

**OSOBITOSTI DJEČJE TUBERKULOZE  
U KLINIČKOME BOLNIČKOM CENTRU SPLIT  
U RAZDOBLJU OD 1990. DO 2012.**

**CHARACTERISTICS OF CHILDREN TUBERCULOSIS  
IN UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE SPLIT FROM 1990 TO 2012**

NEVEN PAVLOV, SLAVICA DRAGIŠIĆ-IVULIĆ, ANA SIMIČIĆ MAJCE,  
MARIJA TONKIĆ, IVANA GOIĆ-BARIŠIĆ\*

**Deskriptori:** Tuberkuloza – epidemiologija, dijagnoza, farmakoterapija, prevencija; Retrospektivne studije; Djeca; Hrvatska – epidemiologija

**Sažetak.** Tuberkuloza u dječjoj dobi posebna je bolest po svojim epidemiološkim i kliničkim osobitostima. Najučinkovitija mjera u suzbijanju širenja bolesti jest brzo otkrivanje te neodgodivo i učinkovito liječenje oboljelih. Kako najveći dio djece ima mikroskopski negativne iskašljaje, brzo postavljanje dijagnoze može biti problem. U ovom radu prikazali smo učestalost, liječenje, dijagnostiku i kliničke osobitosti djece liječene u KBC-u Split tijekom 22 godine.

**Descriptors:** Tuberculosis – epidemiology, diagnosis, drug therapy, prevention and control; Retrospective studies; Child; Croatia – epidemiology

**Summary.** Childhood tuberculosis is a unique disease regarding epidemiological and clinical features. The most effective measures to combat the spread of the disease are rapid detection and prompt and effective treatment. As most of the children have negative sputum microscopy, rapid diagnosis can be challenging. In this paper, the data on incidence, treatment, diagnostic and clinical characteristics of children treated for tuberculosis in the University Hospital Centre Split during 22 years are presented.

Liječ Vjesn 2015;137:70–75

Tuberkuloza, najčešća zarazna bolest na svijetu, ni u 21. stoljeću nije stvar prošlosti. Svake godine u svijetu od aktivne tuberkuloze oboli oko 8 milijuna ljudi, a prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) u 2010. godini bilo je 1,45 milijuna umrlih. Iste godine 9,7 milijuna djece ostalo bez roditelja koji su umrli od tuberkuloze (TBC). Procjenjuje se da je između 19 i 43% svjetske populacije inficirano uzročnikom tuberkuloze *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>1</sup> Hrvatska je zemlja sa srednjom incidencijom, ali i dugim silaznim trendom i dobrom kontrolom TBC-a.<sup>2</sup> Još nismo dostigli nisku incidenciju TBC-a <10/100.000 stanovnika, što su postigle zapadnoeuropske zemlje. Incidencija TBC-a u razdoblju od 1996. do 2005. u Hrvatskoj pala je s 45 na 28,5 na 100.000 stanovnika. Najviše dobnog specifične stope incidencije zabilježene su u skupini ≥65 godina i u opadanju su u svim dobnim skupinama. I u dječjoj dobi zamjećuje se pad incidencije, sporiji nego u starijim dobnim skupinama, što je tipično za populaciju s malim brojem oboljelih. Incidencija tuberkuloze u Hrvatskoj iznosila je 2008. god. 21, a 2012. god. 13 na 100.000 stanovnika.<sup>3,4</sup> Tuberkuloza među djecom (0–14 godina) prijavljena je u 4,5% slučajeva.<sup>5</sup> Incidencija tijekom 2011. godine u dobi od 0 do 4 godine iznosila je 1,3 na 100.000 djece, u dobi od 5 do 9 godina 1,6, u dobi od 10 do 14 godina 2,2, a u dobi od 15 do 19 godina čak 4,7.<sup>4</sup> Tuberkuloza u djece po svojim je epidemiološkim i kliničkim osobitostima posebna bolest i mogućnosti nastanka infekcije su različite. U obitelji s bolesnikom koji boluje od aktivne tuberkuloze zarazi se oko ¼ ukućana. Prijenos je povećan u uvjetima lošijega socioekonomskog života, kod prenapučenosti, imunokom-

promitiranih osoba, u posebnim okolnostima, kod ljudi koji žive u siromaštvu ili u raznim ustanovama. Infekcija HIV-om najveći je čimbenik rizika s obzirom na smanjenje stanične imunosti, ključne za obranu od TBC-a. Pacijenti zaraženi HIV-om imaju i do 70 puta veći rizik od zaraze *M. tuberculosis* te 100 puta veći rizik da obole od aktivne bolesti.<sup>6,7</sup>

Imunosupresivne bolesti (dijabetes) ili liječenje (kortikosteroidi) prijete reaktivacijom ili oboljenjem od TBC-a. Ponovna pojava TBC-a u razvijenim zemljama i SAD-u tijekom razdoblja od 1985. do 1992. god. povezuje se s lošim socioekonomskim uvjetima života određene populacije, oslabljenom infrastrukturom javnog zdravstva i pojavom uzročnika tuberkuloze otpornog na više lijekova (MDR-TB: engl. *multidrug resistant TB*).<sup>6</sup>

Ni zemlje s niskom incidencijom TBC-a, nisu potpuno sigurne od infekcije *M. tuberculosis*.

Produžena izloženost djece TBC-u može biti uzrokom infekcije u gotovo svim dobnim skupinama. Gotovo sva djeca u dobi od 3 do 5 god. koja su bila izložena učitelju

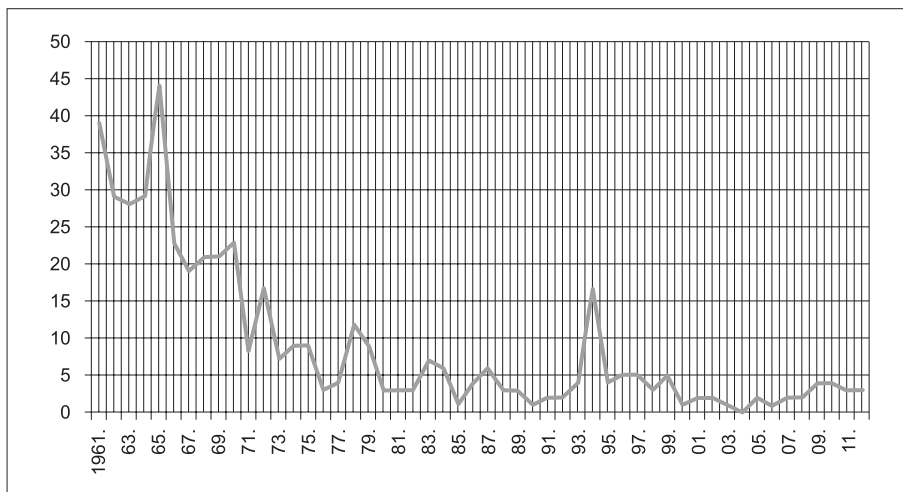
\* Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prof. dr. sc. Neven Pavlov, dr. med.; Slavica Dragišić-Ivulić, dr. med.; Ana Simičić Majce, dr. med.), Klinički zavod za mikrobiologiju i parazitologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (prim. prof. dr. sc. Marija Tonkić, dr. med.; prim. doc. dr. sc. Ivana Goić Barišić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Pavlov, Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: npavlov@kbsplit.hr

Primljeno 26. rujna 2013., prihvaćeno 19. siječnja 2014.

Slika 1. Djeca liječena od TBC-a u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split (1961. – 2012. god.)

Figure 1. Children treated for TB at the Pediatric Department, University Hospital Centre Split (1961 – 2012)



oboljelom od tuberkuloze u Španjolskoj bila su tuberkulin-pozitivna (TST), a trećini njih dijagnosticiran je TBC.<sup>8</sup> U navedenoj studiji 94% djece koja su bila izložena učitelju s TBC-om > 6 sati na dan bilo je TST-pozitivno, dok je 1,2% djece koja su bila izložena < 6 sati na dan bilo TST-pozitivno. Osoblje škole bilo je u 15% slučajeva također TST-pozitivno.

Borgia i sur. izvijestili su o 118-ero (9%) novorođenčadi s pozitivnim IGRA Quantiferon-testom poslije izloženosti djece u rodilištu medicinskoj sestri s bakteriološki pozitivnim sputumom.<sup>9</sup> Do tada nisu procijenjene osjetljivost i specifičnost IGRA-testa u novorođenčadi, kao ni rizik od progresije bolesti u djece s pozitivnim Quantiferon-testom. Djeca s pozitivnim Quantiferon-testom primala su kemo-profilaksu s izoniazidom, a do objavljivanja studije nitko od njih nije obolio od aktivnog TBC-a. Dostupni bibliografski podaci pokazuju da se unatoč postignutim poboljšanjima javljaju mikroepidemije i epidemije u europskim zemljama s niskom incidencijom TBC-a.<sup>10</sup>

### Cilj rada

U ovome retrospektivnom istraživanju analizirali smo razdoblje od 1990. do 2012. god. u kojem je u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split od tuberkuloze liječeno 75-ero djece. Istražili smo njihova klinička i epidemiološka obilježja te dijagnostičke postupke. Ovim istraživanjem nadopunili smo i proširili prethodna epidemiološka obilježja djece liječene od TBC-a u Klinici za dječje bolesti u razdoblju od 1990. do 1996.,<sup>11</sup> 1996. do 2000. god.,<sup>12</sup> te od 1999. do 2009. godine.<sup>13</sup> Najnovije podatke o djeci liječenoj od TBC-a u razdoblju od 2010. do 2012. godine usporedili smo s njihovim obilježjima u odnosu prema prethodno iznesenim podacima.

### Ispitanici i metode

Retrospektivno smo analizirali medicinsku dokumentaciju 75-ero djece liječene od TBC-a u Klinici za dječje bolesti u razdoblju od 1990. do 2012. godine. Ispitanici su podijeljeni u četiri skupine s obzirom na vrijeme liječenja:

1. djeca liječena od 1990. do 1995. god. (P1),
2. djeca liječena od 1996. do 2000. god. (P2),
3. djeca liječena od 2001. do 2005. god. (P3) i
4. djeca liječena od 2006. do 2012. god. (P4).

Analizirali smo prikupljene podatke s obzirom na broj liječene djece, dužinu bolničkog liječenja, dobne skupine,

Tablica 1. Raspodjela djece oboljele od TBC-a prema dobi: < 4 god. i > 14 god.

Table 1. Distribution of children suffering from TB by age: < 4 years and > 14 years old

Dob/Age	P1	P2	P3	P4	Ukupno /Total
<4 god. /<4 years	14 (47%)	9 (50%)	3 (38%)	4 (21%)	30 (40%)
>14 god. />14 years	2 (6,7%)	5 (28%)	1 (13%)	8 (42%)	16 (21%)
Ukupno /Total	30 (40%)	18 (24%)	8 (10,7%)	19 (25%)	100%

Legenda/Legend: P1: 1990.–1995.; P2: 1996.– 2000.; P3: 2001.– 2005.; P4: 2006.–2012. god./year

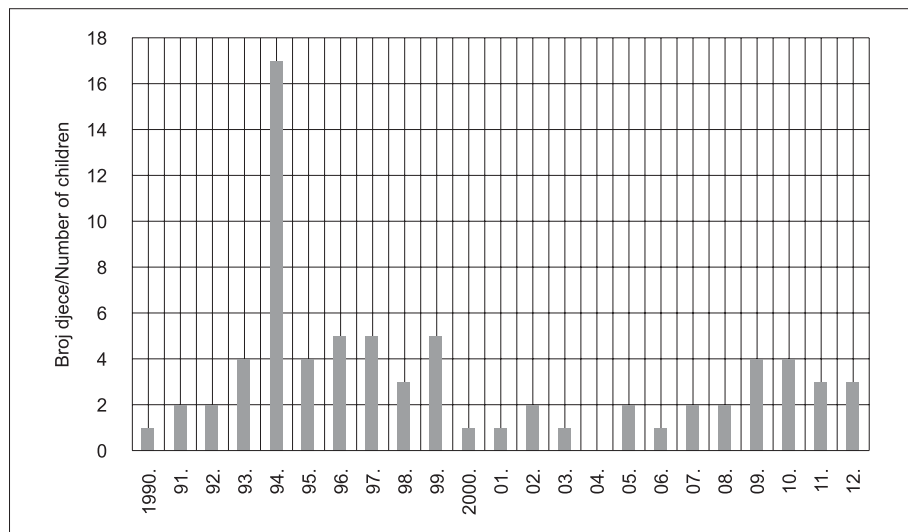
način otkrivanja infekcije, učestalost pozitivnoga tuberkulinskog kožnog testa (TST), prisutnost BCG-ožiljka, mikrobiološku potvrdu uzročnika tuberkuloze, klinički nalaz i prisutnost drugih lokalizacija bolesti.

### Rezultati

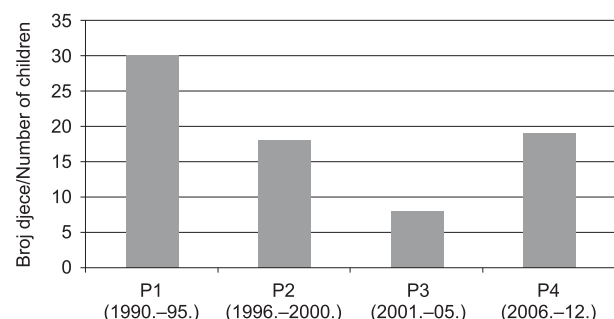
Podaci iz Arhive Klinike za dječje bolesti, bivšeg Odjela za dječje bolesti Kliničke bolnice Split (hvala prof. Liviu Balarinu na ustupljenim podacima) prikazani su u tablici 1. Razvidno je da je tijekom 60-ih godina prošlog stoljeća na Odjelu za dječje bolesti liječeno od TBC-a 20-ero do 40-ero djece na godinu. Taj se broj 80-ih godina stabilizirao na oko 5-ero djece s TBC-om hospitalizirane tijekom godine. Izraziti (četverostruki) porast broja djece liječene od TBC-a bilježimo 1994. god. (17 oboljelih), što je posljedica Domovinskog rata u Hrvatskoj te prihvata izbjeglica iz BiH.<sup>17</sup>

Prikaz broja djece liječene u Klinici u 22-godišnjem razdoblju (1990.–2012.) vidljiv je na slici 2. Uočljivo je da se broj djece liječene od TBC-a ustalio na 1 – 5 slučajeva na godinu (iznimka je 2004. god. kada nismo imali ni jednog oboljeloga).

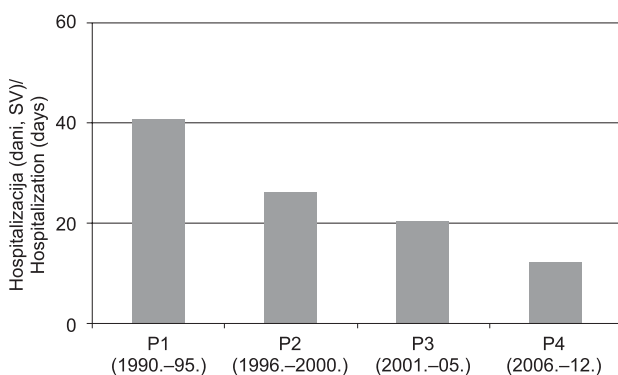
Razvidno je da dječji TBC još nije iskorijenjen te da se broj hospitalizirane djece u Klinici drži na stabilnoj razini od 2 do 4 slučaja na godinu (u posljednjih 7 godina). Iskustvo pokazuje da se nije mudro zadovoljiti postignutim stupnjem kontrole TBC-a, osobito ako uzmemo u obzir da smo posljednjih godina liječili manji broj bolesnika, ali su neki od njih bili u uznapredovalom stadiju bolesti.



Slika 2. Djeca liječena od TBC-a u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split (1990. – 2012. god.)  
Figure 2. Children treated for TB at the Pediatric Department, University Hospital Centre Split (1990 – 2012)



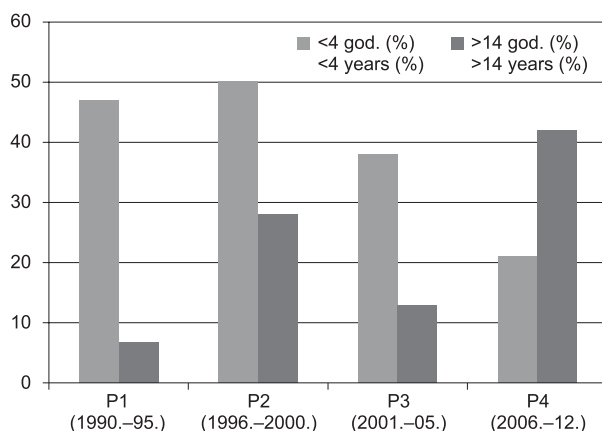
Slika 3. Djeca liječena od TBC-a u Klinici za dječje bolesti prema razdobljima (1990. – 2012.)  
Figure 3. Children treated for TB at the Pediatric Department presented in time periods (1990–2012)



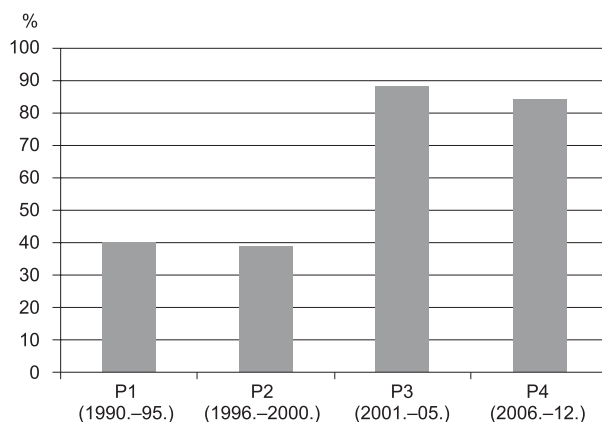
Slika 4. Dužina hospitalizacije (SV) djece liječene od TBC-a u Klinici za dječje bolesti (1996. – 2012.)  
Figure 4. Length of hospitalization (average) of children treated for TB at the Pediatric Department (1996–2012)

Broj liječene djece, raspodjela prema razdobljima P1, P2, P3 i P4 prikazana je na slici 3. U P1 liječeno je 30-ero, u P2 18-ero, u P3 8-ero te u P4 19-ero djece.

Premda promatrana razdoblja nisu vremenski identična (P1 obuhvaća 6 god., P2 i P3 po 5 god., dok P4 obuhvaća razdoblje od 7 god.), uočljivo je da se pad broja hospitaliziranih u prva tri promatrana razdoblja nije nastavio i u P4.



Slika 5. Raspodjela djece oboljele od TBC-a prema dobnim skupinama  
Figure 5. Distribution of children suffering from TB by age groups



Slika 6. Broj djece (%) kojoj je TBC dijagnosticiran preventivnim pristupom  
Figure 6. Number of children (%) in whom TB was diagnosed by preventive approach

Naprotiv, u P4 pratimo porast broja djece liječene od TBC-a u Klinici za dječje bolesti.

Dužina hospitalizacije (SV ± SD) u P1 iznosila je 42 ± 53 dana, u P2 26,6 ± 21,2 dana, u P3 20,4 ± 14,8 dana i u P4 12,2 ± 8,6 dana (slika 4.).

Tijekom promatranih razdoblja P1, P2, P3 i P4 pratimo stalni pad dužine bolničkog liječenja djece s TBC-om.

Raspodjelu prema dobnim skupinama prikazuje slika 5.

Najviše oboljele djece bilo je u skupini djece mlađe od 4 god. te starije od 14 god.

Broj oboljele djece mlađe od 4 i starije od 14 godina prikazan je u tablici 1.

Preventivni pristup pri dijagnosticiranju TBC-a podrazumijeva provjeru djece koja su bila u kontaktu s osobom oboljelom od TBC-a te djecu s hiperergijskim TST-testom (slika 6.).

U P1 zabilježeno je 40%, u P2 39%, u P3 88% te u P4 84% ispitanika (tablica 2.). Uočljiv je znatan porast djece kojoj je TBC dijagnosticiran preventivnim pristupom, što upućuje na odgovoran i timski pristup medicinskih djelatnika prema problemu TBC-a u djece.

U tablici 2. i na slici 7. prikazani su rezultati preventivnog pristupa i TST-a (PPD<sub>2j</sub>) u djece s TBC-om.

Visok postotak djece ima hiperergijski (30–60%) odnosno vezikulozni (20–40%) TST.

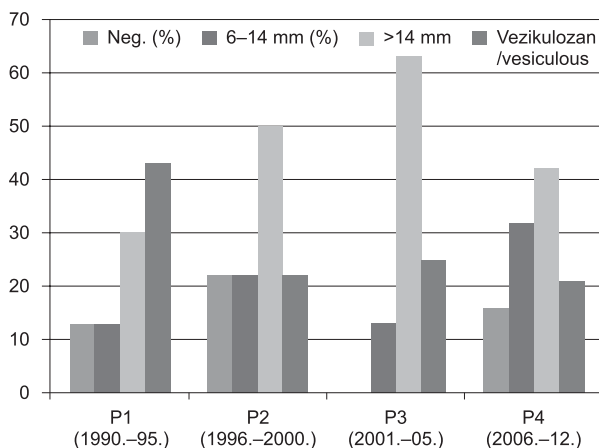
Izneseni rezultati upućuju na vrijednost TST-a u djece koja su bila u kontaktu s TBC-om ili imaju atipične respiratorne simptome, osobito ako je rezultat testa hiperergijski (>14 mm induracije) ili čak vezikulozan.

Procjena uspješnosti besežiranja u odnosu prema prisutnom BCG-ožiljku prikazana je na slici 8.

Tablica 2. Djece s TBC-om dijagnosticirani m preventivnim pristupom  
Table 2. Children with TB diagnosed by preventive approach

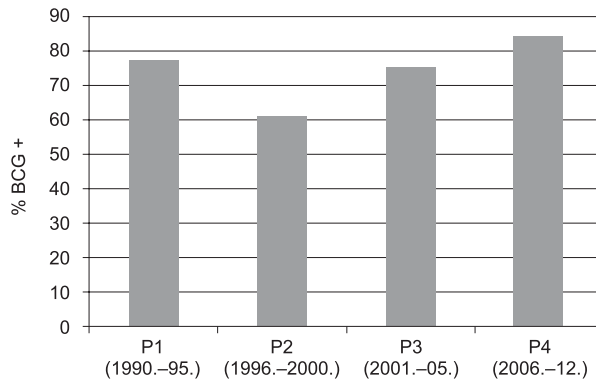
	P1 (%)	P2 (%)	P3 (%)	P4 (%)
Preventivni pristup /Preventive approach	40	39	88	84
TST neg. (<6 mm) /TST neg. (<6 mm)	13	22	0	16
TST pozit. (6–14 mm) /TST posit. (6–14 mm)	13	22	13	32
TST >14 mm /TST >14 mm	30	50	63	42
Vezikulozni TST /Vesiculous TST	43	22	25	21

Legenda/Legend: P1: 1990.–1995.; P2: 1996.–2000.; P3: 2001.–2005.; P4: 2006.–2012. god./year

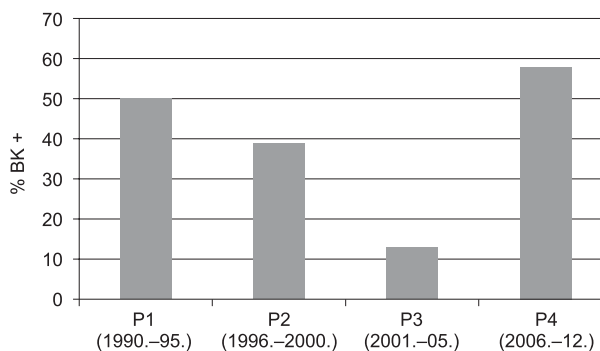


Slika 7. Rezultati tuberkulinskoga kožnog testiranja (PPD<sub>2j</sub>) djece liječene od TBC-a

Figure 7. Results of tuberculin skin testing (PPD<sub>2j</sub>) of children treated for TB



Slika 8. Uspješno besežirana djece (%) među liječenima od TBC-a  
Figure 8. Successful BCG scar (%) among children treated for TB



Slika 9. Postotak pozitivnih bakterioloških nalaza u djece liječene od TBC-a

Figure 9. The percentage of positive bacteriological findings in children treated for TB

Među djecom liječenom od TBC-a u Klinici za dječje bolesti visok je postotak uspješno besežirane djece: 77% u P1, 61% u P2, 75% u P3 i 84% u razdoblju P4. Stanje BCG-ožiljka treba uzeti u obzir pri procjeni rezultata TST-a.

U dokazivanju TBC-a zlatni je standard uzimanje uzoraka za bakteriološku analizu: želučani ispirak, iskašljaj i urin, najčešće 3 uzastopna dana, te prema potrebi bronhoskopski uzorak. Standardno se radi brza mikrobiološka dijagnostika (direktni mikroskopski pregled uzorka tehnikom bojenja po Ziehl-Neelsenu – dokaz prisutnosti acidorezistentnih bacila) i bakteriološka kultura na krutoj Jensen-Loewensteinovoj podlozi i tekućoj podlozi *Mycobacterium growth indicator tube* (MGIT).

Postotak pozitivnih bakterioloških nalaza iznosio je 50% u P1, 39% u P2, 13% u P3 te 58% u P4 (slika 9.).

*M. tuberculosis* najčešće je izoliran iz želučanog ispirka: 28% u P2, 13% u P3 i 38% u P4; iz iskašljaja po 1 pozitivan u P2 (6%) i P3 (13%) te 6 pozitivnih u P4 (32%).

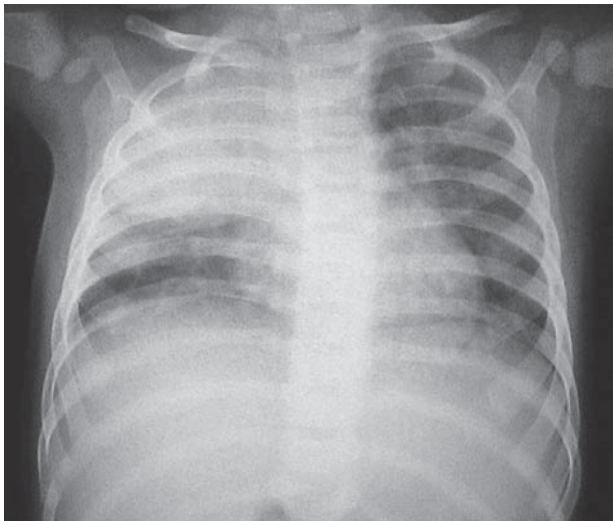
Jedan bronhoskopski aspirat u P2 (6%) bio je pozitivan i 5 u P4 (26%).

Acidorezistentni bacili nađeni su u 11% oboljelih u P2 i 26% u P4.

U P1 na *M. tuberculosis* bila su pozitivna dva urina i jedan obrisak kožne lezije, a 4 bolesnika imala su pozitivne histološke nalaze (ekstirpirani limfni čvor, biopsija kosti).

U P2 liječili smo dojenče od 4 mjeseca s plućnim TBC-om i TBC meningitisom, o čemu smo prethodno izvijestili.<sup>14</sup>

Rendgenske promjene bile su prisutne u 29% liječenih u P1, 78% u P2, 75% u P3 i 84% u P4.



Slika 10. Četveromjesečno dojenče s plućnim TBC-om i TBC meningitisom liječeno u KBC-u Split 1998. god.<sup>14</sup>

Figure 10. Four-months-old infant with pulmonary TB and TB meningitis treated in the 1998. in the University Hospital Centre Split<sup>14</sup>



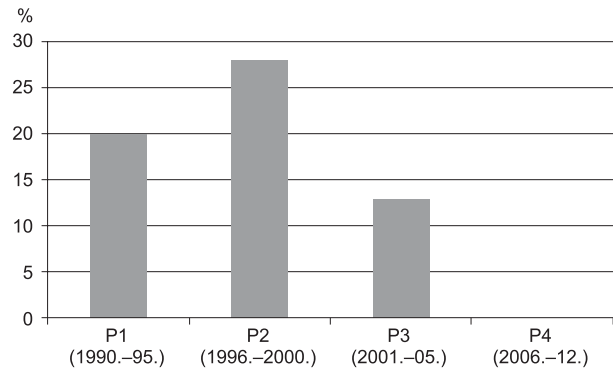
Slika 11. Obostrani plućni TBC u 15-godišnjeg dječaka liječenog u KBC-u Split (bakteriološki +).

Figure 11. Bilateral pulmonary TB in a 15-year-old boy treated in the University Hospital Center Split (bacteriological +).

Ekstrapulmonalni TBC u posljednjem razdoblju P4 nismo imali, dok je u prethodna tri razdoblja bio zastupljen (slika 12.).

U P1 bilo je 20% zabilježenih ekstrapulmonalnih lokalizacija tuberkuloze (2 TBC-a limfnog čvora, 2 TBC pleuritisa, TBC bubrega i konatalni TBC), u P2 28% (2 TBC bubrega, TBC pleuritis, TBC meningitis i TBC kosti), u P3 13% (TBC limfnog čvora), dok ih u P4 nije bilo. Izostanak ekstrapulmonalnog TBC-a u posljednjem razdoblju P4 rezultat je kvalitetnog liječenja te provođenja mjera za suzbijanje TBC-a prema napatku Ministarstva zdravstva RH.<sup>3</sup>

Ako se osvrnemo na rezistenciju izoliranih uzročnika tuberkuloze u promatranim razdobljima, u P1 3 (10%) izolirana *M. tuberculosis* bila su rezistentna na izoniazid, u P2 samo 1 je (5,5%) bio rezistentan na izoniazid, dok u raz-



Slika 12. Ekstrapulmonalni TBC (%) u djece liječene u KBC-u Split  
Figure 12. Extrapulmonary TB (%) of children treated in the University Hospital Centre Split

doblju P3 i P4 nije zabilježena rezistencija. Od 2005. godine svaki izolirani rezistentni izolat *M. tuberculosis* upućuje se na potvrdu i detekciju mehanizma rezistencije u Nacionalni referentni laboratorij za bakteriološku dijagnostiku tuberkuloze u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u Zagrebu.

U liječenju TBC-a u djece pridržavali smo se uputa Ministarstva zdravlja i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.<sup>3</sup> Novootkriveni nekomplikirani plućni TBC liječen je standardiziranim dvofaznim režimom u trajanju od 6 mjeseci. U inicijalnoj fazi u trajanju od 2 mjeseci djeca su liječena trima lijekovima: izoniazidom (H) 5 mg/kg (maks. 300 mg), rifampicinom (R) 10 mg/kg (maks. 600 mg), pirazinamidom (Z) 35 mg/kg, jedanput na dan (2HRZ). U stabilizacijskoj fazi djeca su liječena dvama lijekovima sljedeća 4 mjeseci (4HR): izoniazidom i rifampicinom, u gore navedenim dozama.

Postprimarni TBC zahtijeva duže liječenje. Tako je djevojčica s TBC meningitisom liječena 2 mjeseca s četirima lijekovima (2HRZS): izoniazid, rifampicin, pirazinamid, streptomycin (S) te 16 mjeseci s dvama lijekovima (16HR), dok je dijete s TBC pleuritisom liječeno 2HRZ + 6HR.<sup>14</sup>

## Rasprava

Analiza medicinske dokumentacije djece liječene u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1990. do 2012. godine pokazala je blagi porast broja liječene djece u razdoblju P4 (2006.–2012.), dok je u prethodna 3 razdoblja (P1: 1990.–1995., P2: 1996.–2000. i P3: 2001.–2012.) uočljiv linearni pad. Većina oboljelih od TBC-a otkrije se pasivnim traženjem. Aktivnim traženjem oboljelih među kontaktima bolesnika s TBC-om otkrije se oko 5% ukupno novoregistriranih bolesnika.<sup>4</sup> U većine zaraženih pojedinaca koji obolijevaju razvije se plućni TBC u prvoj ili drugoj godini nakon infekcije. Najveća je incidencija među zaraženima do 8. godine života, zatim tijekom adolescencije i rane odrasle dobi.<sup>15</sup>

Blagi porast broja liječene djece u razdoblju 2006. – 2012. godine uz istodobnu nižu incidenciju tuberkuloze u Hrvatskoj govori o uspješnoj koordinaciji epidemiološke službe u suradnji s kliničkim mikrobiološkim laboratorijem i dječjim pulmolozima koja ima za cilj brže otkrivanje rizične dječje populacije, uspješnu dijagnostiku TBC-a i uspješan epidemiološki nadzor nad kontaktima. Smanjena je prosječna duljina hospitalizacije djece liječene od tuberkuloze. U odnosu prema prijašnjim razdobljima (P1, P2 i P3), kada su najčešće obolijevala djeca najmlađe dobne skupine (<4

god.), povećao se broj oboljele djece iznad 14 godina (u P4). Dob u kontekstu obolijevanja od tuberkuloze povezana je sa sazrijevanjem celularnog imuniteta. Smatra se da se to događa tek s dvije godine života.<sup>16</sup> Dob do dvije godine prvo je visokorizično razdoblje, jer prosječno 30–40% zaražene djece oboljeva ubrzo nakon infekcije. Adolescencija je sljedeće visokorizično razdoblje u kojem oboljeva prosječno 10–20% adolescenata, a oblik bolesti pomiče se prema adultnom tipu, s apikalnim plućnim infiltracijama i kavernama.<sup>16</sup> Podudarne podatke dobili smo i u svojem istraživanju, osobito u posljednjem šestogodišnjem razdoblju (P4). Povećan je postotak bolesnika u kojih je TBC otkriven preventivnim mjerama (ispitivanje kontakata, TST-om ili testom otpuštanja interferona-gama IGRA-kvantiferonski test), te u razdoblju P3 i P4 iznosi više od 80%. Znatno postotak oboljele djece imao je hiperergijski (30–60%) odnosno vezikulozni (20–40%) TST, što govori u prilog njegovoj korisnosti pri dijagnostici TBC-a. Novi dijagnostički testovi zasnovani na imunskoj memoriji (IGRA) iako nisu registrirani za dijagnostiku akutne tuberkuloze, pogotovo u dječjoj dobi, u našem istraživanju pokazali su odličnu osjetljivost. Ovaj test dokaz je kontakta s *M. tuberculosis* i ne otkriva kontakt s cijepnim, *Mycobacterium bovis* BCG-sojem mikobakterija te stoga ima određenu prednost pred kožnim testom u dijagnostici latentne tuberkulozne infekcije (LTBI). U KBC-u Split test IGRA QuantiFERON primjenjuje se u dijagnostici latentne tuberkuloze dječje dobi od 2010. godine i pokazao se diskriminativnijim u usporedbi s TST-om. Od djece liječene od TBC-a u Klinici za dječje bolesti 9/10 (90%) djece imalo je pozitivan kvantiferonski test, dok je jedno dijete imalo negativan test, što se podudara s podacima iz literature.<sup>17</sup> Njegovom upotrebom olakšano je otkrivanje i liječenje LTBI-a, što bi moglo biti doprinos na putu Hrvatske prema zemljama s još nižom incidencijom TBC-a.

Liječenje LTBI-a (kemoprofilaksa) provodi se izoniazidom tijekom 6 mjeseci, svakodnevno u dozi od 5 mg/kg/dan (maks. 300 mg/dan) prema mišljenju liječnika specijalista pulmologa koji je obradom isključio postojanje aktivne tuberkuloze. Za dijagnozu LTBI-a nužni su pozitivni PPD i/ili IGRA-testovi, uredna rendgenska snimka prsnog koša i izostanak simptoma TBC-a.<sup>3</sup>

Zlatni standard u dijagnostici tuberkuloze i dalje je izolacija *M. tuberculosis* u kulturi. Tuberkuloza dječje dobi smatra se paucibacilarnom te je stoga bakteriološka izolacija uzročnika iz kliničkih uzoraka iznimno teška, to više što je dijete mlađe. Djeca rijetko imaju mikroskopski pozitivne iskašljaje (manje od 10 do 15%).<sup>16,18</sup> Želučani spirici alternativa su iskašljaju u dječjoj dobi, jer djeca gutanjem prenose male količine sputuma u probavni sustav i prosječno su pozitivni tek u 30–40% oboljele djece.<sup>18</sup>

U našem je istraživanju postotak pozitivnih bakterioloških nalaza u P1 i P4 iznosio > 50%, a najčešće je *M. tuberculosis* izoliran iz želučanog ispirka te iz aspirata bronha (26% u P4). Tuberkuloza u djece pokazatelj je tijekom tranzicije u društvu, osobito u zemljama s niskom incidencijom registriranoga dječjeg TBC-a. S obzirom da je mali postotak dječje TBC bakteriološki pozitivan (14,1% plućnog TBC-a), dijagnosticiranje TBC navodi se kao potencijalni problem.<sup>10</sup> Rjeđi oblici tuberkuloze poput ekstrapulmonalnog TBC-a nisu zabilježeni u razdoblju P4, za razliku od prijašnjih razdoblja kada je njihova učestalost bila od 13 do 28%. Tomu je svakako pridonijelo i obvezno cijepjenje protiv TBC-a uvedeno 1948. god. Od 53 europske zemlje unutar WHO-a, 34 imaju opći program cijepjenja, 14 zemalja sa-

vjetuje besežiranje za sve, ali ga ne provodi, 3 zemlje nisu nikada imale opći program besežiranja, dok za 3 zemlje podaci nisu dostupni.<sup>19</sup> Razloge još i sada relativno visokim stopama pobola od aktivnog TBC-a vjerojatno treba tražiti među socijalnomedicinskim činiteljima pa je osim medicinske struke za njihovo izrazitije smanjenje potreban utjecaj i šire društvene zajednice.<sup>20</sup> Prognoza tuberkuloze koja je rano otkrivena te pravilno i nadzirano liječena odlična je. Razvoj novih dijagnostičkih testova i njihova još šira primjena u dječjoj dobi ostavljaju mogućnost da razmišljamo o još nižoj incidenciji tuberkuloze na ovim geografskim područjima.

#### LITERATURA

1. D'Ambrosio L, Spanevello A, Centis R. Epidemiology of TB. U: Lange C, Migliori GB, ur. Tuberculosis. European Respiratory monograph No 58. Norwich: European Respiratory Society, Page Bros Ltd; 2012, str. 14–24.
2. Jurčev-Savičević A, Katalinić-Janković V, Miše K, Gudelj I. The role of interferon-gamma release assay in tuberculosis control. Arh Hig Rada Toksikol 2012;63:49–59.
3. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Napatuk za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopisi za 1996–2012. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 1996–2012.
5. Jurčev-Savičević A, Katalinić-Janković V, Gjenero-Margan I i sur. Epidemiological patterns of tuberculosis in Croatia in the period 1996–2005. Coll Antropol 2011;35:523–8.
6. Tuberkuloza. U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M i sur., ur. MSD priručnik dijagnostike i terapije, 2. hrv. izd. Split: Placebo; 2010, str. 1508–18.
7. Lodenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y, ur. Tuberculosis. European lung white book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Sheffield: European Respiratory Society Journals; 2003, str. 66–73.
8. Tagarro A, Jimenez S, Sanchez A, Arroyo A, Aracil J, Canete A. Brote de tuberculosis en un colegio de primaria: descripción y consideraciones sobre el valor del jugo gástrico en el manejo de micro epidemias. Infecc Microbiol Clin 2011;29:90–5.
9. Borgia P, Cambieri A, Chini F i sur. Suspected transmission of tuberculosis in a maternity ward a smear-positive nurse: preliminary results of clinical evaluations and testing of neonates potentially exposed, Rome, Italy, 1 January to 28 July 2011. Euro Surveill 2011;16: pii 19984.
10. Van der Werf MJ, Blasi F, Gleiscke J, Migliori GB. Lessons learnt in Europe on tuberculosis surveillance, outbreaks and BCG vaccination in 2011. Eur Respir J 2013;41:767–71.
11. Dragišić-Ivulić S, Pavlov N, Balarin L. Tuberculosis in children: Evaluation of diagnostic procedure. Eur Respir J 1998;12(Suppl 28):136.
12. Pavlov N, Dragišić-Ivulić S. Epidemiological trends in children with tuberculosis (1996–2000). Eur Respir J 2001;18(Suppl 33):470.
13. Pavlov N, Dragišić-Ivulić S, Pavlov V. Epidemiologic trends in children with tuberculosis (1999–2009). Eur Respir J 2009;34(Suppl 53): 439–40.
14. Goić-Barišić I, Pavlov N, Ivić I i sur. Pulmonary tuberculosis with meningitis in seven month old infant: case report. J Ped Infect Dis 2007; 2:51–4.
15. Solgiu G, Lange C, Migliori GB. Pulmonary tuberculosis. U: Palange P, Simonds A, ur. ERS handbook. Respiratory medicine. Sheffield: Hermes; 2010, str. 200–8.
16. Jurčev-Savičević A, Mulić R, Klišmanić Z, Katalinić-Janković V. Epidemiološki aspekti tuberkuloze – stare bolesti u djece 21. stoljeća danas. Acta Med Croat 2011; 65:3–10.
17. Pai M, Zwerflig A, Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection – an update. Ann Intern Med 2008;149:177–84.
18. Donald PR, Marais BJ, Barry CE 3rd. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. Lancet 2010;375:1852–4.
19. Eurosurveillance editorial team. Launch of free online database of international TB vaccination policies: the BCG World Atlas. Euro Surveill 2011;16:pii 19823.
20. Klišmanić Z, Rizvan P, Gotovac M. Kretanje zaraznih bolesti protiv kojih se provodi obvezno cijepjenje na području Splitsko-dalmatinske županije. Javno Zdrav 2008;3:27–9.