

**UNIVERSITETI MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRENDSHME  
PNEUMOLOGJI**

**REZISTENCA E ANTITUBERKULARËVE NË  
PROGRAMIN E KONTROLLIT TË TB SIPAS DOTS  
STRATEGJISË NË KOSOVË 2003-2014**

**Disertacion  
Për Marrjen e Gradës Shkencore**

**DOKTOR**

**Kandidati: Rukije Mehmeti  
Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Hasan Hafizi**

**Tiranë**

**TIRANË REPUBLIKA E SHQIPËRISË**



**UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE**

**DISERTACION  
I PARAQITUR NGA**

**Znj. Rukije MEHMETI**

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE**

**DOKTOR**

**SPECIALITETI: PNEUMOLOGJI**

**TEMA: “REZISTENCA E ANTITUBERKULARËVE NË PROGRAMIN E KONTROLLIT TË TB SIPAS DOTS STRATEGJISË NË KOSOVË”**

**MBROHET NË DATË: / / . PARA JURISË:**

1. Prof. Dr..... KRYETAR
2. Prof. Asc. ....ANËTAR (OPONENT)
3. Prof. Dr. ....ANËTAR (OPONENT)
4. Prof. Asc. ....ANËTAR
5. Prof.....ANËTAR

### ***Parathënie***

*TB është sëmundje e vjetër sa edhe vetë njërëzimi. Ende mbetet problem social dhe mjekësor ne botë edhe përkundër të arriturave të teknikes,metodave diagnostike të kualitetit të lartë jo vetëm te ne por edhe në botë.*

*Duke u nisur nga fakti se TB edhe sot e kësaj dite,gjithnjë në rritje, në shumë vende të botës. OBSH epideminë e TB e shpalli si emergjencë globale botërore.*

*Shpresojmë qe ky studim të japë ndihmesën e tij në uljen e incidencës, sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë nga kjo sëmundje në Kosovë*

## **Falenderim**

Falenderoj udhëheqësin shkencor Prof. Dr. Hasan Hafizi për ndihmën në të gjitha etapat e studimit duke më ofruar ekspëriencën dhe ekspërtizën e tij në fushën e mjekësisë.

Falenderoj familjen time për mbështetjen dhe kurajon që më dhanë për të përfunduar me sukses këtë projekt shkencor.

## **Shkurtesa**

TB	Tuberculosis
OBSH	Organizata Botërore e Shëndetësisë
INH	Isoniazid
RIF	Rifampin
PZA	Pirazinamid
EMB	Etambutol
STM	Streptomycin
MDR	Multidrug Resistent
XDR-TB	Extensively Drug-Resistant TB
HIV	Human Immunodeficiency Virus

## Përmbajtja

<b>I HYRJE</b> .....	<b>10</b>
1.1 RAPORTI GLOBAL I OBSH .....	10
1.2 SDGs DHE STRATEGJIA PËR FUNDIN E TB .....	11
1.3 BARRA E SËMUNDJES SË TB .....	12
2.0 DIAGNOZA DHE TRAJTIMI .....	12
2.1 TB, TB I LIDHUR ME HIV DHE TB REZISTENT NDAJ MEDIKAMENTEVE.....	12
3.0 SHËRBIMET E PARANDALIMIT TË TUBERKULOZIT .....	13
3.1 MBULIMI UNIVERSAL SHËNDETËSOR, MBROJTJA SOCIALE. ....	14
4.0 HULUMTIMI DHE ZHVILLIMI I TUBERKULOZIT .....	14
5.0 TUBERKULOZI REZISTENT NDAJ SHUMË LLOJE MEDIKAMENTESH. ....	15
6.0 TE DHËNA TË LITERATURËS .....	16
6.1 PËRKUFIZIMI I REZISTENCËS .....	17
6.1.1 Rezistenca primare .....	19
6.1.2 Rezistenca iniciale .....	19
6.1.3 Rezistencë sekondare (e fituar).....	19
6.1.4 Dështim mjekimi .....	19
6.1.5 Rast kronik.....	19
7.0 REZISTENCA DHE KONTROLLI I TUBERKULOZIT. ....	20
7.1 MEKANIZMAT DHE FAKTORËT E LIDHUR ME REZISTENCËN MEDIKAMENTOZE .....	20
7.2 MEKANIZMAT E ZHVILLIMIT TË REZISTENCËS NDAJ MEDIKAMENTEVE .....	22
7.3 AKTIVITETI, MEKANIZMI I VEPRIMIT DHE REZISTENCA. ....	22
7.4 SHFAQJA E REZISTENCËS MEDIKAMENTOZE ANTITUBERKULARË .....	23
8.0 MONOTERAPIA EFEKTIVE APO FUNKSIONALE .....	23
8.1 MONOTERAPIA GJATË STERILIZIMIT TË POPULLATAVE SPECIALE .....	23
8.1.1 Diferencat në aktivitetin baktericid .....	23
8.1.2 Koncentrimet subinhibitore .....	24
8.1.3 Diferencat në efektin post antibiotik (faza e vonët).....	24
8.1.4 Rezistenca ndaj izoniacidit (INH).....	24
8.2 RIFAMPICINA .....	25
8.3 REZISTENCA NDAJ PIRAZINAMIDIT (PZA).....	25
8.4 REZISTENCA NDAJ ETAMBUTOLIT (EMB) .....	26
8.5 REZISTENCA NDAJ STREPTOMICINËS (STM) .....	26
8.6 REZISTENCA NDAJ FLUOROKINOLONEVE .....	26
8.7 REZISTENCA NDAJ KEMOTERAPEUTIKËVE TË TJERË .....	27
8.8 MDR-TB .....	27
9.0 GABIME MJEKËSORE .....	27
<b>II METODOLOGJIA</b> .....	<b>29</b>
2.1 QËLLIMI: .....	29
2.2 OBJEKTIVAT: .....	29
2.3 MATERIALI DHE METODA .....	30
2.4 METODOLOGJIA E ANALIZËS STATISTIKORE .....	31
<b>III REZULTATE</b> .....	<b>32</b>
<b>IV DISKUTIM</b> .....	<b>69</b>
<b>V PËRFUNDIME</b> .....	<b>74</b>
<b>VI REKOMANDIME</b> .....	<b>78</b>
<b>VII BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>78</b>

## Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve .....	32
Tabela 3. 2 Statistika e përmbledhur e moshës	
Tabela 3. 3 Numri i rasteve dhe pesha specifike sipas qytetëve (% ndaj totalit).....	35
Tabela 3. 4 Numri i rasteve dhe incidence e TB sipas qytetëve (raste/100000).....	36
Tabela 3. 5 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas qytetëve .....	37
Tabela 3. 6 Shpërndarja e rasteve sipas vendbanimit dhe viteve.....	38
Tabela 3. 7 Shpërndarja e rasteve sipas mënyrës se trajtimit .....	39
Tabela 3. 8 Mënyra e trajtimit sipas qytetëve .....	40
Tabela 3. 9 Tipi i TB.....	41
Tabela 3. 10 Tipi i TB sipas qytetit.....	42
Tabela 3. 11 Frekuenca e rasteve të reja dhe recidive .....	43
Tabela 3. 12 Frekuenca e rasteve të reja dhe recidive sipas qytetit .....	44
Tabela 3. 13 Ditëqendrimi i rasteve të reja dhe të ritrajuara.....	45
Tabela 3. 14 Rezultati i ekzaminimit të BK sipas muajve.....	46
Tabela 3. 15 Rezultati i ekzaminimit të BK I sipas qytetit .....	47
Tabela 3. 16 Rezultati i ekzaminimit të BK II sipas qytetit.....	48
Tabela 3. 17 Rezultati i ekzaminimit të BK në muajin pestë / tetë sipas qytetit .....	48
Tabela 3. 18 Rezultati pozitiv i ekzaminimit sipas karakteristikave sociodemografike .....	49
Tabela 3. 19 Rezultati i ekzaminimit tek rastet e Reja dhe Recidivat .....	52
Tabela 3. 20 Rezultati pozitiv i ekzaminimit sipas karakteristikave sociodemografike .....	54
Tabela 3. 21 Rezultati pozitiv i ekzaminimit sipas karakteristikave sociodemografike .....	55
Tabela 3. 22 Rezultati i kulturës Löwenstein I dhe II.....	56
Tabela 3. 23 Rezultati i kulturës Löwenstein I dhe II sipas rasteve të Reja dhe Recidive .....	57
Tabela 3. 24 Rezultati pozitiv i kulturës Löwenstein I dhe II sipas karakteristikave sociodemografike .....	58
Tabela 3. 25 Rezultati i testimit. Incidenca e MDR.....	59
Tabela 3. 26 Rezultati i Rezistencës sipas rasteve të reja dhe Recidive, L I .....	60
Tabela 3. 27 Rezultati pozitiv i ekzaminimit sipas karakteristikave sociodemografike, L I.....	62
Tabela 3. 28 Rezultati i mjekimit për totalin e pacientëve .....	63
Tabela 3. 29 Rezultati i mjekimit për Pacienët L I .....	64
Tabela 3. 30 Incidenca e vdekjeve sipas viteve .....	65
Tabela 3. 31 Rastet e vdekjes sipas karakteristikave sociodemografike .....	66
Tabela 3. 32 Diagnoza përfundimtare.....	68

## Lista e figurave

Figura 3. 1 Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë .....	33
Figura 3. 2 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas gjinisë .....	33
Figura 3. 3 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës dhe gjinisë.....	34
Figura 3. 4 Numri i rasteve sipas viteve .....	35
Figura 3. 5 Shpërndarja e rasteve sipas vendbanimit,pesha specifike (% ndaj totalit)	36
Figura 3. 6 Incidenca e TB sipas qytetëve (raste/100000).....	37
Figura 3. 7 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas qytetëve(95%CI për mesataren)	38
Figura 3. 8 Shpërndarja e rasteve sipas mënyrës së trajtimit.....	39
Figura 3. 9Shpërndarja e rasteve sipas mënyrës së trajtimit dhe qytetit.....	41
Figura 3. 10 Tipi i TB .....	42
Figura 3. 11 Tipi i TB sipas qytetit .....	43
Figura 3. 12Frekuenca e rasteve të reja dhe recidive .....	43
Figura 3. 13 Frekuenca e rasteve recidive sipas qytetit .....	44
Figura 3. 14 Krahasimi i ditëqendrimit të rasteve të reja dhe recidivave .....	45
Figura 3. 15 Rezultati i ekzaminimit të BK sipas muajve .....	46
Figura 3. 16 Përqindja e kulturave pozitive sipas gjinisë .....	50
Figura 3. 17 Përqindja e kulturave pozitive sipas grupmoshës.....	50
Figura 3. 18 Përqindja e kulturave pozitive sipas vendbanimit (fshat-qytet) .....	51
Figura 3. 19 Rezultati i ekzaminimit sipa qytetëve.....	51
Figura 3. 20 Rezultati i ekzaminimit tek rastet e Reja dhe Recidivat .....	52
Figura 3. 21 Rezultati i kulturës Löwenstein I dhe II.....	56
Figura 3. 22 Rezultati i kulturës Löwenstein dheII sipas rasteve të Reja dhe Recidive	57
Figura 3. 23 Rezultati pozitiv i kulturës Löwenstein I dhe II sipas grupmoshës .....	59
Figura 3. 24 Rezultati i testimit. Incidenca e MDR .....	60
Figura 3. 25 Rezultati i Rezistencës sipas rasteve të reja dhe Recidive, L I.....	61
Figura 3. 26 Rezultati i mjekimit për totalin e pacientëve .....	63
Figura 3. 27 Rezultati i mjekimit për Pacienet L I.....	64
Figura 3. 28 Incidenca e vdekjeve sipas viteve.....	65
Figura 3. 29 Incidenca kumulative e vdekjeve sipas qytetit .....	67



## Abstrakt

**Hyrje:** Tuberkulozi është një nga problemet më madhor të shëndetit publik sot në botë. Qëllimi i këtij punimi është vlerësimi i rezistencës në ATL në programin e kontrollit të TB sipas DOTS strategjisë gjatë periudhës 2003-2014

**Materiali dhe metoda:** Ky është një studim retrospektiv i kryer në periudhën 2012-2015 QKU-Klinika për Sëmundjet e Mushkërive në Prishtinë-Kosovë U përpunuan të gjitha skedat e mjekimit të të sëmurëve me TB në tërë regjionin e Kosovës, dhe ne studim u përfshinë të gjithë të sëmurët me TB. Nga kartelat klinike të pacientëve është mbledhur informacioni: Sociodemografik: moshë dhe gjinia; Klinik: diagnoza; Laboratorik: rezultatet laboratorike në fillim të mjekimit, pas dy muaj dhe pas pesë muaj për pacienët me TB pulmonar. Për rastet të cilat rezultuan pozitive u testua rezistenca ndaj ATL.

**Rezultate:** Në studim janë përfshirë 10669 pacientë. (49%) prej pacientëve ishin femra dhe (51%) meshkuj. Raporti i pacientëve meshkuj/femra ishte 1 : 1.04. Moshë mesatare e meshkujve është 41.8 ( $\pm 20.5$ ) vjeç (rangu 0–98 vjeç) ndërsa moshë e femrave është 42.3 ( $\pm 20.6$ ) vjeç (rangu 1–101 vjeç). Në studim mbizotëron TB pulmonar në (74.4%) raste (95%CI 73.56 – 75.23) krahasuar me TB ekstrapulmonar në (26.3%) raste (95%CI 24.77 – 26.44) ( $p < 0.001$ ) Në total 9794 ose (91.8%) e rasteve të përfshira në studim janë raste të reja (95%CI 91.3 – 92.3) ndërsa 875 ose 8.2% e totalit të rasteve janë recidiva apo rimjekime. “Sensibël” rezultuan kulturat në 98.2% të rasteve (95%CI 97.27 – 98.81), “ndonjë rezistencë” rezultoi në 1 kulturë ose 0.1% (95%CI 0.02–0.5), “monorezistencë” rezultoi në 14 kultura ose 1.2% (95%CI 0.72–1.99), “polirezistencë” rezultoi në 1 kulturë ose 0.1% (95%CI 0.02-0.5) dhe MDR rezultoi në 6 kultura ose 0.5% të tyre (95%CI 0.23-1.09). MDR kanë shfaqur 3 (0.5%) raste të reja dhe 3 (2.5%) raste recidive; Ndonjë rezistencë ka shfaqur vetëm 1 (0.2%) rast i ri; Polirezistencë ka shfaqur vetëm 1 (0.8%) rast recidiv; Sensibël kanë rezultuar 576 (97.5%) raste të reja dhe 113 (94.2%) raste recidive; U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i ritjes së % së pozitivitetit të kulturës BK me ritjen e moshës, çka nënkupton që trajtimi ka dhënë rezultat më të lartë në grupmoshën  $\leq 40$  vjeç.

**Përfundime:** Tuberkulozi rezistent ndaj shumë është problem i krijuar nga njeriu dhe shfaqet për shkak të menaxhimit të dobët të TB dhe është një kërcënim për kontrollin e TB. Dyshimi dhe diagnoza e hershme janë të rëndësishme. Kultura dhe testimi i ndjeshmërisë së medikamenteve janë gold standard, por metodat më të reja molekulare ndihmojnë në diagnostikimin e shpejtë.

**Fjalë kyç:** TB, MDR, kulturë, recidivë

## I HYRJE

### 1.1 Raporti Global i OBSH

Qëllimi i Raportit Global të OBSH-së mbi Tuberkulozin është të ofrojë një vlerësim gjithëpërfshirës dhe aktual për tuberkulozin si një epidemi dhe mbi progresin që duhet të bëhet në kujdesin dhe parandalimin e tij në nivel global, rajonal dhe të vendit. Kjo është bërë në kontekstin e strategjive të rekomanduara globale të tuberkulozit dhe mbi objektivat e lidhura dhe qëllimet zhvillimore më të gjëra. Për periudhën 2016-2035, këto janë Strategjitë e OBSH-se dhe Kombeve të Bashkuara (OKB) për Tuberkulozin. Objektivat e Zhvillimit të Qëndrueshëm (SDGs), ndajnë një qëllim të përbashkët: për t'i dhënë fund epidemisë globale të tuberkulozit. Synimet specifike të vendosura në Strategjinë e Fundit të Tuberkulozit përfshijnë një reduktim deri në 90 % në vdekjet nga TB dhe një ulje prej 80% në incidencën e TB (raste të reja në vit) deri në vitin 2030, krahasuar me vitin 2015. Këto synime kërkojnë sigurimin e kujdesit dhe parandalimit të tuberkulozit brenda kontekstit më të gjerë të mbulimit shëndetësor universal, si edhe ndërmarjen e një veprimi shumë-sektorial për të adresuar problemet sociale dhe ekonomike, si edhe për të përcaktuar edhe pasojat e TB dhe përparimet teknologjike deri më 2025, në mënyrë që incidenca të bjerë më shpejt se normat e arritura historikisht (1).

Në përgjithësi, ekziston një barrë ende e lartë e sëmundjes dhe progresi nuk është aq i shpejtë sa për të arritur objektivat, ose për të bërë përparim të madh në mbylljen e zbrazëtirave të vazhdueshme. TB është shkaku i nëntë i vdekjeve në mbarë botën dhe shkaktohet nga një agjent i vetëm infektiv, i renditur më sipër HIV / AIDS. Në vitin 2016, pati rreth 1.3 milion vdekje nga TB në mesin e një rrezve që ishin të sëmurë me HIV (kishte 1.7 milion në 2000) dhe 374 000 vdekje të tjera në mesin e personave me HIV-pozitiv. Rreth 10.4 milionë një rrez u sëmurën me tuberkuloz në vitin 2016: 90% ishin të rritur, 65% ishin meshkuj, 10% ishin një rrez që jetojnë me HIV (74% në Afrikë) ku rreth 56% ishin në pesë shtetë: Indi, Indonezi, Kina, Filipine dhe Pakistan. TB-rezistent ndaj medikamenteve është një kërcënim i vazhdueshëm. Në vitin 2016, ishin 600 000 raste të reja me rezistencë ndaj rifampicinës (RRTB), medikamentit më efektiv në linjën e parë, nga të cilët 490 000 kishin TB rezistent ndaj shumë llojeve (MDR-TB). Pothuajse gjysma e rasteve (47%) të tyre ishin në Indi, Kinë dhe Federatën Ruse. Globalisht, shkalla e vdekshmërisë së tuberkulozit është në rënie me rreth 3% për vit. Incidenca e TB po bie në rreth 2% në vit dhe 16% të rasteve me tuberkuloz po vdesin nga sëmundja; deri në vitin 2020, këto shifra kanë nevojë të përmirësohen në 4-5% në vit dhe 10%, respektivisht, për të arritur momentet e para (2020) të Strategjisë së Fundit të TB. Shumica e vdekjeve nga TB mund të parandalohet nëse diagnostikohet më herët dhe merr trajtimin e duhur. Miliona një rrez janë diagnostikuar dhe trajtuar me sukses për TB çdo vit, duke shmangur miliona vdekje (53 milion 2000-2016), por ka ende boshllëqe të mëdha në zbulimin dhe trajtimin e saj (2).

Në vitin 2016, janë raportuar 6.3 milionë raste të reja të TB (nga 6.1 milion në vitin 2015), ekuivalent me 61% të vlerësimeve, me një incidence prej 10.4 milion; të dhënat e fundit të rezultateve të trajtimit tregojnë një shkallë globale të suksesit të trajtimit prej 83%. Ka pasur 476 774 raste të raportuara të HIV pozitiv me TB (46% e incidencës së vlerësuar), prej të cilëve 85% ishin në terapi antiretrovirale (ART). Gjithsej 129 689 një rrez kishin filluar trajtimin për TB rezistent ndaj medikamentit, u vu re një rritje e vogël nga 125 629 në vitin 2015; suksesi i trajtimit mbetet i ulët, në 54% në nivel global. Përpjekjet për të mbyllur këto hendeqe kërkojnë progres nga një nëngrup i veçantë i vendeve me barrë të lartë të TB. Dhjetë shtetë llogaritin një diferencë të përgjithshme

prej 76 % mes incidencës së TB dhe rasteve të raportuara; India (25%), Indonezia (16%) dhe Nigeria (8%). Dhjetë vende llogaritin një boshllëk prej 75% në regjistrimin e trajtimit të incidencës për TB rezistent ndaj drogës; India dhe Kina përbënin 39% të hendekut global të boshllëqeve që lidhen me TB e lidhur me HIV. Trajtimi parandalues i tuberkulozit është duke u zgjeruar, sidomos në dy grupet prioritare të rrezikut: të njëjzët që jetojnë me HIV dhe fëmijët nën 5 vjeç. Megjithatë, shumica e njëjzëve kanë të drejtë për të parandaluar tuberkulozin ata nuk po marrin trajtimin e duhur. Financimi për kujdesin dhe parandalimin e TB është rritur për më shumë se 10 vjet, por mungesat e financimit ende ekzistojnë (US \$ 2.3 miliardë në vitin 2017). Shpenzimet totale shëndetësore gjithashtu nuk janë të mjaftueshme për të siguruar burimet e nevojshme për të arritur mbulimin shëndetësor universal. Mbyllja e këtyre boshllëqeve kërkon më shumë burime të brendshme (sidomos në vendet me të ardhura të mesme) dhe ndihma nga donatorët ndërkombëtarë (sidomos në vendet me të ardhura të ulëta). Ndikimet më të gjera në epidemën e TB përfshijnë varfërinë, infeksioni i HIV, nënçmimi dhe pirjen e duhanit. Vendet e barrës së lartë të TB-së kanë sfida të mëdha përpara se të arrijnë objektivat e SDG lidhur me këto dhe përcaktuesit e tjerë. Kërkimet (për diagnostikime të reja, medikamente, regjime të trajtimit dhe vaksinat) po përparojnë, por ngadalë. Rritja e investimit është i nevojshëm për arritjen e përparimeve teknologjike të nevojshme deri në vitin 2025. Konferenca Ministrore Globale e OBSH-së për tuberkulozin zhvilloi takimin në OKB-së në nëntor të vitit 2017. Takimi i nivelit të lartë i Asamblesë mbi TB në vitin 2018 ofroi një mundësi për të nxitur angazhimin politik të nevojshëm që të rritet beteja kundër TB dhe ta vendosë botën dhe individin në rrugën drejt përfundimit të epidemisë së tuberkulozit (3).

Burimet kryesore të të dhënave për raportin janë raundet vjetore të mbledhjes së të dhënave globale të tuberkulozit të zbatuar nga Programi Botëror I OBSH që nga viti 1995 dhe mbi bazat e të dhënave të mbajtura nga Departamentet e tjerë të OBSH-së, UNAIDS dhe Banka Botërore. Në 2017 OBSH realizoi raundin e mbledhjes së të dhënave globale të tuberkulozit në 201 shtetë që përbëjnë mbi 99% të popullsisë së botës duke përfutur të dhënat mbi rastet e tuberkulozit (4).

## **1.2 SDGs dhe Strategjia për fundin e TB**

Piketat e para të Strategjisë për Fundin e TB janë vendosur për vitin 2020. Ato kanë një reduktim prej 35% në vdekjet e TB dhe një reduktim prej 20% në incidencën e TB, krahasuar me nivelet në vitin 2015; dhe se asnjë pacient me TB dhe familjet e tyre nuk duhet të përballen me kostot katastrofike si rezultat i sëmundjes së TB. Monitorimi i treguesve specifikë të tuberkulozit është vendosur në nivel global dhe kombëtar. Për shembull, monitorimet e standartizuara të njoftimeve të rasteve të TB dhe trajtimit e tyre, si edhe marrja e rezultateve në nivel global dhe kombëtar kanë filluar që në 1995, dhe vlerësimet e incidencës dhe mortalitetit të TB kanë qenë botuar çdo vit nga OBSH për më shumë se një dekadë. Në 2017, OBSH ka zhvilluar një monitorim TB-SDG në kuadrin e 14 treguesve që janë të lidhur me TB incidenca, nën shtatë SDGs. Ka shtatë tregues nën SDG 3 (shëndeti dhe mirëqenia): mbulimi esencial i shërbimeve shëndetësore; përqindja e shpenzimeve totale shëndetësore që janë jashtë xhepit; shpenzimet shëndetësore për kokë; përhapja e HIV; prevalenca e pirjes së duhanit; prevalenca e diabetit; dhe prevalenca e përdorimit të alkoolit. Shtatë treguesit e tjerë, të lidhur me SDGs 1, 2, 7, 8, 10 dhe 11, janë: proporcioni e popullsisë që jeton nën kufirin ndërkombëtar të varfërisë; përqindja e popullsisë e mbuluar nga mbrojtja

sociale; prevalenca e kequshqyerjes; pjesa e popullsisë që mbështetet në karburantet dhe teknologjinë e pastër; Produkti i Brendshëm Bruto (BPV) për kokë; indeksi për pabarazinë e të ardhurave; dhe proporcioni i popullsisë që jeton në lagjet e varfra (5).

### **1.3 Barra e sëmundjes së TB**

Shumica e numrit të parashikuar të rasteve të incidencës në vitin 2016 ndodhi në Rajonin e Azisë Juglindore (45%), në Rajonin Afrikan (25%) dhe Rajonin Përcaktimor të Paqësorisë (17%); proporcione më të vogla të rasteve kanë ndodhur në Rajonin Mesdhetar Lindor (7%) dhe Rajonin Evropian (3%). Numri vjetor i incidencës së rasteve të TB në lidhje me madhësinë e popullsisë ndryshonte gjerësisht midis vendeve në vitin 2016, nga 10 për 100 000 banorë në shumicën e vendeve me të ardhurave të larta dhe më shumë se 500 në disa vende duke përfshirë Republikën Popullore Demokratike të Koresë, Lesoto, Mozambik, Filipinet dhe Afrikën e Jugut. Regjionalisht, rënia më e shpejtë e incidencës së TB është në Rajonin Evropian (4.6% nga 2015 në 2016). Rënia që prej 2010 i ka tejkaluar 4% në vit në disa vende me barrë të lartë të TB, duke përfshirë Etiopinë, Kenian, Lesoto, Namibia, Federatën Ruse, Republikën e Bashkuar të Tanzanisë, Zambia dhe Zimbabve. Rreth 82% e vdekjeve të TB në mesin e njëzëve me HIV ndodhi në Rajonin Afrikan dhe në Jug-Lindje të Azisë në vitin 2016; këto rajone përbënin 85% të popullsisë totale të kombinuar me vdekjet nga TB të njëzëzit me HIV-negativ dhe HIV-pozitiv. India përbënte 33% të vdekjeve globale të tuberkulozit për njëzëzit me HIV, dhe 26% të totalit të kombinuar të vdekjeve nga TB në njëzëzit HIV-negativ dhe HIV-pozitiv. Globalisht, përqindja e vdekshmërisë së tuberkulozit (për 100 000 banorë) ra me 37% në mes të viteve 2000 dhe 2016. Në nivel rajonal, më të shpejtë rënia në përqindjen e vdekshmërisë së tuberkulozit janë në Rajonin e Europës dhe rajonin e Paqësorisë Përcaktimor (6.0% dhe 4.6% në vit, respektivisht, që nga viti 2010). Globalisht në vitin 2016, rreth 4.1% (95% besim interval [CI]: 2.8-5.3%) të rasteve të reja dhe 19% (95% CI: 9.8- 27%) të rasteve të trajtuara më parë kishin MDR / RR-TB. Ka nevojë për njoftime kombëtare dhe sisteme regjistrimi jetike që të forcohet qëllimi drejt matjes direkte të incidencës dhe vdekshmërisë së TB në të gjitha vendet. Anketat kombëtare për vlerësimin e prevalencës së TB ofrojnë një qasje të drejtpërdrejtë duke matur përkohësisht barrën e sëmundjes së TB në një vend me barrë të lartë TB (6).

## **2.0 Diagnoza dhe trajtimi**

### **2.1 TB, TB i lidhur me HIV dhe TB rezistent ndaj medikamenteve**

Shumica e njoftimeve globale për rastet e reja të tuberkulozit që nga viti 2013 shpjegohen me një rritje prej 37% në Indi në 2013-2016. Raporti global i meshkujve: femra (M: F) për njoftimet ishte 1.7. Rezultatet nga sondazhet kombëtare të prevalencës së të rriturve tregojnë raportet më të larta M: F, duke treguar se të dhënat e njoftimit e zvogëlojnë pjesën e barrës së tuberkulozit të llogaritur nga burrat në disa vende. Globalisht, fëmijët (të moshës <15 vjeç) përbënin 6.9% të të në 2016. Në 2016, mbulimi i testimit për rezistencën ndaj rifampicines ishte 33% për pacientët e rinj të TB dhe 60% për pacienët e trajtuar më parë për TB, dhe 41% në përgjithësi (nga 31% në 2015). Globalisht në 2016, 57% e pacientëve me TB kishin dokumentuar një rezultat testimi

të HIV 55% në 2015. Në Rajoni i Afrikës, ku barra e tuberkulozit të lidhur me HIV është nga më të lartat, 82% e pacientëve me TB kishin një rezultat testimi të dokumentuar me HIV (nga 81% në 2015). Shkalla e suksesit të trajtimit për TB-në e lidhur me HIV (2015 grup) ishte 78% dhe për TB (XDRTB) gjerësisht rezistent ndaj medikamentit, (Kohortë 2014) ishte 30%. Së paku 35 shtetë kanë paraqitur regjime më të shkurtra për trajtimin e MDR / RR-TB. Si pjesë e përpjekjeve për të përmirësuar rezultatet për MDR / XDR-TB, 89 shtetë dhe territore kishin filluar duke përdorur bedaquiline dhe 54 kishin përdorur delamanid nga Qershori i 2017 (7).

### **3.0 Shërbimet e parandalimit të tuberkulozit**

Numri i fëmijëve të moshës nën 5 vjeç që janë raportuar për të filluar trajtimin parandalues të tuberkulozit midis 2015 dhe 2016 (nga 87 242 në 161 740), zene vetëm 13% dhe 1.3 milion janë vlerësuar si të ligjshëm. Një total prej 940 269 personash sapo janë regjistruar në kujdesin ndaj HIV ku nisën një trajtim preventiv të TB në vitin 2016, kjo është bazuar në të dhënat nga 60 vende. Ashtu si në vitet e mëparshme, Afrika e Jugut llogariti pjesën më të madhe të totalit (41%), e ndjekur nga Mozambiku, Zimbabve dhe Malawi. Megjithatë, nga 30 vendet me barrën më të lartë të TB / HIV, 18 nuk raportuan asnjë dispozitë të trajtimit parandalues në vitin 2016. Në 12 vendet që raportuan të dhënat mbi barrën e lartë të TB / HIV, mbulimi shkonte nga 2.4% në Indonezi në 73% në Zimbabve. Në Kenia, të dhëna për numrin e njëzëzve të sapo regjistruar në kujdesin ndaj HIV-it të cilët kanë filluar trajtimin preventiv të TB në Kosovë në 2016, nuk ishin në dispozicion (8). Megjithatë, trajtimi parandalues i tuberkulozit iu ofrua një totali prej 390 298 personash që jetojnë me HIV në 2016. Kombinuar me të dhënat e raportuara nga vendet e tjera, kjo do të thotë se totali i përgjithshëm i njëzëzve që jetojnë me HIV, të cilët kshin nisur trajtimin preventiv të TB në vitin 2016 ishte të paktën 1.3 milion. Financimi për parandalimin, diagnozën dhe trajtimin e TB arriti në 6.9 miliardë dollarë në 2017 në 118 vende të ulëta dhe me të ardhura mesatare (dhe llogariten për 97% të rasteve të raportuar të TB në nivel global). Kjo ishte një rritje nga 6.3 miliardë dollarë në 2016 dhe më shumë se dyfishi i 3.3 miliardë dollarëve që ishte në dispozicion në 2006. India ishte një vend në të cilin buxheti për TB ishte rritur ndjeshëm në vitin 2017 (në 525 dollarë amerikanë milion, pothuajse dyfishi i nivelit të vitit 2016), pas angazhimit të politikës nga Kryeministri për qëllimin e dhënies fund të tuberkulozit deri në vitin 2025. Buxheti është plotësisht i financiar, duke përfshirë 387 milionë dollarë amerikanë (74%) nga burimet e brendshme (trefishi i shumës prej US \$ 124 milion në vitin 2016) dhe pjesa tjetër (26%) nga ndërkombëtarët me burimet donatore. Në përgjithësi, shumica e fondeve gjatë periudhës 2006-2016 kanë qenë siguruar nga burime të brendshme, dhe kjo mbetet deri në vitin 2017 (84% e totalit global prej 6.9 miliardë dollarësh amerikanë). Megjithatë, shifrat e grumbulluara fshehin një variacion substancial në mesin e vendeve. Për shembull, dominon financimi i brendshëm (95% në përgjithësi, 74-100%) në Brazil, Federatën Ruse, Indi, Kine dhe Afriken e Jugut (BRICS), të cilat në mënyrë kolektive përbëjnë pothuajse gjysmën e rasteve të TB të botës. Në vendet me të ardhura të ulëta, financimi nga donatorët ndërkombëtarë e tejkalon vendimin financiar; dhe në 25 vendet me barrë të lartë të TB nivelet e financimit të donatorëve vendas dhe ndërkombëtarë janë të ngjashme (9,10).

### 3.1 Mbulimi universal shëndetësor, mbrojtja sociale.

Parashikimet e shpenzimeve totale shëndetësore në vendet me te ardhura te ulta dhe të mesme ne 2016-2030 krahasuar me vlerësimet e financimit kishin kërkuar për përparimin drejt shëndetit universal, mbulimin dhe arritjen e synimeve të tjera shëndetësore të lidhura me SDG të OBSH të vitit 2017. Në përgjithësi, ata sugjerojnë se shumica e vendeve te mesme mund të mobilizojnë fondet e nevojshme për të arritur mbulimin shëndetësor universal dhe të tjera të lidhura me objektivat shendetesore SDG gjatë kësaj periudhe, por që vendet me të ardhura të ulëta nuk kanë gjasa që të kenë burimet e brendshme për ta bërë këtë. Hulumtimet e kostove me të cilat ballafaqohen pacientët e TB dhe familjet e tyre janë përfunduar në shtatë vende: Gana, Kenia, Mianmar, Filipine, Republika e Moldavisë, Timori Leste dhe ne Vietnam. Rezultatet përfundimtare nga Mianmar dhe Vietnami tregojnë një barrë të lartë ekonomike dhe financiare për shkak të sëmundjes së TB. Kjo është në përputhje me të dhënat që tregojnë se shpenzimet nga xhepi për shëndetësinë përbëjnë një përqindje të lartë (> 30%) të shpenzimeve totale shëndetësore në shumicën e vendeve. Nga 10.4 milion raste të incidencës së TB në vitin 2016, rreth 1.9 milion ishin të lidhura me kequshqyerjen, 1.0 milion me infeksionin HIV, 0.8 milion me pirjen e duhanit dhe 0.8 milion me diabetin. Shembuj të vendeve me barrë të rënda te tuberkulozit përfshijne Brazilin, Indonezinë, Afrikën e Jugut, Tajlandën dhe Vietnamin (11-13).

### 4.0 Hulumtimi dhe zhvillimi i tuberkulozit

Disa teknologji diagnostikuese u shfaqën në vitin 2017 kurse vlerësimi i GeneXpert Omni®, i cili ka për qëllim të jetë afër platformës së kujdesit për testimin e shpejtë molekular, është vonuar. Ka 17 medikamente në gjyqet e Fazës I, II ose III, duke përfshirë tetë komponimet e reja, dy barna që kanë marrë miratim te përshpejtuar ose te kushtëzuar te bazuar në rezultatet e fazës IIB, dhe shtatë droga të riprodhuara. Regjime të ndryshme kanë sjellë kombinime të reja në fazën e II ose të III. Ekzistojnë 12 kandidatë për vaksina në sprovat klinike: tre Faza I, dhe nëntë në Faza II ose Faza III. Profilet e vendit tregojnë për një barrë të lartë te TB ne 30 vende. Këtë vit, është prezantuar një faqe e dytë. Kjo siguron një pasqyrë të statusit të fundit dhe tendencat e fundit në treguesit e përfshirë në kornizën monitoruese te TB-SDG e zhvilluar nga OBSH në 2017 (14).

Globalisht, përqindja e njërëzve që zhvillojnë TB dhe vdesin nga sëmundja (raporti I rast -fatalitetit, ose CFR) ishte 16% në 2016. Kjo duhet të bjerë në 10% deri në vitin 2020 për të arritur piketat e para të Stretëgjise se fundit te TB. Ka ndryshime të konsiderueshme të vendit në CFR, nga nën 5% në disa vende në më shumë se 20% në shumicën e vendeve në Rajonin Afrikan. Kjo tregon pabarazi të konsiderueshme mes vendeve, në Kosovë qasja në diagnozën dhe trajtimin e TB. Ndërmjet viteve 2000 dhe 2016, trajtimi i TB shmangte një vlerësim prej 44 milionë vdekjesh në mesin e njërëzve HIV-negativ. Në mesin e njërëzve me HIV pozitiv, trajtim I TB I mbështetur shmangi një shtesë prej 9 milionë eurosh vdekje. TB-rezistent ndaj medikamentit është një kërcënim i vazhdueshëm, me 490 000 milion raste të TB-së rezistent ndaj shumë llojeve (MDR-TB) duke dalë në 2016 dhe 110 000 raste të tjera që ishin të ndjeshëm ndaj isoniazidit, por rezistente në rifampicin (RR-TB), linja e parë më efektive anti-TB drogës. Vendet me numrin më të madh te rasteve MDR / RR-TB (47% e totalit global) ishin Kina, India dhe Federata Ruse. Njoftimi kombëtar dhe sistemet e regjistrimit jetik duhen të forcohen drejt qëllimit të drejtpërdrejtë si edhe duhet të matet incidenca e TB

dhe e vdekshmërisë në të gjitha vende. Sondazhet kombëtare të prevalencës së TB ofrojnë një qasje të përkohshme për të matur drejtpërdrejt barrën e Sëmundje të TB në disa vende. Mes vitit 2007 dhe në fund të vitit 2016 u zbatuan 25 sondazhe që përdorën shqyrtimin dhe diagnostikimin për metodat e rekomanduara nga OBSH (15-17).

## **5.0 Tuberkulozi rezistent ndaj shumë llojeve medikamentesh.**

Barnat anti-TB janë përdorur për dekada me rradhe, mund të themi që ka disa shtame që rezistojnë ndaj 1 ose më shumë medikamenteve. Rezistenca e TB ndaj medikamenteve shfaqet kur ilaçet kundër TB përdoren në mënyrë të papërshtatshme, përmes recetave të dhëna në mënyrë të pasaktë nga ofruesit e kujdesit shëndetësor, tek barnat me cilësi të dobët dhe tek pacientët që ndalojnë trajtimin para kohe (18).

Tuberkulozi rezistent ndaj shumë llojeve të medikamenteve (MDR-TB) është një formë e tuberkulozit të shkaktuar nga baktërit që nuk i përgjigjen isoniazidit dhe rifampicinës, 2 ilaçeve më të fuqishme anti-TB të linjës së parë. MDR-TB është e shërueshme duke përdorur barna të dorës së dytë. Megjithatë, alternativat e trajtimit janë të kufizuara dhe kërkojnë një kimioterapi të gjërë (deri në 2 vjet trajtim) me barna të shtrenjta dhe toksike (19).

Në disa raste, rezistenca më e rëndë ndaj medikamentit mund të zhvillohet. TB (XDR-TB) është një formë më serioze e MDR-TB që shkaktohet nga baktërit që nuk i përgjigjen barnave më efektive anti-TB të linjës së dytë, shpesh duke i lënë pacientët pa ndonjë mundësi tjetër trajtimi (20).

Në 2016, MDR-TB mbetet një krizë e shëndetit publik dhe një kërcënim për sigurinë shëndetësore. OBSH vlerëson se ka pasur 600 000 raste të reja me rezistencë ndaj rifampicinës - drogës më efektive në linjën e parë - prej të cilëve 490 000 kishin MDR-TB. Barra MDR-TB bie kryesisht në 3 vende - Indi, Kina dhe Federatën Ruse - të cilat së bashku përbëjnë gati gjysmën e rasteve globale. Rreth 6.2% e rasteve në 2016 me MDR-TB kishin XDR-TB (21).

Në mbarë botën, vetëm 54% e pacientëve me MDR-TB dhe 30% me XDR-TB aktualisht trajtohen me sukses. Në vitin 2016, OBSH miratoi përdorimin e një regjimi të shkurtër dhe të standardizuar për pacientët me MDR-TB që nuk kanë shtamba dhe që janë rezistente ndaj ilaçeve të TB të dorës së dytë. Ky regjim zgjat 9-12 muaj dhe është shumë më pak i shtrenjtë se trajtimi konvencional për MDR-TB, që mund të zgjasë deri në 2 vjet. Pacientët me rezistencë ndaj XDR-TB ose rezistencë ndaj drogës anti-TB në vijën e dytë nuk mund ta përdorin këtë regjim, megjithatë, ata duhet të vihen në regjime më të gjata ku mund të shtohet një nga barnat e reja (bedquiline dhe delamanid) (22).

OBSH gjithashtu miratoi në vitin 2016 një test të shpejtë diagnostikues për identifikimin e shpejtë të këtyre pacientëve. Më shumë se 35 vende në Afrikë dhe Azi kanë filluar të përdorin regjime të shkurtra të MDR-TB. Deri në qershor 2017, 89 shtete kanë përdorur bedaquiline dhe 54 vende kanë futur delamanid, në një përpjekje për të përmirësuar efektivitetin e regjimeve të trajtimit me MDR-TB.

Përgjigja e OBSH-së:

OBSH ndjek 6 funksione thelbësore në trajtimin e TB:

1. Sigurimi i udhëheqjes globale në çështjet kritike për TB.

2. Zhvillimi i politikave, strategjive dhe standardeve të bazuara në prova për parandalimin, kujdesin dhe kontrollin e tuberkulozit, si edhe monitorimin e zbatimit të tyre.

3. Sigurimi i mbështetjes teknike ndaj Shtetëve Anëtare, duke katalizuar ndryshimet dhe duke ndërtuar kapacitetë të qëndrueshme.

4. Monitorimi i situatës globale të tuberkulozit, dhe matja e progresit të kujdesit, kontrollit dhe financimit të TB.

5. Formimi i axhendës së hulumtimit të TB-së dhe nxitja e prodhimit, përkthimit dhe shpërndarjes së njohurive të vlefshme.

6. Lehtësimi dhe angazhimi me partner të ndryshëm.

Strategjia e OBSH-së për TB, e miratuar nga Asambleja Botërore e Shëndetësisë në maj 2014, është një projekt për vendet që i japin fund epidemisë së tuberkulozit duke ngritur vdekjen e TB, incidencën dhe eliminimin e kostove katastrofike. Ajo përshkruan objektivat globale të ndikimit për të zvogëluar vdekjet e TB-së me 90%, për të ulur rastet e reja me 80% në mes të 2015 dhe 2030 dhe për të siguruar që asnjë familje nuk është e ngarkuar me shpenzime katastrofike për shkak të TB.

Përfundimi i epidemisë së tuberkulozit deri në vitin 2030 është një ndër objektivat shëndetësore të ‘Objektivave të Zhvillimit të Qëndrueshëm’. OBSH ka shkruar një hap më tej dhe ka vendosur një objektiv të reduktimit prej 95% të vdekjeve në vitin 2035 dhe një rënie prej 90% në incidencën e TB-së - të ngjashme me nivelet aktuale në vendet me incidencë të ulët të TB sot.

Strategjia përshkruan tre shtylla strategjike që duhet të vihen në vend për t'i dhënë fund efektivisht epidemisë:

- Shtylla 1: kujdes i integruar dhe parandalimi
- Shtylla 2: politikat e guximshme dhe sistemet mbështetëse
- Shtylla 3: Hulumtimi dhe inovacioni i intensifikuar

Suksesi i Strategjisë do të varet nga vendet që respektojnë katër parimet kryesore si dhe nëse ato do të zbatojnë intervenimet e përshkruara në çdo shtyllë:

- Administrimi dhe përgjegjësia e qeverisë, me monitorim dhe vlerësim
- Koalicion i fortë me organizatat e shoqërisë civile dhe komunitetët
- Mbrojtja dhe promovimi i të drejtave të njëriut, etikës dhe barazisë
- Përshtatjen e strategjive dhe objektivave në nivel vendi, me bashkëpunimin global (23-26).

## 6.0 Te dhëna te literaturës

Pavarësisht medikamenteve shumë efektive, përsiston sëmundja dhe vdekja nga Mycobacterium tuberculosis, gjë që është nxitur nga epidemia e HIV. Një aspekt shumë serioz i problemit është Tb rezistent dhe MDR-TB, që është një rrezik si për pacientin dhe për komunitetin (27). Rezistenca e fituar zhvillohet gjatë mjekimit me një regjim të papërshtatshëm. Në botë Tb rezistent dhe TB-MDR është problem serioz në disa rajone, veçanërisht në ish BRSS dhe në vende të Azisë. Tuberkulozi rezistent mund të prevenohet nëse zbatohen principet e mjekimit: dhënia e së paku dy medikamenteve baktericide, tek të cilët mikrobi është i ndjeshëm (në praktikë zakonisht jepen 4 medikamente në fazën fillestare) dhe verifikimi, që pacienti të plotësojë mjekimin e dhënë (28).

Zhvillimi i rezistencës gjatë mjekimit u pa që me daljen e streptomycinës (STM). Në vitin 1946, një vit pas fillimit të aplikimit të streptomycinës, është raportuar rasti i parë i rezistencës mikobakteriale ndaj këtij medikamenti antituberkular. Monoterapia me



këtë medikament shpie në 80% rezistencë brenda tre muajve të fillimit të mjekimit, ndërsa në monoterapinë me INH kjo është në 30% të pacientëve (29).

Në shtamet “e egra” të *Mycobacterium tuberculosis* gjendet një mutante për 103- 105 baktërë, që është rezistente ndaj njërit prej antituberkularëve (rezistenca primare). Ndërsa një rezistencë primare, gjatë një skeme të mjekimit me kombinim *lege artis* antituberkularësh, nuk paraqet asnjë problem, një mjekim jo i përshtatshëm seleksionon mutante të tjera (rezistenca sekondare apo e fituar). Të infektuarit me shtame rezistente shkakton të përoni i kontaktit tuberkuloz rezistent primar (30).

Shtamet e *M. tuberculosis* rezistent ndaj medikamenteve të veçantë lindin si pasojë e pikave të mutacionit spontan në gjenomen mikobakteriale, e cila ndodh me një frekuencë të ulët, por të parashikueshme. Meqenëse nuk ka rezistencë të kryqëzuar ndërmjet medikamenteve të përdorimit të zakonshëm, probabiliteti që shtami të bëhet rezistent ndaj dy medikamenteve është produkt i probabilitetit që shtami të jetë rezistent të secili medikament dhe prandaj rezistenca është e ulët. Zhvillimi i rezistencës medikamentoze është rezultat i monoterapisë – dmth dështimi i mjekut në sigurimin e së paku dy medikamenteve ndaj të cilëve mikrobi të jetë i ndjeshëm, ose që pacienti të marrë në mënyrë të rregullt mjekimin e dhënë (31).

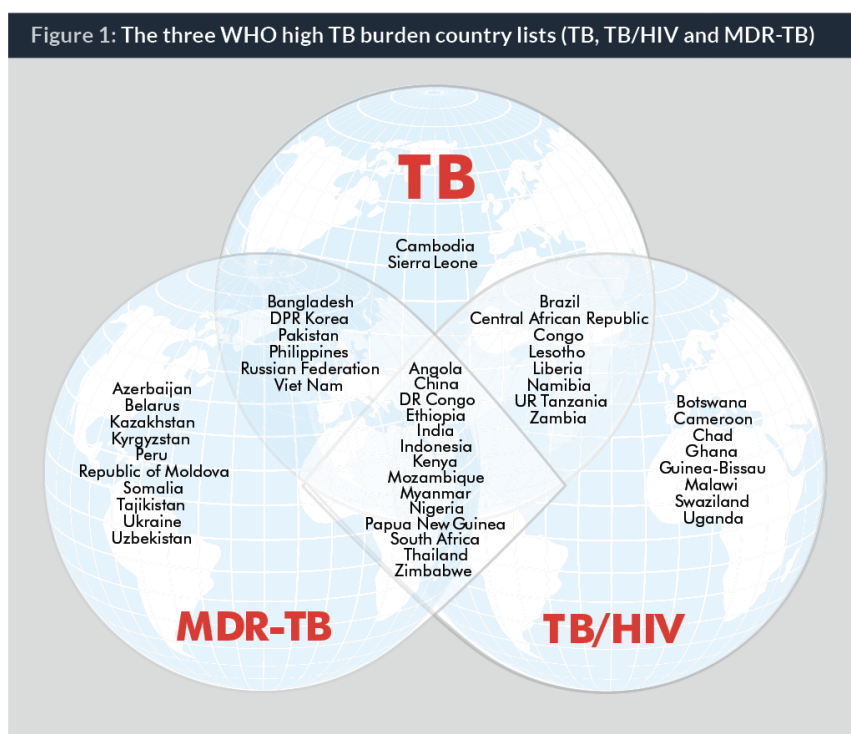


Figura 1. Rajonet me ngarkese të lartë të TB

## 6.1 Përkufizimi i rezistencës

Para se të bëhet shqyrtimi i mekanizmave bazë për paraqitjen e rezistencës, është me rëndësi të bëjmë përkufizimin e disa shfaqjeve rreth rezistencës tuberkularë. Në klasifikimin e të sëmurëve me tuberkuloz dallohet “rast i ri”, pa të dhëna anamneze të mjekimit të mëparshëm dhe rast i mjekuar me parë, i cili ka anamneze për mjekim të mëparshëm, me fjalë të tjera që kanë dështuar të shërohen pas një ose me shumë

episodesh të mjekimit. Ky dallim është i rëndësisë themelore, me që është i mirënjohur gjatë pesëdhjetë viteve te fundit, qe dështimi i shërimit është i lidhur me nivel të lartë rezistencë ndaj medikamenteve, si karakteristikë kryesore e pacientëve te mjekuar me parë. Nqs nuk arrihet të identifikohen këta pacientë të trajtuar me parë, ndërmjet të gjithë pacientëve, do të çonte në një informacion konfuz në lidhje me rezistencën medikamentoze. Prandaj në studimin e rezistencës medikamentoze është e rëndësishme mbledhja e te dhënave te besueshme klinike (32).

Ne raportin e OBSH rezistenca shënohet duke pasur parasysh nëse janë ose jo mjekuar dhe nuk përdoren termat rezistencë “primare “dhe e fituar”. Sipas këtij materiali, pavarësisht definicionit të mirëpranuar të rezistencës primare si rezistencë e shtameve te izoluar nga pacientë, që nuk janë mjekuar me parë me antituberkularë, flitet për vështirësitë ekstreme në përcaktimin e mungesës se mjekimit të mëparshëm. Kështu termi “rezistencë ne rastet e reja te tuberkulozit” është preferuar ndaj rezistencës primare. Ky nuk është një ndryshim revolucionar, por zgjedhja e një definicioni më objektiv dhe pak interpretativ. Me delikat është kalimi nga rezistenca e fituar ne “rezistencë ne rastet e mjekuar me parë”. Secili është dakord, qe një pacient, qe dështon ne mjekimin me antituberkularë ka probabilitet të ketë rezistencë te fituar. Por si te bindemi për ketë, pa kryer testet e sensibilitetit ne çdo izolim inicial, qe shtami i pacientit ishte plotësisht i ndjeshëm ne fillim te mjekimit? Duke mos pasur ketë te dhëne, rezistenca e observuar ne dështimet e mjekimit mund të jetë si nga rezistenca primare dhe e fituar, apo bashkim i të dyjave. Kështu për te evituar interpretimin e rezistencës se gjetur ne pacienët te trajtuar me parë është zgjedhur termi “rezistencë ne pacientë te trajtuar me parë”. (33-35).

Rezistencë e fituar është përcaktuar si fitim i rezistencës ndaj antituberkularëve nga bacili, nëpërmjet te shumëzimit selektiv te fraksionit te mutanteve rezistente te shfaqura spontanisht te popullatës mikrobike, si rezultat i mjekimit jo te përshtatshëm. Rezistenca medikamentoze primare, nga ana tjetër, zhvillohet ne pacienët qe janë infektuar me shtame rezistente, pa qene mjekuar me parë me antituberkularë. Sidoqoftë në praktike është shumë vështire të vlerësohet niveli i rezistencës primare. Psh pacienti mund të vendosë të mos tregojë për mjekimin e mëparshëm për arsye te ndryshme, duke çuar në mbivlerësim të rezistencës primare. Gjithashtu pacientë, qe dështojnë ne mjekim, mundet qe sëmundja te jetë shkaktuar nga shtame, që janë që në fillim rezistente dhe jo se ata ”fitojnë” rezistencën gjatë mjekimit.

Termi “rast i ri” përfshin ata pacientë Tb, qe nuk janë mjekuar me parë ose kanë marrë antituberkularë me pak se një muaj.

Termi “rast i mjekuar më parë” përfshin të gjithë ata te sëmure TB, që janë mjekuar me parë për së paku një muaj me antituberkularë. Rastet e mjekuar më parë përfshijnë recidivat, dështimet e mjekimit, pacienët që kthehen pas ndërprerjes së mjekimit dhe rastet kronike. Për të pasur një vlerësim sa më të saktë duhet marrë parasysh anamneza e kujdesshme dhe te studiohet dokumentacioni i mëparshëm (36).

Tuberkulozi rezistent ndaj antituberkularëve quhet aherë kur sëmundja është shkaktuar nga bacilet e *Mycobacterium tuberculosis* rezistent ndaj një apo më shumë medikamenteve antituberkularë.

Me tej klasifikohet në “primare”, “iniciale” dhe e “fituar” ne lidhje me anamnezën për mjekim te mëparshëm.

### **6.1.1 Rezistenca primare**

Rezistenca primare kuptojmë atë formë të tuberkulozit rezistent që paraqitet te personat, të cilët nuk janë mjekuar më parë me antituberkularë (ose mjekuar me pak se një muaj) për tuberkuloz. Mund të shkaktohet si rezultat i transmetimit të bacileve nga një pacient me rezistencë të fituar, ose për shkak të infeksionit me mutante të egra rezistente natyrale (37).

### **6.1.2 Rezistenca initiale**

Rezistenca initiale është përcaktuar si prezenca e rezistencës tek një ose me tepër medikamenteve në një pacient të ri të paraqitur për mjekim. Kjo kategori përfshin pacientët me rezistencë primare, si dhe ata pacientë me rezistencë të fituar të pa njohur, të cilët ose nuk kujtojnë ose mbajnë të fshehte mjekimin e mëparshëm. Kjo meqenëse ndonjëherë mund të mos kemi të dhëna të sakta për përdorimin e antituberkularëve. Përveç elementeve të rezistencës primare antituberkularë ky përkufizim përmban edhe elemente të rezistencës dytësore (sekondare). Në këtë formë përfshihen dhe raste të përdorimit të STM dhe RFM për mjekimin e sëmundjeve të konsideruara gabimisht si të shkaktuara nga infeksione të tjera bakteriale jo tuberkularë, gjë që shkakton zhvillimin e rezistencës. Shpeshësia mund të jetë dyfishi i asaj të vërtetë primare dhe ky term është i preferuar nga disa autorë kur kanë të bëjnë me studime në popullatë. Në qëllim paraqitje retrospektive preferohet termi rezistencë initiale, me që është vështirë të diferencohet primarja nga ajo e fituar e pa zbuluar (38).

### **6.1.3 Rezistencë sekondare (e fituar)**

Pacientë me tuberkuloz, shtamet e të cilëve kanë rezistencë ndaj një apo me shumë antituberkularëve, me një apo me shumë episode mjekimi (në total mbi një muaj). Rezistencë e fituar përcaktohet si rezistenca ndaj antituberkularëve, që lind si pasoje e aderimit të keq ndaj regjimit të rekomanduar ose të përshkruar keq. Shfaqja e rezistencës së fituar në një pacient shpesh çon në dështim mjekimi (39).

MDR-TB është përcaktuar si sëmundje TB, ku ka rezistencë se bashku ndaj INH dhe RFM, me ose pa rezistencë ndaj antituberkularëve të tjerë (40). Nëse ka rezistencë ndaj dy antituberkularëve apo më tepër, por kur nuk janë të përfshirë njëkohësisht INH dhe RFM, atëherë kjo emërohet polirezistencë, por jo MDR-TB.

Përqindja e përgjithshme e rezistencës: Paraqet raportin e përqindjes në mes të rezistencës bacilare të vërtetuar në laboratorin mikrobiologjik dhe numrit të përgjithshëm të sëmurëve tuberkularë.

### **6.1.4 Dështim mjekimi**

Pacienti që mbetet apo bëhet përsëri pozitiv në muajin e pestë apo më pas të mjekimit, që akoma eliminon bacile në fund të mjekimit (në muajin e 5 apo 6 të rasteve të reja apo në muajin 7-8 për rastet e ritrajtimit).

### **6.1.5 Rast kronik**

Dështimi i një regjimi të ritrajtimit të mbikëqyruar plotësisht. Në “rast kronik” ka marrë së paku dy cikle mjekimi antituberkularë dhe disa herë mbi dy kurse (te plote apo jo). Rastet

kronike janë shpesh, por jo gjithmonë, ekskretues të bacileve MDR. Po kështu pacienët me dështim ritrajtimi ka më mundësi të ekskretojnë bacile MDR (41)..

### **7.0 Rezistenca dhe kontrolli i tuberkulozit.**

Rezistenca primare dhe e fituar ndryshojnë përsa i përket prevalencës dhe rëndësisë. Frekuenca e rezistencës primare është përgjithësisht më e ulët se frekuenca e rezistencës së fituar. Rezistenca primare është zakonisht 5% ose më pak në programet e mira nacionale dhe 15% për shumicën e programeve, që implementohen pas një periudhe disorganizimi dhe mjekimi kaotik të tuberkulozit. Sipas (42) frekuenca e rezistencës fillestare është llogaritur të jetë 1-5% në disa vende evropiane, ndërsa është shumë më e lartë në Afrikë (5-90%), në Mesdheun lindor (15-45%) dhe në Azinë juglindore (15-80%).

Një rezistencë fillestare e lartë rezulton nga program nacional i kontrollit të tuberkulozit jo efikas në të kaluarën, por një rezistencë e lartë e fituar duket me tepër të paraqesë që programi aktual funksionon keq. Pacienti me compliance të keqe është shkak me i shpësthtë i dështimeve dhe favorizon zhvillimin e rezistencës. Shkak tjetër është terapia jo e përshtatshme, në veçanti monoterapia, shtimi i një medikamenti të vetëm në një regjim që dështon, dozime suboptimale, absorbim i keq.

Burim tjetër, që mund të çojë në shfaqjen e rezistencës, janë dhe faktorë që lidhen me mjekun. Kategoria e parë është e lidhur me mungesat ekonomike në blerjen dhe shpërndarjen e medikamenteve. Ky mund të jetë problem ose kuantitativ ose kualitativ, ose se bashku dhe është veçanërisht prevalent në vendet në zhvillim. Kategoria e dytë lidhet me standardet jo të favorshme të industrive farmaceutike.

Faktor epidemiologjike kontribuojnë në rritjen e riskut të rezistencës në përgjithësi, ku përfshihet anamneza e mjekimit të mëparshëm, lindja apo rezidenca në zona me prevalencë të lartë të sëmundjes me bacile rezistencë, ekspozim recent ndaj sëmundjes me bacile rezistente dhe sëmundja kavitare (43).

Rezistenca primare gjithashtu është më pak serioze se rezistenca e fituar dhe për arsye se ka përfshirje dhe nivel më të ulët rezistencë.

### **7.1 Mekanizmat dhe faktorët e lidhur me rezistencën medikamentoze**

Rezistenca është një amplifikim human i një fenomeni natyral. Shtamet e egra, që nuk i janë ekspozuar antituberkularëve, nuk janë pothuajse asnjëherë rezistente, megjithëse është dokumentuar për *Mycobacterium bovis* rezistencë natyrale ndaj medikamenteve specifik (pyrazinamidit).

Sidoqoftë, për qëllim të mbikqyerjes së rezistencës medikamentoze, interesi fokusohet në proceset e rastësishme të mutacionit gjanetik, që çojnë në lindjen e rezistencës klinike ndaj mjekimit me antituberkularë.

Rezistenca medikamentoze në *mycobacterium tuberculosis* ngjan në mënyrë të rastësishme, me mutacion spontan single-step në lokuset e gjanëve të kromozomeve, në një frekuencë të ulët, por të parashikueshme. Klinikisht tuberkulozi rezistent lind me ngadalë, zakonisht si rezultat i seleksionimit si pasoje e mjekimit jo të përshtatshëm. Rezistenca në një medikament nuk është në mënyrë simultane e shoqëruar apo e lidhur me një medikament tjetër jo të atij grupi. Sidoqoftë, mund të ndodhë rezistencë e kryqëzuar në medikamente të një klase të ngjashme, si psh rifampicina dhe fluoroquinolonet dhe ka ndërlikim terapeutik domethënës (44).. Mutacionet, që shkaktojnë rezistencën medikamentoze në *M. tuberculosis* mund të ndryshojnë një ose më tepër gjanë të përfshirë në veprimin efektiv medikamentoz, duke prekur objektivin primar medikamentoz ose sistemin e transportit. Ata mund të shkaktojnë gjithashtu rritje të

sintezës së enzimave target, duke e bërë kështu medikamentin më pak efektiv që të frenojë rritjen mykobakteriale.

Gjatë shumëzimit bakterial, rezistenca zhvillohet nëpërmjet mutacionit spontan dhe me një frekuencë që është e përcaktuar. Mutacionet, që çojnë në rezistencë të *Mycobacterium tuberculosis* ndaj RFM, ndodhin në një frekuencë  $10^{-10}$  për ndarje qelizore dhe çon në një prevalencë të llogaritur (teorike) të rezistencës në 1 në  $10^8$  bacile; frekuenca për INH është afërsisht  $10^{-7}$  gjër  $10^{-9}$ , duke rezultuar në rezistencë në 1 bacil ndër  $10^6$  bacile (27). Popullatë bacilare më e madhe se  $10^7$  është e zakonshme në kavitetët pulmonare, në pacienët infektues. Kështu, bacilet rezistente (mutantet) zhvillohen dhe në mungesë të ekspozimit antimikrobiale, por janë të pakta në maxhorancën e atyre sensibil. Prania e antimikrobikeve shkakton frenim selektiv, i cili favorizon mikrobet rezistente, të cilët më pas shumëzohen dhe bëhen predominues, veçanërisht në pacienët me ngarkesë të madhe mikrobike, psh në ata me sëmundje të shtrire kavernoze (45).

Ekspozimi tek një medikament i vetëm - për shkak të furnizimit jo të rregullt me medikamente, kualiteti i dobët i medikamentit, përshkrimi jo i përshtatshëm dhe/ose aderimi jo i mirë në mjekim - frenon rritjen e bacileve sensibil tek ky medikament, por lejon shumëzimin e mikrobeve rezistente. Ky fenomen është quajtur rezistencë e fituar. Transmetimi i mëpasëm i këtyre bacileve në një person tjetër mund të çojë në sëmundje, e cila është rezistente që në fillim, fenomen i njohur si rezistencë primare.

Rezistenca multiple medikamentoze për shkak të mutacioneve, që ndodhin në mënyrë spontane, është virtualisht e pamundur, me që nuk është i përfshirë në një proces të tillë një gjër i vetëm dhe mutacioni, që shpie në rezistencë ndaj klasave të ndryshme të medikamenteve, është gjanëtikisht i ndarë. Psh probabiliteti i mutacionit spontan, që çon në rezistencë të INH dhe RFM së bashku, është produkt i probabilitetëve individuale dmth 1 në  $10^{14}$  ( $10^6 \times 10^8$ ). (30) Në fakt, kjo është një nga arsyet esenciale për përdorimin në mjekimin e tuberkulozit të skemave me medikamente të shumta (46).

Probabiliteti i incidencës të mutanteve rezistente është sipas formulës:  $P=1 - (1-r)^n$ , ku P është probabiliteti i incidencës së rasteve rezistente, "r" është probabiliteti i incidencës së mutanteve rezistente dhe "n" është numri i bacileve në lezion. Vlera e "r" për RFM është  $10^{-8}$ ; për INH, STM, EMB, Kanamycin dhe PAS është  $10^{-6}$  dhe për Ethionamidin, Capromycinin, Cycloserinen dhe Thioacetazonin është  $10^{-3}$ . Kur dy medikamente konsiderohen në mënyrë simultane, vlera e "r" është produkti i dy individualeve psh "rs" është  $10^{-12}$  ose  $10^{-14}$ . Kur konsiderohen në mënyrë simultane tre medikamente vlera e "r" bëhet shumë e ulët  $10^{-18}$  ose  $10^{-20}$ . Kështu probabiliteti i incidencës së rasteve rezistente mund të jetë ekstremisht minimal, ose në fakt praktikisht zero, kur përdoren për mjekim tre antituberkularë efektiv të kombinuar.

Numri i bacileve (n) në lezion gjithashtu ndikon probabilitetin e rezistencës, siç shihet në formulë. Lezionet kavitare zakonisht përmbajnë nga  $10^8$  gjër  $10^9$  bacile, por bazuar në premisën e përmendur, rezistenca nuk do të ndodhë nëse përdoren të kombinuar tre medikamente së bashku (47).

Zhvillimi i *Mycobacterium tuberculosis* rezistent ndaj antituberkularëve është i lidhur me faktorë të ndryshëm menaxhues, ekonomik shëndetësorë dhe të lidhur me pacientin. (33) Në shumë vende faktorët menaxhues mund të përfshijnë mungesën e mundësisë së sigurimit të regjimeve mjekësore të standardizuara, implementimin e dobët të përbërë nga mungesa e shpësit apo e zgjatur të furnizimit me medikamente në zonat me të ardhura jo të përshtatshme apo pa stabilitet politik. Një shqetësim shtesë është përdorimi i medikamenteve antituberkularë të kualitetit të pa provuar.

Zhvillimi i rezistencës mund të përfshijë mos menaxhimin korrekt të rasteve individuale. Vështirësi mund të ngjajnë në seleksionimin e regjimit të përshtatshëm kimioterapeutik, disa herë për shkak të mungesës së njohjes së mjekimit të mëparshëm dhe injorimit të rëndësisë së regjimeve standarde. Gjithashtu mund të mos monitorohen pacienët në mënyrë të përshtatshme, ndërkohe që janë në mjekim. Gjithashtu kontribuon në zhvillimin e

rezistencës mos aderimi i pacientit në mjekimin e dhënë. Mos aderimi është zor të parashikohet nga karakteristikat sociale dhe demografike, por ka pak probabilitet të ndodhë nëse aplikohet mjekimi i observuar direkt.

Se fundi, një element bazë në zhvillimin e rezistencës është mungesa e një sistemi të organizuar, që të sigurojë një diagnozë të shpejtë dhe mjekim efektiv. (41) Për këtë arsye niveli i rezistencës medikamentoze është një tregues i efektivitetit të Programit Kombëtar të Tuberkulozit.

Problemi theksohet shumë si pasojë e mjekimit jo të përshtatshëm, të tillë si monoterapia direkte apo indirekte, që rezultojnë nga marrja e një medikamenti të vetëm apo marrja e një kombinimi antituberkularësh, ku koncentrimi inhibitor minimal i vetëm njërit nga medikamentet është optimal. Mikrobet sensibilizohen me shpejtësi dhe pastaj mutantet rezistente kanë mundësi të shumëzohen. Shpejtësia në të cilën zhvillohet rezistenca është kalkuluar 45 ditë për STM dhe 2-5 muaj për RFM (48).

Hulumtimet shkencore lidhur me ndriçimin e mekanizmit të paraqitjes së rezistencës janë rritur dukshëm. Hulumtimet në fjalë janë përqendruar veçanërisht në ndriçimin e aspekteve gjanëtike molekulare të kësaj problematike dhe është konstatuar se në këtë problematikë janë të inkuadruar me se 11 gjanë me lokacionet e veta të veçanta dhe aktive (49).

## **7.2 Mekanizmat e zhvillimit të rezistencës ndaj medikamenteve**

Ekzistojnë tre mekanizma themelore të shfaqjes së rezistencës ndaj medikamenteve:

### **1. Mekanizmi i barrierës.**

Ky mekanizëm konsiston në zvogëlimin e përmeabilitetit të murit qelizor apo të membranës qelizore për antibacilar të caktuar dhe posedimin e sistemit të pompës, e cila Ben eliminimin e vazhdueshëm të medikamentit në ambientin ekstraqelizor.

### **2. Aftësia e degradimit dhe e inaktivizimit.**

3. Modifikimi i strukturave të caktuara qelizore (mutacionet gjanëtike). Informacionet gjanëtike kanë origjinë të dyfishtë, pra mund të realizohen nga ana e jashtme me anën e elementeve mobile (plazminet dhe transpozonet), apo mund të rrjedhin si produkt i ndryshimeve të brendshme të vetë mutacionit kromozomal (50).

Po këto mekanizma janë në bazën e zhvillimit të rezistencës së mikobakterit tuberkular ndaj antituberkularëve. Rol themelor kanë ndryshimet gjanëtike me mutacionet e lokalitetëve të caktuara gjanëtike. Sikundër u tha edhe më lart, këto procese janë rezultat i ndikimit të elementeve nga jashtë apo nga vetë brendia e kromozomeve.

## **7.3 Aktiviteti, mekanizmi i veprimit dhe rezistenca.**

Aktiviteti, mekanizmi i veprimit dhe mekanizmi, që lejojnë *M. tuberculosis* të bëhet rezistent ndaj medikamenteve antituberkularë, kanë lidhje intrinseke. Në ndryshim nga shumë mikroorganizma, ndjeshmëria e një shtami të *M. tuberculosis* virtualisht të egër ndaj medikamenteve madhor antituberkularë është e njëjtte. Ndonjë variacion i dukshëm në ndjeshmërinë është një perceptim i gabuar, si pasojë e gabimeve teknike të metodave të përdorura.

## 7.4 Shfaqja e rezistencës medikamentoze antituberkularë

E dhëna me bindëse për shfaqjen e rezistencës medikamentoze sinjifikative klinike është monoterapia efektive apo funksionale. Kjo dhe mekanizmat lidhur me te janë studiuar në disa detale.

Ka disa mekanizma gjatë të cilëve bacili tuberkular mund të fitojë rezistencë (50):

- monoterapia efektive apo funksionale,
- monoterapia gjatë sterilizimit të popullatave speciale,
- diferenca në aktivitetin baktericid,
- koncentrimet subinhibitore,
- diferencat në fazën e vonuar post antibakteriale

## 8.0 Monoterapia efektive apo funksionale

Studimi i parë në tuberkuloz u bë me medikamentin e parë të prodhuar kundër Tb, STM. Në studimin e kryer nga British Medical Research Council u studiuan 109 pacientë të mjekuar me STM (51). Teste sensitiviteti në seri pati për 41 të sëmurë, prej të cilëve 35 patën rezistencë të fituar ndaj STM. Me që intervali i testimit ndërmjet kulturave sensitivël dhe rezistente varion në mënyre të konsiderueshme nga një pacient në tjetrin, pika në kohë e zhvillimit të rezistencës nuk mund të njihet në mënyre precize. Rezistenca kishte filluar të zhvillohej pas tre javëve të mjekimit. Gjatë kohës që një pacient kishte marrë dy muaj monoterapi të STM, probabiliteti, që të jetë fituar rezistenca medikamentoze është 60%. Sqarimi për këtë fenomen është, që ndërmjet shumë bacileve prezent në sëmundjen kavitare, ndodh mutacion spontan në një probabilitet të dhënë për çdo medikament, që bart rezistencën tek medikamenti. Popullata bakteriale e gjetur në lezionin kavitar të indit të rezekuar pulmonar të pacientit është në rendin  $10^7$  gjer  $10^9$  bacile, ndërsa ato të gjetur në vatra kazeoze nuk kalojnë  $10^2$  gjer  $10^4$ . Ekspërimentalisht është demonstruar që shkak është seleksionimi i këtyre mutanteve, se sa adaptimi tek medikamenti. Në një lezion kavitar që përmban  $10^8$  bacile, ka rreth  $10^2$  mutante rezistente ndaj INH (dmth 1 në një milion) me mundësinë që të shumëzohen dhe të bëhen shtami dominant, ndërkohe që mikroorganizmat sensitivël të mbyten (52)

## 8.1 Monoterapia gjatë sterilizimit të popullatave speciale

Jo të gjithë medikamentet veprojnë në mënyre të njëjtte të mire në të gjitha subpopullatat bacilare. Asnjë nga medikamentet nuk vepron në subpopullatat “e fjetura” apo “latente”. Subpopullata të tjera specifike janë objekt i disa medikamenteve, të tilla si PZA, i cili është aktiv vetëm në ambient acid. Nqs, psh. një pacient me një shtam fillestar INH rezistent merr INH, PZA dhe EMB, hipoteza e subpopullatës do të sugjestiononte që masa e madhe e mikrobeve me metabolizëm të shpejtë është e trajtuar me monoterapi me EMB. Me që në këtë popullatë speciale do të ketë efektivisht monoterapi, do të kenë mbijetëse mutantet rezistente (53).

### 8.1.1 Diferencat në aktivitetin baktericid

INH ka aktivitetin baktericid të herët më të lartë se të gjithë medikamentet antituberkularë. Kështu mutantet INH rezistente mund të kenë një avantazh seleksionimi mbi një periudhë dy ditore. Kjo zakonisht nuk është relevante, me që ky avantazh tejkalohet në periudhën pasuese. Sidoqoftë, nqs ndodh që mjekimi të ndalohej pas dy ditësh dhe me pas të rifillohet

për një periudhë dy ditore, proporcioni i mutanteve INH do të rritet në fund të çdo cikli. (54)

### **8.1.2 Koncentrimet subinhibitore**

Ne se merret një koncentrim subinhibitor i një medikamenti A, rritja e bacileve sensibil ndaj medikamentit A do të frenohen jo në mënyrë të fortë (jo plotësisht) dhe riritja natyrale vonohet. Kjo nuk ngjan ndaj mutanteve rezistente ndaj medikamentit A. Ato nuk ndikohen fare nga medikamenti A, por vetëm nga medikamente të tjera të dhëna në mënyrë simultane. Mutantet rezistente tek medikamenti A kanë kështu një avantazh selektiv. Kjo mund të mos jetë një ndodhi e jashtëzakonshme me që numri i tabletave që duhet të merren (përfshirë tabletat e kombinuara me doze fikse) është i madh, dhe gjatë vetëadministrimit pacienët mund të joshen të marrin disa, por jo të gjitha tabletat.

Mitchison tregon që ky mekanizëm mund të jetë me efektiv për medikamentet me hapësirë mjekuese të madhe të tilla si INH, me që gjysme jeta e koncentracioneve subinhibitore do të përsistojë me gjatë se ajo e medikamenteve të tjerë. Diferencat në farmakokinetikën e medikamenteve të dhëna së bashku (tableta të kombinuara apo preparate të veçantë) mund të jetë e tilla, që pas disa orëve, vetëm njëri prej preparateve është akoma aktiv, duke çuar në monoterapi funksionale. Koncentrimet subinhibitore të një apo më tepër medikamenteve mund të observohen në pacienët me çrregullime të absorbimit gastrointestinal.

### **8.1.3 Diferencat në efektin post antibiotik (faza e vonët)**

Kur medikamentet janë ndaluar, zgjatja e kohës, që duhet, që bacilet të rifillojnë rritjen (faza vonët postantibakteriale) ndryshon për medikamente të ndryshëm. Kështu psh mutantet rezistente tek medikamenti A (me një fazë të gjatë të intervalit të kohës) mbyten nga medikamenti B (me një interval kohe të shkurtër). Mutantet rezistente tek medikamenti A do të fillojnë kështu ri-rritjen me herët kur të dy medikamentet të janë ndaluar dhe fitojnë një avantazh elektiv në fund të ciklit (54).

### **8.1.4 Rezistenca ndaj izoniacidit (INH)**

INH është aktiv vetëm ndaj mykobakterieve.

Që të dy llojet e mykobaktërëve, pra *M. tuberculosis* dhe *M. bovis* janë patogjanë, që tregojnë ndjeshmëri ndaj e izoniacidit edhe në vlera 0.02-0.2 mcg/ml të MIC-ut. Llojet e tjera të mykobaktërëve janë me pak të ndjeshme ndaj këtij kimoterapeutiku, për realizimin e inhibimit bakterial niveli i barit duhet të rritet në vlerën 1-10 mcg/ml.

Është efektiv kryesisht ndaj *M. tuberculosis* kompleks dhe me pak në pak specie të mykobakterieve ambjentale si psh. *M. Cansasii*. Ka aktivitet të herët baktericid me të fuqishëm se të gjithë medikamentet antituberkularë (55-58).

Pas marrjes së INH nga ana e *M. tuberculosis* pason copëtimi i tij në produkte aktive intermediare në ndikimin e enzimes katalaze-përoksidaze. IHH Ben inhibimin e enzimave, që marrin pjesë në sintetizimin e acidit mykolitik. Acidi mykolitik është një molekulë me aftësi të madhe për bartjen e kemoterapeutikut nëpër murin qelizor bacilar. Ky veprim paraqitet në një kohë prej 60-90 min prej kontaktit të mykobaktërëve me medikamentet e caktuara antituberkularë (59).

Kështu reduktimi i infektivitetit pas fillimit të kimioterapisë atribuohet në shkallë të konsiderueshme aktivitetit baktericid të INH.



Studimet e hershme të Middlebrook e bshp., dhe të tjerë, kanë vënë në dukje korrelacionin ndërmjet të rezistencës dhe humbjes së aktivitetit të katalaze-përoksidaze. Baza molekulare e këtij observimi të hershem është dokumentuar me demonstrimin, që shtamet rezistente ndaj INH mund të sensibilizohen ndaj medikamentit gjatë transformimit me *M. tuberculosis* me katalaze-oksidade të koduar katG (60, 61). Të dhëna shtese që mbështesin rolin e katalaze-përoksidaze rrjedh nga observimi, që mutacionet e shuarjes dhe deformacioneve brenda genit katG, janë të zakonshme në *M. tuberculosis* të izoluar nga rastet klinike me INH rezistencë (62,63).

Konceptet aktuale e klasifikojnë INH si një pro-medikament, i cili kërkon produktin e genit katG për aktivizimin nga katalaza (69,70), me qëllim të realizimit të hapave të fundit në sintezën e acidit mykolitik (71). Ndërsa detalet e mënyrës së veprimit mbesin akoma të paqarta (72), mekanizmi i përgjithshëm i veprimit dihet qarte (71). Në dhënien e rezistencës të *M. tuberculosis* janë identifikuar disa mutacione. Mutacione të rëndësishme janë lokalizuar në genin katG (60), dhe në genin inhA (73), prej këtyre ky i fundit përafërsisht në 25% të izolimeve klinike që paraqesin rezistencë, zakonisht të lidhur me shkalle të ulët të rezistencës. Ndjeshmëria ndaj INH varet nga prania e enzimës katalaze-përoksidaze të koduar nga Beni katG (63,64). Mutacionet në katalaze-përoksidaze çojnë në shkalle të lartë të rezistencës ndaj INH (60, 65). Beni ahpC kodon reduktazën alkil hipërpëroksidi dhe mungesa e saj çon në rezistencë ndaj INH (66). Afërsisht 60 gjer 70% e shtameve rezistente ndaj INH përmbajnë mutacione në një nga genet e ndryshme të përfshira në aktivizimin e tij nga promedikament (katG dhe probabilisht ahpC) ose në target medikamentoz (inhA). Sidoqoftë, mekanizmi i rezistencës për 1/3 e shtameve INH rezistent, mbetet për tu studiuar.

Mutacioni i gjenit katalaze-përoksidaze ka shkaktuar krijimin e kolonive katalaze negative me shkalle të lartë të rezistencës. Në këtë rast edhe gjatë koncentrimëve të larta të barërave antituberkularë (50 mcg/ml) nuk ka pasuar inaktivizim të bacileve. Është vërtetuar se 25 për qind të rezistencës mykobakteriale, që paraqitet në klinike, është rezultat i mutacionit paraprak në gjenin inhA. Pra, gjanët e njohura KatG dhe inhA janë gjanë përgjegjëse për rezistencë bacilare.

Proporcioni maksimal i mutanteve rezistente ndaj INH, të afta të rriten gjatë monoterapise me INH të një shtami të ndjeshëm ndaj INH, është llogaritur të jetë afërsisht 1 në 10<sup>6</sup> (67,68,74).

## **8.2 Rifampicina**

Rifampicina është një antibiotik i spektrit të gjere. RFM vepron duke ndërhyre me sintezën e mRNA gjatë lidhjes të polimerazës RNA (75). Mykobakteri zhvillon rezistencë ndaj RFM gjatë mutacioneve në një zonë të përcaktuar të subunitetit □ të polimerazës RNA. Mutacionet në genin rpoB të *M. tuberculosis* janë përgjegjës për shumicën e rezistencave (76). Mutacione janë konstatuar në mbi 97% të izolateve rezistente (77,78,).

Maksimumi i proporcionit të mutanteve rezistente të RFM, që janë të afta të rriten gjatë monoterapise me RFM të një shtami të ndjeshëm ndaj INH, është llogaritur të jetë afërsisht 1 në 10<sup>8</sup> (68).

## **8.3 Rezistenca ndaj pirazinamidit (PZA)**

Llojet e ndjeshme të *M. tuberculosis* ndaj PZA prodhojnë enzimën e njohur me emrin pirazinamidazë, enzime të cilat identifikohen si pjesa aktive e acidit pirazinoik. (21) Mutacionet në pncA, gjen që kodon pyrazinamidazën, shkakton rezistencë ndaj PZA

(79,80). Rezistenca ndaj PZA duket të zhvillohet shpejt nëq se jepet si një medikament i vetëm efektiv (81). *M. bovis* është në mënyrë natyrale rezistent ndaj PZA (82).

#### 8.4 Rezistenca ndaj etambutolit (EMB)

Etambutoli është një antibiotik me veprim antibakterial vetëm ndaj mykobaktërëve. Veprimin e vet antituberkular e realizon me anë të inhibimit selektiv të elementeve ndërtimorë të murit qelizor të mykobaktërëve: Arabinoglaktanina dhe Lipoarabinomanina. Kohëve të fundit është bërë identifikimi i një rajoni gjanetik i njohur si Emb. Ky rajon ndikon në sintezën e enzimave të ndryshme të domosdoshme për sintezën e mëtejshme të substancës ndërtimore të murit qelizor, pra të arabinanit. Prandaj, paraqitja e mutacioneve të këtij rajoni në të njëjtën kohë shkakton paraqitjen e çrregullimeve sintetike. (21)

Maksimumi i proporcionit të mutanteve rezistente të EMB, që janë të afta të rriten gjatë monoterapise me EMB të një shtami të ndjeshëm ndaj INH, është llogaritur të jetë afërsisht 1 në 10<sup>8</sup> (68).

#### 8.5 Rezistenca ndaj streptomycinës (STM)

Streptomicina efektin e vet antituberkular e realizon me anë të pengimit të sintetizimit të proteinave ribozomale. Që gjysmë shekulli më parë është demonstruar, që shtamet mund të përmbajnë variante të ndryshme me nivele të ndryshëm sensitiviteti (apo rezistencë) ndaj STM (83).

Sikundër është veti e tërë aminoglikozideve, po ashtu edhe për STM, mekanizmi i paraqitjes së rezistencës qëndron në modifikimet e fituara të enzimave nën veprimin e plazmideve ose të transpozoneve. Pra, rezistenca ndaj STM është rezultat i paraqitjes së mutacioneve në pikën "s" të ribozomeve. Fillimi i këtij çrregullimi shënon mutacionin fillestar në gjenin *rpsL*, i cili Ben kodimin e proteinës ribozomale të njohur si s-12. Vendi i mutacionit sekondar në strukturën e rARN (acidi ribonukleinik ribozomal) është i njohur si gjeni *rrs*. Përfundimisht, duhet veçuar se mutacioni ribozomal proteinik i gjenit s12 (*rspl*) në aspektin klinik shoqërohet me paraqitjen e rezistencës prej 50%. Nga ana tjetër, mutacioni i tipit rARN (*rrs*) veçohet me rezistencë prej 20% të rasteve klinike. Në një 1/8 e rasteve të mbetura mekanizmi i paraqitjes së rezistencës ende nuk është plotësisht i qartë. (21)

Rezistenca rezulton nga një numër i kufizuar i deformimeve në genin *rrs* (16SW rRNA) ose në genin *rpsL* (proteina ribosomale S12) (84). Maksimumi i proporcionit të mutanteve rezistente të STM, që janë të afta të rriten gjatë monoterapise me STM të një shtami të ndjeshëm ndaj INH, është llogaritur të jetë afërsisht 1 në 10<sup>8</sup> (68).

Thioacetazon

Ka një rezistencë të kryqëzuar të pjesëshme ndërmjet thioacetazonit dhe ethionamidit (85).

#### 8.6 Rezistenca ndaj fluorokinoloneve

Paraqitja e rezistencës së shumëfishtë antituberkularë ka shkaktuar nevojën e aplikimit të kinoloneve në trajtimin e përgjithshëm antituberkular. Përdorimi i kinoloneve në cilësinë e antibakterialit dhe të antituberkularit me kalimin e kohës ka nxitur shfaqjen e rezistencës edhe ndaj këtij antibiotiku. Fluorokinolonet mekanizmin e veprimit të vet antibakterial e

realizojnë me ane të inhibimit të enzimës së njohur me emrin gyrase të AND. Hulumtimet shkencore kanë treguar se mutacionet në gjenin gyr A, në mase të madhe, kanë shkaktuar paraqitjen e rezistencës ndaj ciprofloksacinës, e kjo në mënyrë të kryqëzuar edhe ndaj ofloksacinës. Në anën tjetër, një shkallë të ulët të rezistencës e shkakton edhe mutacioni i ifr gjenit, i cili Ben kodimin e sistemit të pompës hedhëse. (86)

## 8.7 Rezistenca ndaj kemoterapeutikëve të tjerë

Kapreomicina dhe kanamicina, sikur edhe vetë streptomocina, janë medikamente të cilët bëjnë inhibimin e sintezës së proteinave qelizore. Mekanizmin e paraqitjes së rezistencës ndaj këtyre antibiotikeve ende nuk jemi në gjendje ta shpjegojmë. Mirëpo, një gjë është (20) vërtetuar dhe ajo flet për rezistencën e pranishme të kryqëzuar të këtyre antibiotikeve me streptomocinën. Edhe kësaj rezistencë, si edhe rezistencave të antituberkularëve të tjerë, kohëve të fundit po i përshkruhet mutacioni gjanëtik ribozomal.

PAS-i mekanizmin e veprimit të tij e realizon me veprimin aktiv që ka mbi biosintezën e acidit folik dhe inhibimin e marrjes së hekurit.

Cikloserina mekanizmin e veprimit të saj e realizon me ane të inhibimit të sintezës së peptidoglikanit, duke vepruar mbi enzimat si: Alanine racemase dhe D-alanine-D-alanine synthetase, ekspresioni i rritur i të cilës enzime mund të shkaktoje paraqitjen e mutacionit dhe të rezistencës mykobakteriale.

Ethionamidi, supozohet se veprimin e tij antibakterial e realizon nëpërmjet veprimit mbi acidin mykolitik. Është vërtetuar se ekziston rezistenca e kryqëzuar në mes të ETH dhe antibiotikeve të tjerë, rezistenca e të cilëve realizohet nëpërmjet mutacioneve selektive në gjenin inh. Gjeni (Kat gj) nuk ka ndikim mbi ETB (87).

## 8.8 MDR-TB

MDR-TB është përcaktuar si sëmundje TB ku ka rezistencë së bashku ndaj INH dhe RFM me ose pa rezistencë ndaj antituberkularëve të tjerë. Me që INH dhe RFM janë antituberkularët e linjës parë me të rëndësishëm, heqja e tyre (për shkak të rezistencës) nga skema e mjekimit ka një ndikim serioz. Përqindja e kurimit është zakonisht nën 50%, bile dhe në rrethana të mira. Se paku 30% e rasteve kanë ecuri fatale brenda 2 viteve, pjesa tjetër bëhen kronike dhe vazhdojnë të jenë infektues, duke rrezikuar komunitetin.

Prevenimi është themelori në kontrollin e MDR-TB. Shumica e rasteve të MDR-TB janë rrjedhojë e aplikimit të keq të Programit të kontrollit të tuberkulozit.

MDR-TB është përcaktuar si sëmundje tuberkularë të shkaktuar nga shtamet e Mycobacterium tuberculosis që janë rezistent in vitro ndaj së bashku INH dhe RFM, me ose pa rezistencë ndaj antibakterialeve të tjerë. Si me të gjitha format e tjera të rezistencës, MDR-TB është problem i shkaktuar nga njëri, pasojë e gabimeve humane në ndonjë apo në të gjitha pikat pasuese:

- ▶ menaxhimi i furnizimit me medikamente
- ▶ përshkrimi i kimioterapisë
- ▶ menaxhimi i pacientit
- ▶ aderimi i pacientit

## 9.0 Gabime mjekësore

-përshkrim jo i përshtatshëm i mjekimit (psh tre medikamente gjatë fazës fillestare në një rast të ri BK pozitiv me INH rezistencë initiale),

-shtimi i një medikamenti ne rast dështim mjekimi dhe shpesh shtimi i një medikamenti te mëtejshëm, kur pacienti Ben recidive, tek monoterapia.

Gabime menaxhimi te medikamenteve

- mungese medikamentesh, veçanërisht kur është disponibel RFM si medikament i vetëm, përdorimi i një ose dy medikamenteve, kur duhet te jepen 3 ose 4;
- përdorimi i medikamenteve (apo kombinimeve) me bioavailabilitet te pa provuar;
- menaxhimi i keq ne praktike ka efekt te multiplikimit te rrezikut te monoterapise dhe seleksionimit te bacileve rezistente;
- mos koopërimi i personelit shëndetësor me te sëmurin;
- mungese njohurish nga pacienti;
- menaxhim i keq i rastit (pakujdesi, mungese suportit, mjekim jo i obsevuar direkt)
- ndryshime te shpeshta te stafit;
- moral i keq i stafit (mungese e suportit te rregullt dhe supërvizionit);
- rregjistrim i keq i te dhënave.

Faktorë te lidhur me pacientin

- është problem koopërimi dhe aderenca e pacientit, sidomos për ata te pastrehët, alkooliket, narkomanet, te papunët.

Mycobacterie te tjerë nga ai TB

Duhet te theksohet, qe MDR-TB nuk është i njëjte si sëmundja e shkaktuar nga mikobaktërë te tjerë (MOTT), qe zakonisht janë rezistent ndaj INH dhe RFM. Frekuenca e tyre rritet ne HIV. Janë gjithashtu me te shpështë ne silikotiket. MOTT është shpesh një kontaminues i kulturave dhe ka sinjifikance nqs se pacienti nuk i përgjigjet mjekimit standard.

Qe ne fillim duhet theksuar se qëndrimet shkencore lidhur me rezistencën e shumëfishte ndaj barërave antituberkularë dhe virulencën janë kontradiktore. Mundësia e paraqitjes dhe e zhvillimit te sëmundjes rezistente tuberkularë me rastin e kontaktit te një përsone me sistem normal imunobiologjik me burimin e infeksionit te tuberkulozit te shumëfishte rezistent është e vogël. Ne rritjen e infektueshmerise dhe te morbiditetit te sëmundjes se tuberkulozit, posaçërisht te formës rezistente te saj, është patjetër paraqitja e sëmundjes se AIDS-it. Ne një punim është vërejtur humbja e virulencës se bacilit gjatë tuberkulozit rezistent te shumëfishte (88).

## **II METODOLOGJIA**

### **2.1 Qëllimi:**

Qëllimi i këtij punimi është vlerësimi i rezistencës në ATL në programin e kontrollit të TB sipas DOTS strategjisë gjatë periudhës 2003-2014

### **2.2 Objektivat:**

Vlerësimi i mjekimit kohëshkurtër

Vlerësimi i negativizimit të sputumit në fillim të mjekimit, pas dy muaj, dhe pas pesë muaj

Vlerësimi i paraqitjes së rezistencës ndaj antituberkularëve

Në mënyrë të veçantë analiza është fokusuar në shpërndarjen e frekuencave:

- Karakteristikat sociodemografike të pacientëve
- Shpërndarja e rasteve sipas vendbanimit dhe viteve, sipas mënyrës së trajtimit
- Tipi i TB sipas qytetit
- Frekuenca e rasteve të reja dhe recidive
- Ditëqëndrimi i rasteve të reja dhe të ritrajuara
- Rezultati i ekzaminimit të BK sipas muajve
- Rezultati i kulturës Löwenstein I dhe II
- Incidenca e MDR
- Mjekimit i pacientëve
- Incidenca e vdekjeve

## **2.3 Materiali dhe Metoda**

### **Tipi i studimit**

Ky është një studim retrospektiv i kryer në periudhën 2012-2015 QKU-Klinika për Sëmundjet e Mushkërive në Prishtinë-Kosovë

#### **❖ Kriterët e përfshirjes së pacientëve:**

U përpunuan të gjitha skedat e mjekimit të të sëmurëve me TB në tërë regjionin e Kosovës, dhe në studim u përfshinë të gjithë të sëmurët me TB,

Nga kartelat klinike të pacientëve është mbledhur informacioni:

Sociodemografik: mosha dhe gjinia

Klinik: diagnoza

Laboratorik: rezultatet laboratorike në fillim të mjekimit, pas dy muaj dhe pas pesë muaj për pacienët me TB pulmonar.

Për rastet të cilat rezultuan pozitive u testua rezistenca ndaj ATL.

- Teknika e analizimit të sputum
- Testimi i rezistencës ndaj ATL

## **2.4 Metodologjia e analizës statistikore**

Për analizën e të dhënave është përdorur programi statistikor SPSS 20.0. Variablat e vazhdueshëm janë përmbledhur si mesatare  $\pm$  deviacionin standard (SD) dhe statistika tjetër deskriptive e tyre. Normaliteti i shpërndarjes së variablave të vazhduar është testuar me anë të testit Kolmogorov-smirnov

Për variablat kategorike është llogaritur përqindja e pacientëve në çdo kategori. Është përdorur testi  $\chi^2$  dhe Fisher exact test për krahasimin e përqindjes ndërmjet variablave kategorikë.

Për krahasimin e moshës së pacientëve janë përdorur testet jo-parametrike Man Whitney dhe Kruskal Wallis.

Është përdorur analiza e riskut relativ (RR) për vlerësimin e riskut.

Vlerësimet pikësore janë shoqëruar me intervalin e besimit 95%CI. Vlera e  $p \leq 0.05$  u konsiderua statistikisht e rëndësishme. Të gjitha testet statistikore janë të dyanshme. Për vizualizimin e të dhënave janë përdorur tabela, diagrama dhe grafikë.

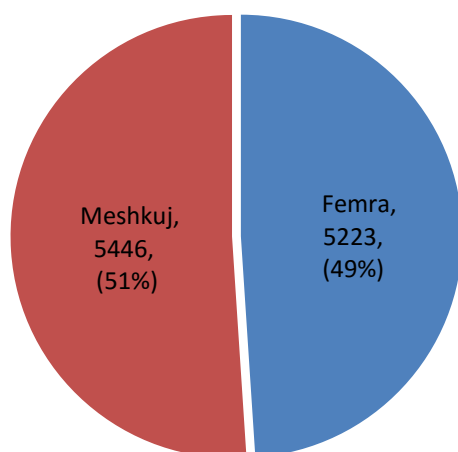
### III REZULTATE

**Tabela 3. 1 Karakteristikat sociodemografike të pacientëve**

Variablat	N	%
<b>Gjinia</b>		
Femra	5223	49.0
Meshkuj	5446	51.0
<b>Mosha, M (SD)</b>	42.2 (20.6)	
<b>Grupmosha, vite</b>		
≤ 20	1711	16.0
21 – 30	2372	22.2
31 – 40	1558	14.6
41 – 50	1164	10.9
51 – 60	1203	11.3
>60	2661	24.9
<b>Vendbanimi</b>		
Fshat	6283	59.0
Qytet	4386	41.0
<b>Vitet</b>		
2003	980	9.2
2004	916	8.6
2005	1033	9.7
2006	827	7.8
2007	891	8.4
2008	900	8.4
2009	837	7.8
2010	875	8.2
2011	803	7.5
2012	889	8.3
2013	906	8.5
2014	812	7.6

Në studim janë përfshirë 10669 pacientë



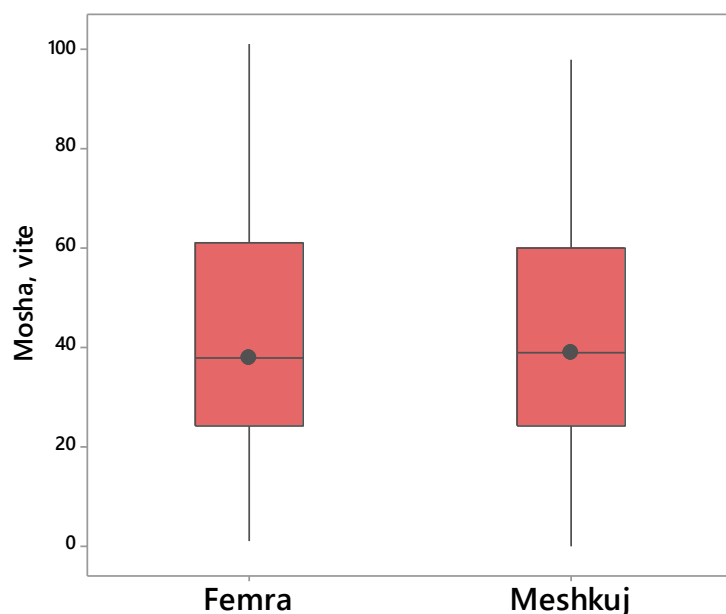


**Figura 3. 1** Shpërndarja e rasteve sipas gjinisë

5223 (49%) prej pacientëve ishin femra dhe 5446 (51%) meshkuj. Raporti i pacientëve meshkuj/femra ishte 1 : 1.04

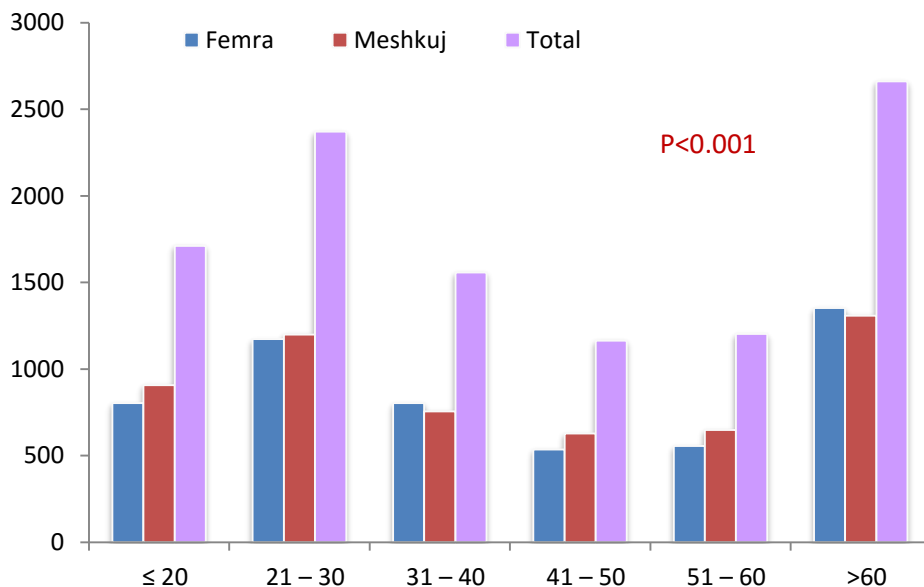
**Tabela 3. 2** Statistika e përmblodhur e moshës

Variablat	M	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Total	42.0	20.6	0	24.0	38.0	60.0	101
Femra	42.3	20.5	1	24.0	38.0	61.0	101
Meshkuj	41.8	20.6	0	24.0	39	60.1	98



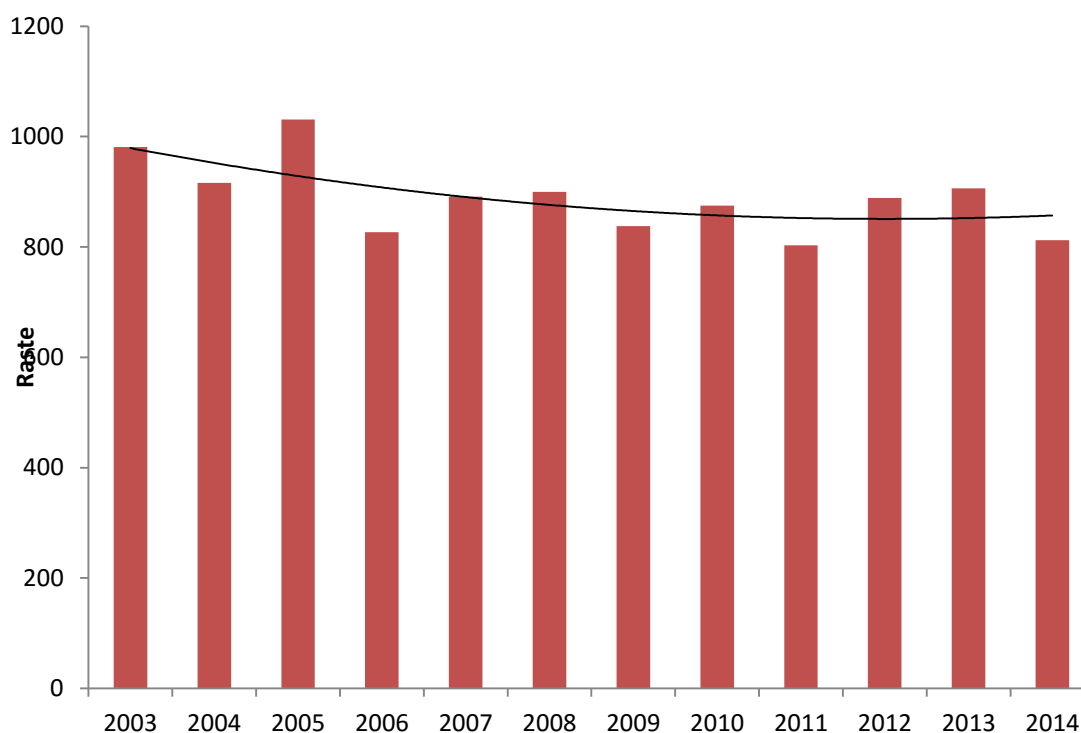
**Figura 3. 2** Krahasimi i moshës së pacientëve sipas gjinisë

Mosha mesatare e meshkujve është 41.8 ( $\pm 20.5$ ) vjeç (rangu 0–98 vjeç) ndërsa mosha e femrave është 42.3 ( $\pm 20.6$ ) vjeç (rangu 1–101 vjeç) pa ndryshim statistikiq të rëndësishëm ndërmjet tyre (Mann-Whitney  $p=0.1$ )



**Figura 3. 3 Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës dhe gjinisë**

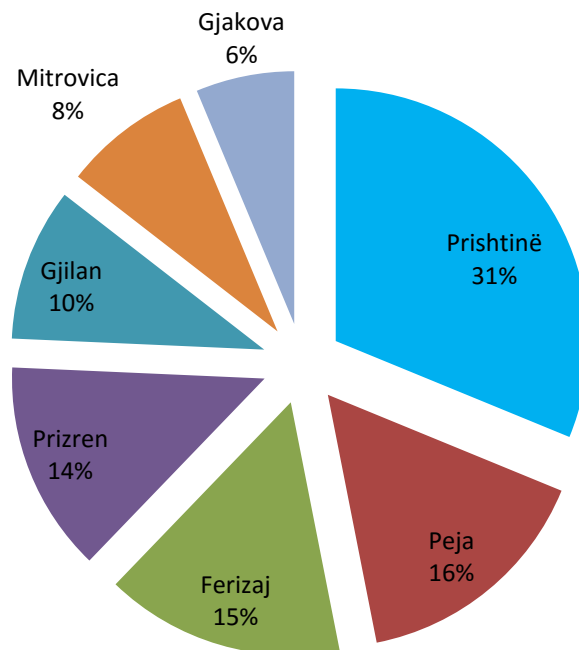
Vërehet mbizotërim i rasteve në grupmoshën 21-30 vjeç me 22.2% të totalit dhe në grupmoshën >60 me 24.9% të totalit, me ndryshim statistikiq të rëndësishëm me grupmoshat e tjera ( $p<0.001$ )



**Figura 3.4** Numri i rasteve sipas viteve

**Tabela 3.3** Numri i rasteve dhe peshat specifike sipas qytetëve (% ndaj totalit)

Qyteti	N	%
Prishtinë	3331	31.2
Peja	1674	15.7
Ferizaj	1632	15.3
Prizren	1444	13.5
Gjilan	1044	9.8
Mitrovica	875	8.2
Gjakova	669	6.3
<b>Total</b>	<b>10669</b>	<b>100.0</b>

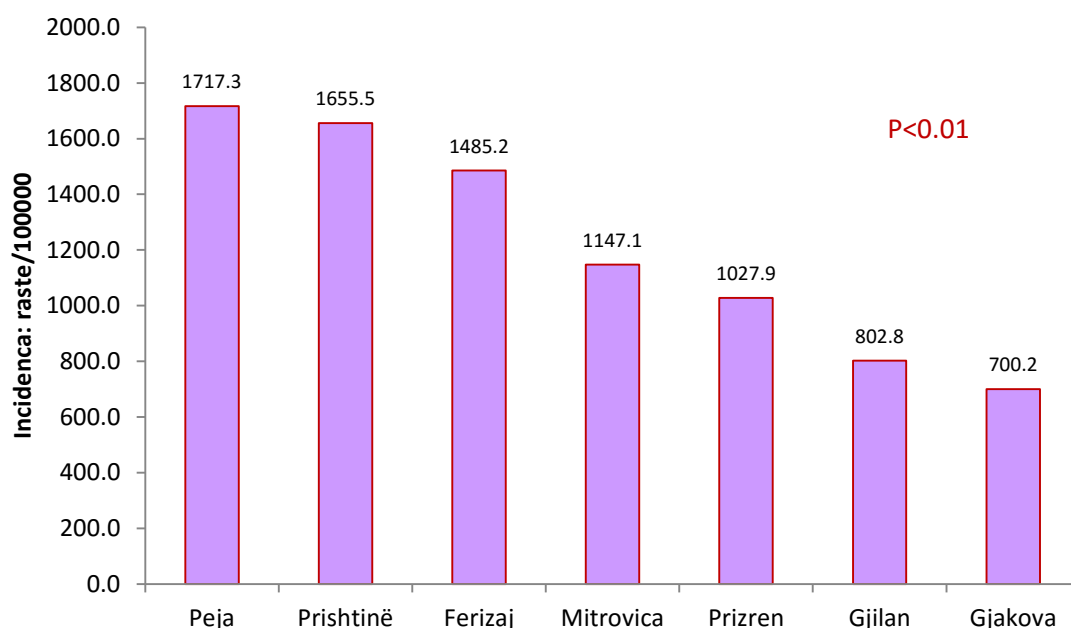


**Figura 3. 5 Shpërndarja e rasteve sipas vendbanimit, pesha specifike (% ndaj totalit)**

Vërehet që numri më i madh i rasteve është nga qyteti i Prishtinës 3331 (31.2%), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetet e tjera ( $\chi^2=30.7$   $p<0.01$ ), ndjekur nga qyteti i Pejës me 1674 (15.7%) raste, qyteti i Ferizaj 1632 (15.3%), Prizreni me 1444 (13.5%) raste, Gjilan 1044 (9.8%), Mitrovica 875 (8.2%) dhe Gjakova 669 (6.3%) raste.

**Tabela 3. 4 Numri i rasteve dhe incidence e TB sipas qytetëve (raste/100000)**

Qyteti	Popullsia	N	Incidenca (raste/100000)
Prishtinë	201214	3331	1655.5
Peja	97481	1674	1717.3
Ferizaj	109885	1632	1485.2
Prizren	179868	1444	802.8
Gjilan	91009	1044	1147.1
Mitrovica	85122	875	1027.9
Gjakova	95548	669	700.2

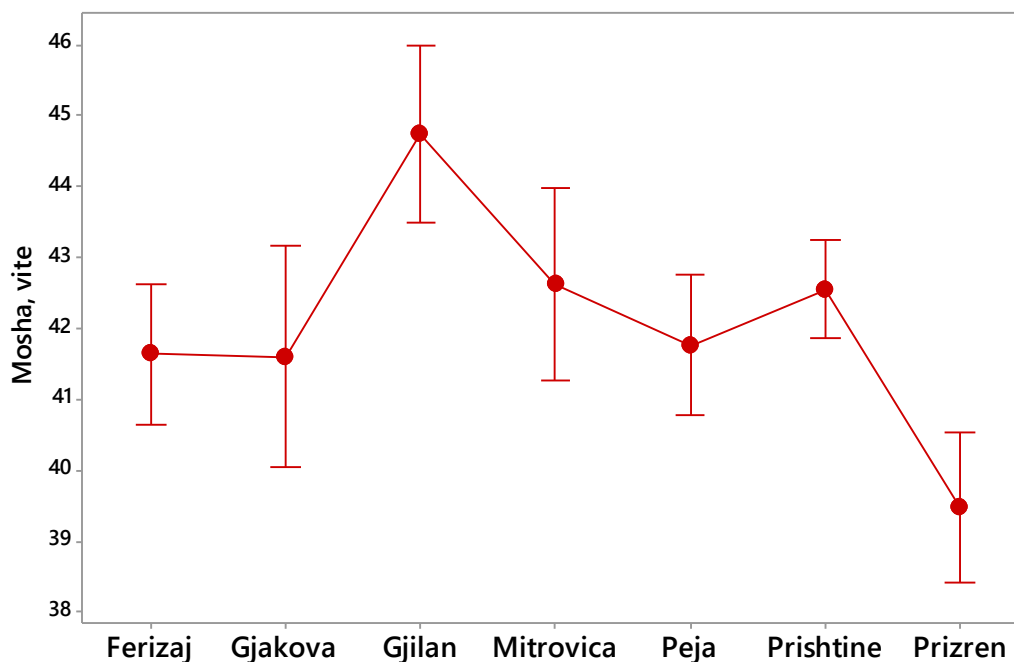


**Figura 3. 6 Incidenca e TB sipas qytetëve (raste/100000)**

Vërehet që incidenca më e lartë është në Pejë 1717.3 raste/100000 banorë, ndjekur nga Prishtina (1655.5 raste/100000 banorë), Ferizaj (1485.2 raste/100000 banorë), Mitrovica (1147.1 raste/100000 banorë), Prizren (1027.9 raste/100000 banorë), Gjilan (802.8 raste/100000 banorë), dhe Gjakova (700.2 raste/100000 banorë). U gjet ndryshim statistikor i rëndësishëm i incidencës së TB sipas qytetëve ( $p < 0.001$ ).

**Tabela 3. 5 Krahasimi i moshës së pacientëve sipas qytetëve**

Qyteti	Mean	StDev	Min	Q1	Median	Q3	Max
Ferizaj	41.6	20.3	3	24	37	60	92
Gjakova	41.6	20.6	1	24	37	60	87
Gjilan	44.8	20.9	1	26	43	64	87
Mitrovica	42.6	20.4	2	25	40	61	87
Pejë	41.8	20.9	1	24	37	61	101
Prishtinë	42.6	20.8	0	24	40	61	98
Prizren	39.5	19.6	1	23	34	55	87



**Figura 3. 7** Krahasimi i moshës së pacientëve sipas qytetëve (95%CI për mesataren)

Moshë mesatare më e madhe e pacientëve është në qytetin e Gjilanit [Me=44.8 ( $\pm$ 20.6)], në qytetin e Mitrovicës [M=42.6 ( $\pm$ 20.4)] dhe qytetin e Prishtinës [M=42.6 ( $\pm$ 20.8)], me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetët e tjera (Kruskal Wallis  $p < 0.001$ )

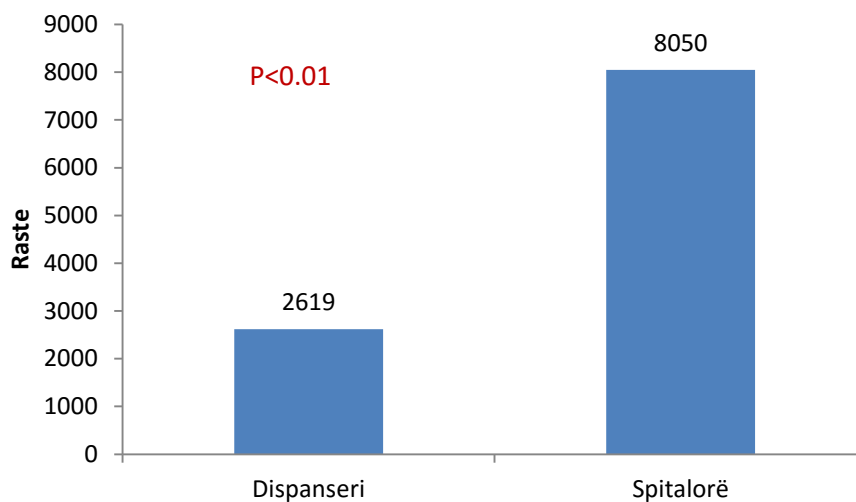
**Tabela 3. 6** Shpërndarja e rasteve sipas vendbanimit dhe viteve

Viti	Ferizaj	Gjakova	Gjilan	Mitrovica	Peja	Prishtine	Prizren	Total
2003	192	70	98	62	160	275	124	981
2004	128	61	89	82	148	281	127	916
2005	171	60	99	83	160	350	108	1031
2006	140	59	89	56	204	158	121	827
2007	125	67	87	73	152	276	111	891
2008	120	57	101	93	165	237	127	900
2009	137	68	103	63	136	221	110	838
2010	139	53	105	60	128	253	137	875
2011	150	53	84	64	103	234	115	803
2012	132	42	49	75	108	357	126	889
2013	101	44	71	88	106	377	119	906
2014	97	35	69	76	104	312	119	812
<b>Total</b>	1632	669	1044	875	1674	3331	1444	10669

Nuk vërehet ndryshim sinjifikant ndërmjet qytetëve për sa i përket të trendit të rasteve në vite ( $p=0.2$ ).

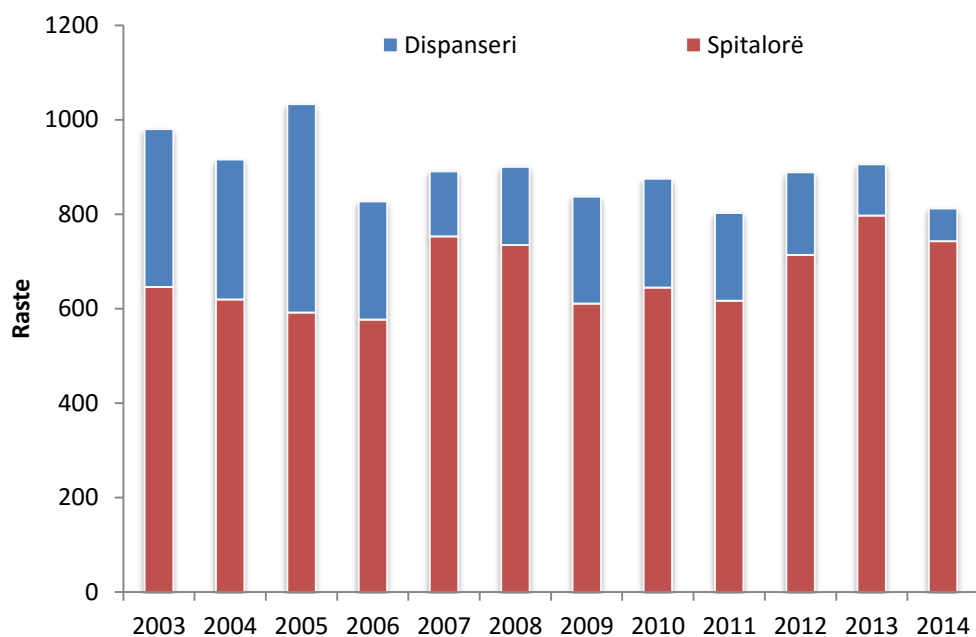
**Tabela 3. 7 Shpërndarja e rasteve sipas mënyrës së trajtimit**

Viti	Dispanseri	Spitalorë	Total
2003	334	646	980
2004	296	620	916
2005	441	592	1033
2006	250	577	827
2007	138	753	891
2008	165	735	900
2009	226	611	837
2010	230	645	875
2011	186	617	803
2012	175	714	889
2013	109	797	906
2014	69	743	812
Total	2619	8050	10669



**Figura 3. 8 Shpërndarja e rasteve sipas mënyrës së trajtimit**

Vërehet që shumica e rasteve, 8050 ose 75.5% e tyre janë trajtuar në mënyrë spitalore, krahasuar me 2619 raste ose 24.5% e tyre që janë trajtuar në mënyrë ambulatorie ( $p < 0.001$ ).



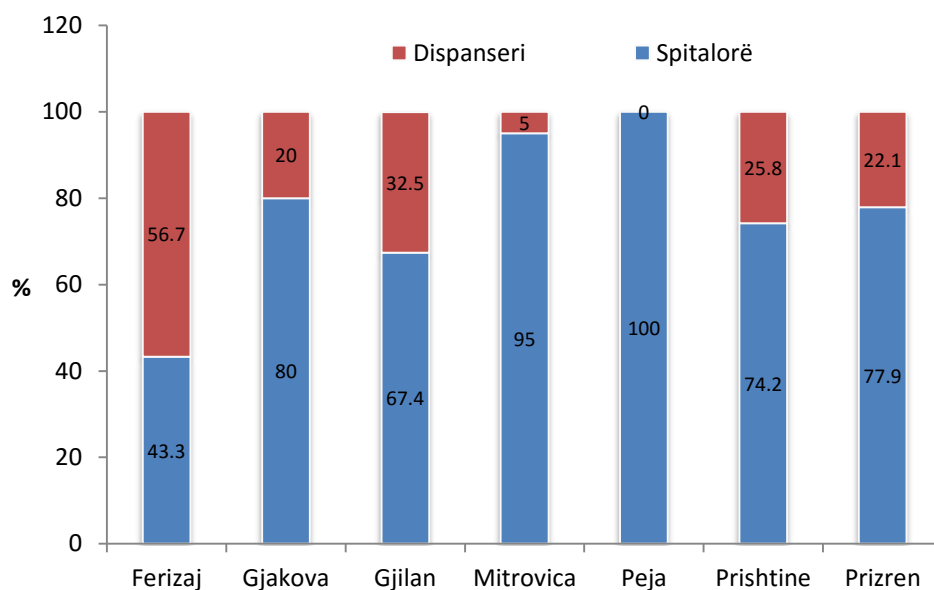
**Figura 3. 9 Shpërndarja e rasteve sipas mënyrës se trajtimit ne vite**

Edhe sipas viteve mbizotëron trajtimi spitalor kundrejt trajtimit ambulator ( $p < 0.01$ ).

**Tabela 3. 8 Menyra e trajtimit sipas qytetëve**

Qyteti	Dispanseri n (%)	Spitalorë n (%)	Total
Ferizaj	925 (56.7)	707 (43.3)	1632
Gjakova	134 (20.0)	535 (80.0)	669
Gjilan	339 (32.5)	704 (67.4)	1044
Mitrovica	44 (5.0)	831 (95.0)	875
Peja	0	1675 (100.0)	1674
Prishtine	858 (25.8)	2473 (74.2)	3331
Prizren	319 (22.1)	1125 (77.9)	1444
<b>Total</b>	<b>2619 (24.5)</b>	<b>8050 (75.5)</b>	<b>10669</b>



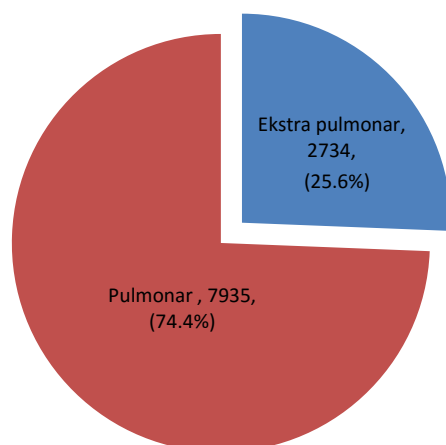


**Figura 3. 10** Shpërndarja e rasteve sipas mënyrës së trajtimit dhe qytetit

Edhe sipas qyteteve mbizotëron trajtimi spitalor kundrejt trajtimit ambulator, përveç qytetit të Ferizaj ( $p < 0.01$ ).

**Tabela 3. 9** Tipi i TB

Tipi i TBC	N	%	95%CI
Ekstra pulmonar	2734	25.6	24.77 – 26.44
Pulmonar	7935	74.4	73.56 – 75.23

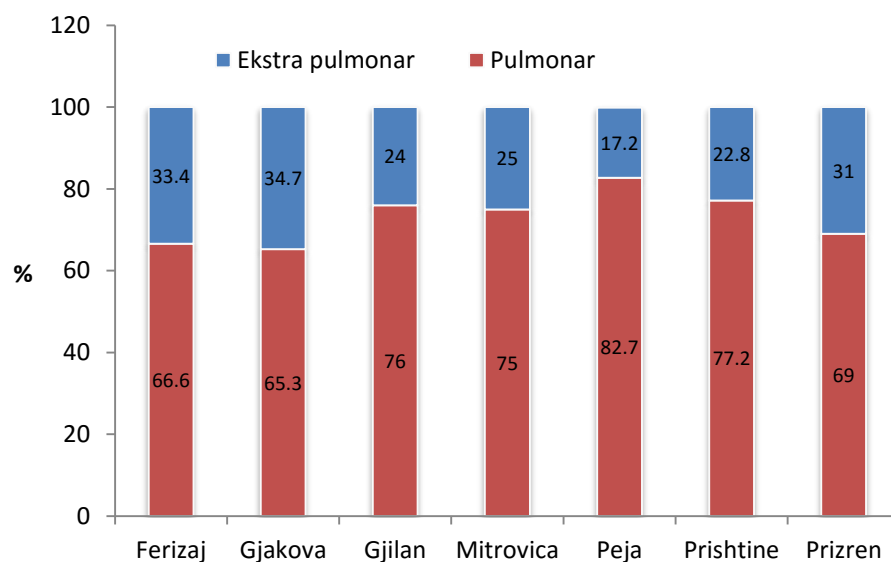


**Figura 3. 11 Tipi i TB**

Ne studim mbizotëron TB pulmonar ne 7935 (74.4%) raste (95%CI 73.56 – 75.23) me ndryshim statistikisht te rëndësishëm me TB ekstrapulmonar ne 2801 (26.3%) raste (95%CI 24.77 – 26.44) ( $p < 0.001$ )

**Tabela 3. 10 Tipi i TB sipas qytetit**

Qyteti	Ekstra Pulmonar n (%)	Pulmonar n (%)
Ferizaj	545 (33.4)	1087 (66.6)
Gjakova	232 (34.7)	437 (65.3)
Gjilan	249 (23.9)	795 (76.1)
Mitrovica	218 (25.0)	657 (75.1)
Peja	288 (17.2)	1386 (82.7)
Prishtine	758 (22.8)	2573 (77.2)
Prizren	447 (31.0)	997 (69.0)
<b>Total</b>	<b>2734 (25.6)</b>	<b>7935 (74.4)</b>

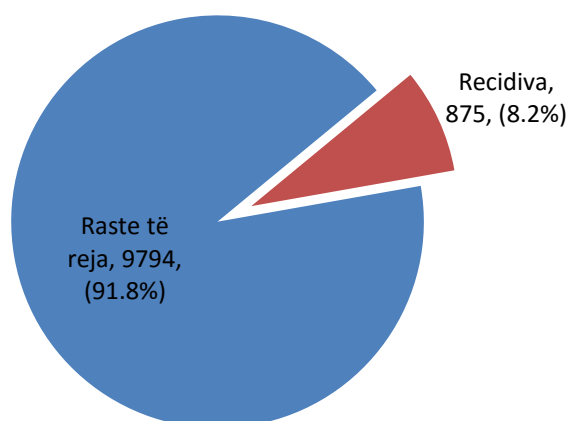


**Figura 3. 12 Tipi i TB sipas qytetit**

Ne te gjitha qytetet mbizotëron tipi pulmonar i TB ( $p < 0.01$ ).

**Tabela 3. 11 Frekuenca e rasteve te reja dhe recidive**

	N	%	95%CI
Raste te reja	9794	91.8	91.3 – 92.3
Recidiva	875	8.2	7.7 – 8.7

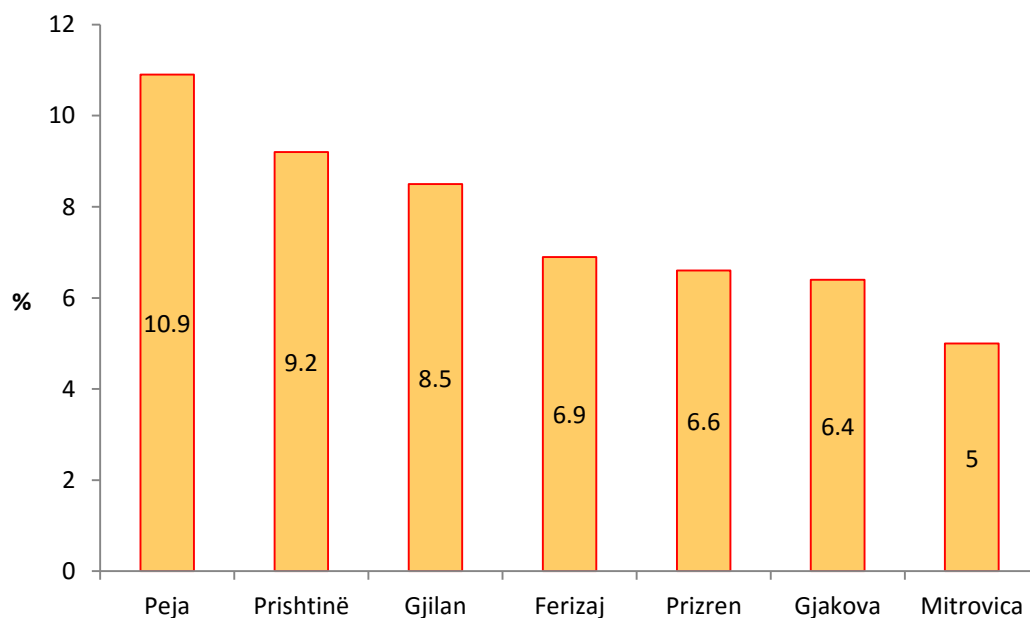


**Figura 3. 13 Frekuenca e rasteve te reja dhe recidive**

Ne total 9794 ose (91.8%) e rasteve të përfshira në studim janë raste të reja (95%CI 91.3 – 92.3) ndërsa 875 ose 8.2% e totalit të rasteve janë recidiva apo rimjekime,  $p < 0.001$ .

**Tabela 3. 12 Frekuenca e rasteve të reja dhe recidive sipas qytetit**

Qyteti	Raste të reja n (%)	Recidiva n (%)
Ferizaj	1520 (93.1)	112 (6.9)
Gjakova	626 (93.6)	43 (6.4)
Gjilan	955 (91.5)	89 (8.5)
Mitrovica	831 (95.0)	44 (5.0)
Peja	1491 (89.1)	183 (10.9)
Prishtinë	3023 (90.8)	308 (9.2)
Prizren	1348 (93.4)	96 (6.6)
<b>Total</b>	<b>9794 (91.8)</b>	<b>875 (8.2)</b>

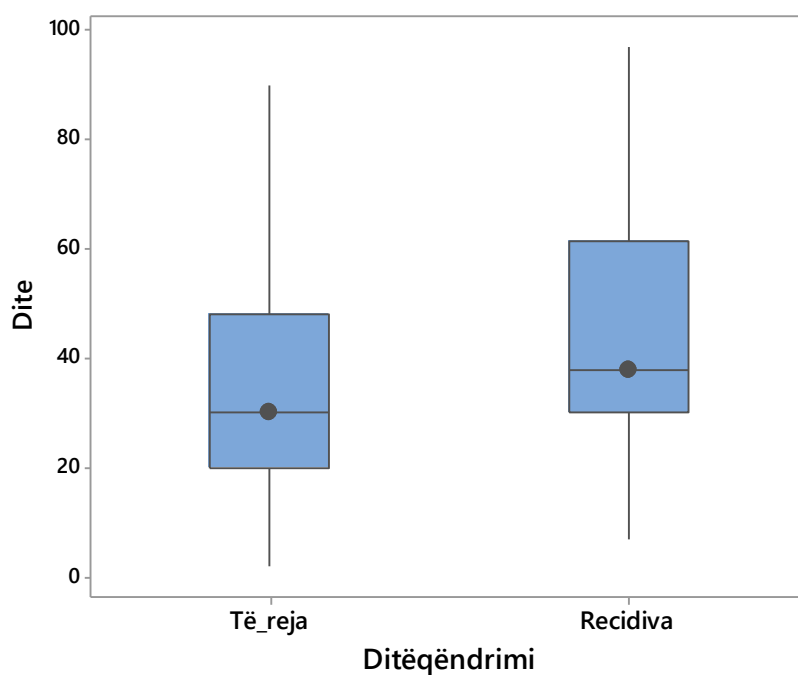


**Figura 3. 14 Frekuenca e rasteve recidive sipas qytetit**

**Tabela 3. 13 Ditëqëndrimi i rasteve të reja dhe të ritrajtuara**

	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Raste të reja	35.87	26.68	2	20	30	48	300
Recidiva	36.38	27.89	7	30	38	61.5	164
<b>Total</b>	<b>36.71</b>	<b>26.83</b>	<b>2.0</b>	<b>21.0</b>	<b>30.0</b>	<b>48.7</b>	<b>300</b>

Ditëqëndrimi mesatar spitalor ishte 36.4 ( $\pm 26.8$ ) vjeç me rang 2-300 dite, Mediana 30 dite (IQR 21.0 – 48.7).

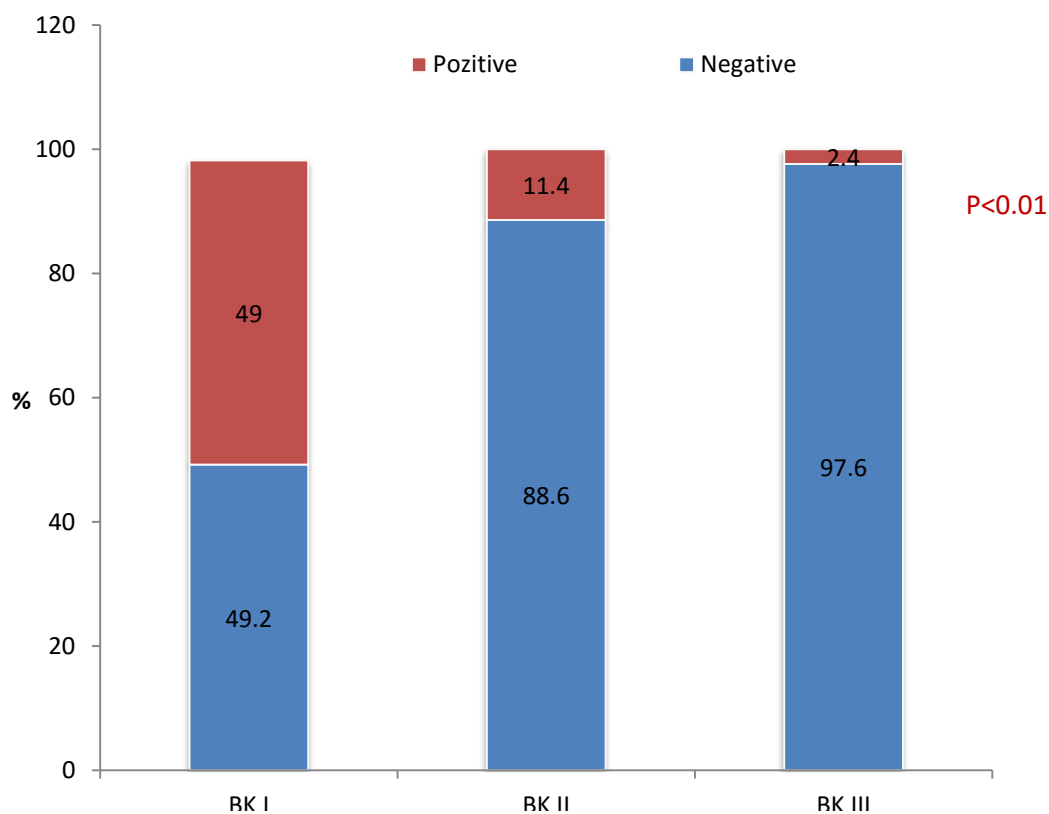


**Figura 3. 15 Krahasimi i ditëqëndrimit të rasteve të reja dhe recidivave**

Ditëqëndrimi mesatar i rasteve të reja është 35.9 ( $\pm 26.7$ ) dite, mediana 30 dite ndërsa Ditëqëndrimi mesatar i recidivave është 36.4 ( $\pm 27.9$ ) dite, mediana 38 dite, pa ndryshim statistikor të rëndësishëm ndërmjet tyre, (Man Whitney=2.23 p=0.3).

**Tabela 3. 14 Rezultati i ekzaminimit te BK sipas muajve**

Rezultati i ekzaminimit	BK I n (%)	BK II n (%)	BK III n (%)	P
Pozitive	3205 (49.0)	380 (11.4)	45 (2.4%)	<b>&lt;0.001</b>
Negative	3221 (49.25)	2967 (88.6)	1852 (97.6)	
Pa sputum	3 (0.05)			
Salive	112 (1.7)	0.03		
<b>Total</b>	<b>6541</b>	<b>3348</b>	<b>1897</b>	



**Figura 3. 16 Rezultati i ekzaminimit te BK sipas muajve**

Nga 6541 raste me TB pulmonar qe janë testuar ne muajin e parë pas trajtimit për BK ne sputum ose (BK I) 3205 raste ose 49% e tyre rezultuan pozitive, 3221 raste ose 49.2% e tyre rezultuan negative, pa ndryshim statistikisht te rëndësishëm ( $p=0.8$ ). Ne 112 (1.7%) raste materiali për ekzaminim përmbante vetëm salive ndërsa për 3 raste nuk kishte sputum.

Ne muajin e tretë janë testuar 3348 raste nga te cilet 380 raste ose 11.4% e tyre rezultuan pozitive dhe 2967 (88.6%) rezultuan negative, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p < 0.01$ ).

Ne muajin e pestë-tetë janë testuar 1897 raste nga te cilet 45 raste ose 2.4% e tyre rezultuan pozitive dhe 1852 (97.6%) rezultuan negative, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p < 0.01$ ).

Vërehet një trend statistikisht i rëndësishëm i rënies së përqindjes së pozitivitetit të kulturës së BK nga ekzaminimi i I-rë në ekzaminimin e III çka nënkupton rezultatin e trajtimit me DOTS të pacientëve ( $\chi^2=2179$   $p < 0.001$ ).

**Tabela 3. 15 Rezultati i ekzaminimit të BK I sipas qytetit**

Qyteti	Pozitive n (%)	Negative n (%)	Pa sputum n (%)	Salive n (%)	Total
Ferizaj	452 (42.6)	600 (56.6)	0	9 (0.8)	1061
Gjakova	225 (53.8)	190 (45.5)	0	3 (0.7)	418
Gjilan	391 (56.4)	289 (41.7)	0	13 (1.9)	693
Mitrovica	219 (43.3)	287 (56.7)	0	0	506
Peja	539 (44.6)	669 (55.3)	0	1 (0.1)	1209
Prishtine	669 (43.9)	784 (51.4)	0	72 (4.7)	1525
Prizren	710 (62.9)	402 (35.6)	3 (0.3)	14 (1.2)	1129
<b>Total</b>	3205 (49.0)	3221 (49.2)	3 (0.05)	112 (1.7)	6541

**Tabela 3. 16 Rezultati i ekzaminimit të BK II sipas qytetit**

Qyteti	Pozitive n (%)	Negative n (%)	Salive n (%)	Total
Ferizaj	66 (8.6)	699 (91.4)	0	765
Gjakova	22 (8.8)	229 (91.2)	0	251
Gjilan	44 (11.9)	326 (87.9)	1 (0.3)	371
Mitrovica	3 (1.3)	227 (98.7)	0	230
Peja	111 (15.4)	609 (84.6)	0	720
Prishtine	0	280 (100.0)	0	280
Prizren	134 (18.3)	597 (81.7)	0	731
<b>Total</b>	380 (1.4)	2967 (88.6)	1 (0.03)	3348

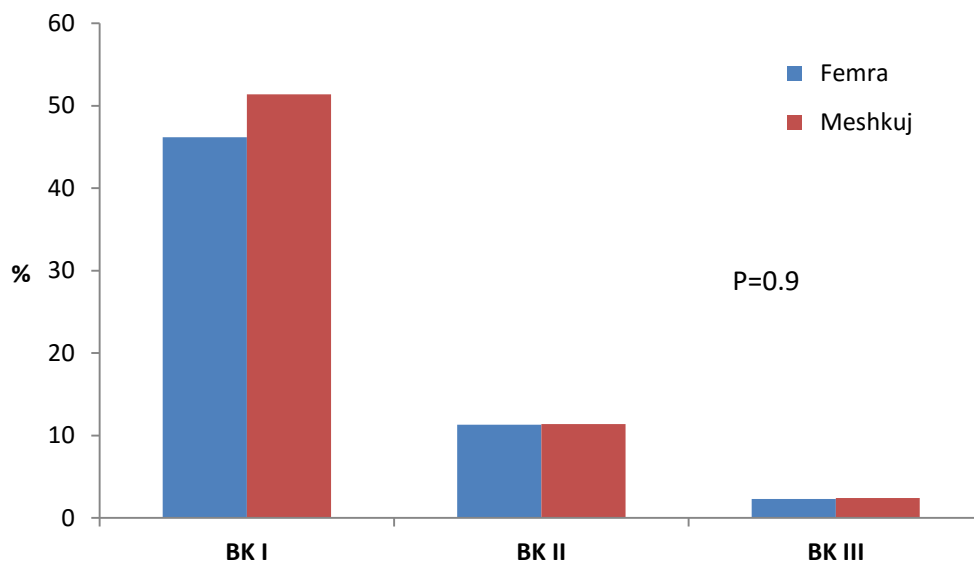
**Tabela 3. 17 Rezultati i ekzaminimit të BK në muajin pestë / tetë sipas qytetit**

Qyteti	Negative n (%)	Pozitive n (%)	Total
Ferizaj	310 (93.4)	22 (6.6)	332
Gjakova	162 (98.8)	2 (1.2)	164
Gjilan	108 (100.0)	0	108
Mitrovica	155 (97.5)	4 (2.5)	159
Peja	505 (97.7)	12 (2.3)	518
Prishtine	172 (100.0)	0	172
Prizren	439 (98.9)	5 (1.1)	444
<b>Total</b>	1852 (97.6)	45 (2.4)	1897



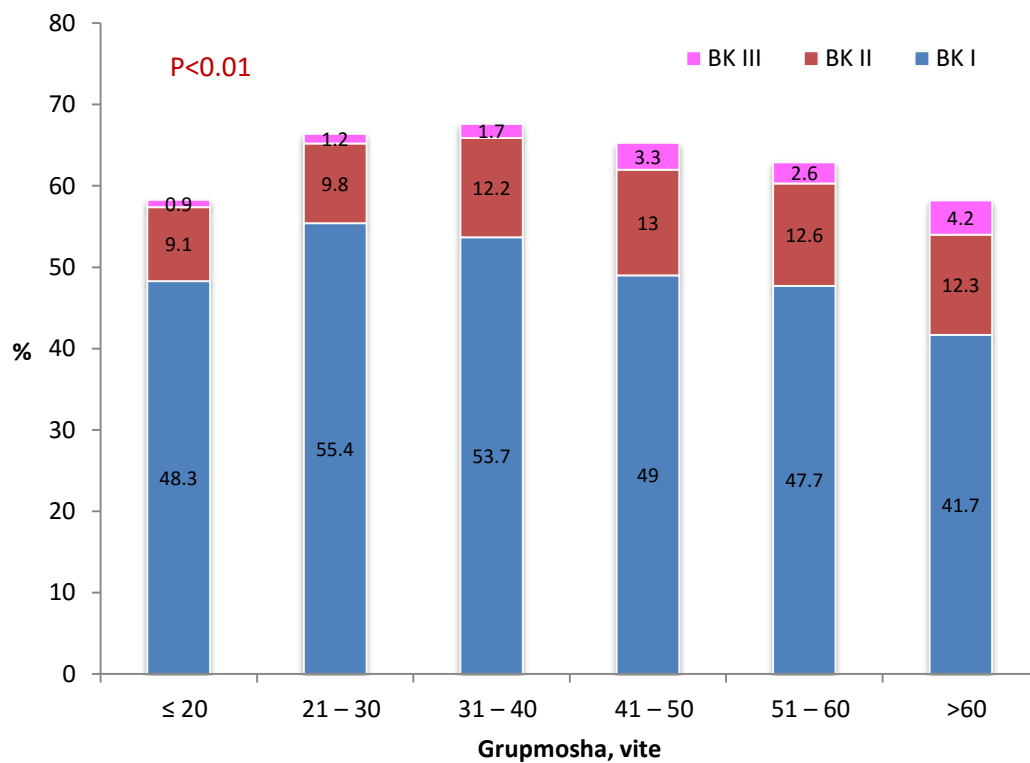
**Tabela 3. 18 Rezultati pozitiv i ekzaminimit sipas karakteristikave sociodemografike**

Variablat	BK I n (%)	BK II n (%)	BK III n (%)	P
<b>Gjinia</b>				
F	1396 (46.2)	166 (11.3)	19 (2.3)	0.9
M	1809 (51.4)	214 (11.4)	26 (2.4)	
<b>Grupmosha, vite</b>				
≤ 20	415 (48.3)	40 (9.1)	2 (0.9)	<b>0.01</b>
21 – 30	845 (55.4)	81 (9.8)	6 (1.2)	
31 – 40	513 (53.7)	63 (12.2)	5 (1.7)	
41 – 50	360 (49.0)	48 (13.0)	7 (3.3)	
51 – 60	349 (47.7)	46 (12.6)	6 (2.6)	
>60	723 (41.7)	102 (12.3)	19 (4.2)	
<b>Vendbanimi</b>				
Fshat	2024 (32.2)	253 (11.1)	31 (2.4)	0.3
Qytet	1181 (26.9)	127 (11.8)	14 (2.4)	
<b>Qyteti</b>				
Ferizaj	452 (42.6)	66 (8.6)	22 (6.6)	<b>&lt;0.01</b>
Gjakova	225 (53.8)	22 (8.8)	2 (1.2)	
Gjilan	391 (56.4)	44 (11.9)	0	
Mitrovica	219 (43.3)	3 (1.3)	4 (2.5)	
Peja	539 (44.6)	111 (15.4)	12 (2.3)	
Prishtine	669 (43.9)	0	0	
Prizren	710 (62.9)	134 (18.3)	5 (1.1)	



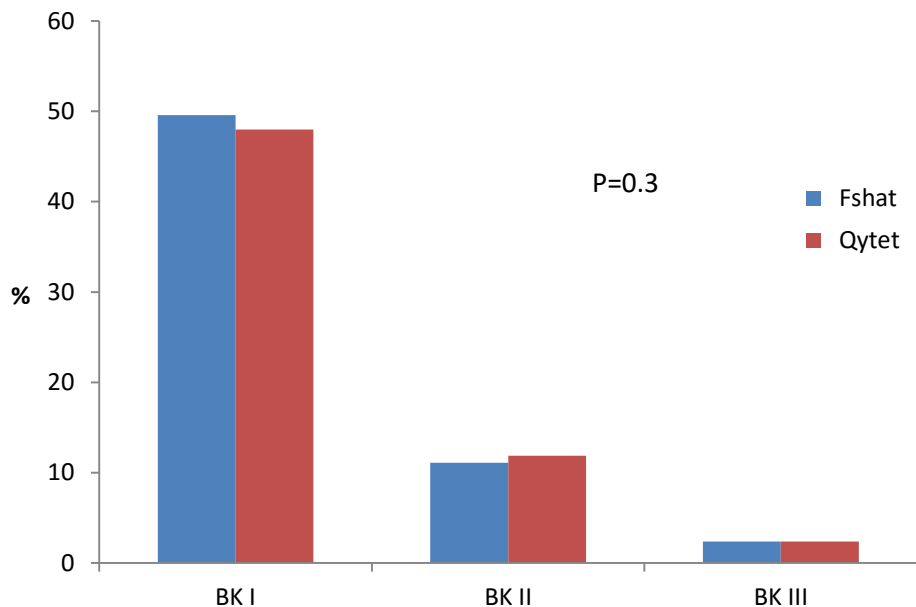
**Figura 3. 17 Përqindja e kulturave pozitive sipas gjinisë**

Nuk vërehet ndryshim i rëndësishëm ndërmjet meshkujve dhe femrave përsa i përket % se pozitivitetit të kulturës së BK (p=0.9)



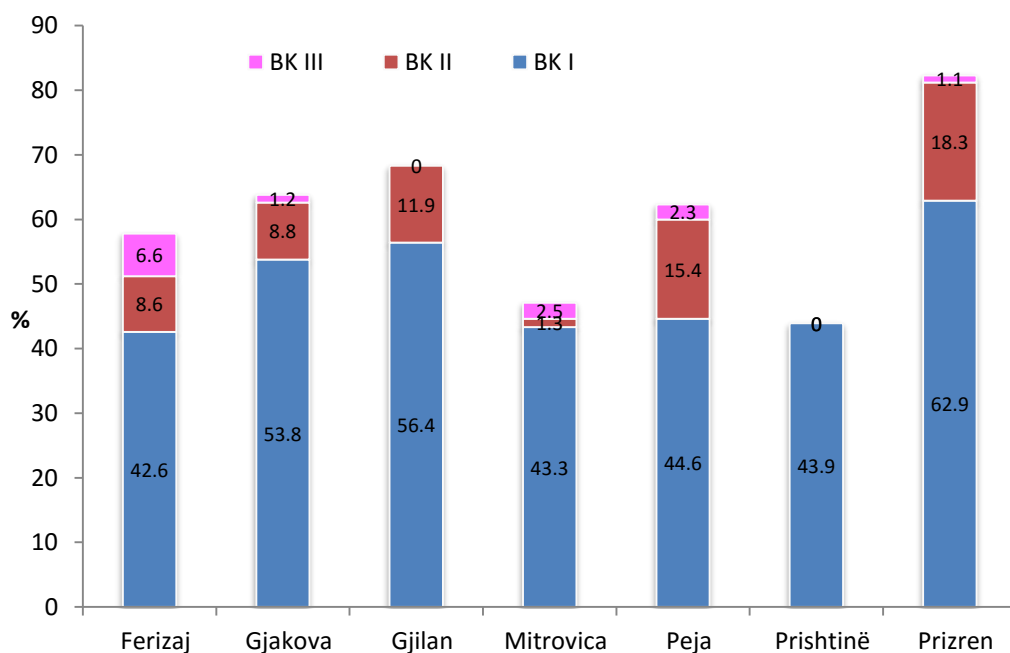
**Figura 3. 18 Përqindja e kulturave pozitive sipas grupmoshës**

U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i ritjes së % së pozitivitetit të kulturës BK me ritjen e moshës, çka nënkupton që trajtimi ka dhënë rezultat më të lartë në grupmoshën  $\leq 40$  vjeç, ( $p < 0.001$ )



**Figura 3. 19 Përqindja e kulturave pozitive sipas vendbanimit (fshat-qytet)**

Nuk vërehet ndryshim i rëndësishëm ndërmjet fshatit dhe qytetit për sa i përket % së pozitivitetit të kulturës së BK ( $p = 0.9$ )

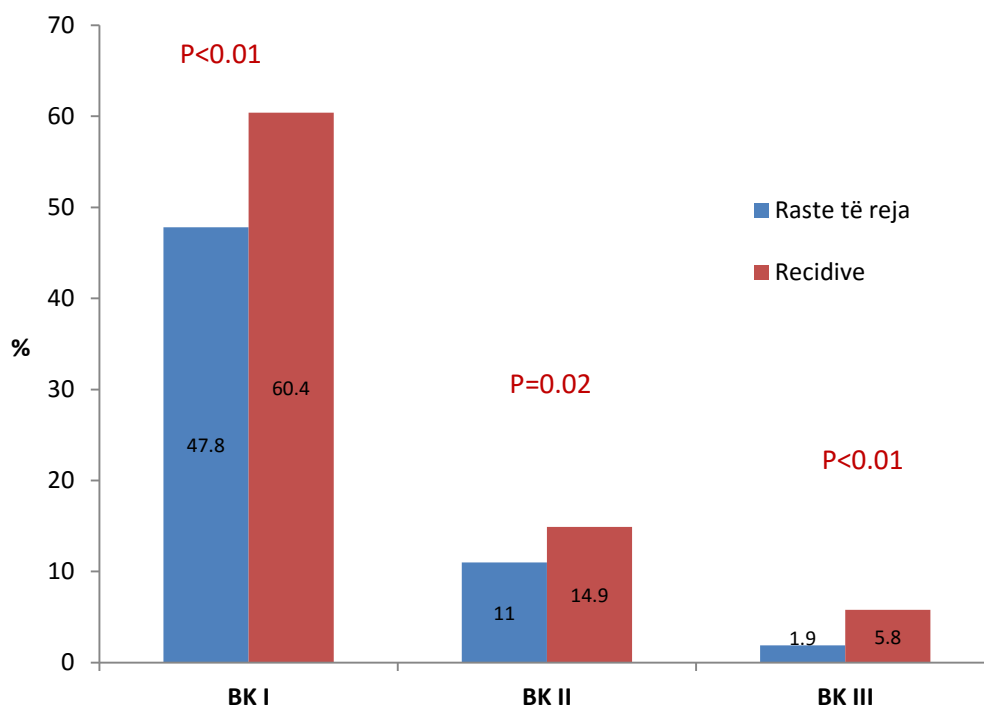


**Figura 3. 20 Rezultati i ekzaminimit sipa qytetëve**

Vërehet që qytetit i Ferizaj ka % me të lartë të pozitivitetit në ekzaminimin e BK III (6.6%), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetet e tjera ( $p < 0.01$ )

**Tabela 3. 19 Rezultati i ekzaminimit tek rastet e Reja dhe Recidivat**

Ekzaminimi	Rezultati	Raste të reja n (%)	Recidive n (%)	P
<b>BK I</b>	Negative	2986 (50.5)	235 (37.7)	<b>&lt;0.001</b>
	Pozitive	2829 (47.8)	376 (60.4)	
	Pa sputum	1 (0.02)	2 (0.32)	
	Salive	102 (1.7)	10 (1.6)	
<b>BK II</b>	Negative	2672 (89.0)	295 (84.8)	<b>0.02</b>
	Pozitive	328 (11.0)	52 (14.9)	
	Salive		1 (0.29)	
<b>BK III</b>	Negative	1641 (98.1)	211 (94.2)	<b>&lt;0.001</b>
	Pozitive	32 (1.9)	13 (5.8)	



**Figura 3. 21 Rezultati i ekzaminimit tek rastet e Reja dhe Recidivat**

Ne studim rezulton qe rastet recidive kanë një përqindje me te lartë te pozitivitetit te cultures krahasuar me rastet e reja dhe risku relative (RR) i pozitivitetit te rasteve recidive është me i lartë dhe me ndryshim statistikiisht te rëndësishem krahasuar me rastet e reja ne te tre ekzaminimet. Kjo gjetje nënkupton qe trajtimit i rasteve recidive është me i veshtire krahasuar me rastet e reja.

Ne ekzaminimin **BK I** pozitive kanë rezultuar 47.8% e rasteve te reja dhe 60.4% e rasteve recidive (RR=1.26 95%CI 1.81 – 1.79 p<0.001)

Ne ekzaminimin **BK II** pozitive kanë rezultuar 11% e rasteve te reja dhe 14.9% e rasteve recidive (RR=1.37 95%CI 1.04 – 1.35 p=0.02)

Ne ekzaminimin **BK III** pozitive kanë rezultuar 1.9% e rasteve te reja dhe 5.8% e rasteve recidive (RR=3.03 95%CI 1.61 – 5.69 p<0.001)

## Rastet e Reja

Tabela 3. 20 Rezultati pozitiv i ekzaminimit sipas karakteristikave sociodemografike

Variablat	BK I n (%)	BK II n (%)	BK III n (%)	P
<b>Gjinia</b>				
F	1244 (41.2)	147 (10.0)	14 (1.7)	0.9
M	1585 (45.1)	181 (9.7)	18 (1.7)	
<b>Grupmosha, vite</b>				
≤ 20	401 (46.6)	40 (9.1)	2 (0.9)	
21 – 30	773 (50.7)	75 (9.1)	5 (1.0)	
31 – 40	436 (45.7)	53 (10.3)	2 (0.7)	<b>0.01</b>
41 – 50	294 (40.0)	40 (10.8)	1 (0.5)	
51 – 60	290 (39.7)	35 (9.6)	6 (2.6)	
>60	635 (36.6)	85 (10.2)	16 (3.5)	
<b>Vendbanimi</b>				
Fshat	1798 (44.0)	224 (9.9)	22 (1.7)	0.3
Qytet	1031 (42.0)	104 (9.7)	10 (1.7)	
<b>Qyteti</b>				
Ferizaj	400 (37.7)	56 (7.3)	19 (5.7)	
Gjakova	205 (49.0)	17 (6.8)	2 (1.2)	
Gjilan	325 (46.9)	41 (11.1)	0	<b>&lt;0.01</b>
Mitrovica	206 (40.7)	3 (1.3)	2 (1.3)	
Peja	457 (37.8)	89 (12.4)	2 (0.4)	
Prishtine	594 (39.0)	0	0	
Prizren	642 (57.0)	122 (16.7)	4 (0.9)	

Tek rastet e reja u gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i ritjes së % së pozitivitetit të kulturës BK me ritjen e moshës, çka nënkupton që trajtimi ka dhënë rezultat më të lartë në grupmoshën ≤ 50 vjeç, (p<0.01)

Vërehet që qytetit i Ferizaj ka % me të lartë të pozitivitetit në ekzaminimin e BK III (5.7%) , me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetët e tjera ( $p < 0.01$ )

### Rastet Recidive

**Tabela 3. 21 Rezultati pozitiv i ekzaminimit sipas karakteristikave sociodemografike**

Variablat	BK I n (%)	BK II n (%)	BK III n (%)	P
<b>Gjinia</b>				
F	152 (5.0)	19 (1.3)	4 (0.5)	0.7
M	224 (6.4)	33 (1.8)	8 (0.7)	
<b>Grupmosha, vite</b>				
≤ 20	14 (1.6)	0	0	0.09
21 – 30	72 (4.7)	6 (0.7)	1 (0.2)	
31 – 40	77 (8.1)	10 (1.9)	3 (1.0)	
41 – 50	66 (9.0)	8 (2.2)	6 (2.8)	
51 – 60	59 (8.1)	11 (3.0)	0	
>60	88 (5.1)	17 (2.0)	2 (0.4)	
<b>Vendbanimi</b>				
Fshat	226 (5.5)	29 (1.3)	8 (0.6)	0.7
Qytet	150 (6.1)	23 (2.2)	4 (0.7)	
<b>Qyteti</b>				
Ferizaj	52 (4.9)	10 (1.3)	3 (0.9)	<b>&lt;0.01</b>
Gjakova	20 (4.8)	5 (2.0)	0	
Gjilan	66 (9.5)	3 (0.8)	0	
Mitrovica	13 (2.6)	0	2 (1.3)	
Peja	82 (6.8)	22 (3.1)	7 (1.4)	
Prishtine	75 (4.9)	0	0	
Prizren	68 (6.0)	12 (1.6)	0	

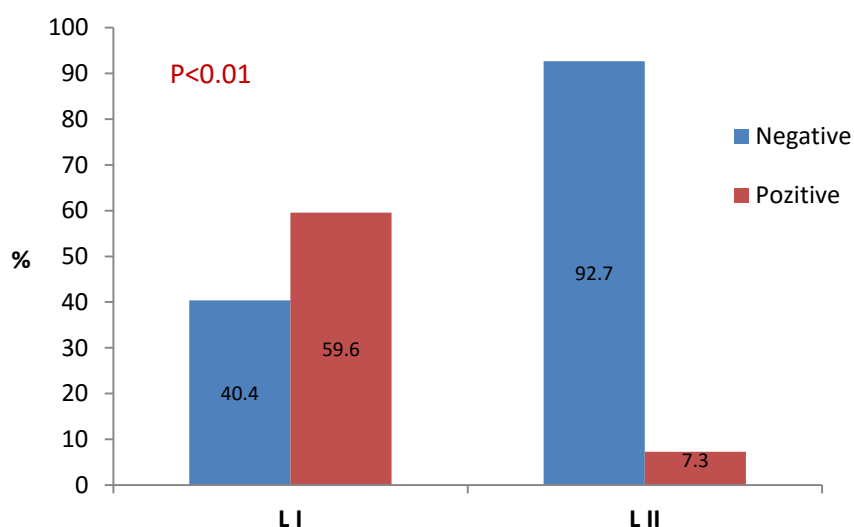
Tek rastet recidive vërehet që qyteti i Mitrovicës dhe i Pejës ka % me të lartë të pozitivitetit në ekzaminimin e BK III, përkatësisht (1.3%) dhe (1.4%) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetët e tjera ( $p < 0.01$ ).

## Kultura Löwenstein

**Tabela 3. 22 Rezultati i kulturës Löwenstein I dhe II**

Rezultati Löwenstein	I n (%)	II n (%)	P
Negative	482 (40.4)	152 (92.7)	<b>&lt;0.001</b>
Pozitive	711 (59.6)	12 (7.3)	
<b>Total</b>	1193	164	

Ne studim u ekzaminuan 1193 pacientë për kulturën Löwenstein.



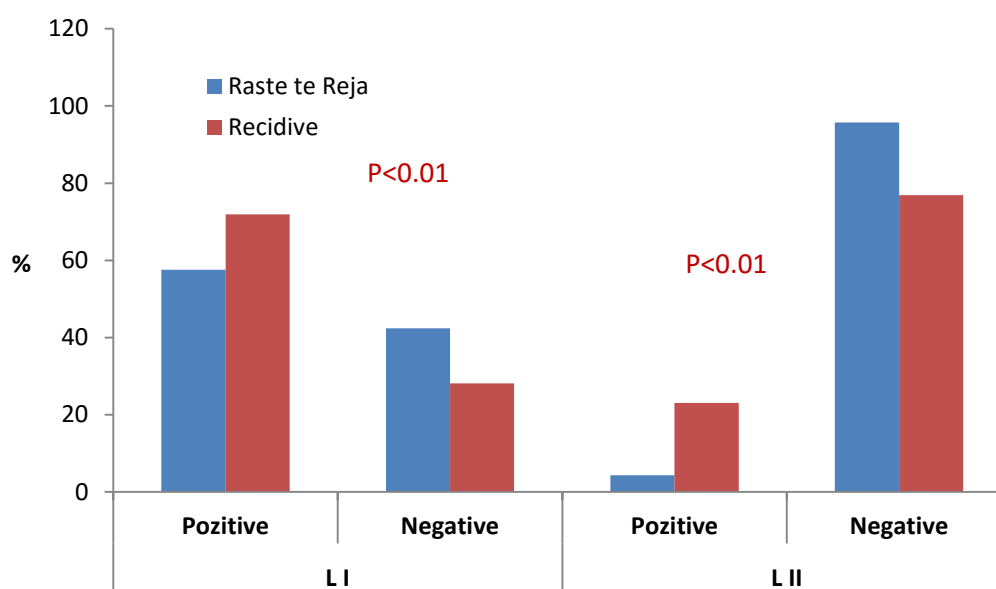
**Figura 3. 22 Rezultati i kulturës Löwenstein I dhe II**

Vërehet që në ekzaminimin L I pozitive kanë rezultuar 711 (59.6%) e rasteve ndërsa në ekzaminimin L II pozitive kanë rezultuar 12 (7.3%) e rasteve, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p < 0.001$ )



**Tabela 3. 23 Rezultati i kulturës Löwenstein I dhe II sipas rasteve të Reja dhe Recidive**

Rezultati Löwenstein	L I (n=1193)		L II (n=164)		P
	Pozitive	Negative	Pozitive	Negative	
Raste të Reja	591 (57.6)	435 (42.4)	6 (4.3)	132 (95.7)	<0.001
Recidive	120 (71.9)	47 (28.1)	6 (23.1)	20 (76.9)	<0.001
<b>Total</b>	711	482	12	152	



**Figura 3. 23 Rezultati i kulturës Löwenstein I dhe II sipas rasteve të Reja dhe Recidive**

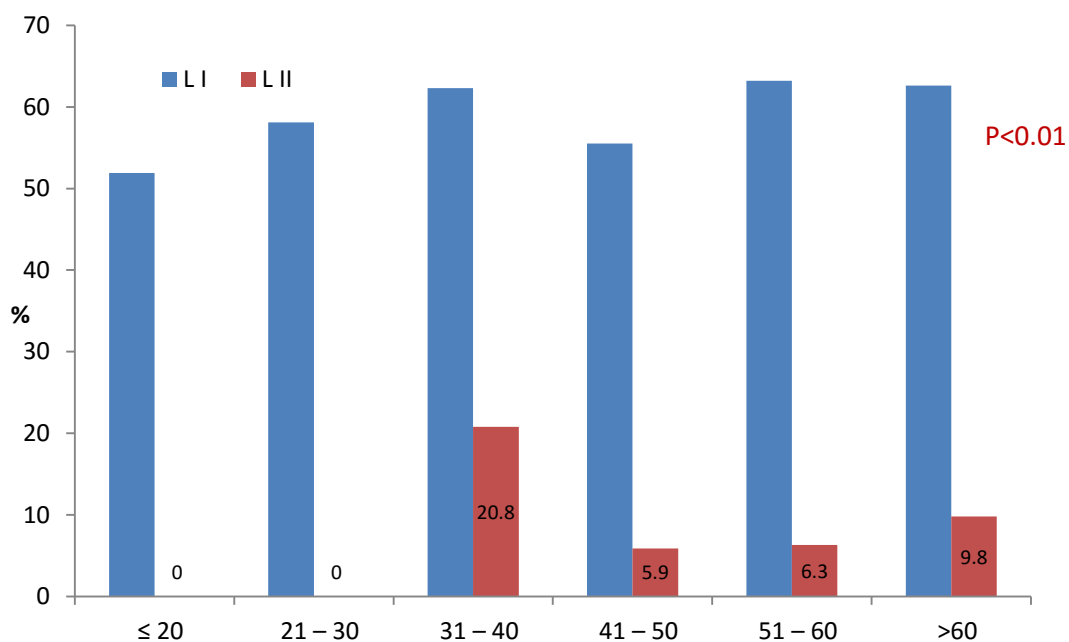
Ne studim u gjet rënie e përqindjes së pozitivitetit nga L I në L II si për rastet e reja ashtu edhe ato recidive.

Nga rastet e reja vërehet që në ekzaminimin e L I pozitive kanë rezultuar 591 (57.6%) e rasteve ndërsa në ekzaminimin e L II pozitive kanë rezultuar 6 (4.3%) e rasteve, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p < 0.001$ ).

Nga rastet recidive vërehet që në ekzaminimin e L I pozitive kanë rezultuar 120 (71.9%) e rasteve ndërsa në ekzaminimin e L II pozitive kanë rezultuar 6 (23.1%) e rasteve, me ndryshim statistikor të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p < 0.001$ ).

**Tabela 3. 24 Rezultati pozitiv i kulturës Löwenstein I dhe II sipas karakteristikave sociodemografike**

Variablat	L I n (%)	L II n (%)	P
<b>Gjinia</b>			
F	316 (57.9)	2 (2.7)	0.1
M	395 (61.1)	10 (11.1)	
<b>Grupmosha, vite</b>			
≤ 20	68 (51.9)	0	<0.001
21 – 30	161 (58.1)	0	
31 – 40	119 (62.3)	5 (20.8)	
41 – 50	76 (55.5)	8 (5.9)	
51 – 60	86 (63.2)	1 (6.3)	
>60	201 (62.6)	1 (9.8)	
<b>Vendbanimi</b>			
Fshat	473 (60.6)	6 (5.4)	0.4
Qytet	238 (57.8)	6 (11.5)	
<b>Qyteti</b>			
Ferizaj	54 (17.4)	4 (4.2)	0.01
Gjakova	58 (69.0)	1 (50.0)	
Gjilan	66 (79.5)	0	
Mitrovica	16 (34.8)	0	
Peja	295 (83.6)	7 (11.5)	
Prishtine	185 (67.5)	0	
Prizren	37 (88.1)	0	



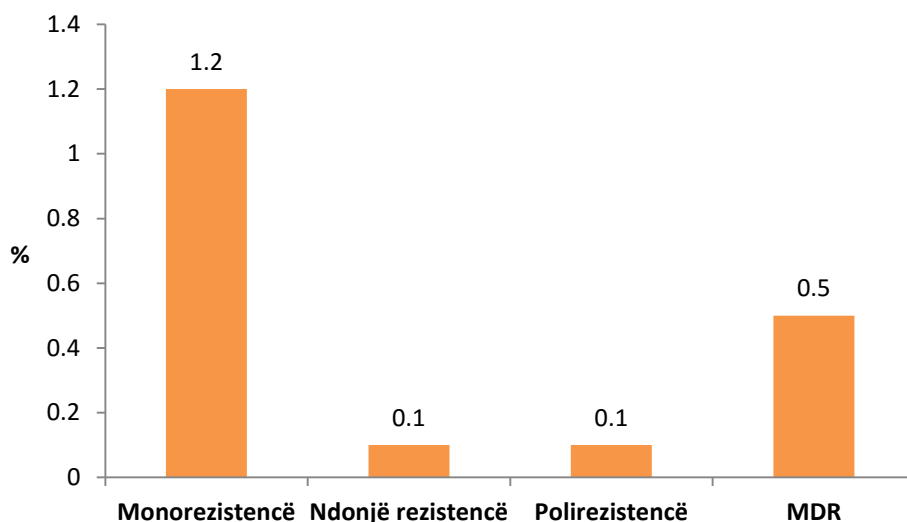
**Figura 3. 24 Rezultati pozitiv i kulturës Löwenstein I dhe II sipas grupmoshës**

U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i ritjes së % së pozitivitetit të kulturës L I dhe L II me ritjen e moshës, çka nënkupton që trajtimi ka dhënë rezultat më të lartë në grupmoshën  $\leq 30$  vjeç, ( $p < 0.01$ )

### Rezistenca ndaj Antituberkularëve

**Tabela 3. 25 Rezultati i testimit. Incidenca e MDR**

Rezultati i testimit	N	%	95% CI
Sensibël	1171	98.2	97.27 – 98.81
Ndonjë rezistencë	1	0.1	0.02 – 0.5
Monorezistencë	14	1.2	0.72 – 1.99
MDR	6	0.5	0.23 – 1.09
Polirezistencë	1	0.1	0.02 – 0.5

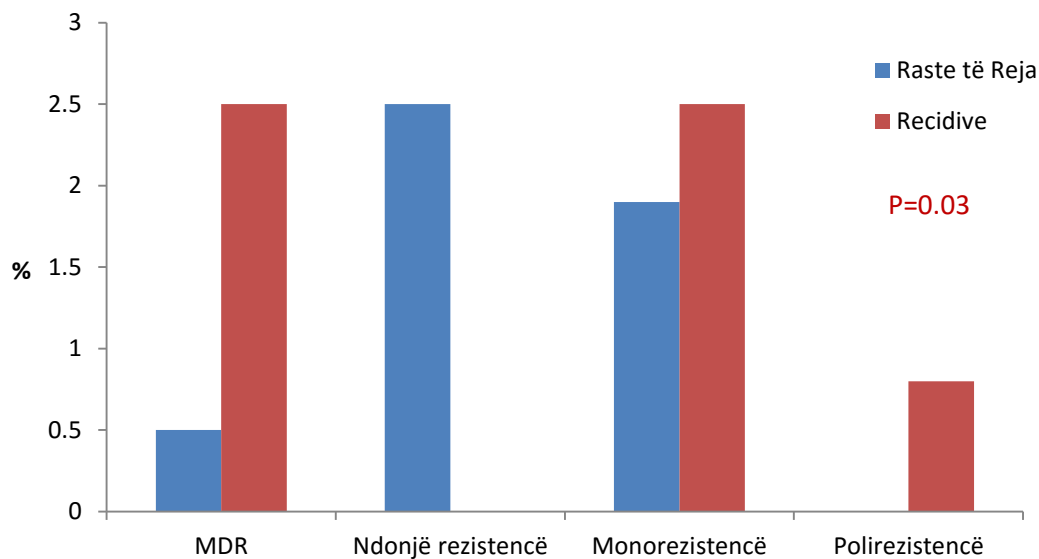


**Figura 3. 25 Rezultati i testimit. Incidenca e MDR**

Vërehet që “Sensibël” rezultuan kulturat në 1117 raste ose 98.2% e tyre (95%CI 97.27 – 98.81), “ndonjë rezistencë” rezultoi në 1 kulturë ose 0.1% (95%CI 0.02–0.5), “monorezistencë” rezultoi në 14 kultura ose 1.2% (95%CI 0.72–1.99), “polirezistencë” rezultoi në 1 kulturë ose 0.1% (95%CI 0.02-0.5) dhe MDR rezultoi në 6 kultura ose 0.5% të tyre (95%CI 0.23-1.09).

**Tabela 3. 26 Rezultati i Rezistencës sipas rasteve të reja dhe Recidive, L I**

Rezultati i testimit	Raste të Reja n (%)	Recidive n (%)	P
<b>MDR</b>	3 (0.5)	3 (2.5)	<b>0.03</b>
Ndonjë rezistencë	1 (0.2)		
Monorezistencë	11 (1.9)	3 (2.5)	
Polirezistencë		1 (0.8)	
Sensibël	576 (97.5)	113 (94.2)	
<b>Total</b>	591	120	



**Figura 3. 26 Rezultati i Rezistencës sipas rasteve të reja dhe Recidive, L I**

Vërehet që rezistenca është më e lartë tek rastet recidive me ndryshim statistikor të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p=0.03$ )

- MDR kanë shfaqur 3 (0.5%) raste të reja dhe 3 (2.5%) raste recidive;
- Ndonjë rezistencë ka shfaqur vetëm 1 (0.2%) rast i ri;
- Polirezistencë ka shfaqur vetëm 1 (0.8%) rast recidiv;
- Sensibël kanë rezultuar 576 (97.5%) raste të reja dhe 113 (94.2%) raste recidive;

**Rezultati i Rezistencës sipas karakteristikave sociodemografike****Tabela 3. 27 Rezultati pozitiv i ekzaminimit sipas karakteristikave sociodemografike, L I**

Variablat	MDR n (%)	Ndonjë rezistencë n (%)	Mono rezistencë n (%)	Poli rezistencë n (%)	Sensibël n (%)
<b>Gjinia</b>					
F	3 (0.9)	0	7 (2.2)	1 (0.3)	305 (96.5)
M	3 (0.8)	1 (0.3)	7 (1.8)	0	384 (97.2)
<b>Grupmosha, vite</b>					
≤ 20	0 <sup>†</sup>	0	1 (1.5)	0	67 (98.5)
21 – 30	0	1 (0.6)	6 (3.7)	1 (0.6)	153 (95.0)
31 – 40	4 (3.4)	0	1 (0.8)	0	114 (95.8)
41 – 50	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	74 (97.4)
51 – 60	0	0	0	0	86 (100.0)
>60	1 (0.5)	0	5 (2.5)	0	195 (97.0)
<b>Vendbanimi</b>					
Fshat	5 (1.1)	0	11 (2.3)	1 (0.2)	456 (96.4)
Qytet	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	233 (97.9)
<b>Qyteti</b>					
Ferizaj	1 (1.9)	0	1 (1.9)*	0	52 (96.3)
Gjakova	0	0	0	0	58 (100.0)
Gjilan	0	1 (1.5)	12 (18.2)	1 (1.5)	52 (78.8)
Mitrovica	0	0	0	0	16 (100.0)
Peja	4 (1.4)	0	0	0	291 (98.6)
Prishtine	0	0	1 (0.5)	0	184 (99.5)
Prizren	1 (2.7)	0	0	0	36 (97.3)

<sup>†</sup> testi Hi-katror p=0.03

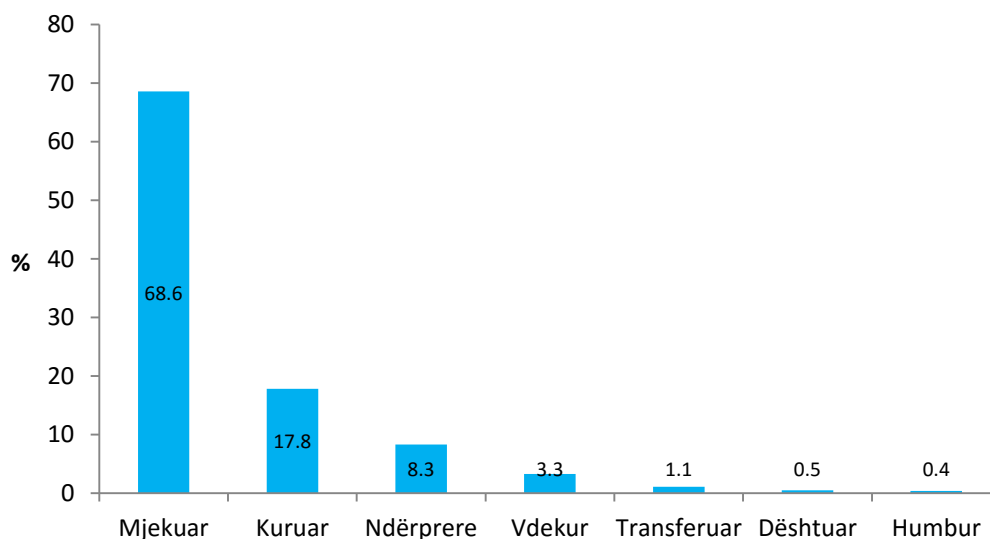
\* testi Hi-katror p<0.001

Ne lidhje me MDR sipas karakteristikave sociodemografike, ndryshim statistiki i rëndësishëm vërehet vetëm sipas grupmoshës. Frekuenca me e lartë e rezistencës është në grupmoshën 31-40 vjeç (3.4%) dhe 41-50 vjeç (1.3%) (p=0.03).

Nuk u gjet ndryshim i rëndësishëm në lidhje me “ndonjë rezistencë” dhe “polirezistencë” ndërsa “monorezistenca” mbizotëron në qytetin e Gjilanit, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetet e tjera ( $p < 0.001$ ).

**Tabela 3. 28 Rezultati i mjekimit për totalin e pacientëve**

Rezultati	N	%
Deshtuar	50	0.5
Humbur	45	0.4
Kuruar	1904	17.8
Mjekuar	7315	68.6
Nderprere	888	8.3
Transferuar	115	1.1
Vdekur	352	3.3
<b>Total</b>	<b>10669</b>	<b>100.0</b>

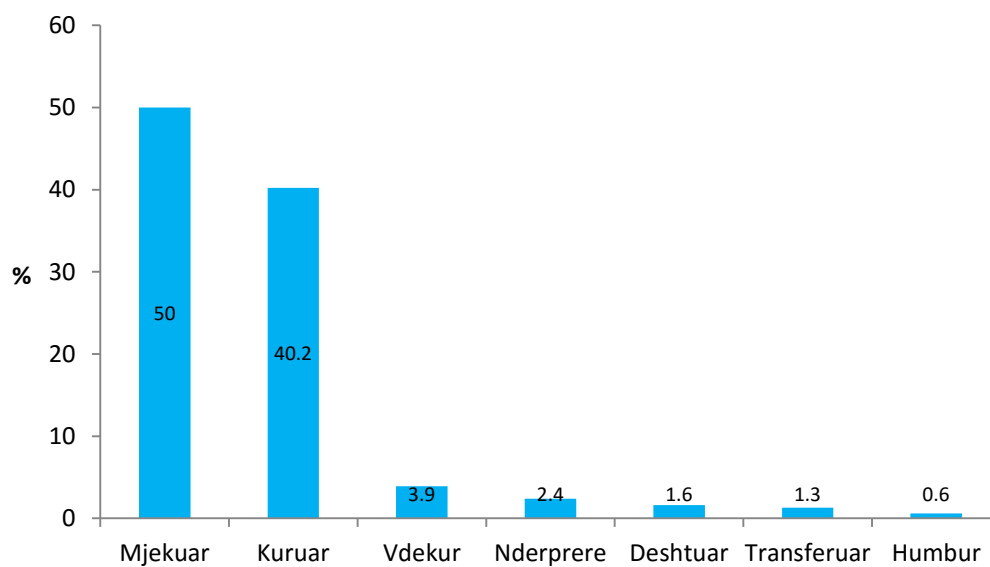


**Figura 3. 27 Rezultati i mjekimit për totalin e pacientëve**

Vërehet që për totalin e pacientëve të kuruar kanë rezultuar 1904 pacientë ose 17.8% e tyre (95%CI 17.07 – 18.53)

**Tabela 3. 29 Rezultati i mjekimit për Pacientet L I**

Rezultati	N	%
Deshtuar	19	1.6
Humbur	7	0.6
Kuruar	479	40.2
Mjekuar	597	50.0
Nderprere	29	2.4
Transferuar	15	1.3
Vdekur	47	3.9
<b>Total</b>	<b>1193</b>	<b>100.0</b>



**Figura 3. 28 Rezultati i mjekimit për Pacientet L I**

Vërehet që nga pacienët që u testuan për L I të kuruar kanë rezultuar 479 pacientë ose 40.2% e tyre (95% CI 37.40 – 43.04)



**Tabela 3. 30 Incidenca e vdekjeve sipas viteve**

Vitet	N total i rasteve	N. i vdekjeve	%
2003	980	38	3.9
2004	916	27	2.9
2005	1033	26	2.5
2006	827	28	3.4
2007	891	35	3.9
2008	900	38	4.2
2009	837	29	3.5
2010	875	28	3.2
2011	803	21	2.6
2012	889	24	2.7
2013	906	34	3.8
2014	812	24	3.0



**Figura 3. 29 Incidenca e vdekjeve sipas viteve**

Incidenca e vdekjeve luhatet nga 2.5% - 4.2%, pa ndryshim të rëndësishëm ndërmjet viteve (modeli polinomial i trendit).

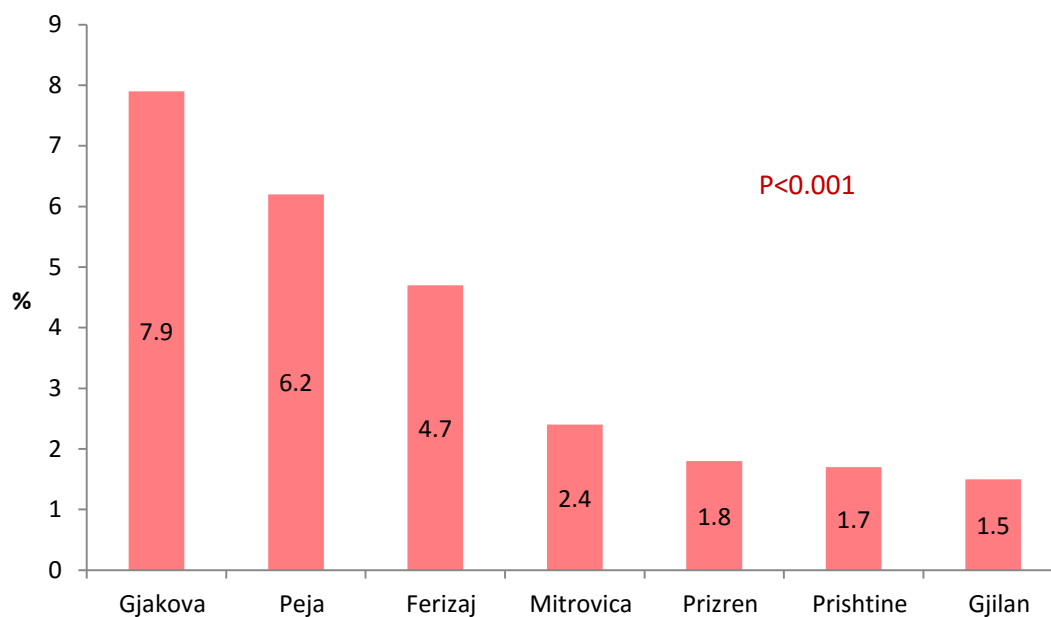
**Tabela 3. 31 Raste e vdekjes sipas karakteristikave sociodemografike**

Variablat	Vdekje n (%)	P
<b>Gjinia</b>		
F	129 (2.5)	<b>&lt;0.001</b>
M	223 (4.1)	
<b>Mosha, M (SD)</b>	43.1 (±20.6)	
<b>Grupmosha, vite</b>		
≤ 20	11 (0.6)	<b>&lt;0.001</b>
21 – 30	13 (0.5)	
31 – 40	16 (1.0)	
41 – 50	38 (3.3)	
51 – 60	49 (4.1)	
>60	225 (8.5)	
<b>Vendbanimi</b>		
Fshat	473 (3.2)	0.6
Qytet	238 (3.4)	
<b>Qyteti</b>		
Ferizaj	76 (4.7)	<b>&lt;0.001</b>
Gjakova	53 (7.9)	
Gjilan	16 (1.5)	
Mitrovica	21 (2.4)	
Peja	104 (6.2)	
Prishtine	56 (1.7)	
Prizren	26 (1.8)	

-Vërehet që nga meshkujt kanë përfunduar në vdekje 223 raste ose 4.1% e tyre, krahasuar me 129 vdekje ose 2.5% të femrave, me ndryshim statistikiqisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p < 0.01$ ).

-U gjet një trend statistikiqisht i rëndësishëm i rritjes së frekuencës së vdekjes me rritjen e moshës ( $p < 0.001$ ).

- Nuk u gjet ndryshim i frekuencës së vdekjes sipas vendbanimit (fshat-qytet).
- Moshë mesatare e rasteve fatale është 43.1 ( $\pm 20.6$ ) vjeç, mediana është 38.0 vjeç, dhe rangi 5 – 88 vjeç.



**Figura 3. 30 Incidenca kumulative e vdekjeve sipas qytetit**

Incidenca kumulative e vdekjeve është më e lartë në qytetet e Gjakovës, Pejës, dhe Ferizaj, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetet e tjera ( $p < 0.001$ ).

**Tabela 3. 32 Diagnoza përfundimtare**

Diagnoza përfundimtare	N	%
Ca pulmoni	20	0.2
Ca ventriculi	1	0.0
Empyema	2	0.0
Gonartrit TB	5	0.0
Jo TB	92	0.9
Lymphadenit TB	48	0.4
Meningit TB	12	0.1
Osteomyelitis TB	23	0.2
Përicarditis TB	11	0.1
Përitonitis TB	10	0.1
Pleurit TB	2443	22.9
Sacroileitis TB	13	0.1
Salpingitis TB	2	0.0
Sarcoidosis	2	0.0
Spondilit TB	34	0.3
TB e mames	1	0.0
TB pulmonar	7920	74.2
TB renis	22	0.2
TB urogenitalis	4	0.0
TB vertebrae	3	0.0
TB retropëritonealis	1	0.0
Total	10669	100.0

Ne studim mbizoterojne diagnozat e TB pulmonar ne 74.2% te rasteve ndjekur nga Pleurit TB ne 22.9% te rasteve

## **IV DISKUTIM**

Rezistenca ndaj medikamenteve të tuberkulozit (TB) është një pengesë e fortë për kujdesin dhe parandalimin efektiv të TB-së globalisht. TB-rezistente ndaj shumë medikamenteve (MDR-TB) është multifaktoriale dhe ndikohet nga trajtimi i papërshtashem i pacientëve, menaxhimi dhe cilësia e dobët e medikamenteve, dhe transmetimi ajror i baktërëve në vendet publike. Menaxhimi i çështjeve bëhet i vështirë dhe sfida shtohet nga kostot katastrofike ekonomike dhe sociale që pacientët i bëjnë kur kërkojnë ndihmë dhe trajtim (89-92).

Ndërsa trajtimi ndaj TB-së është zhvendosur nga qasjet e standardizuara në më të individualizuara (93-95) informacionet mbi modelet e rezistencës së medikamenteve brenda popullatës janë bërë gjithnjë e më të rëndësishme.

Gjatë periudhës 2008 dhe 2017, 2.1% e të gjitha rasteve në Gjermani kishin MDR-TB. Në krahasim me mesataren evropiane prej 3.7% në vitin 2016, Gjermania paraqet një pjesë të ulët të rasteve të MDR-TB (96-100).

Shkalla e lartë e tuberkulozit rezistent ndaj shumë medikamenteve në Rajonin Evropian është për shkak të një numri faktorësh që mund të ndryshojnë nga një vend në tjetrin, duke përfshirë politikat shëndetësore të vjetruara, infrastrukturën e kujdesit shëndetësor të dobët dhe të financuar nën kujdesin e tyre, dhe një numër i madh i pacientve të padiagnostikuar, të gjithë këta gjithashtu kontribuojnë në transmetimin e sëmundjes. Stigma e lidhur me tuberkulozin dhe izolimin social që rezulton shpesh çon në mosrespektim të trajtimit, një nga nxitësit kryesorë të rezistencës ndaj medikamenteve. Një rrezit që jetojnë me HIV, të burgosurit, refugjatët dhe migrantet janë grupe veçanërisht të cenueshme në rajon, me rreziqe më të larta të sëmundshmërisë së tuberkulozit dhe vdekshmërisë (101-103).

Evropa është rajoni i niveleve më të larta në botë të tuberkulozit rezistent ndaj medikamenteve. TBC u mendua të ishte një sëmundje e së kaluarës në Evropë. (8) Në këto rajon diagnostikohen rreth 900 raste të reja të TB çdo ditë. Sidoqoftë, ngarkesa e TB është shpërndarë në mënyrë të pabarabartë në të gjithë rajonin, rastet e reja janë shumë të përqendruara në vendet lindore dhe qendrore të Evropës. Evropa gjithashtu ka normat më të larta të MDR-TB në botë, vlerësohet një në pesë raste të MDR-TB në të gjithë botën në vitin 2015 (104-106). Në të vërtetë, nga 30 vendet e identifikuara nga OBSH si përparësia më e lartë për trajtimin e MDR-TB, nëntë janë brenda rajonit evropian (107). Këto janë Azerbajxhani, Bjellorusia, Republika e Moldavisë, Kazakistani, Kirgizistani, Rusia Federata, Taxhikistani, Ukraina dhe Uzbekistani. Nga rastet e regjistruara së fundmi nga TB, 45% janë në mesin e personave midis 25 dhe 44 vjeç, gjë që ka një ndikim në ekonominë kombëtare, pasi kjo demografi është më produktivisht ekonomikisht. Rreth 19% e rasteve të reja të TB ishin rezistente ndaj shumë medikamenteve në 2016 në Rajonin Evropian. Ky është një trend i cili duhet të jetë shkak për shqetësim urgjent, pasi zhvillimi i mjetëve të reja për trajtimin e MDR-TB mbetet ndjeshëm pas shkallës në të cilën po zhvillohet dhe përhapet (108).

Në studim janë përfshirë 10669 pacientë. 5223 (49%) prej pacientëve ishin femra dhe 5446 (51%) meshkuj. Raporti i pacientëve meshkuj/femra ishte 1 : 1.04

Mosha mesatare e meshkujve është 41.8 ( $\pm 20.5$ ) vjeç (rangu 0–98 vjeç) ndërsa mosha e femrave është 42.3 ( $\pm 20.6$ ) vjeç (rangu 1–101 vjeç) pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (Mann-Whitney  $p=0.1$ )

Vërehet mbizotërim i rasteve në grupmoshën 21-30 vjeç me 22.2% të totalit dhe në grupmoshën  $>60$  me 24.9% të totalit, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me grupmoshat e tjera ( $p<0.001$ )

Vërehet që numri me i madh i rasteve është nga qyteti i Prishtinës 3331 (31.2%), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetet e tjera ( $\chi^2=30.7$   $p<0.01$ ), ndjekur nga qyteti i Pejës me 1674 (15.7%) raste, qyteti i Ferizaj 1632 (15.3%), Prizreni me 1444 (13.5%) raste, Gjilan 1044 (9.8%), Mitrovica 875 (8.2%) dhe Gjakova 669 (6.3%) raste.

Vërehet që incidenca me e lartë është në Pejë 1717.3 raste/100000 banorë, ndjekur nga Prishtina (1655.5 raste/100000 banorë), Ferizaj (1485.2 raste/100000 banorë), Mitrovica (1147.1 raste/100000 banorë), Prizren (1027.9 raste/100000 banorë), Gjilan (802.8 raste/100000 banorë), dhe Gjakova (700.2 raste/100000 banorë). U gjet ndryshim statistikisht i rëndësishëm i incidencës së TB sipas qytetëve ( $p<0.001$ ).

Mosha mesatare me e madhe e pacientëve është në qytetin e Gjilanit [Me=44.8 ( $\pm 20.6$ )], në qytetin e Mitrovicës [M=42.6( $\pm 20.4$ )] dhe qytetin e Prishtinës [M=42.6 ( $\pm 20.8$ )], me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetet e tjera (Kruskal Wallis  $p<0.001$ )

Nuk vërehet ndryshim sinjifikant ndërmjet qytetëve përse i përket i trendit të rasteve në vite ( $p=0.2$ ).

Vërehet që shumica e rasteve, 8050 ose 75.5% e tyre janë trajtuar në mënyrë spitalore, krahasuar me 2619 raste ose 24.5% e tyre që janë trajtuar në mënyrë ambulatorie ( $p<0.001$ ).

Edhe sipas viteve mbizotëron trajtimi spitalor kundrejt trajtimit ambulator ( $p<0.01$ ).

Edhe sipas qytetëve mbizotëron trajtimi spitalor kundrejt trajtimit ambulator, përveç qytetit të Ferizaj ( $p<0.01$ ).

Në studim mbizotëron TB pulmonar në 7935 (74.4%) raste (95%CI 73.56 – 75.23) me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me TB ekstrapulmonar në 2801 (26.3%) raste (95%CI 24.77 – 26.44) ( $p<0.001$ )

Në të gjitha qytetet mbizotëron tipi pulmonar i TB ( $p<0.01$ ).

Në total 9794 ose (91.8%) e rasteve të përfshira në studim janë raste të reja (95%CI 91.3 – 92.3) ndërsa 875 ose 8.2% e totalit të rasteve janë recidiva apo rimjekime,  $p<0.001$ .

Ditëqëndrimi mesatar spitalor ishte 36.4 ( $\pm 26.8$ ) vjeç me rang 2-300 dite, Mediana 30 dite (IQR 21.0 – 48.7).

Ditëqëndrimi mesatar i rasteve të reja është 35.9 ( $\pm 26.7$ ) dite, mediana 30 dite ndërsa Ditëqëndrimi mesatar i recidivave është 36.4 ( $\pm 27.9$ ) dite, mediana 38 dite, pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre, (Man Whitney=2.23 p=0.3).

Nga 6541 raste me TB pulmonar që janë testuar në muajin e parë pas trajtimit për BK në sputum ose (BK I) 3205 raste ose 49% e tyre rezultuan pozitive, 3221 raste ose 49.2% e tyre rezultuan negative, pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm (p=0.8). Në 112 (1.7%) raste materiali për ekzaminim përmbante vetëm salive ndërsa për 3 raste nuk kishte sputum.

Në muajin e tretë janë testuar 3348 raste nga të cilat 380 raste ose 11.4% e tyre rezultuan pozitive dhe 2967 (88.6%) rezultuan negative, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (p<0.01).

Në muajin e pestë-tetë janë testuar 1897 raste nga të cilat 45 raste ose 2.4% e tyre rezultuan pozitive dhe 1852 (97.6%) rezultuan negative, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (p<0.01).

Vërehet një trend statistikisht i rëndësishëm i rënies së përqindjes së pozitivitetit të kulturës së BK nga ekzaminimi i I-rë në ekzaminimin e III çka nënkupton rezultatin e trajtimit me DOTS të pacientëve ( $\chi^2=2179$  p<0.001).

Nuk vërehet ndryshim i rëndësishëm ndërmjet meshkujve dhe femrave për sa i përket % së pozitivitetit të kulturës së BK (p=0.9)

U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i rritjes së % së pozitivitetit të kulturës BK me rritjen e moshës, çka nënkupton që trajtimi ka dhënë rezultat më të lartë në grupmoshën  $\leq 40$  vjeç, (p<0.001)

Nuk vërehet ndryshim i rëndësishëm ndërmjet fshatit dhe qytetit për sa i përket % së pozitivitetit të kulturës së BK (p=0.9)

Vërehet që qytetit i Ferizaj ka % më të lartë të pozitivitetit në ekzaminimin e BK III (6.6%), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetet e tjera (p<0.01)

Në studim rezulton që rastet recidive kanë një përqindje më të lartë të pozitivitetit të kulturës krahasuar me rastet e reja dhe risku relativ (RR) i pozitivitetit të rasteve recidive është më i lartë dhe me ndryshim statistikisht të rëndësishëm krahasuar me rastet e reja në të tre ekzaminimet. Kjo gjetje nënkupton që trajtimit i rasteve recidive është më i vështirë krahasuar me rastet e reja.

Në ekzaminimin **BK I** pozitive kanë rezultuar 47.8% e rasteve të reja dhe 60.4% e rasteve recidive (RR=1.26 95%CI 1.81 – 1.79 p<0.001)

Në ekzaminimin **BK II** pozitive kanë rezultuar 11% e rasteve të reja dhe 14.9% e rasteve recidive (RR=1.37 95%CI 1.04 – 1.35 p=0.02)

Ne ekzaminimin **BK III** pozitive kanë rezultuar 1.9% e rasteve te reja dhe 5.8% e rasteve recidive (RR=3.03 95%CI 1.61 – 5.69 p<0.001)

Tek rastet e reja u gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i ritjes se % se pozitivitetit te kulturës BK me ritjen e moshës, çka nënkupton qe trajtimi ka dhënë rezultat me te lartë ne grupmoshën ≤ 50 vjeç, (p<0.01)

Vërehet qe qytetit i Ferizaj ka % me te lartë te pozitivitetit ne ekzaminimin e BK III (5.7%) , me ndryshim statistikisht te rëndësishem me qytetët e tjera (p<0.01)

Tek rastet recidive vërehet qe qyteti i Mitrovicës dhe i Pejës ka % me te lartë te pozitivitetit ne ekzaminimin e BK III, përkatesisht (1.3%) dhe (1.4%) me ndryshim statistikisht te rëndësishem me qytetët e tjera (p<0.01).

Ne studim u ekzaminuan 1193 pacientë për kulturën Löwenstein.

Vërehet qe ne ekzaminimin L I pozitive kanë rezultuar 711 (59.6%) e rasteve ndërsa ne ekzaminimin L II pozitive kanë rezultuar 12 (7.3%) e rasteve, me ndryshim statistikisht te rëndësishëm ndërmjet tyre (p<0.001)

Ne studim u gjet rënie e përqindjes se pozitivitetit nga L I ne L II si për rastet e reja ashtu edhe ato recidive.

Nga rastet e reja vërehet qe ne ekzaminimin e L I pozitive kanë rezultuar 591 (57.6%) e rasteve ndërsa ne ekzaminimin e L II pozitive kanë rezultuar 6 (4.3%) e rasteve, me ndryshim statistikisht te rëndësishëm ndërmjet tyre (p<0.001).

Nga rastet recidive vërehet qe në ekzaminimin e L I pozitive kanë rezultuar 120 (71.9%) e rasteve ndërsa ne ekzaminimin e L II pozitive kanë rezultuar 6 (23.1%) e rasteve, me ndryshim statistikisht te rëndësishëm ndërmjet tyre (p<0.001).

U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i ritjes se % se pozitivitetit te kulturës L I dhe l II me ritjen e moshës, çka nënkupton qe trajtimi ka dhënë rezultat me te lartë ne grupmoshën ≤ 30 vjeç, (p<0.01)

Vërehet qe “Sensibël” rezultuan kulturat ne 1117 raste ose 98.2% e tyre (95%CI 97.27 – 98.81), “ndonjë rezistencë” rezultoi ne 1 kulturë ose 0.1% (95%CI 0.02–0.5), “monorezistencë” rezultoi ne 14 kultura ose 1.2% (95%CI 0.72–1.99), “polirezistencë” rezultoi ne 1 kulturë ose 0.1% (95%CI 0.02-0.5) dhe MDR rezultoi ne 6 kultura ose 0.5% te tyre (95%CI 0.23-1.09).

Vërehet qe rezistenca është me e lartë tek rastet recidive me ndryshim statistikisht te rëndësishëm ndërmjet tyre (p=0.03)

-MDR kanë shfaqur 3 (0.5%) raste te reja dhe 3 (2.5%) raste recidive;

-Ndonjë rezistencë ka shfaqur vetëm 1 (0.2%) rast i ri;

-Polirezistencë ka shfaqur vetëm 1 (0.8%) rast recidiv;

-Sensibël kanë rezultuar 576 (97.5%) raste te reja dhe 113 (94.2%) raste recidive;



Ne lidhje me MDR sipas karakteristikave sociodemografike, ndryshim statistiki i rëndësishëm vërehet vetëm sipas grupmoshës. Frekuenca me e lartë e rezistencës është ne grupmoshën 31-40 vjeç (3.4%) dhe 41-50 vjeç (1.3%) ( $p=0.03$ ). Nuk u gjet ndryshim i rëndësishëm ne lidhje me “ndonjë rezistencë” dhe “polirezistencë” ndërsa “monorezistenca” mbizotëron ne qytetin e Gjilanit, me ndryshim statistiki te rëndësishëm me qytetët e tjera ( $p<0.001$ ).

Vërehet qe për totalin e pacientëve te kuruar kanë rezultuar 1904 pacientë ose 17.8% e tyre (95%CI 17.07 – 18.53)

Vërehet qe nga pacienët qe u testuan për L I te kuruar kanë rezultuar 479 pacientë ose 40.2% e tyre (95%CI 37.40 – 43.04)

Incidenca e vdekjeve luhetet nga 2.5% - 4.2%, pa ndryshim te rëndësishëm ndërmjet viteve (modeli polinomial i trendit).

-Vërehet qe nga meshkujt kanë përfunduar ne vdekje 223 raste ose 4.1% e tyre, krahasuar me 129 vdekje ose 2.5% te femrave, me ndryshim statistiki te rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p<0.01$ ).

-U gjet një trend statistiki i rëndësishëm i rritjes se frekuences se vdekjes me rritje e moshës ( $p<0.001$ )

-Nuk u gjet ndryshim i frekuences se vdekjes sipas vendbanimiit (fshat-qytet).

-Moshja mesatare e rasteve fatale është 43.1 ( $\pm 20.6$ ) vjeç, mediana është 38.0 vjeç, dhe rangi 5 – 88 vjeç.

Incidenca kumulative e vdekjeve është me e lartë ne qytetët e Gjakoves, Pejës, dhe Ferizaj, me ndryshim statistiki te rëndësishëm me qytetët e tjera ( $p<0.001$ ).

Ne studim mbizoterojne diagnozat e TB pulmonar ne 74.2% te rasteve ndjekur nga Pleurit TB ne 22.9% te rasteve.

Te dhënat e studimit tone tregojnë për një frekuence te ulët te MDR krahasuar me shtetë te tjera ne rajonin e ballkanit si edhe ne shtetë te tjera te europes përendimore (109-111).

## V PËRFUNDIME

Në studim janë përfshirë 10669 pacientë. (49%) prej pacientëve ishin femra dhe (51%) meshkuj. Raporti i pacientëve meshkuj/femra ishte 1 : 1.04

Mosha mesatare e meshkujve është 41.8 ( $\pm 20.5$ ) vjeç (rangu 0–98 vjeç) ndërsa mosha e femrave është 42.3 ( $\pm 20.6$ ) vjeç (rangu 1–101 vjeç)

U gjet mbizoterim i rasteve ne grupmoshën 21-30 vjeç me 22.2% te totalit dhe ne grupmoshën >60 me 24.9% te totalit.

Numri me i madh i rasteve është nga qyteti i Prishtines (31.2%), ndjekur nga qyteti i Pejës (15.7%) raste, qyteti i Ferizaj (15.3%), Prizreni (13.5%) raste, Gjilan (9.8%), Mitrovica (8.2%) dhe 669 (6.3%) raste.

Incidenca me e lartë është ne Pejë 1717.3 raste/100000 banore, ndjekur nga Prishtina (1655.5 raste/100000 banore), Ferizaj (1485.2 raste/100000 banore), Mitrovica (1147.1 raste/100000 banore), Prizren (1027.9 raste/100000 banore), Gjilan (802.8 raste/100000 banore), dhe Gjakova (700.2 raste/100000 banore).

Nuk u gjet ndryshim sinjifikant ndërmjet qytetëve përse i përket i trendit te rasteve ne vite.

Shumica e rasteve, 75.5% e tyre janë trajtuar ne mënyrë spitalore.

Ne studim mbizotëron TB pulmonar ne (74.4%) raste (95%CI 73.56 – 75.23) krahasuar me TB ekstrapulmonar ne (26.3%) raste (95%CI 24.77 – 26.44) ( $p < 0.001$ )

Ne te gjitha qytetet mbizotëron tipi pulmonar i TB.

Ne total 9794 ose (91.8%) e rasteve te përfshira ne studim janë raste te reja (95%CI 91.3 – 92.3) ndërsa 875 ose 8.2% e totalit te rasteve janë recidiva apo rimjekime.

Ditëqëndrimi mesatar spitalor ishte 36.4 ( $\pm 26.8$ ) vjeç me rang 2-300 dite, Mediana 30 dite (IQR 21.0 – 48.7).

Ditëqëndrimi mesatar i rasteve te reja është 35.9 ( $\pm 26.7$ ) dite, mediana 30 dite ndërsa Ditëqëndrimi mesatar i recidivave është 36.4 ( $\pm 27.9$ ) dite, mediana 38 dite.

Nga 6541 raste me TB pulmonar qe janë testuar ne muajin e parë pas trajtimit për BK ne sputum ose (BK I) 3205 raste ose 49% e tyre rezultuan pozitive, 3221 raste ose 49.2% e tyre rezultuan negative, pa ndryshim te rëndësishëm.

Ne 112 (1.7%) raste materiali për ekzaminim përmbante vetëm salive ndërsa për 3 raste nuk kishte sputum.

Ne muajin e tretë janë testuar 3348 raste nga te cilet 380 raste ose 11.4% e tyre rezultuan pozitive dhe 2967 (88.6%) rezultuan negative, me ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre.

Ne muajin e pestë-tetë janë testuar 1897 raste nga te cilet 45 raste ose 2.4% e tyre rezultuan pozitive dhe 1852 (97.6%) rezultuan negative, me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ( $p < 0.01$ ).

U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i rënies së përqindjes së pozitivitetit të kulturës së BK nga ekzaminimi i I-rë në ekzaminimin e III çka nënkupton rezultatin e trajtimit me DOTS të pacientëve.

Nuk u gjet ndryshim i rëndësishëm ndërmjet meshkujve dhe femrave për sa i përket % së pozitivitetit të kulturës së BK

U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i ritjes së % së pozitivitetit të kulturës BK me ritjen e moshës, çka nënkupton që trajtimi ka dhënë rezultat më të lartë në grupmoshën  $\leq 40$  vjeç.

Nuk u gjet ndryshim i rëndësishëm ndërmjet fshatit dhe qytetit për sa i përket % së pozitivitetit të kulturës së BK.

Në studim rezultoi që rastet e recidive kanë një përqindje më të lartë të pozitivitetit të kulturës krahasuar me rastet e reja dhe risku relativ (RR) i pozitivitetit të rasteve të recidive është më i lartë dhe me ndryshim statistikisht të rëndësishëm krahasuar me rastet e reja në të tre ekzaminimet. Kjo gjetje nënkupton që trajtimin e rasteve të recidive është më i vështirë krahasuar me rastet e reja.

Në ekzaminimin **BK I** pozitive kanë rezultuar 47.8% e rasteve të reja dhe 60.4% e rasteve të recidive (RR=1.26 95%CI 1.81 – 1.79  $p < 0.001$ )

Në ekzaminimin **BK II** pozitive kanë rezultuar 11% e rasteve të reja dhe 14.9% e rasteve të recidive (RR=1.37 95%CI 1.04 – 1.35  $p = 0.02$ )

Në ekzaminimin **BK III** pozitive kanë rezultuar 1.9% e rasteve të reja dhe 5.8% e rasteve të recidive (RR=3.03 95%CI 1.61 – 5.69  $p < 0.001$ )

Tek rastet e reja u gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i ritjes së % së pozitivitetit të kulturës BK me ritjen e moshës, çka nënkupton që trajtimi ka dhënë rezultat më të lartë në grupmoshën  $\leq 50$  vjeç.

Vërehet që qytetit të Ferizaj ka % më të lartë të pozitivitetit në ekzaminimin e BK III (5.7%) , me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me qytetet e tjera ( $p < 0.01$ )

Ne studim u ekzaminuan 1193 pacientë për kulturën Löwenstein.

Ne ekzaminimin L I pozitive kanë rezultuar 711 (59.6%) e rasteve ndërsa ne ekzaminimin L II pozitive kanë rezultuar 12 (7.3%) e rasteve, me ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre.

Ne studim u gjet rënie e përqindjes së pozitivitetit nga L I në L II si për rastet e reja ashtu edhe ato recidive.

Nga rastet e reja vërehet që në ekzaminimin e L I pozitive kanë rezultuar (57.6%) e rasteve ndërsa në ekzaminimin e L II pozitive kanë rezultuar 6 (4.3%) e rasteve, me ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre

Nga rastet recidive vërehet që në ekzaminimin e L I pozitive kanë rezultuar (71.9%) e rasteve ndërsa në ekzaminimin e L II pozitive kanë rezultuar (23.1%) e rasteve, me ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre.

U gjet një trend statistikisht i rëndësishëm i rritjes së % së pozitivitetit të kulturës L I dhe L II me rritjen e moshës, çka nënkupton që trajtimi ka dhënë rezultat më të lartë në grupmoshën  $\leq 30$  vjeç.

“Sensibël” rezultuan kulturat në 98.2% të rasteve (95%CI 97.27 – 98.81), “ndonjë rezistencë” rezultoi në 1 kulturë ose 0.1% (95%CI 0.02–0.5), “monorezistencë” rezultoi në 14 kultura ose 1.2% (95%CI 0.72–1.99), “polirezistencë” rezultoi në 1 kulturë ose 0.1% (95%CI 0.02-0.5) dhe MDR rezultoi në 6 kultura ose 0.5% të tyre (95%CI 0.23-1.09).

Rezistenca është më e lartë tek rastet recidive me ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre.

- MDR kanë shfaqur 3 (0.5%) raste të reja dhe 3 (2.5%) raste recidive;
- Ndonjë rezistencë ka shfaqur vetëm 1 (0.2%) rast i ri;
- Polirezistencë ka shfaqur vetëm 1 (0.8%) rast recidiv;
- Sensibël kanë rezultuar 576 (97.5%) raste të reja dhe 113 (94.2%) raste recidive;

Në lidhje me MDR sipas karakteristikave sociodemografike, ndryshim statistikisht i rëndësishëm u gjet vetëm sipas grupmoshës. Frekuenca më e lartë e rezistencës është në grupmoshën 31-40 vjeç (3.4%) dhe 41-50 vjeç (1.3%) ( $p=0.03$ ). Nuk u gjet ndryshim i rëndësishëm në lidhje me “ndonjë rezistencë” dhe “polirezistencë” ndërsa “monorezistenca” mbizotëron në qytetin e Gjilanit, me ndryshim të rëndësishëm me qytetet e tjera

Për totalin e pacientëve të kuruar kanë rezultuar 1904 pacientë ose 17.8% e tyre (95%CI 17.07 – 18.53)

Nga pacienët që u testuan për L I të kuruar kanë rezultuar 479 pacientë ose 40.2% e tyre (95%CI 37.40 – 43.04)

Incidenca e vdekjeve luhetet nga 2.5% - 4.2%, pa ndryshim të rëndësishëm ndërmjet viteve (modeli polinomial i trendit).

-Nga meshkujt kanë përfunduar në vdekje 223 raste ose 4.1% e tyre, krahasuar me 129 vdekje ose 2.5% të femrave, me ndryshim të rëndësishëm ndërmjet tyre.

-U gjet një trend statistiki i rëndësishëm i rritjes së frekuencës së vdekjes me rritje të moshës.

-Nuk u gjet ndryshim i frekuencës së vdekjes sipas vendbanimit (fshat-qytet).

-Moshë mesatare e rasteve fatale është 43.1 ( $\pm 20.6$ ) vjeç, mediana është 38.0 vjeç, dhe rangi 5 – 88 vjeç.

Incidenca kumulative e vdekjeve është më e lartë në qytetet e Gjakovës, Pejë, dhe Ferizaj, me ndryshim të rëndësishëm me qytetet e tjera.

## **VI REKOMANDIME**

Tuberkulozi rezistent ndaj shumë është problem i krijuar nga njëriu dhe shfaqet për shkak të menaxhimit të dobët të TB dhe është një kërcënim për kontrollin e TB. Dyshimi dhe diagnoza e hershme janë të rëndësishme. Kultura dhe testimi i ndjeshmërisë së medikamenteve janë gold standard, por metodat më të reja molekulare ndihmojnë në diagnostikimin e shpejtë.

Pasi të diagnostikohet, duhet të fillohet trajtimi i shpejtë, mundësisht nën vëzhgim të drejtpërdrejtë.

Trajtimi mund të standardizohet ose individualizohet. Regjimi konvencional zgjat deri në 24 muaj por kohët e fundit një regjim më i shkurtër deri në 12 muaj u prezantua në nënbërjen specifike të pacientëve me MDR-TB / RR-TB.

Menaxhimi i MDR-TB / RR-TB është i ndërlikuar, më i kushtueshëm dhe sfidues dhe është shqetësim për shëndetin e njëriut në të gjithë botën. Duhet të theksohet se trajtimi optimal i MDR-TB / RR-TB vetëm nuk është i mjaftueshëm. Duhet të bëhen përpjekje për të siguruar përdorim efektiv të medikamenteve të linjës së parë dhe të dytë kundër TB.

Parandalimi i MDR / RR-TB është përparësia e parë

Diagnostifikimi në kohë i TB-së rezistent ndaj medikamenteve përmes zbatimit të testit të shpejtë molekular të ndjeshmërisë së medikamenteve në përputhje me udhëzimet kombëtare

Te zbatohen masat e duhura të kontrollit të infeksionit nga TB dhe te regjistrohen shpejt pacientët e diagnostikuar në trajtim efektiv për të minimizuar rrezikun e transmetimit të sëmundjes.

## **VII BIBLIOGRAFIA**

1. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(4):e17601 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483732>, accessed 27 July 2016).
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: WHO; 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf), accessed 2 August 2017).
3. United Nations. Sustainable Development Goals (<https://sustainabledevelopment.un.org/topics/sustainabledevelopmentgoals>, accessed 2 August 2017).
4. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new End TB Strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799–1801 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615605700?via%3Dihub>, accessed 2 August 2017).
5. World Health Organization. Accelerating progress on HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis and neglected tropical diseases: A new agenda for 2016–2030. Geneva: WHO; 2015 (<http://www.who.int/about/structure/organigram/htm/progress-hiv-tb-malaria-ntd/en/>, accessed 2 August 2017).
6. World Health Organization/World Bank Group. Tracking universal health coverage: first global monitoring report. Geneva: WHO; 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174536/1/9789241564977\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174536/1/9789241564977_eng.pdf?ua=1), accessed 2 August 2017).
7. The Global Plan to End TB, 2016–2020. Geneva: Stop TB Partnership; 2015 (<http://www.stoptb.org/global/plan/>, accessed 2 August 2017).
8. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27780211>, accessed 2 August 2017).
9. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new End TB Strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799–1801 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615605700?via%3Dihub>, accessed 2 August 2017). The 10
10. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014) (WHO/HTM/TB/2013.2). Geneva: WHO; 2013 ([www.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\\_eng.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf), accessed 2 August 2017).
11. World Health Organization. Implementing the End TB Strategy: the essentials. Geneva: WHO, 2016 ([http://www.who.int/tb/publications/2015/The\\_Essentials\\_to\\_End\\_TB/en/](http://www.who.int/tb/publications/2015/The_Essentials_to_End_TB/en/), accessed 2 August 2017).
12. Lonroth K, Jaramillo E, Williams B, Dye C, Raviglione M. Tuberculosis: the role of risk factors and social determinants. In: Blas E & Kurup A (eds.),

- Equity, social determinants and public health programmes, WHO. 2010 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44289/1/9789241563970\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44289/1/9789241563970_eng.pdf), accessed 2 August 2017).
13. Lonnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P et al. Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *Lancet*. 2010;375(9728):1814–1829(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610604837?via%3Dihub>, accessed 2 August 2017).
  14. Lienhardt C, Glaziou P, Uplekar M, Lonnroth K, Getahun H, Raviglione M. Global tuberculosis control: lessons learnt and future prospects. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(6):407-416 (<https://www.nature.com/nrmicro/journal/v10/n6/full/nrmicro2797.html>, accessed 2 August 2017).
  15. Lonnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009;68(12):2240–2246 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953609002111?via%3Dihub>, accessed 2 August 2017).
  16. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (Accessed 2 August 2017)
  17. World Health Organization Strategic and Technical Advisory Group for TB. Use of high burden country lists for TB by WHO in the post-2015 era (discussion paper). Geneva: WHO; 2015 ([http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/high\\_tb\\_burden-countrylists-2016-2020.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/high_tb_burden-countrylists-2016-2020.pdf?ua=1), accessed 28 July 2017).
  18. World Health Organization. WHO End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: WHO; 2015 ([http://www.who.int/tb/post2015\\_strategy/en/](http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/), accessed 8 August 2016).
  19. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
  20. Inventory studies can be used to measure the number of cases that are diagnosed but not reported. For a guide to inventory studies, see World Health Organization. Assessing tuberculosis underreporting through inventory studies. Geneva: WHO; 2012 ([http://www.who.int/tb/publications/inventory\\_studies/en/](http://www.who.int/tb/publications/inventory_studies/en/), accessed 15 August 2016).
  21. World Health Organization. Standards and benchmarks for tuberculosis surveillance and vital registration systems: checklist and user guide. Geneva: WHO; 2014 (<http://www.who.int/tb/publications/standardsandbenchmarks/en/>, accessed 24 August 2016).
  22. World Health Organization. Standards and benchmarks for tuberculosis surveillance and vital registration systems: checklist and user guide. Geneva: WHO; 2014 (<http://www.who.int/tb/publications/standardsandbenchmarks/en/>, accessed 24 August 2017).
  23. World Health Organization. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control. Geneva: WHO; 2012 ([http://www.who.int/tb/publications/electronic\\_recording\\_reporting/en/](http://www.who.int/tb/publications/electronic_recording_reporting/en/), accessed 11 September 2017).



24. World Health Organization. Assessing tuberculosis underreporting through inventory studies. Geneva: WHO; 2012 ([http://www.who.int/tb/publications/inventory\\_studies/en/](http://www.who.int/tb/publications/inventory_studies/en/), accessed 15 August 2017).
25. World Health Organization Global Task Force on TB Impact Measurement. Third meeting of the TB estimates subgroup: methods to use for WHO's definitive assessment of whether 2015 global TB targets are met. Geneva: WHO; 2015 ([http://www.who.int/tb/advisory\\_bodies/impact\\_measurement\\_taskforce/meetings/consultation\\_april\\_2015\\_tb\\_estimates\\_subgroup/en/](http://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/meetings/consultation_april_2015_tb_estimates_subgroup/en/), accessed 11 September 2017).
26. World Health Organization Global Task Force on TB Impact Measurement. Report of the sixth meeting of the full Task Force; 19–21 April 2016, Glion-sur-Montreux, Switzerland. Geneva: WHO; 2015 ([http://www.who.int/tb/advisory\\_bodies/impact\\_measurement\\_taskforce/meetings/tf6\\_report.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/meetings/tf6_report.pdf?ua=1), accessed 11 September 2017).
27. Available at: [http://www.who.int/tb/areas-of-work/monitoringevaluation/impact\\_measurement\\_taskforce/en/](http://www.who.int/tb/areas-of-work/monitoringevaluation/impact_measurement_taskforce/en/)
28. [http://www.who.int/tb/publications/factsheet\\_tb\\_impactmeasurement.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/factsheet_tb_impactmeasurement.pdf?ua=1)
29. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9947):1005–1070 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614608448?via%3Dihub>, accessed 24 August 2016).
30. Groenewald P, Nannan N, Bourne D, Laubscher R, Bradshaw D. Identifying deaths from AIDS in South Africa. *AIDS*. 2005;19(2):193–201 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668545>, accessed 24 August 2016).
31. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
32. World Health Organization. International statistical classification of diseases and health related problems (The) ICD-10. Geneva: WHO; 2016. (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>).
33. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update) (WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva: WHO; 2016
34. (<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>, accessed 16 August 2017).
35. [Guideline] Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003 Jun 20. 52:1-77. [Medline].
36. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Apr 1. 181(7):743-51. [Medline].
37. Centers for Disease Control and Prevention. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. CDC. Available at [http://www.cdc.gov/tb/TB\\_HIV\\_Drugs/default.htm](http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm). Accessed: 08/20/2008.
38. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25. 362(8):697-706. [Medline]. [Full Text].

39. Torok ME, Farrar JJ. When to start antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20. 365(16):1538-40. [Medline].
40. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*. 2000 Jun 9. 49:1-51. [Medline].
41. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2. 379 (5):440-453. [Medline].
42. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2. 379 (5):454-463. [Medline].
43. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8. 365(23):2155-66. [Medline].
44. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Jun 29. 67 (25):723-726. [Medline].
45. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR TB). Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/drtb/xdrtb.htm>. Accessed: November 7, 2012.
46. Asensio JA, Arbues A, Pérez E, Gicquel B, Martin C. Live tuberculosis vaccines based on phoP mutants: a step towards clinical trials. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 Feb. 8(2):201-11. [Medline].
47. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis*. 2007 Aug 15. 196 Suppl 1:S86-107. [Medline].
48. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Aug 1. 174(3):331-8. [Medline].
49. WHO. Fact Sheet 104. World Health Organization. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>. Accessed: October 13, 2010.
50. CDC. Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis: recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Feb 13. 58:1-43. [Medline].
51. Drug-resistant tuberculosis. World Health Organization. Available at <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/tdrfaqs/en/index.html>. Accessed: November 26, 2012.
52. Mlambo CK, Warren RM, Poswa X, Victor TC, Duse AG, Marais E. Genotypic diversity of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Jan. 12(1):99-104. [Medline].
53. World Health Organization. Antituberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance WHO. Geneva. 2008. 1-120. [Full Text].
54. CDC. Trends in Tuberculosis – United States, 2011. Available at [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6111a2.htm?s\\_cid=mm6111a2\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6111a2.htm?s_cid=mm6111a2_w).

55. Sokolove PE, Lee BS, Krawczyk JA, et al. Implementation of an emergency department triage procedure for the detection and isolation of patients with active pulmonary tuberculosis. *Ann Emerg Med.* 2000 Apr. 35(4):327-36. [Medline].
56. Moran GJ, McCabe F, Morgan MT, Talan DA. Delayed recognition and infection control for tuberculosis patients in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1995 Sep. 26(3):290-5. [Medline].
57. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Jun. 11(6):593-605. [Medline].
58. Verhagen LM, van den Hof S, van Deutekom H, et al. Mycobacterial factors relevant for transmission of tuberculosis. *J Infect Dis.* 2011 May. 203(9):1249-55. [Medline].
59. Leung CC, Lam TH, Chan WM, et al. Lower risk of tuberculosis in obesity. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 25. 167(12):1297-304. [Medline].
60. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Oct. 11(10):1049-61. [Medline].
61. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001 Oct 11. 345(15):1098-104. [Medline].
62. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled Corticosteroids and Risk of Tuberculosis in Patients with Respiratory Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct 1. [Medline].
63. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AV. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med.* 1998 Mar 5. 338(10):640-4. [Medline].
64. Cervino AC, Lakiss S, Sow O, Hill AV. Allelic association between the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in Guinea-Conakry. *Ann Hum Genet.* 2000 Nov. 64:507-12. [Medline].
65. Searle S, Blackwell JM. Evidence for a functional repeat polymorphism in the promoter of the human NRAMP1 gene that correlates with autoimmune versus infectious disease susceptibility. *J Med Genet.* 1999 Apr. 36(4):295-9. [Medline]. [Full Text].
66. Tosh K, Campbell SJ, Fielding K, et al. Variants in the SP110 gene are associated with genetic susceptibility to tuberculosis in West Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jul 5. 103(27):10364-8. [Medline]. [Full Text].
67. Khor CC, Vannberg FO, Chapman SJ, et al. CISH and susceptibility to infectious diseases. *N Engl J Med.* 2010 Jun 3. 362(22):2092-101. [Medline].
68. Intemann CD, Thye T, Niemann S, et al. Autophagy gene variant IRGM - 261T contributes to protection from tuberculosis caused by Mycobacterium tuberculosis but not by M. africanum strains. *PLoS Pathog.* 2009 Sep. 5(9):e1000577. [Medline]. [Full Text].
69. Rossouw M, Nel HJ, Cooke GS, van Helden PD, Hoal EG. Association between tuberculosis and a polymorphic NFkappaB binding site in the interferon gamma gene. *Lancet.* 2003 May 31. 361(9372):1871-2. [Medline].
70. Levin M, Newport MJ, D'Souza S, et al. Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood: a human mycobacterial susceptibility gene?. *Lancet.* 1995 Jan 14. 345(8942):79-83. [Medline].

71. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med*. 1996 Dec 26. 335(26):1941-9. [Medline].
72. Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bactërëmia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet*. 2007 Apr. 39(4):523-8. [Medline]. [Full Text].
73. Barrëiro LB, Neyrolles O, Babb CL, et al. Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis. *PLoS Med*. 2006 Feb. 3(2):e20. [Medline]. [Full Text].
74. CDC. Tuberculosis (TB). Data and Statistics. Available at <http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>. Accessed: June 7, 2012.
75. WHO. Global tuberculosis control 2008: surveillance, planning, financing. World Health Organization. Available at <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>. Accessed: October 13, 2010.
76. Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ*. 2008 Mar 1. 336(7642):484-7. [Medline]. [Full Text].
77. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection?. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Dec 15. 170(12):1360-6. [Medline].
78. van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*. 1999 Oct 14. 341(16):1174-9. [Medline].
79. Waitt CJ, Peter K Banda N, White SA, et al. Early deaths during tuberculosis treatment are associated with depressed innate responses, bacterial infection, and tuberculosis progression. *J Infect Dis*. 2011 Aug. 204(3):358-62. [Medline]. [Full Text].
80. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 16. 54:49-55. [Medline].
81. Ang M, Htoon HM, Chee SP. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. *Ophthalmology*. 2009 Jul. 116(7):1391-6. [Medline].
82. Schuurmans MM, Ellmann A, Bouma H, Diacon AH, Dyckmans K, Bolliger CT. Solitary pulmonary nodule evaluation with <sup>99m</sup>Tc-methoxy isobutyl isonitrile in a tuberculosis-endemic area. *Eur Respir J*. 2007 Dec. 30(6):1090-5. [Medline].
83. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis*. 2005 Jan 15. 191(2):150-8. [Medline].
84. Muga R, Ferreros I, Langohr K, et al. Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS*. 2007 Nov 30. 21(18):2521-7. [Medline].
85. Sterling TR, Lau B, Zhang J, et al. Risk Factors for Tuberculosis After Highly Active Antiretroviral Therapy Initiation in the United States and Canada: Implications for Tuberculosis Screening. *J Infect Dis*. 2011 Sep. 204(6):893-901. [Medline]. [Full Text].

86. Bassett IV, Wang B, Chetty S, et al. Intensive tuberculosis screening for HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 1. 51(7):823-9. [Medline].
87. [Guideline] Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 30. 54:1-141. [Medline].
88. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 1. 44(11):1415-20. [Medline].
89. Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of tuberculosis: a Tuberculosis Network European Trialsgroup study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Oct 1. 180(7):666-73. [Medline]. [Full Text].
90. Tan SH, Tan BH, Goh CL, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA using polymerase chain reaction in cutaneous tuberculosis and tuberculids. *Int J Dermatol*. 1999 Feb. 38(2):122-7. [Medline].
91. Vieites B, Suarez-Penaranda JM, Pérez Del Molino ML, et al. Recovery of Mycobacterium tuberculosis DNA in biopsies of erythema induratum--results in a series of patients using an improved polymerase chain reaction technique. *Br J Dermatol*. 2005 Jun. 152(6):1394-6. [Medline].
92. [Guideline] Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Jan 16. 58(1):7-10. [Medline].
93. Reuters Health Information. Direct nucleic acid amplification testing improves TB diagnosis. *Medscape Medical News*. June 6, 2013. [Full Text].
94. Marks SM, Cronin W, Venkatappa T, et al. The Health-System Benefits and Cost-effectiveness of Using Mycobacterium Tuberculosis Direct Nucleic Acid Amplification Testing to Diagnose Tuberculosis Disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013 May 22. [Medline].
95. Badak FZ, Kiska DL, Setterquist S, et al. Comparison of mycobacteria growth indicator tube with BACTEC 460 for detection and recovery of mycobacteria from clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 1996 Sep. 34(9):2236-9. [Medline]. [Full Text].
96. Choi JH, Lee KW, Kang HR, et al. Clinical efficacy of direct DNA sequencing analysis on sputum specimens for early detection of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in a clinical setting. *Chest*. 2010 Feb. 137(2):393-400. [Medline].
97. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010 Sep 9. 363(11):1005-15. [Medline]. [Full Text].
98. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet*. 2011 Apr 30. 377(9776):1495-505. [Medline].
99. Minion J, Leung E, Menzies D, Pai M. Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Oct. 10(10):688-98. [Medline].

100. CDC. Classification of Tuberculin Skin Reactions. Available at <http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/diagnosis.htm#3>. Accessed: June 11, 2012.
101. [Guideline] Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Jun 25. 59:1-25. [Medline].
102. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al. Comparison of quantiferon-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Dec. 7(12):2797-801. [Medline].
103. Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK, et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1. 45(7):837-45. [Medline].
104. Chang KC, Leung CC. Systematic review of interferon-gamma release assays in tuberculosis: focus on likelihood ratios. *Thorax*. 2010 Mar. 65(3):271-6. [Medline].
105. Leung CC, Yam WC, Yew WW, et al. T-Spot.TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 15. 182(6):834-40. [Medline].
106. Diel R, Loddenkemp R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 1. 183(1):88-95. [Medline].
107. Kim SH, Lee SO, Park JB, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011 Sep. 11(9):1927-35. [Medline].
108. Lin HC, Lin HC, Chen SF. Increased risk of low birthweight and small for gestational age infants among women with tuberculosis. *BJOG*. 2010 Apr. 117(5):585-90. [Medline].
109. Strategjia e programit kombëtar të TB në Kosovë 2012-2016
110. Hulumtimi i rezistencës në barnat antituberkularë të reja në Kosovë, Autorët: dr. Xh. Kurhasani, Prof. dr. Gj. Mulliqi, dr. R. Mehmei mr.sc, Battista Migliori Giovanni, C. Daniella
111. DOTS implementation in a post-war, UN-administered territory: Lessons from Kosovo  
Autorët: B. Tigani, Xh. Kurhasani, R. Mehmeti, L. Adams, C. Daniella, M. Saflfinger, L. Ditiu, GB Migliori-Respiratory Medicine ISSN 0954-6111