

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Dr Olivera V. Bojović

**Ispitivanje prediktivnih faktora kašnjenja  
u postavljanju dijagnoze i liječenju  
tuberkuloze na području Crne Gore**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE

Dr Olivera V. Bojović

**Predictors of patient and health system  
delays in the diagnosis and treatment of  
tuberculosis in Montenegro**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018

**Mentor:**

**Prof. dr Anita Grgurević**, profesor, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Članovi komisije:**

1. **Prof. dr Darija Kisić Tepavčević**, redovni profesor, Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

2. **Doc. dr Tatjana Adžić Vukičević**, docent, Klinika za plućne bolesti, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

3. **Prof. dr Vesna Šuljagić**, redovni profesor, Odsek za prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane u Beogradu.

**Datum odbrane:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

## **ZAHVALNICA**

*Zahvaljujem od srca mentoru prof. dr Aniti Grgurević na ukazanom povjerenju, nesebičnoj stručnoj pomoći i podršci tokom izrade ove doktorske disertacije.*

*Hvala članovima komisije prof. dr Dariji Kisić Tepavčević, prof. dr Vesni Šuljagić i doc. dr Tatjani Adžić Vukičević na profesionalnom odnosu i podršci.*

*Veliku zahvalnost dugujem i prof. u penziji dr Zorani Gledović na korisnim primjedbama i sugestijama tokom rada na disertaciji.*

*Hvala mojim kolegama doktorima, medicinskim sestrama i laborantima iz Specijalne bolnice za plućne bolesti u Brezoviku koji su mi pomagali prilikom izrade teze, kao i poštovanim ispitanicima koji su učestvovali u istraživanju.*

*I na kraju, hvala mojoj porodici i prijateljima na beskrajnom strpljenju i pomoći.*

*Posvećeno Petru i roditeljima*

## ISPITIVANJE PREDIKTIVNIH FAKTORA KAŠNENJA U POSTAVLJANJU DIJAGNOZE I LIJEČENJU TUBERKULOZE NA PODRUČJU CRNE GORE

### SAŽETAK

**Uvod:** Suštinske mjere kontrole tuberkuloze su rano otkrivanje i blagovremeno liječenje oboljelog. Kašnjenje u dijagnostici i liječenju tuberkuloze može biti prepreka za efikasnu kontrolu bolesti. Kašnjenja su značajna u pogledu prognoze bolesti i komplikacija na individualnom nivou, za transmisiju bolesti unutar zajednice i reproduktivnu stopu epidemije, zbog mogućnosti veće smrtnosti, a mogu da utiču i na stopu infekcije među bliskim kontaktima. Kašnjenja se mogu kategorisati kao kašnjenja od strane pacijenta, kašnjenja od strane pružaoca usluga u zdravstvenom sistemu (dijagnostička kašnjenja) i kašnjenje u liječenju. Pretpostavlja se da je kašnjenje od strane sistema zdravstvene zaštite veći problem od kašnjenja pacijenta. Identifikovanje kada se kašnjenja javljaju i faktori koji se povezuju s različitim vrstama kašnjenja mogu pomoći programima kontrole tuberkuloze i ljekarima u poboljšanju postavljanja dijagnoze i liječenja.

**Cilj:** Procjenjivanje prevalencije kašnjenja u dijagnozi i početku liječenja bolesnika s tuberkulozom u Crnoj Gori i identifikacija prediktora kašnjenja u dijagnozi i liječenju oboljelih od tuberkuloze.

**Materijal i metod:** Studija presjeka obuhvatila je 130 pacijenata s tuberkulozom, starijih od 15 godina. Kriterijumi uključivanja bili su dijagnoza tuberkuloze na osnovu kliničkih, patohistoloških i mikrobioloških nalaza. Kašnjenje pacijenta odnosilo se na broj dana između pojave simptoma i prvog pregleda izabranog doktora. Kašnjenje u zdravstvenom sistemu predstavlja broj dana između prvog pregleda izabranog doktora i početka terapije tuberkuloze. Ukupno izgubljeno vrijeme definiše se kao broj dana od pojave prvih simptoma bolesti do početka liječenja. Kašnjenja duža od mediane kašnjenja klasifikovana su kao „duga“ kašnjenja. Kašnjenja veća od 75. percentila maksimalne dužine kašnjenja klasifikovana su kao „ekstremna kašnjenja“.

**Rezultati:** Mediana kašnjenja pacijenta, zdravstvenog sistema i ukupnog kašnjenja iznosila je 30, 27 i 84 dana, dok je ekstremno kašnjenje, koristeći 75. percentil bilo 85, 77 i 160 dana. Distribucija kašnjenja pacijenta i zdravstvenog sistema u ukupnom kašnjenju približno je jednaka (49% vs. 51%). Osobe u braku (OR = 2,54, p = 0,026) i oni koji imaju više negativnih stavova prema tuberkulozi (OR = 4,00, p = 0,045) povezani su s ekstremnim kašnjenjem pacijenta. Veći nivo znanja o tuberkulozi povezan je s manjom vjerovatnoćom dugog (OR = 0,24, p = 0,031) i ekstremnog (OR = 0,30, p = 0,012) kašnjenja pacijenta. Osobe s negativnom mikroskopijom sputuma imaju veću vjerovatnoću dugog (OR = 7,01, p <0,001) i ekstremnog (OR = 4,40, p = 0,032) kašnjenja zdravstvenog sistema. Kod osoba starijih od 47 godina veća je vjerovatnoća dugog kašnjenja zdravstvenog sistema (OR = 2.61, p = 0.042). Odlaganje specijalističkog pregleda povezano je s dugim (OR = 1.08, p = 0.001) i ekstremnim (OR = 1.05, p <0.001) kašnjenjem zdravstvenog sistema kao i s ukupnim dugim (OR= 1,04, p= 0,001) i ekstremnim kašnjenjem (OR= 1,02, p= 0,001). Više i visoko obrazovanje (OR= 3,40, p= 0,036) faktor je rizika za dugo ukupno kašnjenje kao i odsustvo kaverne na radiogramu (OR = 3,20, p = 0,008). Kao protektivni faktor dugog ukupnog kašnjenja pokazala se povišena temperatura (OR= 0,39, p= 0,029), dok je veći nivo znanja protektivni faktor ekstremnog ukupnog kašnjenja (OR= 0,73, p= 0,005).

**Zaključak:** Zbog kontinuirane opadajuće stope incidencije tuberkuloze i nespecifičnih znakova i simptoma, tuberkuloza nije prioritetna kao diferencijalna dijagnoza na nivou primarne zdravstvene zaštite. Prema tome, dijagnostička kašnjenja očigledna su i očekivana. S druge strane, duga i ekstremna kašnjenja nisu zadovoljavajuća jer olakšavaju širenje infekcije i otežavaju eliminaciju tuberkuloze. Doprinos ukupnom kašnjenju podjednako je raspoređen između pacijenata i zdravstvenog sistema. Iz toga razloga, oba ta aspekta treba poboljšati kako bi se omogućilo rano otkrivanje i liječenje tuberkuloze. Unapređenje znanja o tuberkulozi u opštoj populaciji, s akcentom na prevenciji, ranom otkrivanju i liječenju, kao i podizanje svijesti među zdravstvenim radnicima kroz kontinuirano medicinsko obrazovanje o tuberkulozi, može dovesti do smanjenja kašnjenja i pacijenata i zdravstvenog sistema.

**Ključne riječi:** Crna Gora, tuberkuloza, kašnjenje pacijenta, kašnjenje zdravstvenog sistema, ukupno kašnjenje

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

**UDK broj:**

## **PREDICTORS OF PATIENT AND HEALTH SYSTEM DELAYS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN MONTENEGRO**

### **ABSTRAKT**

**Background:** Fundamental measures of control of tuberculosis are early detection and timely treatment of the affected. Delay in diagnosing and treating tuberculosis can be an obstacle to effective disease control. Delays are significant in terms of disease prognosis and individual-level complications, for the transmission of disease within the community, the reproductive rate of the epidemic, and the possibility of higher mortality. Delay can affect the rate of infection between close contacts. They can be characterized as a delay by the patient, a delay by the provider of services in the health system (diagnostic delays) and delayed treatment. The delay by the health care system is considered a bigger problem than patient delay. Identifying when delays occur and the factors associated with different types of delays can help tuberculosis control programs and physicians to improve diagnosis and treatment

**Objective:** Evaluation of the prevalence of delay in diagnosis and the beginning of treatment of patients with tuberculosis in Montenegro and identification of delay prediction in diagnosis and treatment of patients with tuberculosis.

**Methods:** A cross-sectional study included 130 tuberculosis patients older than 15 years of age. The inclusion criteria were diagnosis of tuberculosis based on clinical, pathohistological and microbiological findings. Patient delay referred to the number of days between the onset of symptoms and the first consultation with general practitioner (GP). Health system delay represented the number of days between the first consultation with GP and the initiation of tuberculosis treatment. Total delaytime is defined as the number of days from the onset of the first symptoms of the disease until the start of treatment .We classified delays longer than median delay length as 'prolonged delays'. Delays greater than 75<sup>th</sup> percentile of the maximum length of delay were classified as 'extreme delays'.



**Results:** Distribution of patient and health system delay in the overall delay was approximately equal (49% vs. 51%). Being married (OR=2.54, p=0.026) and having more negative attitudes towards tuberculosis (OR=4.00, p=0.045) were associated with extreme patient delay. Greater knowledge on tuberculosis was associated with lower likelihood of prolonged (OR=0.24, p=0.031) and extreme (OR=0.30, p=0.012) patient delay. Persons with negative sputum smear were more likely to experience prolonged (OR=7.01, p<0.001) and extreme (OR=4.40, p=0.032) health system delay. Persons older than 47 years of age were more likely to experience prolonged health system delay (OR=2.61, p=0.042). Specialist consultation delay was associated with prolonged (OR=1.08, p=0.001) and extreme (OR=1.05, p<0.001) health system delay and also with total long (OR=1.04, p=0.001) and extreme delay (OR=1.02, p=0.001). College and university education (OR=3.40, p=0.036) is risk factor for a long total delay, as well as the absence of a cavern on a radiogram (OR=3.20, p=0.008). As a protective factor of a long total delay, there was an elevated temperature (OR=0.39, p=0.029), while a higher level of knowledge is a protective factor of extreme total delay (OR=0.37, p=0.005).

**Conclusion:** Because of ongoing decreasing tendency of tuberculosis incidence rates and its non-specific signs and symptoms, tuberculosis is not prioritized as differential diagnosis at the primary health care level. Therefore, diagnostic delays are obvious and expected. On the other hand, long and extreme delays are not satisfactory, because these elements facilitate the spread of infection and render elimination of tuberculosis difficult to achieve. Contribution to overall delay is equally distributed between the patients and the health system. For this reason, both of these aspects need to be improved to enable early detection and treatment of tuberculosis. Improvement of knowledge on tuberculosis in the general population with emphasis on prevention, early detection and treatment as well as raising awareness among health care workers through continuing medical education on tuberculosis could lead to reduction in patient and health system delays.

**Key words:** Montenegro, tuberculosis, patient delay, health system delay, total delay

**Scientific field:** Medicine

**Narrow scientific field:** Epidemiology

**UDC number:**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Istorijat tuberkuloze.....	1
1.2. Epidemiologija tuberkuloze.....	4
1.2.1. Tuberkuloza u svijetu.....	4
1.2.2. Tuberkuloza u Crnoj Gori.....	7
1.3. Etiologija tuberkuloze.....	10
1.3.1. Transmisija tuberkuloze.....	12
1.3.2. Patogeneza tuberkuloze.....	14
1.3.3. Latentna tuberkulozna infekcija.....	17
1.4. Dijagnostika tuberkuloze.....	18
1.5. Liječenje tuberkuloze.....	21
1.5.1. Standardni režimi liječenja.....	22
1.6. Prevencija tuberkuloze.....	25
1.6.1. Dijagnostika latentne tuberkulozne infekcije.....	25
1.6.2. Liječenje latentne tuberkulozne infekcije (LTBI).....	27
1.6.3. Mjere kontrole infekcije.....	29
1.6.4. BCG vakcinacija.....	30
1.6.5. Aktivno i pasivno otkrivanje tuberkuloze.....	31
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	34
3. METOD.....	35
3.1. Dizajn studije i učesnici.....	35
3.2. Instrumenti mjerenja.....	35
3.3. Definicije kašnjenja.....	36
3.4. Statistička obrada podataka.....	37
4. REZULTATI.....	38
4.1. Deskriptivne karakteristike ispitanika.....	38
4.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze.....	49
4.2.1. Kašnjenje pacijenta.....	49
4.2.2. Kašnjenje u zdravstvenom sistemu.....	59
4.2.3. Ukupno kašnjenje.....	65

5. DISKUSIJA.....	72
6. ZAKLJUČCI.....	88
7. LITERATURA.....	89

## 1. UVOD

### 1.1. Istorijat tuberkuloze

#### *Tragovi tuberkuloze iz praistorije*

Postoji sasvim realna pretpostavka da je tuberkuloza pogađala ljudsku vrstu od najranijih dana čovjekovog postojanja, a sâmo porijeklo oboljenja vezuje se za period kad je čovjek počeo da pripitomljava prve životinje, oko 4000 godina prije nove ere – u doba neolita (Comas i sar., 2009). Mišljenja da je čovjek dobio tuberkulozu od životinja tokom njihovog pripitomljavanja nalaze svoja opravdanja upravo još iz toga doba. Međutim, geni kompleksa *M. tuberculosis* (MTC) kod čovjeka upoređivani su sa *M. tuberculosis complex* kod životinja, čime je dokazano da je ta teorija pogrešna (Pearce-Duvel, 2006). Koštani fosili iz neolitskog perioda (5000 godina p. n. e.) iz rejona Heidelberga ukazuju na koštanu tuberkulozu. Zatim promjene na pršljenovima egipatskih mumija jasno ukazuju na tuberkulozu (oko 3500 godina p. n. e.) (Zink i sar., 2003).

Stari Grci nazivali su je *phthisis*, što bi značilo „gubitak tijela“. Anglosaksonski naziv *consumption* ima isto značenje. Tuberkulozni limfadenitis označen kao *struma* (od latinskog *struo* – naslage, gomile) i *scrofula* (oboljeli sa žlijezdama i izmijenjenim, zadebljalim vratom) naziv je koji se zadržao do danas (*The Chambers Dictionary*, 1998). Sâma riječ *tuberkuloza* relativno je skorašnjeg porijekla i neki smatraju da je vjerovatno prvi put upotrijebio Schönlein 1839. godine (Müller, 1839).

#### *Opis tuberkuloze od antičkog doba do renesanse*

Hipokratova škola (460–370 p. n. e.) opisuje tuberkulozu kao bolest koja se javlja u zamasi i u jednom od tih zamaha obično se završava smrću. Hipokrat je prvi zapazio tuberkule u tkivu ovce i svinje. Hipokratova je škola podržavala mišljenje da je tuberkuloza prije hereditarno oboljenje nego infektivno (Grujić, 1967).

Aristotel (384–322 p. n. e.) je opisao skrofule na koži tuberkuloznih svinja. On je smatrao da je ftiza hereditarna bolest koja može biti kontagiozna (Vučinić, 1996).

Galen (131–201 n. e.) je prvi vjerovao da je tuberkuloza kontagiozno oboljenje (Grujić, 1967).

### *Od renesanse do modernog doba*

Fracastorius (1478–1553 – Verona) je rezervisao termin ftiza samo za plućne oblike tuberkuloze. On je smatrao da ftizu prenosi nevidljivi „virus“ koji može da preživi i do dvije godine (Grujić, 1967).

De la Bøe Silvius Francois (1614–1672) u djelu „Opera medica“ iznosi mišljenje da su tuberkuli trajna i karakteristična lezija u plućima i drugim organima. On je takođe opisao njihov progresivan razvoj ka ulcerama ili kavernama (Grujić, 1967).

Richard Morton (1637–1698) pretpostavljao je da bolest ima tri stadijuma. Inflamacija vodi ka formiranju tuberkula koji dalje mogu progredirati u ulcere i ftizu (Trail, 1970).

Engleski ljekar Benjamin Marten 1720. u knjizi „A New Theory of Consuptions, More Especialy of Phtisis or Consuption of the Lungs“ pretpostavio je da bolest može biti izazvana malim živim stvorenjima koja kada jednom uđu u tijelo mogu izazvati lezije i simptome ftize (Raymond, 1978).

Rudolf Virchow (1821–1902) zaključio je da *scrofula*, tuberkuli i ftiza pripadaju različitim entitetima (Grujić, 1967).

Theophile Hycinthe – René Laennec (1781–1826) konstruisao je stetoskop i postavio razliku između tuberkuloznih i netuberkuloznih promjena u plućima. U pato-anatomskim istraživanjima napravio je razliku između tuberkuloznog zapaljenja i tuberkulozne granulacije vezujući ih za isto oboljenje, ali različitih stadijuma bolesti.

Leopold Auenbrugger (1722–1809) promovirao je perkusiju kao dijagnostički metod u Beču 1761. godine.

### *Istraživanje tuberkuloze u modernom dobu*

U svom pionirskom radu Jean Antoine Villemin 1868. godine dokazao je da se tuberkuloza s ljudi može prenijeti na životinje. Putem krvi ili sputuma oboljelih zečeva može se injekcijom prenijeti na druge laboratorijske životinje kod kojih se oboljenje razvija u punom obimu (Villemin, 1868).

Robert Koch (1843–1910) dao je 24. marta 1882. godine neoborive dokaze da su specifični mikrobi uzrok tuberkulozi. Koristeći specijalna bojenja uspio je da u tuberkuloznom tkivu vizualizuje tanke štapiće koje je nazvao *tubercule bacilli*, *Mycobacterium tuberculosis*. Koristeći Tyndallovu metodu kultivisanja uspio je da kultiviše *Mycobacterium*. Koch je takođe uspio da proizvede glicerinski ekstrakt mrtvih tuberkuloznih bacila i inicijalno mu je dao ime *lymh*, a kasnije tuberkulin. Sastav ekstrakta čuvan je kao tajna usljed političkog pritiska, naime, smatralo se da je tuberkulin efikasan lijek, iako nije imao nikakvu terapijsku vrijednost. Njegova velika važnost ogleda se u identifikaciji lica koja su inficirana tuberkulozom zbog čega je Koch dobio Nobelovu nagradu 1905. godine (Schluger, 2005).

Röntgen Wilhelm Konrad (1845–1923) otkrio je 1895. godine X-zrake kao moćno sredstvo za dijagnostiku tuberkuloze (Vučinić, 1996).

Herman Bremen je 1856. godine otvorio prvi sanatorijum u Gorbersdorfu. Nakon njega, širom Evrope otvaraju se brojni sanatorijumi u Njemačkoj i Engleskoj (McCarthy, 2001).

Robert Filip (1887. godine) i Calmet u Lilu otvaraju prve dispanzere za tuberkulozu gdje su oboljeli dobijali uputstva za liječenje i savjete za sprečavanje širenja zaraze (Vučinić, 1996).

Karlo Forlanini (1884. godine) za liječenje tuberkuloze uveo je vještački izazvan pneumotoraks koji je postao osnova za niz drugih kolapsoterapijskih i hirurških metoda (Grujić, 1967).

Pirke 1907. godine objašnjava alergijski mehanizam i imunitet kod tuberkuloze (Vučinić, 1996). Na osnovu toga saznanja Mantu izvodi tuberkulinsku probu, a Albert Calmette i Camille Guerin (1924 godine), u Pasterovom institutu u Lilu, otkrivaju vakcinu protiv tuberkuloze poznatu kao BCG (*Bacillus Calmette–Guerin*). Njena široka primjena u Evropi nakratko je bila prekinuta nakon

tragedije koja se desila 1930. godine, kad je 67-oro od 249-oro vakcinisanih novorođenčadi umrlo od akutne tuberkuloze. Pokazalo se da su oboljenja nastala zbog pogrešno datih virulentnih bacila koji su se čuvali zajedno sa BCG vakcinama (Grujić, 1967).

Decenijama nakon Koha značajan doprinos u razumijevanju patogeneze tuberkuloze i ulogi ćelijski posredovanog imunog odgovora dali su naučnici David (David, 1966), Bloom (Bloom i sar., 1966) i Patterson (Patterson i sar., 1970).

Prekretnica u liječenju tuberkuloze napravljena je 1944. godine kad počinje era antituberkulotika (Keshavjee i sar., 2012):

- Streptomycin – Waksman (1944),
- Para-amino-salicilna kiselina (PAS) – Lehmann (1948),
- Isoniazid – Robitzek i Selikoff (1951),
- Pirazinamid (1952),
- Rifampicin (1957),
- Ethambutol (1962).

## **1.2. Epidemiologija tuberkuloze**

### **1.2.1. Tuberkuloza u svijetu**

Deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) o tuberkulozi kao globalnom javno-zdravstvenom problemu 1993. godine, završen je period dužeg globalnog zanemarivanja ove bolesti (WHO, 2015). Zanemarivanje i neadekvatne mjere kontrole rezultirale su visokim morbiditetom i mortalitetom od te bolesti (WHO, 1994). Dva važna faktora koja podstiču i održavaju epidemiju tuberkuloze su koinfekcija HIV virusom, koja značajno povećava rizik od tuberkuloze i porast otpornosti *M. tuberculosis* na najpotentnije antituberkulotike prve linije, Rifampicin i Isoniazid – multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB od engl. *Multidrug-resistant TB*). Ostali doprinoseći faktori uključuju rast populacije, siromaštvo, niske stope otkrivanja i liječenja u siromašnim zemljama, migracije, kolaps zdravstvene



infrastrukture u zemljama s teškim ekonomskim krizama, zloupotreba droga, beskućništvo (WHO, 2009).

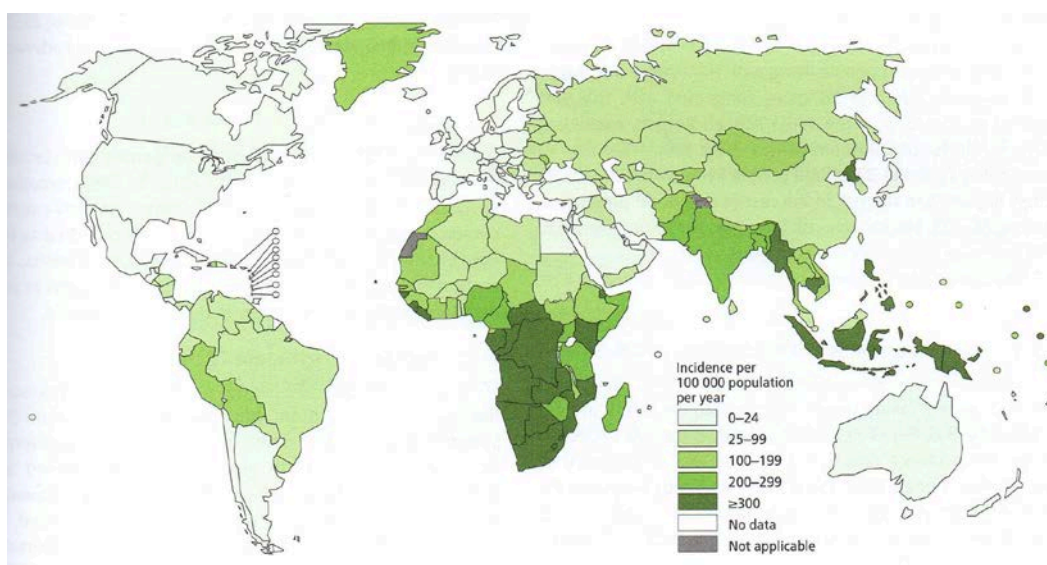
Zajedničkim naporima, prvo uvođenjem DOTS strategije (engl. *Directly Observed Treatment Short course*) u periodu 1995–2000. godine, potom uključivanjem indikatora vezanih za tuberkulozu u Milenijumske razvojne ciljeve (2000. godine) i razvojem i implementacijom Strategije zaustavljanja tuberkuloze (engl. *Stop TB Strategy*) od 2006. do 2015. godine, napravljen je značajan napredak u kontroli te bolesti u svijetu (MDGs, 2015). Stopa incidence tuberkuloze opala je u svim regionima SZO od 2000. godine za oko 1,4 % godišnje u prosjeku i sad je 18 % niža u odnosu na nivo iz 2000. godine (WHO, 2015). Iako je pad spor, zaustavljeno je dalje širenje bolesti čime je postignut jedan od Milenijumskih razvojnih ciljeva (cilj MDG-a6) do 2015. godine (MDGs, 2015). Nedostatak novih strategija (postekspozicionih vakcina i efikasnijih tretmana za latentnu tuberkuloznu infekciju) koje bi spriječile reaktiviranje bolesti u procijenjenih dvije milijarde inficiranih mikobakterijom tuberkuloze, vjerovatno su ograničavajući faktor za kontrolu incidence (MDGs, 2015).

U periodu 1990–2015. godine stopa mortaliteta smanjena je za 47 % s najvećim padom nakon 2000. godine kad je bilo 1.8 miliona umrlih od tuberkuloze kod HIV-negativnih osoba, na 1.4 miliona u 2015. godini. Usporeni trendovi pada stope mortaliteta u Afričkom regionu (2,2% godišnje) i velika varijabilnost u zemljama s visokim opterećenjem tuberkulozom, od znatnih smanjenja (Kina, Etiopija, Pakistan) do porasta smrtnosti (Kongo, Narodna Republika Koreja) mogući su razlozi nedostizanja projektovanih 50% smanjenja smrtnosti od tuberkuloze u odnosu na bazičnu 1990. godinu (WHO, 2016).

Prema posljednjem izvještaju SZO u 2016. godini procijenjeno je 10.4 miliona novih slučajeva tuberkuloze, što odgovara stopi incidence od 140/100000 stanovnika. Najveći broj oboljelih je u jugoistočnoj Aziji (45%), Africi (25%) i zapadno pacifičkom regionu (17%), dok ostali regioni doprinose manjem opterećenju: istočno mediteranski region 7%, Evropa i Amerika 3%. U trideset zemalja s najvećim opterećenjem nalazi se 87% svih procijenjenih slučajeva. Od toga samo u Kini, Indiji i Indoneziji je 45% oboljelih. Stopa učestalosti tuberkuloze široko varira od ispod 10/100000 stanovnika u većini razvijenih zemalja do

150–300/100000 u većini od trideset zemalja s velikim opterećenjem. U nekoliko zemalja svijeta stopa se kreće i preko 500/100000 (slika 1). Procjenjuje se da je 10% slučajeva tuberkuloze među osobama koje žive s HIV-om, a njih je najviše, preko 50%, u djelovima južne Afrike. Rizik od razvoja tuberkuloze kod HIV pozitivnih osoba je 21 put veći od rizika u ostatku svjetske populacije zbog povećane osjetljivosti, koja je rezultat uticaja virusa na urođeni i stečeni imunitet kod tuberkuloze (WHO, 2017). U Sjedinjenim Američkim Državama i u razvijenim evropskim zemljama pojava tuberkuloze uglavnom se vezuje za stariju životnu dob, rizične stilove života, HIV infekciju i imigrante (Abubakar i sar., 2011; de Vries i sar., 2010; Gilbert i sar., 2009; Fenner i sar., 2012; Odone i sar., 2011; Carvalho i sar., 2010) dok su u zemljama u razvoju siromaštvo i epidemija HIV-a glavni pokretači tuberkuloze (Linnroth i sar., 2010; Boccia i sar., 2011; Lienhardt i sar., 2005; Shetty i sar., 2006).

Rezistencija na najefikasnije lijekove prve linije Rifampicin i Isoniazid –MDR tuberkuloza, uporna je prijetnja s procijenjenih 490000 slučajeva tuberkuloze od kojih se 47% registruje u Kini, Indiji i Ruskoj Federaciji.



**Slika 1.** Procijenjena stopa incidence tuberkuloze, 2016<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Preuzeto iz Global Tuberculosis Report 2017

Iako je izlječiva bolest, tuberkuloza je na devetom mjestu uzroka smrti u svijetu, a u proteklih pet godina (2012–2016. godine) bila je vodeći uzrok smrti među infektivnim bolestima, rangirana iznad HIV/AIDS-a. U 2016. godini procijenjeno je 1.3 miliona umrlih od tuberkuloze kod HIV negativnih osoba i dodatnih 374 000 kod HIV pozitivnih. Oko 82 % smrtnih slučajeva tuberkuloze kod HIV negativnih je u afričkom regionu i jugoistočnoj Aziji. Stopa mortaliteta značajno varira od  $< 1/100000$  slučajeva u razvijenim zemljama do  $> 40/100000$  u većini afričkih zemalja i u pet zemalja s visokim opterećenjem tuberkuloze u Aziji (Bangladeš, Demokratska Narodna Republika Koreja, Indonezija, Mijanmar, Papua Nova Gvineja). Stopa smrtnosti tuberkuloze pala je za 37 % u periodu 2000–2015. godine, i dalje je u padu za 3,4 % u periodu 2015–2016. godine. Od 2010. godine najbrži trend pada prosječnih stopa mortaliteta je u evropskom regionu i zapadnom Pacifiku (6,0 % i 4,6 % godišnje), a najsporiji u istočnom Mediteranu (2,2 % godišnje). Rana dijagnoza bolesti i odgovarajuće liječenje mogu spriječiti većinu smrtnih slučajeva (WHO, 2017).

Novi paket mjera za kontrolu tuberkuloze sadržan je u Globalnoj strategiji za prevenciju, liječenje i kontrolu tuberkuloze poslije 2015. godine (engl. *The End TB Strategy*). Strategija ima za cilj kraj globalne epidemije tuberkuloze do 2035. godine, što podrazumijeva smanjenje broja umrlih od tuberkuloze za 95 % i incidence za 90 % (ili manje od 10/100000 stanovnika) u odnosu na 2015. godinu, a što predstavlja nivo u zemaljama za koje se smatra da su imale nisko opterećenje tuberkulozom u 2015. godini.

### **1.2.2. Tuberkuloza u Crnoj Gori**

Primjenom mjera kontrole tuberkuloze tokom niza godina dolazilo je do stalnog pada broja oboljelih od tuberkuloze, tako da je stopa incidencije 1990. godine u Crnoj Gori iznosila 44/100000 stanovnika (u SFRJ 48/100000 stanovnika). U isto vrijeme, prosječna stopa na Balkanu bila je 45, a u Evropi 27/100000 (MZCG, 2013; MZRS, 2003). Niža evropska stopa oslikava epidemijsko kretanje ove bolesti u prošlosti. U Evropi je stopa obolijevanja od tuberkuloze počela da raste početkom

17. vijeka, da bi svoj maksimum dostigla početkom 19. u doba industrijalizacije. Tada je od svih smrtnih ishoda na tuberkulozu otpadalo 25 % (Bloom, 1994). Potom je smrtnost smanjena za blizu 90% do 1950-ih i prije primjene streptomicina i drugih antibiotika, zahvaljujući poboljšanju zdravstvene zaštite.

Vrhunac epidemije kod nas bio je na prelazu iz 19. u 20. vijek (Popovac i sar., 1999). Od tada obolijevanje od tuberkuloze lagano opada sve do danas, s manjim porastom za vrijeme Prvog i Drugog svjetskog rata (Popovac i sar., 1999), kao i šezdesetih godina prošlog vijeka, kad je registrovan najveći broj oboljelih u Crnoj Gori, 1098 novih slučajeva 1961. godine sa stopom od 215/100000 stanovnika (iz ličnog uvida u Godišnje izvještaje antituberkuloznih dispanzera). Današnje uzrasne grupe s najvišom incidencom tuberkuloze rođene su upravo šezdesetih kad je postojao veliki rizik od infekcije. Kasniji dolazak epidemije i još uvijek prisutan veliki rezervoar infekcije podržava veće stope obolijevanja nego u zapadnoj Evropi (WHO, 2011).

Tokom posljednje decenije prošlog vijeka, usljed ratova u okruženju, velikih migracija stanovništva, povećanja nezaposlenosti i siromaštva, usporen je pad u obolijevanju od tuberkuloze, a 1999. godine registruje se i porast stope obolijevanja 37/100000, dok je najviša zabilježena u novom milenijumu bila u 2003. godini 35/100000 stanovnika (grafikon 1). Od tada je tuberkuloza u sporom ali kontinuiranom padu (1,1 % godišnje za period 2004–2014.godina). U 2016. godini stopa obolijevanja iznosila je 14/100000 stanovnika. Za istu godinu procijenjena stopa SZO za Crnu Goru je 16/100000 stanovnika, a stopa otkrivanja slučajeva tuberkuloze po posljednjoj procjeni je visoka – 87% (WHO, 2017; WHO, 2015).

Regionalna distribucija varira u zavisnosti od izvještajne godine. Najviše prosječne stope registruju se na sjeveru zemlje zbog visoke stope nezaposlenosti i siromaštva. Stopa siromaštva u sjevernom regionu (10,3 %) skoro je tri puta veća od stope u južnom regionu (3,8 %). Na sjeveru živi 30,1 % svih siromašnih u zemlji. U pojedinim primorskim opštinama, registruju se takođe stope veće od nacionalne, zbog unutrašnje migracije stanovništva iz sjevernih regija u potrazi za poslom (Monstat, 2013; MZCG, 2013).

Od tuberkuloze najviše obolijevaju starije uzrasne grupe, iznad 60 godina. Smatra se da se u toj populaciji radi, u najvećem broju slučajeva, o infekciji koja je

nastupila ranije u životu, ali sa slabljenjem odbrambenih snaga organizma i komorbiditeta u toj dobi, dolazi do reaktivacije starog tuberkuloznog procesa. Najniže stope su u mlađim uzrasnim grupama (MZCG, 2013; WHO, 2015).

Muškarci češće oboljevaju od tuberkuloze nego žene, i taj je odnos u prosjeku 2:1. Među oboljelima dominiraju oni s tuberkulozom pluća (89 %), a 75 % od ukupno prijavljenih je bakteriološki potvrđeno (29 % brzim metodom). Stopa uspješnosti liječenja za kohortu registrovanih slučajeva u 2015. godini je na visokom nivou od 92 %. Stopa mortaliteta za istu kohortu iznosila je 0,6/100000 stanovnika (WHO, 2017).

Problemi poput visoke incidencije tuberkuloze kod djece, rezistencije na antituberkulotike i tuberkuloze povezane s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) u Crnoj Gori uspješno se drže pod kontrolom (WHO, 2015; WHO, 2017).

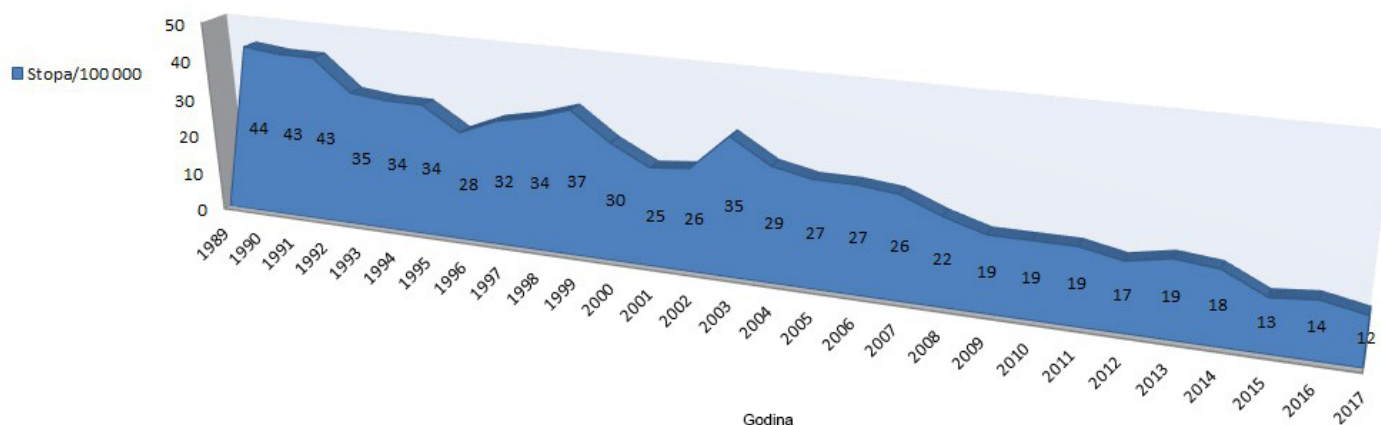
Nadzor nad tuberkulozom zbog njenog javno-zdravstvenog značaja tradicionalno se izdvaja od ostalih zaraznih bolesti tako da uz Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti, koji obuhvata sve zarazne bolesti zajedno, od 2005. godine postoji poseban državni program kontrole te bolesti koji je integrisan u zdravstveni sistem Crne Gore. Na primarnom nivou zdravstvene zaštite za antituberkulozne aktivnosti odgovorni su izabrani doktori i specijalisti za plućne bolesti u Centrima za plućne bolesti. Izabrani doktori prvi dolaze u kontakt s mogućim bolesnicima od tuberkuloze. Njihova se uloga ogleda u postavljanju sumnje na tuberkulozu na osnovu simptoma i upućivanje u nadležni centar radi dalje dijagnostike i liječenja, nadzor nad liječenjem u ambulantnim uslovima i preventivne aktivnosti. Centri za plućne bolesti i tuberkulozu su regionalni centri za pružanje svih preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih mjera pacijentima oboljelim od tuberkuloze na primarnom nivou zdravstvene zaštite. Referentna ustanova na nacionalnom nivou u oblasti pneumoftizilogije je Specijalna bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu u Brezoviku. Njen organizacioni dio je Nacionalni centar za tuberkulozu, u čijem sastavu je referentna nacionalna laboratorija za dijagnostiku tuberkuloze, bolnički dio za hospitalizaciju bolesnika s plućnom i lakšim formama vanplućne tuberkuloze i epidemiološka jedinica za registraciju i izvještavanje o tuberkulozi. Nacionalni centar sprovodi aktivnosti u vezi s dijagnostikom, liječenjem

i registracijom slučajeva tuberkuloze na svim nivoima zdravstvenog sistema zemlje. Na trećem nivou je Klinički centar u kojem, prema prirodi lokalizacije bolesti mogu da se liječe oboljeli na pripadajućim klinikama Kliničkog centra (bolesnici s udruženom infekcijom tuberkuloze i HIV/AIDS-a, dječja tuberkuloza, vanplućne forme tuberkuloze). Tuberkuloza je jedina od zaraznih bolesti koja ima obavezan dvojni sistem prijavljivanja (od ljekara i mikrobiološke laboratorije). Epidemiološka jedinica na mjesečnom nivou o slučajevima tuberkuloze izvještava Institut za javno zdravlje koji je referentan za informisanje o stanju tuberkuloze u zemlji.

Svi nivoi programa međusobno sarađuju na osnovu djelokruga svojih aktivnosti.

Nacionalni program garantuje besplatnu dijagnostiku, liječenje i prevenciju tuberkuloze i odgovarajuću mrežu zdravstvenih ustanova za njihovo sprovođenje.

**Grafikon 1.** Stopa oboljelih od TB u Crnoj Gori u periodu 1990–2017. godine



### 1.3. Etiologija tuberkuloze

Rod *Mycobacterium* predstavljaju patogeni mikroorganizmi (prouzrokovali tuberkuloze i lepre), uslovno patogeni (prouzrokovali mikobakterioza) i saprofitne vrste (Savić, 2000). Uzročnici tuberkuloze uključujući *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae* i *M. pinnipedii*, sačinjavaju *M. tuberculosis complex*. Iako se u velikoj mjeri razlikuju po pitanju domaćih tropizama, fenotipova i patogenosti, svi članovi kompleksa genetički su usko povezani (Bouakaze i sar.,

2010). Od oportunističkih, oboljenja pluća izazivaju *M. avium kompleks* (*M. avium* i *M. intracellulare*), *M. kansasii*, *M. xenopi*, a rjeđe *M. scrofulaceum*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* i *M. malmoense*.

*M. tuberculosis* je najčešći patogen kod ljudi. To je sporo rastući obligatni aerob i fakultativni intracelularni parazit, prav ili malo savijen vitki bacil, veličine 0,2-0,6 x 1-10µm. Mikobakterije su visoko antigene i izazivaju snažan, nespecifičan imunološki odgovor. Njihova se antigenost javlja zbog više sastojaka ćelijskog zida koji sadrži mikolne kiseline bogate glikolipidima s dugim lancima i fosfolipoglikane koji štite mikobakterije od ćelijskog lizozomskog napada, a takođe zadržavaju crvenu bazičnu fuksin boju nakon ispiranja alkoholom i kiselinom (acidoalkoholorezistencija), te se lako boje karbol fuksinom, tehnikom po Ziehl-Nelsenu, a teško se boje po Gramu (Gram-pozitivni bacili), (Herchline, 2017). Mikroskopski preparat radi se direktno iz uzorka ili iz kulture. Pregledom direktnog preparata može se samo konstatovati prisustvo acidoalkoholno rezistentnog bacila (ARB) dok se za izolaciju i identifikaciju mikobakterija koriste čvrste (*Löwenstein-Jensen*) i tečne podloge (*MGIT-MycoBacteria Growth Indicator Tube, Becton Dickinson*). Identifikacija izolata *Mycobacterium tuberculosis complexa* (MTC) do nivoa vrsta, rutinski se vrši analizom fenotipskih i biohemijskih karakteristika bakterija u kulturi. To je dugotrajan i subjektivan proces, pa su u posljednjih nekoliko godina razvijene razne molekularne metode koje omogućavaju brzu, visoko specifičnu i osjetljivu identifikaciju. Većina molekularnih metoda za diferenciranje vrsta zasnovana je na analizi genomskih delecija putem PCR-a, zatim elektroforeze agaroznog gela (Huard i sar., 2003; Parsons i sar., 2002; Warren i sar., 2006) ili su zasnovane na detekciji pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama pomoću PCR analiza (Arnold i sar., 2005; Chimara i sar., 2004; Goh i sar., 2006; Kasai i sar., 2000; Niemann i sar., 2000). Dostupan komercijalni test zasnovan na analizi DNK je *GenoType Mycobacterium MTBC* (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Njemačka). Brzi molekularni test za otkrivanje tuberkuloze i otpornosti na Rifampicin koji danas preporučuje SZO je *GeneXpert MTB/RIF*. Takođe su razvijeni različiti molekularni metodi genotipizacije *M. tuberculosis*. Najčešće korišćena metoda koja se zasniva na umnožavanju tandemski ponovljenih slijedova nukleotida u genomu *M. tuberculosis* je MIRU – VNTR (engl. *Mycobacterial*

*Interspersed Repetitive Units – Variable Number of Tandem Repeats*). Zbog jednostavnosti izvođenja i reproducibilnosti izuzetno je pogodna za sagledavanje dinamike prenosa toga patogena i identifikacije novih epidemija (Bouakaze i sar., 2010; Supply i sar., 2000; Mazars i sar., 2001; Van Deutekom, 2005).

### **1.3.1. Transmisija tuberkuloze**

Čovjek je jedini poznati rezervoar za *M. tuberculosis*. Taj se patogen najčešće prenosi s osobe koja boluje od plućne ili laringealne tuberkuloze na drugu osobu putem aerosola, prečnika 1 do 5 mikrona, koji se stvara kad bolesna osoba kašlje, kija, pjeva ili govori. Prilikom kašljanja može da se generiše 3000 infektivnih kapljica, sa samo 10 bacila potrebnih za iniciranje infekcije (Herchline, 2017). Kao izvor zaraze manje su značajni slučajevi tuberkuloze drugih organa. Bacili u organizam uglavnom dopijevaju kroz pluća. Infekcija preko digestivnog trakta ima neuporedivo manji značaj, a mogući putevi zaraze preko kože, sluzokože i transplacentarno izuzetno su rijetki.

Transmisija se javlja kada zdrava osoba udahne vazdušne čestice – kapljice koje sadrže *M. tuberculosis* koje prolaze usta ili nosne hodnike, gornji respiratorni trakt i bronhije, dopijevajući do alveola. Tu mikroorganizam raste od dvije do dvanaest nedjelja i umnožava se dok ne dostigne broj od 1000–10000, što je dovoljno da se izazove ćelijski imunološki odgovor koji se može otkriti tuberkulinskim kožnim testom (Herchline, 2017).

Mogućnost da se izložena osoba zarazi zavisi od intenziteta, učestalosti i trajanja izloženosti bacilima tuberkuloze (Styblo, 1991; Enarson i sar., 1999), od osjetljivosti izloženog pojedinca, infektivnosti oboljele osobe i faktora okoline koji utiču na koncentraciju mikroorganizma (CDC, 2005). S dužinom ekspozicije i povećanjem broja udahnutih bacila povećava se i vjerovatnoća zaraze. Oboljeli koji žive u prepunom ili zatvorenom okruženju predstavljaju poseban rizik za neinficirane osobe. Približno 20 % kontakata u domaćinstvu razvijaju infekciju (CDC, 2005). Ipak, pokazalo se da slučajni kontakti i sporadični slučajevi, uprkos tome što ih je teško dokazati, mogu biti odgovorni za većinu mikroepidemija i čine



važan način prenosa tuberkuloze (Golub i sar., 2001). Molekularnim testovima izolata *M. tuberculosis* u Sjedinjenim Američkim Državama dokazano je da je više od jedne trećine novih tuberkuloznih pacijenata rezultat prenošenja od osobe do osobe, a ostatak je rezultat reaktivacije latentne infekcije (Herchline, 2017). Verhagen i saradnici dokazali su da neki sojevi *M. tuberculosis* mogu biti više prenosivi od drugih i da je otpornost na izoniazid povezana s manjom prenosivošću (Verhagen i sar., 2011). Bolesnici koji u ispljuvku imaju bacile potvrđene direktnom mikroskopijom vrlo su zarazni u poređenju s onima koji nemaju bacile u ispljuvku. Za nastanak infekcije važan je i stepen virulencije bacila što podrazumijeva sposobnost bakterije da živi i da se progresivno razmnožava u tkivima domaćina, dok stepen oštećenja tkiva označava njenu patogenost.

U imunokompetentnih osoba, izlaganje *M. tuberculose* obično dovodi do latentne/dormantne infekcije (LTBI). Bez liječenja, oko 10 % tih osoba će u nekom trenutku u svom životu razviti tuberkulozu, oko 5 % u prvoj godini ili dvije nakon infekcije, a još 5 % nekad kasnije u životu. U roku od nekoliko nedjelja nakon infekcije, imuni sistem obično može da zaustavi razmnožavanje bacila tuberkuloze, sprečavajući dalju progresiju. U imunokompromitovanih veći je rizik od razvoja aktivne bolesti. Veći rizik za razvoj aktivne bolesti kod osoba s latentnom tuberkuloznom infekcijom je u HIV pozitivnih (7 do 10 % godišnje i približno 50 % tokom života) i u osoba s diabetesom (tri puta veći ili oko 30 % u toku života) (CDC, 2005). Osjetljivost prema tuberkulozi takođe je različita u zavisnosti od starosne dobi i fizioloških stanja: izrazito je veća u djece do pet godina starosti, zatim u pubertetu, u toku adolescencije, trudnoće i laktacije. Specifični imunitet može se smanjiti usljed starosti, medikamentne imunosupresivne terapije (kortikosteroidi, citostatici, antagonisti faktora tumorske nekroze – TNF-a), kod hroničnih malapsorpcionih sindroma, terminalnih stadijuma bolesti bubrega, usljed intravenozne zloupotebe droga, alkoholizma i pušenja (CDC, 2005).

### 1.3.2. Patogeneza tuberkuloze

Kliničke manifestacije tuberkuloze rezultat su kompleksa interakcija između uzročnika *M. tuberculosis* i imunološkog odgovora domaćina.

Pri prvom kontaktu s *M. tuberculosis* u organizmu se stvara primarni afekt na mjestu ulaska bacila. Najčešće mjesto primarne lezije je unutar alveolarnih makrofaga u subpleuralnim djelovima pluća. Bacili lokalno proliferišu i prolaze kroz limfatični put do hilarnog čvora, formirajući primarni kompleks (Gohnov kompleks) (Herchline, 2017). Ukoliko je mjesto ulaska digestivni trakt, primarni afekt je u donjem dijelu ileusa. Primarna tuberkuloza najčešće je benigna po toku, infekcija je lokalizovana samo na primarni kompleks, često se javlja fibroza i kalcifikacija tih tuberkuloznih lezija, vidljivih na radiogramu u srednjim djelovima pluća. Manji broj zaraženih pacijenata ima lošu aktivaciju makrofaga i inicijalna lezija nastavlja da se uvećava dajući rane ili kasne komplikacije uzrokovane širenjem bacila kad primarna tuberkuloza poprima malignan tok (Broughton i sar., 1999). Infekcija se može širiti per continuitatem (pleuritis, retrosternalni apsces, perikarditis), hematogeno (rasijanja u plućima ili u visceralnim organima po tipu milijarne tuberkuloze, tuberkulozni meningitis), limfogeno (škrofule-specifični limfadenitis, milijarna tuberkuloza pluća i visceralnih organa) i intrakanalikularno iz kazeoznog primarnog ognjišta ili iz kazeozno izmijenjenih limfnih žlijezda (kazeozne bronhopneumonije i pneumonije). Prema vremenu javljanja, u rane komplikacije primarne tuberkuloze spadaju generalizovana hematogena tuberkuloza i tuberkulozni meningitis, a u kasne pleuritis, tuberkuloza koštanog, genitalnog i urinarnog sistema i superficijalnih žlijezda (Jovanović, 2000).

Primarna infekcija dovodi do kliničkog oboljenja samo kod 10 % inficiranih. U preostalih 90 % slučajeva imunološki odgovor koji je uslijedio – fagocitoza od strane aktiviranih makrofaga, antigen prezentacija od strane MHC I i II klase (engl. *Major Hystocompatibility Complex* – glavni histokompatibilni kompleks) i CD1 molekula, stvaranje azot oksida, vodonik peroksida i slobodnih radikala onemogućava dalji rast *M. tuberculosis* i oni ostaju u latentnom stanju u starim lezijama. Poslije izvesnog vremena može doći do aktivacije procesa u tim ognjištima i do razvoja postprimarne tuberkuloze (Gehring i sar., 2004; Pecora i sar., 2006).

*Imunološki odgovor u tuberkulozi: inhalirane kapljice koje sadrže M. tuberculosis* izbjegavaju nespecifičnu odbranu u disajnom stablu zbog male veličine i penetriraju u terminale alveole gdje bivaju zahvaćene fagocitnim imunim ćelijama (makrofagima i dendritičnim ćelijama). Bacil može takođe inficirati nefagocitne ćelije u alveolarnom prostoru, uključujući alveolarni endotel i epitelne ćelije tip 1 i tip 2 (pneumocite) (Bermudez i sar., 2002; Danelishvili i sar., 2003; Garc'ia-P'erez i sar., 2000; Mehta i sar., 2006). U ranoj fazi infekcije, dolazi do replikacije bacila unutar fagocitnih imunih ćelija, i bakterijama opterećene imunske ćelije mogu da pređu alveolarnu barijeru i dovedu do sistemske diseminacije (Bermudez i sar., 2002). Intracelularna replikacija i istovremena diseminacija patogena u plućne limfne čvorove i ekstrapulmonalne lokacije javlja se prije razvoja adaptivnog (stećenog) imunog odgovora. To predstavlja izvanrednu sposobnost *M. tuberculosis* da uspostavi zaštitne mehanizme u izbjegavanju eliminacije od strane imunološkog sistema (Chackerian i sar., 2002; Hingley-Wilson i sar., 2003). U ogromnoj većini zaraženih osoba, efikasni, ćelijama posredovani imuni odgovor (engl. *cell-mediated immunity – CMI*) razvija se 2–8 nedjelja nakon infekcije koja sprečava dalje umnožavanje bacila. Aktivirani T limfociti, makrofagi i druge imune ćelije formiraju granulome čiji zid od rastućeg nekrotičnog tkiva dalje ograničava replikacije i širenje bacila tuberkuloze čime se zaustavlja progresija bolesti. Međutim, patogen nije u potpunosti iskorijenjen, on ostaje u tkivu domaćina u mirnom, nereplikacionom stanju latentne infekcije. Prepoznavanje patogena od strane specifičnih receptora imunskih ćelija (makrofaga, dendritičnih ćelija, B i specifičnih vrsta T ćelija) kao i neimunskih ćelija (fibroblasta i epitelnih ćelija) centralni je događaj za inicijaciju i koordinaciju urođenog imunog odgovora domaćina (Akira i sar., 2006). Najvažniju ulogu među receptorima ima Toll receptor (TLR), a ostali potencijalni uključuju receptore komplementa, površinske aktivne protein A receptore (Sp-A) i receptore holesterola (*El-Etr, 2001*). TLR polimorfizmi regulišu urođeni imuni odgovor na mikobakterijske lipopeptide i kliničku osjetljivost na patogene (Hawn i sar., 2007). Interakcija TLR i drugih receptora s *M. tuberculosis* indukuje aktiviranje proinflamatornog i antimikrobnog urođenog imunog odgovora, proizvodnjom proinflamatornih citokina kao što su faktor tumorske nekroze (TNF), interleukin (IL-1, IL-12), hemokini, azotni oksid. Ograničavanje proinflamatornog

odgovora posredovanog TLR-om i na ketokine od strane porodice receptora tirozin kinaze, smanjuje rizik od prekomjerne upale i oštećenja tkiva domaćina. Fagocitoza bacila preko receptora manoze povezana je s antiinflamatornim odgovorom preko inhibicije IL-12 zavisnog od receptora manoze. Ta inhibicija makrofagnog odgovora promoviše infekciju i kasnije preživljavanje *M. tuberculosis* u makrofagama (Nigou i sar., 2001; Kang i sar., 2005).

*Imuni odgovor domaćina:* alveolarni makrofagi (AM), nakon ulaska *M. tuberculosis*, proizvode citokine i hemokine što je signal za infekciju. Monociti iz krvi, neutrofil i limfociti migriraju u žarište infekcije, ali ne mogu efikasno da ubiju bacile. Bacili se množe u fagozomu i uzrokuju nekrozu makrofaga (Chen i sar., 2005; 2006). Oslobođeni se bacili množe ekstracelularno, fagocituju ih drugi makrofagi koji takođe bivaju uništeni. U međuvremenu, dendritične ćelije zaražene bacilima, migriraju u regionalni limfni čvor aktivirajući T ćelije (CD4+ i CD8+) protiv mikobakterijskih antigena čime započinje specifični imuni odgovor (Bodnar i sar., 2001). T ćelije migriraju u fokus infekcije vođene od strane hemokina proizvedenih od inficiranih ćelija. Akumulacija makrofaga, T ćelija i drugih ćelija domaćina (dendritskih ćelija, fibroblasta, endotelnih i stromalnih ćelija) vodi do formiranja granuloma na mjestu infekcije (Gonzalez-Juarrero i sar., 2001). Formacija granuloma ograničava širenje bakterija i obezbjeđuje mikro okruženje za interakciju između makrofaga i drugih ćelija imunog sistema. CD4+ T ćelije koje proizvode interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) prepoznaju inficirane makrofage preko prezentirajućih antigena iz *M. tuberculosis* i ubijaju ih, čime se progresija infekcije zaustavlja (Wolf i sar., 2008). Histopatološke studije pokazale su da je klasični kazeozni granulom sastavljen od epitelnih makrofaga, neutrofila i drugih imunih ćelija okruženih fibroblastima, a u centralnom kazeozno nekrotičnom regionu nalaze se mrtvi makrofagi (Barry III i sar., 2009; Via i sar., 2008). Druga vrsta granuloma u latentnoj tuberkulozi sastavljena je skoro isključivo od fibroblasta koji sadrže vrlo malo makrofaga (Barry III i sar., 2009). Međutim, nije poznato da li se *M. tuberculosis* nalazi unutar makrofaga ili u fibroznom području lezije. Mikroslovi granuloma (hipoksija, niska PH, prisustvo azot-oksida i ugljen monoksida) povećavaju ekspresiju nekoliko gena *M. tuberculosis* uključenih u indukciju dormant faze (Ulrich i sar., 2006; Rustad i sar., 2009; Kumar i sar., 2008). Nalazi formiranja

strukture nalik spori u *M. bovis BCG*, *M. marinum* i *M. smegmatis* kao odgovor na produženo stacionarno stanje sugerišu da sporulacija može biti opšti mehanizam mikrobakterijske latencije (Shiloh i sar., 2010; Ghosh i sar., 2009). Dormant bacili mogu da naseljavaju granulom tokom života domaćina, ali su u stanju da oživljavaju (ili kličaju) u slučaju lokalne imunodepresije.

Postprimarna tuberkuloza može nastati progresijom primarne plućne infekcije, najčešće kad se infekcija prvi put dogodi poslije puberteta, zatim reaktivacijom stare primarne lezije (endogena reinfekcija) ili hematogenim širenjem iz primarnih tuberkuloznih lezija, akutno, s pojavom milijarne tuberkuloze i tuberkuloznog meningitisa ili hronično, s diseminacijom u ostale sisteme (zglobno-koštana, urogenitalna tuberkuloza, pleuritis i poliserozitis, cervikalni limfadenitis) (Crofton i sar., 1992; Jovanović, 2000). U nekim rjeđim slučajevima smatra se da može doći do obolijevanja putem egzogene reinfekcije pri izlaganju masivnom broju bacila, u osoba koje su izgubile specifičnost imunološkog odgovora prema mikobakterijama, ne reaguju na tuberkulin, a nekrotična ognjišta iz doba primoinfekcije postala su sterilna (Popovac i sar., 1999). Hematogenim oblicima postprimarne tuberkuloze predisponiraju imunodeficientna stanja i oboljenja (HIV/AIDS). Bronhogeni oblici postprimarne tuberkuloze mogu se javiti akutno u vidu kazeozne pneumonije i bronhopneumonije, danas znatno rjeđe, ili hronično u vidu fibrokazeozne tuberkuloze što je najčešći oblik postprimarne tuberkuloze.

### **1.3.3. Latentna tuberkulozna infekcija**

Infekcija *M. tuberculosis* označava nemogućnost inače efikasnog imunog odgovora da u potpunosti eliminiše patogen. Postojanje *Mycobacterium tuberculosis* u organizmu uz kompetentan imunološki sistem koji sprečava razvoj bolesti označava latentnu tuberkuloznu infekciju. Ta forma tuberkuloze nema simptoma i infekcija se ne može prenijeti na druge osobe, ali može preći u aktivnu bolest.

Bacili imaju više načina da izbjegnu ili modifikuju imuni odgovor. Među njima najznačajniji su glikolipidi ManLAM i 19-kD lipoproteini, koji moduliraju antigen prezentujuću i/ili baktericidnu funkciju makrofaga i drugih imunih ćelija ili

sprečavaju njihovo sazrijevanje u fagolizozom. Postoji još nekoliko faktora koji povećavaju preživljavanje bacila u ćelijama uključujući fosfolipaze i regulatore proteina koji vezuju fosfate (Hingley-Wilson i sar., 2003; Peirs i sar., 2005; Dunphy i sar., 2010). Na taj način bacili ostaju u mirnom, latentnom stanju u starim lezijama zadržavajući svoju sposobnost da indukuju i izazovu aktivnu bolest. Razvoj aktivne bolesti reaktivacijom latentne infekcije obično uključuje slabljenje imunološkog sistema. HIV infekcija jedan je od najvažnijih faktora rizika za progresiju u aktivnu bolest kod odraslih jer izaziva iscrpljivanje CD4+T ćelija i funkcionalnu abnormalnost CD4+ i CD8+ T-ćelija koje imaju važnu ulogu u pružanju zaštite od aktivne tuberkuloze (WHO, 2009; Wells i sar., 2007). Starost, neuhranjenost, slabo kontrolisan diabetes mellitus, bubrežna insuficijencija, imunosupresivna terapija drugi su faktori koji dovode do imunodepresije i reaktivacije neaktivne infekcije (Wells i sar., 2007; Frieden i sar., 2003; Corbett i sar., 2003; Dooley i sar., 2009). Reaktivacija se može pojaviti u bilo kom organu inficiranom tokom primarne infekcije, najčešće u gornjim djelovima organa gdje veći pritisak kiseonika podržava dobar rast bacila. Transglikozilaze poznate kao promotivni faktor reanimacije (RPF) i endopeptidaze (RipA) *M. tuberculosis*, nedavno su prepoznate kao vitalne komponente za oživljavanje iz latencije (Hett i sar., 2007; Kana i sar., 2008).

#### **1.4. Dijagnostika tuberkuloze**

Ukupna medicinska evaluacija tuberkuloze sadrži nekoliko komponenti:

1. anamnezu bolesti
2. klinički pregled
3. mikrobiološki pregled kliničkih uzoraka
4. radiološki pregled

Anamneza je značajna radi dobijanja podataka o opštim i funkcionalnim simptomima i eventualnim prethodnim epizodama ovog oboljenja. Simptomi tuberkuloze nisu specifični. Njeno ispoljavanje zavisi od proširenosti procesa i otpornosti organizma. Respiratorni simptomi koji prate tuberkulozu su kašalj,

iskašljavanje, bol u grudima, otežano disanje, iskašljavanje krvi. Opšti simptomi su gubitak apetita, mršavljenje, noćno znojenje, povišena temperatura, brzo zamaranje, promjena raspoloženja. Anamnezom se dobijaju i važni podaci o pridruženim bolestima koje pogoduju pojavi tuberkuloze kao i oni o profesiji i socijalnom statusu. U anamnezi se navode i informacije o mogućem izvoru infekcije i o načinu otkrivanja bolesti.

Klinički pregled kod tuberkuloznog bolesnika takođe nije specifičan i zavisi od proširenosti bolesti i lokalizacije. Fizikalni nalaz obično je pozitivan kod odmakle bolesti. Promjena disajnog šuma zavisi od obima kondenzacije pluća. Nad većim šupljinama (kavernama) disajni šum biće izrazito pojačan (amforični prizvuk). Prorpatno pucketanje zavisi od eksudacije u manjim bronhijama koja prati zapaljenje u plućnom parenhimu.

Bakteriološka dijagnostika ostaje prioritet u identifikaciji oboljelih (direktna mikroskopija, kulturelni pregled, identifikacija i ispitivanje osjetljivosti na prvu liniju lijekova za sve slučajeve s pozitivnom kulturom). Izolacija *M. tuberculosis* na kulturi je pravilo u dijagnostici tuberkuloze za sve bolesnike s plućnom lokalizacijom bolesti. Bakteriološko ispitivanje bolesničkog materijala (direktna mikroskopija i/ili kultivacija) vrši se ako se sumnja na tuberkulozu ili u cilju praćenja uspjeha liječenja. Identifikacija se vrši na osnovu mikroskopskih, kulturelnih i biohemijskih osobina izolovane bakterije.

Direktna mikroskopija je brz i jeftin metod, ali se njome može samo konstatovati prisustvo acidoalkoholnerezistentnih bacila jer se bacil tuberkuloze morfološki ne može razlikovati od ostalih mikobakterija. Definitivna dijagnoza tuberkuloze postavlja se izolacijom i identifikacijom *M. tuberculosis* na hranljivim podlogama (čvrstim i tečnim). Tečna kultura je osjetljivija i brža od kulture na čvrstim medijima, ali je sklonija kontaminacijama, skuplja je i povezana je s većim rizikom od biološke bezbjednosti. Pozitivne se kulture razlikuju kod *M. tuberculosis* complexa i netuberkuloznih mikobakterija, a definitivna potvrda je na osnovu biohemijskih reakcija i testova molekularne amplifikacije. Nakon izolacije neophodno je ispitati osjetljivost *M. tuberculosis* na antituberkulotike. Konvencionalne metode za ispitivanje osjetljivosti zasnivaju se na detekciji rasta bacila na čvrstim podlogama koje sadrže antituberkulotike. To je dugotrajan proces

(najčešće duži od dva mjeseca) pa se danas sve više koriste nove brze metode koje se zasnivaju na bržoj detekciji rasta mikobakterija i molekularnim tehnikama. Sistemi za izolaciju mikobakterija koriste selektivne tečne podloge i pomoću njih se prisustvo bacila tuberkuloze može znatno brže detektovati na osnovu količine oslobođenog ugljen-dioksida ili potrošnje kiseonika, a ne na osnovu vidljivog rasta. Upotrebom ovih sistema (BACTEC i MGIT – Becton Dickinson), vrijeme za identifikaciju i ispitivanje osjetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotike skraćuje se na dvije nedjelje.

Od molekularnih tehnika najviše se primjenjuju metode koje se zasnivaju na umnožavanju nukleinskih kiselina i detekciji *M. tuberculosis* direktno iz bolesničkog materijala (npr. reakcija lančane polimerizacije DNK – *polymerase Chain Reaction, PCR*). U rutinskoj se dijagnostici preporučuju samo komercijalni testovi za amplifikaciju nukleinskih kiselina (*Geno Type Mycobacterium Hain Lifescience, Geno Type MTBDRplus, GeneXpertMTB/RIF*). Molekularne tehnike omogućavaju brzu, visoko specifičnu i osjetljivu identifikaciju kultura mikobakterija u roku od svega nekoliko sati, ali ne zamjenjuju mikroskopiju, kultivaciju i kliničku procjenu. Mikroskopija i kultura posebno su važne za praćenje liječenja, a kultura trenutno i dalje pruža maksimalnu dijagnostičku osjetljivost, dok je konvencionalni test osjetljivosti na lijekove (DST) potreban za dijagnozu ekstenzivno rezistentne tuberkuloze (XDR/TB) i omogućava prilagođavanje individualnog režima za multirezistentne/ekstenzivno rezistentne (M/XDR-TB) slučajeve.

Radiološki pregled spada u najvažnije dijagnostičke metode u specijalističkoj pulmološkoj službi iako se pomoću njega ne može postaviti sigurna dijagnoza tuberkuloze. Interpretacija snimaka dobija na objektivnosti u sklopu ostalih kliničkih i laboratorijskih pregleda. Radiografija grudnog koša osnovni je pregled i ima trajnu vrijednost zbog poređenja nalaza tokom liječenja. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša omogućava precizniji prikaz lezija u plućima (MZRS, 2003).



## 1.5. Liječenje tuberkuloze

Kod svih pacijenata s tuberkulozom primjenjuje se standardizovano liječenje antituberkuloticima u odnosu na doze, kombinaciju lijekova, kategorizaciju bolesnika i dužinu liječenja (WHO, 2017).

Neophodni uslovi za adekvatno liječenje su:

- Pravilna kombinacija od najmanje četiri lijeka, što je veoma važno za sprečavanje razvoja rezistencije;
- Propisivanje adekvatnih doza svakog lijeka;
- Redovno uzimanje lijekova (po mogućnosti) pod kontrolom medicinskog osoblja ili članova porodice (DOT – direktno observirana terapija).
- Liječenje treba da traje dovoljno dugo da bi se spriječili relapsi bolesti poslije završenog liječenja.

Prije početka liječenja, neophodno je za svakog pacijenta utvrditi da li je nekada ranije liječen od tuberkuloze. Prethodno liječeni pacijenti liječe se drugom kombinacijom lijekova uz neprekidan nadzor procesa liječenja.

U izboru kombinacija lijekova veoma važnu ulogu imaju testovi osjetljivosti na antituberkulotike, kao i primjena molekularnih testova u dijagnostici tuberkuloze.

Liječenje se odvija u dvije faze:

- inicijalna ili intenzivna faza liječenja, koja za sve nove pacijente traje dva, odnosno tri mjeseca za prethodno liječene.
- kontinuirana (produžna) faza liječenja, četiri mjeseca za nove, odnosno pet za prethodno liječene. Liječenje se odvija pod direktnim nadzorom zdravstvenih radnika (direktno observirana terapija – DOT), a izuzetno pod kontrolom obučenog člana porodice, do završetka terapije. Primjena DOT-a obezbjeđuje istrajnost u liječenju, kao i pravilno i uspješno liječenje.

Svaki slučaj tuberkuloze koji prima antituberkulozne lijekove mora biti prijavljen na propisanom obrascu i registrovan u registar tuberkuloze.

### 1.5.1. Standardni režimi liječenja

Pri opredjeljenju različitih režima liječenja tuberkuloze, pacijenti su grupisani u iste kategorije koje se primjenjuju za prijavljivanje i registraciju (novi i prethodno liječeni).

Novooboljeli pacijenti s plućnom tuberkulozom i vanplućnom lokalizacijom bolesti, liječe se režimom koji sadrži rifampicin i izoniazid, tokom šest mjeseci (2HRZE/4HR). Skraćeni četvoromjesečni režimi koji sadrže hinolone ne preporučuju se jer su povezani sa značajno većim stopama relapsa nakon 18 mjeseci praćenja bez obzira na nešto veće stope konverzije kultura. Dodatna zabrinutost postoji zbog mogućnosti porasta otpornosti na fluorohinolone i njihovog gubitka u liječenju tuberkuloze rezistentne na lijekove (WHO, 2017).

Prethodno liječeni pacijenti koji su ranije primali antituberkulotike duže od mjesec dana, obuhvataju sljedeće grupe: relapse, liječenje poslije neuspjeha liječenja i liječenje poslije prekida liječenja. Za tu grupu pacijenata ranije preporučeni terapijski režim u trajanju od osam mjeseci je 2HRZES/1HRZE/5HRE (WHO, 2010). Prema novim smjernicama SZO izbor režima liječenja za tu kategoriju bolesnika treba da se zasniva na prethodnom ispitivanju osjetljivosti na lijekove (WHO, 2017). Prema dostupnim dokazima, empirijska upotreba ovog režima u uslovima nepoznate rezistencije na rifampicin i izoniazid, dva noseća lijeka svih režima, dovela je do neprihvatljivo niskih stopa uspješnosti liječenja kod te kategorije pacijenata, svega 68 % (Sharma i sar., 2014; Wahome i sar., 2013), kao i povećanja rezistencije na lijekove. Dalje, negativni efekti aminoglikozida (ototoksičnost i nefrotoksičnost) koji su kumulativni tokom života povećavaju vjerovatnoću štetnih efekata tih lijekova ako pacijent zahtijeva kasnije liječenje drugom linijom lijekova u slučaju rezistentne tuberkuloze.

Pacijentima iz ove grupe mora se uraditi brzi molekularni test ili test osjetljivosti konvencionalnim metodama, radi utvrđivanja rezistencije barem na rifampicin, a poželjno je i na izoniazid. Na osnovu profila osjetljivosti na lijekove, standardni režim prve grupe 2HRZE/4HR može se ponoviti ako nije potvrđena rezistencija. U slučaju rezistencije na rifampicin, propisuje se režim za liječenje MDR/TB (multirezistentne tuberkuloze). Pacijenti s otpornošću na izoniazid u

većem su riziku za dodatnu rezistenciju te režim za drugu kategoriju ne treba koristiti. Smjernice SZO o liječenju pacijenata s monorezistencijom na izoniazid, naročito o upotrebi hinolona, u pripremi su (WHO, 2017).

U slučaju nedostatka kombinovanih lijekova s fiksnim dozama, primjenjuju se doze pojedinačnih lijekova prema tjelesnoj težini, prikazane u tabeli 1.

**Tabela 1.** Doze antituberkulotika prve linije

Ljekovi	Dnevne doze u mg / kg TT (granice)
Isoniazid (H)	5 (4–6)
Rifampicin (R)	10 (8–12)
Ethambutol (E)	15 (15–20)
Pyrazinamid (Z)	25 (20–30)
Streptomycin (S)	15 (12–18)

Liječenje tuberkuloze kod djece realizuje se standardnim režimima koji su sadržani u preporukama SZO (WHO, 2010). Doze antituberkulotika koje se primjenjuju u liječenju tuberkuloze kod djece su:

- Isoniazid (H) – 10 mg/kg (rang 10–15 mg/kg); maksimalna doza 300 mg/dnevno
- Rifampicin (R) – 15 mg/kg (rang 10–20 mg/kg); maksimalna doza 600 mg/dnevno
- Pyrazinamide (Z) – 35 mg/kg (30–40 mg/kg)
- Ethambutol (E) – 20 mg/kg (15–25 mg/kg)

Kod svih bolesnika koji se liječe od tuberkuloze prati se odgovor na terapiju (klinički pregled, laboratorijske analize, bakteriološki pregledi, standardni snimak pluća, audiometrija, oftalmološki pregled) i po potrebi drugi pregledi u zavisnosti od zdravstvenog stanja pacijenta.

Pojava sve većeg broja slučajeva s rezistentnim formama tuberkuloze u svijetu predstavlja ozbiljnu prijetnju za uspješnu kontrolu ove bolesti, zato što dijagnostika i liječenje rezistentnih formi predstavljaju veliki problem. Za ispitivanje osjetljivosti na antituberkulotike potrebno je više nedjelja, a lijekovi za liječenje rezistentne tuberkuloze manje su efikasni, toksičniji, skuplji i teško dostupni na tržištu.

Multirezistentna tuberkuloza (MDR/TB) definiše se kao tuberkuloza čiji je uzročnik mikobakterija tuberkuloze, rezistentna na Rifampicin i Izonijazid, dva najefikasnija antituberkulotika prve linije za liječenje ove bolesti. Danas, još veći problem predstavlja i sve češća pojava ekstenzivno-rezistentne forme tuberkuloze (XDR-TB), čiji uzročnik ima dodatnu rezistenciju na lijekove: najmanje na jedan injekcioni lijek iz grupe aminoglikozida (amikacin ili kanamicin) i kapreomicin i na jedan od lijekova iz grupe fluorohinolona.

Za pojavu sve većeg broja multirezistentnih (MDR/TB) slučajeva u osnovi je odgovoran sam čovjek. Glavni uzroci za nastanak MDR/TB su davanje neodgovarajućih terapijskih režima, lijekovi lošeg ili neprovjerenog kvaliteta, neodgovarajuće snabdijevanje lijekovima, kao i nedovoljna saradnja bolesnika u toku liječenja. Pravilno liječenje svih slučajeva sa senzitivnom tuberkulozom, najbolji je način da se spriječi nastanak rezistentnih formi bolesti.

Danas se liječenje MDR-TB odvija po standardnom režimu sve do dobijanja rezultata testa osjetljivosti na antituberkulotike, kad se primjenjuje individualni režim u zavisnosti od nalaza testa rezistencije (WHO, 2014; Falzon i sar., 2017). Antituberkulotici su tradicionalno podijeljeni na prvu i drugu liniju lijekova sa izoniazidom, rifampicinom, pirazinamidom, etambutolom i streptomycinom koji su primarni lijekovi prve linije. Sistem od pet grupa lijekova zasnovan je na njihovoj efikasnosti, iskustvu u upotrebi i bezbjednosti lijekova. Lijekovi za liječenje M/XDR TB, prikazani su u tabeli 2.

**Tabela 2.** Antituberkulotici prve i druge linije

<b>Grupa</b>	<b>Lijek i skraćenice</b>
Grupa 1. Prva linija oralnih lijekova	Izoniazid (H) Rifampicin (R) Etambutol (E) Pirazinamid (Z) Rifabutin (Rfb) <sup>a</sup>
Grupa 2. Parenteralni lijekovi	Kanamicin (Km) Amikacin (Am) Kapreomicin (Cm) Streptomycin (S)

Grupa	Lijek i skraćenice
Grupa 3. Fluorohinoloni	Ofloksacin (Ofx) Levofloksacin (Lfx) Moksifloksacin (Mfx) <sup>b</sup> Gatifloksacin (Gfx) <sup>b</sup>
Grupa 4. Oralni bakteriostatski lijekovi druge linije	Etionamid (Eto) Protionamid (Pto) Cikloserin (Cs) Terizidon (Trd) P-aminosalicilna kisjelina (PAS)
Grupa 5. Lijekovi sa ograničenim podacima o efikasnosti i/ili bezbjednosti	Bedaquilin (Bdq) Delamanid (Dlm) Klofazimin (Cfz) Linezolid (Lzd) Amoksisilin/ Klavulonska kis. (Amx/ Clv) Tiacetazon (Thz) Imipenem/cilastin (Ipm/ Cln) visoke doze Izoniazid ( H) visoke doze Klaritromicin (Clr)

Bolesnici s multirezistentnom i ekstenzivno rezistentnom tuberkulozom liječe se do dvije godine, a liječenje se sprovodi u određenim, posebno opremljenim odjeljenjima i/ili bolnicama od strane iskusnih, obučanih timova za liječenje i praćenje tih bolesnika.

## 1.6. Prevencija tuberkuloze

### 1.6.1. Dijagnostika latentne tuberkulozne infekcije

Sprečavanje novih infekcija *M. tuberculosis* i njihova progresija u aktivnu bolest od ključnog je značaja za smanjenje opterećenja bolešću i smrti izazvane tuberkulozom kao i za postizanje ciljeva SZO Strategije za kraj tuberkuloze 2030. i 2050. godine.

Postojeće zdravstvene intervencije za prevenciju tuberkuloze su: liječenje latentne tuberkulozne infekcije (LTBI), s posebnom pažnjom na djecu mlađu od 5

godina starosti iz kućnog kontakta s bakteriološki potvrđenim slučajevima tuberkuloze i osobe koje žive s HIV-om; sprečavanje prenosa *M. tuberculosis* putem kontrole infekcije; vakcinacija djece s Calmette-Guerin (BCG) vakcinom; otkrivanje bolesti u njenom ranom stadijumu kad bolesnik još nije zarazan za okolinu.

Infekcija *M. tuberculosis* može se identifikovati kožnim tuberkulinskim testom šest do osam nedjelja nakon izlaganja bacilu. Test se zasniva na hipersenzitivnosti odloženog tipa kao odgovor na kompleksan koktel antigena *M. tuberculosis*, poznat kao prečišćeni derivat proteina (*purified protein derivate* – PPD). Danas se za taj test često koristi izraz *Mantoux test*, imajući u vidu tehniku izvođenja. Indurat veći od 5 mm, očitao 48 do 72 sata nakon aplikacije PPD-a smatra se pozitivnim, a preko 20 mm je obično zbog aktivne bolesti. Međutim, negativan test u pacijenata s aktivnom tuberkulozom može biti znak anergije ili nestručne aplikacije tuberkulina. Ispitivanja sprovedena PPD testom ukazuju da je skoro trećina svjetske i polovina azijske populacije zaražena *M. tuberculosis* (Frieden i sar., 2003).

Tuberkulinskom kožnom testu nedostaje osjetljivost i specifičnost jer se njime ne može razlikovati infekcija i senzibilizacija sa *M. tuberculosis* u odnosu na netuberkulozne mikobakterioze. Takođe BCG vakcinacija može prouzrokovati lažno pozitivne reakcije, ali one uglavnom traju nekoliko godina nakon vakcinacije i umjerenog su opsega (5 do 10 mm) (Frieden i sar., 2003).

Osjetljiviji i specifičniji testovi su ispitivanje oslobađanja interferona-gama na bazi imunosti (IGRAs) koji otkrivaju T ćelijske odgovore poslije stimulacije dva antigena specifična za *M. tuberculosis*, rano sekretovani antigen (engl. *Early secreted-antigen ESAT-6*) i kultivisani filtrirani protein (engl. *Cultured filtered protein CFP-10*) (Pai i sar., 2004). IGRA testovi su odlične specifičnosti i senzitivnosti naročito u imunosuprimiranoj populaciji te se neizostavno preporučuju u detekciji LTBI. Danas su u upotrebi nove verzije komercijalnih testova – QuantiFERONTB-Gold-In-Tube koji koristi ESAT-6 i CFP-10 i TB7.7-peptide kao antigene i T-Spot-TB koji takođe koristi peptide ESAT-6 i CFP-10 umjesto cijelih proteina kao antigena.

Iako IGRA ne mogu razlikovati LTBI od aktivne bolesti kod imunokompetentnih odraslih osoba, u imunosuprimiranim uslovima i kod djece mogu da pomognu u dijagnostici aktivne bolesti kao dodatno dijagnostičko sredstvo

(Ahmad, 2010). Primjena IGRA testova u identifikaciji osoba s LTBI i njihovo liječenje znatno je pomoglo u smanjenju incidencije tuberkuloze u bogatim, razvijenim zemljama (Ahmad, 2010). Neke druge zemlje s niskim i intermedijarnim opterećenjem tuberkulozom koje imaju velike iseljeničke populacije iz zemalja visoke incidencije, razvijaju slične strategije za kontrolu tuberkuloze (Ahmad, 2010). Kompjuterska tomografija može se pokazati kao obećavajući komplementarni metod radiografiji grudnog koša u razlikovanju latentne tuberkulozne infekcije od aktivne bolesti (Getahun i sar., 2015; Piccazzo i sar., 2014).

Iako trenutno nisu identifikovani standardni imunodijagnostički biomarkeri za mjerenje latentne tuberkulozne infekcije, sve je veće interesovanje u polju hemokina, faktora tumorske nekroze, interleukina, faktora rasta i solubilnih receptora koji mogu poboljšati dijagnostički kapacitet (Chegou i sar., 2014).

Osobe koje treba testirati na LTBI su osobe s povećanim rizikom od nove tuberkulozne infekcije (bliski i povremeni kontakti s pacijentima s aktivnom plućnom tuberkulozom, zdravstveni radnici i drugi zaposleni koji su po prirodi posla u povećanom riziku od ekspozicije pacijentima s neliječenom aktivnom tuberkulozom). Takođe pacijenti s povećanim rizikom od reaktivacije (HIV-pozitivni, druga imunokompromitovana stanja – transplantacije, hemoterapije, maligne bolesti, terminalna renalna insuficijencija, bolesnici na terapiji TNF-alfa inhibitorima, ranije liječeni od tuberkuloze), osobe s umjerenim rizikom (korisnici sistemskih glukokortikoida i oboljeli od diabetes mellitusa) i blago povišenim rizikom (pothranjeni, pušači, oni s abnormalnim radiografijama grudnog koša sa pojedinačnim granulomima) predstavljaju predložene kategorije za testiranje na LTBI.

### **1.6.2. Liječenje latentne tuberkulozne infekcije (LTBI)**

Cilj liječenja latentne tuberkulozne infekcije je sprečavanje progresije u aktivnu kliničku bolest. Svakodnevna primjena izoniazida od 6 do 12 mjeseci glavni je vid liječenja s efikasnošću od 60 do 90 % (Horsburgh i sar., 2011 ; Akolo i sar., 2010). Preporučeni režimi liječenja, zasnovani na dokazima, prikazani su u tabeli 3

(WHO, 2015). Procjena efikasnosti i bezbjednosti preporučenih režima razmatrana je u kontekstu pojave oboljelih slučajeva tuberkuloze nakon tretmana u odnosu na placebo, hepatotoksičnosti različitih profila režima liječenja i poređenja različitih režima u odnosu na referentni šestomjesečni režim sa izoniazidom. Uopšteno, poređenja nisu pokazala superiornost jednog režima u odnosu na drugi.

Rezultati meta analize jedanaest studija koje su ispitivale režim s izoniazidom u HIV negativnih osoba, u poređenju sa placebom, pokazali su da je rizik od progresije u aktivnu tuberkulozu kod šestomjesečnog davanja izoniazida sličan dvanaestomjesečnom režimu (Getahun i sar., 2015). U odsustvu direktnog poređenja efikasnosti šestomjesečnog i devetomjesečnog režima izoniazida urađena je reanaliza i modeliranje eksperimenata s izoniazidom sprovedenih 1950-ih i 1960-ih godina u Americi. Na osnovu toga zaključeno je da je šestomjesečni režim ekvivalentan devetomjesečnom režimu s izoniazidom u pogledu progresije LTBI u aktivnu bolest (WHO, 2015). U HIV pozitivnih osoba u zemljama s visokom stopom transmisije tuberkuloze, Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje najmanje 36 mjeseci izoniazida (Getahun i sar., 2015). Režimi koji sadrže rifampicin i rifapentin ne preporučuju se kod HIV pozitivnih osoba na antiretroviralnoj terapiji zbog ukrštenih rekacija lijekova. Inače režimi s ta dva lijeka moraju se provoditi pod direktnim nadzorom (DOT). Visoka cijena rifapentina i odsustvo registracije u mnogim zemljama ograničavajući su faktori za njegovu primjenu. Uopšteno govoreći, kraće trajanje režima ima prednosti u odnosu na dugotrajnije režime iz perspektive i pacijenta i ljekara u pogledu izvodljivosti, prihvatljivosti i cijene lijeka.

Prema raspoloživim dokazima ne postoji opasnost od razvoja rezistencije na rifampicin i izoniazid nakon tretmana LTBI.

**Tabela 3.** Terapijski režimi u liječenju LTBI

Terapijski režim	Doze u odnosu na tjelesnu težinu	Max doza
Isoniazid dnevno 6 ili 9 mjeseci	Odrasli= 5mg/kg Djeca= 10mg/kg	300mg
Rifampicin dnevno 3–4 mjeseca	Odrasli= 10mg/kg Djeca= 10mg/kg	600mg



Terapijski režim	Doze u odnosu na tjelesnu težinu	Max doza
Izoniazid + Rifampicin 3–4 mjeseca	Izoniazid Odrasli= 5mg/kg Djeca= 10mg/kg Rifampicin Odrasli i djeca= 10mg/kg	Izoniazid= 300mg Rifampicin= 600mg
Rifapentin + Izoniazid 3 x nedjeljno 3 mjeseca (12 doza)	Odrasli i djeca Izoniazid 15 mg/kg Rifapentin (prema tt) 10-14.0 kg=300mg 14.1-25.0kg=450mg 25.1-32.0kg=600mg 32.1-49.9kg=759mg	Izoniazid=900mg Rifapentin=900mg

Nemogućnost postojećih testova da predvide kod koga će infekcija napredovati u aktivnu bolest je ograničavajući faktor za povećanje obuhvata hemiopreventivnim tretmanom latentne tuberkulozne infekcije (Matteelli i sar., 2017; WHO, 2017). Potrebno je tretirati veliki broj ljudi da bi se spriječio jedan slučaj aktivne tuberkuloze (WHO, 2017). Razvoj kraćih režima za preventivni tretman tuberkuloze za koji je potreban manji broj doza i s manje neželjenih efekata, olakšaće primjenu većih razmjera. Pored toga, neophodni su novi dijagnostički testovi s poboljšanim performansama i prediktivnim vrijednostima za ciljane pojedince koji će imati i najviše koristi od preventivnog liječenja (WHO, 2015).

### 1.6.3. Mjere kontrole infekcije

Postoje tri nivoa mjera:

- Administrativne
- Zaštitne mjere sredine
- Mjere lične zaštite

*Administrativne mjere* su najvažnije jer ostale mjere ne mogu funkcionisati bez njih. Ovim nivoom predviđene su procedure za primjenu, nadzor, procjenu i provjere postupaka za kontrolu infekcije.

*Zaštitne mjere sredine* nadovezuju se na administrativne te zajedno utiču na smanjenje infektivnih čestica u sredini gdje pored oboljelog boravi personal i drugi bolesnici. Preporučuju se, naročito, za prostorije i mjesta visokog rizika infekcije (bolesničke sobe, laboratorije, spirometrijski i bronhološki kabineti). U te mjere spadaju: maksimalna prirodna ventilacija (provjetravanje) prostorija; mehanička ventilacija (skuplja verzija); ventilacija s filtracijom i korišćenjem ultravioletnog zračenja.

*Mjere lične zaštite* obuhvataju informisanost o zaraznosti oboljelih (medicinskog i nemedicinskog personala), nošenje zaštitnih respirator maski, zaštitne obuće i odjeće od strane personala tokom rada, transporta oboljelih od TB kao i tokom dijagnostičkih postupaka (spirometrije, bronhoskopije), a naročito u mikrobiološkoj laboratoriji.

#### **1.6.4. BCG vakcinacija**

Jedina licencirana vakcina protiv tuberkuloze, Bacille Calmette-Guerin (BCG), koja je razvijena prije skoro 100 godina i dalje je u širokoj upotrebi. BCG je atenuirani soj *M. bovis*, čiji je gubitak virulencije postignut brisanjem RD-1 lokusa koji kodira devet gena uključujući dva specifična antigena, 10-kDa kultivisani filtrirani protein (CFP-10) i 6-kDa rano sekretovani antigen (ESTAT-6) koji su esencijalni faktori virulencije, a koji doprinose patogenezi *M. tuberculosis*, s obzirom na to da su ta dva soja imunološki veoma slična (Davenne i sar., 2016; Stanley i sar., 2003). Uprkos dostupnosti BCG vakcine, tuberkuloza ostaje vodeći uzrok smrti među infektivnim bolestima. Iako vakcina prevenira pojavu najtežih oblika bolesti, naročito hematogenu diseminaciju (meningitis i milijarnu tuberkulozu) u novorođenčadi i mlađe djece, ona ima varijabilnu efikasnost protiv plućne tuberkuloze, naročito u odraslih i u populacijama gdje je to najpotrebnije – u siromašnim zemljama (Fine, 1995). Ograničenja i uzroci varijabilnosti BCG još uvijek nisu u potpunosti shvaćeni, dijelom zbog nedostatka razumijevanja onoga što određuje ishod infekcije *M. tuberculosis*. Jedno od potencijalnih objašnjenja varijabilne efikasnosti BCG-a protiv tuberkuloze pluća jeste izlaganje

netuberkuloznim mikobakterijama koje mogu maskirati efekte BCG-a ili inhibirati replikaciju BCG-a što je neophodno za efikasnost (Brandt i sar., 2002).

Trenutno SZO preporučuje da se u zemljama s visokim opterećenjem tuberkulozom, jedna doza vakcine daje svim dojenčadima što je prije moguće nakon rođenja, a u zemljama s niskom stopom incidence može biti ograničena na novorođenčad i dojenčad u visokorizičnim grupama ili kod starije djece sa negativnim kožnim testom (WHO, 2017).

BCG vakcinacija u Crnoj Gori regulisana je *Pravilnikom o obaveznim imunizacijama* (MZCG, 2017) po kojem se vakcinisanjem, bez prethodnog tuberkulinskog testiranja, obuhvataju djeca u prvoj godini života. Ako se iz bilo kog razloga vakcinacija ne sprovede u utvrđenom roku, dijete će se vakcinisati u periodu od navršanih 12 mjeseci do navršanih pet godina života uz prethodno sprovedeno tuberkulinsko testiranje (PPD test).

Postoji jasna potreba za efikasnijom vakcinom koja bi naročito smanjila rizik od zaraze *M. tuberculosis* i rizik od progresije infekcije do aktivne bolesti kod odraslih. Iako je 12 novih vakcina u ispitivanju, u bližoj budućnosti se ne očekuje nova vakcina protiv tuberkuloze.

#### **1.6.5. Aktivno i pasivno otkrivanje tuberkuloze**

Rano otkrivanje i blagovremeno liječenje tuberkuloze najisplativija je mjera prevencije. Može biti aktivno i pasivno.

Aktivno otkrivanje je traženje sumnjivih i oboljelih od tuberkuloze među grupama u povećanom riziku od razvoja tuberkuloze. Rizične grupe definiše Nacionalni program kontrole tuberkuloze u sopstvenoj populaciji.

Pasivno otkrivanje, daleko češće, podrazumijeva da se osoba zbog tegoba javi ljekaru. Sumnja na tuberkulozu pluća postoji kod pacijenta koji kašlje i iskašljava duže od tri nedjelje, ima povišenu temperaturu, noćno znojenje, bol u grudima, iskašljava krv, žali se na malaksalost, slab apetit i gubitak tjelesne mase. Kod visokog stepena sumnje na tuberkulozu, obučeni i iskusni kadar važan je za smanjenje kašnjenja u postavljanju dijagnoze i blagovremenog liječenja.

Kašnjenje u dijagnostici i liječenju tuberkuloze može biti prepreka za efikasnu kontrolu bolesti (Cai i sar., 2015). Kašnjenja su značajna u pogledu prognoze bolesti i komplikacija na individualnom nivou, za transmisiju bolesti unutar zajednice, reproduktivnu stopu epidemije kao i zbog mogućnosti veće smrtnosti (Bjune , 2005; Yimer i sar., 2005). Kašnjenje može da utiče na stopu infekcije među bliskim kontaktima kao i na pojavu multirezistentne tuberkuloze (Nkosi i sar., 2013). Procijenjeno je da pacijent sa neliječenom direktno pozitivnom plućnom tuberkulozom može zaraziti u prosjeku više od 10 pacijenata godišnje i preko 20 tokom trajanja neliječene bolesti (Styblo, 1991). U izvjesnoj mjeri, direktno negativna plućna tuberkuloza takođe može igrati ulogu u širenju zaraze (Hernández-Garduño i sar., 2004). Kašnjenja u dijagnozi i liječenju tuberkuloze relativno su česta kako u zemljama niske, tako i u zemljama visoke prevalencije (Lewis i sar., 2003; Calder i sar., 2000).

Prema SZO determinantama kontrole tuberkuloze, faktori rizika za kašnjenje dijagnoze i liječenja mogu se podijeliti na tri nivoa: socioekonomski, klinički i faktori zdravstvenog sistema (Farah i sar., 2006). Mogu se kategorisati kao kašnjenja od strane pacijenta, kašnjenja od strane pružaoca usluga u zdravstvenom sistemu (dijagnostička kašnjenja) i kašnjenje tretmana. Pretpostavlja se da je kašnjenje od strane sistema zdravstvene zaštite veći problem od kašnjenja pacijenta (Rieder, 1993). Identifikovanje kada se kašnjenja javljaju i faktori koji se povezuju s različitim vrstama kašnjenja mogu pomoći programima kontrole tuberkuloze i lekarima u poboljšanju postavljanja dijagnoze i liječenja (WHO, 2010).

Ne postoji konsenzus o prihvatljivom vremenu kašnjenja od pojave simptoma do početka liječenja ni na međunarodnom niti na nacionalnom nivou. Neophodno je da zemlja shodno svojim društvenim i kulturološkim specifičnostima, kao i specifičnostima sopstvenog nacionalnog programa za borbu protiv tuberkuloze identifikuje determinante kašnjenja u cilju poboljšanja kvaliteta i efikasnosti nacionalnog programa (Sreeramareddy i sar., 2009; Storla i sar., 2008).

Brojne studije su istraživale pitanje kašnjenja dijagnoze i liječenja tuberkuloze uglavnom u zemljama visoke ili niske incidence (Cai i sar., 2015; Lewis i sar., 2003; Farah i sar., 2006). Međutim, istraživanja vezana za ovu problematiku u zemljama srednje incidence kakva je Crna Gora, prilično su ograničena. U uslovima

gdje tuberkuloza nije tako česta, teško je očekivati visok stepen svjesnosti i sumnje na tuberkulozu kako od strane pacijenata, tako i ljekara primarne zdravstvene zaštite što je prepoznato kao slaba karika u programu.

Informacije o kašnjenju u dijagnostici i liječenju tuberkuloze kao i faktori udruženi s kašnjenjem nisu poznati u Crnoj Gori. Stoga je ovo istraživanje prvenstveno usmjereno na one faktore i pojave na koje bi se moglo uticati odgovarajućim javno-zdravstvenim mjerama i tako doprinijeti daljem jačanju zdravstvenog sistema u kontroli te bolesti i njenoj eliminaciji kao javno-zdravstvenog problema.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Procjenjivanje prevalencije kašnjenja u dijagnozi i početku liječenja bolesnika s tuberkulozom u Crnoj Gori;
2. Identifikacija prediktora kašnjenja u dijagnozi i liječenju oboljelih od tuberkuloze.

### **3. METOD**

#### **3.1. Dizajn studije i učesnici**

Ovo je istraživanje izvedeno primjenom studije presjeka. Istraživanjem su obuhvaćeni svi pacijenti liječeni od tuberkuloze u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti u Brezoviku, Nikšić, od 1. januara 2015. godine do 30. juna 2016. godine. Ta je bolnica referentna ustanova za liječenje tuberkuloze u Crnoj Gori. Kriterijumi uključivanja u studiju bili su sljedeći: dijagnoza tuberkuloze na osnovu kliničkih, patohistoloških i mikrobioloških nalaza, stariji od 15 godina kao i pisana saglasnost ispitanika za učešće u istraživanju. Za mlade od 18 godina saglasnost je dobijena od roditelja. Osobe koje zbog lošeg zdravstvenog stanja ili teških psihijatrijskih poremećaja nisu mogle da odgovaraju na pitanja, isključene su iz studije.

Istraživanjem je obuhvaćeno 130 bolesnika s tuberkulozom, liječenih hospitalno u inicijalnoj fazi liječenja. Kriterijumi za dijagnozu bili su bakteriološka potvrda bolesti u 97 (75 %) slučajeva, patohistološki 15 (11 %) i na osnovu radiograma, kliničkih znakova i simptoma koji upućuju na tuberkulozu 18 (14 %) uz prethodno isključivanje drugog oboljenja dopunskim dijagnostičkim postupcima.

#### **3.2. Instrumenti mjerenja**

U cilju prikupljanja podataka korišćen je upitnik dizajniran na osnovu sličnih istraživanja sprovedenih u drugim zemljama. Upitnik sadrži 53 pitanja u okviru kojih se izdvajaju četiri cjeline.

Prvi dio sadrži demografske podatke ispitanika (uzrast, pol, mjesto boravka, bračni status), podatke o socijalno ekonomskom statusu (nivo obrazovanja, zanimanje, mjesečna primanja), uslove stanovanja, broj članova porodice i njihov uzrast i podatke o kontaktu s TB pacijentima.

U drugom dijelu su pitanja o poznavanju TB koja se odnose na etiologiju tuberkuloze, transmisiju, simptome, najčešće zahvaćenom organu, liječenju i prevenciji. Stepenn znanja izračunat je na osnovu srednjeg broja tačnih odgovora

(skor ispod mediane = nizak nivo znanja, skor iznad mediane = visok nivo znanja). Svaki tačan odgovor vrednovan je jednim poenom.

U trećem dijelu su stavovi oboljelih prema tuberkulozi. Oni uključuju: rizične grupe i stanja za tuberkulozu, osjećaj stida zbog bolesti, skrivanje dijagnoze od drugih, ponašanje porodice i prijatelja, posljedice po porodicu, volonterski rad u zajednici radi podjele sopstvenog iskustva s drugima. Nivo stavova izračunat je na osnovu mediane (skor ispod mediane = pozitivniji stavovi, skor iznad mediane = negativniji stavovi). Svaki odgovor vrednovan je jednim poenom. Suma svakog odgovora po stavu predstavljala je skor stavova.

Četvrti dio upitnika odnosi se na pitanja koja su u vezi s izgubljenim vremenom od pojave simptoma do početka liječenja od strane bolesnika, izgubljenim vremenom na različitim nivoima zdravstvenog sistema (izabrani doktori, pneumoftiziološka služba) kao i ukupno izgubljeno vrijeme. Ostali podaci se odnose na bakteriološku dijagnozu bolesti, intenzitet zaraznosti u vrijeme postavljanja dijagnoze, broj pregledanih i oboljelih osoba iz kontakata i broj osoba iz kontakata na hemiopreveniraju.

Pacijenti su anketirani po završetku inicijalne faze liječenja prije otpusta da bi se eliminisala mogućnost međusobne razmjene informacija. Po kompletiranju upitnika za svaki netačan odgovor iz dijela informisanosti o bolesti pacijenti su dobili objašnjenje od strane anketara, kao i edukativni materijal uz popunjavanje izlaznog upitnika sa sličnim pitanjima o provjeri nivoa znanja o tuberkulozi (koji nije korišćen za ovo istraživanje).

Podaci koji se odnose na dijagnostiku i početak liječenja preuzeti su iz medicinske dokumentacije (izvještaj mikrobiološke i patohistološke službe i karton liječenja tuberkuloze).

### **3.3. Definicije kašnjenja**

Izgubljeno vrijeme pacijenta definiše se kao broj dana od pojave simptoma do prve posjete ljekaru. U slučaju polimorfnih tegoba računao se broj dana simptoma koji duže traje.



Izgubljeno vrijeme u zdravstvenom sistemu definiše se kao broj dana od prvog pregleda ljekara (izabranog doktora) do početka liječenja tuberkuloze. Datum postavljanja dijagnoze rijetko kada nije bio i dan početka terapije te je stoga posljednji posmatrani dan bio početak terapije.

Odlaganje specijalističkog pregleda je vrijeme proteklo od prvog pregleda do pregleda ljekara specijaliste pulmologa.

Ukupno izgubljeno vrijeme definiše se kao broj dana od pojave prvih simptoma bolesti do početka liječenja.

U nedostatku standardnih definicija period koji prelazi medianu kašnjenja je uzet kao dugo kašnjenje dok je za ekstremno kašnjenje kao prelomna tačka uzet 75. percentil.

### **3.4. Statistička obrada podataka**

U analizi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike (prosječna vrijednost, medijana, procentualna učestalost) i analitičke metode ( $\chi^2$  test i Mann Whitneyov test). Takođe je rađena univarijantna i multipla logistička regresiona analiza. Varijable koje su bile značajne na nivou  $p < 0,1$  ušle su u model multiple logističke regresione analize. Multiplom logističkom regresionom analizom izdvojeni su faktori koji su nezavisno povezani s kašnjenjem u dijagnozi tuberkuloze, kako od strane pacijenta i zdravstvenog sistema tako i faktori povezani s ukupnim kašnjenjem.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Deskriptivne karakteristike ispitanika

Demografske i socioekonomske karakteristike ispitanika prikazane su u tabeli 4. Od ukupnog broja ispitanika uključenih u istraživanje (njih 130), muškaraca je bilo skoro dva puta više nego žena (1,8 : 1).

Uzrast ispitanika u vrijeme postavljanja dijagnoze kretao se u intervalu od 16 do 85 godina, prosječne starosti 45 godina, medijana 47.

U odnosu na mjesto boravka najveći postotak ispitanika živi u gradu (76,9 %), u vlastitoj kući ili stanu (81,5 %). Tri ispitanika (2,3 %) žive u izbjegličkom kampu, a ostali u iznajmljenom stambenom prostoru. Među ispitanicima nije bilo slučajeva iz kolektivnog smještaja (studentski/đački domovi, domovi za stara lica, vaspitno-popravni domovi, zatvori), niti beskućnika. Ispitanici žive u prosjeku u tročlanoj porodici, a broj članova domaćinstva kreće se u intervalu od 1 do 10 članova. Deset ispitanika su samci.

U odnosu na bračni status, polovina ispitanika (50%) je u braku dok je jedna trećina u kategoriji neoženjenih/neudatih (33,8).

Najveći postotak ispitanika je sa srednjim obrazovanjem (60,8 %), a jedna trećina (33,1 %) ih je nezaposlenih. Lična mjesečna primanja jedne trećine ispitanika su ispod minimalne zarade koja iznosi 172 €, a bez stalnih primanja je 9,2 % ispitanika.

U kontaktu s oboljelim od tuberkuloze bilo je 33,1 % ispitanika. Najčešće je to familijarni kontakt u istom domaćinstvu (19,2 %) ili u široj porodici (9,2 %), rjeđe drugi sporadični kontakti (3,1 %) ili na radnom mjestu, u školi, fakultetu (1,5 %).

**Tabela 4.** Demografske i socioekonomske karakteristike ispitanika

<b>Varijable</b>	<b>Broj (%)</b>
<b>Pol</b>	Total 130
Muški	83 (63,8)
Ženski	47 (36,2)
<b>Uzrast (godine)</b>	
Mediana (min–max)	47,5 (16–85)
Srednja vrijednost+SD	45,1 ±1,3
<b>Mjesto boravka</b>	Total 130
Selo	30 (23,1)
Grad	100 (76,9)
<b>Uslovi stanovanja</b>	Total 130
Svoja kuća/stan	106 (81,5)
Podstanar	21 (16,2)
Izbjeglica	3 (2,3)
<b>Broj članova porodice</b>	Total 130
0	10 (7,7)
1	15 (11,5)
2	29 (22,3)
3	30 (23,1)
4	22 (16,9)
5	13 (10,0)
6	7 (5,4)
7	2 (1,5)
10	2 (1,5)
< 3djece	74 (56,9)
≥ 3djece	46 (35,4)
Mediana( min-max)	3,0 (0-10)
Srednja vrijednost+SD	3,0 ± 0,1
<b>Bračni status</b>	Total 130
Oženjen/udata	65 (50,0)
Ne oženjen/ne udata	44 (33,8)
Razveden/a	10 (7,7)
Udovac/a	8 (6,2)
Nevjenčan brak	3 (2,3)
<b>Nivo obrazovanja</b>	Total 130
Nije školovan	9 (6,9)
Osnovna škola	21 (16,2)
Srednja škola	79 (60,8)
Više i visoko obrazovanje	21 (16,2)

<b>Varijable</b>	<b>Broj (%)</b>
<b>Zanimanje</b>	Total 130
Zaposlen(radnik+ostali)	47 (36,2)
Radnik	35 (26,9)
Ostali(sluzbenik,strucnjak,ostalo)	12 (9,3)
Nezaposlen	43 (33,1)
Domaćica	10 (7,7)
Đak/student	11 (8,5)
Penzioner	19 (14,6)
<b>Lično mjesečno primanje</b>	Total 130
Prosječna zarada (518 €)	18 (13,8)
Iznad prosječne	12 (9,2)
< od prosječne > od minimalne	30 (23,1)
Minimalna zarada (172 €)	14 (10,8)
< od minimalne zarade	44 (33,8)
Bez stalnih primanja	12 (9,2)
<b>Kontakt sa TB pacijentom</b>	Total 130
Da	43 (33,1)
Ne	87 (66,9)
<b>Mjesto kontakta</b>	Total 43
U istom domaćinstvu	25 (19,2)
U porodici	12 (9,2)
Na poslu/fakultetu/školi	2 (1,5)
Drugi kontakti	4 (3,1)

Najčešći simptomi zbog kojih su se pacijenti javljali ljekaru su kašalj (69,2 %), gubitak tjelesne mase (52,3 %), gubitak apetita (50,0 %), povišena temperatura (46,9 %) i noćno znojenje (42,3 %) (tabela 5). Sedamdeset pet posto pacijenata imalo je više od jednog simptoma, u prosjeku tri (tabela 5).

Bakteriološku potvrdu bolesti je imalo 97 (75 %) ispitanika, direktnom mikroskopijom i kulturom 76 (58,5 %), a samo kulturom 21(16 %). U 25 % bakteriološki negativnih slučajeva kod 15 (11,5 %) ispitanika bolest je potvrđena patohistološki, a u 18 (13,9 %) slučajeva dijagnoza je postavljena na osnovu radioloških i kliničkih znakova koji upućuju na tuberkulozu (tabela 5). Stepenu pozitivnosti preparata direktno je proporcionalan stepenu zaraznosti pacijenata. Samo mali postotak pacijenata (5,4 %) u vrijeme postavljanja dijagnoze imali su nizak stepen zaraznosti (1–9 ARB), dok je 18,5 % ispitanika bilo visoko zarazno (2+;

3+). Nešto veći postotak ispitanika (40,0 % vs. 34,6 %) je manjeg stepena zaraznosti kulturom (<20k; 1+ vs. 2+; 3+). Konverziju sputuma nakon dva mjeseca liječenja imao je najveći broj ispitanika, direktnom mikroskopijom 72 (94,7 %) i kulturom 80 (82,4 %) što ide u prilog uspješnosti liječenja. Kavernu na radiogramu, kao znak odmakle bolesti u vrijeme dijagnoze imalo je 77 (59,2 %) ispitanika (tabela 5).

**Tabela 5.** Karakteristike ispitanika u odnosu na zdravstveno stanje

<b>Varijable</b>	<b>N(%)</b>
<b>Učestalost TB simptoma</b>	
Kašalj	90 (69,2)
Noćno znojenje	55 (42,3)
Gubitak apetita	65 (50,0)
Gubitak tjelesne mase	68 (52,3)
Hemoptizije	11 (8,5)
Povišena temperatura	61 (46,9)
Bol u grudima	40 (30,8)
Ostali simptomi	36 (27,7)
<b>Broj TB simptoma</b>	Total 130
≤ 1	32 (24,6)
> 1	98 (75,4)
Mediana (min–max)	3,0 (0–7)
Srednja vrijednost+SD	2,9±0,1
<b>Prvi pregled</b>	Total 130
Izabrani doktor	116 (89,2)
Ljekar u privatnoj ordinaciji	13 (10,0)
Specijalista u HS	1 (0,8)
<b>Dijagnoza</b>	Total 130
Bakteriološka	97 (75,0)
Histološka	15 (11,0)
Klinička	18 (14,0)
<b>Mikroskopski(M)/Kultura(K) nalaz iskašljaja</b>	Total 130
M+/K+	76 (58,5)
M-/K+	21 (16,2)
M- /K-	33 (25,3)

<b>Varijable</b>	<b>N(%)</b>
<b>Stepen zaraznosti na osnovu direktne mikroskopije</b>	Total 130
Nema ARB	54 (41,5)
1-9ARB na 100 vidnih polja	7 (5,4)
1+ (10-99 ARB na 100 polja)	45 (34,6)
2+(1-10ARB po polju u 50 polja)	13 (10,0)
3+(više od 10 ARB po polju na 20 polja)	11 (8,5)
<b>Stepen zaraznosti na osnovu kulture</b>	Total 130
Nema porasta	33 (25,4)
<20kolonija	19 (14,6)
1+(20-100kolonija)	33 (25,4)
2+(100-200kolonija)	31 (23,8)
3+(200-500kolonija)	14 (10,8)
<b>Konverzija sputuma direktnom mikroskopijom</b> (u mjesecima)	Total 76
2	72 (94,7)
3	4 (5,3)
<b>Konverzija sputuma kulturom</b> (u mjesecima)	Total 97
2	80 (82,4)
3	15 (15,5)
4	2 (2,1)
<b>Kaverna na radiogramu pluća</b>	Total130
Da	77 (59,2)
Ne	53 (40,8)
<b>Komorbiditet</b>	Total 130
Da	41 (31,5)
Ne	89 (68,5)
<b>Prethodna hospitalizacija</b>	Total 130
Da	39 (30,0)
Ne	91 (70,0)

Ispitanici su se najranije javljali lekaru zbog hemoptizija (mediana 2 dana) i netuberkuloznih simptoma i/ili drugih razloga (mediana 7 dana). Zbog povišene temperature i bola u grudima javljali su se nešto kasnije (mediana 15 dana). Najduže

odlaganje imaju oni s gubitkom tjelesne mase (mediana 30 dana), gubitkom apetita, kašljem i noćnim znojenjem (mediane 28 dana). Od netuberkuloznih simptoma najčešće je bilo prisutno gušenje 19 (14,6%) (tabela 6).

**Tabela 6.** Učestalost simptoma i mediana trajanja TB simptoma

<b>TB simptomi</b>	<b>N(%)</b>	<b>Mediana (dani)</b>
Kašalj	90 (69,2)	28
Gubitak tjelesne mase	68 (52,3)	30
Gubitak apetita	65 (50,0)	28
Temperatura	61 (46,9)	15
Noćno znojenje	55 (42,3)	28
Bol u grudima	40 (30,8)	15
Hemoptizije	11 (8,5)	2
<b>Ostali simptomi:</b>	<b>36 (27,7)</b>	<b>7</b>
Gušenje	19 (14,6)	
Malaksalost	7 (5,4)	
Pregled iz kontakta	3 (2,3)	
Povišen krvni pritisak	2 (1,5)	
Neregulisana glikemija	1 (0,8)	
Savjet ljekara	1 (0,8)	
Sistematski pregled	1 (0,8)	
Potkožna izraslina	1 (0,8)	
Uvećanje žlijezda na vratu	1 (0,8)	

Skoro jedna trećina ispitanika, njih 39 (30 %) bila je prethodno hospitalizovana zbog navedenih simptoma u klinikama Kliničkog centra 9 (6,9 %) i opštim bolnicama 19 (14,6 %). Ispitanici su najčešće upućivani u Kliniku za interne bolesti 4 (3,1 %) i Centar za grudnu hirurgiju 3 (2,3 %) ili na odjeljenja za interne bolesti u opštim bolnicama 12 (9,2 %), a manji broj na odjeljenja za infektivne bolesti 4 (3,1 %) (tabela 7). Broj dana hospitalizacije kretao se u intervalu od 1–99 dana, u prosjeku 15 dana, mediana 10.

**Tabela 7.** Prethodna hospitalizacija zbog TB simptoma

<b>Ustanova</b>	<b>TB bolesnik N(%)</b>
KCCG:	9 (6,9)
Klinika za interne bolesti – pulmologija	4 (3,1)
Centar za grudnu hirurgiju	3 (2,3)
Klinika za infektivne bolesti	1 (0,8)
Centar za ORL	1 (0,8)
Opšte bolnice:	19 (14,6)
Odjeljenje za interne bolesti	12 (9,2)
Odjeljenje za infektivne bolesti	4 (3,1)
Odjeljenje opšte hirurgije	2 (1,5)
Odjeljenje za bolesti djece	1 (0,8)
SB „Brezovik“ – dijagnostičko odjeljenje	9 (6,9)
Dom zdravlja – stacionar	1 (0,8)
Privatna bolnica – odjeljenje za interne bolesti	1 (0,8)
<b>Total</b>	<b>39 (30,0)</b>
<b>Broj dana hospitalizacije</b>	
Mediana (min–max)	10 (1–99)
Srednja vrijednost+SD	15±2,8

Jedna trećina ispitanika navela je pridružena oboljenja (tabela 8), najčešće diabetes 12 (9,2 %) i povišen krvni pritisak 11 (8,5 %), zatim bronhitis 9 (6,9 %), a ranije dijagnostikovano maligno oboljenje su imala 2 pacijenta (1,5 %) (tabela 8).



**Tabela 8.** Pridružene bolesti kod TB bolesnika

<b>Vrsta oboljenja</b>	<b>TB bolesnik N(%)</b>
Diabetes	12 (9,2)
Hipertenzija	11 (8,5)
Bronhitis	9 (6,9)
Psihosa	3 (2,3)
Maligne bolesti	2 (1,5)
Osteoporosa	2 (1,5)
Celiacia	1 (0,8)
Pankreatitis	1 (0,8)
<b>Total</b>	<b>41 (31,5)</b>

U okviru preventivnih aktivnosti analiziran je obuhvat pregledanih kontakata s oboljelim od tuberkuloze, broj oboljelih osoba iz kontakta i hemioprevencija osoba u povećanom riziku od razvoja aktivne bolesti nakon potvrđene infekcije *M. tuberculosis*. Kod 120 ispitanika (92,3 %) u prosjeku su pregledana 2 člana porodice što čini obuhvat od 72,3 %. Broj pregledanih članova domaćinstva kretao se u intervalu od 0 do 10. Uzrast pregledanih članova kretao se u intervalu 0–87 godina s medianom 44 godine. Djece uzrasta do 5 godina, među članovima porodice direktno pozitivnog ispitanika bilo je 20. Kod 7 (5,4%) ispitanika po jedan član porodice iz kontakta s oboljelim razvio je aktivnu bolest, a kod 2 (1,5 %) ispitanika po dva člana porodice dobila su aktivnu tuberkulozu iz kontakta s indeksnim slučajem, što je ukupno 11 oboljelih ili 2,8 % od ukupnog broja kontakata. Od 20 djece uzrasta do 5 godina iz porodičnog kontakta s direktno pozitivnom tuberkulozom samo 7 (35 %) primilo je hemioprevenciju (tabela 9).

**Tabela 9.** Preventivne aktivnosti

<b>Varijable</b>	<b>N(%)</b>
<b>Pregledani članovi domaćinstva</b>	Total 130
Broj ispitanika sa pregledanim članovima domaćinstva	120 (92,3)
Mediana (min-max)	2 (0-10)
Srednja vrijednost+SD	2,3± 0,1
<b>Pregledani članovi domaćinstva(u procentima)</b>	Total 130
Procenat ispitanika sa pregledanim članovima domaćinstva	120 (92,3)
Mediana (min-max)	100 (0-100)
Srednja vrijednost+SD	72,3 (± 42,6)
<b>Uzrast pregledanih članova domaćinstva</b>	120(92,3)
Mediana (min-max)	44 (0-87)
Srednja vrijednost+SD	42,1 (± 2,2)
<b>Djeca uzrasta ≤5 godina u domaćinstvu sa bakteriološki pozitivnom TB</b>	Total 96
DM pozitivni	76 (58,5)
Broj djece≤5 godina	20 (15,4)
<b>Broj oboljelih iz kontakta</b>	Total 130
0	121 (93,1)
1	7 (5,4)
2	2 (1,5)
<b>Broj djece iz kontakta ≤ 5 godina na hemioprevenciji</b>	Total 130
0	124 (95,4)
1	5 (3,8)
2	1 (0,8)

U istraživanju je analizirano koliko ispitanici znaju o uzročniku tuberkuloze, načinu prenošenja, simptomima, najčešćoj lokalizaciji bolesti, liječenju i faktorima rizika kao i kakva je percepcija ispitanika prema ovoj bolesti.

Ispitanici su pokazali zadovoljavajući nivo znanja o tuberkulozi. Postotak tačnih odgovora prikazan je u tabeli 10. Mediana skora znanja o tuberkulozi za 20

pitanja iznosila je 17, rang 10–20. Visok stepen znanja (> 17 korektnih odgovora) pokazala je skoro polovina ispitanika 63 (48,5%).

**Tabela 10.** Provjera znanja o tuberkulozi

<b>Izjava o tuberkulozi</b>	<b>Tačni odgovori N (%)</b>
Tuberkuloza je zarazna bolest	124 (95,4)
Uzročnik tuberkuloze je bakterija	118 (90,8)
Tuberkuloza se može prenijeti kašljanjem	127 (97,7)
Tuberkuloza se može prenijeti hranom	58 (44,6)
Tuberkuloza se može prenijeti dodirrom	28 (21,5)
Simptom tuberkuloze je kašalj duži od dvije nedelje	115 (88,5)
Simptom tuberkuloze je noćno znojenje	112 (86,2)
Simptom tuberkuloze je gubitak tjelesne mase	114 (87,7)
Simptom tuberkuloze je gubitak apetita	116 (89,2)
Simptom tuberkuloze je iskašljavanje krvi	107 (82,3)
Simptom tuberkuloze je povišena temperatura	120 (92,3)
Simptom tuberkuloze je bol u grudima	95 (73,1)
Tuberkuloza je izlečiva bolest	122 (93,8)
Pluća su najčešće zahvaćena tuberkulozom	125 (96,2)
Vrijeme potrebno da se izliječi plućna tuberkuloza	112 (86,2)
Ako se ne liječi, tuberkuloza može biti smrtonosna	128 (98,5)
Liječenje se provodi kako je propisao ljekar	126 (96,9)
Ljekovi za tuberkulozu su besplatni	110 (84,6)
Osobe sa tuberkulozom moraju biti liječene u odgovarajućoj instituciji	109 (83,8)
Članovi porodice oboljelog moraju biti ispitani na Tuberkulozu	126 (96,9)
<b>Skor znanja o tuberkulozi</b>	
Mediana (min-max)	17 (10-20)
Srednja vrijednost+SD	16,9±0,2
Nizak stepen ≤ 17	67 (51,5)
Visok stepen >17	63 (48,5)

Stavovi oboljelih prema tuberkulozi uključuju: rizične grupe i stanja za tuberkulozu, prisustvo osjećaja stida zbog bolesti, skrivanje dijagnoze od drugih, ponašanje porodice i prijatelja, posljedice po porodicu, volonterski rad u zajednici

radi podjele sopstvenog iskustva s drugima. Većina ispitanika 120 (92,3 %) saglasna je da je oslabljen imunitet u osnovi dobijanja tuberkuloze. Iako 115 (88,5 %) ispitanika nije saglasno da se tuberkuloze treba stidjeti i većina njih, 102 (78,5 %), nije skrivala bolest od najbližih iz okruženja, ipak većina 98 (75,4 %) smatra da njihova bolest može imati loše posljedice po njihovu porodicu u smislu izbjegavanja kontakta i komunikacije. Značajan broj ispitanika, 105 (80,8 %) bi svoja iskustva podijelila s drugima u cilju podrške i savjeta (tabela 11).

**Tabela 11.** Stavovi o tuberkulozi

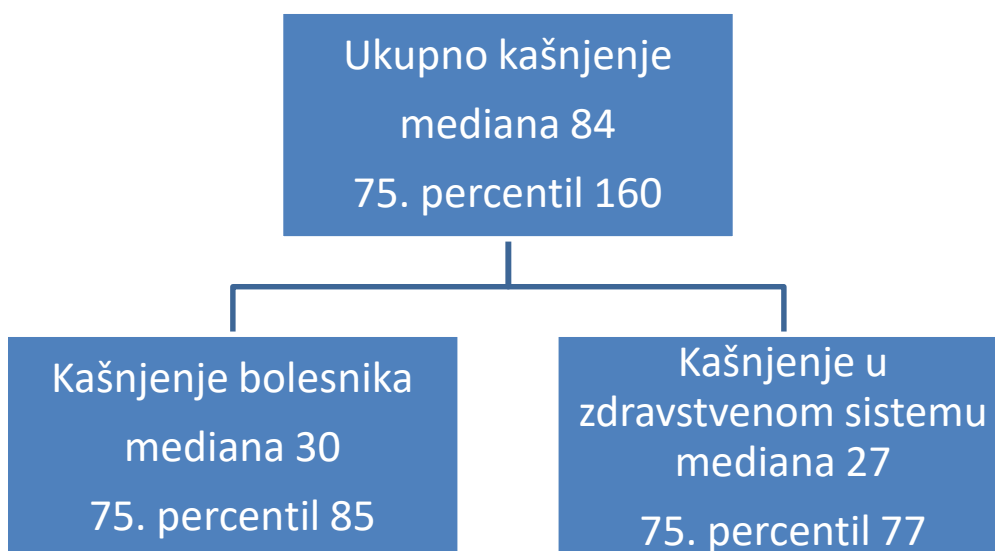
<b>Stavovi o tuberkulozi</b>	<b>Saglasan sa stavom N(%)</b>	<b>Nije saglasan sa stavom N(%)</b>
Tuberkuloza se najčešće javlja kod siromašnih	63 (48,5)	67 (51,5)
Tuberkuloza se najčešće javlja kod bogatih	18 (13,8)	112 (86,2)
Tuberkuloza se najčešće javlja kod osoba sa oslabljenim imunitetom	120 (92,3)	10 (7,7)
Tuberkuloza se najčešće javlja kod djece	26 (20,0)	104 (80,0)
Tuberkuloza se najčešće javlja kod starijih	48 (36,9)	82 (63,1)
Tuberkuloza je bolest koje se treba stidjeti	15 (11,5)	115 (88,5)
Porodica je promijenila ponašanje prema vama kada su saznali da bolujete od TB	11 (8,5)	119 (91,5)
Rekli ste prijateljima i komšijama da bolujete od TB	102 (78,5)	28 (21,5)
Prijatelji su promijenili ponašanje prema vama	11 (10,8)	91 (89,2)
Svoja iskustva bi podijelili sa drugima učešćem u nekoj volonterskoj grupi	105 (80,8)	25 (19,2)
Ako osoba ima TB to može imati loše posljedice po njenu porodicu	98 (75,4)	32 (24,6)
<b>Skor stavova o tuberkulozi</b>		
Mediana (min-max)	6 (1,7)	
Srednja vrijednost+SD	5,2±0,1	
Nizak stepen ≤ 5	55 (42,3)	
Visok stepen >5	75 (57,7)	

## 4.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze

U istraživanju kašnjenja uključeno je 130 bolesnika hospitalno liječenih u inicijalnoj fazi liječenja u referentnoj ustanovi za plućne bolesti u Crnoj Gori.

Mediane i 75. percentili ukupnog kašnjenja, kašnjenja bolesnika i kašnjenja u zdravstvenom sistemu prikazani su na grafikonu 2.

**Grafikon 2.** Dugo i ekstremno kašnjenje bolesnika, kašnjenje u zdravstvenom sistemu i ukupno kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze



### 4.2.1. Kašnjenje pacijenta

U istraživanju je učestvovalo 83 (64 %) muškaraca i 47 (36 %) žena. Mediana kašnjenja od pojave simptoma koji je najduže trajao do prvog pregleda ljekara je 30 dana (rang 0–1095) a 75. percentil 85 dana.

U odnosu na demografske i socioekonomske karakteristike ispitanika nije bilo statistički značajne razlike u pogledu dugog i ekstremnog kašnjenja pacijenata (tabela 12).

**Tabela 12.** Dugo i ekstremno kašnjenje pacijenta u odnosu na demografske i socioekonomske karakteristike

Varijable	Dugo kašnjenje pacijenta (mediana 30 dana)			Ekstremno kašnjenje pacijenta (mediana 85 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Pol</b>						
Muški	44(53,0)	39(47,0)	0,800	64(77,1)	19(22,9)	0,544
Ženski	26(55,3)	21(44,7)		34(72,3)	13(27,7)	
<b>Uzrast</b>						
≤ 47	34(52,3)	31(47,7)	0,725	51(78,5)	14(21,5)	0,415
> 47	36(55,4)	29(44,6)		47(72,3)	18(27,7)	
<b>Mjesto stanovanja</b>						
Selo	16(53,3)	14(46,7)	0,949	21(70,0)	9(30,0)	0,435
Grad	54(54,0)	46(46,0)		77(77,0)	23(23,0)	
<b>Uslovi stanovanja**</b>						
Svoja kuća/stan	58(54,7)	48(45,3)	0,844	79(74,5)	27(25,5)	0,873
Podstanar/izbjeglica	11(52,4)	10(47,6)		16(76,2)	5(23,8)	
<b>Obrazovanje**</b>						
Osnovno i srednje	60(55,0)	49(45,0)	0,532	83(76,1)	26(23,9)	0,646
Više i visoko	10(47,6)	11(52,4)		15(71,4)	6(28,6)	
<b>Bračno stanje**</b>						
U braku	40(58,8)	28(41,2)	0,233	47(69,1)	21(30,9)	0,082
Nije u braku	30(48,4)	32(51,6)		51(82,3)	11(17,7)	
<b>Zanimanje**</b>						
Nezaposlen	42(50,6)	41(49,4)	0,324	34(79,1)	9(20,9)	0,493
Zaposlen	28(59,6)	19(40,4)		64(73,6)	23(26,4)	
<b>Lično mjesečno primanje**</b>						
Prosjek i >prosjeaka	15(50,0)	15(50,0)	0,630	20(66,7)	10(33,3)	0,206
< prosjeaka	55(55,0)	45(45,0)		78(78,0)	22(22,0)	
<b>Kontakt sa TB pacijentom</b>						
Da	24(55,8)	19(44,2)	0,752	36(83,7)	7(16,3)	0,121
Ne	46(52,9)	41(47,1)		62(71,3)	25(28,7)	
<b>Mjesto kontakta</b>						
U istom domaćinstvu	13(52,0)	12(48,0)	0,320	22(88,0)	3(12,0)	0,327
U porodici	6(50,0)	6(50,0)		9(75,0)	3(25,0)	
Na poslu/fak./školi	1(50,0)	1(50,0)		1(50,0)	1(50,0)	
Drugi kontakti	4(100)	0(0,0)		4(100,0)	0(0,0)	

p\*-prema rezultatima  $\chi^2$ testa;\*\* Varijable transformisane u dihotomne

Ispitanici su pokazali visok stepen znanja o tuberkulozi. Statistička značajnost uočena je u oblasti poznavanja pojedinih simptoma tuberkuloze. Ispitanici koji ne prepoznaju gubitak apetita i gubitak težine kao simptom tuberkuloze znatno su dugo ( $p=0,045$ ;  $p=0,053$ ) i ekstremno kasnili ( $p=0,093$ ;  $p=0,058$ ) dok su oni koji prepoznaju bol kao simptom imali znatno manje ekstremno kašnjenje ( $p=0,013$ ). Ispitanici koji su korektno odgovorili da oboljeli od tuberkuloze moraju biti liječeni u odgovarajućoj instituciji znatno duže kasne u odnosu na one koji su potvrdili da je dovoljan karantin i izolacija od porodice ( $p=0,021$ )(tabela 13).

**Tabela 13.** Dugo i ekstremno kašnjenje pacijenta u odnosu na znanje o tuberkulozi

Varijable	Dugo kašnjenje pacijenta (mediana 30 dana)			Ekstremno kašnjenje pacijenta (mediana 85 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>TB je zarazna bolest</b>						
Ne	1 (16,7)	5(83,3)	0,061	4(66,7)	2(33,3)	0,612
Da	69(55,6)	55(44,4)		94(75,8)	30(24,2)	
<b>Uzročnik TB je bakterija</b>						
Ne	6(50,0)	6(50,0)	0,779	10(83,3)	2(16,7)	0,502
Da	64(54,2)	54(45,8)		88(74,6)	30(25,4)	
<b>TB se prenosi dodirrom</b>						
Ne	54(52,9)	48(47,1)	0,693	78(76,5)	24(23,5)	0,583
Da	16(57,1)	12(42,9)		20(71,4)	8(28,6)	
<b>TB se prenosi kašljanjem</b>						
Ne	2(66,7)	1(33,3)	0,652	2(66,7)	1(33,3)	0,723
Da	68(53,5)	59(46,5)		96(75,6)	31(24,4)	
<b>TB se prenosi hranom</b>						
Ne	38(52,8)	34(47,2)	0,785	55(76,4)	17(23,6)	0,767
Da	32(55,2)	26(44,8)		43(74,1)	15(25,9)	
<b>Simptom TB je kašalj</b>						
Ne	5(33,3)	10(66,7)	0,090	9(60,0)	6(40,0)	0,141
Da	65(56,5)	50(43,5)		89(77,4)	26(22,6)	

Varijable	Dugo kašnjenje pacijenta (mediana 30 dana)			Ekstremno kašnjenje pacijenta (mediana 85 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Simptom TB je noćno znojenje</b>						
Ne	9(50,0)	9(50,0)	0,724	12(66,7)	6(33,3)	0,355
Da	61(54,5)	51(45,5)		86(76,8)	26(23,2)	
<b>Simptom TB je gubljenje težine</b>						
Ne	5(31,3)	11(68,8)	0,053	9(56,3)	7(43,8)	0,058
Da	65(57,0)	49(43,0)		89(78,1)	25(21,9)	
<b>Simptom TB je gubitak apetita</b>						
Ne	4(28,6)	10(71,4)	0,045	8(57,1)	6(42,9)	0,093
Da	66(56,9)	50(43,1)		90(77,6)	26(22,4)	
<b>Simptom TB je iskašljavanje krvi</b>						
Ne	10(43,5)	13(56,5)	0,272	16(69,6)	7(30,4)	0,475
Da	60(56,1)	47(43,9)		82(76,6)	25(23,4)	
<b>Simptom TB je povišena temperatura</b>						
Ne	5(55,6)	4(44,4)	0,936	7(77,8)	2(22,2)	0,895
Da	65(54,2)	55(45,8)		91(75,8)	29(24,2)	
<b>Simptom TB je bol u grudima</b>						
Ne	16(45,7)	19(54,3)	0,259	21(60,0)	14(40,0)	0,013
Da	54(56,8)	41(43,2)		77(81,1)	18(18,9)	
<b>TB je izlečiva bolest</b>						
Ne	3(37,5)	5(62,5)	0,338	5(62,5)	3(37,5)	0,382
Da	67(54,9)	55(45,1)		93(76,2)	29(23,8)	
<b>Pluća su najčešće zahvaćena TB</b>						
Ne	4(80,0)	1(20,0)	0,232	4(80,0)	1(20,0)	0,807
Da	66(52,8)	59(47,2)		94(75,2)	31(24,8)	
<b>Vrijeme potrebno da se izliječi TB</b>						
1mjesec	1(100,0)	0(0,0)	0,649	1(100,0)	0(0,0)	0,841
2mjeseca	9(52,9)	8(47,1)		13(76,5)	4(23,5)	
6mjeseci najmanje	60(53,6)	52(46,4)		84(75,0)	28(25,0)	



Varijable	Dugo kašnjenje pacijenta (mediana 30 dana)			Ekstremno kašnjenje pacijenta (mediana 85 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Ako se ne liječi TB može biti smrtonosna</b>						
Ne	0(0,0)	1(100,0)	0,278	1(100,0)	0(0,0)	0,566
Da	70(54,3)	59(45,7)		97(75,2)	32(24,8)	
<b>Režim liječenja**</b>						
Netačno(2.;3.dan)	2(50,0)	2(50,0)	0,875	4(100,0)	0(0,0)	0,246
Tačno(kako je propisano)	68(54,0)	58(46,0)		94(74,6)	32(25,4)	
<b>Ljekovi za liječenje TB</b>						
Plaćaju se	9(45,0)	11(55,0)	0,388	15(75,0)	5(25,0)	0,965
Besplatni su	61(55,5)	49(44,5)		83(75,5)	27(24,5)	
<b>Osobe sa TB moraju biti**:</b>						
Netačno(u karantinu,izolovane od porodice)	15(71,4)	6(28,6)	0,021	17(81,0)	4(19,0)	0,518
Tačno(liječene u instituciji)	55(50,5)	54(49,5)		81(74,3)	28(25,7)	
<b>Članovi porodice oboljelog moraju biti ispitani na TB</b>						
Ne	1(25,0)	3(75,0)	0,240	3(75,0)	1(25,0)	0,986
Da	69(54,8)	57(45,2)		95(75,4)	31(24,6)	
<b>Skor znanja</b>						
Nizak stepen ≤ 17	35(52,2)	32(47,8)	0,705	50(74,6)	17(25,4)	0,836
Visok stepen > 17	35(55,6)	28(44,4)		48(76,2)	15(23,8)	

p\*-prema rezultatima  $\chi^2$ testa; varijable transformisane u dihotomne

U pogledu stavova o tuberkulozi, ispitanici čija je porodica promijenila ponašanje prema oboljelom pri saznanju da boluje od tuberkuloze su statistički znatno više ekstremno kasnili ( $p=0,016$ ) od onih čija porodica nije promijenila odnos. Takođe, znatno manji broj ispitanika koji su rekli prijateljima i komšijama da boluju od tuberkuloze ekstremno su kasnili ( $p=0,042$ ). Nizak stepen korektnih stavova veoma je povezan s ekstremnim kašnjenjem ( $p=0,066$ ) (tabela 14).

**Tabela 14.** Dugo i ekstremno kašnjenje pacijenta u odnosu na stavove o tuberkulozi

Varijable	Dugo kašnjenje pacijenta (mediana 30 dana)			Ekstremno kašnjenje pacijenta (mediana 85 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>TB se najčešće javlja kod siromašnih?</b> Ne Da	40(59,7) 30(47,6)	27(40,3) 33(52,4)	0,167	51(76,1) 47(74,6)	16(23,9) 16(25,4)	0,841
<b>TB se najčešće javlja kod bogatih?</b> Ne Da	61(54,5) 9(50,0)	51(45,5) 9(50,0)	0,724	84(75,0) 14(77,8)	28(25,0) 4(22,2)	0,800
<b>TB se najčešće javlja kod osoba sa oslabljenim imunitetom?</b> Ne Da	6(60,0) 64(53,3)	4(40,0) 56(46,7)	0,685	8(80,0) 90(75,0)	2(20,0) 30(25,0)	0,724
<b>TB se najčešće javlja kod djece?</b> Da Ne	14(53,8) 56(53,8)	12(46,2) 48(46,2)	1,000	22(84,6) 76(73,1)	4(15,4) 28(26,9)	0,222
<b>TB se najčešće javlja kod starijih?</b> Da Ne	25(52,1) 45(54,9)	23(47,9) 37(45,1)	0,758	38(79,2) 60(73,2)	10(20,8) 22(26,8)	0,444
<b>Da li je TB bolest koje se treba stidjeti?</b> Da Ne	10(66,7) 60(52,2)	5(33,3) 55(47,8)	0,290	12(80,0) 86(74,8)	3(20,0) 29(25,2)	0,659
<b>Ako osoba ima TB da li to može imati loše posljedice po njenu porodicu?</b> Da Ne	51(52,0) 19(59,4)	47(48,0) 13(40,6)	0,470	72(73,5) 26(81,3)	26(26,5) 6(18,8)	0,375

Varijable	Dugo kašnjenje pacijenta (mediana 30 dana)			Ekstremno kašnjenje pacijenta (mediana 85 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Da li je vaša porodica promijenila ponašanje prema vama kada su saznali da bolujete od TB?</b>						
Da	4(36,4)	7(63,6)	0,224	5(45,5)	6(54,5)	0,016
Ne	66(55,5)	53(44,5)		93(78,2)	26(21,8)	
<b>Da li ste rekli prijateljima i komšijama da bolujete od TB?</b>						
Ne	12(42,9)	16(57,1)	0,188	17(60,7)	11(39,3)	0,042
Da	58(56,9)	44(43,1)		81(79,4)	21(20,6)	
<b>Da li su prijatelji promijenili ponašanje prema vama?</b>						
Da	6(54,5)	5(45,5)	0,870	8(72,7)	3(27,3)	0,562
Ne	52(57,1)	39(42,9)		73(80,2)	18(19,8)	
<b>Da li biste svoja iskustva podijelili sa drugima učešćem u volonterskoj grupi?</b>						
Ne	11(44,0)	14(56,0)	0,272	19(76,0)	6(24,0)	0,937
Da	59(56,2)	46(43,8)		79(75,2)	26(24,8)	
<b>Skor stavova</b>						
Nizak stepen ≤ 5	27(49,1)	28(50,9)	0,352	37(67,3)	18(32,7)	0,066
Visok stepen > 5	43(57,3)	32(42,7)		61(81,3)	14(18,7)	

p\*-prema rezultatima  $\chi^2$ testa;

Pacijenti sa komorbiditetom znatno su ekstremno kasnili ( $p=0,087$ ). Statistički značajno dugo kasne pacijenti pozitivni direktnom mikroskopijom ( $p=0,079$ ) kao i oni s većim stepenom zaraznosti direktnom mikroskopijom ( $p=0,076$ )(tabela 15).

**Tabela 15.** Dugo i ekstremno kašnjenje pacijenta u odnosu na zdravstveno stanje

Varijable	Dugo kašnjenje pacijenta (mediana 30 dana)			Ekstremno kašnjenje pacijenta (mediana 85 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Kašalj</b>						
Ne	26(63,4)	15(36,6)	0,137	33(80,5)	8(19,5)	0,359
Da	44(49,4)	45(50,6)		65(73,0)	24(27,0)	
<b>Noćno znojenje</b>						
Ne	44(58,7)	31(41,3)	0,198	57(76,0)	18(24,0)	0,849
Da	26(47,3)	29(52,7)		41(74,5)	14(25,5)	
<b>Gubitak apetita</b>						
Ne	38(57,6)	28(42,4)	0,386	52(78,8)	14(21,2)	0,360
Da	32(50,0)	32(50,0)		46(71,9)	18(28,1)	
<b>Gubitak u težini</b>						
Ne	38(61,3)	24(38,7)	0,104	48(77,4)	14(22,6)	0,607
Da	32(47,1)	36(52,9)		50(73,5)	18(26,5)	
<b>Hemoptizije</b>						
Ne	65(54,2)	55(45,8)	0,800	90(75,0)	30(25,0)	0,724
Da	5(50,0)	5(50,0)		8(80,0)	2(20,0)	
<b>Povišena temperatura</b>						
Ne	37(53,6)	32(46,4)	0,957	50(72,5)	19(27,5)	0,411
Da	33(54,1)	28(45,9)		48(78,7)	13(21,3)	
<b>Bol u grudima</b>						
Ne	48(53,9)	41(46,1)	0,977	67(75,3)	22(24,7)	0,968
Da	22(53,7)	19(46,3)		31(75,6)	10(24,4)	
<b>Broj TB simptoma</b>						
≤ 1	20(62,5)	12(37,5)	0,258	23(71,9)	9(28,1)	0,596
> 1	50(51,0)	48(49,0)		75(76,5)	23(23,5)	
<b>Prvi pregled</b>						
Izabrani doktor	65(56,0)	51(44,0)	0,150	89(76,7)	27(23,3)	0,307
U privatnoj ordinaciji	5(35,7)	9(64,3)		9(64,3)	5(35,7)	
<b>Prethodna hospitalizacija zbog TB simptoma</b>						
Da	22(56,4)	17(43,6)	0,583	29(74,4)	10(25,6)	0,939
Ne	45(51,1)	43(48,9)		66(75,0)	22(25,0)	
<b>Komorbiditet</b>						
Da	21(51,2)	20(48,8)	0,683	27(65,9)	14(34,1)	0,087
Ne	49(55,1)	40(44,9)		71(79,8)	18(20,2)	

Varijable	Dugo kašnjenje pacijenta (mediana 30 dana)			Ekstremno kašnjenje pacijenta (mediana 85 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Dijagnoza</b>						
Bakteriološka	49(50,5)	48(49,5)	0,405	73(75,3)	24(24,7)	0,956
Patohistološka	10(66,7)	5(33,3)		11(73,3)	4(26,7)	
Klinička	11(61,1)	7(38,9)		14(77,8)	4(22,2)	
<b>Bakteriološka Dg</b>						
M+K+	36(47,4)	40(52,6)	0,212	56(73,7)	20(26,3)	0,790
M-K+	13(61,9)	8(38,1)		17(81,0)	4(19,0)	
M-K-	21(63,6)	12(36,4)		25(75,8)	8(24,2)	
<b>Mikroskopija</b>						
M+	36(47,4)	40(52,6)	0,079	56(73,7)	20(26,3)	0,593
M-	34(63,0)	20(37,0)		42(77,8)	12(22,2)	
<b>Stepen zaraznosti na osnovu M</b>						
Nema ARB	34(63,0)	20(37,0)	0,076	42(77,8)	12(22,2)	0,913
1-9ARB	6(85,7)	1(14,3)		6(85,7)	1(14,3)	
1+	19(42,2)	26(57,8)		33(73,3)	12(26,7)	
2+	7(53,8)	6(46,2)		9(69,2)	4(30,8)	
3+	4(36,4)	7(63,6)		8(72,7)	3(27,3)	
<b>Stepen zaraznosti na osnovu K</b>						
Nema porasta	21(63,6)	12(36,4)	0,538	25(75,8)	8(24,2)	0,243
<10k	10(52,6)	9(47,4)		18(94,7)	1(5,3)	
1+	18(54,5)	15(45,5)		23(69,7)	10(30,3)	
2+	13(41,9)	18(58,1)		21(67,7)	10(32,3)	
3+	8(57,1)	6(42,9)		11(78,6)	3(21,4)	
<b>Kaverna</b>						
Da	40(51,9)	37(48,1)	0,601	60(77,9)	17(22,1)	0,418
Ne	30(56,6)	23(43,4)		38(71,7)	15(28,3)	

p\*-prema rezultatima  $\chi^2$ testa

Za kašnjenje pacijenta analizirane su varijable prikazane u tabeli 16. Koristeći medianu kao tačku presjeka, za dugo kašnjenje (30 dana) nije bilo statistički značajne povezanosti u odnosu na demografske, socioekonomske i kliničke karakteristike ispitanika u univarijantnoj analizi. Statistička značajnost na nivou  $p < 0,1$  dostignuta je za dvije varijable: nivo znanja i simptom gubitka tjelesne težine. Te dvije varijable ušle su u multivarijantnu logističku regresionu analizu gdje se kao faktor rizika dugog kašnjenja pokazao gubitak tjelesne težine (OR=3,01,  $p=0,046$ ), dok je visok nivo znanja bio protektivan faktor dugog kašnjenja (OR=0,24,

p=0,031), (tabela 16). Što se tiče ekstremnog kašnjenja od strane pacijenta tu su se kao nezavisni faktori rizika u multivarijantnoj logističkoj regresiji izdvojili bračni status (OR=2,54, p=0,049) i manji stepen korektnih stavova o tuberkulozi (OR=4,00, p=0,045), dok se kao protetktivni faktor kašnjenja izdvojio veći nivo znanja o tuberkulozi (OR=0,30, p=0,012), (tabela 16).

**Tabela 16.** Faktori udruženi sa dugim i ekstremnim kašnjenjem pacijenta: rezultati logističke regresione analize

Varijable	Dugo kašnjenje pacijenta				Ekstremno kašnjenje pacijenta			
	Univarijantna logistička regresija		Multivarijantna logistička regresija <sup>c</sup>		Univarijantna logistička regresija		Multivarijantna logistička regresija <sup>c</sup>	
	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost
<b>Skor znanja o TB<sup>b</sup></b> Nizak stepen <17 *vs. Visok stepen ≥17	0,30 (0,09-1,02)	0,054	0,24 (0,07-0,88)	0,031	0,35 (0,15-0,82)	0,016	0,30 (0,17-0,77)	0,012
<b>TB simptom</b> Gubitak težine	2,45 (0,88-6,78)	0,084	3,01 (1,02-8,90)	0,046				
<b>Skor stavova o TB<sup>b</sup></b> Nizak stepen ≤ 5 vs. Visok stepen >5 *					4,29 (1,21-15,19)	0,024	4,00 (1,03-5,50)	0,045
<b>Bračni status</b> Oženjen vs. Ostali*					2,07 (0,90-4,75)	0,086	2,54 (1,01-6,41)	0,049

OR – unakrsni odnos ; 95% CI – interval povjerenja; <sup>b</sup>Mediana tačka presjeka; <sup>c</sup>Sve varijable udružene s kašnjenjem na nivou p < 0,1 uključene su u multiplu logističku regresionu analizu; \*Referentna kategorija

#### 4.2.2. Kašnjenje u zdravstvenom sistemu

Uočeno je da se u osoba starijih od 47 godina veoma dugo ( $p=0,023$ ) i ekstremno ( $p=0,042$ ) kasni s dijagnozom tuberkuloze. U pogledu drugih demografskih i socioekonomskih karakteristika nije bilo razlike u kašnjenju od strane zdravstvenog sistema (tabela 17).

**Tabela 17.** Dugo i ekstremno kašnjenje u zdravstvenom sistemu u odnosu na demografske i socioekonomske karakteristike ispitanika

Varijable	Dugo kašnjenje u zdravstvenom sistemu (mediana 27 dana)			Ekstremno kašnjenje u zdravstvenom sistemu (mediana 77 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Pol</b>						
Muški	44(53,0)	39(47,0)	0,361	63(75,9)	20(24,1)	0,855
Ženski	21(44,7)	26(55,3)		35(74,5)	12(25,5)	
<b>Uzrast</b>						
≤ 47	39(60,0)	26(40,0)	0,023	54(83,1)	11(16,9)	0,042
> 47	26(40,0)	39(60,0)		44(67,7)	21(32,3)	
<b>Mjesto stanovanja</b>						
Selo	17(56,7)	13(43,3)	0,405	25(83,3)	5(16,7)	0,249
Grad	48(48,0)	52(52,0)		73(73,0)	27(27,0)	
<b>Uslovi stanovanja**</b>						
Svoja kuća/stan	54(50,9)	52(49,1)	0,639	79(74,5)	27(25,5)	0,787
Podstanar/izbjeglica	10(45,5)	12(54,5)		17(77,3)	5(22,7)	
<b>Obrazovanje**</b>						
Osnovno i srednje	55(50,5)	54(49,5)	0,812	84(77,1)	25(22,9)	0,311
Više i visoko	10(47,6)	11(52,4)		14(66,7)	7(33,3)	
<b>Bračni status**</b>						
U braku	31(45,6)	37(54,4)	0,292	54(79,4)	14(20,6)	0,264
Nije u braku	34(54,8)	28(45,2)		44(71,0)	18(29,0)	
<b>Zanimanje**</b>						
Nezaposlen	41(49,4)	42(50,6)	0,855	59(71,1)	24(28,9)	0,130
Zaposlen	24(51,1)	23(48,9)		39(83,0)	8(17,0)	
<b>Lično mjesečno primanje**</b>						
Prosjek i >prosjeaka	14(46,7)	16(53,3)	0,677	24(80,0)	6(20,0)	0,503
< prosjeaka	51(51,0)	49(49,0)		74(74,0)	26(26,0)	

<b>Kontakt sa TB pacijentom</b>						
DA	24(55,8)	19(44,2)	0,351	33(76,7)	10(23,3)	0,800
NE	41(47,1)	46(52,9)		65(74,7)	22(25,3)	
<b>Mjesto kontakta</b>						
U istom domaćinstvu	16(64,0)	9(36,0)	0,288	20(80,0)	5(20,0)	0,236
U porodici	4(33,3)	8(66,7)		7(58,3)	5(41,7)	
Na poslu/fak./školi	1(50,0)	1(50,0)		2(100,0)	0(0,00)	
Drugi kontakti	3(75,0)	1(25,0)		4(100,0)	0(0,00)	

p\*-prema rezultatima  $\chi^2$ testa;\*\* Varijable transformisane u dihotomne

U odnosu na prisustvo simptoma tuberkuloze ekstremno kašnjenje u dijagnozi od strane zdravstvenog sistema uočeno je kod ispitanika kod kojih je manje bilo izraženo noćno znojenje ( $p=0,022$ ), gubitak apetita ( $p=0,053$ ) i gubitak u težini ( $p=0,019$ ), kao i kod ispitanika koji su imali jedan simptom ili su bili bez simptoma ( $p=0,001$ ) (tabela 18). Pacijenti koji su prethodno zbog svojih tegoba bili hospitalizovani na drugim odjeljenjima i klinikama, a ne na odjeljenju za tuberkulozu, znatno su ekstremno kasnije dijagnostikovani ( $p=0,001$ ). U pacijenata s komorbiditetom se znatno dugo ( $p=0,014$ ) i ekstremno dugo ( $p=0,010$ ) kasnilo s dijagnozom kao i kod onih s patohistološkom dijagnozom tuberkuloze, dugo ( $p<0,001$ ) i ekstremno kašnjenje ( $p<0,001$ ). Takođe u pacijenata koji su negativni direktnom mikroskopijom i kulturom znatno se dugo ( $p<0,001$ ) i ekstremno kasni u dijagnozi ( $p<0,001$ ) što se odnosi i na stepen zaraznosti direktnom mikroskopijom za dugo ( $p<0,001$ ) i ekstremno kašnjenje ( $p=0,005$ ) i kulturom ( $p<0,001$ ) za dugo kašnjenje i ( $p=0,002$ ) za ekstremno kašnjenje. Odsustvo kaverne na radiogramu pluća znatno doprinosi dugom ( $p=0,050$ ) i ekstremnom kašnjenju dijagnoze ( $p=0,004$ ). Kao značajno za dugo ( $p=0,005$ ) i ekstremno kašnjenje ( $p=0,006$ ) pokazalo se odlaganje rentgena pluća, kao i odlaganje specijalističkog pregleda za dugo ( $p<0,001$ ) i ekstremno kašnjenje ( $p<0,001$ ) (tabela 18).



**Tabela 18.** Dugo i ekstremno kašnjenje u zdravstvenom sistemu u odnosu na zdravstveno stanje ispitanika

Varijable	Dugo kašnjenje u zdravstvenom sistemu (mediana 27 dana)			Ekstremno kašnjenje u zdravstvenom sistemu (mediana 77 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Kašalj</b>						
Ne	20(48,8)	21(51,2)	0,850	30(73,2)	11(26,8)	0,691
Da	45(50,6)	44(49,4)		68(76,4)	21(23,6)	
<b>Noćno znojenje</b>						
Ne	38(50,7)	37(49,3)	0,859	51(68,0)	24(32,0)	0,022
Da	27(49,1)	28(50,9)		47(85,5)	8(14,5)	
<b>Gubitak apetita</b>						
Ne	34(51,5)	32(48,5)	0,726	45(68,2)	21(31,8)	0,053
Da	31(48,4)	33(51,6)		53(82,8)	11(17,2)	
<b>Gubitak u težini</b>						
Ne	27(43,5)	35(56,5)	0,160	41(66,1)	21(33,9)	0,019
Da	38(55,9)	30(44,1)		57(83,8)	11(16,2)	
<b>Hemoptizije</b>						
Ne	59(49,2)	61(50,8)	0,510	90(75,0)	30 (25,0)	0,724
Da	6(60,0)	4(40,0)		8(80,0)	2(20,0)	
<b>Povišena temperatura</b>						
Ne	32 (46,4)	37(53,6)	0,380	48 (69,6)	21(30,4)	0,101
Da	33(54,1)	28 (45,9)		50(82,0)	11(18,0)	
<b>Bol u grudima</b>						
Ne	45(50,6)	44(49,4)	0,850	65(73,0)	24(27,0)	0,359
Da	20(48,8)	21(51,2)		33(80,5)	8(19,5)	
<b>Broj TB simptoma</b>						
≤ 1	12(37,5)	20(62,5)	0,103	17(53,1)	15(46,9)	0,001
> 1	53(54,1)	45(45,9)		81(82,7)	17(17,3)	
<b>Drugi simptomi</b>						
Ne	50(53,2)	44(46,8)	0,240	74(78,7)	20(21,3)	0,153
Da	15(41,7)	21(58,3)		24(66,7)	12(33,3)	
<b>Prvi pregled</b>						
Izabrani doktor	58(50,0)	58(50,0)	1,000	84(72,4)	32(27,6)	0,024
U privatnoj ordinaciji	7(50,0)	7(50,0)		14(100,0)	0(0,00)	
<b>Prethodna hospitalizacija zbog TB simptoma</b>						
Da	17(43,6)	22(56,4)	0,367	22(56,4)	17(43,6)	0,001
Ne	46(52,3)	42(47,7)		73(83,0)	15(17,0)	
<b>Komorbiditet</b>						
Da	14(34,1)	27(65,9)	0,014	25(61,0)	16(39,0)	0,010
Ne	51(57,3)	38(42,7)		73(82,0)	16(18,0)	

Varijable	Dugo kašnjenje u zdravstvenom sistemu (mediana 27 dana)			Ekstremno kašnjenje u zdravstvenom sistemu (mediana 77 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Dijagnoza</b>						
Bakteriološka	58 (59,8)	39(40,2)	<0,001	81(83,5)	16(16,5)	<0,001
Patohistološka	1(6,7)	14(93,3)		4(26,7)	11(73,3)	
Klinička	6(33,3)	12(66,7)		13(72,2)	5(27,8)	
<b>Bakteriološka Dg</b>						
M+K+	52(68,4)	24(31,6)	<0,001	66(86,8)	10(13,2)	<0,001
M-K+	6(28,6)	15(71,4)		15(71,4)	6(28,6)	
M-K-	7(21,2)	26(78,8)		17(51,5)	16(48,5)	
<b>Mikroskopija</b>						
M+	52(68,4)	24(31,6)	<0,001	66(86,8)	10(13,2)	<0,001
M-	13(24,1)	41(75,9)		32(59,3)	22(40,7)	
<b>Stepen zaraznosti na osnovu M</b>						
Nema ARB	13(24,1)	41(75,9)	<0,001	32(59,3)	22(40,7)	0,005
1-9ARB	6(85,7)	1(14,3)		6(85,7)	1(14,3)	
1+	29(64,4)	16(35,6)		37(82,2)	8(17,8)	
2+	9 (69,2)	4(30,8)		13(100,0)	0(0,00)	
3+	8(72,7)	3(27,3)		10(90,9)	1 (9,1)	
<b>Stepen zaraznosti na osnovu K</b>						
Nema porasta	7(21,2)	26(78,8)	<0,001	17(51,5)	16(48,5)	0,002
<10k	6(31,6)	13(68,4)		15(78,9)	4(21,1)	
1+	21(63,6)	12(36,4)		25(75,8)	8(24,2)	
2+	21(67,7)	10(32,3)		29(93,5)	2(6,5)	
3+	10(71,4)	4(28,6)		12(85,7)	2(14,3)	
<b>Kaverna</b>						
Da	44(57,1)	33(42,9)	0,050	65(84,4)	12(15,6)	0,004
Ne	21(39,6)	32(60,4)		33(62,3)	20(37,7)	
<b>Protteklo vrijeme od prvog pregleda do upućivanja na Rtg pluća</b>						
≤ 1 dan	42(61,8)	26(38,2)	0,005	58(85,3)	10(14,7)	0,006
> 1dan	23(37,1)	39(62,9)		40(64,5)	22(35,5)	
<b>Protteklo vrijeme od prvog pregleda do upućivanja specijalisti</b>						
≤ 6 dana	45(65,2)	24(34,8)	<0,001	63(91,3)	6(8,7)	<0,001
> 6 dana	20(32,8)	41(67,2)		35(57,4)	26(42,6)	

p\*-prema rezultatima  $\chi^2$ testa;

Za upućivanje na radiogram pluća ispitanici čekaju u prosjeku 18 dana, mediana 1 dan. Od prvog pregleda do konzultacije specijaliste za plućne bolesti u prosjeku prođe 27 dana, mediana 6 dana, a najviše se odlaže upućivanje uzoraka na bakteriološki pregled ,prosječno 48, mediana 15 dana. U prosjeku specijalisti dijagnostikuju tuberkulozu za 36 dana, mediana 11. To je objašnjivo s obzirom na to da su uzorkom obuhvaćeni i pacijenti patohistološki i klinički dijagnostikovani što znatno doprinosi odlaganju dijagnoze, a ne samo oni s bakteriološkom potvrdom bolesti. Dan postavljanja dijagnoze je i praktično dan početka liječenja te se te dvije kategorije posmatraju kao jedna (tabela 19).

**Tabela 19.** Kašnjenje u dijagnostici i liječenju tuberkuloze na različitim nivoima zdravstvenog sistema

<b>Varijable</b>	<b>Srednja vrijednost+SD (dani)</b>	<b>Mediana (min-max) (dani)</b>
Proteklo vrijeme od prvog pregleda do Rtg pluća	18,4 ± 4,1	1 (0-365)
Proteklo vrijeme od prvog pregleda do upućivanja specijalisti pulmologu	27,7±5,0	6 (0-365)
Proteklo vrijeme od prvog pregleda do uzimanja sputuma na pregled	48,0±8,8	15 (1-736)
Proteklo vrijeme od pregleda pulmologa do početka liječenja	36,0±8,2	11 (1-721)
Proteklo vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka liječenja	3,9±1,9	0 (0-241)

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi sljedeće varijable bile su statistički značajno povezane s dugim i ekstremnim kašnjenjem od strane zdravstvenog sistema: osobe starije od 47 godina, negativni direktnom mikroskopijom i kulturom, proteklo vrijeme od prvog pregleda do rendgenskog

snimka i proteklo vrijeme od prvog pregleda izabranog ljekara do pregleda specijaliste. Osobe starije od 47 godina bile su znatno povezane s dugim ( $p=0,024$ ) i ekstremno dugim kašnjenjem ( $p=0,045$ ). Rizik od dugog ( $p= 0,002$ ) i ekstremnog ( $p<0,001$ ) kašnjenja bio je povezan sa svakim danom odlaganja rendgena pluća za 5 %, odnosno 4 %. Takođe, svaki dan odlaganja specijalističkog pregleda povećavao je rizik 7 % za dugo ( $p<0,001$ ) i 5 % za ekstremno kašnjenje ( $p<0,001$ ). Negativni direktnom mikroskopijom znatno su češće bili povezani sa dugim ( $p<0,001$ ) i ekstremnim kašnjenjem ( $p= 0,001$  ). Prisustvo većeg broja simptoma ( $p=0,001$ ) znatno smanjuje ekstremno kašnjenje dok komorbiditet značajno doprinosi ekstremnom kašnjenju( $p= 0,011$ ) (tabela 20).

U multivarijantnoj analizi kao nezavisni prediktori kašnjenja od strane zdravstvenog sistema nađeni su sputum negativni kod dugog (OR= 7,01,  $p<0,001$ ) i ekstremno dugog kašnjenja (OR=3,40,  $p=0,032$ ). Odlaganje specijalističkog pregleda sa svakim danom povećava šansu dugog kašnjenja za 8 % (OR= 1,08,  $p= 0,001$ ) i ekstremnog kašnjenje za 5 % (OR=1,05  $p<0,001$ ). Uzrast stariji od 47 godina znatno je povezan s dugim kašnjenjem (OR= 2,61,  $p=0,042$ ), (tabela 20).

**Tabela 20.** Faktori udruženi s dugim i ekstremnim kašnjenjem u zdravstvenom sistemu: rezultati logističke regresione analize

Varijable	Dugo kašnjenje				Ekstremno kašnjenje			
	Univarijantna logistička regresija		Multivarijantna logistička regresija <sup>c</sup>		Univarijantna logistička regersija		Multivarijantna logistička regresija <sup>c</sup>	
	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost
<b>Starosna dob(godine)<sup>b</sup></b> > 47 vs. ≤ 47*	2,25 (1,11-4,54)	0,024	2,61 (1,03-6,56)	0,042	2,34 (1,02-5,38)	0,045		
<b>Direktna mikroskopija sputuma</b> DM** negativan vs. pozitivan*	6,83 (3,10-15,05)	<0,001	7,01 (2,71-18,08)	<0,001	4,54 (1,92-10,70)	0,001	3,40 (1,11-10,38)	0,032

Varijable	Dugo kašnjenje				Ekstremno kašnjenje			
	Univarijantna logistička regresija		Multivarijantna logistička regresija <sup>c</sup>		Univarijantna logistička regresija		Multivarijantna logistička regresija <sup>c</sup>	
	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost
<b>Odlaganje pregleda specijaliste (dani)</b>	1,07 (1,03-1,11)	<0,001	1,08 (1,03-1,13)	0,001	1,05 (1,03-1,07)	<0,001	1,05 (1,03-1,07)	<0,001
<b>Odlaganje Rtg pluća (dani)</b>	1,05 (1,02-1,09)	0,002			1,04 (1,02-1,06)	<0,001		
<b>Bakteriološka dijagnoza</b> DM** - i K*** - vs. DM ± ili/i K+*	5,52 (2,18-13,97)	<0,001			4,77 (2,00-11,35)	<0,001		
<b>Komorbiditet</b> Da vs. Ne*					2,92 (1,28-6,69)	0,011		
<b>BrojTB simptoma:</b> >1 vs. 1*					0,24 (0,10-0,57)	0,001		

OR-unakrsni odnos; 95% CI – interval povjerenja, <sup>b</sup> Mediana tačka presjeka; <sup>c</sup>Sve varijable udružene sa kašnjenjem na nivou  $p < 0,1$  su uključene u multiplu logističku regresionu analizu, \*Referentna kategorija; \*\* DM-direktna mikroskopija\*\*\*K-kultura

#### 4.2.3. Ukupno kašnjenje

Od demografskih i socioekonomskih karakteristika ispitanika jedino je s dugim ukupnim kašnjenjem znatno bilo povezano više i visoko obrazovanje ( $p=0,032$ ), dok je nizak stepen znanja o tuberkulozi znatno povezan s ukupnim ekstremnim kašnjenjem ( $p= 0,098$ ) (tabela 21).

**Tabela 21.** Ukupno dugo i ekstremno kašnjenje u odnosu na demografske i socioekonomske karakteristike ispitanika

Varijable	Dugo ukupno kašnjenje (mediana 84 dana)			Ekstremno ukupno kašnjenje (mediana 160 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Pol</b>						
Muški	41(49,4)	42(50,6)	0,855	65(78,3)	18(21,7)	0,443
Ženski	24(51,1)	23(48,9)		34(72,3)	13(27,7)	
<b>Uzrast</b>						
≤ 47	37(56,9)	28(43,1)	0,114	52(80,0)	13(20,0)	0,303
> 47	28(43,1)	37(56,9)		47(72,3)	18(27,7)	
<b>Mjesto stanovanja</b>						
Selo	16(53,3)	14(46,7)	0,677	24(80,0)	6(20,0)	0,573
Grad	49(49,0)	51(51,0)		75(75,0)	25(25,0)	
<b>Uslovi stanovanja**</b>						
Svoja kuća/stan	51(48,1)	55(51,9)	0,721	81(76,4)	25(23,6)	0,627
Podstanar/izbjeglica	11(52,4)	10(47,6)		15(71,4)	6(28,6)	
<b>Obrazovanje**</b>						
Osnovno i srednje	59(54,1)	50(45,9)	0,032	84(77,1)	25(22,9)	0,579
Više i visoko	6(28,6)	15(71,4)		15(71,4)	6(28,6)	
<b>Bračno stanje**</b>						
U braku	36(52,9)	32(47,1)	0,482	51(75,0)	17(25,0)	0,746
Nije u braku	29(46,8)	33(53,2)		48(77,4)	14(22,6)	
<b>Zanimanje**</b>						
Nezaposlen	38(45,8)	45(54,2)	0,201	60(72,3)	23(27,7)	0,169
Zaposlen	27(57,4)	20(42,6)		39(83,0)	8(17,0)	
<b>Zanimanje**</b>						
Nezaposlen vs.	21(48,8)	22(51,2)	0,852	35(81,4)	8(18,6)	0,324
Ostali	44(50,6)	43(49,4)		64(73,6)	23(26,4)	
<b>Lično mjesečno primanje**</b>						
Prosjeak i >prosjeaka	14(46,7)	16(53,3)	0,677	20(66,7)	10(33,3)	0,164
< prosjeaka	51(51,0)	49(49,0)		79(79,0)	21(21,0)	
<b>Kontakt sa TB pacijentom</b>						
DA	22(51,2)	21(48,8)	0,852	35(81,4)	8(18,6)	0,324
NE	43(49,4)	44(50,6)		64(73,6)	23(26,4)	

Varijable	Dugo ukupno kašnjenje (mediana 84 dana)			Ekstremno ukupno kašnjenje (mediana 160 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Mjesto kontakta</b>						
U istom domaćinstvu	13(52,0)	12(48,0)	0,148	20(80,0)	5(20,0)	0,631
U porodici	4(33,3)	8(66,7)		9(75,0)	3(25,0)	
Na poslu/fak./školi	1(50,0)	1(50,0)		2(100,0)	0(0,0)	
Drugi kontakti	4(100,0)	0(0,0)		4(100,0)	0(0,0)	
<b>Skor znanja o tuberkulozi***</b>						
Nizak stepen ≤ 17	29(43,3)	38(56,7)	0,114	47(70,1)	20(29,9)	0,098
Visok stepen > 17	36(57,1)	27(42,9)		52(82,5)	11(17,5)	
<b>Skor stavova o tuberkulozi***</b>						
Nizak stepen ≤ 5	25(45,5)	30(54,5)	0,375	39(70,9)	16(29,1)	0,229
Visok stepen > 5	40(53,3)	35(46,7)		60(80,0)	15(20,0)	

p- prema rezultatima  $\chi^2$  testa; \*\* Varijable transformisane u dihotomne \*\*\* Tačka presjeka mediana

U odnosu na simptome tuberkuloze oni s gubitkom u težini znatno su manje ekstremno kasnili ( $p=0,032$ ), dok su oni s povišenom temperaturom znatno manje dugo kasnili ( $p=0,008$ ). Ispitanici koji su imali jedan simptom ili su bez simptoma imali su znatno dugo ( $p= 0,042$ ) i ekstremno ukupno kašnjenje ( $p=0,010$ ). Pacijenti prethodno hospitalizovani zbog svojih tegoba na drugim a ne na odjeljenju za liječenje tuberkuloze, imali su znatno ukupno dugo ( $p= 0,052$ ) i ekstremno ( $p= 0,045$ ) kašnjenje u dijagnozi. Pacijenti s komorbiditetom imali su značajno dugo ukupno kašnjenje ( $p=0,014$ ), ali ne i ekstremno. Patohistološka dijagnoza znatno utiče na dugo ( $p<0,001$ ) i ekstremno ukupno kašnjenje ( $p=0,002$ ). Slično tome, bakteriološki negativan nalaz direktnom mikroskopijom ( $p=0,004$ ) i kulturom ( $p=0,002$ ) znatno utiče na dugo ukupno kašnjenje, ali ne i na ekstremno, kao i stepen zaraznosti na osnovu direktne mikroskopije ( $p= 0,071$ ) i kulture ( $p=0,015$ ). Odsustvo kaverne na radiogramu pluća povezano je s dugim ( $p=0,002$ ) i ekstremnim ukupnim kašnjenjem ( $p= 0,068$ ) (tabela 22).

**Tabela 22.** Ukupno dugo i ekstremno kašnjenje u odnosu na zdravstveno stanje ispitanika

Varijable	Dugo ukupno kašnjenje (mediana 84 dana)			Ekstremno ukupno kašnjenje (mediana 160 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Kašalj</b>						
Ne	19(46,3)	22(53,7)	0,571	33(80,5)	8(19,5)	0,431
Da	46(51,7)	43(48,3)		66(74,2)	23(25,8)	
<b>Noćno znojenje</b>						
Ne	34(45,3)	41(54,7)	0,214	55(73,3)	20(26,7)	0,378
Da	31(56,4)	24(43,6)		44(80,0)	11(20,0)	
<b>Gubitak apetita</b>						
Ne	30(45,5)	36(54,5)	0,293	48(72,7)	18(27,3)	0,352
Da	35(54,7)	29(45,3)		51(79,7)	13(20,3)	
<b>Gubitak u težini</b>						
Ne	30(48,4)	32(51,6)	0,725	42(67,7)	20(32,3)	0,032
Da	35(51,5)	33(48,5)		57(83,8)	11(16,2)	
<b>Hemoptizije</b>						
Ne	61(50,8)	59(49,2)	0,510	91(75,8)	29(24,2)	0,766
Da	4(40,0)	6(60,0)		8 (80,0)	2(20,0)	
<b>Povišena temperatura</b>						
Ne	27(39,1)	42(60,9)	0,008	49(71,0)	20(29,0)	0,144
Da	38(62,3)	23(37,7)		50(82,0)	11(18,0)	
<b>Bol u grudima</b>						
Ne	43(48,3)	46(51,7)	0,571	68(76,4)	21(23,6)	0,921
Da	22(53,7)	19(46,3)		31(75,6)	10(24,4)	
<b>Broj TB simptoma</b>						
≤ 1	11(34,4)	21(65,6)	0,042	19(59,4)	13(40,6)	0,010
> 1	54(55,1)	44(44,9)		80(81,6)	18(18,4)	
<b>Prvi pregled</b>						
Izabrani doktor	59(50,9)	57(49,1)	0,571	90(77,6)	26(22,4)	0,160
Uprivatnoj ordinaciji	6(42,9)	8(57,1)		9(69,2)	4(30,8)	
<b>Prethodna hospitalizacija zbog TB simptoma</b>						
Da	14(35,9)	25(64,1)	0,052	25(64,1)	14(35,9)	0,045
Ne	48(54,5)	40(45,5)		71(80,7)	17(19,3)	



Varijable	Dugo ukupno kašnjenje (mediana 84 dana)			Ekstremno ukupno kašnjenje (mediana 160 dana)		
	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*	<mediane n(%)	>mediane n(%)	p*
<b>Komorbiditet</b>						
Da	14(34,1)	27(65,9)	0,014	28(68,3)	13(31,7)	0,153
Ne	51(57,3)	38(42,7)		71(79,8)	18(20,2)	
<b>Dijagnoza</b>						
Bakteriološka	57(58,8)	40(41,2)	<0.001	78(80,4)	19(19,6)	0,002
Patohistološka	0 (0,0)	15(100,0)		6(40,0)	9(60,0)	
Klinička	8(44,4)	10(55,6)		15(83,3)	3(16,7)	
<b>Bakteriološka Dg</b>						
M+K+	46(60,5)	30(39,5)	0,002	61(80,3)	15(19,7)	0,148
M-K+	11(52,4)	10(47,6)		17(81,0)	4(19,0)	
M-K-	8(24,2)	25(75,8)		21(63,6)	12(36,4)	
<b>Mikroskopija</b>						
M+	46(60,5)	30(39,5)	0,004	61(80,3)	15(19,7)	0,192
M-	19(35,2)	35(64,8)		38(70,4)	16(29,6)	
<b>Stepen zaraznosti na osnovu M</b>						
Nema ARB	19(35,2)	35(64,8)	0,071	38(70,4)	16(29,6)	0,137
1-9ARB	5(71,4)	2(28,6)		7(100,0)	0(0,0)	
1+	26(57,8)	19(42,2)		34(75,6)	11(24,4)	
2+	8(61,5)	5(38,5)		9(69,2)	4(30,8)	
3+	7(63,6)	4(36,4)		11(100,0)	0(0,0)	
<b>Stepen zaraznosti na osnovu K</b>						
Nema porasta	8(24,2)	25(75,8)	0,015	21(63,6)	12(36,4)	0,356
<10k	11(57,9)	8(42,1)		16(84,2)	3(15,8)	
1+	18(54,5)	15(45,5)		26(78,8)	7(21,2)	
2+	20(64,5)	11(35,5)		24(77,4)	7(22,6)	
3+	8(57,1)	6(42,9)		12(85,7)	2(14,3)	
<b>Kaverna</b>						
Da	47(61,0)	30(39,0)	0,002	63(81,8)	14(18,2)	0,068
Ne	18(34,0)	35(66,0)		36(67,9)	17(32,1)	

p- prema rezultatima  $\chi^2$  testa

U univariјantnoj logističkoj regresiji od demografskih karakteristika više i visoko obrazovanje statistički je znatno povezano s dugim ukupnim kašnjenjem ( $p=0,037$ ,  $OR=2,95$ ), ali ne i s ekstremnim. Visok skor znanja znatno smanjuje kašnjenje. Za svaki tačan odgovor vjerovatnoća dugog ukupnog kašnjenja je manja za 20 % ( $p=0,012$ ,  $OR= 0,80$ ) i ekstremnog za 29 % ( $p=0,001$ ,  $OR= 0,71$ ).

Od simptoma prisutna temperatura znatno smanjuje dugo ukupno kašnjenje ( $p=0,009$ ,  $OR=0,39$ ) dok gubitak težine znatno smanjuje ekstremno kašnjenje ( $p=0,034$ ,  $OR=0,40$ ). Prethodna hospitalizacija zbog simptoma tuberkuloze smanjuje dugo ukupno kašnjenje ( $p=0,055$ ,  $OR=0,47$ ). Bakteriološki negativni direktnom mikroskopijom i kulturom su znatno povezani s ukupnim dugim ( $p=0,001$ ,  $OR= 4,45$ ) i ekstremnim kašnjenjem ( $p=0,054$ ,  $OR=2,35$ ) dok pozitivni direktnom mikroskopijom imaju 2,8 puta manji rizik od dugog ukupnog kašnjenja ( $p=0,005$ ,  $OR=2,83$ ). Odsustvo kaverne na radiogramu znatno je povezano s dugim ukupnim kašnjenjem ( $p=0,003$ ,  $OR=3,05$ ). Odlaganje specijalističkog pregleda od strane izabranog ljekara znatno je povezano i s dugim ( $p< 0,01$ ,  $OR= 1,04$ ) i ekstremnim ukupnim kašnjenjem ( $p< 0,001$ ,  $OR= 1,04$ ) (tabela 23).

U multivariјantnoj analizi kao nezavisan faktor rizika za dugo ukupno kašnjenje pokazalo se više i visoko obrazovanje ( $p=0,036$ ,  $OR= 3,40$ ), dok je odlaganje specijalističkog pregleda faktor rizika za dugo ( $p=0,001$ ,  $OR=1,04$ ) i ekstremno ukupno kašnjenje ( $p= 0,001$ ,  $OR= 1,02$ ). Kao protektivni faktor dugog ukupnog kašnjenja ostaje povišena temperatura ( $p=0,029$ ,  $OR=0,39$ ), dok je odsustvo kaverne na radiogramu faktor rizika za dugo ukupno kašnjenje ( $p=0,008$ ,  $OR=3,20$ ). Visok skor znanja protektivan je faktor za ekstremno ukupno kašnjenje ( $p=0,005$ ,  $OR=0,73$ ) (tabela 23).

**Tabela 23.** Faktori udruženi s dugim i ekstremnim ukupnim kašnjenjem: rezultati logističke regresione analize

Varijable	Dugo kašnjenje				Ekstremno kašnjenje			
	Univarijantna logistička regresija		Multivarijantna logistička regresija		Univarijantna logistička regresija		Multivarijantna logistička regresija	
	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost	OR (95% CI)	p-vrijednost
<b>Obrazovanje</b> Osnovno i srednje vs. više i visoko*	2,95 (1,06-8,17)	0,037	3,40 (1,08-10,7)	0,036				
<b>Skor znanja o TB</b> <sup>b</sup> Nizak stepen <17 vs. Visok stepen ≥17	0,80 (0,67-0,95)	0,012			0,71 (0,59 - 0,87)	0,001	0,73 (0,59-0,91)	0,005
<b>TB simptomi</b> Gubitak težine Povišena temperatura	0,39 (0,19-0,79)	0,009	0,39 (0,17-0,91)	0,029	0,40 (0,18-0,94)	0,034		
<b>Prethodna hospitalizacija zbog TB simptoma:</b> Da vs. Ne*	0,47 (0,21-1,02)	0,055						
<b>Bakteriološka dijagnoza</b> **DM - i ***K - vs. DM ± ili/i K+*	4,45 (1,82-10,87)	0,001			2,35 (0,98-5,59)	0,054		
<b>Direktna mikroskopija sputuma</b> DM negativan vs. DM pozitivan*	2,83 (1,37-5,82)	0,005						
<b>Kaverna</b> Da vs. Ne*	3,05 (1,47 - 6,32)	0,003	3,20 (1,36-7,50)	0,008				
<b>Odlaganje specijalističkog pregleda (dani)</b>	1,04 (1,02 - 1,06)	< 0,001	1,04 (1,01-1,06)	0,001	1,03 (1,01-1,04)	<0,001	1,02 (1,01-1,03),	0,001

OR – unakrsni odnos ; 95% CI – interval povjerenja; <sup>b</sup>Mediana tačka presjeka; <sup>c</sup>Sve varijable udružene sa kašnjenjem na nivou p < 0.1 su uključene u multiplu logističku regresionu analizu, \*Referentna kategorija ; \*\*DM-direktna mikroskopija negativna,\*\*\*K-kultura negativna

## 5. DISKUSIJA

U našoj grupi ispitanika, muškaraca je bilo skoro dva puta više nego žena (1,8:1) što odražava prosječan odnos polova među registrovanim bolesnicima na nacionalnom nivou (MZCG, 2013). Povećana osjetljivost muškog pola prema tuberkulozi zapažena je prvi put na prelasku u dvadeseti vijek u Njujorku, kad je zabilježen odnos umrlih muškaraca i žena od tuberkuloze 2:1 (Nhamoyebonde i sar., 2014; Frieden i sar., 2000). Sredinom pedesetih godina prošlog vijeka, u ruralnom Velsu, radiografska istraživanja pokazala su da je odnos oboljelih muškaraca i žena od tuberkuloze iznosio 2,1:1 (Clarke i sar., 1956). Stepenn osjetljivosti muškaraca varira od geografske lokacije i uzrasta (razlike izražene nakon puberteta), a globalni trend prema posljednjim podacima SZO je 65 % oboljelih muškaraca (M) u odnosu na 35 % žena (F). Kretanje M:F odnosa novih slučajeva tuberkuloze za sve uzraste kreće se od 1,3:1 u istočnom mediteranskom regionu do 2,1:1 u regionu zapadnog Pacifika, dok je za djecu taj odnos bio blizu 1,1:1 u svim regionima, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 2017).

Aktuelne su dvije hipoteze koje objašnjavaju razliku u osjetljivosti polova prema tuberkulozi, a koje se međusobno ne isključuju. Jedna u obzir uzima razlike u ponašanju i navikama između muškaraca i žena, a druga je fiziološka koja ovu osjetljivost objašnjava biološkim razlikama među polovima (Guerra-Silveira i sar., 2013). Rod može uticati na različitu izloženost *M. tuberculosis* zbog razlika u društvenim ulogama, rizičnom ponašanju i aktivnostima (muškarci češće putuju, imaju više društvenih kontakata, provode više vremena na mjestima pogodnim za transmisiju kao što su barovi i sportski klubovi, profesionalno se češće bave poslovima s većim rizikom za tuberkulozu, više je pušača i konzumenata alkohola kod muškaraca) (Narasimhan i sar., 2013; Oni i sar., 2012). Dalje, neke su studije pokazale da uprkos tome što muškarci provode manje vremena u kući, u većem su riziku od dobijanja tuberkuloze iz familijarnog kontakta s oboljelim (Grandjean i sar., 2011). Takođe je zapaženo da uprkos visokoj prevalenci HIV infekcije u afričkih žena (> 70 %) u uzrastu 20–30 godina, u istoj uzrasnoj grupi incidenca tuberkuloze je veća u muškaraca (Nhamoyebonde i sar., 2014).

Rodne razlike u osjetljivosti prema tuberkulozi uočene na osnovu epidemioloških studija, potvrđene su na životinjskim modelima koji su mahom oslobođeni uticaja drugih faktora na izloženost i razvoj bolesti (*Tsuyuguchi i sar., 2001*). Jedinствена studija sprovedena je u američkoj instituciji za mentalno oboljele kad je ustanovljeno da je samo 8,1 % medicinski kastriranih muškaraca umrlo od tuberkuloze u poređenju s 20 % intaktnih muškaraca (Hamilton i sar., 1969). Suprotno tome, veća stopa smrtnosti od tuberkuloze uočena je kod mladih žena u Švedskoj, kojima su iz medicinskih razloga odstranjeni jajnici, u odnosu na nacionalnu stopu u zemlji (7 % vs. 0,7 %) (*Tsuyuguchi i sar., 2001*). Netuberkulozna mikobakterioza izazvana prouzročivačem *M. avium complex* najčešće se primjećuje kod žena u menopauzi (*Tsuyuguchi i sar., 2001*). Uopšteno, žene imaju jači imunološki odgovor na infekciju i antigene vakcina nego muškarci (Fish, 2008). To je u velikoj mjeri posredovano polnim hormonima, čiju ulogu i u tuberkulozi podržava činjenica da se veća osjetljivost muškaraca ne pojavljuje sve do puberteta (Marais i sar., 2004). Polni hormoni imaju različite efekte na mnoge vrste imunih ćelija uključujući B i T limfocite, neutrofile, dendritične ćelije, makrofage i ćelije prirodne ubice (Fish, 2008). Iako nema direktnih studija, pretpostavlja se da su mnogi od ključnih aspekata imunološkog odgovora kod tuberkuloze modifikovani uticajem muških i ženskih polnih hormona što je razlog postojanja rodni razlika u osjetljivosti prema tuberkulozi.

Prosječna starosna dob naših ispitanika iznosila je 45, 1±1,3 godina, mediana 47,5 (interval 16–85), što je u skladu s podacima SZO iz 2011. godine da zemlje u razvoju, sa srednjom i/ili visokom stopom incidence tuberkuloze imaju u prosjeku, od ukupnog broja oboljelih, 75 % njih u ekonomski najproduktivnijem životnom dobu (između 15 i 50 godine života), najčešće porijeklom iz nižih socijalnih kategorija stanovništva (WHO, 2011). Slične su procjene SZO i za 2016. godinu mada neke skorašnje studije navode da se starosna granica za obolijevanje od tuberkuloze pomjera ka starijem životnom dobu, iznad 60 godina (Radović, 2017). Smatra se da se u starijoj populaciji radi u najvećem broju slučajeva o infekciji koja je nastupila ranije u životu, ali sa slabljenjem odbrambenih snaga organizma i komorbiditeta posebno sa diabetes mellitusom ili obstruktivnom bolešću pluća, u ovoj dobi dolazi do reaktivacije starog tuberkuloznog procesa (Patra i sar., 2014). To je obilježje

razvijenih zemalja svijeta. U zemljama u razvoju i u onim s lošom epidemiološkom situacijom, tuberkuloza dominira u mlađim uzrasnim grupama (WHO, 2011). Prema podacima našeg registra za tuberkulozu u ovoj starosnoj dobi bilježe se najniže stope incidencije, a najviše u uzrastu iznad 60 godina starosti.

U našoj studiji većina ispitanika (76,9 %) živi u urbanoj sredini. Slično je u većini zemalja s niskom učestalošću tuberkuloze i nekim zemljama s visokim opterećenjem (Abubakari sar., 2008; Raviglione., 2003; Oppong i sar., 2015). Međutim, relativno veća incidenca bilježi se kod ruralnih populacija u drugim zemljama visokog opterećenja tuberkulozom (Abubakari sar., 2008).

Globalno, prevalenca tuberkuloze znatno je veća u urbanim sredinama nego u ruralnim područjima (WHO, 2014). Oko 54 % svjetske populacije sada živi u gradovima, s najbržim stopama urbanizacije upravo u zemljama u razvoju (Stop TB Partnership, 2016). U razvijenom svijetu urbanizacija je dovela do ukupnog poboljšanja zdravlja, ali ovaj trend nije zapažen u manje razvijenim djelovima svijeta, posebno u najsiromašnijim populacijama, najviše osjetljivim na tuberkulozu (Stop TB Partnership, 2016). Ključne društvene i ekonomske determinante odgovorne su za to.

Nemogućnost javno-zdravstvenog sektora da odgovori potrebama rastućeg urbanog stanovništva dovela je do širenja privatnog sektora zdravstva. Pored određenih pogodnosti (fleksibilnije radno vrijeme, fleksibilnije opcije plaćanja, povoljnije lokacije) usljed nedostataka zakonske regulative privatne prakse, došlo je do lošijeg kvaliteta brige za tuberkulozne bolesnike (neadekvatni i neodgovarajući režimi liječenja i izostanak praćenja bolesnika) što doprinosi povećanju prekida liječenja i porastu rezistencije na lijekove (Stop TB Partnership, 2016).

U našem istraživanju to nije slučaj. Zbog besplatne dijagnostike i liječenja tuberkuloze koje obezbjeđuje Fond za zdravstveno osiguranje, te socioekonomskog statusa, naši ispitanici su u 89,2 % slučajeva prvi pregled obavili u državnoj zdravstvenoj ustanovi, a svega 10 % njih je prvi put pregledano u privatnoj ordinaciji.

Društveni faktori kao što su siromaštvo, stigma, prenatrpanost, otpor siromašnih da traže zdravstvenu zaštitu, doprinose većoj transmisiji bolesti u

urbanoj sredini. Procjenjuje se da četvrtina urbane polupracije živi u sirotinjskim kvartovima koji pružaju idealne uslove za širenje tuberkuloze i glavni su rezervoar epidemija (Alirol i sar., 2011; Oppong i sar., 2015). Iz tih kvartova tuberkuloza može da se širi dalje u druge djelove urbane sredine, u ruralna područja i preko nacionalnih granica zbog potrage za poslom siromašnih slojeva populacije. Takođe, neinficirane osobe u povećanom su riziku od infekcije tuberkulozom usljed slabe ventilacije i prenatrpanosti u kućama, na radnim mjestima, u prevoznim sredstvima i područjima rekreacije u urbanim sredinama (Hargreaves i sar., 2011).

Tuberkuloza je oduvijek imala obilježje socijalne bolesti, vezujući je za siromaštvo i njegove posljedice. Siromaštvo smanjuje ulaganja na nivou domaćinstva u zdravlje, obrazovanje i ishranu što održava ciklus siromaštva tokom čitavog perioda jedne generacije (Stop TB Partnership, 2016). Nezaposlenost koja proizvodi siromaštvo izaziva pad životnog standarda, gladovanje, lošu ishranu, preranu smrt, narušavanje odnosa u porodici i izostanak podrške porodice nezaposlenom. Pothranjenost, nezadovoljstvo, hroničan stres zbog straha od gubitka posla ili nezaposlenost, narušavaju zdravlje pojedinca. Sve navedeno ukazuje da je siromašno stanovništvo podložno preklapanju mnogih faktora rizika koji su povezani s tuberkulozom (Oxlade i sar., 2012). S druge strane, dijagnoza tuberkuloze može dovesti do gubitka zaposlenja i stana kod stanodavca kao i ugroziti obezbjeđivanje adekvatne ishrane, održavajući tako začarani krug. Studija u Mumbaiju u Indiji, potvrdila je da su siromašna urbana domaćinstva izgubila 30 do 60 % prihoda nakon potvrđene dijagnoze tuberkuloze, s najvećim prijavljenim gubitkom u domaćinstvima gdje je oboljela osoba i glavni nosilac prihoda (Stop TB Partnership, 2016).

Naši ispitanici u najvećem postotku (81,5 %) žive u sopstvenoj kući ili stanu, u prosječno tročlanoj porodici. Rizik od siromaštva tročlane porodice u Crnoj Gori je 6,5 % i raste s pet i više članova domaćinstva kojih je u našem istraživanju 18,4 %. Prema broju djece u domaćinstvu, najveću stopu siromaštva imaju porodice s troje i više djece (Monstat, 2013), što je slučaj s 35,4 % naših ispitanika.

Zanemarljivo je malo izbjeglica, (2,3 %) iz izbjegličkih naselja, jer je većina njih asimilovana u domaće stanovništvo, ostali (16,2 %) žive u iznajmljenim stanovima, što sve skupa umanjuje rizik od transmisije bolesti. Činjenica da među ispitanicima nije bilo oboljelih iz zatvora i kolektivnog smještaja (domovi za stara

lica) govori u prilog dobrog zdravstvenog nadzora u tim grupacijama. Inače Crna Gora ima mali broj oboljelih od tuberkuloze u tim rizičnim grupama.

S druge strane, naše istraživanje registrovalo je najviše radnika (26,9 %), nižeg (16,2 %) i srednjeg obrazovnog profila (60,8 %) i penzionera (14,6 %), a najmanje je bilo učenika/studenata i domaćica. Jedna trećina je nezaposlenih (33,1 %), a isto toliko (33,8 %) ima lična primanja ispod minimalne zarade.

Obrazovanje bitno utiče na status siromaštva. Stopa je manja što je nivo obrazovanja veći. U najzastupljenijoj kategoriji obrazovanja naših ispitanika stopa siromaštva je 5,6 %, a rizik od siromaštva je za 65 % veći od prosjeka (Monstat, 2013). Nezaposlena lica, a to je trećina naših ispitanika, imaju najveći rizik od siromaštva (2,23), dok je kod zaposlenih taj rizik znatno manji (0,71), kao i kod penzionera (0,76). Prema posljednjim objavljenim procjenama u 2013. godini 8,6 % stanovništva imalo je potrošnju ispod apsolutne linije siromaštva (Monstat, 2013).

Jaz između bogatih i siromašnih izraženiji je u urbanoj sredini u kojoj živi većina naših ispitanika (Monstat, 2013).

Teško je pouzdano odrediti koliki je izolovani uticaj socioekonomskog stanja danas na pojavu tuberkuloze. Rezultati nekih istraživanja pokazali su da su vrijednosti bruto društvenog proizvoda, kao često korišćenog pokazatelja stepena ekonomskog razvoja, i incidenca tuberkuloze najčešće obrnuto proporcionalni (Janssens i sar., 2008). Međutim, ta je povezanost bila oslabljena u multivarijantnom modelu koji je uključivao osim socijalnih i šire determinante, koje utiču na pojavu tuberkuloze (Stop TB Partnerschip, 2011). Analizirajući trendove tuberkuloze u 134 zemlje i njihove determinante, zaključeno je da na globalnu transmisiju i incidencu tuberkuloze rana dijagnoza i rano liječenje utiče u kombinaciji s drugim biološkim, bihejvioralnim i ekonomskim determinantama, koje se razlikuju između zemalja i regija Svjetske zdravstvene organizacije (Dye i sar., 2009).

Prema nekim autorima bračni status dugo je bio povezan s rizikom razvoja tuberkuloze (Lienhardt i sar., 2005). Mehanizam te povezanosti najvjerovatnije je u ulozi porodice koju ona ima u društveno-ekonomskom statusu, rizičnom ponašanju i riziku od izloženosti kao i psihosocijalnoj podršci oboljelom. Cain i saradnici sugerišu da nedostatak porodice povećava ranjivost prema tuberkulozi usljed psihosocijalnog stresa (Cain i sar., 2008). Studija iz Estonije izvještava da je bilo koji



status osim bračni bio glavni faktor rizika za dobijanje tuberkuloze (Tekkel i sar., 2002). Nasuprot tome, multicentrične studije sprovedene u tri zapadnoafričke zemlje pokazale su da je bračni status faktor rizika za tuberkulozu. Suprotno tome, Vang i saradnici su u studiji slučaj-kontrola sprovedenoj u Kini pokazali da su samci u većem riziku od tuberkuloze (Wang i sar., 2005). Međutim, Pang i saradnici tvrde da je bračni status blisko povezan s drugim društveno- ekonomskim karakteristikama pa ga je teško izolovano posmatrati (Pang i sar., 2010).

Bračni status odražava i demografske i socioekonomske prilike pojedinca. Samci su obično mlađi od oženjenih osoba i imaju drugačiji način života, naročito muškarci koji se često sele u potrazi za poslom, više komuniciraju, mijenjaju prijatelje i partnere što povećava rizik od transmisije (Lienhardt i sar., 2005). U sveobuhvatnoj poljskoj publikaciji iz 2007. godine izjavljeno je da su samci u većem riziku od tuberkuloze i da su kod njih češće obimnije radiološke promjene kao i veći postotak neuspješnog liječenja (Korzeniewska-Koseła, 2007), a većinu ispitanika (60 %) činili su razvedeni i udovci. U našoj grupi ispitanika distribucija u odnosu na bračni status je konzistentnija, u braku je polovina dok je u drugoj polovini najviše neoženjenih 33 %.

Kontakt i infekcija osnovni su preduslov za obolijevanje. Jedna trećina naših ispitanika (33,1 %) navela je prethodni kontakt s oboljelim, najčešće familijarni (19,2 %) i u široj porodici (9,2 %). Rizik od infekcije povećava se s intenzitetom, učestalošću i trajanjem kontakta, što je upravo najviše izraženo u familijarnom kontaktu (Enarson i sar., 1999; Styblo, 1991). Međutim, pokazalo se da su i slučajni kontakti i sporadični slučajevi, uprkos tome što ih je teško dokazati, odgovorni za većinu mikroepidemija i čine važan način prenosa tuberkuloze (Golub i sar., 2001).

Proporcija inficiranih kontakata u vrijeme dijagnoze direktno pozitivnog indeksnog slučaja je oko 30 % – 40 %. Ako indeksni slučaj nije blagovremeno otkriven i liječen, taj se postotak podložnih infekciji još povećava (WHO, 2006). Zbog toga ranim otkrivanjem i liječenjem oboljelog smanjuje se vrijeme infektivnosti u zajednici, a time i broj izloženih i zaraženih lica.

U našoj studiji analizirano je i aktivno traženje oboljelih i inficiranih sa *M. tuberculosis* među bliskim kontaktima naših ispitanika (članovi domaćinstva). U prosjeku su pregledana dva člana domaćinstva, ili obuhvat od 72,3 %, što je manje

od SZO preporučenih 90 % (WHO, 2017). Među pregledanim kontaktima ispitanika, registrovano je 11 (2,8 %) sekundarnih slučajeva tuberkuloze, što ukazuje na kašnjenje u dijagnostici i liječenju indeksnih slučajeva. Kad program kontrole tuberkuloze dobro funkcionira, među kontaktima s bakteriološki potvrđenom tuberkulozom pluća, može se otkriti oko 1 % sekundarnih slučajeva tuberkuloze (CDC, 2005). Hemiprevenciju je dobilo svega 35 % djece do 5 godina starosti iz kontakta s bakteriološki pozitivnim ispitanikom.

U nacionalnom programu kontrole tuberkuloze (NTP) kontakti su označeni kao rizična grupa za kontrolu ove bolesti, a osim HIV pozitivnih, djeca do 5 godina starosti iz kontakta s infektivnim slučajem tuberkuloze obavezno treba da dobiju hemiprevenciju. Očigledno je da te programske aktivnosti ne funkcioniraju u dovoljnoj mjeri te ih treba intenzivirati.

Vjerovatno će se mogućnost kontakta u budućnosti smanjivati i zbog kohortnog učinka. Radi se o prirodnom odlivu generacija koje su u mladosti bile izložene visokom riziku od infekcije, koji je posljedično doveo do razvoja bolesti u kasnijoj životnoj dobi zbog komorbiditeta i oslabljenog imuniteta. Za razliku od oboljevanja kod djece, bolest u starijih ljudi najčešće nastaje reaktivacijom stare infekcije (Jurčev-Savićević, 2012). U Crnoj Gori se najviše stope oboljevanja registruju kod starijih od 60 godina, dakle onih koji su rođeni sredinom 20. vijeka kad se broj oboljelih kretao i do 1000 godišnje. Takve kohorte nadomještaju kohorte mlađe populacije koje odrastaju u uslovima opadajuće incidence pa je mogućnost zaražavanja i generisanja budućih tuberkuloza sve manja, naravno samo u uslovima dobrog funkcionisanja nacionalnog programa.

Prema rezultatima ovog istraživanja mediana kašnjenja pacijenta i zdravstvenog sistema iznosila je 30 i 27 dana, dok je ekstremno kašnjenje koristeći 75. percentil bilo 85 i 77 dana. Približno istu odgovornost u kašnjenju imaju pacijenti i zdravstveni sistem (49 % vs. 51 %). U studijama sa sličnim rezultatima o skoro jednakom udjelu ova dva činioca, kašnjenje pacijenta kretalo se u rangu od 18 do 43 dana, a kašnjenje u zdravstvenom sistemu od 13 do 39 dana (Farah i sar., 2006; Storla i sar., 2008; Altet i sar., 2003; Guneylioglu i sar., 2004). U navedenim studijama nije bilo konzistentnosti u pogledu povezanosti kašnjenja sa incidencijom tuberkuloze ili nivoa ekonomskog razvoja istraživane populacije. U jednom

sistematskom pregledu pokazalo se da nema značajne razlike u dužini kašnjenja pacijenta u zemljama niskih/srednjih i zemljama visokih prihoda (Sreeramareddy i sar., 2009). S druge strane, neke razvijene zemlje prijavljuju duže kašnjenje u zdravstvenom sistemu od naših rezultata (Lewis i sar., 2003; Farah i sar., 2006; Gagliotti i sar., 2006).

Uzroci kašnjenja pacijenta kompleksni su. Kao mogući navode se različiti stepen zdravstvene prosvjećenosti, odnos bolesnika prema zdravlju i ljekaru kulturološki determinisan, sposobnost prepoznavanja ranih simptoma bolesti ili razlike u dostupnosti zdravstvenom sistemu (Sreeramareddy i sar., 2009).

U našem istraživanju uočeno je nekoliko faktora udruženih s kašnjenjem pacijenta. Među demografskim faktorima bračni je status znatno povezan s ekstremno dugim kašnjenjem. Ranija studija iz Etiopije prijavila je duže kašnjenje kod osoba u braku, ali bez jasnog objašnjenja (Madebo i sar., 1999). U ovoj zemlji, vjerovatno kulturološki faktori koji utiču na različitu dostupnost zdravstvenom sistemu, mogu uticati na kašnjenje, što nije primjenljivo na naše uslove, gdje je jednaka dostupnost zdravstvenog sistema za sve. U našem društvu koje je bilo u tranziciji, bolest je jedan od mnogih problema s kojima se porodični čovjek suočava. Strah od gubitka posla usljed bolesti te briga za porodicu i njenu egzistenciju mogući su razlozi osoba u braku za odlaganje odlaska ljekaru. Studija u Indiji potvrdila je da su ionako siromašna domaćinstva izgubila 30 % do 60 % prihoda zbog dijagnoze tuberkuloze, a najveći gubitak prijavljen je kad je oboljeli glavni nosilac prihoda (IFPMA, 2013). S druge strane, stigma zbog bolesti, strah od izostanka podrške porodice i okruženja te mogućih negativnih posljedica po porodicu usljed bolesti, doprinose ekstremnom kašnjenju ove kategorije, što se pokazalo kao nezavisan faktor rizika u multivarijantnom modelu.

Za razliku od drugih istraživanja (Paynter i sar., 2004; Chiang i sar., 2005; Rojpibulst i sar., 2006; Farah i sar., 2006) pol i godine života u našem istraživanju nisu značajno povezani s kašnjenjem pacijenta.

Uočava se da socioekonomski faktori nisu bili povezani s dugim ili ekstremnim kašnjenjem pacijenta, za razliku od drugih radova (Swaminathan i sar., 2010; Machado i sar., 2011; Tattevin i sar., 2012). Dijagnostika i liječenje tuberkuloze u Crnoj Gori besplatni su bez obzira na to da li su osobe zdravstveno

osigurane ili ne i financiraju se iz državnog budžeta. Na taj način nacionalna strategija smanjuje barijeru pristupa zdravstvenoj zaštiti ugroženim socijalnim kategorijama. Slično je iskustvo i zemlje iz okruženja (Jurcev-Savicevic i sar., 2011). Tuberkuloza nije nepoznata bolest u našoj populaciji. Ne iznenađuje da se prihvatljiv nivo znanja pacijenata o tuberkulozi pojavljuje kao protektivan faktor kašnjenja, mada takvi rezultati nisu konzistentni (Mahato i sar., 2015; Storla i sar., 2008). Uloženi naponi civilnog sektora na podizanju nivoa znanja i svjesnosti o tuberkulozi, naročito u vulnerabilnim grupama populacije, kao podrška implementaciji nacionalne strategije u godinama koje su prethodile istraživanju, očigledno daju rezultate. Takav vid multisektorskih aktivnosti kroz udruživanje civilnog, obrazovnog i zdravstvenog sistema predstavlja primjer dobre prakse koji treba i dalje promovisati.

S druge strane, negativni stavovi o ovoj bolesti zbog kojih pacijenti skrivaju bolest od najbližeg okruženja značajno doprinose ekstremnom kašnjenju pacijenta. To je posljedica stigmatizacije bolesti još uvijek prisutne na ovim prostorima kao dijela kulturnog nasljeđa iz doba kad je tuberkuloza bila česta bolest. Strah od dijagnoze i odbacivanja od svojih najbližih često je razlog odlaganja odlaska ljekaru. Zastarjela uvjerenja u vezi s tuberkulozom, strah od infekcije i negativni stavovi zdravstvenog osoblja, samostigmatizacija od strane oboljelog od tuberkuloze, krivica i sramota zbog bolesti, doprinose stigmatizaciji i diskriminaciji ovih osoba (Dodor i sar., 2008). U pojedinim djelovima svijeta stigma je značajan prediktor kašnjenja pacijenata (Van der Werf i sar., 2006; WHO, 2006). Zdravstveno prosvjećivanje i podizanje nivoa svijesti o tuberkulozi u zajednici može doprinijeti destigmatizaciji ove bolesti.

Kao i u drugim radovima kašalj, gubitak apetita, gubitak u težini i povišena temperatura bili su najčešće prijavljeni simptomi (Rojpibulst i sar., 2006; Farah i sar., 2006; Storla i sar., 2008; Altet ., 2003). Među simptomima koji su povezani s dugim kašnjenjem pacijenta, gubitak težine, simptom koji najduže traje (mediana 30 dana) faktor je rizika dugog kašnjenja pacijenta. To ne čudi jer i pored zadovoljavajućeg znanja o tuberkulozi statistički znatan broj ispitanika ne prepoznaje gubitak apetita i gubitak težine kao simptom tuberkuloze. To je zabrinjavajuće s obzirom na to da pothranjenost snažno utiče na supresiju ćelijske

imunosti koji je ključni mehanizam u odbrani protiv *M. tuberculosis* (Cegielski i sar., 2004). U pitanju je ne samo proteinski deficit nego i deficit mikroelemenata (vitamina A, C, D, E, cinka, selen, gvožđa) koji dovodi do supresije fagocitoze. Anoreksija i astenija dobri su prediktori sputum negativne tuberkuloze i mogu biti dobri indikatori bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (Radović, 2017). S druge strane, taj simptom može da se javi i kao rezultat uznapredovale bolesti i da je u stvari posljedica kašnjenja. Međutim, zanemarivanje toga simptoma koji može biti pokazatelj i nezaraznih, a potencijano opasnih bolesti (diabetes, rak) može dovesti do progresije bolesti i veće smrtnosti (Jurčev – Savićević i sar., 2012). Uočeno je da se pothranjeni tuberkulozni bolesnici duže oporavljaju i imaju veći mortalitet od bolesnika koji nisu pothranjeni (Gupta i sar., 2009). Prisutna dvosmjerna veza između pothranjenosti i tuberkuloze dovodi do smanjenja apetita, malapsorpcije mikro- i makronutricijenata, abnormalnog metabolizma proteina, aktivacije citokina i gubitka mišićnog tkiva i rezervnih masti (Gupta i sar., 2009).

Suprotno drugim istraživanjima koja nalaze udruženost kašlja i dugog kašnjenja (Machado i sar., 2011; Malbasa i sar., 2011) u našem istraživanju, kašalj kao najfrekventniji simptom (69,2 %) koji dugo traje, odmah poslije gubitka u težini (mediana 28 dana), nije pokazao značajnu povezanost s kašnjenjem. Kašalj je glavni simptom tuberkuloze i najodgovorniji za transmisiju. Posljedica je inflamatornog odgovora na infekciju mikobakterijom. Dobar odgovor na terapiju manifestuje se redukcijom kašlja (Radović, 2017). U nekim je studijama taj simptom ispitan u kontekstu pušačke navike oboljelih, i nađena je četiri puta duža mediana kašnjenja kod pušača, koji inače manje-više redovno kašlju, od mediane nepušača (Jurčev-Savićević, 2012). Prema podacima naše baze podataka o prijavljenim slučajevima tuberkuloze, u trogodišnjem periodu, prosjek pušača među oboljelim od tuberkuloze je bio 47 %. Oni dugotrajan kašalj često pripisuju pušačkoj navici. Prema nekim autorima prediktivna vrijednost trajnog kašlja može biti vrlo visoka u zemljama visoke incidence, dok u zemljama niske incidence je vjerovatnije da će uporni kašalj biti simptom drugih bolesti kao što su pneumonije, bronhitis ili astma (Ward i sar., 2001).

U našoj studiji kašnjenje u zdravstvenom sistemu više se odnosi na kašnjenje u dijagnozi s obzirom da je mediana kašnjenja liječenja od postavljanja dijagnoze 0

dana, a 75. percentil 2 dana. Ovo je stoga što se prema našim smjernicama antituberkulozni tretman započinje odmah na osnovu nalaza direktne mikroskopije, čak i kod malog broja bacila (1–9 ARB), ne čekajući nalaz kulture, naravno uz prisutne i druge parametre koji sugerišu da se radi o tuberkulozi.

Uočeno približno jednako učešće zdravstvenog sistema i pacijenta u kašnjenju (51 % vs. 49 %) nezadovoljavajuće je u odnosu na znatno manje od 26 % i 30 % u nekim drugim studijama (Mahato i sar., 2015; Jurčev-Savićević i sar., 2013). Razgranata mreža od 15 Centara za plućne bolesti na primarnom nivou zdravstvene zaštite, prevazilazi geografsku barijeru kao često izvještavani razlog manje dostupnosti zdravstvenoj zaštiti (Yimer i sar., 2005; Pronyk i sar., 2001). Međutim u Crnoj Gori uobičajeno je da prvi pregled osoba iznad 15 godina starosti obavlja izabrani doktor, najčešće ljekar opšte prakse, a pregled u Centru se zakazuje uz obavezan ljekarski uput za specijalistički pregled iako su na istom nivou zdravstvene zaštite. Više ponavljanih posjeta istom nedovoljno iskusnom ljekaru opšte prakse na dijagnostički insuficijentnom primarnom nivou zdravstvene zaštite u državnim ili privatnim institucijama, što je nalaz nekih studija (Needham i sar., 2001; Rojpibulstit i sar., 2006) djelimično je odgovorno za kašnjenje i kod nas. U prilog tome proteklo vrijeme od prvog pregleda ljekara do pregleda specijaliste za plućne bolesti nezavisan je faktor rizika za dugo i ekstremno kašnjenje u zdravstvenom sistemu. Mediana kašnjenja izabranog doktora koji postavlja sumnju na tuberkulozu do upućivanja pacijenta specijalisti na primarnom nivou, koji tek upućuje uzorke na bakteriološki pregled iznosi šest dana, što je dvostruko duže u poređenju s kašnjenjem u zdravstvenom sistemu nekih zemalja, gdje je mediana tri dana (Mahato i sar., 2015). Nasuprot tome druge studije uglavnom prikazuju duže kašnjenje ljekara opšte prakse u odnosu na naše rezultate (Yimer i sar., 2005; Kiwuwa i sar., 2005).

Iako se odlaganje rendgena pluća, na primarnom nivou zdravstvene zaštite, pokazalo značajnim u univarijantnoj logističkoj regresiji i za dugo i ekstremno kašnjenje, u multivarijantnom modelu nije faktor rizika kašnjenja. Ovo je vjerovatno stoga što se pacijenti s respiratornim tegobama vrlo brzo upućuju na rendgen pluća (mediana 1 dan) u cilju potvrde ili isključenja prvenstveno akutnih nespecifičnih upala (pneumonija) prije nego li sumnje na tuberkulozu, uz dobru dostupnost

rendgenskoj službi za razliku od nalaza nekih drugih studija (Ward i sar., 2001). Suprotno tome je duže odlaganje upućivanja uzoraka na bakteriološki pregled, koje indikuje specijalista na primarnom nivou (mediana 15 dana), računata od prvog pregleda do slanja uzorka. Ovom odlaganju vjerovatno doprinosi i koncept jedne mikobakteriološke laboratorije u Crnoj Gori koja je locirana u referentnom centru za tuberkulozu, za razliku od drugih sistema u okruženju, koji imaju mrežu mikobakterioloških laboratorija (Jurčev-Savićević, 2012; MZRS, 2003). Imajući u vidu veličinu Crne Gore, populaciju i godišnji broj uzoraka za obradu (oko 3000) od strane Supranacionalne referentne laboratorije, procijenjeno je da je jedna laboratorija dovoljna.

U analizi je takođe uočeno odlaganje u dijagnozi i od strane specijaliste za plućne bolesti (mediana 11 dana). To se može objasniti strukturom našeg uzorka. Naime, zbog veličine uzorka u istraživanje su bili uključeni, osim bakteriološki potvrđenih pacijenata, i bakteriološki negativni (25 %) od kojih je u 11 % dijagnoza postavljena patohistološki. U patohistološki potvrđenih pacijenata je najduže kašnjenje dijagnoze ( $\chi^2$   $p < 0,001$ ), dok su u multivarijantnoj analizi kao nezavisni prediktori dugog i ekstremnog kašnjenja zdravstvenog sistema nađeni sputum negativni pacijenti, slično kao i u drugim studijama (Odusanya i sar., 2004; Ward i sar., 2001). Prema našim rezultatima rizik dugog kašnjenja u postavljanju dijagnoze kod bakteriološki negativnih direktnom mikroskopijom je 7 puta veći, a ekstremnog 3 puta u odnosu na razmaz pozitivne pacijente. Takvi kriterijumi uključivanja ispitanika vjerovatno su doprinijeli i dužoj mediani kašnjenja u našem zdravstvenom sistemu u poređenju s manjim kašnjenjem ljekara u postavljanju dijagnoze i liječenju u drugim studijama koje su istraživale samo bakteriološki pozitivne slučajeve (Mahato i sar., 2015; Jurčev – Savićevići sar., 2012). Kašnjenje u dijagnostici i terapiji kod ove kategorije pacijenata ima manji epidemiološki značaj jer nisu odgovorni za transmisiju, ali sa aspekta prognoze bolesti i komplikacija u pacijenta, vrlo su bitni. Dobri prediktori sputum negativne tuberkuloze za ljekare primarnog nivoa mogu biti gubitak težine i manje uporan kašalj kako navode neke studije (Smiljić i sar., 2012; van Zyl-Smit i sar., 2013).

Pasivno otkrivanje tuberkuloze u uslovima gdje tuberkuloza nije tako česta, kao u našoj zemlji, zahtijeva iskusan i obučen kadar i visok stepen sumnje na

tuberkulozu. Rezultati ispitivanja Instituta za javno zdravlje (u okviru operativnog istraživanja projekta Globalnog Fonda za borbu protiv tuberkuloze, malarije i AIDS-a) pokazuju da skoro polovina (48 %) izabranih doktora u primarnoj zdravstvenoj zaštiti nije imala nijednog pacijenta oboljelog od tuberkuloze, a 17,5 % je imalo jednog tuberkuloznog bolesnika u posljednje dvije godine. Kontinuirana edukacija ljekara na primarnom nivou zdravstvene zaštite u cilju podizanja nivoa znanja i svjesnosti o tuberkulozi preporučena je strategijska aktivnost. Takođe je neophodno jačanje laboratorijskih kapaciteta i dostupnost u rutinskoj praksi novih testova za brzu dijagnozu, što je preporuka i drugih autora (Chiang i sar., 2005).

Značajan porast kašnjenja u zdravstvenom sistemu s porastom godina ispitanika, naročito poslije 47 godina, zapažen je u našem istraživanju. Slični su nalazi i drugih studija (Ward i sar., 2001; Yimer i sar., 2005). Suprotno, u drugoj studiji, nije nađena korelacija s uzrastom (Demissie i sar., 2002). Postoji mišljenje da se stariji pacijenti manje javljaju zbog respiratornih tegoba kao što su kašalj i hemoptizije, nego mlađi pacijenti (Mor i sar., 2013). Pretpostavka da stariji pacijenti manje kašlju od mlađih otežava dobijanje uzorka i izolaciju bacila, što odlaže dijagnozu. Odlaganja u starijim uzrasnim grupama mogu se djelimično objasniti i diferencijalno dijagnostičkim problemima zbog komorbiditeta koji su česti u starijih (Chen H-G i sar., 2014; Ward i sar., 2001).

U našem istraživanju, komorbiditet (najčešće diabetes 9,2%, hipertenzija 8,5% i bronhitis 6,9%) osim udruženosti s ekstremnim kašnjenjem u univarijantnoj analizi, nije se izdvojio kao nezavisan faktor kašnjenja u multivarijantnom modelu. U studiji urađenoj u Kini, nađena je značajna udruženost s dijagnostičkim kašnjenjem kod tuberkuloznih pacijenata sa pridruženim diabetesom, uglavnom zbog visoke prevalence tuberkuloze kod diabetičara (osam puta veća nego u opštoj populaciji) (Chen i sar., 2014). Za diabetes je dokazano da direktno oštećuje urođeni i stečeni imunološki odgovor neophodan u odbrani protiv proliferacije mikobakterija i uopšte za čitav patofiziološki proces vezan za fagocitozu, a sama hiperglikemija stvara pogodniju okolinu za bakterijski rast i povećava virulenciju različitih mikroorganizama (Dooley i sar., 2009; Young i sar., 2012). I sama bolest, tuberkuloza, može dovesti do hiperglikemije dovodeći do insulinske rezistencije koja najčešće prolazi uz antituberkuloznu terapiju (Gearhart i sar., 2006).



Vjerojatno da je veličina našeg uzorka bila nedovoljna da ove povezanosti budu uočene.

Veća učestalost nezaraznih respiratornih bolesti (pneumonija, astme, bronhitisa, karcinoma pluća) u odnosu na tuberkulozu (IJZ CG, 2018), uz pogrešnu interpretaciju rendgenskog nalaza od strane neiskusnog kadra s niskom sumnjom na tuberkulozu, povećava mogućnost dijagnostičkih grešaka i dovodi do nepotrebnog, prolongiranog liječenja nespecifičnim antibioticima i usmjeravanja dijagnostike u pogrešnom pravcu (Farah i sar., 2006).

Mediana ukupnog kašnjenja iznosila je 84 dana a 75. percentil 160 dana. To je uporedivo s rezultatima iz zemalja niske incidence (Calder, 2000; Altet i sar., 2005; Golub i sar., 2001) i znatno je kraće u odnosu na podatke iz zemalja visokog opterećenja tuberkulozom (Rajeswari, 2002; Sreeramareddy i sar., 2009; Madebo i sar., 1999). S dugim ukupnim kašnjenjem od demografskih karakteristika ispitanika, značajno je povezano više i visoko obrazovanje, što je u suprotnosti sa izvještajima niza drugih studija (Farah i sar., 2006; Jurčev- Savićević i sar., 2012; WHO, 2006; Needham i sar., 2001; Kiwuwa i sar., 2005; Xu B i sar., 2005). Prema našoj nacionalnoj strategiji targetirane grupe za tuberkulozu su po pravilu nižeg socijalnog i obrazovnog statusa te je fokus ljekara na njima. Moguće je da grupa socijalno neugroženih i obrazovanih pacijenata često ne pobuđuje sumnju na tuberkulozu ni ljekara niti samih pacijenata, što sve zajedno doprinosi njihovom dijagnostičkom kašnjenju (Ngamvithayapong i sar., 2001).

Suprotno rezultatima slične studije iz regiona (Jurčev – Savićević i sar., 2012), koja je razmatrala ekstremno kašnjenje, u našem istraživanju visok skor znanja pacijenata o tuberkulozi pokazao se kao protektivan faktor ekstremnog ukupnog kašnjenja, što vjerojatno donekle utiče da kašnjenje pacijenta u ukupnom kašnjenju učestvuje u nešto manjem postotku (49 %) od kašnjenja zdravstvenog sistema.

Među simptomima temperatura se izdvojila kao protektivan faktor dugog ukupnog kašnjenja. To je alarmantan simptom koji brzo podstiče pacijenta da traži zdravstvenu pomoć, a ljekara da preduzme detaljnija dijagnostička ispitivanja. Slične rezultate nalazimo u istočno-mediteranskoj studiji SZO (WHO,2006). Ostali simptomi tuberkuloze kao i drugi, netuberkulozni simptomi koji su kratkog trajanja

(mediana 7 dana), s dominiranjem gušenja, (14,6 %), ne utiču značajno na ukupno kašnjenje za razliku od drugih nalaza (Jurčev – Savićević, 2012).

Kašnjenje zdravstvenog sistema odražava se na ukupno kašnjenje odlaganjem specijalističkog pregleda na način što se rizik dugog ukupnog kašnjenja sa svakim danom odlaganja povećava za 4 %, a ekstremnog kašnjenja za 2 %. Visoka svijest o tuberkulozi, iako ne tako česta, ali ipak još uvijek prisutna, može smanjiti ovo kašnjenje na nivou primarne zdravstvene zaštite.

Prema našim rezultatima, odsustvo kaverne na radiogramu faktor je rizika za dugo ukupno kašnjenje. Ovo je razumljivo, kaverna je karakterističan i prepoznatljiv rendgenološki znak za tuberkulozu te se dijagnoza lakše i brže postavlja. U našim rezultatima prisustvo kaverne na radiogramu nije pokazalo značajnu povezanost s kašnjenjem pacijenta iako je njih 59,2 % u vrijeme postavljanja dijagnoze imalo kavernu na radiogramu. Druge studije su potvrdile da pacijenti s kavernom više kasne, bolest napreduje i imaju više prisutnih tuberkuloznih simptoma što olakšava dijagnozu (Mor i sar., 2013; Chen i sar., 2014).

\*\*\*

Zbog kontinuiranog opadanja stope incidencije tuberkuloze i njenih nespecifičnih znakova i simptoma, tuberkuloza nije prioritetna kao diferencijalna dijagnoza na nivou primarne zdravstvene zaštite. Prema tome, dijagnostička odlaganja očigledna su i očekivana. S druge strane, duga i ekstremna kašnjenja nisu zadovoljavajuća jer olakšavaju širenje infekcije i otežavaju eliminaciju tuberkuloze. Stoga borba u kontroli ove bolesti zahtijeva multidisciplinarni pristup na više nivoa. Podizanje svijesti i kapaciteta znanja o tuberkulozi među zdravstvenim radnicima, prvenstveno primarne zdravstvene zaštite, kroz kontinuirano medicinsko obrazovanje o tuberkulozi (počev od osnovnih medicinskih studija, stručnih usavršavanja izabranih doktora te preko različitih stručnih društava kakvo je respiratorno udruženje), može dovesti do smanjenja dijagnostičkog kašnjenja. Unapređenje znanja o tuberkulozi u opštoj populaciji putem posebno osmišljenih kampanja ili pak u okviru nekih drugih (npr. HIV/AIDS kampanje) ili kao dio opštih edukacijskih kampanja o očuvanju i unapređenju sopstvenog zdravlja, s akcentom

na prevenciji, ranom otkrivanju i liječenju tuberkuloze, u cilju smanjenja stigme prema toj bolesti koja je naglašena u našoj populaciji, može doprinijeti bržem traženju ljekarske pomoći od strane pacijenta. Pokazalo se da stavovi okoline (porodice, prijatelja) veoma utiču na odnos pacijenta prema sopstvenom zdravlju i da okolina stigmatizirajućim stavovima može odložiti traženje ljekarske pomoći. Razvijanje posebno osmišljenih edukativnih materijala uz neposrednu komunikaciju u ambulanti ili savjetovalištu s pacijentom i članovima njegove porodice radi informisanja o samoj bolesti i stavovima prema njoj, o posljedicama kontakta s tuberkuloznim bolesnikom i važnosti zdravstvenog nadzora nad kontaktima, može doprinijeti većoj porodičnoj podršci pacijentu i boljoj saradnji i iskrenosti pacijenta u identifikaciji sopstvenih kontakata. Identifikacija faktora koji doprinose kašnjenju te uticaje na njih, može biti svrsishodna mjera u kontroli ove bolesti, regulišući transmisiju i promjene u učestalosti bolesti, vodeći ka eliminaciji tuberkuloze kao javno-zdravstvenog problema.

## 6. ZAKLJUČCI

- ❖ Doprinos ukupnom kašnjenju podjednako je raspoređen između pacijenta i zdravstvenog sistema (49 % vs. 51 %). Iz tog razloga, oba ova aspekta treba poboljšati kako bi se omogućilo rano otkrivanje i liječenje tuberkuloze.
- ❖ Među simptomima, kao faktor rizika dugog kašnjenja pacijenta, pokazao se gubitak tjelesne težine.
- ❖ Kao nezavisni faktori rizika ekstremnog kašnjenja od strane pacijenta izdvojili su se bračni status i manji stepen korektnih stavova o tuberkulozi.
- ❖ Veći nivo znanja o tuberkulozi protektivan je faktor dugog i ekstremnog kašnjenja pacijenta.
- ❖ Kao nezavisni prediktori kašnjenja od strane zdravstvenog sistema nađeni su sputum negativni kod dugog i ekstremnog kašnjenja.
- ❖ Odlaganje specijalističkog pregleda sa svakim danom povećava šansu dugog za 8 % i ekstremnog kašnjenja zdravstvenog sistema za 5 % .
- ❖ Uzrast stariji od 47 godina značajno je povezan s dugim kašnjenjem od strane zdravstvenog sistema.
- ❖ Kao nezavisni faktori rizika za dugo ukupno kašnjenje pokazali su se više i visoko obrazovanje i odsustvo kaverne na radiogramu pluća.
- ❖ Odlaganje specijalističkog pregleda povećava rizik dugog ukupnog kašnjenja sa svakim danom odlaganja za 4 %, a ekstremnog kašnjenja za 2 %.
- ❖ Među simptomima, protektivan faktor dugog ukupnog kašnjenja je povišena temperatura, dok je visok skor znanja protektivan faktor za ekstremno ukupno kašnjenje.

## 7. LITERATURA

**Abubakar I.**, Crofts J. P., Gelb D., Story A., Andrews N., Watsom J. M. (2008). „Investigating urban–rural disparities in tuberculosis treatment outcome in England and Wales“. *Epidemiol Infect.* 136(1): 122–127.

**Abubakar I.**, Lipman M., Anderson C., Davies P., Zumla A. (2011). *Tuberculosis in the UK time to regain control*. BMJ. 343: d4281.

**Ahmad S.** (2010). „Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection: review article“. *Clin Dev Immunol*. Vol. 2011 Article ID 814943. doi: 10.1155/2011/814943.

**Akira S.**, Uematsu S., Takeuchi O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 124 ( 4): 783–801. doi 10.1016/j.cell.2006.02.015.

**Akolo C.**, Adetifa I., Shepperd S., Volmink J. (2010). *Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons*. Cochrane Database Syst Rev. 1: CD000171.

**Alirol E.**, Getaz L., Stoll B., Chappuis F., Loutan L. (2011). „Urbanisation and infectious diseases in a globalised world“. *Lancet Infect Dis*. 11(2): 131–141.

**Altet Gomez MN.**, Alcaide Megias J., Canela Soler J., Mila Auge C., Jimenez Fuentes MA., de Souza Galvao ML., Solsona Peiro J. (2003). „Pulmonary symptomatic tuberculosis' diagnostic delay study“. *Arch Broncopneumol*. 39(4):146-152.

**Arnold C.**, L. Westland, G. Mowat, A. Underwood, J. Magee, S. Gharbia. (2005). „Single-nucleotide polymorphism-based differentiation and drug resistance detection in Mycobacterium tuberculosis from isolates or directly from sputum“. *Clin. Microbiol. Infect.* 11: 122–130.

**Barry III C. E.**, Boshoff H. I., Dartois V. et al. (2009). „The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies“. *Nat Rev Microbiol*. 7( 12): 845–855. doi: 10.1038/nrmicro2236.

**Bermudez L. E.**, Sangari F. J., Kolonoski P., Petrofsky M. and Goodman J. (2002). „The efficiency of the translocation of *Mycobacterium tuberculosis* across a bilayer of epithelial and endothelial cells as a model of the alveolar wall is a consequence of transport within mononuclear phagocytes and invasion of alveolar epithelial cells“. *Infect Immun*. 70 (1): 140–146.

**Bjune G.** (2005). „Tuberculosis in the 21st century: an emerging pandemic?“ *Nor Epidemiol*. 15(2): 133–139.

**Bloom B. R.**, Bennett B. (1966). „Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity“. *Science*. 153: 80–82.

**Bloom**, edit., Barry R. (1994). *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control*. Washington, D.C.: ASM Press. ISBN 978-1-55581-072-6.

**Boccia D.**, Hargreaves J., de Stavola B. L. i sar. (2011). *The association between household socioeconomic position and prevalent tuberculosis in Zambia: a case – control study*. PLoS One. 6 (6): e20824. Dostupno na: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020824>.

**Bodnar K. A.**, Serbina N. V., Flynn J. L. (2001). „Fate of *Mycobacterium tuberculosis* within murine dendritic cells“. *Infect Immun*. 69(2): 800–809.

**Bouakaze C.**, Keyser C., De Martino S. J., Sougakoff W., Veziris N., Dabernat H. Ludes B. (2010). „Identification and Genotyping of Mycobacterium tuberculosis Complex Species by Use of a SNaPshot Minisequencing-Based Assay“. *J. Clin. Microbiol*. 48 (5): 1758–1766 doi: 10.1128/JCM.02255-09.

**Brandt L.**, Cunha F. J., Weinreich O. W. A. (2002). „Failure of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis“. *Infect Immun*. 70(2): 672–678.

**Broughton AW.**, Bass BJ. (1999). „Tuberculosis and Diseases Caused by Atypical Mycobacteria“. In: Albert KR., Spiro GS., Jett RJ. *Comprehensive Respiratory Medicine*. London: Harcourt Brace and Company Limited. Ch. 29.

**Cai J.**, Wang X., Ma A., Wang Q., Han X., Li Y. (2015). *Factors Associated with Patient and Provider Delays for Tuberculosis Diagnosis and Treatment in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS ONE . 10(3): e0120088.doi:10.1371

**Cain K. P.**, Benoit S. R., Winston C. A. et al. (2008). „Tuberculosis among foreign-born persons in the United States“. *JAMA*. 23; 300(4): 405–12.

**Calder L.** (2000). „Tuberculosis: reasons for diagnostic delay in Auckland“. *N Z Med J*. 113(1122): 483–485

**Carvalho A. C.**, Migliori G. B., Cirillo D. M. (2010). „Tuberculosis in Europe: problem of drug resistance or much more?“ *Expert Rev Respir Med*. 4: 189–200.

**CDC.** (2005). „Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings“. *MMWR*. 54 (No. RR–17). [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm?s\\_cid=rr5417a1\\_e](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm?s_cid=rr5417a1_e)

**Cegielski J. P.**, McMurray D. N. (2004). „The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals“. *Int J Tuberc Lung Dis*. 8: 286–98.

- Chackerian A. A.,** Alt J. M, Perera T. V., Dascher C. C, Behar S. M. (2002). „Dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* is influenced by host factors and precedes the initiation of T-cell immunity“. *Infect Immun* 70(8): 4501–4509.
- Chegou N. N.,** Heyckendorf J., Walzl G., Lange C., Ruhwald M. (2014). „Beyond the IFN- $\gamma$  horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*“. *Eur Respir J* . 43: 1472–86.
- Chen H-G.,** Liu M., Jiang S-W., Gu F-H., Huang S-P., Gao T-J., Zhang Z-G. (2014). „Impact of diabetes on diagnostic delay for pulmonary tuberculosis in Beijing“. *Int J Tuberc Lung Dis*. 18(3): 267–271.
- Chen M.,** Gan H., and Remold H. G. (2005, 2006). „A mechanism of virulence: virulent *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv, but not attenuated H37Ra, causes significant mitochondrial inner membrane disruption in macrophages leading to necrosis“. *J Immunol*. 176(6): 3707–3716 (2006); 987–999 (2005).
- Chiang C. Y.,** Chang C. T., Chang R. E., Li C. T., Huang R. M. (2005). „Patient and health system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis in Southern Taiwan“. *Int J Tuberc Lung Dis*. 9: 1006–12.
- Chimara E.,** Ferrazoli L., . Leao S. C. (2004). „Mycobacterium tuberculosis complex differentiation using gyrB-restriction fragment length polymorphism analysis“. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 99: 745–748.
- Clarke W. G.,** Cochrane A. L., Miall W. E. (1956). „Results of a chest x-ray survey in the Vale of Glamorgan; a study of an agricultural community“. *Tubercle*. 37: 417–25.
- Comas I.,** Gagneux S. (2009). „The past and future of tuberculosis research“. *PLoS Pathogens*. 5 (10): e1000600.PMC 2745564. PMID19855821. doi:10.1371/journal.ppat.1000600.
- Corbett E. L.,** Watt C. J., Walker N. et al. (2003). „The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic“. *Arch Intern Med*. 163(9): 1009–1021. doi: 10.1001/archinte.163.9.1009.
- Crofton J.** (1992). „The Battle Between the Tubercle Bacilli and the Patient“. In: Crofton J., Horne N. and Miller F. *Clinical Tuberculosis*. Hong Kong, London and Basingstoke: IUATLD and TALC, MacMillan Press. pp. 7–13. doi: 10.1128/IAI.01515-07.
- Danelishvili L.,** McGarvey J., Li Y. J. Bermudez L. E. (2003). „*Mycobacterium tuberculosis* infection causes different levels of apoptosis and necrosis in human macrophages and alveolar epithelial cells“. *Cell Microbiol*. 5(9): 649–660.

**Davenne T.** and McShane H. (2016). „Why don't we have an effective tuberculosis vaccine yet?“ *Expert Rev Vaccines*. 15(8) : 1009–1013. doi: 10.1586/14760584. 2016. 1170599.

**David J. R.** (1966). „Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction“. *Proc Natl Acad Sci USA*. 56: 72–77.

**Demissie M,** Lindtjorn B, Berhane Y. (2002). „Patient and health service delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Ethiopia“. *BMC Public Health*. 2:23. doi: 10.1186/1471-2458-2-23.

**De Vries G.,** van Hest N. A., Baars H. W., Sebek M. M., Richardus J. H. (2010). „Factors associated with the high tuberculosis case rate in an urban area“. *Int J Tuberc Lung Dis*. 14: 859–65.

**Dodor E.,** Neal K., Kelly S. (2008). „An exploration of the causes of tuberculosis stigma in an urban district in Ghana“. *Int J Tuberc Lung Dis*. 12(9): 1048–54. DOI: 10.1056/NEJMra1405427.

**Dooley K. E.,** Chaisson R. E. (2009). „Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics“. *Lancet Infect Dis*. 9(12): 737–46. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70282-8.

**Dunphy K. Y.,** Senaratne R. H., Masuzawa M., Kendall L. V. Riley L. W. (2010). „Attenuation of Mycobacterium tuberculosis functionally disrupted in a fatty acyl-coenzyme a synthetase gene fadD5“. *J Infect Dis*. 201(8): 1232–1239. doi: 10.1086/651452.

**Dye C.,** Linnroth K., Jaramillo E., Williams B. G., Raviglione M. (2009). „Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries“. *Bull World Health Organ*. 87: 683–91.

**El-Etr S. H.** Cirillo J. D. (2001). „Entry mechanisms of mycobacteria“. *Front Biosci*. 6: D737–747.

**Enarson DA.,** Chretien J. (1999). „Epidemiology of respiratory infectious diseases“. *Curr Opin Pulm Med*. 5: 128–35.

**Falzon D.,** Schünemann H. J., Harausz E. et al. (2017). „World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update“. *Eur Respir J*. 49: 1602308 (<https://doi.org/10.1183/13993003.02308-2016>).

**Farah M. G.,** Rygh J. H., Steen T. W., Selmer R., Heldal E., Bjune G. (2006). „Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway“. *BMC Infect Dis*. 6: 33. pmid:16504113 doi: 10.1186/1471-2334-6-33.



- Fenner L., Gagneux S., Helbling P., et al. (2012).** „Mycobacterium tuberculosis transmission in a country with low tuberculosis incidence: role of immigration and HIV infection“. *J Clin Microbiol.* 50: 388–95.
- Fine P. E. (1995).** „Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity“. *Lancet.* 346 (8986): 1339–1345.
- Fish E. N. (2008).** „The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses“. *Nat Rev Immunol.* 8: 737–44.
- Frieden T. R., Sterling T. R., Munsiff S. S., Watt C. J. Dye C. (2003).** „Tuberculosis“. *The Lancet.* 362 (9387): 887–899. doi:10.1016/S0140-6736(03)14333-4.
- Frieden T. R., Lerner B.H., Rutherford B.R. (2000).** „Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium“. *Lancet.* 355: 1088–92.
- Gagliotti C., Resi D., Moro M. L. (2006).** „Delay in the treatment of pulmonary TB in a changing demographic scenario“. *Int J Tuberc LungDis.* 10(3): 305–309.
- Gandhi N. R., Weissman D., Moodley P., Ramathal M., Elson I., Kreiswirth B.N. et al. (2013).** „Nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in a rural hospital in South Africa“. *J Infec Dis.* 207(1): 9–17.
- García-Pérez B. E., Mondragón-Flores R., Luna-Herrera J. (2000).** „Internalization of *Mycobacterium tuberculosis* by macropinocytosis in non-phagocytic cells“. *Microb Pathog.* 35( 2): 49–55.
- Gearhart M. M., Parbhoo S. K. (2006).** „Hyperglycemia in the critically ill patient“. *AACN Clin Issues.* 17 (1): 50-55.
- Gehring A. J., Dobos K. M., Belisle J. T., Harding C. V., Boom W. H. (2004).** „Mycobacterium tuberculosis LprG (Rv1411c): a novel TLR-2 ligand that inhibits human macrophage class II MHC antigen processing“. *J Immunol.* 173(4): 2660–2668.
- Getahun H., Matteelli A., Chaisson R. E., Raviglione M. (2015).** „Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection: review article“. *N Engl J Med.* 372: 2127–35.
- Ghosh J., Larsson P., Singh B. et al. (2009).** „Sporulation in mycobacteria“. *Proc Natl AcadSci U S A.* 106 (26): 10781–10786. doi: 10.1073/ pnas. 0904104106.
- Gilbert R. L., Antoine D., French C. E., Abubakar I., Watson J. M., Jones J. A. (2009).** „The impact of immigration on tuberculosis rates in the United Kingdom compared with other European countries“. *Int J Tuberc Lung Dis.* 13: 645–651.
- Goh K. S., Fabre M., Huard R. C., Schmid S., Sola C., Rastogi N. (2006).** „Study of the *gyrB* gene polymorphism as a tool to differentiate among *Mycobacterium*

tuberculosis complex subspecies further underlines the older evolutionary age of 'Mycobacterium canettii'. *Mol. Cell. Probes* 20: 182–190.

**Golub J. E.**, Cronin W. A., Obasanjo O. O. et al. (2001). „Transmission of Mycobacterium tuberculosis through casual contact with an infectious case“. *Arch Intern Med.* 161: 2254–8.

**Gonzalez-Juarrero M.**, Turner O. C., Turner J., Marietta P., Brooks J. V., Orme I. M. (2001). „Temporal and spatial arrangement of lymphocytes within lung granulomas induced by aerosol infection with *Mycobacterium tuberculosis*“. *Infect Immun.* 69 (3): 1722–1728.

**Grandjean L.**, Crossa A., Gilman R. H. et al. (2011). „Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients“. *Int J Tuberc Lung Dis.* 15: 1164–9.

**Grujić M.** (1967). *Tuberkuloza pluća: Istorijski podaci*. Beograd: Naučna knjiga.

**Guerra-Silveira F.**, Abad-Franch F. (2013). „Sex bias in infectious disease epidemiology: patterns and processes“. *PloS One.* 8: e62390.

**Guneylioglu D.**, Yilmaz A., Bilgin S., Bayram U., Akkaya E. (2004). „Factors affecting delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey“. *Med Sci Monit.* 10(2): CR62-7

**Gupta K. B.**, Gupta R., Atreja A., Verma M., Vishvkarma S. (2009). „Tuberculosis and nutrition“. *Lung India.* 26: 9–16.

**Hamilton J. B.**, Mestler G. E. (1969). „Mortality and survival: comparison of eunuchs with intact men and women in a mentally retarded population“. *J Gerontol.* 24: 395–411.

**Hargreaves J. R.**, Boccia D., Evans C. A., Adato M., Petticrew M., Porter J. (2011). „The social determinants of tuberculosis: from evidence to action“. *Am J Public Health.* 101 (4): 654–62.

**Hawn T. R.**, Misch E. A., Dunstan S. J. et al. (2007). „A common human TLR1 polymorphism regulates the innate immune response to lipopeptides“. *Eur. J. Immunol.* 37( 8): 2280–2289.

**Herchline T. E.** (2017). „Tuberculosis (TB) – Etiology“. In: Bronze MS. ed. *Tuberculosis (TB): Practice Essentials, Background, Pathophysiology*. Medscape. Dostupno na : <https://emedicine.medscape.com/article/230802-overview#a5>

**Hernández-Garduño E.**, Cook V., Kunimoto D., Elwood R. K., Black W. A., Fitzgerald J. M. (2004). „Transmission of tuberculosis from smear negative patients: a molecular Epidemiology study“. *Thorax.* 59: 286–290.

**Hett E. C.**, Chao M. C., Steyn A. J., Fortune S. M., Deng L. L. Rubin E. J. (2007). „A partner for the resuscitation – promoting factors of Mycobacterium tuberculosis“. *Mol Microbio.* 66(3): 658–668. doi:10.1111/j.1365-2958.2007.05945.x.

**Hingley-Wilson S. M.**, Sambandamurthy V. K. Jacobs W. R. (2003). „Survival perspectives from the world's most successful pathogen, Mycobacterium tuberculosis“. *Nat Immunol.* 4 (10):. 949–955. doi: 10.1038/ni981.

**Horsburgh C. R. Jr.**, Rubin E. J. (2011). „Latent tuberculosis infection in the United States“. *N Engl J Med.* 364: 1441–8.

**Huard R. C.**, Lazzarini L. C., Butler W. R., van Soolingen D., Ho J. L. (2003). „PCR-based method to differentiate the subspecies of the Mycobacterium tuberculosis complex on the basis of genomic deletions“. *J. Clin. Microbiol.* 41: 1637–1650.

**IFPMA.** (2013). Fighting TB in the slums of Mumbai. (<http://partnerships.ifpma.org/partnership/fighting-tb-in-the-slums-of-mumbai>, accessed 29 October 2014).

**Institut za javno zdravlje Crne Gore.** (2018). „Statistički godišnjak 2015. Podgorica: Institut za javno zdravlje“. <http://www.ijzcg.me/2018/01/statisticki-godisnjak-za-2015-godinu/statisticki-godisnjak-za-2015-godinu>.

**Janssens J. P.**, Rieder H. L. (2008). „An ecological analysis of incidence of tuberculosis and per capita gross domestic product“. *Eur Respir J.* 32: 1415–6.

**Jovanović D.** (2000). „Patogeneza i klasifikacija tuberkuloze“. U: Sekulić S. ur. *Plućne bolesti*. Beograd: Elit Medica. str. 358–363.

**Jurčev-Savićević A.**, Mulic R., Kozul K., Ban B., Valic J., Bacun-Ivcek L. i sar. (2013). „Health system delay in pulmonary tuberculosis treatment in a country with an intermediate burden of tuberculosis: a cross-sectional study“. *BMC public health.* 1(13): 250.

**Jurčev-Savićević A.**, Kardum G. (2011). „Health-care seeking behaviour for tuberculosis symptoms in Croatia“. *Eur J Public Health.* 22(4): 573–577.

**Jurčev-Savićević A.** (2012). *Odrednice suvremene pojavnosti tuberkuloze*. Doktorska disertacija. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet.

**Jurčev-Savićević A.** i sar. (2012). „Delays in diagnosing and treating tuberculosis in Croatia“. *Ath Hig Rada Toksikol.* 63: 385–394 doi: 10.2478/10004-1254-63-2012-2129.

**Kana B. D.**, Gordhan B. G., Downing K. J. et al. (2008). „The resuscitation-promoting factors of Mycobacterium tuberculosis are required for virulence and resuscitation

from dormancy but are collectively dispensable for growth in vitro". *Mol Microbio.* 67(3): 672–684. doi: 10.1111/j.1365-2958.2007.06078.x.

**Kang P. B.**, Azad, A. K. , Torrelles J. B. et al. (2005). „The human macrophage mannose receptor directs *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan-mediated phagosome biogenesis". *J Exp Med.* 202 (7): 987–999. doi: [10.1084/jem.20051239](https://doi.org/10.1084/jem.20051239)

**Kasai H.**, Ezaki T., Harayama S. (2000). „Differentiation of phylogenetically related slowly growing mycobacteria by their gyrB sequences". *J. Clin. Microbiol.* 38: 301–308.

**Keshavjee S.**, Farmer E. P. (2012). „Tuberculosis, Drug Resistance and the Hystory of Modern Medicine". *N Engl J Med.* 367: 931–36. doi: 10.1056/NEJMra1205429

**Kiwuwa M. S.**, Charles K., Harriet M. K. (2005). „Patient and health service delay in pulmonary tuberculosis pateints attending a referral hospital: a cross-sectional study". *BMC Public Health.* 5(122).

**Korzeniewska-Koseła M.** (2007). „Gruźlica w Polsce – czynniki sukcesu leczenia". *Pneumonol. Alergol. Pol.* 75 (supl. 2): 1–104.

**Kumar A.**, Deshane J. S., Crossman D. K. et al. (2008). „Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide induces the *Mycobacterium tuberculosis* dormancy regulon". *J Biol Chem.* 283 (26): 18032–18039. doi: 10.1074/jbc.M802274200

**Lewis K. E.**, Stephens C., Shahidi M. M., Packe G. (2003). „Delay in starting treatment for tuberculosis in East London". *Commun Dis Public Health.* 6: 133–138. [PubMed Abstract](#)

**Lienhardt C.**, Fielding K., Sillah J. S., et al. (2005). „Investigation of the risk factors for tuberculosis:a case-control study in three countries in West Africa". *Int J Epidemiol.* 34: 914–23.

**Lnnroth K.**, Castro K. G., Chakaya J. M. et al. (2010). „Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development". *Lancet.* 375: 1814–29.

**Machado A. C.**, Steffen R. E., Oxlade O., Menzies D., Kritski A., Trajman A. (2011). „Factors associated with delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil". *J Bras Pneumol.* 37: 512–20.

**Madebo T.**, Lindtjørn B. (1999). „Delay in Treatment of Pulmonary Tuberculosis: An Analysis of Symptom Duration Among Ethiopian Patients". *MedGenMed.* 18: E6. [<http://www.medscape.com/viewarticle/407989>].

**Mahato R. K.**, Laohasiriwong W., Vaeteewootacharn K., Koju R., Bhattarai R. (2015). „Major Delays in the Diagnosis and Management of Tuberculosis Patients in Nepal“. *J Clin Diagn Res.* 9(10): LC05–LC09.

**Malbasa M.**, Pesut D. (2011). „Is there delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in an Intermediate-low TB incidence setting“. *Pneumologia.* 60: 138–42.

**Marais B. J.**, Gie R. P., Schaaf H. S. et al. (2004). „The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the prechemotherapy era“. *Int J Tuberc Lung Dis.* 8: 392–402.

**Matteelli A.**, Sulis G., Capone S., D'Ambrosio L., Migliori G. B., Getahun H. (2017). „Tuberculosis elimination and the challenge of latent tuberculosis“. *Presse Med.* 46 (2 Pt 2): e13-e21. Dostupno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498217300556?via%3Dihub>.

**Mazars E.**, Lesjean S., Banuls A-L et al. (2001). „High-resolution minisatellite-based typing as a portable approach to global analysis of Mycobacterium tuberculosis molecular epidemiology“. *PNAS.* 98: 1901–6.

**McCarthy O. R.** (2001). „The key to the sanatoria“. *J R Soc Med.* 94 (8): 413–17.

**Mehta P. K.**, Karls R. K., White E. H., Ades E. W., Quinn F. D. (2006). „Entry and intracellular replication of *Mycobacterium tuberculosis* in cultured human microvascular endothelial cells“. *Microb Pathog.* 41 (2-3): 119–124.

**Ministarstvo zdravlja Crne Gore (MZCG).** (2013). *Nacionalni program kontrole tuberkuloze u Crnoj Gori 2013–2017.* Podgorica: Ministarstvo zdravlja Crne Gore. <http://www.mzdravlja.gov.me/biblioteka/strategije?pagerIndex=2>

**Ministarstvo zdravlja Crne Gore.** „Program obaveznih imunizacija stanovništva protiv određenih zaraznih bolesti na teritoriji Crne Gore za 2017. godinu“. *Službeni list Crne Gore*, br. 004/17 od 20. 01. 2017.

**Ministarstvo zdravlja Republike Srbije (MZRS).** (2003). *Program zdravstvene zaštite stanovništva od tuberkuloze.* Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.

**MONSTAT:** Zavod za statistiku Crne Gore. (2013). *Analiza siromaštva u Crnoj Gori.* Dostupno na <http://www.monstat.org/cg/page.php?id=1938pageid=73>.

**Mor Z.**, Kolb H., Lidji M., Migliori G. B., Leventhal A. (2013). „Tuberculosis diagnostic delay and therapy outcomes of non-national migrants in Tel Aviv, 1998-2008“. *Euro Surveill.* 18 (12): pii=20433.

**Müller J.** (1839). „Zur Pathogenie der Impetigines. Auszug aus einer brieflichen Mitteilung an den Herausgeber“. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin.* pp. 82.

**Narasimhan P.**, Wood J., Macintyre C. R., Mathai D. (2013). „Risk factors for tuberculosis“. *Pulm Med.* 2013: 828939.

**Needham D. M.**, Foster S. D., Tomlinson G., Godfrey-Faussett P. (2001). „Socioeconomic, gender and health services factors affecting diagnostic delay for tuberculosis patients in urban Zambia“. *TropMed Int Health.* 6(4): 256–259.

**Ngamvithayapong J.**, Yanai H., Winkvist A., Diwan V. (2001). „Health seeking behaviour and diagnosis for pulmonary tuberculosis in an HIV-epidemic mountainous area of Thailand“. *Int J Tuberc Lung Dis.* 5(11): 1013–1020.

**Nhamoyebonde S.**, and Leslie A. (2014). „Biological Differences Between the Sexes and Susceptibility to Tuberculosis“. *J. Infect Dis.* 209 Suppl 3: S100-6. doi: 10.1093/infdis/jiu147

**Niemann S.**, Harmsen D., Rusch-Gerdes S., Richter E. (2000). „Differentiation of clinical Mycobacterium tuberculosis complex isolates by gyrB DNA sequence polymorphism analysis“. *J. Clin. Microbiol.* 38: 3231–3234.

**Nigou J.**, Zelle-Rieser C., Gilleron M., Thurnher M, Puzo G. (2001). „Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor“. *J. Immunol.* 166 (12): 7477–7485.

**Nkosi D.**, Janssen S., Padanilam X., Louw R., Menezes C. N., Grobusch M.P. (2013). „Factors influencing specialist care referral of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Gauteng/South Africa: a descriptive questionnaire-based study“. *BMC Health Serv Res.* 13: 268. doi: 10.1186/1472-6963-13-268. pmid:23837531

**Odone A.**, Ricc M., Morandi M., Borrini B. M., Pasquarella C., Signorelli C. (2011). „Epidemiology of tuberculosis in a low incidence Italian region with high immigration rates: differences between not Italy born and Italy born TB cases“. *BMC Public Health.* 11: 376. Dostupno na: [http:// www. Biomedcentral. com/1471-2458/11/376](http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/376).

**Odusanya O. O.**, Babafemi J.O . (2004). „Patterns of delays amongst pulmonary tuberculosis patients in Lagos, Nigeria“. *BMC Public Health.* 4: 18.

**Oni T.**, Gideon H. P., Bangani N., et al. (2012). „Smoking, BCG and employment and the risk of tuberculosis infection in HIV-infected persons in South Africa“. *PLoS One.* 7: e47072.

**Oppong J. R.**, Mayer J., Oren E. (2015). „The global health threat of African urban slums: the example of urban tuberculosis“. *Afr Geogr Rev.* 34(2): 182–95.

**Oxlade O.**, Murray M. (2012). „Tuberculosis and poverty: why are the poor at greater risk in India?“ *PLoS One*. 7(11): e47533.

**Pai M.**, Riley L. W., Colford Jr J. M. (2004). „Interferon- $\gamma$  assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review“. *Lancet Infect Dis*. 4 (12): 761–766. doi:[10.1016/S1473-3099\(04\)01206-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01206-X)

**Pang P.T.**, Leung C. C., Lee S. S. (2010). „Neighbourhood risk factors for tuberculosis in Hong Kong“. *Int J Tuberc Lung Dis*. 14 (5): 585–92.

**Parsons L. M.**, Brosch R., Cole S. T., Somoskovi A., Loder A., Bretzel G., Van Soolingen D., Hale Y. M., Salfinger M. (2002). „Rapid and simple approach for identification of Mycobacterium tuberculosis complex isolates by PCR-based genomic deletion analysis“. *J. Clin. Microbiol*. 40: 2339–2345.

**Patra J.**, Jha P., Rehm J., Suraweera W. (2014) „Tobacco Smoking, Alcohol Drinking, Diabetes, Low Body Mass Index and the Risk of Self-Reported Symptoms of Active Tuberculosis: Individual Participant Data (IPD) Meta-Analyses of 72,684 Individuals in 14 High Tuberculosis Burden Countries“. *PLoS ONE*. 9(5): e96433.

**Patterson R.**, Youmans G. (1970). „Demonstration in tissue culture of lymphocytemediated immunity to tuberculosis“. *Infect Immun*. 1: 600–603.

**Paynter S.**, Hayward A., Wilkinson P., Lozewicz S., Coker R. (2004). „Patient and health service delays in initiating treatment for patients with pulmonary tuberculosis: retrospective cohort study“. *Int J Tuberc Lung Dis*. 8: 180-5.

**Pearce-Duvel J.** (2006). „The origin of human pathogens: evaluating the role of agriculture and domestic animals in the evolution of human disease“. *Biol Rev CambPhilosSoc*. 81 (3): 369–82.  
PMID [16672105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16672105/).doi:[10.1017/S1464793106007020](https://doi.org/10.1017/S1464793106007020)

**Pecora N. D.**, Gehring A. J., Canaday D. H., Boom W. H., Harding. C. V. (2006). „Mycobacterium tuberculosis LprA is a lipoprotein agonist of TLR2 that regulates innate immunity and APC function“. *J. Immunol*. 177 (1): 422–429.

**Peirs P.**, Lefèvre P., Boarbi S. et al. (2005). „Mycobacterium tuberculosis with disruption in genes encoding the phosphate binding proteins PstS1 and PstS2 is deficient in phosphate uptake and demonstrates reduced in vivo virulence“. *Infect Immun*. 73(3): 1898–1902. doi:[10.1128/IAI.73.3.1898-1902.2005](https://doi.org/10.1128/IAI.73.3.1898-1902.2005)

**Piccazzo R.**, Paparo F., Garlaschi G. (2014). „Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review“. *J Rheumatol Suppl*. 91: 32–40.

**Popovac D.** i sar. (1999). „Tuberkuloza“. U: Stojčić V. ur. *Bolesti pluća*, 5 izd. Beograd: Data Status. str. 277–278.

**Pronyk R. M.**, Makhubele M. B., Hargreaves J. R., Tollman S. M., Hausler H. P. (2001). „Assessing health seeking behaviour among tuberculosis patients in rural South Africa“. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 5 (7): 619–627.

**Radović B.** (2017). „Sociodemografske i kliničke karakteristike sputum pozitivne i sputum negativne tuberkuloze pluća“. *Timočki medicinski glasnik.* 42(2): 62–68 [doi:10.5937/tmg1702062R](https://doi.org/10.5937/tmg1702062R)

**Rajeswari R.**, Chandrasekaran V., Suhadev M., Sivasubramaniam S., Sudha G., Renu G. (2002). „Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India“. *Int J Tuberc Lung Dis.* 6: 789–95.

**Raviglione MC.** „The TB epidemic from 1992 to 2002“. *Tuberculosis* 2003; 83: 4–14.

**Raymond N. D.** (1978). „Benjamin Marten and His 'New Theory of Consumptions'“. *Microbiological Reviews.* Vol. 42 No.3 : 521–528.

**Rieder H. L.** (1993). „Case finding“. In: Ed . Reichman L. B, Herschfield E. S. *Tuberculosis. A comprehensive international approach.* New York; Marcel Dekker. pp: 167–82.

**Rojpibulstit M.**, Kanjanakiritamrong J., Chongsuvivatwong V. (2006). Patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in Southern Thailand after health care reform. *Int J Tuberc Lung Dis.*10: 422–8.

**Rustad T. R.**, Sherrid A. M., Minch K. J., Sherman D. R. (2009). „Hypoxia: a window into *Mycobacterium tuberculosis* latency“. *Cell Microbiol.* 11 (8): 1151–1159. doi: 10.1111/j.1462-5822.2009.01325.x

**Savić B.** (2000). „Etiologija tuberkuloze“. U: Sekulić S. ur. *Plućne bolesti.* Beograd: Elit Medica. str. 349–353.

**Schluger W. N.** (2005). „The Pathogenesis of Tuberculosis. The First One Hundred (and Twenty-Three) Years“. *Am J Respir Cell Mol Biol.* Vol 32: 251–256. doi: 10.1165/rcmb.F293 Internet address: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)

**Sharma S. K.**, Soneja M., Prasad K. T., Ranjan S. (2014). „Clinical profile & predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care centre in north India“. *Indian J Med Res.* 139 (1): 154–60.

**Shetty N.**, Shemko M., Vaz M., D'Souza G. (2006). „An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study“. *Int J Tuberc Lung Dis.* 10: 80–6.



**Shiloh M. U.** and Diguseppe Champion P. A. (2010). „To catch a killer. What can mycobacterial models teach us about *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis?“ *Curr Opin Microbiol.* 13( 1):. 86–92. doi: 10.1016/j.mib.2009.11.006.

**Smiljić S.,** Radović B. (2012) „Clinical and radiographic characteristics of pulmonary tuberculosis“. *Medicinski pregled.* 65(5-6): 196–199.

**Sreeramareddy C. T.,** Panduru K. V., Menten J., Van den Ende J. (2009). „Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature“. *BMC Infect Dis.* 9: 91.

**Stanley S. A.,** Raghavan S., Hwang W. W. (2003). „Acute infection and macrophage subversion by *Mycobacterium tuberculosis* require a specialized secretion system“. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100 (22): 13001–13006.

**Stop TB Partnership.** (2011). *An International Roadmap for Tuberculosis Research: Towards a World Free of Tuberculosis.* Geneva: World Health Organization.

**Stop TB Partnership** (2016). *Key Populations Brief: Urban Populations.* Geneva, Switzerland: The Stop TB Partnership. Dostupno na: [www.stoptb.org](http://www.stoptb.org).

**Storla D. G.,** Yimer S., Bjune G. A. (2008). „A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis“. *BMC Public Health.* 8:15.

**Styblo K. (1991).** „Epidemiology of tuberculosis: Epidemiology of Tuberculosis in HIV Prevalent Countries“. *The Royal Netherlands Tuberculosis Association.* 4: 53–54.

**Supply P.,** Lesjean S., Mazars E., Vincent V., Gicquel B., Locht C. (2000). „Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome“. *Mol Microbiol.* 36: 762–77.

**Swaminathan S.,** Padmapriyadarsini C., Narendran G. (2010). „HIV associated tuberculosis: clinical update“. *Clin Infect Dis.* 50: 1377–86.

**Tattevin P.,** Che D., Fraisse P., et al. (2012). „Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France“. *Int J Tuberc Lung Dis.* 16: 510–5.

**Tekkel M.,** Rahu M., Lioit H. M. et al. (2002). „Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia“. *Int J Tuberc Lung Dis.* 6(10): 887–94.

**The Chambers Dictionary.** New Delhi: Allied Chambers India Ltd. 1998. pp. 352. ISBN 978-81-86062-25-8

**The Millennium Development Goals Report.** (2015). United Nations New York, 2015.

[http://www.un.org/millenniumgoals/2015 MDG Report/pdf/MDG%202015%20rev%20\(July%201\).pdf](http://www.un.org/millenniumgoals/2015%20MDG%20Report/pdf/MDG%202015%20rev%20(July%201).pdf)

**Trail R. R.** (1970). Richard Morton (1637-1698). *Med Hist.* 14 (2): 166—74. [PMC 1034037](#) . [PMID 4914685](#).doi:10.1017/S0025727300015350

**Tsuyuguchi K.**, Suzuki K., Matsumoto H., Tanaka E., Amitani R., Kuze F. (2001). „Effect of oestrogen on Mycobacterium avium complex pulmonary infection in mice“. *Clin Exp Immunol.* 123: 428–34.

**Ulrichs T.** and Kaufmann S. H. E. (2006). New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J Pathol.* 208 (2): 261–269. doi:10.1002/path.1906

**Van der Werf M. J.**, Chechulin Y., Yegorova O. B., Marcinuk T., Stopolyanskiy A., Voloschuk V., Zlobinec M., Vassall A., Veen J., Hasker E., Turchenko L. V. (2006). „Health care seeking behaviour for tuberculosis symptoms in Kiev City, Ukraine“. *Int J Tuberc Lung Dis* 10: 390–5.

**Van Deutekom H.**, Supply P., de Haas PEW. et al. (2005). „Molecular typing of Mycobacterium tuberculosis by Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable-Number Tandem Repeat Analysis, a more accurate method for identifying epidemiological links between patients with tuberculosis“. *J Clin Microbiol.* 43 (4): 473–9.

**Van Zyl-Smit R. N.**, Binder A., Meldau R., Semple P. L., Evans A., Smith P., Bateman E. D., Dheda K. (2013). „Cigarette smoke impairs cytokine responses and BCG containment in alveolar macrophages“. *Thorax.* 69(4): 363–370.

**Verhagen L. M.**, Van den Hof S., Van Deutekom H. et al. (2011). „Mycobacterial factors relevant for transmission of tuberculosis“. *J Infect Dis.* 203(9): 1249–55. [Medline].

**Via L. E.**, Lin P. L., Ray S. M. et al. (2008). „Tuberculous granulomas are hypoxic in guinea pigs, rabbits, and nonhuman primates“. *Infect Immun.* 76( 6): 2333–2340.

**Villemin J. A.** (1868). *Etudes sur la tuberculose*. Paris: J.-B. Ballie` res et Fils.

**Vučinić V.** (1996). „Istorijski pregled“. U: Đurić O. *Tuberkuloza*. Beograd: Savremena administracija. str. 5–14.

**Wahome E.**, Makori L., Gikera M., Wafula J., Chakaya J., Edginton M. E., Kumar A.M. (2013). „Tuberculosis treatment outcomes among hospital workers at a public teaching and national referral hospital in Kenya“. *Public Health Action.* 3(4): 323–7. doi: [10.5588/pha.13.0054](#).

**Wang GJ., Sleigh A., Zhou G., et al. (2005).** „Nonbiologic risk factors of pulmonary tuberculosis among adults in Henan: a case-control study“. *Zhonghua Liu Xing Bing Rue Za Zhi.* 26 (2): 92–6.

**Ward J., Siskind V., Konstantinos A. (2001).** „Patient and health care system delays in Queensland tuberculosis patients, 1985–1998“. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 5(11): 1021–1027.

**Warren R. M., van Pittius N. C. G, Barnard M., Hesselning A., Engelke E., de Kock M., Gutierrez M. C., Chege G. K., Victor T. C., Hoal E. G., van Helden P. D. (2006).** „Differentiation of Mycobacterium tuberculosis complex by PCR amplification of genomic regions of difference“. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 10: 818–822.

**Wells C. D., Cegielski J. P., Nelson L. J. et al. (2007).** „HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis – the perfect storm“. *J. Infect. Dis.* 196 (1): S86–S107. doi:10.1086/518665.

**Wolf A. J., Desvignes L., Linas B. et al. (2008).** „Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs“. *J. Exp. Med.* 205( 1): 105–115.

**World Health Organisation. (2006).** *Diagnostic and treatment delay in tuberculosis.* Cairo, Egipat: Document WHO-EM/TDR/009/E/10.06/1000

**World Health Organisation. (2010).** *The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis.* Geneva: World Health Organization. WHO/HTM/TB/2010.7 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44437/1/9789241500340\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44437/1/9789241500340_eng.pdf?ua=1)

**World Health Organization (WHO). (1994).** *Tuberculosis Programme: framework for effective tuberculosis control.* Geneva: World Health Organization. WHO/TB/94.175 <http://apps.who.int/iris/handle/10665/58717>

**World Health Organization (WHO). (2015).** *Global Tuberculosis Report 2015.* Geneva: World Health Organization. WHO/ HTM/ TB/ 2015. 22 [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf)

**World Health Organization (WHO). (2016).** *Global Tuberculosis Report 2016.* Geneva: World Health Organization. WHO/HTM/TB/2016.13 <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>

**World Health Organization (WHO). (2017).** *Global Tuberculosis Report 2017.* Geneva: World Health Organization. WHO/HTM/TB/2017.23 [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)

**World Health Organization (WHO). (2011).** *Global tuberculosis control.* Geneva: World Health Organization. WHO/HTM/TB/2011.16 [http://apps.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://apps.who.int/tb/publications/global_report/en/)

int/iris/bitstream/handle/10665/44728/9789241564380\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

**World Health Organization.** (2010). *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, Switzerland:( WHO/HTM/TB/2010.13) [http://www.who.int/publications/2010/9789241500449\\_eng.pdf](http://www.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf)

**World Health Organization.** (2009). *Global tuberculosis control: surveillance, planning and financing*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2009. 411 [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44241/9789241598866\\_eng.pdf?](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44241/9789241598866_eng.pdf?)

**World Health Organization.** (2015). *WHO End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015*. Geneva: WHO. 2015 ([http://www.who.int/tb/post2015\\_strategy/en/](http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/), accessed 8 August 2016).

**World Health Organization.** (2017). *Consensus meeting report: development of a target product profile and framework for evaluation for a test of progression from tuberculosis infection to active disease (WHO/HTM/TB/2017.18)*. Geneva: World Health Organization.

**World Health Organization.** (2017). *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2017.05 [www.who.int/tb/publications/2017/dstb\\_guidance\\_2017/en/](http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/)

**World Health Organization.** (2010). *Guidelines for treatment of tuberculosis fourth edition*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2009.420.<http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>

**World Health Organization.** (2014). *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, Switzerland:WHO/HTM/TB/2014.11[http://www.who.int/tb/publications/pmdt\\_companionhandbook/en/](http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/)

**World Health Organization.** (2015). *Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. Geneva, Switzerland: WHO/HTM/TB/2015.01[www.who.int/tb/publications/ltbi\\_document\\_page/en/](http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/)

**Xu B., Jiang Q. W., Xiu Y., Diwan V. K.** (2005). „Diagnostic delays in access to tuberculosis care in counties with or without the National Tuberculosis Control Programme in rural China“. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 9(7): 784–790.

**Yimer S., Bjune G., Alene G.** (2005). „Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study“. *BMC Infect Dis.* 5: 112. pmid:16343350 doi: 10.1186/1471-2334-5-112

**Young F.**, Wotton C. J., Critchley J. A., Unwin N. C., Goldacre M. J. (2012). „Increased risk of tuberculosis disease in people with diabetes mellitus: record-linkage study in a UK population“. *J. Epidemiol Community Health*. 66(6): 519–23. doi: 10.1136/jech.2010.114595

**Zink A.**, Sola C., Reischl U., Grabner W., Rastogi N., Wolf H., Nerlich A. (2003). „Characterization of Mycobacterium tuberculosis Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping“. *J. Clin Microbiol*. 41 (1): 359–67. PMC 149558.

## SKRAĆENICE

- AIDS** – sindrom stečene imunodeficijencije
- AM** – alveolarni makrofag
- ARB** – acido rezistentni bacil
- BCG** – Bacillus Calmette Guerin
- CD1; CD4; CD8** – subpopulacije T limfocita
- CDC** – Centar za kontrolu bolesti Sjedinjene Američke Države
- CMI** – (engl. *cell – mediated immunity*) – ćelijama posredovani imuni odgovor
- DNK** – dezoksiribonukleinska kiselina
- DOT** – direktno opservirana terapija
- DOTS** – direktno opservirani kratkotrajni kurs liječenja
- HIV** – Virus humane imunodeficijencije
- IFN- $\gamma$**  – interferon gama
- IGRAs** – (engl. *Interferon-Gamma Release Assays*) – testovi iz krvi za dijagnostiku latentne tuberkulozne infekcije
- IJZ** – Institut javnog zdravlja
- IL** – interleukin
- LTBI** – latentna tuberkulozna infekcija
- ManLAM** – (engl. mannose Man – lipoarabinomannanLAM) – glikolipidi ćelijskog zida *M. tuberculosis*
- MDGs** – (Millenium Development Goals) – Milenijumski razvojni ciljevi
- MDR TB** – Multirezistentna tuberkuloza
- MHC** – (engl. *Major Hystocompatibility Complex*) – glavni histokompatibilni kompleks
- MONSTAT** – Zavod za statistiku Crne Gore
- MTC** – Mycobacterium tuberculosis complex
- MZCG** – Ministarstvo zdravlja Crne Gore
- MZRS** – Ministarstvo zdravlja Republike Srbije
- PCR** – (engl. *The Polymerase Chain Reaction*) – lančana reakcija polimerizacije
- PPD** – (engl. *purified protein derivate*) – kožni tuberkulinski test
- SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija

**TB** – tuberkuloza

**Ti B ćelije** – klase limfocita

**TLR** –(engl. *toll-like receptor*) – receptor na makrofagima

**TNF** – tumor nekrotizirajući faktor

**XDR TB** – ekstenzivno rezistentna tuberkuloza

## BIOGRAFIJA

Olivera V. Bojović rođena je 1962. godine u Sarajevu. Osnovno i srednje usmjereno obrazovanje završila je u Nikšiću. Dalje školovanje nastavila je na Medicinskom fakultetu u Beogradu koji je uspješno završila 1986. godine. Specijalističke studije iz pneumoftizilogije uspješno je završila 1996. godine na Institutu za plućne bolesti u Beogradu. U isto vrijeme završila je postdiplomske studije iz epidemiologije na Institutu za epidemiologiju u Beogradu. Magistarsku tezu iz oblasti epidemiologije plućnog karcinoma pod nazivom „Anamnestička studija raka pluća“ odbranila je 2000. godine. Zaposlena je u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti Brezovik, u Nikšiću, gdje obavlja dužnosti specijaliste pneumoftiziologa i načelnika odjeljenja za dijagnostiku i liječenje tuberkuloze. U periodu od 2005. do 2015. godine obavljala je funkciju nacionalnog koordinatora za kontrolu tuberkuloze u Crnoj Gori i bila član Državnog koordinacionog tijela za borbu protiv tuberkuloze i HIV/AIDS-a, kao i predsjednik Komisije za tuberkulozu pri Ministarstvu zdravlja. U periodu 2007–2012. godine bila je koordinator za implementaciju projekta „Uspostavljanje kvalitetnog programa kontrole tuberkuloze u Crnoj Gori“, podržanog sredstvima Globalnog fonda za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije (GFATM). Aktivno je učestvovala u izradi Programa kontrole tuberkuloze u Crnoj Gori za period 2006–2011. i reviziji Programa za period 2012–2017. uz podršku Svjetske zdravstvene organizacije. U kontinuiranoj petogodišnjoj edukaciji zdravstvenih radnika iz oblasti epidemiologije, prevencije, dijagnostike i liječenja tuberkuloze, aktivno je učestvovala kao organizator i predavač. Od 2001. godine je mentor za ljekare na specijalizaciji iz Interne medicine – oblast pneumoftizilogija, a od 2003. godine saradnik u nastavi iz iste oblasti na Medicinskom fakultetu u Podgorici.

Član je Evropskog respiratornog udruženja. Učestvovala je na više međunarodnih sastanaka i radionica iz oblasti nadzora tuberkuloze u organizaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC).



Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a **Olivera Bojović**

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

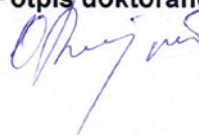
da je doktorska disertacija pod naslovom

**„Ispitivanje prediktivnih faktora kašnjenja u postavljanju dijagnoze i liječenju tuberkuloze na području Crne Gore“**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 27.04.2018.godine

Potpis doktoranda



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Olivera Bojović

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada, „Ispitivanje prediktivnih faktora kašnjenja u postavljanju dijagnoze i liječenju tuberkuloze na području Crne Gore“

Mentor Prof. dr Anita Grgurević

Potpisana **Olivera Bojović**

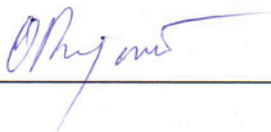
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 27.04.2018.godine

  
\_\_\_\_\_

### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„Ispitivanje prediktivnih faktora kašnjenja u postavljanju dijagnoze i liječenju tuberkuloze na području Crne Gore“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

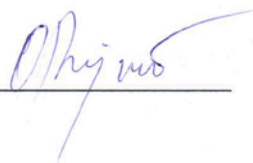
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 27.04.2018.godine



A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'O. R. J. M. B.', is written over a horizontal line.