

UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR REPUBLIKE SRPSKE
BANJA LUKA

TUBERKULOZA NOVOG DOBA

Dragana Marić
specijalizant pulmologije

Prof. dr Mirko Stanetić
specijalista za bolesti pluća

Banja Luka, novembar 2025. godine

Sadržaj

Uvod.....	2
Epidemiologija.....	3
Etiologija i patogeneza tuberkuloze.....	4
Klinički oblici plućne tuberkuloze.....	7
Primarna tuberkuloza	7
Postprimarna tuberkuloza.....	7
Milijarna (hematogena) tuberkuloza	8
Dijagnoza tuberkuloze	9
Liječenje tuberkuloze — sadašnji pristupi i buduće perspektive.....	11
Prevenција i vakcinacija	12
Javnozdravstveni i klinički izazovi.....	12
Zaključak.....	13
Literatura.....	14

Uvod

Tuberkuloza (TB) je hronična zarazna bolest koju uzrokuje *Mycobacterium tuberculosis complex*. Iako je poznata vijekovima, i dalje je globalno među vodećim uzrocima smrti od zaraznih bolesti. Plućna forma je najčešća i najzaraznija, te predstavlja primarni fokus javnozdravstvenih intervencija.

Tuberkuloza predstavlja bolest koja se može spriječiti i u većini slučajeva uspješno izliječiti. Ipak, prema podacima iz 2023. godine, tuberkuloza je ponovo zauzela mjesto vodećeg uzroka smrti u svijetu među zaraznim bolestima, nakon tri godine tokom kojih je to mjesto pripadalo koronavirusnoj bolesti (COVID-19). TB je te godine prouzrokovala gotovo dvostruko više smrtnih slučajeva nego HIV/AIDS. Svake godine više od deset miliona ljudi oboli od tuberkuloze, a broj oboljelih od 2021. godine ponovo bilježi porast. Zbog toga su neophodne hitne i koordinisane mjere kako bi se okončala globalna epidemija tuberkuloze do 2030. godine - cilj koji su zajednički postavile sve države članice Ujedinjenih nacija (UN) i Svjetska zdravstvena organizacija (WHO).

U savremenom dobu, uprkos napretku u farmaciji, dijagnostici i vakcinaciji, tuberkuloza pokazuje otpornost u obliku multirezistentnih i ekstenzivno rezistentnih sojeva (MDR/XDR-TB), što zahtijeva nove pristupe u liječenju i praćenju.

Epidemiologija

Globalni trendovi

Globalni porast broja oboljelih od tuberkuloze, koji je započeo tokom pandemije COVID-19, počinje da se stabilizuje. U 2023. godini registrovano je 10,8 miliona novih slučajeva tuberkuloze, što predstavlja blagi porast u odnosu na 10,7 miliona u 2022., ali i značajno više u poređenju sa 10,4 miliona u 2021. i 10,1 milion u 2020. godini. Ovaj kontinuirani porast odražava dugoročne posljedice poremećaja u pružanju TB usluga tokom najtežih godina pandemije (2020–2021). Procjenjuje se da je globalna stopa incidencije porasla za 4,6% u periodu od 2020. do 2023. godine, sa 129 na 134 slučaja na 100.000 stanovnika, nakon decenijskog trenda pada od oko 2% godišnje.

Geografski gledano, najveći udio novooboljelih od tuberkuloze u 2023. godini zabilježen je u regijama SZO-a: Jugoistočna Azija (45%), Afrika (24%), i Zapadni Pacifik (17%), dok je manji udio pripao regijama Istočnog Mediterana (8,6%), Amerike (3,2%) i Evrope (2,1%).

Evropski kontekst

Evropska unija i zemlje Evropskog ekonomskog prostora (EU/EEA) i dalje imaju jedne od najnižih stopa tuberkuloze u svijetu, sa manje od 60.000 prijavljenih slučajeva godišnje. Od uvođenja pojačanog nadzora 1996. godine bilježi se stalni silazni trend, uz privremeni porast tokom pandemije COVID-19. U 2022. godini u evropskoj regiji SZO registrovano je oko 229.000 oboljelih, što odgovara stopi od 25 na 100.000 stanovnika, uz neto smanjenje incidencije od 25% u odnosu na 2015. Godinu.

Trend porasta uočen između 2020. i 2021. godine preokrenut je 2022. godine, što ukazuje na oporavak TB programa i stabilizaciju epidemiološke situacije. U 2022. godini zabilježeno je oko 18.000 smrtnih slučajeva, uz pad smrtnosti od 53% u odnosu na 2013. godinu.

U evropskoj regiji i dalje postoji izražen problem tuberkuloze otporne na rifampicin i multirezistentne TB (RR/MDR-TB), sa oko 67.000 novih slučajeva u 2022. godini. Udio rezistentnih sojeva značajno premašuje globalni prosjek, sa 24% novih i 54% prethodno liječenih slučajeva.

Republika Srpska

Prema podacima Instituta za javno zdravstvo Republike Srpske u Republici Srpskoj je u posljednjih šest godina zabilježena promjenjiva incidencija plućne tuberkuloze: 2019. – 162 oboljela, 2020. – 78, 2021. – 30, 2022. – 80, 2023. – 129, i 2024. – 114 slučajeva.

U poređenju s ranijim dekadama, ukupan broj oboljelih se značajno smanjio, ali se nakon pandemijskog perioda uočava blagi porast broja slučajeva, što ukazuje na potrebu za kontinuiranim nadzorom, modernizacijom dijagnostičkih kapaciteta i održavanjem programa direktno nadzirane terapije (DOT).

Etijologija i patogeneza tuberkuloze

Uzročnik tuberkuloze je *Mycobacterium tuberculosis*, štapičasta, nepokretna, spororastuća, obavezno aerobna bakterija iz kompleksa *M. tuberculosis*. Ovaj kompleks obuhvata i druge vrste mikobakterija koje mogu izazvati bolest kod ljudi, kao što su *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* i *M. canettii*. Bakterija ne stvara spore, ali zahvaljujući specifičnoj strukturi ćelijskog zida bogatoj lipidima, mikolnim kiselinama i voskovima, pokazuje izuzetnu otpornost na spoljašnje uticaje, dezinfekciona sredstva, kiseline i alkohol. Ova osobina je razlog za tzv. acidorezistentnost bacila, zbog koje se u mikroskopiji boje po Ziehl-Neelsen-u, što predstavlja osnovnu dijagnostičku metodu u mikrobiološkoj potvrdi bolesti.

Izvor infekcije je oboljeli čovjek koji u okolinu izlučuje mikobakterije putem kapljica koje nastaju prilikom kašljanja, kihanja, govora ili pjevanja. Najveći epidemiološki značaj imaju pacijenti sa plućnom tuberkulozom čiji je sputum mikroskopski pozitivan (ARB+). Mikobakterije mogu u vazduhu opstati duže vrijeme, naročito u zatvorenim, slabo provjetrenim prostorima, što pogoduje lakšem širenju infekcije. Infekcija se gotovo isključivo prenosi aerogenim putem, dok su ostali putevi (alimentarni, transplacentarni, kontakti) danas izuzetno rijetki i od manjeg epidemiološkog značaja.

Nakon udisanja, infektivne čestice (tzv. kapljične jezgre) dopijevaju do terminalnih bronhiola i alveola pluća, gdje ih fagocituju alveolarni makrofagi. Iako makrofagi predstavljaju prvu liniju odbrane organizma, *M. tuberculosis* posjeduje mehanizme kojima sprječava fuziju fagozoma i lizozoma, čime izbjegava uništenje i omogućava sopstvenu intracelularnu replikaciju. Na mjestu infekcije nastaje tzv. primarno žarište (Ghonov fokus), koje se u većini slučajeva zajedno s regionalnom limfadenopatijom u hilusu pluća udružuje u tzv. primarni kompleks.

Tokom ove faze infekcije može doći do hematogene diseminacije bacila, što rezultira pojavom manjih sekundarnih žarišta u različitim organima (jetra, bubrezi, kosti, meninge), ali u najvećem broju slučajeva imunološki sistem ograničava širenje infekcije stvaranjem granuloma. Granulom je histopatološka struktura sastavljena od epitelioidnih i Langhansovih ćelija okruženih limfocitima i fibroblastima, a u njegovom centru se često nalazi kazeozna nekroza. Granulom ima zaštitnu ulogu jer sprečava dalje širenje bacila, ali u slučaju oslabljenog imuniteta može postati mjesto reaktivacije bolesti.

Imunološki odgovor na infekciju je prvenstveno ćelijski posredovan. Aktivacijom CD4⁺ T-limfocita i oslobađanjem citokina, posebno interferona-gama (IFN- γ), dolazi do aktivacije makrofaga koji stiču sposobnost ubijanja intracelularnih bacila. Uspostavljanje ovog imunološkog odgovora predstavlja osnovu za latentnu infekciju, pri čemu bacili mogu preživjeti u organizmu godinama bez kliničkih manifestacija bolesti.

Kod približno 5–10% inficiranih osoba, naročito onih sa oslabljenim imunitetom, infekcija prelazi u aktivnu bolest. Reaktivacija se obično javlja u plućima, najčešće u gornjim lobusima, gdje je veća koncentracija kiseonika koja pogoduje rastu aerobnih mikobakterija. Tada dolazi do progresivne destrukcije plućnog parenhima, nastanka kaverna i povećanja infektivnosti bolesnika.

Razvoj bolesti uslovljen je brojnim faktorima rizika koji utiču na imunski odgovor domaćina. Najznačajniji faktori rizika su HIV infekcija, dijabetes melitus, pothranjenost, hronična bubrežna insuficijencija, dugotrajna terapija kortikosteroidima ili imunosupresivima, alkoholizam, zloupotreba psihoaktivnih supstanci i loši socioekonomski uslovi. Veći rizik postoji i kod osoba koje borave u kolektivnim smještajima (zatvori, domovi), kao i kod novorođenčadi i starijih osoba, zbog prirodno slabijeg imunološkog odgovora.

U slučajevima kada imunološki sistem ne uspije da ograniči infekciju, dolazi do progresije primarne tuberkuloze, koja se može ispoljiti kao miliarna tuberkuloza (diseminovana forma) ili kao tuberkulozni meningitis, posebno kod djece. Kod odraslih se najčešće razvija postprimarna, odnosno reaktivirana plućna tuberkuloza, koja ima izraženu destruktivnu komponentu i predstavlja najvažniji oblik bolesti sa epidemiološkog stanovišta.

Mnogi poznati faktori koji povećavaju podložnost infekciji ili rizik od prelaska LTBI u aktivnu tuberkulozu povezani su sa imunološkim disbalansom, dok molekularni mehanizmi koji regulišu tranziciju duž spektra bolesti još uvijek nisu potpuno poznati. Imunološki status domaćina određuju genetski činioci, spoljašnji faktori koji mijenjaju lokalnu sredinu (mikrookruženje), i heterogenost mikobakterija. Zajednički, ovi faktori određuju prag imunskog odgovora i potencijalni ishod bolesti.

BCG vakcinacija

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje imunizaciju novorođenčadi BCG vakcinom u zemljama sa srednjom i visokom incidencijom tuberkuloze, kako bi se smanjila učestalost teških oblika bolesti — posebno tuberkuloznog meningitisa i miliarne tuberkuloze u prvoj godini života. BCG vakcina se sastoji od živih, atenuiranih bacila *Mycobacterium bovis* soja *Bacillus Calmette-Guérin*.

Vakcina izaziva ćelijski posredovan imunološki odgovor i pruža varijabilan stepen zaštite (40–70%). Njen efekat traje 10–15 godina, nakon čega zaštitna vrijednost postepeno opada. Efikasnost protiv plućnih formi bolesti varira između 0% i 80% u zavisnosti od geografskog položaja i izloženosti netuberkuloznim mikobakterijama.

Obuhvat imunizacijom BCG vakcinom u zemljama koje sprovode nacionalne programe vakcinacije prelazi 80% novorođenčadi. Iako je vakcina generalno bezbjedna, mogu se javiti lokalne reakcije, poput regionalnog limfadenitisa (BCG-itisa), dok je diseminovani BCG-itis moguć kod djece sa teškim imunodeficijencijama, uključujući HIV infekciju. Zbog toga WHO preporučuje da se BCG vakcina ne daje HIV-pozitivnoj djeci.

Varijabilna efikasnost BCG vakcine rezultat je brojnih faktora: genetskih razlika među sojevima vakcine, genetskih i nutritivnih faktora domaćina, virulencije mikobakterija, prisustva mikobakterija iz životne sredine i helmintnih infekcija koje mogu usmjeriti imuni odgovor ka tipu 2. Različiti genotipovi *M. tuberculosis* izolata imaju različito geografsko porijeklo i nisu epidemiološki povezani, što ima poseban značaj u savremenom kontekstu migracija.

BCG vakcina ima dokazani zaštitni efekat protiv diseminovanih oblika tuberkuloze i meningitisa kod djece (60–80%). Osim zaštite od teških oblika bolesti, studije pokazuju da vakcinisana djeca imaju manju vjerovatnoću infekcije nakon izlaganja izvoru bacila. Ako se vakcina da već inficiranoj djeci, može spriječiti progresiju latentne infekcije u aktivnu bolest u

oko 60% slučajeva. Zbog svega navedenog, intenzivno se istražuju nove i efikasnije vakcine koje bi mogle obezbijediti širu i dugotrajniju zaštitu.

Tuberkulinsko testiranje (TST)

Tuberkulinsko testiranje, po preporuci SZO, najčešće se izvodi Mantoux metodom, intradermalnim davanjem 0,1 ml (3 IU) prečišćenog proteinskog derivata (PPD RT23) u gornju trećinu lijeve podlaktice. Reakcija se očitava nakon 48–72 sata mjerenjem induracije, pri čemu se reakcija do 5 mm smatra negativnom, 6–9 mm slabom, 10–14 mm umjerenom, a preko 15 mm jakom reakcijom.

TST se koristi za procjenu prevalencije tuberkulozne infekcije u populaciji. Pozitivna reakcija može biti rezultat prethodne infekcije ili BCG vakcinacije. Test ima ograničenu vrijednost u dijagnostici aktivne tuberkuloze kod odraslih, jer može biti lažno negativan kod pothranjenih, starijih osoba, ili onih sa komorbiditetima poput HIV infekcije, hronične bubrežne insuficijencije i maligniteta. Takođe, imunosupresivna terapija (kortikosteroidi, inhibitori TNF- α) može dovesti do negativnog rezultata i pored prisustva aktivne bolesti.

Iako jak pozitivan test može ukazivati na postojanje infekcije, negativan rezultat ne isključuje tuberkulozu ako postoje klinički i radiološki pokazatelji bolesti.

Latentna i aktivna tuberkuloza

Aktivna tuberkuloza označava prisustvo i razmnožavanje *M. tuberculosis* u organizmu, uz kliničke simptome i mogućnost transmisije. Nasuprot tome, latentna tuberkuloza (LTBI) predstavlja stanje u kojem bacil postoji u organizmu, ali imuni sistem uspješno sprečava razvoj bolesti. Osobe sa LTBI nemaju simptome i nisu zarazne, ali bolest se može reaktivirati u bilo kojem trenutku.

Dijagnoza latentne infekcije podrazumijeva isključivanje aktivne bolesti i potvrdu imunološkog odgovora na bacil pomoću TST ili IGRA testova. Na osnovu savremenih modela, razlikuju se četiri moguća ishoda infekcije:

1. Otpornost – potpun imuni odgovor koji eliminiše bacile bez razvoja infekcije, uz negativne TST i IGRA testove.
2. Eliminacija infekcije – prelazak sa inicijalno pozitivnih na negativne testove tokom šest mjeseci.
3. Sadržavanje infekcije – latentna faza u kojoj bacili ostaju u mirovanju sa potencijalom reaktivacije.
4. Progresija u aktivnu bolest – razvoj klinički manifestne tuberkuloze.

Savremena istraživanja ukazuju da i unutar istog organizma može postojati spektar ovih faza, gdje su pojedini granulomi sterilni, dok drugi sadrže vijabilne bacile.

Klinički oblici plućne tuberkuloze

Nakon ulaska bacila u organizam, razvoj bolesti zavisi od imunološkog statusa domaćina i od broja i virulentnosti udisanih bacila. U većini slučajeva infekcija ostaje latentna, ali u određenom broju slučajeva prelazi u aktivnu bolest. Klasično se razlikuju tri osnovna oblika plućne tuberkuloze: primarna, postprimarna i milijarna (hematogena) tuberkuloza.

Primarna tuberkuloza

Primarna infekcija nastaje nakon prvog kontakta sa *Mycobacterium tuberculosis* kod osoba koje ranije nisu bile u dodiru s ovim patogenom. U plućima se formira tzv. primarni kompleks, koji se sastoji od tri karakteristične komponente: primarnog žarišta u plućnom parenhimu, limfangitisa koji ga povezuje s hilusnim limfnim čvorovima i reaktivnog limfadenitisa. Najčešće se lokalizuje u donjim segmentima gornjih i gornjim segmentima donjih režnjeva pluća.

U ranom stadijumu dominira nespecifična upalna reakcija, koja se postepeno transformiše u specifični tuberkulozni granulom sa centralnom kazeoznom nekrozom. U većini slučajeva infekcija se zaustavlja u ovoj fazi, lezije zarastaju fibroznim ožiljcima i kalcifikacijom, a osoba ostaje imunizovana, uz mogućnost latentnog preživljavanja bacila u organizmu.

U manjem broju slučajeva, posebno kod djece, imunokompromitovanih i pothranjenih osoba, infekcija se može proširiti limfogenim ili hematogenim putem, što dovodi do diseminovane, plućne ili ekstrapulmonalne tuberkuloze. Klinički, primarna tuberkuloza često prolazi bez simptoma ili sa nespecifičnim znacima infekcije (blaga temperatura, kašalj, malaksalost). Radiografski se može vidjeti Ghonov fokus i uvećani hilusni limfni čvorovi. U većini slučajeva bolest spontano regredira, a bacili prelaze u latentno stanje.

Postprimarna tuberkuloza

Postprimarna (sekundarna) tuberkuloza nastaje kao reaktivacija latentne infekcije ili kao posljedica nove (egzogene) infekcije kod osoba koje su već bile senzibilisane na *M. tuberculosis*. Najčešće se razvija u odraslom dobu, kada dođe do pada imuniteta, i predstavlja najčešći oblik aktivne plućne tuberkuloze u endemskim područjima.

Najčešće je lokalizovana u apikalnim i posteriornim segmentima gornjih plućnih režnjeva, gdje je pritisak kiseonika najviši, a limfna drenaža najslabija. U tim regijama dolazi do reaktivacije tzv. Simonovih žarišta, malih latentnih lezija nastalih tokom primarne infekcije. Aktivacijom bacila razvija se upalni proces sa kazeoznom nekrozom, likvefakcijom i stvaranjem kaverni. Kroz bronhe, kazeozni materijal se može eliminisati, što dovodi do formiranja šupljina i širenja infekcije bronhogenim putem na druge dijelove pluća ili na suprotno pluće.

Klinički tok bolesti može biti akutan ili hroničan. Simptomi uključuju subfebrilnost, noćno znojenje, gubitak apetita i tjelesne mase, hroničan kašalj, iskašljavanje mukopurulentnog sekreta i hemoptizije. U uznapredovalim slučajevima javljaju se dispneja i bol u grudima. Oboljeli od kavitarne tuberkuloze predstavljaju najveći epidemiološki rizik, jer u sputumu imaju veliki broj bacila (ARB +++).

Radiološki nalaz prikazuje infiltrate i kaverne u apikalnim i posteriornim segmentima, često sa fibroznim promjenama i kalcifikatima. Fibrokazeozni oblik postprimarne tuberkuloze je najčešći, sa tendencijom pogoršanja i periodima remisije. U atipičnim oblicima, naročito kod imunokompromitovanih osoba (dijabetes, malignitet, hronična bubrežna insuficijencija, HIV infekcija, terapija kortikosteroidima), promjene su često lokalizovane u donjim plućnim poljima i mogu imitirati druge bolesti.

Tuberkulom predstavlja poseban oblik postprimarne tuberkuloze, u kojem se formira pojedinačna, okruglasta lezija prečnika do nekoliko centimetara, okružena fibrozom. Klinički je često asimptomatska, ali radiografski može nalikovati tumoru pluća, pa se dijagnoza često postavlja tek histološki.

Bez liječenja, postprimarna tuberkuloza ima hroničan progresivan tok, sa stvaranjem fibrotičnih i destruktivnih promjena. Pravovremeno započeta antituberkulozna terapija u većini slučajeva dovodi do potpunog izlječenja.

Milijarna (hematogena) tuberkuloza

Milijarna tuberkuloza nastaje hematogenim rasijanjem bacila iz primarnog žarišta ili usljed reaktivacije latentnih mikobakterija koje ulaze u krvotok. Ovaj oblik bolesti karakteriše stvaranje brojnih sitnih granuloma u plućima, jetri, slezeni, bubrežima, moždanim opnama i drugim organima. Naziv „milijarna“ potiče od karakterističnog radiološkog nalaza sitnih, ujednačenih senki veličine zrna prosa.

Hematogeno širenje se najčešće javlja kod imunokompromitovanih osoba, djece i starijih, kao i kod onih sa neadekvatno liječenom tuberkulozom. Uloga imunološke reaktivnosti domaćina je presudna: kod slabog imuniteta dolazi do masivne diseminacije bacila, dok kod djelimično očuvanog imuniteta nastaje subakutni ili hronični oblik bolesti.

Klinička slika može biti nespecifična i uključuje povišenu temperaturu, noćno znojenje, gubitak težine, slabost, a ponekad i hepatosplenomegaliju. Disanje je ubrzano, a auskultatorni nalaz često oskudan. U krvnoj slici nalazimo anemiju i ubrzanu sedimentaciju eritrocita. Tuberkulinski test je najčešće negativan zbog iscrpljenosti imunološkog odgovora. Radiografski se u plućima vide brojne tačkaste sjene uniformnog rasporeda.

Na osnovu kliničke slike razlikuju se tri oblika:

1. Klasična milijarna tuberkuloza – tipični sistemski oblik sa hroničnim tokom i difuznim plućnim promjenama.
2. Kriptogeni oblik – javlja se kod starijih osoba sa minimalnim simptomima i negativnim tuberkulinskim testom.
3. Areaktivni oblik – najteži, praćen masovnim prisustvom bacila i odsustvom granulomatozne reakcije, najčešće sa fatalnim ishodom.

Bez liječenja, svi oblici milijarne tuberkuloze imaju tešku prognozu. Pravovremena dijagnoza i započinjanje antituberkulozne terapije značajno poboljšavaju ishod. Uspjeh liječenja zavisi od ranog prepoznavanja i adekvatnog odgovora imunog sistema domaćina.

Dijagnoza tuberkuloze

Poboljšanje efikasnosti i tačnosti dijagnoze tuberkuloze od ključnog je značaja za uspješno liječenje i kontrolu bolesti. Na plućnu tuberkulozu treba posumnjati kod pacijenata sa upornim kašljem, hemoptizijama, temperaturom, noćnim znojenjem i gubitkom tjelesne mase. Ekstrapulmonalne forme, kao što su tuberkulozni limfadenitis, meningitis, Pottova bolest, tuberkuloza larinksa i abdominalna tuberkuloza, mogu imati različitu kliničku sliku. Posebnu pažnju treba posvetiti imunokompromitovanim pacijentima, kod kojih su simptomi često atipični. Konačna dijagnoza se postavlja dokazivanjem prisustva *Mycobacterium tuberculosis*, pri čemu se koristi više metoda laboratorijskog potvrđivanja i procjene otpornosti na lijekove.

Otpornost na antituberkulotike predstavlja rastući globalni problem. Prema savremenoj klasifikaciji, razlikuju se oblici: TB otporna na rifampicin (RR-TB), multirezistentna (MDR-TB), pre-ekstenzivno rezistentna (pre-XDR-TB) i ekstenzivno rezistentna (XDR-TB). MDR-TB je rezistentna na rifampicin (RIF) i izoniazid (INH), dok pre-XDR-TB podrazumijeva dodatnu otpornost na bilo koji fluorohinolon, a XDR-TB na neki od lijekova grupe A (levofloksacin, moksifloksacin, bedakilin ili linezolid). Iako je rano otkrivanje rezistencije ključno, tek oko 60% novih slučajeva u svijetu testira se na otpornost na rifampicin. Ograničen pristup dijagnostici u zemljama s nižim prihodima dodatno otežava pravovremeno prepoznavanje rezistentnih oblika.

Kultura

Kultura *M. tuberculosis* ostaje zlatni standard dijagnostike. Uzorci se mogu gajiti u čvrstom (npr. Löwenstein-Jensen, Middlebrook 7H11) ili tečnom medijumu (npr. BACTEC MGIT 960). Prednost tečnih sistema je kraće vrijeme do detekcije (oko 12 dana naspram 25 dana kod čvrstih medija). Ipak, njihova upotreba je ograničena u laboratorijama sa slabijom infrastrukturom. Iako nije test prve linije, kultura je važna za potvrdu dijagnoze, praćenje terapije i procjenu vjerovatnoće relapsa bolesti.

Direktna mikroskopija

Direktna mikroskopija je jednostavna, brza i jeftina metoda za detekciju acidorezistentnih bacila. Tradicionalno se koristi Ziehl-Neelsen bojenje, a rezultati se izražavaju kao „pozitivan“ ili „negativan razmaz“. Osjetljivost metode varira (25–80%), a posebno je smanjena kod HIV pozitivnih pacijenata i djece. Uvođenje mikroskopije sa LED osvjetljenjem i fluorescentnih metoda značajno je poboljšalo dijagnostičku vrijednost. Iako ima ograničenja, direktna mikroskopija i dalje ima važnu ulogu u praćenju zaraznosti i evaluaciji terapijskog odgovora, naročito u sredinama sa ograničenim resursima.

Molekularni testovi

Zbog ograničenja mikroskopije i kulture, Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje molekularne testove kao dijagnostiku prve linije. Najčešće korišteni su Xpert MTB/RIF i Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, SAD), Truenat (Indija), TB-LAMP (Japan) i test urinarnih antigena LF-LAM (Abbott, SAD).

Xpert MTB/RIF i Ultra testovi detektuju prisustvo DNK *M. tuberculosis* i mutacije *rpoB* gena povezane s otpornošću na rifampicin, dajući rezultat za oko dva sata. Ultra test ima veću osjetljivost, ali nižu specifičnost. Ovi testovi su posebno korisni za brzu dijagnozu plućne i ekstrapulmonalne TB, uključujući dječju populaciju. Ipak, njihova efikasnost opada kod HIV pozitivnih i kod bolesnika s malim brojem bakterija. Problem predstavljaju i visoki troškovi te potreba za stalnim napajanjem električnom energijom.

Trenutno se razvijaju i novi testovi, kao što su GeneXpert Omni - prenosivi uređaj za periferne zdravstvene ustanove i Xpert MTB/XDR, koji omogućava detekciju otpornosti na više lijekova (INH, FLQ, ETH, SLID) u roku od 90 minuta. LF-LAM test, koji se temelji na detekciji mikobakterijskih antigena u urinu, preporučuje se kod HIV pozitivnih pacijenata u endemskim područjima, posebno kada nije moguće dobiti sputum.

Testovi linijskih sonda (LPA)

Testovi linijskih sonda (Line Probe Assay – LPA), poput Genotype MTBDRplus i MTBDRsl (Hain Lifescience, Njemačka), omogućavaju detekciju *M. tuberculosis* i genetski potvrđenu otpornost na lijekove. Genotype MTBDRplus identifikuje mutacije u genima *rpoB*, *katG* i *inhA*, a rezultati su dostupni za manje od šest sati. Osjetljivost i specifičnost za detekciju rezistencije na RIF i INH iznose oko 78% i 100%. Test MTBDRsl 2.0 detektuje mutacije koje uzrokuju rezistenciju na fluorohinolone i injekcione lijekove druge linije. Ovi testovi omogućavaju brzo prepoznavanje otpornosti, čime se sprečava nepotrebno izlaganje pacijenata dužim i toksičnijim terapijama.

Sekvenciranje cijelog genoma (WGS)

Sekvenciranje cijelog genoma predstavlja najnapredniju dijagnostičku metodu, jer omogućava uvid u cjelokupni genotip *M. tuberculosis*. WGS identifikuje mutacije koje uzrokuju otpornost na antituberkulotike, uključujući i one izvan klasičnih regija gena. Osjetljivost testa u poređenju s fenotipskim testovima iznosi oko 96%. Iako je metoda skupa i zahtijeva sofisticirane laboratorije, ima veliki značaj za praćenje epidemija, analizu genetskih linija i prilagođavanje terapije individualnim pacijentima.

Testiranje osjetljivosti na lijekove (DST)

Testiranje osjetljivosti na lijekove (Drug Susceptibility Testing – DST) i dalje je zlatni standard za utvrđivanje otpornosti. Najčešće se koristi automatizovani sistem BACTEC MGIT 960, koji omogućava rezultate za oko dvije sedmice. DST se sprovodi putem metoda kritične koncentracije i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC). Stalna revizija kritičnih koncentracija povećava preciznost u određivanju otpornosti, naročito za rifampicin.

Radiološka dijagnostika

Klasični rendgen grudnog koša i dalje je osnovni alat u skriningu, dok su CT i HRCT korisni za rano otkrivanje minimalnih lezija i procjenu komplikacija.

Softverska rješenja, poput CAD4TB, koriste vještačku inteligenciju za analizu digitalnih rendgenskih snimaka pluća i procjenu vjerovatnoće postojanja TB. Ova tehnologija postiže osjetljivost od 90–100% i specifičnost od 25–45%, i posebno je korisna u oblastima sa ograničenim pristupom radiolozima. Pomaže u prepoznavanju pacijenata koji zahtijevaju dodatno molekularno testiranje.

Serumski biomarkeri

Razvoj serumskih biomarkera za TB usmjeren je na pronalaženje biosignatura koje bi razlikovale aktivnu od latentne infekcije. Najperspektivniji biomarkeri uključuju proteine kao što su fibrinogen, C-reaktivni protein, α 2-makroglobulin, interferon- γ i drugi, koji zajedno pokazuju visoku dijagnostičku osjetljivost (oko 90%) i umjerenu specifičnost. Iako se još ispituju, ovi biomarkeri imaju potencijal da postanu brza metoda za identifikaciju pacijenata kojima je potrebno dalje testiranje.

Interferon-gama release assays (IGRA) - *QuantiFERON-TB Gold Plus* i *T-SPOT.TB* - predstavljaju najpouzdanije metode za detekciju latentne infekcije. Za razliku od Mantoux testa, IGRA nije pod uticajem prethodne BCG vakcinacije, ima veću specifičnost (preko 95%) i rezultate u roku od 24 sata.

Liječenje tuberkuloze — sadašnji pristupi i buduće perspektive

Liječenje tuberkuloze usmjereno je ne samo na iskorjenjivanje bolesti, već i na smanjenje dugoročnih posljedica i toksičnosti lijekova. Uspjeh terapije zavisi od tipa tuberkuloze: kod oblika osjetljivih na lijekove (DS-TB) stopa izlječenja iznosi oko 85%, dok je kod rezistentnih oblika (MDR/XDR-TB) manja, oko 57%. Zbog boljeg podnošenja i efikasnosti, sve je veći fokus na oralnim režimima.

Standardno liječenje DS-TB traje šest mjeseci - dva mjeseca intenzivne faze (RIF, INH, PZA, ETM), a zatim četiri mjeseca RIF-a i INH-a. Produženje terapije preporučuje se kod kavitarne bolesti, HIV infekcije ili drugih imunosupresivnih stanja. Kod MDR-TB terapija je duža (9–21 mjesec) i uključuje kombinacije lijekova poput bedakilina, linezolida, klofazimina i fluorohinolona. WHO danas dozvoljava i kraće, potpuno oralne režime (9–12 mjeseci) kod određenih pacijenata, što poboljšava adherenciju i smanjuje toksičnost.

Novi lijekovi i načini primjene

Trenutno je preko 30 novih supstanci u različitim fazama razvoja, a telacebec se ističe kao potencijalni kandidat nove klase lijekova. Većina novih lijekova su oralni preparati, što doprinosi boljem prihvatanju terapije. Ponovno se istražuje inhalaciona primjena lijekova radi smanjenja sistemske toksičnosti, ali je primjena ograničena na plućne oblike bolesti.

Novi terapijski režimi

U toku su brojna klinička ispitivanja koja ispituju kraće i efikasnije režime:

- Kod DS-TB, četvoromjesečni režimi s rifapentinom i moksifloksacinom pokazali su jednaku efikasnost kao standardni šestomjesečni.
- Kod MDR-TB, režimi poput BPaL (bedakilin, pretomanid, linezolid) pokazali su visoke stope izlječenja i kraće trajanje terapije (6 mjeseci).

- Više studija (SimpliciTB, TB-PRACTECAL, NEXT, endTB) ispituje različite kombinacije novih i postojećih lijekova s ciljem smanjenja trajanja terapije i toksičnosti.

Pomoćna i adjuvantna terapija

Paralelno s antimikrobnim lijekovima, istražuju se imunomodulatorni tretmani koji utiču na odgovor domaćina na infekciju. Supstance poput vitamina D, everolimusa i CC-11050 pokazuju potencijal u smanjenju inflamacije i poboljšanju plućne funkcije, iako bez direktnog uticaja na brzinu eliminacije bakterije.

Pridržavanje i nadzor terapije

Ključ uspješnog liječenja je adherencija. Zbog dužine terapije i nuspojava, mnogi pacijenti prekidaju liječenje, što povećava rizik od relapsa i rezistencije. Najbolje rezultate daju pristupi usmjereni na pacijenta - kombinacija medicinske, nutritivne, psihološke i finansijske podrške. Direktno nadzirana terapija (DOT) ostaje standard kod složenih slučajeva, dok video-nadzor (VOT) putem pametnih telefona dobija sve veću ulogu jer povećava praktičnost i motivaciju pacijenata.

Prevenција i vakcinacija

Prevenција infekcije i progresije bolesti je ključna komponenta borbe protiv tuberkuloze. WHO preporučuje 4 mjeseca rifampicina ili 6–9 mjeseci izoniazida kod latentne infekcije, dok se kod kontakata MDR-TB razmatra fluorohinolon u trajanju od 6–12 mjeseci.

BCG vakcina pruža djelimičnu zaštitu od teških oblika TB u djece, ali ograničenu efikasnost protiv plućne TB u odraslih. Postoje i naponi na polju nove vakcinacije: vakcine MTBVAC i VPM1002 pokazuju bolje imunološke odgovore od postojećeg BCG-a, a u razvoju je i više terapijskih vakcina za postekspozicijsku zaštitu.

Javnozdravstveni i klinički izazovi

Glavni izazovi u kontroli TB su:

- kasna dijagnoza i nedovoljno testiranje,
- rast rezistentnih sojeva,
- slab pristup terapiji u zemljama s ograničenim resursima,
- stigmatizacija oboljelih.

Zaključak

Plućna tuberkuloza u novom dobu ostaje kompleksan izazov, ali i primjer uspjeha moderne medicine. Razvoj molekularne dijagnostike i novih režima liječenja značajno je poboljšao prognozu i kontrolu bolesti. Međutim, MDR-TB i globalne nejednakosti i dalje predstavljaju prijetnju.

Napredak u liječenju tuberkuloze ide ka kraćim, oralnim i individualizovanim režimima, uz razvoj novih lijekova i imunomodulatornih pristupa. Budućnost liječenja vjerovatno će uključivati personalizovanu terapiju zasnovanu na biomarkerima odgovora, uz veći naglasak na prevenciju, adherenciju i globalnu dostupnost lijekova.

Kontinuirana edukacija, integracija novih tehnologija i jačanje javnozdravstvenih programa ostaju temelj za postizanje ciljeva *End TB Strategy 2035*.

Literatura

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: WHO; 2024.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis Technical Instructions. Atlanta: CDC; 2023.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis Surveillance Report 2024. Stockholm: ECDC; 2024.
4. The Lancet. Global impact of COVID-19 on TB control. The Lancet, 2023.
5. The Lancet Infectious Diseases. BPaL and BPaLM regimens in MDR-TB treatment. The Lancet ID, 2024.
6. The Lancet Digital Health. Artificial intelligence in chest radiography for TB detection. 2024.
7. The Lancet Microbe. Molecular assays for rapid TB resistance detection. 2023.
8. Breathe 2022. New developments in tuberculosis diagnosis and treatment. Breathe 2022.18(1): 210149
9. New England Journal of Medicine. Short-course treatment for drug-susceptible TB. NEJM, 2023.
10. European Respiratory Journal 2009 33(6): 1250-1253
11. Jovanović D. Klinički aspekti tuberkuloze. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 2019.