

TÜBERKÜLOZUN DÜNÜ

Engin SEBER

Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, İSTANBUL
eseber@superonline.com

ÖZET

Tüberküloz (TB) etkenlerinin varlığı, insanın varoluşundan çok öncelere dayanmaktadır. Hastalık ise insanlık tarihi ile başlamıştır. Toplu yaşama geçiş önce bulaşları, sonrada salgınları getirmiştir. TB bütün kıtalarda, bütün ülkelerde vardır. Günümüzde hâlâ tek mikroorganizmanın yaptığı en çok öldüren bulaşıcı hastalıktır. Hipokrates'in tıp alanında yaptığı çalışmalar (Theorie humorale) ve ortaya koyduğu hipotezlerle tıbbi mistitizimden uzaklaşmıştır. M.Ö. 460-375 yıllarında yaşayan Hipokrates 'Phitisie'i genellikle TB anlamında kullanmıştır. Bergamalı Galenus da (M.S.129-200) akciğer TB'ü için 'Phitisie' kelimesini kullanmıştır. Buharalı İbni Sina (M.S.980-1038) hastalığın insandan insana bulaşabileceğini "El-kanun fi't- tıbb" adlı eserinde yazmıştır. Francastouris (1478-1553) tarafından 1546 yılında yayınlanan "De Morbis Contagiosis" de bulaşıcı hastalıkların germler tarafından sağlamlara aktarıldığı üzerinde durulmuştur (Contagium vivum). Robert Koch 1882 de TB basiliini keşfetmiştir. Daha sonra saf kültürünü üretmiş, deneysel olarak hayvanlarda hastalık oluşturmuş ve infekte hayvanlardan bakteriyi yeniden üreterek 'Koch postülası'nı ileri sürmüştür. Bu buluş TB hastalığı ve hastaları için bir devrindir. Bacterium tuberculosis adı ile anılan bakteri, koloni morfolojisi ve yavaş üreme özelliği nedeni ile mantara benzetildiğinden Lehman ve Neuman tarafından 1886 yılında Mycobacterium tuberculosis olarak isimlendirilmiştir. Bu tarihten sonra tanı yöntemleri gelişmiş, 20 Kasım 1944'de Waksman'ın streptomisini keşfi ile tüberkülozda antibiyoterapi dönemi başlamıştır. 21.yy'da ülkeler TB hastalığının üstesinden gelememişler, Doğu Avrupa ülkelerinde tedaviye dirençli olguların artması, 3. Dünya ülkelerinde yaşanan olumsuz gelişmelerden dolayı WHO 1993 yılında TB savaşında 'Acil Durum' ilan etmiştir. Bu yeni anlayışla Doğrudan Gözetimli Tedavi (DGT) (Directly Observed Treatment Short Course-DOTS) ile direnç gelişiminin önlenmesi amaçlanmıştır. TB tanısında yeni hızlı yöntemler pahalılıkları nedeniyle yaygınlaşmamaktadır. Konvansiyonel yöntemler geç sonuç verseler de, yollarında emin adımlarla ilerlemektedir.

Anahtar sözcükler: tanı, tarihçe, TB

SUMMARY

The History of Tuberculosis

The existence of tuberculosis agents (Mycobacterium) leans on long before man's presence in the history of humanity. The disease began with the history of mankind. Passing into communal life first brought the transmission and after that the epidemics came over. Tuberculosis exists on all countries and continents. Today, it is still the only microorganism that causes infectious disease with highest mortality. It was Hippocrates and his work and hypothesis (Theorie humorale) with which medical mysticism was removed. Hippocrates who lived during BC 460-375 usually used "Phitisie" in terms of Tuberculosis. Galen's from Bergama AD 129-200 used the word "Phitisie" for lung tuberculosis. Ibni Sina from Buhara (AD 980-1038) mentioned in his medical work called "El-kanun fi't- tıbb" that the disease could spread from person to person. Francastouris (1478-1553), published in 1546 his work "De Morbis Contagiosis" where he emphasized that contagious disease has been transferred to healthy people by germs (Contagium vivum). In 1882 Robert Koch discovered the tuberculosis bacillus. Then pure culture produced experimental disease in animals and as the bacteria were again recovered from the infected animals it became the fundamental for Koch's postulate. This invention was a revolution for tuberculosis disease itself and the infected people. Firstly the bacterium was called Bacterium tuberculosis, but because of the colony morphology and slow reproductive function, it was associated with a fungus by Lehman and Neuman in 1886 and named as Mycobacterium tuberculosis. After that the diagnostic method developed and on the 20 November 1944 after Waksman's discovery of streptomycin the antimicrobial therapy era of tuberculosis begins. During the 21st century the countries could not overcome tuberculosis disease, especially the increasing number of patients resistant to treatment in Eastern European countries and because of the negative developments in the Third World led WHO to declare "Emergency situation" in the struggle against tuberculosis in 1993. With this new understanding in the context of Direct Monitoring Therapy (Directly Observed Treatment Short Course-DOTS) it was aimed to prevent development of resistance. The new rapid methods for the diagnosis of tuberculosis couldn't become widespread because of their cost. Although the results of the conventional methods are slower, they still advance in confident steps on their way.

Keywords: diagnosis, history, TB

Tüberküloz (TB) etkenlerinin (mikobakteriler) varlığı, dünya oluş teorisine göre insanın varoluşundan çok öncelere dayanmaktadır. Oysa TB hastalığı; insanın toplu yaşama geçtiği dönemlerde fark edilmiştir. Tarihsel süreç içinde toplumda büyük tahribatlar yapmış, kitlesel ölümlere neden olmuştur. Hastalığa karşı alınacak önlemlerin, korunma ve tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi için infeksiyon hastalıklarında etkenin bilinmesi, tanımlanması gerekmektedir. Bu bilgilerin elde edilmesi için geçen süre onbinlerce asıra ve sayısını düşleyemediğimiz kadar cana mal olmuştur. Bu serüvenin iyi bilinmesi geleceğimize yön vermemiz açısından çok önemlidir. Uluslar TB hastalığını kendi olanakları ile yok edemeyeceklerini geç anlamışlardır. Kıtalararası ulaşım, göçler hastalığın daha çabuk yayılmasında etken olmuştur. Ulusların fakirliği ve yeni çalışma koşulları ayrı bir etkenler dizidir. Zengin ülkeler, bulaşmanın sonuçlarını fark etmelerinden sonra, ulusal ve uluslararası sağlık kuruluşları oluşturarak; hastalığı yok etme stratejileri geliştirmişlerdir. DSO 'Küresel TB Raporu 2009'da 2007 yılı için 9.27 milyon (139/100,000) olgu bildirmekte olup bunların 1.37 milyonu HIV pozitif hastalardır. Aynı yıl içinde ölüm sayısı ise 1.3 milyon (20/100,000) insandır. DSO yaptığı on yıllık programda; 1990 yılında varolan yayma pozitif olguların % 70'ini 'Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi' (DGTS) programları ile bulmayı ve bunların % 85'ini başarı ile tedavi etmeyi hedeflemiştir. Bu hedefe; değil 2000 yılında 2010 yılında dahi ulaşamamıştır. Yeni hedef 2015 yılı olup, 2050 yılında TB hastalığının eradike edilebileceği düşünülmektedir. Aynı raporda; Türkiye de tahmini toplam olgu sayısı 22.136, tahmini yayma pozitif olgu sayısı 9.961, mortalite ise 3.79 (5/100.000) olarak belirtilmektedir⁽¹⁴⁾.

TB, bütün kıtalarda, ülkelerde vardır. Günümüzde hâlâ tek mikroorganizmanın yaptığı en çok öldüren bulaşıcı hastalıktır. TB tüm hastalıkların % 2.5'unu ve önlenbilir ölümlerin % 26'sını oluşturmaktadır. DSO, TB hastalığı için 'Acil Durum' ilan etmiştir. Toplam 22 ülkede, dünyadaki tüberküloz hastalarının % 80'i bulunmaktadır.

TB'un kontrolü için çabalarını zayıflatan ülkelerde hastalık artış göstermektedir. AIDS

hastalığı ve göçler de hastalığın artışında ayrı bir nedendir. Bugün akciğer veremini tanımlamak için kullandığımız 'tüberküloz' kelimesi Latince bir sözcüktür ve ilk kez 19. yy'da Laennec ve Bayle tarafından kullanılmıştır. Değişik toplumlarda çeşitli isimlerle anılmıştır (Beyaz veba, Phthisis, İnce hastalık, Verem). Bu kelimelerin tamamında ortak anlamlarının erime, zayıf düşme, tükenme olduğu saptanmaktadır^(1,2,4,12,17).

Toplumda gelişen TB hastalığının oluş serüvenini, bilgilerimizin tarihsel gelişimi içinde irdeleyebilirsek konunun anlaşılması kolaylaşacaktır. İlk insana kadar ulaşan bilgileri nasıl bileceğiz, algılayacağız? Kuşkusuz zamanımızda bilime dayalı; geçmiş dönemleri de içine alan kanıtları ve hayal gücümüzü kullanacağız. Nereye kadar? Tıbbi bilginin evrimini beş bölümde; 1- İçgüdüsel tıp, 2- Ampirik tıp, 3- Büyüsel tıp, 4- Felsefi tıp, 5- Bilimsel tıp olarak incelersek⁽²⁾:

1. Dönem tarih öncesinden hippokrates'e kadar olan dönem (içgüdüsel ve ampirik tıp):

İnsanların mikobakterilerle karşılaşmasının kanıtları M.Ö. 8000 yıllarına dayanır. Toplu yaşama geçiş ve sığırların evcilleştirilmesiyle TB hastalığı gelişmiştir. Bu dönemle ilgili olarak, Almanya'da bulunan insan iskeletlerinde (M.Ö. 5000) aside dirençli basil (ARB) saptanmıştır. M.Ö. 3500-3000 yıllarına ait Mısır mumyaları ve Ürdün de bulunan insan iskeletlerinde de TB'ü düşündürülen (Pott hastalığı ve Psoas apseleri) bulgular görülmüştür. Mısır'da Nil yakınlarındaki bir mezarda bulunan ve M.Ö. 1500 yıllarına ait belgede, scrofula (sıracıca-Lenf bezi TB) yer aldığı bildirilmektedir.

M.Ö. 2250 yıllarında yazılan Hammurabi Kanunlarından anlaşıldığına göre, dönemin mistik anlayışı dışında verem ilahi bir ceza olarak algılanmaktadır. M.Ö. 1000 yılında yaşamış olan Rahip Nesperehan'un mumyasında belirgin gibbosite ve psoas apsesi tanımlanması onun *Mycobacterium tuberculosis* ile hastalandığını göstermektedir.

M.Ö. 700 yıllarında ölen, vertebraasında gibbositesi olan Peru'lu bir çocuk Hacienda Aqua Salada'da gömüldü. Bu çocuğun mumyasında, sonradan yapılan araştırmasında (PCR) *M.tuberculosis* saptandı^(1,4,6).

2. Dönem Hipokrates den Rönesansa (Büyüsel tıp-ampirik tıp): Hipokrates'in tıp alanında yaptığı çalışmalar (Theorie humorale) ve ortaya koyduğu hipotezlerle tıbbi mistitizimden uzaklaşmıştır. M.Ö. 460-375 yıllarında yaşayan Hipokrates 'Phthisis'i genellikle TB anlamında kullanmıştır. Bu kelime elden ayakta düşmek (Phthiso) anlamındadır. Hipokrat yazılarında veremin klinik gidişini tanımlamıştır. Hastalığın 18-35 yaşları arasındaki insanlarda daha sık görüldüğünü tedavide verilebilecek yiyecekleri yazmıştır. M.Ö. 10 ve M.S. 50 yıllarında yaşayan Celsus, Hipokrat'ın çalışmalarının etkisinde kalarak 'tuberculum' kelimesini ilk kez kullanmıştır. Bu kelime daha çok vücudun bir bölümünün yumuşayarak erimesi, apse oluşumu ve şişlik anlamında kullanılmıştır. Bergamalı Galenus da (M.S. 129-200) akciğer TB'ü için 'Phthisis' kelimesini kullanmıştır. Hastalığı 3 dönem olarak ayırmış ve veremli bir hasta ile beraber yaşamak, onun yattığı ve nefesiyle kokan bir odada oturmak tehlikelidir diyerek veremli hastaların çevrelerindeki insanlara hastalığı bulaştırdığını ileri sürmüştür. Buharalı İbni Sina (M.S. 980-1038) hastalığın insandan insana bulaşabileceğini, çocuk emziren veremlilerin tedavi edilmesi gerekliliğini 'El-kanun fı't-tıbb' adlı eserinde yazmıştır. Ayrıca verem tedavisinde gül suyu ve gül şerbeti kullanılmasının faydalı olacağını belirtmiş ve bu tedavilerde o zamanlarda yaygınlaşmıştır. 'Scrofula' olarak adlandırılan lenf bezi tüberkülozu ilk çağlardan başlayarak Ortaçağda da varlığını sürdürmüştür. Scrofula'nın cezalandırıcı özellik taşıdığına inanılmıştır. Bu dönemde hastalıklı halk kralların önünde sıraya girerek kralın teması ile (temas büyüğü) iyi olduğuna inanmışlardır^(1,4,6).

3. Dönem anatomik ve klinik çalışmalar (felsefi tıptan, bilimsel tıba geçiş): 15. ve 17. yy Rönesans döneminde anatomik çalışmalara izin verilmesi, hastalıkların etiolojisinin anlaşılmasında büyük etkisi olmuştur. Andres Vesalius'un çalışmalarında TB'lu hastaların otopsilerinde kaviter lezyonlarının bulunduğu bildirilmiştir. 1680 yılında Silvius çalışmalarını yayınladığı "Opera Medica" isimli kitabında Phthisis'i diğer akciğer hastalıklarından ayırt etmiştir. Milier tüberküloz 1702 yılında Mangetus

tarafından ilk kez tanımlanmış ve bu tanım sonraki müellifler tarafından doğrulanmıştır.

TB'un önemli belirtilerinden biri olan yüksek vücut ısısı eski çağlardan beri bilinmektedir, ancak ölçülememektedir. Alman fizikçisi Gabriel Daniel Fahrenheit tarafından 1710 tarihinde geliştirilen ısıölçer kullanılmış, büyüklüğü nedeniyle yaygınlaşmamıştır. Klinikte kullanımı 1868 yıllarını bulmuştur⁽⁴⁾.

Francastouris (1478-1553) tarafından 1546 yılında yayınlanan 'De Morbis Contagiosis' de bulaşıcı hastalıkların germeler tarafından sağlamlara aktarıldığı, bulaşmada doğrudan temasın, havanın önemli olduğunun üzerinde durulmuştu (Contagium vivum). 18. yy başlarında oluşan ve 19. yy'da tepe noktaya ulaşan sanayi devrimi, kötü ve yetersiz beslenen, yoksul ve kalabalık şehir koşullarında yaşayan insanlarda TB salgınlarının yaygınlaşmasına neden olmuştur. 1800'ler Avrupa da şehir yerleşiminin en yoğun olduğu, nüfusun % 70'inin vereme yakalandığı yıllardır. Fransız hekim Dr. Rene-Theophile Hyacinthe Laennec 1819 yılında stetoskobu olarak klinik hekimlikte büyük çığır açmıştır. Akciğer oskültasyonu yaparak klinik bulguları patolojik verilerle bağdaştırmaya çalışmıştır.

Bu dönemde TB, edebiyatçılar tarafından romantik bir hastalık olarak tanımlanmış ve yapıtlarında hastalığın duygusal tarafını ve insan fizyonomisi üzerindeki olumlu etkilerini yaygın olarak işlemişlerdir. TB hastalığı 18. ve 19. yy Avrupa'sının sanatçı ve yoksul kesimini kırıp geçirdiği için mezarlık edebiyatı ve şairliğinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu dönemde Avrupa nüfusunun % 70'i vereme yakalanmış ve bunların 1/7'si de ölmüştür. TB'lu olanlar arasında akciğer kanamasından ölen yazarlardan Moliere, Anton Çehov, Franz Kafka, Anne/Emily/Charlotte Bronte kardeşler; müzisyenlerden Frederick Chopin, Frederich Schiller, Nicolo Paganini örnek verilebilir. Avrupa'daki TB salgını, soylular ve haneden mensuplarını da etkilemiştir. VIII. Henry'in oğlu VI. Edward 15 yaşında TB'den ölmüştür. Bu salgınlardan Osmanlı İmparatorluğu da nasibini almıştır. Topkapı sarayına TB'un girmesi, Pott hastası I. Mahmut, III. Mustafa ile başlamış, III. Selim'in Safinaz isimli gözdesinin milier TB'dan öldüğü tarih

kitaplarına geçmiştir. II. Mahmut'un annesi ve onun analığı olan Nakşidil Kadın'ın veremli olduğu biliniyor. 39 yaşında veremden ölen Abdülmeccid'in 18 eşinin 9'u vereme yakalanmıştır^(2-4,6).

4. Dönem deneysel çalışmalar ve mikrobiyoloji devrimi (bilimsel tıbbı geçiş): Yaklaşık 300 yıldan beri TB'un insandan insana bulaşabileceği düşüncesi var olduğu halde deneysel olarak gösterilememiştir. 5 Aralık 1865 tarihinde Jean Antoine Willemin, Paris Tıp Akademisi'nde yaptığı sunumda 'tüberkülozun sebebi bir mikrop, bir germdir, bu hastalık mikrobu, hastalandırıldığı dokularda bulunmaktadır ve burada çoğalarak hastalığa sebep olmaktadır' demiştir⁽¹⁾.

Robert Koch 1882'de TB basilini keşfetti. 1905 yılında tüberküloz çalışmaları nedeniyle Nobel ödülünü aldı^(2,6). Koch 1884'de klinik örneklerden basili izole etmiştir. Daha sonra saf kültürünü üretmiş, deneysel olarak hayvanlarda hastalık oluşturmuş ve infekte hayvanlardan bakteriyi yeniden üreterek 'Koch postülası'nı ileri sürmüştür. *Bacterium tuberculosis* adı ile anılan bakteri, koloni morfolojisi ve yavaş üreme özelliği nedeni ile mantara benzetildiğinden Lehman ve Neuman tarafından 1886 yılında *M.tuberculosis* olarak isimlendirilmiştir⁽¹⁰⁾.

TB bakterileri içinde; *M.tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* (1896), *Mycobacterium africanum* ve *Mycobacterium microti* (1937) yer alır. Günümüzde TB olgularında en sık izole edilen tür; *M.tuberculosis*'tir. *M.bovis* sıklıkla (% 75-80) akciğer dışı organ TB'una neden olur. *M.africanum*, Batı Afrika'da nadiren hastalık meydana getiren bir türdür. *M.microti* ise kemirici hayvanlar için patojendir. DNA hibridizasyon çalışmaları bu bakteriler arasındaki DNA homolojisinin % 85-100 oranında değiştiğini, *M.tuberculosis* ile *M.bovis*'te % 100 benzerlik olduğunu ortaya koymuştur. Restriksiyon endonukleaz enzimi kullanılarak yapılan deneylerde benzer sonuçlar alınmış, bu bakterilerin tek tür veya *M.tuberculosis* kompleks adı altında toplanması önerilmiştir. İnsanlarda hastalık oluşturan *M.tuberculosis* ve *M.bovis* dışındaki mikobakteriler (lepra hariç) "atipik mikobakteri" veya "tüberküloz dışı mikobakteriler" (MOTT/*Mycobacteria other than*

tuberculosis) olarak adlandırılmaktadır^(5,7,10).

Bakteriyolojideki ilerlemelerin hemen hemen hepsi 1850 yıllarından sonra olmuştur. 1632-1723 yıllarında yaşayan Hollandalı Anthony Van Loeuwenhock'un mikroskobu bulması mikroorganizmaların ileri yıllarda tanınmalarını çabuklaştırmıştır. E.Abbe 1872'de kondansatörü yapmış, C.Zeiss ile birlikte (1878) sedir yağına daldırılarak kullanılan objektifi pratiğe sokmuştur. 1875'de Carl Weigert dokuda bakterilerin anilin boyaları ile boyanmasını bildirmişti⁽¹⁷⁾. 1 Mayıs 1982'de Paul Ehrlich boyama için anilinli suya alkolde doymuş fuksin veya metil moru ilave edilerek hazırlanan boyada, preparatın 15-30 dakika boyanmasını ve suda % 33 nitrik asitle bir kaç saniye renk giderdikten sonra; başka bir boyayla boyanmasını önerdi. Bu yöntem zamanla değiştirildi. Ziehl anilinli su yerine fenol kullanıldığını önerdi. Neelsen 1885'de asit fenikli fuksini kullandı. Renk gidermek için sulu sülfürik asiti önerdi. C. Gunter ise renk gidermenin % 3 HCl'li alkolle daha iyi sonuç alındığını bildirdi. Koch bakterilerin mikroskopla muayenesi için bugün bile kullandığımız yöntemleri buldu, geliştirdi. Rindfleisch ısıtmakla boyamanın hızlandırılabilirliğini bildirdi⁽¹⁷⁾.

1895 yılında Wilhem Conrad Roentgen tarafından X ışınlarının keşfedilmesiyle akciğerlerde TB lezyonlarına ait görüntüler elde edilmiş oldu⁽¹⁷⁾. Bu dönemde hastalığın bakteriyolojik ve radyolojik tanımları sayesinde hastalığın kliniği ve evreleri ile ilgili çalışmalar ağırlık kazanmıştır. 1890 yıllarında R.Koch tüberkülini bulmuş ve tedavi aracı olarak hizmete sunmuştur. Daha sonra tedavide faydası olmadığı anlaşılarak terk edilmiştir. 1903 yılında Von Pirgued, Koch olayından esinlenerek tüberkülinin tüberkülozlu şahıslarda gösterdiği reaksiyonlar için 'allerji' terimini ileri sürmüş ve 1907 yılında klinikte uygulanabilir hale getirmiştir. Charles Mantoux, Moro ve diğerleri tüberkülin uygulamasında modifikasyonlar yapmışlardır. Son olarak Calmette-Guerin'in BCG, Friedman'ın ve Arima'nın aşılı bulunmuştur. BCG 1921 yılında oral olarak kullanıma sunulmuştur. 1925'de Heinbeck aşının deri altı uygulamasını geliştirmiştir. Bu yöntemle meydana gelen tehlikeli apseler üzerine 1927 yılında Wallgren deri içi

metodunu uygulamıştır. Almanya'da Lubeck'te yaşanan ve aşının hazırlanmasında yerel bir laboratuvarında yapılan hata nedeniyle (BCG suşunun, virulan TB basili ile karışması), kullanımı yavaşlamıştır. 1939 yılında Florence Seibert ve Glenn, old tüberkülini saflaştırmış (PPD) bununla tüberküloz infeksiyonunun varlığı saptanmaya başlanmıştır. PPD'nin bulunuşu ve BCG'nin uygulandığındaki kolaylık ve 2. Dünya savaşından sonra DSÖ'nün verdiği destek, aşının yaygınlık kazanmasını sağlamıştır. Koch basilinun bulunması, korunma ve tanı yöntemlerinde hızla ilerlemeler sağlamıştır. Çok önceki dönemlerden beri uygulanan açık hava tedavisi, sanatoryumlarda tedavi yanında, çeşitli altın preparatları ile tedavi uygulanmaya başlanmıştır. 1934-1935'e kadar Avrupa'da kullanılmaya devam eden bu ilaç toksisite nedeniyle önce Amerika da daha sonra da Avrupa'da uygulamadan kaldırılmıştır^(1,4,17).

20 Kasım 1944'de Waksman'ın streptomisini keşfi ile tüberkülozda antibiyoterapi dönemi başlamıştır. Tek antibiyotik uygulaması nedeniyle kısa zamanda direnç gelişmiştir. 1946'da İsveç'te PAS'ın basile etkisi gösterilmiş, 1952 yılında Robizeg ve Selikof tarafından INH bulunarak, 18-24 ay süreyle üçlü tedavi uygulanmıştır. Sonunda TB tedavi edilir hastalık haline gelmiştir. 1954 yılında pirazinamid (PZA), 1962 yılında etambutol (EMB), 1966 yılında rifampisin (RIF) bulunarak tedavi süresi altı aya indirilmiştir. Tüm bu gelişmeler, dünyada TB yayılımının öneneceği ve 2000'li yıllarda hastalığın eradike edileceği umutlarını doğurmuştur. 1985 yıllarına gelindiğinde birçok ülkede TB insidansının savaş yıllarından sonra ilk kez artmaya başladığı görülmüştür. DSÖ 1950 yıllarında sorun yaşanan ülkelerde TB'ü temizleme programları uygulanmaya başlanmıştır. Uygulanan programlar yeterince başarılı olamamıştır. 1993 yılında DSÖ tarafından önerilen Styblo'nun 'Doğrudan Gözetime Dayalı Tedavi Stratejisi (DOTS)' TB'un eradikasyonuna karşı yeni bir umut olmuştur⁽¹²⁾.

Osmanlı İmparatorluğunda veremle mücadele: Osmanlı döneminde padişah II. Mahmut ve I. Abdülmecit'in verem nedeniyle öldükleri bilinmektedir. 1890'da Koch'un tüber-

külünü, tedavi amacıyla kullandığını açıklamasından sonra gelişmelerin yerinde incelenmesini isteyen II. Abdülhamit bir sağlık heyetini Berlin'e göndermiştir. İnceleme yapan heyet tüberkülinin faydaları yanında zararlı da olabileceğini bildirmişlerdir. Padişahın emri ile veremin yayılmasını önleyici tedbirler alınmış, verem hastanesinin kurulması fikri doğmuştur. Osmanlı'da tüberkülinin üretimi ve uygulaması 1910-1913 yılları arasında Bakteriyojijane-i Şahane'de Dr. Osman Nuri Bey tarafından gerçekleştirilmiştir. II. Abdülhamit'in emriyle görevlendirilen Dr. İbrahim Bey'in başhekimliğinde Etfal Hastane-i Âlisi (1899) hizmete girmiştir. İlk çocuk sanatoryumu 24 yataklı olarak 1905'de bu hastanede açılmıştır.

8 Haziran 1918'de İstanbul'da 'Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti' Cemal Paşanın başkanlığında kurulmuştur. Bu derneğin başkanlığına Dr. Besim Ömer Paşa seçilmiştir. 16 Mart 1920 tarihinde İstanbul'un işgali ile dernek çalışmaları durmuştur^(1,3,8,15).

Balkan ve I. Dünya Savaşlarından sonra TB hastalarında artma olmuştur. Buna benzer durum II. Dünya Savaşında da görülmektedir. Yapılan ön çalışmalar sonunda, 1918 yılında 'İstanbul'da Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti', 18 Şubat 1923 tarihinde 'İzmir Veremle Mücadele Hayriyesi' adı ile ilk dernekler kurulmuştur. TB hastalığının ciddiyetini anlayan yeni Cumhuriyet Hükümeti, dünyadaki gelişmeler ışığında TB savaşının halkla birlikte yapılmasının akılcı olduğunu düşünerek; yurdun birçok yerinde Veremle Savaş Dernekleri kurulmasında halka yardımcı olmuş, Verem Savaşı Dispanserleri açmıştır. Bu çalışmalar içerisinde Heybeliada Sanatoryumu Kasım 1925'de 16 yatak kapasiteli olarak açılmıştır. Daha sonraki dönemlerde 600 yatak kapasitesine ulaşarak, Tefik Sağlam Tüberküloz Eğitim ve Gösteri Merkezi'nin uygulama hastanesi olarak çalışmış ve uluslararası alanda ismini duyurmuştur⁽⁸⁾. Sanatoryum, 2005 yılında tam açıklanamayan gerekçe ile kapatılmıştır. BCG Türkiye'de ilk defa 1926 yılında Prof. Dr. Refik Güran tarafından oral olarak uygulanmıştır. RSHM'de 1931 yılında BCG üretimine başlanmıştır; geniş bir uygulama alanı bulamamıştır. İskandinav Ülkelerinde BCG aşısıyla ilgili yeni gelişmeleri

ve uygulama tekniklerini öğrenen sağlık ekiple-
rimizin çalışmasıyla BCG aşısı üretimi tekrar baş-
latılmış, deri içi aşısı 19.06.1948 tarihinde Prof. Dr.
Tevfik Sağlam tarafından ilk defa uygulanmıştır.
1980 yıllarından sonra verem savaşında yaşanan
gevşeme nedeniyle Nisan 1998'de RSHM'de
BCG aşısı üretimi durdurulmuştur. TB savaşının
başlangıcında yokluk içinde yapılan başarılı
çalışmalar yadsınmaz. Ancak sistemli ve karar-
lı bir savaşın adımları Prof. Dr. Nusret Karasu'nun
Mayıs 1960'da Sağlık Bakanlığı'na atanmasıyla
başlamıştır. İlk defa 'Verem Savaşı Genel
Müdürlüğü' kurulmuş ve başına Dr. Hamdi
Açan getirilmiştir. Bu dönemde Milli Verem
Savaşı Programı oluşturulmuş, tüm ülkede
uygulamaya konulmuştur. Bu program 5 ana
ilkeye dayanmaktadır: Eğitim ve Propaganda,
Koruma, Erken tanı, Erken tedavi, Sosyal yar-
dım. WHO ve UNICEF ile yapılan anlaşmalar
çerçevesinde BCG kampanyaları ile 67 il, 570 ilçe
34823 köy taranarak tüberkülin testi uygulan-
mış, gerekenlere BCG aşısı yapılmıştır 1948
yılında, verem savaşı ile ilgili yasal düzenleme-
ler yapılmış, çalışmalar hızlanmıştır. Ülkemizin
ilk fizyoloji kürsüsü 1951 yılında Ankara Tıp
Fakültesinde Nusret Karasu tarafından, sonrada
Prof. Dr. Tevfik Sağlam'ın girişimleriyle İstanbul
Üniversitesi Tıp Fakültesinde kurulmuştur.
1950'lerde WHO ve UNICEF ile yapılan anlaş-
malar ve Uluslararası ilişkilerin TB savaşında
önemli etkileri olmuştur. İstanbul'da 'Millet-
lerarası Verem Savaşı Olgunlaşma ve Gösteri
Merkezi' kurulmasına karar verilmiş, Dr. Etienne
Berthet tarafından faaliyete geçirilmiştir. Yönetim
Mayıs 1952 tarihinde Prof. Dr. Tevfik Sağlam
başkanlığındaki Türk ekibine devredilmiştir. Bu
merkez yapmış olduğu araştırmalar ve düzenle-
miş olduğu kurslarla verem savaşında çalışacak
olan birçok yerli, yabancı doktor ve yardımcı
sağlık personeline eğitim vermiştir. 1951 yılında
Taksim'de inşa edilen binada İstanbul Verem
Savaşı Derneği Merkez Bakterioloji Laboratu-
varı kurulmuş idaresi Prof. Dr. Ekrem Kadri
Unat'a verilmiştir. Bu laboratuvarıda teksif ile
mikroskopi, kültür, direnç testleri yapılabiliyor,
İstanbul ve çevresine, Trakya dahil tüm verem
savaş dispanserlerinden gelen örneklerle cevap
veriyordu, bu laboratuvarın başarılı çalışmaları
devam etmektedir^(1,8).

Verem Savaşı Genel Müdürlüğü'nün 1960 tari-
hinde hayata geçirilmesiyle, Bölge Tüberküloz
Laboratuvarları kurulmuştur. Veremle savaşta
SM, PAS, İNH, PZA gibi ilaçların yaygın kulla-
nılmasından bir süre sonra direnç sorununun
ortaya çıkması, dirençli hastaların tedavi edile-
cekleri hastanelerde ve direnç incelemelerinin
yapılacağı laboratuvarlarda yeni yapılanmaları
zorunlu kılmıştır. Bu projenin alt yapı çalışmaları
1973 yılında tamamlanmış, Ankara, İstanbul,
Bursa, İzmir, Adana, Samsun ve Trabzon illerinde
bölge laboratuvarları kurulmuştur. 1952'den
1975 yılına kadar planlı bir anlayışla yürütülen
TB savaşında ulaşılan durum şu şekildedir: 0-3
yaş grubunda infeksiyon oranı % 0.08'e düşü-
rülmüştür. TB ölüm oranları yüz binde 11.9'a
gerilemiştir. Bu gelişmelerin yanı sıra kronik
TB'lilerde ilaç direnci: İNH'a % 12.8, streptomis-
ine % 6.8, iki ilaca direnç düzeyi ise % 80.4
olarak gerçekleşmiştir.

1980 yılında aktif hasta oranı % 0.1, basil
pozitif hastaların oranı yüzbinde 15, veremden
ölüm oranı yüz binde 8.8 ve insidansı yüz binde
52.23 olmuştur. 1990'da TB ölüm oranı % 3.2 ye
gerilemiştir. 80'li yıllarda Dünya genelinde
yürütülmekte olan TB savaşında yaşanan gevşeme,
AIDS'de TB'un fırsatçı infeksiyon olarak artış
göstermesi ve yaşanan göç hareketleri, DSÖ'nü
1991 yılında yeni bir TB kontrol progra-
mı uygulamaya yöneltmiştir. Doğu Avrupa
ülkelerinde tedaviye dirençli olguların artması ve
3. Dünya ülkelerinde yaşanan olumsuz gelişme-
lerden dolayı DSO, 1993 yılında 'Acil Durum'
ilan etmiştir. Bu yeni anlayışla 'Doğrudan
Gözetimli Tedavi' 'Directly Observet Treatment
Short Course (DOTS)' ile direnç gelişimi önlen-
mesi amaçlanmıştır.

2004 yılı verilerine göre bakteriyolojik
muayene oranı % 30'lardan % 70'lere çıkarılmış,
hastalık insidansındaki düşme devam etmiştir.
1990'da insidans 44, 1995'de 35.48, 2000'de 26.24,
2003'de 24.31'dir. Mortalite ise 1945 yılında yüz-
binde 262 iken 1950'de 204, 1960'da 55, 1970'de
20, 1980'de 8.8, 1990'da 3.2, 2000'de 1.8'dir. TB,
ölüm nedenleri arasındaki sırasına göre 1980
yılında 8. sırada iken 2000 yılında 19. sıraya
gerilemiştir.

Türkiye'de verem savaşı dispanserine 2007
de kayıt edilen hasta sayıları: Toplam hasta:

19,694, olgu hızı: 27.9, yeni olgular 17,781 (% 90), tedavi görmüşler 1,913, Bakteriyolojik tetkikler: akciğer TB: 13,690, mikroskopi yapılan 12,219 (% 89.3), mikroskopi pozitif: 8,797 (% 64.3), kültür yapılan: 8,379 (% 61.21), kültür pozitif: 6,868 (% 50.2), ilaç duyarlılık testi yapılan 4,917, çok ilaca dirençli TB: 240 (% 4.9)'dır.

Bir ülkede TB savaşı, Ulusal ve Uluslararası otoritelerin birlikte planlı, programlı çalışmasıyla ile olur. Bu plan ve kararlılık içinde TB laboratuvarlarının önemi tartışmasız çok büyüktür. Mikobakteri laboratuvarı TB kontrolü ve eradikasyonunda en önemli ayaklardan birini oluşturur. Laboratuvar yoksa tanı yoktur-Tanı yoksa tedavi yoktur-Tedavi yoksa DGTS yoktur- DGTS yoksa TB kontrolü yoktur^(5,9,11,14,16,18).

TB tanısında kullanılan klasik yöntemler:

A. Mikroskopik inceleme: Doğrudan mikroskopik boyama TB'un laboratuvar tanısında en hızlı, en basit ve ucuz yöntemdir. Boyama yöntemleri:

- Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN)
- Florokrom boyama yöntemleri (auramin-fenol, auramin rodamin) (soğuk boyama)
- Glikerson- Kanner yöntemleri olup, dünyada en çok ve sık kullanılan boyama yöntemi EZN'dir. Ancak duyarlılığı örneğin kalitesine, içerdiği bakteri miktarına ve tekniğin uygulanmasındaki yeterliliğe bağlı olarak değişmektedir.

B. Kültür: Mikobakteriler ilk izolasyonda içinde yumurta-patates veya serum-agar bulunan kompleks besiyerlerine ihtiyaç duyarlar. Mikobakterilerin izolasyonunda en yaygın kullanılan gliserol ve asparajin (veya glutamat) içeren yumurta temelli besiyerleridir. R.Koch'tan zamanımıza çok büyük değişikliğe uğramadan, kullanılanlara yeni besiyerleri ilave edilerek gelmiştir.

1. Organik maddeler içeren besiyerleri:

- Lowenstein- Jansen besiyeri (LJ)
- Modifiye OGAWA besiyeri
- Petregnani besiyeri
- Trudeau besiyeri. Besiyerlerinin karışımı, tüplere dağılımı, koagülasyon işlemleri özellik isteyen

işlemlerdir.

2. Yarı sentetik besiyerleri:

- Lowenstein- Jansen besiyeri (LJ)
- Middlebrook besiyeri
- Youmans besiyeri
- Dubos besiyeri
- Kischner besiyeri

3. Sentetik besiyerleri:

PPD ve BCG hazırlanmasında kullanılır.

4. Yumurtasız besiyerleri:

- Middlebrook 7H9 besiyeri (Sıvı)
- Middlebrook 7H10 -7H11-7H12 (Katı)

Kültür yapılmadan ve besi yerine ekilmeden önce örnekler homojenizasyon, dekontaminasyon ve yoğunlaştırma işlemlerinden geçirilir. Bu işlem için % 4'lük NaOH – NALC (N-acetyl-L-Cysteine) gibi dekontaminant maddeler kullanılır. Buradan alınan yeterli örnek boyanarak direkt olarak mikroskopta incelenir ve üretmek üzere ekim yapılır.

Kültürde basil aranması:

1. Geleneksel yöntem
 - Yumurtalı: LJ (Lowenstein Jensen)
 - Agarlı: Middlebrook 7H10-7H11-7H12
2. Bactec yöntemi
3. Septi check AFB sistemi
4. Isalatör sistem (kan kültürü)

C. Kültür yapmadan basil saptanması:

* PCR (mikobakteriyel nükleik asitlerin çoğaltılması)

D. Mikobakterilerin tip tayini:

1. Geleneksel yöntem (üreme hızı, koloni morfolojisi, pigment ve biyokimyasal testler)
2. Hızlı yöntemler (Bactec NAP, DNA problemleri, DNA hibridizasyon mikololik asit kalıpları)

E. Basil saptanması ve tip tayinindeki yeni yöntemler:

1. Bactec kültür sistemi ve DNA problemleri ile tip tayini
2. Gen çoğaltımı ve hibridizasyon
3. Nonradyometrik yöntemler PCR, tüberkülostearik asit tayini ve serolojik yöntemler

F. Duyarlılık testleri:

1. Moleküler yöntemler (PCR, Restriction fragment length polymorfizim, Single-strand conformation polymorphism-Heterodupleks analis, Dideoksi fingerprinting, Automated DNA sequencing, solit faz hibridizasyon)
2. Kültür veya bakteri varlığına dayalı yeni yöntemler
 - Sıvı besiyerinde (Bactec, mikobakteri büyüme indikatör tüp yöntemi, kolorimetrik yöntem-Alamar blue)
 - Katı besiyerinde (modifiye agar dilüsyon yöntemi, E testi)
 - Bakteri varlığına dayalı yöntemler (Lusiferaz taşıyıcı faz yöntemi, Biyoluminesans yöntemi, Flovositometri yöntemi)

Yavaş üreyen *M.tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii* türlerinin antimikrobiyal duyarlılık testleri üç nedenden dolayı önemlidir. Sonuçlar tedavi girişim rehberi olarak kullanılabilir, tedaviye yanıt vermeyen hastada ilaç direncinin onaylanması açısından değerli olabilir, toplumdaki primer ve edinilmiş ilaç direnci hakkında bilgi alınabilir. Yavaş üreyen mikobakterilerin duyarlılığını ölçmede kullanılan en yaygın konvansiyonel yöntem modifiye orantılama yöntemidir. Klasik mikobakteriyolojide genel olarak üç ilaç duyarlılık yöntemi kullanılır:

1. Rasyo yöntemi (Mitchisson 1957)
2. Absolü yoğunlaşma yöntemi (Meissner 1961)
3. Modifiye orantılama yöntemi (Canetti-Rıst-Grosset 1963)

CDC, klinik örneklerden *M.tuberculosis*'in izolasyon-idantifikasyon ve TB ilaçlarına karşı duyarlılıklarının belirlenmesi ve sonuçların üç hafta içinde alınmasını önermektedir. Klasik yöntemlerle bu süreye erişmek olanaklı değildir. Ancak direk bakılarla aynı gün içinde sonuç verilebilir. Yeni moleküler biyolojik yöntemlerin kullanılması problemi çözmüş görünüyor ise de, maliyetlerinin yüksek olması yaygın kullanımını engellemektedir. Fakir ve gelişmekte olan ülkeler kaynak bulamadıkları sürece TB'un tanısında, klasik yöntemleri bir süre daha kullanmaları zorunlu olacaktır^(10,13).

KAYNAKLAR

1. Aksu M: Tıp Tarihi Açısından Türkiye'de Verem Savaşı, s.161-70, Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu, Ankara (2007).
2. Aydın E: Dünya ve Türk Tıp Tarihi, s.1-6, s.133-8, s.223-5, Güneş Kitapevi, Ankara (2006).
3. Barış Yİ: Osmanlı Padişahlarının Yaşamlarından Kesitler, Hastalıkları ve Ölüm Sebepleri, s.206-68, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2002).
4. Barış Yİ: Dünyada tüberkülozun tarihçesi, Türk Toraks Derg 2002;3(3):338-40.
5. Ceyhan İ, Saygan MB, Saniç A, Tarhan G: Tüberkülozda Bakteriyolojik Tanı, s.1-4, RSHMB, Ankara (2007).
6. Daniel TM: Captain of Death: The Story of Tuberculosis, s.1-8, s.9-60, s.61-100, s.239-42, University of Rochester Press, Rochester (1997).
7. Finegold SM, Baron EJ: Mycobacteria, "Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 7.baskı" kitabında s.596-7, The C V Mosby Co., St Louis (1986).
8. Gökçe Tİ: İstanbul Verem Savaşı Derneğinin Kuruluşu Gelişimi ve Çalışmaları, s.7-18, s.306-18, s.413-9, İstanbul Verem Savaşı Derneği, İstanbul (1972).
9. Gümüşlü F: Türkiye'de Verem Savaş Hizmetleri, 24. Ulusal Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı, s.11-4, Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu, Konya (2006).
10. Kıyan M: Mycobacteriaceae, "Cengiz AT, Ustaçelebi Ş: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabında s.419-57, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
11. Özkara Ş: Dünyada ve Türkiye'de Tüberküloz, 5. Tüberküloz Sempozyumu ve 6. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Uygulamalı Kursu Kitabı s.15-20, Klimik ve RSHMB, Ankara (2007).
12. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H: Tanı Tedavi ve Korumanın İlkeleri, Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü için Kılavuz, s.13-39, T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı, Ankara (1999).
13. Seber E: Tüberküloz laboratuvar tanı yöntemleri: Löwenstein Jensen besiyeri ile antitüberküloz duyarlılık testi (Modifiye orantılama dilüsyon testi), 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve 2. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu Kitabı (Samsun, 2003) s.467-76, Klimik ve Toraks Derneği, İstanbul (2003).
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı Türkiye'de Verem Savaşı Raporu, Ankara (2009).
15. Terzioğlu A, Seber E: Şişli Etfal Hastanesi (Hamidiye Etfal Hastane-i Alisi) 100. Yılı, Şişli Etfal Hastanesi, İstanbul (1999).

16. Türkiye ulusal verem savaşı dernekleri federasyonu, tuvsdf, www.verem.org.tr
17. Unat EK: Dünya'da ve Türkiye'de 1850 Yılından sonra Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi, s.41-54, s.114-9, s.229-47, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

- Vakfı Yayınları, İstanbul (1988).
18. Yolsal N, Malat G, Dişçi R, Örkün M, Kılıçaslan Z: Türkiye'de tüberküloz ilaçlarına direnç sorununun 1984-1989 ve 1990-1995 yılları için karşılaştırılması: Meta-analiz, Klimik Derg 1998;11(1):6-9.