

# Odrednice suvremene pojavnosti tuberkuloze

---

**Jurčev Savičević, Anamarija**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2012**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:088700>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



Sveučilište u Splitu  
Medicinski fakultet

Anamarija Jurčev Savičević

**Odrednice suvremene pojavnosti tuberkuloze**

Doktorska disertacija

Split 2012.

Rad je izrađen u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u Splitu pod mentorstvom prof. dr. sc. Rosande Mulić, dr. med.

Rad posvećujem svojim roditeljima, Jurčev Mariji i Damjanu.

Želim zahvaliti svim kolegama koji su mi, u bilo kojem dijelu ovih istraživanja, pomogli sudjelovanjem u radu, savjetom, podrškom ili ohrabrenjem.

Mojoj maloj obitelji, Dejanu, Nori Josipi i Gordanu, zahvaljujem što su tolerirali ručkove pripremljene na brzinu, propuštene šetnje i razdražljivost.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	5
<b>1.1. Tuberkuloza- od mamuta do trećeg tisućljeća</b> .....	6
<b>1.2. Tuberkuloza- što znamo i kako funkcioniramo?</b> .....	9
<b>1.3. Tuberkuloza- što još trebamo znati</b> .....	12
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE</b> .....	18
<b>3. METODE</b> .....	21
<b>3.1. Ustroj istraživanja</b> .....	22
3.1.1. Rizični čimbenici plućne tuberkuloze.....	22
3.1.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze.....	22
3.1.3. Informiranost opće populacije o tuberkulozi.....	24
3.1.4. Znanje liječnika o tuberkulozi.....	24
<b>3.2. Ispitnici</b> .....	26
3.2.1. Rizični čimbenici plućne tuberkuloze.....	26
3.2.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze.....	27
3.2.3. Informiranost opće populacije o tuberkulozi.....	27
3.2.4. Znanje liječnika o tuberkulozi.....	27
<b>3.3. Upitnici</b> .....	29
3.3.1. Rizični čimbenici plućne tuberkuloze.....	29
3.3.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze.....	31
3.3.3. Informiranost opće populacije o tuberkulozi.....	32
3.3.4. Znanje liječnika o tuberkulozi.....	33
<b>3.4. Ispitivači</b> .....	34
<b>3.5. Statistička obrada podataka</b> .....	35

<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	38
4.1.	Rizični čimbenici plućne tuberkuloze.....	39
4.2.	Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze.....	58
4.2.1.	Kašnjenje bolesnika.....	59
4.2.2.	Kašnjenje liječnika.....	77
4.3.	Informiranost opće populacije o tuberkulozi.....	92
4.4.	Znanje liječnika o tuberkulozi.....	98
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	104
5.1.	Rizični čimbenici plućne tuberkuloze.....	105
5.2.	Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze.....	117
5.3.	Informiranost opće populacije o tuberkulozi.....	125
5.4.	Znanje liječnika o tuberkulozi.....	128
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	131
<b>7.</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	137
<b>8.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	140
<b>9.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	142
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	158

# **1. UVOD**

## 1.1. Tuberkuloza- od mamuta do trećeg tisućljeća

Iako smo tisućama godina udaljeni od mamuta i egipatskih mumija, na kojima su prvi put uočeni znakovi tuberkuloze, ova fascinantna bolest i dalje uspješno "ratuje" sa znanstvenicima i medicinarima svih specijalnosti. Tuberkuloza je oduvijek ispunjavala ljude strahom i sramom, često praćena značajnom društvenom stigmom. To je bolest kompleksne patogeneze i imunologije što je i razlogom nepostojanja adekvatnog dijagnostičkog testa i učinkovitijeg cjepiva (1). Važno je napomenuti da se danas ova bolest uspješno liječi ako se bolesnik u potpunosti pridržava pravilno propisanog načina liječenja.

Najbolji način sprječavanja i suzbijanja tuberkuloze rano je otkrivanje oboljelog i odgovarajuće liječenje koje se smatra najisplativijom od svih medicinskih intervencija u odnosu na sačuvane godine života (2).

Zadnji podatci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) govore da je 2010. godine umrlo 1,4 milijuna ljudi, odnosno 3 800 ljudi svaki dan. Bez obzira na to radi li se o zanemarenim, kasno otkrivenim, neliječenim tuberkulozama ili bolestima nedostupnim učinkovitim lijekovima, podjednako je zabrinjavajuće. Za razliku od 2009. godine, kad je oboljelo 9,4 milijuna ljudi, procjenjuje se da je u 2010. godini oboljelo 8,8 milijuna ljudi što čini incidenciju od 128/100 000 osoba. Broj oboljelih je u padu od 2006. godine, a stope incidencije od 2002. godine, ali je taj pad spor i nije u skladu s planiranim i očekivanim zbog čega se procjenjuje da eliminacija ove bolesti, planirana za 2050. godinu, ne će biti postignuta (3).

I dalje je pojavnost tuberkuloze najizraženija u azijskim i afričkim zemljama, a od europskih zemalja u Rumunjskoj i zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza. Trećina svjetske populacije (2 milijarde ljudi) zaražene mikobakterijem čini golem rezervoar tuberkuloza u godinama i desetljećima koji slijede (3).

Stoga je SZO za borbu protiv tuberkuloze osmislio novu strategiju, Stop TB Strategy, u kojoj su jedna od ključnih komponenata istraživanja (4).

Prvi put u posljednjih četrdeset godina postoji realna mogućnost liječenja novim antituberkuloticima koji bi bili osnova budućih režima liječenja. Deset lijekova koji imaju potencijal skraćivanja dužine liječenja tuberkuloze, nalaze se u kliničkim ispitivanjima čiji se rezultati očekuju tijekom ove i sljedeće godine (3).

Već se dugo traga za cjepivom boljim od *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) cjepiva. Istraživanja se uglavnom zasnivaju na poboljšavanju sadašnjeg cjepiva na način da se BCG-sojevi genetski modificiraju kako bi očitovali imunodominantne gene ili na slabljenju sojeva *Mycobacterium tuberculosis* opet genetski manipuliranih kako bi bili bez gena koji su zaslužni za virulenciju. Drugi je pristup usmjeren na razvoj novih cjepiva s ciljem pojačavanja imunološkog odgovora nakon primovakcinacije BCG-om. Također se radi na razvoju cjepiva koja bi ubrzavala ili poboljšavala učinak lijekova koji se koriste u postojećem liječenju tuberkuloze. Trenutačno se deset novih cjepiva nalazi u početnim fazama kliničkog ispitivanja, a velike se nade polažu u ispitivanje dvaju cjepiva u fazi 3 u sljedeće dvije-tri godine što bi moglo dovesti do uporabe barem jednog novog cjepiva do 2020. godine (3).

Napredak u dijagnostici tuberkuloze, predstavljen prošle godine, test XpertMTB/RIF, u uporabi je u dvadeset šest zemalja. To je test koji je poboljšana verzija testa amplifikacije nukleinskih kiselina. Uz otkrivanje DNA mikobakterija istovremeno otkriva i rezistenciju na rifampicin. Trenutačno su u razvoju i različiti drugi testovi od kojih se puno očekuje, primjerice *point-of-care* test za otkrivanje tuberkuloze na mjestu pregleda (3).

Bez obzira na istraživanja testova, lijekova i cjepiva, SZO promovira i podržava znanstvena istraživanja koja trebaju produbiti znanje o epidemiološkoj pojavnosti



tuberkuloze u različitim populacijama, razumjeti uzroke i prikazati distribuciju bolesti te identificirati rizične čimbenike za razvoj bolesti. Stoga se u posljednje vrijeme sve više pozornosti posvećuje istraživanjima socijalne, bihevioralne i biološke dimenzije tuberkuloze (5). U isto vrijeme SZO naglašava potrebu operativno utemeljenih programskih istraživanja u kojima bi se znanstvenom metodologijom i pristupom identificirali problemi u sustavu i predložila moguća rješenja kako bi nacionalni programi postali učinkovitiji, a time i pojava tuberkuloze i njezine javnozdravstvene posljedice smanjene (4, 6). Samo tako se interventne mjere mogu planirati, razviti i implementirati, a najnovija tehnološka dostignuća dati svoj maksimum u praksi.

## 1.2. Tuberkuloza - što znamo i kako funkcioniramo?

Istraživanja kompleksne javnozdravstvene pojavnosti tuberkuloze u zemljama srednje incidencije u kojima se tuberkuloza polako spušta na ljestvici javnozdravstvenih prioriteta nisu brojna u dostupnoj literaturi na engleskom jeziku, kao ni potencijalnih "uskih grla" nacionalnih programa koja je moguće eliminirati ili smanjiti. Jedna od takvih zemalja je i Hrvatska.

Mnoge epidemiološke osobitosti tuberkuloze u Hrvatskoj rutinski se prate u dugogodišnjem i pouzdanom sustavu praćenja. Poznata je raspodjela oboljelih po spolu, dobi, prebivalištu, lokalizaciji, bakteriološkom statusu, rezistenciji, terapiji... (7, 8).

Nakon 1955. godine, kada je zabilježeno 20 000 novih slučajeva bolesti, broj oboljelih se polako smanjuje do 1135 osoba prijavljenih u 2006. godini kad je ovo istraživanje započelo (7, 8, 9). Prosječna petogodišnja incidencija iznosi 22/100 000 (7). Bez obzira na smanjenje incidencije, daleko smo od nacionalnog cilja, stope manje od 10/100 000, koji smo zadali još 1998. godine, a koji su postigle zemlje zapadne Europe (3, 10).

Razlog takvoj incidenciji, usprkos povoljnom trendu pada pobola, vjerojatno je i činjenica da je u Hrvatskoj velika epidemija tuberkuloze počela stotinu godina kasnije nego u zapadnoj Europi, početkom 19 stoljeća. Vrhunac epidemije bio je na prijelazu 19. u 20. stoljeće. Današnje dobne skupine s najvišom incidencijom tuberkuloze rođene su oko Drugoga svjetskog rata kad je incidencija tuberkuloze bila daleko viša nego sada te je postojao velik rizik od infekcije. Kasniji dolazak epidemijskog vala tuberkuloze i još uvijek prisutan velik rezervoar infekcije podržava veći pobol negoli u zapadnoj Europi (3). Dodatno, nakon Drugoga svjetskog rata Hrvatska je imala veliku imigraciju iz drugih krajeva tadašnje države, u kojima je incidencija tuberkuloze bila visoka (8, 9).

Tuberkuloza je i dalje zarazna bolest od koje umire najviše Hrvata (u posljednjem petogodišnjem razdoblju prosječno 43 osobe godišnje) i to u vrijeme dostupnog i učinkovitog liječenja (7).

Geografska distribucija stopa incidencije u Hrvatskoj pokazuje veće stope u istočnim i sjevernim dijelovima zemlje nego u južnim. Smatra se da klimatske prilike tijekom zimskih mjeseci olakšavaju širenje uzročnika, naročito u napučenim i loše ventiliranim uvjetima. Viša incidencija u istočnim i sjevernim županijama može stoga biti posljedicom kontinentalne klime s hladnim zimama i rjeđim aktivnostima na otvorenom, a vjerojatno i migracijama tijekom i nakon Domovinskog rata koje su bile izraženije u županijama uz granicu s Bosnom i Hercegovinom, koja je imala najviše stope incidencije tuberkuloze u bivšoj Jugoslaviji (8).

Od tuberkuloze najviše obolijevaju najstarije dobne skupine. Smatra se da se u ovoj populaciji radi u najvećem broju slučajeva o infekciji koja je nastupila prije u životu, ali sa slabljenjem obrambenih snaga organizma i komorbiditeta u ovoj dobi dolazi do reaktivacije starog tuberkuloznog procesa. To je obilježje razvijenih zemalja svijeta. U zemljama u razvoju i u onima s lošom epidemiološkom situacijom, tuberkuloza dominira u mlađim dobnim skupinama (3). Kod nas se u toj dobnoj skupini bilježe najniže stope incidencije (7).

Muškarci češće obolijevaju od tuberkuloze nego žene. Razlika u pojavnosti tuberkuloze po spolovima nije sasvim jasna. Smatra se da je vjerojatno posredovana hormonskim čimbenicima (11). Među oboljelima dominiraju oni s tuberkulozom pluća (90%), a više od 70% ukupno prijavljenih tuberkuloza je bakteriološki potvrđeno (8).

Problemi s kojima se u nadzoru nad tuberkulozom bore mnoge zemlje, poput visoke incidencije tuberkuloze u djece, rezistencije na antituberkulotike, tuberkuloze

povezane s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) te poteškoća s dostupnosti kvalitetnih antituberkulotika, u Hrvatskoj se uspješno drže pod kontrolom.

Ova bolest je u Hrvatskoj po svom javnozdravstvenom značaju tradicionalno izdvojena od ostalih zaraznih bolesti na način da, uz Zakon za zaštitu pučanstva od zaraznih bolesti koji obuhvaća sve zarazne bolesti zajedno, postoji poseban državni program suzbijanja i sprječavanja te jedina od zaraznih bolesti ima obvezan dvojni sustav prijavljivanja (od liječnika i mikobakteriološkog laboratorija) (10).

Nadzor nad tuberkulozom je reorganiziran 1993. godine kad su ukinuti antituberkulozni dispanzeri te se promijenio ustroj organizacije antituberkuloznih aktivnosti. Zdravstvena zaštita povezana s tuberkulozom integralni je dio opće zdravstvene zaštite. Osnova programa na prvoj razini antituberkuloznih aktivnosti postali su liječnici primarne zdravstvene zaštite, prvenstveno liječnici opće medicine i pedijatri, koji bolesnika prate kroz čitav zdravstveni sustav tijekom prevencije, dijagnostike i liječenja. Na drugoj razini program se zasniva na specijalističko-konzilijarnoj kliničkoj, javnozdravstvenoj i mikrobiološkoj djelatnosti, a na trećoj razini na referentnom epidemiološkom, kliničkom i mikobakteriološkom centru te Vijeću za provedbu programa. Sve razine međusobno surađuju i nadopunjuju se u provođenju mjera na osnovi djelokruga svojih aktivnosti. Nadzor nad tuberkulozom je timski rad u koji su uključeni mnogi zdravstveni djelatnici: liječnici obiteljske medicine, pulmolozi, radiolozi pedijatri, infektolozi i drugi kliničari, mikrobiolozi, epidemiolozi, liječnici školske medicine, medicinske sestre, patronažna služba i mnogi drugi.

Neke od jakih točaka nacionalnog programa su besplatna prevencija, dijagnostika i liječenje povezani s tuberkulozom te odgovarajuća mreža zdravstvenih ustanova za njihovo provođenje. Smatra se da je mreža zdravstvene zaštite, kao i mreža mikobakterioloških laboratorija, zadovoljavajuća za potrebe populacije kojoj je namijenjena (12, 13).

### 1.3. Tuberkuloza- što još trebamo znati?

Intenzivnija i uspješnija borba protiv tuberkuloze nameće nam potrebu produbljiivanja poznavanja suvremene dimenzije ove odavno poznate bolesti.

Eliminacijska strategija tuberkuloze u zemljama niske incidencije (stopa manja od 10/100 000), kojima i mi težimo, važnost polaže na smanjivanje prevalencije latentno inficiranih osoba u smislu ranog otkrivanja i liječenja latentne tuberkulozne infekcije (LTBI) (14).

Rizik zaražavanja bakterijom *M. tuberculosis* određen je uglavnom vanjskim čimbenicima poput značajki tuberkuloznog bolesnika, značajki okoliša te bliskosti i trajanja kontakta s bolesnikom. U prosjeku 90-95% zaraženih ne će razviti bolest. *M. tuberculosis* će kod njih ostati u latentnom stanju u organizmu čitav život, pod nadzorom imunološke obrane. Preostalih 5-10% u jednom će trenutku oboljeti od tuberkuloze. Ta činjenica omogućuje da inficirane osobe imaju doživotan rizik za razvoj bolesti (1, 11).

Kad je o obolijevanju riječ, poznato je da su bacili tuberkuloze neophodni, ali ne i dovoljni da bi čovjek obolio od tuberkuloze. Rizik obolijevanja nakon zaražavanja ovisi uglavnom o endogenim čimbenicima kao što su prirođena individualna osjetljivost i stupanj funkcije stanične imunosti (1, 11).

Različiti su čimbenici povezani s razvojem tuberkuloze. Od socioekonomskih čimbenika najčešće su uočeni siromaštvo, napućeni uvjeti življenja, nezaposlenost i beskućništvo (2, 11, 15). Alkoholizam, pušenje, intravenska uporaba droga često su prisutni bihevioralni čimbenici (2, 11, 16-18), dok bolesti i stanja poput HIV-infekcije, presađivanje organa, jejunoilealno premoštenje, kronično bubrežno zatajivanje, silikoza, imunosupresivna terapija, šećerna bolest, maligni tumor, gastrektomija te pothranjenost

čine važne biološke čimbenike (11, 18-27). Neki od njih, primarno socioekonomski, pridonose i riziku infekcije i riziku obolijevanja.

Određeni spomenuti rizični čimbenici mogu biti važni u nekoj populaciji ne samo zato što predstavljaju velik rizik nego i zato što su u toj populaciji česti. Drugi rizični čimbenici, za koje se čini da povećavaju rizik više puta, mogu se smatrati više medicinskim kuriozitetom, s minimalnim javnozdravstvenim značenjem ako su u populaciji rijetki (2, 11).

Upravo je poznavanje rizičnih čimbenika potrebno za osmišljavanje nacionalnih strategija za borbu protiv tuberkuloze (2, 10).

Pokazalo se da je u razvijenim europskim zemljama, kao i u Sjedinjenim Američkim Državama, pojavnost tuberkuloze uglavnom povezana sa starijom životnom dobi, s rizičnim životnim stilom, HIV-infekcijom te imigrantima (28-35). Nakon raspada Saveza Sovjetskih Socijalističkih Republika političke promjene dovele su do poteškoća u funkcioniranju zdravstvenog sustava, posebno programa za borbu protiv tuberkuloze, što je rezultiralo porastom incidencije tuberkuloze, a loš socioekonomski status i konzumacija alkohola izdvojeni su kao čimbenici koji povećavaju rizik za obolijevanje (17, 36, 37). U zemljama u razvoju siromaštvo i snažan zamah HIV-infekcije osnovni su pokretači tuberkuloze (2, 15, 38, 39). Koliko takvi čimbenici imaju utjecaja na pojavnost tuberkuloze u zemljama srednje incidencije, odnosno preslikava li pojavnost tuberkuloze situaciju iz razvijenih ili zemalja u razvoju, dominiraju li socioekonomski ili neki drugi čimbenici, nije dovoljno poznato. Ni iz podataka prikupljenih o pojavnosti tuberkuloze na razini Hrvatske ne može se puno zaključiti o tome koji bi rizični čimbenici bili dominantni i u kojem smjeru treba intenzivirati napore kako bismo ovu bolest smjestili u prošlost kamo je već odavno trebala pripadati.

Rano otkrivanje i rano liječenje tuberkuloznih bolesnika najuspješnije su mjere kojima se prekida prijenos tuberkuloze (2). Na razini populacije, kontakt s neotkrivenim, zaraznim tuberkuloznim bolesnikom može dovesti do zaražavanja druge osobe nakon čega i ona može nastaviti lanac širenja tuberkuloze. Na individualnoj razini, zakašnjela dijagnoza i liječenje dovodi do uznapredovalih i teže liječivih oblika bolesti (40). Rano liječenje tuberkuloze jedna je od najisplativijih zdravstvenih intervencija. Korist koja se pri tom postiže deset je puta veća od troškova (2). Međutim kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze nije rijetkost, kako u smislu kasnog javljanja samog bolesnika zdravstvenom sustavu (kašnjenje bolesnika), tako i vremenu koje gube liječnici nakon što im se bolesnik javi zbog simptoma (kašnjenje liječnika). Kako isti čimbenici povezani s kašnjenjem mogu biti značajni u različitom smislu, korisno je oba tipa kašnjenja promatrati kao odvojene ishode (41, 42). Neovisno o kojem se tipu kašnjenja radi, posljedice su iste; lošiji ishod po samog bolesnika te širenje infekcije unutar populacije. Stoga je važno procijeniti veličinu i značaj oba tipa kašnjenja te analizirati razloge zbog kojih do njih dolazi kako bi se mogle planirati primjerene i učinkovite intervencije (6).

Bez obzira na to je li zemlja razvijena ili u razvoju, pokazalo se da je kašnjenje prisutan problem (41). Međutim nema konsenzusa o tome što bi se smatralo prihvatljivim vremenom od trenutka pojave simptoma do početka liječenja, ni na međunarodnoj ni na nacionalnoj razini (41-43). Obično se prijelomna točka prihvatljivog kašnjenja postavlja na dva načina: ili se skupina stručnjaka dogovori o tome što se smatra prihvatljivim kašnjenjem (manje od nekog definiranog broja dana, npr. 30 ili 60 ili xy dana) ili se time smatra vrijeme kraće od medijana u određenom istraživanju (44). Neki autori su kritizirali prvi pristup obrazlažući da ono što se u nekoj sredini smatra prihvatljivim kašnjenjem, ovisi o organizaciji zdravstvenog sustava i lokalnoj epidemiološkoj situaciji te ne mora biti primjenjivo na druge sredine (43, 44).

Poznavanje problematike bolesnikova i liječničkog kašnjenja u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze u zemljama srednje incidencije poput Hrvatske je ograničeno. Uz to, svaka od zemalja ima svoje društvene i kulturološke specifičnosti, kao i specifičnosti vlastitih nacionalnih programa za borbu protiv tuberkuloze, čime različiti čimbenici povezani s kašnjenjem mogu biti prisutni u različitoj mjeri, a time i učinak koji imaju na ovaj poseban problem.

Kao sastavni dio nove strategije, Stop TB Strategy, Svjetske zdravstvene organizacije (4), Stop TB Partnership preporučuje zagovaranje, komunikaciju i socijalnu mobilizaciju kao potporu implementaciji strategije te intenzivniju uključenost civilnog društva. Jedan od ciljeva komunikacijskih aktivnosti jest poboljšati znanje o tuberkulozi među općom populacijom (45, 46) jer ona može biti važan čimbenik u najuspješnijoj mjeri suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze te izvor stigmatizirajućih stavova koji je mogu ometati (2). Pokazalo se da su pouzdani podatci o znanju i stavovima opće populacije potrebni u različitim zemljama, kako bi se razvile odgovarajuće aktivnosti zagovaranja, komunikacije i socijalne mobilizacije (45), a glavina do sada objavljenih istraživanja provedena je u zemljama visoke incidencije (47-54).

Za učinkovito otkrivanje tuberkuloznih bolesnika i pravilan dijagnostičko-terapijski postupak potrebno je dobro poznavati samu bolest te preporučene smjernice sprječavanja, otkrivanja, liječenja i praćenja. Različita istraživanja znanja liječnika, kao i poznavanja nacionalnih smjernica, uglavnom su provedena u zemljama visoke (55-62) ili niske (63-69) incidencije. S obzirom na besplatnu i dostupnu zdravstvenu zaštitu te činjenicu da je osnova hrvatskoga zdravstvenog sustava primarna zdravstvena zaštita kao mjesto prvog kontakta bolesnika sa zdravstvenim djelatnicima, važno je znanje, stručnost i iskustvo liječnika primarne zdravstvene zaštite koji postavljaju početnu dijagnozu i procjenjuju potrebu upućivanja bolesnika na dalje preglede i pretrage.



Kako bi se olakšalo uvođenje novoga nacionalnog programa, godine 1998. izdane su nacionalne smjernice, Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze, ali bez prateće početne, ali i kontinuirane izobrazbe liječnika primarne zdravstvene zaštite. Jedini sustavan projekt izobrazbe zdravstvenih djelatnika o tuberkulozi proveden je 2003.-2005. godine u trima hrvatskim županijama, financiran od inozemne organizacije.

Procijenjeno je da liječnik koji radi u djelatnosti opće/obiteljske medicine u prosjeku ima jednog pacijenta koji boluje od tuberkuloze u dvije godine (70). U takvim okolnostima postoji mogućnost da se antituberkulozne aktivnosti ne provedu po nacionalnim smjericama, prvenstveno zbog manjka iskustva i stručnosti u ovom dijelu zdravstvene zaštite.

Dobro poznavanje epidemiološke situacije tuberkuloze unutar svake populacije Svjetska zdravstvena organizacija smatra preduvjetom uspješnog funkcioniranja sustava nadzora nad tuberkulozom i mjera usmjerenih smanjivanju incidencije i transmisije bolesti (6).

Prilog tomu daje ovo istraživanje provedeno u sedam hrvatskih županija u kojem je sudjelovalo ukupno 1146 ispitanika. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u Splitu, a svi ispitanici su dali informirani pristanak.

Prostorna, dobna i spolna raspodjela oboljelih dobro je poznata (7, 8) te nije bila predmetom istraživanja, kao ni istraživanja virulencije uzročnika i genetske osjetljivosti populacije jer se na njih, sa sadašnjim stupnjem razvoja medicine, ne može utjecati. Ovo istraživanje je prvenstveno usmjereno na one čimbenike i pojave na koje bi se moglo djelovati odgovarajućim javnozdravstvenim mjerama te djelujući lokalno, pridonijeti globalnoj borbi protiv tuberkuloze.

S obzirom na globalizaciju i migraciju, uzrečica "tuberkuloza bilo gdje jest tuberkuloza svugdje" ima svoj puni značaj više nego ikada.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

Prvi cilj ovog istraživanja bio je identificirati rizične čimbenike za obolijevanje od zaraznog oblika tuberkuloze, kao onog oblika koji ima najveći javnozdravstveni značaj. Pri tome se pretpostavilo da je rizik obolijevanja od plućne tuberkuloze u Hrvatskoj u današnje vrijeme vezan za jedan ili više rizičnih čimbenika koji se nalaze među demografskim i socioekonomskim obilježjima, rizičnom životnom stilu i zdravstvenom stanju.

Tuberkuloza odavno nosi epitet „socijalne“ bolesti, dakle bolesti vezane uz nepovoljne uvjete života i rada. Tu dimenziju vjerojatno nije izgubila, ali je moguće da utjecaj drugih čimbenika, osim socioekonomskog stanja, utječe na epidemiološku pojavnost tuberkuloze.

Drugi cilj rada bio je istražiti koliko se vremena izgubi dok se zarazni tuberkulozni bolesnik ne ukloni iz populacije u okolnostima koje obilježavaju jednu zemlju srednje incidencije. Druga hipoteza je da postoji kašnjenje u otkrivanju i počinjanju liječenja tuberkuloze na koje utječu i bolesnici i liječnici.

Ovim istraživanjem željelo se procijeniti koliko opća populacija zna o tuberkulozi jer se, kao treća hipoteza, pretpostavilo da informiranost opće populacije nije dovoljna. Rezultati istraživanja mogu biti polazišna točka za orijentaciju o zdravstvenoj prosvijećenosti opće populacije, zabrudama koje bi se trebale ispraviti te stavovima koji bi se trebali promijeniti kako bi se pridonijelo razvoju takva modela zdravstvenog ponašanja u kojem se liječnička pomoć traži pravovremeno.

Istraživanjem se također željelo otkriti nedostatke u znanju i procijeniti potrebu za dodatnom izobrazbom liječnika. Pretpostavilo se da u zemlji u kojoj incidencija tuberkuloze pada, a ne postoji adekvatan trening zdravstvenih djelatnika, liječnici primarne zdravstvene zaštite mogu imati nedovoljno znanje o tuberkulozi. Stoga je posljednji cilj ovog istraživanja procijeniti znanje liječnika opće medicine i pedijataru iz primarne zdravstvene zaštite o tuberkulozi.

Produblјivanje poznavanja navedene epidemiološke problematike mođe se koristiti u primjerenom planiranju i unaprjeđivanju postojećih mjera usmjerenih suzbijanju i sprječavanju bolesti, naročito u uvjetima ograničenih financija za zdravstveni sustav.

### **3. METODE**

### **3.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA**

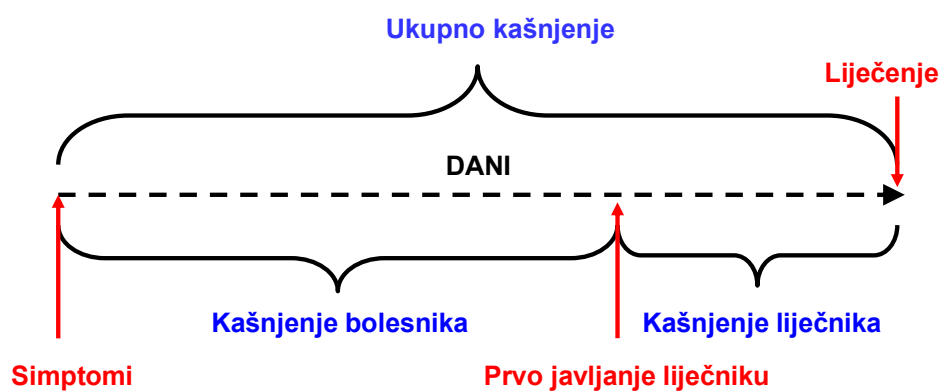
#### **3.1.1. Rizični čimbenici za obolijevanje od plućne tuberkuloze**

Istraživanje je ustrojeno kao istraživanje parova koje se provelo u više hrvatskih županija. Planiralo se obuhvatiti barem 50% tuberkuloznih bolesnika prijavljenih u godini koja je prethodila istraživanju te barem 50% stanovnika Hrvatske. Županije su birane slučajnim odabirom, osim Splitsko-dalmatinske županije koja je odmah ušla u istraživanje. Redom kojim su županije odabrane, pozvao se epidemiolog koji je zadužen za nadzor nad tuberkulozom na županijskoj razini da sudjeluje u istraživanju. Nakon premašivanja zadanih kriterija prestalo je uključivanje županija. Istraživanje je započelo s osam uključenih županija, čime je obuhvaćeno 53,6% tuberkuloznih bolesnika prethodne godine i 60,8% stanovnika Hrvatske. Tijekom istraživanja jedna je županija isključena zbog preseljenja nadležnog epidemiologa u drugu županiju te su dotada intervjuirani bolesnici iz te županije brisani iz istraživanja. Tako je u istraživanju ostalo sedam županija koje su obuhvatile 48% tuberkuloznih bolesnika i 53,9% stanovnika Hrvatske (70). Istraživanju je prethodilo pilot istraživanje (siječanj-ožujak 2006. godine) čiji rezultati nisu ušli u konačnu obradu podataka.

#### **3.1.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze**

Ovo presječno istraživanje provedeno je istovremeno s prethodno opisanim istraživanjem parova, a u njemu su sudjelovali samo bolesnici. Bolesnikovo kašnjenje se definiralo kao vrijeme (u danima) od pojave simptoma do prvog posjeta liječniku zbog tih simptoma. Kašnjenje liječnika se definiralo kao vrijeme (u danima) od prvog javljanja bolesnika do započinjanja liječenja tuberkuloze. Ukupno kašnjenje (u danima) predstavlja zbroj kašnjenja bolesnika i liječnika. Pregled oblika kašnjenja prikazan je u Grafikonu 1.

Grafikon 1. Promatrani oblici kašnjenja u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze





U nedostatku standardne definicije, dugim kašnjenjem se smatralo kašnjenje duže od medijana kašnjenja, a ekstremnim kašnjenjem vrijeme duže od 75. centile kašnjenja.

Ako su se podatci dobiveni od ispitanika razlikovali od onih iz medicinske dokumentacije, koristilo se vrijeme koje je označavalo kraće trajanje.

### **3.1.3. Informiranost opće populacije o tuberkulozi**

Ovo presječno istraživanje provedeno je u siječnju i veljači 2007. godine među pacijentima pet nasumce odabranih ordinacija opće medicine u Splitu. Ispitanici su bili pacijenti i članovi njihovih obitelji koji su došli u ordinaciju svog izabranog liječnika. Medicinska sestra im je objasnila cilj istraživanja i zamolila ih za sudjelovanje. Oni koji su pristali biti dijelom istraživanja, ispunjavali su upitnik dok su čekali da ih primi liječnik. Sudjelovanje u istraživanju je bilo anonimno i nisu bili potrebni nikakvi osobni podatci kojima bi se ispitanik mogao identificirati. Nakon ispunjavanja upitnik je vraćen medicinskoj sestri.

### **3.1.4. Znanje liječnika opće medicine i pedijatara o tuberkulozi**

Istraživanje znanja liječnika opće medicine i pedijatara provedeno je kao presječno istraživanje od veljače do svibnja 2007. godine među liječnicima opće medicine i pedijatrima iz primarne zdravstvene zaštite u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Anonimni upitnik, uz priloženu frankiranu omotnicu s imenom primatelja, poslan je poštom svim navedenim liječnicima u županiji. U popratnom pismu, koje je objasnilo svrhu i način izvođenja istraživanja, naglašeno je da će točni odgovori biti poslani po završetku istraživanja. Liječnici su obaviješteni da će im biti dostavljena i jedina novija knjiga o svim aspektima tuberkuloze napisana na hrvatskom jeziku. Mjesec i pol dana nakon početnog slanja upitnika zaprimljeno je 45% upitnika. Kako na upitnicima nije bilo zahtjeva za

imenom i prezimenom liječnika, nije bilo moguće znati koji liječnici nisu odgovorili na upitnik. Stoga je svim liječnicima upućen telefonski poziv s podsjećanjem i zamolbom da se odazovu svojim sudjelovanjem. Ako su naveli da upitnik nisu zaprimili ili su ga zagubili, upitnik im je poslan još jednom. Činjenica da je autorica istraživanja u svakodnevnoj osobnoj ili telefonskoj komunikaciji s liječnicima primarne zdravstvene zaštite, također je iskorištena kako bi se liječnici podsjetili na sudjelovanje u istraživanju.

Točni odgovori i knjiga „Tuberkuloza - ponovni izazov medicini na početku trećeg tisućljeća“ omogućeni su im nakon četiri mjeseca.

## 3.2. ISPITANICI

### 3.2.1. Rizični čimbenici za obolijevanje od plućne tuberkuloze

U istraživanje su uključeni bolesnici s navršениh 15 godina koji su imali plućni oblik bolesti s pozitivnim kulturama na *Mycobacterium tuberculosis*, a koji su prijavljeni Zavodu za javno zdravstvo Zagrebačke, Istarske, Krapinsko-zagorske, Osječko-baranjske, Zadarske i Splitsko-dalmatinske županije te grada Zagreba od početka travnja 2006. godine do postizanja potrebne veličine uzorka (druga polovica siječnja 2007. godine).

Bolesnici koji su prijavljeni s mikroskopski pozitivnim razmazima ili mikroskopski negativnim razmazima, a da nisu naknadno imali kulturno potvrđenu bolest, brisani su iz pismohrane.

Kriteriji isključenja bolesnika bili su nedostupnost, smrt, nepoznato prebivalište, odbijanje sudjelovanja te teška bolest.

S intervjuiranjem osoba iz kontrolne skupine započelo se nakon završetka intervjuiranja svih bolesnika te je prikupljanje kontrola trajalo godinu dana. Kontrole su odabrane na način da je svaka osoba iz kontrolne skupine odgovarala jednom bolesniku po dobi (godina rođenja $\pm$ 2), spolu i županiji prebivanja. Kriteriji isključenja su bili tuberkuloza u osobnoj anamnezi, nedostupnost, smrt, nepoznato prebivalište, odbijanje sudjelovanja te teška bolest.

Kontrole su se planirale i pokušale dobiti iz baze podataka Državnog zavoda za statistiku ili Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Međutim navedene ustanove nisu bile u mogućnosti dati podatke s identifikatorom. Stoga su kontrole odabrane iz kartoteke slučajno odabranih liječnika opće/obiteljske medicine, što je obavila autorica rada primjenom generatora slučajnih brojeva. Nakon toga su se izvukli zdravstveni kartoni iz kartoteke na način da odgovaraju zadanom tuberkuloznom bolesniku po kriterijima

sparivanja. Za svakog tuberkuloznog bolesnika izvukli su se osobni podaci za četiri potencijalne kontrole od kojih se anketirala samo jedna. Četiri kontrole su se odabrale zbog osipanja kontrola opisanog u sličnim istraživanjima u svijetu. Nastojalo se anketirati prvu izlistanu kontrolu, ali ako to nije bilo moguće, prešlo se na sljedeću. Kontrolama se pristupilo telefonski ili osobno te se anketiranje provelo u vrijeme i na način koji je ispitanik izabrao.

### **3.2.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze**

Kriteriji uključivanja su bili kao pod 3.2.1.: svi bolesnici stariji od 15 godina koji su imali bakteriološki potvrđenu plućnu tuberkulozu, s tim da je istraživanje obuhvatilo samo one bolesnike koji su se sami javili liječniku zbog simptoma bolesti. Bolesnici koji su pronađeni tijekom obrade kontakata, koji su otkriveni iz nekih drugih razloga (primjerice prijeoperativna obrada i sl.), bolesnici koji su se već liječili od tuberkuloze te oni kojima se nije moglo odrediti kašnjenje, isključeni su iz istraživanja.

### **3.2.3. Informiranost opće populacije o tuberkulozi**

U istraživanje su bili uključeni ispitanici stariji od 18 godina koji su dali informirani pristanak. Zdravstveni djelatnici i studenti zdravstvenog usmjerenja te pacijenti koji su prethodno imali tuberkulozu, nisu bili uključeni u istraživanje.

### **3.2.4. Znanje liječnika opće medicine i pedijataru o tuberkulozi**

Liječnici primarne zdravstvene zaštite su prva razina antituberkuloznih aktivnosti u Hrvatskoj u kojima najvećim dijelom sudjeluju liječnici opće medicine i pedijatri. Svim ugovornim liječnicima koji su radili u djelatnosti opće medicine ili pedijatrije u županiji poslan je upitnik. Ginekolozi iz primarne zdravstvene zaštite nisu sudjelovali u istraživanju

jer su genitalni oblici bolesti iznimno rijetki u cijeloj zemlji, a niti jedan slučaj nije bio zabilježen prethodnog desetljeća ni u županiji.

### 3.3. UPITNICI

#### 3.3.1. Rizični čimbenici za obolijevanje od plućne tuberkuloze

Upitnik je sastavljen na osnovi sličnih istraživanja, poznavanja epidemiološke pojavnosti tuberkuloze u Hrvatskoj i teoretske procjene mogućih rizičnih čimbenika.

Upitnik je sadržavao pitanja o demografskim, socioekonomskim, bihevioralnim i biološkim čimbenicima. Podatci o dobi, spolu i županiji prebivanja prikupili su se u obje skupine te su po njima spareni bolesnici i njihove kontrole.

Od demografskih varijabli prikupili su se sljedeći podatci:

1. bračno stanje (s bračnim/izvanbračnim partnerom i samac/udovac/rastavljen);
2. država rođenja (Hrvatska, Bosna i Hercegovina, ostale države);
3. država rođenja roditelja (Hrvatska, Bosna i Hercegovina, ostale države - ako je jedan roditelj rođen izvan Hrvatske, upisivalo se kao rođenje izvan Hrvatske; ako je jedan roditelj rođen u Bosni i Hercegovini, a drugi u ostalim državama, upisivalo se kao rođenje u Bosni i Hercegovini);
4. narodnost (hrvatska i druga).

Socioekonomske varijable obuhvatile su:

1. najviši postignuti stupanj obrazovanja (bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom, srednja škola, više i visoko obrazovanje);
2. vlasništvo prostora u kojem se živi (vlastito ili člana obitelji i podstanar/drugo);
3. napučenost, odnosno uvjete stanovanja (manje od jedne sobe po osobi i jedna ili više soba po osobi);
4. opremljenost kućanstava s osam različitih uređaja/prijevoznog sredstva (do 2 - loša, 3-5 - srednja i  $\geq 6$  - dobra);
5. priključak na javnu vodovodnu mrežu (da ili ne);

6. priključak na javnu kanalizacijsku mrežu (da ili ne);
7. zaposlenost (zaposlen, nezaposlen, umirovljenik/kućanica/učenik/student/drugo);
8. neto prosječni osobni prihod iz svih izvora poput plaće, mirovine, najma, prodaje robe i usluga, socijalne naknade... (ispod minimalne, minimalne - prosječne i iznadprosječne neto plaće u Hrvatskoj po podacima Državnog zavoda za statistiku za 2006. godinu za bolesnike i 2007. godinu za kontrole) (71, 72);
9. neto prosječni obiteljski prihod po osobi u kućanstvu iz svih izvora poput plaće, mirovine, najma, prodaje robe i usluga, socijalne naknade... (ispod minimalne, minimalne - prosječne i iznadprosječne neto plaće u Hrvatskoj po podacima Državnog zavoda za statistiku za 2006. godinu za bolesnike i 2007. godinu za kontrole) (71, 72);
10. nestašica hrane u posljednjih godinu dana (da ili ne).

Od osobitosti rizičnog životnog stila prikupljeni su podatci o sljedećem:

1. boravku u pritvoru/zatvoru/ (da ili ne);
2. kontaktu s tuberkuloznim bolesnikom (da ili ne);
3. konzumaciji nikotina: pušački status (nepušač, bivši pušač, sadašnji pušač), dob početka pušenja ( $\leq 19$ , 20-24,  $\geq 25$  godina), broj popušanih cigareta na dan (1-10, 11-20,  $\geq 21$  komada), dužina pušačkog staža ( $\leq 10$ , 11-20,  $\geq 21$  godine) te izloženost pasivnom pušenju kod nepušača (da ili ne);
4. konzumaciji alkohola: frekvencija uzimanja alkohola sada (svakodnevno, barem jednom tjedno i manje od jednom tjedno) i u posljednjih 12 mjeseci (svakodnevno, barem jednom tjedno i manje od jednom tjedno), status uzimanja alkohola u posljednjih 12 mjeseci (nije konzumirao, bivši konzument koji je pio u posljednjih 12 mjeseci, ali sada ne pije i sadašnji konzument) te prekomjerno uzimanje alkohola u smislu pijanstva bilo kada (često, rijetko i nikad);

5. konzumaciji droga: konzumacija bilo kakvih droga (da ili ne) i intravenska uporaba droga (da ili ne).

Od osobitosti zdravstvenog stanja promatrane su se:

1. prethodne hospitalizacije osim vezanih uz trudnoću u obje skupine te tuberkulozu kod bolesnika (da ili ne);
2. prateće bolesti (da ili ne za malignome, dijabetes, kronično zatajenje bubrega/hemodijalizu, transplantaciju, HIV-infekciju, silikozu, gastrektomiju ili premosnicu crijeva, imunosupresivnu terapiju nevezanu uz prethodne kategorije, druge kronične bolesti ili ništa od navedenoga);
3. indeks tjelesne mase (težina u kg/visina u m<sup>2</sup>) sada i prije godinu dana (pothranjenost: <18,5, normalna uhranjenost: 18,5-24,99, prekomjerna uhranjenost: ≥25).

### **3.3.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze**

Bolesnici su intervjuirani korištenjem istog upitnika iz istraživanja parova (demografski i socioekonomski podatci, podatci o rizičnom životnom stilu i zdravstvenom stanju bolesnika) s tim da su samo bolesnici odgovorili na dodatnu skupinu pitanja iz procesa traženja liječničke pomoći i kliničkih obilježja:

1. prisutnost kaverni na RTG-nalazu (da ili ne);
2. vrsta uzorka pri postavljanju dijagnoze (sputum, ostalo);
3. mikroskopski pozitivan razmaz iskašljaja (da ili ne);
4. rezultat tuberkulinskog testa (pozitivan, negativan);
5. recidiv (da ili ne);
6. razlog dijagnostičke obrade (javljanje zbog simptoma, obrada kao kontakta oboljelog, prijeoperativna obrada, ostalo);



7. simptomi bolesti (da ili ne za: kašalj, iskašljaj, krv u iskašljaju, temperatura, gubitak tjelesne težine, umor, noćno znojenje, nestašica zraka, ostali simptomi);
8. vrijeme od pojave simptoma do prvog javljanja liječniku (u danima);
9. zaokružiti sve razloge zbog kojih se nisu odmah javili liječniku po pojavi simptoma (obveze na poslu, udaljenost do liječnika, simptomi su povezivani s pušenjem, simptomi nisu smatrani ozbiljnima, pretpostavka da se radi o prehladi ili nečem što će samo proći, nije želio otići liječniku, strah od nečeg ozbiljnog, strah od gubitka posla, drugo);
10. vrijeme od prvog javljanja liječniku do početka liječenja (u danima).

Bolesnici su uključivani u istraživanje čim su prijavljeni epidemiolozima, obično netom nakon postavljene dijagnoze ili unutar mjesec dana. Epidemiolozi su analizirali svu dostupnu medicinsku dokumentaciju kako bi potvrdili podatke dobivene od samih bolesnika te prikupili rezultate dijagnostičke obrade (bakteriološke, radiološke i drugo).

### **3.3.3. Informiranost opće populacije o tuberkulozi**

Upitnik je zasnovan na iskustvu autorice rada o tome što pacijenti znaju o tuberkulozi i na sličnim istraživanjima provedenima u drugim zemljama. Upitnik je bio testiran tijekom tjedan dana u jednoj od ordinacija opće medicine te je sukladno tomu minimalno modificiran. Upitnici iz pilot testiranja nisu uvršteni u istraživanje.

Upitnik je sadržavao 53 pitanja o osnovnim demografskim podacima (dob i spol), socioekonomskom statusu (obrazovanje i osobni mjesečni prihod), kontaktu s oboljelim od tuberkuloze, pitanja o proširenosti tuberkuloze, etiologiji, rizičnim čimbenicima, transmisiji, najčešće zahvaćenim dobnim skupinama, uobičajenoj lokalizaciji bolesti, simptomima, liječenju i prevenciji.

#### **3.3.4. Znanje liječnika opće medicine i pedijatara o tuberkulozi**

Upitnik je osmišljen posebno za ovu namjenu jer nije bilo moguće koristiti se upitnicima iz istraživanja provedenih u drugim zemljama s obzirom na specifičnosti nacionalnih programa borbe protiv tuberkuloze te vrste liječnika kojima je upitnik namijenjen ovisno o razini i ulozi koje imaju u nacionalnim programima. Upitnik je sadržavao 28 pitanja s teoretskim uporištem u nacionalnim smjernicama koja su se, osim na specijalnost, godine liječničkog staža i broj tuberkuloznih bolesnika u posljednje dvije godine, odnosila na proširenost, prijenos, dijagnozu i liječenje tuberkuloze, obradu kontakata, dječju tuberkulozu te svijest o nacionalnim smjernicama.

### **3.4. ISPITIVAČI**

Istraživanje parova i kašnjenja u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze provodili su epidemiolozi iz županijskih zavoda za javno zdravstvo navedenih županija.

Za potrebe ovog istraživanja održana su dva jednodnevna sastanka na kojima su ispitivačima dane detaljne upute glede svih operativnih detalja, a u više navrata su održani sastanci tima uključenih epidemiologa tijekom polugodišnjih i godišnjih sastanaka Hrvatskoga epidemiološkog društva.

Glavni istraživač u svakoj županiji je bio epidemiolog zadužen za nadzor nad tuberkulozom na županijskoj razini koji je, po potrebi, uključivao i druge županijske epidemiologe koji rade na razini ispostava zavoda.

Istraživanje informiranosti opće populacije i znanja liječnika opće medicine i pedijatara provodila je autorica ovog rada.

### 3.5. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Procijenjeno je da je za istraživanje parova potrebno 283 bolesnika i jednako toliko kontrola ako se nastoji pronaći  $OR = 2$ , uz vrijednost  $\alpha=0,05$ , snagu od 80% te ako je prevalencija izloženosti ispitivanom rizičnom čimbeniku u općoj populaciji 10% (73).

Za usporedbu nominalnih kategorijskih varijabli korišten je Hi-kvadrat test. Jačina povezanosti potencijalnih prediktorskih varijabli za pojavu tuberkuloze analizirana je univarijantnom i multiplom kondicionalnom logističkom regresijom. Za uključivanje prediktivnih varijabli u početni multivarijantni model razina statističke značajnosti određena je na  $\alpha=0,20$ . Sljedećim koracima u multiploj logističkoj regresiji zadržavani su prediktori s p vrijednošću manjom od 0,05, dok su ostali prediktori isključivani iz modela sve dok se nije dobio model s prediktorima koji su svi bili statistički značajni na razini manjoj od 0,05. S obzirom na mogući učinak posredne povezanosti isključenih prediktora na multivarijantni sustav zadržanih prediktora, učinci su procijenjeni analizom utjecaja svakog pojedinog isključenog prediktora na statističku značajnost zadržanih prediktora u modelu multiple logističke regresije. Ako je ponovnim uključivanjem isključenih prediktora došlo do promjene omjera izgleda zadržanih prediktora za više od 20%, isključeni prediktor se vraćao u konačni prediktorski sustav multiple logističke regresije zbog neutralizacije učinka posredne povezanosti. Sve varijable provjerene su za kolinearnost. Statistička analiza napravljena je uz pomoć programskog sustava STATA/IC ver.11.1. (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP).

Za istraživanje kašnjenja izračunan je medijan i 75. centila ukupnog, bolesnikova i liječničkog kašnjenja te svake ispitivane varijable i to za oba tipa kašnjenja (bolesnikovo i liječnikovo). Unutar svake varijable uspoređene su frekvencije ispitanika s kašnjenjem  $\leq$ medijana kašnjenja (ili 75. centile) s kašnjenjem  $>$ medijana (ili 75. centile) hi-kvadrat

testom. Prediktivni čimbenici za kašnjenje analizirani su univarijantnom logističkom regresijom koristeći medijan, odnosno 75. centilu kao prijelomnu točku. Kako bi se dobile varijable nezavisno povezane s dugim i ekstremnim kašnjenjem, napravljena je multipla stepenasta logistička regresija na način da su u nju uključene sve varijable koje su bile značajne u univarijantnoj logističkoj regresijskoj analizi zajedno sa spolom i dobnim skupinama kao uobičajenim zbunjujućim varijablama. Pri tom se koristila strategija gradnje modela kakvu su predložili Hosmer i Lemeshow (85). Podatci su analizirani računalnim programom Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA).

U dijelu istraživanja koji se orijentirao na informiranost opće populacije o tuberkulozi, izračunane su frekvencije odgovora na svako pitanje. Znanje o tuberkulozi se procijenilo na osnovi bodovanja točnih odgovora na 12 pitanja (raspon od 0 do 12). Pitanja su odabrana prije početka istraživanja na temelju njihove procijenjene važnosti u epidemiologiji tuberkuloze, s jednim bodom dodijeljenim točnom odgovoru. Skor je analiziran ovisno o spolu, dobnim skupinama (18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 i  $\geq 70$  godina), najvišem stupnju obrazovanja (bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom, srednja škola, više i visoko obrazovanje), mjesečnom osobnom prihodu (manje od neto minimalne plaće, minimalna do prosječna plaća i iznadprosječna plaća u Republici Hrvatskoj u 2006. godini) (71) te kontaktu s oboljelim od tuberkuloze. Za kvantitativne varijable, razlika između stratifikacijskih skupina analizirana je Studentovim t-testom ili analizom varijance s Fisherovim LSD post hoc testom kod normalne distribucije podataka i Mann-Whitneyjevim testom kad podatci nisu bili normalno distribuirani. Za kategorijske varijable korišten je  $\chi^2$  test. Rezultati su analizirani u programu Statistica 7.

Slični principi analize podataka slijedili su se i u dijelu istraživanja znanja liječnika o tuberkulozi. Izračunane su frekvencije odgovora na svako pitanje. Znanje o tuberkulozi

se, uz analizu odgovora na svako pitanje, procijenilo na osnovi bodovanja točnih odgovora na 14 pitanja (raspon od 0 do 14) s jednim bodom dodijeljenim svakom točnom odgovoru. Pitanja su odabrana tijekom planiranja istraživanja, prije analize i obrade podataka, na osnovi procjene njihove važnosti u epidemiologiji tuberkuloze u hrvatskim uvjetima. Skor je analiziran ovisno o specijalnosti liječnika (opća medicina ili pedijatri), dužini liječničkog staža (do 10 godina, 11-20 godina, 21-30 godina te 31 i više godina staža), broju tuberkuloznih bolesnika liječenih tijekom prethodnih dviju godina (niti jedan, jedan i više), svijesti o nacionalnim smjernicama (da ili ne) te potrebi za vlastitom izobrazbom o tuberkulozi (da ili ne). Razlike između stratifikacijskih skupina za kvantitativne varijable uspoređene su Studentovim t-testom kod normalne distribucije podataka. Kruskal-Wallisova analiza varijance i Mann-Whitneyjev test su korišteni kad podatci nisu bili normalno distribuirani. Za kategorijske varijable korišten je  $\chi^2$  test. Spearmanov koeficijent korelacije rangova korišten je za mjerenje korelacije između znanja o tuberkulozi i dužine liječničkog staža. Statističke analize su napravljene programom Statistica 7.

Razina statističke značajnosti cijelog istraživanja postavljena je na  $<0,05$ .

## **4. REZULTATI**

#### **4.1. Rizični čimbenici za obolijevanje od plućne tuberkuloze**

Kriterije uključivanja zadovoljilo je 311 bolesnika, od kojih je zbog nedostupnosti, smrti i teške bolesti isključeno po troje te zbog odbijanja sudjelovanja dvoje bolesnika.

U istraživanje je stoga uključeno 300 tuberkuloznih bolesnika i 300 osoba iz kontrolne skupine.

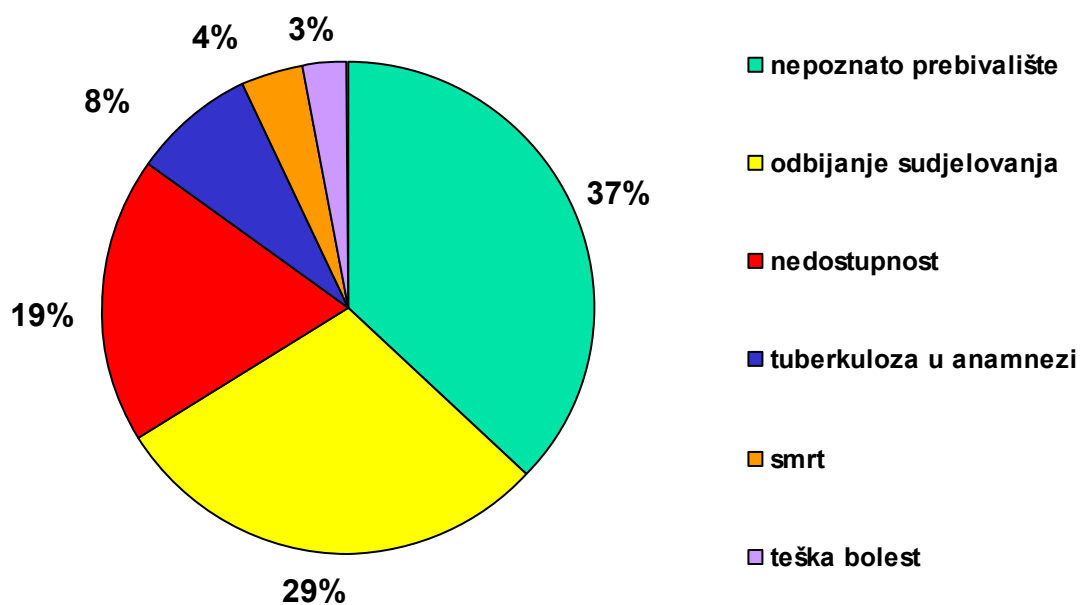
Dvije skupine ispitanika bile su identične po spolnoj raspodjeli ( $p>0,999$ ) i županiji prebivanja ( $p>0,999$ ). Kako kriterij sparivanja nije bila godina rođenja, nego godina rođenja $\pm$ 2godine, podatci o dobi analizirani su po dobnim skupinama (15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 i 65 i više godina). Nije uočena statistički značajna razlika po dobnim skupinama ( $p=0,735$ ).

Među ispitanicima iz kontrolne skupine ukupno je isključeno 75 ispitanika. Iz prvog izbora isključeno je njih 40, iz drugog 23, iz trećeg 9, a iz četvrtog izbora 3 ispitanika za koje je epidemiolog naknadno morao tražiti i kontrole kao peti izbor.

Razlozi isključenja osoba iz kontrolne skupine prikazani su u Grafikonu 2.



Grafikon 2. Razlozi isključenja osoba iz kontrolne skupine



Raspodjela promatranih demografskih (Tablica 1) i socioekonomskih (Tablica 2) varijabla, čimbenika rizičnog životnog stila (Tablica 3) te osobitosti zdravstvenog stanja (Tablica 4) prikazana je u odgovarajućim tablicama. Nije bilo oboljelih od silikoze ni onih koji su imali gastrektomiju ili premosnicu crijeva.

Tablica 1. Demografske osobitosti bolesnika s plućnom tuberkulozom i osoba iz kontrolne skupine

Osobitost	Kontrole N (%)	Bolesnici N (%)	p vrijednost*
Bračno stanje			
S bračnim/ izvanbračnim partnerom	205 (68,3)	174 (58)	0,009
Samac/udovac/rastavljen	95 (31,7)	126 (42)	
Zemlja rođenja			
Hrvatska	251 (86,9)	224 (74,7)	<0,001
Bosna i Hercegovina	27 (9,3)	62 (20,7)	
Druge zemlje	11 (3,8)	14 (4,7)	
Zemlja rođenja roditelja			
Hrvatska	261 (87)	209 (69,7)	<0,001
Bosna i Hercegovina	31 (10,3)	73 (24,3)	
Druge zemlje	8 (2,7)	18 (6,0)	
Narodnost			
Hrvatska	283 (94,3)	271 (90,3)	0,066
Druga	17 (5,7)	29 (9,7)	

\*hi-kvadrat test

Tablica 2. Socioekonomske osobitosti bolesnika s plućnom tuberkulozom i osoba iz kontrolne skupine

Osobitost	Kontrole N (%)	Bolesnici N (%)	p vrijednost*
<b>Stupanj obrazovanja</b>			
Više i visoko obrazovanje	55 (18,3)	29 (9,7)	<0,001
Srednja škola	165 (55,0)	126 (42,0)	
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	80 (26,7)	145 (48,3)	
<b>Vlasništvo prostora u kojem se živi</b>			
Osobno vlasništvo ili člana obitelji	282 (90,4)	257 (86,5)	0,002
Podstanarstvo/drugo	18 (6,0)	40 (13,5)	
<b>Napučenost†</b>			
Da	139 (46,6)	94 (34,2)	0,002
Ne	159 (53,4)	181 (65,8)	
<b>Opremljenost kućanstva</b>			
Dobra	190 (63,3)	100 (33,4)	<0,001
Srednja	103 (34,3)	155 (51,8)	
Loša	7 (2,3)	44 (14,7)	
<b>Priključak na javnu vodovodnu mrežu</b>			
Da	265 (88,3)	245 (81,7)	0,022
Ne	35 (11,7)	55 (18,3)	
<b>Priključak na javnu kanalizaciju</b>			
Da	198 (66,0)	185 (61,7)	0,269
Ne	102 (34,0)	115 (38,3)	
<b>Radni status</b>			
Zaposlen	136 (45,3)	104 (34,7)	<0,001
Nezaposlen	22 (7,3)	70 (23,3)	
Umirovljenik/kućanica/učenik/student/drugo	142 (47,3)	126 (42,0)	
<b>Prosječan mjesečni osobni prihod‡</b>			
>Prosječna plaća	55 (18,5)	37 (12,6)	<0,001
Minimalna-prosječna plaća	137 (46,0)	104 (35,4)	
≤Minimalna plaća	106 (35,6)	153 (52,0)	

Prosječan mjesečni obiteljski prihod po osobi‡			
>Prosječna plaća	23 (7,8)	35 (13,3)	0,109
Minimalna-prosječna plaća	98 (33,4)	84 (31,9)	
≤Minimalna plaća	172 (58,7)	144 (54,8)	
Nestašica hrane			
Ne	288 (96,0)	274 (91,3)	0,019
Da	12 (4,0)	26 (8,7)	

\* hi-kvadrat test

† Definirano kao manje od jedne sobe po osobi

‡ Po Državnom zavodu za statistiku za 2006. godinu za bolesnike i 2007. godinu za kontrole

Tablica 3. Osobitosti rizičnog životnog stila bolesnika s plućnom tuberkulozom i osoba iz kontrolne skupine

Osobitost	Kontrole N (%)	Bolesnici N (%)	p vrijednost*
Boravak u pritvoru/zatvoru			
Ne	286 (95,7)	280 (93,3)	0,214
Da	13 (4,3)	20 (6,7)	
Kontakt s tuberkulozom			
Ne	212 (70,7)	170 (56,7)	<0,001
Da	88 (29,3)	130 (43,3)	
Pušački status			
Nepušač	151 (50,3)	93 (31,1)	<0,001
Bivši pušač	81 (27,0)	99 (33,1)	
Pušač	68 (22,7)	107 (35,8)	
Dob početka pušenja (godine)			
≥ 25	10 (6,7)	6 (2,9)	0,001
20-24	38 (25,5)	26 (12,6)	
≤19	101 (67,8)	174 (84,5)	
Broj popušanih cigareta na dan (komada)			
1-10	50 (34,0)	18 (8,8)	<0,001
11-20	64 (43,5)	108 (52,7)	
≥21	33 (22,4)	79 (38,5)	
Pušački staž (godine)			
≤10	32 (21,5)	25 (12,1)	0,002
11-20	45 (30,2)	44 (21,4)	
≥21	72 (48,3)	137 (66,5)	
Pasivno pušenje (za nepušače)			
Ne	88 (58,3)	37 (39,8)	0,005
Da	63 (41,7)	56 (60,2)	
Konsumacija alkohola u zadnjih 12 mjeseci			
Ne	145 (48,3)	125 (41,7)	0,172
Da, ali više ne	25 (8,3)	35 (11,7)	
Da	130 (43,3)	140 (46,7)	
Učestalost uzimanja alkohola sada			
Manje od jednom tjedno	10 (7,7)	61 (43,6)	<0,001
Barem jednom tjedno	66 (50,8)	35 (25,0)	
Svakodnevno	54 (41,5)	44 (31,4)	

Učestalost uzimanja alkohola u zadnjih 12 mjeseci			
Manje od jednom tjedno	44 (28,4)	26 (14,9)	0,006
Barem jednom tjedno	59 (38,1)	69 (39,4)	
Svakodnevno	52 (33,5)	80 (45,7)	
Ikada pijani			
Ne	169 (56,3)	162 (54,0)	0,208
Da, rijetko	112 (37,3)	107 (35,7)	
Da, često	19 (6,3)	31 (10,3)	
Uporaba droga			
Ne	293 (97,7)	285 (95,0)	0,082
Da	7 (2,3)	15 (5,0)	
Intravenska uporaba droga			
Ne	299 (99,7)	297 (99,0)	0,316
Da	1 (0,3)	3 (1,0)	

\* hi-kvadrat test

Tablica 4. Osobitosti zdravstvenog stanja bolesnika s plućnom tuberkulozom i osoba iz kontrolne skupine

Osobitost	Kontrole N (%)	Bolesnici N (%)	p vrijednost*
Prethodne hospitalizacije			
Ne	112 (37,3)	110 (36,7)	0,866
Da	188 (62,7)	190 (63,3)	
Dijabetes			
Ne	283 (94,3)	269 (89,7)	0,035
Da	17 (5,7)	31 (10,3)	
Maligna bolest			
Ne	295 (98,3)	285 (95,0)	0,023
Da	5 (1,7)	15 (5,0)	
Kronično bubrežno zatajivanje/dijaliza			
Ne	299 (99,7)	298 (99,3)	0,563
Da	1 (0,3)	2 (0,7)	
Transplantacija			
Ne	299 (99,7)	299 (99,7)	>0,999
Da	1 (0,3)	1 (0,3)	
HIV infekcija			
Ne	300 (100)	299 (99,7)	0,317
Da	0	1 (0,3)	
Imunosupresivna terapija†			
Ne	293 (97,7)	289 (96,3)	0,338
Da	7 (2,3)	11 (3,7)	
Druge kronične bolesti			
Ne	167 (55,7)	170 (56,7)	0,805
Da	133 (44,3)	130 (43,3)	
Zdravi‡			
Ne	141 (47,0)	144 (48,0)	0,806
Da	159 (53,0)	156 (52,0)	
Indeks tjelesne mase na dan intervjuja			
Prekomjerna uhranjenost	192 (64,4)	70 (23,6)	<0,001
Normalna uhranjenost	103 (34,6)	195 (65,7)	
Pothranjenost	3 (1,0)	32 (10,7)	

Indeks tjelesne mase prije godinu dana			
Prekomjerna uhranjenost	188 (63,1)	112 (38,2)	<0,001
Normalna uhranjenost	108 (36,2)	171 (58,4)	
Pothranjenost	2 (0,7)	10 (3,4)	

\* hi-kvadrat test

† Nevezana uz prethodne bolesti

‡ Bez navedenih bolesti ili terapije



U univariјantnoj logističkoj regresiji, više promatranih varijabli pokazalo se statistički značajnim što je prikazano u tablicama 5, 6, 7, i 8. Rezultati multiple analize prikazani su u tablici 9.

Tablica 5. Univarijantna logistička regresijska analiza demografskih osobitosti ispitanika

Osobitost	Univarijantna logistička regresija	
	p vrijednost	OR (95% CI)
Bračno stanje		1
S bračnim/ izvanbračnim partnerom		
Samac/udovac/rastavljen	0,003	1,79 (1,21-2,65)
Zemlja rođenja		1
Hrvatska		
Bosna i Hercegovina	<0,001	2,45 (1,50-3,99)
Druge zemlje	0,327	1,52 (0,66-3,52)
Zemlja rođenja roditelja		1
Hrvatska		
Bosna i Hercegovina	<0,001	2,86 (1,79-4,59)
Druge zemlje	0,023	2,82 (1,15-6,93)
Narodnost		1
Hrvatska		
Druga	0,033	2,33 (1,07-5,09)

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 2. Univarijantna logistička regresijska analiza socioekonomskih osobitosti ispitanika

Osobitost	Univarijantna logistička regresija	
	p vrijednost	OR (95% CI)
Stupanj obrazovanja		
Više i visoko obrazovanje		1
Srednja škola	0,132	1,53 (0,88-2,67)
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	<0,001	5,55 (2,89-10,65)
Vlasništvo prostora u kojem se živi		
Osobno vlasništvo ili člana obitelji		1
Podstanarstvo/drugo	0,002	2,69 (1,42-5,09)
Napučenost		
Da		1
Ne	0,002	1,72 (1,21-2,44)
Opremljenost kućanstva		
Dobra		1
Srednja	<0,001	4,16 (2,64-6,57)
Loša	<0,001	18,82 (7,33-48,33)
Priključak na javnu vodovodnu mrežu		
Da		1
Ne	0,017	1,83 (1,11-3,01)
Priključak na javnu kanalizaciju		
Da		1
Ne	0,242	1,24 (0,87-1,76)
Radni status		
Zaposlen		1
Nezaposlen	<0,001	3,82 (2,17-6,70)
Umirovljenik/kućanica/učenik/student/drugo	0,704	1,11 (0,66-1,86)
Prosječan mjesečni osobni prihod		
>Prosječna plaća		1
Minimalna-prosječna plaća	0,838	1,05 (0,65-1,70)
≤Minimalna plaća	0,004	2,07 (1,26-3,40)
Prosječan mjesečni obiteljski prihod po osobi		
>Prosječna plaća		1
Minimalna-prosječna plaća	0,028	0,44 (0,22-0,92)

≤Minimalna plaća	0,023	0,44 (0,22-0,89)
Nestašica hrane		
Ne		1
Da	0,027	2,17 (1,09-4,29)

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 7. Univarijantna logistička regresijska analiza osobitostima rizičnog životnog stila ispitanika

Osobitost	Univarijantna logistička regresija	
	p vrijednost	OR (95% CI)
Boravak u pritvoru ili zatvoru		
Ne		1
Da	0,213	1,58 (0,77-3,26)
Kontakt s tuberkulozom		
Ne		1
Da	<0,001	1,91 (1,34-2,73)
Pušački status		
Nepušač		1
Bivši pušač	<0,001	2,55 (1,60-4,05)
Pušač	<0,001	3,14 (1,98-4,98)
Dob početka pušenja (godine)		
≥ 25		1
20-24	0,796	0,78 (0,13-4,88)
≤19	0,184	3,17 (0,58-17,33)
Broj popušanih cigareta na dan (komad)		
1-10		1
11-20	<0,001	14,05 (3,31-59,71)
≥21	<0,001	17,18 (3,80-77,61)
Pušački staž (godine)		
≤10		1
11-20	0,464	1,46 (0,53-4,07)
≥21	0,003	6,06 (1,81-20,27)
Pasivno pušenje (za nepušače)		
Ne		1
Da	0,017	2,86 (1,21-6,76)
Konzumacija alkohola u zadnjih 12 mjeseci		
Ne		1
Da, ali više ne	0,065	1,71 (0,97-3,03)
Da	0,109	1,38 (0,93-2,05)
Učestalost uzimanja alkohola sada		
Manje od jednom tjedno		1
Barem jednom tjedno	<0,001	0,13 (0,04-0,41)
Svakodnevno	0,005	0,19 (0,06-0,60)

Učestalost uzimanja alkohola u zadnjih 12 mjeseci		
Manje od jednom tjedno		1
Barem jednom tjedno	0,058	2,42 (0,97-6,07)
Svakodnevno	0,003	3,86 (1,56-9,55)
Ikada pijani		
Ne		1
Da, rijetko	0,858	1,03 (0,70-1,52)
Da, često	0,082	1,78 (0,93-3,43)
Uporaba droga		
Ne		1
Da	0,096	2,14 (0,87-5,25)
Intravenska uporaba droga		
Ne		1
Da	0,341	3,00 (0,31-28,84)

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 8. Univarijantna logistička regresijska analiza osobitostima zdravstvenog stanja ispitanika

Osobitost	Univarijantna logistička regresija	
	p vrijednost	OR (95% CI)
Prethodne hospitalizacije		
Ne		1
Da	0,861	1,03 (0,73-1,45)
Dijabetes		
Ne		1
Da	0,038	1,93 (1,03-3,60)
Maligna bolest		
Ne		1
Da	0,033	3,00 (1,09-8,25)
Kronično bubrežno zatajivanje/dijaliza		
Ne		1
Da	0,571	2,00 (0,18-22,06)
Transplantacija		
Ne		1
Da	1,000	1,00 (0,62-15,99)
HIV infekcija		
Ne	-	-
Da	-	-
Imunosupresivna terapija		
Ne		1
Da	0,323	1,67 (0,60-4,58)
Druge kronične bolesti		
Ne		1
Da	0,774	0,95 (0,65-1,38)
Zdravi		
Da		1
Ne	0,776	1,05 (0,73-1,53)
Indeks tjelesne mase na dan intervjua		
Prekomjerna uhranjenost		1
Normalna uhranjenost	<0,001	6,85 (4,18-11,23)
Pothranjenost	<0,001	57,30 (12,60-260,47)

Indeks tjelesne mase prije godinu dana		
Prekomjerna uhranjenost		1
Normalna uhranjenost	<0,001	2,83 (1,94-4,12)
Pothranjenost	0,004	9,99 (2,09-47,85)

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti



Tablica 9. Multipla logistička regresija osobitosti ispitanika

Osobitosti	Multipla logistička regresija	
	p vrijednost	OR (95% CI)
<b>Zemlja rođenja roditelja</b>		
Hrvatska		1
Bosna i Hercegovina	<0,001	3,90 (2,00-7,58)
Druge zemlje	0,218	2,13 (0,64-7,13)
<b>Stupanj obrazovanja</b>		
Više i visoko obrazovanje		1
Srednja škola	0,432	1,35 (0,64-2,85)
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	0,007	3,44 (1,39-8,50)
<b>Opremljenost kućanstva</b>		
Dobra		1
Srednja	0,001	4,18 (2,27-7,71)
Loša	0,007	4,73 (1,51-14,76)
<b>Radni status</b>		
Zaposlen		1
Nezaposlen	0,019	2,69 (1,18-6,16)
Umirovljenik/kućanica/učenik/student/drugo	0,145	0,56 (0,26-1,22)
<b>Pušački status</b>		
Nepušač		1
Bivši pušač	0,013	2,27 (1,19-4,33)
Pušač	0,007	2,35 (1,27-4,36)
<b>Kontakt s tuberkulozom</b>		
Ne		1
Da	0,005	2,19 (1,27-3,77)
<b>Maligna bolest</b>		
Ne		1
Da	0,011	5,787 (1,493-22,424)
<b>Dijabetes</b>		
Ne		1
Da	0,037	2,38 (1,05-5,38)
<b>Indeks tjelesne mase prije godinu dana</b>		
Prekomjerna uhranjenost		1
Normalna uhranjenost	<0,001	2,88 (1,74-4,76)
Pothranjenost	0,035	13,57 (1,21-152,38)

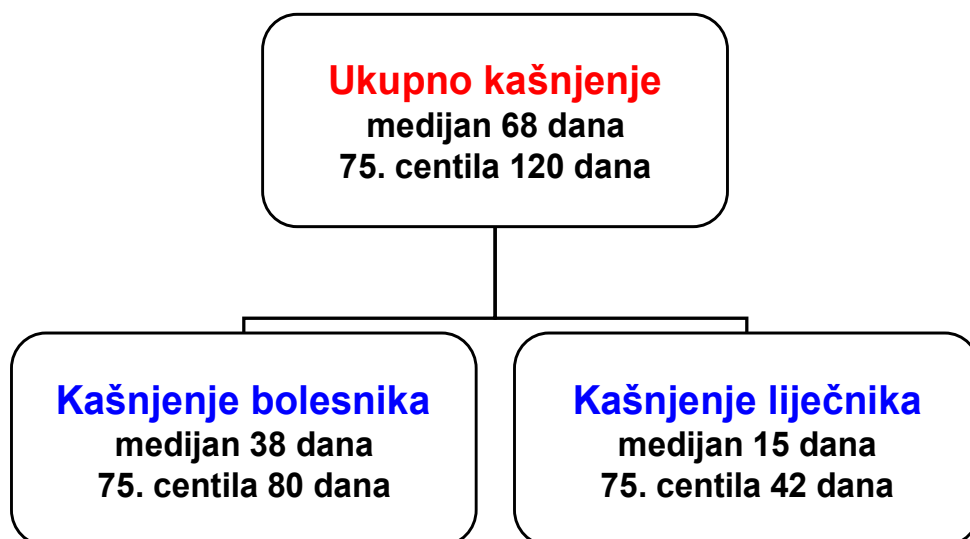
OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

## 4.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze

U istraživanje kašnjenja uključena su 242 bolesnika koji su se sami javili liječniku zbog simptoma. Za njih 240 moglo se utvrditi koliko je kašnjenje samih bolesnika, a za 241 bolesnika su bili dostupni podatci o kašnjenju liječnika. Iz istraživanja kašnjenja je zbog nemogućnosti određivanja kašnjenja, obrade iz drugih razloga te prethodne tuberkuloze isključeno 58 bolesnika.

Medijani i 75. centila ukupnog kašnjenja, kašnjenja bolesnika i kašnjenja liječnika prikazani su u Grafikonu 3.

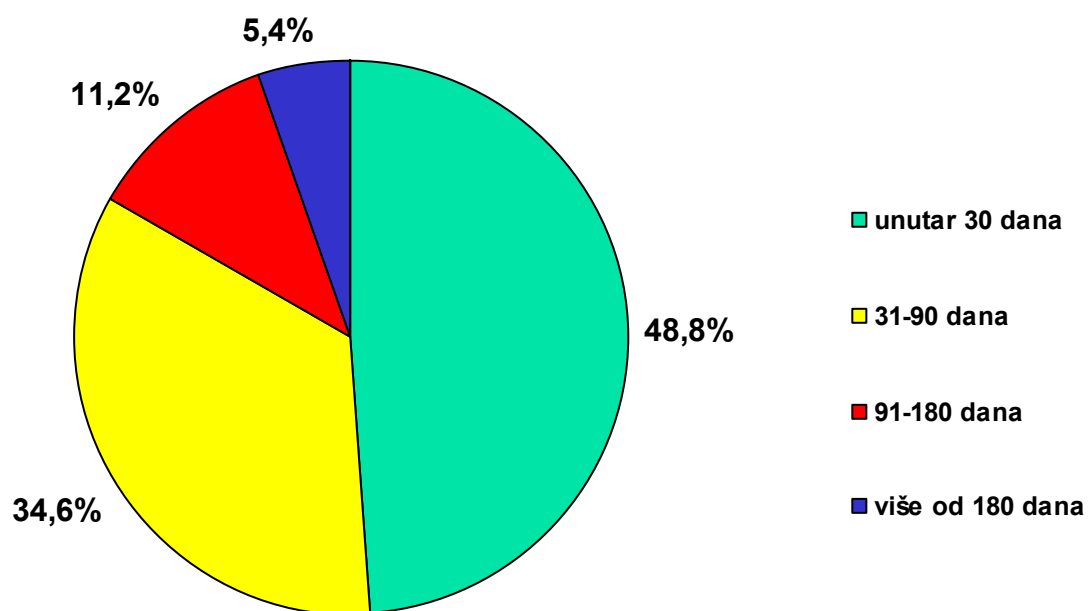
Grafikon 3. Dugo i ekstremno kašnjenje bolesnika, kašnjenje liječnika i ukupno kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze



#### 4.2.1. Kašnjenje bolesnika

U istraživanju je sudjelovalo 134 (55,8%) muškaraca i 106 (44,2%) žena. Medijan kašnjenja iznosio je 38 dana, a 75. centila 80 dana. Na Grafikonu 4 prikazana je vremenska raspodjela bolesnika koji se nisu javili liječniku nakon pojave simptoma.

Grafikon 4. Vremenska raspodjela bolesnika koji se nisu javili liječniku nakon pojave simptoma



Deskriptivne informacije o demografskim (Tablica 10) i socioekonomskim varijablama (Tablica 11) te čimbenicima rizičnog životnog stila (Tablica 12) i zdravstvenog stanja (Tablica 13) prikazane su u odgovarajućim tablicama.

Tablica 10. Bolesnikovo kašnjenje po demografskim osobitostima

Osobitost	Broj	Medijan	Broj (%) bolesnika s dugim* kašnjenjem	p vrijednost†	Broj (%) bolesnika s ekstremnim‡ kašnjenjem	p vrijednost§
<b>Spol</b>						
Muški	134	58	73 (54,5)	0,119	38 (28,4)	0,127
Ženski	106	30	47 (44,3)		21 (19,8)	
<b>Dobne skupine (godine)</b>						
15-34	48	30	22 (45,8)	0,133	10 (20,8)	0,520
35-64	131	60	73 (55,7)		36 (27,5)	
65+	61	28	25 (41,0)		13 (21,3)	
<b>Bračno stanje</b>						
S bračnim/ izvanbračnim partnerom	137	45	70 (51,1)	0,696	29 (21,2)	0,156
Samac/udovac/ rastavljen	103	30	50 (48,5)		30 (29,1)	
<b>Država rođenja</b>						
Hrvatska	183	42	92 (50,3)	0,879	44 (24,0)	0,728
Druge zemlje	57	34	28 (49,1)		15 (26,3)	

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

† hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

‡ duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

§ hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

Tablica 11. Bolesnikovo kašnjenje po socioekonomskim osobitostima

Osobitost	Broj	Medijan	Broj (%) bolesnika s dugim* kašnjenjem	p vrijednost†	Broj (%) bolesnika s ekstremnim‡ kašnjenjem	p vrijednost§
<b>Stupanj obrazovanja</b>						
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	116	52,5	64 (55,2)	0,039	36 (31,0)	0,017
Završena srednja škola	101	34	50 (49,5)		22 (21,8)	
Više i visoko obrazovanje	23	15	6 (26,1)		1 (4,3)	
<b>Radni status</b>						
Zaposlen	90	47	49 (54,4)	0,566	19 (21,1)	0,173
Nezaposlen	42	30	20 (47,6)		15 (35,7)	
Umirovljenik/kućanica/učenik/student/drugo	108	30	51 (47,2)		25 (23,1)	
<b>Prosječan mjesečni obiteljski prihod po osobi   </b>						
≤Minimalna plaća	108	45	57 (52,8)	0,451	30 (27,8)	0,328
Minimalna-prosječna plaća	71	30	31 (43,7)		15 (21,1)	
>Prosječna plaća	31	30	14 (45,2)		5 (16,1)	
<b>Vlasništvo kućanstva</b>						
Podstanarstvo/drugo	33	60	20 (60,6)	0,180	11 (33,3)	0,202
Osobno vlasništvo ili člana obitelji	204	30	98 (48,0)		47 (23,0)	

Napučenost¶						
Ne	146	38	73 (50,0)	0,766	34 (23,3)	0,655
Da	69	30	33 (47,8)		18 (26,1)	

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

† hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

‡ duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

§ hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

|| po podacima Državnog zavoda za statistiku za 2006. godinu

¶ manje od jedne sobe po osobi



Tablica 12. Bolesnikovo kašnjenje po rizičnom životnom stilu

Osobitost	Broj	Medijan	Broj (%) bolesnika s dugim* kašnjenjem	p vrijednost†	Broj (%) bolesnika s ekstremnim‡ kašnjenjem	p vrijednost§
Kućni kontakt s tuberkulozom						
Da	47	60	28 (59,6)	0,143	11 (23,4)	0,834
Ne	193	30	92 (47,7)		48 (24,9)	
Kontakt s tuberkulozom izvan kućanstva						
Da	83	56	44 (53,0)	0,497	26 (31,3)	0,078
Ne	157	31	76 (48,4)		33 (21,0)	
Pušački status						
Trenutni pušač	83	49	46 (55,4)	0,049	24 (28,9)	0,055
Bivši pušač	80	58	44 (55,0)		23 (28,8)	
Nepušač	76	28	29 (38,2)		11 (14,5)	
Konzumacija alkohola						
Da	109	56	62 (56,9)	0,146	28 (25,7)	0,232
Da, ali više ne	28	30	13 (46,4)		10 (35,7)	
Ne	103	30	45 (43,7)		21 (20,4)	
Uporaba droga						
Da	13	60	8 (61,5)	0,392	6 (46,2)	0,063
Ne	227	32	112 (49,3)		53 (23,3)	

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

† hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

‡ duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

§ hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

|| unutar zadnje godine dana

Tablica 13. Bolesnikovo kašnjenje po osobitostima zdravstvenog stanja

Osobitost	Broj	Medijan	Broj (%) bolesnika s dugim* kašnjenjem	p vrijednost†	Broj (%) bolesnika s ekstremnim‡ kašnjenjem	p vrijednost§
Komorbiditet						
Ne	139	32	69 (49,6)	0,896	30 (21,6)	0,205
Da	101	42	51 (50,5)		29 (28,7)	
Kašalj						
Ne	64	29	24 (37,5)	0,020	11 (17,2)	0,109
Da	176	52,5	96 (54,5)		48 (27,3)	
Iskašljaj						
Ne	152	30	73 (48,0)	0,422	35 (23,0)	0,462
Da	88	43,5	47 (53,4)		24 (27,3)	
Krvavi iskašljaj						
Ne	198	38	99 (50,0)	>0,999	45 (22,7)	0,147
Da	42	37,5	21 (50,0)		14 (33,3)	
Temperatura						
Ne	125	56	66 (52,8)	0,366	35 (28,0)	0,200
Da	115	30	54 (47,0)		24 (20,9)	
Gubitak tjelesne težine						
Ne	103	30	44 (42,7)	0,050	16 (15,5)	0,005
Da	137	45	76 (55,5)		43 (31,4)	

Umor						
Ne	85	32	42 (49,4)	0,893	14 (16,5)	0,031
Da	155	42	78 (50,3)		45 (29,0)	
Noćno znojenje						
Ne	129	42	66 (51,2)	0,698	26 (20,2)	0,086
Da	111	31	54 (48,6)		33 (29,7)	
Nestašica zraka						
Ne	167	30	78 (46,7)	0,123	35 (21,0)	0,049
Da	73	55	42 (57,5)		24 (32,9)	
Ostali simptomi						
Ne	212	33	105 (49,5)	0,688	56 (26,4)	0,070
Da	28	60	15 (53,6)		3 (10,7)	
Indeks tjelesne težine na dan intervjua						
Prekomjerna težina	50	29	20 (40,0)	0,168	10 (20,0)	0,020
Normalna	155	42	78 (50,3)		35 (22,6)	
Pothranjenost	31	60	19 (61,3)		14 (45,2)	

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

† hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

‡ duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

§ hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

|| postojanje pratećih bolesti ili imunosupresivne terapije iz upitnika

Rezultati univarijantne logističke regresije s medijanom i 75. centilom kao prijelomnim točkama kašnjenja bolesnika prikazani su u tablicama 14, 15, 16 i 17, dok je multipla analiza dugog i ekstremnog kašnjenja bolesnika prikazana u tablicama 18 i 19.

Tablica 14. Univarijantna logistička regresija bolesnikovog kašnjenja po demografskim osobitostima

Osobitost	Univarijantna logistička regresija dugog kašnjenja*		Univarijantna logistička regresija ekstremnog kašnjenja†	
	p vrijednost	OR (95% CI)	p vrijednost	OR (95% CI)
Spol				
Muški	0,119	1,50 (0,90-2,51)	0,128	1,60 (0,87-2,94)
Ženski		1		1
Dobne skupine (godine)				
15-34	0,612	1,22 (0,57-2,61)	0,952	0,97 (0,38-2,46)
35-64	0,058	1,81 (0,98-3,35)	0,362	1,40 (0,68-2,88)
65+		1		1
Bračno stanje				
S bračnim/ izvanbračnim partnerom	0,696	1,117 (0,66-1,85)	0,158	0,65 (0,36-1,18)
Samac/udovac/ rastavljen		1		1
Država rođenja				
Hrvatska	0,879	1,05 (0,58-1,90)	0,728	0,89 (0,45-1,75)
Druge zemlje		1		1

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

† duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 15. Univarijantna logistička regresija bolesnikovog kašnjenja po socioekonomskim osobitostima

Osobitost	Univarijantna logistička regresija dugog kašnjenja*		Univarijantna logistička regresija ekstremnog kašnjenja†	
	p vrijednost	OR (95% CI)	p vrijednost	OR (95% CI)
Stupanj obrazovanja				
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	0,014	3,49 (1,28-9,48)	0,028	9,90 (1,28-76,31)
Završena srednja škola	0,047	2,78 (1,01-7,62)	0,084	6,13 (0,78-48,02)
Više i visoko obrazovanje		1		1
Radni status				
Zaposlen	0,312	1,34 (0,76-2,34)	0,731	0,89 (0,45-1,75)
Nezaposlen	0,965	1,02 (0,50-2,07)	0,121	1,84 (0,85-3,40)
Umirovljenik/kućanica/učenik/student/drugo		1		1
Prosječan mjesečni obiteljski prihod po osobi‡				
≤Minimalna plaća	0,455	1,36 (0,61-3,03)	0,194	2,00 (0,70-5,69)
Minimalna-prosječna plaća	0,888	0,94 (0,40-2,20)	0,560	1,39 (0,46-4,24)
>Prosječna plaća		1		1
Vlasništvo kućanstva				
Podstanarstvo/ drugo	0,183	1,664 (0,79-3,52)	0,205	1,67 (0,75-3,69)
Osobno vlasništvo ili člana obitelji		1		1
Napučenost‡				
Ne	0,766	1,091 (0,61-1,93)	0,655	0,86 (0,44-1,66)
Da		1		1

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

† duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

‡ manje od jedne sobe po osobi

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 16. Univarijantna logistička regresija bolesnikovog kašnjenja po rizičnom životnom stilu

Osobitost	Univarijantna logistička regresija dugog kašnjenja*		Univarijantna logistička regresija ekstremnog kašnjenja†	
	p vrijednost	OR (95% CI)	p vrijednost	OR (95% CI)
Kućni kontakt s tuberkulozom				
Da	0,145	1,62 (0,85-3,09)	0,834	0,92 (0,44-1,95)
Ne		1		1
Kontakt s tuberkulozom izvan kućanstva				
Da	0,498	1,20 (0,71-2,09)	0,079	1,71 (0,44-3,13)
Ne		1		1
Pušački status				
Trenutni pušač	0,030	2,015 (1,07-3,80)	0,031	2,40 (1,08-5,33)
Bivši pušač	0,036	1,98 (1,05-3,75)	0,034	2,38 (1,07-5,32)
Nepušač		1		1
Konzumacija alkohola‡				
Da	0,056	1,70 (0,99-2,93)	0,361	1,35 (0,71-2,57)
Da, ali više ne	0,796	1,117 (0,48-2,58)	0,095	2,17 (0,87-5,39)
Ne		1		1
Uporaba droga				
Da	0,396	1,643 (0,52-5,17)	0,073	2,814 (0,91-8,74)
Ne		1		1

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

† duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

‡ unutar zadnje godine dana

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti



Tablica 17. Univarijantna logistička regresija bolesnikovog kašnjenja po osobitostima zdravstvenog stanja

Osobitost	Univarijantna logistička regresija dugog kašnjenja*		Univarijantna logistička regresija ekstremnog kašnjenja†	
	p vrijednost	OR (95% CI)	p vrijednost	OR (95% CI)
Komorbiditet‡				
Da		1	1	
Ne	0,896	1,03 (0,62-1,73)	0,207	1,463 (0,81-2,64)
Kašalj				
Ne		1	1	
Da	0,021	2,00 (1,11-3,60)	0,112	1,81 (0,871-3,75)
Iskašljaj				
Ne		1	1	
Da	0,422	1,24 (0,73-2,10)	0,462	1,25 (0,69-2,29)
Krvavi iskašljaj				
Ne		1	1	
Da	1,000	1,00 (0,51-1,95)	0,150	1,70 (0,82-3,50)
Temperatura				
Ne		1		1
Da	0,366	0,79 (0,48-1,31)	0,201	0,68 (0,37-1,23)
Gubitak tjelesne težine				
Ne		1	1	
Da	0,051	1,67 (1,00-2,80)	0,006	2,49 (1,31-4,73)
Umor				
Ne		1	1	
Da	0,893	1,04 (0,61-1,76)	0,033	2,07 (1,06-4,05)
Noćno znojenje				
Ne		1		1
Da	0,698	0,90 (0,54-1,50)	0,087	1,68 (0,93-3,03)
Nestašica zraka				
Ne		1		1
Da	0,124	1,55 (0,89-2,69)	0,051	1,85 (1,00-3,41)

Ostali simptomi				
Ne		1	1	
Da	0,688	1,18 (0,53-2,59)	0,082	0,33 (0,10-1,15)
Indeks tjelesne težine §				
Prekomjerna težina		1	1	
Normalna	0,205	1,52 (0,79-2,90)	0,702	1,17 (0,53-2,57)
Pothranjenost	0,065	2,37 (0,95-5,95)	0,018	3,29 (1,22-8,87)

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

† duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

‡ postojanje pratećih bolesti ili imunosupresivne terapije iz upitnika

§ na dan intervjua

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 18 . Multipla logistička regresija\* dugog bolesnikovog kašnjenja†

Osobitost	p vrijednost	OR (95% CI)
Spol		
Muški	0,952	0,98 (0,53-1,83)
Ženski		1
Dobne skupine (godine)		
15-34	0,743	1,16 (0,48-2,82)
35-64	0,291	1,50 (0,71-3,19)
65+		1
Stupanj obrazovanja		
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	0,016	3,50 (1,26-9,67)
Srednja škola	0,070	2,60 (0,92-7,29)
Više i visoko obrazovanje		1
Pušački status		
Trenutni pušač	0,029	2,08 (1,08-4,01)
Bivši pušač	0,050	1,94 (1,00-3,76)
Nepušač		1
Kašalj		
Da	0,022	2,03 (1,11-3,73)
Ne		1

\*varijable značajne u univarijantnoj logističkoj regresiji uz spol i dobne skupine, uključene su u multiplu logističku regresiju

† duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 19. Multipla logistička regresija\* ekstremnog bolesnikovog kašnjenja†

Osobitost	p vrijednost	OR (95% CI)
Spol		
Muški	0,681	1,17 (0,52-2,39)
Ženski		1
Dobne skupine (godine)		
15-34	0,542	0,70 (0,22-2,21)
35-64	0,889	0,94 (0,36-2,39)
65+		1
Stupanj obrazovanja		
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	0,065	6,99 (0,88-55,19)
Srednja škola	0,211	3,78 (0,47-30,53)
Više i visoko obrazovanje		1
Pušački status		
Trenutni pušač	0,024	2,63 (1,14-6,07)
Bivši pušač	0,057	2,23 (0,98-5,11)
Nepušač		1
Gubitak tjelesne težine		
Da	0,010	2,46 (1,25-4,87)
Ne		1
Umor		
Da	0,133	1,79 (0,84-3,82)
Ne		1
Indeks tjelesne težine ‡		
Pothranjenost	0,173	2,10 (0,72-6,14)
Normalna	0,983	1,01 (0,44-2,33)
Prekomjerna težina		1

\*varijable značajne u univarijantnoj logisitčkoj regresiji uz spol i dobne skupine uključene su u multiplu logističku regresiju

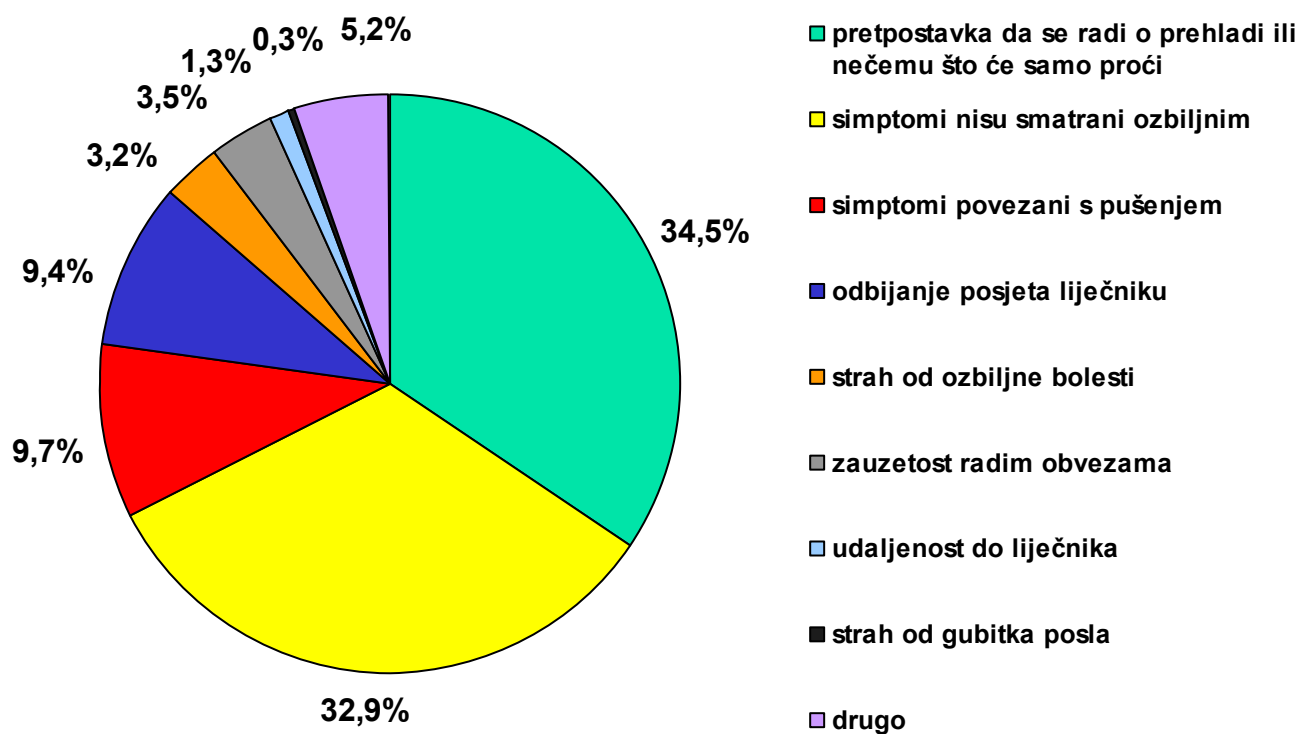
† duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (80 dana)

‡ na dan intervjua

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Od ukupno 224 bolesnika koji su prijavili razloge zbog kojih se odmah po pojavi simptoma nisu javili liječniku, njih 23% prijavilo je više razloga. Razlozi kašnjenja prikazani su u Grafikonu 5.

Grafikon 5. Razlozi kašnjenja u traženju liječničke pomoći nakon pojave simptoma tuberkuloze

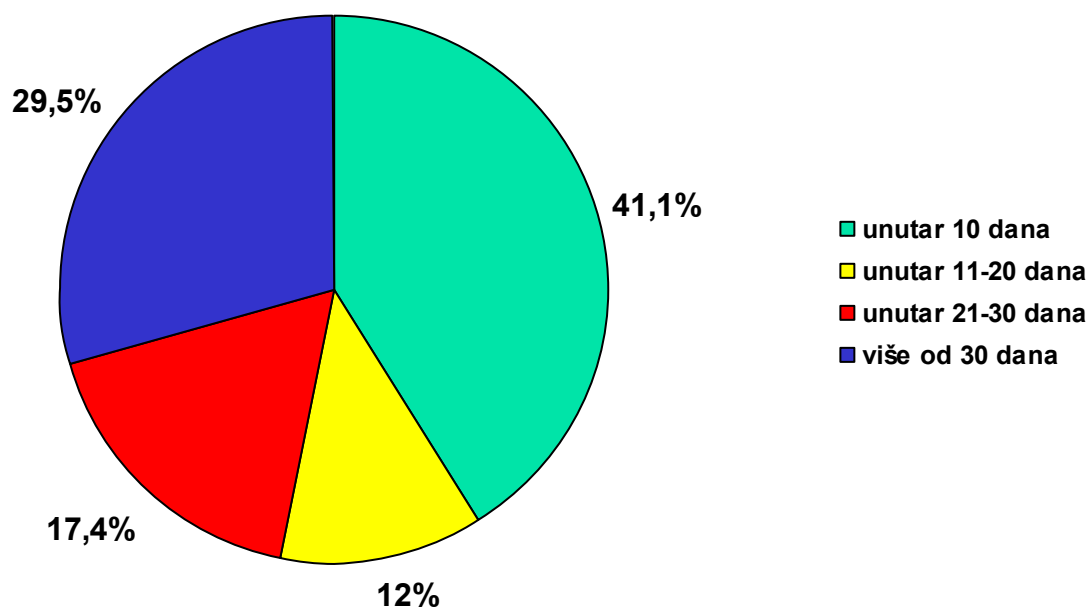


#### 4.2.2. Kašnjenje liječnika

Za istraživanje kašnjenja liječnika uvršteni su podaci 241 bolesnika (134 ili 56% muškaraca i 107 ili 44% žena). Medijan liječničkog kašnjenja iznosio je 15 dana, a 75. centila 42 dana.

Na Grafikonu 6. prikazana je vremenska raspodjela bolesnika kojima nije započeto liječenje nakon prvog javljanja liječniku.

Grafikon 6. Vremenska raspodjela bolesnika kojima nije započeto liječenje nakon prvog javljanja liječniku



Deskriptivne informacije o epidemiološki relevantnim varijablama, kao što su demografske i socioekonomske (Tablica 20), osobitosti rizičnog životnog stila (Tablica 21) te dijagnostičke i kliničke osobitosti (Tablica 22) prikazane su u navedenim tablicama.

Tablica 20. Kašnjenje liječnika po demografskim i socioekonomskim osobitostima bolesnika

Osobitost	Broj	Medijan	Broj (%) bolesnika s dugim* kašnjenjem	p vrijednost†	Broj (%) bolesnika s ekstremnim‡ kašnjenjem	p vrijednost§
Spol						
Muški	134	15	53 (39,6)	0,005	26 (19,4)	0,040
Ženski	107	28	62 (57,6)		33 (30,8)	
Dobne skupine (godine)						
15-34	49	18	25 (51)	0,500	10 (20,4)	0,664
35-64	131	15	58 (44,3)		32 (24,4)	
65+	61	21	32 (52,5)		17 (27,9)	
Država rođenja						
Hrvatska	184	15	87 (47,3)	0,808	42 (22,8)	0,283
Druge zemlje	57	15	28 (49,1)		17 (29,8)	
Stupanj obrazovanja						
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	116	21	61 (52,6)	0,345	33 (28,4)	0,312
Srednja škola	102	15	44 (43,1)		20 (19,6)	
Više i visoko obrazovanje	23	15	10 (43,5)		6 (26,1)	

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (15 dana)

† hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (15 dana)

‡ duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)

§ hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)



Tablica 21. Kašnjenje liječnika po osobitostima rizičnog životnog stila bolesnika

Osobitost	Broj	Medijan	Broj (%) bolesnika s dugim* kašnjenjem	p vrijednost†	Broj (%) bolesnika s ekstremnim‡ kašnjenjem	p vrijednost§
Kućni kontakt s tuberkulozom						
Da	47	8	18 (38,3)	0,150	8 (17,0)	0,185
Ne	194	16,5	97 (50,0)		51 (26,3)	
Kontakt s tuberkulozom izvan kućanstva						
Ne	157	15	72 (45,9)	0,430	37 (23,6)	0,652
Da	84	21	43 (51,2)		22 (26,2)	
Pušački status‡						
Nepušač	76	15	36 (42,9)	0,181	17 (20,2)	0,440
Bivši pušač	80	15	36 (45,0)		20 (25,0)	
Trenutni pušač	84	21	43 (56,6)		22 (28,9)	
Konzumacija alkohola						
Da	109	15	48 (44,0)	0,373	23 (21,1)	0,389
Da, ali više ne	28	15	12 (42,9)		6 (21,4)	
Ne	104	21	55 (52,9)		30 (28,8)	
Uporaba droga						
Ne	228	15	106 (46,5)	0,110	54 (23,7)	0,228

Da	13	30	9 (69,2)	5 (38,5)
----	----	----	----------	----------

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (15 dana)

† hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (15 dana)

‡ duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)

§ hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)

|| unutar zadnje godine dana

Tablica 22. Kašnjenje liječnika po dijagnostičkim i kliničkim osobitostima bolesnika

Osobitost	Broj	Medijan	Broj (%) bolesnika s dugim* kašnjenjem	p vrijednost†	Broj (%) bolesnika s ekstremnim‡ kašnjenjem	p vrijednost §
Prethodne hospitalizacije						
Da	146	15	69 (47,3)	0,860	41 (21,1)	0,107
Ne	95	15	46 (48,4)		18 (18,9)	
Komorbiditet						
Ne	140	15	64 (45,7)	0,463	31 (22,1)	0,320
Da	101	18	51 (50,5)		28 (27,7)	
Pozitivan tuberkulinski test						
Da	222	15	107 (48,2)	0,610	4 (21,1)	0,717
Ne	19	15	8 (42,1)		55 (24,8)	
Kaverne na RTG pluća						
Da	64	15	29 (45,3)	0,653	13 (20,3)	0,365
Ne	177	15	86 (48,6)		46 (26,0)	
Uzorak						
Sputum	198	15	91 (46,0)	0,241	46 (23,2)	0,333
Drugi	43	24	24 (55,8)		13 (30,2)	
Mikroskopski pozitivan razmaz iskašljaja						
Da	166	15	68 (41,0)	0,002	29 (17,5)	<0,001
Ne	75	30	47 (62,7)		30 (40,0)	

Kašalj						
Da	176	15	84 (47,7)	0,996	40 (22,7)	0,297
Ne	65	15	31 (47,7)		19 (29,2)	
Iskašljaj						
Da	88	15	37 (42,0)	0,181	22 (25,0)	0,887
Ne	153	18	78 (51,0)		37 (24,2)	
Krvavi iskašljaj						
Da	42	7	18 (42,9)	0,488	9 (21,4)	0,613
Ne	199	15	97 (48,7)		50 (25,1)	
Temperatura						
Da	115	15	49 (42,6)	0,129	24 (20,9)	0,213
Ne	126	21	66 (52,4)		35 (27,8)	
Gubitak tjelesne težine						
Da	138	15	65 (47,1)	0,825	28 (20,3)	0,080
Ne	103	15	50 (48,5)		31(30,1)	
Umor						
Da	156	15	71 (45,5)	0,353	34 (21,8)	0,189
Ne	85	21	44 (51,8)		25 (29,4)	
Noćno znojenje						
Da	112	15	46 (41,1)	0,054	21 (18,8)	0,054
Ne	129	28	69 (53,5)		38 (29,5)	
Nestašica zraka						
Da	73	15	31 (42,5)	0,282	18 (24,7)	0,967
Ne	168	16,5	84 (50,0)		41 (24,4)	

Ostali simptomi						
Da	28	30	19 (67,9)	0,023	7 (25,0)	0,946
Ne	213	15	96 (45,1)		52 (24,4)	
Indeks tjelesne težine na dan intervjua						
Prekomjerna težina	50	15	24 (48,0)	0,999	9 (18,0)	0,260
Normalna	156	15	75 (48,1)		44 (28,2)	
Pothranjenost	31	15	15 (48,4)		6 (19,4)	

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (15 dana)

† hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (15 dana)

‡ duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)

§ hi-kvadrat test, odnosi se na broj bolesnika s kašnjenjem ispod i iznad 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)

|| postojanje pratećih bolesti ili imunosupresivne terapije iz upitnika

Rezultati univarijantne logističke regresije s medijanom i 75. centilom kao prijelomnim točkama kašnjenja liječnika prikazani su u tablicama 23, 24 i 25, dok je multipla analiza dugog i ekstremnog kašnjenja liječnika prikazana u tablicama 26 i 27.

Tablica 23. Univarijantna logistička regresija kašnjenja liječnika po demografskim i socioekonomskim osobitostima bolesnika

Osobitost	Univarijantna logistička regresija dugog kašnjenja*		Univarijantna logistička regresija ekstremnog kašnjenja†	
	p vrijednost	OR (95% CI)	p vrijednost	OR (95% CI)
Spol				
Muški		1		
Ženski	0,005	2,11 (1,26-3,53)	0,042	1,85 (1,02-3,35)
Dobne skupine (godine)				
15-34		1		1
35-64	0,420	0,76 (0,39-1,47)	0,571	1,26 (0,57-2,81)
65+	0,881	1,06 (0,50-2,25)	0,368	1,51 (0,62-3,68)
Država rođenja				
Hrvatska		1		1
Druge zemlje	0,808	1,08 (0,59-1,95)	0,284	1,44 (0,74-2,80)
Stupanj obrazovanja				
Više i visoko obrazovanje		1		1
Srednja škola	0,976	0,99 (0,40-2,46)	0,491	0,69 (0,24-1,98)
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	0,426	1,44 (0,58-3,55)	0,818	1,13 (0,41-3,11)

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (15 dana)

† duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 24. Univarijantna logistička regresija kašnjenja liječnika po rizičnom životnom stilu bolesnika

Osobitost	Univarijantna logistička regresija dugog kašnjenja*		Univarijantna logistička regresija ekstremnog kašnjenja†	
	p vrijednost	OR (95% CI)	p vrijednost	OR (95% CI)
Kućni kontakt s tuberkulozom				
Da		1		1
Ne	0,152	1,61 (0,90-3,09)	0,189	1,74 (0,76-3,97)
Kontakt s tuberkulozom izvan kućanstva				
Ne		1		1
Da	0,430	1,24 (0,73-2,10)	0,652	1,15 (0,62-2,12)
Pušački status				
Nepušač		1		1
Bivši pušač	0,782	1,09 (0,59-2,02)	0,466	1,31 (0,63-2,74)
Trenutni pušač	0,084	1,74 (0,93-3,25)	0,202	1,61 (0,78-3,32)
Konzumacija alkohola‡				
Da		1		1
Da, ali više ne	0,911	0,95 (0,41-2,20)	0,970	1,02 (0,37-2,81)
Ne	0,197	1,43 (0,83-2,45)	0,193	1,52 (0,81-2,83)
Uporaba droga				
Ne		1		1
Da	0,122	2,59 (0,77-8,65)	0,236	2,01 (0,63-6,41)

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (15 dana)

† duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)

‡ unutar zadnje godine dana

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti



Table 25. Univarijantna logistička regresija kašnjenja liječnika po dijagnostičkim i kliničkim osobitostima bolesnika

Osobitost	Univarijantna logistička regresija dugog kašnjenja*		Univarijantna logistička regresija ekstremnog kašnjenja†	
	p vrijednost	OR (95% CI)	p vrijednost	OR (95% CI)
Prethodne hospitalizacije				
Da		1		1
Ne	0,860	1,05 (0,62-1,76)	0,109	0,60 (0,32-1,12)
Komorbiditet‡				
Ne		1		1
Da	0,464	1,21 (0,72-2,02)	0,321	1,35 (0,75-2,43)
Pozitivan tuberkulinski test				
Da		1		1
Ne	0,611	0,78 (0,30-2,02)	0,718	0,81 (0,26-2,54)
Kaverne na RTG pluća				
Da		1		1
Ne	0,653	1,14 (0,64-2,02)	0,367	1,38 (0,69-2,76)
Uzorak Sputum				
Drugi	0,243	1,48 (0,76-2,88)	0,335	1,43 (0,69-2,97)
Mikroskopski poz. razmaz iskašljaja				
Da		1		1
Ne	0,002	2,42 (1,38-4,24)	<0.001	3,15 (1,71-5,80)
Kašalj				
Da		1		1
Ne	0,996	1,00 (0,56-1,76)	0,299	1,40 (0,74-2,66)
Iskašljaj				
Da		1		1
Ne	0,182	1,43 (0,84-2,43)	0,887	0,96 (0,52-1,76)

Krvavi iskašljaj				
Da		1		1
Ne	0,488	1,27 (0,65-2,48)	0,613	1,23 (0,55-2,75)
Temperatura				
Da		1		1
Ne	0,130	1,48 (0,89-2,46)	0,214	1,46 (0,80-2,64)
Gubitak tj.težine				
Da		1		1
Ne	0,825	1,06 (0,63-1,77)	0,081	1,69 (0,94-3,05)
Umor				
Da		1		1
Ne	0,354	1,28 (0,77-2,18)	0,190	1,49 (0,82-2,73)
Noćno znojenje				
Da		1		1
Ne	0,055	1,65 (0,99-2,75)	0,055	1,81 (0,99-3,32)
Nestašica zraka				
Da		1		1
Ne	0,283	1,35 (0,78-2,36)	0,967	0,99 (0,52-1,87)
Ostali simptomi				
Ne		1		1
Da	0,027	2,57 (1,11-5,95)	0,946	1,03 (0,41-2,57)
Indeks tjelesne težine §				
Prekomjerna težina				
		1		1
Normalna	0,992	1,00 (0,53-1,90)	0,155	1,79 (0,80-3,99)
Pothranjenost	0,973	1,02 (0,41-2,49)	0,879	1,09 (0,35-3,44)

\* duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (15 dana)

† duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)

‡ postojanje pratećih bolesti ili imunosupresivne terapije iz upitnika

§ na dan intervjua

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 26. Multipla logistička regresija\* dugog kašnjenja liječnika†

	p vrijednost	OR (95% CI)
Osobitost		
Spol		
Muški		1
Ženski	0,008	2,06 (1,21-3,52)
Dobne skupine (godine)		
15-34		
35-64	0,956	0,98 (0,48-1,99)
65+	0,811	1,10 (0,50-2,43)
Mikroskopski pozitivan razmaz iskašljaja		
Da		1
Ne	0,003	2,38 (1,34-4,24)
Ostali simptomi		
Ne		1
Da	0,037	2,50 (1,05-5,94)

\*varijable značajne u univarijantnoj logističkoj regresiji uz spol i dobne skupine, uključene su u multiplu logističku regresiju

† duže od medijana kašnjenja svih bolesnika zajedno (38 dana)

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

Tablica 27. Multipla logistička regresija ekstremnog kašnjenja liječnika\*

Osobitost	p vrijednost	OR (95% CI)
Spol		
Muški		1
Ženski	0,056	1,81 (0,99-3,34)
Dobne skupine (godine)		
15-34		1
35-64	0,261	1,63 (0,69-3,82)
65+	0,461	1,42 (0,56-3,58)
Mikroskopski pozitivan razmaz iskašljaja		
Da		1
Ne	<0,001	3,11 (1,68-5,77)

\* duže od 75. centile kašnjenja svih bolesnika zajedno (42 dana)

OR= omjer izgleda, CI= interval pouzdanosti

### 4.3. Informiranost opće populacije

U istraživanje je ukupno uključeno 386 ispitanika, od kojih su njih 153 (40%) bili muškarci prosječne dobi  $44,4 \pm 17$  godina i njih 233 (60%) žene prosječne dobi  $40,4 \pm 15$  godina. Nije uočena statistički značajna razlika između spolova po dobnim skupinama ( $p=0,112$ ), stupnju obrazovanja ( $p=0,374$ ) i kontaktu s oboljelim od tuberkuloze ( $p=0,449$ ). Razlika je uočena jedino u višem osobnom prihodu muškaraca ( $p < 0,001$ ).

Najveći dio ispitanika pripadao je dobnj skupini od 18 do 29 godina (27%), a kao najviši stupanj obrazovanja većina ispitanika (64%) imala je srednjoškolsko obrazovanje. Više od polovice ispitanika (58%) zarađivalo je između minimalne i prosječne hrvatske neto plaće.

Kontakt s oboljelim od tuberkuloze zabilježen je u 43 (11,1%) ispitanika, od kojih je njih 11 (2,9%) imalo kontakt unutar vlastitog kućanstva, 13 (3,4%) unutar obitelji, dok je 15 (3,9%) ispitanika imalo kontakt izvan kućanstva i obitelji. Četvero ispitanika imalo je dvije vrste kontakta.

S obzirom na postojanje kontakta s oboljelim od tuberkuloze, nije bilo razlike među ispitanicima prema stupnju obrazovanja ( $p=0,211$ ), dobnim skupinama ( $p=0,075$ ) i osobnom mjesečnom prihodu ( $p=0,162$ ). Ukupno je zabilježeno 72,5% točnih odgovora.

Stratificirani demografski i socioekonomski podatci prikazani su u Tablici 28.

Tablica 28. Skor informiranosti ispitanika o tuberkulozi (N=386)

Osobitosti ispitanika	Broj (%)	Skor ( $X \pm SD$ )	p vrijednost
Spol			
Muški	153 (39,6)	9,26 $\pm$ 2,0	0,289*
Ženski	233 (60,4)	9,5 $\pm$ 1,95	
Dobne skupine (godine)			
18-29	105 (27,4)	8,85 $\pm$ 2,25	0,018†
30-39	68 (17,7)	9,76 $\pm$ 1,96	
40-49	94 (24,5)	9,44 $\pm$ 1,93	
50-59	58 (15,1)	9,55 $\pm$ 1,64	
60-69	35 (9,1)	9,80 $\pm$ 1,69	
$\geq 70$	23 (6,0)	9,91 $\pm$ 1,50	
Najviši stupanj obrazovanja			
Bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom	32 (8,3)	9,21 $\pm$ 1,66	0,002†
Srednja škola	247 (64,0)	9,8 $\pm$ 2,11	
Više i visoko obrazovanje	107 (27,7)	9,98 $\pm$ 1,60	
Prosječni osobni prihod			
$\leq$ Minimalna plaća	67 (20,8)	9,11 $\pm$ 1,72	0,162†
Minimalna-prosječna plaća	187 (58,1)	9,3 $\pm$ 2,17	
$>$ Prosječna plaća	68 (21,1)	9,75 $\pm$ 1,76	
Kontakt s tuberkuloznim bolesnikom			
Da	43 (11,1)	9,76 $\pm$ 1,75	0,210*
Ne	343 (88,9)	9,4 $\pm$ 2,0	

\*t test, †ANOVA

X= aritmetička sredina, SD= standardna devijacija

## Skor informiranosti o tuberkulozi

Prosječan skor na 12 izabranih pitanja iznosio je  $9,4 \pm 1,98$  (raspon 1-12, medijan 10). Skorovi s obzirom na spol, osobni prihod i kontakt s oboljelim od tuberkuloze nisu se značajno razlikovali. Ispitanici u najmlađoj dobnoj skupini imali su značajno manji skor od ostalih ( $p=0,018$ ).

Ta je skupina ispitanika statistički značajno lošije znala da je kašljanje najznačajniji put prijenosa ( $p<0,001$ ), pluća najčešće zahvaćen organ ( $p<0,001$ ), a pušenje ( $p=0,031$ ) rizični čimbenik za obolijevanje. Skor znanja o tuberkulozi bio je značajno niži među najlošije obrazovanim ispitanicima ( $p=0,002$ ). Ispitanici bez završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom nisu se značajno razlikovali s obzirom na dob od ispitanika s višim i visokim obrazovanjem. Oni koji su imali srednjoškolsko obrazovanje bili su mlađi od ispitanika s druga dva stupnja obrazovanja ( $p=0,009$ ).

Nakon što je napravljena dvosmjerna analiza varijance skora s obzirom na dobnu skupinu i stupanj obrazovanja, nije primijećena statistički značajna razlika po dobnim skupinama ( $p=0,305$ ) ili kombinaciji stupnja obrazovanja i dobne skupine ( $p=0,279$ ). Razlika u skoru nastala je zbog razlike u stupnju obrazovanja ( $p=0,027$ ).

Činjenice da je mikroorganizam uzrok tuberkuloze ( $p=0,028$ ), pušenje rizični čimbenik ( $p=0,036$ ), kašljanje put prijenosa ( $p=0,018$ ), neliječena tuberkuloza potencijalno fatalna bolest ( $p=0,023$ ), da su za liječenje tuberkuloze potrebni odgovarajući lijekovi ( $p=0,018$ ) te dužina trajanja liječenja ( $p=0,022$ ) bile su značajno manje poznate lošije obrazovanim ispitanicima.

Pitanja i broj te postotak točnih dogovora koji su sačinjavali skor prikazani su u Tablici 29.

Tablica 29. Točni odgovori koji su činili skor informiranosti o tuberkulozi

	Broj (%)
Tuberkuloza je zarazna bolest	322 (86,0)
Uzročnik tuberkuloze je mikroorganizam	291 (75,4)
Tuberkuloza se prenosi kašljanjem	322 (83,4)
Tuberkuloza se prenosi govorom	90 (23,3)
Za prijenos bolesti je potreban duži kontakt	238 (61,7)
Pluća su najčešće zahvaćeni organ	328 (85,0)
Najčešći simptomi tuberkuloze su kašalj i /ili krv u iskašljaju	356 (92,2)
Tuberkuloza se može izlječiti	366 (94,8)
Ako se tuberkuloza ne liječi, može biti smrtonosna	346 (89,6)
Najbolje se liječi posebnim lijekovima	307 (79,5)
Liječenje traje više mjeseci	306 (79,3)
Tuberkuloza se najbolje sprječava ranim otkrivanjem i ranim liječenjem tuberkuloznog bolesnika	350 (90,7)



## Proširenost tuberkuloze

Više od polovice ispitanika smatralo je da je Hrvatska zemlja u kojoj je tuberkuloza srednje raširena bolest u usporedbi s Europom (54,7%), dok je 44,8% ispitanika odgovorilo da se broj oboljelih od tuberkuloze u Hrvatskoj smanjuje. Više od 90% ispitanika bilo je svjesno činjenice da od tuberkuloze mogu oboljeti osobe u bilo kojoj životnoj dobi.

## Etiologija i rizični čimbenici

Da je tuberkuloza zarazna bolest, točno je odgovorilo 86% ispitanika. Za 9,8% ispitanika tuberkuloza je bolest koja se nasljeđuje. Mikrororganizam je točno prepoznat kao uzrok bolesti u 75,4% ispitanika, dok su zagađena hrana, voda i onečišćen zrak smatrani uzrokom tuberkuloze u 12,4%, 28,2% i 25,1% odgovora. Međutim, među ispitanicima koji su točno prepoznali mikroorganizam kao uzrok bolesti, 12,9%, 23,8% i 19,2% ispitanika povezali su tuberkulozu i sa zagađenom hranom, vodom i onečišćenim zrakom. Prekomjerno uzimanje alkohola, pušenje i šećerna bolest prepoznati su kao rizični čimbenici u odgovorima 41,5%, 61,7% i 32,4% ispitanika. Petina ispitanika (19,9%) rizičnim čimbenikom smatra nekorištenje kondoma tijekom spolnog odnosa, a 46,4% i 75,6% anketiranih smanjenu fizičku aktivnost i lošu osobnu higijenu.

## Prijenos tuberkuloze

Kašalj kao način prijenosa tuberkuloze prepoznalo je 83,4% ispitanika. Mišljenje je gotovo polovice ispitanika da se tuberkuloza prenosi transfuzijom krvi (49,5%) te konzumacijom vode (35%) ili hrane (22%), govorom (23,3%), spolnim odnosom (15%) i dodirrom (8%). Točan odgovor o potrebi prolongiranog kontakta za zaražavanje dalo je 61,7% ispitanika.

### Najčešće zahvaćeni organi i simptomi

Većina anketiranih je smatrala da su tuberkulozom najčešće zahvaćena pluća (85%). Gotovo četvrtina ispitanika (23,8%) smatra da tuberkuloza obično zahvaća cijelo tijelo. Kašalj i/ili krv u iskašljaju prepoznati su kao glavni simptom u 92,2% ispitanika.

### Liječenje

Većina ispitanika (94,8%) smatrala je da je tuberkuloza izlječiva bolest. Velikom dijelu ispitanika (89,6%) bilo je poznato da tuberkuloza može biti smrtonosna ako se ne liječi. Da liječenje tuberkuloze traje više mjeseci, smatralo je 79,3% anketiranih, dok je 26,2% ispitanika zaključilo da liječenje može trajati cijeli život. Što se glavnog načina liječenja tiče, kombinacija određenih lijekova ispravno je prepoznata u 79,5% odgovora, dok su poboljšana prehrana (50,3%), bolja higijena (57,8%), biljni proizvodi (23,6%) i ventilacija (40,7%) također izabrani kao način liječenja tuberkuloze.

### Prevenција

Rano otkrivanje i rano liječenje oboljelih od tuberkuloze prepoznati su kao najbolji način prevencije tuberkuloze u 90,7% anketiranih, a bolja prehrana i higijena u 43,5% i 53,9% ispitanika.

#### **4.4. Znanje liječnika o tuberkulozi**

Ukupno je poslano 263 upitnika na adrese 224 liječnika opće medicine i 39 pedijatara. Ispunjavanjem i vraćanjem upitnika u istraživanju je sudjelovalo ukupno 160 (60,8%) liječnika. Od ukupno pozvanih liječnika opće medicine istraživanju se odazvalo njih 135 (60%), a od pedijatara njih 25 (64%). Prosječna dužina liječničkog staža iznosila je  $22,3 \pm 8,3$  (medijan 21, raspon 2-38).

Nisu opažene statistički značajne razlike među liječnicima opće medicine i pedijatrima u sudjelovanju u istraživanju ( $p=0,651$ ) i broju liječenih tuberkuloznih bolesnika u posljednje dvije godine ( $p=0,495$ ). Međutim, ta je razlika uočena u dužem liječničkom stažu pedijatara ( $p<0,001$ ). Značajno više liječnika opće medicine nije znalo za postojanje nacionalnih smjernica ( $p=0,003$ ), a uz to je kod njih potreba za izobrazom o tuberkulozi bila izraženija ( $p=0,002$ ). Ukupno je zabilježeno 70,9% točnih odgovora.

Broj i postotak točnih odgovora koji su ušli u skor znanja o tuberkulozi prikazan je u Tablici 30.

Tablica 30. Točni odgovori koji su činili skor znanja o tuberkulozi

	Broj (%)
Broj tuberkuloznih bolesnika se smanjuje *	43 (26,9)
Najčešće oboljevaju najstarije dobne skupine *	97 (60,6)
Najzarazniji oblike je plućna tuberkuloza	151 (94,4)
Neliječeni zarazni bolesnik može zaraziti 10-15 osoba godišnje	50 (31,3)
Definitivna dijagnoza tuberkuloze je kultivacija <i>M. tuberculosis</i>	156 (97,5)
Normalan šum disanja je uobičajeni fizikalni nalaz kod plućne tuberkuloze	69 (43,1)
Liječenj obično traje šest mjeseci	99 (61,9)
Inicijalna faza liječenja obično počima s HRZE	56 (35,0)
Tuberkulinsko testiranje i RTG snimka pluća su osnova obrade osoba koje su bile u kontaktu s bolesnikom *	124 (77,5)
Latentna tuberkulozna infekcija liječi se izonijazidom	99 (61,9)
Dijete cijepljeno BCG-cjepivom može oboliti od tuberkuloze	124 (77,5)
Djeca se najčešće zaraze unutar obitelji	141 (88,1)
Postoje nacionalne smjernica za borbu protiv tuberkuloze*	12 (7,5)
Liječnici primarne zdravstvene zaštite su prva razina nacionalnog programa za borbu protiv tuberkuloze	87 (54,4)

\* odnosi se na hrvatsku epidemiološku situaciju i nacionalne smjernice

HRZE- izonijazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol, BCG- Bacillus Calmette-Guérin

Medijan skora znanja o tuberkulozi na 14 odabranih pitanja iznosio je 8 (raspon 4-13) (Tablica 31).

Kako su liječnici opće medicine imali značajno manje staža od pedijatara, analiza varijance skora po godinama staža provedena je u liječnika opće medicine i pedijatara odvojeno. Nije bilo statistički značajne razlike skora među liječnicima opće medicine ( $p=0,278$ ) ni pedijatri (p=0,079). Nakon analize varijance skora po kombinaciji specijalnosti i dužine staža, pokazalo se da je razlika u skoru između liječnika opće medicine i pedijatara rezultat specijalnosti ( $p=0,04$ ). Spearmanov koeficijent korelacije rangova između skora i dužine staža nije bio značajan ( $r=0,052$ ,  $p=0,154$ ).

Tablica 31. Skor znanja o tuberkulozi po osobitostima liječnika (N=160)

Osobitosti liječnika	Broj (%)	Skor X±SD	Skor Medijan (IR)	p vrijednost
<b>Djelatnost liječnika</b>				
Liječnik opće medicine	135 (84,4)	8,06±1,9	8 (4-13)	0,025*
Pedijatar	25 (15,6)	8,8±1,29	9 (6-11)	
<b>Dužina liječničkog staža (godine)</b>				
≤ 10	14 (8,8)	8,5±1,69	9 (6-12)	0,535†
11-20	63 (39,4)	8,25±1,66	8 (4-12)	
21-30	51 (31,8)	8,18±1,26	8 (4-13)	
≥31	32 (20,0)	7,8±2,1	7 (5-13)	
<b>Broj tuberkuloznih bolesnika u zadnje dvije godine</b>				
Niti jedan	86 (53,7)	8,4±1,89	8 (5-13)	0,264*
Jedan i više	74 (46,3)	7,9±1,76	8 (4-11)	
<b>Poznavanje postojanja nacionalnih smjernica</b>				
Da	12 (7,5)	9,75±1,42	9,5 (7-12)	0,002*
Ne	148 (92,5)	8,05±1,82	8 (4-13)	
<b>Samoprocijenjena potreba za izobrazbom</b>				
Da	140 (87,5)	8,17±1,85	8 (4-13)	0,401*
Ne	20 (12,5)	8,9±1,7	9 (6-11)	

\*Mann-Whitney test

† Kruskal Wallis-ov test

X= aritmetička sredina, SD=standardna devijacija, IR=interkvartilni raspon

## Proširenost

Premda je 73,1% liječnika netočno odgovorilo da je broj oboljelih od tuberkuloze u Hrvatskoj u porastu, 74,4% ih je znalo da je Hrvatska zemlja srednje incidencije u usporedbi s Europom. Više od 60% liječnika bilo je upoznato s činjenicom da od tuberkuloze obolijevaju najčešće najstarije dobne skupine.

## Prijenos

Kapljičan put prijenosa bolesti točno su identificirali svi liječnici, dok je većina (94,4%) odgovorila da je najvažniji izvor zaraze u populaciji plućni oblik bolesti. Trećina ispitanika (31,3%) bila je svjesna da jedan neliječeni zarazni bolesnik može zaraziti 10-15 osoba godišnje. Da je za zaražavanje obično potreban duži i bliži kontakt s oboljelim, točno je odgovorilo 90% liječnika.

## Dijagnoza

Značenje pozitivnog tuberkulinskog testa (posljedica cijepljenja Bacillus Calmette-Guérin cjepivom i/ili infekcija mikobakterijama), točno je prepoznalo 85,6% ispitanika. Gotovo su svi ispitanici (97,5%) definitivnom dijagnozom tuberkuloze smatrali pozitivnu kulturu na *Mycobacterium tuberculosis*. Međutim, 83,1% liječnika znalo je potreban broj uzoraka iskašljaja kod sumnje na tuberkulozu. Manje od polovice ispitanika (43,1%) točno je odgovorilo da se prilikom auskultacije nekomplicirane plućne tuberkuloze čuje samo normalno disanje.

## Liječenje

Točnu dužinu liječenja prepoznalo je 61,9% liječnika. Uobičajenu kombinaciju četiriju anituberkulotika (izonijazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol) kojima se

tuberkuloza liječi u inicijalnoj fazi, prepoznalo je 35% liječnika. Nuspojave liječenja anituberkuloticima bile su poznate većini ispitanika, njima 91,9%.

#### Obrada kontakata

Većina liječnika (90,6%) prioritet bi dala obradi kućnih kontakata. Anamneza, tuberkulinsko testiranje i radiološka snimka pluća, kao preporučeni postupci u obradi kontakata, točno su prepoznati u 77,5% ispitanika. Manje od dvije trećine liječnika (61,9%) odgovorilo je da se latentna tuberkulozna infekcija liječi izonijazidom.

#### Tuberkuloza u djece

Činjenica da se djeca obično zaraze unutar obitelji i da djeca koja su besežirana mogu oboljeti od tuberkuloze, prepoznata je u 88,1% i 77,5% liječnika. Većina liječnika (98,1%) testirala bi dijete koje je bilo u bližem kontaktu s tuberkuloznim bolesnikom, bez obzira što je besežirano.

#### Nacionalni program nadzora nad tuberkulozom

Samo je 7,5% ispitanika bilo svjesno postojanja nacionalnih smjernica za borbu protiv tuberkuloze. Samo je nekoliko liječnika (5,6%) imalo smjernice u svojoj ordinaciji. Polovica ispitanika (54,4%) znala je da su upravo oni prva razina nadzora nad tuberkulozom u Hrvatskoj. Svi liječnici su bili svjesni da je tuberkuloza bolest koja se obvezno prijavljuje. Potrebu za izobrazbom o tuberkulozi iskazalo je njih 87,9%.



## **5. RASPRAVA**

Prikazano istraživanje jedno je od rijetkih istraživanja provedenih u zemljama srednje incidencije, posebno europskim, koja su posljednjih godina objavljena u dostupnoj literaturi na engleskom jeziku te prvo istraživanje navedene problematike u Hrvatskoj.

### **5.1. Rizični čimbenici za obolijevanje od plućne tuberkuloze**

U istraživanju različitih čimbenika koji povećavaju rizik obolijevanja od tuberkuloze, od demografskih čimbenika tek se država rođenja roditelja pokazala značajnom i to kod onih bolesnika čiji su jedan ili oba roditelja rođeni u Bosni i Hercegovini, zemlji s najvišim stopama incidencije tuberkuloze u bivšoj Jugoslaviji (3, 8, 9, 75). Takav rezultat mogao bi se objasniti pretpostavkom o mogućem češćem kontaktu s tuberkulozom u državi odakle potječu roditelji, bilo da je taj kontakt ispitanicima bio poznat ili ne, te o mogućoj različitoj genetskoj osjetljivosti stanovništva dviju država, premda je na ovim područjima genetska osjetljivost slabo istraživana (76). Kako su rezultati pokazali, država rođenja samih ispitanika, ni kad je o Bosni i Hercegovini riječ, nije predstavljala veći individualni rizik za obolijevanje u multivarijantnoj analizi, što upućuje na mogućnost utjecaja ostalih čimbenika za razvoj bolesti. Imigracija, demografski čimbenik koji ulazi i u sferu socioekonomskih, često je uočena kao rizični čimbenik za obolijevanje. U razvijenim zemljama velik dio imigranata potječe iz afričkih i azijskih zemalja u razvoju s najvišim incidencijama tuberkuloze (30, 33, 35), što ovdje nije slučaj jer većina onih koji nisu rođeni u Hrvatskoj, potječe iz susjedne zemlje.

Premda su se različite osobitosti socioekonomske situacije pokazale značajnima u univarijantnoj analizi, samo ih se nekoliko pokazalo nezavisno značajnima u multivarijantnoj analizi. U prilog još uvijek prisutne socijalne dimenzije bolesti govori

njezina povezanost s nezaposlenošću, najnižim stupnjem obrazovanja te lošom opremljenosti kućanstva, a u određenoj mjeri i s pothranjenošću.

Povezanost tuberkuloze i socioekonomske situacije odavno je poznata (2). Siromaštvo nesumnjivo pridonosi pojavnosti tuberkuloze s više aspekata: lakšom transmisijom bolesti u napućenim i loše ventiliranim uvjetima življenja, većom progresijom od infekcije u bolest zbog loše prehrane ili većeg stresa te otežanim korištenjem zdravstvene usluge. Socijalnu dimneziju tuberkuloze posebno je naglašavao medicinski povjesničar Thomas McKeown tvrdeći da je pad mortaliteta u Engleskoj i Welsu u 19. stoljeću posljedica pada mortaliteta od tuberkuloze, do kojega je došlo zbog boljih socioekonomskih uvjeta, prvenstveno bolje prehrane (77). Takav stav je već godinama predmetom rasprava i različitih promišljanja, a njegovi kritičari (78, 79) pripisuju pad mortaliteta od tuberkuloze izolaciji oboljelih, naročito nakon otkrića uzročnika i prepoznavanja kontagiozne prirode bolesti ili prirodnoj selekciji koja je dovela do rezistentnije populacije (80). Pokazalo se da je porast životnog standarda u to vrijeme različito utjecao na mortalitet od tuberkuloze u različitim europskim državama, mahom slične socioekonomske situacije. Takav trend je zabilježen i u SAD-u, što se potvrdilo i u 20. stoljeću kad je prevencija širenja tuberkuloze mahom bila organizirana na osnovi izolacije bolesnika u sanatorijima (79).

Teško je pouzdano odrediti koliki je izolirani utjecaj socioekonomskog stanja na današnju pojavnost tuberkuloze. Rezultati drugih istraživanja pokazali su da su vrijednosti bruto društvenog proizvoda, kao često korištenog pokazatelja stupnja ekonomskog razvoja, i incidencija tuberkuloze najčešće obrnuto proporcionalni (81). Ta je povezanost, međutim, bila oslabljena u multivarijantnom modelu koji je uključivao šire determinante pojavnosti tuberkuloze od samo socijalnih (6). Često se u takvim analizama koriste podatci na populacijskoj razini za različite države ili regije svijeta, što može biti predmetom ekološke

zablude, odnosno korelacija između populacijskih parametara i incidencije tuberkuloze ne mora prikazivati stvarnu vjerojatnost obolijevanja pojedinca. Dye i sur. su zaključili da se stopa incidencije tuberkuloze brže snižava u zemljama koje imaju veći ljudski razvojni indeks, manji dječji mortalitet, bolju sanitaciju okoliša, veća izdvajanja u zdravstvo, veći bruto nacionalni dohodak te manje stope infekcije HIV-om. Analizirajući trendove tuberkuloze u 134 zemlje i njihove determinante, zaključili su da na globalnu transmisiju i incidenciju tuberkuloze rana dijagnoza i rano liječenje utječe u kombinaciji s drugim biološkim, bihevioralnim i ekonomskim determinantama, koje se razlikuju između zemalja i regija Svjetske zdravstvene organizacije (82).

Svjedoci smo da velika financijska kriza, globalna recesija, koja je započela u Sjedinjenim Američkim Državama 2007. godine, a onda zahvatila i druge zemlje u svijetu, nije dovela do porasta incidencije tuberkuloze ni globalno ni u Hrvatskoj što bi se očekivalo uz pretpostavku da je dominantno današnje obilježje tuberkuloze socijalno (3, 7, 83, 84).

Od bihevioralnih čimbenika u ovom istraživanju značajnim se pokazalo pušenje, bilo da se radi o bivšim ili trenutačnim pušačkim navikama te postojanje poznatog kontakta s tuberkuloznim bolesnikom. Potonje, što je i drugdje dokazano (85), ne treba posebno objašnjavati jer dovodi do osnovnog preduvjeta za obolijevanje, a to je infekcija. Kontakt i zaražavanje su osnovni preduvjet za obolijevanje. Vjerojatno će se mogućnost kontakta u budućnosti smanjivati i zbog kohortnog učinka. Radi se o prirodnom odljevu generacija koje su u mladosti bile izložene visokom riziku od infekcije, koji je posljedično doveo do razvoja bolesti u poznoj životnoj dobi zbog komorbiditeta i oslabljenog imuniteta. Za razliku od obolijevanja u djece, smatra se da je bolest u starijih ljudi nastala reaktivacijom stare infekcije. U Hrvatskoj se najveće stope obolijevanja bilježe u najstarijim dobnim skupinama, onima iznad 70 godina, koji su rođeni u prvoj polovici 20.

stoljeća kad se broj oboljelih penjao i do 20 000 godišnje (8, 9). Takve kohorte nadomještaju mlade populacije koje odrastaju u okolnostima u kojima se incidencija tuberkuloze smanjuje pa je i mogućnost zaražavanja i generiranja budućih tuberkuloza sve manja. Ovakva tvrdnja, naravno, vrijedi samo pod pretpostavkom dobrog funkcioniranja nacionalnog programa za borbu protiv tuberkuloze jer bilo kakvi značajni propusti u sustavu koji dovode do zakašnjelog otkrivanja i liječenja, lošeg liječenja ili nesuradljivosti bolesnika mogu poništiti povoljan kohortni učinak i dovesti do novog vala zaraženih, odnosno oboljelih i uz to, ali ne manje važno, i do razvoja različitih oblika rezistencije.

Povezanost s pušenjem zahtijeva pak veću pozornost iz nekoliko razloga. Jedan je taj što je to visoko prevalentna rizična navika, kako u našoj populaciji, tako i u svijetu, a uz to i socijalno prihvaćena. U 2003. godini je više od 1 milijun stanovnika pušilo u zemlji koja ima oko 4 milijuna stanovnika. Prema nedavno objavljenim podacima iz CroHort istraživanja, u 2008. godini je pušilo 21% ispitanika (86). U ovom se radu pokazalo da pušači, kao i bivši pušači, imaju 3,1, odnosno 2,5 puta veći rizik za obolijevanje od nepušača. U univarijantnoj analizi se, uz to, pokazalo da rizik raste s brojem popušanih cigareta i dužinom pušačkog staža. U multivarijantnoj analizi, kad su se kontrolirale različite varijable, bivše i trenutačne navike pušenja ostale su statistički značajne s omjerima izgleda višim od 2 (18, 36).

Pokazalo se da je i pasivna izloženost duhanskom dimu u nepušača u univarijantnoj analizi povezana s tuberkulozom. Oni koji pasivno puše izloženi su sličnim toksičnim supstancama kao i aktivni pušači, iako u različitim koncentracijama. Premda pasivno pušenje ima manji učinak na obolijevanje od tuberkuloze na individualnoj razini, znatno veći utjecaj može imati na populacijskoj razini jer svatko tko udiše isti zrak može biti izložen, i nepušači i pušači (87).

Ta povezanost je važna i iz razloga što je pušenje jedan od čimbenika na koje je moguće utjecati. U zemljama u razvoju gdje je prosječno očekivano trajanje života kratko, naglašavanje pušenja kao rizičnog čimbenika za tuberkulozu može biti učinkovito. Nasuprot tomu, u razvijenim zemljama, ta povezanost može biti naglašena kao sastavni dio prevencije malignih i kardiovaskularnih bolesti koje su u njima prevalentnije nego tuberkuloza. Zadnji podatci pokazuju da se prevalencija pušenja u Hrvatskoj smanjuje te da su pušačke navike još uvijek više zastupljene u muškaraca (88). Antipušačke kampanje, legislativa i restrikcija pušenja na javnim mjestima i u ustanovama vjerojatno su tome pridonijele, a moguće i nezanemarive cijene duhana u doba globalne recesije.

Kad su u pitanju drugi bihevioralni čimbenici, nije uočena povezanost s uzimanjem alkohola ili droga te s boravkom u zatvoru. I dok izostanak povezanosti s konzumacijom droga, često spominjan u drugim istraživanjima, nije začuđujući, s obzirom na to da je tuberkuloza među konzumentima droge rijetka u našoj populaciji, dotle je izostanak povezanosti s konzumacijom alkohola u multivarijantnoj analizi neočekivan, ali ne i iznenađujući (17, 39). U univarijantnoj analizi pokazalo se da u vrijeme provođenja istraživanja bolesnici rjeđe uzimaju alkohol nego osobe iz kontrolne skupine, što se moglo očekivati zbog pojave bolesti, uzimanja lijekova i nemogućnosti konzumacije alkohola u bolničkim uvjetima. Stoga smo ispitali i konzumaciju alkohola u proteklih 12 mjeseci te je uočeno kako rizik u univarijantnoj analizi raste s većom frekvencijom uzimanja alkohola, s najvećim kod svakodnevnog uzimanja alkohola. Takvi rezultati nisu potvrđeni u multivarijantnoj analizi. Možda je tomu razlog što je ispitivana samo frekvencija uzimanja alkohola, a ne i količina konzumiranog alkohola. Najnovije metaanalize su pokazale da je prekomjerna konzumacija alkohola (više od 40 gr na dan) značajno povezana s rizikom obolijevanja od tuberkuloze, dok niska ili umjerena konzumacija alkohola nisu povezane (16, 89). Teško je razlučiti učinak alkohola na imunološki sustav od drugih štetnih

čimbenika te nije poznato je li alkohol *per se* ili su druge sekvele prekomjernog uzimanja alkohola poput oštećenja jetre, deficita mikro ili makronutrijenata te higijenskih čimbenika primarno odgovorne za oštećenu imunost tijekom prekomjerne konzumacije alkohola. S druge strane, poznato je da uživanje alkohola može dovesti do povećanog rizika infekcije sukladno specifičnim načinima socijalnih komunikacija alkoholnih konzumenata (16, 89). Bez obzira na to što se u ovom istraživanju alkohol nije pokazao značajnim rizičnim čimbenikom, borba protiv alkoholizma može pomoći sprječavanju i suzbijanju tuberkuloze.

Mali broj oboljelih od tuberkuloze koji je u nekom razdoblju života boravio u zatvoru/pritvoru također našu zemlju čini posebnom u odnosu na druga istraživanja (36, 37). Na nedavnom sastanku u organizaciji Svjetske zdravstvene organizacije prikazano je da je u desetogodišnjem razdoblju prijavljeno do maksimalno sedam tuberkuloznih bolesnika godišnje koji su tada bili u zatvoru/pritvoru (90). Dobra suradnja sa zatvorskom liječničkom službom i promptne mjere suzbijanja i sprječavanja tuberkuloze u zatvorskim uvjetima vjerojatno čine ovu stavku neznčajnom u našim uvjetima.

Različiti biološki čimbenici koji su dokazani u nekim drugim radovima (19, 22, 23, 25, 26), nisu potvrđeni u ovome poput dijalize, transplantacije organa, HIV-infekcije, silikoze te kirurških zahvata na gastrointestinalnom sustavu, vjerojatno zbog činjenice da se ne radi o visoko prevalentnoj patologiji za koju bi uzorak ispitanika trebao biti daleko veći. Međutim pokazalo se da su dijabetes i maligne bolesti povezani s obolijevanjem od tuberkuloze.

Za dijabetes je to dokazano i u drugim istraživanjima, neovisno o dizajnu, geografskom području u kojem su provedena te prisutnoj incidenciji tuberkuloze. Jedan recentni sistematski pregled pojavnosti tuberkuloze u dijabetičara prikazao je relativan rizik od 3,11 u kohortnim istraživanjima, dok su kod istraživanja parova rezultati bili

heterogeniji s omjerima vjerojatnosti u rasponu od 1,16 do 7,83 (91). Zanimljivo je da je u istraživanjima u kojima je u multivarijantnom modelu analiziran i socioekonomski status, povezanost s tuberkulozom bila nešto smanjena, ali ne i eliminirana (91).

Dijabetes direktno oštećuje urođeni i adaptivni imunološki odgovor neophodan protiv proliferacije mikobakterija, prvenstveno čitav patofiziološki proces vezan uz fagocitozu, a hiperglikemija omogućuje pogodniji okoliš za bakterijski rast i povećava virulenciju različitih mikroorganizama (20, 92). Zanimljiva je činjenica da i tuberkuloza dovodi do hiperglikemije na način da dovodi do inzulinske rezistencije koja najčešće prolazi uz terapiju tuberkuloze (92-94). O tome može li tuberkuloza uzrokovati dijabetes, još nema jasnog stava (20).

Procjenjuje se da u svijetu od dijabetesa boluje 285 milijuna ljudi, te da će do godine 2030. taj broj premašiti 400 milijuna (20, 95). Najveći porast prevalencije dijabetesa primijećen je u zemljama niskog i srednjeg prihoda, posebno Kini i Indiji gdje je i proširenost tuberkuloze zabrinjavajuća (20) pa je razumno pretpostaviti da šećerna bolest predstavlja značajan doprinos sadašnjoj i budućoj pojavnosti tuberkuloze (20, 91, 96, 97). Također je uočeno da postoji povezanost dijabetesa i razvoja rezistencija na antituberkulotike, premda to nije bilo prisutno u svim sličnim istraživanjima niti za to, za sada, ima valjanog objašnjenja (20). Bilo bi zanimljivo istražiti kako se rizik od tuberkuloze mijenja ovisno o tipu, trajanju i napredovanju dijabetesa. Preporučuje se čak da se iskustva stečena u smanjivanju proširenosti tuberkuloze u HIV-inficiranih te naročito načini probira za obje bolesti prilagode i primijene u probiru, dijagnozi, liječenju i prevenciji dijabetesa i tuberkuloze (96).

Smatra se da u Hrvatskoj ima 316 000 dijabetičara te da je prevalencija dijabetesa u porastu (98). U ovom istraživanju se pokazalo da je vjerojatnost obolijevanja dijabetičara od tuberkuloze 2,4 puta veća od one u općoj populaciji. Stoga bi nacionalna borba mogla



biti uspješnija uz aktivno traženje i liječenje latentne tuberkulozne infekcije u dijabetičara te uz primjerenu dijagnostiku i liječenje dijabetesa.

Povezanost malignih bolesti s tuberkulozom uočena je u više istraživanja, najčešće s limfomima i leukemijama te karcinomima pluća, glave, vrata (27, 99, 100). Primijetilo se da je najčešće prisutna u onih bolesnika (u gotovo 50% slučajeva kad se radi o hematološkim malignomima) koji imaju fibrokalificirane lezije na rendgenskoj snimci pluća što govori u prilog reaktivacije stare infekcije (99).

Treba spomenuti, premda u ovom istraživanju te dobne skupine nisu bile uključene, posebno veliku pojavnost malignih bolesti u djece s tuberkulozom. U istraživanjima je pokazano da djeca s malignim bolestima imaju 11 puta (101), odnosno 22 puta (102) veću vjerojatnost da obole od tuberkuloze nego djeca iz opće populacije.

Češća pojava tuberkuloze u bolesnika s malignim bolestima objašnjava se oslabljenim imunitetom zbog primarne bolesti i utjecajem antitumorske terapije koja ga dodatno slabi (99, 103). Zanimljivo je da još nije sa sigurnošću utvrđeno kad najčešće dolazi do razvoja tuberkuloze i koji je čimbenik presudan, ali se nagovještava da bi to, barem kod hematoloških malignoma, moglo korelirati s apsolutnim brojem neutrofila (99).

Otegotna okolnost dijagnosticiranja moguće latentne tuberkulozne infekcije u bolesnika s malignim bolestima jest i činjenica da će imunokompromitirane osobe, kakve su ovi bolesnici, obično imati negativan tuberkulinski test i neodređene rezultate u testu otpuštanja interferona gamma (104, 105). Isto tako i sumnju na tuberkulozu mogu umanjiti zajednički opći simptomi koji su prisutni i u malignih bolesti i tuberkulozi. Zanimljivo je da i sama tuberkuloza može dovesti do pojave karcinoma pluća što se objašnjava činjenicom da upala koja duže traje može potaknuti karcinogenezu u plućnom tkivu (106). U jednoj velikoj kohorti od gotovo 800 000 ispitanika, koja je praćena 12 godina, uočeno

je 4480 slučajeva tuberkuloze. Incidencija karcinoma bila je 11 puta veća u skupini oboljelih od tuberkuloze (107).

Slična simptomatologija i preklapanje kliničke slike, povezanost s prethodnim fibrokalcificiranim nalazima na plućima, češći negativni nalazi tuberkulinskog testa te neodređeni nalazi u testu otpuštanja interferona gamma čine dijagnozu i tuberkuloze i latentne tuberkulozne infekcije u malignih bolesnika zahtjevnom. S druge strane, nedvojbeno veći rizik tuberkuloze u bolesnika s malignim bolestima u odnosu na opću populaciju, kakav je uočen u ovom istraživanju, čini ovu skupinu ciljom za liječenje latentne tuberkulozne infekcije i pažljivu evaluaciju tijekom potvrde ili isključivanja obolijevanja od tuberkuloze, naročito stoga što je broj novooboljelih od malignih bolesti u Hrvatskoj u porastu (108).

Pokazalo se da je najveći rizik vezan uz nizak indeks tjelesne mase, poznati rizični čimbenik za obolijevanje od tuberkuloze (109-111). Ta osobitost, koja uz to što predstavlja jedno od obilježja zdravstvenog stanja, pripada i socioekonomskim obilježjima jer je najčešće povezana sa siromaštvom i socioekonomskim razvojem. Indeks tjelesne mase u ovim se istraživanjima najčešće koristi za procjenu stanja uhranjenosti i kao približan pokazatelj nutritivnog statusa, premda je on daleko širi pojam koji ne obuhvaća samo energetske status, nego i stanje različitih mikronutrijenata.

Povijest nas je naučila da je povezanost pothranjenosti s tuberkulozom bila uočena kod ratnih događanja, prirodnih katastrofa, masovnih migracija kao i kod boravka u zatvoru ili getima (110). Pothranjenost snažno utječe na suprimiranje funkcije stanične imunosti, ključnog mehanizma obrane protiv *M. tuberculosis* (109-112). Uočeno je da se incidencija tuberkuloze smanjuje s porastom indeksa tjelesne mase. Taj je trend bio gotovo linearan na logaritamskoj skali, neovisno o spolu i dobi (21, 112). Istraživanja National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) i NHANES-1 Epidemiological

Follow-up Study, provedena na reprezentativnom uzorku odraslih osoba u Sjedinjenim Američkim Državama, pokazala su da je relativni rizik pothranjenih osoba za razvoj tuberkuloze 6-10 (109). U životinjskim modelima pokazalo se da je ne samo proteinski deficit nego i deficit mikronutrijenata poput vitamina A, C, D i E te cinka, selena, željeza preko supresije fagocitoze, povezan s obolijevanjem od tuberkuloze. Da se rizik obolijevanja od tuberkuloze povećava sa smanjenom frekvencijom uzimanja mesa i ribe, objavljeno je u istraživanju provedenom na laktovegetarijancima koji, u usporedbi s ljudima uobičajene prehrane, imaju 8,5 puta veći rizik (113).

I dok je utjecaj pothranjenosti na razvoj bolesti višekratno objavljen, nije dokazan utjecaj na rizik infekcije bakterijom *M. tuberculosis*.

U ovom istraživanju se također pokazalo da pothranjenost, a u manjoj mjeri i normalna uhranjenost, nosi veći rizik od prekomjerne uhranjenosti. I kad se pogleda frekvencija indeksa tjelesne mase među bolesnicima i kontrolama, vidljivo je da, premda broj pothranjenih u objema skupinama nije velik, gotovo tri puta više ima prekomjerno uhranjenih među osobama iz kontrolne skupine nego bolesnicima. Iz iskustva dugogodišnjeg rada u nadzoru nad tuberkulozom ne sjećam se pretilog tuberkuloznog bolesnika.

I dok se nizak i normalan indeks tjelesne mase pokazao značajan, zanimljivo je da to nije uočeno kod prisutne nestašice hrane u posljednju godinu dana.

Najveći problem u promatranju pothranjenosti kao mogućeg rizičnog čimbenika, ne samo u ovom nego i ostalim istraživanjima, jest potreba za retrogradnim podacima (onim što je prethodilo bolesti i dovelo do njezina razvoja). Ovdje je utjecaj prehrane analiziran kroz indeks tjelesne mase i podatke o nestašici hrane u nedostatku mogućnosti detaljnijih antropometrijskih mjerenja i laboratorijskog određivanja mikro- i makronutrijenata. Takva mjerenja izvršena u trenutku intervjuiranja bolesnika ionako ne bi bila svrhovita za zadani

cilj jer bi bila presječna i ne mogu govoriti o riziku koji je doveo do bolesti. Uz to je poznato da i tuberkuloza sama po sebi dovodi do izraženog mršavljenja, što je i razlogom da su ovu bolest dugo nazivali ftiza ili sušica. Dapače, povijesni je naziv „consumption“ dugo vremena bio sinonim za tuberkulozu. Prije otkrića antituberkulotika liječenje tuberkuloze se praktički zasnivalo na prehrani bogatoj kalorijama, proteinima, mastima i vitaminima. Uočeno je da se pothranjeni tuberkulozni bolesnici duže oporavljaju i imaju veći mortalitet od bolesnika koji nisu pothranjeni (110). U ovom obliku dvosmjerne veze između pothranjenosti i tuberkuloze, radi se o smanjivanju apetita, malapsorpciji mikro- i makronutrijenata, abnormalnom metabolizmu proteina, aktivaciji citokina te gubitku mišićnog tkiva i rezerva masti (110, 111).

Neka istraživanja su među ispitivane varijable uvrštavala indeks tjelesne mase u vrijeme intervjua (39), dok su neka, kao i ovo istraživanje, uzela anamnestičke podatke i o težini i visini prije godinu dana (36). U takvim je okolnostima razumljivo da može postojati pogreška sjećanja te sklonost precjenjivanju visine. Kako tuberkuloza dovodi do značajnog gubitka tjelesne težine, podatci o sadašnjem indeksu tjelesne mase nisu uvršteni u multivarijantnu analizu, nego samo podatci od prije godinu dana kao i u drugim istraživanjima (36).

Javnozdravstveni utjecaj pothranjenosti na globalnu incidenciju tuberkuloze sumiran je u izvješću US Surgeon General's Report on Nutrition and Health, koje ističe pothranjenost kao glavni uzrok stečenih disfunkcija imunološkog sustava u cijelom svijetu na koji se može utjecati odgovarajućim mjerama (109).

Rezultate ovog istraživanja treba promatrati u svjetlu nekih ograničenja. Podatci o visini i težini su anamnestički uzeti, a ne direktno mjereni od ispitivača te je moguće da izračunani indeks tjelesne mase nije u potpunosti točan, kao ni u nekim drugim istraživanjima (36).

Istraživanja koja su ispitivala povezanost nekih rizičnih čimbenika koji u populaciji nisu česti, imala su velik uzorak, ali nisu napravljena kao istraživanja parova, nego mahom kohortna, odnosno zasnovana na podacima iz registra tuberkuloznih bolesnika ili registra dijaliziranih, transplantiranih i slično. Stoga postoji mogućnost da je snaga ovog istraživanja, točnije veličina uzorka, kad su u pitanju čimbenici koji su u populaciji prisutni u manje od 10%, nedovoljna da uoči povezanost. Međutim, kako ti čimbenici nisu česti, tako i nisu od većeg javnozdravstvenog značaja, premda mogu nositi veliki individualni rizik.

S druge strane, za razliku od nekih sličnih istraživanja, za kontrolnu skupinu odabran je uzorak iz opće populacije, a ne onaj sastavljen od drugih bolničkih pacijenata, prijatelja ili rodbine tuberkuloznih bolesnika, čime je omogućena analiza više čimbenika po kojima su se eventualno bolesnici i kontrole mogli razlikovati. Odabir kontrola u najvećoj mjeri predstavlja opću populaciju s obzirom na to da je 98,3% populacije u vrijeme provođenja istraživanja imalo zdravstveno osiguranje (114) te je stoga gotovo svaka osoba imala teoretski jednaku šansu da bude uključena u istraživanje. Kriterij uključivanja bolesnika bio je strog i dopuštao je samo bakteriološki dokazane plućne oblike bolesti. Bakteriološki nedokazani oblici plućne tuberkuloze uvijek ostavljaju sumnju u ispravnost dijagnoze. S nedokazanim tuberkulozama ili izvanplućnim oblicima vjerojatno bi se brže dobio veći uzorak, ali su ovakvim kriterijem zaključci koncentrirani na oblik tuberkuloze koji je od najvećeg javnozdravstvenog značaja. Ustroj istraživanja i kompleksna statistička obrada podataka činili su mogućim anuliranje učinka potencijalnih zbunjujućih varijabli. Istraživanje su proveli liječnici koji su se za izvođenje epidemiološke ankete i terenski rad izobrazili tijekom školovanja i koji ih obavljaju kao dio svakodnevnih radnih aktivnosti, a za potrebe ovog istraživanja dodatno su izobraženi tijekom nekoliko sastanaka.

## 5.2. Kašnjenje u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze

Pokazalo se da je medijan kašnjenja bolesnika 38 dana, dok je 75. centila iznosila 80 dana. Istraživanja su pokazala širok raspon bolesnikova kašnjenja od 4,9 do 205 dana (115-134). Pri tom nisu bila konzistentna u smislu povezanosti kašnjenja s incidencijom tuberkuloze ili stupnjem ekonomskog razvoja istraživane populacije. Kako se pokazalo u jednom recentnom sistematskom pregledu, nema značajne razlike između dužine kašnjenja bolesnika u zemljama niskih/srednjih i zemljama visokih prihoda (41). Autori su zaključili da kašnjenje bolesnika može biti odraz različitih stupnjeva zdravstvene prosvijećenosti, kulturološki uzrokovanih odnosa bolesnika prema zdravlju i liječniku, sposobnosti prepoznavanja ranih znakova ili simptoma bolesti te dostupnosti zdravstvene službe.

U Hrvatskoj se tuberkuloza najčešće otkriva pasivno, kad se bolesnici sami jave zbog simptoma, a samo 7% aktivnim traženjem (13). To znači da utvrđeno kašnjenje bolesnika u najvećoj mjeri ovisi o odnosu bolesnika prema vlastitom zdravlju.

Ovo istraživanje je objelodanilo neke čimbenike povezane s kašnjenjem koji potječu od samih bolesnika. Za razliku od drugih istraživanja, dugo kašnjenje se ne čini povezano sa spolom, godinama života, bračnim stanjem ni državom rođenja bolesnika (116, 119, 120, 131, 135, 136). Među demografskim čimbenicima, bolesnici s najnižim stupnjem obrazovanja imali su gotovo četiri puta duži medijan kašnjenja nego visokoobrazovani bolesnici što se pokazalo i statistički značajnim. Takvi rezultati ne čude jer su pronađeni i u drugim istraživanjima (118, 122, 137), naročito ne u svjetlu činjenice da su najmanje obrazovane osobe (nakon isključenja ostalih demografskih i socioekonomskih čimbenika) pokazale najlošiju informiranost o tuberkulozi u istraživanju koje je opisano u nastavku disertacije. Treba napomenuti da je u vrijeme provedbe istraživanja 40,4% ukupne populacije Hrvatske imalo najniži stupanj obrazovanja (bez

završene osnovne škole i sa završenom osnovnom školom) (138). Za razliku od drugih istraživanja (132, 136, 137), socioekonomski čimbenici nisu bili statistički značajno povezani s dugim bolesnikovim kašnjenjem. To se može objasniti činjenicom da su, bez obzira na to ima li osoba obvezno ili dopunsko zdravstveno osiguranje ili ne, dijagnostika i liječenje tuberkuloze u potpunosti besplatni i financiraju se iz državnog proračuna (13), a uz to ni udaljenost do zdravstvene ustanove nije navedena kao značajan razlog kašnjenja. Ovakva nacionalna strategija nesumnjivo smanjuje barijere u korištenju zdravstvene usluge, što je vjerojatno i rezultiralo kraćim bolesnikovim kašnjenjem nego u nekim drugim zemljama. Takva strategija stoga i dalje treba biti podržana od državnih struktura koje kroje zdravstvenu politiku.

Kašalj, zabilježen u 73% tuberkuloznih bolesnika, bio je najčešće prisutan simptom prije javljanja liječniku, a uz to i značajno povezan s dugim kašnjenjem, kao i u drugim radovima (127, 128, 131, 136). U njima je sugerirano više mogućih antropoloških i kulturoloških objašnjenja za takav rezultat, uključivo i način na koji svaki pojedinac definira koncept bolesti i reagira na simptome (136). U ovom se istraživanju pokazalo da 68% bolesnika puši ili su bivši pušači što pomaže u razumijevanju takva rezultata jer oni obično kašlju manje-više redovito te imaju duži medijan kašnjenja od bolesnika koji nisu nikad pušili. Stoga je uspoređen medijan kašnjenja pušača/bivših pušača i nepušača koji su kao simptom naveli kašalj te je njihov medijan bio četiri puta duži od medijana bolesnika koji nikad nisu pušili, a takođe su kao simptom naveli kašalj. Neki simptomi koji su se pokazali povezanima s kašnjenjem, poput kašlja, gubitka tjelesne težine i umora, ne moraju, međutim, biti isključivo čimbenici koji prethode kašnjenju, nego i njegova posljedica s obzirom na to da će se češće javljati u bolesnika koji nisu rano otkriveni i čije liječenje nije započelo prije nego što je bolest uznapredovala. Prisutnost krvi u iskašljaju nije nešto što se često doživi poput temperature, kašlja, umora ili slično. Stoga je bilo za

očekivanje da će taj simptom navesti bolesnike da promptno reagiraju. Kako pokazuju drugi radovi, bolesnici su na krv u iskašljaju različito reagirali, neki su više kasnili (133, 139) ili je to bio razlog ranijeg javljanja liječniku (121, 136, 140). Možda se to može objasniti i načinom reagiranja na problem, u smislu da ih niti jedan drugi simptom nije potaknuo na traženje liječničke pomoći dok nisu uočili krv u iskašljaju.

Kao razlog kašnjenja u traženju liječničke pomoći nakon pojave simptoma, u 67,4% bolesnika radilo se o nedostatku svijesti o bolesti (podcjenjivanju simptoma, pretpostavci da se radi o nečemu što će samo proći), kao što je pronađeno i u drugim istraživanjima (118, 123, 141). Ovi se rezultati također mogu objasniti nedostatkom pozitivnog odnosa prema očuvanju vlastitog zdravlja s obzirom na to da su simptomi tuberkuloze isti ili slični kao i u mnogim drugim bolestima od kojih su neke vrlo ozbiljne, poput malignih bolesti. Takav način zdravstvenog ponašanja nesumnjivo upućuje na potrebu boljeg zdravstvenog prosvjeđivanja populacije koja mora biti potaknuta i izobražena da potraži pomoć vezano uz pojavu simptoma što prije (2, 141, 142).

Od svih navedenih razloga za kašnjenje, duga udaljenost do zdravstvene ustanove imala je najkraći medijan te je uz to bila među manje frekventnim razlozima kašnjenja, za razliku od drugdje objavljenih rezultata (41, 129, 134, 137). To upućuje na dostatnost mreže zdravstvenih ustanova u Hrvatskoj kao jednu od prednosti našega zdravstvenog sustava.

Što se tiče kašnjenja liječnika, medijan kašnjenja iznosio je 15 dana, a 75. centila 42 dana. U literaturi su uglavnom prikazana duža kašnjenja (42, 43, 118, 119, 125, 130, 132, 136, 137, 143-145) uz iznimku nekoliko istraživanja (139, 146-148).

Među demografskim čimbenicima jedino se ženski spol pokazao značajno povezanim i s dugim i s ekstremnim kašnjenjem što je i drugdje uočeno (43, 120, 122, 123, 136, 145, 149), obično bez pravog objašnjenja. U nekima od referiranih zemalja (123, 136,



145) kulturološki čimbenici koji možda nisu primjereni hrvatskim prilikama, mogu biti mogući razlog. U ovom istraživanju na tuberkulozu se očito prije posumnjalo u muškaraca, premda žene ne kasne s traženjem liječničke pomoći, kako je prethodno prikazano. Jedno od mogućih objašnjenja bilo bi da se žene javljaju s manje razvijenim oblicima tuberkuloze kod kojih je teže postaviti dijagnozu, međutim dodatna analiza podataka je pokazala da među spolovima nema statistički značajne razlike niti u prisutnosti kaverni ( $p=0,142$ ) niti mikroskopskih pozitivnih iskašljaja ( $p=0,449$ ). Stoga je očito da žene po tom pitanju dobivaju lošiju zdravstvenu uslugu i posljedično zdravstvenu zaštitu, što je važno i zbog činjenice da to može utjecati na zaražavanje djece s kojima žene (majke, bake...) više borave od muškaraca.

Prisutnost određenih rizičnih okolnosti kao što je kontakt s tuberkulozom ili rizičnih životnih navika (konzumacija nikotina, alkohola i droga) nije prepoznata kao nešto što bi kod liječnika trebalo povećati sumnju na tuberkulozu i eventualno dovesti do kraćeg kašnjenja.

Najčešće prijavljeni simptomi su bili kašalj, umor i gubitak tjelesne težine. Medijan liječničkog kašnjenja kod pojave tih simptoma nije ono što bi se očekivalo, odnosno medijan kašnjenja je isti ili sličan u obje alternative; imao ih bolesnik ili ne. Štoviše, prisutnost drugih simptoma, osim onih posebno izdvojenih, klasičnih simptoma (kašalj, krv u iskašljaju, temperatura, gubitak tjelesne težine, umor, noćno znojenje i nestašica zraka), bila je značajno povezana s dugim liječničkim kašnjenjem kao što je već uočeno (116). Stručnjaci upozoravaju da nezanemariv dio bolesnika sa zaraznim oblikom tuberkuloze ne mora niti imati klasične simptome (150). Zaključno, prisutnost bilo kojeg simptoma, neovisno radi li se o uobičajenim simptomima tuberkuloze ili ne, nedvojbeno se nije smatrala alarmantnom i/ili nečim što može upućivati na tuberkulozu.

Očito je da liječnici trebaju češće posumnjati na tuberkulozu i usmjeriti dijagnostiku u tom smjeru što prije. Jedan od problema dijagnosticiranja tuberkuloze u uvjetima primarne zdravstvene zaštite, odnosno izvanbolničkim okolnostima, jest razlikovanje simptoma koji se javljaju u tuberkulozi od simptoma drugih uobičajenih respiratornih bolesti, naročito u sredinama gdje su takve bolesti češće nego tuberkuloza (7, 118). Već godinama u udjelu utvrđenih bolesti i stanja u djelatnosti hrvatske opće/obiteljske medicine prednjače bolesti dišnog sustava (19% od ukupnog broja utvrđenih bolesti i stanja) među kojima dominiraju akutne respiratorne infekcije, što je sukladno i globalnim podacima (7, 150). Međutim, čak i u zemljama sa srednjom ili niskom incidencijom tuberkuloze, liječnici moraju biti svjesni da određeni dio bolesnika koji se javi u njihove ordinacije sa simptomima infekcije respiratornog sustava može zapravo imati tuberkulozu jer ona nije bolest prošlosti. Procijenjeno je da jedan liječnik opće/obiteljske medicine u prosjeku ima jednog pacijenta s tuberkulozom svake dvije godine (70). U takvim okolnostima nije teško zanemariti ili zaboraviti važne smjernice u nadzoru nad tuberkulozom, koje proizlaze iz manjka stručnosti i iskustva, kako je već pokazano (151). Uočljiva je i značajna povezanost liječničkog kašnjenja s nalazima razmaza iskašljaja s obzirom na to da bolesnici s negativnim razmazima imaju dva puta duži medijan nego oni s pozitivnim, ne samo u ovom nego i u drugim radovima (120, 122, 130, 139, 152, 153). Nedvojbeno je da je tuberkulozu s mikroskopski negativnim razmazima teže dijagnosticirati, što još jednom potvrđuje potrebu za boljim, bržim i jednostavnijim načinom dijagnosticiranja takva oblika bolesti.

Za sve zarazne bolesti, uključujući tuberkulozu, hrvatski zdravstveni sustav omogućuje onoliko posjeta zdravstvenom sustavu i dijagnostičkih pretraga koliko je potrebno. Liječenje tuberkuloze također je besplatno, a lijekovi dostupni te nema zapreka

da se s liječenjem odmah ne započne (13). Stoga opet ključnim ostaje posumnjati na tuberkulozu i provesti odgovarajuće dijagnostičke pretrage.

Ovo istraživanje ima određena ograničenja. Sva istraživanja ovog tipa uvijek dijele isto ograničenje, a to su poteškoće u određivanju točnog datuma pojave simptoma, naročito kad se uzme u obzir da simptomi u početnom stupnju bolesti mogu biti blagi i nespecifični. Moguće je da su bolesnici postali svjesni svojih simptoma tek kad su se pogoršali, postali stalni ili utjecali na njihove dnevne aktivnosti. Nažalost, ne postoji zlatni standard određivanja vremena pojave simptoma niti postoji alternativa načinu kojim su prikupljeni podatci navedeni u ovom radu. Kako bi se smanjila pogreška sjećanja, bolesnici su intervjuirani nakon prijave bolesti, što je najčešće bilo netom nakon dijagnoze ili unutar otprilike mjesec dana. Nastojalo im se osvježiti pamćenje na način da su im se ponudili mnogi važni i pamtljivi nedavni događaji te podsjećanje na neke njima osobno važne datume (osobne i obiteljske). Ispitivači su nastojali pronaći ili provjeriti podatke iz svih dostupnih izvora. Međutim, ako ni uz to nije bilo moguće utvrditi traženo vrijeme, bolesnici su isključeni iz istraživanja. Vjerujemo da su se na taj način pogreške sjećanja svele na najmanju moguću mjeru. Valja napomenuti da je istraživanje provedeno u vrijeme kad su se podatci u zdravstvene kartone bolesnika upisivali ručno, a ne elektronički kao danas. Stoga se nisu uvijek mogle naći precizne informacije ni iz same medicinske dokumentacije. Nadalje, uvijek postoji mogućnost da je u vrijeme provedbe ovog istraživanja vjerojatno bilo bolesnika koji još nisu bili zatražili liječničku pomoć i bili otkriveni te je moguće da je njihovo kašnjenje bilo još duže od prikazanoga. Također, u istraživanje nisu uključeni bolesnici koji su umrli prije nego što su intervjuirani. Nije se činilo etički, a ni metodološki ispravno, uzimati heteroanamnestičke podatke od obitelji pokojnika, ali je vrlo vjerojatno da je kod takvih bolesnika kašnjenje bilo najduže.

U istraživanju nema podataka kojem su se liječniku bolesnici najprije javili nakon što su se pojavili simptomi. Međutim, hrvatski zdravstveni sustav orijentiran je prema primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao prvoj razni koju bolesnici po potrebi kontaktiraju. Liječnici primarne zdravstvene zaštite upućuju bolesnike specijalistima, prateći ih kroz sve preglede i dijagnostičke postupke svojim uputnicama, a lijekovi su dostupni samo uz recepte. Stoga mogućnost da je bolesnik prvo potražio pomoć na hitnoj pomoći ili kod liječnika koji ima privatnu praksu, vjerojatno nije utjecala na prikazane rezultate.

Dobra strana ovog istraživanja je ta što je posebno osmišljeno za ocjenu problematike kašnjenja te ima respektabilan uzorak. Detaljni demografski, socioekonomski i čimbenici rizičnog životnog stila nisu prikupljeni pregledom dostupne medicinske dokumentacije kao u drugim radovima (115, 146, 149), nego posebno osmišljenim upitnikom. Istraživanjem obuhvaćene županije imale su gotovo 50% ukupnih slučajeva tuberkuloze u Hrvatskoj prethodne godine, a u njima živi više od 50% hrvatske populacije, a slučajnim odabirom županija s različitim stopama incidencije tuberkuloze obuhvaćena je i populacija s različitim stupnjem svijesti o tuberkulozi i liječnici različitog stupnja znanja i iskustva s tuberkulozom, što u određenoj mjeri čini ovo istraživanje reprezentativnim za cijelu Hrvatsku.

Kako je spomenuto i objašnjeno u prethodnom istraživanju, dvojni sustav prijavljivanja tuberkuloze i strogi kriteriji uključivanja i isključivanja dodatna su snaga ovog istraživanja. Izvanplućni oblici bolesti vjerojatno bi doveli i do dužih kašnjenja, ali su sa stajališta prijenosa bolesti unutar populacije manje važni jer nisu zarazni. Uz to, istraživanje je obuhvatilo i bolesnike s mikroskopski negativnim razmazima. Za razliku od drugih radova, u kojima se koristio samo medijan kao prijelomna točka dugog kašnjenja, ovdje se analiziralo i ekstremno kašnjenje, odnosno 75. centil. Naime, medijan je dobar pokazatelj središnje vrijednosti, ali ne daje uvid u operativno također važan dugi krak

polovice podataka što smo ovdje nastojali analizirati kroz krajnjih 25% vrijednosti kao mjeru ekstremnog kašnjenja.

### 5.3. Informiranost opće populacije

Pokazalo se da je informiranost o tuberkulozi među općom populacijom zadovoljavajuća kad se uspoređi s drugim sličnim istraživanjima (45, 52-54). Kako je prikazano drugdje, viši skor znanja o tuberkulozi bio je povezan s višim stupnjem obrazovanja (nakon što su se isključili drugi ispitivani demografski ili socioekonomski čimbenici), dok je najmlađa skupina ispitanika imala najmanji skor (48, 50, 52-54, 153, 154).

Međutim uočeno je da postoje određeni nedostaci u znanju, posebno kad je u pitanju uzrok bolesti, rizični čimbenici, prijenos i prevencija, što može utjecati na proces traženja liječničke pomoći te biti izvorom stigmatizirajućih stavova. Rezultat koji je donekle iznenadio jest činjenica da se uzrokom tuberkuloze, uz mikroorganizam, smatrala i kontaminirana hrana, voda ili zagađenje zraka. Takva neinformiranost mahom je uočena u istraživanjima provedenim u zemljama koje ne pripadaju zapadnoj kulturi, u kojima se, uz prethodno navedeno, spominju i zle čini, uroci, začaranost i slično (47, 52-54, 156-158) ili nasljednost (47, 157). Komparativna istraživanja su pokazala da je koncept kontagioznosti multidimenzionalan i dolazi iz povezanosti određenog društva i kulture (158-160). U zemljama tzv. zapadne kulture, kao što je i naša, zaraznost bolesti je objašnjena mikroorganizmima te su preventivne mjere i terapijski postupci razvijeni na toj osnovi (13, 45, 161, 162). Stoga se takve zablude moraju ispraviti zdravstvenim prosvjećivanjem populacije.

Rizični čimbenici, koji su važni u epidemiologiji tuberkuloze danas, nisu dovoljno dobro poznati među ispitanicima, naročito među najmlađim anketiranima, a poglavito se odnose na pušenje. To bi se moglo naglasiti u svim aktivnostima usmjerenima smanjivanju

pušenja, naročito stoga što se tuberkuloza još uvijek smatra stigmatizirajućom bolesti (163), moguće i većom od malignoma.

Kašalj, kao način prijenosa tuberkuloze, nije bio dovoljno poznat među najmanje obrazovanim i najmlađim ispitanicima. Iznenadujuće je da su pogrešni načini prijenosa bolesti poput transfuzije krvi, pijenja vode ili konzumacije hrane, spolnog odnosa ili dodira, bili često zastupljeni među odgovorima.

Naglašavanje transfuzije krvi ili u manjoj mjeri spolnog odnosa kao načina prijenosa infekcije može biti povezano s kontinuiranim kampanjama u posljednja dva desetljeća vezano uz pandemiju HIV-infekcije. Štoviše, nedostaci u znanju vezani uz etiologiju i prijenos dovode do zablude da se tuberkuloza nasljeđuje i širi tijekom kratkog kontakta, dodiranjem ili spolnim odnosom, što može dovesti do stigmatiziranja bolesnika i članova njihovih obitelji.

Većina ispitanika zna da se tuberkuloza liječi posebnim lijekovima te ne bi vjerojatno gubila vrijeme na liječenje biljnim proizvodima (164), posjete iscjeliteljima (47, 48) ili liječenje nekim lokalnim tradicionalnim lijekovima (165, 166) kao u drugim istraživanjima, što je sukladno zapadnjačkoj teoriji kontagioznosti. Dakle, realna je pretpostavka da će se većina bolesnika ispravno liječiti, samo je ključno primjereno reagirati na simptome kad se pojave. Dobra polazna točka za zdravstveno prosvjeđivanje populacije jest činjenica da mnogi ispitanici smatraju tuberkulozu izlječivom bolesti, ali i potencijano smrtonosnom ako se ne liječi.

Stoga bi se trebalo fokusirati na naglašavanje važnosti ispravnog liječenja oboljelih, kako radi njihova zdravlja, tako i radi zaštite njihovih kontakata. Činjenica da je zdravstvena zaštita u pogledu prevencije, dijagnostike i liječenja tuberkuloze u Hrvatskoj besplatna, treba se iskoristiti kako bi se povećala suradljivost oboljelih i njihovih kontakata u cijelom procesu liječenja, odnosno obrade kontakata. Međutim pogrešna shvaćanja da

tuberkuloza zahtijeva liječenje cijeli život mogu obeshrabriti bolesnika da uopće započne liječenje i da ga do kraja provede, kako je i drugdje prikazano (53, 156, 157). Uočeno je da je traženje liječničke pomoći značajno povezano sa znanjem da je to izlječiva bolest (167), a uspješno izliječenje sa znanjem da se tuberkuloza može izliječiti (162, 165).

Često su sredstva javnog priopćavanja informacijski put kojim se najčešće koristi opća populacija (48, 50, 166). Kako se pokazalo u jednom hrvatskom istraživanju, većina ispitanika je informacije o tuberkulozi dobila preko masovnih medija, što je bilo posebno značajno kod onih koji nisu bili u kontaktu s tuberkuloznim bolesnikom (163). Stoga se velik potencijal koji imaju masovni mediji treba bolje iskoristiti u zdravstvenom prosvjećivanju kao što se koristi za neke druge bolesti u posljednje vrijeme (infekcija HIV-om, melanomi, rano otkrivanje karcinoma dojke i debelog crijeva...).

Postoje određena ograničenja ovog rada koja se moraju uzeti u obzir u tumačenju rezultata. Istraživanje nije bilo moguće provesti u više hrvatskih županija, nego u samo jednoj, stoga se zaključci odnose na uzorak urbanog stanovništva drugoga najvećeg grada u Hrvatskoj te najrazvijenijeg dijela Splitsko-dalmatinske županije. Također se mora spomenuti da ova županija ima dugogodišnju povoljniju epidemiološku situaciju vezanu uz nadzor nad tuberkulozom od većine drugih hrvatskih županija (7).

Ograničenje ovog istraživanja jest i činjenica da prosječni mjesečni osobni prihod drugačije prikazuje socioekonomski status od prosječnog mjesečnog obiteljskog prihoda, što nije analizirano ovom prigodom.



#### 4.4. Znanje liječnika o tuberkulozi

Pretpostavilo se da postoje nedostaci u znanju o tuberkulozi među liječnicima primarne zdravstvene zaštite zbog manjka kontinuirane izobrazbe i pada incidencije tuberkuloze.

Premda medijan točnih odgovora nije nizak, uočeno je nekoliko zabrinjavajućih rezultata, što se prvenstveno odnosilo na nezadovoljavajuće znanje o postojanju nacionalnih smjernica, o normalnom disanju kao uobičajenom auskultatornom nalazu kod nekomplicirane tuberkuloze, točnom broju iskašljaja koje treba poslati pri sumnji na tuberkulozu, točnoj kombinaciji lijekova u inicijalnoj fazi i uobičajenom trajanju liječenja. Zaraznost neliječenog zaraznog bolesnika, koji je najvažniji izvor zaraze u populaciji, bila je poznata samo trećini ispitanika.

Suprotno očekivanom, kao i činjenicama poznatima iz literature (67, 68), pokazalo se da broj liječenih tuberkuloznih bolesnika nije u korelaciji s većim znanjem, što može biti objašnjeno prosječno malim brojem tuberkuloznih bolesnika na jednog liječnika primarne zdravstvene zaštite tijekom protekle dvije godine u Hrvatskoj.

Liječnici najčešće nisu znali da postoje nacionalne smjernice za borbu protiv tuberkuloze te je samo polovica liječnika bila svjesna uloge i važnosti, a time i odgovornosti koju imaju kao prva razina nadzora nad tuberkulozom u Hrvatskoj. Pokazalo se da samo 5% liječnika ima smjernice u svojim ordinacijama, koje im u određenom trenutku mogu zatrebati, kako bi ih mogli pročitati i dobiti informacije ili riješiti nejasnoće.

Uočeno je da o tuberkulozi više znaju pedijatri nego liječnici opće medicine, koji su zapravo osnova primarne zdravstvene zaštite, kao i nadzora nad tuberkulozom. Liječnici opće medicine često u svojoj skrbi imaju i djecu stariju od 7 godina, dok se za manju djecu skrbe pedijatri. Kako tuberkuloza u djece ispod 7 godina nije česta (manje od 2% ukupnih

slučajeva u prošlom desetljeću) (7), većina tuberkuloznih bolesnika u skrbi je liječnika opće medicine. Stoga je pretpostavka da pedijatri manje znaju o tuberkulozi bila razumna. Ovim istraživanjem dokazano je upravo suprotno. Ovaj iznenađujući rezultat može biti posljedica dodatnih četiriju godina izobrazbe tijekom specijalizacije iz pedijatrije i činjenice da su svjesniji postojanja nacionalnih smjernica (u vrijeme provedbe istraživanja specijaliziranje liječnika opće medicine bilo je tek u tijeku ili nije bilo obvezno!). U mogućnostima poboljšavanja znanja liječnika o tuberkulozi svakako ohrabruje činjenica da je većina liječnika (87,9%), među kojima prednjače liječnici opće medicine, voljna odazvati se takvim izobrazbama. To može biti odličan polazni korak u planiranju i provođenju potrebnih usavršavanja o tuberkulozi.

Ovaj rad ima nekoliko ograničenja, ali i dobrih strana. U svakom istraživanju zasnovanom na upitniku mora se uzeti u obzir i činjenica da se osobe koje se nisu odazvale sudjelovanju, mogu razlikovati od ostalih ispitanika po onome što se istraživanjem želi analizirati. Kako je ispunjavanje upitnika zahtijevalo određeno vrijeme, odaziv od 60% od ukupno pozvanih jako je dobar i veći nego u drugim radovima (57, 66-68). Možda je razlog tako dobrom odazivu i činjenica da je upitnik bio anonimn i priložena frankirana omotnica.

Nadalje, nije bilo moguće nadzirati liječnike dok su ispunjavali upitnik. Međutim u popratnom pismu je naglašeno da bi kvalitetu istraživanja značajno povećalo sudjelovanje bez konzultacije literature ili drugih kolega. Kako je sudjelovanje bilo anonimno, a traženje pomoći za ispunjavanje upitnika iz drugih izvora zahtijevalo bi dodatno vrijeme, rezultati vjerojatno predstavljaju njihovo stvarno znanje. U upitniku se tražio podatak o broju liječenih tuberkuloznih bolesnika u posljednje dvije godine. Moguće je da bi broj ukupno liječenih tuberkuloznih bolesnika tijekom liječničkog staža bolje korelirao s njihovim znanjem. Kako u vrijeme provedbe istraživanja Centralni zdravstveni informacijski sustav

nije bio implementiran, ručno pretraživanje kartoteke oduzelo bi vjerojatno puno vremena liječniku i moguće utjecalo na slabiji odaziv.

Naposljetku, istraživanje je provedeno u Splitsko-dalmatinskoj županiji koja ima tradicionalno manje stope incidencije tuberkuloze od većine hrvatskih županija. Stoga je moguće da ovi rezultati u određenoj mjeri odstupaju od znanja liječnika u županijama s višim stopama.

## **6. ZAKLJUČAK**

Ovo opsežno istraživanje provedeno na 1146 ispitanika u sedam hrvatskih županija produbilo je poznavanje suvremene epidemiološke pojavnosti tuberkuloze u okolnostima koje obilježavaju zemlju srednje incidencije.

Pokazalo se da je javnozdravstvena dimenzija tuberkuloze u Hrvatskoj kompleksnija od klasične dimenzije socijalne bolesti kakvom se dosada tuberkuloza obično prikazivala te da na nju značajno utječu, osim socioekonomskog stanja, i neki demografski (zemlja rođenja roditelja), bihevioralni (poznati kontakt s tuberkulozom te bivše i sadašnje pušače navike) i biološki (dijabetes, maligne bolesti i pothranjenost) čimbenici.

Zabrinjavajuće je da, unatoč dostupnoj i besplatnoj zdravstvenoj zaštiti, preko 16% bolesnika čeka više od tri mjeseca dok ne potraži liječničku pomoć nakon što su se simptomi pojavili, dok 5% bolesnika gubi više od šest mjeseci prije nego što se javi liječniku. Također se pokazalo da pojedine skupine bolesnika značajno pridonose kašnjenju. To se posebno odnosi na pušače, osobe s najnižim stupnjem obrazovanja, one koji kašlju te na osobe čiji nemarni odnos prema zdravlju omogućuje napredovanje bolesti i dovodi do produžene zaraznosti.

Uočeni su određeni nedostaci u informiranosti o tuberkulozi među općom populacijom, posebno kad je u pitanju uzrok bolesti, rizični čimbenici, prijenos i prevencija, što može utjecati na proces traženja liječničke pomoći te biti izvorom stigmatizirajućih stavova. Pokazalo se da je informiranost o tuberkulozi najlošija među najmlađim i najmanje obrazovanim ispitanicima.

S druge strane, unatoč dostupnim dijagnostičkim pretragama, činjenica je da gotovo 20% bolesnika nema postavljenu dijagnozu u četvrtom tjednu nakon javljanja liječniku, dok je nakon mjesec dana skoro 30% bolesnika još uvijek izvor zaraze u populaciji. Čini se da se posebno kasni u određenim skupinama bolesnika (žene, bolesnici s mikroskopski negativnim razmazima te sa simptomima mimo uobičajenih).

Ovim istraživanjem uočili su se neki nedostaci u znanju liječnika o tuberkulozi, poglavito o proširenosti, zaraznosti, liječenju, obradi kontakata te postojanju nacionalnih smjernica za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze. To bi se moglo objasniti nedostatnom informiranosti liječnika primarne zdravstvene zaštite tijekom implementacije smjernica i manjkom kontinuirane izobrazbe.

Sve identificirane pogreške mogu rezultirati kašnjenjem u postavljanju točne dijagnoze i primjerenog liječenja. Brže prepoznavanje tuberkuloznog bolesnika i primjerena obrada njegovih kontakata može se postići intenzivnijom izobrazbom i podizanjem svijesti o tuberkulozi na svim razinama unutar zdravstvenog sustava.

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se u Hrvatskoj otkrije 73% tuberkuloza od procijenjenih (3), stoga je potrebno intenzivirati aktivnosti koje će u konačnici dovesti do uklanjanja izvora zaraze u populaciji i generiranja novih slučajeva.

U okolnostima polaganog, ali kontinuiranog smanjivanja stope incidencije tuberkuloze, potrebno je ne samo održati nego i povećati svijest o tuberkulozi s naglaskom na razvijanje opće zdravstvene prosvijećenosti. Važno je uzeti u obzir da na odnos bolesnika prema vlastitom zdravlju može utjecati i okolina (obitelj, prijatelji, vršnjaci...) koja stigmatizirajućim stavovima može otežati traženje liječničke pomoći.

U ovom istraživanju su identificirane dvije ciljne skupine za edukacijske aktivnosti - najmlađi i najmanje obrazovani. Kako bi bile učinkovite, edukacijske strategije moraju biti njima usmjerene i prilagođene te se trebaju provoditi na više razina. Tuberkulozni bolesnici trebaju biti izobraženi da lijekove uzimaju po liječničkim uputama kako bi se uspješno izliječili te postigli suradljivost i iskrenost u identificiranju vlastitih kontakata. Kontakti tuberkuloznih bolesnika trebaju se informirati o mogućim posljedicama tog kontakta i važnosti zdravstvenog nadzora u neposrednoj komunikaciji, čemu može pomoći i primjereno osmišljen edukativni materijal. U općoj populaciji treba se razvijati model

zdravstvenog ponašanja usmjeren pravovremenom traženju liječničke pomoći. Upozoravanje na najvažnije simptome na koje moraju reagirati (među njima i dugotrajni kašalj, krv u iskašljaju, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost...) i na važnost prevencije, koristit će i u borbi protiv tuberkuloze.

Od iznimne je važnosti da su liječnici sposobni rano prepoznati tuberkulozne bolesnike. Kako bi tom zahtjevu uspješno udovoljili, trebaju biti svjesniji i bolje izobraženi o tuberkulozi, a njihove dijagnostičke sposobnosti trebaju se usavršiti. Premda je kašnjenje liječnika uglavnom kraće nego u sličnim istraživanjima drugdje, vjerojatno može biti još kraće ako se na tuberkulozu ranije posumnja i provede odgovarajuća dijagnostika. Pri tome se naglasak mora staviti na liječnike primarne zdravstvene zaštite kao osnovu hrvatskoga zdravstvenog sustava. Međutim, u izobrazbu o tuberkulozi trebaju biti uključeni i ostali zdravstveni djelatnici jer svi imaju realnu mogućnost da dođu u kontakt s neotkrivenim tuberkuloznim bolesnikom. Orijentiranje na one za koje je najveća vjerojatnost da će sudjelovati u dijagnostici i liječenju tuberkuloze (liječnici opće/obiteljske medicine, pedijatri, pulmolozi, infektolozi, epidemiolozi) može biti prvi korak u izobrazbi, ali ne nužno i jedini, jer se time može dovesti do pogreške u ranoj identifikaciji onih bolesnika koji mogu tražiti pomoć bilo gdje unutar zdravstvenog sustava (150). S obzirom na to da je danas tuberkuloza uglavnom zanemarena u izobrazbi budućnosti hrvatskoga zdravstvenog sustava, studenata medicine, potrebno joj je posvetiti više pozornosti. Tijekom specijalizacije iz obiteljske medicine, koja je obvezna za većinu liječnika opće medicine, treba se obnoviti i osvježiti znanje i praksa vezana uz tuberkulozu. Budući da su nedavno izdane nove nacionalne smjernice za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze, liječnici s njima trebaju biti upoznati kao i s činjenicom da su dostupne u elektroničkom obliku te se lako mogu konzultirati u svako doba jer sve ordinacije primarne zdravstvene zaštite imaju pristup internetu.

Preduvjet za implementaciju svih navedenih aktivnosti u program borbe protiv tuberkuloze jest odgovarajuća financijska podrška. Premda je tuberkuloza među zaraznim bolestima u Hrvatskoj izdvojena i na način da ima poseban nacionalni program suzbijanja i sprječavanja, financiranje antituberkuloznih aktivnosti nema poseban izvor sredstava što predstavlja određenu poteškoću intenzivnijem zdravstvenom prosvjećivanju zajednice. Stoga takve kampanje, u recesijskim uvjetima kakvima smo svjedocima, mogu biti dio općih edukacijskih kampanja o očuvanju i unaprjeđenju vlastitog zdravlja. Stigma vezana uz tuberkulozu i nepovoljno socijalno okruženje oboljelih problemi su koji se također mogu smanjiti edukacijskim aktivnostima i trebaju biti njihov sastavni dio.

Zadaća općeg zdravstvenog prosvjećivanja, kao i održavanja svijesti o tuberkulozi, treba biti sastavni dio nacionalnog programa za borbu protiv tuberkuloze, podržana od države i provedena preko zavoda za javno zdravstvo, različitih stručnih društava (respiratornog, epidemiološkog, opće prakse/obiteljske medicine) te drugih nevladinih organizacija i udruga građana. Ove mjere trebaju biti sastavni dio borbe protiv tuberkuloze u zemljama srednje incidencije kao jedan od načina kojima se može pridonijeti eliminaciji te bolesti.

Ovo istraživanje je pokazalo da je pojavnost tuberkuloze u trećem tisućljeću kompleksnija nego ikad prije. Multidimenzionalnost tuberkuloze u današnje vrijeme upućuje na potrebu da se borba protiv tuberkuloze treba voditi na više razina. U vrijeme ograničenih resursa nema općenito prihvaćenog odgovora na dvojbu treba li se borba protiv tuberkuloze fokusirati izolirano na bolest i na tehnološki kompleksne i skupe intervencije ili je učinkovitije investirati u zdravstvene sustave i zdravlje populacije općenito. Aktivnosti protiv siromaštva i loših uvjeta života i rada nesumnjivo su korisne, ali nisu dovoljne. Borba protiv tuberkuloze trebala bi nužno sadržavati i aktivnosti protiv rizičnih životnih navika te prevenciju kroničnih, masovnih, nezaraznih bolesti. Nacionalni



program za borbu protiv tuberkuloze unutar svojih tradicionalnih uloga i odgovornosti nema inkorporirane takve akcije. Stoga borba protiv tuberkuloze treba biti praćena dodatnim sudjelovanjem struktura koje kroje zdravstvenu politiku kao i angažmanom čitave društvene zajednice. Držim da će borbi protiv tuberkuloze i njezinoj posljedičnoj eliminaciji pridonijeti kombinacija širokih javnozdravstvenih aktivnosti usmjerenih nezaraznim bolestima, intervencije izvan zdravstvenog sektora uz nastojanja da se sustav nadzora nad tuberkulozom stalno unaprjeđuje i uspješno funkcionira.

Intenzivnija zdravstvena prosvjećenost opće populacije, prevencija rizičnih životnih navika kao i kroničnih nezaraznih bolesti može utjecati na pojavnost tuberkuloze, a brza i odgovarajuća dijagnostika i liječenje kako tuberkuloze, tako i latentne tuberkulozne infekcije u rizičnim skupinama, smanjiti njihov značaj u suvremenoj epidemiologiji tuberkuloze jer je očito da je pred nama promijenjeno lice „stare dame“.

## **7. SAŽETAK**

Odrednice suvremene pojavnosti tuberkuloze je opsežno istraživanje provedeno na 1146 ispitanika u sedam hrvatskih županija koje je produbilo poznavanje suvremene epidemiološke pojavnosti tuberkuloze u okolnostima koje obilježavaju zemlju srednje incidencije.

Pokazalo se da je javnozdravstvena dimenzija tuberkuloze u Hrvatskoj kompleksnija od klasične dimenzije socijalne bolesti kakvom se dosada tuberkuloza obično prikazivala. Na nju značajno utječu, osim pokazatelja socioekonomskog stanja poput najnižeg stupnja obrazovanja (OR 3,4), srednje opremljenosti kućanstva (OR 4,2), loše opremljenosti kućanstva (OR 4,7) te nezaposlenosti (OR 2,7) i neki drugi čimbenici koji povećavaju rizik obolijevanja. To se prvenstveno odnosi na demografske osobitosti poput zemlje rođenja roditelja (OR 3,9), bihevioralne čimbenike kao što je poznati kontakt s tuberkulozom (OR 2,2) te sadašnje (OR 2,3) i bivše pušačke navike (OR 2,3) i te biološke osobitosti poput dijabetesa (OR 2,4), malignih bolesti (OR 5,8), normalne uhranjenosti (OR 2,9) i pothranjenosti (OR 13,6).

Medijani ukupnog kašnjenja u otkrivanju i početku liječenja tuberkuloze te kašnjenja bolesnika i kašnjenja liječnika iznosili su 68, 38 i 15 dana. Pokazalo se da pojedine skupine bolesnika značajno pridonose kašnjenju kao što su pušači (OR 2,1), osobe s najnižim stupnjem obrazovanja (OR 3,5), bolesnici koji kašlju (OR 2) kao i osobe čiji nemaran odnos prema zdravlju omogućuje napredovanje bolesti i dovodi do produžene zaraznosti. Uočeni su određeni nedostaci u informiranosti o tuberkulozi među općom populacijom, koji su najizraženiji među najmlađim ( $p=0,018$ ) i najmanje obrazovanim ispitanicima ( $p=0,002$ ) čime su se te dvije skupine izdvojile kao ciljne za edukacijske aktivnosti.

Čini se da liječnici posebno kasne s dijagnozom tuberkuloze u određenim skupinama bolesnika poput žena (OR 2,1), bolesnika s mikroskopski negativnim

razmazima (OR 2,4) te simptomima mimo uobičajenih (OR=2,5). Ovim istraživanjem uočili su se i određeni nedostaci u znanju liječnika o tuberkulozi.

Multidimenzionalnost tuberkuloze u današnje vrijeme upućuje na potrebu da se borba protiv tuberkuloze treba voditi na više razina. Borba protiv siromaštva i loših uvjeta života i rada nesumnjivo je korisna, ali nije dovoljna. Uz zdravstveno prosvjeđivanje opće populacije, prevencija rizičnih životnih navika kao i kroničnih nezaraznih bolesti, te brza i odgovarajuća dijagnostika i liječenje kako tuberkuloze, tako i latentne tuberkulozne infekcije u rizičnim skupinama, može smanjiti njihov značaj u suvremenoj epidemiologiji tuberkuloze.

## **8. SUMMARY**

## **Determinants of modern tuberculosis burden**

This research comprised 1146 examinees from seven Croatian counties. Except socioeconomic factors, some demographic factors such as parental country of birth (OR 3.9), behavioural factors (former and current smoking OR 2.3 and contact with tuberculosis patients OR 2.2) and biological factors (diabetes OR 2.4, malignant diseases OR 5.8 and malnutrition OR 13.6) were significant in development of pulmonary tuberculosis.

Medians of total, patients and health care delays in tuberculosis diagnosis and treatment were 68, 38 and 15 days. Poorly educated people (OR 3.5), smokers (OR 2.1), coughing (OR 2) and health seeking behaviour which may favour prolonged infectiousness contributed to patient delay. Many misconceptions about tuberculosis are present among general population, especially among the youngest ( $p=0.018$ ) and poorly educated ( $p=0.002$ ).

The findings suggested that some groups of patients experienced health system delay (females OR 2.1, patients with negative sputum smear OR 2.4 and those with uncommon symptoms OR 2.5). Some gaps in tuberculosis knowledge among physicians were identified.

In addition to health education of the general population, prevention of risk lifestyle and chronic non-communicable diseases, prompt and adequate diagnosis and treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection in high-risk groups may contribute to tuberculosis elimination in countries with intermediate burden.

## **9. LITERATURA**

1. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. U: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald. E, Hauser SL, Jameson JL, ur. Harrison's principles of internal medicine. 16. izdanje. New York: McGray-Hill; 2005, str. 953-65.
2. Lönnroth K, Castro KG, Chakaya JM, i sur. Tuberculosis control and elimination 2010—50: cure, care, and social development. *Lancet* 2010;375:1814-29.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.
4. World Health Organization, Stop TB Partnership. The Stop TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2006.
5. Murray M, Oxlade O, Lin HH. Modeling social, environmental and biological determinants of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15Suppl 2:64-70.
6. Stop TB Partnership, World Health Organization. An International Roadmap for Tuberculosis Research: Towards a World Free of Tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2011.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis 2010. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2011, str. 97, 195-7.
8. 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;2:523-8.
9. Gjenero-Margan I. Tuberkuloza-epidemiološka situacija. *Liječ Vjesn* 1996;118:301-3.
10. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske; 1998.
11. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: IUATLD; 1999.
12. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Ugovoreni sadržaji zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj u 2012. Dostupno na: [http://www.hzzo-net.hr/03\\_01\\_11.php](http://www.hzzo-net.hr/03_01_11.php). Pristup 28. veljače 2012.
13. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. Zagreb:



Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske i Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010.

14. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, i sur. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. *Eur Respir J* 2002;19:765-75.
15. Boccia D, Hargreaves J, De Stavola BL, i sur. The association between household socioeconomic position and prevalent tuberculosis in Zambia: a case-control study. *PLoS One* 2011;6(6):e20824. Dostupno na: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020824>. Pristup: 24. siječnja 2012.
16. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, i sur. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health* 2009;9:450. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/450>. Pristup 2. veljače 2012.
17. Coker R, McKee M, Atun R, i sur. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ* 2006;332:85-7.
18. Kolappan C, Gopi PG, Subramani R, Narayanan PR. Selected biological and behavioural risk factors associated with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:999-1003.
19. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. *Clin Infect Dis* 2010;50:1377-86.
20. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009;9:737-46.
21. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol* 2010;39:149-55.
22. Dobler CC, McDonald SP, Marks GB. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6(12):e29563. Dostupno na: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0029563>. Pristup 12. veljače 2012.
23. Jafri SM, Singal AG, Kaul D, Fontana RJ. Detection and management of latent tuberculosis in liver transplant patients. *Liver Transpl* 2011;17:306-14.

24. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, i sur. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
25. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet* 2012;379:2008-18.
26. Huang SF, Li CP, Feng JY, Chao Y, Su WJ. Increased risk of tuberculosis after gastrectomy and chemotherapy in gastric cancer: a 7-year cohort study. *Gastric Cancer* 2011;14:257-65.
27. Kim HR, Hwang SS, Ro YK, i sur. Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology* 2008;13:413-9.
28. Abubakar I, Lipman M, Anderson C, Davies P, Zumla A. Tuberculosis in the UK-time to regain control. *BMJ* 2011;343:d4281. Dostupno na: <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d4281>. Pristup 25. siječnja 2012.
29. de Vries G, van Hest NA, Baars HW, Sebek MM, Richardus JH. Factors associated with the high tuberculosis case rate in an urban area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:859-65.
30. Gilbert RL, Antoine D, French CE, Abubakar I, Watson JM, Jones JA. The impact of immigration on tuberculosis rates in the United Kingdom compared with other European countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:645-51.
31. Fenner L, Gagneux S, Helbling P, i sur. Mycobacterium tuberculosis transmission in a country with low tuberculosis incidence: role of immigration and HIV infection. *J Clin Microbiol* 2012;50:388-95.
32. Odone A, Riccò M, Morandi M, Borrini BM, Pasquarella C, Signorelli C. Epidemiology of tuberculosis in a low-incidence Italian region with high immigration rates: differences between not Italy-born and Italy-born TB cases. *BMC Public Health* 2011;11:376. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/376>. Pristup 5. svibnja 2012.
33. Carvalho AC, Migliori GB, Cirillo DM. Tuberculosis in Europe: a problem of drug resistance or much more? *Expert Rev Respir Med* 2010;4:189-200.
34. Crofts JP, Gelb D, Andrews N, Delpech V, Watson JM, Abubakar I. Investigating tuberculosis trends in England. *Public Health* 2008;122:1302-10.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis - United States, 2011. *Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:181-5.

36. Tekkel M, Rahu M, Loit HM, Baburin A. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Estonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:887-94.
37. Migliori GB, Centis R. Problems to control TB in eastern Europe and consequences in low incidence countries. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:285-90.
38. Lienhardt C, Fielding K, Sillah JS, i sur. Investigation of the risk factors for tuberculosis: a case-control study in three countries in West Africa. *Int J Epidemiol* 2005;34:914-23.
39. Shetty N, Shemko M, Vaz M, D'Souza G. An epidemiological evaluation of risk factors for tuberculosis in South India: a matched case control study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:80-6.
40. Golub JE, Bur S, Cronin WA, i sur. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:24-30.
41. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis* 2009;9:91. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/91>. Pristup 3. veljače 2012.
42. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health* 2008;8:15. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/15>. Pristup 3. veljače 2012.
43. Ward J, Siskind V, Konstantinos A. Patient and health care system delays in Queensland tuberculosis patients, 1985-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1021-7.
44. dos Santos MA, Albuquerque MF, Ximenes RA, i sur. Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil. *BMC Public Health* 2005;5:25. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/5/25>. Pristup 3. veljače 2012.
45. Migliori GB, Cirillo DM, Spanevello A, Codecasa LR, Stop TB Italia Group. Ripped from the headlines: how can we harness communications to control TB? *Eur Respir J* 2007;30:194-8.
46. ASCM Subgroup at Country Level, World Health Organisation, Stop TB Partnership. Advocacy, communication and social mobilization to fight TB: a 10-year framework for action. Geneva: World Health Organization; 2006.

47. Buregyeya E, Kulane A, Colebunders R, i sur. Tuberculosis knowledge, attitudes and health-seeking behaviour in rural Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:938-42.
48. Mushtaq MU, Shahid U, Abdullah HM, i sur. Urban-rural inequities in knowledge, attitudes and practices regarding tuberculosis in two districts of Pakistan's Punjab province. *Int J Equity Health* 2011;10:8. Dostupno na: <http://www.equityhealthj.com/content/10/1/8>. Pristup 4. veljače 2012.
49. Abebe G, Deribew A, Apers L, i sur. Knowledge, health seeking behavior and perceived stigma towards tuberculosis among tuberculosis suspects in a rural community in southwest Ethiopia. *PLoS One* 2010;5(10):e13339. Dostupno na: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0013339>. Pristup 4. veljače 2012.
50. Khandoker A, Khan MM, Krämer A, Mori M. Knowledge about tuberculosis transmission among ever-married women in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:379-84.
51. Lu SH, Tian BC, Kang XP, i sur. Public awareness of tuberculosis in China: a national survey of 69 253 subjects. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1493-9.
52. Ali SS, Rabbani F, Siddiqui UN, i sur. Tuberculosis: do we know enough? A study of patients and their families in an out-patient hospital setting in Karachi, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:1052-8.
53. Portero Navio JL, Rubio Yuste M, Pasicatan MA. Socio-economic determinants of knowledge and attitudes about tuberculosis among the general population of Metro Manila, Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:301-6.
54. Liam CK, Lim KH, Wong MM, Tang BG. Attitudes and knowledge of newly diagnosed tuberculosis patients regarding disease, and factors affecting treatment compliance. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:300-9.
55. Shimeles E, Aseffa A, Yamuah L, Tilahun H, Engers H. Knowledge and practice of private practitioners in TB control in Addis Abeba. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1172-7.
56. Singla N, Sharma PP, Singla R, Jain RC. Survey of knowledge, attitudes and practices for tuberculosis among general practitioners in Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:384-9.

57. Portero JL, Rubio M. Private practitioners and tuberculosis control in the Philippines: strangers when they meet? *TropMed Int Health* 2003;8:329-5.
58. Hong YP, Kwon DW, Kim SJ, Kim SJ, Chang SC, Kang M. Survey of knowledge, attitudes and practices for tuberculosis among general practitioners. *Tuber Lung Dis* 1995;76:431-5.
59. Uplekar M, Juvekar S, Morankar S, Rangan S, Nunn P. Tuberculosis patients and practitioners in private clinics in India. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:324-9.
60. Vandan N, Ali M, Prasad R, Kuroiwa C. Assessment of doctors' knowledge regarding tuberculosis management in Lucknow, India: a public-private sector comparison. *Public Health* 2009;123:484-9.
61. Woith WM, Volchenkov G, Larson JL. Russian health care workers' knowledge of tuberculosis and infection control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1489-92.
62. Bell CA, Duncan G, Saini B. Knowledge, attitudes and practices of private sector providers of tuberculosis care: a scoping review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15:1005-17.
63. Karakousis PC, Sifakis FG, de Oca RM, i sur. U.S. medical resident familiarity with national tuberculosis guidelines. *BMC Infect Dis* 2007;7:89. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/89>. Pristup 23. siječnja 2012.
64. Khan K, Campbell A, Wallington T, Gardam M. The impact of physician training and experience on the survival of patients with active tuberculosis. *CMAJ* 2006; 175:749-53.
65. Metcalf EP, Davies JC, Wood F, Butler CC. Unwrapping the diagnosis of tuberculosis in primary care: a qualitative study. *Br J Gen Pract* 2007;57:116-22.
66. Sumartojo EM, Geiter LJ, Miller B, Hale BE. Can physicians treat tuberculosis? Report on a national survey of physician practices. *Am J Public Health* 1997;87: 2008-11.
67. LoBue PA, Moser K, Catanzaro A. Management of tuberculosis in San Diego County: a survey of physicians' knowledge, attitudes and practices. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:933-8.
68. Stout JE, Ostbye T, Walter EB, Hamilton CD. Tuberculosis knowledge and attitudes among physicians who treat young children in North Carolina, USA. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:783-8.

69. Jackson M, Harrity S, Hoffman H, Catanzaro A. A survey of health professions students for knowledge, attitudes, and confidence about tuberculosis, 2005. *BMC Public Health* 2007;7:219. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/89>. Pristup: 24. siječnja 2012.
70. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2006. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2007, str. 209-210.
71. Državni zavod za statistiku. Statistički ljetopis Republike Hrvatske 2006. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2006, str. 143.
72. Državni zavod za statistiku. Statistički ljetopis Republike Hrvatske 2007. Zagreb: Državni zavod za statistiku; 2007, str. 150.
73. Dupont WD, Plummer WD. Power and sample size calculations: a review and computer program. *Control Clin Trials* 1990;11:116-28.
74. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2. izdanje. New York: Wiley; 2000.
75. Ríos M, Monleón-Getino T. A graphical study of tuberculosis incidence and trends in the WHO's European region (1980-2006). *Eur J Epidemiol* 2009;24:381-7.
76. Bulat-Kardum L, Etokebe GE, Knezevic J, i sur. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis. *Scand J Immunol* 2006;63:142-50.
77. McKeown T, Record RG, Turner RD. An interpretation of the decline of mortality in England and Wales during the twentieth century. *Popul Stud (Camb)* 1975;29:391-422.
78. Grundy E. Commentary: The McKeown debate: time for burial. *Int J Epidemiol* 2005;34:529-33.
79. Wilson LG. Commentary: Medicine, population, and tuberculosis. *Int J Epidemiol* 2005;34:521-4.
80. Davies RP, Tocque K, Bellis MA, Rimmington T, Davies PD. Historical declines in tuberculosis in England and Wales: improving social conditions or natural selection? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:1051-4.
81. Janssens JP, Rieder HL. An ecological analysis of incidence of tuberculosis and per capita gross domestic product. *Eur Respir J* 2008;32:1415-6.

82. Dye C, Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bull World Health Organ* 2009;87:683-91.
83. Winston CA, Navin TR, Becerra JE, i sur. Unexpected decline in tuberculosis cases coincident with economic recession - United States, 2009. *BMC Public Health* 2011;11:846. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/846>. Pristup 24. siječnja 2012.
84. Holland DP, Person AK, Stout JE. Did the 'Great Recession' produce a depression in tuberculosis incidence? *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:700-2.
85. Sia IG, Orillaza RB, St Sauver JL, i sur. Tuberculosis attributed to household contacts in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:122-5.
86. Poljičanin T, Džakula A, Musić Milanović S, Šekerija M, Ivanković D, Vuletić S. The Changing Pattern of Cardiovascular Risk Factors: the CroHort Study. *Coll Antropol*. 2012;36Suppl 1:9-13.
87. Leung CC, Lam TH, Ho KS, i sur. Passive smoking and tuberculosis. *Arch Intern Med* 2010;170:287-92.
88. Samardžić S, Vuletić G, Tadijan D. Five-year Cumulative Incidence of Smoking in Adult Croatian Population: the CroHort Study. *Coll Antropol* 2012;36Suppl 1:99-103.
89. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:289. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/289>. Pristup 24. siječnja 2012.
90. Jurcev Savicevic A, Katalinic-Jankovic V. Country presentation- Croatia. U: Ditiu L, ur. *Proceedings of the 4th WHO Balkan Meeting for TB Control*; 2005 Oct 2-4; Istanbul, Turkey. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2005, str. 8.
91. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008;5(7):e152. Dostupno na: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0050152>. Pristup 24. siječnja 2012.
92. Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, i sur. Diabetes is a risk factor for pulmonary tuberculosis: a case-control study from Mwanza, Tanzania. *PLoS One*

- 2011;6(8):e24215. Dostupno na:  
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0024215>.  
Pristup 24. siječnja 2012.
93. Başoğlu OK, Bacakoğlu F, Cok G, Sayiner A, Ateş M. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:307-10.
  94. Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues* 2006;17:50-5.
  95. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
  96. Harries AD, Lin Y, Satyanarayana S, i sur. The looming epidemic of diabetes-associated tuberculosis: learning lessons from HIV-associated tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1436-44.
  97. Young F, Wotton CJ, Critchley JA, Unwin NC, Goldacre MJ. Increased risk of tuberculosis disease in people with diabetes mellitus: record-linkage study in a UK population. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:519-23.
  98. Škerija M, Poljičanin T, Metelko Ž. Lifestyle Habits of People with Self-reported Diabetes: Changes During a Five-year Period. *Coll Antropol* 2012;36Suppl 1;171-76.
  99. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, i sur. Clinical characteristics and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* disease in adult patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis* 2011;11:324. Dostupno na:  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/324>. Pristup: 2. veljače 2012.
  100. Kim DK, Lee SW, Yoo CG, i sur. Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy. *Chest* 2005;128:2218-22.
  101. Wessels G, Hesseling PB, Gie RP, Nel E. The increased risk of developing tuberculosis in children with malignancy. *Ann Trop Paediatr* 1992;12:277-81.
  102. Stefan DC, Kruis AL, Schaaf HS, Wessels G. Tuberculosis in oncology patients. *Ann Trop Paediatr* 2008;28:111-6.
  103. Cha SI, Shin KM, Lee JW, i sur. The clinical course of respiratory tuberculosis in lung cancer patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1002-7.



104. Silva FA, Matos JO, de Q Mello FC, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignances. *Haematologica* 2005;90:1110-5.
105. Kim EY, Lim JE, Jung JY, i sur. Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. *BMC Infect Dis* 2009;9:207. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/207>. Pristup: 2. veljače 2012.
106. Wu CY, Hu HY, Pu CY, i sur. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 2011;117:618-24.
107. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, i sur. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol* 2011;6:32-7.
108. Registar za rak Hrvatske. Incidencija karcinoma u Hrvatskoj u 2009. godini. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2011.
109. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:286-98.
110. Gupta KB, Gupta R, Atreja A, Verma M, Vishvkarma S. Tuberculosis and nutrition. *Lung India* 2009;26:9-16.
111. Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:153-7.
112. Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 1986; 69:355-62.
113. Strachan DP, Powell KJ, Thaker A, Millard FJ, Maxwell JD. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians. *Thorax* 1995;50:175-80.
114. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Izvješće o financijskom poslovanju Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u razdoblju od I. do XII. 2007. godine. Zagreb: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; 2008, str. 3.
115. Díez M, Bleda MJ, Alcaide J, i sur. Determinants of patient delay among tuberculosis cases in Spain. *Eur J Public Health* 2004;14:151-5.

116. Paynter S, Hayward A, Wilkinson P, Lozewicz S, Coker R. Patient and health service delays in initiating treatment for patients with pulmonary tuberculosis: retrospective cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:180-5.
117. Gagliotti C, Resi D, Moro ML. Delay in the treatment of pulmonary TB in a changing demographic scenario. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:305-9.
118. Golub JE, Bur S, Cronin WA, i sur. Patient and health care system delays in pulmonary tuberculosis diagnosis in a low-incidence state. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:992-8.
119. Farah MG, Rygh JH, Steen TW, Selmer R, Heldal E, Bjune G. Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway. *BMC Infect Dis* 2006;6:33. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/33>. Pristup: 2. veljače 2012.
120. Chiang CY, Chang CT, Chang RE, Li CT, Huang RM. Patient and health system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis in Southern Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1006-12.
121. Leung EC, Leung CC, Tam CM. Delayed presentation and treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2007;13:221-7.
122. Sherman LF, Fujiwara PI, Cook SV, Bazerman LB, Frieden TR. Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:1088-95.
123. Lawn SD, Afful B, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis: diagnostic delay in Ghanaian adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:635-40.
124. Liam CK, Tang BG. Delay in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in patients attending a university teaching hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:326-32.
125. Okur E, Yilmaz A, Saygi A, i sur. Patterns of delays in diagnosis amongst patients with smear-positive pulmonary tuberculosis at a teaching hospital in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:90-2.
126. Wandwalo ER, Mørkve O. Delay in tuberculosis case-finding and treatment in Mwanza, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:133-8.

127. van der Werf MJ, Chechulin Y, Yegorova OB, i sur. Health care seeking behaviour for tuberculosis symptoms in Kiev City, Ukraine. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:390-5.
128. Zerbini E, Chirico MC, Salvadores B, Amigot B, Estrada S, Algorry G. Delay in tuberculosis diagnosis and treatment in four provinces of Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:63-8.
129. Lock WA, Ahmad RA, Ruitter RA, i sur. Patient delay determinants for patients with suspected tuberculosis in Yogyakarta province, Indonesia. *Trop Med Int Health* 2011;16:1501–10.
130. Lorent N, Mugwaneza P, Mugabekazi J, i sur. Risk factors for delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis at a referral hospital in Rwanda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:392-6.
131. Malbasa M, Pesut D. Is there delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in an intermediate-to-low TB incidence setting. *Pneumologia* 2011;60:138-42.
132. Tattevin P, Che D, Fraisse P, i sur. Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:510-5.
133. Li X, Jiang S, Li X, i sur. Predictors on Delay of Initial Health-Seeking in New Pulmonary Tuberculosis Cases among Migrants Population in East China. *PLoS One* 2012;7(2):e31995. Dostupno na: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0031995>. Pristup: 2. siječnja 2012.
134. Sabawoon W, Sato H, Kobayashi Y. Delay in the treatment of pulmonary tuberculosis: a report from Afghanistan. *Environ Health Prev Med* 2012;17:53-61.
135. Rojpibulstit M, Kanjanakiritamrong J, Chongsuvivatwong V. Patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in Southern Thailand after health care reform. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:422-8.
136. Machado AC, Steffen RE, Oxlade O, Menzies D, Kritski A, Trajman A. Factors associated with delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol* 2011;37:512-20.
137. Rajeswari R, Chandrasekaran V, Suhadev M, Sivasubramaniam S, Sudha G, Renu G. Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:789-95.

138. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva 2001. Dostupno na: <http://www.dzs.hr/>. Pristup: 15 veljače 2012.
139. Demissie M, Lindtjorn B, Berhane Y. Patient and health service delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Ethiopia. *BMC Public Health* 2002;2:23. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/2/23>. Pristup: 4. veljače 2012.
140. Wang W, Jiang Q, Abdullah AS, Xu B. Barriers in accessing to tuberculosis care among non-residents in Shanghai: a descriptive study of delays in diagnosis. *Eur J Public Health* 2007;17:419-23.
141. Schneider D, McNabb SJ, Safaryan M, Davidyants V, Niazyan L, Orbelyan S. Reasons for delay in seeking care for tuberculosis, republic of Armenia, 2006-2007. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2010;2010:412624. Dostupno na: <http://www.hindawi.com/journals/ipid/2010/412624>. Pristup: 5. veljače 2012.
142. Allebeck P. Delay in tuberculosis care: one link in a long chain of social inequities. *Eur J Public Health* 2007;17:409.
143. Basnet R, Hinderaker SG, Enarson D, Malla P, Mørkve O. Delay in the diagnosis of tuberculosis in Nepal. *BMC Public Health* 2009;9:236. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/236>. Pristup: 24. ožujka 2012.
144. Yimer S, Bjune G, Alene G. Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2005;5:112. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/5/112>. Pristup: 15. siječnja 2012.
145. Sendagire I, Schim Van der Loeff M, Mubiru M, Konde-Lule J, Cobelens F. Long delays and missed opportunities in diagnosing smear-positive pulmonary tuberculosis in Kampala, Uganda: a cross-sectional study. *PLoS One* 2010;5(12):e14459. Dostupno na: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0014459>. Pristup: 14. siječnja 2012.
146. Díez M, Bleda MJ, Alcaide J, i sur. Determinants of health system delay among confirmed tuberculosis cases in Spain. *Eur J Public Health* 2005;15:343-9.
147. Huong NT, Vree M, Duong BD, i sur. Delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis patients in Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Public Health*

- 2007;7:110. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/110>.  
Pristup: 14. siječnja 2012.
148. Odusanya OO, Babafemi JO. Patterns of delays amongst pulmonary tuberculosis patients in Lagos, Nigeria. *BMC Public Health* 2004;4:18. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/4/18>. Pristup: 14. veljače 2012.
  149. Rodger A, Jaffar S, Paynter S, Hayward A, Carless J, Maguire H. Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, London, 1998-2000: analysis of surveillance data. *BMJ* 2003;326:909-10.
  150. World Health Organization. Early detection of tuberculosis. An overview of approaches, guidelines and tools. Geneva: World Health Organization; 2011.
  151. Chen TC, Lu PL, Lin WR, i sur. Diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in hospitalized patients are affected by physician specialty and experience. *Am J Med Sci* 2010;340:367-72.
  152. Whitehorn J, Ayles H, Godfrey-Faussett P. Extra-pulmonary and smear-negative forms of tuberculosis are associated with treatment delay and hospitalisation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:741-4.
  153. Lin HP, Deng CY, Chou P. Diagnosis and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients identified using the Taiwan reporting enquiry system, 2002-2006. *BMC Public Health* 2009;9:55. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/55>. Pristup: 25. veljače 2012.
  154. Ailinger RL, Lasus H, Dear M. Americans' knowledge and perceived risk of tuberculosis. *Public Health Nurs* 2003;20:211-5.
  155. Marks SM, Deluca N, Walton W. Knowledge, attitudes and risk perceptions about tuberculosis: US National Health Interview Survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:1261-7.
  156. Liefoghe R, Baliddawa JB, Kipruto EM, Vermeire C, De Munynck AO. From their own perspective. A Kenyan community's perception of tuberculosis. *Trop Med Int Health* 1997;8:809-21.
  157. Khan A, Walley J, Newell J, Imdad N. Tuberculosis in Pakistan: socio-cultural constraints and opportunities in treatment. *Soc Sci Med* 2000;50:247-54.
  158. Caprara A. Cultural interpretation of contagion. *Trop Med Int Health* 1998;3:996-1001.

159. Sommerfeld J. Medical anthropology and infectious disease control. *Trop Med Int Health* 1998;3:993-5.
160. Gibson N, Cave A, Doering D, Ortiz L, Harms P. Socio-cultural factors influencing prevention and treatment of tuberculosis in immigrant and Aboriginal communities in Canada. *Soc Sci Med* 2005;61:931-42.
161. Jackson AD, McMenemy J, Brewster N, Ahmed S, Reid ME. Knowledge of tuberculosis transmission among recently infected patients in Glasgow. *Public Health* 2008;122:1004-12.
162. West EL, Gadkowski LB, Ostbye T, Piedrahita C, Stout JE. Tuberculosis knowledge, attitudes, and beliefs among North Carolinians at increased risk of infection. *N C Med J* 2008;69:14-20.
163. Jurčev Savičević A. Attitudes towards tuberculosis and sources of tuberculosis information: study of patients in out-patient settings in Split, Croatia. *Acta Clin Croat* 2011;50:37-43.
164. Ayisi JG, van't Hoog AH, Agaya JA, i sur. Care seeking and attitudes towards treatment compliance by newly enrolled tuberculosis patients in the district treatment programme in rural western Kenya: a qualitative study. *BMC Public Health* 2011;11:515. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/515>. Pristup: 3. ožujka 2012.
165. Rundi C. Understanding tuberculosis: perspectives and experiences of the people of Sabah, East Malaysia. *J Health Popul Nutr* 2010;28:114-23.
166. Vukovic D, Nagorni-Obradovic L, Bjegovic V. Knowledge and misconceptions of tuberculosis in the general population in Serbia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:761-7.
167. Luis SF, Kamp N, Mitchell EM, Henriksen K, van Leth F. Health-seeking norms for tuberculosis symptoms in southern Angola: implications for behaviour change communications. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:943-8.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Anamarija Jurčev Savičević rođena je 28. veljače 1968. godine, udana je i majka dvoje djece.

Osnovno i srednjoškolsko obrazovanje stekla je u Splitu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu s prosječkom ocjena 4,5.

Radila je u više ordinacija opće prakse u Domu zdravlja Split te u Hrvatskoj bolnici "Dr fra Mato Nikolić" u Novoj Bili.

Specijalizirala je epidemiologiju za potrebe Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije u Splitu u kojem radi kao voditeljica Odjela za nadzor nad tuberkulozom i drugim respiratornim infekcijama Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti.

Nakon završene specijalizacije dobivenim stipendijama školovala se u nekoliko inozemnih ustanova iz područja epidemiologije i javnog zdravstva u Varšavi, Roterdamu, Salzburgu, Amsterdamu, Londonu i Hagu. Više puta je bila nacionalni predstavnik na konferencijama Svjetske zdravstvene organizacije. Kao član Povjerenstva dala je doprinos izradi revidiranog Nacionalnog programa za borbu protiv tuberkuloze.

Sudjelovala je u dvama stručnim i dvama znanstvenim projektima. Do sada je objavila više od 20 radova u indeksiranim časopisima, više od 40 kongresnih i ostalih priopćenja te organizirala sedam znanstvenih i stručnih skupova. Recenzent je više indeksiranih inozemnih i domaćih časopisa te član uredništva časopisa Javno zdravstvo. Izdala je nekoliko publikacija namijenjenih izobrazbi i zdravstvenom prosvjećivanju.

Kao asistent na Katedri za javno zdravstvo sudjeluje u nastavi studija Medicina i Dentalna medicina na Medicinskom fakultetu i Odjelu zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu.