



Pulmološki osvrt na dijagnostiku kontakata tuberkuloze (Pulmological review of diagnostic tests in tuberculosis contacts)

Mile Bogdan (1), Dubravka Majić Milotić (2), Sanja Popović-Grle (1)

(1) Klinika za plućne bolesti «Jordanovac», (2) Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma «Vuk Vrhovac»

Sažetak

Cilj: Utvrditi broj kontakata aktivne tuberkuloze kod kojih je došlo do zaraze s *Mycobacterium tuberculosis*, ovisno o vrsti kontakta, na osnovu tuberkulinskog testiranja. Dodatno, prema dostupnoj literaturi, usporedba novog in vitro krvnog testa na *M.tuberculosis* i tuberkulinskog testa u obradi kontakata.

Metode: Tijekom 2003. i 2004. godine u Pulmološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti Jordanovac obrađeno je 164 osoba kontakata oboljelih od aktivne tuberkuloze. U dijagnostici infekcije tuberkuloze koristio se tuberkulinski test.

Rezultati: Kontakti su bili u dobi od 19 do 79 godina, a tuberkulin reaktora je bilo sveukupno 84,2 %. U vrijeme probira kontakata 2003 godine nije nađena nijedna osoba oboljela od aktivne tuberkuloze, za razliku od 2004 godine kada su u vrijeme probira kontakata verificirane dvije osobe oboljele od aktivne tuberkuloze (3,1 %).

Zaključak: Prema rezultatima TST, većina ispitanih kontakata je bila inficirana. U kontaktima prvog reda, ukoliko su TST pozitivni treba napraviti dodatnu skupu i potencijalno štetnu dodatnu dijagnostiku, kao što je radiogram pluća. Lažno pozitivan TST predstavlja problem, osobito u osoba koje su cijepljenje sa BCG (Bacille Calmette- Guerin), a posebno ako su revakcinirane (to se odnosi i na Hrvatsku). Novi in vitro krvni test na *M.tuberculosis* je isplativ i mogao bi predstavljati alternativu TST u testiranjima u sklopu programa za kontrolu TB infekcije u određenim institucijama kao što su zdravstvene institucije, zatvori, popravni domovi, studentski domovi i skloništa za beskućnike, te u obradi kontakata.

Ključne riječi: Tuberkuloza, QuantiFERON, TST, kontakti

Abstract

Aim: To find out the number of tuberculosis contacts in whom an infection with *Mycobacterium tuberculosis* occur, based on class of the contact and result of the tuberculin skin tests (TST). In addition, a comparison of new whole blood test for *M. tuberculosis* with TST in contact tracing, according to available literature.

Methods: During 2003 and 2004 year 164 persons were examined in the University Hospital for Lung Diseases «Jordanovac» in Zagreb for contact tracing. Diagnostic test for tuberculosis infection detection was TST.

Results: Contacts were old between 19 and 79 years. Tuberculin reactors were 84,2 % of them. In the time of contact tracing in 2003 there were no person with active tuberculosis, in contrast to 2004 when in the time of contact tracing there were two patients (3,1 %) with manifest tuberculosis (TB).

Conclusion: Majority of contact tracing persons were infected, according to TST. In such situation, in first class contacts further investigations are needed, such as expensive and potentially harmful procedures – chest x-ray. New in vitro whole blood test for *M.tuberculosis* as QuantiFERON could disclose with higher sensitivity and specificity really infected contacts. Falsely positive TST represent a great problem, especially in persons who were vaccinated with BCG (Bacille Calmette- Guerin) vaccine, particularly if revaccinated (like in Croatia). QuantiFERON is a cost-effective and could represent an alternative for TST testing in programs for TB infection control in some institutions like healthcare systems, juvenile correctional facilities, prisons, student dorms, homeless shelters, and in contact tracing.

Key words: Tuberculosis, QuantiFERON, TST, Contacts

UVOD

Tuberkuloza je jedna od najčešćih zaraznih bolesti, uzrokovana bacilom *Mycobacterium tuberculosis*. Može zahvatiti bilo koji organ ljudskog tijela, ali najčešće zahvaća pluća (80 do 90% slučajeva). Prenosi se kapljičnim putem, rijetko bilo kojim drugim putem (npr. ingestijom zaraženog mlijeka). Uz vrlo rijetku tuberkulozu glasnica, plućna tuberkuloza jedini je zarazni oblik bolesti u vrijeme otkrića uzročnika tuberkuloze Roberta Kocha 24. ožujka 1882. godine u svijetu je bio zaražen svaki sedmi stanovnik kugle zemaljske, danas je to svaki treći stanovnik – dvije milijarde ljudi, dakle, tuberkuloza nije bolest prošlosti.(1) Broj novooboljelih bolesnika s tuberkulozom u Hrvatskoj 2002. godine bio je 33/100 000 stanovnika, a 2008 godine bio je 22/100 000 stanovnika što predstavlja srednje visoku incidenciju tuberkuloze. Jedna osoba s direktno pozitivnim bacilima tuberkuloze u iskašljaju može zaraziti 10 do 15 novih osoba. Nakon infekcije bacilom TB u odraslih osoba, rizik da se razbole od aktivne tuberkuloze iznosi 5 do 10% tijekom životnog vijeka.

Osnova dijagnostike i jedini sigurni dokaz tuberkuloze je izolacija uzročnika *M. tuberculosis* u biološkom materijalu bolesnika, pri čemu se može analizirati bilo koji uzorak (iskašljaj, mokraća, pleuralni izljev, punktati limfnog čvora, stolica...). Temelj je uspješne laboratorijske dijagnostike tuberkuloze kvaliteta uzorka koji se analizira.(2)

Latentna infekcija s *M. tuberculosis* (LTBI) može se definirati kao stanje perzistentnog imunog odgovora na prije unešene antigene *M. tuberculosis* bez kliničkih znakova bolesti. Kao pojam latentna infekcija implicira na "trajajući" imuni odgovor na *M. tuberculosis* i nužno ne znači prisustvo samog uzročnika u vrijeme testiranja. Nije u potpunosti jasno da li je LTBI obavezno povezana s prisustvom viabilnih bacila.(3)

Ciljano traženje i liječenje osoba s latentnom tuberkulozom (LTBI) koji imaju povišen rizik za progresiju infekcije u aktivnu tuberkuloznu bolest ključni je čimbenik kontrole tuberkuloze.

BOLESNICI I METODE

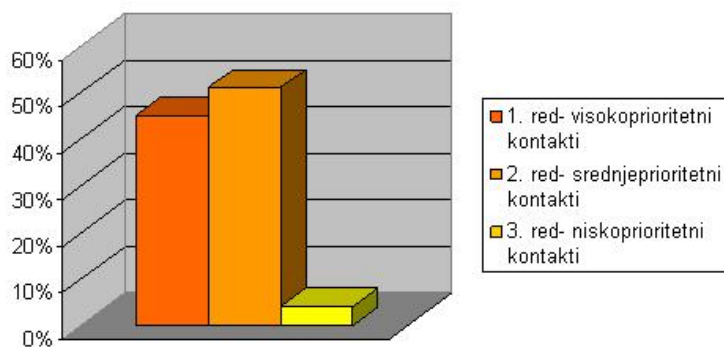
Tijekom 2003. godine u Pulmološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti Jordanovac obrađeno je 100 osoba kontakata oboljelih od aktivne tuberkuloze, a tijekom 2004. godine 64 osoba. Kontakti su bili prvog reda (kućni), drugog reda (škola, radno mjesto) i trećeg reda (zajedničke prostorije za odmor, gimnastiku i sl.). Sve su osobe upućene u specijaliziranu pulmološku ustanovu (Kliniku za plućne bolesti «Jordanovac» u Zagrebu) iz primarne zdravstvene zaštite od strane obiteljskog liječnika.

Svim kontaktima radilo se tuberkulinsko testiranje s 2 jedinice PPD (purificirani proteinski derivat, Statens Seruminstitut Copenhagen, Denmark), kompletna krvna slika uz sedimentaciju eritrocita (KKS, SE), radiogram srca i pluća (RTG)k, te iskašljaj na BK (Bacille Koch)- 3 uzorka u različite dane unutar jednog tjedna.

REZULTATI

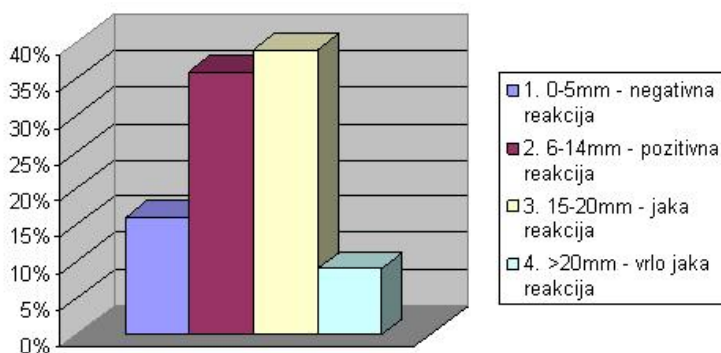
Tijekom 2003. godine u Pulmološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti Jordanovac obrađeno je 100 osoba kontakata oboljelih od aktivne tuberkuloze. Kontakti su bili u dobi od 19 do 79 godina (19 do 50 godina 82%). Bilo je 57% muškaraca i 43% žena. Kontakata prvog reda je bilo 45%, drugog reda 51% i trećeg reda 4%. (Slika 1.)

Slika 1. Redovi TB kontakata 2003.g.



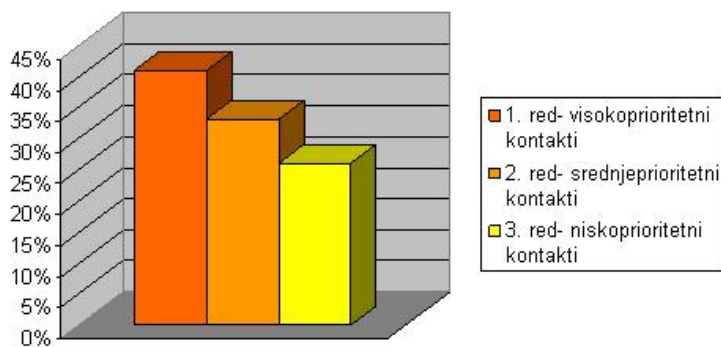
Tuberkulin reaktora je bilo 84% (pozitivna reakcija- normoreakcija 36%, jaka reakcija 39% i vrlo jaka reakcija 9%). (Slika 2.) U vrijeme probira kontakata nije nađena nijedna osoba oboljela od aktivne tuberkuloze.

Slika 2. Međusobni odnos tuberkulin-reaktora i nereaktora 2003.g.



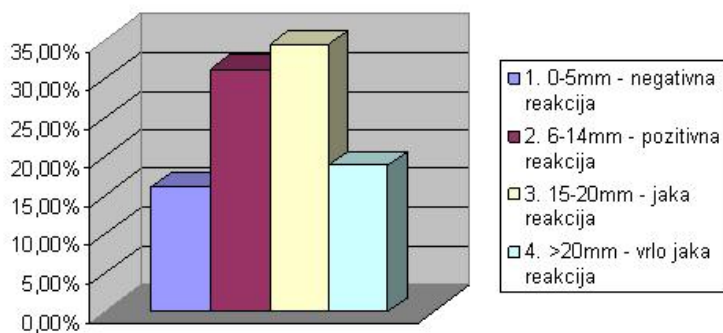
Tijekom 2004. godine obrađene su 64 osobe u dobi od 19 do 79 godina (19 do 50 godina 90,6%). Bilo je 54,7 % muškaraca i 45,3 % žena. Kontakata prvog reda je bilo 40,6% drugog reda 32,8% i trećeg reda 26,5%. (Slika 3.)

Slika 3. Redovi TB kontakata 2004.g.



Tuberkulin reaktora je bilo 84,4% (pozitivna reakcija- normoreakcija 31,3%, jaka reakcija 34,4% i vrlo jaka reakcija 18,8%). (Slika 4.)

Slika 4. Međusobni odnos tuberkulin-reaktora i nereaktora 2004.g.



U vrijeme probira kontakata verificirane su dvije osobe oboljele od aktivne tuberkuloze (3,1 %), iz skupine visokoprioritetnih kontakata (obiteljski kontakt).

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Unatoč modernoj medicini tuberkuloza je i dalje važan klinički problem u svijetu.

Svrha epidemiološke obrade kontakata oboljelog od TB po prijavi je pronalaženje i probir osoba koje su zaražene tuberkulozom (aktivno otkrivanje), odnosno probir osoba koje imaju LTBI i pridružene rizične čimbenike za razvoj aktivne TB (infekcija HIV-om, silikoza, limfomi i leukoze, ostale neoplazme, šećerna bolest, hemofilija, kronična renalna insuficijencija i dijaliza, imunosupresivna terapija, bolesti s malnutricijom, alkoholizam, pušenje, antiTNF- α terapija)(1,4) kako bi se tim osobama osigurao zdravstveni nadzor odnosno kemoprofilaksa. Uz rijetke iznimke, samo pacijenti s mikrobiološki dokazanom plućnom ili laringealnom tuberkulozom smatraju se zaraznim za druge u kontaktu, a zaraznost je najveća kad su razmazi iskašlja direktno pozitivni pod mikroskopom; u obitelji to znači da je mogućnost zaraze ostalih ukućana 50 do 60%, a ako je bolesnik pozitivan samo u kulturi mogućnost zaraze ostalih ukućana je 20%.(5,6)

Kontakati se klasificiraju u koncentričnim krugovima oko izvornog pacijenta prema stupnju izloženosti, po načelu koncentričnih krugova što se obično opisuje slikovitim izrazom "efekt kamena bačenog u vodu":(6)

1. krug kontakata ili visokoprioritetni kontakti su bliski kućni kontakti (unutarnji). To su osobe koje žive u istom domaćinstvu sa zaraznim pacijentom, kontakti koji na dnevnoj bazi dijele zajedničke prostorije s oboljelim, ili bliski kontakti koji ne žive u istom kućanstvu a redovito i dugo komuniciraju (više od 40 kumulativnih sati) s izvornim pacijentom i na dnevnoj bazi dijele zajednički zrak u prostorijama druženja. Visokoprioritetni kontakti su i osobe koje su proveli 8 kumulativnih sati s pacijentom u zatvorenom prostoru, poput automobila ili drugog prijevoznog sredstva. Ova grupa obuhvaća seksualne partnere, bliske prijatelje i kolege.
2. krug kontakata su povremeni kontakti (srednjeprioritetni kontakti). To su osobe koje rjeđe provode vrijeme sa zaraznim pacijentom. Ova grupa uključuje učestale kontakte, prijatelje, rodbinu, školske i radne kolege ili poznanike te članove kluba ili tima.
3. krug kontakata su slučajni kontakti (vanjski), predstavljaju niskoprioritetne kontakte. To su osobe koje žive u istoj zajednici ili pohađaju istu školu, sportski klub ili rade u istoj ustanovi, a povremeno kontaktiraju s pacijentom.

U vrijeme provođenja istraživanja u Pulmološkoj ambulanti u dijagnostici latentne tuberkuloze bilo je dostupno samo tuberkulinsko testiranje (TST *tuberculin skin test*). Kratica TST se provlači kroz medicinsku praksu anglo-saksonskog govornog područja, dok se u nas za isti test s istom namjenom više rabi naziv PPD (purificirani proteinski derivat). Prvi tuberkulin test pripremio je R. Koch(7), a njegovu upotrebu za detekciju TB infekcije je uveo von Pirquet 1907. godine.(8) S obzirom na dugu povijest upotrebe TST čini se iznenađujuće što njegova interpretacija ostaje kontroverzna, jer ima dosta lažno negativnih nalaza u oboljelih i u imunokompromitiranih bolesnika, odnosno lažno pozitivnih nalaza u BCG (Bacille Calmette-Guerin) vakciniranih osoba ili zbog prisutnosti ne-tuberkuloznih mikobakterija.(9) TST otkriva in vivo odgođeni tip hipersenzitivne reakcije (tip IV). Test se interpretira se prema veličini infiltrata 48-72 stata nakon aplikacije tuberkulina. Reaktorima se smatraju osobe preosjetljive na tuberkulin: negativan nalaz TST < 5 mm, pozitivan nalaz 5-14 mm (normoreakcija), značajno pozitivan > 15 mm, jako pozitivan > 20 mm. Anergija je paradoksalna odsutnost kožne osjetljivosti na tuberkulin kod osoba zaraženih bacilom tuberkuloze.

U novije vrijeme za dijagnostiku latentne tuberkuloze (u Hrvatskoj od 2006.godine u Hrvatskom zavodu za Javno zdravstvo) u upotrebi je in vitro krvni test QuantiFERON (QFT, Cellestis limited, Carnegie, Victoria, Australia). QuantiFERON Gold In Tube (QFT-G IT) je ELISA test (Enzyme-linked immunosorbent assay) koji detektira otpuštanje interferon gamma (INF- γ) iz T- limfocita u svježoj hepariniziranoj krvi senzibiliziranih osoba, a nakon inkubacije s mješavinom sintetskih peptida koji simuliraju tri mikobakterijska proteina: ESAT-6 (early secretory antigenic target-6), CFP-10 (culture filtrate protein-10) i TB7.7(p4). Te proteine seceriraju sve bakterije iz *M. tuberculosis complex*, uključujući i *M. bovis* sojeve. Ti proteini (ESAT-6, CFP-10, TB7.7(p4)) nisu prisutni niti u jednom BCG cijepnom soju niti u većini netuberkuloznih mikobakterija (NTM) izuzev *M. kansasii*, *M. szulgai* i *M. marinum*, pa je za očekivati da je QFT-G test specifičniji za otkivanje *M. tuberculosis* od tuberkulinskog kožnog testa.(10)

U metaanalizi u kojoj su se uspoređivali QFT i TST specifičnost za QFT je bila 97,7%, (neovisno o cijepnom statusu), a za TST ukupno 66% (u BCG cijepljenih 56%, u necijepljenih 98%, s time da je specifičnost bila povezana i s veličinom reakcije), a osjetljivost za sve TST bila je 70% (73% za TST > 10 mm, 80% za TST > 5 mm); a za sve QFT 76% (67-80%).(11,12,13)

Obično je vrijeme kada je potrebno provesti probir kontakata aktivne tuberkuloze radi otkrivanja latentne tuberkuloze bilo pomoću TST ili QFT 12 tjedana. U studiji kontakata koji su BCG cijepljeni tuberkulinska reakcija veća od 5 mm bila je prisutna unutar 4 tjedna.(14) Nakon nenamjerne vakcinacije s *M. tuberculosis* («the Lübeck disaster»), tuberkulinska reakcija bila je pozitivna u sve djece unutar 3-7 tjedana.(15) S obzirom na gore navedeno zaključujemo da vrijeme od početka infekcije do konverzije nije nikad duže od 8 tjedana, stoga se «period prozora» za kontakte može skratiti na 8 tjedana. Kod osoba za koje se smatra da imaju niski rizik od prijenosa infekcije dovoljno je učiniti jedno TST testiranje 8 tjedana od ekspozicije, kako bi se izbjegao fenomen busteriranja (fenomen povećanja tuberkulinske reakcije u odsutnosti nove infekcije, a na ponovljen TST, vjerojatno kao rezultat sjećanja stanicama posredovanog imunološkog odgovora), koji bi mogao otežati interpretaciju nalaza.(16) Posebnu skupinu kontakata čine djeca mlađa od 5 godina i/ili imunokompromitirane osobe, osobito HIV pozitivni bolesnici, kod kojih je lažno pozitivan nalaz zbog busteriranja manji problem, nego što je razvoj aktivne TB, koja se kod tih bolesnika događa češće i brže, pa se u toj populaciji prvo testiranje radi odmah.(17)

Za dijagnozu LTBI je potrebno isključiti TB bolest s evaluacijom koja obuhvaća ciljanu anamnezu, kliničku sliku (kašalj, mršavljenje, povišena temperatura, znojenje...), radiološku snimku prsišta te prema indikaciji mikroskopski pregled sputuma ili drugih uzoraka (osobito u imunokompromitiranih) na prisustvo *M. tuberculosis*.

U studiji Diei i suradnici (18) uspoređivani su QFT i TST u nedavnih bliskih kontakata kultura-pozitivne TB (u trajanju od minimalno 40 sati u zatvorenoj sobi) i rizik progresije u aktivnu TB unutar dvije godine. Bilo je 11% QFT pozitivnih naspram 40,4% TST pozitivnih. Među QFT pozitivnim osobama koje nisu primile kemoprofilaksu, progresija u aktivnu TB kroz 2 godine dogodila se u 14,6% osoba, naspram 2,3% osoba među TST pozitivnima, ne liječenim osobama. Od osoba koje su bile TST pozitivne, a QFT negativne, i nisu dobile kemoprofilaksu, niti jedna nije razvila aktivnu TB unutar 2 godine. To pokazuje da je negativna prediktivna vrijednost QFT 100%, što je u skladu s Japanskom studijom gdje nijedan od 91 TST pozitivnih/QFT negativnih kontakata nije primio kemoprofilaksu, a nije došlo do razvoja aktivne TB kroz 3,5 godine perioda praćenja.(19) Za razliku od TST, QFT pozitivnost

bila je povezana s duljinom vremena ekspozicije indeksnom slučaju (17), što je u korelaciji s drugim studijama u kojima je QFT bolje kolerirao s vremenom ekspozicije indeksnom slučaju u usporedbi s TST.(11,20,21,22)

U grupi kontakata koji su testirani u Pulmološkoj ambulanti postotak bolesnika s jakom i vrlo jakom reakcijom (koja je indikativna da se radi o infekciji bacilom tuberkuloze) bio je 48% u 2003.godini i 53,2% u 2004. godini. To je nešto viši postotak nego u studiji Diel i sur. 2008. godine (17) u kojoj je postotak pozitivnih TST u kontaktata bio 40,4%, a QFT pozitivnih 11%, odnosno samo 27% od svih TST pozitivnih. Iz toga možemo zaključiti da bi se uvođenjem QFT u testiranje kontakata otkrio manji broj stvarno inficiranih osoba (za 70% manje), i na taj način smanjio broj osoba koje su lažno pozitivne prema nalazu pozitivnog TST, a koje je dalje potrebno pratiti odnosno prema indikaciji provesti kemoprofilaksu. Prema Naputku za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze Republike Hrvatske(5) kemoprofilaksu je obvezno provesti u djece do navršene 3. godine života koja nisu bila cijepljena protiv TB; djeca do 14 godina koja žive u kontaktu s TB bolesnikom; djeca mlađa od 14 godina koji imaju pozitivan PPD, odnosno QFT test; osobe pod imunosupresivnom terapijom koja traje duže od 30 dana, a u kontaktu su s oboljelim od aktivne tuberkuloze; HIV pozitivne osobe u kontaktu i osobe s HIV bolešti; te bolesnici s upalnim bolestima (zglobovi, crijeva ili koža) minimalno 2 mjeseca prije započinjanja biološke, osobito anti TNFa terapije.

Možemo zaključiti da bi QFT bio isplativ i mogao predstavljati alternativu TST u testiranjima u sklopu programa za kontrolu TB infekcije u određenim institucijama kao što su zdravstvene institucije, zatvori, popravni domovi, studentski domovi i skloništa za beskućnike, te u obradi kontakata. U tim slučajevima lažno pozitivan TST predstavlja problem, osobito u osoba koje su cijepljenje s BCG cjepivom, a posebno ako su revakcinirane (to odnosi i na Hrvatsku), a i drugi dolazak na očitane rezultata može se «preskočiti» što sve vodi ka neefikasnosti. Viša specifičnost QFT i potreba za jednom posjetom čini QFT prihvatljivijim u odnosu na TST, te će smanjiti ili eliminirati lažno pozitivne rezultate TST u BCG cijepljenih osoba, čime će se izbjeći trošak nepotrebne kemoprofilakse i njena eventualna toksičnost, a viša osjetljivost identificirati će više inficiranih u TST lažno-negativnih osoba. Više stvarno pozitivnih rezultata u inficiranih osoba povisiće broj dijagnoza i liječenja LTBI u populaciji koja ima najveći rizik progresije LTBI u aktivnu TB, a prije nego što se ista i dogodi, jer je pozitivan QFT nalaz u tih osoba povezan s visokim rizikom progresije u aktivnu TB.(17,23)

U početku će uvođenje krvnih testova u praksu povisiti cijenu troška TB kontrole, međutim dugoročno će zbog svoje više specifičnosti i osjetljivosti smanjiti teret troška liječenja aktivne TB (prevencijom progresije LTBI u aktivnu TB) i smanjenjem broja neinficiranih BCG-cijepljenih osoba koje su nepotrebno liječene zbog LTBI.(22)

LITERATURA:

1. Ryan F. The Forgotten Plague: How the War Against Tuberculosis was won-and Lost. Boston: Little, Brown, 1992; str. 21-2
2. Katalinić-Janković V. Mjesto mikrobioloških metoda u otkrivanju i praćenju tuberkuloze. U: Popović-Grle S, ur. Tuberkuloza – ponovni izazov medicini na početku trećeg tisućljeća. Klinika za plućne bolesti "Jordanovac", Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska, Zagreb, 2004; str. 51-3
3. Mack U, Migliori GB, Sester M i sur. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009;33:956-73
4. Roglič M. Tuberkuloza kod imunokompromitiranog bolesnika. U: Popović-Grle S, ur. Tuberkuloza – ponovni izazov medicini na početku trećeg tisućljeća. Klinika za plućne bolesti "Jordanovac", Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska, Zagreb, 2004; str.70-4
5. Popović-Grle S. Tuberkuloza-ponovni izazov liječnicima na početku trećeg tisućljeća. U: Popović-Grle S, ur. Tuberkuloza – ponovni izazov medicini na početku trećeg tisućljeća. Klinika za plućne bolesti "Jordanovac", Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska, Zagreb, 2004; str.13-5
6. Prevencija tuberkuloze i principi epidemiološke obrade kontakata. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo. Naputak za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze. II promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb siječanj 2010. str.60-77
7. Koch R. An address on bacteriological research. B.M.J. 1890;2:380-3.
8. von Pirquet C. Frequency of tuberculosis in childhood. J.A.M.A. 1907;52:675-8.
9. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion. Am J Resp Crit Care Med 1999;159:15-21.
10. Andersen P, Munk ME, Doherty TM i sur. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000;356; 1099-104.
11. Menzies D i sur. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007;146:340-54.
12. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follman F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 65-9
13. Porsa E, Cheng L, Seale MM, Delcos GL, Ma X, Reich R, et al. Comparison of a new ESAT-6/CF-10 peptide-based gamma interferon assay and tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population. Clin Vaccine Immunol. 2006;13:53-8
14. Edwards LB, Palmer CE, Magnus K. Response to BCG Vaccination. BCG Vaccination studies by the WHO Tuberculosis Research Office. The World Health Organization, Geneva. 1953.
15. Mazych P, Augusta E, Young CC, i sur. Lübeck disaster. Am J Public Health Nations Health. 1932;22:296-7.
16. Cauthen GM, Snider DM, Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. Am J Resp Crit Care Med 1994;149:1597-600.
17. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion. Am J Resp Crit Care Med 1999. 159; 15-21
18. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemman S, Nienhaus A. Predictive value of a whole-blood IFN- γ assay for the development of active TB disease. Am J Respi Crit Care Med. 2008;177:1164-70.
19. Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB-Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. Respirology 2007;12:88-92.
20. Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, Anderson P. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5:462-7.
21. Funayama K, Tsujimoto A, Mori M, i sur. Usefulness of QuantiFERON TB-2G in contact investigation of a tuberculosis outbreak in a university. Kekkaku 2005; 80:527-34.
22. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, i sur. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin test for tuberculosis contacts. AM J Respir Crit Care Med 2007;175:618-27.
23. Richeldi L. An Update on the Diagnosis of Tuberculosis Infection. Am J Resp Crit care Med 2006;174:736-742

Kontakt podaci:

Dubravka Majić Milotić
Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma «Vuk Vrhovac»
Dugi dol 4a
10 000 Zagreb
tel. 091/5201392
e-mail: dubravkamajic@yahoo.com