

Dijagnostičko-terapijski aspekti i postulati zdravstvene njege bolesnika s tuberkulozom pluća

Habek, Dario

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:469492>

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

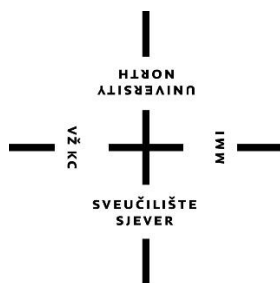
Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-22**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)





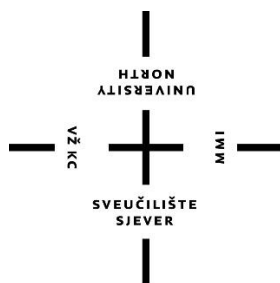
Sveučilište Sjever

Završni rad br. 1743/SS/2023

Dijagnostičko-terapijski aspekti i postulati zdravstvene njege bolesnika s tuberkulozom pluća

Dario Habek, 0336047578

Varaždin, rujan 2023.



Sveučilište Sjever

Odjel za Sestrinstvo

Završni rad br. 1743/SS/2023

Dijagnostičko-terapijski aspekti i postulati zdravstvene njege bolesnika s tuberkulozom pluća

Dario Habek, 0336047578

izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović

Varaždin, rujan 2023.

Prijava završnog rada

Definiranje teme završnog rada i povjerenstva

ODIEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJ	preddiplomski stručni studij Sestrinstva		
PRISTUPNIK	Dario Habek	MATIČNI BROJ	0336047578
DATUM	21.7.2023.	KOLEGIJ	Mikrobiologija s parazitologijom
NASLOV RADA	Dijagnostičko-terapijski aspekti i postulati zdravstvene njege bolesnika s tuberkulozom pluća		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Diagnostic and therapeutic aspects and postulates health care of patients with pulmonary tuberculosis		
MENTOR	izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović	ZVANJE	Izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. dr. sc. Melita Sajko, v.pred., predsjednica Povjerenstva		
	2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor		
	3. Tina Košanski, pred., član		
	4. Valentina Vincek, pred., zamjenski član		
	5. _____		

Zadatak završnog rada

BROJ	1743/SS/2023
OPIS	

Tuberkuloza je još uvijek značajan javnozdravstveni problem, a oboljeli od ove bolesti zahtijevaju kompleksan i multidisciplinarni pristup kako bi se osiguralo uspješno liječenje, prevencija komplikacija te poboljšanje kvalitete života. Cilj ovog završnog rada je pružiti temeljito istraživanje i analizu dijagnostičko-terapijskih aspekata tuberkuloze te definirati ključne postulate zdravstvene njege za bolesnike koji pate od ove ozbiljne zarazne bolesti. Rad će se temeljiti na povijesnom kontekstu tuberkuloze, njezinoj epidemiologiji i patogenezi, kako bi se shvatilo kako ova bakterijska infekcija utječe na ljudski organizam. Posebna pažnja bit će posvećena dijagnostičkim postupcima za rano otkrivanje tuberkuloze i diferencijalnu dijagnozu kako bi se smanjio rizik od kasnog otkrivanja bolesti i širenja zaraze. Nadalje, fokus rada će biti na terapijskim aspektima tuberkuloze, uključujući preporučene lijekove i njihovu doziranje, trajanje terapije i važnost pravilnog uzimanja lijekova kako bi se spriječila pojava rezistencije na lijekove. Analizirat će se različiti tretmani, uključujući primarnu i sekundarnu prevenciju, kao i rehabilitacijske postupke kako bi se postigla potpuna remisija i oporavak pacijenata. Rad će isto tako obuhvatiti postulate zdravstvene njege za bolesnike s tuberkulozom, što uključuje pružanje holističke skrbi i podrške oboljelim osobama tijekom cjelokupnog trajanja liječenja. Naglasit će se i uloga visokoeducirane medicinske sestre u ovoj problematici.

ZADATAK URUČEN	26.07.2023.	POTPIS MENTORA	Tomislav Meštrović
----------------	-------------	----------------	--------------------

Zahvala

Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Tomislavu Meštroviću koji mi je od početka naše suradnje vezane uz izradu završnog rada bio stalno na raspolaganju i davao mi brojne savjete koji su mi pomogli u izradi rada, te što je imao strpljenja i volje odgovoriti na svaki moj upit i nejasnoću u što kraćem roku. Velika mi je čast bila surađivati sa profesorom Meštrovićem.

Zahvaljujem se kolegama iz Službe za plućne bolesti i TBC Klenovnik, odjeli Pulmologija I i Pulmologija II, bez čijeg razumijevanja i prave kolegijalnosti obavljanje studentskih obaveza i polaganje ispita na prvim rokovima nebi bilo izvedivo. Hvala kolegama jer su uvijek bili spremni uskočiti u svaku zamjenu i bili mi podrška tijekom studiranja. Također zahvalan sam svojim nadređenima Ivani Lončar i Vedranu Vuglovečki koji su izrađivali raspored uvažavajući sve moje zamolbe vezane uz slobodne dane, zamjene i godišnji odmor kako bi mogao ispuniti sve studentske obaveze. Hvala liječnicama Martini Mikanović i Sandri Kirin koje su od početka naše suradnje na radnom mjestu prepoznale u meni potencijal za studiranje i davale mi savjete koji su mi pomogli i motivirali me za dalje.

Zahvaljujem se prijateljima Silviji, Ivi, Nikoli, Mateji, Patriciji, Petri, Moniki, Lari, Jasmini, Emilu, Tari, Bibi, Mikiju, Zlati, Ivani B., Karli, Dariji, Lori, Sari, Toniju V., Petru V. i Maji koji su u ove tri godine studiranja uvijek bili uz mene i bili tu kad je bilo najteže. Kada sam počeo studirati gledao sam kao i većina studenata na fakultet strogo profesionalno i da te tri godine čim prije završe, te nisam imao namjeru se na fakultetu zbližavati s nikim, ali život uvijek napravi po svome, a ne kako mi želimo. Tako da hvala prijateljima Benjaminu, Robertu, Pamelu, Viktoriji i Dominiku koji su moje studentske dane učinili lakšim i ljepšim, te hvala i svim ostalim kolegama sa fakulteta na svakoj pomoći i lijepim trenucima na fakultetu i izvan fakulteta. Od svih posebno bi istaknuo Ivu Špac s kojom sam u tri godine studiranja proveo najviše vremena i koja je imala trostruku ulogu u mom životu. Bila je dobra kolegica na poslu, dobra kolegica na fakultetu i vjeran prijatelj.

I za kraj, najveću zahvalu za ono što sam postigao pripisujem svojim roditeljima, bratu, bakama i djedovima i svojoj teti i njezinom suprugu, jer bez njihovih savjeta, podrške i pomoći koju su mi pružali, sve što sam postigao nebi bilo moguće. Ovaj rad najviše posvećujem svojim roditeljima Jasminki i Borisu, jer su uvijek imali razumijevanje za mene i uz dobre savjete, donešenje svih odluka prepustili su meni, kako oko svega u životu, tako i oko fakulteta.

Hvala svima od srca.

Sažetak

Tuberkuloza (TBC) je zarazna bolest koja najčešće zahvaća pluća, a uzrokuje je bakterija po imenu *Mycobacterium tuberculosis*. Sama bolest širi se kapljičnim putem, odnosno kada zaražene osobe kašlju, kišu ili pljuju. Procjenjuje se da je otprilike četvrtina svjetske populacije zaražena bakterijom tuberkuloze. Rano prepoznavanje tuberkuloze i brzo otkrivanje rezistencije na lijekove ključni su za zaustavljanje njezinog globalnog tereta. Kultura, izravna mikroskopija, biomolekularni testovi i sekvenciranje cijelog genoma odobrene su metode dijagnoze; međutim, njihova široka uporaba često je ograničena zbog troškova, lokalnih resursa, vremenskih ograničenja i učinkovitosti operatera. Dijagnoza tuberkuloze postavlja se anamnezom, fizičkim pregledom, radiografijom prsnog koša i laboratorijskim pretragama. Dok konačna dijagnoza tuberkuloze ovisi o pozitivnom rezultatu testa kulture ili amplifikacije nukleinske kiseline za *Mycobacterium tuberculosis*.

Tuberkuloza je izlječiva bolest, a samo liječenje ovisi o obrascu osjetljivosti otkrivenog izolata. Sama bolest liječi se standardiziranim lijekovima koji obično uključuju 4 antibiotika. Cilj kraćih režima liječenja je potaknuti pridržavanje bolesnika i spriječiti recidiv ili razvoj daljnje rezistencije na lijekove. U nekim slučajevima bakterije TBC-a ne reagiraju na standardne lijekove, u tom slučaju liječenje tuberkuloze otporne na lijekove je dugotrajnije i složenije. Probir za infekciju tuberkulozom, posebno u ranjivoj populaciji, pruža priliku za intervenciju prije progresije prema zaraznoj tuberkulozi. U nekim se zemljama cjepivo *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) daje bebama ili maloj djeci kako bi se spriječila tuberkuloza, međutim cjepivo sprječava TBC izvan pluća, ali ne i u plućima. Tuberkuloza i dalje ostaje vodeći uzrok ljudske patnje i smrtnosti unatoč desetljećima dostupnosti učinkovitog liječenja. Visokoeducirane medicinske sestre imaju ključnu ulogu u prevenciji TBC-a, dijagnozi, započinjanju liječenja, praćenju liječenja te evaluaciji i dokumentiranju ishoda liječenja TBC-a.

KLJUČNE RIJEČI: bolesnik, dijagnostika, tuberkuloza, zdravstvena njega

Summary

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that most often affects the lungs, and is caused by a bacterium called *Mycobacterium tuberculosis*. The disease itself spreads through droplets, that is, when infected people cough, rain or spit. It is estimated that approximately a quarter of the world's population is infected with the tuberculosis bacterium. Early recognition of tuberculosis and rapid detection of drug resistance are key to halting its global burden. Culture, direct microscopy, biomolecular assays, and whole-genome sequencing are approved methods of diagnosis; however, their widespread use is often limited by cost, local resources, time constraints, and operator efficiency. The diagnosis of tuberculosis is established by history, physical examination, chest X-ray and laboratory tests. While the final diagnosis of tuberculosis depends on a positive result of a culture test or nucleic acid amplification for *Mycobacterium tuberculosis*.

Tuberculosis is a curable disease, and the treatment itself depends on the sensitivity pattern of the detected isolate. The disease itself is treated with standardized drugs that usually include 4 antibiotics. The goal of shorter treatment regimens is to increase patient adherence and prevent relapse or the development of further drug resistance. In some cases, TB bacteria do not respond to standard drugs, in which case the treatment of drug-resistant tuberculosis is longer and more complex. Screening for tuberculosis infection, particularly in a vulnerable population, provides an opportunity to intervene before progression to infectious tuberculosis. In some countries, the *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) vaccine is given to babies or young children to prevent tuberculosis, but the vaccine isolates TB outside the lungs, but not in the lungs. Tuberculosis remains a leading cause of human suffering and death despite decades of availability of effective treatment. Highly educated nurses play a key role in TB prevention, diagnosis, treatment initiation, treatment monitoring, and evaluation and documentation of TB treatment outcomes.

KEY WORDS: patient, diagnosis, tuberculosis, nursing care

Popis korištenih kratica

MTB	Mycobacterium tuberculosis
TBC	tuberkuloza
LTBI	latentna tuberkulozna infekcija
HIV	human immunodeficiency virus (virus humane imunodeficijencije)
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome (sindrom stečene imunodeficijencije)
MDR-TBC	multirezistentna tuberkuloza
pr.Kr.	prije Krista
DOTS	Directly Observed Treatment, Short-course (liječenje pod izravnim nadzorom)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija
TPT	preventivno liječenje tuberkuloze
EPTB	izvanplućna tuberkuloza
FM	fluorescentna mikroskopija
FDA	fluorescein diacetat
NAAT	testovi amplifikacije nukleinske kiseline
LPA	Line Probe testovi
ICT	imunokromatografski testovi
LAM	lipoarabinomanan
TST	tuberkulinski kožni test
PPD	pročišćeni proteinski derivat
XDR-TB	ekstenzivno otporna (ili rezistentna) tuberkuloza

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Povijest tuberkuloze	4
3. Epidemiologija tuberkuloze.....	6
4. Patologija.....	8
5. Klinička slika tuberkuloze	12
6. Dijagnostika.....	14
6.1. Anamneza i fizikalni pregled	14
6.2. Laboratorijska dijagnostika	14
6.3. Mikrobiološka dijagnostika.....	15
6.4. Specifični testovi	16
6.5. Imunološka dijagnostika	16
7. Terapijski aspekti.....	19
7.1. Standardni režimi liječenja.....	19
7.2. Rezistencija na antibiotike	21
7.3. Pojava novih lijekova.....	22
8. Postulati zdravstvene njege bolesnika	25
8.1. Sestrinsko zbrinjavanje bolesnika	25
8.2. Intervencije medicinske sestre prilikom dijagnostičkih pretraga	27
8.3. Plan zdravstvene njege	28
9. Zaključak	31
10. Literatura	32

1. Uvod

Tuberkuloza (TBC) je bolest poznata ljudima od davnina [1]. Tuberkuloza (TBC) je teška zarazna bolest koju uzrokuju različiti sojevi mikobakterija, a najčešće *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Među ljudima prenosi se respiratornim putem i najčešće zahvaća pluća, ali može oštetiti i bilo koje drugo tkivo. Organski sustav koji je najčešće zahvaćen uključuje dišni sustav, gastrointestinalni (GI) sustav, limforetikularni sustav, kožu, središnji živčani sustav, mišićno-koštani sustav, reproduktivni sustav i jetru [2]. Samo oko 10% osoba zaraženih *Mycobacterium tuberculosis* napreduje u aktivnu tuberkulozu tijekom života; ostatak zaraženih osoba uspješno obuzda svoju infekciju [2]. Jedan od izazova tuberkuloze je taj što patogen postoji u mnogim zaraženim pojedincima u latentnom stanju dugi niz godina i može se reaktivirati i izazvati bolest. Rizik od napredovanja u tuberkulozu nakon infekcije najveći je ubrzo nakon početne infekcije i dramatično se povećava za osobe koje su istovremeno zaražene HIV-om/AIDS-om ili drugim stanjima kompromitirajućeg imuniteta [2]. Tuberkuloza zahvaća pluća (plućna tuberkuloza), ali se može manifestirati i izvan pluća (izvanplućna tuberkuloza). Zaraza se prenosi udisanjem kapljica u zraku koje proizvode nositelji zarazne tuberkuloze, na primjer prilikom kašljanja ili kihanja. Nositelji latentne tuberkulozne infekcije (LTBI) su asimptomatski i nezarazni bolesnici.

Klasične kliničke značajke povezane s aktivnom plućnom tuberkulozom uključuju kašalj, gubitak težine ili anoreksiju, vrućicu, noćno znojenje, hemoptizu, bol u prsima i umor. Osim toga, bolesnici kojima je dijagnosticirana tuberkuloza imaju abnormalne zvukove disanja, osobito u gornjim režnjevima ili zahvaćenim područjima [3]. Mogu se primijetiti hropci ili znakovi bronhalnog disanja, što ukazuje na konsolidaciju pluća [3]. Kada se ova latentna infekcija razvije u aktivnu bolest, poznata je kao reaktivacijska TBC, koja je često otporna na lijekove. Multirezistentna tuberkuloza (MDR-TBC) također je u porastu, posebno u velikim gradovima, kod bolesnika koji su prethodno bili liječeni antituberkuloznim lijekovima ili kod bolesnika koji nisu slijedili ili dovršili režim liječenja [4]. Može napredovati od dijagnoze do smrti za samo 4-6 tjedana. MDR tuberkuloza može biti primarna i sekundarna. Primarna tuberkuloza uzrokovana je prijenosom organizma otpornog na lijekove s osobe na osobu, dok je sekundarna obično rezultat nepridržavanja terapije ili neodgovarajućeg liječenja [4].

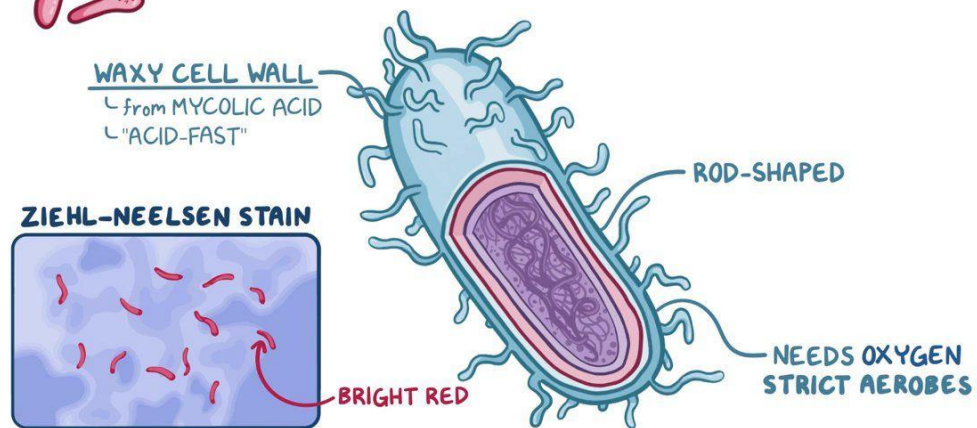
Dokazi tuberkuloze zabilježeni su u ljudskim ostacima starim tisućama [3]. Za ljudski patogen bez poznatog okolišnog rezervoara, *Mycobacterium tuberculosis* je usavršio umijeće preživljavanja i opstao je u ljudskim zajednicama od antike do modernog doba. U posljednjih nekoliko desetljeća, postojali su zajednički globalni naponi da se iskorjени tuberkuloza. Ti su naponi donijeli neke pozitivne

rezultate, osobito od 2000. godine kada je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, 2017.) procijenila da je globalna stopa incidencije tuberkuloze pala za 1,5% svake godine [4]. Nadalje, smrtnost od tuberkuloze značajno je i postojano opala. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, 2016.) izvještava o padu globalne smrtnosti od tuberkuloze od 22% od 2000. do 2015. godine [4]. Unatoč poboljšanjima u kontroli tuberkuloze i smanjenju broja novih slučajeva i smrtnosti, tuberkuloza još uvijek predstavlja veliki teret morbiditeta i mortaliteta u cijelom svijetu. Tuberkuloza je i dalje značajan uzrok i bolesti i smrti u razvijenim zemljama, posebno među osobama sa oslabljenim imunološkim sustavom[3]. Osobe s HIV-om posebno su osjetljive na smrt od tuberkuloze. Tuberkuloza je bila odgovorna za 35% globalne smrtnosti kod osoba s HIV-om/AIDS-om u 2015. (W.H.O, 2017.). Djeca su također ranjiva, a tuberkuloza je bila odgovorna za milijun oboljenja djece u 2015. prema WHO-u.

U zbrinjavanju bolesnika s tuberkulozom pluća vrlo je važna i uloga medicinske sestre. Medicinske sestre igraju ključnu ulogu u liječenju, njezi i podršci bolesnika s TBC-om tijekom njihova liječenja. Medicinske sestre igraju važnu ulogu u ishodu zdravstvene skrbi za promicanje zdravlja i ublažavanje patnje za sve uključene osobe i zahtijevaju sposobnost pružanja najbolje moguće skrbi svim bolesnicima. Ciljevi plana zdravstvene njege i zbrinjavanje bolesnika s tuberkulozom uključuju promicanje pridržavanja propisanog režima uzimanja lijekova kako bi se osiguralo učinkovito liječenje i spriječilo širenje infekcije, pružanje edukacije o mjerama kontrole infekcije i emocionalna podrška bolesniku te rješavanje bilo kakvih komplikacija tijekom samog liječenja. Cilj ovog završnog rada je opisati dijagnostičko-terapijske postulate kod bolesnika s tuberkulozom pluća i prikazati ulogu medicinske sestre tijekom postupka zdravstvene njege.



MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (TB)



Slika 1.1. *M. tuberculosis*

Izvor: https://www.osmosis.org/learn/Mycobacterium_tuberculosis

2. Povijest tuberkuloze

Postoji nekoliko dokumentiranih izvora opisa TBC-a u djelima iz antičkog razdoblja, srednjeg vijeka i renesanse. Tuberkuloza je jedna od najstarijih poznatih ljudskih bolesti, a uzrokuje ju bakterija *Mycobacterium tuberculosis*. Dokazi o koštanoj tuberkulozi datiraju iz 8000. godine prije Krista, gdje je dokaz također pronađen u fragmentima leđne moždine egipatskih mumija (oko 2400. pr. Kr.) [5]. Oko 460. godine prije Krista, Hipokrat je prepoznao tuberkulozu kao čestu smrtonosnu bolest, upozoravajući liječnike da ne liječe građane koji boluju od kasne faze tuberkuloze, jer bi njihova neizbježna smrt mogla uništiti njihovu reputaciju [5]. Hipokrat (460.-375. pr. Kr.) vjerovao je da je tuberkuloza nasljedna i skovao je izraz ftitis za to stanje [5]. Aretej iz Kapadokije dao je vrlo točnu sliku simptoma plućne tuberkuloze u svojoj knjizi "PRVA KNJIGA KRONIČNIH BOLESTI" 200. g. pr. Kr. [5].

Tijekom stoljeća tuberkuloza je imala mnoga imena, uključujući psithisis pulmonaris, bijela kuga i konzumacija [5]. Naziv konzumacija proizašao je iz činjenice jer se liječnicima činilo da je infekcija "pojela" bolesnika. Nizozemski znanstvenik Sylvius de la Boe dao je prve patološke i anatomske opise bolesti 1679. identificirajući tuberkuloze kao dosljednu i karakterističnu patološku manifestaciju u plućima bolesnika s TBC-om [5]. Njegovi izvještaji kasnije su objavljeni u Opera Medici, opisujući kako je bolest obično zahvaćala pluća, ali je kasnije napredovala do kavitarnih lezija i apscesa [5]. Spinalnu tuberkulozu, nazvanu "Pott-ova bolest", prvi je opisao 1779. godine britanski kirurg Percivall Pott [6]. On je u svojem opisu naveo kako tuberkuloza može zahvatiti bilo koji organ, iako su pluća najčešće zahvaćena, a bolesnici često imaju simptome poput kašlja, bolova u prsima, umora i nenamjernog gubitka težine.

Benjamin Marten prvi je prepoznao tuberkulozu kao prenosivu bolest [5]. Također je izvijestio da je za dobivanje bolesti bio potreban bliski kontakt s osobom koja je bila zaražena tuberkulozom tijekom duljeg razdoblja [5]. Godine 1865. francuski vojni liječnik Jean-Antoine Villemin pokazao je da se TBC može prenijeti s ljudi na stoku [5]. Također je doveo u pitanje uvriježeno mišljenje da je bolest nastala spontano i umjesto toga je vjerovao da je bolest nastala od specifičnog mikroorganizma [5]. Godine 1882. Robert Koch razvio je posebnu tehniku bojenja za vizualizaciju Mtb i opisao prijenos tuberkuloze putem kapljica koje se oslobađaju kihanjem ili kašljanjem [7]. Godine 1901. Koch se obratio Britanskom kongresu rekavši: "Nema bolesti koja nanosi tako duboke rane čovječanstvu kao ova" [7]. Koch je bio jedan od najutjecajnije osobe u borbi protiv tuberkuloze, koji je kasnije za svoja otkrića dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu 1905 [7].

Godine 1906. francuski liječnik Leon Charles Albert Calmette i imunolog Camille Guerin razvili su cjepivo protiv tuberkuloze *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) [5]. Imunizacija je prvi put provedena u Parizu 1921. godine kod djece [5]. Nakon toga je provedena masovna imunizacija počevši od vojnih novaka i institucionaliziranih osoba; a zatim se proširila na cijelu populaciju koja je imala rizik od razvoja tuberkuloze. Kasniji podaci sugeriraju da ovo cjepivo može biti od pomoći u prevenciji ozbiljnih oblika TBC-a u dječjoj dobi, ali nema isti učinak kod odraslih [5]. Stoga primarni tretman ostaje prevencija prijenosa i liječenje aktivnih slučajeva antituberkuloznim lijekovima. Godine 1943. Selman Waksman je upornim radom razvio antibiotik streptomycin. Ovo je bio prvi antibiotik za koji se pokazalo da je učinkovit protiv tuberkuloze [5]. Nemogućnost njegove primjene oralnim putem i njegov profil toksičnosti učinili su ga nezgodnim za dulje trajanje liječenja. Također je uočeno da se tuberkuloza ne može liječiti samo jednim antibiotikom zbog razvoja rezistencije. Zatim, 1950-ih, razvijeni su drugi učinkoviti antibiotici poput pirazinamida, etambutola, cikloserina i etambutola [5]. Kombinirana terapija korištenjem ovih antibiotika obećavala je s povećanim stopama izlječenja i smanjenom smrtnošću. Tijekom sljedećih nekoliko godina razvijeno je više lijekova, kao što su etambutol i rifampicin [5].

Godine 1993. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) klasificirala je tuberkulozu kao svjetsku epidemiju s približno jednom trećinom svjetske populacije zaraženom [8]. Dok je 13 od 15 zemalja s najvišim stopama incidencije tuberkuloze u Africi, više od polovice novih slučajeva sada dolazi iz pet azijskih zemalja, uključujući Bangladeš, Indiju, Indoneziju, Pakistan i Filipine [8]. Tijekom proteklog desetljeća mnoge su zemlje počele provoditi program kratkotrajnog liječenja pod izravnim nadzorom (DOTS), koji je trenutno najisplativiji način za zaustavljanje širenja tuberkuloze [8]. DOTS je šestomjesečni režim u kojem se bolesnici pomno promatraju kako bi se osiguralo da uzimaju ispravni lijek, a osmišljen je za smanjenje prevalencije višestruko rezistentnih sojeva *Mtb* [8].

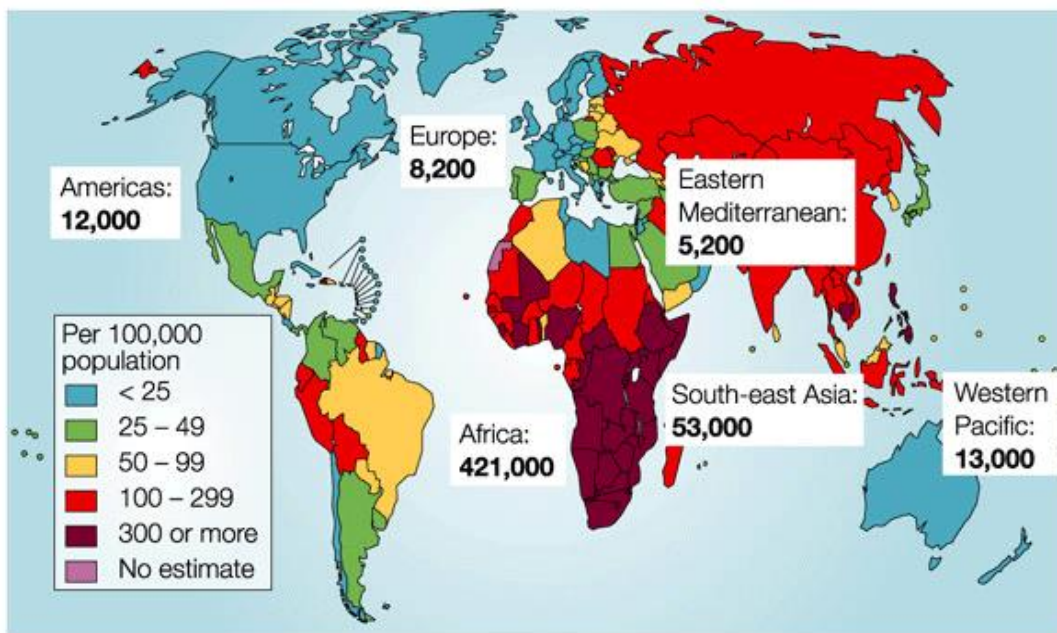
3. Epidemiologija tuberkuloze

Iako je tuberkuloza (TBC) izlječiva i spriječiva bolest, u 2019., tuberkuloza je ostala vodeći uzrok smrti od jednog uzročnika infekcije u svijetu i vodeći uzrok smrti među osobama koje žive s HIV infekcijom [9]. Strategija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) o borbi protiv tuberkuloze postavila je ambiciozne ciljeve za 2020. godinu, uključujući smanjenje od 20% u incidenciji tuberkuloze i 35% smanjenje broja smrtnih slučajeva od tuberkuloze u usporedbi s 2015., kao i nula kućanstava zaraženih tuberkulozom koja se suočavaju s katastrofalnim troškovima (definirano kao troškovi koji prelaze 20% godišnjeg prihoda kućanstva) [9]. Globalno, 2019. godine tuberkuloza se razvila kod procijenjenih 10 milijuna osoba, što predstavlja pad od 2,3% u odnosu na 2018. i 9% od 2015. Procjenjuje se da je došlo do 1,4 milijuna smrtnih slučajeva povezanih s tuberkulozom, što je pad od 7% u odnosu na 2018. i 14% od 2015 [9]. Iako je postignut napredak, svijet nije na pravom putu da postigne ciljeve incidencije i smrtnosti iz Strategije za kraj TBC do 2020.

Tijekom 2019., multirezistentna (MDR) TBC bolest (TB koja je otporna barem na izoniazid i rifampicin, dva najjača lijeka protiv TBC) (5) ili rifampicin rezistentna TB bolest (RR-TB) razvila se procijenjeno kod 465.000 osoba [10]. Ti su bolesnici činili 4,7% svih osoba s TBC-om, 3,3% osoba s novom dijagnozom TBC-a i 18% osoba koje su prethodno bile liječene od TBC-a [10]. Najviše oboljelih od tuberkuloze u 2019. živjelo je u regijama SZO-a jugoistočne Azije (44%), Afrike (25%) i zapadnog Pacifika (18%), s manjim postocima u istočnom Mediteranu (8,2%) , Americi (2,9%) i Europi (2,5%) [10]. Osam zemalja činilo je dvije trećine ukupnih slučajeva tuberkuloze u svijetu: Indija (26%), Indonezija (8,5%), Kina (8,4%), Filipini (6,0%), Pakistan (5,7%), Nigerija (4,4%), Bangladeš (3,6%) i Južna Afrika (3,6%) [10]. Europska i afrička regija Svjetske zdravstvene organizacije doživjele su najveći pad incidencije (19% odnosno 16%) i mortaliteta (31% odnosno 19%) od 2015. godine [10].

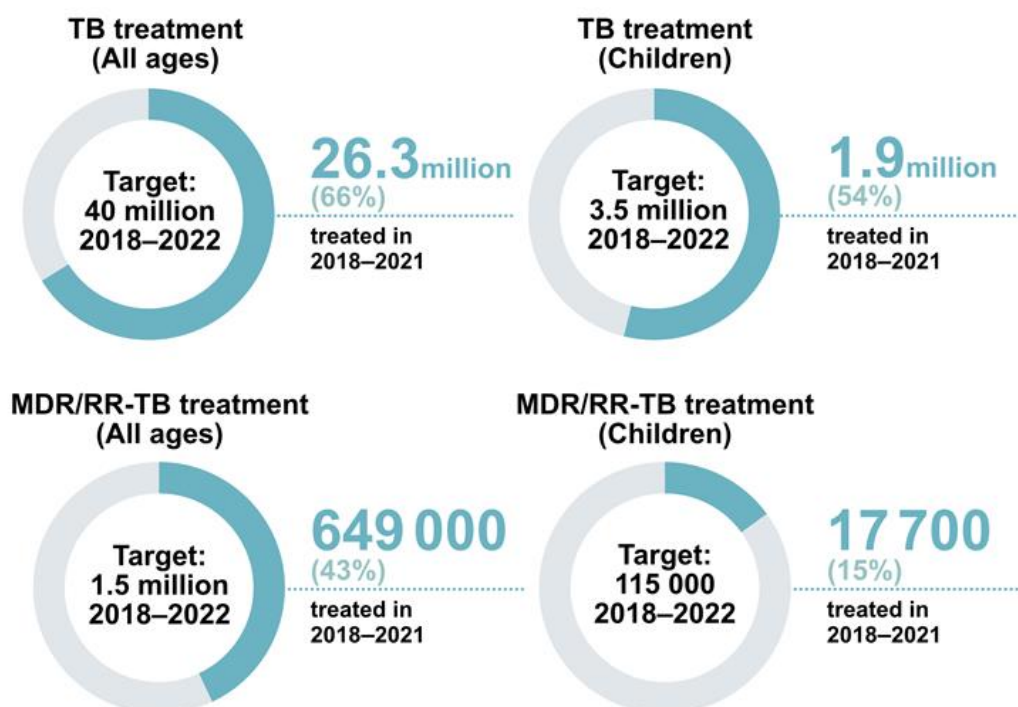
Ako se pretpostavi da su osobe koje su dobile dijagnozu tuberkuloze koja je prijavljena nacionalnim tijelima liječene od tuberkuloze, tada je u 2019. ukupno 7,1 milijun osoba liječeno od tuberkuloze, što je blagi porast u odnosu na 7,0 milijuna u 2018 [10]. Uz procijenjenih 10 milijuna incidenata, to ostavlja prazninu od 2,9 milijuna osoba s incidentnom tuberkulozom koji ili nisu primili dijagnozu ili su je primili, ali nisu prijavljeni nacionalnim tijelima [9]. Među procijenjenih 815 000 osoba zaraženih HIV-om sa slučajevima incidentne tuberkuloze, prijavljeno je da je 456 426 (56%) osoba dobilo dijagnozu i liječeno [10]. Ukupno 4,1 milijun osoba primilo je preventivno liječenje (TPT) u 2019., što je povećanje od 86% u odnosu na 2,2 milijuna u 2018. i povećanje od 300% u

odnosu na 1,0 milijun u 2015 [9]. Većina osoba koje su primile TPT bile su osobe koje žive s HIV infekcijom (3,5 milijuna u 2019. i 1,8 milijuna u 2018.) [9]. Među procijenjenih 1,3 milijuna djece u dobi <5 godina koja su bila u kućnom kontaktu s oboljelima od tuberkuloze, 433 156 (33%) primilo je preventivno liječenje (TPT) u 2019., u usporedbi s 349 796 (27%) u 2018. (porast od 18% u broju liječene djece) [9]. Ukupan broj starijih kontakata u kućanstvu nije poznat. Među 17 zemalja koje su od 2015. dovršile nacionalna istraživanja troškova pacijenata s tuberkulozom, prosječno 49% kućanstava zahvaćenih tuberkulozom suočilo se s katastrofalnim troškovima (procjene na razini zemlje = 19%–83%) [10]. Ta se brojka povećala na 80% u kućanstvima zahvaćenim tuberkulozom otpornom na lijekove (procjene na razini zemlje = 67%–100%) [10]. Istraživanje iz Europe u kojem su sudjelovala 43 centra za liječenje iz 43 zemlje pokazuje kako je liječenje bolesnika s tuberkulozom izrazito otpornom na lijekove s režimom koji uključuje karbapenem bilo je dostupno samo u 17 (40%) od 43 zemlje [11]. Srednji trošak režima za tuberkulozu osjetljivu na lijekove, tuberkulozu otpornu na više lijekova/rezistentnu na rifampicin (kraći režim, uključujući bedakilin tijekom 6 mjeseci) i tuberkulozu koja je izrazito otporna na lijekove (uključujući bedakilin, delamanid i karbapenem) bio je 44 € (minimalno-maksimalno, 15-152 €), 764 € (minimalno-maksimalno, 542-15152 €) i 8709 € (minimalno-maksimalno, 7965-11759 €) u zemljama srednjeg dohotka (n = 12) i 280 € (minimalno-maksimalno, 78-1084 €), 29765 € (minimalno-maksimalno, 11116-40584 €), odnosno 217591 € (minimalno-maksimalno, 82827-320146 €) u zemljama s visokim dohotkom (n = 29) [11]. Iz navedenog možemo vidjeti kako liječenje tuberkuloze iziskuje velike novčane izdatke.



Slika 3.1. Epidemiologija tuberkuloze u svijetu

Izvor: <https://www.nature.com/articles/nrmicro105>



Slika 3.2. Epidemiologija liječenja tuberkuloze u svijetu

Izvor: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme>

4. Patologija

Udisanje aerosoliziranih kapljica zaražene osobe glavni je mehanizam putem kojeg se tuberkuloza širi. Iako tuberkuloza najčešće uzrokuje infekciju pluća, ona je multisistemska bolest i može se manifestirati kao varijabilni patološki nalaz. Naknadno taloženje organizma u plućima može dovesti do nekoliko mogućih ishoda, uključujući [12]:

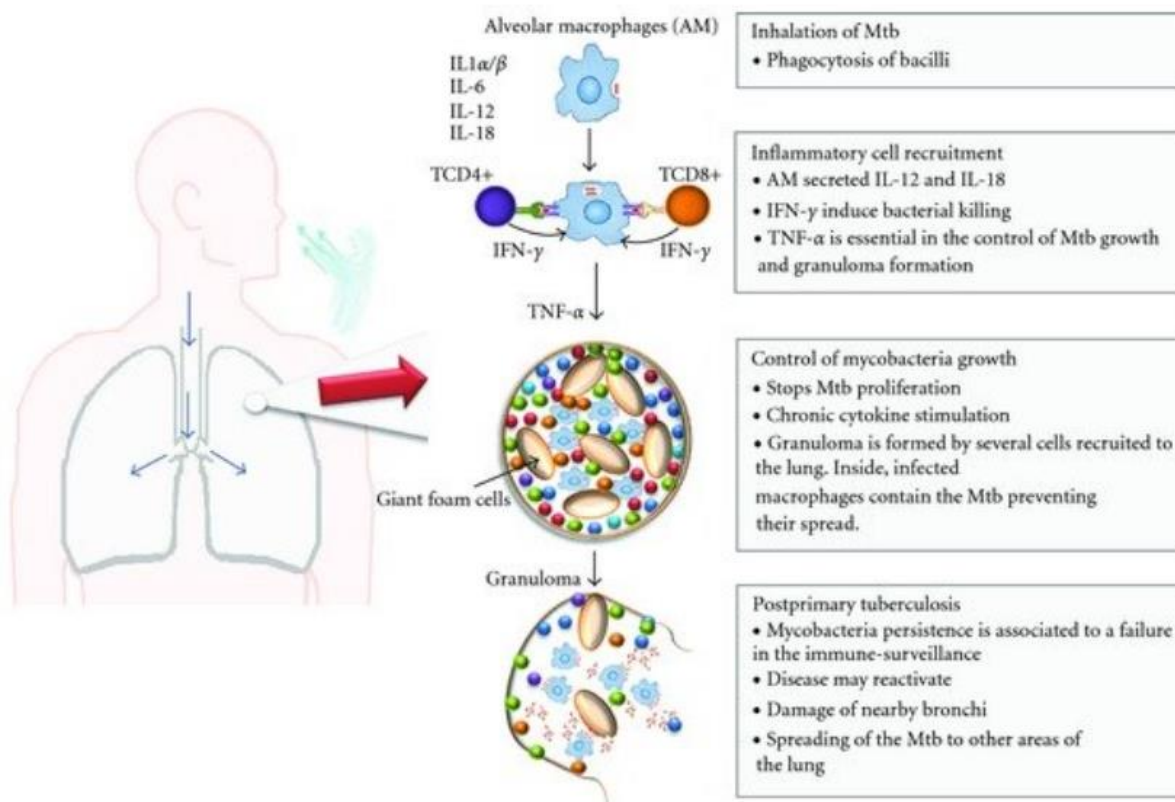
- primarnu bolest: trenutni početak aktivne bolesti kod pojedinca
- latentnu infekciju
- reaktivacijsku bolest: pojava aktivne bolesti mnogo godina nakon razdoblja latentne infekcije

Sposobnost tijela da učinkovito ograniči ili eliminira infektivni inokulum ovisi o imunološkom statusu pojedinca, genetici i je li izloženost organizmu primarna ili sekundarna. *M. tuberculosis* također posjeduje nekoliko faktora virulencije koji alveolarnim makrofagima otežavaju njegovu eliminaciju [12]. Ti čimbenici uključuju visok sadržaj mikolne kiseline koji se nalazi u vanjskoj kapsuli bakterije, što otežava fagocitozu za alveolarne makrofage. Drugi sastojci stanične stijenke bakterije, poput faktora vrpce, mogu izravno oštetiti alveolarne makrofage [12]. Većina izloženih pojedinaca riješi infekciju uz pomoć urođenog imuniteta. Zarazi se oko 30-40% izloženih osoba. Adaptivni (T-stanični) imunitet sadrži infekciju u 95% zaraženih osoba kao latentnu tuberkulozu [12]. Oko 5% pacijenata razvije primarnu aktivnu tuberkulozu kao sekundarnu neadekvatnu T-staničnu imunost [12]. Otprilike 5-10% bolesnika s latentnim infekcijama napreduje do aktivne bolesti tijekom života, najčešće u prve dvije godine [12]. Ako se ne liječi, polovica onih s aktivnom bolešću umiru.

Bacili tuberkuloze izazivaju infekciju pluća nakon što se transportiraju u kapljicama dovoljno malim da dosegnu alveolarni prostor (oko 5 do 10 mikrona) [13]. Ako se infekcija ne eliminira urođenim obrambenim sustavom domaćina, bacili tada mogu proliferirati unutar alveolarnih makrofaga, koji zatim mogu migrirati dalje od pluća i ući u druga tkiva [13]. Makrofagi u plućima proizvode kemokine i citokine koji privlače druge fagocitne stanice, uključujući neutrofile, monocite i druge alveolarne makrofage, koji proizvode nodularnu granulomatoznu strukturu poznatu kao tuberkuloza [13]. Ako se kontinuirana bakterijska replikacija ne inhibira, rastući tuberkuloz i bacili mogu ući u lokalne drenažne limfne čvorove. To uzrokuje limfadenopatiju, što je karakteristična manifestacija primarne tuberkuloze [13]. Ghonov kompleks može se razviti ako se lezija nastala proširenjem tuberkuloze proširi na plućni parenhim i limfni čvor [13]. Bakteriemijska se također može vidjeti u početnoj infekciji. Bacili tuberkuloze proliferiraju sve dok se ne razvije učinkovit imunološki

odgovor posredovan stanicama. To obično traje oko 2 do 10 tjedana nakon početne infekcije u više od 90% zaraženih osoba [13]. U plućima, neuspjeh u uspostavljanju učinkovitog stanično posredovanog imunološkog odgovora i popravka tkiva može dovesti do velikih oštećenja. Nekontrolirani rast bakterija može dovesti do hematogenog širenja bacila i na kraju do diseminirane tuberkuloze [12]. "Vojna tuberkuloza" je izraz za diseminiranu bolest s lezijama koje podsjećaju na sjemenke prosa [13]. Bacili se također mogu mehanički širiti putem erozije kazeoznih lezija u dišne putove, te u to vrijeme domaćin postaje zarazan za druge osobe. U nedostatku liječenja, stopa smrtnosti je oko 80% [13]. Preostali bolesnici mogu razviti kroničnu bolest ili ozdraviti. Kroničnu tuberkulozu karakteriziraju rekurentne epizode zacjeljivanja fibroznim promjenama koje okružuju lezije i razgradnjom tkiva [12].

Primarna tuberkulozna infekcija obično se nalazi u srednjem dijelu pluća i naziva se Ghonovo žarište [13]. Ghonovo žarište obično ulazi u stanje latencije kod većine pojedinaca kao latentna tuberkuloza [13]. U slučaju imunosupresije u domaćinu, latentna tuberkuloza se reaktivira u aktivnu tuberkulozu. Većina pojedinaca koji razviju tuberkulozu razviju to nakon produljenog razdoblja latencije, često mnogo godina nakon početne primarne infekcije. To stanje je poznato kao reaktivacijska bolest ili sekundarna tuberkuloza. Pojedinci s latentnom infekcijom, ali bez temeljnih zdravstvenih problema, imaju 5% do 10% rizika od razvoja sekundarne tuberkuloze tijekom života [12]. Lokalizacija lezija sekundarne tuberkuloze obično je na vrhovima pluća, te je za razliku od primarne bolesti, obično lokalizirana. Mali broj ljudi također može razviti sekundarnu tuberkulozu nakon ponovne infekcije bakterijom *M. Tuberculosis* [13]. Sekundarna tuberkuloza može se razlikovati od primarne progresivne tuberkuloze prema prisutnosti kavitacije i mjestu lezije.



Slika 4.1. Patologija nastanka same bolesti

Izvor: <https://www.researchgate.net/figure/Pathogenesis-of-tuberculosis>

5. Klinička slika tuberkuloze

Tuberkuloza se kod odraslih može manifestirati na različite načine. Pluća su dominantno mjesto tuberkuloze jer infekcija *Mycobacterium tuberculosis* nastaje gotovo isključivo udisanjem kapljica koje sadrže bacile [14]. To može rezultirati simptomatskom, primarnom plućnom TBC bolešću (obično kod djece) i kod odraslih, nakon različitog vremena to stanje može prijeći u klinički asimptomatsko stanje latentne TBC infekcije (LTBI), poznato kao postprimarna plućna TBC [14]. Kod svih bolesnika treba dokumentirati mjesto bolesti. S obzirom na to da može biti uključeno više mjesta, preporuča se da se zabilježe najmanje dva, glavno i manje mjesto, kada je primjenjivo. Važno je napomenuti da se tuberkuloza može dijagnosticirati nizom različitih kliničkih putova i postavki. U zemlji s niskom incidencijom kao što je Njemačka, među više od 25 000 slučajeva tuberkuloze proučavanih između 1996. i 2000., gotovo 80% je dijagnosticirano pasivnim pronalaženjem slučajeva (62% imalo je simptome koji su upućivali na tuberkulozu, 16% je dijagnosticirano tijekom istraživanja zbog drugih medicinskih uzroka, 1% na obdukciji) i 19% aktivnim nalazom u visokorizičnim skupinama, osobito u bliskim kontaktima zaraznih bolesnika [14].

Plućna TBC se definira kao tuberkuloza samo plućnog parenhima i traheobronhalnog stabla [15]. Primarnu plućnu TBC treba razlikovati od postprimarne plućne TBC, koja je najčešća manifestacija TBC-a u odraslih osoba. Klasične kliničke značajke plućne tuberkuloze uključuju kronični kašalj, stvaranje sputuma, gubitak apetita, gubitak težine, vrućicu, noćno znojenje i hemoptizu [14]. Primarna plućna bolest obično se javlja u djetinjstvu, ali tamo gdje je TBC manje endemična bolest, prilično često se javlja i kod odraslih. Karakterizira ju lokalna granulomatozna upala, obično na periferiji pluća (Ghonovo žarište), a može biti popraćeno ipsilateralnim zahvaćanjem limfnih čvorova, nazvanim Ghonov kompleks [15]. Infekcija je obično asimptomatska, ali se može manifestirati kao akutna infekcija donjeg dišnog sustava [14]. Najčešći simptomi aktivne bolesti su vrućica, anoreksija ili smanjeni apetit, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, anemija i uporan kašalj (tj. koji traje >14 dana) koji obično uzrokuje gnojni i/ili krvavi ispljuvak [14]. Povremeno se bolesnici žale na lokaliziranu torakalnu bol koja se može pripisati popratnoj upali pleure. U opsežnoj i dugotrajnoj plućnoj bolesti, bolesnici mogu prijaviti nedostatak daha. Hemoptiza je obično posljedica kavitirajuće plućne bolesti koja uzrokuje eroziju plućnih krvnih žila [15].

Izvanplućna tuberkuloza (EPTB) pojavljuje se u 10% – 42% odraslih bolesnika s TBC-om, ovisno o rasi ili etničkom podrijetlu, dobi, prisutnosti ili odsutnosti osnovne bolesti, genotipu soja *Mtb* i imunološkom statusu [15]. Izvanplućna tuberkuloza se definira kao TBC koja zahvaća bilo koje

mjesto osim pluća. Može zahvatiti bilo koji organ u tijelu i ima brojne kliničke manifestacije, pa stoga zahtijeva visok indeks kliničke sumnje [15]. Osim sistemskih značajki, pacijenti s EPTB mogu se žaliti na simptome povezane sa zahvaćenim mjestom/organom.

6. Dijagnostika

Aktivna tuberkuloza se dijagnosticira izolacijom bacila kompleksa *Mycobacterium tuberculosis* iz tjelesnih izlučevina. Svaki bolesnik za kojeg se sumnja da ima aktivnu tuberkulozu predstavlja rizik za javno zdravlje za prijenos i treba ga izolirati uz mjere opreza [16]. Kod plućne tuberkuloze početno testiranje uključuje rendgensko snimanje prsnog koša i procjenu sputuma. Procjena sputuma uključuje bris bacila otpornih na kiselinu (AFB bris), mikobakterijsku kulturu i testiranje amplifikacije nukleinske kiseline (NAAT) [16]. Nemogućnost proizvodnje sputuma ponekad može biti problem; u ovom slučaju, nebulizirana hipertonična fiziološka otopina može se koristiti za indukciju ispljuvka [16].

6.1. Anamneza i fizikalni pregled

Kod anamneze bolesnika potrebno se usredotočiti na čimbenike rizika za tuberkulozu, uključujući prethodnu povijest bolesti i simptome (kao što je kašalj koji traje >3 tjedna, dispneja, gubitak tjelesne težine, vrućica ili hemoptiza), prethodno liječenje koje ukazuje na liječenje tuberkuloze i prethodna dijagnostička testiranja. Povijest bolesti također treba uključivati upite o kontaktu u obitelji ili kućanstvu s osobom koja ima ili je imala tuberkulozu. Potrebno je provjeriti i prethodno cijepljenje protiv bacila *Calmette-Guérin* (BCG). Odgovarajući elementi fizičkog pregleda za tuberkulozu uključuju opće karakteristike kao što su visina, težina, temperaturu, otkucaje srca, brzinu disanja i krvni tlak, temeljit plućni pregled, palpaciju limfnih čvorova, pregled ožiljaka od škrofuloze i/ili prethodne operacije prsnog koša. Iako kliničkim pregledom nema nalaza koji bi potvrdili TBC, neki klinički znakovi su vrlo sugestivni. Osim toga, različiti nespecifični znakovi trebali bi pobuditi kliničku sumnju i potaknuti procjenu tuberkuloze. Auskultacija i perkusija obično su normalni, ali mogu otkriti plućnu bolest (npr. pucketanje, bronhijalno disanje, fiksno područje zviždanja zbog suženja dišnih putova zbog povećanih limfnih čvorova) ili pleuralni izljev (tupost, smanjeni zvukovi disanja) [16].

6.2. Laboratorijska dijagnostika

Uloga laboratorija uvijek je bila važna u dijagnostici i liječenju tuberkuloze. Postoje mnogi laboratorijski postupci koji se bave dijagnozom tuberkuloze uključujući: izolaciju mikrobnog agensa, identifikaciju uzročnika i određivanje osjetljivosti izolata na lijekove [17]. Mikroskopiranje razmaza sputuma i dalje je jedna od osnovnih metoda za identifikaciju *Mtb* u zemljama u razvoju. Najredovitija praksa je bojenje otporno na kiseline otopinom karbol fušina [17]. Stanična stijenka *Mtb* bogata lipidima otporna je na obezbojenje reagensima koji sadrže kiselinu, što znači da se organizmi otporni

na kiselinu mogu vizualizirati mikroskopskim pregledom razmaza pripremljenih iz sputuma [17]. Glavno ograničenje mikroskopije razmaza je nedostatak osjetljivosti, koja uvelike varira (20 do 80%) u različitim studijama i posebno je loša kod paucibacilarne TBC, uključujući dječju TBC, izvanplućnu TBC ili HIV koinficiranu TBC [17]. Specifičnost će vjerojatno značajno varirati ovisno o lokalnoj prevalenciji infekcija netuberkuloznim mikobakterijama (NTM). U regijama s niskom incidencijom NTM-a, specifičnost mikroskopije razmaza može doseći i do 98% [17].

Fluorescentna mikroskopija (FM) može uštedjeti radnu snagu i poboljšati radnu učinkovitost, kao i povećati osjetljivost mikroskopije razmaza [18]. Mogućnost lažno pozitivnih rezultata potencijalni je nedostatak fluorescentne mikroskopije zbog nespecifične inkorporacije fluorokromne boje [18]. Za razliku od konvencionalne mikroskopije koja koristi konvencionalno umjetno svjetlo, fluorescentna mikroskopija koristi intenzivan izvor svjetlosti, kao što je halogena ili visokotlačna žarulja sa živinom parom, koja je skupa i ranjiva [18]. Međutim, u usporedbi s intenzivnim izvorima svjetlosti, diode koje emitiraju svjetlost (LED) su robusnije, održivije i imaju duži životni vijek baterije, a te kvalitete čine LED mikroskopiju izvedivom za korištenje u okruženjima s ograničenim resursima. Sukladno tome, WHO preporučuje da se konvencionalna fluorescentna mikroskopija može zamijeniti LED mikroskopijom [18]. Fluorescein diacetat (FDA) nova je otopina za bojenje gdje samo žive stanice aktivno pretvaraju nefluorescentni FDA u zeleni fluorescentni spoj nakon enzimske aktivnosti [19]. FDA bojanje može se koristiti za otkrivanje održivog Mtb i jednostavno predviđanje kvantitativnih rezultata kulture unutar 1 sata, pokazujući reagiraju li pacijenti na terapiju [19].

6.3. Mikrobiološka dijagnostika

Kultura je još uvijek zlatni standard za dijagnozu tuberkuloze koji preporučuje WHO, budući da izolacija Mtb nije samo važna za dijagnozu bolesti, već također dopušta otkrivanje rezistencije na lijekove [20]. Tradicionalna Mtb kultura može se izvesti na čvrstom (npr. Lowenstein–Jensen) ili tekućem (npr. Middlebrook 7H9) mediju. Značajno je da je čvrsta kultura jeftinija od tekuće kulture i manje je sklona kontaminaciji drugim bakterijama ili gljivama, ali je tekuća kultura brža, osjetljivija i praktičnija (rast se detektira automatski) [20]. CDC preporučuje povijesnu praksu uzimanja tri uzorka sputuma s najmanje jednim ranim jutarnjim uzorkom. Svaki uzorak povećava osjetljivost ispitivanja [20]. Uzorak prvog jutra povećava osjetljivost za 12% [20]. Osjetljivost razmaza sputuma može se povećati centrifugiranjem ili sedimentacijom. Uzorke treba sakupljati u razmaku od najmanje osam sati. ATS smjernice preporučuju najmanje 3 ml uzorka, ali optimalni volumen sputuma je 5-10 ml [20].

6.4. Specifični testovi

Razni komercijalni i interni testovi amplifikacije nukleinske kiseline (NAAT) dostupni su od 1990-ih. Detekcija *M. tuberculosis* u kliničkim uzorcima općenito je manje osjetljiva od NAAT-a za druge patogene zbog relativno malog broja prisutnih bacila i poteškoća u učinkovitom izdvajanju DNA iz mikobakterija. Razvoj Line Probe testova (LPA) omogućio je istovremeno otkrivanje *M. tuberculosis* i određivanje rezistencije na rifampicin i kasnije na izoniazid [21]. Međutim, ovi testovi odobreni su samo za korištenje na pozitivnom razmazu sputuma i stoga ne pomažu u velikoj mjeri u dijagnozi same tuberkuloze. Testovi brze identifikacije koji mogu razlikovati Mtb kompleks i NTM nakon pozitivnih kultura osnova su za početak rane anti-TB terapije. Tradicionalni biokemijski testovi su spori i imaju dugo vrijeme (2-3 tjedna) [21]. Mtb protein 64 (MPT-64) jedan je od Mtb-specifičnih antigena koji se luče tijekom rasta bakterija. Imunokromatografski (ICT) testovi temelje se na principu dvostrukog sendvič enzimskog imunosorbentnog testa, koji detektira MPT-64 antigen [20]. Nedavni pregled izvijestio je o visokoj osjetljivosti (raspon od 98,1 do 98,6%) i visokoj specifičnosti (raspon od 99,2 do 100%) ICT testova za brzu identifikaciju Mtb kompleksa [21]. Osim toga, ICT testovi su brzi, jednostavni i bez potrebe za dodatnom posebnom opremom. Stoga WHO preporučuje korištenje ICT testova za brzu identifikaciju Mtb kompleksa iz pozitivnih kultura [21].

6.5. Imunološka dijagnostika

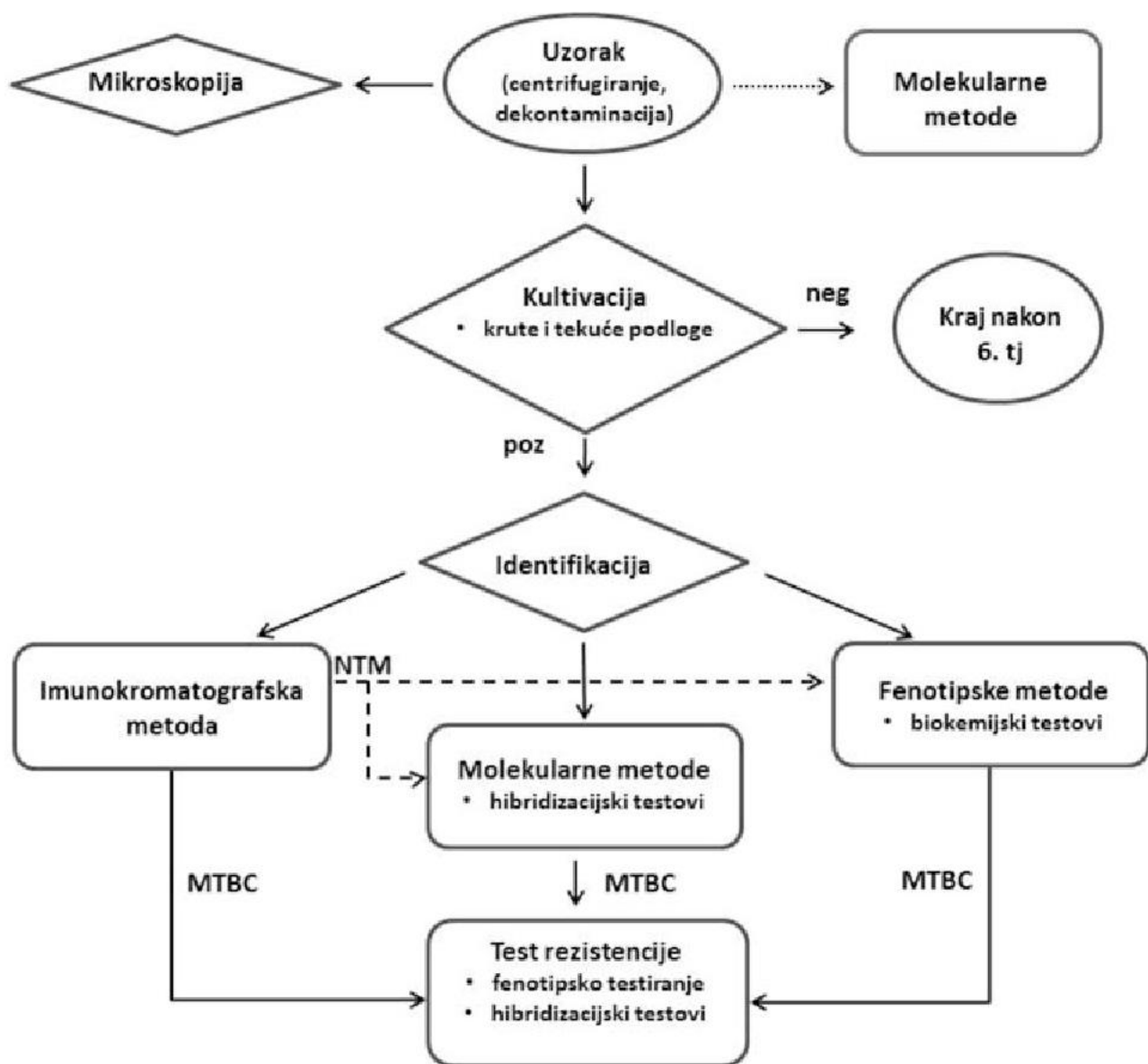
Serološki testovi oslanjaju se na prepoznavanje antitijela Mtb antigena putem humoralnog imunološkog odgovora. Zbog niske dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti, SZO ne preporučuje nikakve komercijalne serološke testove za dijagnozu tuberkuloze, u slučaju pogrešne dijagnoze i rasipanja resursa [22]. Prisutnost cirkulirajućih Mtb antigena može se otkriti iz kliničkih uzoraka kao što su ispljuvak, serum i urin, temeljeno na principu sendvič enzimskog imunološkog testa. Lipoarabinomanan (LAM) je specifična komponenta stanične ovojnice Mtb i može biti potencijalni biomarker za dijagnozu TBC-a [22].

Tuberkulinski kožni test (TST) je klasična metoda koja se temelji na detekciji preosjetljivosti tipa IV pomoću pročišćenog proteinskog derivata (PPD) tuberkulina. Mtb-inficirani bolesnici mogu proizvesti senzibilizirane T limfocite sa sposobnošću prepoznavanja Mtb antigena [22]. Kada senzibilizirani T limfociti ponovno stimuliraju Mtb antigen, oslobađaju se različiti topivi limfokini koji povećavaju vaskularnu propusnost, lokalno crvenilo, oteklinu i otvrdnuće [22]. Mantouxov test dvodijelni je test koji se sastoji od intradermalne injekcije 0,1 ml pročišćenog proteinskog derivata i praćenja induracije 48-72 sata. Bolesnikov rizik od izloženosti uzima se u obzir prilikom tumačenja

rezultata. Bolesnici se zatim razvrstavaju u tri skupine na temelju veličine induracije i rizika izloženosti. Ove tri grupe uključuju [22]

- Nizak rizik: Ovi bolesnici imaju minimalnu vjerojatnost izloženosti tuberkulozi. Mantoux test se smatra pozitivnim samo ako postoji značajna induracija od 15 mm ili više nakon intradermalne injekcije pročišćenog proteinskog derivata. Ljudi u ovu skupinu uključuju one koji nisu putovali u regiju endemsku tuberkuloze, nisu služili vojsku, nisu bili u kontaktu s pacijentom s kroničnim kašljem, nisu koristili steroide, nisu bili izloženi na poslu, negativni su na HIV, i nisu stanovnik zemlje koja je endemska za tuberkulozu [22].
- Srednji rizik: Ovi bolesnici imaju srednju vjerojatnost izloženosti tuberkulozi. Njihovi se rezultati testa smatraju pozitivnima ako je izmjerena induracija veća od 10 mm. Ljudi u ovu skupinu uključuju stanovnike zemalja endemičnih za tuberkulozu kao što su Azija, Latinska Amerika i Afrika, stanovnike ili radnike skloništa, one koji žive u prenapučenim četvrtima i medicinsko osoblje [22].
- Visok rizik: Ovi bolesnici imaju značajnu vjerojatnost izloženosti tuberkulozi. Njihovi se rezultati testa smatraju pozitivnima ako je izmjerena induracija veća od 5 mm. Ljudi u ovoj skupini uključuju one koji su imunokompromitirani i ne mogu postaviti dovoljan imunološki odgovor na test derivata pročišćenog proteina (HIV-pozitivni bolesnici, oni na kroničnim steroidima), bolesnici koji su često izloženi upornom kašlju i bolesnici s dokazima prethodne infekcije tuberkulozom,

Pozitivan Mantoux test ukazuje na izloženost tuberkulozi ili latentnoj tuberkulozi. Međutim, ovaj test nije specifičan i bolesnici zahtijevaju naknadne posjete radi tumačenja rezultata i rendgensku snimku prsnog koša za potvrdu bolesti. Iako se test smatra relativno osjetljivim, kod BCG cijepljenja vidaju se lažno pozitivni rezultati. Mantouxov test nikada ne treba smatrati potvrdnim testom [22].



Slika 6.1. Dijagnostika tuberkuloze

Izvor: <https://www.semanticscholar.org>

7. Terapijski aspekti

Bolesnike sa sumnjom na aktivnu tuberkulozu treba izolirati uz mjere predostrožnosti u zraku, zahtijevajući prostoriju s negativnim tlakom putem visokoučinkovitog zračnog filtra čestica ili ispuštanjem zraka izvana [23]. Svaka osoba koja ulazi u prostoriju trebala bi nositi visokoučinkovite maske (npr. N-95) za filtriranje bacila tuberkuloze. Izolaciju treba nastaviti sve dok prikupljeni razmazi sputuma ne budu negativni za tri uzastopna određivanja, obično nakon otprilike 2 do 4 tjedna liječenja. Nažalost, ove mjere nisu niti praktične niti moguće u zemljama u razvoju gdje je tuberkuloza javnozdravstveni problem [23].

7.1. Standardni režimi liječenja

Liječenje aktivne tuberkulozne infekcije zahtijeva kombinaciju lijekova i uključuje intenzivnu fazu i produžnu fazu. Monoterapija se nikada ne smije koristiti za aktivnu bolest kako bi se smanjio rizik od razvoja otpornosti mikobakterija na antibiotike. Lijekovi prve linije najčešće su korišteni režimi za aktivnu tuberkulozu, uključuju [24]:

- Isoniazid: Koristi se u kombinaciji s vitaminom B6 za sprječavanje neuropatija.
 - Odrasli (maksimalno): 5 mg/kg (300 mg) dnevno; 15 mg/kg (900 mg) jednom, dva puta ili tri puta tjedno.
 - Djeca (maksimalno): 10-15 mg/kg (300 mg) dnevno; 20--30 mg/kg (900 mg) dva puta tjedno (3).
 - Pripravci.
 - tablete (50 mg, 100 mg, 300 mg);
 - sirup (50 mg/5 ml);
 - vodena otopina (100 mg/ml) za IV ili IM injekciju.
- Rifamicin: Bolesnicima treba napraviti početne i naknadne testove funkcije jetre jer je rifamicin hepatotoksičan.
 - Odrasli (maksimalno): 10 mg/kg (600 mg) jednom dnevno, dva puta tjedno ili tri puta tjedno.
 - Djeca (maksimalno): 10-20 mg/kg (600 mg) jednom dnevno ili dva puta tjedno.
 - Pripravci.
 - Kapsule (150 mg, 300 mg)
- Rifabutin

- Odrasli (maksimalno): 5 mg/kg (300 mg) dnevno, dva puta ili tri puta tjedno.
Kada se rifabutin koristi s efavirenzom, dozu rifabutina treba povećati na 450-600 mg dnevno ili s prekidima.
- Djeca (maksimalno): nije poznato odgovarajuće doziranje za djecu.
- Pripravci:
 - Kapsule (150 mg) za oralnu primjenu.
- Etambutol: izbjegavati kod djece čija se vidna oštrina ne može odrediti i pratiti, jer etambutol može uzrokovati optički neuritis.
 - Odrasli: 15-20 mg/kg dnevno:
 - Djeca (maksimalno): 15-20 mg/kg dnevno (2,5 g); 50 mg/kg dva puta tjedno (2,5 g).
 - Lijek se može sigurno primjenjivati u starije djece, ali treba ga koristiti s oprezom u djece u koje se ne može pratiti vidna oštrina (općenito mlađe od 5 godina) (66).
 - Pripravci
 - Tablete (100 mg, 400 mg) za oralnu primjenu
- Pirazinamid: Bolesnici trebaju imati periodične testove funkcije jetre, rendgenske snimke prsnog koša, serumske mokraćne kiseline i kulture sputuma nakon 2 do 3 mjeseca i nakon završetka liječenja.
 - Odrasli: 20-25 mg/kg na dan.
 - Djeca (maksimalno): 15-30 mg/kg (2,0 g) dnevno; 50 mg/kg dvaput tjedno (2.0 g)
 - Tablete 500mg

Intenzivna faza uključuje kombinaciju četiri lijeka (izoniazid, rifampin, etambutol i pirazinamid) koja se primjenjuje tijekom dva mjeseca, nakon čega slijedi produžna faza koja se sastoji od kombinacije izoniazida i rifampina tijekom četiri mjeseca [24]. Bolesnicima koji se liječe preporučuje se terapija pod izravnim nadzorom. S ovom vrstom terapije, bolesnici na gore navedenim režimima mogu se prebaciti na doziranje 2 do 3 puta tjedno nakon završetka početna dva tjedna dnevnog doziranja. Oni koji uzimaju lijek dva puta tjedno ne smiju propustiti nijednu dozu [24]. Bolesnicima koji sami uzimaju lijek treba propisati dnevnu terapiju.

Lijekovi druge linije uključuju [24]:

- Injekcijski aminoglikozidi: streptomycin, amikacin i kanamicin.
- Injekcijski polipeptidi: viomicin i kapreomicin
- Fluorokinoloni: levofloksacin, gatifloksacin, ofloksacin i moksifloksacin

- Ostalo: para-aminosalicilna kiselina, etionamid, cikloserin, protionamid, terizidon, linezolid i tioacetazon.

Lijekovi treće linije protiv tuberkuloze su lijekovi s promjenjivom, ali nedokazanom učinkovitošću protiv bolesti. Oni su posljednje utočište za infekcije tuberkuloze otporne na lijekove i uključuju [24]:

- Amoksisilin/klavulanska kiselina
- Klaritromicin
- linezolid
- Imipenem/cilastatin

7.2. Rezistencija na antibiotike

Mycobacterium tuberculosis je intrinzično otporan na mnoge antibiotike, ograničavajući broj spojeva dostupnih za liječenje [25]. Ova intrinzična otpornost posljedica je niza mehanizama uključujući debelu, voštanu, hidrofobnu ovojnicu stanica i prisutnost enzima koji razgrađuju i modificiraju lijek [25]. Otpornost na lijekove koji su aktivni protiv *M. tuberculosis* je, u nedostatku vodoravno prenesenih determinanti rezistencije, uzrokovana kromosomskim mutacijama. Ove kromosomske mutacije mogu uzrokovati rezistenciju na lijekove modifikacijom ili prekomjernom ekspresijom ciljnog lijeka, kao i sprječavanjem aktivacije predlijeka [25]. Mutacije otporne na lijekove mogu imati pleiotropne učinke koji dovode do smanjenja prikladnosti bakterije, kvantificirajuće, npr. smanjenjem brzine *in vitro* rasta [25]. Sekundarne takozvane kompenzacijske mutacije, koje nisu uključene u stvaranje otpornosti, mogu poboljšati trošak tjelesne sposobnosti epistatičkom interakcijom s mutacijom otpornosti. Iako je genetska raznolikost *M. tuberculosis* niska u usporedbi s drugim patogenim bakterijama, dokazano je da genetska pozadina soja utječe na više aspekata u evoluciji otpornosti na lijekove [25]. Stopa evolucije rezistencije i troškovi prikladnosti mutacija rezistencije na lijekove mogu varirati ovisno o genetskoj pozadini.

U posljednjem desetljeću broj pacijenata zaraženih *Mycobacterium tuberculosis* rezistentnim na najučinkovitije lijekove protiv tuberkuloze (tj. rifampicin i izoniazid), što se naziva multirezistentna tuberkuloza, nastavio je rasti. Globalno, 4,6% bolesnika s tuberkulozom ima tuberkulozu rezistentnu na više lijekova, ali u nekim područjima, poput Kazahstana, Kirgistana, Moldavije i Ukrajine, taj udio prelazi 25% [26]. Liječenje bolesnika s tuberkulozom rezistentnom na više lijekova produljeno je (tj. 9-24 mjeseca) i bolesnici s tuberkulozom rezistentnom na više lijekova imaju nepovoljnije ishode od onih liječenih od tuberkuloze osjetljive na lijekove [26]. Individualizirano liječenje tuberkuloze

otporne na više lijekova s novim (npr. bedakvilinom) i prenamijenjenim (npr. linezolidom, klofaziminom ili meropenemom) lijekovima i vođeno testiranjem genotipske i fenotipske osjetljivosti na lijekove može poboljšati ishode liječenja [26].

Otpornost na lijekove može biti [25]:

- Monorezistentna - otpornost na bilo koje liječenje tuberkuloze
- Polirezistentna - otpornost na dva lijeka za tuberkulozu (ali ne i na izoniazid i rifampin)
- Otpornost na više lijekova - otpornost na izoniazid i rifampin
- Ekstenzivna otpornost na lijekove - otpornost na izoniazid i rifampin, plus otpornost na bilo koji fluorokinolon i 1 od 3 injekciona lijeka druge linije

Svakog bolesnika kod kojeg se razvije rezistentan MTB treba uputiti stručnjaku za zarazne bolesti. Infekcije tuberkuloze otporne na više lijekova postaju sve češće. Za liječenje ovog stanja koristi se kombinacija visokih doza lijekova prve i druge linije. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da je 465 000 slučajeva tuberkuloze u 2019. imalo rezistenciju na rifampicin, od čega je 78% dalje potvrđeno kao multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB), s sojevima tuberkuloze otpornim na rifampicin i izoniazid [27]. Ispravne kombinacije lijekova za tuberkulozu prve i druge linije učinkovito su korištene u liječenju bolesnika s MDR-TB, ali pojava ekstenzivne tuberkuloze otporne na lijekove (XDR-TB), koja je definirana kao MDR-TB s rezistencijom na fluorokinolone, i barem jedan od injektibilnih lijekova druge linije, nedavno je izazvalo zabrinutost [27]. Sve veća učestalost MDR-TB i XDR-TB u mnogim dijelovima svijeta dodatno ugrožava napore u kontroli tuberkuloze zbog visokog rizika od neuspjeha liječenja i smrti [27].

7.3. Pojava novih lijekova

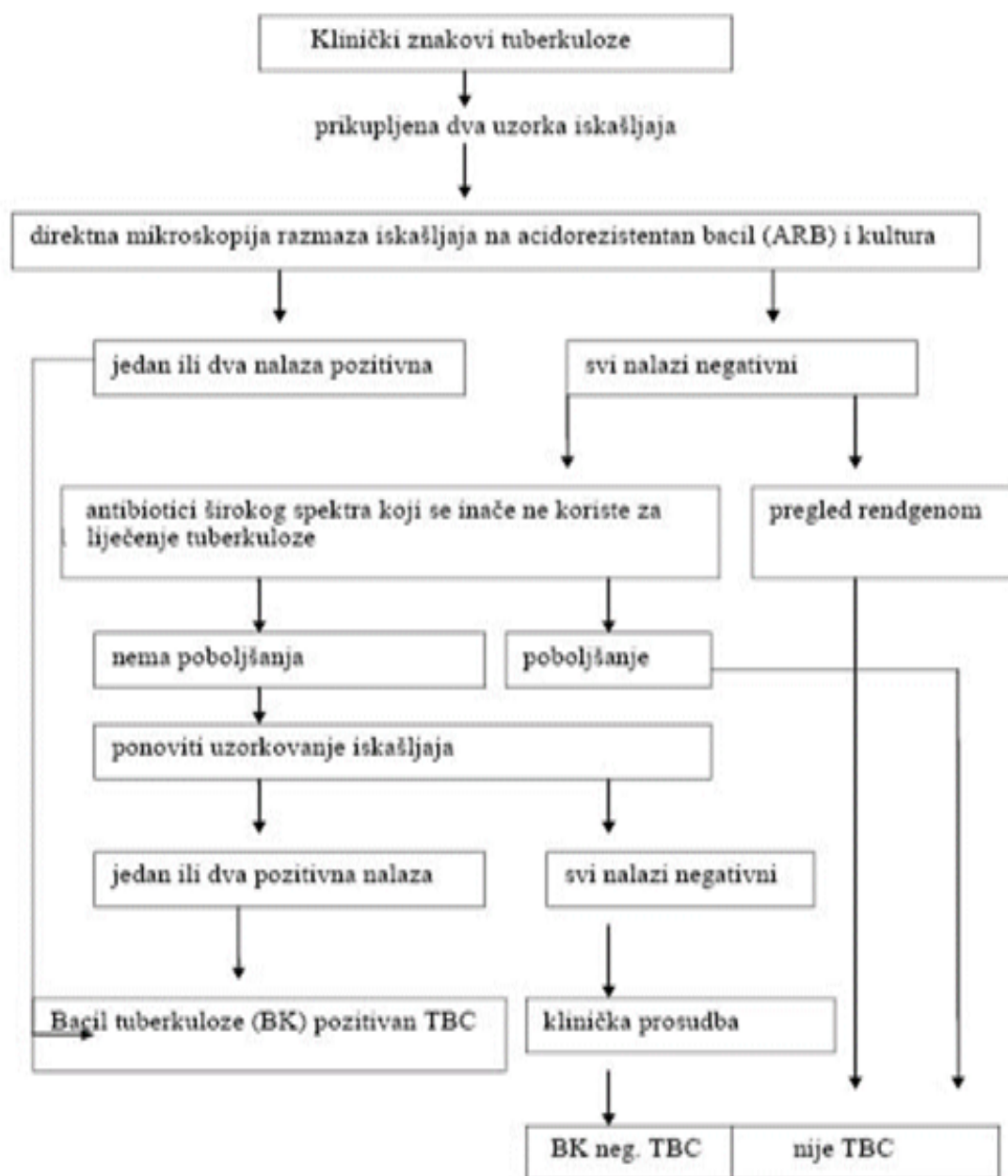
Postoji niz studija o uporabi novih lijekova kod liječenja tuberkuloze. Bedakilin je prvi lijek koji se spominje na listi novih lijekova u liječenju TBC-a. Bedakilin sam po sebi ima ograničenu ranu baktericidnu aktivnost (EBA), a učinak se može vidjeti tek nakon otprilike 1 tjedna liječenja [28]. U ispitivanjima faze 2 koja su uključivala bolesnike s MDR-T), pokazalo se da je dodatak bedakilina optimiziranom osnovnom režimu skratio vrijeme do kultiviranja konverzije i povećao udio povoljnih ishoda pri praćenju [28]. Glavna nuspojava bedakilina je produljenje QT intervala, prvenstveno uzrokovano izloženošću metabolitu M2 [28]. Bedakilin za liječenje MDR-TB trenutno se testira u fazi 3 kroz ispitivanje STREAM (faza 2), a rezultati se očekuju 2022. [28]. Bedakilin u kombinaciji s pretomanidom i linezolidom pokazao je 90% (95% CI: 83-95%) povoljnih ishoda u bolesnika s ekstenzivnom rezistentnom tuberkulozom (XDR-TB) i pacijenata koji ne podnose liječenje MDR-TB,

što je omogućilo nedavno odobrenje ovog specifičnog režima (bedakvilin, pretomanid i linezolid [28]. Nadalje, u svibnju 2022. WHO je objavio brzo priopćenje u kojem podržava 6-mjesečni režim bedakilina, pretomanida, linezolida i moksifloksacin na temelju podataka studije ZeNix-TB i TB-PRACTECAL. U najnovijim ažuriranim smjernicama WHO-a o liječenju DR-TB, bedakilin je kategoriziran kao lijek skupine A koji se smatra visoko učinkovitim i snažno se preporučuje za uključivanje u sve režime osim ako nije kontraindiciran [29].

Delamanid je drugi novi lijek koji se u posljednje vrijeme pojavio na tržištu. Lijek ima nizak MIC₉₀: 0,006–0,024 µg/mL i utvrđeno je da je aktivan protiv izolata *M. tuberculosis* [29]. Inhibira replicirajuće i uspravane bacile, kako izvanstanično tako i unutarstanično. U pokusima na miševima, kombinacija delamanida s rifampicinom i pirazinamidom rezultirala je bržom sterilizacijom plućnog tkiva od standardnog režima prve linije anti-TB lijekova [30]. Njegova aktivnost protiv intracelularne *M. tuberculosis* bila je ekvivalentna aktivnosti rifampicina u koncentraciji od 1-3 µg/mL [30]. Pretomanid, još jedan derivat nitro-dihidro-imidazooksazola, ranije poznat kao PA-824, odobren je 2019. od strane FDA za liječenje XDR-TB ili MDR-TB [29]. U studiji faze 2B (NC002) u trajanju od 8 tjedana, režim kombiniranja moksifloksacina, pretomanida od 200 mg i pirazinamida pokazao je da je došlo do značajnog povećanja konverzije kulture sputuma u usporedbi s kontrolom [29]. U kasnijoj fazi 2B ispitivanja (NC005), dodavanje bedakilina režimu moksifloksacina, pretomanida i pirazinamida (BPamZ) znatno je povećalo baktericidnu aktivnost tijekom 2 mjeseca [29].

1987. godine otkriven je linezolid. Linezolid je 2000. stavljen na tržište za liječenje gram-pozitivnih bakterijskih infekcija pluća, kože i mekih tkiva, a Svjetska zdravstvena organizacija ga je 2006. smatrala lijekom skupine 5 za liječenje MDR-TB [29]. Kritična koncentracija linezolida za *M. tuberculosis* je 1 mg/L u mediju 7H10 i MGIT [29]. U miševa je 25-260 mg/kg linezolida pokazalo antituberkuloznu aktivnost protiv replicirajućih i nereplicirajućih bacila [31]. Model šupljih vlakana linezolida jednom dnevno pokazao je značajnu aktivnost protiv bakterije *M. tuberculosis* u kiseloj fazi i nereplicirajućim perzistentnim stanjima [31]. Trenutačno WHO kategorizira linezolid kao lijek skupine A za rifampicin-rezistentnu ili MDR-TB [29]. Nekoliko studija pruža dokaze za ovaj izbor. Dodatak linezolida tekućem režimu kod 41 pacijenta s XDR-TB bez odgovora na prethodno liječenje pokazao je konverziju kulture sputuma nakon 4 mjeseca u 15 od 19 pacijenata (79%) u skupini koja je odmah započela te negativnu kulturu sputuma nakon 6 mjeseci liječenja u 34 od 39 pacijenata (87%) [29]. Terapijski nadzor linezolida je od pomoći kada je dnevna doza ispod 300 mg [29]. Najnižu koncentraciju od 2,5 mg/L treba procijeniti kao cilj za terapijsko praćenje lijeka [29].

Rifampicin se smatra kamenom temeljcem u liječenju tuberkuloze. U jednoj studiji je pokazano da rifampicin postiže odgovarajuće koncentracije u kritičnim lezijama kao što je nekrotični kazeum nakon višestrukih doza [29]. Na temelju promjene međunarodnih smjernica iz 2010., rifampicin se primjenjuje u višoj dozi (15 mg/kg) u djece nego u odraslih jer 10 mg/kg u djece dovodi do nižih koncentracija u serumu nego u odraslih [29]. Nadalje, pokazalo se da su visoke doze rifampicina do 60 mg/kg u djece tijekom razdoblja od 2 tjedna sigurne na temelju ispitivanja Opti-Rif [29].



Slika 7.1. Liječenje tuberkuloze

Izvor: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2012_07_83_1931.html

8. Postulati zdravstvene njege bolesnika

Kao i kod svih zaraznih bolesti, sprječavanje njihovog širenja jedan je od glavnih prioriteta zdravstvenih djelatnika. Tuberkuloza je zarazna bolest pa zdravstveni djelatnici igraju veliku ulogu u suzbijanju infekcije tako što osiguravaju primjenu svih potrebnih mjera opreza, poput nošenja maski, sanitarnih postupaka i pravilne higijene. Liječenje tuberkuloze uvelike ovisi o pridržavanju višemjesečnog režima liječenja. Medicinske sestre su ključne u osiguravanju da se lijekovi primjenjuju kako je propisano i da su pacijenti educirani o pridržavanju, nuspojavama i kontrolnim pregledima.

8.1. Sestrinsko zbrinjavanje bolesnika

Medicinske sestre/tehničari imaju važnu ulogu u sestrinskom zbrinjavanju bolesnika oboljelih od tuberkuloze pluća, krenuvši od primarne zdravstvene zaštite u sklopu koje djeluje i patronažna služba, do medicinskih sestara na bolničkim odjelima, ambulantomama i kabinetima. Glavni ciljevi sestrinske skrbi su prevencija bolesti i promicanje zdravlja, te pružanje pomoći bolesnicima kojima je potrebno liječenje. Iako je tuberkuloza izlječiva bolest, neuspjeh liječenja i dalje je izazov jer se bolesnici moraju strogo pridržavati dugog trajanja liječenja (tj. najmanje 6 mjeseci standardnog režima). Stoga je za poboljšanje uspjeha liječenja potrebna multimodalnost skrbi za bolesnike od strane multidisciplinarnih zdravstvenih djelatnika. Ovi modaliteti uključuju:

- program terapije pod izravnim nadzorom (DOT),
- program kućne zdravstvene zaštite i potpore prehrani,
- program praćenja bolesnika tijekom uzimanja lijekova

Program sestrinske zdravstvene njege ima za cilj unaprijediti znanje bolesnika i njegovatelja te poboljšati pridržavanje liječenja [32]. Program također proaktivno prati odgovore bolesnika i nuspojave povezane s liječenjem. Prethodno istraživanje pokazalo je da programi planiranja otpusta medicinskih sestara mogu poboljšati znanje bolesnika s TBC-om i rezultate ponašanja u samozbrinjavanju [32]. Štoviše, prethodno randomizirano kontrolirano ispitivanje pokazalo je da osnaživanje pacijenata kroz programe zdravstvene njege može smanjiti stopu ponovnog prijema bolesnika sa zatajenjem srca [32]. Program sestrinske zdravstvene njege sastoji se od nekoliko proaktivnih radnji u tri razdoblja, uključujući [33]:

- tijekom boravka u bolnici,
- na dan otpusta iz bolnice i
- 28 dana nakon otpusta.

Multidisciplinarni tim, uključujući educirane medicinske sestre, liječnike za zarazne bolesti, kliničke farmaceute i nutricioniste sudjeluje u zbrinjavanju bolesnika. Tijekom boravka u bolnici sestrinske intervencije usmjerene su na:

- davanje lijekova
- procjenu režima liječenja bolesnika i stanja uhranjenosti od strane multidisciplinarnog tima.
- procjenu osnovnih rezultata bolesnikovog znanja i ponašanja tijekom samozbrinjavanja

Tijekom hospitalizacije bolesnik se educira o samoj bolesti, odnosno njezinoj etiologiji, znakovima i simptomima, putu prijenosa, liječenju i prevenciji infekcije. Prije odlaska iz bolnice medicinske sestre provjeravaju znanje bolesnika nasumičnim pitanjima, kako bi vidjele koliko je njegovo znanje i koje stvari je potrebno još ponoviti. Zadaća medicinskih sestara/ tehničara također je praćenje kontakata i praćenje mogućih nuspojava na lijekove zbog terapije protiv tuberkuloze (npr. hepatotoksičnost ili alergijska reakcija). Prilikom otpusta iz bolnice medicinske sestre su kod bolesnika usmjerene na adekvatno pronalaženje tima za kućnu zdravstvenu njegu koji će pratiti stanje bolesnika i osigurati kontinuitet skrbi. Medicinske sestre kućne zdravstvene njege također vrše edukaciju bolesnika i procjenjuju njegov stupanj samozbrinjavanja. Kod svake posjete bolesniku naglašavaju važnost pridržavanja propisanog liječenja i upozoravaju ga na pojavu mogućih nuspojava. Mjesec dana nakon otpusta bolesnika iz bolnice medicinske sestre su usmjerene na praćenje kliničkog statusa bolesnika i potencijalnih nuspojava lijekova. Sestrinske intervencije također uključuju:

- Probir bolesnika na simptome i čimbenike rizik-
 - može pomoći u identificiranju bolesnika koji su u opasnosti od zaraze.
 - suzbijanje infekcije je prioritet
- Izvedba i očitavanje PPD testa-
 - 48-72 sata nakon postavljanja potrebno procijeniti znakove crvenila i otvrdnuća.
- Uzimanje kulture sputuma
- Stavljanje bolesnika u zračnu izolaciju
- Praćenje respiratornog statusa i vitalnih znakova
- Praćenje oksigenacije
- Primijena lijekova protiv tuberkuloze prema uputama liječnika
- Edukacija bolesnika o važnosti završetka cijelog ciklusa liječenja

- ovaj tretman može trajati 6-12 mjeseci. Iako će se bolesnici osjećati bolje i više neće biti zarazni nakon otprilike 3 tjedna, moraju nastaviti cijeli ciklus.

8.2. Intervencije medicinske sestre prilikom dijagnostičkih pretraga

Medicinska sestra sastavni je dio multidisciplinarnog tima i sudjeluje u psihičkoj i fizičkoj pripremi bolesnika kod određenih dijagnostičkih pretraga. Sestrinske intervencije prilikom liječenja uključuju:

- izolacija hospitaliziranog bolesnika koji se smatra zaraženim
- edukaciju bolesnika i članova obitelji o samoj bolesti, simptomima, znakovima, putu prijenosa i načinima liječenja
- edukacija bolesnika o standardnim mjerama zaštite (redovito pranje ruku, nošenje maske)
- mjerenje vitalnih znakova
- uzimanje uzoraka za laboratorijske pretrage
- primjena ordinirane terapije prema napatku liječnika

Sestrinske intervencije prilikom uzimanja sputuma za mikrobiološku dijagnostiku:

- educirati bolesnika o pravilnom uzimanja uzorka (isprati usta vodom, duboko se nakašljati)
- upozoriti bolesnike da nazofaringealni sekret ili slina nisu iskašljaj.
- uzorak uzimati tijekom 3 dana uzastopce
- tijekom iskašljavanja bolesnika smjestiti u Fowlerov položaj
- sadržaj iskašljaja pospremiti u sterilnu posudicu (5-10 ml)
- na posudici jasno označiti ime i prezime bolesnika i datum kad je uzorak uzet.
- nakon uzimanja uzorak transportirati u laboratorij

Sestrinske intervencije prilikom izvođenja PPD testa:

- pripremiti bolesnika i smjestiti ga u odgovarajući položaj
- odabrati ruku i mjesto aplikacije
- pripremiti materijal: špricu, iglu za navlačenje i intrakutano davanje (inzulinska), dezinficijens, vatu i PPD-RT 23 (bistru, blijedožutu, standardiziranu otopinu koja sadrži pročišćene proteine iz *Mycobacterium tuberculosis* jačine 2,5 ili 10 tuberkulinskih jedinica 0,1 ml.

- aplicirati odgovarajuću dozu intrakutano
- rasprijeti pribor prema standardnom protokolu
- provesti higijenu ruku
- dokumentirati izvršeni postupak [35]

8.3. Plan zdravstvene njege

Planiranje zdravstvene njege za bolesnike s dijagnozom TBC-a trebalo bi se usredotočiti na pridržavanje terapijskog režima bez prekida do njegova završetka. S obzirom na poboljšanje terapijske adherencije, preporuke naglašavaju ulogu stručnjaka za njegu u izradi planova skrbi koji uključuju ne samo pomoć u postavljanju dijagnoze, već i operacionalizaciju terapije pod izravnim nadzorom. Slijede sestrinske dijagnoze povezane s liječenjem. Prema Gordonovom funkcionalnom zdravstvenom obrascu kod bolesnika dolazi do sljedećih promjena:

1. Percepcija i upravljanje zdravljem- pogled bolesnika na bolest i kako se ponašati prema bolesnicima koji su nositelji bolesti.
2. Prehrambeni obrasci- sposobnost bolesnika da konzumira hranu je smanjena zbog nedostatka apetita / malaksalosti.
3. Eliminacija- bolesnici s plućnom tuberkulozom rijetko imaju poremećenu eliminaciju crijeva i mjehura.
4. Vježbe aktivnosti- obično bolesnici imaju smanjenje aktivnosti povezano s doživljenom slabošću tijela.
5. Spavanje – odmor- odmor i san često su poremećeni zbog kašlja koji se javlja noću.
6. Kognitivno-perceptivni obrasci- bolesnici s plućnom tuberkulozom uglavnom nisu oštećeni
7. Samopoiimanje / samopoiimanje- većina bolesnika nije narušena samopoiimanja
8. Odnos uloga- promjene u obrascu odnosa uloga u odgovornostima ili promjene u fizičkoj sposobnosti za obavljanje uloge.
9. Seksualni obrasci- uglavnom uredni
10. Suočavanje sa stresom- obrambeni mehanizam kojim se bolesnici koriste je traženje pomoći od drugih.
11. Obrazac vrijednosti-vjerovanja- religija bolesniku pomaže kod njegovog liječenja

Uvidom u Gordonov obrazac potreba, možemo vidjeti kako kod bolesnika možemo postaviti određene sestrinske dijagnoze koje proizlaze iz samih potreba bolesnika.

Sestrinske dijagnoze:

- Visok rizik za infekciju
- Smanjeno podnošenje napora
- Neučinkovito čišćenje dišnih puteva
- Neučinkovito disanje
- Poremećena izmjena plinova
- Hipertermija
- Neadekvatna prehrana i hidratacija
- Nedostatak znanja
- Anksioznost

Visok rizik za širenje infekcije u/s egzogenim čimbenicima infekcije

Sestrinske intervencije:

- Mjeriti vitalne znakove (tjelesnu temperaturu afebrilnim pacijentima mjeriti dva puta dnevno, te izvijestiti o svakom porastu iznad 37°C).
- Pratiti promjene vrijednosti laboratorijskih nalaza i izvijestiti o njima.
- Pratiti izgled izlučevina.
- Bronhalni sekret poslati na bakteriološku analizu.
- Primijeniti mjere izolacije bolesnika prema standard
- Primijeniti antibiotsku profilaksu prema pisanoj odredbi liječnika
- Educirati bolesnika i obitelj o samoj bolesti i čimbenicima rizika [34]

Smanjeno podnošenje napora u/s neprekidnim kašljem

Sestrinske intervencije [34]:

- Primijeniti terapiju kisikom prema pisanoj odredbi liječnika.
- Izbjegavati nepotreban napor.
- Osigurati pomagala za lakšu mobilizaciju bolesnika
- Izmjeriti puls, krvni tlak i disanje prije, tijekom i 5 minuta nakon tjelesne aktivnosti.
- Prekinuti tjelesnu aktivnost u slučaju pojave boli u prsima, stenokardije, dispneje, pada ili porasta krvnog tlaka ili smetenosti.
- Poticati bolesnika na aktivnost sukladno njegovim mogućnostima.
- Osigurati neometani odmor i spavanje

- Osigurati primjerenu prehranu i unos tekućine (hrana koja se lako žvače i probavlja, izbjegavati velike i obilne obroke).
- Educirati bolesnika i obitelj o važnosti i pravilnom načinu planiranja svakodnevnih aktivnosti

Smanjena prohodnost dišnih puteva u/s s obilnim stvaranjem sekreta

Sestrinske intervencije [34]:

- Nadzirati respiratorni status tijekom 24 sata.
- Mjeriti vitalne funkcije
- Educirati bolesnika o pravilnom postupanju s iskašljajem
- Osigurati privatnost prilikom iskašljavanja.
- Dogovoriti fizioterapiju grudnog koša
- Slušati i bilježiti pojavu i intenzitet hropaca, piskanja, šumnog disanja, krkljanja.
- Asistirati kod bronhoaspiracije
- Pratiti i evidentirati izgled, količinu i miris iskašljaja.
- Namjestiti bolesnika u visoki Fowlerov položaj u krevetu.
- Primijeniti ordiniranu oksigenu terapiju prema standardu i pisanoj naredbi liječnika.
- Osigurati 60% - tnu vlažnost zraka.
- Pratiti bol u mirovanju i pri mobilizaciji pomoću skale za procjenu bola

9. Zaključak

Tuberkuloza je zarazna bolest koja se može spriječiti i liječiti. Još uvijek je jedan od glavnih čimbenika morbiditeta i mortaliteta u zemljama u razvoju gdje se liječnici još uvijek bore s pružanjem odgovarajućeg pristupa skrbi. Tuberkuloza je ozbiljna infekcija s potencijalom širenja. Neliječena tuberkuloza nosi stopu smrtnosti veću od 50%. Što je još važnije, može dovesti do razornih komplikacija. Dakle, liječenje tuberkuloze uključuje interprofesionalni timski pristup koji uključuje pulmologa, infektologa, torakalnog kirurga i medicinsku sestru. Osim liječenja, edukacija bolesnika je od vitalnog značaja. Medicinska sestra i liječnik trebaju educirati bolesnike o samoj bolesti i kako ju je moguće spriječiti. Liječenje tuberkuloze je sporo, a potpuno rješavanje može trajati mjesecima. Unatoč adekvatnoj terapiji, postotak recidiva varira. Recidivi se obično javljaju u prvih 12 mjeseci terapije i mogu biti posljedica ponovne infekcije ili slabe suradnje s terapijom lijekovima. Još važnije, komplikacije tuberkuloze također su česte.

Zbog svega navedenog medicinska sestra ima važnu ulogu u samom liječenju. Sestrinsko liječenje tuberkuloze uključuje različite aspekte, uključujući prevenciju, probir, dijagnozu, liječenje i praćenje. Medicinske sestre igraju ključnu ulogu u liječenju TBC-a, jer su one često prvi zdravstveni radnici koji dolaze u kontakt s bolesnicima sa sumnjom ili potvrđenom TBC-om. Medicinske sestre moraju biti upoznate s bolešću, razumjeti način prijenosa i biti svjesne odgovarajućih mjera opreza koje treba poduzeti kako bi se spriječila infekcija. One također educiraju bolesnike o načinima prevencije tuberkuloze, kao što je održavanje dobre osobne higijene, poboljšanje ventilacije u životnim prostorima i cijepljenje protiv tuberkuloze ako je moguće i vrše temeljitu procjenu bolesnika kako bi identificirale čimbenike rizika i preporučile testove probira kao što je Mantoux kožni test. Medicinske sestre prate simptome bolesnika, pružaju stalnu edukaciju i podršku te surađuju s drugim zdravstvenim radnicima kako bi osigurale koordiniranu skrb i bolju kvalitetu života za oboljele.

10. Literatura

1. BR. Bloom, R. Atun, T. Cohen, et al. Tuberculosis. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, et al., editors. Major Infectious Diseases. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, br. 11, listopad 2017. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525174/> [preuzeto 25.05.2023]
2. TP. Mbuh, I. Ane-Anyangwe, W. Adeline, BD. Thumamo Pokam, HD. Meriki, WF. Mbacham. Bacteriologically confirmed extra pulmonary tuberculosis and treatment outcome of patients consulted and treated under program conditions in the littoral region of Cameroon. BMC Pulm Med, br 19, siječanj 2019, str. 17
3. R. Adigun, R. Singh. Tuberculosis. [Updated 2023 May 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/> [preuzeto 01.06.2023]
4. Z. Pan, J. Zhang, Q. Bu, H. He, L. Bai, J. Yang, et al. The Gap Between Global Tuberculosis Incidence and the First Milestone of the WHO End Tuberculosis Strategy: An Analysis Based on the Global Burden of Disease 2017 Database. Infect Drug Resist. br. 13, svibanj 2020., str. 1281-1286.
5. R. Prabhu, V. Singh. (2019) The History of Tuberculosis: Past, Present, and Future. Advances in Microbiology. br 9, lipanj 2019., str. 931-942
6. G. Sulis, A. Roggi, A. Matteelli, M. Raviglione. Tuberculosis: Epidemiology and Control. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. br. 6, rujan 2014., str. 2014070.
7. V. Ritacco, IN. Kantor. La tuberculosis a 110 años del Premio Nobel de Koch [Tuberculosis 110 years after the Nobel Prize awarded to Koch]. Medicina (B Aires). br.75, lipanj 2015., str. 396-403
8. I. Gupta, P. Guin. Communicable Disease in the South-East Asia Region of the World Health Organization: Towards a More Effective Response. Bulletin of the World Health Organization. br. 88, 2010., str. 199-205
9. R. Fukunaga, P. Glaziou, JB. Harris, A. Date, K. Floyd, T. Kasaeva. Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets - Worldwide, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. br.12, svibanj 2021., str. 427-430

10. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. Dostupno na: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports> [preuzeto 03.06.2023]
11. G. Günther, L. Guglielmetti, C. Leu, C. Lange, F. van Leth. Tuberculosis Network European Trials group. Availability and costs of medicines for the treatment of tuberculosis in Europe. *Clin Microbiol Infect.* br.29, siječanj 2023., str. 77-84
12. R. Chowdhury, F. Vallania, Q. Yang, CJ. Lopez Angel, F. Darboe, A. Penn-Nicholson, et al. A multi-cohort study of the immune factors associated with M. tuberculosis infection outcomes. *Nature.* br.560, kolovoz 2018., str. 644-648
13. TN. Jilani, A. Avula, A. Zafar Gondal, et al. Active Tuberculosis. [Updated 2023 Jan 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
14. R. Loddenkemper, M. Lipman, A. Zumla. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* br.6; veljača, str. 017848.
15. A. Zumla, M. Raviglione, R. Hafner, CF. von Reyn. Tuberculosis. *N Engl J Med.* br.8, veljača 2013., str. 745-55
16. DM. Lewinsohn, MK. Leonard, PA. LoBue, DL. Cohn, CL. Daley, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* br.64, siječanj 2017., str. e1-e33
17. M. Pai, M.P. Nicol, C.C. Boehme Tuberculosis Diagnostics: State of the Art and Future Directions. *Microbiol. Spectr.* br.4, 2016., str. 361–378.
18. World Health Organization Fluorescent Light-Emitting Diode (LED) Microscopy for Diagnosis of Tuberculosis: Policy Statement. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44602/9789241501613_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y [preuzeto 15.06.2023]
19. S. Kanade, G. Nataraj, M. Ubale, P Mehta. Fluorescein diacetate vital staining for detecting viability of acid-fast bacilli in patients on antituberculosis treatment. *Int J Mycobacteriol.* br.5, studeni 2016., str. 294-298

20. VN. Chihota, AD. Grant, K. Fielding, B. Ndibongo, A. van Zyl, D. Muirhead, GJ. Churchyard. Liquid vs. solid culture for tuberculosis: performance and cost in a resource-constrained setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* br.14, kolovoz 2010., str. 1024-31
21. S. Oommen, N. Banaji. Laboratory diagnosis of tuberculosis: Advances in technology and drug susceptibility testing. *Indian J Med Microbiol.* br.35, srpanj 2017, str. 323-331
22. Y. Huang, L. Ai, X. Wang, Z. Sun, F. Wang. Review and Updates on the Diagnosis of Tuberculosis. *J Clin Med.* br.11, studeni 2022, str. 5826.
23. M. John, A. Chhikara, DM. John, N. Khawar, B. Brown, P. Narula. Diagnosis of Tuberculosis in an Asymptomatic Child, Sibling, and Symptomatic Pregnant Mother in New York City by Tuberculin Skin Testing and the Importance of Screening High-Risk Urban Populations for Tuberculosis. *Am J Case Rep.* br.19, kolovoz 2018., str.1004-1009
24. D. Kibuule, RK. Verbeeck, R. Nunurai, F. Mavhunga, E. Ene, B. Godman, et al. Predictors of tuberculosis treatment success under the DOTS program in Namibia. *Expert Rev Respir Med.* br.12, listopad 2018., str. 979-987
25. SM. Gygli, S. Borrell, A. Trauner, S. Gagneux. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mechanistic and evolutionary perspectives. *FEMS Microbiol Rev.* br.41, svibanj 2017., str.354-373
26. C. Lange, K. Dheda, D. Chesov, AM. Mandalakas, Z. Udwadia, CR. Horsburgh. Management of drug-resistant tuberculosis. *Lancet.* br.394, rujan 2019., str. 953-966
27. K. Hajissa, M. Marzan, MI. Idriss, MA. Islam. Prevalence of Drug-Resistant Tuberculosis in Sudan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* br.10, srpanj 2021., str. 932
28. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* br. 382, 2020., str. 893–902
29. JM. Aguilar Diaz, AA. Abulfathi, LH. Te Brake, J. van Ingen, S. Kuipers, et al. New and Repurposed Drugs for the Treatment of Active Tuberculosis: An Update for Clinicians. *Respiration.* br.102, 2023., str. 83-100

30. Y. Liu, M. Matsumoto, H. Ishida, K. Ohguro, M. Yoshitake, R. Gupta, et al. Delamanid: from discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis*. br.111, 2018., str. 20–30
31. GL. Drusano, MN. Neely, WM. Yamada, M. Maynard, et al. The combination of fosfomicin plus meropenem is synergistic for *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in a hollow-fiber infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. br.62, 2018., str. e01682–18
32. C. Sunpaoa, N. Na-Ek, A. Sommai, K. Boonpattharatthiti, NS. Huynh, et al. Impact of nursing interventions on hospital readmissions in patients with pulmonary tuberculosis: a quasi-experimental study. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. br.23, lipanj 2023., str. 6
33. PA. Akande. The effect of an educational intervention to improve tuberculosis infection control among nurses in Ibadan, south-west Nigeria: a quasi-experimental study. *BMC Nurs*.br.19, kolovoz 2020., str. 81
34. Hrvatska komora medicinskih sestara: *Sestrinske dijagnoze*, Zagreb, 2011.
35. Š. Ozimec: *Zdravstvena njega internističkih bolesnika*. Zagreb, Medicinska naklada, 2004.

Popis slika

Slika 1.1. M. tuberculosis	3
Slika 3.1. Epidemiologija tuberkuloze u svijetu	8
Slika 3.2. Epidemiologija liječenja tuberkuloze u svijetu	8
Slika 4.1. Patologija nastanka same bolesti	11
Slika 6.1. Dijagnostika tuberkuloze	18
Slika 7.1. Liječenje tuberkuloze	24



IZJAVA O AUTORSTVU

I

SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, Dario Golub (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom Dijagnostički i terapijski postupci s b. myco (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova. bolesnika s tuberkulozom pluća

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

Dario Golub

(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, Dario Golub (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom Dijag. i terapijski postupci s b. myco (upisati naslov) čiji sam autor/ica. bolesnika s tuberkulozom pluća

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

Dario Golub

(vlastoručni potpis)