

UTICAJ RIZIKO FAKTORA NA OBOLJEVANJE I KLINIČKI TOK TUBERKULOZE PLUĆA

AUTORI

Dorđević-Nedeljković B., Nikolić G., Krdžić B., Mihailović B.
Interna klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

KORISPONDENT

BISERKA ĐORĐEVIĆ-NEDELJKOVIĆ
Medicinski fakultet, Univerzitet u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija
✉ milebisaned@gmail.com

SAŽETAK

Sušтина превенције туберкулозе је постојанје основног знанја популације о ризико факторима који доприносе појави туберкулозе и како они могу утицати на оболјевање и ток лећења. У истраживању које је пратило повезаност штетних навика са повећаним ризиком за оболјевање и тежином плућне туберкулозе, (Материјал и метод) у три времска периода, (2002-2004 : 2007-2009 ; 2012-2014), обрађени су анамнестички и клинички подаци код 230 оболећих. Резултати : Доминирали су припадници мушког пола (61,7-73,2%) код којих су учесталији кавитарни облици (69,2-84,6%) посебно билатерални (86,1-100%), у односу на жене. Просечна животна доб износила је 45,81±16,98 година (интервал од 18-83). Дошло је до значајног пораста учесталости конзумације алкохола код оболећих ($\chi^2=5,48$; $p=0,02$), као и иницијалне бациларности сputума (45,6-76,7% $p=0,0002$). Међу оболећим константно расте и број пушача (44,1-47,1%) са просечним стажом од 15,59±17,59 година и бројем попушених цигарета, 13,24±15,12. на дан. Код оболећих од тежких, кавитарних облика плућне туберкулозе долази до пораста учесталости навике пушења цигарета (46,6-60,0%) као и конзумације алкохола (19,4-50,0%; $\chi^2=7,15$; $p=0,007$). Униваријантном линеарном регресијом као фактори ризика за оболјевање од кавитарних облика плућне туберкулозе издвојили су се тежак физички рад ($p<0,0001$), пушење ($p=0,007$) и број попушених цигарета >20 ($p=0,010$) током 2002-2004 ; пушење ($p=0,002$) и број попушених цигарета, $p=0,04$ (2007-2009) а уз пушење ($p=0,001$) се током 2012-2014. издваја и алкохолизам ($p=0,004$) као значајан фактор ризика. Мере за контролу пушења као и активно тражење туберкулозе међу алкохоличарима, представљају истовремено и мере превенције туберкулозе.

Кључне речи: туберкулоза, ризикофактори

UVOD

Sušтина превенције туберкулозе је постојанје основног знанја популације о ризико факторима који доприносе појави туберкулозе и како они могу утицати на оболјевање и ток лећења.

Алкохолизам је познати ризикофактор за оболјевање од туберкулозе. Алкохол изазива супресију имуног система од којих би један од механизма могао бити кроз инхибицију фактора некрозе тумора (TNF) и на тај начин повећава склоност различитим инфекцијима, посебно пнеумонијима а што је и доказано експериментом на мишевима, наиме алкохол супримира формирање гранулома, продукцију интерлеукина 2 и гама интерферона као и CD4+ пролиферацију. Међутим, тешко је са сигурношћу рећи да ли је та повезаност ефекат алкохола самог или других честих пратилаца алкохолизма као што су nutritivni deficit, оболјења јетре, лоши хигијенски услови и начин живота [1].

Пушење цигарета је један од спољашњих агенаса за који се претпоставља да је индиректно узрочно повезан као предиспонирајући фактор развоја плућне туберкулозе а путем инхибиције ензима антипротеазе и акумулацијом неутрофила из којих ослобођени протеолитички ензими врше деstrukцију плућног tkiva уз могућност повећања отпора у дисајним putevima, посредованог vagusom. Najnovije studije ukazuju da oksidativni stres izazvan pušenjem su-

primira lučenje citokina, odnosno suprimira antigen prezentirajuću funkciju dendritičnih ćelija [2] što može dovesti do razvoja hroničnih plućnih bolesti poput hronične opstruktivne, karcinoma, туберкулозе и других.

Sve važniji faktori rizika, posebno u razvijenim zemljama postaju i neki lekovi, kao što su kortikosteroidi i infliximab (monoklonsko antitelo protiv α TNF-a).

Postoji i genska sklonost podložnosti prema туберкулози, наслеђивањем одређених HLA haplotipova,, Humanog glavnog kompleksa tkivne kompatibilnosti ,, на коју су породичним studijama на великом броју испитаника, 2001 године у Америци, указали Tossi i Elner али научници засад нису utvrdili kolika је njena važnost [3].

CILJ RADA

Cilj rada je da analizira učestalost riziko faktora među obolelimа od туберкулозе током последњих дванаест година и испита узajamnu korelaciju kliničkih i demografskih parametara.

MATERIJAL I METODE

Studija je bazirana на analizi podataka kod 230 obolelih od туберкулозе са Kosova i Metohije, лећених на грудном оdeljenju Kosovsko Mitrovačke болнице,

Institutu za plućne bolesti KC Srbije, klinici za plućne bolesti Knez Selo KC Niš, Institutu za plućne bolesti KC Vojvodine, Sremska Kamenica od januara 2002. godine do januara 2014 godine. Analizirana su tri vremenska perioda u proteklih dvanaest godina : januar 2002 - januar 2004. , januar 2007 - januar 2009. i januar 2012 - januar 2014 godine. Bolesnici iz prva dva perioda su izabrani metodom slučajnog izbora, a poslednji posmatrani period je prospektivna studija.

Dijagnoza tuberkuloze je bila postavljena bakteriološkim pregledom sputuma ili patohistološkim pregledom biopličkog materijala uzetog tokom bronhološkog ispitivanja. U ispitivanoj grupi obolelih od tuberkuloze analizirani su sledeći epidemiološki i klinički parametri: pol, životna dob, zanimanje, kliničko-radiološka proširenost bolesti, bakteriološki nalaz sputuma, prisustvo štetnih navika (prekomerna konzumacija alkohola, pušenje cigareta) i pridružene bolesti.

Radiološke promene su klasifikovane kao minimalne (zahvatanje segmenta bez kaverne), umereno proširene (zahvatanje lobusa bez kaverne), veoma proširene (pojedinačne, kavernozone promene jednostrano u okviru jednog ili dva lobusa ili obostrano u plućima) i ekstenzivne (multikavernozone, jednostrane ili obostrane promene u plućima koje se karakterišu kao sistem šupljina).

Kriterijum za isključivanje pacijenata iz ovog istraživanja je bilo dijagnostifikovanje neke druge plućne bolesti netuberkulozne etiologije u sva tri perioda.

Navedeni kliničko-epidemiološki parametri upoređivani su međusobno. U statističkoj obradi podataka poređenje srednjih vrednosti normalno raspoređenih varijabli je vršeno studentovim t-testom, a učestalosti Hi-kvadrat testom, kao i Fišerovim testom egzaktne verovatnoće nulte hipoteze (ukoliko je neka od frekvencija bila manja od 5 jedinica). Za definisanje prediktivnih vrednosti korišćena je univarijantna logistička regresija koja je predstavljena unakrsnim odnosom (OR), 95% intervalom poverenja i p vrednošću. Statistička analiza je rađena softverskim paketom SPSS (verzija 18) na nivou značajnosti $p < 0.05$.

REZULTATI

Analizirano je ukupno 230 bolesnika kod kojih je postavljena dijagnoza tuberkuloze pluća u tri vremenska perioda: januar 2002-januar 2004., januar 2007-januar 2009. i januar 2012-januar 2014 godine. Tuberkuloza je znatno češće bila zastupljena među muškim polom (73,2% u prvom, 71,6% u drugom i 61,7% u trećem analiziranom periodu) Prosečna starosna dob je iznosila $45,81 \pm 16,98$ godina (interval od 18-83). Analiza prema dobnim grupama pokazuje da je najveći broj obolelih, oba pola pripada starosnoj grupi od 25-44 u prvom i drugom periodu sa lakim pomeranjem ka starijima u trećem periodu (50,0% obolelih bio je u starosnoj grupi od 45 do 64 godina).

U socijalnoj strukturi ispitanika dominirali su fizički radnici 42 (30,9%) i penzioneri 27 (19,9%), u periodu 2002-2004. U drugom i trećem analiziranom periodu uočava se homogeniji raspored ispitanika po zanimanju te je najveći broj bio među nezaposlenima 12 (20%) u drugom i 8 (23,5%) u trećem ispitivanom periodu. Najmanji procenat je učenika i studenata (5,9%) kao i zdravstvenih radnika (4,4-6,7%).

Pri prijemu direktnom baciloskopijom sputuma bacili su nađeni kod 62 (45,6%) od 133 uzetih bolesničkih uzoraka u prvom, 46 (76,7%) od 60 u drugom a u trećem ispitivanom periodu, broj direktno mikroskopijom pozitivnih bio je 21 (61,8%) od 34 ispitanika. Lowenstein kultura je bila pozitivna u 76,7% tokom 2002-2004 a tokom 2007-2009 i 2012-2014 u 61,8% i 58,8% bolesnika. Patohistološkim pregledom bolesničkih materijala, do dijagnoze je došlo 4 (2,9%) u prvom, 5 (8,3%) u drugom i 3 (8,8%) obolelih u trećem ispitivanom periodu.

Analiza radioloških stadijuma tuberkuloze pokazala je da je u periodu 2002.-2004. kaverne imalo 87 obolelih t.j. 64,0%, u periodu 2007-2009. 26 (43,3%) dok su kavitacije nađene kod 13 (38,2%) u periodu 2012-2014. godine. U prvom i drugom analiziranom periodu bila je skoro podjednaka zastupljenost i jednostranih i obostranih kavitarnih promena sa blagom prednosti u korist jednostranih (prvi 58,6%, drugi 57,0% dok je u trećem periodu znatno veći procenat bolesnika imao jednostrane kavitacije (84,6%) a u sva tri analizirana perioda dominiraju muškarci, 70% u prvom 84,6% u drugom i 69,2% u trećem periodu.

Obostrane kavitacije imalo je u prvom periodu 86,1%, muškaraca i 13,9% žena, u drugom i trećem analiziranom periodu nije bilo obostranih kavitacija među ženama.

Analiza sklonosti obolelih od plućne tuberkuloze štetnim navikama (preterana konzumacija alkohola, pušenje cigareta), (Tabela 1.) pokazuje sledeće:

- najmanje onih koji su konzumirali alkohol je bilo u periodu 2002.-2004. (16 ispitanika tj. 11,8%) što je značajno manje od onih iz perioda 2007-2009. (15 ispitanika tj. 25%; $\chi^2=5,48$; $p=0,02$), kao i iz perioda 2012-2014 (10 ispitanika tj. 29,4%; $\chi^2=6,54$; $p=0,01$).

- navika pušenja cigareta bila se zastupljena kod 60 (44,1%) u prvom, 28 (46,7%) u drugom i 16 (47,1%) obolelih od tuberkuloze, u trećem ispitivanom periodu su pušači te nije nađena statistički signifikantna razlika po učestalosti pušenja po ispitivanim periodima. Broj popušanih cigareta na dan, iznosio je u proseku $13,24 \pm 15,12$ a dužina pušačkog staža $15,59 \pm 17,59$.

Poređenjem sklonosti štetnim navikama i radiološke proširenosti plućne tuberkuloze (Tabela 2.) utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike kod obolelih sa umereno proširenim oblicima plućne tuberkuloze (zahvatanje lobusa bez kaverne) u odnosu na prekomernu konzumaciju alkohola ($\chi^2=6,821$; $p=0,033$). Razlika je statistički značajna između perioda 2002-2004. tokom kojeg samo 8,3% obolelih preterano konzumira alkohol i 2012-2014. gde je konzumacija alkohola karakteristika 44,4% ovih bolesnika ($\chi^2=7,15$; $p=0,007$). Učestalost navike pušenja cigareta kod obolelih sa većim lobarnim infiltratima, kretala se od 27,8-55,6% bez statistički značajne razlike po ispitivanim periodima.

Statistički značajna razlika kod obolelih od veoma raširenih, kavitarnih oblika plućne tuberkuloze je utvrđena u odnosu na prisustvo alkoholizma ($\chi^2=8,441$; $p=0,015$). Daljom analizom razlika je statistički značajna između prvog (11,6%) i drugog (40,0%) analiziranog perioda ($\chi^2=7,16$; $p=0,007$) i prvog i trećeg perioda ($\chi^2=3,83$; $p=0,05$). Među obolelima od teških, kavitarnih oblika plućne tuberkuloze bilo je od 46,6-60,0%, pušača bez statističke značajnosti razlike po ispitivanim periodima.

U prvom ispitivanom periodu analiza prediktora oboljevanja od težih, kavitarnih oblika plućne

Tabela 1. Sklonost štetnim navikama obolelih od tuberkuloze pluća

Navike	2002.-2004.		2007.-2009.		2012.-2014.		Ukupno		Stat.		
	n	%	n	%	n	%	n	%	p	sig	
Alkoholizam	ne	120	88,2	45	75,0	24	70,6	189	82,2	0,013	A,B
	da	16	11,8	15	25,0	10	29,4	41	17,8		
Pušenje	ne	76	55,9	32	53,3	18	52,9	126	54,8	0,921	
	da	60	44,1	28	46,7	16	47,1	104	45,2		
Broj popušanih cigareta	12,61±15,05		13,33±15,25		13,24±15,12				0,944		
Dužina pušačkog staža	9,99±12,85		11,87±14,36		15,59±17,59				0,249		

A (2002.-2004. vs 2007.-2009.), B (2002.-2004. vs 2012.-2014.), C (2007.-2009. vs 2012.-2014)

Tabela 2. Distribucija radioloških promena u odnosu na preteranu konzumaciju alkohola i naviku pušenja cigareta

RTG promene	2002.-2004.		2007.-2009.		2012.-2014.		Stat.			
	n	%	n	%	n	%	p	sig		
Umereno proširene	Alkoholizam	ne	33	91,7	22	78,6	5	55,6	0,033	B
		da	3	8,3	6	21,4	4	44,4		
	Pušenje	ne	26	72,2	18	64,3	4	44,4	0,285	
		da	10	27,8	10	35,7	5	55,6		
Veoma proširene	Alkoholizam	ne	61	88,4	9	60,0	8	66,7	0,015	A,B
		da	8	11,6	6	40,0	4	33,3		
	Pušenje	ne	37	53,8	6	40,0	5	41,7	0,523	
		da	32	46,6	9	60,0	7	58,3		

A (2002.-2004. vs 2007.-2009.), B (2002.-2004. vs 2012.-2014.), C (2007.-2009. vs 2012.-2014)

Tabela 3. Prediktori oboljevanja od težih, kavitaranih oblika plućne tuberkuloze (Univarijantni logistički model) u prvom ispitivanom periodu (2002-2004.)

		OR	95% CI	p
Pol	[m]			
	ž	0,320	0,149-0,688	0,004
Pušenje	[ne]			
	da	2,805	1,326-5,933	0,007
Broj cigareta	<19			
	20+	2,706	1,265-5,792	0,010
Alkohol	[ne]			
	da	2,694	0,728-9,965	0,138
HOBP	[ne]			
	da	5,538	0,680-45,094	0,120
Dijabet	[ne]			
	da	0,244	0,101-0,591	0,002
KVB	[ne]			
	da	0,280	0,107-0,736	0,010
Zanimanje	Ostalo			
	radnik	8,274	2,884-26,391	<0,0001

[] - referentna kategorija; HOBP (Hronična opstruktivna bolest pluća); KVB (Kardiovaskularne bolesti)

tuberkuloze (Tabela 3.) ukazala je da je pušenje jedan od faktora rizika za pojavu kaverni (OR=2,805; 95% CI=1,326-5,933; p=0,007).

Analizirajući i broj popušanih cigareta uočavamo da ispitanici koji spadaju u grupu teških pušača, (preko 20 cigareta na dan) imaju povećan rizik za oboljevanje od kavitaranih oblika plućne tuberkuloze (OR=2,706; 95% CI=1,265-5,792; p=0,010).

Uočavamo da je i zanimanje radnik još jedan faktor rizika za nastanak kaverni, povećavajući verovatnoću više od 8 puta (OR=8,274; 95% CI=2,884-26,391; p<0,0001).

Kao statistički signifikantni protektivni faktori za nastanak kaverni izdvojili su se ženski pol (OR=0,320; 95% CI=0,149-0,688; p=0,004), dijabet (OR=0,244; 95% CI=0,101-0,591; p=0,002), i prisustvo kardio vaskularnih bolesti (OR=0,280; 95% CI=0,107-0,736; p=0,010).

Posmatrajući prediktore pojave kaverni u drugom ispitivanom periodu (Tabela 4.), kao faktori rizika se

izdvajaju pušenje (OR=2,203; 95% CI=1,778-6,239; p=0,002) i broj popušanih cigareta (OR=2,476; 95% CI=1,600-9,300; p=0,04).

U trećem ispitivanom periodu (Tabela 5.), kao statistički signifikantni faktori rizika se izdvajaju pušenje (OR=2,600; 95% CI=1,788-10,786; p=0,001) i alkoholizam (OR=1,659; 95% CI=1,245-5,035; p=0,004).

DISKUSIJA

Mnogobrojne studije evaluiraju uticaj rizikofaktora na oboljevanje i klinički tok tuberkuloze pluća, a dobijeni rezultati ukazuju na to da se alkoholizam i pušenje mogu smatrati važnim faktorom rizika. U istraživanju koje je pratilo povezanost rizikofaktora sa povećanim rizikom za oboljevanje i težinom plućne tuberkuloze, u tri vremenska perioda, obrađeni su anamnestički i klinički podaci kod 230 obolelih.

Tabela 4. Prediktori oboljevanja od kavitarnih oblika plućne tuberkuloze (Univarijantni logistički model) u drugom ispitivanom periodu (2007-2009.)

		OR	95%CI	p
Pol	[m]			
	ž	0,294	0,082-1,046	0,059
Pušenje	[ne]			
	da	2,203	1,778-6,239	0,002
Broj cigareta	<19			
	20+	2,476	1,600-9,300	0,04
Alkohol	[ne]			
	da	1,714	0,528-5,561	0,369
HOBP	[ne]			
	da	7,857	0,857-72,029	0,068
Dijabet	[ne]			
	da	0,701	0,182-2,709	0,607
KVB	[ne]			
	da	2,031	0,663-6,219	0,215
Zanimanje	Ostalo			
	radnik	1,055	0,253-4,393	0,942

[] - referentna kategorija; HOBP (Hronična opstruktivna bolest pluća); KVB (Kardiovaskularne bolesti)

Tabela 5. Prediktori oboljevanja od kavitarnih oblika plućne tuberkuloze (Univarijantni logistički model) u trećem ispitivanom periodu (2012.-2014.)

		OR	95%CI	p
Pol	[m]			
	ž	0,593	0,138-2,554	0,483
Pušenje	[ne]			
	da	2,600	1,788-10,786	0,001
Broj cigareta	<19			
	20+	2,111	0,342-3,762	0,257
Alkohol	[ne]			
	da	1,659	1,245-5,035	0,004
HOBP	[ne]			
	da	1,275	0,236-6,899	0,778
Dijabet	[ne]			
	da	0,437	0,150-3,190	0,405
KVB	[ne]			
	da	0,135	0,0015-1,249	0,078
Zanimanje	Ostalo			
	radnik	1,800	0,304-10,664	0,517

[] - referentna kategorija; HOBP (Hronična opstruktivna bolest pluća); KVB (Kardiovaskularne bolesti)

Struktura ispitanika u odnosu na pol se nije signifikantno razlikovala između posmatranih grupa, a dominirali su pripadnici muškog pola u odnosu na žene, posebno u starosnoj grupi od 45 do 64 godine starosti u sva tri analizirana perioda gde je odnos među polovima 4:1. Svi kavitarni oblici tuberkuloze pluća se registruju prvenstveno kod ispitanika muškog pola u sva tri analizirana perioda. Obostrane kavitacije ima u prvom periodu 86,1 % muškaraca dok obostranih kavitacija, u drugom i trećem periodu nema među ženama. Ovakav odnos oboljevanja među polovima kao i težina plućnog oboljenja u momentu otkrivanja kod naših ispitanika mogu se tumačiti češćom izloženosti muškaraca situacijama koje smanjuju ukupnu otpornost organizma. To se odnosi na težak fizički rad, kao i na češću preteranu konzumaciju alkohola i pušenje cigareta [4].

Prosečna starosna dob naših ispitanika je iznosila 45,81±16,98 godina (interval od 18-83). Analiza prema dobnim grupama pokazuje da najveći broj oboljelih oba pola, pripada starosnoj grupi od 25-44 godine u prvom i drugom periodu sa lakim pomeranjem ka starijima u trećem periodu (50,0 % oboljelih bio je u starosnoj grupi od 45 do 64 godina) što je u skladu sa podacima SZO iz 2011 godine da, zemlje u razvoju, sa srednjom i/ili visokom

stopom incidence tuberkuloze imaju u proseku, od ukupnog broja oboljelih, 75% njih u ekonomski najproduktivnijem životnom dobu (između 15 i 50 godine života), najčešće poreklom iz nižih socijalnih kategorija stanovništva [5].

Naše istraživanje je u prvom ispitivanom periodu (2002 do 2004) registrovalo najviše radnika, nižeg i srednjeg obrazovnog profila i penzionera a najmanje oboljelih učenika i studenata kao i zdravstvenih radnika. U drugom i trećem analiziranom periodu uočava se homogeniji raspored ispitanika po zanimanju te je najveći broj bio među nezaposlenima. Ovakvi podaci idu u prilog izrazito destabilizacijskom periodu na području Kosova i Metohije kada izbeglištvo, neizvesnost, nesigurnost, uz rastuće siromaštvo i kontinuirani stres kao i otežano funkcionisanje zdravstvene službe, odlaže lečenje mnogih zaraznih bolesnika i dovodi do širenja tuberkuloze kod radnika izloženih fizičkom naporu i vulnerabilnoj grupi osiromašenih penzionera dok je u narednim periodima tuberkuloza bolest socijalno ugroženih među kojima je i zastupljenost štetnih navika najizraženija.

Visok procenat inicijalno bacilarnih na prijemu tokom 2007-2009 godine (46 od 60 tj. 76,7%) kao i 2012-2014. (21 od 34 tj. 61,8%) u odnosu na period 2002-2004

(62 od 133 tj. 45,6%) potvrđuje mišljenje da je implantacija DOTS sporazuma od 2004 godine, kroz neposrednu kontrolu i obuku radnika bakteriološke službe doprinela poboljšanju dijagnostike ali i da se bolesnici kasno javljaju lekaru sa već odmaklim oblicima tuberkuloze pluća zbog zanemarivanja ili neprepoznavanja simptoma karakterističnih za tuberkulozu.

Problemi sa prisustvom loših navika u smislu prekomerne konzumacije alkohola i pušenja cigareta, od velikog su značaja u proceni težine i daljeg toka bolesti.

U toku daljeg ispitivanja upoređivali smo faktore rizika sa radiološkom raširenošću plućnih promena i prisustvom kavitacija u plućima t. j. sa težinom plućne tuberkuloze budući da je za tok tuberkuloze prisustvo kaverne od ogromnog značaja kako u pogledu na mogućnost stvaranja rezistencije, dužinu lečenja, tako i za bacilarnost jer su bolesnici sa kavernama glavni izvor zaraze.

Kod ispitanika sa početnim oblicima plućne tuberkuloze zapažena je niska zastupljenost štetnih navika koja se nije značajnije razlikovala tokom ispitivanih perioda.

U našem istraživanju alkoholizam je bio duplo manje zastupljen u prvom periodu praćenja u odnosu na drugi i treći period sa značajnim porastom između 2002-2004. i 2007-2009. ($\chi^2=5,48$; $p=0,02$), tako da je prekomerna konzumacija alkohola, karakteristika skoro 1/3 naših ispitanika u drugom i trećem ispitivanom periodu (Tabela 1.). Uočen je statistički značajan porast, učestalosti obimnijih lobarnih infiltrata na radiogramu pluća ($\chi^2=7,15$; $p=0,007$). kao i teških, kavitarnih oblika kod alkoholičara (razlika je statistički značajna između prvog i drugog, $p=0,007$ i prvog i trećeg perioda, $p=0,05$) (Tabela 2.) i posledica je sve kasnijeg javljanja na lečenje, prekida terapije i nekooperabilnosti ovih bolesnika. Često se udružena pojava te dve bolesti opisivala kao sindrom uzrokovan niskim životnim standardom, a istovremena pojava obe bolesti izrazito otežava njihovo lečenje. Neoperabilnost alkoholičara je posledica kako organskih oštećenja uzrokovanih alkoholnom bolešću (npr. zbog alkoholnog oštećenja jetre i/ili perifernih živaca a neki lekovi za lečenje tuberkuloze mogu biti kontraindikovani ili ih bolesnici teže podnose), tako i promenjenog načina života i psihičkih promena do kojih dolazi u sklopu alkoholne bolesti (npr. nebriga za vlastito zdravlje zbog čega bolesnici dolaze na lečenje u podmaklim stadijumima bolesti ili prekidaju uzimanje lekova za tuberkulozu). Na taj način tuberkulozni alkoholičari čine tzv. "rezervoar" infekcije i predstavljaju i epidemiološku opasnost jer šire tuberkulozu u populaciji.

Sagledavanjem vpušačke navike ispitivanih pacijenata po grupama, (Tabela 1.) distribucija pušenja je bila slična u sva tri perioda to jest aktivni pušači su činili polovinu, što odgovara podacima u istraživanju Kollapana i Gopi-ja kao i Bates-a [6,7] a kod pacijenata unutar i između grupa nisu registrovane statistički signifikantne razlike (Tabela 1.). Broj popušenih cigareta na dan iznosio je u proseku $13,24 \pm 15,12$ a dužina pušačkog staža $15,59 \pm 17,59$ što odgovara rezultatima velikih populacionih istraživanja Janson-a i saradnika u Evropskoj uniji i Den Boon-a sa saradnicima, u njihovim studijama o zastupljenosti pušačkih navika, kod stanovništva u područjima sa visokom incidencom plućne tuberkuloze [8,9]. Navika pušenja cigareta zastupljena je kod polovine obolelih od svih oblika plućne tuberkuloze u ispitivanim periodima uz kontinuirani porast učestalosti

pušenja sa progresijom plućne tuberkuloze, t.j. kako raste stepen inicijalne, radiološke raširenosti plućnih promena tako raste i broj pušača (Tabela 2.). Takođe, studija iz Hong-Konga navodi obimne destrukcije u plućima kod pušača pri postavljanju dijagnoze tuberkuloze [10]. Najnovije studije Kroening-a i Barnes-a iz 2008 godine kao i Škodrić-Trifunović iz 2009 godine, ukazuju da oksidativni stres izazvan pušenjem suprimira lučenje citokina, odnosno suprimira antigen prezentirajuću funkciju dendritičnih ćelija [11,12] a problem kasne dijagnoze tuberkuloze može se objasniti i preklapanjem simptoma, kao što je kašalj, kao glavni simptom i kod pušača i kod tuberkuloze.

U daljem toku istraživanja analizirani su prediktori oboljevanja od težih, kavitarnih oblika tuberkuloze pluća, univarijantnim logističkom modelom i pokazano je da u prvom periodu (Tabela 3.), težak fizički rad povećavao verovatnoću više od 8 puta, za oboljevanje od kavitarnih oblika plućne tuberkuloze što se i može objasniti s obzirom na izuzetno destabilizacioni, poratni period 2002-2004 godine, kada je veliki broj ljudi ostao bez stalnih prihoda ili biva onemogućen da obrađuje svoje imanje te je primoran da kroz nadničenje i teške uglavnom, građevinske poslove obezbeđuje egzistenciju svojoj porodici, zanemarujući svoje zdravlje. Ovakvoj situaciji doprinosi i nedostupnost zdravstvene službe usled ograničenosti kretanja i neredovno i nedovoljno snabdevanje lekovima. U narednim ispitivanim periodima, dolazi do poboljšanja funkcionisanja zdravstvene službe i socijalne zaštite kroz uspostavljanje institucija Republike Srbije te se ovaj rizikofaktor više ne registruje (Tabela 4., Tabela 5.)

Navika pušenja cigareta izdvaja se kao predisponirajući, nezavistan faktor za oboljevanje od kavitarnih oblika plućne tuberkuloze u sva tri analizirana perioda a na koji takođe, ukazuju mnogobrojne studije u periodu od 1953-2005 godine, koje su obrađivale međusobni odnos pušenja i rizika za tuberkulozu. U kohortnoj studiji o povezanosti pušenja i tuberkuloze koja je sprovedena u Hong-Hongu, Leung, Lam i saradnici su od 2000. do 2004.godine, utvrdili procenjeni rizik za oboljevanje od tuberkuloze među pušačima muškog pola od 32,8% a kod žena 8,6% i u celoj kohorti 18,7%. Kod osoba sa pušačkim stažom dužim od 10 godina, rizik za oboljevanje od tuberkuloze je iznosio 1,72 a kod pušača sa stažom preko 20 godina 3,23 [13].

Takođe, iste studije navode da je rizik od TB dozno zavisao od broja popušenih cigareta i dužine pušačkog staža a analizirajući i broj popušenih cigareta kod naših ispitanika uočili smo da ispitanici koji spadaju u grupu teških pušača (preko 20 cigareta na dan) imaju povećan rizik za oboljevanje od kavitarnih oblika plućne tuberkuloze (Tabela 4.).

Alkoholizam se kao rizikofaktor za oboljevanje od težih oblika plućne tuberkuloze (Tabela 5.) uz naviku pušenja cigareta, (alkoholičari su većinom strastveni pušači) u našem istraživanju, izdvaja u periodu 2012-2014. godina za razliku od predhodnih te su kavitarni oblici plućne tuberkuloze karakteristika osoba na društvenoj margini.

Kao statistički signifikantni, protektivni faktori za nastanak kaverni tokom 2002-2004 godine izdvojili su se ženski pol, dijabet, i prisustvo kardiovaskularnih bolesti. Žene, dijabetičari i oboleli od kardiovaskularnih bolesti su u manjem riziku za oboljevanje od kavitarnih oblika tuberkuloze pluća što se i tumači većom izloženosti

muškaraca teškom fizičkom radu i učestalijom sklonošću ka štetnim navikama. Tokom narednih perioda ta protektivnost se gubi te su i žene u podjednakom riziku za oboljevanje od težih oblika plućne tuberkuloze kao i muškarci.

uprkos činjenici da ih je moguće prevenirati, mere za kontrolu pušenja i aktivno traženje tuberkuloze među alkoholičarima i njihovo kombinovano lečenje, predstavljaju istovremeno i mere prevencije tuberkuloze.

ZAKLJUČAK

Imajući u vidu da tuberkuloza i sklonost štetnim navikama predstavljaju značajne zdravstvene probleme,

LITERATURA

1. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, Migliori GB, Mwaba P, Glaziou P, Bates M, Colagiuri R, Zijenah L, Swaminathan S, Memish ZA, Pletschette M, Hoelscher M, Abubakar I, Hasan R, Zafar A, Pantaleo G, Craig G, Kim P, Maeurer M, Schito M, Zumla A. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;
2. Škodrić-Trifunović V. Faktori rizika za oboljevanje od tuberkuloze. *Med Pregl* 2004; LVIII(Supl 1):53-58.
3. Toosi Z, Ellner JJ. Pathogenesis of tuberculosis. In: Friedman NL (ed) *Tuberculosis-current concepts and treatment.* CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, USA, 2001 : 19-48.
4. Radosavljević Ašić G. Stručno-metodološko uputstvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2009 p.9-75.
5. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije. Stručno metodološko uputstvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji. *M.zdravlja Rep. Srbije* 2009; 11-20.
6. Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002;57:964-966.
7. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 1 67(4):335-42
8. Janson C, Kunzli N, de Marco R, et al. Changes in active and passive smoking in the European Community respiratory Health Survey. *Eur Respi J* 2006;27:517-524.
9. Den Boon S, Van Lill SWP, Borgdorff MV et al. Association between smoking and tuberculosis infection : a population survey in a high tuberculosis incidence area. *Thorax* 2005;60:555-557.
10. Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Smoking and tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(10):980-6.
11. Kroening PR, Barnes TW, Pease L, Limper A. et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress suppresses generation of dendritic cell IL-12 and IL-23 through ERK-dependent pathways. *J Immunol.* 2008;181(2): 1536-47.
12. Škodrić-Trifunović V, Gvozdenović BS, Jovanović D. i sar. Povezanost pušenja cigareta i plućne tuberkuloze, *Vojnosanit Pregl* 2009;66(10):797-801.
13. Leung CC, Li T, Lam TH, et al. Smoking and tuberculosis among the elderly in Hong-Hong. *Am J RESPIR Crit Care Med* 2004;170:1027-33.
14. Chi-Pang Wen, 1 Ta-Chien Chan, 2 Hui-Ting Chan, 1 Min-Kuang Tsai, 1 Ting-Yuang Cheng, 3 and Shan-Pou Tsai 4. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 156.
15. All we need to know in public health we can learn from tuberculosis care: lessons for non-communicable disease. Seita A, Harries AD. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Apr;17(4):429-30.
16. Ristić L, Rančić M, Radović M. Tuberkuloza u XXI veku: izazovi, stremljenja i preporuke lekarima. *Med Pregl.* 2010;63(11-12):

ENGLISH

THE RISK FACTORS AND THEIR INFLUENCE IN APPEARANCE OF TUBERCULOSIS

Dorđević-Nedeljković B., Nikolić G., Krdžić B., Mihailović B.
Internal Clinic, Medical College of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Main point of prevention of tuberculosis is the existence of basic knowledge about risk factors (smoking habit, alcohol abuse) which contribute to appearance of tuberculosis and influence to therapy. In order to assess the influence of potential risk factors a cross-analysis was made for the years 2002-2004, 2007-2009 and 2012-2014. During the period of 12 years, 230 cases of TB were included in the study. The mean age of all subjects was 45.81±16.98. There were (61.7-73.2%) males and this observation is supported by re-

ports that males had significantly higher risk for more severe lung destruction (69.2-84.6%), as evidenced by bilateral lung cavitation (86.1-100%) than females. In total 45.6-76.7% were smear-positive. Alcohol use disorders increased (11.8-29.4%; $p=0.02$) as a smoking habit (44.1-47.1%). In cases with severe lung destruction as a lung cavitation increased cigarette smoking (46.6-60.0%) and alcoholism (19.4-50.0%; $p=0.007$). Linear regression analysis confirmed a statistically significant correlation between severe form of TB and smoking habit (>20 cigarettes per day, $p=0.04$) and alcohol use disorders ($p=0.004$). Successful control in reducing smoking, alcohol use disorders and, could favorably impact the TB morbidity rate.

Keywords: tuberculosis, risk factors
