

# DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE TÜBERKÜLOZ

Haluk C. ÇALIŞIR\*

Tüberküloz hastalığı insanlık tarihi kadar eski olmasına karşın, toplumları etkileyen klinik formları tarih içinde değişmektedir. İnsanlık tarihinin geçmiş yıllarında hastalık daha çok sporadik olarak bulunmakta iken, sanayi devrimi Avrupa'sında, salgın hastalık boyutuna dönüşmüştür. Özellikle kötü yaşam koşulları ile birlikte ortaya çıkan sıkışık yaşam, hastalığın hızla yayılmasına neden olmuştur. Sanayi devrimi sonrası bu hastalıkla karşılaşan toplumların elinde etkin bir tedavi yöntemi olmadığı için erişkin tipi tüberküloz formunun neden olduğu bu salgınlar sırasında mortalite oldukça yüksek boyutlara ulaşmıştır. (1)

19 yüzyılda sanatoryumlarda hastaların bir kısmının yoğun istirahatla iyileştiği gözlemi, dünyanın her tarafında sanatoryumların hızla yayılmasına yol açmıştır. Bugünün penceresinden sanatoryum tedavilerine baktığımızda, hastalığın iyileşmesine önemli bir katkısı olmamasına karşın, hasta bireylerin sanatoryumlarda tedavi edilmesi ile toplum içinden uzaklaşmasına neden olarak, bulaşın engellenmesine önemli bir katkı sağladığı düşünülebilir. Tüberküloz hastalığının tedavisine önemli bir açılım sağlanamazken, kaynak vakaların toplumdan uzaklaştırılmaları ile, hastalığın kontrolüne önemli katkılar sağlamıştır. Bu katkı hem olumlu, hem de olumsuz olmak üzere iki yönlü olmuştur: Hastalığın yaygın olduğu Avrupa'da toplumdan hastaların uzaklaşması ile bulaş azalmış, ancak Güney Afrika'da açılan sanatoryumlara giden Avrupalı hastalar, hastalığın bu kıtaya taşınmasına neden olmuşlardır .

Tüberküloz hastalığının tedavisine, özellikle bireylerin iyileştirilmesine yönelik olarak girişimler 19 yy. da başlamıştır. Bu amaçla sanatoryumlar ve hastalara yardım sağlayan kuruluşlar oluşmuş ancak, hastalığı bir program çerçevesi içerisinde çözmeyi amaçlayan örgüt modeli ilk kez ikinci dünya savaşı yıllarında ortaya çıkmıştır. 1947 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından kitlesel BCG aşılama kampanyaları teşvik edilmeye başlanılmıştır. 1944 yılında Streptomisin keşfi ve 1946 yılından sonra yaygın olarak kullanıma girmesiyle birlikte kemoterapinin hızlı ve etkin tüberküloz kontrolünde önemli bir araç olabileceği

anlaşılmıştır. 1950'li yılların başında isoniazidin, pirazinamidin kullanıma girmesi tüberküloz kontrolünde önemli açılımlar sağlamıştır. 1967 yılında rifampisin keşfi ile de "Kısa Süreli Kemoterapi" (Short Course Chemotherapy) diye adlandırılan tedavi rejimleri gerek etkinliğinin daha yüksek olması, gerekse de toplam tedavi süresini 18-24 aydan 6 ay gibi bir süreye indirmesi, tüberküloz kontrolünde önemli gelişmelere neden olmuştur (2).

İkinci dünya savaşı sonrasında, bulaşıcı hastalıklar ile mücadelede vertikal örgütlenmeler gündeme gelmiştir. Bu örgütlenme modelinde, hastalığa özgü bir örgüt oluşturulmaktadır. Örneğin Lepra, sifilis, sıtma, trahom gibi hastalıkların her biri için bir örgüt oluşturulmakta ve bunlar sağlık bakanlıkları altında olmalarına rağmen birbirlerinden bağımsız olarak hareket etmektedirler. Her biri için ayrı yetişmiş personel ve kaynak gerektiren bu modelde, bazı işler birden fazla kere yapılmakta, her örgüt yeterince periferik kadar gidememekte ve çok fazla kaynak kullanımına neden olması gibi faktörler nedeniyle bu uygulama pek yürümemiştir. Vertikal örgütlenme modeli içerisinde kurulan tüberküloz örgütlerinde, merkezi ünite ile en periferik ünite arasında doğrudan idari iletişim söz konusudur. Bu yapılanma içinde merkezi ünitenin idaresi altında özel tüberküloz hastaneleri, dispanserleri, röntgen ekipleri, tüberkülin tarama ekipleri, BCG aşılama ekipleri bulunmaktaydı ve merkezi birim ayrıca eğitim, denetim, tedarik, sağlık eğitimi ve laboratuvar örgütlenmesini de sağlamaktaydı. Bu örgütlenme modeli bir çok gelişmiş ülkede ve ülkemizde başarıyla uygulanmasına karşın, gelişmekte olan ülkelerde örgütlenmenin periferik yayılamaması ve tüm topluma ulaşmaması nedeniyle sorgulanmaya başlanmıştır. Mobile röntgen taramaları ve kitlesel aşılama kampanyaları ile, hastalık kontrolünün ana ilkelerinden olan KALICI İYİLEŞME sağlanamamıştır. Tanım olarak kontrol; hastalık insidansında, prevalansında, morbititesinde ve mortalitesinde azalmanın sağlanması ve bu azalma eğiliminin sürekli kılınması olarak ifade edilmektedir (3). Hastalık kontrolü ile ilgili diğer seviyeler ise eliminasyon, eradikasyon ve genosit(soyu yok etmek) olarak adlandırılmaktadır.\*\*

\*\* **Eliminasyon:** Gösterilen çabalar sonucunda hastalık insidansının belirli bir coğrafik bölgede sifıra indirilmesi ve bu durumun sürekli kılınması.(Örnek:Neonatal tetanoz) **Eradikasyon:** Yapılan çalışmalar sonucunda bir enfeksiyon ajanının dünya çapında artık hastalığa yol açamayacak şekilde yok edilmesi. (Örnek:Çiçek hastalığı) **Soyu Yok Etme:** Bir enfeksiyon ajanını laboratuardan ve doğadan bir daha ortaya çıkmayacak şekilde yok etmek.(Örnek:Yok) (3).

\* Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

60'lı yılların ortasından sonra, hizmetlerin entegrasyonu süreci başlamıştır. Bu süreçte, Wallace Fox'un Hindistan'daki Madras Tüberküloz merkezinde yaptığı çalışmalar rol oynamıştır. Bu merkezde hastaların hastanede yatmadan ayaktan tedavi olabileceği gösterilmiştir (4). İntermittant olarak isoniazid ve streptomisin enjeksiyonları ayaktan başvuran hastalara uygulanmıştır. Bu aşama günümüzdeki DGTS uygulamasına temel oluşturacak olan gözetim komponenti ilk kez uygulamaya girmiştir. Sıtma, lepra ve filaryazis ilaçlarının içirilmesinde uygulanan gözetim altında içirme, tüberküloz ilaçları içinde uygulanmaya başlanmıştır. Hastaların hastanede yatma zorunluluğunun olmadığına anlaşılması üzerine, bu hastaneler daha sonra genel hastanelere dönüştürülmüş, genel sağlık sistemi içindeki birinci basamak sağlık merkezleri, tüberküloz kontrolünde kullanılmaya başlanmıştır. Böylece genel sağlık için kurulmuş olan birinci basamak yapıları ile tüberküloz kontrolü entegre edilmiştir. Bu dönemde, özellikle az gelişmiş ülkeler, entegrasyonu programlarında benimsemiş olmalarına karşın, yeterince uygulamaya geçirememeleri nedeniyle, entegrasyon akımı da yeterince etkin olamamıştır.

70'li yılların sonuna doğru Alma Ata Bildirgesi'nden (5) sonra, entegrasyon tekrar gündeme gelmiştir. Ancak bu kez periferik entegrasyondan öte, merkezde idari anlamda entegrasyon uygulamaları söz konusudur. Çeşitli programlar arasında entegrasyona gidilmiştir. Örneğin bağışıklama programı, temel ilaç programı entegre bir şekilde çalışmaya başlamış, tüberküloz laboratuvarları genel laboratuvarlar hizmetleri içine alınmış ve periferdeki çalışmalar bu şekilde düzenlenmeye çalışılmıştır. Söz konusu alanlardaki entegrasyonun getirdiği faydalardan öte tüberküloz kontrolünün temel aktivitelerinde (tedavi ve gözetim) iyileşme sağlanamaması, bu dönemde dünya genelinde ortaya çıkan ekonomik bunalım nedeniyle birinci basamak sağlık hizmetlerindeki genel gerileme ile birlikte, tüberküloz kontrol aktiviteleri de gerilemiştir. Ayrıca bu dönem (70'lerin sonlarından 80'li yılların sonuna doğru) tüberküloza gerek uluslararası, gerek bilimsel gerekse de ulus düzeyinde ihmal olarak adlandırılabilir bir süreç olmuştur. Tüberkülozla ilgili aktivitelerde, ayrılan kaynaklarda genel bir azalma söz konusudur.

80'li yılların sonundan başlayarak, HIV salgının özellikle Afrika'da çok önemli boyutlara ulaşması, Sovyetler Birliği'nin çökmesi ve ekonomik krizin bu coğrafyayı etkisi altına alması, dünyada yaşanan yoksullaşma sürecinin yoğunlaşması gibi faktörlerle, tüberküloz insidansında tekrar bir yükselme eğilimi ortaya çıkmıştır. Bu artış sadece söz konusu sosyo-ekonomik bozuklukların yaşandığı coğrafyalarda sınırlı kalmamış, artan göç, uluslar arası seyahatin kolaylaşması gibi faktörlerinde etkisiyle, gelişmiş ülkelerde de tüberküloz insidansı artış eğilimi göstermiştir. Bu artış karşısında tüberküloza azalan ilgi yeniden ortaya

çıkmıştır. Bu dönemde IUATLD'nin (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) birkaç ülkede yaptığı uygulamalar ve edinilen deneyim yol gösterici olmuştur. Karel Styblo tarafından özellikle Malawi, Mozambik ve Tanzania gibi ülkelerde yapılan ve saha koşullarında %80 kür oranına erişilebileceğini gösterdiği çalışmalardan elde olunan deneyimler, modern tüberküloz kontrol programlarının ana noktalarının belirlenmesinde önemli rol oynamıştır. Bu ana noktalar;

- Kısa süreli tedavi rejimleri ile kür oranını artırmak,
- Düzenli bir ilaç temini,
- İlaç içiminin gözetimi (en azından tedavinin başlangıç fazında)
- Titiz bir kohort analizinden oluşmaktadır.

DSÖ bu ana noktalar çerçevesinde, yönetsel entegrasyon kavramını yeniden gözden geçirmiştir. Bu çerçeve içinde hasta tedavisi ve tedavinin yönetimi, birinci basamak sağlık hizmetleri içerisinde korunmuştur. Ancak tüberküloz kontrolünün yönetsel vertikal yapısı korunmuştur (6).

1991 yılında DSÖ, 2000 yılı için hedefler koymuştur. Bu hedefler bulaştırıcı hastaların % 85'inin kür edilmesi, %70'inin bulunmasıdır. Gerek IUATLD deneyimleri, gerekse sözü edilen diğer deneyimler sonucunda DSÖ, **Directly Observed Treatment, Short Course** sözcüklerinin baş harflerinden türetilen ve DOTs olarak adlandırılan stratejiyi önermiştir. Short Course Chemotherapy(Kısa süreli Tedavi) nin bu başlıkta yer almasının nedeni, Styblo'nun altını çizdiği ana noktalardan birisi olan ve tedaviye en azından başlangıç fazında rifampisin ve pirazinamidin eklendiği anlamına gelen etkin ve yüksek kür oranı sağlayan tedavi rejimlerine önem verilmesini sağlamaktır. Bu kısaltmadaki küçük "s" harfi için, çeşitli açılımlar da önerilmiştir. Balgam sözcüğünden gelen (sputum) ve balgam yayması ile tanıyı vurgulayan "s", survey sözcüğünden gelen ve kohort analizinin önemine dikkat çeken "s" gibi. Daha sonra küçük olarak yazılan "s" harfi büyük yazılarak, yukarıda belirtilen tüm anlamları da içerecek şekilde Strategy sözcüğünü ifade edilmek üzere kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde DOTs kısaltması DGTS olarak kabul görmüş ve Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi olarak kullanılmaktadır. Bu yeni stratejinin (DGTS) beş temel prensibi bulunmaktadır. Bunlardan iki tanesi teknik, üç tanesi ise yönetsel ve operasyonel prensiplerdir.

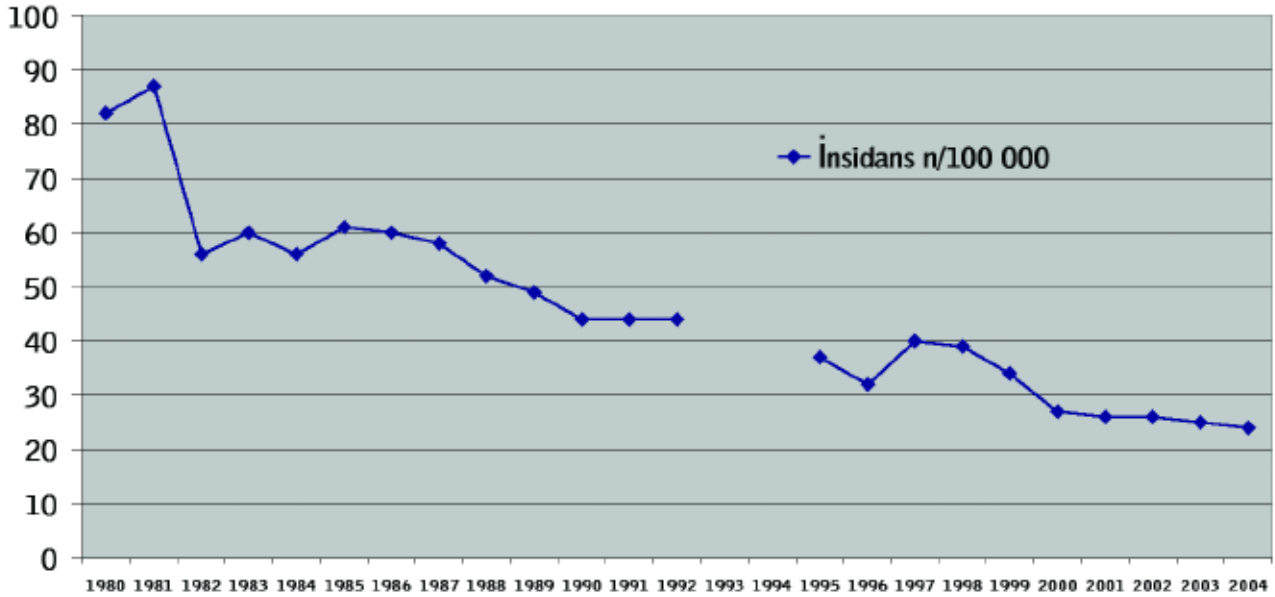
#### Teknik Prensipler:

1. Birinci basamak sağlık merkezlerine solunumsal semptomlarla başvuran hastalarda bakteriyolojik muayene yaparak pasif yöntemle vaka bulmak.
2. Direk gözetim altında kısa süreli tedavi rejimleri ile tedavi etmek.

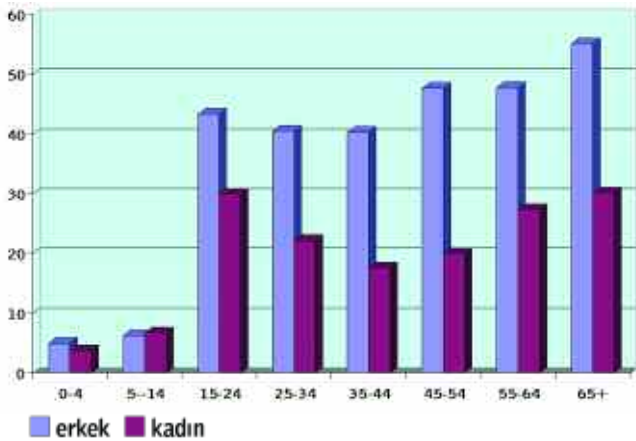
#### Yönetsel Prensipler:

1. Etkin tüberküloz kontrolü için, kaynakların bu alana

Tablo 1: Türkiye’de yıllara göre tüberküloz insidansı (8).



Tablo 2: 2004 yılında Türkiye’de saptanan tüberküloz hastalarının yaş gruplarına özgü insidansı (n/100 000) (Verem Savaş Daire Başk. verisi)



mobilize edilmesini sağlayacak politik kararlılığın oluşturulması,

2. Düzenli tüberküloz ilaç teminini güvence altına almak,
3. Vaka bulma ve tedavi aktivitelerini izleyebilmek için, güvenilir bir takip ve bilgi sistemi kurmak.

DSÖ, yukarıda ana prensipleri belirtilen stratejiyi, tüberküloz kontrolünün adete bir markası olarak tüm dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için önermeye başlamış ve bu çabaların sonucunda da, 1990 yılında bu prensipler çerçevesinde tüberküloz kontrol programı yürüten ülke sayısı 10’dan az iken, DGTS 2004 yılı itibarı ile 183 (7) ülkede değişik düzeylerde uygulanmaktadır.

2002 yılında DSÖ etkin tüberküloz kontrolü için genişletilmiş DGTS çerçevesini yayımladı (8). Buna göre 5 ana prensip:

1. Kapsamlı ve kalıcı tüberküloz kontrol aktiviteleri için **HÜKÜMET KARARLILIĞI**

2. Ferdi başvuru yapan semptomatik hastalarda **BALGAM YAYMA MİKROSKOPİSİ** ile vaka bulma,
3. **GÖZETİM ALTINDA** kısa süreli kemoterapi,
  1. Bütün yeni yayma pozitif hastalara (en azından başlangıç fazında) (Kat I)
  2. Rifampisin içeren tüm rejimlere
  3. Tüm retreatment tedavi verilen hastalara (Kat II)
4. Temel **ANTI-TÜBERKÜLOZ** ilaçların **DÜZENLİ VE KESİNTİSİZ** temini
5. Her bir hastanın vaka bulma ve tedavi sonuçları ile tüm tüberküloz kontrol programının performansını değerlendirebilecek bir **STANDART KAYIT VE BİLDİRİM** sistemi.

Dünya üzerinde özellikle tedavi konusunda oldukça önemli adımlar atılmasına karşın, vaka bulma konusu yeterli boyutlarda gelişmemiştir. Bu nedenle DOTS’un kalitesini artırmaya yönelik olarak, DSÖ yukarıda belirtilen 5 ana prensibe ek olarak yeni ilkeler belirlemiştir. Bunlar;

1. Kaliteli DOTS ve genişlemesi
2. TB/HIV, MDRTB ve diğer sorunlu alanlar
3. Sağlık sisteminin güçlendirilmesi
4. Tüm hizmet sağlayıcıları bir araya getirmek
5. Tüberkülozlu hasta ve toplulukları güçlendirmek
6. Araştırmayı teşvik etmek

olarak özetlenebilir.

#### Günümüz Dünya’sında Tüberküloz:

Günümüzde DSÖ tüberküloz ile ilgili olarak yıllık raporlar hazırlamaktadır. 2006 yılında hazırlanan raporda dünya üzerinde 8.9 milyon tüberküloz hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların %80’inin 22 ülkeden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bu ülkeler; Hindistan, Çin, Endonezya, Nijerya, Güney Afrika, Bangladeş, Pakistan,

Şekil 1: 2004 yılında bölgelere göre tüberküloz insidansı. (n/100 000) (Verem Savaş Daire Başk. verisi)



Etopya, Filipinler, Kenya, Demokratik Kongo, Rusya, Vietnam, Tanzanya, Uganda, Brezilya, Afganistan, Tayland, Mozambik, Zimbabve, Myanmar ve Kamboçya'dır.

8.9 Milyon tüberküloz hastası olduğu tahmin edilmesine karşın, yılda bu hastaların % 55'i (4.9 Milyon) saptanabilmektedir. Bu rakamlar tüm tüberküloz formlarını içermektedir. Hastalığın yayılmasında en önemli form olan balgam yayması (+) akciğer tüberkülozu formunun 3.9 milyon olduğu tahmin edilirken, 2.2 Milyonu saptanabilmektedir. (%56) Bilindiği gibi özellikle Afrika kıtası için oldukça önemli olan HIV ve Tüberküloz birlikteliği 741 bin vaka tahmin edilirken, hem tüberküloz hem de HIV (+) olan hastaların sadece 9388'i (%1.3) saptanabilmektedir. Tedavi ile ilgili olarak sonuçlar değerlendirildiğinde, dünya genelinde tedavi başarısı %83'tür. Etkin bir kontrol için tedavi başarısı %85'in üzerinde olması öngörülmektedir. Bu nedenle tedavi başarısı bakımından hedefe yaklaşılmak üzeredir. Dünya üzerinde HIV ve Tüberküloz, yoksulluk ve tüberküloz, dirençli tüberküloz, çok ilaca dirençli tüberküloz ve 2006 yılında tanımlanan XDR tüberküloz(ekstrem ilaç direnci: en az isoniazid ve rifampisin ile birlikte, bir enjektabl ve bir florokinolona dirençli tüberküloz basili) tüberkülozun sorunlu alanlarını oluşturmaktadır. Dünyada saptanan tüberküloz hastalarının %20'sini temsil edecek bir popülasyon üzerinde yapılan bir direnç sürveysinde herhangi bir ilaca direnç %0 ile %57.1(Kazakistan) arasında değişmektedir. Çok ilaca dirençli tüberküloz Rusya Federasyonu (Tomsk'ta) %13.7, Özbekistan (%13.2),

Estonya (%12.2), Çin (%10.4), Litvanya (%9.4), Çin'de (%7.8) ve Ekvador'da (%6.6) bulunmuştur (9).

### Ülkemizde Tüberküloz:

DSÖ 2006 tüberküloz raporuna göre 2004 yılında saptanan tüm tüberküloz formları 17 543'tür. İnsidans 24/100 000'tür. Bu vakaların 5870'i yayma (+) akciğer tüberkülozudur. Tablo 1'de Türkiye'de yıllara göre tüberküloz insidansı izlenmektedir. Yıllar içerisinde saptanan hasta bazında elde olunan rakamlara göre, insidansta azalma izlenmektedir. Tablo 2'de T.C.Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2004 yılında saptanan tüberküloz hastalarının yaş gruplarına özgü dağılım eğrisi görülmektedir (10). Ancak saptanan hastaların büyük bir kısmının genç erişkin çağda olması, hastalığın halen toplum içinde yaygın olduğunu düşündürmektedir.

Ülkemizde dirençli tüberküloz için çeşitli rakamlar bildirilmektedir. Özellikle çok ilaca dirençli tüberküloz için yeni ve eski vakalarda saptanan kombine ilaç direnci oranları %4,8 ile %17,2 arasında değişmektedir. (11,12,13,14,15,16) Bu rakamlar özellikle çok ilaca dirençli tüberküloz için oldukça yüksek seviyeleri göstermektedir. Ancak çalışmalarda bildirilen rakamların önemli bir kısmının laboratuvar raporlarından kaynaklandığından, klinik ile bu oranların doğrulanması ihtiyacı bulunmaktadır. İn vitro ve in vivo sonuçlar çoğu zaman birbirinden farklı olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Rieder HL. Epidemiology of tuberculosis in Europe. *Eur Respir J*, 1995; 8, Suppl. 20, 620s-632s
2. Mitchison D.A., Nunn A.J.: Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* (1986); 133. 423-430
3. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull. WHO*. 1998; 76:(suppl):22-5
4. Toman K.: Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy. Questions and Answers. 1989, Jaypee Brothers, New Delhi.
5. Eren N. Alma-Ata Bildirgesi ve Türkiyede Sağlık Hizmetleri. Hacettepe Üniversitesi, Toplum Hekimliği Bölümü Yayını No:18, Ankara 1982
6. Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet* 2002; 359: 775-80
7. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006.
8. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006.32)
9. An Expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control. WHO/CDS/TB/2002.297
10. WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: third global report/ the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1999-2002. WHO/HTM/TB/2004.343
11. T.C. Sağlık Bakanlığı, Verem Savaşı Daire Başkanlığı Verisi. 2004
12. Senol G, Komurcuoglu B, Komurcuoglu A. Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Western Turkey: a retrospective study from a 1100-bed teaching hospital. *J Infect*. 2005; 50:306-11.
13. Ozturk CE, Balbay OA, Kaya D, Ceyhan I, Bulut I, Sahin I. The resistance to major anti-tuberculosis drugs of Mycobacterium tuberculosis strains isolated from the respiratory system specimens of tuberculosis patients in Duzce, Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2005; 58:47-9.
14. Karabay O, Otkun M, Akata F, Karlikaya C, Tugrul M, Dundar V. Antituberculosis drug resistance and associated risk factors in the European section of Turkey. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2004; 46:171-7.
15. Guneri S, Unsal I, Oztop A, Erkut M, Avkan Oguz V, Ozgu A, Cakmak R. The resistance rates of Mycobacterium tuberculosis strains to antituberculosis drugs: evaluation of two years' data in Aegean region, Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2004; 38:203-12.
16. Kılıçaslan Z, Amasya A, Seber E. Toraks kongresi, Turkey, 2004.
17. Kart L, Altin R, Tor M, Gulmez I, Oymak SF, Atmaca HM, Erdem F. Antituberculosis drug resistance patterns in two regions of Turkey: a retrospective analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2002; 1:6.