

# Türkiye’de Tüberkülozun Son Durumu

Özdem Anđ, Meltem Uzun

## Giriş

Tarihin en eski hastalıklarından birisi olan tüberküloz bugün dünyada hâlâ hayatı tehdit eden bir hastalık olarak varlığını sürdürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları ile Savaşım Birliği (IUATLD)'nin 1990 araştırma sonuçlarına göre, 1.7 milyar kişi *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte iken, 1994’te infekte kişi sayısı 1.9 milyar olarak bildirilmiştir ve WHO, 2005’te dünyada 4 milyon kişinin tüberkülozdan öleceğini tahmin etmektedir (1).

Bu yüzyılın ikinci yarısında, kemoterapi etkisiyle endüstrilemiş ülkelerde tüberküloz morbidite ve mortalitesinde devamlı bir düşüş olduğu görülmüştür (2,3). Bu düşüş ABD’de yılda %5-6 olarak belirlenmiştir ve bu sonuç ABD’de tüberkülozun 2010 yılına kadar yok edilmesi amacıyla hazırlanan plana temel oluşturmuştur. Ancak 1985’ten sonra bu düşüş durmuş, 1985-95 arasındaki 10 yıllık sürede vaka sayısında %12’lik bir artış olmuştur (3-5). 1980’li yıllardan sonra ortaya çıkan HIV enfeksiyonunun sadece ABD’de değil dünyadaki tüberküloz vakalarının artışında katkısı hiç şüphesiz oldukça fazladır (6).

1994 yılında 14 milyon kişi HIV ile infekte iken, bu hastalardan 5.6 milyon kişinin ek olarak *M. tuberculosis* vakalarının artışındaki rolünü de ortaya koymaktadır (1). HIV enfeksiyonuna ek olarak, ilaca dirençli tüberküloz olgularının tedavi edilemeyişi ve bu olguların çevrelerini infekte etmeleri, tüberkülozun durumunu tekrar dramatik hale getirmiş ve "eski düşman" geri dönmüştür.

## Tüberküloz Savaşımında Neredeyiz?

“Türkiye’de tüberküloz ilerliyor mu, yoksa geriliyor mu?” sorusunun yanıtını arayacak olursak, 1950 sonrasında 1970-1975 yıllarına kadar yapılan tüberküloz mücadelesinden gerçekten çok iyi sonuçlar alındığı görmekteyiz. Yurt düzeyinde dağılmış Verem Savaşı Dispanserleri, Göğüs Hastalıkları Hastaneleri, bölge laboratuvarları, mikrofilm taramaları ve BCG aşı kampanyaları, Üniversite-Bakanlık-Dernekler arasındaki ilişki ile hastalık büyük ölçüde geriletmiş ve 1950’lerde 1000’de 25 olan prevalans, 1975’te 1000’de 1’e düşürülmüştür (7). Ancak 1975-1980 arasında mücadele hızı azalmış, dispanser çalışmalarında organizasyon bozukluğu olmuş, BCG aşı kampanyaları eski gücünü yitirmiş ve tüberkülozun geriletmesinde hedeflenen değerlere ulaşamamıştır.

**Tablo 1. Türkiye’de Tüberküloz İnsidansının Yıllara Göre Seyri (7,10)**

Yıllar	İnsidans (100 000’de)
1990	44.2
1991	44.0
1992	43.0
1993	40.0
1994	38.6
1995	37.2
1996	34.3

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

Ülkemizde tüberkülozun 1990-1995 yılları arasındaki seyri, günümüzdeki durumu ve uygulanan kontrol programının etkinliğini değerlendirmede karşılaştığımız en büyük engel, ihbar-kayıt sisteminin yetersiz oluşudur. Aynı zamanda olguların tümü mikrobiyolojik olarak doğrulanmamıştır ve tarama sonuçlarının büyük çoğunluğu radyolojik incelemeye dayanmaktadır. Tüm bunlara ek olarak elimizdeki mevcut veriler, Türkiye’de var olduğu tahmin edilen tüberküloz olgularının ancak %50’sinin Verem Savaşı Dispanserlerince bilindiğini göstermektedir (8). Yani bu durumda Verem Savaşı Dispanserleri hastaların %50’sinden haberdar değildir.

Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı verilerine göre ülkemizde BCG’siz infekte kişi sayısı 12-15 milyondur ve bu popülasyondan her yıl 30 000-40 000 yeni olgu çıkacağı tahmin edilmektedir (9). 1990 ve sonrasında yıllara göre yeni vaka sayısını (insidans) inceleyecek olursak insidansın altı yıl içerisinde 100 000’de 44.2’den, 100 000’de 34’e düştüğü görülmektedir (Tablo 1).

Ancak insidansın gerçekleri yansıtmaması için kusursuz bir ihbar-kayıt sistemi gerektiğinden, ülkemizdeki gerçek insidansın, bu değerlerin çok üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan insidans çalışmaları sırasında, yurdumuzda hastaların büyük bölümünün genç yaş gruplarında (%64’ü 15-44 yaş grubunda) olduğu görülmüştür, gelişmiş ülkelerde ise hastalık daha ileri yaşlara kaymıştır (7).

## Çeşitli Araştırmacılar Tarafından Yapılan Çalışmalar

Koç ve arkadaşları (11)’nin 1995’te yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre, hızlı nüfus artışı ve Güneydoğu Bölgesi’nden göçe karşın, Antalya ilindeki tüberküloz olgularında 1983’e oranla %20’lik bir azalma görülmüştür. Tabakoğlu ve arkadaşları (12)’nin 1996’da Trakya Bölgesi’ndeki Verem Savaşı Dispanserlerine gelen 179 hastayı değerlendirdiği çalışmada, nüfus olgu ve ailede tüberküloz öyküsü oranı yüksek bulunmuş, hastalara tanı konuluncaya

**Tablo 2. Tüberküloz Olgularının Sosyal Güvencelerine Göre Dağılımı (13)**

Sosyal Güvence	%
Yeşil Kart	37
SSK	26
Bağ-Kur	10
Resmi Kurum	5
Emekli Sandığı	2
Yok	19

**Tablo 3. Tüberküloz Olgularının Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı (13)**

Eğitim Durumu	%
Yok	13
Okur-Yazar	6
İlkokul	58
Ortaokul	11
Lise	5
Yüksekokul	2
Bilinmeyen	3

**Tablo 4. İstanbul Verem Savaşı Derneği Çalışma Raporları (18 Dispanser) (15)**

	1994	1995	1996	1997 (21 Dispanser)
Genel materyal	12 700	11 718	11 870	17 710
Yapılan direkt mikroskopi	12190	11 048	10 451	6 757
Direkt mikroskopi pozitifliği	1554 (%12.7)	1125 (%10.1)	989 (%9.4)	515 (%7.57)
Yapılan homojenizasyon	12 197	11 048	11 301	16 690
Teksif mikroskopisi pozitifliği	2328 (%19)	1827 (%16.5)	1964 (%17.3)	2618 (%15.68)
Tüberküloz kültürü yapılan	12 197	11 048	11 301	16 690
Kültür pozitifliği	2501 (%20.5)	2005 (%18.1)	2002 (%17.7)	2425 (%14.52)
Mikroskopi-pozitif; kültür-negatif	340	280	392	680
Yapılan rezistans	2220	1915	1784	1975
Okunabilen rezistans	2135	1800	1721	1646
Dirençli suş sayısı	698 (%32.6)	564 (%31.3)	566 (%32.8)	490 (%29.77)

**Tablo 5. Farklı İllerde Yer Alan *M. tuberculosis* Suşlarının En Az Bir İlaça ve INH+Rifampisine Direnç Oranları**

Araştırmalar	En Az Bir İlaça Direnç (%)	INH+Rifampisin (%)
Yüce ve arkadaşları (19) (n=143)	44	0.7
Badak ve arkadaşları (20) (n=31)	12.9	-
Otkun ve arkadaşları (21) (n=70)	56	7
Uzun ve arkadaşları (22) (n=333)	29.7	5

kadar üç aydan daha uzun bir süre geçtiği belirlenmiş, olguların yüksek oranda sosyal güvenceden yoksun ve eğitim düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Çalışır ve arkadaşları (13)'ün Ocak-Mart 1996 arasında Ankara'da gerçekleştirdiği çalışmada, tüberküloz olgularının sosyal ve ekonomik koşulları araştırılmış, olguların %67.6'sının kentte, % 32.4'ünün köyde yaşadığı tespit edilmiş ve sosyal güvenceleri ve eğitimlerine göre durumları belirlenmiştir (Tablo 2 ve 3).

Yine Denizli'de Özkurt ve arkadaşları (14)'nin çalışma sonuçlarına göre, tüberküloz olgularının sosyo-ekonomik durumlarının düşük olduğu ve olguların çoğunda mikrobiyolojik doğrulamanın yapılmadığı görülmüştür. Sonuç olarak, tüberkülozun ortaya çıkmasında sosyo-ekonomik durumun önemli bir faktör olduğu açıkça görülmektedir.

İstanbul Verem Savaşı Derneği Dispanserlerinin verileri incelendiğinde, direkt mikroskopisi pozitif olguların %10-12 arasında, teksif mikroskopisi pozitif olguların %15-19 arasında, kültürü pozitif olguların ise %14-20 arasında olduğu görülmektedir (Tablo 4) (15).

#### HIV İnfeksiyonunun Tüberküloz Üzerine Etkisi

Son yıllarda tüberkülozdaki yeni korku çoğul ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşları olmuştur. Tüberküloz tedavisinde ilaç direnci yeni bir sorun olmamakla birlikte, HIV enfeksiyonu ile yeni bir boyut kazanmış ve bu suşların ortaya çıkması standard tedavi rejimlerini etkisiz bırakmıştır. Çoğul ilaca dirençli suşların oluşturduğu enfeksiyonlar yavaş ilerleyici ve akciğerle sınırlı iken, HIV ile in-

fekte kişilerde sıklıkla sistemik, zor tedavi edilebilen ve erken mortalite gösteren bir şekildedir (5). Türkiye'de ise HIV enfeksiyonunun tüberküloz üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Kurutepe ve arkadaşları (16), çalışmalarında risk grubunda bulunan 340 tüberküloz olgusunun birinde HIV pozitifliği saptanırken, Yücesoy ve arkadaşları (17) 103 tüberküloz olgusunun hiçbirinde HIV pozitifliği bildirmemişlerdir. Yenen ve arkadaşları (18) da çalışma kapsamına aldıkları tüberküloz olgularının hiçbirinde anti-HIV antikor pozitifliği saptayamamıştır.

#### Türkiye'deki *M. tuberculosis* Suşlarının İlaç Direnci

Yüce ve arkadaşları (19), 1993-95 yılları arasında yaptıkları çalışmada, *M. tuberculosis* suşlarının (n=143) % 44'ünün en az bir majör ilaca dirençli olduğunu göstermişler, INH+rifampisin direncini % 0.7 olarak bildirmişlerdir. Badak ve arkadaşları (20), *M. tuberculosis* suşlarının (n=31) %12.9'unun en az bir ilaca dirençli olduğunu belirlemişler, ancak INH'a dirençli suşa rastlamamışlardır. Otkun ve arkadaşları (21), 70 *M. tuberculosis* suşunun % 56'sının en az bir ilaca dirençli olduğunu göstermişler, %7'sinin INH+rifampisine dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Uzun ve arkadaşları (22), 333 *M. tuberculosis* suşunda en az bir ilaca direnci %29.7, INH+rifampisin direncini ise %5 olarak belirlemişlerdir (Tablo 5).

İstanbul'daki Verem Savaşı Dispanserlerinin sonuçlarını inceleyecek olursak, en az bir ilaca direncin % 30-33 arasında; INH+rifampisin direncinin ise % 7-12 arasında olduğunu görmekteyiz (Tablo 6) (15). Bir genelleme yapılacak olursa, en az bir ilaca dirençli suş oranının %12.9-44 arasında dalgalanmalar gösterdiği, INH+rifampisine dirençli suş oranının ise %0.7-12 arasında olduğu görülmektedir. Uçan (23) herhangi bir ilaca direnç oranını %45, iki ilaca direnç oranını %21, üç ilaca direnç oranını ise %13 olarak bildirmiş; tüm ilaçlara duyarlı suş oranının %49.6 olarak bulunduğunu belirtmiştir. 1996 verilerine göre tüberküloz olguların arasında primer direnç %14-27, sekonder direnç ise %37-66 arasında oldukça yüksek düzeydedir (24). Bu durumda sonuçlarımız ancak gelişmekte olan ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden göçmenler ve gelişmiş ülkelerdeki AIDS'lilere ait dirençlerle karşılaştırılabilecek durumdadır (25,26).

#### Sonuç

Ülkemizde tüberkülozun seyri ve günümüzdeki durumu hakkında tam bir fikir sahibi olmak mümkün değildir ve son 10 yıldır bu konu ile ilgili kapsamlı bir çalışma da yapılmamıştır. İlaç direnci ile ilgili bir değerlendirme yapıldığında yörelere göre değişmekle birlikte suşların %30'dan fazlasının en az bir ilaca dirençli olduğu görülmektedir. Ancak hâlâ direnç testlerinin de standardize edilmiş olması üzüntü vericidir.

Bu nedenle sağlıklı verilerin elde edilebilmesi, uygun tedavi protokollerinin seçilebilmesi ve gerçek direnç oranlarının belirlenmesi için, ilgili tüm kuruluşların işbirliği içine girmesi ve ülkemizde işlevsel bir referans laboratuvarı kurulması için bir an önce harekete geçilmesi gerekmektedir.

**Tablo 6. İstanbul Verem Savaşı Dispanserlerinin Direnç Oranları (15)**

1994		1995		1996		1997	
En az bir ilaç	INH+Rif	En az bir ilaç	INH+Rif	En az bir ilaç	INH+Rif	En az bir ilaç	INF+Rif
%32.6	%11.7	%31.3	%10.6	%32.8	%10.6	%29.7	%7.14

**Kaynaklar**

1. World Health Organization. TB, a global emergency. WHO report on the TB epidemic. WHO/TB/Geneva 1994; 177: 1-15
2. Collins FM. Tuberculosis: the return of an old enemy. *Crit Rev Microbiol* 1993; 1-16
3. The American Lung Association. Conference on Re-Establishing Control of Tuberculosis in the United States. Conference report. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 251-62
4. Gerowitt SH. On the development of mycobacterial infections. *Zentralbl Bakteriol* 1995; 283: 5-13
5. Young LS, Wormser GP. The resurgence of tuberculosis. *Scand J Infect Dis [Suppl]* 1994; 93: 9-19
6. Anđ Ö, Erturan Z, Uzun M. Dünya'da ve Türkiye'de tüberküloz. *İnfeksiyon Derg* 1997; 11 (Suppl): 1-5
7. Öger O, Karagöz T. *Tüberküloz Epidemiyolojisi ve Ülkemizdeki Durumu*. İstanbul: Türkiye Ulusal Verem Savaşı Dernekleri Federasyonu Başkanlığı Yayını, 1992: 1
8. Koçođlu F. *Verem Savaşı*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Yayını, 1986: 86/36
9. Sağlık Sosyal Yardım Bakanlığı Verem Savaşı Genel Müdürlüğü. *Türkiye'de Akciğer Tüberküloz Prevalansı Araştırması*. Ankara: Sağlık Sosyal Yardım Bakanlığı Yayını, 1982
10. Anonymous. Surveillance of tuberculosis in the WHO European Region in 1995 [editorial]. *Weekly Epidemiol Rec* 1998; 11: 73-80
11. Koç N, Keskin N, Zeybekođlu E, et al. Antalya ili merkez ve ilçe dispanserlerinde 1995 yılında 335 tüberkülozlu olgunun değerlendirilmesi. In: *XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi*, (17-19 Ekim 1996, Marmaris) *Bildiri Özet Kitabı*, 43
12. Tabakoğlu E, Hatipođlu ON, Otkun M, Altay G, Çađlar T, Agun K. Trakya bölgesindeki tüberküloz olgularının özellikleri. In: *XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi* (17-19 Ekim 1996, Marmaris) *Bildiri Özet Kitabı*, 1996: 44
13. Çalışır HC, Açık M, Öğretensoy M, Ökten F. Tüberkülozlu olguların sosyal ve ekonomik koşulları. *Solumum Hastalıkları* 1997; 8: 635-41
14. Özkurt S, Türe M, Akdođ M. Denizli Verem Savaşı Dispanserinde tedavileri sürmekte olan tüberkülozlu olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. In: *XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi* (17-19 Ekim 1996, Marmaris) *Bildiri Özet Kitabı*, 1996:45
15. İstanbul Verem Savaşı Derneği. 1994-1995, 1996-1997 yılı çalışma raporları
16. Kurutepe M, Yurderi G, Tümer O, Çađlayan B, Kazgöl N, Arman B. HIVseropositivity among patients with pulmoner tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75 (Suppl 1): 3
17. Yücesoy Y, Yüce A, Çalışkan E, Bahar IH, Yuluđ N. Tüberkülozlu olgularda HIV enfeksiyonu araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1994; 24: 262-5
18. Yenen OŞ, Ekinci E, Aydılek R, Baydar I. HIV infection and tuberculosis in Turkey. *Chest* 1988; 94
19. Yüce A, Songur M, Yuluđ N. 1993-1995 yılları arasında izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının ilaç dirençliliği açısından değerlendirilmesi. In: *XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (7-10 Mayıs 1996, Antalya) *Program ve Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1996: 164
20. Badak Z, Cavuşoğlu C, Hoşgör M, Özay O, Erbaycu A, Bilgiç A. Mycobacterium tuberculosis kökenlerinin proportion yöntemi ile ilaç duyarlılıklarının araştırılması. In: *3. Antibiyotik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler* (16-22 Mayıs 1997, Kuşadası) *Konferans-Simpozyum Metinleri ve Serbest Bildiri Özetleri Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997: 330
21. Otkun M, Sakata F, Karabay O, Tabakoğlu E, Tuđrul M, Dündar V. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 1996 yılı içinde başvuran tüberkülozlu olgularda antitüberküloz ilaçlara direnç sorunu. In: *3. Antibiyotik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler* (16-22 Mayıs 1997, Kuşadası) *Konferans-Simpozyum Metinleri ve Serbest Bildiri Özetleri Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1997: 331
22. Uzun M, Şatana D, Erturan Z, Kiraz M, Anđ Ö. A three year documentation of susceptibility testing results for Mycobacterium tuberculosis complex strains to major antituberculous drugs in İstanbul, Turkey. In: Casal M, ed. *Clinical Mycobacteriology*. Barcelona: Prous Science, 1998: 267-8
23. Uçan ES. Tüberkülozda klinik direnç ve tedavi problemleri. *Ankem Derg* 1994; 8: 207-15
24. Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Dođanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 396-443
25. Carpenter JL, Covelli HD, Avant EM, McAllister CK, Higbe J, Obnibene AJ. Drug resistant Mycobacterium tuberculosis in Korean isolates. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 1092
26. Chawla PK, Klapper PJ, Kamholz SL, Pollack AH. Drug resistant tuberculosis in an urban population including patients at risk for human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 280