

## **ZAŠTO, KADA, TKO, GDJE I KAKO? U TRAŽENJU KONTAKATA OBOLJELIH OD TUBERKULOZE**

**FIVE »W« IN TUBERCULOSIS CONTACT TRACING:  
WHY, WHEN, WHO, WHERE, AND WHAT?**

ANAMARIJA JURČEV SAVIČEVIĆ\*

**Deskriptori:** Tuberkuloza – epidemiologija, prijenos, prevencija i kontrola; Traženje kontakata – metode; Latentna tuberkuloza – dijagnoza; Hrvatska – epidemiologija

**Sažetak.** Najučinkovitija mjera u suzbijanju i sprečavanju tuberkuloze jest brzo otkrivanje i brzo i učinkovito liječenje oboljelih čime se izvor zaraze uklanja iz populacije. Efikasno otkrivanje sekundarnih slučajeva bolesti u okolini tuberkuloznog bolesnika i njihovo promptno liječenje od iznimne je važnosti jer se time sprečava dalje širenje infekcije. Takva je aktivnost prioritetna u nacionalnim programima za nadzor nad tuberkulozom u zemljama visoke incidencije koje nemaju dovoljno sredstava za dodatne protuepidemijske aktivnosti. Međutim, u zemljama niske incidencije poduzimaju se intenzivnije aktivnosti usmjerene eliminaciji tuberkuloze, ponajprije pronalaženje i probir zaraženih osoba koje imaju pridružene rizične čimbenike za obolijevanje nakon zaražavanja. Njihovim se liječenjem iscrpljuje rezervoar budućih slučajeva preveniranjem reaktivacije bolesti. Hrvatska je zemlja srednje incidencije tuberkuloze u kojoj su stope u kontinuiranu padu prema niskoj incidenciji. Traženje kontakata važan je dio nacionalnog programa za nadzor nad tuberkulozom. Ovaj rad opisuje epidemiološke principe i praksu u traženju kontakata.

**Descriptors:** Tuberculosis – epidemiology, transmission, prevention and control; Contact tracing – methods; Latent tuberculosis – diagnosis; Croatia – epidemiology

**Summary.** The most successful intervention in tuberculosis control is early detection and early and effective treatment of tuberculosis patient. Therefore, identification of secondary cases and their prompt treatment may interrupt further transmission. This is the goal in the national tuberculosis programmes in high-incidence countries since extensive contact investigation is resource intensive. As countries approach the elimination phase of tuberculosis, more aggressive strategies are needed. Contact tracing is regarded as an effective intervention to identify and to treat recently infected persons and has become an essential component of the tuberculosis control and elimination strategies in most low-incidence countries. These activities can lead to the exhausting of the reservoir of future cases by preventing reactivation. Croatia is a middle-incidence country with decreasing incidence rates moving towards low-incidence situation. Contact investigation is an important part of tuberculosis control efforts. This study described current contact tracing principles and practice.

Liječ Vjesn 2011;133:65–68

U situaciji kad Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da je u 2008. godini od tuberkuloze oboljelo 9,4 i umrlo 1,8 milijuna ljudi te da je trećina svjetske populacije (2 milijarde ljudi) zaražena *M. tuberculosis* jasno je da je tuberkuloza još uvijek važan globalni javnozdravstveni problem. Poseban negativan utjecaj na globalnu epidemiologiju tuberkuloze imala je pojava HIV-koinfekcije (koja je najvažniji rizični čimbenik za obolijevanje nakon inficiranja mikobakterijem) te različiti oblici rezistencije na antituberkulotike kao poseban terapijski problem povezan s povećanom smrtnošću oboljelih.<sup>1</sup>

Zbog tih poraznih statističkih podataka i njihova utjecaja na ljudsko blagostanje SZO je promovirala novu strategiju za borbu protiv tuberkuloze, Stop TB strategiju (2006–2015. g.). Ona u svojoj osnovi i dalje sadržava prethodnu Directly Observed Treatment Short-Course Strategy (DOTS) (1995–2005. g.), ali je ojačana brojnim dodatnim komponentama usmjerenim uspješnijoj borbi protiv tuberkuloze. Jedna od njih naglašava važnost traženja kontakata oboljelih od tuberkuloze i njihovu obradu prema važećim smjernicama kao javnozdravstveni standard.<sup>2–4</sup> Na istom tragu nalazi se i strategija Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti

»Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union«.<sup>5</sup>

Hrvatska je zemlja srednje incidencije tuberkuloze (stopa od 23/100 000 u 2008. g.) s višegodišnjim silaznim trendom.<sup>6,7</sup> Na putu prema eliminacijskoj fazi tuberkuloze aktivnosti usmjerene njezinu suzbijanju i sprečavanju intenzivno se provode. Posebno značenje pridaje se traženju kontakata u skladu s međunarodnim smjernicama.<sup>3,6,7</sup>

Traženje kontakata vremenski je i organizacijski zahtjevan proces. Ovaj rad opisuje principe i praksu u tom kompleksnom procesu koji u Hrvatskoj obavljaju u prvom redu epidemiolozi nakon što prime prijavu o oboljelom od tuberkuloze. Prijavljivanje tuberkuloze obvezno je po Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. Od 1998. godine u sustav nadzora nad tuberkulozom uveden je dvojni sustav

\* Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti, Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije (Anamarija Jurčev Savičević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. A. Jurčev Savičević, Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije, Vukovarska 46, 21000 Split  
Primljeno 9. svibnja 2010., prihvaćeno 22. listopada 2010.

prijavlivanja: od liječnika koji je dijagnosticirao bolest i laboratorija koji je izolirao uzročnika kako bi se osigurao što potpuniji epidemiološki obuhvat nad oboljelima od tuberkuloze.<sup>6</sup>

Nakon prijave tuberkuloze, uz intervju s bolesnikom, evaluira se njegova medicinska dokumentacija. Pritom se prikupljaju podatci o lokalizaciji tuberkuloze, simptomima i približnom vremenu pojave simptoma, pretragama koje su napravljene tijekom dijagnostičkog postupka, terapiji kojom se liječi oboljeli te detaljni podatci o njegovu načinu života, radnoj i društvenoj sredini.

### ZAŠTO tražimo kontakte?

Svaki oboljeli od tuberkuloze bio je kontakt neke druge osobe oboljele od tuberkuloze, koja se tom prilikom, gotovo isključivo kapljičnim putem, inficirala i u određenom vremenu nakon infekcije oboljela od aktivne bolesti. Cilj opsežnih aktivnosti prilikom traženja kontakata jest otkrivanje sekundarnih slučajeva bolesti te otkrivanje inficiranih kontakata.<sup>3,6-10</sup> Najučinkovitija mjera u suzbijanju i sprečavanju tuberkuloze jest brzo otkrivanje i brzo i učinkovito liječenje oboljelih čime se uklanja izvor zaraze iz populacije.<sup>3,4,6-8</sup> Stoga je efikasno otkrivanje sekundarnih slučajeva bolesti u okolini indeksnog slučaja i njihovo promptno liječenje od iznimne važnosti jer se time sprečava dalje širenje infekcije. Takva je aktivnost prioritetna u nacionalnim programima za nadzor nad tuberkulozom u zemljama visoke incidencije koje nemaju dovoljno sredstava za dodatne protuepidemijske aktivnosti.<sup>3,10-12</sup> Istraživanja pokazuju da se prosječno među kontaktima oboljelog od tuberkuloze otkrije 4,5% sekundarnih slučajeva.<sup>3,11</sup> Aktivnim traženjem oboljelih među kontaktima bolesnika od tuberkuloze u Hrvatskoj se otkriva približno 5% od ukupno novoregistriranih tuberkuloznih pacijenata godišnje, a uz 75-postotni obuhvat kontakata.<sup>6</sup>

Međutim, u nacionalnim programima u zemljama niske incidencije (kojoj i mi težimo), poduzimaju se intenzivnije aktivnosti usmjerene eliminaciji tuberkuloze, ponajprije pronalaženje i probir osoba koje su zaražene, odnosno imaju latentnu tuberkuloznu infekciju (LTBI) te pridružene rizične čimbenike za oboljevanje nakon zaražavanja. Njihovim liječenjem iscrpljuje se rezervoar budućih slučajeva preveniranjem reaktivacije bolesti.<sup>3,7,8,13</sup>

Kod traženja kontakata nije zanemariv ni učinak pružanja potpore i savjeta osobama koje su bile u kontaktu, smanjivanje njihove zabrinutosti te izobrazba o važnim činjenicama o tuberkulozi. Tuberkuloza je osim toga bolest koja je obilježena velikom društvenom stigmom, stoga destigmatizirajuće djelovanje tijekom komunikacije s oboljelim i kontaktima i pružanje pravih informacija o tuberkulozi potiče stvaranje povoljna socijalnog okruženja kad se oboljeli vrate u svoju obitelj i zajednicu, bitno povećava suradljivost bolesnika u uzimanju terapije i izlječenju te suradljivost kontakata u prihvatanju preporuka o pretragama i eventualnom liječenju LTBI-a. Informiranje, komunikacija i socijalna mobilizacija posebno su naglašeni u novoj Stop TB strategiji.<sup>2,3,14-16</sup>

### KADA tražimo kontakte?

Kontakti se traže kada je tuberkulozni bolesnik zarazan i kad u njegovoj okolini postoje osjetljive osobe. Stoga je primarno prvo procijeniti zaraznost bolesnika. Uobičajeno je da se zaraznost bolesnika procjenjuje prema nekoliko njegovih obilježja. Lokalizacija bolesti u plućima i grkljanu čini bolesnika zaraznim. Druge lokalizacije tuberkuloze,

osim u iznimnim okolnostima, ne smatraju se zaraznima. Posebno je važan i mikrobiološki status oboljeloga jer se najveća zaraznost pripisuje bolesniku koji ima mikroskopski pozitivne iskašljaje. Osoba čiji je iskašljaj mikroskopski negativan, ali pozitivan u kulturi, nosi manji rizik od infekcije (10–20% od rizika kod mikroskopski pozitivnih iskašljaja). Također je veća zaraznost bolesnika koji ima vidljive kaverne na plućima od onoga koji ih nema. Smatra se da je najuspješniji prijenos mikobakterija kašljanjem i pjevanjem te u manjoj mjeri govorom. Dob je bitna u svjetlu činjenice da djeca do 10 godina najčešće nisu zarazna jer ne mogu stvoriti dovoljno infekcijskog aerosola.<sup>7,17,18</sup>

Trajanje zaraznosti nije lako odrediti jer nema kontroliranih pokusa koji bi precizno odredili kad bolesnik postaje zarazan te se početak zaraznosti može samo pretpostaviti. Procjena stručnjaka jest da je najduže zarazan bolesnik koji ima mikroskopski pozitivne iskašljaje, i to barem 3 mjeseca prije pojave simptoma ili prvoga pozitivnog nalaza sukladnog tuberkulozi. Smatra se da oboljeli nije više zarazan ako su prošla minimalno 2 tjedna ispravne terapije i ako se simptomi smanjuju.<sup>7</sup>

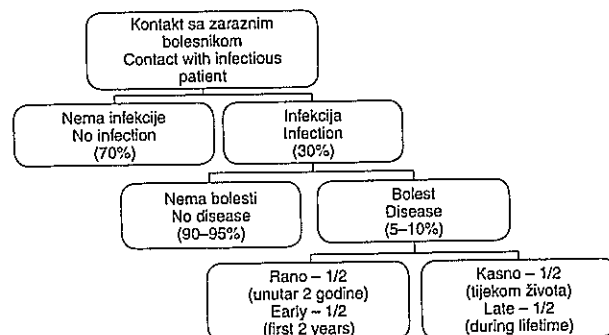
Traženju kontakata valja pristupiti što brže jer neki kontakti mogu vrlo brzo oboljeti nakon izloženosti i inficiranja poput djece mlađe od 5 godina, osoba inficiranih HIV-om i drugih imunosuprimiranih kontakata. Brz pristup traženju kontakata povećava vjerojatnost da će svi kontakti biti pronađeni i stavljeni pod nadzor.<sup>3,4,7</sup>

### TKO su kontakti koje tražimo?

To su osobe koje su izložene riziku od inficiranja nakon izloženosti tuberkuloznom bolesniku te osobe koje su u riziku od oboljevanja nakon zaražavanja. Kontakti se traže ponajprije nakon pristupa samom bolesniku. Detaljnim razgovorom s bolesnikom orijentiramo se o njegovim radnim, dnevnim i tjednim aktivnostima te o osobama s kojima živi, radi ili se druži. Time se mogu identificirati različite grupe osoba koje mogu biti izložene infekciji.

Vjerojatnost kontakta s oboljelim od tuberkuloze, bliskost i trajanje tog kontakta, stupanj infektivnosti oboljeloga i karakteristike okoliša odlučujući su čimbenici prijenosa tuberkuloze.

Nakon kontakta sa zaraznim bolesnikom otprilike 30% kontakata će se zaraziti, odnosno steći LTBI, a 70% neće. LTBI je stanje perzistentnog imunog odgovora na prije unesene antigene *M. tuberculosis* bez kliničkih znakova bolesti.<sup>19</sup> Latentno inficirane osobe nisu bolesne ni zarazne za druge osobe, ali svaka inficirana osoba nosi doživotan rizik od reaktivacije tuberkuloze. Od onih koji su inficirani 90–95% neće nikad oboljeti, a 5–10% inficiranih hoće, i to po-



Slika 1. Tuberkuloza – infekcija i bolest  
Picture 1. Tuberculosis – infection and disease

Tablica 1. Rizični čimbenici za obolijevanje nakon inficiranja  
Table 1. Risk factors for disease given that infection has occurred

|                                                                                                                  | RR      |                                                            | RR    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------|-------|
| AIDS                                                                                                             | 110–170 | Gastrektomija<br>Gastrectomy                               | 2–5   |
| HIV+/PPD+<br>HIV+/TST+                                                                                           | 50–110  | Premosnica crijeva<br>Jejunioileal bypass                  | 27–63 |
| Transplantacija vezana uz<br>imunosupresivnu terapiju<br>Transplantation related to<br>immunosuppressant therapy | 20–74   | KBI/hemodijaliza<br>Chronic renal<br>failure/haemodialysis | 10–25 |
| Anti-TNF- $\alpha$ -terapija<br>Receiving anti-TNF-alpha<br>treatment                                            | 1,5–4   | Šećerna bolest<br>Diabetes mellitus                        | 2–3,6 |
| Kortikosteroidi<br>Corticosteroids                                                                               | 4,9     | Pušenje<br>Smoking                                         | 2–3   |
| Hematološki malignomi<br>Haematological malignancy                                                               | 4–8     | Neuhranjenost<br>Underweight                               | 2–2,6 |
| Karcinom glave, vrata, pluća<br>Carcinoma of the head<br>or neck and lung                                        | 16      | Silikoza<br>Silicosis                                      | 30    |

RR = relativni rizik / relative risk

Adaptirano iz / Adapted from: TB Contact investigation in low prevalence countries: Consensus document Wolfheze conference 2009 and Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection MMWR 2000; 49 (No. RR-6)

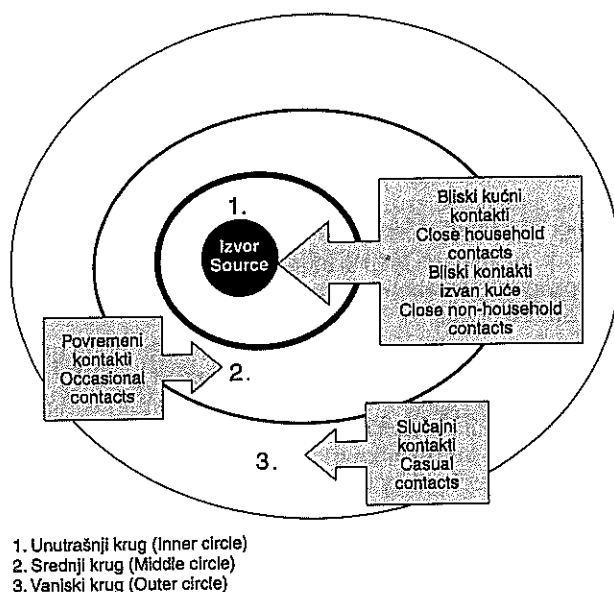
lovica u prve dvije godine od infekcije, a ostatak tijekom života<sup>3,7,17</sup> (slika 1). Ovaj postotak od 5 do 10% onih u kojih se razvije bolest jest prosjek i drugačiji je ako govorimo o djeci, koja općenito imaju veći rizik od obolijevanja nakon inficiranja od odraslih osoba. Djeca dojenačke dobi imaju rizik od 43% da dobiju manifestnu bolest nakon infekcije, djeca od 1 do 5 godina 24%, a djeca u dobi od 11 do 15 godina imaju rizik od obolijevanja 15%.<sup>3,20</sup>

Za razliku od rizika infekcije *M. tuberculosis*, rizik od obolijevanja zavisi uglavnom od endogenih čimbenika, kao što su prirođena individualna osjetljivost te stupanj funkcije staničnog imuniteta. Stoga treba ocijeniti i stupanj osjetljivosti kontakta, odnosno rizik od obolijevanja nakon zaražavanja.

Neki od najvažnijih čimbenika za obolijevanje su imunosupresija (prisutnost HIV-a, transplantacija organa u svezi s imunosupresivnom terapijom, uzimanje anti-TNF- $\alpha$ -lijekova, duže uzimanje kortikosteroida), zloćudne bolesti (hematološke ili malignom glave ili vrata i pluća), gastrektomija, prenosnica crijeva, silikoza, kronično zatajenje bubrega/hemodijaliza, šećerna bolest, pušenje, dob do 5 godina...<sup>7,17</sup> (tablica 1).

### GDJE tražimo kontakte?

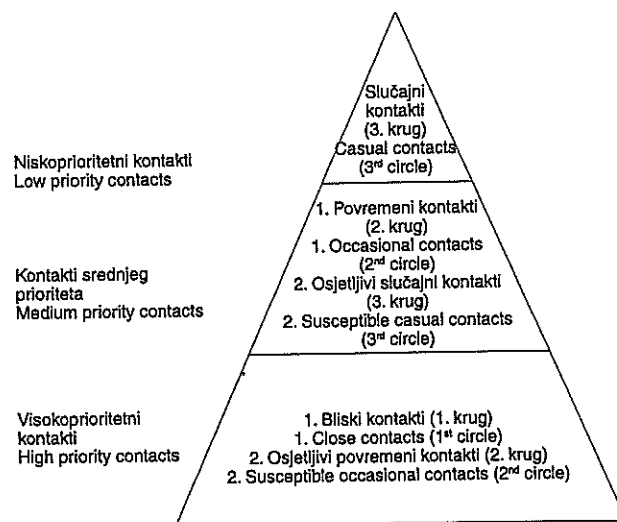
Kontakti se traže u okolini bolesnika – kućnoj, radnoj ili društvenoj. Klasificiraju se prema stupnju izloženosti u krugovima oko izvornog bolesnika, što se obično opisuje izrazom »efekt kamena bačenog u vodu«.<sup>21</sup> U prvom, unutarnjem krugu nalaze se najbliži kontakti oboljeloga, ponajprije bliski kućni kontakti, dakle osobe koje žive u istom kućanstvu s tuberkuloznim bolesnikom i bliski kontakti koji ne žive u istom kućanstvu, ali redovito i dugo komuniciraju s bolesnikom i dijele zajednički zrak u prostorijama druženja poput spolnih partnera, bliskih prijatelja i kolega. U drugom, srednjem krugu se nalaze povremeni kontakti poput prijatelja, rodbine, školskih i radnih kolega, članovi kluba ili tima, koji rjeđe provode vrijeme s bolesnikom. U trećem, vanjskom krugu nalaze se slučajni kontakti, primjerice osobe koje žive u istoj zajednici ili pohađaju istu školu, sportski klub... (slika 2).



1. Unutrašnji krug (Inner circle)
2. Srednji krug (Middle circle)
3. Vanjski krug (Outer circle)

Slika 2. Klasifikacija kontakata oboljelog od tuberkuloze prema stupnju izloženosti

Picture 2. Classification of contacts according to the degree of exposure



Slika 3. Prioritizacija kontakata oboljelog od tuberkuloze prema stupnju izloženosti i pridruženim rizicima za obolijevanje

Picture 3. Priority groups of contacts according to the degree of exposure and susceptibility

Do svih kontakata nije moguće doći samo nakon razgovora s oboljelim nego je, u danim okolnostima, potrebno napraviti i epidemiološki izvid. Time se direktno mogu procijeniti fizikalni uvjeti na mjestima moguće transmisije (veličina prostorije, ventilacija, cirkuliranje zraka...). Osim toga, izvid pruža mogućnost identificiranja dodatnih kontakata koje je bolesnik zaboravio spomenuti, bilo slučajno bilo namjerno.

Obrada kontakata u posebnim okolnostima kao što je pojava multirezistentne tuberkuloze te kod specifičnih/skupnih okruženja poput škola, zatvora, pritvora, zdravstvenih ustanova, skloništa i zračnog prometa, oslanja se na ove osnovne principe traženja kontakata uz poštivanje osobitosti svake od navedenih okolnosti/okruženja.<sup>7</sup>

## KAKO klasificiramo i probiremo kontakte?

Razgovor s osobom koja je bila u kontaktu pruža nam mogućnost dobivanja detaljnih informacija o stupnju izloženosti, BCG-statusu, prethodnim rezultatima PPD-testa, osobnoj anamnezi na tuberkulozu, popratnim bolestima i stanjima koja mogu povećati predispoziciju kontakta za razvoj aktivne bolesti, simptomima tuberkuloze, mogućoj smanjenoj suradljivosti...

Kada su kontakti ocijenjeni po stupnju izloženosti i predispozicijama za obolijevanje, pristupa se procjeni njihova prioriteta u obradi.

Visokoprioritetni kontakti su bliski kontakti (prvi krug) i osjetljivi povremeni kontakti (drugi krug). Kontakti srednjeg prioriteta su povremeni kontakti (drugi krug) i osjetljivi slučajni kontakti (treći krug). Niskoprioritetni kontakti su slučajni kontakti (treći krug) (slika 3). Nakon prioritizacije kontakata slijedi njihov probir na postojanje LTBI i njezino liječenje kod određenih kategorija inficiranih kontakata koji se obavlja u suradnji s pulmološkom službom. Dijagnoza LTBI postavlja se tek kad se isključi prisutnost aktivne bolesti. Donedavno se u probiru rabio samo tuberkulinski kožni test koji je pokazatelj stanične preosjetljivosti kasnog tipa (tip IV) *in vivo* na polivalentnu mješavinu antigena (PPD). S obzirom na njegova ograničenja, ponajprije nisku specifičnost u BCG-iranoj populaciji (poput naše), nedovoljnu osjetljivost te moguće greške u izvođenju i čitanju testa, dugo se tražio test kojim bi se pouzdano dokazala inficiranost *M. tuberculosis* i uspješno se zamijenio njime. Razloga za određeni optimizam daju krvni testovi koji *ex vivo* mjere otpuštanje gama-interferona (IGRA: interferon-gamma release assay) iz krvi senzibiliziranih osoba nakon inkubacije s mješavinom sintetskih peptida koji simuliraju određene antigene mikobakterija tuberkuloze: ESAT-6 (early secretory antigenic target-6), CFP-10 (culture filtrate protein-10) i TB7.7-antigen. Ovi antigeni prisutni su u kompleksu *M. tuberculosis* te odsutni u BCG-sojeva i većine netuberkuloznih mikobakterija. Time se izbjegava najveće ograničenje tuberkulinskog testiranja: nedostatak mikobakterijske specifičnosti za specijes zbog sadržanog velikog broja proteina koji se nalaze u različitim vrstama mikobakterija. Interferonski testovi imaju visoku specifičnost i osjetljivost, rezultati se mogu dobiti unutar 24 sata i pritom nije potreban drugi posjet za očitavanje rezultata kao kod tuberkulinskog testa, a rezultat se očitava automatski. Nedostaci su im visoka cijena, potrebno vađenje krvi i izvođenje testa u laboratorijima koji moraju biti ekipirani i opremljeni za izvođenje ovog testa. Kao ni PPD-test, ni IGRA-e ne razlikuju latentnu tuberkuloznu infekciju od aktivne bolesti, što znači da pozitivan nalaz bilo kojeg od ova dva testa ne znači nužno aktivnu bolest, kao što je ni negativan nalaz neće potpuno isključiti.<sup>22-25</sup>

U dijagnostičkom probiru kontakata za sada su u uporabi oba testa, a istraživanja koja su u tijeku vjerojatno će pružiti smjernice o budućem načinu probira kontakata.

Prva ocjena kontakata radi se odmah, a druga nakon završetka prozorskog razdoblja (8 tjedana). Ako se tijekom obrade visokoprioritetnih kontakata otkriju sekundarni slučajevi ili dokaže nedavna zaraza, širi se obrada na kontakte srednjeg prioriteta, koji se ocjenjuju samo jednom nakon prozorskog razdoblja, kada su nalazi obrade visokoprioritetnih kontakata već poznati. Kontakti niskog prioriteta obrađuju se tek kada je dokazana infekcija među kontaktima srednjeg prioriteta, i to samo jednom, nakon prozorskog razdoblja.

## LITERATURA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. (WHO/HTM/TB/2009.426). Geneva: World Health Organization; 2009.
2. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new stop TB strategy. *Lancet* 2006;367:952-5.
3. World Health Organization. Implementing the WHO Stop TB Strategy. A handbook for national tuberculosis programmes. (WHO/HTM/TB/2008.401) Geneva: World Health Organization; 2008.
4. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC), 2. izd. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance; 2009.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Framework Action Plan to Fight TB in European Union. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2008.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2008. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2009.
7. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 1998.
8. National Tuberculosis Controllers Association and Centers for Disease Prevention and Control. Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *MMWR* 2005;54(No. RR-15, 1-37).
9. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL i sur. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002;19:765-75.
10. Etkind SC. Contact tracing in tuberculosis. U: Reichman L, Hershfield E, ur. *Tuberculosis: A comprehensive approach*. New York: Marcel Dekker Inc; 1993; str. 275-89.
11. Reichler MR, Reyes R, Bur S i sur. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002; 287:991-5.
12. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:359-68.
13. Chang KC, Leung CC, Tam CM. Household contact investigation of tuberculosis in low-income and middle-income countries: public-health impact. *Lancet Infect Dis* 2009;9:3-4.
14. Langenskiöld E, Herrmann FR, Luong BL, Rochat T, Janssens JP. Contact tracing for tuberculosis and treatment for latent infection in a low incidence country. *Swiss Med Wkly* 2008;138:78-84.
15. Jurčev Savičević A, Popović Grle S, Milovac S i sur. How much do we know about tuberculosis? A study of patients in out-patient settings in Split, Croatia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:780-5.
16. ASCM Subgroup at Country Level, World Health Organization. *Stop TB Partnership*. Advocacy, communication and social mobilization to fight TB: a 10-year framework for action (WHO/HTM/STB/2006.37). Geneva: World Health Organization; 2006.
17. Jurčev Savičević A. Poboljšavanje znanja i informiranosti o tuberkulozi u zemlji srednje incidencije poput Hrvatske kao mogući odgovor na širenje ekstenzivno rezistentne tuberkuloze u svijetu. *Liječ Vjesn* 2007; 129:164-5.
18. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: IUATLD; 1999.
19. Loudon RG, Spohn SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:109-11.
20. Mack U, Migliori GB, Sester M i sur. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956-73.
21. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:636-47.
22. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tuber Lung Dis* 1992;73:73-6.
23. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
24. Menzies D, Pai M, Comstock G. 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.
25. Chang KC, Leung CC. Systematic review of interferon-gamma release assays in tuberculosis: focus on likelihood ratios. *Thorax* 2010;65: 271-6.
26. Dyrholm-Riise AM, Gran G, Wenzel-Larsen T, Blomberg B, Haanshuus CG, Mørkve O. Diagnosis and follow-up of treatment of latent tuberculosis; the utility of the QuantiFERON-TB Gold In-tube assay in outpatients from a tuberculosis low-endemic country. *BMC Infect Dis* 2010; 10:57.