

**Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo**

**Register za tuberkulozo**



# **ZBORNİK PREDAVANJ**

**13. REDNI LETNI POSVET O OBRAVNAVI IN SPREMLJANJU BOLNIKOV S  
TUBERKULOZO (TB) V SLOVENIJI**

Ljubljana, Medicinska fakulteta  
28. marec 2008

---

## Izdajatelj

Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za  
pljučne bolezni in alergijo

## Urednik zbornika

Andraž Jakelj, Damijan Eržen

## Organizacija srečanja

Damijan Eržen, Robert Marčun

Ljubljana, Medicinska fakulteta  
28. marec 2008

---

## PROGRAM

### 10:30 REGISTRACIJA UDELEŽENCEV

- 11:00 UVOD / Mitja Košnik
- 11:15 24. MAREC – SVETOVNI DAN BOJA PROTI TUBERKULOZI – NACIONALNI PROGRAM ZA TUBERKULOZO V SLOVENIJI / Damjan Eržen
- 11:35 KOSTNA TUBERKULOZA / Ludvik Travnik
- 11:55 MOŽNOST TUBERKULOZE PRI UPORABI INHIBITORJEV TNF - alfa / Damjan Eržen
- 12:15 ZANIMIVOSTI IZ SVETA MIKOBakterIJ / Manca Žolnir Dovč
- 12:35 DISKUSIJA**
- 12:45 SATELIT: Sapio plini d.o.o.**
- 13:15 ODMOR**
- 14:00 ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA S TUBERKULOZO / Ružica Bavdek
- 14:20 ZAGOTAVLJANJE NADZORA PRI ZDRAVLJENJU TUBERKULOZE / Barbara Zadnik
- 14:40 DISKUSIJA IN ZAKLJUČEK

## **SPONZORJI**

**13. rednega letnega posveta o obravnavi in spremljanju bolnikov s  
tuberkulozo (TB) v Sloveniji:**

Sapio plini

Astra Zeneca

Boehringer Ingelheim

Ewopharma

Glaxo SmithKline

Medias International

Pfizer

## **KAZALO:**

24. MAREC – SVETOVNI DAN BOJA PROTI TUBERKULOZI – NACIONALNI PROGRAM ZA TUBERKULOZO V SLOVENIJI .....	6
KOSTNA TUBERKULOZA.....	12
MOŽNOST TUBERKULOZE PRI UPORABI INHIBITORJEV TNF - alfa.....	21
ZANIMIVOSTI IZ SVETA MIKOBAKTERIJ .....	25
ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA S TUBERKULOZO .....	30
ZAGOTAVLJANJE NADZORA PRI ZDRAVLJENJU TUBERKULOZE .....	32

## **24. MAREC – SVETOVNI DAN BOJA PROTI TUBERKULOZI – NACIONALNI PROGRAM ZA TUBERKULOZO V SLOVENIJI**

Damijan Eržen, Manca Žolnir Dovč  
Bolnišnica Golnik – KOPA

### **Povzetek**

Leta 2005 se je z vsemi ukrepi porast tuberkuloze, prvič v zgodovini ukrepov proti njej, zaustavil in pričinja se upad števila primerov. Pri tem lahko sodeluje vsak in v letu 2008 je dan tuberkuloze posvečen prav posameznikom, ki s svojimi dejanji prispevajo k začetku zgodbe o uspehu ukrepov proti tuberkulozi. Letošnji slogan partnerstva StopTB, ki združuje in harmonizira delovanje vseh organizacij proti tuberkulozi v enotno svetovno kampanjo je 'Zaustavljam tuberkulozo (angl. I am stopping TB)'. To pomeni, da lahko vsak, ki je udeležen v ukrepih proti tuberkulozi, bistveno prispeva k uspehu. Tako bolniki, ki redno prejemajo zdravila, kot zdravstveni delavci, ki se zavzemajo za uspešno ozdravitev in znanstveniki, ki razvijajo nove diagnostične metode in učinkovitejša zdravila proti tuberkulozi.

Tuberkuloze ne bo moč odpraviti brez novih in bolj učinkovitih zdravil, diagnostičnih metod in cepiv. Danes najširše uporabljen diagnostični postopek mikroskopije izmečka s pregledom na bacile tuberkuloze, je več kot 100 let star postopek, ki ni zadosti občutljiv. Pozitivna kultura kot zlati standard za diagnozo tuberkuloze pa je v diagnostičnem postopku precej kasen rezultat. Današnja zdravila za zdravljenje tuberkuloze so več kot 40 let stara in jih je za uspešno zdravljenje potrebno jemati 6 do 9 mesecev. Današnje cepivo je preko 85 let staro in ne preprečuje okužbe in zbolevanja za tuberkulozo. Nujna so tudi učinkovitejša zdravila, hitrejša in bolj zanesljive diagnostične metode in cepivo, ki bi preprečevalo okužbo s tuberkulozo in zaščito pred njo v vseh starostih.

Pri nas je za doseg cilja zmanjšati obolevnost tuberkuloze na manj kot 10 primerov na 100.000 prebivalcev potrebno vlagati največ truda v nadzor nad zdravljenjem in v sodelovanje bolnikov in zdravnikov v nacionalnem programu za tuberkulozo. Zdi se, da bomo ta cilj v Sloveniji dosegli z lahkoto, vendar se z zmanjševanjem števila bolnikov s tuberkulozo pojavljajo novi problemi. Predvsem je težko zagotavljati zadostno senzibiliziranost zdravnikov za prepoznavanje tuberkuloze, nemoteno preskrbo z zdravili in motivirati zdravstvene delavce, ki delajo s tuberkuloznimi bolniki in v laboratorijih, da nadaljujejo svoje poslanstvo.

**Ključne besede:** tuberkuloza, epidemija, nacionalni program.

## Uvod

Tuberkuloza (TB) je v svetovnem merilu še vedno eden glavnih zdravstvenih problemov. Tretjina prebivalstva je okužena z bacilom tuberkuloze. V letu 2006 je zbolelo za tuberkulozo 9,2 milijona ljudi in umrlo 1,7 milijona. 0,7 milijona primerov s tuberkulozo se je pojavilo pri okuženih z virusom HIV in od njih jih je za tuberkulozo umrlo 0,2 milijona. Kljub vsem ukrepom je število bolnikov s tuberkulozo v svetu do leta 2005 naraščalo. Jasen porast se je v zadnjih letih začel leta 1985. Zaradi tega je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) leta 1992, prvič v zgodovini svojega delovanja, razglasila epidemijo tuberkuloze za največji svetovni zdravstveni problem. V razvitem svetu so bili vzroki za naraščanje epidemije v upadu pozornosti in opuščanju programov za zdravljenje tuberkuloze, v nerazvitem svetu pa je glavni vzrok pomanjkanje sredstev za odkrivanje in zdravljenje tuberkuloze. Pomemben del porasta števila primerov tuberkuloze tako v razvitem kot nerazvitem svetu je posledica okužbe z virusom HIV in s tem povezane imunske oslabelosti. Z nepravilnim zdravljenjem in zlorabljanjem protituberkuloznih zdravil se je pojavila tuberkuloza odporna proti več zdravilom. Imenujemo jo multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB, angl. Multi-Drug Resistant Tuberculosis), ki predstavlja grožnjo vsemu človeštvu. Največja žarišča so v baltskih državah (Estonija, Latvija), Rusiji (Tomsk, Ivanovo), Aziji (Kitajska, Indija) in v Afriki (Mozambik). V zadnjih letih se pojavlja tudi vse večje število bolezni povzročenih s sevi bacilov, ki so odporni proti vse več zdravilom (razširjen spekter odpornosti, XDR-TB, angl. Extended-Drug Resistant Tuberculosis) in so v povezavi z drugimi boleznimi in stanji, predvsem v zvezi z okužbo z virusom HIV smrtni.

## Epidemija tuberkuloze v svetu

Leta 2005 se je z vsemi ukrepi porast tuberkuloze, prvič v zgodovini ukrepov proti njej, zaustavil in pričena se upad števila primerov. Pri tem lahko sodeluje vsak in v letu 2008 je dan tuberkuloze posvečen prav posameznikom, ki s svojimi dejanji prispevajo k začetku zgodbe o uspehu ukrepov proti tuberkulozi. Letošnji slogan partnerstva StopTB, ki združuje in harmonizira delovanje vseh organizacij proti tuberkulozi v enotno svetovno kampanjo je 'Zaustavljam tuberkulozo (angl. I am stopping TB)'. To pomeni, da lahko vsak, ki je udeležen v ukrepih proti tuberkulozi, bistveno prispeva k uspehu. Tako bolniki, ki redno prejema zdravila, kot zdravstveni delavci, ki se zavzemajo za uspešno ozdravitev in znanstveniki, ki razvijajo nove diagnostične metode in učinkovitejša zdravila proti tuberkulozi.

V času ko se približuje dan tuberkuloze v svetu vsako leto izide več pomembnih dokumentov, ki opredeljujejo učinkovitost aktivnosti in rezultate.

Prvi tak dokument letos je letno poročilo SZO – Svetovno poročilo o nadzoru nad tuberkulozo 2008 (angl. Global Tuberculosis Control 2008 Surveillance Planning Financing). Poročilo prikazuje podatke do leta 2006, v njem je razvidno, da se je v tem letu napredek glede zniževanja tuberkuloze v svetu nekoliko zmanjšal in glede na predhodna leta zaustavil predvsem v Indiji in na Kitajskem. Zmanjšalo se je število uspešno diagnosticiranih primerov v primerjavi z zadnjimi petimi leti. Največji izziv nadaljnjemu uspešnemu zamejevanju bolezni predstavlja tuberkuloza povzročena z odpornimi sevi in tuberkuloza v zvezi z okužbo z virusom HIV. V letu 2006 je bilo že 700.000 bolnikov s tuberkulozo testiranih na HIV, kar je bistveno več kot leta 2002, ko jih je bilo testiranih samo 22.000. Največji procent testiranih bolnikov s tuberkulozo na HIV so dosegle afriške države Ruanda (76%), Malavi (64%) in Kenija (60%).

Drugi pomemben dokument je četrto poročilo SZO o pogostnosti odpornosti proti zdravilom za zdravljenje tuberkuloze v svetu (angl. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World, Fourth Global Report 2008). Vsebuje podatke o odpornosti proti zdravilom za zdravljenje tuberkuloze iz 114 držav in dveh področij Kitajske, kjer so predstavljeni podatki o 91.577 bolnikih s tuberkulozo. Od predhodnega poročila se je število držav, ki so prispevale podatke, povečalo za 33. Predstavljena je mreža supranacionalnih referenčnih laboratorijev za

diagnostiko tuberkuloze, ki so jo začeli razvijati leta 1994 in jo sedaj sestavlja 26 laboratorijev, ki predstavljajo nadnacionalno mrežo, ki koordinira standarde laboratorijske diagnostike in letno izvaja nadzor nacionalnih laboratorijev s pošiljanjem 30 pretestiranih in kodiranih sevov z znano odpornostjo v obdelavo, kot nadzor nad kakovostjo. Nacionalni referenčni laboratorij v Sloveniji je lociran na Golniku in vsako leto sodeluje v tem testiranju in dosega 100% skladne rezultate (naš supranacionalni referenčni laboratorij je v Nemčiji v mestu Borstel). Glede na podatke iz poročila je razvidno, da število primerov tuberkuloze povzročene z odpornimi sevi v svetu narašča. Upad je evidenten samo v ZDA. V Evropi je zaradi imigrantov iz držav z visoko incidenco tuberkuloze in deležem odpornih sevov trend stabilen. V baltskih državah se je trend naraščanja iz preteklosti nekoliko zaustavil, porast pa je še evidenten v državah bivše SZ, Afriki in Aziji. Nasploh je multirezistentnih sevov 5,3 %, največ pa v bivših državah SZ.

Tretji dokument je evropsko letno poročilo o tuberkulozi 2008, prav tako z zadnjimi podatki iz leta 2006 (angl. EuroTB Annual Report of 2006), ki ga je v sodelovanju z SZO Evropa pripravila EuroTB agencija in Pariza in katere metodologija se sedaj seli pod okrilje Evropskega centra za nalezljive bolezni v Stokholm (ECDC). Ta center je po vzoru na StopTB partnerstvo izdal Okvirni plan za zamejitev tuberkuloze v EU (angl. ECDC's Framework Action Plan to Fight TB in the EU). V letu 2006 je bilo v 27 državah EU & EEA/EFTA prijavljenih 88.113 bolnikov s tuberkulozo. Povprečna incidenca je tako 17,7 primerov na 100.000 prebivalcev in variira od 4,4 do 127 primerov na 100.000 prebivalcev. V večini držav število primerov upada in je v splošnem 4% nižje kot v letu 2002. Pojav bacilov tuberkuloze odpornih na dve najbolj učinkoviti zdravili izoniazid in rifampicin, kar je pogoj za označevane multirezistentne tuberkuloze (MDR-TB) in sevov odpornih še na več zdravil drugega reda (XDR-TB) predstavljata resno grožnjo nacionalnim programom tudi v Evropi. Multirezistenca je pogosta v baltskih državah (od 15 do 19% odpornih sevov) sicer pa je v ostali Evropi nizka (0 do 2%). Sedemnajst držav je poročalo tudi o primerih z dodatno odpornostjo proti zdravilom drugega reda, ki ustrezajo definiciji XDR. Podatki o pogostnosti tuberkuloze pri osebah okuženih z virusom HIV so v Evropi najverjetneje podcenjeni zaradi nepopolnega testiranja. Okužba z virusom HIV je najpogostejša na Portugalskem (pri 14% bolnikov s tuberkulozo), v drugih državah pa je nizka. Pomembno število je bilo ugotovljenih v Veliki Britaniji v zvezi z imigracijo. Drug porast je bil ugotovljen v baltskih državah v zvezi z akutno epidemijo HIV med uživalci intravenskih mamil od leta 2000 dalje ( npr. v Estoniji od 0,1 do 9,0% med leti 2000 do 2006). Petindvajset držav je poročalo o uspehu zdravljenja bolnikov s tuberkulozo. Samo 7 držav je v letu 2006 doseglo cilj 85% uspeha zdravljenja pri novih primerih s tuberkulozo. Verjetnost uspešnega izida zdravljenja upada s starostjo, kjer je večja smrtnost zaradi tuberkuloze ali zaradi drugih bolezni ob tuberkulozi. Pri rojenih na tujem je tudi večja verjetnost, da se izgubijo nadzoru in beleženju rezultata zdravljenja. V EU so epidemiološke razmere glede tuberkuloze precej heterogene in potrebne so različne strategije zamejevanja tuberkuloze. Zagotoviti je treba zadosti kapacitet za odkrivanje vse redkejših bolnikov s tuberkulozo, za zamejevanje izbruhov tuberkuloze in prekinjanje prenosa tuberkuloze na zdrave. Posebej je potrebno obravnavati migrante, sezonske delavce in skupine s povečanim tveganjem (ostarele, varovance domov, brezdomce, okužene s HIV, zdravstvene delavce..). V delih EU, kjer je tuberkuloze več, je potrebno zagotoviti več kapacitet za diagnostiko in zdravljenje tuberkuloze.

Iz vseh poročil je razvidno, da je za nadaljevanje ukrepov proti tuberkulozi v vsaki državi potrebno zagotoviti politično podporo vlade. Posebno pozornost je potrebno usmeriti na preprečevanje multirezistentne tuberkuloze in tuberkuloze pri okuženih s HIV pa tudi v skupinah, kjer obstaja povečano tveganje za okužbo s tuberkulozo ali neugoden izid zdravljenja. Tuberkuloze ne bo moč odpraviti brez novih in bolj učinkovitih zdravil, diagnostičnih metod in cepiv. Danes najširše uporabljen diagnostični postopek mikroskopije izmečka s pregledom na bacile tuberkuloze, je več kot 100 let star postopek, ki ni zadosti občutljiv. Pozitivna kultura kot zlati standard za diagnozo tuberkuloze pa je v diagnostičnem postopku precej kasen rezultat. Današnja zdravila za zdravljenje tuberkuloze so več kot 40



let stara in jih je za uspešno zdravljenje potrebno jemati 6 do 9 mesecev. Današnje cepivo je preko 85 let staro in ne preprečuje okužbe in zbolevanja za tuberkulozo. Nujna so tudi učinkovitejša zdravila, hitrejša in bolj zanesljive diagnostične metode in cepivo, ki bi preprečevalo okužbo s tuberkulozo in zaščito pred njo v vseh starostih.

### **Tuberkuloza v svetu se širi, pri nas jo je manj**

Zaradi grožnje vse hujše epidemije tuberkuloze v svetu, ki bi lahko imela vpliv na porast števila obolelih v Sloveniji, smo leta 1996 postrili in izpopolnili nadzor nad bolniki s tuberkulozo. Zaradi tega smo pri nas dosegli pospešeno upadanje epidemije tuberkuloze. Letni upad števila bolnikov s tuberkulozo je od 8 do 10 odstotkov. Od leta 1996, ko je bilo registriranih 28,3 primerov na 100.000 prebivalcev, smo do leta 2006 z 10,7 primerov na 100.000 prebivalcev tako dosegli celotni upad obolevnosti za 62%. To nas uvršča med države z zelo nizko obolevnostjo. Slovenija je tako na dobri poti k izkoreninjenju tuberkuloze. Za uresničitev tega pa je potrebno še hitrejša in učinkovitejša odkrivanje in zdravljenje novih primerov ter še doslednejše zdravljenje latentne okužbe s tuberkulozo.

Od leta 1996 v Sloveniji pod koordinacijo Bolnišnice Golnik - KOPA postopoma poteka prenova nacionalnega programa za tuberkulozo. Bistvene spremembe so v izboljšanju epidemiološkega nadzora bolnikov s tuberkulozo in doslednejšega pregledovanja oseb, ki so bile v stiku s kužnimi bolniki. Uvedeno je bilo začetno zdravljenje s štirimi zdravili in neposredno nadzorovano prejetje zdravil, izboljšana je bakteriološka diagnostika, vključno z obveznim testiranjem občutljivosti bacilov tuberkuloze za zdravila, uvedena je bila genska tipizacija bacilov, s katero lahko ugotovljamo smeri prenosa tuberkuloze. Cilj vsega delovanja je bil do leta 2015 doseči upad obolevnosti na manj kot 10 bolnikov na 100.000 prebivalcev. Da bi to dosegli, moramo poleg dosedanjega pasivnega odkrivanja tuberkuloze aktivno iskati nove primere v ogroženih skupinah (starejši ljudje, alkoholiki, brezdomci, priseljenci iz držav, kjer je obolevnost za tuberkulozo visoka in okuženi s HIV). Za doseg cilja zmanjšati obolevnost tuberkuloze na manj kot 10 primerov na 100.000 prebivalcev je potrebno vlagati največ truda v nadzor nad zdravljenjem in v sodelovanje bolnikov in zdravnikov v nacionalnem programu za tuberkulozo. Zdi se, da bomo ta cilj v Sloveniji dosegli z lahkoto, vendar se z zmanjševanjem števila bolnikov s tuberkulozo pojavljajo novi problemi. Predvsem je težko zagotavljati zadostno senzibiliziranost zdravnikov za prepoznavanje tuberkuloze, nemoteno preskrbo z zdravili in motivirati zdravstvene delavce, ki delajo s tuberkuloznimi bolniki in v laboratorijih, da nadaljujejo svoje poslanstvo.

Za načrtovanje ukrepov za zmanjšanje obolevnosti za tuberkulozo je nujna tesna povezava med laboratorijem za diagnostiko tuberkuloze, centralnim registrom za tuberkulozo in oddelki, kjer se zdravijo bolniki in pljučnimi dispanzerji ter pulmološkimi ambulantami. Oddelek za zdravljenje bolnikov s tuberkulozo, Nacionalni referenčni laboratorij in Register za tuberkulozo se nahajajo v Bolnišnici Golnik – Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo, ki je do danes obdržala osrednjo vlogo pri koordinaciji aktivnosti za izkoreninjenje tuberkuloze v Sloveniji.

### **Klinične značilnosti, diagnostika in zdravljenje tuberkuloze**

Ker se zdravniki vse redkeje srečujejo s tuberkulozo, jo večkrat tudi prezrejo. Zato je pomembno, da pri ljudeh, ki dalj časa kašljajo, tudi danes pomislimo na tuberkulozo. Za pljučno tuberkulozo je značilen kroničen in napredujoč potek ter neznačilni splošni znaki, kot so pomanjkanje teka, hujšanje, propadanje, nočno znojenje in nizka vročina. Če je prizadeta reburna mreža, je prisotno oteženo dihanje in bolečina v prsnem košu. Pri opisanih težavah je nujen pregled pri pulmologu, ki bo opravil preiskave za potrditev ali izključitev tuberkuloze. Med te preiskave sodijo: rentgensko slikanje pljuč, bakteriološki pregled izmečka ali druge ustrezne kužnine in laboratorijske preiskave. Diagnoza tuberkuloze je dokončno potrjena, če

v kužnini s kultivacijo dokažemo bacile tuberkuloze. Tuberkulinski kožni test ali sodobnejši gamainterferonski test sta pomožni preiskavi, s katerima ugotavljamo, če je testirana oseba okužena z bacilom tuberkuloze. Pozitiven test pomeni le okužbo z bacilom tuberkuloze, ne pomeni pa še aktivne bolezni. Pomemben je tudi pri pregledu kontaktov in odločitvi o zdravljenju latentne okužbe.

Po potrditvi tuberkuloze je potrebno dosledno zdravljenje, da preprečimo kasne posledice, smrt in možnost prenosa na druge osebe. Ob nepravilnem in nedoslednem zdravljenju pride do ponovitve bolezni ali do razvoja proti zdravilom odpornih bacilov. V takem primeru je zdravljenje težavnejše, dolgotrajnejše, dražje in zelo pogosto neuspešno. Proti zdravilom odporno tuberkulozo vedno povzroči nepravilno zdravljenje. Takšna tuberkuloza se prav tako lahko prenese na drugo osebo, ki nato zboli in širi bolezen naprej. Tako nastane mikroepidemija proti zdravilom odporne tuberkuloze, ki predstavlja veliko nevarnost za človeka.

Zaradi vsega naštetega so osnovna načela pri zdravljenju tuberkuloze: kombinacija več zdravil, redno prejetje zdravil in dovolj dolgo trajanje zdravljenja. V Sloveniji upoštevamo priporočila Svetovne zdravstvene organizacije. Standardni režim zdravljenja tuberkuloze je 6 mesečni režim, ki v začetni fazi (2 meseca) vključuje kombinacijo 4 zdravil, v nadaljevalni fazi (4 mesece) pa kombinacijo 2 zdravil. Tak režim uspešno uniči bacile tuberkuloze in zmanjša nevarnost nastanka odpornih bacilov. Začetna faza zdravljenja kužne tuberkuloze poteka v Sloveniji obvezno v bolnišnici za pljučne bolezni Golnik ali na pljučnih oddelkih področnih bolnišnic, kjer je možna izolacija bolnikov, zdravniki pa imajo dodatna znanja iz pnevmologije in so skupaj z medicinskimi sestrami izurjeni v vodenju tuberkuloze. Zdravljenje v bolnišnici je obvezno do prenehanja kužnosti in izboljšanja zdravja. Po prenehanju kužnosti se bolniki lahko zdravijo doma pod kontrolo specialistov pulmologov v dispanzerjih za pljučne bolezni in v pulmoloških ambulantah. V nadaljevalni fazi zdravljenja se dokončno uničijo bacili tuberkuloze. Z dovolj dolgim prejetjem zdravil preprečimo ponovitev bolezni.

### **Nadzor nad zdravljenjem in zdravljenje latentne okužbe s tuberkulozo**

Za uspeh zdravljenja in preprečevanje razvoja rezistence je poleg predpisovanja ustreznega režima najpomembnejše sodelovanje bolnikov. Zato je Svetovna zdravstvena organizacija priporočila neposredno nadzorovano zdravljenje tuberkuloze- DOT (angl. Directly Observed Therapy), ki ga uporabljamo tudi v Sloveniji. Neposredno nadzorovano zdravljenje pomeni, da bolnik zaužije zdravilo v pričo nadzornika. Nadzorniki so medicinske sestre, zdravniki ali izjemoma sorodniki, ki smo jih seznanili z boleznijo, zdravili in stranskimi učinki. Neposredno nadzorovano zdravljenje je ključnega pomena v začetni fazi, ko je prisotna še velika količina bacilov. Dosledno se izvaja v bolnišnicah, po odpustu pa nadzorovano zdravljenje izvajamo pri izbranih bolnikih.

Za izboljšanje sodelovanja bolnikov smo v Sloveniji uvedli tudi sestavljena zdravila, ki v eni tableti vsebujejo 3 antituberkulotike za začetno fazo in 2 za nadaljevanje zdravljenja.

Z upadom obolevnosti vse bolj izstopajo mikroepidemije, kjer lahko ugotovimo povezavo v prenosu med posameznimi bolniki. Zato je nujno usmeriti pozornost tudi na osebe, ki so bile v stiku s kužnimi bolniki in pri njih iskati in preprečevati bolezen.

Ko izključimo aktivno bolezen, dokažemo pa, da se je oseba okužila z bacilom tuberkuloze, je priporočljivo zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe. Za tako zdravljenje uporabljamo manj zdravil krajši čas. S tem preprečimo napredovanje okužbe v aktivno bolezen. Z doslednim zdravljenjem obolelih, z doslednim pregledovanjem oseb, ki so bile v stiku z bolnim ter z doslednim zdravljenjem latentne okužbe, lahko mikroepidemijo tuberkuloze omejimo do te mere, da ugasne.

## **Nove metode raziskovanja prenosa tuberkuloze**

Že desetletja je bila želja vseh, ki se ukvarjamo s tuberkulozo, da bi lahko spremljali poti prenosa bacilov tuberkuloze z bolnika na bolnika. To je bilo do začetka devetdesetih let praktično nemogoče, saj ni bilo primerne metode, ki bi omogočala takšne epidemiološke raziskave.

Šele silovit razvoj molekularne biologije in genetike v zadnjih desetletjih je omogočil razvoj metod, s katerimi lahko na osnovi dednega zapisa razlikujemo bacile tuberkuloze različnih bolnikov. Še več, poenotenje metodologije razlikovanja bacilov tuberkuloze nam omogoča spremljanje prenosa bacilov tuberkuloze tudi preko državnih meja.

V letu 2000 smo v Laboratoriju za mikobakterije Bolnišnice za pljučne bolezni in alergijo Golnik vpeljali metodo genske tipizacije bacilov tuberkuloze za vse bolnike v naši državi. Metoda je precej zahtevna in dolgotrajna, saj od takrat, ko porastejo bacili tuberkuloze na gojiščih, potrebujemo še vsaj teden dni trdega dela, da lahko odgovorimo na vprašanje, ali imata dva bolnika enak ali različen tip bacilov tuberkuloze.

Z našimi raziskavami smo dokazali, da lahko bolniki, ki so odkriti prepozno ali pa postanejo ponovno kužni zaradi prekinitve zdravljenja, povzročijo obsežne mikroepidemije tuberkuloze. Slabo sodelujoč bolnik ne škodi samo sebi, pač pa tudi ljudem v okolici. Takšnim bolnikom je potrebno zagotoviti podaljšano zdravljenje v bolnišnici ali pa prejemanje zdravil na domu pod nadzorom zdravstvenega osebja.

Daljši ko je čas med pojavom znakov bolezni in pričetkom zdravljenja, večji je krog ljudi, ki zbolijo za tuberkulozo, povzročeno z istim tipom bacilov. Torej je za zaježitev bolezni zelo pomembno, da bolnik čim hitreje pride do zdravnika in čim hitreje prične jemati zdravila. V dveh do štirih tednih prejemanja ustreznih protituberkuloznih zdravil večina bolnikov ni več kužnih. Kljub temu mora bolnik z zdravljenjem nadaljevati šest mesecev, saj se v nasprotnem primeru bolezen zelo rada ponovi.

### **Literatura:**

Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing : WHO report 2008. Geneva 2008. Available from:

[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf)

The World Health Organization/International Union Against TB and Lung Disease Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-Tuberculosis Drug Resistance In The World: Fourth Global Report. Geneva; 2008. Report No.: WHO/HTM/TB/2008.394. Available from: [http://www.who.int/tb/publications/2008/drs\\_report4\\_26feb08.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf)

EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France. March 2008. Available from: [http://www.eurotb.org/rapports/2006/full\\_report.pdf](http://www.eurotb.org/rapports/2006/full_report.pdf)

Framework Action Plan to Fight TB in the EU. ECDC, Stockholm, February 2008 Available from: [http://ecdc.europa.eu/pdf/080317\\_TB\\_Action\\_plan.pdf](http://ecdc.europa.eu/pdf/080317_TB_Action_plan.pdf)

# KOSTNA TUBERKULOZA

Ludvik Travnik  
Univerzitetni klinični center Ljubljana

## **Povzetek**

Tuberkuloza (TB) spada v svetovnem merilu med najpogostejše nalezljive bolezni. Kostna in sklepna TB zajemata tretjino primerov ekstrapulmonalne TB. To epidemiološko stanje uvršča tuberkulozo med tri najbolj smrtonosne nalezljive bolezni na svetu. Tuberkuloza kosti in sklepov se razvija kot počasno napredovanje bolečin v kosteh in sklepih. Gravitacijsko obremenjeni sklepi so prizadeti pogosteje. Na hrbtenici so prizadeta vretenca torakalnega in ledvenega predela. Pogosto so prizadete drobne kosti rok in stopal. Od velikih sklepov sta najpogosteje prizadeta kolk in koleno. Zelo redko je prizadet več kot en velik sklep.

**Ključne besede:** kostna tuberkuloza, vzroki, diagnostični postopki, zdravljenje

## **Uvod**

Tuberkuloza (TB) je v svetovnem merilu najpogostejša nalezljiva bolezen. Z njo naj bi bilo okuženih približno 2 milijardi ljudi (tretjina celotnega svetovnega prebivalstva). Vsako leto se na novo okuži približno 9 milijonov ljudi, obenem pa jih za posledicami TB 2 milijona letno umre. Prizadeto je predvsem prebivalstvo držav v razvoju. To epidemiološko stanje uvršča tuberkulozo med tri najbolj smrtonosne nalezljive bolezni na svetu (na prvem AIDS, na drugem TBC, na tretjem malarija).

## **Namen prispevka**

Namen prispevka je opredelitev etiopatogenetskih mehanizmov nastanka, širjenja in zdravljenja tuberkulozne bolezni na skeletu.

## **Zgodovina**

Tuberkulozne spremembe na hrbtenici so odkrili na več kot pet tisoč let starih Egipčanskih mumijah. Prvi zapis o tuberkulozni bolezni pa je zapisan v sanskrtu v letih 1500 do 700 pred našo ero. Pott je prvi ugotovil povezavo med tuberkuloznimi spremembami vretenc torakalne hrbtenice in paraplegijo. Bolezen povzroča Kochov bacil. Obolevnost zaradi kostne in sklepne tuberkuloze je bila v naših krajih še po 2. svetovni vojni zelo pogosta. Predstavljala je enega največjih ortopedskih problemov. Po načrtnih prizadevanjih zdravstvene službe pa je v naslednjih desetletjih začel pojav te bolezni hitro upadati. Uspešna je bila preventiva z zgodnjim odkrivanjem (flurografske akcije) in zdravljenjem pulmonalne tuberkuloze, s cepljenjem (BCG), z eliminacijo obolelega goveda, s pasteriziranjem mleka in z dvigom življenjskega standarda. Z uvedbo antituberkulotikov pa se je izboljšalo tudi zdravljenje osteoartikularne tuberkuloze tako konservativno kot operativno. Zgodaj začeto sodobno zdravljenje zagotavlja ohranitev funkcije.

## **Etiologija TB**

V začetku TB bolezni so prizadeta pljuča (pulmonalna tuberkuloza). Tuberkulozno vnetje se širi v kostno in sklepno tkivo. Prenese se hematogeno ali limfogeno iz primarnega žarišča v pljučih ali regionalnih bezgavkah. Poleg skeletnega sistema je lahko prizadet centralni živčni sistem (TB meningitis), limfatični sistem, obtočila (miliarna tuberkuloza) in urogenitalni sistem. Pri 90% infekcij se je organizem sposoben braniti in TB se ne pojavi. 1% primarnih infekcij se nadaljuje s TB, preostalih 9% okuženih pa bo razvilo TB kasneje po reaktivaciji latentnih bacilov. To se zgodi v nekaj letih po vnosu infekcije, lahko pa tudi desetletja kasneje.

Bolezen poteka v dveh oblikah: kot primarna in postprimarna TB. Bacil se širi kapljično, z zrakom pride v pljuča. Po okužbi se razvije primarna tuberkuloza, pri kateri se bacili ugnezdi v pljučih. Nastane primarno vnetje. Iz pljuč potujejo bacili v bezgavke, ki otečejo. Razvije se nekroza. Bezgavke poapnijo. Pri 3% ljudi bezgavke bacila ne zadržijo. Povzročitelj potuje po limfnih žilah v kri, kar privede do generalizirane tuberkuloze (tuberkuloza možganskih ovojnic, kostna TB).

Pri postprimarni TB ostanejo bacili v poapnelih bezgavkah živi. Pri zmanjšani odpornosti organizma se začnejo razmnoževati. Odziv tkiv je pri vnovični okužbi drugačen kot pri primarni okužbi. V tkivih nastajajo granulomi in kaverne. Pojavijo se kjerkoli v telesu. Ponovna okužba z bacili iz okolja je redka, saj imunost po primarni okužbi uspešno ščiti pred ponovno okužbo.

## **Epidemiologija**

Za TB zbolijo večinoma tisti, ki živijo v slabih socialno ekonomskih razmerah. V rizično skupino spadajo bolniki z AIDS-om in drugi imunokompromitirani bolniki ter osebe s splošno oslabljenim zdravjem. Tako je porast TB v svetu močno povezana s širjenjem virusa HIV.

## **Patološka slika kostne tuberkuloze**

Tuberkuloza kosti in sklepov se razvija kot počasno napredovanje bolečin v kosteh in sklepih. Gravitacijsko obremenjeni sklepi so pogosteje prizadeti. Na hrbtenici so prizadeta vretenca torakalnega in ledvenega predela. Pogosto so prizadete drobne kosti rok in stopal (daktilitis). Od velikih sklepov sta najpogosteje prizadeta kolk in koleno. Zelo redko je prizadet več kot en velik sklep. Kochovi bacili se lahko zaustavijo v majhnih hematomi, ki so posledice poškodb in se tam razmnožujejo. Razvije se tipičen tuberkulozni granulom z endotelialnimi celicami, limfociti in velikankami. Ti granulomi so dobro prekrvljeni na periferiji, v centralnih predelih pa ne in tam odmirajo, pojavi se značilna sirasta (kazeozna) nekroza. Siraste nekroze se utekočinjajo in pri tem nastanejo velike količine gnoja, ki tvori obsežne abscese. Ti se obdajo z ovojnico in se zaradi teže spuščajo med fascijami in drugimi anatomskimi strukturami v nižje predele. Ker ne povzročajo vnetne reakcije v okolici, jih imenujemo hladni abscesi.

## **Tuberkuloza in vzporedne bolezni**

Tuberkuloza kosti in sklepov se lahko pojavi v katerem koli življenjskem obdobju, vendar je najpogostejša v prvih treh desetletjih življenja. V družinski anamnezi je pogosto omenjena tuberkuloza. Odvisnost od alkohola ali opioidov, pogoste poškodbe, sladkorna bolezen, AIDS in druge kronične bolezni so stanja, ki so pogosteje povezana s kostno tuberkulozo. Bolniki z imunoinficientno boleznijo imajo v današnjem svetu kar petsto odstotkov večjo možnost, da zbolijo za tuberkulozo.

## **Dejavniki tveganja**

Dejavniki tveganja, ki pripomorejo k lažjemu prenosu in dovzetnosti za okužbo s TB, so: zmanjšana telesna obrambna sposobnost nasploh ali zaradi HIV/AIDS okužbe, sladkorna bolezen, druge težke pljučne bolezni (npr. silikoza pljuč), zdravljenje s kortikosteroidi (intaartikularna uporaba kortikosteroidov lahko aktivira latentni specifični proces), kemoterapija, nekatera zdravila proti artritisu. Pomembni dejavniki nastanka TB so tudi tesni kontakti z okuženo osebo. Glede na barvo kože in raso so belci manj dovzetni kot rase iz Azije in Južne Amerike. Glede na spol moški pogosteje obolevajo kot ženske.

## **Klinični znaki kostne tuberkuloze**

Lokalni znaki TB so bolečnost pri gibanju in zaščitni mišični spazem. Pri povrhnje ležečih prizadetih sklepih je vidna testena otekline, ki ni pordela. Hladni abscesi in otekanje posameznega predela brez značilnih vnetnih znakov so značilni za skeletno tuberkulozo.

Klinični znaki bolezni so neznačilni. Le tretjina bolnikov s kostno tuberkulozo ima pozitivno anamnezo v smislu pljučne tuberkuloze. Slabo razpoloženje, utrujenost, nagnjenost k znojenju, slabokrvnost in hujšanje so vedno prisotni simptomi. Temperatura je zmerno povišana le proti večeru - subfebrilno stanje. Sedimentacija eritrocitov je zvišana, število levkocitov pa le malo, v DKS prevladujejo limfociti. Kožni tuberkulinski test je pogosto pozitiven.

## **TB v otroškem obdobju**

Prizadeti otroci so manj živahni, izogibajo se fizičnih aktivnosti in gibanju. Pomemben je znak, da se ponoči s krikom zbudijo iz spanja. V spanju se mišični tonus zmanjša. Ob tem popusti kontrola bolečine z omejevanjem gibanja. Ob nenadnem premiku se sproži močna bolečina, ki otroka s krikom zbudi iz spanja. Vendar bolečina ni vedno na mestu prizadetega predela. Pri TB spondilitisu pri otrocih se pojavlja bolečina v trebuhu. Pri TB spondilitisu pri odraslih se bolečina pojavlja v pasasti obliki v področju prizadetega vretenca. Pri koksitisu se pojavlja bolečina v kolenu. Pri razvoju TB sklepov se pojavi kontraktura, oteklina in lokalno povišana temperatura kože nad sklepom. Bližnji limfni vozli so povečani in boleči. Pri TB v področju hrbtenice opazujemo otrdelost trupa, mišične krče, lahko so prisotni nevrološki znaki.

## **Diagnostični postopki kostne TB**

Za ugotovitev TB so pomembni anamnestični podatki o kontaktu s tuberkuloznim bolnikom, prisotnost pljučne TB, pozitiven Mantoux test, prizadetost obolelega predela in RTG slika. V punktu sinovialne tekočine so prisotni mononuklearni leukociti, običajno več kot 10.000 v 1 mm<sup>3</sup>. Viskoznost sinovialne tekočine je zmanjšana. Amplifikacijski test in kultura sta potrebna za končno diagnozo TB.

## **Rentgenska diagnostika**

Rentgenske spremembe prizadetosti velikih sklepov so podobne kot pri piogenih artritidih. Prizadeti so lahko sinovialni prostori, burze in tetive. Na RTG sliki je najprej očitna demineralizacija, kasneje pa tudi destrukcija hrustanca in kostnine na obremenilnih površinah sklepov in zožitve širine sklepnih špranj. Na metafizi in epifizi se na rtg lahko vidijo svetla žarišča nejasnih robov. Če so žarišča na površini kosti, so na teh mestih konture kosti zabrisane. Pogosto se na rtg sliki sledi pot širjenja infekcije iz žarišča v metafizi skozi epifizni hrustanec v sklep. Pri TB spondilitisu se najprej opazi zoženje intervertebralnega diskusa, šele kasneje nastanejo vidne spremembe na telesih priležnih vretenc. Pri uporabi antituberkulotikov se v današnjem času vidijo rtg manj značilne spremembe. Osteolitična žarišča so bolj podobna cističnim spremembam, votline imajo bolj ostre meje z izrazito perifokalno sklerozo.

## **Računalniška tomografija (CT)**

Z računalniško tomografijo ocenjujemo kostne spremembe v smislu destrukcije in prisotnosti sekvestrov v abscesnih votlinah kosti. Uporabljamo jo tudi pri CT vodenih igelnih biopsijah.

## **Magnetna resonanca (MR)**

Magnetna resonanca je najpomembnejša preiskavna metoda za določanje vnetnih procesov na okostju, sklepih in mehkih obklesnih delih. Slikanje z magnetno resonanco ima pri vnetnih spremembah v smislu TB nekaj prednosti, pa tudi pomanjkljivosti v primerjavi s CT. Prednost je predvsem večja občutljivost za različno gostoto tkiva, kar omogoča boljšo oceno prizadetosti mehkih tkiv. Dodatno in boljšo ločljivost dosežemo z uporabo kontrastnega sredstva. MRI pa slabše prikaže kalcinacije v bezgavkah.

## **Scintigrafija skeleta**

Scintigrafija skeleta je dopolnilna diagnostična metoda, ki s kopičenjem radioindikatorja opredeljuje mesta vnetja. Metoda ne more opredeliti etiologije vnetja.

## **Pozitronska emisijska tomografija (PET)**

PET je radioizotopna preiskava, ki pokaže umestitev in presnovno dejavnost vnetnih sprememb. Pri diagnostiki TB še nimamo konkretnih izkušenj.

## **Ultrazvok**

Običajna ultrazvočna preiskava je zelo koristna za ocenjevanje trebušnih organov. Koristna je pri oceni sklepnih izlivov v kolku in oceni zadebelitev sinovialnih ovojnic. Sledimo lahko tudi potek hladnih abscesov.

## **Kožni testi**

Kožni tuberkulinski test z intradermalnim vbrizgavanjem tuberkulina je delno zanesljiva metoda.

## **Diagnostična biopsija**

Diagnostična biopsija predela vnetja je najpomembnejši diagnostični postopek. Biopsija je tehnično zahteven postopek. Poznamo tri postopke. Pod kontrolo rtg ojačevalca naredimo diskografski pristop v medvretenčni prostor. Sledi aspiracija diskalne vsebine oz. preko uvedenega troakarja odščip bioptičnega vzorca. Če ne moremo dobiti ustreznega tkivnega vzorca, lahko naredimo izpirek in aspirat. V aspiratu lahko občasno dokažemo povzročitelja vnetja. Pri spondilitisu, kjer je vnetno spremenjeno telo vretenca, pa naredimo perkutani transpedikularni pristop. Pod kontrolo rtg ojačevalca uvedemo troakar skozi pedikel vretenca in ga usmerimo v predel, od koder želimo vzeti vzorec. Z odprto operativno metodo vzamemo vzorce tkiva iz operativnega polja. Zanimivo je, da s punkcijo diska ali s transpedikularnim pristopom vretenca zmanjšamo tkivni tlak, ob tem se lahko bolečina značilno zmanjša. Za hitro diagnostiko se uporablja se amplifikacijski test in test na gojišču. Bakteriološka kultura je najpomembnejši del diagnostičnega postopka TB vnetja hrbtenice, saj omogoča, da v laboratoriju vzgojijo povzročitelja in ugotovijo občutljivost na antibiotike. Pri klinično nejasnih primerih naredimo histološko diagnostiko dobljenega tkivnega vzorca. Preiskava potrdi ali ovrže morebiten vnetni, tumorski oz. metastatski proces v prizadetem tkivu.

## **Tuberkuloza kosti**

Približno en odstotek bolnikov s tuberkulozno infekcijo razvije kostno sklepne tuberkulozne spremembe. Tuberkuloza kosti in sklepov nastane s hematogenim širjenjem bolezni pljučne oblike. Redkeje se infekcija prenaša na skeletni sistem s področja prebavil in limfnih vozlov. Iz primarnega tuberkuloznega žarišča prispe mikobakterija po krvi v kapilare metafize in epifize kosti, kjer povzroči specifično vnetno žarišče. Na mestu vnetja nastajajo drobni tuberkulomi, ki so sestavljeni iz epiteloidnih celic, histiocitov, tipičnih orjaških celic in limfocitov. Posamezna manjša vnetna žarišča v prizadetem delu kosti se kasneje združijo v večja žarišča. V središču večjega žarišča pride do kazeozne nekroze in utekočinjenja nekrotičnih tkivnih mas. Razgradnja kostnine nastane z delovanjem osteoklastov iz endosta. Ostanke kostnih lamel odmirajo zaradi poškodb cirkulacije in kot drobni odmrli kostni sekvestri prehajajo v kazeozno nekrozo in se v njej topijo. Kostnina je edematozna in infiltrirana z vnetnimi celicami. Krvne žile in limfni prostori so močno razširjeni. Iz kazeoznih mas in levkocitov nastaja gnoj. Gnoj se širi v okolna mehka tkiva, kjer nastajajo hladni abscesi. Glade na položaj kazeoznih abscesov se ti lahko spuščajo skozi rahlo vezivo, ob mišičnih ovojnicah in tetivah ter ob velikih žilah. Abscesi prodrejo v podkožje in fistulirajo na površino. Fistule se sekundarno inficirajo z mešano kožno bakterijsko floro. Če se tuberkulozni absces hitro širi v sosednja tkivna področja, govorimo o infiltrirajoči progresivni



tuberkulozi. Če se tuberkulozni absces širi počasi in pri tem ni izrazitejše eksudacije, govorimo o suhem tuberkuloznem abscesu, *caries sicca*.

### **Tuberkuloza sklepov**

Iz tuberkuloznega žarišča v metafizi ali epifizni se proces lahko širi v sklep, v katerem se razvije difuzno vnetje kostnega in mehkih obsklepnih tkiv. Nastaja tuberkulozni panus oz. fungus. TB vnetje sklepa lahko nastane tudi iz tuberkuloznega žarišča, ki se je primarno razvilo v sinovialni ovojnici. Tako nastane tuberkulozni sinovitis, iz katerega se vnetje razširi v celotni sklep. Tuberkulozni sinovitis se kaže kot serofibrinozni izliv v sklep. V sklepni tekočini oz. punktatu se nahajajo levkociti in obilo limfocitov. V sinovialni ovojnici, pogosto v sinovialnih gubah, se tvorijo tuberkulozni vozli. Prizadeta sinovialna ovojnica je hiperemična in otečena. Granulacijsko tkivo iz primarnega žarišča se širi po sinovialni ovojnici in preide z nje na sklepni hrustanec. Na hrustancu nastanejo značilne erozije. Erozivne spremembe se pojavijo tudi na obsklepni kostnini. Če se v sklepu razvije obilno granulacijsko tkivo, ga imenujemo fungus tuberculosis articularis. Ker je ob tem edematozno tudi periartikularno mehko tkivo, imenujemo to spremembo tumor albus. V tej fazi razvoja specifičnega artritisa skorajda ni sklepnega izliva. Razkroj sklepnega hrustanca nastane tako, da se na mestu, kjer je ta pokrit z granulacijskim tkivom in toksično spremenjen, vraščajo vanj fibroblasti. Istočasno začno delovati tudi osteoklasti iz subhondralnega kostnega tkiva, čeprav v tem času v subhondralni kosti še ni tuberkuloznega vnetja. S širjenjem vnetja prihaja do mehčanja in odlučanja hrustanca s podlage. Istočasno granulacije vraščajo v sklepno ovojnico, kjer se pojavijo otočki kazeozne nekroze in gnoj. Proces ima težnjo k fistulaciji navzven skozi kožo. Pojavijo se tuberkulozne sklepne fistule.

### **Tuberkuloza hrbtenice**

Tuberkuloza hrbtenice je najpogostejši pojav kostne TB. Prvi jo je v literaturi opisal angleški zdravnik Percival Pott (1715 – 1788). Po njem se imenuje Pottova bolezen, ki ima tri značilnosti: gibus, absces in v poznem stadiju boleznii paraplegijo.

Tuberkuloza hrbtenice se kaže kot skupek težav. Značilno je, da se bolezen začne na anteroinferiornem delu telesa vretenca in se širi ob sprednjem longitudinalnem ligamentu na sosednje priležno vretence. Zoženje diskalnega prostora je posledica destrukcije spongioznega dela kostnine vretenca, ko se diskalni material ugrezne v prizadeto kostnino vretenca. Osteonekroza kostnine vretenca zniža njegovo višino. Stanje je povezano z nastankom epiduralnega abscesa. Obstajajo štirje razvojni stadiji tuberkulozne boleznii hrbtenice. Začetni stadij, stadij polnega razvoja in destrukcije, stadij začetnih reparacij in končni stadij boleznii. Klinična slika TB hrbtenice loči splošne in lokalne simptome. Bolezen se razvija postopno. Na začetku so prisotni splošni znaki, ki so: slabo razpoloženje, utrujenost, zmanjšana želja za gibanje, pri otrocih zmanjšana želja za igro. Bolniki izgubijo apetit in hujšajo. Pojavi se splošna slabost organizma, subfebrilne temperature in nočno znojenje. Kmalu po nastanku boleznii se na mestu bolezenskih sprememb pojavijo bolečine. Te se povečajo pri fizičnem naporu, gibanju in pri mišičnem napenjanju (kihanju, kašljanju in defekaciji). Bolečina postane trajna, poveča se pri direktnem pritisku na prizadeto mesto. Bolečina se lahko širi vzdolž spinalnih živcev. Če je prizadeta vratna hrbtenica, se bolečina omeji v zatilju, lahko pa se prenaša tudi predel ramen in rok. Bolečina v zatilju je posebej močno izražena pri prizadetosti prvih dveh vratnih vretenc (*malum suboccipitale*). Ko so prizadeta vretenca prsne hrbtenice, se bolečina širi po prsnem košu po medrebrnih prostorih ali po pasu. Pri prizadetosti ledvenih vretenc se bolečina širi v predel ingvinalnih lož, v kolka in v noge. Pogosta lokalizacija TB je v spodnjih prsni in zgornjih ledvenih vretencih. Pojavlja se lahko v vseh predelih hrbtenice, redkeje v vratnih vretencih.

Tuberkulozno vnetje hrbtenice je sekundarni pojav. S hematogeno potjo se širi iz primarnega žarišča v pljučih ali limfnih vozlih v dva ali več vretenc. Prizadete telesa vretenc, redko se širi v ostale dele vretenca. V telesu vretenca je proces prisoten v sprednjem delu in pod

sprednjim vzdolžnim ligamentom. TB se lahko razvije tudi v osrednjem delu telesa vretenca, v spongiozni kosti blizu epifize pod zgornjo ali spodnjo terminalno ploščo. V končni fazi TB bolezni vretenca nastane po demarkaciji in absorpciji tuberkuloznega tkiva kostna premostitev med sosednjima prizadetima vretencema z bolj ali manj izrazito kifotično deformacijo. Velikost in oblika kifotične deformacije je posledica prizadetosti števila vretenc. Deformacija je večinoma angularna, če pa je prizadeto večje število vretenc, je deformacija arkuarna. Pri stranski lokalizaciji abscesa in destruktiji vretenc se razvije kifoskoliotična deformacija. Če se pri spontanem zdravljenju TB spondilitisa pojavi kifotična deformacija v tolikšnem obsegu, da je utesnjena duralna vreča in medula, se razvijejo pareze ali paraplegija. Pojav hladnih abscesov je pogost. Vsebina abscesa je posledica razkrajanja kostnine vretenca in kazeozno tuberkuloznih delcev nekrotičnega tkiva kostne mase. Pojavijo se tudi sekvestri. Do pojava abscesa pri TB spondilitisu pride v drugem letu po nastanku infekcije, to je v drugi destruktivni fazi bolezni. Abscesi se nahajajo prevertebralno pred telesom vretenca in pod sprednjim vzdolžnim ligamentom. Na tem mestu so abscesi lahko dolgo prisotni in ne povzročajo nobenih težav. Absces se lahko širi v več smereh, nazaj v vertebralni kanal, kar lahko povzroča kompresijo duralne vreče in živčnih korenov. Če se TB absces širi še bolj navzad v predel malih sklepov hrbtenice in prečnih odrastkov v tako imenovani paravertebralni absces, lahko fistulira skozi kožo na hrbtu. TB absces se lahko širi navspred in navzdol vzdolž mišičnih fascij in velikih žil. V končni fazi se absces lahko naseli deleč od mesta primarnega žarišča.

### **Paraplegija pri TB**

Posledica patoanatomskih sprememb pri TB spondilitisu so paraplegije. Te nastanejo zaradi kompresije duralne vreče in medule zaradi nastale kifotične deformacije, zaradi delno izpahnenih vretenc ali zaradi pritiska granulacijskega tkiva direktno na živčno tkivo. Znani so primeri, ko je paraplegija nastala zaradi pritiskov kostnih sekvestrov, kostnega kalusa, osifirajočega periostitisa ali hladnega abscesa na izpostavljeno duralno vrečo in njeno vsebino. Najbolj pogost vzrok paraplegije je direktna kompresija zaradi hladnega abscesa in zaradi pritiska granulacijskega tkiva ter edema. Pachimeningitis je redek vzrok za paraplegijo. Zgodnje paraplegije nastanejo v prvem in drugem letu poteka bolezni. Zgodnje paraplegije so posledica pritiska na medulo zaradi hladnega abscesa, kazeozne nekroze, ali edema vnetih tkiv ob meduli. Paraplegije so sprva spastične v položaju ekstenzije telesa in udov, ekstenzijski vzorec postopoma preide v fleksijski vzorec. Po zgodnji operativni intervenciji je prognoza zgodnjih paraplegij dobra. Pozne paraplegije se razvijejo po ozdravitvi osnovnega TB procesa na hrbtenici. Vzroki za pozne paraplegije so lahko reaktivacija TB vnetja in pritisk neravnih kostnih mas na duro in medulo. Paraplegije te vrste niso kompletne, vendar lahko ostanejo trajne.

### **Operativno zdravljenje TB hrbtenice**

Operativni postopki so indicirani zaradi odstranjevanja vnetnih fokusov, kazeoznih nekroz in prostih kostnih fragmentov iz področja TB vnetja. Operativno zdravljenje je nujno pri nastajanju nevrološkega primanjkljaja ali pri nastajanju kifotičnih deformacij.

Namen operativnega zdravljenja je izpraznitev abscesnega področja v kosti in mehkih obhrbteničnih tkivih, odstranitev kazeoznih nekroz in stabilizacija prizadetih nestabilnih segmentov. Za stabilizacijo uporabljamo instrumentarij za transpedikularno in interkorporealno fiksacijo in vgrajevanje trokortikalnih kostnih transplantatov vzeti iz medenice.

### **Konzervativno zdravljenje TB hrbtenice**

Konzervativno zdravljenje je splošno in lokalno. Glavni element konzervativnega zdravljenja je uporaba trotirne antituberkulotične terapije. Antibiotično zdravljenje traja do 12 mesecev, izjemoma tudi dalj. Poleg tega uporabljamo stabilizacijske ortoze v obliki trotočkovnih

steznikov. Namen zdravljenja z ortozami je zmanjšati mišične spazme in bolečino. Ležanje v mavčevih posteljicah je preživeta oblika zdravljenja.

### **Tuberkuloza rame**

Tuberkulozni artritis rame je redka lokalizacije vnetja. Tuberkulozno žarišče se pojavlja v glavi humerusa, kasneje se vnetje širi v ramenski sklep. Vnetje se pojavlja kot suha oblika (*caries sicca*) in kot kazeozna oblika s tvorbo hladnih abscesov. Potek bolezni je počasen. Gibi v prizadeti rami so boleči in omejeni. Predvsem je omejena abdukcija in elevacije. Vidna je atrofija mišic rotatorne manšete in deltoide mišice. Hladni absces se spusti v aksilo in se spušča po nadlahtnici. Kirurško zdravljenje je odstranitev fokusa in pri nastalih kontrakturah sproščanje kostne ankiloze. Pri fibroznih ankilozah se naredi ekstraartikularno artrodezo rame.

### **Tuberkuloza komolca**

Tuberkuloza komolca je najbolj pogosta vnetna bolezen v tem sklepu. Istočasno spada med najbolj pogoste osteoartikularne lokalizacije na zgornjem ud. Bolečina in omejena gibljivost sta prva znaka bolezni. Vretenasta oblika komolčnega sklepa je posledica vnetne zadebelitve sklepa in atrofije okolnih mišic. Fistule se pojavijo z napredovanjem destruktivnih sprememb. Artrodeza je indicirana pri minimalni in boleči gibljivosti.

### **Tuberkuloza prstov**

Incidenca tuberkuloze na roki je zelo majhna. Tuberkulozni sinovitis prstnih sklepov se pojavlja pri bolnikih od druge do pete življenjske deкаде. Moški zbolevajo pogosteje od žensk. V področju TB vnetja je vidna testenasta oteklina, bolečina je manjša kot pri drugih vnetnih stanjih na roki. Koža je manj topla in manj pordela kot pri drugih piogenih infekcijah. Na falangah se tuberkulozni absces lokalizira v diafizah. Na površini vnetja periost reagira s tvorbo kostnih naslag v obliki lokov, med katerimi se nahaja granulacijsko tkivo. Tako nastajajo vretenaste odebelitve prstov ki jih imenujemo spina ventosa. Na rtg se vidi vretenasta zadebelitev, ki zajema diafize falang. Zdravljenje je enako kot pri TB na drugih sklepih.

### **Tuberkuloza kolka**

Tuberkuloza kolka nastane kot tudi vse ostale oblike osteoartikularne TB z hematogenim razsojem iz primarnega žarišča. Predisponirana mesta za TB infekcijo sta glavica in vrat femorja, sledi veliki trohanter in streha acetabula. TB proces se lahko razvija kot produktivno in eksudativno ali kazeozno vnetje. Z razpadom kostnega tkiva nastane gnojenje. Pojavijo se kostni sekvestri in hladni absces. Če se pojavijo fistule, nastane mešana infekcija sklepa. Diagnoza TB kolka ni lahka, saj je kolčni sklep globoko v mišični masi. Pojavi se šepanje in nepopolna ekstenzija. V začetni fazi je pomembno, da spoznamo kontrakturo kolka, ki je fleksijska, abdukcijska in zunanje rotatorna. Nastane navidezna podaljšava noge. V nadaljevanju nastane adduktorna kontraktura z navideznim skrajšanjem noge. Destrukcijo sklepa spremlja nastanek abscesa, ki se spušča vzdolž iliotibialnega traktusa do golenice ali pa preide v področje velikega trohantra. Zdravljene je kirurško z odstranitvijo fokusa in zdravljenje s antituberkulotiki po protokolu. Ob pojavu ankiloze kolka se lahko več let po ozdravitvi razmišlja o vgradnji totalne endoproteze.

### **Tuberkuloza kolena**

Tuberkuloza kolena (*Gonitis tuberculosa*). Tuberkuloza kolena je vedno sekundarna tuberkulozna infekcija, nastala hematogeno. Pojavlja se pretežno v otroškem obdobju.

Možna je primarno kostna ali primarno sinovialna oblika infekcije. Klinično so vidni vsi znaki TB vnetja: sinovitis, fungus in pioartros. Težka oblika TB vnetja nastane z fistulacijo gnoja. Nastane sekundarna mešana infekcija celotnega kolenskega sklepa. Zaradi bolečin se pojavi izrazita mišična atrofija kolenskih mišic. Na rtg je vidna difuzna demineralizacija skeleta. Spongiozna risba zbledi. Na začetku je diagnoza TB kolena težavna, vendar je pomembna za nadaljevanje zdravljenja. Gibljivost kolena se lahko ohrani samo z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem. Kirurško zdravljenje se sestoji iz sinovektomije in ekstirpacije zadebeljenega limfnega vozla v ingvinalnem predelu. Pri sinovialni obliki vnetja se lahko doseže popolna ozdravitev. Pri težki deformaciji kolenskega sklepa se lahko razvije popolna ankiloza. V takih primerih se z operativno artrodezo koleno zatrdi.

### **Tuberkuloza stopala**

Tuberkuloza stopala predstavlja do 10% primerov kostne tuberkuloze. Najbolj pogosto so prizadeti talus, kalkaneus in talokruralni sklep. Pri otrocih so pogosto prizadete metatarzalne kosti, ki se zadebelijo v obliki spine ventoze. Na začetku bolezni je prisotna neznatna topa bolečina, ki se poveča pri obremenitvi. Pojavlja se oteklina, vendar brez rdečine. Kasneje se pojavita fungus in fistula. Rtg kaže kostno atrofijo in uzure na sklepnih površinah. Diferencialno diagnostično je pomembno razlikovati TB od Sudekove atrofije. Zdravljenje poteka s antituberkulotiki in z imobilizacijo v ortozi (mavčev škorenj). Operativno zdravljenje se izvaja za odstranjevanje fokusov.

Zdravljenje kostne TB je kombinacija medikamentoznega in kirurškega zdravljenja

### **Operativno zdravljenje**

Sodobno zdravljenje kostne tuberkuloze je operativno. S kirurškim posegom s trepanacijo se odstrani vnetno žarišče iz prizadete kostnine. Pri sklepni TB se s sinovektomijo odstrani obklesne TB fokuse. Abscese izpraznimo. Odstranjujemo žarišča v kosti, praznino nadomestimo s spongioznimi transplantati. Osne deformacije dolgih kosti se zdravijo z ustreznimi osteotomijami, prizadeti sklepi pa se zatrdijo. Možna je kasnejša vstavitev sklepnih protez.

### **Konzervativno zdravljenje**

Dvig splošne odpornosti ima še vedno veljavo. Bistvo terapije pa so antituberkulozna zdravila Rifampicin, Isoniazid, Pirazinamid, Etambutol in Streptomycin. Imobilizacija je vedno potrebna.

### **Literatura:**

Grosskopf I, Ben David A, Charach G, Hochman I, Pitlik S. Bone and joint tuberculosis-a 10-year review. *Isr J Med Sci* 1994;30:278-83.

Lifeso RM, Weaver P, Harder EH. Tuberculous spondylitis in adults. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:1405-13.

Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:288-98.

## **MOŽNOST TUBERKULOZE PRI UPORABI INHIBITORJEV TNF - alfa**

Damijan Eržen, Manca Žolnir-Dovč  
Bolnišnica Golnik - KOPA

### **Povzetek**

Biološka zdravila se uporabljajo za zdravljenje številnih kroničnih vnetnih bolezni, posebej za zdravljenje revmatoidnega artritisa, seronegativnih spondiloartritisov in vnetne bolezni črevesja. Gre za usmerjeno zdravljenje, ki je drugačno kot zdravljenje z nespecifičnimi imunosupresivnimi zdravili.

Priporoča se pregledovanje vseh oseb pred uvedbo anti TNF-alfa (1B stopnja evidence). Pregled mora vsebovati popolno anamnezo glede tuberkuloze, telesni pregled, testiranje na možnost tuberkuloze z imunološkim testom in radiogram prsnih organov. V primeru pozitivnega QFT in /ali patološkega radiograma prsnih organov je potrebna ocena glede možnosti aktivne tuberkuloze, po potrebi odvzem ustreznih kužnin in drugi diagnostični postopki za ugotovitev aktivne tuberkuloze, sicer pa preventivno zdravljenje z antituberkulotiki.

Za pregledovanje pred uvedbo bioloških zdravil se uporablja gamainterferonski test, ker je bolj specifičen in ga je lažje interpretirati. Test je potrebno opraviti v treh epruveh (vključno z mitogeno- pozitivno kontrolo), da je interpretacija lažja in možnost nedoločenega rezultata zmanjšana. Interpretacija testa naj bo v rokah zdravnikov, ki zdravijo tuberkulozo in razumejo omejitve imunoloških testov, prav tako tudi preventivno zdravljenje. Tu je potrebno sodelovanje med revmatologom in pulmologom.

**Ključne besede:** tuberkuloza, biološka zdravila, preventivni ukrepi.

## Uvod

Biološka zdravila se uporabljajo za zdravljenje številnih kroničnih vnetnih bolezni, posebej za zdravljenje revmatoidnega artritisa, seronegativnih spondiloartritisov in vnetne bolezni črevesja. Gre za usmerjeno zdravljenje, ki je drugačno kot zdravljenje z nespecifičnimi imunosupresivnimi zdravili. Inhibitorji TNF- alfa, ki se uporabljajo za biološko zdravljenje so infliksimab (himerično protitelo proti TNF-alfa), adalimumab (humano monoklonalno protitelo) in etanercept (topni TNF-alfa receptorski protein) (1).

## Pomen TNF pri imunskem odgovoru in tveganje za tuberkulozo

Citokin je pomemben za zaščito pred številnimi patogeni kot so *M. tuberculosis M. avium*, *M. bovis* ali *M. bovis BCG* in pri drugih granulomatoznih reakcijah. Ima centralno vlogo v posredovanju kasne preobčutljivosti in pri tuberkulinskem testiranju.

Biološka zdravila imajo številne stranske učinke kot so:

- tuberkuloza,
- druge okužbe (z bakterijami, virusi in glivami),
- reakcije na mestu injiciranja,
- infuzijske reakcije,
- indukcija avtoimunosti,
- demielinizacijske bolezni,
- popuščanje srca in
- malignom.

Tveganje z tuberkulozo ob bioloških zdravilih predstavlja možnost za reaktivacijo latentne okužbe s tuberkulozo in tudi nezadržano progresijo nove okužbe v aktivno tuberkulozo. Ob zdravljenju z biološkimi zdravili so pogostejše oblike zunajpljučne tuberkuloze in pogosteje lahko nastane tudi razširjena oblika tuberkuloze. Tveganje je največje ob prejemanju infliximab-a, saj je to zdravilo tako potentno, da moti nastanek granulomov, intermediaro tveganje je ob prejemanju adalimumab-a in najnižje ob zdravljenju z etanercept-om. Tuberkuloza se pojavi najprej in v največjem številu primerov po začetku uporabe infliximab-a, najpogosteje v prvih 90 dneh po začetku zdravljenja, kar patogenetsko najbolj ustreza reaktivaciji latentne okužbe s tuberkulozo. Pojav tuberkuloze pri uporabi etanercepta je redkejši in sorazmerno porazdeljen glede na trajanje zdravljenja in samo v 10% primerov se tuberkuloza pojavi v prvih 90 dneh zdravljenja. Tveganje in pogostnost tuberkuloze je ob prejemanju adalimumab-a vmesno glede na infliximab ali etanercept (2).

Vzrok za različne učinke na odpornost proti tuberkulozi je v tem, da dosegajo nivoji infliximab-a višje serumske nivoje, bolj suprimirajo CD4 celice (za 50-70%) in produkcijo inducirane interferona gama (za 65-70%). Vezava infliximab-a v tromerno obliko s TNF-alfa pomeni nastanek velikega imunskega kompleksa, ki lahko privede do aktivacije komplementa. Ker je vezava protiteles z TNF-alfa ireverzibilna in lahko v zvezi z membranskim TNF-alfa, lahko prihaja tudi do apoptoz T celic preko mehanizma obratnega signaliziranja.

Pri obravnavi bolnikov, ki prejemajo protitelesa proti TNF-alfa je potrebno stalno pričakovati začetek pomembne okužbe, ob tem je tuberkuloza na prvem mestu med okužbami in je zaradi nje potrebna takojšnja diagnostika za opredelitev možnosti za tuberkulozo. Tudi bolnikom je pred in med zdravljenjem potrebno večkrat pojasniti, da pojav kroničnega kašlja, temperature, utrudljivosti, izgube telesne teže, nočno znojenje in povečane bezgavke lahko pomenijo začetka tuberkuloze in da je o tem potrebno opozoriti zdravnika brez odlašanja.

## **Pregledovanje na možnost tuberkuloze pred uvedbo bioloških zdravil**

Priporoča se pregledovanje vseh oseb pred uvedbo anti TNF-alfa (1B stopnja evidence). Pregled mora vsebovati:

- popolno anamnezo glede tuberkuloze – podatke o družinski anamnezi tuberkuloze, o cepljenju s cepivom BCG, predhodnih zdravljenjih ali epizodah tuberkuloze ali prejemanju antituberkulotikov v sklopu preventivnega zdravljenja) in oceno tveganja za pojav toksičnih učinkov antituberkulotikov,
- telesni pregled,
- testiranje na možnost tuberkuloze z imunološkim testom in
- radiogram prsnih organov.

V primeru pozitivnega QFT in /ali patološkega radiograma prsnih organov je potrebna ocena glede možnosti aktivne tuberkuloze, po potrebi odvzem ustreznih kužnin in drugi diagnostični postopki za ugotovitev aktivne tuberkuloze.

## **Prednosti gamainterferonskega testa**

Za pregledovanje pred uvedbo bioloških zdravil se uporablja gamainterferonski test, ker je bolj specifičen in ga je lažje interpretirati. Uporaba tuberkulinskega testiranja je možna samo kot presejalna metoda prvega testiranja, da se nato osebe s pozitivnim tuberkulinskim testom testirajo z bolj specifičnim gamainterferonskim testom. Test je potrebno opraviti v treh epruvetah (vključno z mitogeno- pozitivno kontrolo, da je interpretacija lažja in možnost nedoločenega rezultata zmanjšana.

Interpretacija testov naj bo v rokah zdravnikov, ki zdravijo tuberkulozo in razumejo omejitve imunoloških testov. Prej tako tudi preventivno zdravljenje. Tu je potrebno dobro sodelovanje med revmatologom ali gastroenterologom in pulmologom.

## **Preventivno zdravljenje**

Pri osebah ki so negativne na možnost tuberkuloze je zdravljenje z anti TNF-alfa zdravili možno pričeti takoj. Pri osebah okuženih s tuberkulozo pa je splošni konsenz, da je potrebno preventivno zdravljenje vsaj mesec dni preden se prične zdravljenje z biološkim zdravilom, pri bolnikih s tuberkulozo pa naj se uvajajo biološka zdravila po dveh mesecih zdravljenja tj. ob zaključku inicialne faze zdravljenja (2C stopnja evidence).

Po drugi strani pa je ob pojavu tuberkuloze med zdravljenjem z biološkim zdravilom potrebno z anti TNF-alfa prenehati zaradi zdravljenja tuberkuloze do izboljšanja bolnikovega stanja. Znano pa je, da ukinitvev infliximab-a zaradi zdravljenja tuberkuloze lahko privede do paradoksnega poslabšanja tuberkuloze, kar je lahko posledica vnetnega sindroma imunske rekonstitucije (angl. Immune reconstitution inflammatory syndrome- IRIS). V teh primerih prihaja v poštev ponovna TNF inhibicija ali uporaba glukokortikoidov. Podobni fenomen so do sedaj opazovali tudi pri HIV-pozitivnih bolnikih s tuberkulozo in zdravljenih z etanercept-om – hitrejšo negativizacijo in klinično izboljšanje (3), podobno je bilo v primeru zdravljenja tuberkuloze v kombinaciji z visokimi dozami glukokortikoidov (4).

## **Literatura:**

1. Keane J, Gershon S, Wise RP. In sod. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098.
2. Hamilton CD, Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 393.
3. Wallis RS, Kyambadde P, Juhnson JL, in sod. A study of safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 201.
4. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, in sod. Immunoadjuvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect dis* 2005; 191: 856.



## ZANIMIVOSTI IZ SVETA MIKOBAKTERIJ

Manca Žolnir Dovč, Damijan Eržen

Bolnišnica Golnik - KOPA

### Povzetek

Sodobne metode molekularne biologije so prinesle spremembe ne samo na področju molekularne epidemiologije tuberkuloze (metode molekularne genotipizacije), pač pa tudi na področju sistemizacije in identifikacije novih vrst mikobakterij. Mikobakterijske vrste *Mycobacterium (M.) tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii* in za sedaj še samo predlagana nova vrsta "*M. canettii*" spadajo med mikobakterije iz sklopa *M. tuberculosis* (angl. *M. tuberculosis* complex) in povzročijo tuberkulozo pri človeku ali živalih, od katerih se lahko okuži tudi človek. V naši državi pri večini bolnikov aktivno tuberkulozo povzroča bakterija *M. tuberculosis*. Z retrogradno analizo smo želeli ugotoviti, kako pogosto so v obdobju 1996-2007 tuberkulozo povzročile tudi druge vrste mikobakterij iz sklopa *M. tuberculosis*, kar je pomembno tako zaradi razlik v zdravljenju, kakor tudi iz epidemioloških razlogov.

V Sloveniji je v zadnjih 12-ih letih tuberkulozo pri bolnikih v 99,86% povzročila mikobakterija *M. tuberculosis* in samo v 5 primerih (0.14%) druge mikobakterije iz sklopa (v 4 primerih *M. caprae*, v 1 primeru *M. bovis* BCG), medtem ko ostalih mikobakterij iz sklopa *M. tuberculosis* nismo našli. Zanimivo je, da v dvanajstletnem obdobju nismo izolirali niti enega izolata bakterije *M. bovis*, ki je odporna na pirazinamid.

Nizka stopnja ostalih mikobakterij iz sklopa *M. tuberculosis* je skladna s podatki slovenske veterinarske službe, ki zaradi dobrega programa eradikacije goveje tuberkuloze že vrsto let poroča o izredno dobri situaciji glede te tuberkuloze v državi. Dobra razmere glede goveje tuberkuloze v Sloveniji in večini centralno-evropskih držav pa je pravo nasprotje situacije, ki trenutno vladajo v nekaterih najbolj razvitih državah Evrope.

**Ključne besede:** mikobakterije, tuberkuloza, govedo, sklop *Mycobacterium tuberculosis*

## Uvod

Mikrobiološka diagnostika tuberkuloze ima pomembno mesto v slovenskem nacionalnem programu za tuberkulozo in v vsakodnevni diagnostiki tuberkuloze, saj še vedno velja, da le osamitev bacilov tuberkuloze iz kužnin bolnika s kliničnimi znaki tuberkuloze pomeni nesporen dokaz te dolgotrajne in zahrbtne bolezni. V letu 1996 smo prenovili nacionalni program, ki je v laboratorijskem delu še posebno poudaril pomen mikrobiološke potrditve bolezni ob sumu na bolezen, uvajanje tekočih gojišč MGIT kot dodatnih gojišč za primarno izolacijo bacilov tuberkuloze, kakor tudi obvezno testiranje občutljivosti na antituberkulotike prvega reda pri vseh novo registriranih bolnikih (1).

Pomembno področje mikrobiološke diagnostike predstavlja identifikacija mikobakterij, ki je zadnja leta vse prej kot enostavna, saj je vsako leto rod *Mycobacterium* (M.) bogatejši za nekaj novo opisanih vrst. Zato ni čudno, da zadnje število vrst v rodu že krepko presega številko 100. Tako med mikobakterije iz sklopa *Mycobacterium tuberculosis* (angl. M. tuberculosis complex, MTc), ki povzročajo tuberkulozo pri človeku in živalih, štejemo danes naslednje vrste mikobakterij: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii* in za sedaj še samo predlagano novo vrsto "*M. canettii*" (2). Vse te vrste mikobakterij so si genetsko precej sorodne in prav zaradi tega nekateri znanstveniki trdijo, da gre v bistvu samo za eno samo vrsto. Kljub temu se našteje vrste mikobakterij med seboj razlikujejo v epidemiologiji, patogenosti, geografski razširjenosti, gostitelju, ki ga prvenstveno napadajo, kakor tudi po pomenu za človeka in nekaterih fenotipskih lastnostih. Prav slednje, kot so razlike v rasti ob prisotnosti kisika, tvorbi niacina, razlike v nitratno reduktazni aktivnosti, v morfologiji kolonij in odpornosti proti različnim substancam (npr. pirazinamidu in TCH (hidrazid 2-tiofenkarboksilne kisline)) izkoriščamo poleg molekularnih metod tudi v kliničnih laboratorijih za razlikovanje posameznih vrst mikobakterij znotraj sklopa MTc. To razlikovanje je pomembno vsaj iz dveh razlogov: (i) zaradi ustreznega zdravljenja bolnika in (ii) zaradi epidemioloških razlogov. Bakterija *M. bovis* je namreč odporna proti ključnemu antituberkulotiku za zdravljenje tuberkuloze, to je proti pirazinamidu. Napačna identifikacija izolata te bakterije lahko povzroči širitev odpornosti proti drugim zdravilom I. reda, kar lahko pripelje do MDR oblike tuberkuloze (3). Po drugi strani pa osamitev bakterije *M. bovis* oz. *M. caprae* pri človeku zahteva poročanje te osamitve veterinarski upravi, ki je dolžna izključiti možnost tuberkuloze pri govedu, v kolikor bolnik prihaja iz kmečkega okolja.

Namen našega prispevka je prikazati pogostnost posameznih vrst mikobakterij iz sklopa MTc v zadnjih 12 letih v Sloveniji in opozoriti na pomen točne identifikacije mikobakterij iz sklopa MTc.

## Material in metode

V 12-letno analizo (1996-2007) smo zajeli vse mikrobiološko potrjene primere aktivne tuberkuloze v Sloveniji, pri katerih smo diagnozo tuberkuloza uspeli potrditi z osamitvijo bacilov MTc na gojiščih v katerem koli laboratoriju v Sloveniji. Od preнове nacionalnega programa za tuberkulozo v letu 1996 morajo vsi laboratoriji v državi v primeru bakteriološke potrditve aktivne tuberkuloze v Laboratorij za mikobakterije Golnik (LTB Golnik) poslati izolat za testiranje občutljivosti. LTB Golnik nato pri vseh novo registriranih bolnikih izvede testiranje občutljivosti in istočasno identifikacijo mikobakterij iz sklopa MTc, ter podatke sporoči Centralnemu registru za tuberkulozo Golnik (CRTB Golnik). Zato so vsi podatki, ki jih navajamo v našem prispevku, usklajeni podatki med CRTB in LTB oz uradni podatki CRTB Golnik za celotno državo.

## Rezultati

Od leta 1996 do 2007 smo v Sloveniji po podatkih Centralnega registra za tuberkulozo registrirali 4311 bolnikov z aktivno tuberkulozo vseh oblik in pri 3510 bolnikih (81,4%) je bila diagnoza tuberkuloza tudi bakteriološko potrjena z osamitvijo bacilov tuberkuloze na gojiščih. Najnižji delež bakteriološko potrjenih primerov je bil v letu 1997 z 73,7% in je z leti z manjšimi nihanji naraščal, ter dosegel najvišjo vrednost v letu 2003 z 88,4%. Podatki o številu registriranih bolnikov in % bakteriološko potrjenih bolnikov za leto 2007 še niso dokončni (Tabela 1). Vsekakor pa je povprečni delež bakteriološko potrjenih bolnikov za obdobje 1996-2007, to je 81,4% bistveno višji kot pa v obdobju 1990-1995, ko je znašal povprečno 64,0% (podatki niso prikazani).

Pri 3505 (99,86%) od 3510 bolnikov je aktivno tuberkulozo povzročila mikobakterija *M. tuberculosis*, v 4 primerih mikobakterija *M. caprae* (pri enem bolniku v letu 2001 in 2006, ter pri dveh bolnikih v letu 2007), v enem primeru pa je bila tuberkuloza posledica predhodnega cepljenja z oslabiljenim sevom *M. bovis* BCG (Tabela 1).

**Tabela 1:** Število bolnikov z aktivno tuberkulozo v letih 1996-2007, pri katerih je bila diagnoza tuberkuloza potrjena z osamitvijo bacilov tuberkuloze na gojiščih - po posameznih vrstah mikobakterij

Leto	Število bolnikov	Delež (%)	Vrsta mikobakterij			
			<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. bovis</i>	<i>M. caprae</i>	<i>M. bovis</i> BCG
1996	423	75,1	423	0	0	0
1997	356	73,7	356	0	0	0
1998	346	77,1	346	0	0	0
1999	352	80,4	352	0	0	0
2000	320	84,2	320	0	0	0
2001	308	82,8	307	0	1	0
2002	292	83,4	292	0	0	0
2003	259	88,4	258	0	0	1
2004	231	87,8	231	0	0	0
2005	245	88,1	245	0	0	0
2006	184	85,6	183	0	1	0
2007	194	85,5	192	0	2	0
Skupaj	3510	81,4	3505	0	4	1

## Razprava

Po uradnih podatkih EuroTB spada Slovenija v zadnjih letih med države z najvišjim deležem mikrobiološko potrjenih primerov tuberkuloze v svetu. V zadnjem obdobju je prehitela celo najboljše države v svetu kot na primer države Skandinavije (4). Zasluge za to moramo pripisati tako uspešni prenovi nacionalnega programa za tuberkulozo, ki se je začel v letu 1996, kakor tudi vsem osebam, ki aktivno sodelujejo v diagnostiki tuberkuloze, to je:

- slovenskim zdravnikom, ki upoštevajo priporočila iz prenovljenega nacionalnega programa za tuberkulozo iz leta 1996, ter ob sumu na aktivno bolezen ne zdravijo "na pamet", pač pa poskušajo bolezen predhodno dokazati (z ustreznimi mikrobiološkimi in histološkimi metodami);
- medicinskim sestram, ki bolnika kakovostno podučijo, kako oddati kužnine in poskrbijo za pravilen transport vzorcev;
- delavcem v laboratorijih za mikobakterije v Sloveniji, ki s kakovostnim delom pomembno prispevajo k večanju deleža bakteriološko potrjenih primerov in tako prispevajo k padanju pogostnosti tuberkuloze v državi.

Eden od pomembnih ciljev prenove nacionalnega programa je bil zmanjšanje deleža "kliničnih" tuberkuloz, to je laboratorijsko nepotrjenih primerov. Zato ne preseneča, da na vsakem koraku poudarjamo pomen laboratorijske diagnostike in osamitve bacilov na gojiščih. Še vedno namreč v svetu velja, da je osamitev bacilov tuberkuloze na gojiščih "zlati standard" in najboljši dokaz za tuberkulozo pri bolniku z ustrežno klinično sliko. Od prenove dalje moramo tudi vsi laboratoriji za mikobakterije v državi v primeru izolata mikobakterij iz sklopa MTc poročati CRTB Golnik podatke o bolniku in o pozitivnih izolatih. Tako od leta 1996 CRTB Golnik dobiva podatke o bolnikih tako od kliničnih zdravnikov kot tudi laboratorijev. To pomeni, da manjše število bolnikov ostane neprijavljenih. Razen tega je obvezno tudi testiranje občutljivosti pri vseh novo registriranih bolnikih. Zato morajo vsi laboratoriji poslati v Laboratorij za mikobakterije Golnik vsak prvi izolat mikobakterij (1). V laboratoriju istočasno tudi identificiramo mikobakterije in naredimo genotipizacijo z metodama RFLP IS6110 in spoligotipizacijo. Na ta način smo povečali delež bakteriološko potrjenih bolnikov, izboljšali laboratorijsko diagnostiko in poročanja bolnikov s to zahrbtno nalezljivo boleznijo v vsej državi.

Kot je razbrati iz pričujočega prispevka je v Sloveniji med leti 1996 in 2007 aktivno tuberkulozo pri ljudeh v 99,86% primerov povzročila bakterija *M. tuberculosis*, in samo v 5 primerih (0.14%) druge mikobakterije iz skopa *M. tuberculosis* (v 4 primerih *M. caprae*, v 1 primeru *M. bovis* BCG, kot posledica cepljenja z vakcino BCG). Zanimivo je, da v 12-letnem obdobju pri nobenem bolniku iz Slovenije nismo izolirali bakterije *M. bovis*. Mikobakteriji *M. bovis* in *M. caprae* povzročata prvenstveno tuberkulozo pri govedu, od katerega se lahko okuži tudi človek. Še vedno velja, da gre v večini primerov za okužbo človeka preko uživanja nepasteriziranega mleka, lahko pa tudi preko kontakta z bolno živaljo. Razlikovanje med bakterijama *M. bovis* in *M. caprae* je izredno pomembno za uspešno zdravljenje, saj se mikobakteriji razlikujeta tudi po občutljivosti na protimikrobno sredstvo pirazinamid (2), ki ga prejema velika večina bolnikov pri zdravljenju tuberkuloze. V primeru, ko v laboratoriju identificiramo bakterijo *M. bovis*, je potrebno omenjeno zdravilo zamenjati z drugim antituberkulotikom.

Goveja tuberkuloza je bila v Centralni Evropi pogosta tako pri govedu kot pri človeku vse do srede 20. stoletja, ko so pri živalih začeli s sistematičnimi programi eradikacije goveje tuberkuloze (5). Tako velja tudi za Slovenijo, da je goveja tuberkuloza pri slovenskem govedu izredno redka, kar je na nek način skladno z nizkim deležem izolatov bakterije *M. caprae* in *M. bovis* pri ljudeh v naši državi. Pri naših 4 bolnikih, ki so zboleli za tuberkulozo povzročeno z bakterijo *M. caprae*, je bila povprečna starost ob izbruhu aktivne tuberkuloze 79 let (61-88 let). Vse 4 primere smo poročali tudi Veterinarski upravi Republike Slovenije in za 2 primera smo dobili povratno informacijo, da tuberkuloze pri govedu niso našli. Molekularna genotipizacija teh izolatov, ki smo jo opravili v Laboratoriju za mikobakterije

Bolnišnice Golnik, je pokazala, da so slovenski bolniki zboleli za različnimi genotipi, kar nakazuje možnost, da so se osebe z bacili goveje tuberkuloze okužile že v mladosti, zbolele pa šele v svoji starosti (M. Žolnir-Dovč - neobjavljeni podatki).

Goveja tuberkuloza pri govedu in posledično tudi pri človeku je precej pogostejša kot pri nas v večini slabše razvitih državah sveta, kakor tudi v nekaterih najbolj razvitih evropskih državah, kot sta to Irska in Velika Britanija. Prav v Veliki Britaniji so v obdobju 1990-2003 pri človeku zabeležili vsako leto med 17 in 50 primerov tuberkuloz povzročenih z mikobakterijo *M. bovis*. To predstavlja letno med 0,5-1,5% vseh primerov, ki so potrjeni z osamitvijo bacilov na gojiščih (6). Vsekakor je to občutno več, kot pa beležimo v naši državi.

### Literatura:

1. Eržen D, Žolnir - Dovč M. Nadzor nad epidemijo tuberkuloze. In: Zbornik prispevkov 48. Tavčarjevih dnevov; 2006, Portorož. Ljubljana, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2006: 207-13.
2. Somoskovi A, Dormandy J, Parsons LM, Kaswa M, Goh KS, Rastogi N, Salfinger M. Sequencing of the *pncA* gene in members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex has important diagnostic applications: identification of a species-specific *pncA* mutation in "*Mycobacterium canettii*" and the reliable and rapid predictor of pyrazinamide resistance. *J Clin Microbiol* 2007; 45:595-9.
3. Brodie D, Schluger NW. The diagnosis of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005; 26: 247-71.
4. EuroTB (InVS/KNCV) and national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of Tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2005. 2007: 7-112.
5. Pavlik I, Trcka I, Parmova I, et al. Detection of bovine and human tuberculosis in cattle and other animals in six Central European countries during the year 2000-2004. *Vet Med - Czech* 2005; 50: 291-9.
6. de la Rua- Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infections in the United Kingdom: incidenca, risks, control measures and review of zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2006; 86:77-109.

## ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA S TUBERKULOZO

Ružica Bavdek  
Bolnišnica Golnik – KOPA

**Ključne besede:** tuberkuloza, zdravstvena vzgoja

Zdravljenje bolnikov s tuberkulozo v Sloveniji običajno začnemo s hospitalizacijo bolnika v bolnišnici. To je pomembno zaradi izvajanja ukrepov izolacije, pa tudi zaradi diagnostičnih postopkov in uvedbe zdravljenja. Zdravljenje poteka na oddelku za tuberkulozo oziroma v izolacijski sobi kliničnega oddelka kjer je možno izvajati ukrepe areogene izolacije. Najbolje je, da je sprejem bolnika na oddelek dogovorjen ali naročen, lahko pa seveda tudi nenaročen zaradi suma na tuberkulozo na podlagi kompatibilne klinične slike in radioloških sprememb. Ob začetku hospitalne obravnave bolniku, pri katerem obstaja sum, da ima TB že v sprejemni ambulanti bolnišnice namestijo zaščitno masko in ga čim hitreje prepeljejo na oddelek. Do potrditve diagnoze tuberkuloze in prenehanja kužnosti je bolnik izoliran. Pomembno je, da se že ob sprejemu odvzame kakovosten vzorec izmečka na pregled prisotnosti bacilov tuberkuloze. Izkašljevanje naj poteka v posebni sobi za odvzem izmečka, kjer so zagotovljeni pogoji, da ne prihaja do prenosa tuberkuloze na zdravstvene delavce in druge bolnike v diagnostičnem postopku. Najboljša je izolacija v enoposteljni sobi. Ta je obvezna pri sumu, da bolezen povzročajo odporni bacili. Ob večjem številu bolnikov lahko izvajamo kohortno izolacijo. Za preiskave izven oddelka se je potrebno dogovoriti v naprej, da se čimbolj zmanjša možnost prenosa okužbe. Bolnika je potrebno na preiskave spremljati in pri tem obravnavati prednostno.

Medicinske sestra ob sprejemu napravi negovalno anamnezo in načrt zdravstvene nege in zdravstveno vzgojnega izobraževanja. Cilji zdravstvene vzgoje so seznaniti bolnika z boleznijo, zdravljenjem in njenimi posledicami. Spozna naj zdravila in njihovo pravilno jemanje. Zdravstveno vzgojni program na začetku poteka individualno, kasneje pa tudi skupinsko. Bolnika naučimo, kakšna je pravilna higiena izkašljevanja in uporaba zaščitne maske, pomen prezračevanja prostorov ter uporabe baktericidne svetilke. Med zdravljenjem bolnika je potrebna ustrezna prehrana, ki mora biti individualno prirejena. Bolniki ob sprejemu bolehajo, so podhranjeni, nemočni in odklonilni do zdravljenja, prehrane in zdravstvene oskrbe. Pri načrtovanju ukrepov je te težave potrebno premostiti in prilagoditi osebnosti in kulturi vsakega posameznika. Pri tem je potrebno veliko potrpljenja in strokovnega znanja negovalnega osebja.

Pri skupinski obravnavi se vključujejo tudi dietetičarka, psihologinja in medicinska sestra, ki vodi program za odvajanje kajenja. Bolniki spoznajo nekaj splošnih pojmov o boleznih, načinih okužbe in širjenju bolezni, znakih bolezni, kako bolezen dokažemo in kakšen je potek zdravljenja. Dietetičarka jim predstavi pravilno prehrano v času zdravljenja in jim poda smernice za prehrano po odpustu. Spoznajo tudi vpliv škodljivih dejavnikov kot so kajenje, uživanje alkohola in nedovoljenih drog. Razumevanje in sodelovanje bolnika se zabeleži na list zdravstvene vzgoje bolnika s tuberkulozo v času hospitalizacije.

Pred odpustom je pri bolnikih, kjer ni pričakovati sodelovanja pri ambulantnem zdravljenju, nujno organiziranje nadzorovanega prejemanja zdravil. Če preprečimo prekinitve zdravljenja zaradi nesodelovanja bistveno prispevamo k izboljšanju uspeha zdravljenja.

LITERATURA:

1. Treatment of Tuberculosis Infection and Disease . V: CDC Self Study modules on Tuberculosis. Division of Tuberculosis Elimination, Atlanta Georgia. Oktober 1999.

## ZAGOTAVLJANJE NADZORA PRI ZDRAVLJENJU TUBERKULOZE

Barbara Zadnik  
Bolnišnica Golnik – KOPA

**Ključne besede:** tuberkuloza, nadzorovano zdravljenje.

DOT ali strategija neposredno nadzorovanega zdravljenja je najbolj zanesljiva strategija, ki pomaga bolniku dokončati zdravljenje. Odkar se uporablja, se je standard zdravljenja močno izboljšal. DOT naj bi bil predviden za vse bolnike, ker se ne moremo zanesti in kar sami predvidevati kateri bolnik bo redno prejemal zdravila. Tudi bolniki, ki so zanesljivi in se nameravajo držati zdravljenja lahko kdaj pozabijo vzeti zdravila. Obstajajo pa določene skupine bolnikov za katere se DOT še posebej priporoča. Te skupine so:

- Bolniki oboleli z bacili odpornimi na antituberkulotike
- Bolniki po prekinitvi zdravljenja, nesodelujoči
- Intermitentno zdravljeni
- Alkoholiki
- Brezdomci
- Psihiatrični bolniki
- Starejši bolniki
- Otroci in mladoletniki

DOT naj bi se tudi uporabljal pri zdravljenju LOTB in tudi pri nas že obstajajo taki programi. Čeprav so osebe brez simptomov in znakov aktivne TB sta razumevanje nujnosti zdravljenja in motivacija nujni.

DOT je več kot gledanje pacienta, ki pogoltne tableto, čeprav je to najpomembnejša komponenta DOT programa.+

Zdravstveni delavec mora preveriti:

- stranske učinke
- preveriti zdravilo
- kontrolirati bolnika ali je pogoltnil tableto
- dokumentirati dogodek

Pod ostale naloge DOTa spada tudi izobraževanje bolnika, spodbujanje sodelovanja z nagradami in ugodnostmi, povezava s socialno službo in poizvedba o družinskih kontaktih.

Mesto nadzorovanega zdravljenja je lahko kjerkoli, kjer se lahko zdravstveni delavec in bolnik srečata. Zagotovljena mora biti primerna in varna lokacija. Običajno se DOT izvaja v ambulantah, domu za ostarele, metadonskem centru, zavetiščih, na delovnem mestu, v šolah ali razdeljevalnicah hrane. Kadar bolnik ne more hoditi v omenjeno ustanovo, se organizira obisk na domu.

Zdravila običajno prinese in pripravi zdravstveni delavec. Za dneve brez nadzora jih lahko izjemoma izročimo bolniku, ki jih dobi že pripravljene in z jasnimi navodili.

Pri vsakemu obisku naj bi se zdravstveni delavec pozanimal ali je pri bolniku ob jemanju zdravil prišlo do kakšnih stranskih učinkov. Bolnik, ki se zdravi za TB naj bil poučen o simptomih, ki so lahko posledica stranskih učinkov, pa naj so manjši ali večji. Če navaja simptome in znake resnih stranskih učinkov naj zdravila ne dobi, nadzornik pa mora obvestiti ležečega zdravnika za nujen pregled.



Ob dneh z nadzorom se bolnika ne sme pustiti samega z zdravili. Zdravstveni delavec mora pripraviti zdravilo in kozarec vode ali druge pijače in opazovati pacienta ves čas (za vsako tableto posebej) ali je zaužil zdravilo.

Zdravstveni delavec mora vsako zaužitje zdravil tudi dokumentirati in posebej označiti dneve z nadzorovanim prejetjem in dneve brez nadzora. Kadar zdravilo ni bilo dano, je nujno navesti razloge in dokumentirati nadaljnje ukrepe.

Veliko je prednosti pri nadzorovanem zdravljenju:

- Zagotavlja ozdravitev in zaključek celotnega režima zdravljenja
- Daje priložnost za opazovanje stranskih učinkov in težav pri zdravljenju
- Daje priložnost za pravočasno reševanje težav, zaradi katerih lahko prekinejo zdravljenje
- Zagotavlja prenehanje kužnosti

Nadzor lahko opravlja vsak zdravstveni delavec na oddelku za tuberkulozo, osebje v ambulantah zdravstvenih domov ali druge odgovorne osebe v domovih za ostarele, metadonskih centrih, zavetiščih, v šolah... Pomembno je, da se bolnik z nadzorom nezdravstvenega osebja strinja. Družinski člani naj ne bi bili odgovorni za nadzorovanje bolnika pri jemanju zdravil.

Obstajajo pa tudi določene pomanjkljivosti in težave pri nadzoru zdravljenja

- Finančne omejitve
- Porabi se veliko časa
- Obremenjeni se osebje v programu
- Bolniku daje občutek nesposobnosti in neodgovornosti in včasih tudi občutek prisile, nekateri pa lahko nadzor sprejemajo kot žaljenje

S pacientom je potrebno razviti tako razmerje, v katerem se le-ta počuti dobro in nam zaupa. Zdraviti ga moramo s spoštovanjem njegovih kulturnih, verskih in drugih osebnih prepričanj. Z njim se moramo veliko pogovarjati, mu pomagati, da premaga strahove, in odgovarjati na vprašanja, ki se mu porajajo ob zdravljenju. Nikol ga ne smemo kritizirati ampak moramo biti dosledni ter ga spodbujati, da poišče podporo tudi doma in med prijatelji.

Nadzor pri zdravljenju je nujen element vsakega nacionalnega programa, v Sloveniji pa je obseg in resnost nadzora pri zdravljenju še potrebno povečevati, saj so rezultati zdravljenja še vedno preslabi.

LITERATURA:

2. Patient Adherence to Tuberculosis Treatment. V: CDC Self Study modules on Tuberculosis. Division of Tuberculosis Elimination, Atlanta Georgia. Oktober 1999.
3. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Engl J Med 1994; 330(17); 1179-1184.