

GOLNIŠKI SIMPOZIJ

UNIVERZITETNA KLINIKA ZA PLJUČNE BOLEZNI IN
ALERGIJO GOLNIK

U S T A N O V L J E N A 1 9 2 1 E S T A B L I S H E D I N 1 9 2 1

Priporočila za preprečevanje prenosa okužb z *M. tuberculosis* v zdravstvenih ustanovah

Golnik, 23. oktober 2012

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in
alergijo Golnik

Golniški simpozij

Predsednik
Mitja Košnik

Urednik zbornika

Petra Svetina Šorli

Strokovni odbor delavnice

Petra Svetina Šorli
Manca Žolnir – Dovč
Mitja Košnik
Viktorija Tomič

Organizacijski odbor delavnice

Petra Svetina Šorli
Majda Pušavec
Katja Pivk

Golnik, 23. oktober 2012

PROGRAM SREČANJA

Registracija udeležencev	9.00 – 9.30
Pozdrav udeležencem (M. Košnik)	9.30 – 9.50
NAKOBO in TB (V. Tomič)	9.50 – 10.15
Pomen novih smernic za preprečevanje prenosa okužb z <i>M. tuberculosis</i> (P. Svetina Šorli)	10.15 – 10.30
Tuberkuloza - klinična slika, prenos okužbe, ogrožene skupine (S. Grm Zupan)	10.30 – 10.50
Dokazovanje bacilov tuberkuloze in testi za dokazovanje latentne okužbe z njimi (M. Žolnir-Dovč)	10.50 – 11.10
Odmor	11.10 – 12.00
Ukrepi za preprečevanje prenosa okužbe z <i>M. tuberculosis</i> (B. Zadnik)	12.00 – 12.20
Ukrepi ob pojavu TB bolnika v zdravstveni ustanovi (K. Pivk)	12.20 – 12.40
Vloga Registra za tuberkulozo (A. Jakelj)	12.40 – 13.00
Latentna okužba z <i>M. tuberculosis</i> (LTBO) in pregledi zdravstvenih delavcev (P. Svetina Šorli)	13.00 – 13.20
Razprava in zaključek	13.20 – 14.00

KAZALO

TUBERKULOZA – klinična slika, prenos okužbe, ogrožene skupine.....	3
Sanja Grm Zupan.....	3
DOKAZOVANJE BACILOV TUBERKULOZE IN TESTI ZA ODKRIVANJE LATENTNE OKUŽBE Z NJIMI	7
Manca Žolnir–Dovč	7
UKREPI ZA PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽBE Z <i>M. TUBERCULOSIS</i>	14
Barbara Zadnik	14
UKREPI PRI ZDRAVSTVENIH DELAVCEV IN SOBOLNIKI, KI SO BILI V STIKU S TB BOLNIKOM V ZDRAVSTVENI USTANOVI.....	18
Katja Pivk.....	18
VLOGA REGISTRA ZA TUBERKULOZO	22
Andraž Jakelj	22
LATENTNA OKUŽBA Z <i>M. TUBERCULOSIS</i> (LTBO) IN PREGLEDI ZDRAVSTVENIH DELAVCEV.....	24
Petra Svetina Šorli	24

TUBERKULOZA – klinična slika, prenos okužbe, ogrožene skupine

Sanja Grm Zupan

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

E-pošta: sanja.grm@klinika-golnik.si

UVOD

Tuberkuloza (TB) je nalezljiva bolezen, ki jo povzročajo drobni, aerobni, paličasti bacili tuberkuloze. Gre za mikobakterije iz sklopa *Mycobacterium tuberculosis complex*, med katere sodijo: *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africaum*, *M.microti* in *M.canetti*, *M.caprae*. Najpogostejši povzročitelj bolezni pri človeku je *Mycobacterium tuberculosis*.

ETIOPATOGENEZA

Bacili mikobakterije tuberkuloze (MT) se prenašajo s kužnim aerosolom, to so 1 do 5 mikronov veliki delci, ki vsebujejo bacile MT. Kužni aerosol nastaja pri kašlju, kihanju, govorjenju ali petju oseb s pljučno ali laringealno TB. Nastaja tudi pri bolnikih ob zdravljenju z zdravili v obliki aerosola, indukciji izmečka, pri bronhoskopiji in pri drugih invazivnih posegih v predelih, kjer se nahajajo v telesu bacili MT in nenazadnje tudi pri ravnanju z izmečkom in drugimi izločki na bolniških oddelkih in v laboratorijih za diagnostiko TB. Za prenos okužbe so potrebni kužni TB bolniki. Bolnik je verjetno kužen, če ima TB dihalnega trakta (laringealna TB, endobronhialna TB) ali kaverno TB. Do okužbe z bacili MT pride od 15% (stik ni tesen) do 30% (tesen stik). Verjetnost okužbe je odvisna od bacilov MT – od njihovega števila in virulence; od okolju, kjer pride do stika s TB bolnikom – ventilacija prostora, dolžine stika) in od izpostavljenosti osebe (njene imunskega statusa, razvad, kroničnih bolezni,..). 90% okuženih oseb (oseb z latentno okužbo z *M.tuberculosis* – LTBO) nikoli v življenju ne zbolijo za tuberkulozo. V 5% imunskemu sistemu okužbe ne uspe zamejiti in se razvije bolezen kmalu po okužbi. Govorimo o progresivni primarni TB. V 5% se bolezen razvije kasneje v življenju, ko pride do reaktivacije spečih *M.tuberculosis*; pojavi se t.i. sekundarna oz. postprimarna TB.

RIZIČNE SKUPINE

V Sloveniji incidenca TB v zadnjih letih upada, povečuje pa se število bolnikov s TB v posameznih rizičnih skupinah prebivalstva; kamor sodijo: brezdomci, ostareli, priseljenci, zaporniki, intravenski uživalci drog, osebe, ki prekomerno uživajo alkohol, tesni stiki bolnikov s TB, okuženi s HIV, osebe okužene s HIV, osebe zdravljene z zdravili, ki slabijo imunski sistem, okuženi bolniki s kroničnimi

bolezni, ob katerih je obolenje za TB večje, oskrbovanci negovalnih ustanov. Vsako leto dokažemo tudi nekaj primerov TB med zdravstvenimi delavci in osebjem, ki je zaposleno v negovalnih ustanovah . Ena izmed takih skupin so priseljenci s področij z višjo incidenco tuberkuloze, katere delež v zadnjih letih narašča (2011 – 29%).

Pomemben dejavnik tveganja za okužbo ter obolevnost je starost (otroci pod 5 let, starejši ljudje). Pomemben dejavnik so bolezni, ki zavirajo celični imunski odziv. Kot najpomembnejša je okužba z virusom HIV. Kar 50-60% bolnikov s HIV in latentno okužbo z *M.tuberculosis* v življenju zbolijo za tuberkulozo. Sledijo bolniki z malignomi, sladkorno boleznijo, ledvično odpovedjo, silikozo, azbestozo, dolgotrajnim zdravljenjem s kortikosteroidi, stanja slabe prehranjenosti in malabsorpcije ter intravenski uživalci drog. V zadnjem času so pomembna tudi zdravila, ki zavirajo celični imunski odziv – inhibitorji TNF alfa. Ob znižanju TNF alfa ne pride do nastanka granulomov. Okužba se z makrofagi širi po telesu in razvije se diseminirana oblika TB.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika bolnikov s TB je lahko zelo raznolika. Odvisna je od prizadetega organa, učinkovitosti bolnikovega imunskega sistema in spremljajočih bolezni.

Klinično sliko sestavljajo sistemski in lokalni simptomi in znaki, ki so vezani na prizadeti organ.. Sistemski simptomi so povišana telesna temperatura, mrzlica, izguba apetita, hujšanje, nočno znojenje. Laboratorijsko je prisotna levkocitoza in anemija. Pogosto ugotavljamo tudi hiponatremijo, saj se iz granulomov lahko izloča antidiuretičnemu hormonu podobna snov.

Za **pljučno TB** je značilen prolongiran kašelj, ki je v začetku neproduktiven, kasneje produktiven. Prisotna je lahko bolečina v prsnem košu, dispneja in hemoptize. Začetek je pogosto neopazen. Simptomi se razvijejo v nekaj tednih.

Simptomi zunajpljučne TB so odvisni od prizadetega organa. V Sloveniji je v 18% zunajpljučna TB izolirana, v 14% pa sočasno ugotavljamo tudi pljučno TB.

- **TB plevritis:** izliv je ponavadi enostranski. Bolezen se začne s plevritično bolečino, lahko tudi težko sapo.

- **TB limfadenitis:** v dveh tretjinah so prizadete bezgavke na vratu - »škrofuloza«. Ponavadi gre za neboleče otekle bezgavke. Ob napredovanju pa lahko pride do fistulacije teh bezgavk.

- **TB perikarditis:** simptomi se pojavljajo kasno: kašelj, dispneja, ortopneja, otekanje gležnjev, bolečina v prsnem košu. Lahko pride do razvoja konstriktivnega perikarditisa.

- **Abdominalna TB** se najpogosteje pojavi kot TB peritonitis in TB gastroenteritis. TB gastroenteritis je pogostejši v terminalnem ileumu ter v cekumu. Kaže se z bolečino, lahko zaporami črevesja. Rektalno nastajajo fisure, fistule ter abscesi ob rektumu. Na TB peritonitis moramo pomisliti pri bolniku z ascitesom, bolečino v trebuhu, povišano telesno temperaturo, hujšanjem. Pogosto v sklopu TB najdemo mikroskopske spremembe na jetrih.

- **TB sečil in rodil:** pogosto so bolniki asimptomatski in je le laboratorijsko prisotna hematurija s piurijo ob sterilnih urinokulturah. Lahko pa se kaže z bolečino, disurijo, hematurijo in pogostim uriniranjem. Tuberkulozni salpingitis je eden od vzrokov sterilnosti. Za TB ledvic so značilne destruktivne spremembe ledvic z nekrozami in kavitacijami.

- **TB kosti in sklepov:** Prizadeti so statično obremenjeni sklepi: hrbtenica, koleno, kolk. Prisotna je bolečina, rdečina prizadetega dela. Paravertebralno in ob sklepih nastajajo hladni abscesi. Lahko se razvije tipična ostrokotna grba – Pottova bolezen.

- **TB meningitis:** prisotni so meningealni znaki s prizadetostjo možganskih živcev na bazi. Pojavljajo se glavoboli, razdražljivost, osebnostne motnje. Vse pogostejša postaja pozna reaktivacija meningealne TB pri odraslih, ki poteka počasi progresivno s subfebrilnimi temperaturami in hujšanjem.

Incidenca TB v Sloveniji v zadnjih letih upada. Na TB zato pogosto ne pomislimo in jo diagnosticiramo pozno. Na TB moramo pomisliti pri:

- pri bolniku z dolgotrajnim nepojasnenim kašljem
- pri bolniku s pljučnico, ki se na antibiotično zdravljenje ne odziva
- pri etiološko nepojasneni pljučnici pri bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj tuberkuloze (sladkorna bolezen, ledvična bolezen, imunokomprimiran bolnik)
- pljučnica pri bolniku po stiku s tuberkulozo
- nepojasnjeno febrilno stanje s hujšanjem, nočnim znojenjem
- ponovno zbolevanje oseb, ki so že bile zdravljene zaradi tuberkuloze.

DIGANOSTIKA

Na TB posumimo na podlagi kliničnega pregleda in anamneze. Pomembni so epidemiološki podatki o stiku s TB bolnikom v preteklosti in dosedanjem zdravljenju TB ali LTBO, zanimajo nas posebne okoliščine, ki lahko povečujejo tveganje za okužbo ter razvoj bolezni. Ob sumu na TB (zlasti pljučno) napravimo rentgenogram prsnih organov ter pravilno odvezamo kužnine za mikrobakteriološke in histološke preiskave.

Diagnozo TB dokončno potrdimo, ko iz kužnin s kultivacijo dokažemo bacile *M. tuberculosis*.

Kadar je le histološko prisotno granulomsko vnetje s centralno nekrozo to z veliko verjetnostjo potrjuje TB, vendar moramo izključiti ostale bolezni z enakim izgledom (npr glivične okužbe ter v zadnjih letih okužbe z netuberkuloznimi mikobakterijami).

ZDRAVLJENJE

Sodobno zdravljenje TB je dolgotrajno in s kombinacijo več proti-tuberkuloznih zdravil, s katerimi preprečujemo razvoj odpornosti na posamezna zdravila. V začetni fazi zdravljenja bolnik prejema več zdravil hkrati. Simptomi bolezni se močno zmanjšajo. Več kot 90% bolnikov z mikroskopsko

pozitivno pljučno TB v tem času ni več kužnih. Z nadaljevalno fazo zdravljenja pa poskušamo sterilizirati tuberkulozne lezije (tudi »speče« mikobakterije - perzisterje ter preprečiti kasnejše reaktivacije bolezni). Standardni režim zdravljenja traja šest mesecev. Ob recidivu TB ali obsežni TB zdravljenje podaljšamo na osem mesecev. V primeru na zdravila odporne TB, ob neprenašanju zdravil, kostni TB, TB centralnega živčevja uporabljamo posebne režime zdravljenja. V Sloveniji TB v večini primerov pričnemo zdraviti v bolnišnici in nato zdravljenje nadaljujemo ambulantno. Zdravljenje vedno vodi pulmolog. V zadnjem času je vedno več bolnikov starejših, bolnikov s kroničnimi boleznimi. Pomembne so interakcije med bolnikovo dosedanjo terapijo ter proti-tuberkuloznimi zdravili.

Zdravljenje tuberkuloze je neposredno nadzorovano. Pri nas še vedno 10% bolnikov samovoljno prekine zdravljenje, kar je vzrok ponovitvam TB. Če bolnika vodi in nadzoruje motivirano medicinsko osebje, so uspehi zdravljenja boljši.

Literatura:

1. Zbornik predavanj: Šola za vodenje bolnikov s tuberkulozo, 2010
2. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. Interna medicina. Littera Picta 2011.
3. Murray and Nadel's: Textbook of respiratory medicine, fourth edition
4. Davies, Barnes, Gordon: Clinical tuberculosis, fourth edition
5. Caminero Luna: A tuberculosis guide for Specialist Physicians, 2003

DOKAZOVANJE BACILOV TUBERKULOZE IN TESTI ZA ODKRIVANJE LATENTNE OKUŽBE Z NJIMI

Manca Žolnir–Dovč

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

E-pošta: manca.zolnir@klinika-golnik.si

UVOD

Na vsakem koraku se moremo zavedati, da je možen prenos bacilov tuberkuloze (TB) iz enega bolnika na drugega, ali iz bolnika na zdravstveno osebje in da se prenos bacilov dogaja skoraj v vsaki bolnišnici, ki se srečuje z bolniki z aktivno TB. Pri odkrivanju tovrstnih prenosov igra ključno vlogo laboratorij za odkrivanje TB (1). Dokazovanje bacilov v kužninah bolnika ali laboratorijska diagnostika TB ima nenadomestljivo mesto tako pri preprečevanju prenosa bacilov med osebami, še bolj pa pri potrditvi diagnoze aktivna TB.

Mikrobiološka diagnostika TB je za sedaj še vedno najbolj zanesljiva metoda, ki omogoča osamitev in nesporno identifikacijo povzročitelja bolezni, spremljanje uspešnosti zdravljenja, pa tudi testiranje občutljivosti in molekularno genotipizacijo. Molekularna genotipizacija je orodje molekularne epidemiologije, ki odkriva poti prenosa bacilov TB med bolniki in posledično omogoča načrtovanje ukrepov za zmanjšanje pojavnosti bolezni. Osnova uspešnega dokazovanja prisotnosti bacilov TB pa je še vedno kakovostna kužnina, čemur zadnja leta posvečamo vedno večjo vlogo.

Namen prispevka je: (i) poudariti osnovna načela pravilnega odvzema kakovostnih kužnin, (ii) preleteti metode mikrobiološke in molekularne diagnostike bolezni, (iii) kratko razložiti pomen in prispevek metod molekularne genotipizacije k upadu TB v zadnjih dvanajstih letih v Sloveniji, ter (iv) na koncu razjasniti vlogo gama-interferonskih testov (testi IGRA).

REZULTAT MIKROBIOLOŠKE DIAGNOSTIKE JE ODVIŠEN OD KAKOVOSTI ODVZETE KUŽNINE

V številnih kužninah bolnikov s TB (npr. urin, plevralni izliv, abdominalni izliv, likvor, ostale telesne tekočine) je navzočih sorazmerno majhno število bacilov. Poleg tega so v vzorcih iz dihal, v urinu, blatu, vzorcih ran in nekaterih drugih kužninah prisotne poleg bacilov TB tudi druge bakterije, ki jih je potrebno pred zasaditvijo vzorca na gojišča s predhodnim postopkom dekontaminacije in homogenizacije odstraniti. Te bi v nasprotnem primeru hitro prerasle gojišča, zaradi česar bacili TB ne bi zrasli. Tak postopek dekontaminacije vzorcev zmanjša tudi število bacilov TB. Zato pri odvzemu in transportu kužnin veljajo tri osnovna načela (2):

- Količina odvzete kužnine naj bo čim večja in njena kakovost naj bo čim boljša - jutranja kužnina je praviloma mnogo bolj kakovostna od kužnine, odvzete sredi dneva ali celo popoldne (npr. jutranji izmeček, aspirat iz tubusa, aspirat iz traheje, bris zgornjih dihal, urin).
- Odvzem več vzorcev - za potrjevanje ali izključevanje pljučne TB priporočamo odvzem najmanj dveh do treh kakovostnih kužnin, odvzetih v dveh do treh različnih dneh, medtem ko za zunajpljučno obliko bolezni priporočamo odvzem najmanj treh do petih vzorcev, kar pa je zmanjšanje števila priporočenih kužnin glede na priporočila iz prejšnjih let (1).
- Čim hitrejši transport kužnine v laboratorij – ta naj ne bo daljši od 24 ur (še posebej pomembno pri odvzemu kužnin iz primarno nesterilnih mest, npr. urina, brisov ran in podobno).

Kljub pomembnemu napredku v občutljivosti laboratorijskih metod v zadnjem desetletju in pol namreč še vedno velja staro pravilo: rezultat preiskave je lahko lažno negativen, če odvzeta kužnina ni kakovostna in ne zadošča minimalnim standardom glede količine (2).

Podrobnejša navodila za odvzem posameznih kužnin so objavljena na naši internetni strani <http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/klinicna-dejavnost/laboratorijska-dejavnost/navodila-za-odvzem-in-transport-kuznin.php>; ali v pisnem prispevku (2)

METODE MIKROBIOLOŠKE DIAGNOSTIKE TUBERKULOZE

Poznamo tri osnovne stopnje mikrobiološke diagnostike tuberkuloze in ostalih mikobakterioz. Vsaka od metod ima pomembne prednosti in pomanjkljivosti:

Mikroskopski pregled kužnin (razmaz) je osnoven presejalni test v laboratorijski diagnostiki TB. Z njim hitro in poceni odkrijemo osebe, ki izločajo velike količine bacilov TB in so za druge ljudi najpomembnejši vir okužbe. Rezultat preiskave je pozitiven le, če je v 1 ml vzorca prisotnih več kot 1.000 - 10.000 bacilov (3). Najdba bacilov, odpornih na kisline in alkohol (acido- in alkoholorezistentni bacili), ne zagotavlja, da gre za bacile tuberkuloze. Pod mikroskopom namreč ne moremo razlikovati bacilov tuberkuloze, netuberkuloznih mikobakterij ali celo drugih vrst filogenetsko sorodnih bakterij (slaba specifičnost te preiskave) (1).

Osamitev bacilov tuberkuloze na gojiščih (izolacija, kultivacija) je najbolj specifična in občutljiva laboratorijska metoda. Da na gojiščih poraste vsaj ena kolonija bacilov tuberkuloze, mora biti v kužnini 10 - 100 bacilov (3). Vsak vzorec moramo zasaditi na različna gojišča (tekoča in trda), s čimer dosežemo optimalne pogoje rasti vseh vrst mikobakterijskih celic (1). Čas, ki je potreben do izvida pozitivnega rezultata kultivacije, se je v zadnjih letih v Sloveniji praktično razpolovil in znaša povprečno 20 dni (med 7 in 30 dni), kar je v skladu z mednarodnimi priporočili o delu v laboratorijih za mikobakterije (1, 4, 5).

Osamitev bacilov tuberkuloze na gojiščih je še vedno predpogoj za točno identifikacijo bacilov TB (ločevanje vrste mikobakterij znotraj sklopa *M. tuberculosis* (angl. *M. tuberculosis* complex)),

spremljanje uspešnosti zdravljenja, kakor tudi za testiranje občutljivosti in molekularno genotipizacijo bacilov, ki je podrobneje opisana v naslednjem poglavju. Tako za identifikacijo kot za določanje odpornosti se pojavljajo na tržišču vedno novi molekularni testi, vendar sta njihova občutljivost in specifičnost zaenkrat še slabši od klasičnih testov. Ne poznamo namreč še vseh mehanizmov nastanka odpornosti proti različnim protimikrobnim sredstvom (1, 3, 4).

Molekularno biološka diagnostika tuberkuloze - testi pomnoževanja nukleinskih kislin bacilov TB (*angl.* amplification test, AT) so bolj občutljivi in specifični od mikroskopskega pregleda, vendar slabše od kulture. Tudi glede trajanja postopka so med obema klasičnima laboratorijskima metodama, saj so hitrejši od kulture in počasnejši od mikroskopskega pregleda vzorcev. Njihova poglobljena slabost je precej visoka cena. Z njimi odkrijemo med 90 in 95 % bolnikov z aktivno pljučno TB, pri katerih kasneje porastejo bacili TB na gojiščih, medtem ko je občutljivost teh testov iz nerespiratornih kužnin precej slabša (3, 4, 6).

Zaradi slabše občutljivosti ostaja kultura za sedaj še vedno "zlati standard" laboratorijske diagnostike TB. Slovenija spada zadnja leta med najboljše države na svetu, ki uspejo dokazati aktivno bolezen z osamitvijo bacilov na gojiščih. Tako smo v letu 2006 pri 85,6 % slovenskih bolnikov uspeli klinični sum potrditi tudi s pozitivnim rezultatom kulture (7).

MOLEKULARNA GENOTIPIZACIJA BACILOV TUBERKULOZE

Pomembno orodje za spremljanje prenosa bacilov TB med bolniki

Razvoj molekularne biologije in genetike v zadnjih treh desetletjih sta omogočila razvoj sodobnih molekularno-epidemioloških metod (metode molekularne genotipizacije), s katerimi lahko danes razlikujemo bacile TB med seboj na nivoju genetskega zapisa in na ta način odkrivamo nove epidemiološke povezave med bolniki (8, 9). S temi metodami lahko:

- ugotavljamo prenos posameznih genotipov bacilov TB med bolniki na določenem območju, v celotni državi ali celo preko državnih meja;
- nadzorujemo širjenje protizdravilno odporne ali občutljive TB v okolju, kjer bolnik s tuberkulozo živi ali v ustanovah kot so bolnišnice, zapori, domovi za starejše občane, domovi za tujce ali prizadete osebe, pribežališča za brezdomce in podobno;
- izvajamo širše populacijske raziskave na nivoju velikih mest ali celotnih držav, ki so osnova za sprejemanje ukrepov za zmanjševanje pojavnosti bolezni na nacionalni ravni;
- razlikujemo med reaktivacijo bolezni ali reinfekcijo z drugim sevom *M. tuberculosis* pri bolnikih, ki ponovno zbolijo za TB;

- odkrivamo morebitne diagnostične napake (laboratorijske in bronhoskopske kontaminacije, morebitne zamenjave kužnin in podobno).

Na podlagi teh novih spoznanj pa lahko na nacionalni ravni sprejemamo nove ukrepe za zniževanje te zahrbtno nalezljive bolezni v prihodnosti.

Sprva so raziskovalci v svetu uporabljali metode molekularne genotipizacije izključno za odkrivanje mikroepidemij TB, ki so jo povzročili proti zdravilom odporni bacili TB, ki so se prenašali največkrat v bolnišnicah v ZDA in v Evropi in to predvsem med bolniki okuženimi z virusom HIV. Za istimi genotipi bacilov TB je zbolelo tudi zdravstveno osebje, ki je delalo na takšnih oddelkih bolnišnic. To so bil prvi nedvoumni dokazi potrjeni tudi z metodami molekularne genotipizacije, ki so dokazali, da je možen prenos bacilov TB tako med bolniki v bolnišnicah, kakor tudi med bolniki in zaposlenim zdravstvenim osebjem (10, 11).

V svetu so na voljo različne molekularne metode, s katerimi lahko razlikujemo bacile TB. Visoko diskriminatorno metodo polimorfizma dolžine restrikcijskih fragmentov (*angl.* Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP IS6110), ki smo jo leta 2000 uvedli tudi v našem laboratoriju, smo zaradi lažje primerjave (numerični prikaz), mednarodne standardizacije in večje enostavnosti v letu 2009 dopolnili z metodo MIRU-VNTR (*angl.* Mycobacterial Interspersed Repetitive Units - Variable Numbers of Tandem Repeats, MIRU-VNTR) (5).

Raziskave prenosa bacilov tuberkuloze v Sloveniji

V letu 2000 smo tudi v Laboratoriju za mikobakterije Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik začeli sistematsko genotipizirati z metodo RFLP IS6110 za vse izolate bolnikov s TB v naši državi. Z dosedanjimi raziskavami smo dokazali, da so v Sloveniji najpomembnejše mesto za prenos bacilov TB gostinski objekti in zdravstvene ustanove, kakor tudi da kasno odkrit bolnik ali pri zdravljenju nesodelujoč bolnik povzroči mikroepidemijo TB v svojem domačem okolju ali v bolnišnici oz. drugi ustanovi (9, 12). Daljši kot je čas med znaki bolezni in začetkom zdravljenja, večji je krog ljudi, ki zbolijo za istim genotipom bacilov TB. Odkrili smo bolnišnični prenos proti zdravilom odporne TB v eni izmed bolnišnic v Sloveniji (13), s čimer smo opozorili, da je neposredno nadzorovano zdravljenje bolnikov s TB nujno. Dokazali smo več prenosov bacilov TB preko bronhoskopa (14) in s tem opozorili na pomembno vlogo natančnega čiščenja in razkuževanje bronhoskopov in na pomen predhodnega selekcioniranja bolnikov za bronhoskopijo. Razkuževanje samo namreč ne more v celoti nadomestiti nepopolnega predhodnega čiščenja endoskopa. Opozoriti želimo, da je pri bolnikih s sumom na TB, ki ne morejo oddati spontanega izmečka, izborna kužnina induciran izmeček in ne odvzem bronhoskopskih kužnin (14). Nenazadnje smo potrdili, da laboratorijske kontaminacije obstajajo tudi v naših laboratorijih in pripravili navodila za zmanjšanje možnosti lažno pozitivnih rezultatov (9).

Odkrili smo tudi več bolnišničnih prenosov bacilov TB iz bolnikov na zdravstveno osebje, med katerimi so najbolj ogroženi osebje v laboratorijih za diagnostiko TB (delo z bakterijsko kulturo) in medicinske sestre, ki so tudi največ v stiku z bolniki (9).

Če povzamemo: Molekularna genotipizacija je zadnjih dvanajst let pomembno orodje za odkrivanje novih poti prenosov bacilov TB med slovenskimi bolniki. Posledica tega so bili številni novi ukrepi, ter njihova vključitev v nacionalni program in vsakdanje delo. Prav zato menimo, da je molekularna genotipizacija zadnja leta odigrala pomembno vlogo pri zmanjševanju pojavnosti TB v slovenskem prostoru.

GAMA INTERFERONSKI TESTI (*angl.* T-cell-based interferon gama release assays, IGRA)

Ti testi merijo *in vitro* sproščanje interferona gama (IFN- γ), iz bolnikovih levkocitov kot odgovor na specifične antigene bacilov *M. tuberculosis*. V Sloveniji od leta 2005 uporabljamo test QuantiFERON-TB Gold In Tube Test (Cellestis, Avstralija; QFT). Po odvzemu krvi v posebne epruvete moramo kri čim hitreje ali vsaj v 16 urah (kri mora biti medtem ves čas na sobni temperaturi) dostaviti v ustrezen laboratorij. Po inkubaciji preko noči lahko naslednji dan v laboratoriju izvedemo test, pri katerem za izračun uporabimo računalniški program proizvajalca testov. Rezultat testa je izredno občutljiv na številne predanalitske dejavnike. Podrobnejši opis vseh dejavnikov, ki lahko pomembno vplivajo na rezultat testa QFT je podan v navodilih, ki jih dobite ob naročilu epruвет v našem laboratoriju, in je bil v lanskem letu tudi objavljen (15).

Testi QFT imajo višjo specifičnost kot kožni tuberkulinski testi (TST) za odkrivanje okužbe z bacili tuberkuloze, to je latentne tuberkuloze, saj niti cepljenje z BCG vakcino, niti okužbe z večino netuberkuloznih mikobakterij ne vplivajo na rezultat tega testa (16). Vendar so ti testi vsaj 10-krat dražji od testa TST. Mednarodna združenja in najnovejši članki teste priporočajo predvsem za odkrivanje latentne tuberkuloze, ne pa za potrjevanje ali izključevanje aktivne tuberkuloze, saj je test lahko lažno negativen pri osebah z miliarno obliko TB, razširjeno napredovano boleznijo ali pri osebah z izredno oslabiljeno imunostjo. Največji pomanjkljivosti IGRA testov sta namreč nemoč razlikovanja med latentno in aktivno TB in sorazmerno nizka občutljivost testov pri bolnikih z mikrobiološko dokazano aktivno TB (16-19).

V Laboratoriju za mikobakterije Bolnišnice Golnik smo test QuantiFERON TB Gold (Celestis, Avstralija) v letu 2005 pričeli izvajati tudi rutinsko. V naši raziskavi, ki smo jo naredili pri uvajanju testa, je bil test QFT narejen pri 108 slovenskih bolnikih, pri katerih je bila pljučna, zunajpljučna ali miliarana oblika TB dokazana z osamitvijo bacilov TB na gojiščih. Samo pri 86 bolnikih (79,6%) je bil test pozitiven in kar pri 20,4% lažno negativen. Podobne rezultate so pokazale tudi druge tuje študije v svetu (13). Zato v svetu kakor tudi v Sloveniji za zdaj te teste priporočamo prvenstveno za odkrivanje latentne tuberkuloze, torej za pregledovanje oseb, ki so bile v stiku z bolniki z aktivno tuberkulozo (pregledovanje kontaktov), pri odkrivanju okužbe pred začetkom zdravljenja z

biološkimi zdravili (inhibitorji TNF alfa), pred presaditvijo organov, pri osebah okuženih z virusom HIV ali pri pregledovanju zdravstvenih delavcev. Danes je v Sloveniji in v drugih državah z nizko incidenco TB prekuženost s to boleznijo precej manj pogosta kot v preteklosti. Zato je v teh državah zdravljenje LTBO osrednji ukrep nacionalnega programa, s katerim se zmanjšuje število bolnikov (20, 21).

ZAKLJUČEK

Dokaz prisotnosti bacilov tuberkuloze v kužninah bolnikov, še posebno osamitev bacilov tuberkuloze na gojiščih, ostaja najbolj zanesljiv dokaz aktivne tuberkuloze pri bolniku z ustrežno klinično sliko. Trenutno je kultivacija tudi edina metoda, ki omogoča spremljanje uspešnosti zdravljenja, zanesljivo testiranje občutljivosti in molekularno genotipizacijo. Molekularna genotipizacija je v povezavi s klasično epidemiologijo v zadnjih dvanajstih letih prinesla veliko novih spoznaj o prenosu bacilov tuberkuloze med slovenskimi bolniki in posledično številne ukrepe za zmanjšanje prenosa tuberkuloze v naši državi. To se je odrazilo tudi v izrazitem upadu TB v slovenskem prostoru v zadnjih letih.

Gama-interferonski testi (testi IGRA) so namenjeni za odkrivanje latentne tuberkuloze, to je okužbe z bacili tuberkuloze, ne pa za potrjevanje ali izključevanje aktivne TB. Nedopustno je, da bi test QFT naročali pri bolniku z nejasno ali sumljivo klinično sliko in se na podlagi rezultata testa QFT odločali o morebitnem začetku zdravljenja s protituberkuloznimi zdravili.

Literatura:

1. Drobniewski FA, Hoffner S, Ruesch-Gerdes S, Skender G, Thomsen V, WHO European Laboratory Strengthening Task Force. Recommended standards for modern laboratory services in Europe. *Eur Respir J* 2006; 28: 903-9.
2. Žolnir-Dovč M. Navodila o odvzemu in pošiljanju kužnin za mikrobiološko diagnostiko pljučne in zunajpljučne tuberkuloze in ostalih mikobakterioz. In: Zbornik prispevkov 10. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 2005 mar 18; Ljubljana. Ljubljana: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2005; 46-9.
3. Brodie D, Schluger N. The diagnosis of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005; 26: 247-71.
4. Žolnir-Dovč M, Eržen D. Molecular diagnostics of tuberculosis - progress but no gold standard. In: Luzar B, Poljak M, Glavač D, et al, editors. Molekularna diagnostika v medicini. Zbornik 15. spominsko srečanje akademika Janeza Milčinskega, 36. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika, 1. srečanje Slovenskega društva za humano genetiko z mednarodno udeležbo; 2005 30 nov - 2 dec; Ljubljana. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2005; 401-8.
5. Žolnir-Dovč M, Bidovec-Stojkovič U. Laboratorijska diagnostika in molekularna epidemiologija tuberkuloze. In: Zbornik prispevkov Infektološki simpozij; 2010 mar 27; Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za protimikrobno zdravljenje, UKC, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Medicinska fakulteta, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, 2010; 197-203.
6. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59: 167-87.
7. European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2012.
8. van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J Intern Med* 2001; 249:1-26.
9. Žolnir-Dovč M. Molekularno epidemiološka raziskava izolatov bakterije *Mycobacterium tuberculosis* v Sloveniji [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2004: 3-95.
10. Sepkowitz KA. AIDS, tuberculosis, and the health care worker. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 232-242.
11. Bannett CL, Schwartz DN, Parada JP et al. Delays in tuberculosis isolation and suspicion among persons hospitalized with HIV-related pneumonia. *Chest* 2000; 117: 110-116.

12. Žolnir-Dovč M, Poljak M, Eržen D, Šorli J. Molecular epidemiology of tuberculosis in Slovenia: Results of one - year (2001) nation-wide study. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 863-868.
13. Letonja S, Žolnir - Dovč M. Transmission of MDR tuberculosis in hospital. In: Zbornik prispevkov. 2. slovenski pnevmološki in alergološki kongres, Portorož, 2000: 148.
14. Žolnir-Dovč M, Triller N, Eržen D, Kecejl P. Prenos bacilov tuberkuloze z bronhoskopom. *Endoscopic Rev* 2002; 7: 107-108.
15. Žolnir-Dovč M. Vpliv predanalitskih dejavnikov na rezultate preiskav v laboratorijih za mikobakterije. In: Zbornik prispevkov 16. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 2011 mar 24, Ljubljana. Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2011; 17-9.
16. Pai M, Minion J, Sohn H, Zwerling A, Perkins MD. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges. *Clin Chest Med* 2009; 30: 701-16.
17. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2011; 204 Suppl 4:S1120-9.
18. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, Fielding K, Wilkinson RJ, Pai M. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2011; 12: 45-55.
19. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, Cobelens F, Menzies D, Pai M. Interferon-gamma release for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax* 2012; 67:62-70.
20. Eržen D. QuantiFERON TB Gold In tube. In: Zbornik prispevkov 1. šole za obravnavo bolnikov s tuberkulozo in pregledovanje kontaktov; 2006 nov 24; Golnik. Golnik: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2006; 21-4.
21. Svetina Šorli P, Eržen D, Košnik M. Preprečevanje prenosa okužbe z MT v zdravstvenih ustanovah in pregledovanje zdravstvenih delavcev. In: Zbornik prispevkov 16. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 2011 mar 24, Ljubljana. Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2011; 20-28.

UKREPI ZA PREPREČEVANJE PRENOSA OKUŽBE Z *M. TUBERCULOSIS*

Barbara Zadnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

E-pošta: barbara.zadnik@klinika-golnik.si

UVOD

Bolnišnica predstavlja okolje z visokim tveganjem za prenos tuberkuloze (TB) med bolniki in tudi z bolnika na zdravstvene delavce. Tveganje za prenos okužbe v bolnišnici je odvisno od ustanove in oddelka ali skupine delavcev, od prevalence TB v okolici, od populacije bolnikov, od hitrosti postavitve diagnoze in od učinkovitosti in obsega ukrepov za preprečevanje prenosa okužbe.

Vemo, da je TB nalezljiva bolezen, ki se prenaša s kužnim aerosolom, čemur sledi hierarhija ukrepov za nadzorovanje prenosa bolezni. Ukrepe delimo na administrativne, tehnične in na ukrepe osebne zaščite zdravstvenih delavcev.

HIARHIJA UKREPOV

Najpomembnejši cilji učinkovitega preprečevanja bolnišničnega prenosa tuberkuloze so zgodnje odkrivanje bolnikov, izvajanje ukrepov izolacije in ustrezno zdravljenje kužnih bolnikov. Ukrepanje je hierarhično in poteka na treh nivojih.

1. Administrativni ukrepi

Prvi, najpomembnejši ukrepi so administrativni ukrepi, v sklop katerih sodi ocena tveganja in izdelava ustreznih pisnih protokolov na podlagi ocene tveganja, implementacija in izvedba učinkovitih delavnih navad in postopkov, izobraževanje, treningi in svetovanje delavcem glede tuberkuloze, pregledovanje delavcev na latentno okužbo in na bolezen.

2. Tehnični ukrepi

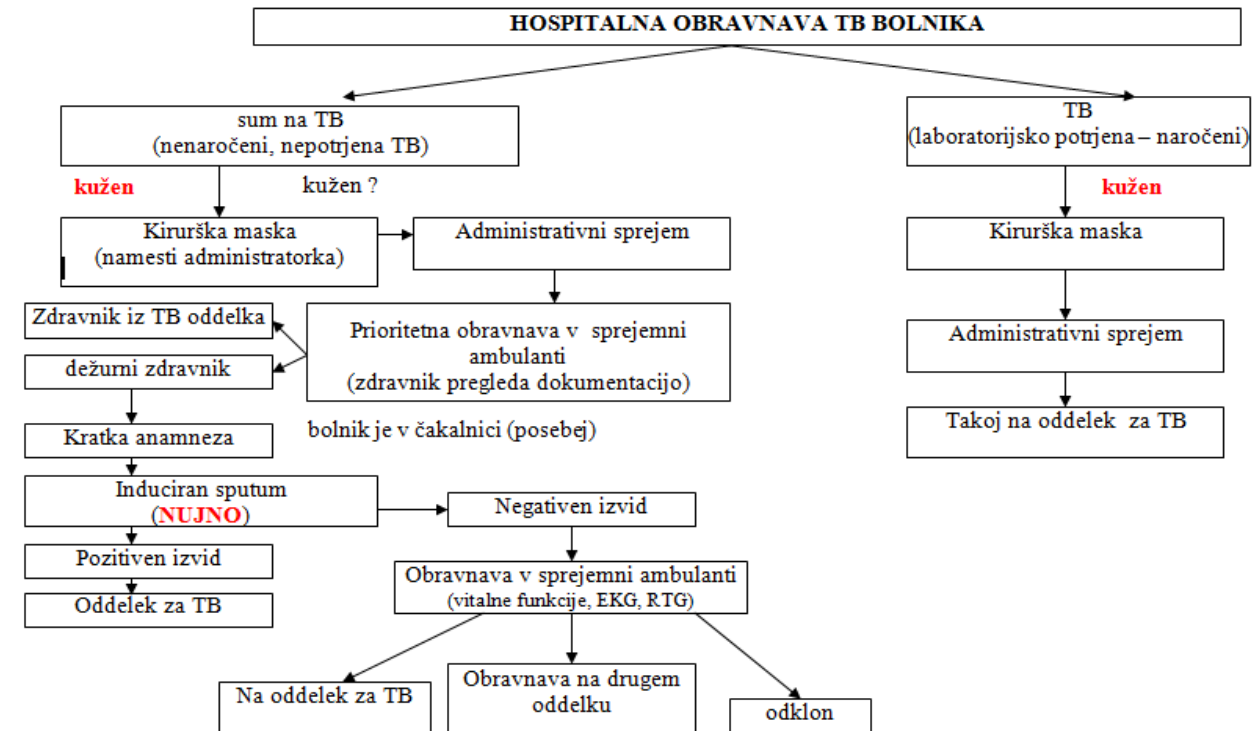
S tehničnimi ukrepi - lokalna ventilacija navzven, HEPA filtri, directional flow-preprečujemo širjenje kužnega aerosola ter znižujemo koncentracijo kužnih delcev v prostoru.

3. Osebna zaščitna sredstva

Uporaba osebnih zaščitnih sredstev je tretji ukrep v hierarhiji zaščitnih ukrepov pred okužbo z bacili TB pri zdravstvenih delavcih. Med obvezne ukrepe sodi uporaba zaščitnega respiratorja, ki mora zagotavljati filtriranje vsaj 95% vseh delcev manjših od 1 mikrona in dopuščati manj kot 10% uhajanja zračnega toka ob stiku maske z obrazom (standard FFP3).

- **Izolacija in sprejem pacienta**

Zaradi poenotenege in varnejšega postopka sprejema pacientov smo v Bolnišnici Golnik izdelali algoritem sprejema pacienta s TB . Algoritem se razlikuje glede na kužnost pacienta:



Slika 1: sprejem pacienta s TB

Po sprejemu se izolacije v enoposteljni sobi poslužujemo, kadar pri bolniku obstaja sum na TB. Pri že potrjeni TB ob uvedeni terapiji lahko izvajamo kohortno izolacijo. Bolniki z rezistentnimi oblikami TB so obvezno izolirani v enoposteljni sobi. Optimalno možnost predstavljajo sobe z negativnim tlakom.

- **Zaščitni respirator in kirurška maska**

Pomembno je poznati razliko med kirurško masko in zaščitnim respiratorjem. Zaščitni respiratorji so namenjeni zdravstvenim delavcem in preprečujejo da bi le ti vdahnili bacile tuberkuloze (delujejo od zunaj navznoter). Zaščitni respirator zdravstvenega delavca ščiti, da se ne okuži z bacilom TB takrat, ko je v stiku s kužnim pacientom. Kirurška maska pa deluje v nasprotni smeri. Preprečuje uhajanje bacilov tuberkuloze v zrak, kadar pacient s kužno obliko tuberkuloze diha, kiha, kašlja ali govori. Kirurške maske morajo nositi vsi pacienti s sumom na tuberkulozo in tisti pri

katerih je bolezen že potrjena. Zaščitni respirator mora biti suh in nepoškodovan. Uporabljamo ga lahko največ 8 ur. Uporabljen respirator zavržemo med infektivne odpadke.

- Zaščitni respiratorji se preredko uporabljajo takrat, ko pri pacientu še ni postavljena diagnoza, kot na primer v čakalnicah in na urgentnih oddelkih.
- Zaščitne respiratorje morajo ob stiku s pacientom s sumom ali potrjeno tuberkulozo uporabljati :
 - vse osebe, vključno vsi zdravstveni delavci in obiskovalci,
 - vsi, ki pri pacientih izvajajo postopke, ki vzpodbujajo produkcijo kužnega aerosola,
 - osebe v ustanovah, kjer so administrativni in tehnološki ukrepi nezadostni (npr.: reševalci, vozniki reševalnih vozil),
 - osebe, ki zagotavljajo urgentno kirurško in zobozdravstveno pomoč in
 - osebe zaposlene v laboratorijih, kjer lahko pride do kontaminacije s kužnim materialom.

- **Higiena izkašljevanja**

Že ob prvem stiku s pacientom je le tega potrebno naučiti higiene izkašljevanja. Kadar pacient začuti, da ga sili na kašelj, vzame dva papirnata robčka in si z njima pokrije nos in usta. Kašlja izključno v robček, ki ga po uporabi odvrže v vrečko z infektivnimi odpadki.

- **Prezračevanje**

Pomembno je redno zračenje prostorov, kjer se zadržujejo pacienti s TB. Zračni tok odnese bacile TB na prosto, kjer jih uniči naravno UV sevanje.

- **UV svetilke**

Na voljo so posebne UV svetilke, katerih svetloba uničuje bacile TB. Novejše svetilke so lahko prižgane ves čas, tudi v prisotnosti ljudi, saj ne delujejo škodljivo. Potrebno je njihovo redno vzdrževanje, saj imajo žarnice omejen rok trajanja. UV svetilke so praviloma nameščene v bolniških sobah, delovnih in skupnih prostorih, kjer se zadržujejo pacienti.

- **Obiski**

Obiske pri bolnikih s sumom na TB oz. s potrjeno TB je potrebno omejiti na minimum zaradi možnosti prenosa okužbe na zdrave osebe. Na obisk naj prihaja čimmanj oseb in to le tiste, ki so živele z bolnikom v domačem okolju. Pri njih obstaja večja verjetnost, da so se okužili že doma. Odsvetujemo obiske otrokom, nosečnicam in akutno bolnim.

ZAKLJUČEK

Upoštevanje tako administrativnih, tehnoloških ukrepov in uporaba osebnih zaščitnih sredstev je ključnega pomena za preprečevanje prenosa okužbe z bolnika na bolnika ter z bolnika na zdravstvenega delavca. Pomembno je stalno izobraževanje in trening zaposlenih v zvezi z uporabo zaščitnih sredstev ter širjenje znanja med zdravstvenim osebjem in laično populacijo.

Literatura:

1. Bavdek et al: 1. Šola za obravnavo bolnikov s tuberkulozo in pregledovanje kontaktov, 2006.
2. CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005; Dostopno na: www.cdc.gov/tb/publications/slidesets/InfectionGuidelines/default.htm (datum dostopa 12.9.2012).
3. Sheno SV, Escombe AR, Friedland G. Transmissible and Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis and the Critical importance of Airborne Infection Control in the Era of HIV Infection and Highly Active Antiretroviral Therapy Rollouts. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:231-7.
4. Svetina Šorli P. et al: Zdravstvena nega in okužbe; zbornik predavanj, 2009
5. Travnik et al: 13. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji, 2008.

UKREPI PRI ZDRAVSTVENIH DELAVCEV IN SOBOLNIKI, KI SO BILI V STIKU S TB BOLNIKOM V ZDRAVSTVENI USTANOVI

Katja Pivk

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

E-pošta: katja.pivk@klinika-golnik.si

UVOD

Najpomembnejši ukrep za omejitev širjenja tuberkuloze (TB) je preprečevanje prenosa okužbe iz bolnika s kužno obliko TB na neokužene osebe. Pomemben ukrep pri tem je zgodnje odkrivanje oseb s kužno obliko TB in pričetek ustreznega zdravljenja.

Včasih se zgodi, da se TB pri bolniku kasneje dokaže, zato je pomembno, da takoj, ko se posumi na TB, bolnika izoliramo in mu nadenemo zaščitno kirurško masko. Prav tako je pomembno, da se zaščitijo tudi zdravstveni delavci, ki prihajajo v stik s tem bolnikom.

Ko je bolezen dokazana, je potrebno zbrati vse tesne kontakte, s katerimi je bil bolnik v času pred izolacijo v stiku ter ugotavljanje in izvajanje zdravljenja latentne okužbe z bacili MT (LTBO).

TAKOJŠNJA IZOLACIJA BOLNIKA S SUMOM NA TB: da bi preprečili širjenje TB na zdrave ljudi, je potrebna takojšnja izolacija bolnika pri katerem sumimo, da gre za TB. Po treh negativnih izmečkih oddanih v treh zaporednih dneh, lahko rečemo, da tak bolnik zaenkrat nima TB - ni kužen.

PREGLED KONTAKTOV je proces dela, s katerim želimo odkriti osebe, ki so bile izpostavljene kužnemu TB bolniku. S pregledom kontaktov želimo odkriti visoko rizične osebe za razvoj TB po okužbi in iskanje sekundarnih primerov TB. V okviru pregleda kontaktov, je potrebno dokumentirati na poseben obrazec vse bolnike, ki so pred izolacijo TB bolnika, ležali skupaj z njim v isti sobi. Prav tako je potrebno zabeleži vse zdravstvene delavce, ki so imeli nezaščiten stik s kužnim TB bolnikom. Nato sledi pregled teh oseb pri pulmologu, vendar mora miniti od zadnjega nezaščitenega stika s kužnim TB bolnikom vsaj 6-8 tednov, lahko tudi več.

ZA PRIDOBITEV KVALITETNIH KONTAKTOV SO POTREBNI SLEDEČI KORAKI:

- **ocena kužnosti** indeksnega primera (obsežnost bolezni; videz rentgenograma prsnih organov - prisotnost/odsotnost kavern; pojav simptomov, ..). Kontakte zbiramo vedno individualno glede na posameznega bolnika.
- **okolje:** verjetnost prenosa okužbe je odvisna od števila in virulence bacilov, ki jih bolnik izkašlja v okolico, od koncentracije bacilov v zraku (majhni, zaprti prostori, slabo prezračeni

z nizkimi stropi), od časa izpostavljenosti oseb kužnemu aerosolu, od same odpornosti izpostavljene osebe.

- **ugotovitev najbolj izpostavljenih in dovzetnih oseb (tesni kontakti):**

1. OSEBE BOLJ IZPOSTAVLJENE KUŽNEMU AEROSOLU:

Pregledujemo tiste tesne kontakte, ki so bili z bolnikom **vsaj 4-6 ur, več dni v tednu**. To so predvsem bolniki, ki so bili skupaj s kužnim TB bolnikom v sobi, zdravstveno osebje, ki je pogosto negovalo, hranilo.. in bilo pogosto v stiku s takim kužnim TB bolnikom. Med osebe, ki so bolj izpostavljeni pa prištevamo tudi osebe, ki so bile v enkratnem stiku s TB bolnikom, kar imenujemo **enkratne kontakte**. To so osebe, ki so bile zelo izpostavljene kužnemu aerosolu in so predvsem zdravstveni delavci, ki so nezaščiteno izvajali določen poseg, pri katerem se izloča večja količina kužnega aerosola in je zato večja verjetnost okužbe, kljub enkratnemu stiku. To so posegi: aspiracija zgornjih dihal, odvzem spontanega ali induciranelega izmečka (ob prisotnosti nezaščitenega osebja), bronhoskopija, gastrokopija, ORL pregled, okulistični pregled, zobozdravstveni pregled, intubacija, spirometrija,..)

- **invazivni posegi, kot so bronhoskopija, gastrokopija:** zdravstveni delavci, ki so bili pri posegu nezaščiteni in naslednji bolnik, ki je imel preiskavo takoj za TB bolnikom. Pomembno je dobro razkuževanje bronhoskopa!
- **spirometrija:** zdravstveni delavec in naslednji bolnik, ki je opravljal preiskavo za TB bolnikom, v kolikor ni bil zamenjan baktericidni filter.
- **sobolniki**, ki so bili prisotni ob izvajanju omenjenih posegov na oddelku oz. v oddelku za intenzivno nego in terapijo.
- **imunsko kompromitirane osebe:** osebe na bioloških zdravilih, po kemoterapiji, na imunosupresivnem zdravljenju, astmatiki, alergiki.

2. OSEBE MANJ IZPOSTAVLJENE KUŽNEMU AEROSOLU: občasni kratkotrajni stiki s kužnim TB bolnikom (osebe, ki so izvajale čiščenje prostora, vizite, kratek telesni pregled bolnika, aplikacijo zdravila,..)

3. ISKANJE VIRA OKUŽBE: kadar za TB zbolí otrok, iščemo TB med odraslo populacijo. Zato vedno pregledamo vse osebe, ki so bile v stiku z otrokom: najprej ožje svojce, če nikogar ne najdemo, razširimo pregled kontaktov. Vedno povprašujemo po osebi s prisotnimi znaki za TB.

4. NESREČA V LABORATORIJU ZA MIKOBakterije: kadar pride do razlitja izmečka, ki je pozitiven na BK ali kulture, je potrebno osebe, ki so bile ob nezgodi v istem prostoru, nezaščiteni,

prav tako zapisati na poseben obrazec in jih prijaviti registru za TB. Te osebe so vabljeni na pregled, tako kot kontakti.

Enak ukrep sledi, kadar pride osebe v stik s kužnim izmečkom in poškodovano kožo na rokah.

Pri zbiranju kontaktov iščemo tudi osebe, ki morda bolehajo za TB. Zato je pomembno povprašati po osebah, ki že imajo znake za TB: hujšanje, splošna oslabelost, izguba apetita, nočno znojenje, povišana telesna temperatura, kašelj, ki traja več kot tri tedne, hemoptize. Tem osebam je potrebno urediti čimprejšnji pregled pri pulmologu, za izključitev TB.

KAJ JE POMEMBNO, KO NAM IZ LABORATORIJA SPOROČIJO, DA JE NA ODDELKU BOLNIK, KI IMA KUŽNO TB?

- takojšnja zaščita bolnika in zdravstvenih delavcev (kirurške maske za bolnika, osebne ščitne maske za zdravstvene delavce)
- izolacija bolnika (osamitev bolnika od drugih oseb, WC, ki ga uporablja le TB bolnik)
- čimprejšnja premestitev na oddelek, kjer zdravijo bolnike s TB (s predhodnim dogovorom)
- popis sobolnikov, ki so do tedaj ležali s tem bolnikom
- popis zdravstvenega osebja, ki je bilo v stiku s TB bolnikom: izpolnitev posebnega obrazca (priloga 1.)

PRI KATERI OBLIKI TB ZBIRAMO KONTAKTE?

Kontakte zberemo pri **direktno pozitivni pljučni TB** – to pomeni, da je oseba kužna. *Dokazano z mikroskopskim pregledom izmečka ali aspirata na BK.*

Pri samo v kulturi pozitivni pljučni tuberkulozi (mikroskopsko direktno negativni), bomo kot kontakte obravnavali samo sobolnike in tiste zdravstvene delavce, ki so pri bolniku izvajali posege, pri katerem se izloča večja količina kužnega aerosola in je zato večja verjetnost okužbe, kljub enkratnemu stiku (po zgoraj opisanih navodilih).

Pri zunajpljučni tuberkulozi, ko so prizadeti drugi organi ne pljuča in oseba ni kužna - pregled kontaktov ni potreben. **Izjema so le otroci**, pri katerih ne glede na obliko TB izvajamo pregled kontaktov z namenom, da se odkrije vir okužbe (pregled oseb v njegovi bližnji okolici – sorodniki, osebe iz vrtca, šole med prijatelji,...). Sobolnike otroka v bolnišnici obravnavamo kot kontakte samo v primeru, da je otrok že dalj časa hospitaliziran.

Obrazec z zbranimi podatki o kontaktih pošljemo v Register za tuberkulozo. Register nato obvesti področnega pulmologa o kontaktih, ki jih je potrebno povabiti na pregled.

ZAKLJUČEK

S pregledovanjem kontaktov si želimo odkriti osebe, ki imajo aktivno obliko TB ter osebe z LTBO in pričeti s kemoprofilaktičnem zdravljenju pri osebah z LTBO. Zelo pomembno je, da čim prej po odkritju bolnika s TB pridobimo ustrezne podatke o morebitnih nezaščitenih stikih tega bolnika z zdravstvenim osebjem in ostalimi bolniki ter da se te osebe napoti na pregled k pulmologu.

Literatura:

1. Contact Investigation for Tuberculosis. V: CDC Self Study modules on Tuberculosis. Division of Tuberculosis Elimination, Atlanta Georgia. Oktober, 1999.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using QuantiFERON –TB Gold test for detecting M. tuberculosis infection, United states. MMWR 2005; 6-13.
3. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Best practice for the care of patients with tuberculosis. A Guide for Low-Income Countries, 2007; 34-37.
4. International Concil of Nurses. TB Guidelines for Nurses in the Care and Control of Tuberculosis and Multi-drug Resistant Tuberculosis, 2004; 18.

Priloga 1: Obrazec kontakti s TB bolnikom

Priloga 2: Dopis za zdravstvene ustanove

VLOGA REGISTRA ZA TUBERKULOZO

Andraž Jakelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

E-pošta: andraz.jakelj@klinika-golnik.si

Register za tuberkulozo je bil ustanovljen leta 1954. Njegova vloga se je skozi čas spreminjala. Na registru so se koordinirali vsi ukrepi proti tuberkulozi v Sloveniji (registracija bolnikov, fluorografiranje, cepljenje). Kasneje je register postajal bolj enota za zbiranje podatkov.

Zaradi vse večjih zahtev Svetovne zdravstvene organizacije o obravnavi epidemije tuberkuloze je od leta 1996 postopno potekala prenova nacionalnega programa in z njo tudi prenova Registra za tuberkulozo. Laboratoriji za diagnostiko tuberkuloze so registru začeli poročati o pozitivnih izvidih pregledov kužnin na bacile tuberkuloze, izpopolnila se je registracija bolnikov s tuberkulozo in rutinsko se je začelo spremljanje občutljivosti bacilov za posamezna protituberkulozna zdravila. Nujno je postalo spremljanje izida zdravljenja in izvajanje nadzora nad prejemanjem zdravil pri bolnikih s tuberkulozo. Obseg podatkov, ki so se stekali v register, se je zelo povečal in za njihovo hranjenje in obdelavo je bil poslej potreben računalnik.

Z letom 2001 se je začela izvajati tudi registracija oseb, ki so bile v tesnem stiku s tuberkuloznimi bolniki in so bile predvidene za pregled na aktivno tuberkulozo ali latentno okužbo z njo. Tu so pomembni podatki o rezultatih njihovih pregledov in podatki o izvajanju preventivnega zdravljenja s kemoprofilakso. Z ukinitvijo neselektivnega cepljenja s cepivom BCG v letu 2005 je register začel spremljati podatke o izvajanju cepljenja pri novorojencih, kjer še obstaja indikacija za cepljenje.

Register za tuberkulozo vodi nadzor nad epidemijo tuberkuloze in je bil ves čas sestavni del Klinike Golnik. Njegova naloga je zbirati in analizirati poročila o odkritih in zdravljenih primerih tuberkuloze (po Zakonu o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva, Uradni list št. 65, 2000) v predpisani obliki in obsegu.

Poročila pošiljajo:

- zdravnik, ki vodi zdravljenje bolnika s tuberkulozo,
- laboratorij, ki je identificiral *M. tuberculosis* v materialu odvzetem pri bolniku,
- obducent, ki je opravil obdukcijo umrlega s tuberkulozo,
- IVZ (občasno) s podatki o porabi specifičnih zdravil za zdravljenje tuberkuloze.

Register za tuberkulozo izdeluje mesečna, polletna in letna poročila. Za potrebe epidemiološkega nadzora v Evropi in v svetu, se izdelata posebno letno poročilo, ki se pošlje na ECDC v Stockholm (Evropski center za nadzor bolezni) in Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO). Register opravlja

enkrat letno tudi analize uspešnosti zdravljenja in pojava odpornosti za posamezna protituberkulozna zdravila.

Med nalogami registra so tudi:

- zbiranje podatkov in napotitev oseb, ki so prišle v stik s tuberkuloznim bolnikom v ustrezne ambulante, kjer opravijo pregled,
- zbiranje podatkov o pregledih oseb pred predvidenim zdravljenjem z inhibitorji TNF alfa in
- v sodelovanju z Nacionalnim referenčnim laboratorijem za tuberkulozo (NRLTB) ugotavlja in nadzoruje primere mikroepidemij.

Register za tuberkulozo v primerih mikroepidemij sodeluje z zdravniki in drugim zdravstvenim osebjem na terenu do razjasnitve vseh pomembnih povezav med bolniki in posledično tudi z osebami z latentno tuberkulozno okužbo.

Register za tuberkulozo vsako leto organizira posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo, namenjen vsemu zdravstvenemu osebju, ki sodeluje pri spremljanju in obravnavi bolnikov s tuberkulozo. Tarčna skupina so zaposleni na pulmoloških oddelkih bolnišnic, v pulmoloških ambulantah in laboratorijih za mikobakterije.

Zaradi vse večjih zahtev po sprotnem pregledovanju podatkov registra smo prešli na nov informacijski sistem - podatkovno bazo, ki zagotavlja večuporabniški dostop do podatkov in je locirana na datotečnem strežniku. Prav tako smo izdelali spletne strani, ki vsebujejo vse ključne podatke o tuberkulozi, obrazce, navodila in poročila za vse osebe, ki prihajajo v stik s tuberkuloznimi bolniki.

VIRI:

1. Internetna stran Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik: <http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/klinicna-dejavnost/tuberkuloza/>
2. Petra Svetina Šorli, Register za TB – Kje smo in kaj delamo?

LATENTNA OKUŽBA Z *M. TUBERCULOSIS* (LTBO) IN PREGLEDI ZDRAVSTVENIH DELAVCEV

Petra Svetina Šorli

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

E-pošta: petra.svetina-sorli@klinika-golnik.si

UVOD

Tuberkuloza (TB) je v Sloveniji redka, vendar se jo prepogosto prezre oziroma se nanjo pomisli pozno in tako se poveča verjetnost prenosa okužbe z bacili *M. tuberculosis* (MT) v zdravstvenih ustanovah in/ali laboratorijih. Zdravstveni in laboratorijski delavci smo tvegana skupina za okužbo z bacili MT in s tem za razvoj bolezni, saj smo pri svojem delu lahko izpostavljeni bacilom MT. Z doslednim in stalnim izvajanjem ukrepov za preprečevanje prenosa okužbe z MT in z rednimi pregledi zdravstvenih in laboratorijskih delavcev glede TB, zmanjšamo pojavnost TB.

LATENTNA OKUŽBA Z *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* (LTBO) je subklinična okužba z *Mycobacterium tuberculosis*. Oseba, ki je okužena, je brez kliničnih, bakterioloških ali radioloških znakov TB. Osebe z LTBO so tiste osebe, ki so se ob stiku s kužnim TB bolnikom okužile, niso pa zbolele in tudi niso kužne.

Oseba, ki je izpostavljena nezaščitenem stiku s kužnim TB bolnikom se lahko v 15 do 30% okuži z bacili *M. tuberculosis* (MT). Nezaščiten stik s kužnim TB bolnikom pomeni stik brez uporabe osebne respiratorja (osebna zaščitna maska) zdravstvenega delavca in brez uporabe kirurške maske pri kužnem TB bolniku. Verjetnost okužbe je odvisna od dejavnikov okolja, virulence in števila bacilov MT v kužnem aerosolu ter od odpornosti izpostavljene osebe. Osebe, ki so se okužile, lahko v 10% razvijejo aktivno bolezen. V prvih dveh letih se bolezen razvije pri 5% okuženih oseb, v manj kot 5% okuženih oseb pa se bolezen razvije kasneje v življenju.

Dejavniki tveganja, ki povečujejo verjetnost za razvoj bolezni pri osebi z LTBO so:

- pridobljena imunska pomanjkljivost (npr.: okužba z virusom HIV)
- malignomi (zlasti rak v področju glave in vratu)
- kronična ledvična bolezen in dializno zdravljenje
- hematološka in revmatološka obolenja
- stanja po transplantaciji organov
- nedavna okužba s *M.tuberculosis* (<2 leti)
- sladkorna bolezen
- silikoza

- znižan BMI (10% ali več pod idealno telesno maso)
- prirojene bolezni z imunsko pomanjkljivostjo
- spremembe na rentgenogramu prsnih organov, ki sugerirajo prebolelo TB (pri osebah, ki so bile neustrezno zdravljenje)
- kronični malabsorpcijski sindrom

Za preprečevanje razvoja TB po okužbi je najpomembnejše odkrivanje oseb z LTBO in zdravljenje LTBO. V preteklosti je bilo oseb z LTBO veliko, danes pa je prekuženost redka in je predvsem v povezavi z nedavnimi okužbami, zato je v državah z nizko incidenco TB, kamor sodi tudi Slovenija, eden od pomembnih ukrepov nadzora nad epidemijo TB, ugotavljanje in zdravljenje LTBO.

TESTIRANJE NA LTBO

Do leta 2001 je bil tuberkulinski kožni test (tuberculin skin test - TST) ali Mantoux-ov test edini test, s katerim je bilo mogoče ugotoviti LTBO. Leta 2001 pa so se na tržišču pojavili novi testi, s katerim merimo sproščanje interferona gama (IFN- γ), t.i. IGRA testi.

Pri nas v Sloveniji uporabljamo QuantiFERON[®]-TB Gold test (QFT-Gold). TST ima občutljivost 65-80% in specifičnost 43%, medtem ko ima QFT-Gold občutljivost 89% in specifičnost 98%. Zaradi tega je QFT-Gold test bolj uporaben za testiranje na LTBO pri nedavnih kontaktih pred morebitno uvedbo preventivnega zdravljenja in za periodično testiranje v sklopu pregledovanja zdravstvenih delavcev. Z uporabo novejših testov za ugotavljanje LTBO, se je delež oseb, ki je potreboval preventivno zdravljenje zmanjšal.

PREGLEDOVANJE ZDRAVSTVENIH DELAVCEV

V zdravstvenih ustanovah obstaja možnost, da bodo zdravstveni in/ali laboratorijski delavci izpostavljeni bacilom MT. Vsaka zdravstvena ustanova je dolžna pripraviti oceno tveganja za prenos okužbe z bacili MT, tako za ambulate kot za bolnišnične oddelke in na osnovi ocene tveganja pripraviti ustrezne pisne protokole za pregledovanje zaposlenih na okužbo z bacili MT in na samo bolezen (*tabela 1*). Prav tako je zdravstvena ustanova dolžna zagotoviti preglede in testiranje bodočim zaposlenim pred začetkom dela ter testiranja zaposlenih ob nezaščitenih stikih s kužnimi TB bolniki in glede na oceno tveganja tudi redna (periodična) testiranja zdravstvenih in laboratorijskih delavcev. Nadzor nad rednim izvajanjem testiranja zaposlenih vrši komisija za preprečevanje bolnišničnih okužb (KOBO) oz. oseba, ki je zadolžena za nadzor nad preprečevanjem okužb v zdravstveni ustanovi. Pregledi in testiranja se naj izvajajo pri specialistih pulmologih ali pri specialistih medicine dela. Rezultati testiranja, morebitni dejavniki tveganja za okužbo z bacili MT in zbolevanje morajo biti zabeleženi v zdravstveni dokumentaciji vsakega zaposlenega v zdravstveni ustanovi. Kadar je ugotovljena LTBO oz. konverzija pri testiranju in

kadar obstaja sum na TB, mora zaposlenega obravnavati specialist pulmolog z dodatnim znanjem iz TB.

Prvo testiranje in nadaljnja periodična testiranja

Prvo testiranje se mora opraviti pred prvim začetkom dela v zdravstveni ustanovi.

Zaposlene, kateri imajo negativni rezultat testiranja, je potrebno redno testirati. Pogostost testiranja je odvisna od stopnje ogroženosti v določeni zdravstveni ustanovi oz. od ogroženosti na določenem oddelku. Stopnja ogroženosti za prenos okužbe z bacili MT je odvisna od verjetnosti izpostavljenosti tuberkuloznim bolnikom (obravnavi TB bolnikov v tej zdravstveni ustanovi).

Izredna testiranja

Ob nezaščitenem stiku zdravstvenega delavca z bolnikom, za katerega se kasneje izkaže, da je imel kužno TB, je potreben pregled od 6 do 8 tednov po nezaščitenem stiku (klinični pregled, rentgenogram prsnih organov) in testiranje (testiranje s QFT - testom). V kolikor ima zdravstveni delavec simptome in znake, ki so skladni s TB, se klinični pregled (vključno z rentgenogramom prsnih organov) opravi takoj, da se izključi TB.

Rezultati testiranja s QFT-Gold testom:

Negativen QFT-Gold test: potrebno je redno (periodično) testiranje (QFT-Gold test) in v primeru simptomov in znakov TB opraviti rentgenogram prsnih organov. V primeru nezaščitenih stikov je potrebno poleg testiranja opraviti rentgensko slikanje prsnih organov in izključiti simptome in znake aktivne bolezni.

Pozitiven QFT-Gold test: pomeni LTBO. V primeru pozitivnega testiranja, morajo zdravstveni delavci ob periodičnih in izrednih pregledih opraviti rentgensko slikanje prsnih organov in potrebno je izključiti simptome in znake aktivne bolezni. Potrebno je kasnejše spremljanje glede pojava simptomov in znakov aktivne tuberkuloze. QFT-Gold testa ne ponavljamo, v kolikor oseba predhodno ni prejela preventivnega zdravljenja. Pri novo zaposlenih z LTBO se praviloma odločimo za preventivno zdravljenje.

Zdravstveni in laboratorijski delavec, ki ima LTBO lahko opravlja delo v službi kot ga je opravljal pred opravljenim testiranjem. Pomembno je, da ga seznanimo, da je v primeru pojava simptomov ali znakov aktivne TB, potreben takojšen pregled pri pulmologu, vključno z rentgenogramom prsnih organov in odvzemom ustreznih kužnin na bacile MT.

Pojav konverzije ob rednem ali izrednem testiranju: v kolikor se pri zdravstvenem delavcu med rednim ali izrednem testiranjem ugotovi ta konverzija (predhodno negativen rezultat postane pozitiven), mora zdravstveni delavec opraviti rentgensko slikanje prsnih organov ter potrebno je

izključiti simptome in znake aktivne bolezni. Zdravstvenem delavcu je potrebno ponuditi preventivno zdravljenje LTBO. Uvedba preventivnega zdravljenja LTBO je odločitev pulmologa (glede na starost, čas zaposlitve in dejavnike tveganja). Preventivno zdravljenje traja 3 mesece z izoniazidom in rifampicinom, v tem času so potrebne redne laboratorijske kontrole krvi in spremljanje pojavljanja stranskih učinkov zdravila. Zdravljenje vodi pulmolog.

ZAKLJUČEK

Podatki Registra za tuberkulozo kažejo na vsakoletni pojav nekaj primerov TB pri zdravstvenih delavcih. Zato je poleg hitrejšega in učinkovitejšega odkrivanja in zdravljenja novih primerov TB ter upoštevanja in izvajanja ukrepov za preprečevanje prenosa okužbe v zdravstvenih ustanovah, pomembno pregledovanje zdravstvenih delavcev na možnost okužbe z bacili MT. Zdravstvene ustanove so dolžne omogočiti periodične in izredne preglede, nadzor nad izvajanjem le-teh pa izvaja KOBO.

tabela 1: Ocena tveganja za okužbo z *M. tuberculosis* in pogostost pregledov

Vrsta ustanove	Klasifikacija tveganja		
	Nizko	Srednje	Potencialno prenašanje**
Bolnišnica < 200 postelj	< 3 bolniki s TB letno	≥3 bolniki letno	Dokumentiran prenos TB, ne glede na okoliščine
Bolnišnica ≥200 postelj	< 6 bolnikov s TB letno	≥6 bolnikov s TB letno	
Ambulanta ali druga ustanova	< 3 bolniki s TB letno	≥3 bolniki letno	
Ambulanta ali oddelek za TB	Enota v kateri: - bodo obravnavane samo osebe z možno LTBO, ne bolniki s TB - uveden sistem za takojšnjo identifikacijo bolnikov s sumom na TB in transport v ustrezno ustanovo - se ne izvaja postopkov za spodbujanje kašlja ali nastanka aerosola	Enota v kateri: - bodo obravnavani bolniki s TB - sicer ne izpolnjujejo kriterijev za nizko tveganje	
Laboratorij	Laboratoriji v katerih ne obdelujejo kužnin, kjer bi lahko bili prisotni bacili TB	Laboratoriji v katerih kjer obdelujejo kužnine kjer so lahko prisotni bacili bacili TB	
Priporočilo za pogostnost pregledov			
Začetni QFT***	Da za vse zdravstvene delavce ob začetku dela	Da za vse zdravstvene delavce ob začetku dela	Da za vse zdravstvene delavce ob začetku dela
QFT ob nezaščitenem stiku	Opravi se pregled kontakta in QFT test zgodaj in če je ta negativen ponovno QFT test 4-6 tednov od zadnje izpostavljenosti		
Serijsko testiranje s QFT	Ne	Na 12 mesecev	Glede na potrebe preiskave za ugotavljanje prenašanja

Literatura:

1. Nacionalni program za tuberkulozo, RS
2. Priporočila za obravnavo bolnikov s TB in bolnikov s sumom na TB, Bolnišnica Golnik – KOPA
3. Žolnir-Dovč M. Vpliv predanalitskih dejavnikov na rezultate preiskav v laboratorijih za mikobakterije. In: Zbornik prispevkov 16. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 2011 mar 24, Ljubljana. Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2011; 17-9.
4. Eržen D. QuantiFERON TB Gold In tube. In: Zbornik prispevkov 1. šole za obravnavo bolnikov s tuberkulozo in pregledovanje kontaktov; 2006 nov 24; Golnik. Golnik: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2006; 21-4.
5. Svetina Šorli P, Eržen D, Košnik M. Preprečevanje prenosa okužbe z MT v zdravstvenih ustanovah in pregledovanje zdravstvenih delavcev. In: Zbornik prispevkov 16. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 2011 mar 24, Ljubljana. Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 2011; 20-28.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using QuantiFERON –TB Gold test for detecting M. tuberculosis infection, United states. MMWR 2005; 6-13.
7. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Best practice for the care of patients with tuberculosis. A Guide for Low-Income Countries, 2007; 34-37.
8. Niemhaus S e tal, Evaluation of the interferon-release assay in healthcare workers: Int Arch Occup Environ Health 2007; Jun 29
9. Joseph HA et al. Factors influencing health care workers adherence to work site tuberculosis screening and treatment policies:An J Infect control,2004;32 (8):456-61