti i dijagnostiku. Kao i da se prikažu rezultati lečenja bolesnika sa VPTB.

U ovoj retrospektivno-prospektivnoj studiji su obuhvaćeni svi bolesnici kod kojih je tokom ispitivanja etiologije NFS utvrđeno prisustvo VPTB kao razloga febrilnosti u Klinici za infektivne i tropske bolesti u periodu 2000.-2010. Istraživanjem je obuhvaćeno 2228 bolesnika sa NFS, a kod 117 je dokazano prisustvo VPTB. Obuhvaćeni su samo HIV negativni bolesnici, kao i oni kod kojih je prisustvo neurotuberkuloze dokazano tokom ispitivanja NFS, a nisu se prezentovali karakterističnim znacima za tuberkulozni meningitis.

Osim anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda urađene su sve dijagnostičke procedure koje su potrebne za dijagnostiku VPTB u zavisnosti od njene lokalizacije. Uz standardne preglede (RTG pluća, eho trbuha), te standardne bihemijske analize u zavisnosti od kliničkog interesa i prezentacije toka bolesti, rađeni su IVP, CT trbuha, grudnog koša, male karlice, eho srca, CT i NMR kičme. Takođe su rađene i histološke obrada tkiva suspektnog na mikobakterijalnu infekciju (biosija jetre, LGL). Od mikrobioloških analiza standardno je rađena kultivacija uzoraka (urin i likvor), te PCR TBC iz urina i likvora kod suspektnih bolesnika. Takođe su praćeni nivoi adenoindeaminaze i interferona gama.

Sve vreme praćenja i lećenja bolesnika praćen je terapijski odgovor, pojava neželjenih efekata i relapsa bolesti, s'tim da je praćenje svih bolesnika nastavljeno još 3 meseca po normalizaciji stanja. U analizi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike.

U posmatranom vremenskom periodu primećen je godišnji porast broja bolesnika ispitivanih zbog NFS, kao i porast broja dokazanih VPTB. VPTB čine prosečno oko 5% oboljenja dijagnostikovanih kod NFS. Žene su češće oboljevale od VPTB (1,785:1). Najčešće su oboleli uzrasta od 41-60 godina starosti. Razlika u učestalosti oboljevanja prema prebivalištu i poreklu nije pokazala statistički značajnu razliku. Žene koje žive na selu su češće oboljevale od muškaraca, dok u gradu ta razlika nije bila značajna. Najčešća lokalizacija je bila renalna tuberkuloza, a zatim tuberkuloza limfnih žlezda. Patohistološki je dijagnoza potvrđivana kod hepatične i limfoglandularne, kao i genitalne i peritonealne lokalizacije. Perikarditis je dijagnostikovao ehosonografski, dok su druge metode radiološke dijagnostike (CT i NMR) korišćene za neurotuberkulozu i spondilodiscitis, a intravenska pijelonefrografija za renalnu tuberkulozu. Iako je redovno korišćena za sve dostupne materijale kultivacija je bila nisko senzitivna. Multirezistentni sojevi su dokazani u samo 3 izolata. Tehnika PCR dijagnostički je rađena iz urina i likvora. Senzitivnost iz urina je bila niska, dok je iz likvora bila bolja. Biohemijski parametri kao para pokazatelji (aktivnost adenzin deaminaze i koncentracija IgG) pokazali su značajno više vrednosti kod obolelih od VPTB. kao faktori dispozicije su se izdvojili prisustvo tuberkuloze u porodici i ranije preležana tuberkuloza, ali značajni broj obolelih nije imao faktore rizika.

U terapiji su korišćeni izonijazid, rimfampicin, pirazinamid, etambutol i streptomycin. U lećenju su korišćena tri režima lećenja u trajanju 6, 9 i 12 meseci.

Šestomesečni režim lečenja je imao najveću učestalost recidiva. Recidivi su se javili kod 14,5% obolelih. A neželjeni efekti terapije u 18% lečenih. Ovakvi rezultati su uporedivi sa podacima iz literature.

Ovom studijom je utvrđeno prisustvo konstantnog broja obolelih sa VPTB, koji su uglavnom srednje životne dobi i nešto češće žene. Broj obolelih iz grada i sela se bitno ne razlikuje, ali na selu češće oboljevaju žene. Najčešće je dijagnostikovana renalna i tuberkuloza limfnih žlezda, ali su bile prisutne lokalizacije na praktično svim organima i/ili organskim sistemima. Nema karakteristične simptomatologije i dokazivanje bolesti je teško. ne postoje apsolutno pouzdani i specifični testovi za dokazivanje VPTB. Mikrobiološke metode su u slučaju pozitivnosti apsolutno indikativne, ali mogu biti i lažno negativne. Procenat dokazanih rezistentnih sojeva je mali. U dijagnostici VPTB se mora kombinovati više metoda, testova i postupaka i tek iz njihove korelacije izvući zaključak o verovatnoći dijagnoze. Terapija se mora ponekad započeti na osnovu kliničke sumnje potkrepljene laboratorijskim nalazima. Terapijski protokoli korišćeni za plućnu tuberkulozu ne mogu se uvek koristiti za VPTB. Šestomesečni terapijski režim najčešće daje recidive. Neželjeni efekti terapije su prisutni u manje od petine lečenjih. Potrebno je redefinisati dijagnostičke i terapijske protokole za VPTB i odvojiti ih od protokola za plućnu tuberkulozu.

Ključne reči: nejasno febrilno stanje, vanplućna tuberkuloza, dijagnostika, kožni PPD test, adenoazin deaminaza, faktori dispozicije, terapija

Medicina

Infektivne bolesti

Clinical significance of extrapulmonary tuberculosis in the differential diagnosis of fever of unknown origin

Tuberculosis is an infection with human mycobacteria strain of *Mycobacterium tuberculosis*, with the occurrence of the characteristic immune response of the organism. The most common form is lung disease. According to estimates by the World Health Organization (WHO), extrapulmonary tuberculosis (EPTB) accounts for 20-25% of the tuberculosis. Mainly due to atypical clinical features (except for tuberculous meningitis), the prolong course of the illness with progressive deterioration of general condition, present only with fever and often positive inflammatory syndrome, most of these patients are considered in the differential diagnosis of fever of unknown origin (FUO). A particular problem is a difficult diagnosis of EPTB and the need for more frequent use of invasive diagnostic. Until the appearance of human immunodeficiency virus (HIV) incidence of tuberculosis in the world was in decline, but since the eighties of the twentieth century, tuberculosis re-imposed as a disease of growing interest. It is estimated that the world's two billion people infected with an *M. tuberculosis*, of which about 8 million develop active TB annually, and about 2 million die. The incidence of tuberculosis and EPTB is increasing everywhere in the world and in the HIV negative population too. In such circumstances, medical doctors must have growing awareness of the importance of tuberculosis infection, both lung and extrapulmonary during the diagnostic procedure in febrile conditions. Tuberculosis can affect any organ in the body; however, the most frequent localization is pulmonary. The term EPTB means an isolated occurrence of tuberculosis anywhere in the body outside the lungs. If present with extrapulmonary localization and involvement of the lungs such patients are categorized under the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Varieties of clinical presentations of EPTB are numerous which makes diagnosis difficult. With rare localization which give the characteristic signs and symptoms (meningitis), or at least can make towards the diagnosis (tuberculous lymphadenitis), most of the others, especially the deep localization is only manifested with fever. Because of these difficulties in diagnosis, the greater proportion EPTB was detected in tertiary institutions, instead in primary care. The most common localization of EPTB is tuberculosis of the lymph nodes, genitourinary tuberculosis, abdominal tuberculosis, pleural tuberculosis, tuberculous pericarditis, neurotuberculosis, tuberculosis of bones and joints. Other forms of EPTB occur less

frequently. Definitive diagnoses of tuberculosis include demonstration of *M. tuberculosis* presents in specimen microbiologically, histopathologically or cytologically. As EPTB atypical clinical presentation is often does not take into account in initial considerations of differential diagnosis. Diagnostics are often required invasive procedures, but often diagnosed of EPTB was not set as definitive, but it was necessary to based it on clinical impression. The goal of treatment of tuberculosis is the eradication of *M. tuberculosis*

Previous experiences in the diagnosis of patients with clinical presentation FUO indicate the EPTB as a major etiologic factor. Diagnosis is often late made, after a lengthy process, which often do not take into account the EPTB. Research objectives were to show the number and demographic characteristics and age of patients in whom the course of testing FUO, EPTB were diagnosed, and to assess their relative frequency in the total number of patients who were examined for FUO and to show the distribution of patients in relation to some localization of EPTB, course of the illness, and predominant clinical presentation. To display the used diagnostic methods and to estimate their efficiency and usefulness in correlation with our results and literature data and to present the significance of some parameters for the diagnosis (ADA level, skin PPD test, the level of interferon-gamma), and to present results of direct microbiological test for tuberculosis and their limitations in the diagnosis of EPTB. To establish the existence of predisposing factors or concomitant diseases, and their impact on the disease and diagnosis. And to present the results of treatment of patients with EPTB. In this retrospective-prospective study we included all patients in whom during evaluation of FOU the EPT was confirmed as the reason of fever in the Clinic of Infectious and Tropical Diseases between 2000 and 2010. The study included 2228 patients with FOU, and in 117 EPTB was detected. It includes only HIV-negative patients, and those in which neurotuberculosis were proven during FOU diagnostics, and have not presented the characteristic signs of tuberculous meningitis.

In addition to anamnesis and physical examination, all diagnostic procedures are required for diagnosis EPTB depending on its localization was conducted. In addition to standard examinations (X-ray of the lungs, abdomen echo), and standard biochemical tests, depending on interest and clinical presentation of illness, IVP, CT of the abdomen, chest, pelvis, heart echo, CT and NMR backbone were made. We also made the histological processing of tissue suspected of mycobacterium infection (liver and LGL biopsy). As standard microbiological analysis sample cultivation (urine and cerebro spinal fluid) was

carried out, and TB PCR test in the urine, and cerebrospinal fluid of patients with clinical suspicion. We also monitored gamma interferon and adenosine deaminase levels. During treatment in all of patients treatment response, side effects and relapses occurrence were monitored, for the treatment period and 3 months after the condition normalization. In data analysis we used the methods of descriptive and analytical statistics. In the reporting period there has been a yearly increase in the number of patients examined for FOU, and increased the number of proven EPTB. EPTB make about 5% of diagnosed diseases in FOU. Women were more often suffered from the EPTB (1,785:1). The most frequently the patients were 41-60 years of age. The difference in the incidence of disease by residence and origin showed no statistically significant difference. Women living in rural areas were having EPTB more often than men, but this difference was not significant. The most common location was the renal tuberculosis, and tuberculosis of the lymph nodes. Patohistologicly the diagnosis were made in liver and lymph nodes, genital and peritoneal localization. Pericarditis was diagnosed by ultrasound, while other methods of radiological diagnosis (CT and NMR) and used for neurotuberculosis and spondylodiscitis and intravenous pyelonephrografy for renal tuberculosis. Although we regularly used cultivation of all available materials, the sensitive were generally low. Resistant strains were detected in only 3 isolates. PCR technique of diagnostic was made from the urine and CSF. The sensitivity in the urine was low, while in the liquor was better. Biochemical parameters as surogat markers (adenosine deaminase activity and concentration of IgG) showed significantly higher values in patients with EPTB. As important disposition factors the presence of tuberculosis in the family and history of previous tuberculosis were detected, but a significant number of patients had no risk factors. In the therapy we used isoniazid, rimfampicin, pyrazinamide, ethambutol and streptomycin. We used three treatment regimens for 6, 9 and 12 months. The six-month regimen had the highest incidence of recurrence. Recurrences were reported in 14.5% of patients. A side effect of therapy in 18% of treated. These results are comparable with data from the literature. This study was found a constant number of patients with EPTB, who are mostly middle-aged and slightly more women. Number of affected from towns and villages are not that different, but from country women was more frequent. Renal tuberculosis and lymph node localization were most frequent, but localization was present in the virtually all organs and / or organ systems. No typical symptoms and the disease proving were difficult. There are no absolutely reliable and specific tests for the

detection of EPTB. Microbiological methods in case of positivity were absolutely indicative, but can be false negative. The percentage of resistant strains is a proven low. For diagnosis of EPTB we must combine several methods, tests and procedures, and only from their correlation we can draw a conclusion on the likelihood of diagnosis. Therapy must be initiated sometimes on clinical suspicion basis supported by laboratory findings. Therapeutic protocols used for pulmonary tuberculosis may not always be used for EPTB. The six-month regimen most frequently gives recurrence. Side effects of therapy were present in less than a fifth of the treated. It is necessary to redefine the diagnostic and therapeutic protocols for EPTB and separate them from the protocol for pulmonary tuberculosis.

Key words: fever of unknown origin, extrapulmonary tuberculosis, diagnostics, PPD skin test, adenosine deaminase, disposition factors, treatment.

Medicine

Infective diseases

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
2. PREGLED LITERATURE	2
2.1 TUBERKULOZA LIMFNIH ŽLEZDA	2
2.2 TUBERKULOZA PLEURE	3
2.3 ABDOMINALNA TUBERKULOZA	3
2.4 NEUROTUBERKULOZA	4
2.5 TUBERKULOZA PERIKARDA	4
2.6 TUBERKULOZA KOSTIJU I ZGLOBOVA	5
2.7 GENITOURINARNA TUBERKULOZA	5
2.8 MILIJARNA TUBERKULOZA	5
2.9 OSTALE FORME TUBERKULOZE	6
2.10 DIJAGNOZA TUBERKULOZE	6
2.11 DOKAZIVANJE BACILA TUBERKULOZE	6
2.12 DOPUNSKE DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE	7
2.13 BIOLOŠKI (BIOHEMIJSKI) MARKERI TUBERKULOZNE INFEKCIJE	7
2.14 KUTANI PPD TEST	7
2.15 LEČENJE TUBERKULOZE	8
3. HIPOTEZA	9
4. CILJEVI RADA	9
5. MATERIJAL I METODE	9
5.1 ISPITANICI	10
5.2 METODE ISPITIVANJA	10
5.3 PRAĆENJE ISPITANIKA	10
5.4 BIOHEMIJSKE ANALIZE	10
5.5 KUTANI PPD TEST – IZVOĐENJE	11
5.6 KULTIVACIJA	11
5.7 ANALIZA PODATAKA	11
6. REZULTATI RADA	12
6.1 UČESTALOST BOLESNIKA SA NEJASNIM FEBRILNIM STANJEM	12
6.2 UČESTALOST OBOLELIH SA VPTB	12
6.3 VPTB I POL	13

6.4 VPTB I UZRAST	14
6.5 MESTO STANOVANJA I POREKLO OBOLELIH OD VPTB	14
6.6 UTICAJ ŽIVOTA NA SELU ILI U GRADU NA VPTB	17
6.7 LOKALIZACIJA VPTB	17
6.8 TBC LIMFNIH ŽLEZDA	18
6.9 HISTOLOŠKI NALAZ GRANULOMA (LGL I JETRA)	21
6.10 TBC PERITONITIS	24
6.11 TBC PERIKARDITIS	26
6.12 GINEKOLOŠKA TBC	26
6.13 NEUROTUBERKULOZA	27
6.14 TBC SPONDILODISCITIS	30
6.15 TBC URINARNOG TRAKTA	33
6.16 PATOHISTOLOŠKA POTVRDA	34
6.17 IZOLACIJA BACILA TUBERKULOZE	35
6.18 PCR DIJAGNOSTIKA	35
6.19 BIOHEMIJSKI (BIOLOŠKI) MARKERI	35
6.20 KUTANI PPD TEST	36
6.21 OSTALE LABORATORIJSKE ANALIZE	36
6.22 FAKTORI RIZIKA	37
6.23 LEČENJE BOLESNIKA	38
6.24 USPEH LEČENJA	39
6.25 NEŽELJENI EFEKTI	39
7. DISKUSIJA	40
7.1 SPECIFIČNOSTI POSMATRANE POPULACIJE	40
7.2 UDEO VPTB U NFS U POSMATANOJ POPULACIJI	40
7.3 ZNAČAJ POLA U VPTB	40
7.4 ZNAČAJ UZRATA U VPTB	41
7.5 TERITORIJALNA POVEZANOST I VPTB	41
7.6 ZNAČAJ ŽIVOTA NA SELU ILI U GRADU ZA VPTB	42
7.7 ZNAČAJ RENALNE TUBERKULOZE	42
7.8 ZNAČAJ TUBERKULOZE LIMFNIH	43
7.9 ZNAČAJ TUBERKULOZE JETRE	43
7.10 ZNAČAJ TUBERKULOZNOG PERITONITISA	44

7.11 ZNAČAJ TUBERKULOZNOG PERIKARDITISA-----	44
7.12 ZNAČAJ GENITALNE TUBERKULOZE-----	44
7.13 ZNAČAJ NEUROTUBERKULOZE-----	45
7.14 ZNAČAJ TUBERKULOZE KOSTIJU-----	45
7.15 ZNAČAJ I OGRANIČENJA MIKROBIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE VPTB-----	46
7.16 ZNAČAJ I OGRANIČENJA PCR DIJAGNOSTIKE VPTB-----	46
7.17 ZNAČAJ I OGRANIČENJA KUTANOG PPD TESTA U VPTB-----	46
7.18 ZNAČAJ I OGRANIČENJA NIVOVA ADENOZIN DEAMINAZE U VPTB-----	47
7.19 MOGUĆI ZNAČAJ NIVOVA IgG U VPTB-----	47
7.20 ZNAČAJ FAKTORA RIZIKA U VPTB-----	47
7.21 TERAPIJSKE I DILEME I PRISTUPI-----	48
7.22 NEŽELJENI EFEKTI TERAPIJE-----	49
8. ZAKLJUČCI-----	50
9.LITERATURA-----	52

1.UVOD

Tuberkuloza predstavlja infekciju humanim sojem mikobakterije *Mycobacterium tuberculosis* uz pojavu karakterističnog imunološkog odgovora organizma. Najčešća forma bolesti, koja je od najvećeg značaja za širenje tuberkuloze je plućna. Epidemiološki značaj vanplućne tuberkuloze je manji obzirom da oboleli od ove forme tuberkuloze praktično nisu zarazni. Iako po procenama Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) koje se nalaze i u „Smernicama za nacionalne programe“ (1,2), vanplućna tuberkuloza (VPTB) čini oko 20-25% obolelih (2), ona „iz perspektive javnog zdravlja nije od velikog značaja“ (2). Zbog uglavnom atipične kliničke slike (izuzimajući tuberkulozni meningitis), produženog toka u kome su uz progresivno pogoršanje opšteg stanja, prisutni još samo povišena temperatura i često pozitivan zapaljenski sindrom, najveći broj ovih bolesnika se razmatra u toku diferencijalne dijagnoze nejasnog febrilnog stanja (NFS) (3). Kako na VPTB dugi vremenski period nije obraćana adekvatna pažnja i danas se često luta u dijagnozi i ovi bolesnici bivaju ispitivani i lečeni i više meseci pre dokazivanja bolesti. Poseban problem predstavlja teža dijagnostika VPTB i potreba za češćim korišćenjem invazivne dijagnostike (2). U ovom kontekstu, kao i nedostatku značaja za javno zdravlje, informacije o VPTB su oskudne, te se dolazi do situacije da se o ovom obliku tuberkuloze često i ne misli, a dijagnoza se kasno postavlja.

U periodu do pojave virusa humane imunodeficijencije (HIV) incidenca tuberkuloze u svetu je bila u opadanju, ali se od osamdesetih godina dvadesetog veka tuberkuloza ponovo nameće kao bolest od rastućeg interesa (4). U periodu 1985-1992. godine uočen je porast incidence oboljevanja od tuberkuloze kako u zemljama u razvoju tako i u razvijenim zemljama uključujući i Sjedinjene Američke Države i taj trend se nastavlja (3). Procenjuje se da je u svetu oko dve milijarde ljudi inficirano bacilom *M. tuberculosis* od kojih oko 8 miliona godišnje razvije aktivnu tuberkulozu, a oko 2 miliona umre (5). Tuberkuloza se na osnovu izveštaja Centra za kontrolu Bolesti, Atlanta /CDC/ iz 2005. godine smatra vodećim uzročnikom smrti među infektivnim bolestima sa procenjenim brojem od 3 miliona umrlih godišnje (6).

Posebno zabrinjavaju podaci da je incidenca oboljevanja od tuberkuloze i VPTB u porastu svugde u svetu i u HIV negativnoj populaciji (4,6). U takvim okolnostima raste i značaj informisanosti lekara dijagnostičara, da se u toku dijagnostičkog postupka febrilnog stanja mora razmatrati i tuberkulozna infekcija i to ne samo plućna već i VPTB.

2. PREGLED LITERATURE

Tuberkuloza može zahvatiti bilo koji organ u organizmu, s'tim da je plućna lokalizacija najčešća. Terminom VPTB se označava izolovana pojava tuberkuloze na bilo kom mestu u organizmu van pluća. Ako je uz vanplućnu lokalizaciju prisutna i zahvaćenost pluća takvi se pacijenti kategorizuju pod dijagnozom plućne tuberkuloze, a na osnovu uputstva SZO.

Kako tuberkuloza može zahvatiti praktično svaki organ ili organski sistem u organizmu, varijeteti kliničke slike VPTB su mnogobrojni što otežava dijagnostiku. Uz retke lokalizacije koje daju karakteristične simptome i znake (meningitis) ili bar mogu uputiti u pravcu dijagnoze (tuberkulozni limfadenitis), većina drugih lokalizacija se manifestuje opštim simptomima kao što su povišena temperatura, anoreksija, gubitak telesne težine, malaksalost i zamor (3,7). Kada je patološki proces lokalizovan na parenhimskim organima, povišena temperatura je često jedini klinički znak i ovi pacijenti se otkrivaju tokom dijagnostičkog postupka NFS (3). Zbog ovakvih teškoća u dijagnostici, proporcionalno je veća zastupljenost VPTB u ukupnom broju otkrivenih bolesnika sa tuberkulozom u tercijernim ustanovama, nego u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prema podacima iz Indije u primarnoj zaštiti VPTB čini oko 15-20%, dok u tercijernim ustanovama ona čini čak i do 53% obolelih od tuberkuloze kod osoba koje su HIV negativne (7). Za našu zemlju nema relevantnih statističkih podataka izuzimajući godišnji izveštaj o kretanju zaraznih bolesti, koji se zbog problema sa urednim prijavljivanjem bolesti ne može u potpunosti smatrati pouzdanim pokazateljem.

2.1 TUBERKULOZA LIMFNIH ŽLEZDA

Kada je tuberkulozna infekcija zahvatila limfne žlezde (LGL), najčešće je lokalizovana u perifernim (8), a od perifernih najčešća je zahvaćenost vratnih limfnih žlezda (9). U zemljama u razvoju ovakva lokalizacija je najčešća i uglavnom je uzrokovana *M. tuberculosis*. Nasuprot tome u razvijenim zemljama u žlezdama se češće nalaze atipične mikobakterije (9,10). Tuberkulozni limfadenitis se pre može smatrati odrazom hematogene i limfogene diseminacije *M. tuberculosis* nego u pravom smislu lokalnom infekcijom (10,11). Ulazno mesto *M. tuberculosis* je po pravilu respiratorni trakt, nakon čega dolazi do hematogenog i limfogenog širenja. Hilarne i medijastinalne LGL su inicijalno zahvaćene i to se može desiti tokom primoinfekcije ili kasnije tokom reinfekcije ili reaktivacije (9,10). Infekcija se zatim širi limfnim putem u regionalne LGL. Ponekad mesto ulaska mogu biti i tonzile odakle klica sistemom lokalne drenaže dospeva

do limfnih žlezda (12,13). Češće oboljevaju deca i adolescenti (12,13), a po nekim studijama i osobe ženskog pola (14,15,16). Klinički nalaz se često prezentuje izolovanim otokom limfne žlezde, često bez drugih simptoma (9,11). Mogu biti prisutni i lako povišena temperatura i povišeni pokazatelji zapaljenja (11,12). Multifokalna lokalizacija kod HIV negativnih nije tako česta (do 39%) (11,14). Spontani tok tuberkuloze limfnih žlezda klasično prolazi kroz 5 faza (16). U prvoj fazi dolazi do diskretnog uvećanja nodusa zbog nespecifične reaktivne hiperplazije. Nodusi su tada pokretni. U drugoj fazi dolazi do otvrdnjavanja nodusa, sa pojavom periaadenitisa i tada su nodusi fiksirani za okolno tkivo. U trećoj fazi javlja se centralno razmekšanje zbog apscediranja, koje u četvrtoj fazi prelazi u hladni absces sa kazeoznom nekrozom nodusa. U petoj fazi se formira fistulozni kanal koji može ostati prisutan godinama (9,11,16). Limfne žlezde lokalizovane u medijastinumu, retroperitoneumu ili hilusima parenhimskih organa daju neuobičajene prezentacije bolesti i teško se dijagnostikuju (7,9,15)

2.2 TUBERKULOZA PLEURE

Tuberkuloza pleure i empijem toraksa se i pored bliske anatomske povezanosti sa plućima svrstava u VPTB (3,17). Smatra se da ova forma tuberkuloze nastaje rupturom malih subpleuralnih fokusa, dok ruptura fokusa kazeozne nekroze i njihovo pražnjenje u pleuralni prostor dovode do empijema toraksa (3,7). Tuberkuloza pleure se obično prezentuje kao akutno nastala bolest praćena pleuralnim bolom, neproduktivnim kašljem i osećajem nedostatka vazduha, dok većina bolesnika ima i povišenu temperaturu (18,19). Ponekad početak može biti i subakutan sa bolom umerenog intenziteta, subfebrilnim temperaturama, kašljem, gubitkom apetita i telesne mase. (7,19)

2.3 ABDOMINALNA TUBERKULOZA

Abdominalna tuberkuloza je termin koji obuhvata sve lokalizacije tuberkuloze u okviru gastrointestinalnog trakta uključujući i omentum, peritoneum, pripadajuće LGL, creva, ali i solidne organe (jetra slezina, pankreas) (3,7). Ovaj vid VPTB najčešće se viđa kod imunodeficijentnih osoba i uglavnom se sem nespecifičnih simptoma (malaksalost, temperatura, noćno znojenje, gubitak na težini) retko manifestuju i tegobama od strane primarno zahvaćenog organa (različite obstrukcije ili ehosonografske fokalne promene zahvaćenog organa) (20,21). Tuberkulozna infekcija peritoneuma se najčešće klinički manifestuje pojavom upornog ascitesa, praćenog opštom simptomatologijom uz ponekad prisutnu povišenu temperaturu i zapaljenski sindrom (20,21). Diferencijalnodijagnostički se uvek razmatra i maligna diseminacija po peritoneumu.

2.4 NEUROTUBERKULOZA

Neurotuberkuloza obuhvata tuberkulozni meningitis, tuberkulome mozga i arahnoiditis. U najvećem procentu se javlja tuberkulozni meningitis učešćem od 70-80% od svih neurotuberkuloza. Kako se ova forma manifestuje uglavnom karakterističnim kliničkim nalazima (bazilarni i meningealni znaci) ređe dolazi u obzir u dijagnostici nejasnog febrilnog stanja, dok se ostali oblici češće prezentuju kao NFS (22,23).

Tuberkulomi mozga su mase granulacionog tkiva formiranog od grupa mikroskopskih tuberkula. Većina njih je promera nekoliko milimetara do nekoliko centimetara. Uglavnom su pojedinačne, dok su multiple lokalizacije retke (22,23). Kod pacijenata mlađih od 20 godina su češće infratentorijske lokalizacije, dok su supratentorijske češće kod odraslih. Solitarne promene su značajno češće od multiplih. Iako učestalost tuberkuloma mozga stalno opada u zemljama u razvoju oni još uvek čine 5-10% intrakranijalnih ekspanzivnih procesa (7). Simptomatologija je uglavnom nespecifična dok promene ne prerastu 2 cm, kada se zbog masivnog otoka oko njih uočavaju i neurološki deficiti (22).

2.5 TUBERKULOZA PERIKARDA

Tuberkuloza perikarda se može manifestovati kao akutni perikarditis, hronična perikardna efuzija, tamponada srca i konstriktivni perikarditis. U zemljama u razvoju tuberkuloza čini i do 80% etioloških uzročnika akutnog perikarditisa, dok je u razvijenim zemljama taj broj značajno manji (oko 4%) (24). Zahvaćenost perikarda najčešće nastaje širenjem iz susednih medijastinalnih LGL ili limfo-hematogenom diseminacijom. Klinički protiče kroz četiri faze. Prva predstavlja suhu, kada nema tečnosti u perikardu, u fazi efuzije se dijagnostikuje najveći broj perikarditisa, jer je tada i klinička slika i ehokardiografski nalaz najtipičniji. Treća faza je absorptivna faza kada se pod terapijom ili ređe spontano smanjuje količina tečnosti u perikardu i poslednja faza je konstriktivna faza sa formiranjem brojnih priraslica i zadebljanja perikarda (24,25). Simptomi bolesti su nespecifični: povišena temperatura, malaksalost, slabost, zamaranje. Najčešće se javlja od treće do pete decenije života. Početak je najčešće postepen sa laganom evolucijom bolesti. Kod oko 20% bolesnika početak može biti akutan, a kod nekih se javlja i tamponada srca (25,26). U slučaju formiranja tamponade srca ili hroničnog konstriktivnog perikarditisa hemodinamski parametri srca mogu biti značajno poremećeni (24,25,26).

2.6 TUBERKULOZA KOSTIJU I ZGLOBOVA

Tuberkuloza kostiju i zglobova može zahvatiti praktično svaku kost i zglob u organizmu i nastaje hematogenom diseminacijom. Kao najčešće lokalizacije izdvajaju se tuberkuloza kičme i kuka (3,7). Spinalna tuberkuloza je ipak najčešća forma bolesti sa predominantnom lokalizacijom u donjim torakalnim i lumbalnim pršljenovima (7,27). Obično su zahvaćena dva susedna pršljena, ali istovremeno može biti zahvaćeno i više pršljenova. Kada tuberkulozna infekcija zahvati kost ona postaje meka i pritisak kičmenog stuba često dovodi do kompresije sa iskliznućem ili totalnim kolapsom pršljena (27,28). U slučaju formiranja kazeoznog sadržaja, on može ostati lokalizovan, ali ako razori epifizalni korteks ili diskus može se putem ligamenata izdrenirati u formi hladnog abscesa u niže partije kroz meka tkiva. Najteža komplikacija spinalne tuberkuloze je paraplegija (Pott-ova paraplegija/bolest), koja se može razviti rano tokom aktivne faze infekcije ili mnogo godina kasnije kada se postavlja pitanje kasnog recidiva (27,28).

2.7 GENITOURINARNA TUBERKULOZA

Genitourinarna tuberkuloza nastaje hematogenom diseminacijom iz aktivnog ognjišta infekcije, formiranjem inicijalnog metastaskog ognjišta u bubregu. Makroskopska progresija je često unilateralna. Ove lezije obično zacele spontano ili pod dejstvom terapije. Međutim one mogu i da se uvećaju nakon dugogodišnje neaktivnosti i da se izdreniraju u kaliksni sistem praveći baciluriju (29,30). Obično se aktivna genitourinarna tuberkuloza razvija 5 do 25 godina nakon primarne plućne infekcije. Najčešće se prezentuje kao febrilno stanje sa sterilnim piurijama, ponavljanim infekcijama urinarnog trakta, kao i nejasno lokalizovanim blagim bolovima u bubrežnim ložama. Kao komplikacija ove lokalizacije javlja se i tuberkuloza ženskih genitalija koja je značajan uzrok neplodnosti u zonama sa visokom incidencom tuberkuloze (29,30). Klinički tuberkuloza ženskih genitalija nastaje hematogenom ili limfatičnom diseminacijom ili ređe sa nekog intraabdominalnog mesta. Često protiče samo sa povišenom temperaturom, nejasno definisanim bolovima u donjem trbuhu i karlici, a klinički nalaz je neupadljiv (31).

2.8 MILIJARNA TUBERKULOZA

Milijarna tuberkuloza predstavlja diseminaciju tuberkuloze na dva ili više nesusednih lokaliteta tokom primarne infekcije ili nakon reaktivacije (32).

2.9 OSTALE FORME TUBERKULOZE

Ostale forme VPTB se javljaju ređe i opisane su još kožna tuberkuloza, otorinolaringološka tuberkuloza (tuberkuloza laringosa, farinksa, pljuvačnih žlezda, tuberkuloza uha, tuberkuloza paranazalnih šupljina..), okularna tuberkuloza, tuberkuloza dojki (3,7).

2.10 DIJAGNOZA TUBERKULOZE

Definitivna dijagnoza tuberkuloze uključuje dokazivanje prisustva *M. tuberculosis* mikrobiološki, citološki ili histopatološki. Kako je klinička prezentacija VPTB atipična često se u inicijalnim razmatranjima diferencijalne dijagnoze ona i ne uzima u obzir. Za dijagnostiku su često potrebni i drugi invazivni postupci, ali se i pored toga dijagnoza VPTB ne postavlja kao definitivna, već ju je neophodno bazirati na kliničkom utisku (33,34). Dokle god postoji mogućnost, svaki dostupni uzorak tkiva ili telesnih tečnosti treba poslati na pregled u cilju postavljanja definitivne dijagnoze tuberkuloze.

2.11 DOKAZIVANJE BACILA TUBERKULOZE

Najpouzdaniji dijagnostički kriterijum je i dalje dokazivanje prisustva bacila u bolesničkom materijalu kultivacijom (33,34,35). Na taj način se dobijaju i podaci o rezistenciji koji su vrlo bitni za dalje adekvatno vođenje terapije. U nekim formama VPTB moguće je uzeti materijal za kultivaciju (renalna, meningealna, pleuralna, perikardna). I u tim slučajevima nažalost uspešnost kultivacije je vrlo varijabilna i za pleuralnu tečnost se kreće od 12-70% (17,18,19), za perikardnu tečnost uspešnost je 25-60% (24,25,26), a u cerebrospinalnoj tečnosti se kreće od 40-80% (22,23,36). Kako je očigledno da se dijagnostika ne može zasnivati samo na potvrdi kultivacijom ili direktnim pregledom bojenog preparata razvijene su i druge mikrobiološke tehnike detekcije. U upotrebi su testovi detekcije antitela na *M. Tuberculosis* ili njegovih antigena, ELISA metodom, koji i pored svoje visoke specifičnosti nisu pokazali pouzdanu senzitivnost. Za pleuralnu tečnost senzitivnost je od 0,22-0,68 (37,38), a za cerebrospinalnu se kreće od 0,60-0,90 (39,40). Bitno je navesti da praktično nema studija koje podržavaju primenu ovih testova kao skrining testova za VPTB, već samo kao testove potvrde koji bi donekle mogli poboljšati uspeh kultivacije (7,36,38,40). takođe metoda koja je u upotrebi i koja je obećavala zbog svoje visoke specifičnosti je metoda lančane polimerizacije genetskog materijala *M. tuberculosis* (PCR DNK TBC). I opet kao i kod detekcije antitela/antigena ovaj metod je praćen samo kod telesnih tečnosti gde se i kultivacijom može postaviti

dijagnoza tuberkuloze. Specifičnost je visoka skoro 1,00, ali je senzitivnost promenljiva i za pleuralnu tečnost je od 0,22-0,81 (41,42), a za cerebrospinalnu 0,50-0,90 (43,44). Pojedinačni su izveštaji o upotrebi PCR metoda za dokazivanje renalne tuberkuloze (29,45).

2.12 DOPUNSKE DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE

Zbog česte nedostupnosti uzoraka za dokazivanje bacila, koriste se i druge metode dijagnostike koje obuhvataju imidžing tehnike (eho, RTG, IVP, CT, NMR). Ove metode se koriste ili rutinski kao skrining testovi (RTG pluća, eho trbuha) ili kao dopunske i potvrđne (IVP, CT, NMR) (18,22,23,28,29,33,34).

2.13 BIOLOŠKI (BIOHEMIJSKI) MARKERI TUBERKULOZNE INFEKCIJE

U skorijoj upotrebi su i testovi određivanja bioloških (biohemijskih) markera infekcije kao što su nivoi aktivnosti adenzin deaminaze (ADA) ili nivoa interferona gama. Adenzin deaminaza je enzim koji katalizuje konverziju adenzina i deoksiadenozina u inozin i deoksiinozin uz oslobađanje amonijuma. Ovo je važan enzim T-limfocita u kojima ga ima 10 puta više nego u eritrocitima. Njegova aktivnost raste tokom umnožavanja i odgovora na antigensku stimulaciju limfocita (46). Stoga se njegova povećana koncentracija može naći u svim tečnostima nastalim u zonama tuberkuloznog serozitisa (47,48), što se i koristi za dijagnozu. Takođe postoji i izvesno serumsko povišenje koncentracije koje se može iskoristiti kao skrining test (48). Određivanje nivoa oslobođenog gama interferona iz stimulisanih limfocita je noviji metod detekcije tuberkulozne infekcije i aktuelno se nalaze dva komercijalna testa koji su u upotrebi. Test koji je lakši za korišćenje i radi se iz cele krvi, bez potrebe izdvajanja limfocita je komercijalni Quantiferon-TB Gold. Postoji i modifikacija ovog testa Quantiferon-TB Gold in tube koji za inkubaciju koristi tri antigena *M. tuberculosis*, koji su već u pripremljenim epruvetama u koje se direktno vadi krv. U brojnim studijama ovi su testovi pokazali visoku specifičnost (0,92-1,00) i senzitivnost (0,64-0,93) (49,50). Ovaj test je odobren za korišćenje u dijagnostici tuberkuloze u celom svetu (51,52). Koristi se u kombinaciji sa drugim dijagnostičkim kriterijumima (49,53).

2.14 KUTANI PPD TEST

Iako se dugo koristi, kutani PPD test i dalje ima veliki dijagnostički značaj (7, 45, 54, 55). Nažalost ograničenja testa su brojna. Potrebno je obučeno osoblje za očitavanje testa, neophodne su dve posete zdravstvenoj ustanovi (aplikacija probe i očitavanje

rezultata), pozitivan je i kod vakcinisanih osoba, a može biti pozitivan i kod osoba koje imaju infekciju atipičnim mikobakterijama (55,56,57).

Često se kao dijagnostički kriterijum, u nedostatku boljih, koristi i inicijalni povoljni odgovor na primenu antituberkulozne terapije (3,7,8,23,45).

2.15 LEČENJE TUBERKULOZE

Cilj lečenja tuberkuloze je eradicacija *M. tuberculosis* delovanjem na sve forme bacila. Postiže se primenom antituberkuloznih lekova. Lečenje bi po preporukama Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) trebalo da se uvek započinje primenom 4 leka u prva dva meseca, a zatim bi terapija trebala da se nastavi sa dva leka (2). Ovo su standardizovani režimi lečenja za plućnu tuberkulozu koji po studijama daju dobre rezultate sa povoljnim ekonomskim efektima (58). Ipak novije studije pokazuju da je uspeh lečenja kulturom potvrđenih slučajeva plućne tuberkuloze ovim režimom od 65-79% (iako je postavljeni cilj SZO 85%) (59,60). Uspeh lečenja VPTB se najčešće u ovakvim studijama prijavljuje i iskazuje zajedno sa plućnom. Poseban problem predstavlja šarolikost kliničkih prezentacija VPTB i otežana procena šta je to u stvari uspeh terapije (60). Po podacima službi koje prate kretanje tuberkuloze u Evropi uspeh terapije kod VPTB je oko 81% (61). Podaci iz Venecuele pokazuju da kratkotrajni režim lečenja pokazuje podjednako dobre rezultate kao i devetomesečna terapija (62). Međutim u zemljama zapadne Evrope postoji i veći broj studija koje pokazuju da je uspeh ovakvim režimom lečenja VPTB značajno niži, i ispod 70% (63,64). I pored preporuka SZO i dalje je prisutan stav da šestomesečni režimi terapije nisu dovoljni za uspešno lečenje pacijenata sa većinom formi VPTB (29,54,63,65,66,67). Takođe postoje i podaci da se nakon sprovedene šestomesečne terapije zapaža veći broj recidiva ili pojava prolongiranih formi bolesti (67,68).

3. HIPOTEZA

Dosadašnja iskustva u dijagnostikovanju pacijenata sa kliničkom prezentacijom NFS ukazuju da je VPTB značajni etiološki faktor.

Dijagnoza se često kasno postavlja nakon dugotrajnog dijagnostičkog postupka, koji uglavnom ne razmatra tuberkulozu.

Ne postoje standardizovani dijagnostički protokoli u našim, ali i svetskim uslovima.

Pojedini testovi (nivo ADA, nivo gama interferona, kutani PPD test) imaju veću upotrebnu vrednost u ranoj dijagnostici u odnosu na metode direktnog dokazivanja *M. tuberculosis*.

Različiti demografski, socijalni, psihofizički (hronični stres) faktori, kao i predisponirajuće bolesti imaju veliki značaj u nastanku VPTB.

4. CILJEVI RADA

Cilj istraživanja je da se:

1. prikažu broj, demografske i uzrastne karakteristike pacijenata kod kojih je u toku ispitivanja NFS dijagnostikovana VPTB, te da se proceni njihova relativna učestalost u odnosu na ukupan broj bolesnika koji su zbog NFS ispitivani u Klinici za Infektivne i tropske bolesti u periodu 2000.-2010 i da se prikaže distribucija bolesnika u odnosu na pojedine lokalizacije VPTB i predominantnu kliničku prezentaciju
2. prikažu primenjeni dijagnostički postupci i da procena njihove efikasnosti i upotrebljivosti u korelaciji sa našim rezultatima i podacima iz literature i da se prikaže značaj nekih parametara za dijagnozu (nivo ADA, kutani PPD test, nivo interferona gama), kao i da se prikažu rezultati metoda direktnog dokazivanja *M. tuberculosis* i njihova ograničenja u toku dijagnostike VPTB
3. utvrdi postojanje predisponirajućih faktora ili konkomitantnih bolesti, i njihov uticaj na tok bolesti i dijagnostiku
4. prikažu rezultati lečenja bolesnika sa VPTB

5. MATERIJAL I METODE

U ovoj retrospektivno-prospektivnoj studiji obuhvaćeni su svi bolesnici kod kojih je tokom ispitivanja etiologije NFS utvrđeno prisustvo VPTB kao razloga febrilnosti u Klinici za infektivne i tropske bolesti u periodu 2000.-2010.

5.1 ISPITANICI

U posmatranom periodu u Klinici je ukupno ispitivano 2426 sa NFS, a od toga broja za 2228 je bila dostupna kompletna medicinska dokumentacija potrebna za uključenje u studiju. Kod 117 je dokazano prisustvo VPTB.

Ispitivanjem su obuhvaćeni samo HIV negativni bolesnici, kao i oni kod kojih je prisustvo neurotuberkuloze dokazano tokom ispitivanja NFS, a nisu na prijemu imali karakteristične znake tuberkuloznog meningitisa.

5.2 METODE ISPITIVANJA

Osim anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda urađene su i sve dijagnostičke procedure koje su potrebne za dijagnostiku VPTB u zavisnosti od njene lokalizacije. Uz standardne preglede (RTG pluća, eho trbuha), te standardne biohemijske analize u zavisnosti od kliničkog interesa i prezentacije toka bolesti, rađeni su intravenska pijelonefrografija (IVP), CT trbuha, grudnog koša, male karlice, eho srca, kompjuterizovana tomografija (CT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR) kičme. Korišćeni su aparati i usluge Službe radiologije Kliničkog Centra Srbije (KCS). Takođe je rađena i histološka obrada tkiva suspektnog na mikobakterijalnu infekciju (biosija jetre, LGL, peritoneuma, tankog creva, adneksa). Histološka obrada uzoraka tkiva jetre je rađena u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, a ostalih uzoraka u patohistološkim laboratorijama KCS. Od mikrobioloških analiza standardno je rađena kultivacija uzoraka na Löw podlozi (urin i likvor), te od 2008 do juna 2010 i reakcija lančane polimerizacije nukleinskih kiselina mikobakterijuma tuberkuloze (PCR TBC) iz krvi, urina i likvora kod svih suspektnih bolesnika. Takođe su od 2007 rutinski praćen nivo adenozeaminaze, kao i nivo interferona gama tokom 2009. i 2010. godine.

5.3 PRAĆENJE ISPITANIKA

Sve vreme praćenja i lečenja bolesnika praćen je terapijski odgovor, pojava neželjenih efekata i relapsa bolesti, s'tim da je praćenje svih bolesnika nastavljeno još 3 meseca po normalizaciji stanja i obustavi terapije.

5.4 BIOHEMIJSKE ANALIZE

Sve biohemijske analize rađene su u Centru za medicinsku biohemiju KCS. Biohemijske analize su rađene na biohemijskom analizatoru "Dimension X-pand plus" kompanije "Simens", dok su hematološke analize rađene na hematološkom analizatoru "HMx" kompanije "Coulter". Određivanje nivoa IgG rađeno je turbidimetrijskom metodom na aparatu "Turbox - Orion". Za uzorkovanje krvi korišćene su standardne

analitičke epruvete koje se koriste u svakodnevnom radu (Vacutainer sistem). Nivo adenozin deaminaze je određivan enzimskom metodom, testom "ADA tiazyme labs" na aparatu "Olympus AU 680 iz uzorka krvi prikupljenog u epruveti bez aditiva. Nivo referentnih vrednosti određenih od strane laboratorije je 0-24 U/L. Nivo interferona gama određivan je komercijalno dostupnim testom QuantiFERON®-TB Gold (in tube method) proizvođača Cellestis, Carnegie, Australija. Uzorak krvi se uzima u komercijalne epruvete (3 epruvete, deo metoda) koje su hepanizirane, inkubira na 37°C 16-24 sata, zatim se centrifugira 15 minuta. Uzima se plazma za dalji rad (stabilna je rashlađena i do 4 nedelje). Zatim se uz dodatak reagenasa vrši ELISA test iz koga se dobija (softverski preračunata) koncentracija interferona gama. (u epruveti sa prisutnim anigenima TB minus negativna kontrola) Za korišćeni komercijalni test, negativnim nalazom su smatrane vrednosti manje od 35 IU/mL. Pod uslovom da je vrednost negativne kontrole bila manja od 0,5 IU/mL.

5.5 KUTANI PPD TEST - IZVOĐENJE

Kutani PPD test je sproveden rutinski ubrizgavanjem 0,1 ml rastvora PPD-T tuberkulin, Torlak, Beograd subkutano u podlakticu pacijenta. Rezultat je čitan nakon 72 sata, stim da se pozitivnim nalazom smatrala zona induracije preko 1 cm ili eritem preko 4 cm.

5.6 KULTIVACIJA

Kultivacija je vršena u mikrobiološkoj laboratoriji KCS pri Klinici za plućne bolesti koja radi kultivaciju rutinski za sve uzorke pacijenata KCS, na standardnoj Levenštajnovoj podlozi. Za dokazivanje genetskog materijala *M. tuberculosis* korišćeni su komercijalni PCR testovi, koji su rađeni u više laboratorija u Beogradu (u zavisnosti od mogućnosti u datom trenutku) uključujući i virusološku laboratoriju Klinike za infektivne i tropske bolesti.

5.7 ANALIZA PODATAKA

U analizi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike (aritmetička sredina, standardna devijacija, grupisanje, tabeliranje, grafikoni) i analitičke statistike (Hi kvadrat test, Fišerov test, analiza varijanse, Spirmanov test korelacije ranga, kao i drugi adekvatni statistički testovi. Spirmanov test korelacije ranga upotrebljen je za procenu korelacije biohemijskih, i drugih parametara sa klinickom slikom i tokom bolesti te brzinom pojave pozitivnog terapijskog odgovora.

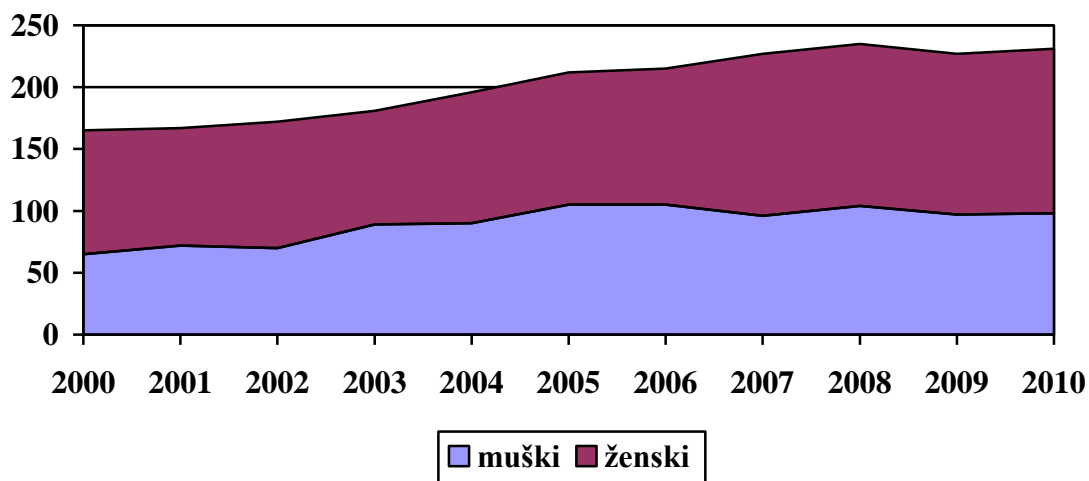
6. REZULTATI RADA

6.1 UČESTALOST BOLESNIKA SA NEJASNIM FEBRILNIM STANJEM

U radu su prikazani rezultati obrade podataka pacijenata primljenih u odeljenja nejasnih febrilnih stanja i izolacije i kliničke farmakoterapije (odeljenja V i VIII) Klinike za infektivne i tropske bolesti u periodu 01.01.2000. do 30.11.2010. godine, zbog nejasnog febrilnog stanja kod kojih je dokazana vanplućna tuberkuloza kao razlog povišene temperature.

U posmatranom vremenskom periodu studijom je obuhvaćeno 2228 bolesnika sa nejasnim febrilnim stanjem, a kod 117 je postavljena dijagnoza vanplućne tuberkuloze. Učestalost bolesnika sa nejasnim febrilnim stanjem po godinama i polu prikazana je na grafikonu 1.

Grafikon 1. Hospitalizovani zbog nejasnog febrilnog stanja po polu i godini



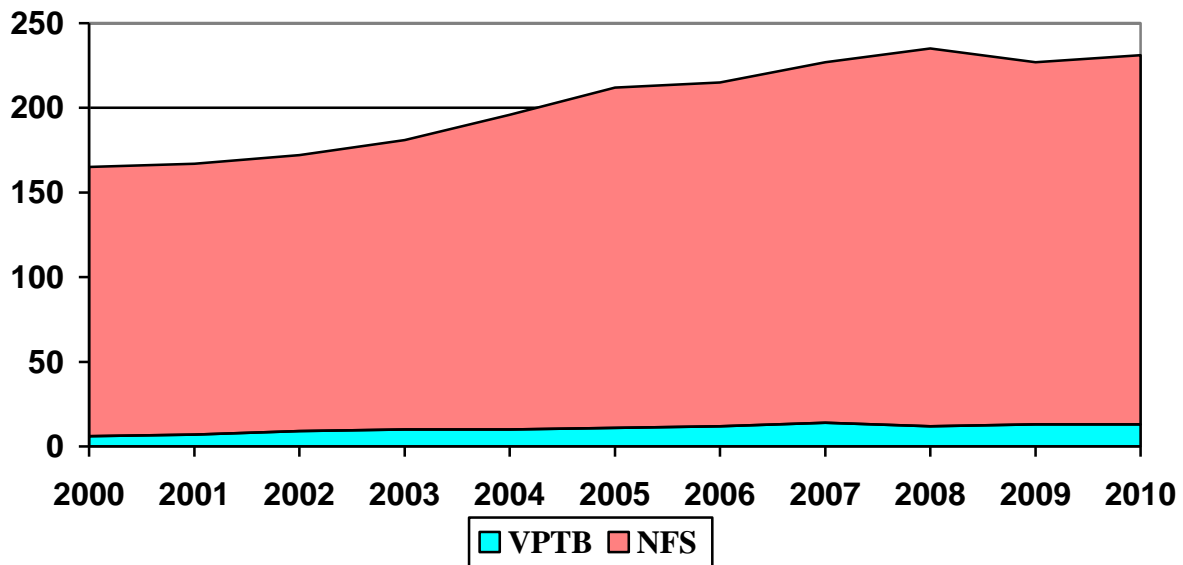
Tokom posmatranog perioda primećuje se stalni porast broja hospitalizovanih zbog nejasnog febrilnog stanja, stim da je broj osoba ženskog pola koje su hospitalizovane veći nego muškaraca. Ukupno je lečeno 1237 žena i 991 muškaraca. Razlika učestanosti po polu nije statistički značajna ($p=0,35$).

6.2 UČESTALOST OBOLELIH SA VPTB

Broj osoba kod kojih je dijagnostikavana VPTB je u laganom porastu, stim da je porast zabeležen na početku posmatranog desetogodišnjeg perioda dok se od 2006 do danas održava na približno nepromenjenom nivou. Ovaj broj čini prosečno nešto preko 5% od broja hospitalizovanih zbog nejasnog febrilnog stanja. Broj dijagnostikovanih

pacijanata sa VPTB u odnosu na ukupan broj pacijenata sa NFS prokazan je na grafikonu 2.

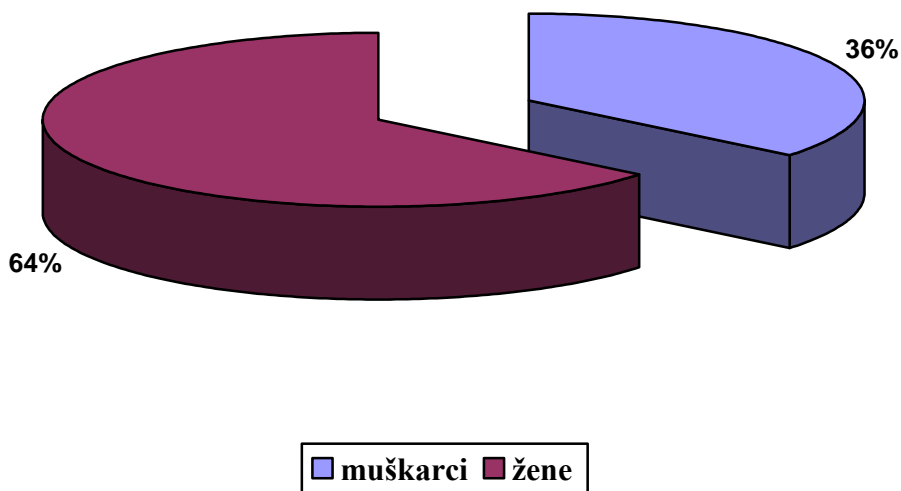
Grafikon 2. Broj pacijenata sa VPTB u odnosu na pacijente sa NFS po godinama



6.3 VPTB I POL

Vanplućna tuberkuloza je značajno češće utvrđena kod žena nego kod muškaraca (odnos je 1,785:1). Ova razlika je statistički značajna ($p=0,029$). Grafikon 3.

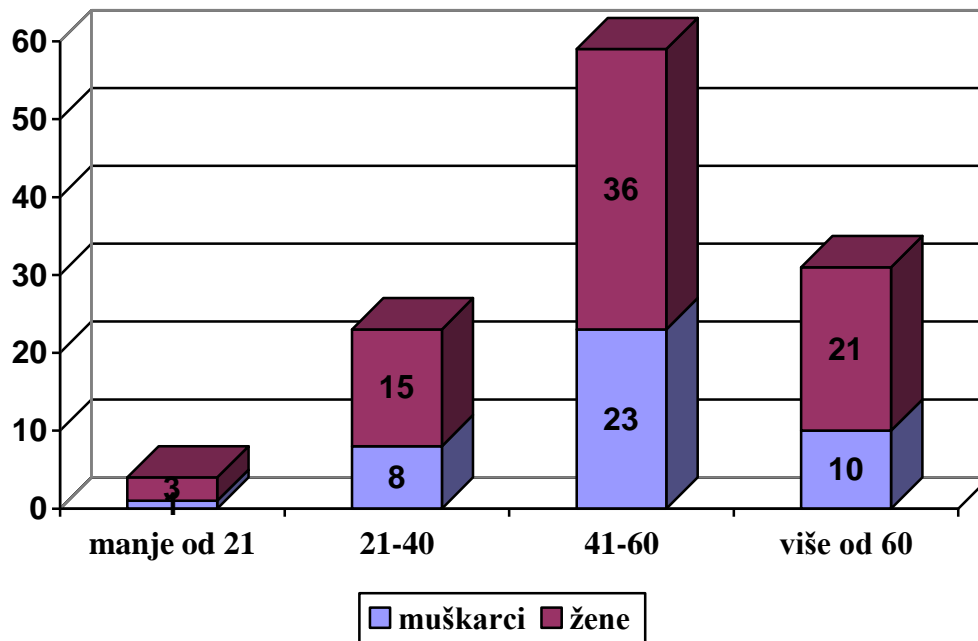
Grafikon 3. Raspodela po polu obolelih od VPTB



6.4 VPTB I UZRAST

Klinika ne hospitalizuje pacijente mlađe od 12 godina sa nejasnim febrilnim stanjem tako da su po uzrastu pacijenti grupisani u četiri kategorije. Distribucija broja obolelih po uzrastu je prikazana na grafikonu 4. Najveći broj obolelih se zapaža u uzrastnoj grupi od 41-60 godina života i ta razlika je statistički visoko značajna ($p < 0,001$).

Grafikon 4. Raspodela pacijenata sa VPTB po polu i uzrast



6.5 MESTO STANOVANJA I POREKLO OBOLELIH OD VPTB

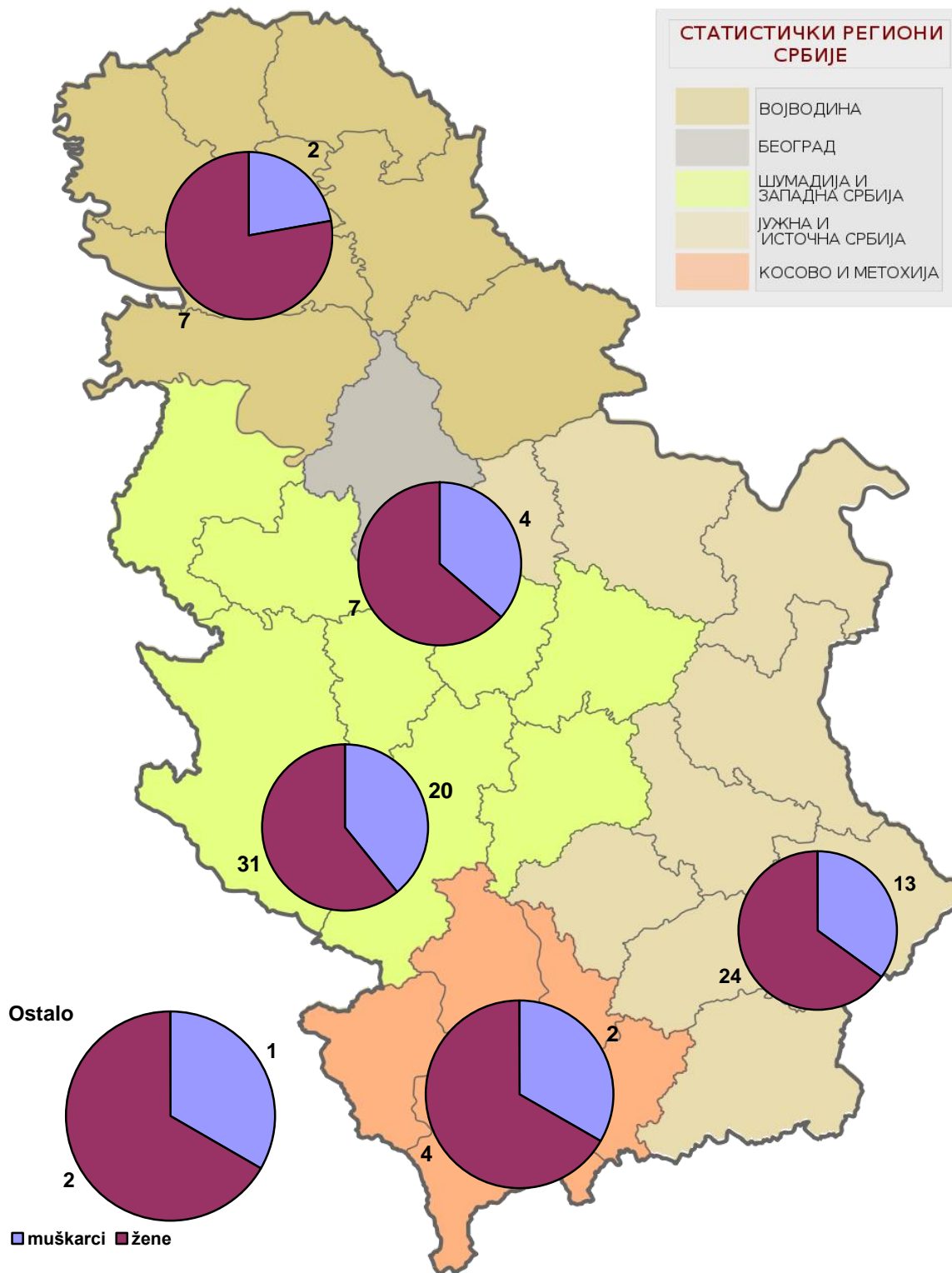
Pacijenti kod kojih je dijagnostikovana VPTB na kliniku su dolazili iz svih regona Srbije, a i iz drugih bivših Republika SFRJ. Kao najadekvatniju, u ovom trenutku, prihvatili smo podelu Srbije na 5 statističkih regona koja je predložena krajem 2010 i mapu ovakve podele smo preuzeli sa

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Statistički_regioni_Republike_Srbije.svg.

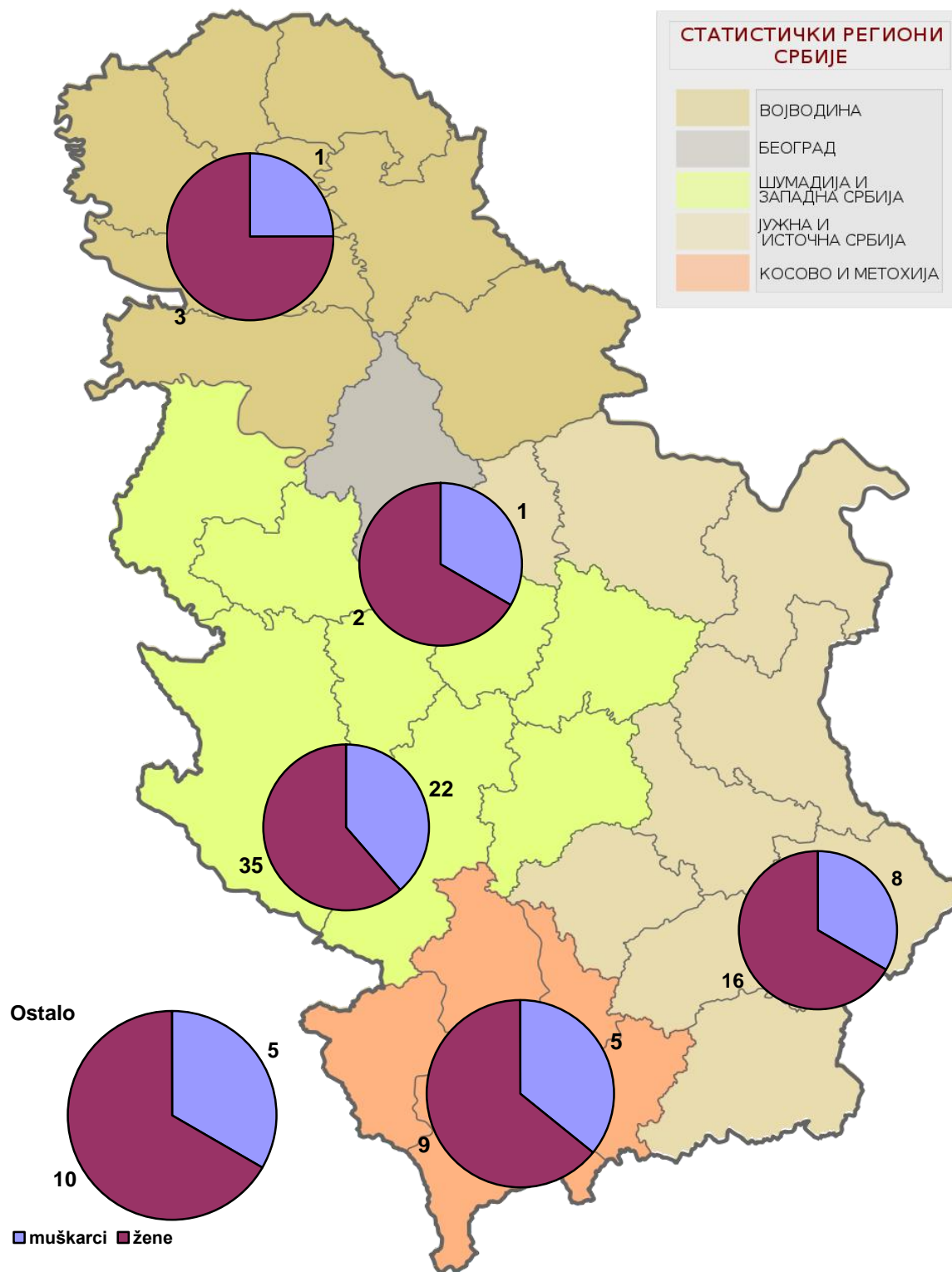
Grafički prikaz broja obolelih po polu je dodat na navedeni osnovni grafikon statističkih regona.

Smatrali smo da je od interesa porediti ovakvu raspodelu po mestu boravka u vreme razboljevanja i po poreklu osobe, obzirom na brojne migracije stanovništva.

Grafikon 5 prikazuje raspodelu broja obolelih po statističkim regionima u odnosu na pol, a u vreme razboljevanja.



Grafikon 5. Raspodela broja obolelih po statističkim regionima u odnosu na pol, a u vreme razboljevanja



Grafikon 6. Raspodela broja obolelih po statističkim regionima u odnosu na pol, a po mestu rođenja i porekla

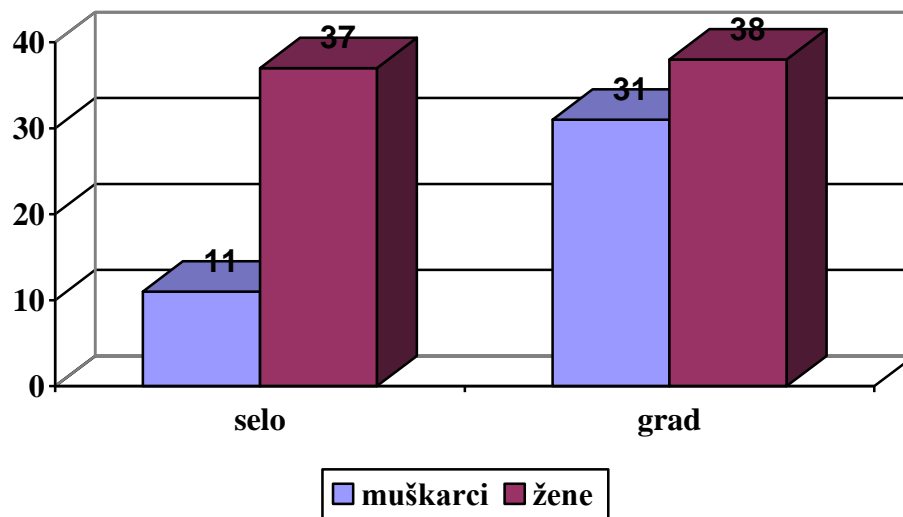
Grafikon 6 ovu raspodelu daje u odnosu na poreklo obolelog. Grupacija ostalo se odnosi na osobe koje su van ovako prikazane teritorije Srbije.

Iako se po iskustvu i na osnovu pregleda podataka činilo, statistička značajnost razlike oboljevanja po regionima nije dokazana ($p=0,095$).

6.6 UTICAJ ŽIVOTA NA SELU ILI U GRADU NA VPTB

U odnosu na pol obolelih i da li žive u gradu ili u selu utvrđena je statistički značajna razlike ($p=0,015$) . Grafikon 7.

Grafikon 7. Raspodela porekla obolelih (selo-grad) po polu

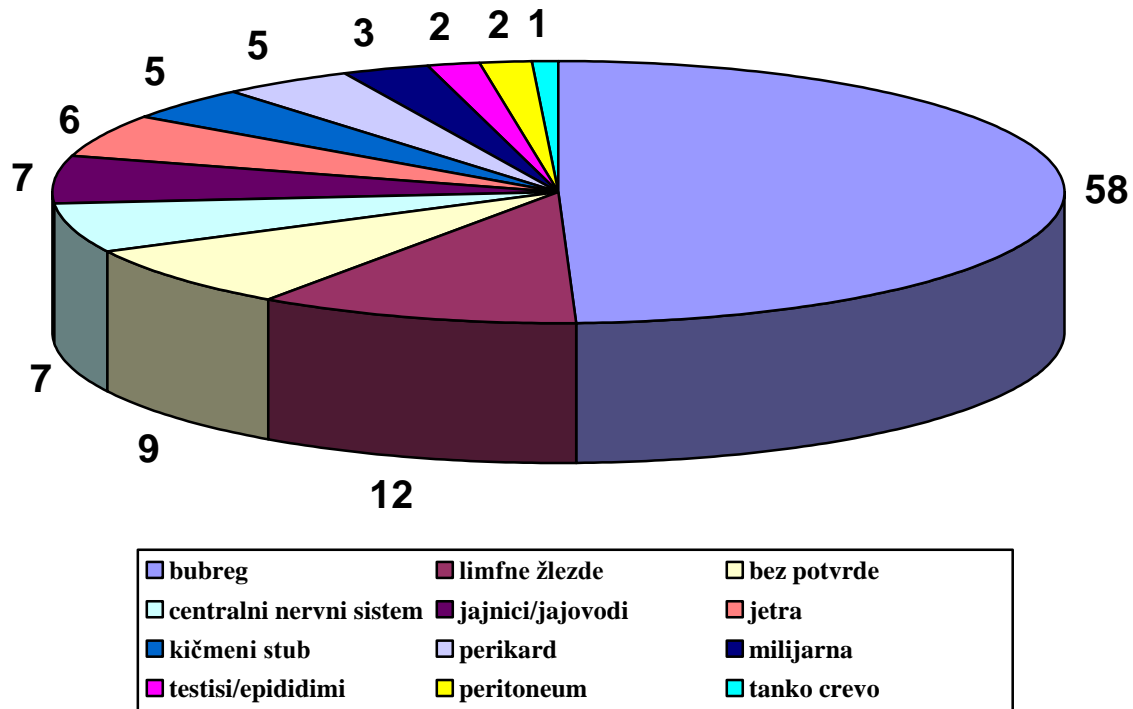


Bolest je dokazana kod značajno više žena koje žive na selu, dok je u gradu odnos obolelih muškaraca i žena bio približan.

6.7 LOKALIZACIJA VPTB

Vanplućna tuberkuloza može zahvatiti bilo koji organ, pa je tako i u našem uzorku lokalizacija bolesti bila raznovrsna. Grafikon 8.

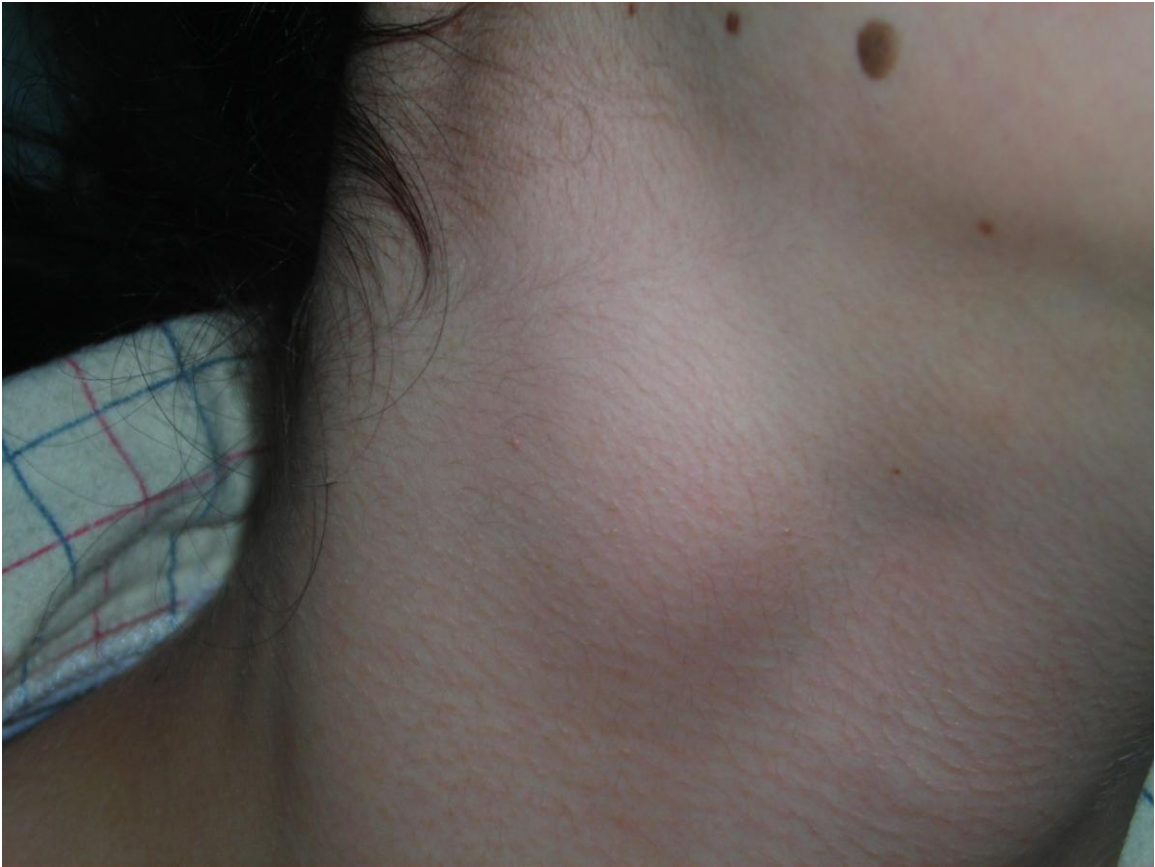
Grafikon 8. Lokalizacija VPTB



Ipak najčešće je dokazivana renalna tuberkuloza, a zatim tuberkuloza limfnih žlezda. Bio je i značajan broj obolelih kod kojih je terapija započeta bez dokaza, ali sa jasnom indicijom i koji su normalizovali nalaze tokom terapije. Kod njih je za dijagnostički kriterijum smatran povoljan terapijski odgovor.

6.8 TBC LIMFNIH ŽLEZDA

Tokom pregleda bolesnika često se lokalizacija bolesti nametala sama po sebi. Periferna limfadenopatija je ukazivala na lokalizaciju procesa (slika 1), a često se javljala i supuracija iz zahvaćenih žlezda (slika 2 i 3) što je omogućavalo i uzimanje uzoraka za kultivaciju.



Slika 1. Uvećane LGL na vratu



Slika 2. Limfne žlezde vrata sa vidljivim fistuloznim kanalom i krustoznim naslagama



Slika 3. Limfne žlezde vrata sa supuracijom kolikviranog sadržaja (kultivacijom dokazan M. tuberculosis)

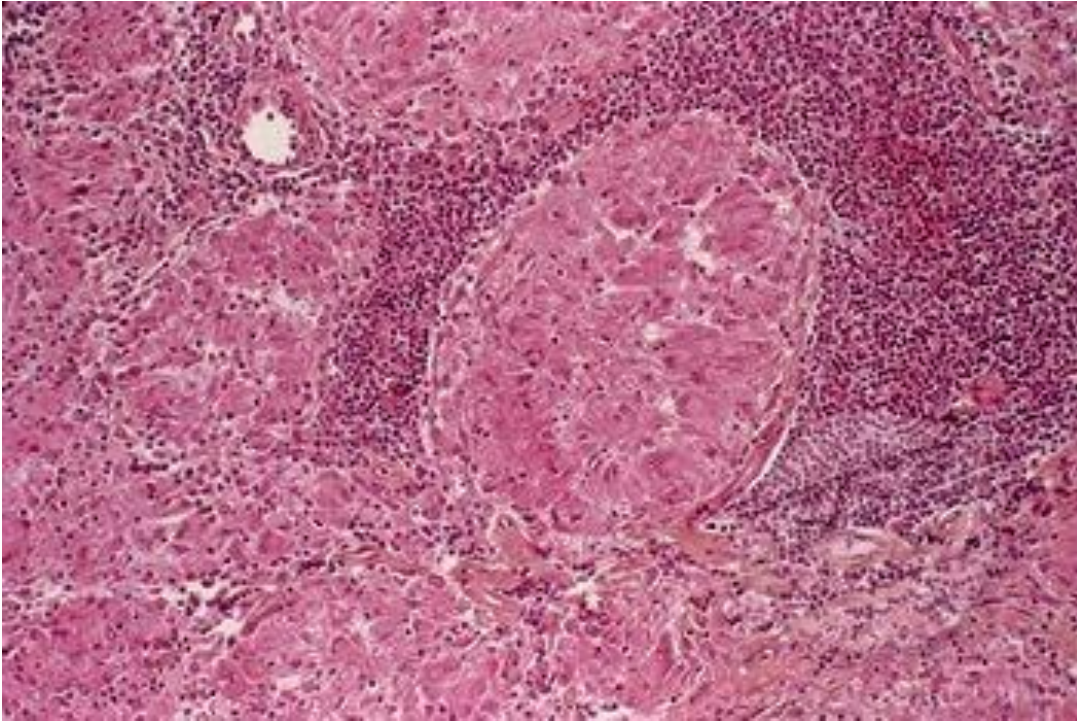
Ehsonografski nalazi (slika 4) su uvek prethodili ekstirpaciji limfne žlezde, ako nije bilo supuracije.



Slika 4. Ehsonografska slika limfne žlezde sa centralnom zonom izmenjene ehogenosti

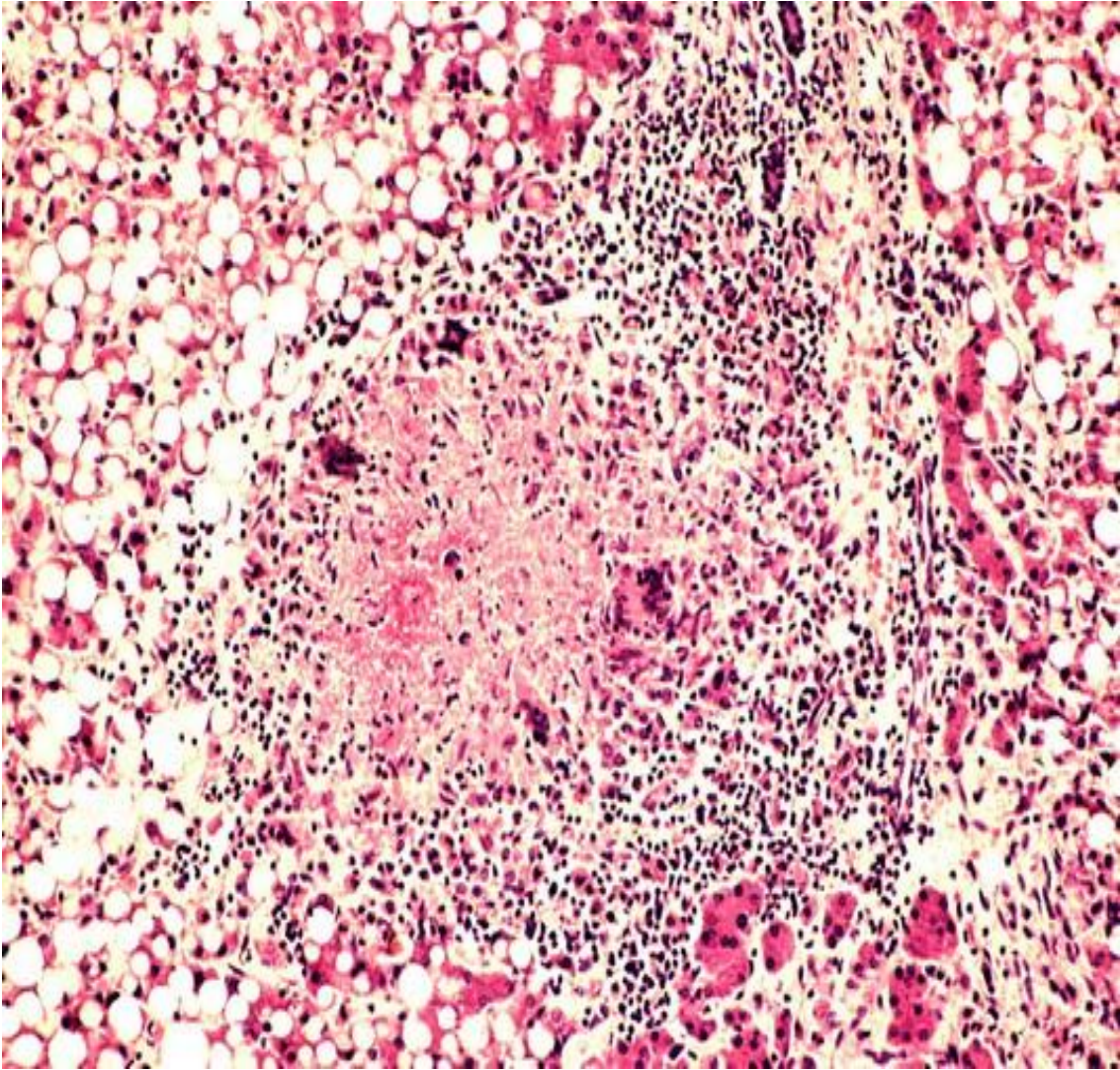
6.9 HISTOLOŠKI NALAZ GRANULOMA (LGL I JETRA)

Histološki nalaz je bio potvrda etiologije (slika 5).



Slika 5. Patohistološki nalaz granuloma u limfnoj žlezdi

Razlozi za sumnju na specifičnu infekciju jetre uglavnom su bili dugotrajna febrilnost, pozitivan kutani PPD test, povišena aktivnost hepatotropnih enzima (alanin transaminaze, aspartat transaminaze, alkalne fosfataze, gama glutamil transferaze). Ako bi se drugi razlozi isključili postojala je indikacija za biopsiju jetre. Ehosonografski pregledi trbuha i CT abdomena kod naših pacijenata nisu pokazivali tipičnu sliku velikih granuloma, pa je dijagnoza postavljena patohistološkim pregledom, nakon slepe aspiracione biopsije jetre.(slika 6)



Slika 6. Nalaz granuloma u tkivu jetre

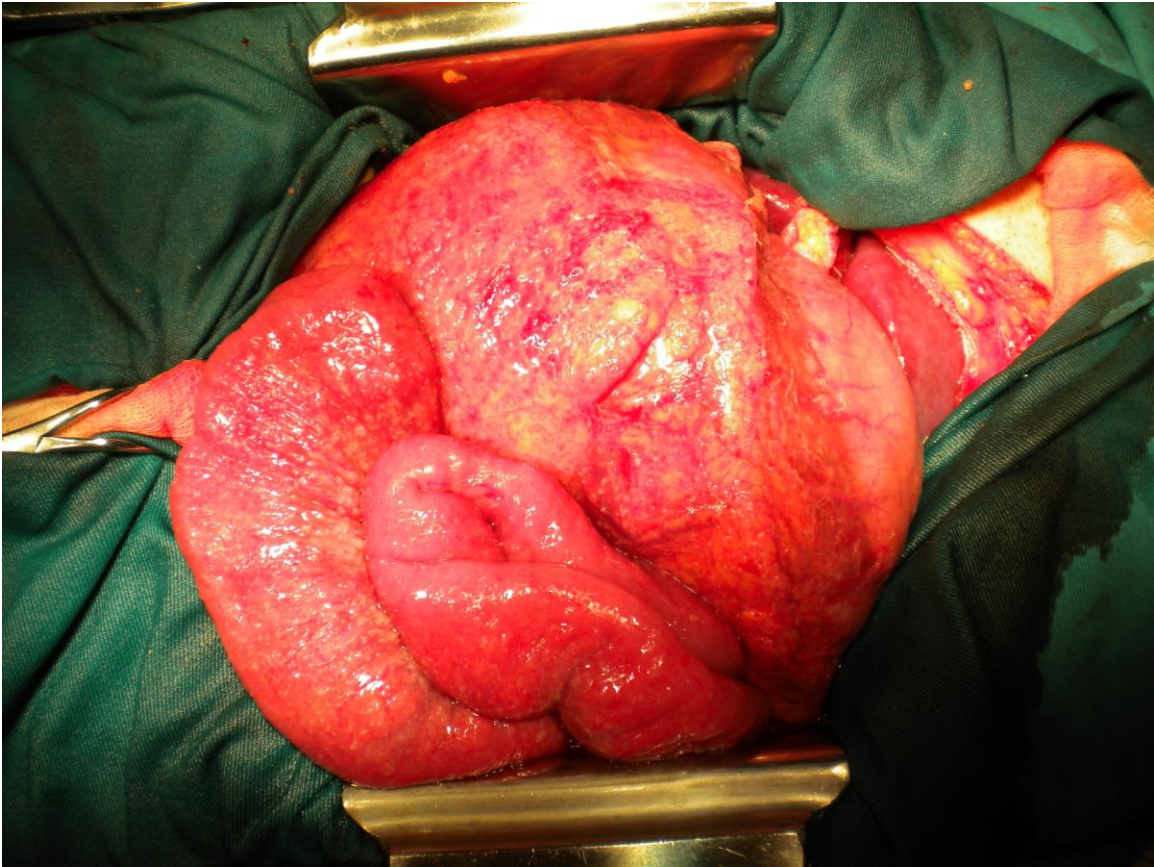
Kod jednog pacijenta na Nativnom RTG trbuha viđene su brojne kalcifikacije (slika 7) koje su uputile u pravcu dijagnoze VPTB.



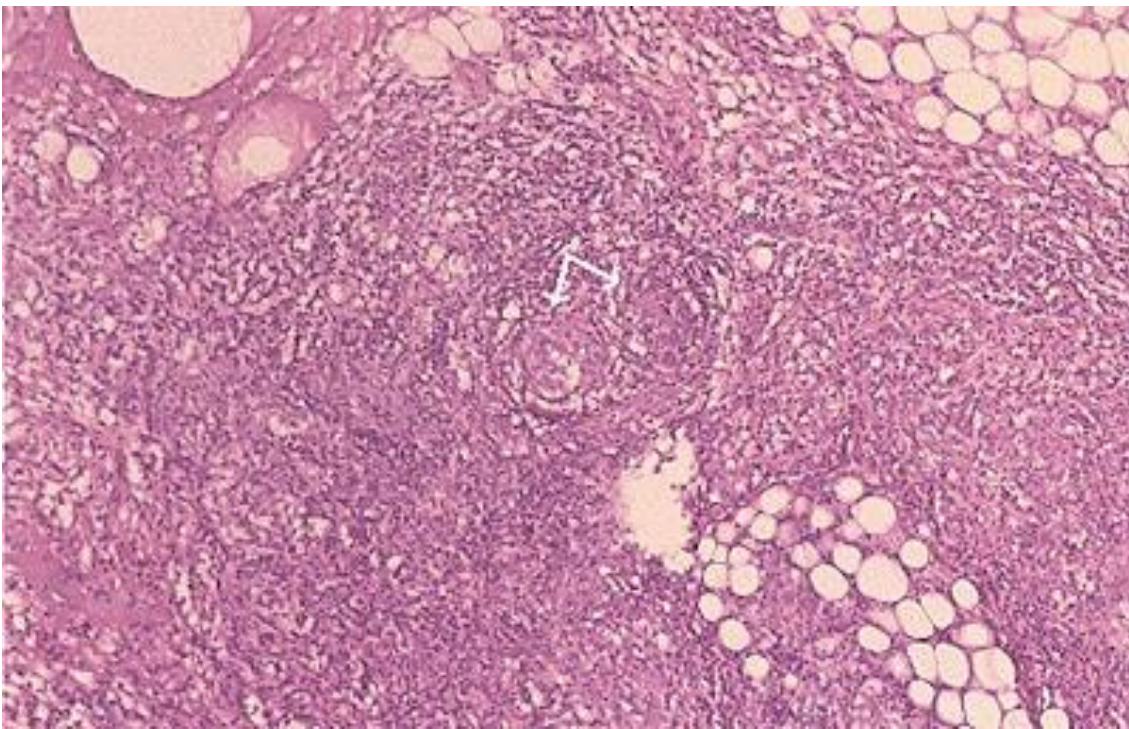
Slika 7. Nativni RTG trbuha – brojne kružne kalcifikacije u projekciji slezine

6.10 TBC PERITONITIS

Specifični peritonitis se uglavnom manifestovao upornim ascitesom, gubitkom na telesnoj masi, pozitivnim markerima zapaljenja, kao i pozitivnim kutanim PPD testom i povišenim vrednostima ADA. Potvrđen je u jednom slučaju laparoskopski, a kod drugog bolesnika intraoperativnim (slika 8) i kasnije patohistološkim nalazom (slika 9).



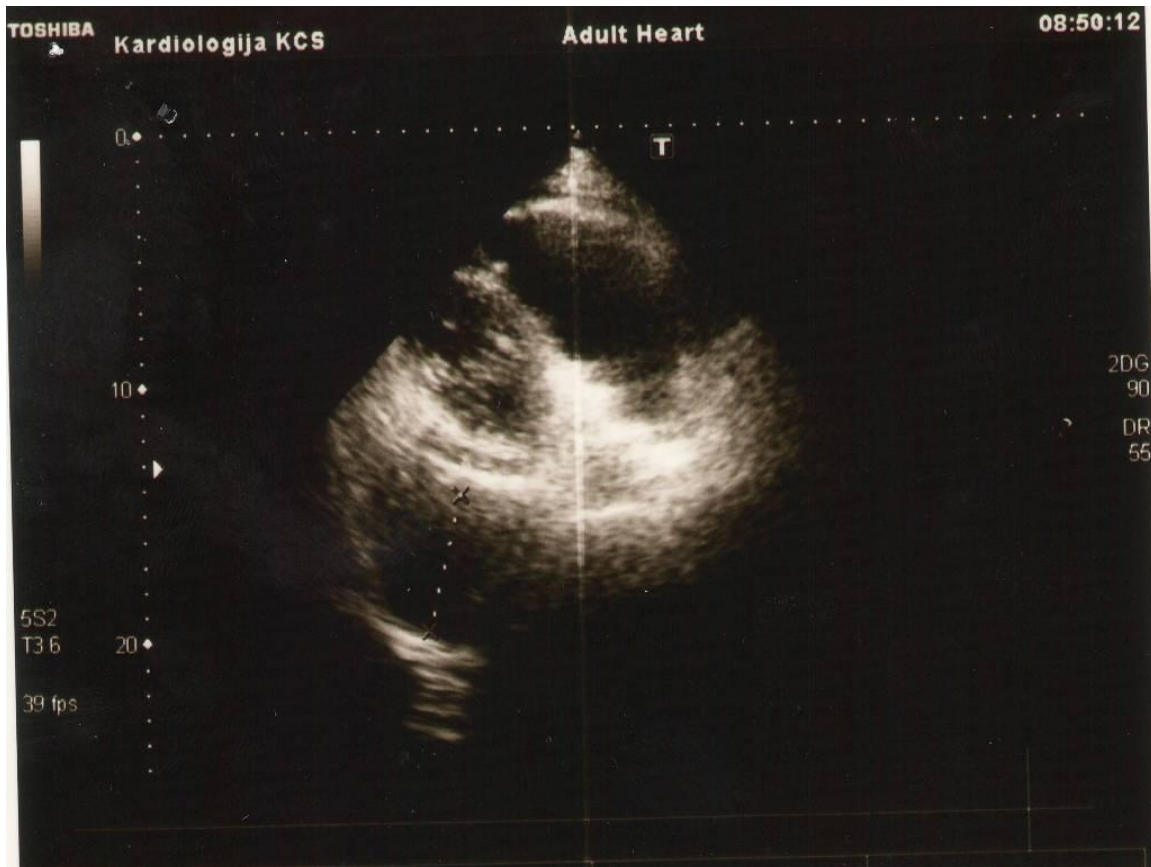
Slika 8. Intraoperativni nalaz mase tuberkuloma po peritoneumu



Slika 9. Histološki nalaz mikrogranuloma na peritoneumu

6.11 TBC PERIKARDITIS

Zamaranje, mukli tonovi, izmene u EKG nalazu su ukazivali na leziju srca. Perikarditis je uvek otkrivan ehokardiografski (slika 10) ali je dijagnoza potvrđivana na osnovu laboratorijskih nalaza ili povoljnog terapijskog odgovora.

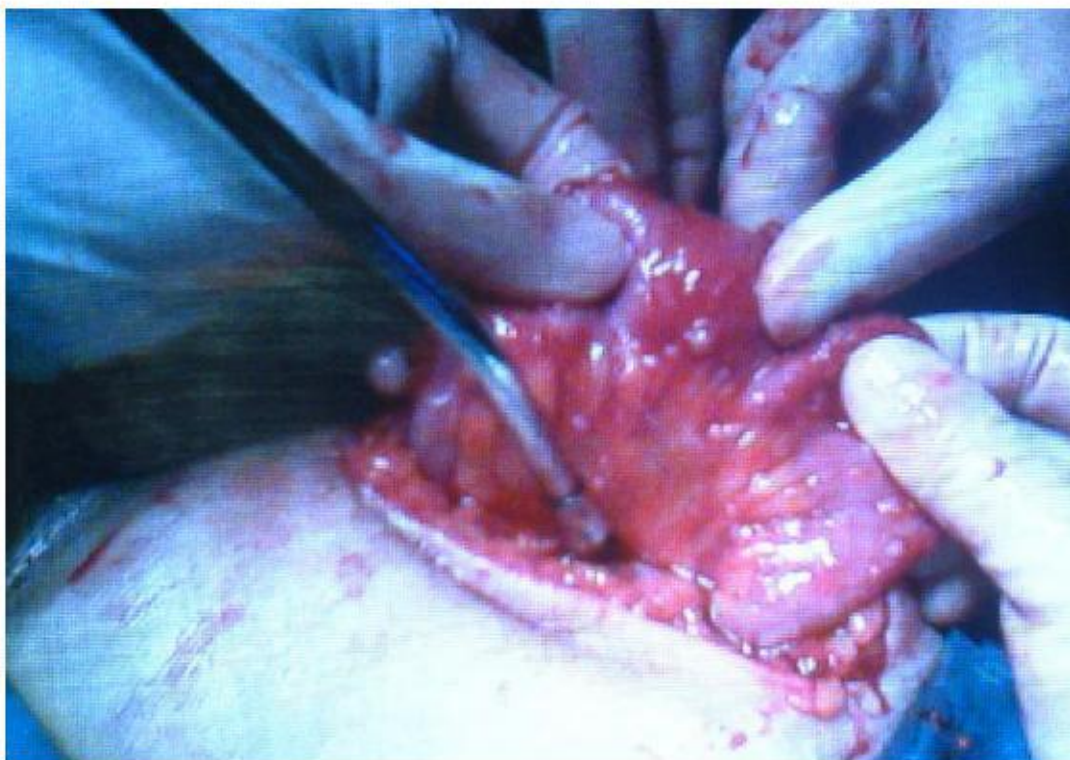


Slika 10. Ehokardiografski nalaz perikardnog izliva

Terapija je uvedena na osnovu kliničkog nalaza, ehokardiografske slike i laboratorijskih parametara, a kao konačna potvrda dijagnoze smatran je dobar terapijski odgovor. Ni kod jednog bolesnika sa labor. nalazima koji govore u prilog tuberkuloze nije se čekalo da se formira izliv dovoljne veličine da bi se radila perikardocenteza.

6.12 GINEKOLOŠKA TBC

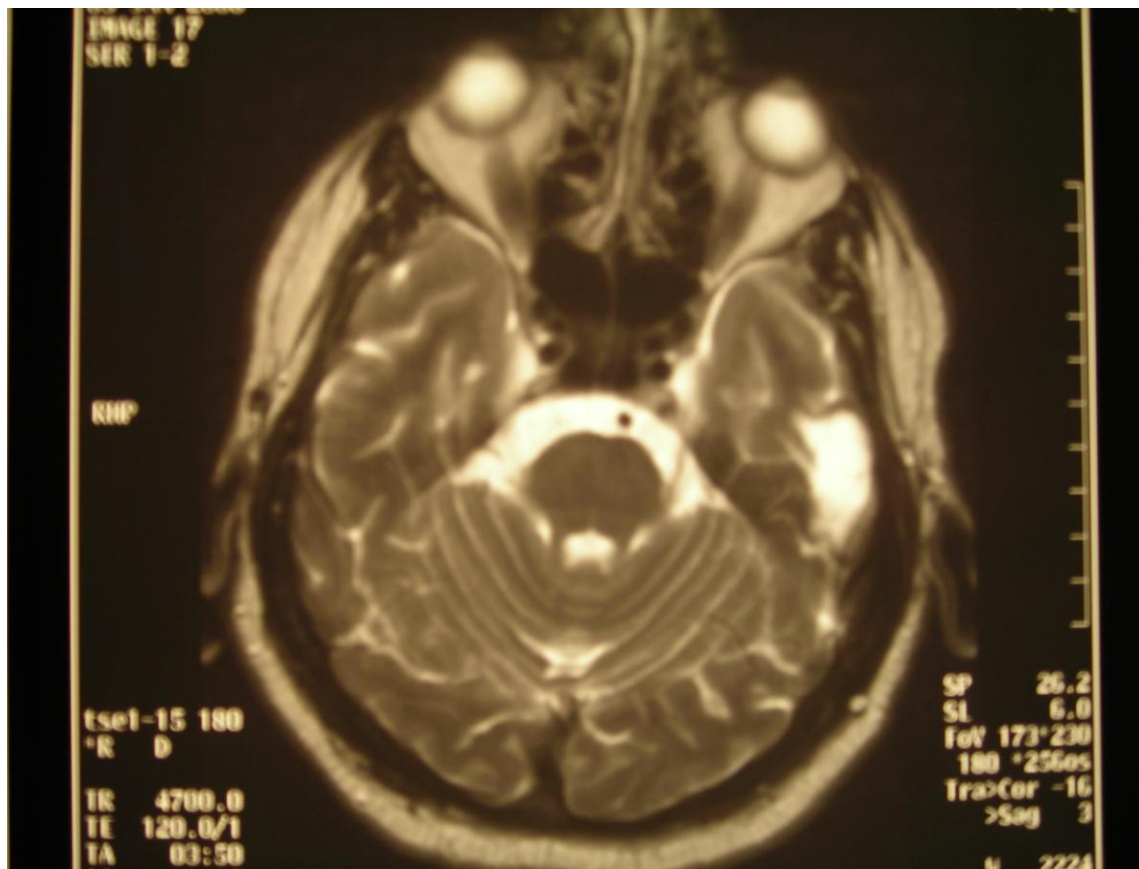
Dokazivanje ginekološke tuberkuloze je zahtevalo saradnju sa ginekolozima i podrazumevalo je ginekološku laparoskopiju ili hiruršku intervenciju (slika 11).



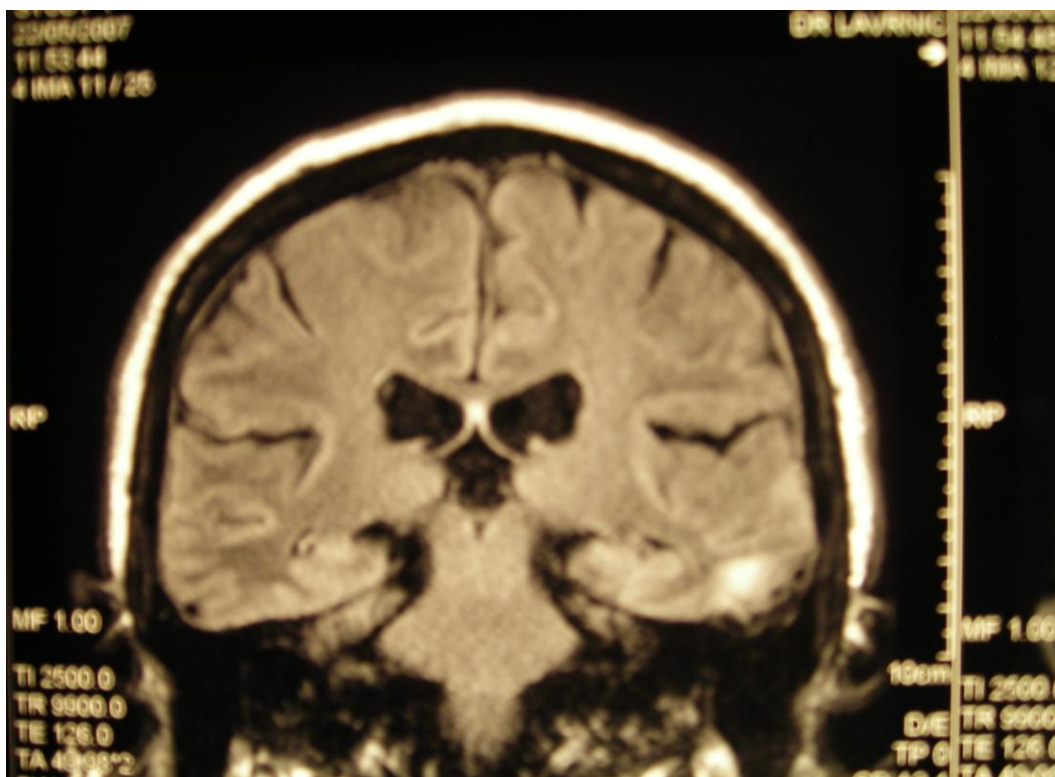
Slika 11. Intraoperativni nalaz tuberkuluma na adneksima.

6.13 NEUROTUBERKULOZA

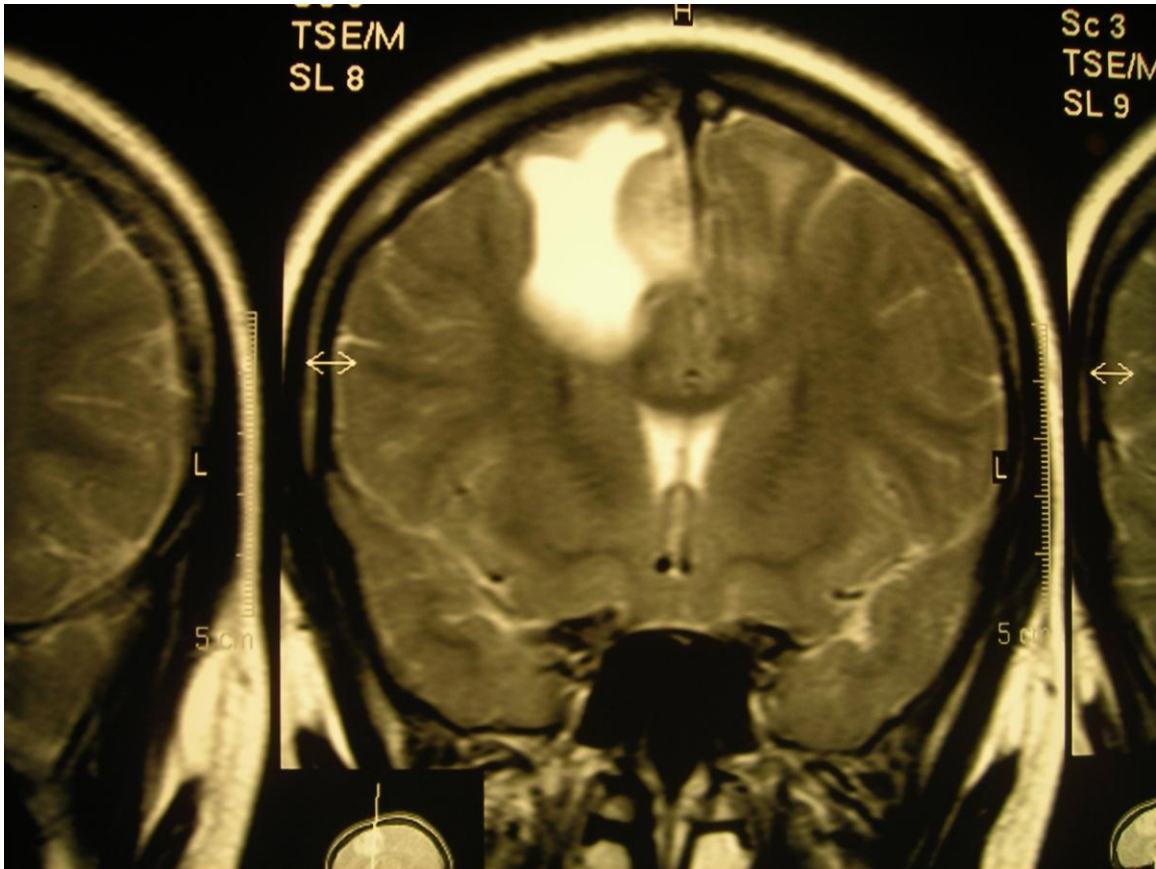
Tuberkuloza nervnog sistema je relativno retko dokazana, obzirom da su u studiju uključeni samo pacijenti koji nisu imala na početku svoje bolesti jasnu kliničku sliku tuberkuloznog meningitisa, praćenu prisustvom karakterističnih bazilarnih znaka. Kod naših pacijenta uglavnom se radilo o tuberkulomima mozga. Neurološki deficiti i laboratorijski nalazi su upućivali na specifičnu etiologiju, a NMR nalaz je povećavao verovatnoću dijagnoze, dok je povoljan terapijski odgovor značio potvrdu tuberkuloze. (slike 12,13,14,15 i 16)



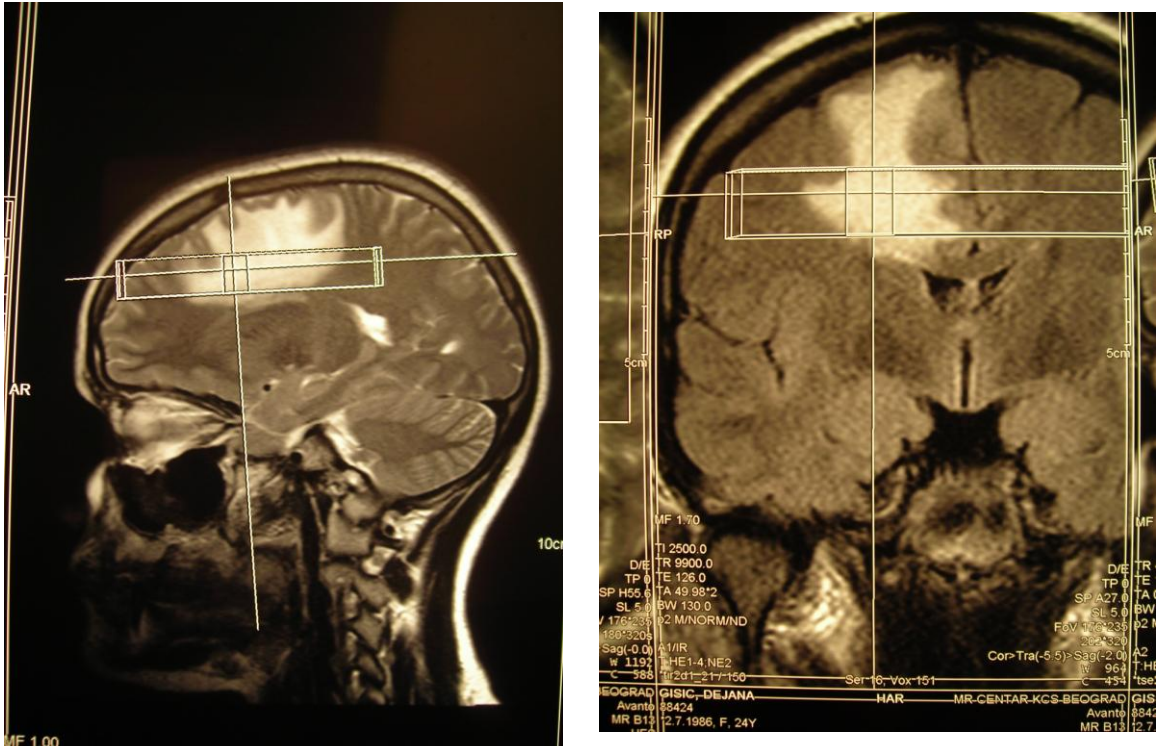
Slika 12. Tuberkulom baze mozga parijetalno levo



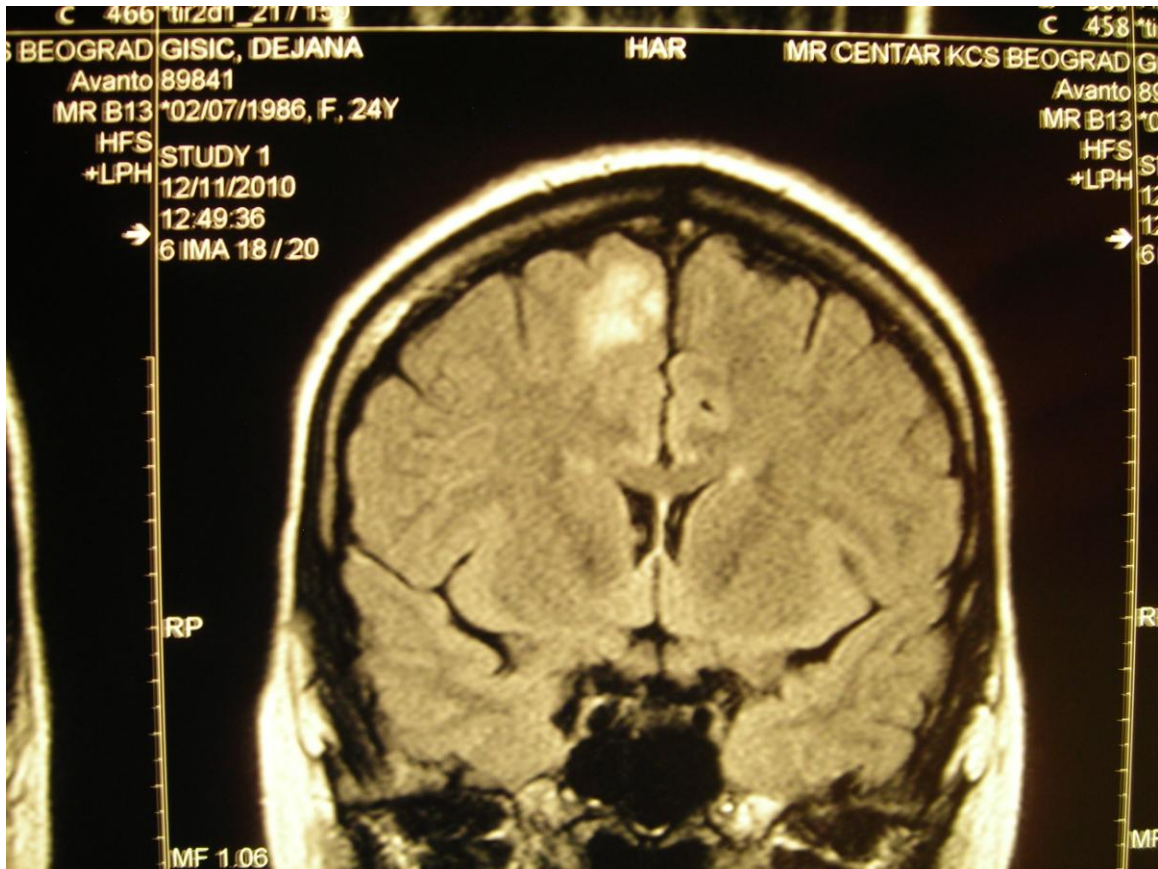
Slika 13. Tuberkulom istog bolesnika aksijalni presek



Slika 14. Masivni tuberkulom centro temporalno (Dif. Dg. Tumorska masa)



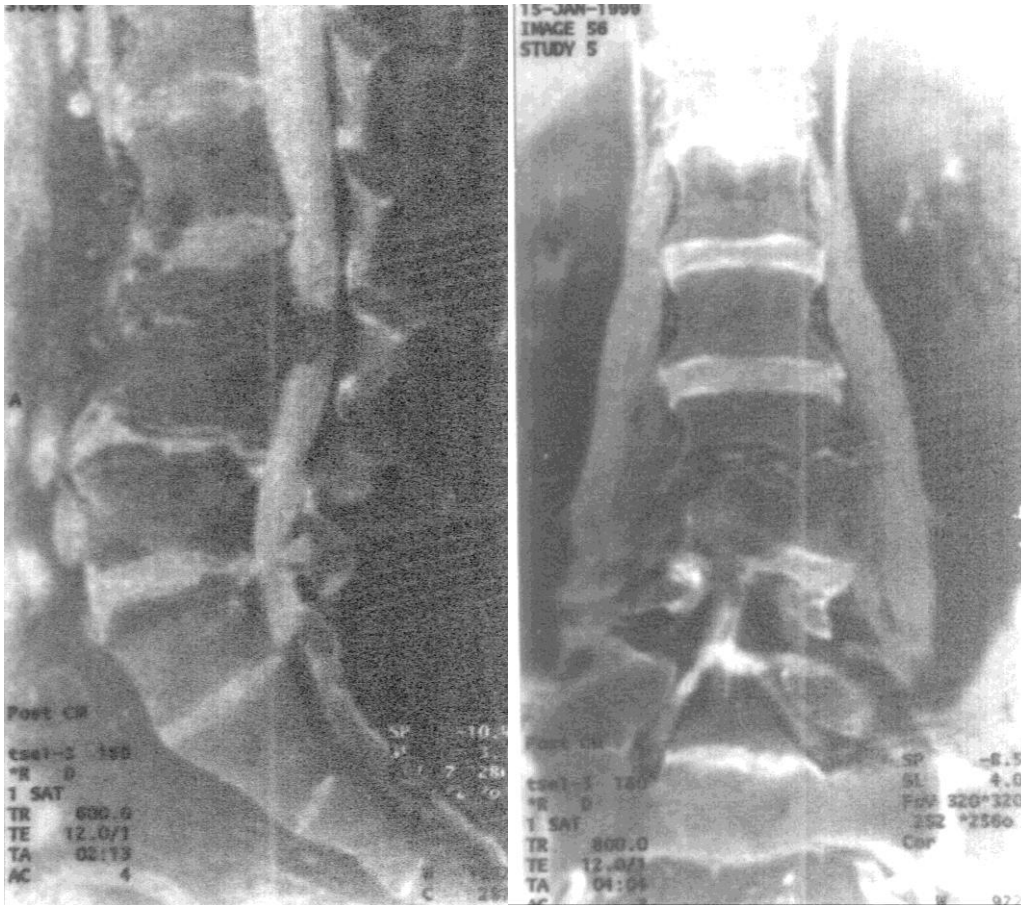
Slika 15. Tuberkulom iste pacijentkinje sa "nišanom" za magnetnu spektrometriju
Magnetna spektroskopija je u ovom slučaju potvrdila sumnju na tuberkulozu.



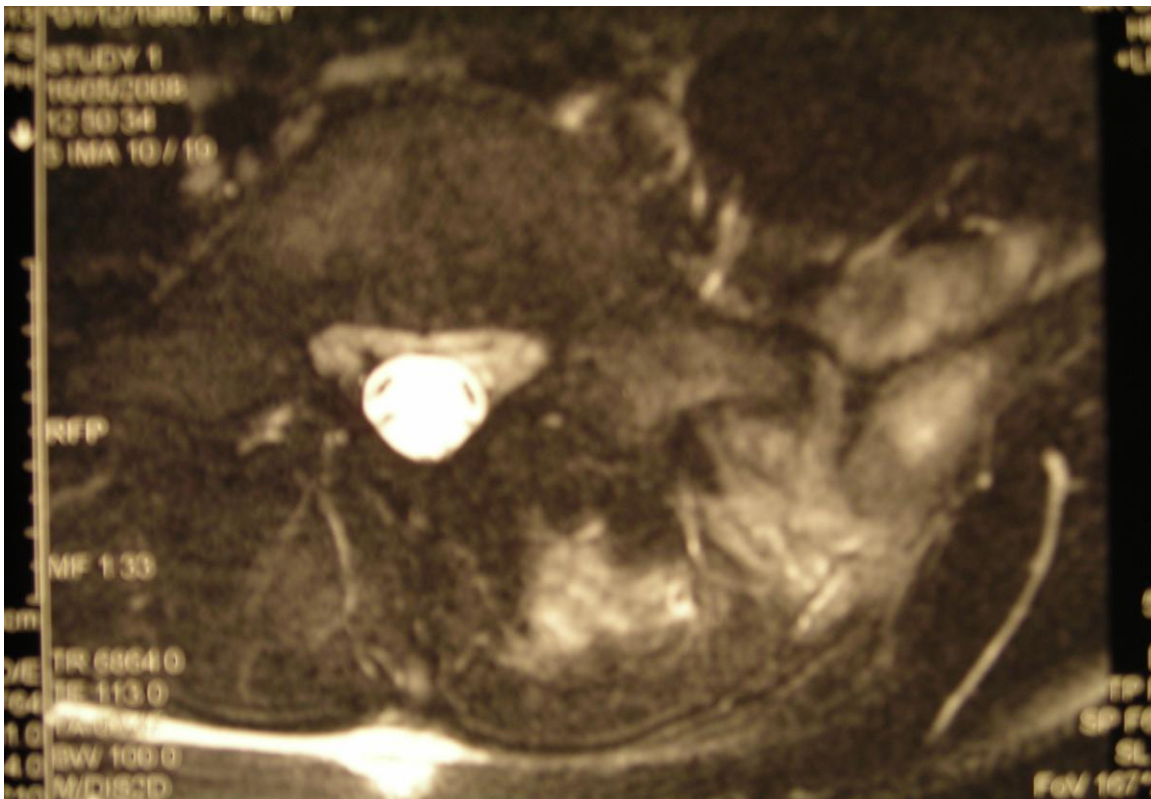
Slika 16. Kontrolni NMR nalaz nakon mesec dana terapije ATL potvrđuje dijagnozu zbog značajne redukcije prethodne promene.

6.14 TBC SPONDILODISCITIS

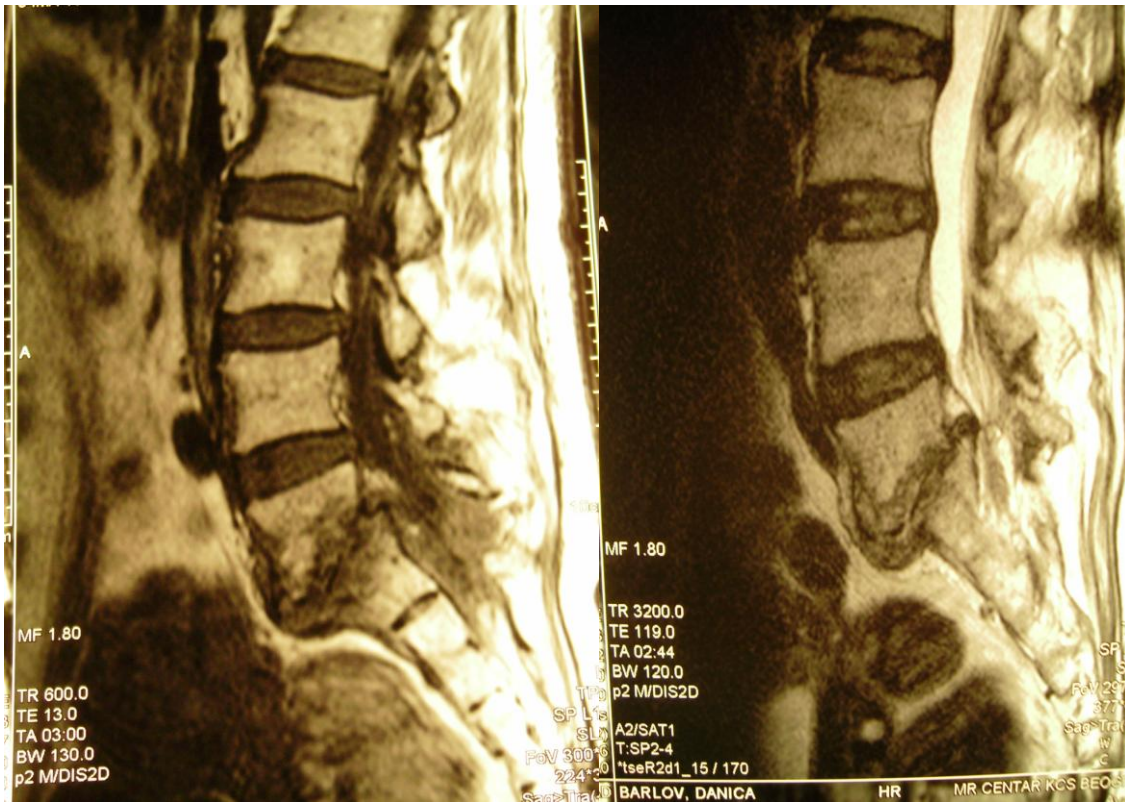
Sumnja na tuberkulozni spondilodiscitis je postavljena na osnovu febrilnog stanja, zapaljenskih i drugih laboratorijskih pokazatelja, pozitivnih testova na TBC i radioloških nalaza (slike 17, 18 i 19)



Slika 17. Spondilodiscitis – kompresivna fraktura pršljena



Slika 18. TBC spondilodiscitis NMR nalaz

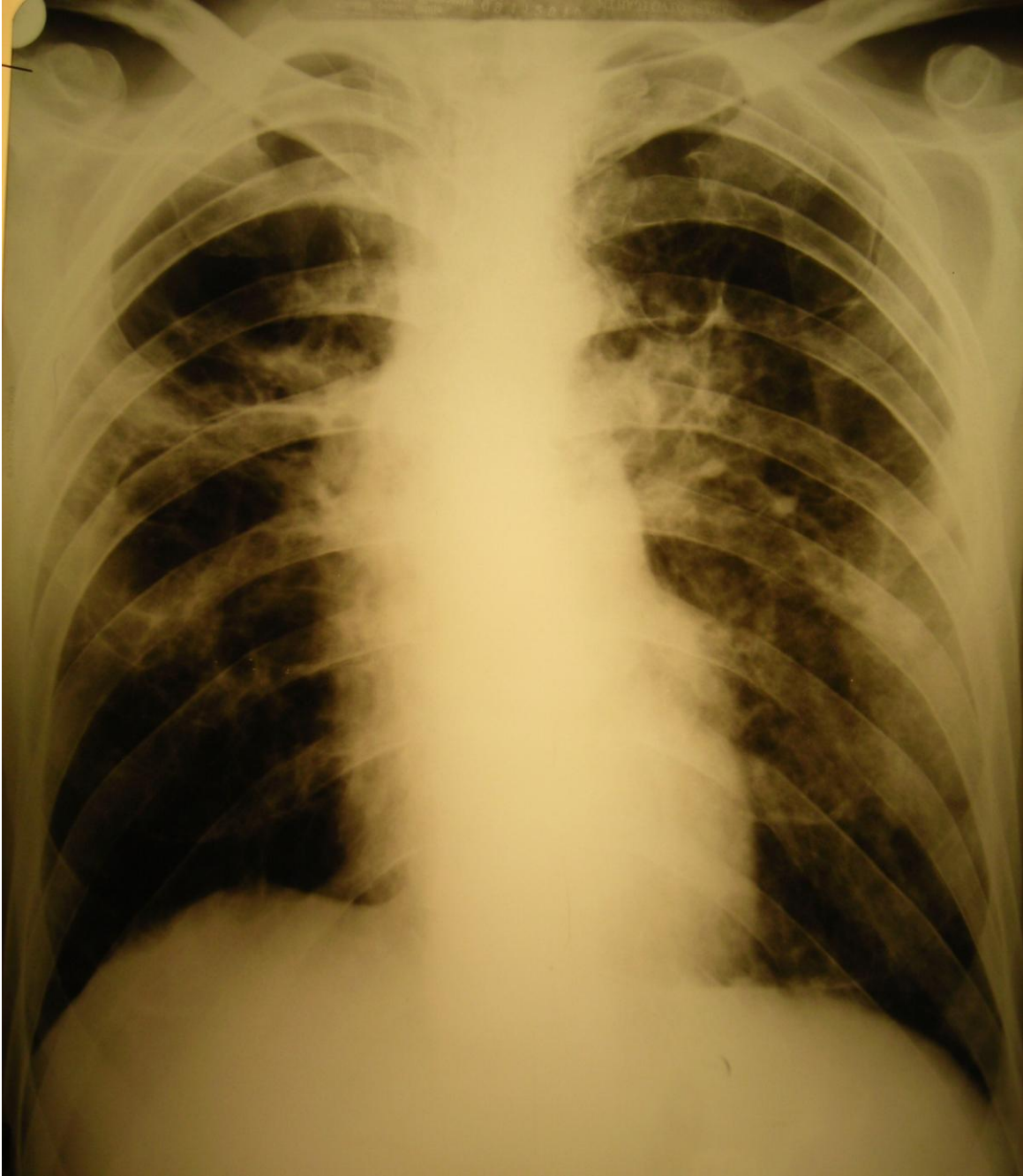


Slika 19. TBC Spondilodiscitis L5-S1

U toku dijagnostičkog postupka spondilodiscitisa uvek uz specifičnu etiološki u obzir dolazi i stafilokokna infekcija što je neophodno adekvatno izdiferencirati.

Tuberkuloza tankog creva je bila potvrđena patohistološki.

Postojanje nalaza na plućima je u pojedinačnim slučajevima olakšavalo dijagnozu (slika 20). Iako je više organa bilo zahvaćeno tuberkulozom i zbog toga lečeni u Klinici za infektivne bolesti, a ne od strane pulmologa klasifikovani su u plućnu tuberkulozu te nisu obuhvaćeni ovim radom.



Slika 20. Masivna plućna tuberkuloza sa kavernama

6.15 TBC URINARNOG TRAKTA

Kod sumnje na tuberkulozu urinarnog trakta sem kultivacije urina i testa lančane polimerizacije nukleinskih kiselina (PCR) kao vrlo koristan i često presudan metod dijagnostike pokazalo se kontrastno snimanje urotrakta venski datim jodnim kontrastom (intravenska pijelonefrografija). Specifična oštećenja pijelokaliksnog sistema koja se mogu vizuelizovati ovom metodom (slika 21) često su bila ključna za dijagnostiku.

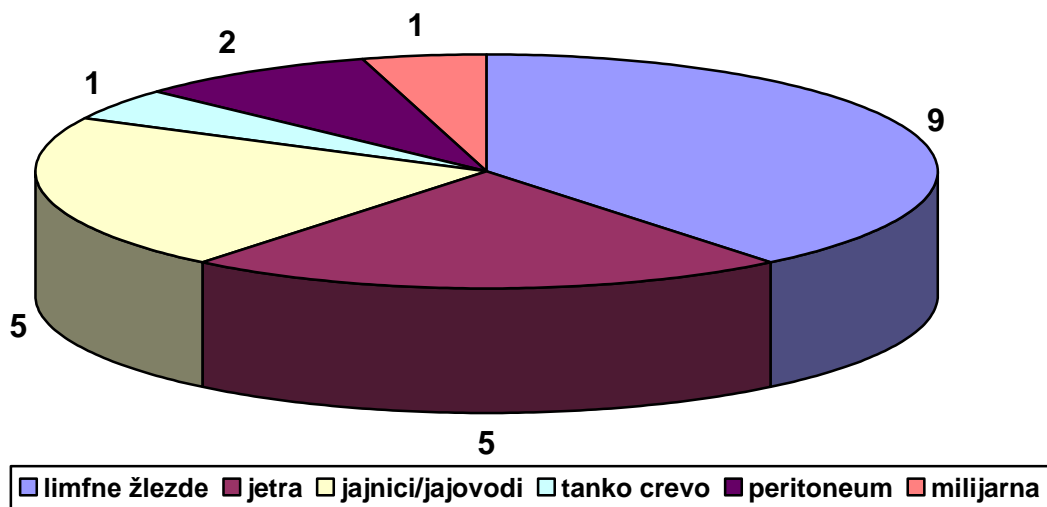


Slika 21. Intravenska pijelonefrografija

6.16 PATOHISTOLOŠKA POTVRDA

Patohistološki je bolest potvrđena kod lokalizacije u limfnim žlezdana, jetri, tankom crevu, peritoneumu i kod ginekoloških tuberkuloza. Grafikon 9.

Grafikon 9. Lokalizacija potvrđena histološkim nalazom



Kod jednog pacijenta milijarna tuberkuloza je dokazana nalazom granuloma u biopsiji jetre i biopsiji kosne srži.

6.17 IZOLACIJA BACILA TUBERKULOZE

Kao pouzdana metoda dokazivanja specifične etiologije izolacija *Mycobacteria* ostaje zlatni standard. Ipak u ovom ispitivanju on se pokazao kao nisko senzitivn. Kod svih pacijenata kod kojih je dokazana renalna tuberkuloza (njih ukupno 58) uzimani su uzorci urina za kultivaciju na Löwenstain podloge i to minimalno 9-10 uzoraka. Ukupno je bilo pozitivnih samo 25 uzoraka kod 12 obolelih.

Izolacija izazivača iz kazeoznog punktata limfnih žlezda je značajno češće davala pozitivne rezultate. Od ukupno 8 poslatih uzoraka od 4 obolela, 5 uzoraka je bilo pozitivno, kod tri obolela. Kod jednog pacijenta iako u sadržaju nije dokazan *Mycobacterium* histološka slika je nedvosmisleno uputila na dijagnozu.

Izolacija izazivača iz cerebrospinalne tečnosti takođe nije bila preterano uspešna. Od ukupno 9 uzoraka uzetih od 5 bolesnika samo je jedan bio pozitivan.

Od ukupno 16 pacijenata kod kojih je kultivacijom dokazan *M. tuberculosis*, kod 3 je dokazani soj bio multirezistentan. Kako je kod bolesnika kod kojih nije izazivač dokazan kultivacijom bio povoljan terapijski odgovor za pretpostaviti je da kod njih uzrokovaci nisu bili multirezistentni. Ovi dokazano multirezistentni sojevi na ukupan broj lečenih bolesnika sa VPTB čine 2,56%.

Sa ostalih lokalizacija praktično nije bilo moguće dobiti materijal za kultivaciju, te je bioptički materijal direktno bojen na dokazivanje prisustva *Mycobacterijuma* u histološkom materijalu.

6.18 PCR DIJAGNOSTIKA

Kao metoda direktnog dokazivanja korišćen je i PCR. Urađeno je ukupno 38 PCR pregleda urina i samo je 8 bilo pozitivno (rađen je jedan pregled po bolesniku). Interesantno je da je u urinu jednog pacijenta Löw kultivacija bila pozitivna, a PCR negativan. Takođe ukupno 3 uzorka cerebrospinalne tečnosti su pregledana PCR metodom i dva su bila pozitivna.

6.19 BIOHEMIJSKI (BIOLOŠKI) MARKERI

Kao metode biohemijskih dokazivanja markera specifične infekcije korišćeni su određivanje nivoa adenzin deaminaze i Quantiferon-gold in tube test.

Adenzin deaminaza je određivana kod ukupno 167 pacijenata. Kod 51 je dokazana specifična infekcija, drugim metodama, a kod 116 nije. Koristeći grupu pacijenata sa nejasnim febrilnim stanjem (kod kojih nije dokazana specifična infekcija ili infektivna mononukleoza) kao kontrolnu i njenim poređenjem sa rezultatima grupe

obolelih od VPTB dobijena je statistički visoko značajna razlika ($p < 0,001$) učestalosti povišenih koncentracija adenozin deaminaze.

Takođe prosečne vrednosti koncentracije adenozin deaminaze pokazuju statistički značajnu razliku (pad vrednosti) u funkciji vremena od početka lečenja. (tabela 1).

Tabela 1. Prosek koncentracije adenozin deaminaze na početku, nakon jednog, dva, šest i dvanaest meseci od započinjanja lečenja

Meseci od započinjanja terapije	0	I	II	VI	XII
Prosečna koncentracija \pm SD	31 \pm 7	20 \pm 7	11 \pm 5	8 \pm 3	6 \pm 2

Početna koncentracija adenozin deaminaze nije pokazala stistički značajnu prediktivnu vrednost u uspehu lečenja. Iz ovih podataka izračunata senzitivnost bila je 0,56, specifičnost 0,89, pozitivna prediktivna vrednost 0,80 a negativna prediktivna vrednost 0,72.

Tokom izrade rada pokušano je praćenje nivoa interferona gama u krvi pacijenata sumnjivih na VPTB. Korišćen je ograničen broj setova komercijalnog testa QuantiFERON®-TB Gold (in tube method) proizvođača Cellestis. Dobijene vrednosti produkcije interferona (34 uzorka) imale su suviše veliku varijansu, te nije bilo moguće dobiti bilo kakve validne statističke zaključke. U daljem praćenju se od njih odustalo.

6.20 KUTANI PPD TEST

Kutani (intradermalni) PPD test je pokazao statistički visoko značajnu razliku učestanosti pozitivnog nalaza kod pacijenata sa potvrđenom VPTB u odnosu na grupu drugih bolesnika sa NFS. Kutani PPD test je ukupno urađen kod 2081 bolesnika. Od toga kod 1764 kasnije nije dokazana VPTB, a kod 109 je potvrđena VPTB drugim dijagnostičkim postupcima.

Specifičnost testa u ovakvim okolnostima je bila 0,97, a senzitivnost 0,47, pozitivna prediktivna vrednost 0,65, dok je negativna prediktivna vrednost bila 0,95.

6.21 OSTALE LABORATORIJSKE ANALIZE

Od ostalih laboratorijskih nalaza koji su rutinski bili praćeni uočena je povišena prosečna vrednost koncentracije IgG u imunoelktroforezi koja je za grupu kod koje je dokazana VPTB iznosila 20,4 \pm 4,9, dok je u grupi ostalih bolesnika sa NFS iznosila

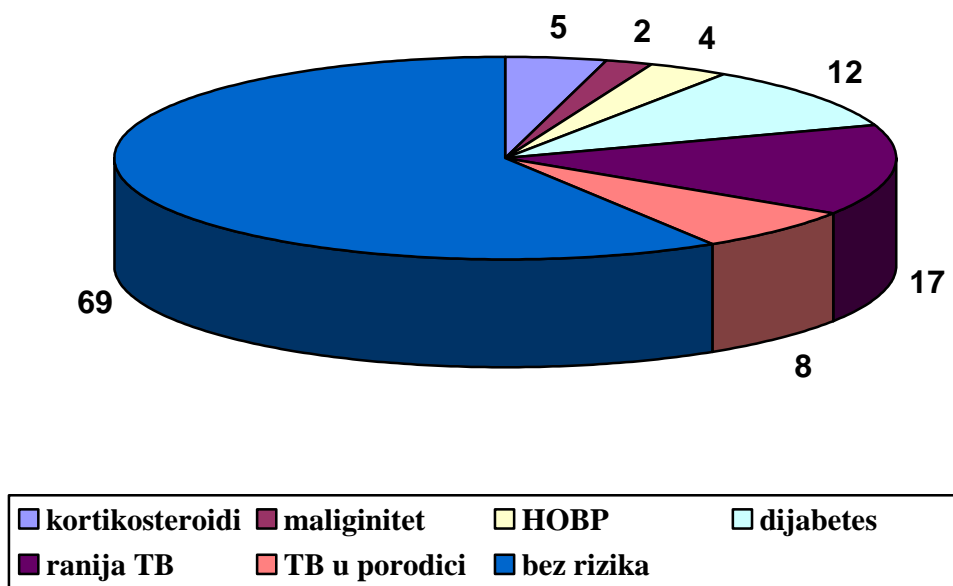
12,9±3,8. Statistička značajnost razlike ove dve prosečne vrednosti bila je visoka ($p<0,001$). Razlika učestalosti povišenih vrednosti IgG u grupi bolesnika sa VPTB i u kontrolnoj grupi drugih bolesnika sa NFS takođe je bila statistički visoko značajna ($p<0,001$). Iz ovih podataka izračunata senzitivnost bila je 0,32, specifičnost 0,99, pozitivna prediktivna vrednost 0,93, a negativna prediktivna vrednost 0,86.

Ostali laboratorijski parametri koji su rutinski bili praćeni nisu pokazivali ovakve tipove povezanosti.

6.22 FAKTORI RIZIKA

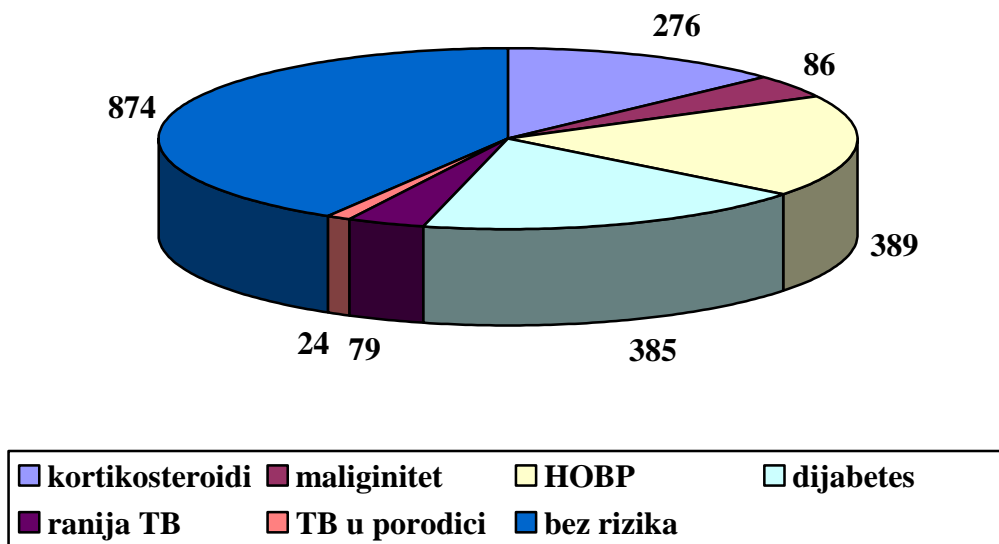
Takođe u praćeni su i faktori rizika za nastanak/reaktivaciju specifične infekcije. Kao faktori dispozicije praćeni su ranije i/ili aktuelne maligne bolesti, dijabetes, hronična obstruktivna bolest pluća (HOBP), skorašnja upotreba kortikosteroida, ranije preležana tuberkuloza ili skorašnje i/ili aktuelno prisustvo tuberkuloze u porodici. (grafikon 10)

Grafikon 10. Učestalost faktora rizika kod obolelih od VPTB



Za svaki od ovih pojedinačnih faktora rizika X^2 testom rađeno je poređenje učestalosti javljanja kod obolelih od VPTB i kod ostalih bolesnika sa NFS. Dobijene su statistički visoko značajne razlike za prisustvo TB u porodici, ranije bolovanje TB i hroničnu opstruktivnu bolest pluća. Upotreba kortikosteroida i dijabetes su pokazali statistički značajnu razliku učestalosti, dok kod maligniteta nije bilo značajno veće učestalosti u grupi obolelih od VPTB. Učestalost istih faktora rizika u kontrolnoj grupi osoba koje su ispitivane zbog NFS prikazan je na grafikonu 11.

Grafikon 11. Učestalost faktora rizika kod ispitivanih zbog NFS koji nisu imali VPTB



6.23 LEČENJE BOLESNIKA

U lečenju naših bolesnika smo koristili izonijazid, rimfampicin, etambutol, pirazinamid, a značajno ređe (samo kog CNS lokalizacije i spondilodiscitisa) streptomycin. Najčešće smo terapiju počinjali sa kombinacijom 3 lek (od gore navedenih). Korišćena su tri režima lečenja.

1. Četiri leka tokom 2 meseca, a zatim dva leka tokom 4 meseca
2. Tri leka tokom 3 meseca, a zatim 2 leka 6 tokom meseci
3. Tri leka tokom 6 meseci, a zatim dva leka tokom 6 meseci

Prvi režim lečenja je korišćen od 2006, a na osnovu smernica za lečenje tuberkuloze (2). Rezultati lečenja su prikazani u tabeli 2.

Tabela 2. Broj lečenih i uspešnost lečenja prema terapijskom režimu

Dužina lečenja	Broj lečenih	Broj neuspeha u lečenju
6 meseci	30	10
9 meseci	50	5
12 meseci	37	2

Dobijena je statistički visoko značajna razlika učestalosti uspeha lečenja ($p=0,003$) među ovim režimima. Šestomesečni režim lečenja preporučen po smernicama (2) kod posmatranih bolesnika dao je najvišu učestalost recidiva.

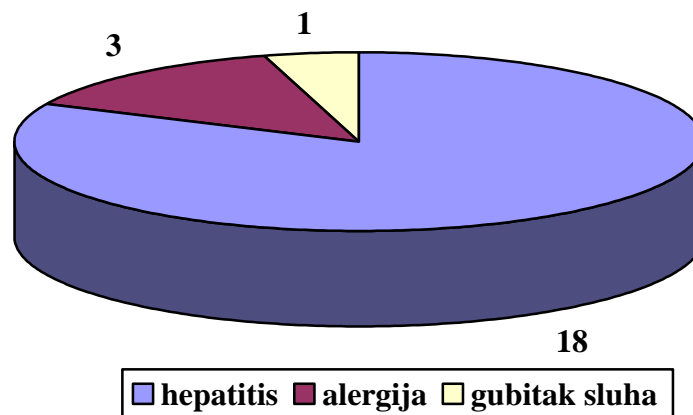
6.24 USPEH LEČENJA

Svi pacijenti kod kojih je došlo do recidiva bolesti nakon šestomesečne terapije nastavili su lečenje još 3-6 meseci sa tri leka i bili izlečeni. U grupi lečenih 9 meseci kod 2 bolesnika se radilo o multirezistentnoj tuberkulozi i oni su lečeni dostupnim alternativnim lekovima, produženom terapijom još 6 meseci, a ostala tri bolesnika kod kojih multirezistentnost nije dokazana lečena su još 3 meseca sa tri leka. U grupi lečenih 12 meseci bile su dve osobe sa recidivom od čega je jedna imala dokazano rezistentnu mikobakteriju i lečena je ukupno 24 meseca kombinovanim terapijskim režimom i antituberkuloticima druge linije. A jedan pacijent je i pored dokazane osetljive *M. tuberculosis* imao praktično recidive nakon svake obustave terapije, stin što mu je prva terapijska kura (nakon kulturom dokazane tuberkuloze bubrega) obustavljena po nalogu lekara u mestu stanovanja nakon 4 meseca lečenja. Od tada pacijent ima multisistemsku zahvaćenost (bubreg, tuberkulom mozga, perikard), a recidivi se javljaju od nekoliko nedelja do par meseci od obustave primene ATL. Sa prekidima je na terapiji oko 4 godine. Preživljavanje naših bolesnika je bilo stoprocentno, dok su se recidivi nakon lečenja javili kod 14,5% lečenih. Produženjem terapije svi su bili izlečeni, sem pacijenta koji i dalje prima terapiju i čije lečenje i posle 4 godine traje i dalje.

6.25 NEŽELJENI EFEKTI

Neželjeni efekti lekova su bili retki. Prikazani su grafikonom 12.

Grafikon 12. Učestalost javljanja neželjenih efekata terapije



Praktično učestalost javljanja svih neželjenih efekata je bila 18%.

7. DISKUSIJA

7.1 SPECIFIČNOSTI POSMATRANE POPULACIJE

Tokom posmatranog perioda u Klinici je prevashodno u dva odeljenja u kojima je sprovedena studija, ispitivana većina pacijenata koji su primljeni zbog NFS. Broj ispitivanih je značajno veći nego što bi se očekivalo u odnosu na posmatrani broj hospitalizacija na godišnjem nivo, kao i na populaciju grada. Ovo se može objasniti nedovoljnom prehospitalnom dijagnostikom, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i velikim prilivom bolesnika iz unutrašnjosti, tj. centara sekundarnog nivoa. U svetu se većina febrilnih bolesnika dijagnostički reši pre nivoa tercijarnih zdravstvenih ustanova (69,70). Takođe deo bolesnika su u stvari imali febrilnu bolest produženog toka, a ne NFS u užem smislu, što je iskustvo i drugih autora (71,72).

7.2 UDEO VPTB U NFS U POSMATANOJ POPULACIJI

U posmatranoj grupi bolesnika bio je nešto veći broj osoba ženskog pola, ali bez statistički značajne razlike. Značajna razlika u učestalosti polova nije nađena ni kod drugih autora (69,72). Takođe u svim studijama koje su pratile broj obolelih na godišnjem nivou primećen je blagi porast broja ispitivanih tokom poslednjih godina (72, 73). U većini studija učešće bolesnika sa VPTB u ukupnom broju NFS je od 4-7% (69, 71,72,73), a u našem uzorku 5,25%. Uočen je porast učestalost VPTB od nekih autora (45,74), stim da porast još uvek nije statistički značaja, što se slaže i sa našim podacima. Za objašnjenje ove pojave za sada nisu sprovedene opsežnije studije.

7.3 ZNAČAJ POLA U VPTB

U posmatranom periodu VPTB je češće dijagnostikovana kod žena. Ova razlika je statistički značajna. Slične razlike u polnoj distribuciji su opisane i kod drugih autora (70, 75,76,77,78). Ipak ove razlike se kreću od odnosa koji gotovo 3/1 u studijama iz zemalja sa pretežno muslimanskim stanovništvom (70,75), do odnosa koji je blizak 1/1 za zapadne zemlje ili bogate zemlje Bliskog istoka (79). Objašnjenja ove polne razlike su raznovrsna i obično pored socioekonomskih uslova i još uvek prisutne izvesne polne diskriminacije, uključuju i nedostatak vitamina D koji je povezan sa češćim oboljevanjem od tuberkuloze (80,81,82,83), što bi imalo opravdanja u kulturama gde se žene manje izlažu suncu. Ovakvo objašnjenje se ne može primeniti na zapadne kulture, tako da se smatra da i izvesni endokrini i konstitucionalni faktori utiču na češću pojavu VPTB kod žena (76,77,78). Mišljenja smo da u našim okolnostima uglavnom socioekonomski faktori utiču na češće oboljevanje žena, ali i donekle lošiji nutritivni status.

7.4 ZNAČAJ UZRASTA U VPTB

Uzrastna grupa koja je pokazala najveću učestalost obolelih je bila od 40-60 godina starosti. Od strane drugih autora nađena je veća učestanost javljanja u mlađoj uzrastnoj dobi 20-29 godina starost (79,84,85). Ovo se objašnjava u slabije razvijenim zemljama većom mogućnošću diseminacije tuberkuloze iz primarnog žarišta, a zbog slabijeg ili nepotpunog obuhvata vakcinacijom (70,79,86). U zapadnim zemljama značajni faktor opterećenja predstavljaju emigranti iz nerazvijenih zemalja koji su uglavnom mlađe dobi i predstavljaju većinu populacije koja boluje od tuberkuloze (76,77,78). U našoj populaciji obuhvat vakcinacijom se smatra dobrim, tako da bi broj primarnih i diseminovanih primarnih tuberkuloza u mlađem uzrastu trebao da bude mali, takođe i pored velikog broja izbeglica odnosno masovnih migracija stanovništva, nije bilo velikog priliva ljudi spolja. Ove migracije su se uglavnom dešavale u okvirima granica bivše SFRJ, gde je obuhvat vakcinacijom takođe bio dobar. Iz tog razloga mislimo da su hronični stres (86), socioepidemiološki faktori (7,79,85), i prisustvo drugih faktora dispozicije (87,88) bili odlučujući za ovakvu uzrastnu raspodelu.

7.5 TERITORIJALNA POVEZANOST I VPTB

Kako je teritorijalna podela Srbije još uvek nedovoljno jasno definisana, uzeli smo kao osnovu, podelu na statističke regione, obzirom da su oni po objašnjenju autora ove podele približno ujednačeni (89).

Iskustveno je poznato da iz pojedinih krajeva Srbije dolazi više obolelih sa tuberkulozom. Statistička analiza nije pokazala postojanje statistički značajne razlike u oboljevanju od VPTB i kada su upoređivani podaci o broju obolelih po aktuelnom prebivalištu (u vreme razboljevanja) bilo po poreklu odnosno migratornom kretanju. Iako postoje uočljive razlike u apsolutnim brojevima obolelih (po mestu boravka čak 51 oboleli je iz Šumadije i Zapadne Srbije), a po poreklu čak 57. Isto tako po poreklu van Srbije je 15 obolelih, a po mestu prebivališta samo 3, statističkim metodama nije dokazana statistički značajna razlika, verovatno zbog još uvek relativno malog uzorka. metodom logičke regresije utvrđeno je postojanje trenda pojave većeg broja obolelih u regionu Šumadija i zapadna Srbija. Verovatno bi se sa većim brojem obrađenih obolelih mogla koristiti preciznija podela (po okruzima ili čak opštinama) gde bi se onda mogla zaista proceniti regionalna prevalenca i utvrditi postojanje krajeva sa većim rizikom razboljevanja od tuberkuloze.

7.6 ZNAČAJ ŽIVOTA NA SELU ILI U GRADU ZA VPTB

U odnosu na život na selu i gradu nismo takođe utvrdili neku značajniju razliku u učestalosti oboljevanja, dok se kod drugih autora nalazi značajno veći broj obolelih u ruralnim sredinama (70,77,85). Objašnjenje ove razlike može biti dvojako. Ili se socioekonomski uslovi života u našim selima i gradovima bitno ne razlikuju, uključujući i dostupnost zdravstvene službe, što bi bilo pozitivno. Ili je obuhvat seoskog stanovništva zdravstvenom zaštitom toliko loš da je ovaj broj obolelih koji smo imali prilike da observiramo samo vrh ledenog brega (tj. velikog broja obolelih koji nisu obuhvaćeni lekarskim nadzorom). Za proveru ovih postavki bila bi neophodna sveobuhvatna epidemiološka, terenska studija, sa ciljem utvrđivanja realne prevalence VPTB u opštoj populaciji, obzirom da statistički podaci računati na osnovu prijave oboljevanja najverovatnije ne pokazuju realnu sliku.

Interesantna je statistički značajno veća učestalost žena sa sela u odnosu na muškarce sa sela koji su lečeni od VPTB. Ovakav tip podatka nismo našli u literaturi sa evropskog područja, a podaci o češćem oboljevanju mlade ženske populacije u ruralnim područjima sa područja Indije, Pakistana, Avganistana ili Tajvana (7,70,86,87) nismo smatrali uporedljivim zbog jasnih kulturnih, socioekonomskih i drugih razlika. Delimično uporedljivi podaci su prikazani u studiji iz Tenesija (SAD)(90) koja pokazuje značajno veću učestalost javljanja vanplućne tuberkuloze u mlađoj ženskoj populaciji iz ruralnih sredina, stim što je u ovoj studiji kao nezavisni faktor rizika jasno izdvojena crna rasa.

7.7 ZNAČAJ RENALNE TUBERKULOZE

U literaturi se kao najčešća lokalizacija VPTB navodi tuberkuloza limfnih žlezda (3,8,91), dok su u našem uzorku najčešće pacijenti lečeni zbog renalne tuberkuloze. Ostale lokalizacije su se javljale ređe i nisu bitnije po učestalostima odstupale od nalaza drugih autora (3,7,8,91,92). Najverovatniji uzrok ovog odstupanja je i to što smo kod pacijenata sa pozitivnim markerima zapaljenja, nalazom sterilne leukociturije, pozitivnim kutanim PPD testom, kao i povišenim vrednostima adenozin deaminaze, a u slučaju nalaza intravenske pijelonefrografije koji je upućivao na specifičnu infekciju započinjali terapiju i bez mikrobiološke potvrde. Ovakav pristup je bio opravdana, obzirom da pripadamo zemljama sa visokom incidencom tuberkuloze i da nam često savremena dijagnostika (PCR testovi iz urina) nisu dostupni. U slučaju indikativnih (već pomenutih) nalaza započinjana je terapija i u slučaju pozitivnog terapijskog odgovora (unutar 2-3 nedelje) ovo se smatralo dokazom specifične infekcije (3,93,94). Kod izvesnog broja pacijenata

dijagnoza je potvrđena i mikrobiološki, izolacijom ili pozitivnim PCR testom. Ipak od velikog značaja u uslovima nedovoljno dostupne PCR dijagnostike se pokazala IVP koja se smatra nedovoljno senzitivnom, ali prilično specifičnom metodom (93,94). U našoj studiji se pokazala kao vrlo koristan i upotrebljiv test uz tumačenje od strane iskusnog radiologa i nefrologa.

7.8 ZNAČAJ TUBERKULOZE LIMFNIH

Tuberkulozu limfnih žlezda je bilo relativno lako dokazati i skoro uvek je dokazivana patohistološki. Patohistologija se smatra standardom dijagnostike za ovu lokalizaciju (95,96,97). Od naših pacijenata bilo je i onih kod kojih su se spontano razvile fistule na koži te je bilo moguće uzeti aspirat za direktan preparat i kultivaciju. Po pravilu nalazi su uvek bili pozitivni i omogućili su dobar uvid u rezistenciju. U literaturi ovakav pristup paralelne dijagnostike (i histologija i kultivacija) se vrlo retko nalazi (96) i većina autora se opredeljuje za patohistološki kriterijum. Ehosonografski pregled je omogućavao tačnu lokalizaciju i odabir najreprezentativnije LGL u slučaju da je bilo više zahvaćenih (45, 95) Po lokalizaciji skoro isključivo su bile zahvaćene vratne LGL što je u skladu sa navodima u literaturi (3,7,97).

7.9 ZNAČAJ TUBERKULOZE JETRE

Iako se u literaturi navode brojne morfološke promene koje se mogu uočiti kod zahvaćenosti jetre VPTB (98,99,100), kod naših pacijenata nije bilo fokalnih promena u jetri (niti ehosonografskih, niti na CT). Uglavnom je bilo moguće uočiti ehosonografsku nehomogenost, a pored laboratorijskih analiza specifičnih za tuberkulozu, bila je povišena aktivnost enzima jetre (aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, alkalna fosfataza, gama glutamil transferaza) (45,101,102). Kod većine naših pacijenata bolest je pre dijagnostičkog postupka trajala manje od šest meseci pa je to verovatno razlog da se još nisu formirale promene dovoljno velike da bi ih aktuelne metode vizuelizacije prikazale. Kod jednog pacijenta uz prisutne laboratorijaske poremećaje bile su uočene i brojne kalcifikacije u projekciji slezine što je na osnovu literaturnih navoda uputilo u pravcu tuberkuloze parenhimskih organa trbuha (103), dijagnoza je potvrđena histološkim nalazom biopsije jetre.

Praktično jedina metoda kojom smo dokazivali tuberkulozu jetre, bila je nakon osnovane sumnje kod bolesnika sa NFS, slepa aspiraciona biopsija. U patohistološkom nalazu pozitivnim je smatran nalaz specifičnog, granulomatoznog zapaljenja (101,104).

7.10 ZNAČAJ TUBERKULOZNOG PERITONITISA

Kao posebna intraabdominalna lokalizacija specifični peritonitis se karakterisao opštim simptomima, pojavom upornog ascitesa uz laboratorijske nalaze sugestivne za tuberkulozu (102,103). Oboljenje je u našem uzorku potvrđivano patohistološki (bez obzira da li je materijal uzet tokom laparotomije ili laparoskopije). Ovo i jeste najpouzdanija metoda dijagnostike, ali je moguće na osnovu povišene koncentracije adenozin deaminaze u ascitesu postaviti sumnju na tuberkulozni peritonitis (47,105). Kod naša dva pacijenta ovaj test nije rađen jer se u tom trenutku analiza nije radila iz tehničkih razloga.

7.11 ZNAČAJ TUBERKULOZNOG PERIKARDITISA

Specifični perikarditis se klinički ne razlikuje od perikarditisa bilo koje druge etiologije. Ako se u laboratorijskim nalazima uoče povišeni parametri zapaljenja uz produženo trajanje treba misliti i na tuberkuloznu infekciju (106). Ehosnografska potvrda perikardnog izliva uz pozitivne laboratorijske parametre tuberkulozne infekcije i pozitivan kutani PPD test je bila osnov uvođenja terapije (106,107). Kada je postavljena sumnja na tuberkuloznu infekciju perikarda, zbog ozbiljnosti stanja pacijenata i dužine trajanja bolesti, terapija je odmah počinjana i nije se čekalo da se nakupi dovoljno perikardnog izliva za perikardocintezu. To je verovatno i razlog odsustva značajnih priraslica i konstriktivnog perikarditisa kod naših pacijenata za razliku od nekih drugih studija (107, 108). Kod naših pacijenata nije bilo potrebe za primenom kortikosteroida, ali je u dogovoru sa kardiolozima redovno primenjivan kolhicin kao inhibitor migracije neutrofila (25). Za razliku od drugih autora (86,108,109) imali smo potpuno izlječenje kod svih obolelih, najverovatnije zbog rano započete terapije (106,108).

7.12 ZNAČAJ GENITALNE TUBERKULOZE

Genitalne lokalizacije tuberkuloze su zbog svojih anatomskih lokalizacija bile veći dijagnostički problem kod žena nego od muškaraca. Kod žena je zahtevala značajne dijagnostičke intervencije pre svega laparoskopiju sa patohistološkom potvrdom (110,111), dok se kod muškaraca dijagnoza mogla postaviti i citološki korišćenjem punkcije testisa/epididima (112). Pozitivnih izolata kultivacijom menstrualne krvi nije bilo. Ova metoda se preporučuje kao definitivna etiološka dijagnostika ženske genitalne tuberkuloze, ali samo ako je zahvaćen i endometrijum (113). Ove lokalizacije su bile ređe i terapijski uspeh kao i dijagnostički protokoli se nisu bitnije razlikovali od onoga što se navodi u literaturi (110,111,112).

7.13 ZNAČAJ NEUROTUBERKULOZE

Tuberkuloza CNS-a je u literaturi dosta česta lokalizacija (22,23,70) VPTB. U našoj studiji ovakvih bolesnika je bilo malo pre svega zato što su svi oboleli koji su na prijemu imali meningealne znake ili bilo koji drugi znak koji bi upućivao u pravcu tuberkuloznog meningitisa (bazilarni znaci itd) hospitalizovani u odeljenje infekcija centralnog nervnog sistema ili intenzivnoj nezi. Studijom su obuhvaćeni samo pacijenti koji nisu imali primarne neurološke manifestacije te su praktično svi oboleli imali nalaz tuberkuloma mozga. neki su kasnije razvili i sliku meningitisa, ali joj je prethodilo dugotrajno NFS. U dijagnostici tuberkuloznog meningitisa uglavnom se koristi nalaz cerebrospinalne tečnosti koji je karakterističan uz kultivaciju ili PCR (22,23,114). Kod naših obolelih osnovu dijagnostike su predstavljale metode neuroimidžinga (CT i NMR). One su uvek davale diferencijalno dijagnostičku dilemu koja je rešavana na osnovu ostalih labor. nalaza i terapijskog odgovora. Od 2009. godine počeli smo, da koristimo magnetnu spektroskopiju kao značajnu dijagnostičku metodu u diferencijalno dijagnostičkom razmatranju tuberkuloma i ostalih ekspanzivnih lezija. Kod jedne pacijentkinje se pokazala presudnom za terapijski pristup. Slična iskustva su i u svetu (115). Kod ovih pacijenata je obavezno rađena i lumbalna punkcija, ali su rezultati kultivacije i PCR dijagnostike bili značajno lošiji od onih koji se navode u literaturi (23,114). Najverovatnije zato što kod tuberkuloma nema značajnog eksudata na meningeama i shodno tome značajno manjeg prisustva *Mycobacteria* u CST.

7.14 ZNAČAJ TUBERKULOZE KOSTIJU

Tuberkuloza kostiju može po literaturi zahvatiti bilo koji zglobov ili kost u organizmu (27,28), lokalizacija koju smo mi uočili je bila praktično samo na kičmenom stubu. Tuberkulozni spondilitis nije bilo moguće u našim uslovima dokazati etiološki pa se dijagnoza i odluka o terapiji zasnivala na nalazu NMR (116,117), labor. nalazima i toku bolesti koji isključuje stafilokokni, a favorizuje tuberkulozni spondilodiscitis. Dobar terapijski odgovor je potvrđivao dijagnozu. U literaturi se uz ovakav pristup često sreću i hirurški pristupi lečenju (118), uglavnom za najteže forme – Pott-ovu bolest. Kod naših bolesnika terapijski uspeh je postignut konzervativnim lečenjem (119,120).

Sva težina dijagnostičkog postupka se nameće sama po sebi kada se vidi raznolikost lokalizacija na kojima smo utvrdili postojanje VPTB. Kao najpouzdaniji kriterijum sem mikrobioloških analiza pokazala se patohistološka analiza tkiva i detekcija

specifičnih granuloma (121,122). Dokazivanje prisustva bacila u patohistološkom nalazu je poželjno, ali nije i presudno za dijagnostiku (123).

7.15 ZNAČAJ I OGRANIČENJA MIKROBIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE VPTB

Mikrobiološka dijagnostika koja je osnov dijagnoze i terapijske odluke za plućnu tuberkulozu (1,2), kod VPTB najčešće nije moguća (45,124). Tokom studije smo pokušali da gde god je to bilo moguće uzorkujemo materijal i pošaljemo na kultivaciju. Kultivisani su uzorci urina, cerebrospinalne tečnosti, kolikvata žlezda i menstrualne krvi. Broj izolata je u odnosu na broj poslatih uzoraka bio najmanji kod urina, što je i za očekivati obzirom na intermitentno oslobađanje bacila u urin tokom renalne tuberkuloze (125). Nekada je potrebno uzeti i više od sto uzoraka od jednog pacijenta da bi se dobio izolat u urinu (124,125). Iz ostalih uzorkovanih materijala uspeh je bio značajno bolji, što opet ima svoje objašnjenje u većoj količini bacila u tim materijalima (124). Kod tako malog broja izolata je urađen i test rezistencije. Ako se prepostavi da su i sojevi koji su uzrokovali bolest kod osoba kod kojih nije postignuta izolacija, a povoljno su reagovali na terapiju, takođe osetljivi ukupan procenat rezistentnih sojeva je mali. Nije bilo dokazanih omnirezistentih sojeva.

7.16 ZNAČAJ I OGRANIČENJA PCR DIJAGNOSTIKE VPTB

Novije metode mikrobiološke dijagnostike od kojih se dosta očekuje kao što je PCR i dokazivanje antigena bacila tuberkuloze u materijalima u svetu imaju dosta dobre rezultate (37,38,39,40,41,42,43,44). U našem ispitivanju PCR nije pokazao tako veliku niti senzitivnost niti specifičnost. Verovatni razlog je nekonzistentnost testiranja, obzirom da se tokom posmatranog perioda testiranje obavljalo u više laboratorija u gradu (kako državnih tako i privatnih), a praktično jedino smo mogli da imamo uvid u poštovanje procedure tokom obrade materijala u Virusološkoj laboratoriji KCS. Ovi preanalitički postupci značajno utiču na pouzdanost krajnjih rezultata (126). To je jedini način da se objasni i nalaz negativnog PCR iz urina, dok je u istom uzorku kultivacijom dokazan *M. tuberculosis*. Samim tim se postavlja pitanje upotrebljivost ovih testova u kliničkoj praksi u Srbiji, kada se oni rade neredovno i na različitim mestima, a bez standardizacije.

7.17 ZNAČAJ I OGRANIČENJA KUTANOG PPD TESTA U VPTB

Tokom studije smo kao standardni koristili kutani PPD test. Ovaj način testiranja se pokazao kao izrazito upotrebljiv u našoj populaciji i pored svojih pojedinih ograničenja (55,56,57). Njegova senzitivnost je bila relativno niska, dok je specifičnost bila zadovoljavajuća. Ipak najveći značaj je imala negativna prediktivna vrednost koju je

ovaj test pokazao u imunokompetentnoj populaciji sa naših prostora. Stoga se ovaj test, ali samo uz ostale markere mogao koristiti u dijagnozi VPTB.

7.18 ZNAČAJ I OGRANIČENJA NIVOVA ADENOZIN DEAMINAZE U VPTB

Takođe smo pratili nivo serumske koncentracije adenoziindeaminaze. Ovaj enzim je u rutinskoj upotrebi za dokazivanje tuberkulozne infekcije seroznih prostora (pleure, peritoneuma, sinovijalnog prostora, cerebrospinalne tečnosti) (48,127). Nivo serumske adenzin deaminaze većina autora nije pratila (IMAB). U našem uzorku prosečna vrednost njene koncentracije je bila povišena, ali sa velikom standardnom devijacijom iz toga i proističe relativno mala senzitivnost, dok je specifičnost zadovoljavajuća. Pozitivna prediktivna vrednost ovog testa je visoka i tom daje mesto kao široko upotrebljivog skreening testa u dijagnostici VPTB. Naše rezultate nismo mogli da poredimo sa podacima iz literature obzirom da nismo našli podatke o senzitivnosti, specifičnosti kao ni o pozitivnoj ili negativnoj prediktivnoj vrednosti serumske adenzin deaminaze. Zbirne vrednosti (za cerebrospinalnu i sinovijalnu tečnost, ascit i pleuralni eksudat) su bile preko 90% senzitivnosti i specifičnosti, dok je pozitivna prediktivna vrednost bila 89%, a negativna gotovo 96% (48,127). Posebno se ističe značaj ovog enzima u dijagnostici pleuralnih efuzija (129). Za definitivno određivanje referentnih vrednosti za serumsku adenzin deaminazu i za punu procenu njenog dijagnostičkog značaja neophodan je značajno veći uzorak od onoga koji smo mi mogli da upotrebimo.

7.19 MOGUĆI ZNAČAJ NIVOVA IgG U VPTB

Prateći rutinski veliki broj biohemijskih parametara kod bolesnika sa VPTB prvo smo klinički zapazili povišene vrednosti IgG u imunoelektroforezi proteina plazme. U statističkoj obradi ova povišena vrednost je bila statistički visoko značajna, kada se poredi sa ostalim pacijentima koji su ispitivani zbog NFS. Ovo zapažanje nismo mogli da poredimo sa podacima iz literature obzirom da su takvi navodi pojedinačni (ARCH). Ipak postoje podaci koji govore o povišenom nivou IgG na antigen 60 (131,132), što bi moglo da donekle objasni ovako povišen nivo ukupnog IgG. Ipak verovatno da u ovoj izmeni koncentracije doprinose i neki drugi faktori. Na našem uzorku izračunata pozitivna prediktivna vrednost ovog testa je bila čak 0,93. Samim tim ovakvi nalazi zahtevaju dalje ispitivanje.

7.20 ZNAČAJ FAKTORA RIZIKA U VPTB

Brojni faktori rizika su prepoznati kao doprinoseći u oboljevanju od tuberkuloze. Najčešće se međutim podaci odnose na obolele od svih formi tuberkuloze. Tako se

najveći značaj pridaje pušenju duvana, kortikosteroidnoj terapiji, renalnoj insuficijenciji... (133,134,135). U našem radu kao faktori rizika za oboljevanje od VPTB, sa statistički najvećom značajnošću izdvojili su se prisustvo tuberkuloze u porodici, ranije bolovana tuberkuloza i hronična opstruktivna bolest pluća. Nešto manji statistički značaj imali su upotreba kortikosteroida i dijabetes. Ovi podaci se delimično slažu sa faktorima rizika prepoznatim od drugih autora, ali postoje i neslaganja (87,88,133). Tačni mehanizmi kojima ovi faktori dovode do učestalijeg javljanja VPTB nisu u potpunosti jasni. Stoga ih je uz demografske faktore dispozicije (uzrast i donekle pol), potrebno prepoznati i pratiti, a samim tim i na dalje ponovo procenjivati njihov značaj.

7.21 TERAPIJSKE I DILEME I PRISTUPI

U terapiji naših bolesnika uglavnom smo koristili četiri standardna antituberkulotika prvog reda. Kod zahvaćenosti CNS-a i kod spondilodiscitsa korišćen je u inicijalnoj fazi kao četvrti lek (umesto pirazinamida ili etambutola) streptomycin. Korišćena su tri terapijska protokola od kojih je jedan preporučen od strane SZO i Ministrastva zdravlja (1,2), a ostali su bili u rutinskoj upotrebi do donošenja ovih smernica. Slične razlike u protokolima lečenja nalazimo i kod drugih autora (59,60,64). Kako je svakim protokolom lečen značajan broj bolesnika dobili smo priliku da statistički uporedimo učestalost javljanja recidiva nakon sprovedene terapije. Najčešće su se recidivi javljali (i to na nivou statistički značajne razlike) kod bolesnika lečenih šestomesečnim režimom (2 meseca 4 leka, a zatim još 4 meseca 2 leka), paradoksalno u ovoj grupi je i bio zabeležen najveći broj toksičnih hepatitisa (ali ova razlika nije bila statistički značajna). Slične podaci o uspehu terapije su prikazani u nekim studijama uglavnom iz razvijenih zemalja Norveške, Finske (59,60). Takođe pojedine studije (opet iz razvijenih zemalja) ukazuju da šestomesečni tretman bez obzira na preporuku SZO nije dovoljan za uspešno lečenje vanplućne tuberkuloze (136,137). Takođe stope izlečenja su značajno niže nego one koje je projektovala SZO (138,139,140). Ipak postoje i podaci iz drugih regiona (Venecuela) da je šestomesečni režim lečenja u potpunosti efikasan (141). U našoj studiji ukupan povoljan terapijski odgovor je bio za celu studiju 85,5% (projekcija SZO je 85%), ali je u grupi lečenih šestomesečnim protokolom za koju je SZO i dala projekciju uspeh terapije bio 66,6%. Ovaj drugi podatak je uporedljiv sa podacima iz Finske gde je terapijski uspeh bio 57% (136). Na osnovu ovakvih nalaza naše studije i različitih podataka iz literature ipak se nameće potreba za daljim praćenjem uspeha terapije, ali odvojeno za plućnu i vanplućnu tuberkulozu, kao i procena koje

forme VPTB moraju da se leče duže. Takođe pojedini pacijenti se ne mogu lečiti standardizovanim protokolima zbog česte pojave recidiva i pored redovne terapije i osetljivog bacila. I u našoj studiji je observiran jedan takav bolesnik. Za njih praktično nema drugog rešenja sem nastavka terapije i duže od predviđenih protokola.

7.22 NEŽELJENI EFEKTI TERAPIJE

Neželjeni efekti su se javili kod 18% lečenih i to uglavnom u formi oštećenja jetre, ali su bili blagi i sem povremenih prekida terapije nisu zahtevali druge mere. Teže forme neželjenih efekata su bile pojave alergija koje su zahtevale ili izmenu terapije (tj. primenu lekova druge linije) ili primenu terapije uz kortikosteroide. Ovakve manifestacije su i u svetskoj literaturi retke (142).

8. ZAKLJUČCI

1. Tokom desetogodišnjeg perioda praćenja VPTB primećen je konstantan broj obolelih koji je čak i u laganom porastu.
2. Oboljevaju uglavnom osobe srednjeg uzrastnog doba i nešto više žene.
3. Broj obolelih koji potiču iz seoskih i gradskih sredina se bitno ne razlikuje, ali je značajno veći broj obolelih žena na selu.
4. Po poreklu i mestu prebivališta nema statistički značajne razlike učestalosti oboljevanja. Najčešće se dijagnostikuje renalna tuberkuloza, a zatim tuberkuloza limfnih žlezda, dok su ostale lokalizacije ređe, ali praktično svaki organ ili organski sistem može biti zahvaćen.
5. Nema (izuzimajući tuberkulozni meningitis) karakteristične simptomatologije koja bi usmerila dijagnostički postupak.
6. Dokazivanje bolesti je teško, a često zbog nemogućnosti pribavljanja materijala od interesa i mikrobiološki nemoguće.
7. Ne postoje apsolutno pouzdani i specifični testovi za dokazivanje VPTB.
8. Mikrobiološke tehnike (kultivacija, PCR, detekcija antigena bacila) su dragocene i u slučaju pozitivnog nalaza apsolutno indikativne, ali često i lažno negativne.
9. Procenat dokazanih rezistentnih sojeva u odnosu na broj uspešno lečenih bolesnika je mali.
10. U dijagnostičkom postupku se uvek mora kombinovati više metoda i iz njihove korelacije izvući zaključak o verovatnoći dijagnoze.
11. Kutani PPD test iako dugo prisutan i delimično zastareo je i dalje koristan pomoćni dijagnostički marker VPTB.
12. Biohemijski markeri kao što su nivo adenozin deaminaze ili IgG su zbog svoje povezanosti sa VPTB od velikog dijagnostičkog značaja, ali samo u korelaciji sa drugim nalazima.
13. Kao faktori komorbiditeta ili predisponirajući faktori za nastanak VPTB izdvojili su se prisutvo tuberkuloze u porodici i ranije lečena tuberkuloza kod pacijenta.
14. Terapija se često mora započeti na osnovu kliničke sumnje potkrepljene laboratorijskim nalazima.
15. Terapijski protokoli koji se primenjuju za plućnu tuberkulozu se ne mogu bez reevaluacije i redefinisavanja primeniti i za VPTB.

16. Terapiju šestomesečnim režimom (2 meseca 4 leka, 4 meseca 2 leka) prati jedna trećina recidiva.
17. Ostali terapijski protokoli (koje ne podržavaju preporuke Ministarstva Zdravlja) daju bolje rezultate.
18. Potrebno je stalno praćenje oboljevanja od VPTB, kao i odvojeno prijavljivanje u izveštajima o uspehu lečenja i faktorima dispozicije u odnosu na plućnu tuberkulozu.
19. Neželjeni efekti lekova su retki. Načešće je zapažen toksični hepatitis. U najvećem broju slučajeva sem privremene obustave terapije ne zahteva druge intervencije. Alergijske reakcije su značajno ređe, ali komplikuju lečenje zbog potrebe dugotrajne ili stalne obustave primene leka koji je alergiju izazvao.
20. Potrebno je redefinisati terapijske protokole za VPTB i odvojiti ih od protokola za lečenje plućne tuberkuloze.
21. Potrebno je utvrditi smernice za dijagnostičke protokole VPTB i raditi na edukaciji lekara da je ovaj problem prisutan i da i do četvrtine pacijenata obolelih od tuberkuloze imaju van plućnu lokalizaciju.

9.LITERATURA

1. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. World Health Organisation 2003
2. Lečenje tuberkuloze: Smernice za nacionalne programe. 3.izd., Beograd, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2005; 35
3. Golden PM, Vikram RH. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. *Am Fam Physician*, 2005;72(9) 1761-8
4. Pelemiš M, Jevtović Đ, Brmbolić B, Pavlović M, Janković T, Žerjav S, Šuvaković V. Sindrom stečene imunodefijencije (AIDS) i tuberkuloza. *Srpski arhiv* 1988; 116: 761 – 767
5. Dye C et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. *J Am Med Ass*, 1999; 282(7): 677-86
6. Centers for disease control and prevention. Trends in tuberculosis – United States, 1998-2003. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2005; 53: 209-14
7. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*, 2004; 120:316-53
8. Ebdrup L, Storgaard M, Jensen-Fangel S, Obel N. Ten years of extrapulmonary tuberculosis in a Danish university clinic. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 244-6
9. Manolidis S, Frenkiel S, Yoskovitch A, Black M. Mycobacterial infections of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109 : 427-33
10. Aggarwal P, Wali JP, Singh S, Handa R, Wig N, Biswas A. A clinico-bacteriological study of peripheral tuberculous lymphadenitis. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 808-12.
11. Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, Gupta R, Singhal S. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J* 2001; 77: 185-7.
12. Mert A, Tabak F, Ozaris R, Tahan V, Ozturk A, Aktuglu Y. Tuberculous lymphadenopathy in adults: a review of 35 cases. *Acta Chir Belg* 2002; 102: 118-21
13. Thompson MM, Underwood MJ, Sayers RD, Dookeran KA, Bell PRF. Peripheral tuberculous lymphadenopathy: a review of 67 cases. *Br J Surg* 1992; 79: 763-4

14. Chen YM, Lee PY, Su WJ, Perng RP. Lymph node tuberculosis: 7-year experience in Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan. *Tuber Lung Dis* 1992; 73: 368-71
15. Fain O, Lortholary O, Djouab M, Amoura I, Babinet P, Beaudreuil J, et al. Lymph node tuberculosis in the suburbs of Paris: 59 cases in adults not infected by the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 162-5
16. Jones PG, Campbell PE. Tuberculous lymphadenitis in childhood: The significance of anonymous mycobacteria. *Br J Surg* 1962; 50: 302-14.
17. Valdes L, Pose A, San Jose E, Martinez Vazquez JM. Tuberculous pleural effusions. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 77-88.
18. Light RW. Management of pleural effusions. *J Formos Med Assoc* 2000; 99: 523-31.
19. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942-7
20. Ibrarullah M, Mohan A, Sarkari A, Srinivas M, Mishra A, Sundar TS. Abdominal tuberculosis: diagnosis by laparoscopy and colonoscopy. *Trop Gastroenterol* 2002; 23: 150-3
21. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 354-76
22. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002; 360: 1287-92
23. Nikolić S. Tuberkulozni meningitis u: Infektivne bolesti udžbenik za studente medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID, 2007: 89-93
24. Fowler NO. Tuberculous pericarditis. *JAMA* 1991; 266: 199-203
25. Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 954-61
26. Strang JIG, Kakaza HHS, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987; 2: 1418-22
27. Malaviya AN, Kotwal PP. Arthritis associated with tuberculosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 319-43
28. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 288-98

29. Goel A Seth A . Genitourinary Tuberculosis .Hosp Today 2002; 7(2): 75-8
30. Wang LJ, Wu CF, Wong YC, Chuang CK, Chu SH, Chen CJ. Imaging findings of urinary tuberculosis on excretory urography and computerized tomography. J Urol. 2003; 169(2): 524-8
31. Kumar S. Female genital tuberculosis. In: Sharma SK, Monah A, ed. Tuberculosis. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2001: 267-71
32. Kim JY, Park YB, Kim YS, Kang SB, Shin JW, Park IW, et al. Miliary tuberculosis and acute respiratory distress syndrome. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 359-64
33. Pelemis M, Pavlovic M, Lavadinovic L, Stevanovic G, Milosevic B, Sasić M, Canic T. Extrapulmonary tuberculosis – problem in differential diagnosis in patients with fever of unknown origin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 21st Interntional Congress of Chemotherapy, Birmingham, UK, 4-7 july, 1999, Supplement A to Vol 44; 121
34. Agadi S. Diagnosis of tuberculosis. Lancet 2003 14; 361(9374): 2082
35. Radford AJ, Rothel JS. Diagnosis of tuberculosis. Lancet 2003; 14; 361(9374) :2083
36. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. Int Tuberc Lung Dis. 2002; 6: 64-70
37. Caminero JA, Rodriguez de Castro F, Carrillo T, Cabrera P. Antimycobacterial antibodies in tuberculous pleural effusions: reliability of antigen 60. Chest 1991; 99: 1315-6.
38. Baig MM, Pettengell Ke, Simjee AE, Sathar MA, Vorster BJ. Diagnosis of tuberculosis by detection of mycobacterial antigen in pleural effusions and ascites. S Afr Med J 1986; 69: 101-2
39. Chandramuki A, Bothamley GH, Brennan PJ, Ivanyi J. Levels of antibody to defined antigenes of Mycobacterium tuberculosis in tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 1989; 27: 821-5.
40. Kadival GV, Mazarelo TB, Chaparas SD. Sensitivity and specificity of enzyme-linked immunosorbent assay in the detection of antigen in tuberculous meningitis cerebrospinal fluids. J Clin Microbiol 1986; 23: 901-4.

41. de Wit D, Maartens G, Steyn L. A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1992; 73: 262-7.
42. Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, Farga MA, Gimeno C, Garcia-de-Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1977-81.
43. Kaneko K, Onodera O, Miyatake T, Tsuji S. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction (PCR). *Neurology* 1990; 40: 1617-8
44. Kox LF, Kuijper S, Kolk AH. Early diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Neurology* 1995; 45: 2228-32
45. Pelemis M, Stevanovic G, Pavlovic M, Nikolic S, Lavadinovic L, Milosevic B, Poluga J, Milosevic I, Nikolic J, Divac N, Prostran M. Importance of extrapulmonary tuberculosis during evaluation of patients with fever of unknown origin. Oral presentation; 26th International congress of chemotherapy and infection, June, 2009, Toronto, Canada
46. Sharma SK, Suresh V, Mohan A, Kaur P, Saha P, Kumar A, et al. A prospective study of sensitivity and specificity of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2001; 43 : 149-55
47. Mathur PC, Tiwari KK, Sushima T, Tiwari D. Diagnostic value of adenosine deaminase (ADA) activity in tubercular serositis. *Indian J Tuberc* 2006; 53: 92-95
48. Gupta BK, Bharat V, Bandyopadhyay D. Sensitivity, specificity, negative and positive predictive values of adenosine deaminase in patients of tubercular and non-tubercular serosal effusion in India. *J Clin Med Res* 2010; 2(3): 121-6
49. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Iademarco MF. Detection of Mycobacterium tuberculosis infection by whole-blood interferon-gamma release assay. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(9): 1207-8
50. Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Eda R, Maeda T, Sugi K, Takeyama H. Diagnostic significance of interferon-gamma in tuberculous pleural effusions. *Chest*. 2003;123(3): 740-4
51. Committee of TB Prevention. Japanese society for tuberculosis. recommendations for use of Quantiferon Gold in diagnosis of tuberculosis infections. *Kekkaku* 2006; 81: 393-7

52. Mazurek G, Jerb J, LoBue P et al. Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection: United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 49-55
53. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother* 2009; 15: 143-55
54. Pelemis M, Milica S, Prostran M, Pavlovic M, Mihajlovic J, Milosevic B. Therapy of tuberculosis in HIV infected patients. Oral presentation 19th International congress of chemotherapy, july, 1995, Quebec, Canada
55. Regatieri A, Abdelwahed Y, Perez MT, Buch ML. Testing for tuberculosis: The role of tuberculin skin test and interferon gamma release assays. *Labor Med* 2011; 42(1): 11-16
56. Farhat M, Greenaway C, pal M, Menzies D. False-positive tuberculin skin test: what is the absolute effect of BCG and non tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1192-204
57. von Reyn CF, Horsburgh CR, Olivier KN et al. Skin test reactions to Mycobacterium tuberculosis purified derivative and Mycobacterium avium sensitin among health care workers and medical students in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(12): 1122-8
58. Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GD, Graf P, Grzemska M et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. recommendations of Working group of the World Health organisation (WHO) and the European Region of the International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) from uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 1998; 12: 505-10
59. Farah M, Tverdal A, Steen T, Heldall E, Brantsaeter A, Bjune G. Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway. *BMC Public Health* 2005; 5: 14
60. Vasankari T, Kokki M, Holmström P, Liippo K, Sarena S, Ruutu P. Great diversity of tuberculosis treatment in Finland. *Euro Surveill* 2007; 12: 17-21
61. EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2008.

62. Fuentes ZM, Caminero JA. Controversis in the treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Arch Bronchopneumol* 2006; 42(4): 194-201
63. Ditah IC, Reacher M, Palmer C, Watson JM, Innes J, Kruijshaar ME, Luma HN, Abubakar I. Monitoring tuberculosis treatment outcome: analysis of national surveillance data from a clinical perspective. *Thorax* 2008; 63: 440-6
64. Lillebeak T, Poulsen S, Kok-Jensen A. Tuberculosis treatment in Denmark: treatment outcome for all Danish patients in 1992. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(7): 603-12
65. Blumberg HM, Leonard MK Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293: 2776-84
66. Mohapatra PR, Janmeja AK, Saini V, Das SK, Deb A. Second-line treatment for chronic tuberculosis. *Lancet*. 2002; 360(9343): 1430
67. Stevanovic G, Pelemis M, Lavadinovic L, Pavlovic M, Poluga J, Vidojevic V. Renal tuberculosis – A risk factor of dissemination in spite of therapy – A case report. ECC8/CONVIR4- october 2006, Budapest, Hungary
68. Byrd RP Jr, Mehta JB, Roy TM. Delay in diagnosis among hospitalized patients with active tuberculosis--predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(2): 278
69. Mansueto P, Di Lorenzo G, Rizzo M, Di Rosa S, Vitale G, Rini GB, Mansueto S, Affronti M. Fever of unknown origin in a Mediterranean survey from a division of internal medicine: report of 91 cases during a 12-year-period (1991-2002). *Intern Emerg Med* 2008; 3: 219-25
70. Chandir S, Hussain H, Salahudin N, Amir M, Ali F, Lotia I, Khan AJ. Extrapulmonary tuberculosis: A retrospective review of 194 cases at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2010; 60: 105-9
71. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1033-41
72. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 205-11
73. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Inter Med* 1994; 33: 67-73

74. Barbado FJ, Vazquez JJ, Pena JM, Arnalich F, Ortiz-Vazquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. *Postgrad Med J* 1992; 69: 933-4
75. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Verma SC, Joshi HS, Bates MN. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Nepal- a hospital-based retrospective study. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 8
76. Frossbohm M, Zwahler M, Lodden Kempe R, Rieder HL. demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *Eur Respir J* 2008; 31: 99-105
77. Rieder , Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE jr. Tuberculosis in United States. *JAMA* 1989; 262: 385-9
78. Chan-Yeung M, Noertjojo K, Chan SL, Tam CM. Sex differences in tuberculosis in Hongkong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 11-8
79. Al-Otaibi F, El Hazmi MM. Extra-pulmonary tuberculosis in Saudi Arabia. *Indian J pathol Microbiol* 2010; 53: 227-31
80. Daves PD. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle* 1985; 66: 301-6
81. Rashid A, Mohammed T, Stephens WP, Warrington S, Berry JL, Mawer EB. Vitamin D state of Asians living in pakistan. *Br Med J* 1983; 286: 182-4
82. Atiq M, Suria A, Nizami SQ, Ahmed I Maternal vitamin-D deficiency in pakistan. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 970-3
83. Liu P, Stenger S, Tang D, Modlin R. Cutting edge: vitamin-D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol* 2007; 179: 2060-3
84. Gonzales OY, Adams G, Teeter LD, Bui TT, Mussser JM, Graviss EA. Extra-pulmonary manifestations in large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int j Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1178-85
85. Cailhol J Decludt B, Che D. Sociodemographic factors that contribute to the development of the extrapulmonary tuberculosis were identified. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1066-71
86. Fader T, Parks J, Khan NU, Manning R, Stokes S, Nasir NA. Extrapulmonary tuberculosis in kabul; Afganistan: A hospital-based retrospective review. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 102-10

87. Lin JN, Lai CH, Chen YH, Lee SSJ, Tsai SS, Huang CK, Chung HC, Liang SH. Risk factor for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(5): 620-25
88. Musellim B, Erturan S, Sonmez Duman E, Ongen G. Comparison of extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis cases: factors influencing the site of reactivation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1220-3
89. Vlada Republike Srbije. Uredba o nomenklaturi statističkih teritorijalnih jedinica. *Službeni glasnik RS*, br. 109/09 i 46/10
90. Fiske CT, Griffin MR, Holt E, Warkentin J, Kaltenbach L, Arbogast PG, Sterling TR. Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observation study. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 16
91. Ilgazli A, Boyaci H, Basyigit I, Yildiz F. Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiologic spectrum of 636 cases. *Arch Med Res* 2004; 35: 435-41
92. Ozvaran MK, Baran T, Tor M, Dilek I, Demiryontar D et al. Extrapulmonary tuberculosis in non-human immunodeficiency virus-infected adults in endemic region. *Ann Thorac Med* 2007; 2: 118-21
93. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 377-90
94. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, Swartz MN, Kunz LJ. Genito-urinary tuberculosis. Clinical features in general hospital population. *Am J Med* 1977; 63: 410-20
95. Artenstein A, Kim J, Williams W, Chung R. Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 876-82
96. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Kirsten DK. Assessment of lymph node tuberculosis in northern Germany: a clinical review. *Chest* 2002; 121: 1177-82
97. Powel DA. Tuberculous lymphadenitis. In Schlossberg D, ed. *Tuberculous and nontuberculous mycobacterial infection*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1999: 186-94
98. Denton T, Hossain J. A radiological study of abdominal tuberculosis in a Saudi population, with special reference to ultrasound and computed tomography. *Clin Radiol* 1993; 47: 409-14

99. Jain R, Sawhney S, Bhargava DK, Berry M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: sonographic findings in patients with early disease. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 1391-5
100. Sinan T, Shah PP, Shivde RS, Malde HM. Sonographic findings in gastrointestinal and peritoneal tuberculosis. *Clin Radiol* 1994; 49: 24-9
101. Das P, Shukla HS. Clinical diagnosis of abdominal tuberculosis. *Br J Surg* 1976; 63: 941-6
102. Marshall JB. Tuberculosis of gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 989-99
103. Soriano V, Tor J, Gabarre E, Gros T, Muga R. Multifocal splenic abscesses caused by *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected drug users. *AIDS* 1991; 5: 901-2
104. Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005; 26: 247-71
105. Voight MD, Kalvaria L, Trey S et al. Diagnostic value of ascites adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis. *Lancet* 1989; 1: 751-4
106. Fowler NO. Tuberculous pericarditis. *JAMA* 1991; 266: 199-203
107. Larrieu AJ, Tyers GF, Williams EH, Derrick JR. Recent experience with tuberculous pericarditis. *Am Thorac Surg* 1980; 29: 464-8
108. Bakshi VV, John S, Ravikumar E, Sunder KS, Krishnaswamy S. Early and late results of pericardiectomy in 118 cases of constrictive pericarditis. *Thorax* 1988; 43: 637-41
109. Bukharie HA, Al-Rubaish AM, Mulhim AF, Qutub HO. Characteristics of pulmonary tuberculosis and extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults. *Trop Med Health* 2009; 37(1): 7-11
110. Aggarwal J, Gupta J. Female genital tuberculosis – a retrospective clinicopathologic study of 501 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 1993; 36: 389-97
111. Oosthuizen A, Wessels P, Hefer J. Tuberculosis of the female genital tract in patients attending an infertility clinic. *S Afr Med J* 1990; 77: 562-4
112. Sah S, Bhadani P, Regmi R, Tewari A, Raj G. Fine needle aspiration cytology of tubercular epididymitis and epididymo-orchitis. *Acta Cytol* 2006; 34: 698-700
113. Bazaz-Malik G, Maheshwari B, Lal N. Tuberculous endometritis: a clinicopathological study of 1000 cases. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 84-6

114. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002; 360: 1287-92
115. Saini KS, Patel AL, Shaikh WA, Magar LN, Pungaonkar SA. Magnetic resonance spectroscopy in pituitary tuberculoma. *Singapore Med J* 2007; 48(8): 783
116. Cormican L, Hammal R, Messenger J, et al. Current difficulties in the diagnosis and management of spinal tuberculosis. *Postgrad Med J* 2006; 82(963): 46-51
117. Sharif HS, Morgan JL, al Shahed MS, et al. Role of CT and MR imaging in the management of tuberculous spondylitis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33(4): 787-804
118. Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott's disease): its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients. *Neurosurg Rev* 2001; 24(1): 8-13
119. Le Page L, Feydy A, Rillardon L, et al. Spinal tuberculosis: a longitudinal study with clinical, laboratory, and imaging outcomes. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(2): 124-9
120. Lifeso RM, Weaver P, Harder EH. Tuberculous spondylitis in adults. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67(9): 1405-13
121. Pecarrère J, Raharisolo C, Dromigny JA, Auregan G, Peghini M et al. 660 cases of histologic extra-pulmonary tuberculosis at the Pasteur Institute in Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1995; 62(1): 83-9
122. Mustafa T, Wiker HG, Mfinanga SG, Morkve O, Sviland L. Immunohistochemistry using a *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Mod Pathol* 2006; 19(12): 1606-1614
123. Fukunaga, H., T. Murakami, T. Gondo, K. Sugi, and T. Ishihara. Sensitivity of acid-fast staining for *Mycobacterium tuberculosis* in formalin-fixed tissue. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 994-997
124. Soumitesh C, Manas KS, Jaya ST. Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis by Smear, Culture, and PCR Using Universal Sample Processing Technology. *J Clin Microbiol* 2005; 43(9): 4357–4362

125. Weiss SG 2nd, Kryger JV, Nakada SY, et al. Genitourinary tuberculosis. *Urology* 1998; 51(6): 1033-4
126. Honore-Bouakline S, Vincensini JP, Giacuzzo V, Lagrange PH, Herrmann JL. Rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR: impact of sample preparation and DNA extraction. *J. Clin. Microbiol* 2003; 41: 2323-2329
127. Blake J, Berman P. the use of adenosine demaninase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S Afr Med J* 1982; 62(1): 19-21
128. Stevanovic G, Pelemis M, Pavlovic M, Lavadinovic L, dakic Z, Milosevic I, Milosevic B. Significance of adenosine deaminase serum concentrations in the diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. *Journal of IMAB* 2011; 17(1):130-134.
129. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40(Pt 4): 374-81
130. Stevanovic G, Pelemis M, Pelemis S, Pavlovic M. Non specific biological markers as screening test for diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. *Arch Biol Sci, Belgrade* 2012; 64 (2)
131. Gupta S, Kumari S, Banwalikar JN, Gupta SK. Diagnostic utility of the estimation of mycobacterial Antigen A60 specific immunoglobulins IgM, IgA and IgG in the sera of cases of adult human tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995; 76(5): 418-24.
132. Ben-Selma W, Harizi H, Marzouk M, Ben Kahla I, Ben Lazreg F, Ferjeni A, Boukadida J. Evaluation of the diagnostic value of measuring IgG, IgM, and IgA antibodies to mycobacterial A60 antigen in active tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68(1): 55-9
133. Škodrić V. Tuberkuloza pluća u imunodeficijentnim stanjima. Doktorska disertacija; Beograd. 1996
134. Jick S, Lieberman E, Rahman M, Choi H. Glicocorticoid use, other associated factor, and risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 19-26
135. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Sem Dial* 2003; 16: 38-44

136. Vasankari T, Holmstorm P, Ollgren J, Liippo K, Ruutu P. Treatment outcome of extra-pulmonary tuberculosis in Finland: a cohort study. *BMC Public Health* 2010; 10: 399
137. Falzon D, Le Strat Y, Belghiti F, Infuso A, EuroTB Correspondents: Exploring the determinants of treatment success for tuberculosis cases in Europe. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1224-1229
138. Zellweger JP, Coulon P: Outcome of patients treated for tuberculosis in Vaud County, Switzerland. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(5): 372-377
139. Chin DP, Cummings KC, Sciortino S, Snyder DC, Johnson LF, Westenhouse JL, Royce SE: Progress and problems in achieving the United States national target for completion of antituberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(8): 744-751
140. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA: Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J* 2005; 26: 503-510
141. Caminero JA, Fuentes ZM, Martín TY, España M, Istúriz GJ, Millán EA, Alfonzo E, Castillo OY, Cabrera P, Guilarte A. A 6-month regimen for EPTB with intermittent treatment in the continuation phase: a study of 679 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(8): 890-5
142. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472–1477

Biografija autora

Zaposlen je u Institutu za infektivne i tropske bolesti Kliničkog Centra Srbije od 24.08.2000. godine, gde i sada radi. Trenutno je raspoređen na odeljenju kliničke farmakoterapije.

Rođen je u Beogradu 30.03.1972. godine. Osnovnu i srednju školu završio je u Beogradu sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet u Beogradu upisao je školske 1990/91. i diplomirao 01.07.1996. godine sa prosečnom ocenom 9,42.

Tokom studija objavio je nekoliko stručnih radova na studentskim kongresima i časopisu Medicinski Podmladak.

Poslediplomske studije iz oblasti Imunologije upisao je školske 1996/97. godine i sa uspehom odbranio magistarsku tezu pod nazivom "Neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona kod obolelih od gnojnog bakterijskog meningoencefalitisa", 20.06.2002. godine.

Prvu godinu specijalističkih studija na Medicinskom fakultetu u Beogradu iz oblasti Infektologije upisao je školske 1997/98. godine i specijalistički ispit položio sa odličnim uspehom 30.10.2001. godine.

Objavio je više stručno naučnih radova kao autor ili koautor u časopisima sa recenzijom i na međunarodnim i domaćim kongresima.

Održao je više predavanja u okviru raznih programa kontinuirane edukacije za lekare i farmaceute, kao i predavanje po pozivu na "1st South East European Conference of Chemotherapy and Infection" u Varni, Bugarska. Sekretar je Srpskog Udruženja za Antimikrobnu Hemoterapiju.

Od 2003. godine radi kao asistent na predmetu Infektivne bolesti.

Bio je mentor više studentskih radova koji su objavljeni na domaćim i međunarodnim kongresima studenata medicine i stomatologije.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Goran Stevanović

број уписа 3060/17

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Klinički značaj vanplućne tuberkuloze u diferencijalnoj
diagnozi nejasnog febrilnog stanja

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 04.06.2012.

Goran Stevanović

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Goran Stevanović

Број уписа 3060/17

Студијски програм _____

Наслов рада Klinički značaj vanplućne tuberkuloze u
diferencijalnoj dijagnozi nejasnog febrilnog stanja

Ментор Prof. dr. Mijomir Belemiš

Потписани Goran Stevanović

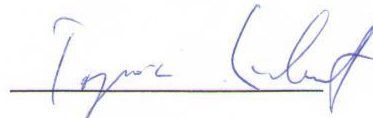
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 04.06.2012.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Klinički značaj vanplućne tuberkuloze u diferencijalnoj
diagnozi nejasnog febrilnog stanja

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 04.06.2012.

