

Tüberkülozun Tarihçesi, Ülkemiz ve Dünyadaki Durumu

Dr. M. Levent ERKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

SAMSUN

✓ Tüberküloz yeryüzünde yavaş ilerleyen bir epidemi olarak düşünülmelidir. Dünyada insandan önce başlangıçta memeli hayvanlarda hastalık ajanıdır. Köylerin kurulması ve ziraatın yapılmaya başlamasıyla sık olmayan endemiler gösteren bir hastalık haline geldi. Kalabalık Avrupa şehirleri ve daha sonra sanayi devrimi epidemilerin oluşmasına yol açtı. Tüberküloz geçmişte günümüzdeki kadar yeryüzünde yaygın olmamıştır. Bazı bölgelere 400 yıl kadar önce ulaşırken bazı yörelere de asrımızın ortalarında girdi. Bu durum dünyanın çeşitli yerlerinde tüberküloz endemilerinin ve doğuştan spesifik direncin farklı zamanlarda oluşmasına yol açmıştır. 1950'li yılların ortalarında tüberküloz kemoterapisinin prensipleri anlaşılmıştı ve elde etkili tedavi rejimleri vardı. 1980'li yıllarda bazı hastalarda 6 aylık kısa süreli tedavi uygulanmaya başlandı. Tüberküloz morbiditesindeki uzun süreli iniş 1984'lerde sonlandı. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer birçok ülkede iki veya daha fazla tüberküloz ilacına dirençli suşların yol açtığı patlamalar saptandı.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz

The History of Tuberculosis

✓ Tuberculosis should be thought of as a slowly progressing worldwide epidemic. Initially it was a disease of lower mammals and the etiologic agent probably preceded the development of man on earth. It became an uncommon endemic disease in man about the time man began to settle in villages and develop agriculture. Crowding in European cities, and later the industrial revolution in Europe, provided the necessary environmental conditions for the endemic diseases to become epidemics. Tuberculosis has not always been the worldwide disease that it is today. It reached some geographic areas at least 400 years ago and reached others near the middle of this century. This discrepancy created great differences regarding the time this epidemic began in various parts of the world and the development of specific innate resistance of various populations to this infection. By the mid-1950's many principles of tuberculosis chemotherapy were understood and effective treatment regimens were available. In the 1980's the success of 6-month regimens allows clinicians to shorten the duration of treatment in some patients. The long decline of morbidity due to tuberculosis ended in 1984. Since 1985 there has been an increase in the number of cases of tuberculosis. Several outbreaks caused by isolates resistant to two or more antituberculous medications have been documented in the United States and in many other countries.

Key Words: Tuberculosis

Tüberküloz insanlık kadar eski bir hastalıktır. Bu konudaki elde edilen en eski kayıt MÖ 8000 yıllarına ait Almanya'da bulunan insan iskeletidir. Bu iskelette tüberkülozun izleri bulunmuştur. Daha sonraki dönemlere gelindiğinde, MÖ 3700-2500 ve 100 yıllarına ait Mısır iskeletlerinin vertebralalarında Pott hastalığı ile uyumlu lezyonlar saptanmıştır. Eski Hint ve Çin

yazılarında bu hastalıkla ilgili kayıtlar vardır. Hint yazılarında tüberküloz Rogaroz (hastalıkların kralı) diye isimlendirilmiştir. Tüberkülozla ilgili tarihi belgelerin en ilginç olanı MS 700 yıllarına ait 8 yaşındaki Inka mumyasıdır. Radyolojik incelemesi sonucu Pott hastalığının lumbal vertebralardaki görüntüsü elde edilmiş, buradan yapılan yaymalarla da aside dirençli

basiller gösterilmiştir.

Tüberkülozun tarihsel gelişimi başlıca üç dönemde ele alınabilir:

1. Birinci dönem: 18. yüzyılın sonuna kadar olan uzun dönemi kapsar. Paleolitik dönemde hastalığın insanları etkilemeden önce hayvanlarda epidemik olduğu zannedilmektedir. Bu sıralarda etken *Mycobacterium bovis* veya onun bir vanyantıdır. İnsanlara ilk buluşma muhtemelen et ve sütten olmaktadır. Daha köyler kurulmamıştır. Bu nedenle hastalığın yayılma potansiyeli düşüktür. MÖ 7000'lerde gelindiğinde köyler kurulmuş, ziraat başlamıştır. Buralarda sığır, koyun, domuz gibi hayvanlar beslenmektedir. İnsanlar ve hayvanlar barınmak için aynı mekanlara paylaşırlar. Bu şartlarda tüberküloz daha fazla görülmeye başlar, ancak hala seyrek. Bir aileden diğerine bulaşma çok olası değildir.

Nüfusu 25000'den fazla olan yerleşim birimleri kuruldukça basilinsan arasındaki hassas dengenin oluştuğu şartlar da gerçekleşmiş oldu. Böylece dünyada tüberküloz epidemilerinin oluştuğu 1600'lü yıllara kadar gelindi. Kalabalık şehirlerdeki yoksul feodal düzen tüberküloz epidemilerinin başlamasına neden oldu. Bu sıralarda yer alan sanayi devrimi de hastalığın yayılmasına katkıda bulundu. İşte bu dönemde dalgalar halinde yaygınlaşan tüberküloza beyaz veba ("great white plaque") ismi verilmiştir. 1800'lü yıllara kadar hastalık hızla yayılmış olup, batı Avrupada hemen hemen enfekte olmayan insan kalmamıştı. Hastalık adam adama bulaşmaktaydı. Ölümle- rin %25'inde neden tüberkülozdu. Bu durum dünyada daha önce yaşanmamıştı. Daha sonraki dönemlerde de yaşanmadı.

1800'lü yıllarda tüberküloz batı Avrupa dışında yaygın değildir. Örneğin 1880'de Rusya'da seyrek görülmektedir. Aynı sıralarda Hindistan'da da nisbeten azdır. 1908

yıllarına kadar Afrika'da Büyük Sahra'nın güneyinde yoktur. 1920-40 yıllarında Avrupalılar gelene kadar Yeni Gine içlerinde de tüberküloz görülmemiştir. Hastalığın Amerika kıtasında epidemiler yapması Avrupalıların gelmesiyle ortaya çıkmıştır. Boston'da tüberküloz mortalitesi 1800 yılında 100000'de 650, 1860 yılında 400, 1900 yılında 210, 1920 yılında 100 ve 1969'da 4 olarak rapor edilmiştir.

2. İkinci Dönem: Tüberkülozun temel özelliklerinin keşfedildiği 19. yüzyılı kapsayan dönemdir. Bu konudaki önemli ilerlemelerden birisi 1781-1826 yılları arasında yaşayan meşhur Fransız doktoru Leannec'in tüberkülozlu hastalarda yaptığı otopsilerde elde ettiği bulgulardır. Leannec bu bulguları 1891'de yayınladığı "Trait de l'Auscultation" isimle eserinde belirtmiştir. Böylece hayattayken elde edilen muayene bulgularının, otopsi bulgularıyla ilişkisi incelenmiştir. Daha sonra 1854'de Brehmer Almanya'da ilk tüberküloz hastanesini açarak, taze serin havanın tedavideki rolü üzerinde durmuş ve klimoterapi kavramını ortaya atmıştır. 5 Aralık 1865 yapılan Paris Tıp Akademisi toplantısında Villemin yaptığı Tüberkülozun Sebep ve Tarihi konulu konuşmasında tüberkülozun mikrobik bir hastalık olduğunu ilk kez ileri sürmüştür. Nihayet 1882 senesinde Robert Koch Berlin'de tüberküloz basilini keşfetmiştir. Bundan kısa süre sonra 1885 de E. L. Truden ABD de ilk sanatoryumu açmıştır.

3. Üçüncü Dönem: Tüberküloz basilinin keşfini takiben günümüze kadar olan dönemi içine alır.

Robert Koch tüberküloz basilini keşfettikten sonra bunlarla araştırmalar yapmaya başladı. 1890 senesinde tüberküloz basillerinin ekstesinde tüberkülini elde etti ("Old tuberculin"). O yıllarda çeşitli in-

feksiyon hastalıklarının tedavisinden popüler olan immünizasyon çalışmalarından esinlenerek tüberkülin solüsyonunu hastalara tedavi amacıyla yüksek dozlarda uyguladı. Ancak hastaların çoğu yan etkiler nedeniyle kısa sürede kaybedildi. Böylece bu tedavinin yanlış olduğu kötü bir deneyim sonucunda öğrenilmiş oldu. Bundan bir yıl sonra yine Berlin'de Profesör Eber tüberkülinin solüsyonu ile yapılan deri testinin hastalığın tanısında %85 sensitiviteye ve %89 spesifiteye sahip olduğunu bildirdi. Böylece halen çeşitli amaçlarla kullandığımız tüberküloz deri testi klinik kullanıma girmiş oldu.

Dünyadaki ilk verem dispanseri 1887 senesinde Edinburg'da Robert Philipps tarafından kurulmuştur. Bundan amaç, hastaların erken teşhisi, böylece etraftakilere bulaştırıcılığın azaltılması ve hastalık bulaşanların da vakit geçirilmeden ortaya konmasıdır. Takip eden yıllarda dünyanın çeşitli yerlerinde benzerleri hizmete girdi. 1899 senesinde Amerika'da deniz seviyesindeki ilk tüberküloz hastanesi açıldı. 1895'de keşfedilen X ışınları birçok hastalıkta olduğu gibi tüberküloz tanısında da çığır açmıştır

20.yüzyıla girildiğinde tüberküloz konusunda ilk önemli gelişme 1921 senesinde Paris Pasteur Enstitüsünde Calmette ve Guerin tarafından BCG aşısından geliştirilmesidir. Bu aşı zamanımızda da tüberkülozdan korunma yöntemleri arasında önemli yer tutmaktadır. 1934 senesinde F. Seibert ABD'de tüberkülini pürifiye ederek PPD salüsyonunu geliştirdi. Bu yıllarda tedavi konusunda da bazı gelişmeler vardı. İtalya'da Carlo Forlanini suni pnömotoraks yöntemini keşfetti. Kollaps sayesinde büyük kaviyeler söndürülebiliyor, aşırı hemoptesilerde kontrol edilebiliyordu. 1920-1946 yılları arasında pnömotoraksa ilave

olarak pnömomediastunum, frenik sinir kesici ve torokoplasti yöntemleri geliştirildi. 1944 senesinde Amerika'da Selman Waksman ilk tüberküloz ilacı olan streptomisini keşfetti. Tek başına streptomisin tedavisi ilk aylarda çok başarılı olurken, kısa sürede direnç gelişimi ve alevlenmeler görülüyordu. Streptomisini 1949 da paraaminosalisilik asit, 1952 de, de isoniasid izledi. Üç ilacın birlikte kullanılması ile standart tüberküloz tedavisi oluşmuş oldu. Standart tüberküloz tedavisinin süresi 18-24 aydı. 1950'li yıllarda tüberküloz artık tedavi edilebiliyordu. Kısa sürede standart ilaçları yenileri izledi. 1952-1960 yılları arasında pirazinamid, etionamid, sikloserin, kapreomisin, viomisin ve kanamisin kullanıma girdi.

1950'li yılların başlarında ilaç tedavisi yataklı kurumlarda uygulanıyordu. 1956'da Hindistan'da Madras ambulatuvar tedavi sonuçlarını bildirdi. Buna göre bazı özel durumlar dışında tüberkülozlu hastanın yatırılma zorunluluğu kalkıyordu. 1966 senesinde rifampisin, 1967'de de etambutol piyasaya çıktı. Artık elde çok ilaç vardı. İlaç direnci seyrekti. Tüberküloz kesin olarak tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmişti. Ancak 18-24 aylık tedavi çok uzundu. 1975-1985 yılları arasında özellikle rifampisin ve piraziamid içeren kombinasyonlarda kısa süreli tedavi rejimleri üzerinde çeşitli araştırmalar yapıldı. Tedavi süresi bir yıla indirildi. 1980'li yılların başlarında 3 aylık tedaviyi yeterli gören sonuçlar yayınlandı. Ancak bundan birkaç yıl sonra nüks oranlarının yüksek olduğu fark edildi. Tedavi süresi 6-12 aya uzatıldı.

Bu gelişmelerin sonunda tüberküloz önemli bir hastalık olmaktan çıkmıştı. Bütün dünyada görülme oranları düştü. Özellikle gelişmiş ülkelerde tamamen kontrol altına alındı. Ancak 1985'den sonra

başta az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüberküloz yeniden artmaya başladı. Bu durum başlıca üç nedenle açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlar hastalığa verilen önemin azalması nedeniyle kontrol programlarında aksamalar sonucu baskılanmış enfeksiyonun yeniden ortaya çıkması, çok ilaca dirençli basil suşularının artması ve HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması olarak sıralanabilir. Sonuçta tüberküloz günümüzde yine önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Butün dünya nüfusunun 1/3 kadarı tüberkülozla enfektedir. Bunların %10'unda gelecekte hastalığın görüleceği tahmin edilmektedir. Her yıl %95'i az gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 8 milyondan fazla yeni tüberküloz hastası görülmektedir. Dünyada yılda 3 milyon civarında insan tüberkülozdan ölmektedir. Dünya sağlık örgütünün 1992 verilerine göre dünyanın çeşitli yörelerinde tahmin edilen ölüm hızları ve insidansları Tablo-I'de belirtilmiştir:

Tüberkülozun ülkemizdeki geçmişi ve günümüzdeki durumuna göz atacak olursak, tarihte tüberkülozdan ölen birçok padişah

vardır. Ancak konuyla ilgili güvenilir bilgiler 19. yüzyıla aittir. Bu yüzyılın sonlarına doğru balgam yaymaları yapılmak-ta, akciğer grafileri çekilebilmektedir. 8 Mart 1895 tarihindeki Cemiyeti Tıbbiye-i Şahane toplantısında. Dr. Nazım Şerafetin tüberkülozdan korunmanın ve tedavinin önemi üzerinde durmuş, Dr. Avlatisin hastalıkla savaş derneklerinden bahsetmiş, Dr. Stehepaliew de adalarda bir sanatoryum kurulması konusunu ele almıştır. Sonuç olarak hastaneler ve hapishanelerde tüberkülozuların ayrılması, her hastaya bir tükrük hokkası verilmesi karara bağlanmıştır. 1900'lu yılların başlarında İstanbul ve İzmir'de tüberküloz %18,2 ile birinci sıralardaki ölüm nedenidir. Aynı yıllarda tüberküloz mortalite oranı 100000'de 283'dür. Bu durum İngiltere'ye çok benzerdir. 13 Nisan 1914'de Emrazi Sarıye ve İstilaiye Nizamnamelerinde, veremden ölüme ihbar zorunluluğu, veremlilerin okula devamının yasaklanmasına ve hastaların eşyalarının dezenfeksiyonu kararları alınmıştır. 8 Haziran 1918'de İstanbul'da Veremle Mücadele Cemiyeti kurulmuştur. 1922 senesinde Dr. Akil Muhtar ve Dr. Mu-

Tablo-I: Dünya Sağlık Örgütünün 1992 Verilerine Göre Ülkelerin Tahmini Ölüm Hızları ve İnsidansları

| Yöre | Ölüm Hızı | İnsidans |
|-----------------------|-----------|----------|
| Afrika | 85 | 214 |
| Güneydoğu Asya | 84 | 240 |
| Doğu Akdeniz | 65 | 166 |
| Pasifik | 45 | 128 |
| Orta ve Güney Amerika | 26 | 136 |
| Doğu Avrupa | 7 | 47 |
| Gelişmiş Ülkeler | 2 | 47 |

zaffer Şefki yaptıkları pnömotoraks vakalarını tebliğ etmişlerdir. 1923'de İzmir'de, 1927'de toplanan 2. Milli Tıp Kongresinin konusu tüberkülozdur. 1913-1940 yıllarında 25 Anadolu ilinde tüberküloz mortalitesi 100000'de 234-520, 1945'de ise 262'dir. Ülkemizde devlet resmen 1940 yılında tüberkülozla savaş çalışmalarına başlamıştır. Verem Savaş Programı 1949 senesinde kabul edilmiş ve hemen uygulanmaya konulmuştur. 1953-1959 yılları arasında bütün ülkede 1. dönem BCG uygulaması tamamlanmış, 1960 yılında seçilmiş bölgelerde mikrofilm taramaları yapılmış, 1966'da ise tüm ülke taramadan geçirilmiştir. Halen ülkemizde sayıları 252'yi bulan Verem Savaş Dispanseri, 25 kadar da Göğüs Hastanesi ve sanatoryum mevcuttur.

Ülkemizde hastalıkla ilgili güncel durum rakamlarla ele alınacak olursa, birçok tıbbi konuda olduğu gibi tüberkülozda da istatistiksel veriler güvenilir değildir. Bilindiği gibi, tüberküloz ihbarı mecburi bir hastalıktır. Ancak buna özellikle uyulmamaktadır. Bu nedenle resmen bildirilen istatistiksel veriler gerçek değerlerin çok altında yer almaktadır. Bu durum göz önünde bulundurularak veriler incelenecek olursa, mortalite oranı 1950'de 1000000'de 200-300, 1984'de ise 8,2'dir. Bu 1980'li yıllarda gelişmiş ülkelerde 100000'de 1-5'dir. Tüberküloz insidansı 1985 senesinde 44,2'dir. Bu değer 1990'da Amerika'da 7, Batı Avrupa'da 24'dür. Türkiye'de 0-, yaş grubunda infeksiyon riski 1977'de %0,289, 1984'de %0,656, 1985'de %0,710'dur. Gittikçe artan bu değer gelişmiş ülkelerde %0,1'den küçüktür.

Sonuç olarak 1980'li yılların ortalarına kadar bir sorun olmaktan çıkan tüberküloz, bu tarihten itibaren gittikçe artan şekilde dünyada az gelişmiş ülkelerde daha belirgin olmak üzere ve ülkemizde önemli

olmaya başlamıştır. Buna neden hastalığın giderek yaygınlaşmasıdır. Yaşam koşullarındaki bozukluklar, nüfus artışı, göçler, başta AIDS olmak üzere immünoşüpresif hastalık ve durumlar, hızla artan çoklu ilaç direnci ve hastalığa gösterilen ilginin azalması bu durumun önemli nedenleridir. Hızla gelişen direnç sorununa karşılık yeni ilaç konusunda da kayda değer bir gelişme olmamıştır. Rutin kullanılan ilaçlar 1960'lı yıllara aittirler. Diğer konulardaki hızla gelişen teknolojik gelişmelere karşın, tüberküloz tanısında kayda değer ilerleme olmamıştır. Gerçi radyoaktif işaretli palmitik asit, nükleik asit problemleri, PCR gibi yöntemler günümüzde tüberküloz tanısında kullanılmaktadır. Ancak bunlar pahalı, ileri teknoloji gerektiren idameleri zor, pahalı ve yanılma payları da çok düşük olmayan yöntemlerdir. Dolayısıyla yaygın olarak kullanılamazlar. Sonuçta hastalığın tanısında en fazla yararlananlar, asrımızın yarısında kullanıma girmiş, geç sonuç veren kültür yöntemleri olarak kalmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stead WW, Dutt AK. Epidemiology and host factors. In Schlossberg D. (Ed.): Tuberculosis. Second Ed. Springer-Verlag, New York, 1988, pp. 1-12.
2. Comstock GW. Epidemiology of tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 125 (suppl): 8-15, 1982.
3. Bates Jh, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. Med Clin North Am. 77: 1205-1217, 1993.
4. Barış İ. Son bilgilerin ışığında tüberküloz. İnfeksiyon Bülteni. 1: 13-19, 1996.

5. Öger O. Tüberküloz basilinin keşfinden 100 sene sonra dünyamızda ve memleketimizde tüberküloz hastalığının durumu. Tüberküloz ve Toraks. 34: 34-57, 1985.
6. Yenel F. Fizyoloji. Unat EK (Ed): Dünyada ve Türkiye'de Tıp Dal- larındaki İlerlemelerin Tarihi: Cerrahpaşa Tıp Vakfı Yayınları: 4, İstanbul, 1988, say: 114-119.
7. Akkaynak S. Türkiye'de tüberkülozun durumu. Tüberküloz ve Toraks. 33: 14-26, 1985.