

# Tuberkuloza pluća - bolest u porastu

---

Živković, Nives

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:231416>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Nives Živković**

**Tuberkuloza pluća- bolest u porastu**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice pod vodstvom mentorice doc.dr.sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Popis kratica korištenih u radu

TB - tuberkuloza

BCG - Bacillus Calmette Guerin

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

HIV - virus humane imunodeficijencije (eng. Human Immunodeficiency Virus)

NK stanice - prirodno ubilačke stanice (eng. Natural Killer)

PRR - eng. Pattern recognition receptors

PAMPs - eng. Pathogen associated molecular patterns

TLR - eng. Toll like receptors

TNF  $\alpha$  - faktor tumorske nekroze alfa (eng. Tumor Necrosis Factor Alpha)

IL - interleukin

IFN  $\gamma$  - interferon gama (eng. Interferon Gamma)

Th - pomoćnički limfocit T

CD4+ - stanični diferencijacijski antigeni 4 (eng. cluster of differentiation 4)

CD8+ - stanični diferencijacijski antigeni 8 (eng. cluster of differentiation 8)

AMPs - eng. Antimicrobial proteins

CCR2 - C-C chemokine receptor tip 2

MHC - glavni kompleks tkivne podudarnosti (eng. Major Histocompatibility Complex)

STAT1 - pretvarači signala i aktivatori prepisivanja (eng. Signal Transducers and Activators of Transcription 1)

HLA - humani leukocitni antigen

LTB - latentna tuberkulozna infekcija

AIDS - sindrom stečene imunodeficijencije (eng. Acquired Immunodeficiency Syndrome)

KOPB - kronična opstruktivna bolest pluća

PPD test - purificirani proteinski derivat

IGRA - test otpuštanja interferona gama (eng. Interferon Gamma Release Assay)

RD-1 - eng. Region of Difference 1

QTF-G - eng. Quantiferon-TB Gold test

ELISA - enzimski vezan imunosorbent test (eng. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

RTG - rendgen

HRCT - kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (eng. High-Resolution Computed Tomography)

NTM - netuberkulozne mikobakterije

real-time PCR - eng. real-time Polymerase Chain Reaction

MIRU- VNTR - eng. Mycobacterial Interspersed Repetitive Units - Variable Number of Tandem Repeats

LF - LAM – eng. Lateral flow urine lipoarabinomannan

ART - antiretrovirusna terapija

AP - alkalna fosfataza

AST - aspartat- aminotransferaza

ALT - alanin- aminotransferaza

RR TB - rifampicin rezistentna tuberkuloza (eng. Rifampicin resistant tuberculosis)

MDR TB - multirezistentna tuberkuloza (eng. Multidrug resistant tuberculosis)

XDR TB - proširena rezistentna tuberkuloza (eng. Extensively drug-resistant tuberculosis)

ATP sintetaza - adenzin trifosfat sintetaza

EKG - elektrokardiografija

IBD - upalne bolesti crijeva (eng.inflammatory bowel disease)

Sažetak.....	
Summary.....	
1. Uvod.....	1
2. Epidemiologija.....	2
2.1. Tuberkuloza u svijetu.....	2
2.2. Tuberkuloza u Hrvatskoj.....	2
3. Mikrobiologija tuberkuloze.....	4
4. Imunologija tuberkuloze pluća.....	6
4.1. Prirođeni imunološki odgovor.....	6
4.2. Stanični imunološki odgovor.....	7
5. Patohistološki mehanizam infekcije.....	9
6. Klinička slika infekcije.....	11
6.1. Klinička prezentacija tuberkuloze kod infekcije HIV-om.....	12
7. Dijagnostički postupci u tuberkulozi.....	13
7.1. Dijagnostika infekcije u HIV pozitivnih pacijenata.....	16
8. Liječenje tuberkulozne infekcije.....	17
8.1. Specifičnosti liječenja i kontraindikacije.....	18
8.2. Liječenje tuberkuloze kod infekcije HIV-om.....	19
8.3. Farmakorezistentna tuberkuloza.....	19
8.4. Pojava novih lijekova.....	21
9. Povezanost infekcije s biološkom terapijom.....	22
10. Cijepljenje i kemoprofilaksa.....	24
11. Zaključak.....	25
12. Zahvala.....	26
13. Literatura.....	27
14. Životopis.....	30

## Sažetak

Tuberkuloza pluća - bolest u porastu

Nives Živković

Tuberkuloza pluća, bolest uzrokovana infekcijom *Mycobacterium tuberculosis* vodeći je infektivni uzročnik smrti diljem svijeta. Iako se razvijene zemlje uspješno bore s infekcijom, u nerazvijenim dijelovima svijeta dolazi do nekontroliranog širenja infekcije čime uzročnik razvija snažnije mehanizme otpornosti i virulencije. Potrebno je napomenuti da se uvođenjem novih imunomodulatornih lijekova povećava broj pacijenata kod kojih je potrebno provesti kemoprofilaksu zbog dokazane latentne tuberkuloze. Također porastom incidencije bolesti koje karakterizira imunokompromitiranost povećava se i mogućnost infekcije tuberkulozom. Klinička slika plućne tuberkuloze mijenjala se kroz 20. stoljeće zbog ranijeg prepoznavanja i efikasnijeg liječenja, no iako se činilo da je infekcija kontrolirana i broj novozaraženih u padu pojavili su se novi izazovi. Pojava HIV infekcije, produživanje života u pacijenata s kroničnim bolestima i agresivnije terapijske mogućnosti pogodovale su nastanku novih rizičnih skupina. Rizik infekcijom tuberkuloze nekoliko puta je veći u HIV pozitivnih pacijenata nego u zdrave populacije. Koinfekcija *M. tuberculosis* s HIV-om ubrzava replikaciju virusa i dovodi do brže progresije bolesti zbog oslabljenje stanične imunosti tijekom HIV infekcije. Istraživanjima i kliničkim iskustvom potvrđena je povezanost tuberkulozne infekcije i primjene biološke terapije, posebice inhibitora TNF- $\alpha$  infliksimaba, adalimumaba i etanercepta. Osim toga, vodeći izazov u liječenju tuberkuloze je pojava farmakorezistentnih sojeva koji ne reagiraju na standardne terapijske protokole antituberkuloticima, a režim liječenja takvih sojeva zahtjeva dugotrajnu terapiju novim skupinama lijekova. Razvojem molekularne biologije i genetičkim istraživanjima čovjek pokušava biti korak ispred mikobakterije, razviti dijagnostičke postupke visoke osjetljivosti i specifičnosti, pravovremeno otkriti infekciju i učinkovito ju liječiti. S ciljem prevencije tuberkuloze u Hrvatskoj se kontinuirano provodi BCG cijepljenje kojim je infekcija tuberkuloze uspješno kontrolirana i gotovo eradicirana. O javnozdravstvenoj važnosti tuberkuloze govori i to da je na globalnoj razini pod vodstvom Svjetske zdravstvene organizacije pokrenuta strategija zaustavljanja tuberkuloze i smanjenja broja novozaraženih do 2035. godine kojoj je cilj do 2035. smanjiti incidenciju za 90% u odnosu na 2015.

Ključne riječi : *M. tuberculosis*, BCG, HIV, anti-TNF  $\alpha$ , farmakorezistencija

## Summary

### Pulmonary tuberculosis - on the rise again

Nives Živković

Pulmonary tuberculosis, a disease caused by infection *M. tuberculosis*, is a main infectious disease of death in the world. Even though the developed countries are combating the infection successfully, in undeveloped parts of the world infection is spreading uncontrollably. *M. tuberculosis* is evolving strong mechanisms of resistance and virulence. In the 20<sup>th</sup> century pulmonary tuberculosis has changed its clinical presentation because of the earlier recognition of the disease and more effective treatment. It seemed that the infective agent is under control and the number of contaminated is falling, but new challenges emerged. The emergence of HIV-infection, prolonged life expectancy of patients with chronic diseases and more aggressive therapeutic options have favoured the emergence of new groups of patients at increased risk of contracting TB. The risk of pulmonary infection is higher with the patients who have HIV infection than the ones who do not have. The coinfection of *M. tuberculosis* with HIV accelerates the replication of the virus and the progression of the disease because of the lower immunity of the body cells which is caused by HIV infection. The research and the clinical experience have confirmed the connection between the pulmonary tuberculosis infection and the use of biological therapy, especially TNF- $\alpha$  blockers infliximab, adalimumab and etanercept. Also, one of the main challenges of tuberculosis treatment is the appearance of pharmacoresistant types which do not respond to standard therapeutic antituberculous protocols. Treatment regime of those types demands long term therapy with new drug types. Development of molecular biology and genetic research is a man's attempt to be one step in front of Mycobacterium, to evolve diagnostical procedures of high sensitivity and specificity, to recognise the infection on time and efficiently treat it. BCG vaccination is a procedure done in Croatia continually with the goal of tuberculosis infection prevention, and the result is that the infection is now successfully under control and almost eradicated. The fact that magnifies the importance of tuberculosis infection in the eyes of public health is that under the lead of World Health Organization a new strategy of tuberculosis infection prevention was launched and its' goal is to lower the number of new patients by 90% until 2035. as opposed to 2015.



Key words: *M. tuberculosis*, BCG, HIV, anti-TNF  $\alpha$ , farmacoresistance

## 1. Uvod

Tuberkuloza (hrv. sušica) je bakterijska, kronična, multisistemska, granulomatozna bolest uzrokovana bacilom *Mycobacterium tuberculosis*. *M. tuberculosis* vodeći je infektivni uzročnik smrti u svijetu, a pretpostavlja se da je 1/3 svjetskog stanovništva zaražena bacilom tuberkuloze (1). Bolest ponajprije zahvaća pluća, rjeđe može zahvatiti i organe poput kože, kostiju, zglobova, probavnog sustava, središnjeg živčanog sustava i dr. Bolest se prenosi udisanjem inficiranog aerosola koji nastaje pri govoru, kihanju, kašljanju i pjevanju. Bacili zatim dospijevaju u pluća gdje se razmnožavaju, odakle krvlju mogu dospjeti u bilo koji organ u tijelu. Zbog kapljičnog načina prijenosa infekcije, bolest je globalno rasprostranjena te prepoznata kao važan aspekt javnozdravstvenih politika i programa posljednjih 25 godina.

Već stoljećima jedan je od vodećih izazova u medicini. Povijest tuberkuloze (TB) seže u daleku prošlost ljudskog roda, a naglo širenje bolesti zabilježeno je u srednjem vijeku. Pisani tragovi o tuberkulozi postoje u svim poznatim civilizacijama. Na egipatskim mumijama starim oko 2400 godina pr.Kr. uočeni su deformiteti kralješnice tipični za tuberkuloznu infekciju. Antički opisi tuberkuloze, nađeni na području Indije i Kine, potječu iz vremena 3300.- 2300. godina pr.Kr. Engleski liječnik Benjamin Marten 1720. godine prvi put je postavio tezu o infektivnom podrijetlu bolesti te se počinju osnivati sanatoriji za oboljele. U Hrvatskoj je velika epidemija tuberkuloze počela na početku 19. stoljeća, oko sto godina kasnije u odnosu na zapadnu Europu. Vrhunac je epidemije bio na prijelazu 19. u 20. stoljeće. Uzročnika tuberkuloze otkriva 1882. godine njemački liječnik Robert Koch te je po njemu nazvan i "Kochov bacil". Cjepivo protiv tuberkuloze, BCG, razvijaju Albert Calmette i Camille Guérin na Pasteurovom institutu u Lilleu te ga prvi put uspješno primjenjuju na čovjeku u Parizu 1921. Desetak godina kasnije, Selman Waksman i Albert Schatz 1943. godine otkrivaju prvi antituberkulotik streptomycin (2).

Unatoč tako davnom otkriću uzročnika, cjepiva, a potom i učinkovitih antituberkulotika, tuberkuloza je i dalje jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 2013. godine donijela je Globalnu strategiju zaustavljanja tuberkuloze u kojoj jasno definira ciljeve do 2025. i 2035. godine. Konačan cilj je zaustaviti globalnu epidemiju tuberkuloze, 2025. godine ostvariti pad incidencije za 50%, a 2035. za 90% u odnosu na 2015. Definirani su i ciljevi prema kojima očekivan mortalitet pada za 95% do 2035. godine. Strategija predstavlja i najnovije izazove u liječenju tuberkuloze te njihovo uspješno rješavanje, posebice liječenje tuberkuloze u HIV pozitivnih pacijenata i značajan porast farmakorezistencije (3).

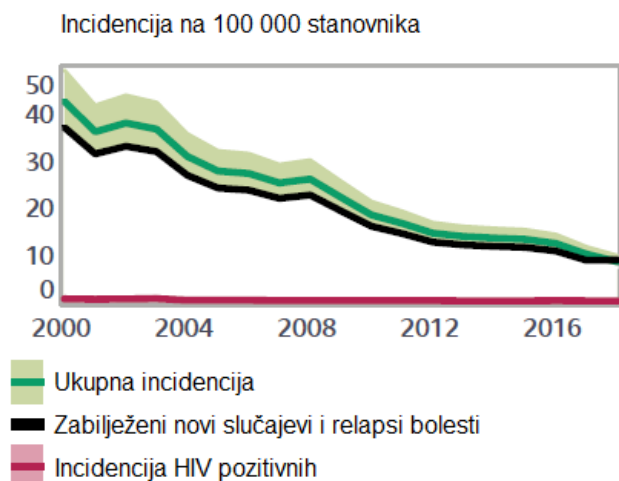
## 2. Epidemiologija

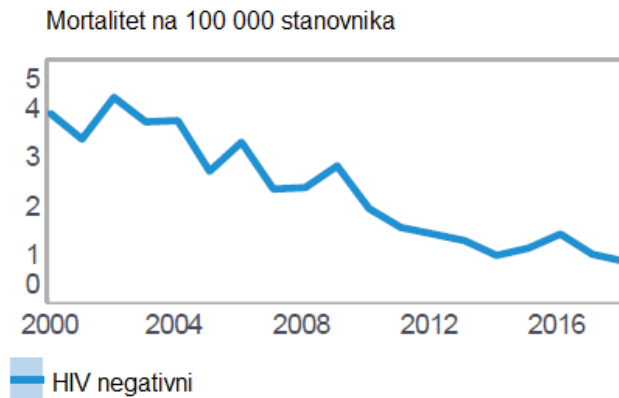
### 2.1. Tuberkuloza u svijetu

Prema SZO 2018. godine zabilježeno je 10 milijuna novooboljelih u svijetu, što je stabilan broj posljednjih nekoliko godina. Globalna incidencija iznosi 130/100 000 stanovnika pri čemu se prati minimalan pad incidencije za 1,8%, iako je SZO strategijom za borbu protiv tuberkuloze prognozirala pad od 5%. Globalna incidencija svoju je vršnu vrijednost pokazala 2003. godine, od kada se prati minimalan pad. U 2018. godini bilježi se 1,2 milijuna smrtnih slučajeva u HIV negativnih pacijenata (što predstavlja za 27% niži mortalitet u odnosu na 2000. godinu) i 250 000 smrtnih slučajeva u HIV pozitivnih pacijenata (za 60% niži mortalitet u odnosu na 2000. godinu). U ukupnom udjelu zaraženih i oboljelih 8,6% su HIV pozitivni pacijenti. Geografski najviše slučajeva TB zabilježeno je u jugoistočnoj Aziji (44%), Africi (24%) i zapadno-pacifičkom području (18%). Dvije trećine ukupno zaraženih dolazi iz 8 zemalja; Indije, Kine, Indonezije, Filipina, Pakistana, Nigerije, Bangladeša i južnog dijela Afrike. Najnižu incidenciju imaju zemlje Europe, Amerika i zemlje istočnog Mediterana (1).

### 2.2. Tuberkuloza u Hrvatskoj

U Hrvatskoj u 2018. godini prijavljeno je 372 oboljelih od tuberkuloze, što je nešto manje od broja oboljelih registriranih u 2017. godini (377 prijave). S incidencijom tuberkuloze 9,1 na 100 000 stanovnika, Hrvatska se drugu godinu za redom svrstava u države s niskom incidencijom tuberkuloze. Međutim, učestalost tuberkuloze unutar Hrvatske znatno se razlikuje među pojedinim županijama. Najniža incidencija tuberkuloze zabilježena je u Dubrovačko-neretvanskoj županiji (2,5/100 000), potom Šibensko-kninskoj i Krapinsko-zagorskoj te u Zadarskoj županiji, s 4,0 odnosno 4,2 oboljelih na 100 000 stanovnika. Najviša stopa prijave oboljelih od tuberkuloze na 100 000 stanovnika registrirana je u Brodsko-posavskoj (18,3), Varaždinskoj (17,3) i Sisačko-moslavačkoj županiji (16,0) (4).

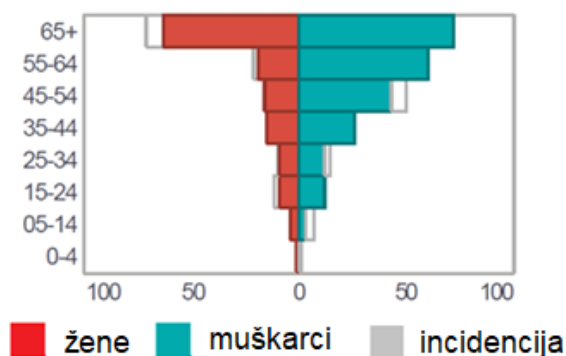




Tablica 1. Izvješće SZO 2019. godine za Hrvatsku - incidencija i mortalitet tuberkuloze  
Preuzeto iz: Global tuberculosis report 2019, WHO (1)

Dobno-specifična incidencija tuberkuloze ostaje najniža u najmlađim dobnim skupinama, sa jednom prijavom tuberkuloze u djece mlađe od 5 godina u 2018. godini. Najviša incidencija tuberkuloze je i dalje u osoba starije životne dobi (70 godina i stariji), u kojih je u 2018. godini zabilježeno 115 oboljelih i incidencija 20,2, što je slično stanju prethodnih godina (u 2017. godini 114 oboljelih i incidencija 20,1/100 000). S obzirom na ishodište bolesti, najčešća je plućna tuberkuloza (319 prijava), koja predstavlja 85,8% ukupno prijavljenih slučajeva tuberkuloze. Kultivacijom je potvrđeno 90% slučajeva plućne tuberkuloze (4).

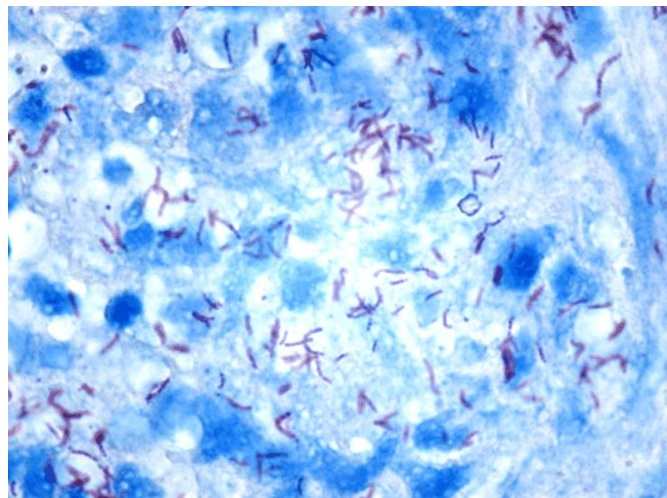
### Zabilježeni slučajevi po dobi i spolu



Tablica 2. Izvješće SZO 2019.godine za Hrvatsku- incidencija tuberkuloze prema dobi i spolu  
Preuzeto iz: Global tuberculosis report 2019, WHO (1)

### 3. Mikrobiologija tuberkuloze

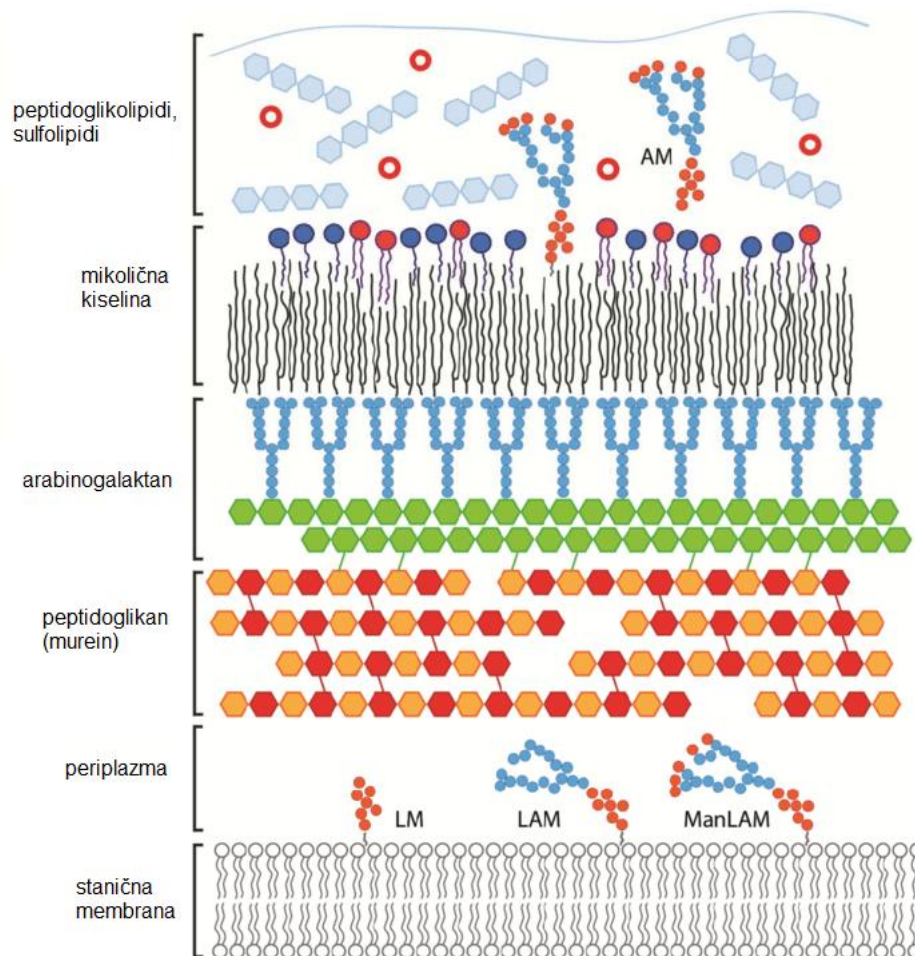
*Mycobacterium tuberculosis*, uzročnika tuberkuloze, otkrio je 1882.godine Robert Koch. Radi se o aerobnom, fakultativno unutarstaničnom, spororastućem acidofilnom bacilu, koji je prirodno patogen samo za ljude (5). U mikroskopskom razmazu štapići *M. tuberculosis* su polimorfni, ravni ili lagano savinuti, veličine 0,2 – 0,5  $\mu\text{m}$ , s dugim generacijskim vremenom od 18-22 sata. Bojanjem po Ziehl-Neelsenu prikazuju se crveno, a fluorokromnim bojama žuto narančasto. Pokazuju izrazitu acidoalkoholnu otpornost. To je sposobnost zadržavanja bazične boje karbol-fuksina vezane za mikoličnu kiselinu i nakon ispiranja kiselim alkoholom. Acidorezistentnost je važna osobina u identifikaciji mikobakterija povezana s visokim sadržajem lipida u staničnoj stijenci (6). Unutar bacila *M. tuberculosis* ima oko 1000 proteina, koji su moguće antigene komponente, a smatra se da samo manji broj njih ima ulogu u imunološkom odgovoru na infekciju s *M. tuberculosis*, te se označavaju kao imuno dominantni antigeni (7). Za razliku od proteina koji se nalaze unutar stanice ili u staničnoj stijenci bacila *M. tuberculosis*, poznato je da postoje i proteini koje bacil izlučuje kao proizvod metabolizma, često izazivajući snažniji imunološki odgovor.



Slika 1: mikroskopski preparat *M. tuberculosis*, bojanje po Ziehl-Neelsenu

Preuzeto iz: <https://microbeonline.com/ziehl-neelsen-technique-principle-procedure-reporting/>

Stanična stijenka mikobakterija je građena od četiri sloja. Prvi sloj peptidoglikana (mureina) je kovalentno vezan na polisaharid arabinogalaktan, glavni element drugog sloja. Na njega se veže mikolična kiselina sa 60 - 90 ugljikovih atoma izrazito hidrofobnih osobina, što obilježava treći sloj stijenke. Četvrti sloj, površinski, čine peptidoglikolipidi, sulfolipidi, cord-faktori i voskovi na kojima se nalaze receptori za makrofage i seroaglutinaciju. Mikolična kiselina i lipidi stanične membrane uzrok su veće otpornosti mikobakterija prema nižim koncentracijama kiselina i lužina (8).



Slika 2: struktura stanične stijenke

Preuzeto iz: [https://www.researchgate.net/figure/The-cell-wall-of-Mycobacterium-tuberculosis-MOM-mycobacterial-outer-membrane-LM\\_fig2\\_310467183](https://www.researchgate.net/figure/The-cell-wall-of-Mycobacterium-tuberculosis-MOM-mycobacterial-outer-membrane-LM_fig2_310467183)

## 4. Imunologija tuberkuloze pluća

### 4.1. Prirođeni imunološki odgovor

Prvi kontakt imunološkog sustava čovjeka s *M. tuberculosis* odvija se na razini terminalnih alveola gdje ključnu ulogu ima aktivacija prirođene imunosti; alveolarni makrofazi, dendritičke stanice, neutrofilni, monociti i NK-stanice. Prirođena imunost odgovorna je za rani imunološki odgovor, ali i za kasniji razvoj i progresiju infekcije, te dugoročnu kontrolu *M.tuberculosis* prilagodbom i senzibilizacijom stečene imunosti. Kontakt makrofaga s patogenom omogućuju PRR receptori, a najbrojniji i najviše istraživani su Toll- like receptori (TLR2, TLR4, TLR9) (9). Za aktivaciju fagocitoze TLR prepoznaju antigene strukture mikobakterije (PAMPs): lipopolisaharide, bakterijske flageline, lipoarabinomanozu, peptidoglikane. Prepoznavanjem receptora i antigena, aktivira se signalni put stvaranja proupalnih citokina TNF, IL-1 $\beta$ , IL-12, započinje proces fagocitoze te se formira fagosomsko-lizosomski kompleks u kojem su bacili mikobakterije izloženi djelovanju reaktivnih radikala kisika i dušika, te litičkih enzima iz lizosoma (10). Aktivaciju makrofaga, koja rezultira sintezom radikala i stvaranjem fagosomsko-lizosomskog kompleksa, potiču dva interleukina: interferon gama (IFN- $\gamma$ ) kojeg izlučuju senzibilizirani limfociti T nakon dodira sa zaraženim makrofazima i faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) kojeg izlučuju makrofazi autokrinom stimulacijom. Iako prepoznavanje patogena vodi do aktivacije imunološkog odgovora prirođene imunosti, *M. tuberculosis* razvija načine kojima isti može izbjegnuti. Istraživanjima je otkrivena ekspresija glikolipida (PGL) i agonista TLR2 receptora na stijenci mikobakterije koji modulacijom signalnog puta sprječavaju stvaranje citokina i kemokina u makrofazima. Pronađena je i aktivnost mikobakterijske hidrolaze kao mogući mehanizam izbjegavanja imunološkog odgovora domaćina (10).

Proizvodnja kemokina i citokina u ranoj fazi infekcije potiče migraciju neutrofila i monocita u područje upale, koji potpomažu imunološki odgovor stvaranjem medijatora upale. U osoba s aktivnom plućnom TB, pronađen je signifikantan broj neutrofila u sputumu. Dokazano je da neutrofilni luče AMPs (lipokalin-2 i katalizidin) kojim sprječavaju replikaciju mikobakterija, ali u određenih pacijenata može doći do disregulacije neutrofilnog odgovora i progresije upalnog zbivanja u plućima (11). Pogrešan smjer neutrofilne migracije određen je genetskim čimbenicima, početnim sijenom tuberkulozne upale (pulmonalna ili ekstrapulmonalna), ali i trajanjem upalnog zbivanja. C-C kemokine receptor tip 2 (CCR2) je kemokinski receptor eksprimiran na monocitima i odgovoran za aktivaciju i migraciju monocita u područje bakterijske upale. Prirodno ubilačke stanice (NK) su limfociti sa sposobnošću ubijanja patogena te glavni izvor IFN- $\gamma$ . Pomoću strukturnih molekula (NKp44) direktno se vežu za *M.tuberculosis*, ali imaju sposobnost prepoznavanja i stanica zaraženih mikobakterijom. Sekretijom IL-22 i IFN- $\gamma$  sprječavaju intracelularnu replikaciju mikobakterije i aktiviraju

fagosomsko-lizosomski kompleks (12). Konačan ishod infekcije *M. tuberculosis* ovisi o pravilnoj i uravnoteženoj upalnoj reakciji. Snažna i prejaka upalna reakcija uzrokuje oštećenja plućnog tkiva, stvaranje plućnih kavitacija, ali s druge pak strane preslaba reakcija dovodi do bakterijske diseminacije i zakašnjele reakcije stečene imunosti.

TNF- $\alpha$  je ključni proupalni citokin, medijator antimikobakterijske imunosti kojeg proizvode stanice prirodene i stečene imunosti. Njegova važnost dokazana je u pacijenata koji primaju anti-TNF terapiju, kod kojih dolazi do brze progresije aktivne tuberkuloze, ili prijelaza iz latentne u aktivnu TB. Prema dosadašnjim spoznajama, uloga TNF- $\alpha$  je obuzdati mikobakterijsku infekciju održavajući integritet granuloma što se postiže regulacijom adhezije staničnih proteina, kemotaksije, te kontrolom stvaranja citotoksičnih limfocita. Druga uloga TNF- $\alpha$  je poticanje apoptoze makrofaga koji su zaraženi mikobakterijom. Odgovor prirodene imunološke reakcije može u konačnici rezultirati: apoptozom, nekrozom ili preživljenjem mikobakterije unutar makrofaga. Ako rezultira nekrozom, dolazi do otpuštanja mikobakterija i njihove diseminacije, dok apoptozom kompleksa mikobakterije i makrofaga dolazi do konačnog uništenja mikobakterije. Preživljenje unutar makrofaga omogućuje mikobakteriji replikaciju prije nego se aktivira specifični stanični odgovor T-stanica za 2 do 10 tjedana od primarne infekcije (13,14).

#### **4.2. Stanični imunološki odgovor**

Ključnu ulogu u pokretanju specifičnog staničnog odgovora imaju dendritičke stanice; profesionalne antigen prezentirajuće stanice koje migracijom u hilarne limfne čvorove aktiviraju T-stanični odgovor. Mikobakterijski antigeni koji se oslobađaju razgradnjom u fagosomsko-lizosomskom kompleksu vežu se za MHC antigene klase II (MHC II), te se na površini stanične membrane predočavaju CD4+ T limfocitima, koji nakon senzibilizacije oslobađaju IFN- $\gamma$ . Za pokretanje specifične imunoreakcije staničnog tipa (Th1) bitno je da mikobakterijski antigeni budu prepoznati u sklopu MHC II. Prepoznavanju pridonosi i sustav CD1 koji je manje specifičan od sustava MHC II, ali je važan jer prepoznaje glikolipidne antigene mikobakterijske stijenke te aktivira nespecifičnu imunoreakciju pokrećući početno izlučivanje IFN- $\gamma$  (15). Tako povezuje početnu, nespecifičnu s kasnijom, specifičnom imunoreakcijom. Djelovanje IFN- $\gamma$  u obrani od infekcije mikobakterijem se očituje kroz povećanu ekspresiju molekula MHC, što pridonosi boljoj prezentaciji antigena, kroz povećanu ekspresiju imunoglobulinskih receptora čime je olakšana fagocitoza, te kroz privlačenje limfocita T i povećanje sinteze dušičnog oksida. Jedna od najvažnijih uloga IFN- $\gamma$  u tuberkuloznoj infekciji je aktiviranje inficiranih alveolarnih makrofaga i poticanje njihove mikrobicidne aktivnosti pomoću dušičnog oksida (NO) i reaktivnih kisikovih spojeva. IFN- $\gamma$  se također oslobađa iz aktiviranih citotoksičnih CD8+ T limfocita. To se događa nakon kontakta s kompleksima peptidnih fragmenata razgrađenih



mikobakterijskih proteina i MHC-antigena klase I na staničnoj membrani. Iz tako aktiviranih citotoksičnih CD8+ limfocita oslobađaju se i proteolitički enzimi koji dovode do raspada zaraženog makrofaga, a time i mikobakterija. Također vezanjem senzibiliziranih limfocita T na zaraženi makrofag, odašilje se signal kojim se zaustavljaju metabolički procesi u jezgri i citoplazmi što dovodi do propadanja zaraženog makrofaga (15,16).

Mikobakterije se različitim mehanizmima odupiru imunoreakciji domaćina. Svojim proizvodima potiču izlučivanje IL-4 i IL-10 koji skreću imunoreakciju u humoralni (Th2) oblik koji za mikobakterije nije opasan, jer se mikobakterije nalaze unutar makrofaga (intracelularno), pa ih protutijela ne mogu doseći. Neki antigeni mikobakterijske stijenke potiskuju izlučivanje IFN- $\gamma$  tako što u jezgri limfocita ograničavaju vezanje STAT1 za transkripcijske aktivatore sinteze interferona. Glikolipid mikobakterijske stijenke lipoarabinomanoza ograničava izlučivanje IL-12 i sprječava dozrijevanje dendritičkih stanica (potrebnih za predočavanje mikobakterijskih antigena limfocitima), a s druge strane potiče izlučivanje imunosupresivnog citokina IL-10. Iz senzibiliziranih limfocita T oslobađaju se interleukini koji potiču migraciju makrofaga, limfocita T i limfocita B na mjesto infekcije, što u konačnici dovodi do stvaranja karakterističnih staničnih infiltrata oko zaraženih makrofaga, granuloma (14,16).

Istraživanjima su pronađeni faktori domaćina koji utječu na konačan ishod infekcije. Genetski markeri osjetljivosti na tuberkuloznu infekciju, na kromosomu 15q i Xq povezani su sa većom osjetljivošću i povećanom učestalošću infekcije u muškaraca u nekim populacijama. Povezuju se i tri polimorfizma gena SP110, otkriveni u nekoliko obitelji. U nekoliko pacijenata potvrđeno je stvaranje protutijela na IFN- $\gamma$ , čime je narušena stečena imunološka reakcija i povećana osjetljivost na *M. tuberculosis*. Protutijela pronađena u plazmi povezuju se s blokadom signalnog puta stvaranja TNF- $\alpha$ , zaustavljanjem indukcije gena za IFN- $\gamma$  i inhibicijom ekspresije HLA II molekula na stanicama periferne krvi. Opisano je 13 biomarkera koji utječu na progresiju latentne u aktivnu TB, sa osjetljivošću i specifičnošću između 54-83%, a povezani su s aktivacijom TB u narednih 12 mjeseci (16).

## 5. Patohistološki mehanizam infekcije

Snažnim imunološkim zbivanjem potaknuta je migracija upalnih stanica na mjesto infekcije, što patohistološki opisujemo kao granulom. Granulom se sastoji od makrofaga koji se diferenciraju u epiteloidne stanice ili formiraju multinuklearne orijaške stanice, od CD4+ i CD8+ limfocita T te od limfocita B. U središtu granuloma odumiranjem epiteloidnih stanica nastaje kazeozna nekroza. Tako nastala lezija naziva se Ghonovo žarište ili tuberkulom koji s vremenom može nestati, ili fibrozirati te potom kalcificirati. Ghonovo žarište veličine 1-2 cm obično je smješteno u gornjim plućnim režnjevima, u području interlobularne fisure. U tako formiranom granulomu sprječava se širenje bacila tuberkuloze, te je ujedno olakšano međudjelovanje i funkcioniranje makrofaga, limfocita T i citokina. Za formiranje i održavanje granuloma nužna je aktivnost TNF- $\alpha$  koji aktivira pridošle makrofage, a lučenjem litičkih enzima uništava bacile tuberkuloze. Litički enzimi su ujedno uzrok nekroze plućnog tkiva. Uočeno je da se mogu formirati najmanje dva tipa fiziološki različitih granulomatoznih lezija. Klasični kazeozni granulom sastoji se od epitelnih makrofaga, neutrofilnih granulocita i drugih imunoloških stanica okruženih fibroblastima, te ima nekrotično hipoksično središte gdje se nalaze makrofagi unutar kojih je nastanjen *M. tuberculosis*. Drugi tip granuloma su fibrozne lezije sastavljene od fibroblasta i vrlo malo makrofaga, dok se položaj *M. tuberculosis* ne pronalazi. S formiranjem granuloma i uspješnim imunološkim odgovorom domaćina većina bacila tuberkuloze biva ubijena, a progresija bolesti zaustavljena. Utvrđeno je da neke osobine u mikrookolišu granuloma, kao što su hipoksija, niski pH, prisutnost dušičnog oksida, ugljikovog monoksida i drugih faktora, povećavaju ekspresiju nekoliko gena *M. tuberculosis* koji su uključeni u indukciju stanja latencije (17).

Neke mikobakterije prežive i nastave se umnažati u makrofazima, dok neki inficirani makrofazi budu uništeni. Preživjele mikobakterije se brzo šire putem plućnih limfnih žila u regionalne limfne čvorove otkud je moguća hematogena ili limfogena diseminacija infekcije. U limfnim čvorovima razvija se tuberkulozna upala (kazeozni granulom s fibrozom) što se klinički prezentira povećanim limfnim čvorovima. Ghonovo žarište zajedno s povećanim regionalnim limfnim čvorovima naziva se primarni kompleks (Ghonov kompleks, Rankeov kompleks) koji se stvara u prvom kontaktu s *M. tuberculosis*.

Primarna tuberkuloza je u 90% slučajeva asimptomatska i bez progresije. U imunokompetentnih osoba bacili tuberkuloze nemaju sposobnost replikacije te ostaju na mjestima gdje su dospjeli hematogenom ili limfogenom diseminacijom. Tada govorimo o latentnoj tuberkuloznoj infekciji (LTB). U osoba oslabljenog imunološkog sustava infekcija progredira i razvija se progresivna primarna tuberkuloza. Progresija nastaje jer osobe nemaju sposobnost mobilizacije i aktivacije limfocita T i staničnog imunološkog odgovora. U tih pacijenata razvijaju se komplikacije koje uključuju pleuralni izljev, milijarnu tuberkulozu (brojna

sitna žarišta granulomatozne upale raspršena po plućima), tuberkuloznu pneumoniju i endobronhalnu tuberkulozu. Mogu se razviti šupljine koje komuniciraju sa bronhalnim stablom, a nastaju posljedično povećanju središnje nekroze primarne lezije, koje zovemo kaverne. Zbog razaranja plućnog parenhima, mikobakterije se mogu i mehanički širiti plućnim parenhimom, što predstavlja razdoblje kontaginoznosti pacijenta.

Sekundarna tuberkuloza nastaje u bolesnika koji su preboljeli primarnu tuberkulozu i razvili staničnu imunost, ali došlo je do reaktivacije latentne tuberkuloze ili rjeđe reinfekcije. Do reaktivacije dolazi uslijed slabljenje imunološkog sustava; zbog bolesti ili uslijed imunosupresivne terapije. Sekundarna tuberkuloza očituje se upalom u području plućnih vrškova i stražnjih dijelova gornjih plućnih režnjeva. Očituje se nekrotizirajućim granulomima koji mogu fibrozirati i kalcificirati. Također se razvijaju kaverne koje ponekad mogu zahvatiti i čitavo plućno krilo. Oko kaverni dolazi do plućne fibroze, a posljedično komplikacije uključuju milijarnu tuberkulozu, hemoptize zbog oštećenja krvnih žila te bronhopleuralne fistule. Neograničen i nereguliran bakterijski rast omogućuje hematogenu diseminaciju i razvoj diseminirane TB. Ona se očituje brojnim sitnim žarištima i erozijama plućnog tkiva što je nazvano milijarna tuberkuloza. U 80% pacijenata sa milijarnim rasapom, ukoliko se ne liječi, nastupa smrtni ishod (17).



*Slika 3: RTG toraksa - milijarna tuberkuloza*



*Slika 4: MSCT - milijarna tuberkuloza*

## 6. Klinička slika infekcije

Najčešći način infekcije je kapljični prijenos *M. tuberculosis* putem aerosola osobe s aktivnom tuberkulozom, kašljanjem, kihanjem, itd. Iako bolest može zahvatiti bilo koji organ ljudskog tijela, najčešća ulazna vrata infekcije su pluća, koja su u do 90% slučajeva i sjelo kasnijeg razvoja bolesti. Prijenos infekcije sa oboljelih može se značajno smanjiti pravilnim i učinkovitim liječenjem. Prema dosadašnjim istraživanjima, u većine osoba prirodni tijek infekcije s *M. tuberculosis* završava uspješnom aktivacijom imunološkog odgovora i uništenjem klice. No moguća su još 3 ishoda: *M. tuberculosis* se odmah nakon infekcije nastavlja umnožavati i rasti, uzrokujući primarnu tuberkulozu. Latentna infekcija (LTB) je stanje perzistentnog imunološkog odgovora bez kliničkih znakova bolesti. Odnos između imunoreakcije domaćina i mikrobnih faktora utječe na uspostavljanje i održavanje stanja latencije. Moguće je da u određenom vremenu tijekom latentne infekcije dođe do umnažanja i rasta bacila *M. tuberculosis*, što uzrokuje klinički manifestnu bolest koja se označava kao sekundarna tuberkuloza. Reaktivacija tuberkuloze rezultira proliferacijom mikobakterija, a prema istraživanjima vjerojatnost reaktivacije latentne infekcije tijekom života u odraslih osoba s normalnim imunološkim sustavom iznosi 5-10% , pri čemu najveći je rizik u prvih 5 godina (18). Najznačajniji pokretač reaktivacije je stanje imunosupresije pacijenta. U imunosupresivna stanja najčešće povezana s reaktivacijom ubrajamo: HIV infekcija i AIDS, kronično zatajenje bubrega, šećerna bolest, maligni limfom, imunosupresivna terapija (inhibitori TNF- $\alpha$ ), pušenje.

Najčešći oblik prezentacije tuberkulozne infekcije je bolest s plućnom simptomatologijom, a rjeđe su izvanplućni oblici tuberkuloze ili akutna diseminirana TB. Nakon primarne infekcije, 90% zaraženih kontrolira replikaciju mikobakterija i ulazi u latentni oblik TB koja je potpuno asimptomatska. Sekundarna tuberkuloza, do koje dolazi ili reaktivacijom latentne TB ili reinfekcijom prezentira se simptomima koji perzistiraju nekoliko tjedana. Kašalj je jedan od najčešćih simptoma, početno blagi i neproduktivni, do perzistentnog, produktivnog i s tragovima krvi. Pacijenti opisuju bol u prsima ili dispneju. Rjeđe se može javiti hemoptiza. Ako bakterijska replikacija nije kontrolirana, širenjem infekcije u limfne čvorove dolazi do klinički vidljive limfadenopatije. Sistemski se javlja povišena temperatura (38 °C), noćno znojenje, gubitak apetita, gubitak tjelesne mase, slabost i umor (18). Iako je klinička slika nespecifična, važno je nakon isključivanja drugih akutnih/kroničnih respiratornih stanja, posumnjati na tuberkulozu. Diferencijalno dijagnostički trebamo isključiti akutni bronhitis, bakterijsku pneumoniju, intersticijsku pneumoniju, plućni apsces, bronhiektazije, KOPB, tumore pluća i pneumokonizu. Duljina trajanja simptoma tuberkuloze duža je od trajanja simptoma akutnih respiratornih stanja, ali i kraća od kroničnih kao KOPB ili bronhiektazije. U osoba koje zbog oslabljenog imunološkog sustava ne mogu kontrolirati

primoinfekciju, razvija se progresivni oblik primarne tuberkuloze. Nju karakteriziraju, osim klasične kliničke slike i komplikacije koje uključuju pleuralni izljev, milijarnu tuberkulozu (brojna sitna žarišta granulomatozne upale raspršena po plućima), tuberkuloznu pneumoniju i endobronhalnu tuberkulozu.

### **6.1. Klinička prezentacija tuberkuloze kod infekcije HIV-om**

U mnogim zemljama svijeta tuberkuloza je još uvijek vodeća oportunistička bolest među osobama zaraženim HIV-om, kao i vodeći uzrok smrtnosti među oboljelima od AIDS-a. Koinfekcija s *M. tuberculosis* ubrzava replikaciju HIV-a te dovodi do brže progresije HIV-infekcije. HIV-infekcija značajno povećava rizik razvoja tuberkuloze, bilo da se radi o primarnoj infekciji ili reaktivaciji. Tuberkuloza se može javiti kod bilo kojeg kliničkog stadija HIV-infekcije, a može biti i prva manifestacija HIV-infekcije. Padom stanične imunosti (broja CD4+ limfocita) u tijeku HIV infekcije mijenja se tipična klinička slika tuberkulozne infekcije, pa se kod uznapredovalih stadija imunodeficijencije pojavljuju atipični oblici bolesti, kao i izvanplućni i diseminirani oblici bolesti. Klinička slika infekcije *M. tuberculosis* među osobama zaraženih HIV-om ovisi o stupnju imunodeficijencije. Kada se bolest javi rano u tijeku HIV infekcije, dok je stanična imunost još intaktna, klinička slika je jednaka kao i kod imunokompetentnih osoba. Manifestira se kašljem, febrilitetom, mršavljenjem, gubitkom apetita i noćnim znojenjem. Padom apsolutnog broja CD4+ limfocita T pojavljuju se atipični oblici bolesti i izvanplućni simptomi specifični za zahvaćeni organ: limfadenopatija, pijurija, meningizam, apscesi, bolovi u leđima ili abdomenu.

## 7. Dijagnostički postupci u tuberkulozi

Nakon što se u pacijenta posumnja na mogućnost zaraze bacilom tuberkuloze potrebno je nizom dijagnostičkih testova istu potvrditi/odbaciti. Uobičajene krvne i biokemijske laboratorijske pretrage su uglavnom potpuno uredne. Povišena vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP) nalazi se u 85% pacijenata. U razvijenoj bolesti može se naći normocitna anemija, leukocitoza ili monocitoza, te hipoalbuminemija i hipergamaglobulinemija. Otkrivanje latentne tuberkuloze (LTB) sukladno nacionalnim smjericama uključuje procjenu rizika, radiološku obradu i izvođenje ex vivo testa otpuštanja interferona gama (IGRA) (19). Do prije nekoliko godina u Hrvatskoj upotrebi je bio tuberkulinski/PPD test.

U otkrivanju stanicama posredovanog imunog odgovora na *M. tuberculosis* čitavo stoljeće se u praksi primjenjuje tuberkulinski kožni ili PPD test. Prvi tuberkulinski test pripremio je R. Koch, a njegovu upotrebu za detekciju TBC infekcije uveo je von Pirquet 1907. godine. Unatoč dugoj povijesti upotrebe PPD-a, danas se zna da interpretacija nalaza ovisi o brojnim čimbenicima te je zbog toga pouzdanost testa upitna. Uzrok tomu je što ima dosta lažno negativnih nalaza u oboljelih i u imunokompromitiranih bolesnika, odnosno lažno pozitivnih nalaza u osoba cijepljenih BCG-om ili zbog prisutnosti netuberkuloznih mikobakterija. Pozitivna PPD reakcija može se očekivati tek 2–8 tjedana nakon izloženosti/infekcije *M. tuberculosis*. Dijagnostička preciznost PPD testa ovisi o statusu BCG cijepljenja i imunološkom statusu pojedinca koji se testira. Zbog križnih reakcija antigena prisutnih u tuberkulinu, može doći do pozitivne reakcije nakon prethodne infekcije netuberkuloznim mikobakterijama (NTM) ili BCG cijepljenja (20). U populacijama koje su primile BCG cjepivo u dobi do 12 mjeseci života slabo je vidljiv učinak cjepiva na PPD. Rezultat se tumači prema veličini infiltrata (induracije) na mjestu aplikacije tuberkulina 48 do 72 sata nakon injekcije. Kod osoba cijepljenih BCG cjepivom infiltrati veći od 15 mm mogu se s visokom vjerojatnošću pripisati tuberkuloznoj infekciji, odnosno infiltrati veći od 5 mm u necijepljenih osoba suspektni su na infekciju *M. tuberculosis*. Anergija je paradoksalna odsutnost kožne osjetljivosti na tuberkulin kod osoba zaraženih bacilom tuberkuloze koju nalazimo u manjem broju pacijenata.

U komparaciji s PPD testom, IGRA testovi se odlikuju boljom specifičnošću (> 97 %) i ekvivalentnom osjetljivošću (80 – 90 %) za dijagnozu nedavne infekcije bacilom tuberkuloze tijekom obrade TB kontakata, naročito kod osjetljivih skupina u populaciji kod kojih se aktivna tuberkuloza višestruko učestalije razvija, s većom mogućnošću nagle propagacije bolesti (21,22). U osjetljive skupine ubrajaju se prije svega kontakti s oboljelima od plućne ili laringealne tuberkuloze, posebice djeca mlađa od 5 godina i imunokompromitirani (HIV pozitivni, osobe s transplantiranim organima, imunosupresivna terapija, kortikosteroidno

liječenje dulje od 2 – 4 tjedna, biološka terapija protutijelima za čimbenik tumorske nekroze alfa: anti-TNF  $\alpha$ ), pacijenti sa zloćudnim novotvorinama (leukemija, limfom), gastrektomija, silikoza, kronično zatajenje bubrega, hemodijaliza i šećerna bolest). Testovi kao što su PPD i IGRA temelje se na detekciji stanicama posredovanog imunološkog pamćenja infekcije, stoga se samostalno ne koriste za izravno dokazivanje tuberkuloze, već se u indiciranim slučajevima izvode u kombinaciji s anamnestičkim, kliničkim, radiološkim i izravnim mikrobiološkim dijagnostičkim postupcima. IGRA testovi temelje se na dokazu imunog odgovora na antigene koje kodiraju geni prisutni u RD-1 regiji genoma, kod svih članova *M. tuberculosis* kompleksa, a koji se ne nalaze u *M. bovis*, BCG soju niti u većini atipičnih mikrobakterija. Najpoznatiji IGRA test danas u upotrebi je QFT-G. To je ELISA-test koji nakon inkubacije s mješavinom sintetskih peptida, koji stimuliraju dva mikobakterijska proteina: ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) i CFP-10 (culture filtrate protein-10), detektira otpuštanje gama-interferona (IFN- $\gamma$ ) iz T-limfocita u svježoj hepariniziranoj krvi senzibiliziranih osoba. Sve bakterije iz *M. tuberculosis* kompleksa uključujući i sojeve *M. bovis*, secerniraju te proteine. S obzirom da proteini (ESAT-6, CFP-10) nisu prisutni ni u jednom BCG-cijepnom soju niti u većini netuberkuloznih mikobakterija (NTM) izuzev *M. kansasii*, *M. szulgai* i *M. marinum*, valja očekivati da će QFT-G test biti specifičniji za otkrivanje *M. tuberculosis* od tuberkulinskoga kožnog testa (23,24). Ako se radi o imunokompromitiranoj osobi s negativnim QFT-G testom, bez simptoma, daljnja je dijagnostika ipak potrebna da bi se isključila aktivna TB (minimum radiološka snimka prsišta i mikrobiološka obrada sputuma). Negativna prediktivna vrijednost QFT-G testa u imunokompromitiranih nije poznata, stoga je u osobe sa simptomima (kašalj, mršavljenje, povišena temperatura i znojenje) potrebno učiniti proširenu obradu na ekstrapulmonalnu TB (radiološka snimka prsišta, mikrobiološka obrada sputuma, urina, stolice).

Rendgenski pregled koristan je kad se primjenjuje kao dio sustavnog pristupa evaluaciji pacijenata čiji simptomi i/ili nalazi upućuju na tuberkulozu, ali sam nije dovoljan za dijagnozu. Premda mu je osjetljivost kod dokaza tuberkuloze pluća visoka, specifičnost je niska. Radi točne karakterizacije promjena na plućima i ekstenzivnosti infekcije potrebno je učiniti HRCT pluća. Većina pacijenata ima promjene na plućima čak i ako su asimptomatski. Tipično za plućnu tuberkulozu su infiltrativno destruktivne lezije plućnog parenhima, dominantno u gornjim plućnim režnjevima. U početnoj fazi male infiltrativne promjene mogu nalikovati pneumoniji i otežavati dijagnostiku. U 65% pacijenata nalazimo hilarnu limfadenopatiju, u 30% pleuralni izljev i plućne infiltrate, koji ostaju vidljivi i do godinu dana. Tipično se infiltrati nalaze perihilarno i desnostrano, a ipsilateralno su gotovo uvijek povećani limfni čvorovi. Reaktivacija tuberkuloze je karakterizirana lezijama u stražnjim apikalnim segmentima pluća (80-90% pacijenata), a vrlo rijetko sprijeda. Atipične radiološke znakove nalazimo u 20% pacijenata, a uključuju: hilarnu limfadenopatiju, infiltrate plućnog parenhima i/ili kavitacije u srednjim ili

donjim segmentima pluća, pleuralne izljeve i solitarne nodule. Atipičan radiološki nalaz koji može upućivati na bilo koju plućnu bolest češće nalazimo u imunokompromitiranih i bolesnika s komorbiditetima (25).



Slika 5: RTG tuberkuloza pluća

Temelj dijagnoze i jedini sigurni dokaz tuberkuloze je izolacija bacila *M. tuberculosis* iz bioloških materijala. Za mikrobiološku analizu uzima se iskašljaj, pleuralni izljev, bronhoalveolarni lavat, krv, urin, stolica ili bioptat zahvaćenog organa, pri čemu je uspješnost dijagnostike ovisna o kvaliteti uzorka. Mikroskopiranjem uzorka, za pozitivan i klinički značajan nalaz potrebno je  $10^4$  (CFU)/mL kolonija, no nije moguće diferencirati *M. tuberculosis* od netuberkuloznih mikobakterija. Najvažnija mikrobiološka metoda je kultivacija na hranjivu podlogu, kojom se identificira soj. Najčešće upotrebljavana je kruta podloga po Löwenstein-Jensenu gdje porast kulture očekujemo u vremenu od 3 do 6 tjedana. Prednost kultivacije je visoka specifičnost, dok nedostatak je dugotrajnost postupka.

Metode molekularne biologije su najnapredniji oblik kojim se može otkriti prisutnost *M. tuberculosis*, ali i rezistencija na antibiotike. Brza dijagnostika tuberkuloze danas je moguća amplifikacijom nukleinskih kiselina *M. tuberculosis* izravno iz kliničkog uzorka. Metode koje se primjenjuju osjetljive su i visokospecifične za *M. tuberculosis* kompleks, ali ne zamjenjuju mikroskopiju, kultivaciju i kliničku prosudbu. Jedan od najčešće primjenjivanih brzih testova, koji je dobio preporuku od Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za primjenu u inicijalnoj dijagnostici tuberkuloze, je GeneXpert MTB/RIF Ultra test. Tim se real-time PCR testom može izravno iz uzorka otkriti članove *M. tuberculosis* kompleksa te mutacije koje dovode do



rezistencije na rifampicin u roku od jednog sata. Osjetljivost je testa u odnosu na kultivaciju 88%. GeneXpert testom se detektira genetski materijal mikobakterije, moguće genske mutacije i rezistencija na rifampicin, fluorokinolone i izoniazid (26).

Od 2007. godine na nacionalnoj razini provodi se genotipizacija svih novoizoliranih sojeva *M. tuberculosis* primjenom metode MIRU-VNTR. Ta se metoda zasniva na analizi genskih elemenata koji sadržavaju ponovljene sljedove čiji broj kopija varira među različitim sojevima. Danas se određuju veličine ukupno 24 lokusa, a rezultat genotipizacije je 24-člani numerički kôd koji je pogodan za interlaboratorijsko i intralaboratorijsko uspoređivanje kliničkih izolata *M. tuberculosis*. Time je omogućeno razlikovanje endogene reaktivacije od nove infekcije, praćenje prijenosa tuberkuloze na globalnoj, nacionalnoj ili lokalnoj razini, praćenje prijenosa rezistentnih sojeva te utvrđivanje laboratorijske kontaminacije ili kontaminacije uzoraka tijekom uzimanja (npr. bronhoskopija). Tu će metodu genotipizacije u Europi vjerojatno ubrzo zamijeniti sekvencioniranje cijeloga genoma *M. tuberculosis*. Očekuje se da će sekvencioniranje cijeloga genoma u rutinskoj dijagnostici tuberkuloze zamijeniti dosadašnje metode identifikacije vrsta unutar roda *Mycobacterium*, testiranje osjetljivosti te genotipizaciju.

### **7.1. Dijagnostika infekcije u HIV pozitivnih pacijenata**

Koinfekcija tuberkulozom i HIV-om mijenja kliničku sliku tuberkuloze i komplicira njezinu dijagnozu. Treba imati na umu da infekcija HIV-om povećava rizik od progresije nedavne infekcije bacilom tuberkuloze ili reaktivacije latentne infekcije za 5 – 15 % godišnje, ovisno o stupnju imunodeficijencije. Osim toga povećava stopu ponovne pojave tuberkuloze u osoba koje su već preboljele tuberkulozu (recidiv). Budući da HIV pozitivne osobe imaju veću šansu oboljeti od tuberkuloze, a tuberkuloza može biti i prvi pokazatelj AIDS-a u osoba inficiranih HIV-om, preporuka je sve bolesnike s tuberkulozom testirati i na infekciju HIV-om. U ranim stadijima infekcije HIV-om, prije nego što imunost domaćina znatno oslabi, bolesnici imaju tipične simptome tuberkuloze, a mikroskopski razmaz obično je pozitivan. Kod uznapredovale infekcije HIV-om i kompromitiranog imunostatusa simptomi tuberkuloze su atipični, a razmaz je često negativan. Sama mikrobiološka dijagnostika te testovi koji se pritom primjenjuju jednaki su kao i kod dijagnostike HIV negativnih osoba, osim mogućnosti primjene brzog testa iz urina. LF-LAM test primjenjuje se za detekciju LAM antigena na staničnoj stijenci mikobakterija te je 2015. godine prihvaćen od Svjetske zdravstvene organizacije kao probirni test za tuberkulozu u HIV pozitivnih osoba koje imaju mali broj CD4+ T limfocita ili su teškog općeg stanja (26). Novija istraživanja 2018. godine dokazala su da je urinarni LAM test povezan sa visokom stopom detekcije infekcije i niskim mortalitetom. Zbog svoje povoljne cijene i visoke osjetljivosti za određene skupine ljudi, test u budućnosti daje mogućnost ranog otkrivanja progresivne tuberkuloze.

## 8. Liječenje tuberkulozne infekcije

Temelj liječenja oboljelih od tuberkuloze jest primjena antituberkulozne terapije prema standardiziranim protokolima koje preporučuje SZO. Liječenje se provodi u pacijenata kojima je mikroskopski i/ili kultivacijom dokazana *M. tuberculosis*, zatim u pacijenata koji imaju kliničke simptome infekcije, bakteriološki nije dokazana infekcija, ali rendgenogram pluća upućuje na aktivnu tuberkulozu (isključena je mogućnost druge etiologije), te u pacijenata s dokazanom izvanplućnom tuberkulozom (tuberkulozni pleuritis, tuberkulozni perikarditis, gastrointestinalna tuberkuloza, tuberkuloza nadbubrežnih žlijezda, kožna tuberkuloza).

Liječenje se provodi kombinacijom antituberkulotika koji su podijeljeni u dvije skupine: antituberkulotike prvog i drugog reda. U skupinu antituberkulotika prvog reda ubrajamo: izoniazid, rimfampicin, pirizinamid, etambutol, streptomycin.

Antituberkulotici drugog reda (za liječenje rezistentne tuberkuloze) dijele se u tri skupine: skupina A (levofloksacin/moksifloksacin, bedakvilin, linezolid), skupina B (klofazimin, cikloserin/terizidon), skupina C (delamanid, imipenem, meropenem, amikacin, etionamid/protionamid, paraaminosalicilna kiselina).

U protokolu za liječenje novooboljelih pacijenata s plućnom ili izvanplućnom tuberkulozom, kojima je izoliran soj osjetljiv na prvu liniju antituberkulotika, primjenjuje se standardizirani polikemoterapijski dvofazni protokol u trajanju od 6 mjeseci. Inicijalna (intenzivna) faza traje 2 mjeseca i u njoj se primjenjuju četiri antituberkulotika prvog reda: izoniazid, rimfampicin, pirizinamid i etambutol. U drugoj fazi (stabilizacijska faza) koja traje 4 mjeseca, primjenjuju se rimfampicin i izoniazid. Svakodnevni standardni režim uzimanja terapije pokazao se uspješniji od intermitentnog tjednog (19,27).

U pacijenata koji su već liječeni antituberkuloticima, a mikroskopski nalaz ili kultivacija su ponovno postali pozitivni, potrebno je testirati mikobakterijsku osjetljivost na antituberkulotike. Daljnji terapijski protokol u tih pacijenata zasniva se isključivo na rezultatima testa osjetljivosti. Kod pacijenata kod kojih su molekularnim testiranjima dokazani multirezistentni sojevi *M. tuberculosis*, protokol liječenja treba biti osmišljen individualno, temeljen na rezultatima testa osjetljivosti i pacijentovim komorbiditetima.

## 8.1. Specifičnosti liječenja i kontraindikacije

Specifičnost antituberkulozne terapije je istovremena primjena više lijekova zbog čega je učestalost nuspojava i interakcija među lijekovima povećana. Kao najčešće nuspojave zabilježene su: hepatotoksičnost (pirizinamid, izoniazid, rifampicin), optički neuritis (etambutol), ototoksičnost (streptomycin), mijelosupresija (linezolid), prolongacija QT intervala (bedakvilin, delamanid). Prije uvođenja antituberkulozne kemoterapije obvezna je provjera funkcionalnih jetrenih testova (bilirubin, AP, AST, ALT) i znakova bubrežne insuficijencije (ureja i kreatinin), vrijednosti mokraćne kiseline zbog primjene pirazinamida, a prije primjene streptomicina potreban je pregled otorinolaringologa. Tijekom primjene etambutola treba kontrolirati oštrinu vida, vidno polje i prepoznavanje boja. U tijeku prvog mjeseca terapije ponavljaju se funkcionalni jetreni testovi jednom tjedno.

Liječenje tuberkuloze u bolesnika s jetrenim zatajenjem je zahtjevno jer većina antituberkulotika prvog reda povezana s određenim stupnjem hepatotoksičnosti. Najvažniji među njima je pirazinamid te je on kontraindiciran u pacijenata s jetrenim oštećenjima. Rifampicin i izoniazid (uz oprez i standardno praćenje) primjenjuju se jer korist liječenja nadmašuje mogući rizik od pogoršanja jetrene lezije, a dodaju se etambutol i streptomycin. Ukupno liječenje produljuje se na osam mjeseci. Ako nije moguće primijeniti nijedan hepatotoksičan lijek, potencijalni lijekovi su etambutol, levofloksacin ili moksifloksacin, aminoglikozid te ostali lijekovi drugog reda.

U bolesnika s bubrežnim zatajenjem, ako je moguće, izbjegava se primjena etambutola i streptomicina jer se izlučuju putem bubrega i pokazuju nefrotoksične učinke. Preporučeni režim sastoji se od 2 mjeseca uzimanja izoniazida, rifampicina i pirazinamida, te u fazi stabilizacije izoniazida i rifampicina tijekom 4 mjeseca.

Liječenje tuberkuloze u trudnoći zahtjeva pozornost, ali nije kontraindikacija za liječenje. Povećan rizik komplikacija i uznapredovale bolesti za trudnicu i plod može se očekivati u neliječenih trudnica. Preporučena je standardna terapija antituberkuloticima prvog reda; izoniazid, rifampicin i etambutol u svakodnevnoj primjeni tijekom dva mjeseca, nakon čega u fazi stabilizacije rifampicin i izoniazid još 4 do 7 mjeseci. Pirizinamid nije u potpunosti kontraindiciran, no ne preporuča se zbog nepoznatog učinka na plod. Streptomycin je kontraindiciran zbog svojih negativnih utjecaja na trudnoću.

## 8.2. Liječenje tuberkuloze kod infekcije HIV-om

Specifičan protokol liječenja tuberkuloze primjenjuje se kod pacijenata kod kojih je dokazana HIV infekcija. Interakcija antiretrovirusnih lijekova i antituberkulotika, pojačana toksičnost kao i pojava imunorekonstruktivnog sindroma otežavaju istovremeno liječenje HIV-a i tuberkuloze. Dokaz tuberkulozne infekcije zahtjeva neodgodivo započinjanje liječenja, bez obzira što se kod pacijenata s HIV infekcijom očekuje snižen broj CD4+ limfocita i određeni stupanj imunosupresije. Broj CD4+ limfocita određuje početak antiretrovirusne terapije (ART). Tako u pacijenata kod kojih je broj CD4+ limfocita manji od 50, preporučuje se započeti s antiretrovirusnom terapijom 2 tjedna nakon početka antituberkulozne terapije, a početak ART može se odgoditi do 8 tjedana ako je broj CD4+ veći od 100. U slučaju postavljanja dijagnoze tuberkuloze nakon što je bolesnik već na ART-u, tu terapiju treba nastaviti, a antituberkuloznu terapijom započeti što prije. Osnovni principi liječenja tuberkuloze (izbor lijekova i duljina trajanja liječenja) jednaki su kao i u bolesnika koji nemaju HIV infekciju, no treba imati na umu potencijalne interakcije među lijekovima. Iako se preferira da antituberkulozni režim sadržava rifampicin, zbog njegovih čestih interakcija s mnogim antiretrovirusnim lijekovima često se u liječenju primjenjuje rifabutin. Preporuka je da stabilizirajuća faza liječenja u pacijenata s HIV infekcijom produži tako da ukupno liječenje traje 8-9 mjeseci (28).

## 8.3. Farmakorezistentna tuberkuloza

Broj znanstvenih istraživanja i studija veći je nego ikad prije sve s ciljem poboljšanja terapijskih rezultata oboljelih osoba zbog pojave i porasta farmakorezistentnih sojeva *M. tuberculosis*. Cilj kliničkih studija je pronaći nove patofiziološke mehanizme infekcije tuberkuloze što se može iskoristiti za razvoj boljih i dijagnostičkih i terapijskih mjera. Rezistentna tuberkuloza definira se kao tuberkuloza uzrokovana *M. tuberculosis* koji je in vitro rezistentan na izoniazid i/ili rifampicin. Rifampicin rezistentna tuberkuloza (RR-TB) najčešći je oblik farmakorezistencije. Multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB) je rezistencija na najmanje izoniazid i rifampicin, dva najmoćnija antituberkulotika. RR-TB i MDR-TB sojevi zahtjevaju liječenje drugom terapijskom linijom. Proširena rezistencija (XDR-TB) je rezistencija na izoniazid, rifampicin, flourokinolone i najmanje jedan od parenteralnih lijekova druge linije antituberkulotika: kapreomicin, kanamicin, amikacin, klaritromicin. SZO je u svojoj strategiji preporučila testiranje na rezistenciju svakog zaraženog s dokazanom *M. tuberculosis*. Molekularno-dijagnostički testovi su omogućili prepoznavanje genskih promjena mikobakterija i detekciju farmakorezistencije. Farmakorezistentni sojevi *M. tuberculosis* predstavljaju nove izazove u liječenju bolesti. Godine 2018. zabilježeno je 500 000 slučajeva rifampicin rezistentnih sojeva (RR-TB). Globalno 3,4% novooboljelih i 18% prethodno liječenih pokazuje rezistenciju na standardni protokol liječenja (polikemoterapija) ili rifampicin rezistenciju (MDR/RR-TB). Zbog porasta rifampicin rezistentnih sojeva, potrebna je brža dijagnostika i

efikasnije liječenje, inače se očekuje značajan porast incidencije TB. Pojava proširene farmakorezistencije (XDR-TB) nađena je kod 13 068 pacijenata, u izvješću 81 zemlje svijeta, a najveći broj dolazi iz europske regije i regije jugoistočne Azije. Zemlje s najviše zabilježenih slučajeva proširene farmakorezistencije su Bjelorusija, Indija, Ruska Federacija, Južnoafrička Republika i Ukrajina (1,3).

U liječenju rezistentne tuberkuloze potreban je protokol koji sadržava najmanje pet aktivnih lijekova u intenzivnoj fazi liječenja. Prema smjernicama SZO pristup liječenju dijeli se na primjenu duljih režima u kojima je odabir lijekova individualiziran i zasnovan na testu osjetljivosti, te kraćih režima koji su standardizirani i uključuju unaprijed određene lijekove. Kraći režimi preporučuju se isključivo u bolesnika s rezistencijom na rifampicin (RR-TB) te bolesnika s MDR-TB-om koji prethodno nisu bili liječeni lijekovima drugog reda i u kojih je rezistencija na fluorokinolone i parenteralne lijekove drugog reda isključena. Kraći režim traje od 9 do 12 mjeseci i sadržava sljedeće lijekove: fluorokinoloni (levofloksacin/moksifloksacin), klofazemin, etambutol i pirazinamid, te u intenzivnoj fazi liječenja (prvih četiri do šest mjeseci) dodaje se i izoniazid u visokoj dozi, kanamicin ili amikacin te etionamid ili protionamid. U bolesnika s RR-TB-om u kojih je rezistencija na izoniazid odsutna ili nepoznata, a ne može se primijeniti standardizirani kraći režim, preporučuje se dulji režim kojem je dodan i izoniazid. Dulji režim liječenja uključuje liječenje lijekovima koji su rangirani u tri kategorije; A, B i C sukladno najnovijim spoznajama o njihovoj učinkovitosti i sigurnosnom profilu. U skupinu A ubrajamo levofloksacin/moksifloksacin, bedakvilin i linezolid. Skupini B pripadaju klofazimin i cikloserin/terizidon, a skupini C delamanid, imipenem, meropenem, amikacin, etionamid/protionamid i paraaminosalicilna kiselina. Dulji režim traje od 18 do 20 mjeseci, pri čemu početna (intenzivna) faza mora trajati najmanje 8 mjeseci, a odabir lijekova ide silazno od skupine A čijim lijekovima treba dati prioritet, prema skupinama B i C (29).

#### **8.4. Pojava novih lijekova**

Aspekt liječenja se značajno promijenio posljednjih godina s pojavom novih lijekova badakvilina i delamanida, te upotrebom već poznatih lijekova (linezolida, klofazimina) u liječenju tuberkuloze. SZO je 2017. godine preporučila korištenje badakvilina za liječenje multirezistentne tuberkuloze. Badakvilin je diarilkinolin čiji je mehanizam djelovanja inhibicija mikobakterijske ATP sintetaze. Iako neke kliničke studije još traju, do sada se badakvilin pokazao kao uspješan lijek, s dobrim terapijskim rezultatima, smanjenim mortalitetom i dobrim sigurnosnim profilom. Najčešća nuspojava povezana s upotrebom badakvilina je prolongacija QT intervala u EKG-u. Globalnu upotrebu u protokolima za liječenje tuberkuloze ograničava samo cijena liječenja, te je dostupan svega 20% pacijenata koji imaju indikacije za njegovo korištenje. Delamanid je lijek nitroimidazolske strukture, a učinak ostvaruje inhibicijom sinteze mikolične kiseline iz stanične stijenke mikobakterije. Delamanid je lijek kojeg je SZO preporučila kao lijek izbora za liječenje multirezistentne tuberkuloze u djece do 6 godina. Uz upotrebu novih lijekova, istražuje se učinak već otkrivenih antimikrobnih lijekova u specifičnom liječenju tuberkuloze. Linezolid i sutezolid pokazuju dobre rezultate, klofazimin se pokazao uspješan protiv mikobakterija koje se aktivno ne repliciraju, a kapreomicin se povezuje s porastom mortaliteta (30,31).

## 9. Povezanost infekcije s biološkom terapijom

Dok se s jedne strane svijet bori s infekcijom tuberkuloze, i svi napori vode smanjenju incidencije, s druge pak strane primjena biološke terapije dovodi do značajnog porasta tuberkuloze među njenim korisnicima. Najznačajniju povezanost pronalazimo u osoba na terapiji inhibitorima TNF- $\alpha$ , kod kojih je više studija pokazalo 5-30 puta povećan rizik pojave tuberkulozne infekcije u usporedbi s općom populacijom (32). Anti-TNF- $\alpha$  agonisti (infliksimab, adalimumab, etanercept) indicirani su u liječenju upalnih bolesti crijeva (IBD) i reumatoidnog artritisa, a zbog nuspojava njihova je primjena strogo kontrolirana i individualizirana. Najčešće nuspojave povezane s uzimanjem inhibitora TNF- $\alpha$  su imunogenost, infekcije, maligne bolesti, srčana dekompenzacija i dr. Infekcije se javljaju kratko nakon uvođenja terapije, prvih 6 mjeseci, a tuberkuloza ima vodeće mjesto među bakterijskim infekcijama. TNF- $\alpha$  čimbenik je imunološke reakcije protiv protiv nekoliko vrsta tuberkuloznih i netuberkuloznih mikobakterija: *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis* i *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) te je odgovoran za održavanje strukture granuloma. Naime, obrambeni mehanizmi domaćina nemaju sposobnost uništiti mikobakteriju, već ju pomoću granuloma izoliraju, gdje može preživjeti nekoliko godina u latentnom stanju. Smanjena funkcija održavanja integriteta granuloma uzrok je češćoj ekstrapulmonalnoj lokalizaciji bolesti i težoj kliničkoj slici u osoba liječenih anti-TNF- $\alpha$  lijekovima. S kliničke strane, u prirodnom tijeku bolesti TNF- $\alpha$  pridonosi nastanku vrućice, noćnog znojenja i mršavljenja, što upotrebom anti-TNF- $\alpha$  lijekova može biti maskirano i pridonijeti razvoju atipične kliničke slike tuberkuloze. Rizik reaktivacije tuberkuloze pri primjeni infliksimaba i adalimumaba je veći nego pri primjeni etanercepta. Tuberkuloza se tipično pojavljuje nakon 11-12 tjedana od započinjanja terapijskog protokola za infliksimab, nakon 30 tjedana terapije s adalimumabom i 18 do 79 tjedana nakon terapije etanerceptom (33). Strategija smanjenja rizika od tuberkuloze vezanog uz liječenje s TNF- $\alpha$  blokatorima, obuhvaća specifičan probir na aktivnu i latentnu TB prije početka terapije. U dijagnostičkom postupku preporuča se anamneza, klinički pregled, rentgenogram pluća, tuberkulinski test (PPD) ukoliko je dostupan i IGRA test. Tuberkulinski test može biti lažno pozitivan jer ne razlikuje aktivnu infekciju od imunološke memorije (preboljela TB ili cijepljenje). Lažno negativni rezultati PPD testa nastaju kod osoba koje su imunokompromitirane zbog osnovne bolesti ili su na imunosupresivnoj terapiji. IGRA test mjeri količinu IFN- $\gamma$  iz senzibiliziranih limfocita inkubiranih s *M. tuberculosis*, te na rezultat ne utječe BCG cijepljenje niti imunokompromitiranost pacijenta. Zbog veće specifičnosti IGRA test se preporuča kao probirni test za latentnu TB prije uvođenja anti-TNF- $\alpha$  lijekova (34). Latentna tuberkuloza i njena reaktivacija su glavni izvor aktivne tuberkuloze u bolesnika na imunosupresivnoj terapiji, dok je incidencija novooboljelih znatno niža. Zbog toga je latentna TB kontraindikacija za anti-TNF- $\alpha$  terapiju, a indikacija za kemoprofilaksu izoniazidom. Kemoprofilaksa se provodi u svih

bolesnika s latentnom TB u kojih je planirana biološka terapija, ako na tuberkulinskom testu imaju indurat  $\geq 5$  mm ili pozitivan IGRA test. Kemoprofilaksu valja dati i bolesnicima s negativnim tuberkulinskim kutanim testom (PPD) (indurat  $<5$  mm) ili IGRA testom, ako epidemiološki podaci ukazuju da je bolesnik prije imao izloženost tuberkulozi (bliski kontakt sa zaraženom osobom ili boravak u sredini s visokom incidencijom tuberkuloze). Preporuke za kemoprofilaksu u osoba s IBD uključuju svakodnevnu terapiju izonijazidom tijekom 9 mjeseci, a iznimno ako aktivnost IBD zahtjeva ranije uvođenje biološke terapije, anti-TNF- $\alpha$  se uvodi nakon minimalno mjesec dana kemoprofilakse. Ako se u pacijenata na terapiji s anti-TNF- $\alpha$  lijekovima dijagnosticira aktivna tuberkuloza, terapija TNF- $\alpha$  inhibitorima mora se obustaviti bez odgađanja, barem privremeno i započeti liječenje aktivne tuberkuloze (35). Ovakve mjere probira i liječenja pridonose značajnom smanjenju tuberkulozne infekcije u svijetu.



## 10. Cijepljenje i kemoprofilaksa

S ciljem prevencije tuberkuloze u našoj zemlji se, u skladu s nacionalnim smjernicama, kontinuirano provodi BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) cijepljenje te provođenje kemoprofilakse u osoba s povećanim rizikom od obolijevanja. Obvezno cijepljenje protiv tuberkuloze u Hrvatskoj kontinuirano se provodi od 1948. godine. Prema obveznom kalendaru cijepljenja u Republici Hrvatskoj sva djeca rođena u rodilištu primit će BCG cjepivo u prvim danima života, a ako su rođena izvan rodilišta cjepivo moraju primiti do navršena 2 mjeseca života. Sva djeca koja nisu cijepljena u rodilištu odnosno do dva mjeseca starosti moraju se cijepiti BCG cjepivom do navršene prve godine života (36). Kako bi se postigla željena niska stopa incidencije i konačno eliminacija tuberkuloze, potreban je agresivniji pristup u obradi kontakata s ciljem ranog otkrivanja i pravovremenog liječenja pacijenata te otkrivanja i provođenja zdravstvenog nadzora i kemoprofilakse osoba s latentnom infekcijom (LTB). Dijagnozu LTB postavljamo ako je IGRA/PPD test pozitivan, a rendgenska snimka prsnog koša uredna te pacijent nema simptoma koji upućuju na infekciju tuberkuloze. Osobe s latentnom TB infekcijom u riziku od obolijevanja od tuberkuloze dominantno su imunokompromitirani bolesnici podijeljeni u nekoliko skupina; bolesnici čija bolest uzrokuje snižen imunološki odgovor organizma (AIDS, HIV infekcija, šećerna bolest, renalna insuficijencija, zloćudne bolesti, autoimune bolesti, prirodene imunodeficijencije), bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju (transplantirani pacijenti, liječenje citostaticima, kemoterapija, biološka terapija anti-TNF- $\alpha$ , anti IL-6, JAK inhibitori) i etiličari. Protokol za liječenje latentnog oblika tuberkuloze (LTB) najčešće uključuje terapiju izoniazidom tijekom 6 ili 9 mjeseci svakodnevno. Kemoprofilaksa se može provesti tijekom 3 mjeseca te uključuje istovremenu primjenu izoniazida i rimfampicina. Ukoliko je dokazana farmakorezistencija na izoniazid ili su se razvile komplikacije u tijeku liječenja izoniazidom, lijek izbora je rimfampicin u trajanju od 4 mjeseca (19).

## 11. Zaključak

Pojava farmakorezistentnih sojeva *M. tuberculosis* zahtjeva otkrivanje novih lijekova i protokola kojima bi se zaustavilo globalno širenje tuberkuloze. Osim toga potrebno je prepoznati sve rizične skupine kod kojih je infekcija učestalija. Odnosi se na osobe na imunosupresivnoj terapiji, kronične pacijente s oslabljenom imunosti, autoimunskim bolestima i HIV pozitivni pacijenti. Koinfekcija s virusom HIV-a zahtjeva drugačiji protokol za liječenje, pri čemu se liječenje produžuje na 8 do 9 mjeseci. Današnji izazov u liječenju predstavljaju i pacijenti na terapiji inhibitorima TNF- $\alpha$ , kod kojih češće nalazimo ekstrapulmonalne oblike bolesti i težu kliničku sliku. Cijepljenje i dalje ostaje jedini način prevencije tuberkuloze, a u Hrvatskoj je u obveznom kalendaru cijepljenja već desetljećima. Svjetska zdravstvena organizacija prepoznala je globalnu važnost infekcije te donijela strateški plan s ciljem eradikacije infekcije.

## **12. Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Mariji Gomerčić Palčić na stručnoj pomoći, literaturi, smjernicama, ljubaznosti i susretljivosti tijekom izrade diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je pružila podršku tijekom cijelog školovanja, najviše tijekom studija. Hvala mojoj obitelji što nikada nije sumnjala u mene, hvala na bezuvjetnoj podršci i strpljenju.

Zahvaljujem se i svom dečku koji je uvijek vjerovao u mene.

### 13. Literatura

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017;58(1):E9–E12.
3. WHO End TB Strategy, Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. godinu. Stevanović, Capak, Benjak [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019. [pristupljeno 17.01.2020] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2018/>
5. Pavlović M, Peroš-Golubičić T. Tuberkuloza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.; 2003, str. 1559-70.
6. Kalinić S i suradnici. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2013;160-170.
7. Young DB, Kaufmann SH, Hermans PW, Thole JE. Mycobacterial protein antigens: a compilation. *Mol Microbiol* 1992;6:133-45.
8. Andersen P, Askgaard D, Ljungquist L, Bennedsen J, Heron I. Proteins released from *Mycobacterium tuberculosis* during growth. *Infect Immun* 1991;59:1905-10.
9. Kaufman SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nature Rev* 2001;1:20-30
10. Lee W Riley, MD. Tuberculosis: Natural history, microbiology, and pathogenesis UpToDate 2019. [Internet] [pristupljeno 06.02.2020] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-natural-history-microbiology-and-pathogenesis>
11. Van Crevel R, Ottenhoff THM, van der Meer JWM. Innate Immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:294-309
12. Cooper AM, Khader SA. The role of cytokines in the initiation, expansion, and control of cellular immunity to tuberculosis. *Immunol Rev* 2008;226:191-204.
13. Sundaramurthy V, Pieters J. Interactions of pathogenic mycobacteria with host macrophages. *Microbes Infect* 2007;9:1671-9
14. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003;3:578-90.
15. Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Ann Rev Immunol* 2009;27:393-422.

16. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections. *Microbiol Spectr.* 2019;7(4):10. [pristupljeno 16.3. 2020.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636855/>
17. Damjanov, Seiwerth, Jukić, Nola. *Patologija, peto preuređeno i dopunjeno izdanje* Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
18. Anton Pozniak, MD. Clinical manifestations and complications of pulmonary tuberculosis UpToDate 2019. [Internet] [pristupljeno 06.02.2020] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-complications-of-pulmonary-tuberculosis>
19. Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze, Republika Hrvatska, Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, 2 izdanje. Uvez d.o.o., Zagreb; 2010.
20. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
21. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, i sur. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon  $\gamma$  assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-61.
22. Pai M, Zwerlig A, Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection – an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
23. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:631-5.
24. Andersen P, Munk ME, Doherty TM, i sur. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-104.
25. Goto A, Komiya K, Kan T, et al. Factors associated with atypical radiological findings of pulmonary tuberculosis. *PLoS One.* [Internet] [objavljeno 04.2019, pristupljeno 12.02.2020] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657914/>
26. Bjerrum S, Schiller I, Dendukuri N, et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV [objavljeno 21.10.2019., pristupljeno 17.03.2020.]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10)
27. Guidelines for treatment of tuberculosis ,fourth edition, WHO, 2010.
28. Khan FA, Minion J, Pai M, i sur. Treatment of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1288–99.
29. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis: 2018. Update. WHO. [Internet] [pristupljeno 17.03.2020.] Dostupno na: <https://www.who.int/tuberculosis/publications/2018/WHO.2018>.

30. WHO. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2013. [Internet] [pristupljeno 17.03.2020] Dostupno na: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf?sequence=1)
31. WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. 2014. [Internet] [pristupljeno 17.03.2020] Dostupno na: [https://www.who.int/tb/publications/Delamanid\\_interim\\_policy/en/](https://www.who.int/tb/publications/Delamanid_interim_policy/en/)
32. B. Troškot, M. Šimunić. Nuspojave i kontraindikacije za biološku terapiju u upalnim bolestima crijeva. *Acta Med Croatica*, 67 (2013) 131-143.
33. Tubach F, Salmon D, Ravaud P i sur. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884-94.
34. Pai M, Zwering A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177-84.
35. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V i sur. Biobadaser Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-72.
36. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Republici Hrvatskoj u 2020. godini. [Internet] [pristupljeno 12.03.2020] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/provedbeni-programi-cijepljenja-za-2020-godinu/>
37. Hawn TR, Day TA, Scriba TJ, et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014;78(4):650–671.

## 14. Životopis

Rođena sam 21.04.1995. u Novoj Gradiški. Osnovnu školu pohađala sam u OŠ „Matija Gubec“ u Cerniku, nakon čega upisujem Gimnaziju u Novoj Gradiški. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na brojnim školskim natjecanjima, a najveći uspjeh sam ostvarila na županijskom natjecanju iz kemije. Bila sam 12 godina aktivni član „Mažoretkinja Nove Gradiške“ i „Twirling kluba Nova Gradiška“ s kojima sam ostvarila rezultate na državnoj, europskoj i svjetskoj razini. Nakon srednjoškolskog obrazovanja, 2014. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu, smjer doktor medicine. 2016. godine prisustvovala sam 6. kongresu Hrvatskog torakalnog društva kao aktivni sudionik s prikazom slučaja pacijenta. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.