

Povijest tuberkuloze - od prvih zapisa do otkrića uzročnika (I. dio)



Željko Cvetnić* i Željko Dugac

Sažetak

Tuberkuloza je drevna bolest i oduvijek je bila neizostavni dio životne zajednice ljudi. Tijekom povijesti ostavila je duboki trag ne samo u medicini već je bila i šira društvena-socijalna pojavnost. Deskriptivna paleopatologija početkom XX. stoljeća počela je opisivanje promjena prouzročenih tuberkulozom na kostima, a napredak molekularne biologije presudno je doprinio dijagnozi tuberkuloze na drevnim uzorcima. Suvremenim tehnikama molekularne genetike i sekvencioniranjem genoma omogućena je preciznija procjena vremena nastanka mikobakterija. Sadašnje spoznaje govore da je uzročnik tuberkuloze vrlo star, stariji od uzročnika kuge, tifusa i malarije. Najstariji dokaz prisutnosti tuberkuloze u ljudi pronađen je na kosturima u Izraelu (lokalitet Atlit Yam; oko 9000 g. pr. Kr.), a postoje i mnogi dokazi tuberkuloze na kostima mumija iz starog Egipta (2500 g. pr. Kr.). U klasičnoj Grčkoj postoje opis bolesti koju su nazivali phthisis (ftiza). Ftiza (sušica) je sinonim za kroničnu tuberkulozu pluća, kada bi se bolesnik u terminalnom stadiju

bolesti „sasušio“ i izgledao kao „kost i koža“. U srednjem vijeku pojavio se opis skrofule (tuberkulozni adenitis vrata), poznata kao *King's Evil* jer se vjerovalo da bolest može izliječiti kraljev dodir. U Hrvatskoj se u grobu u Ivankovu, nedaleko Vinkovaca okvirno datiranog u XVI. stoljeće, otkrivene morfološke promjene s koštanom tuberkulozom - kifotična deformacija. Za nove spoznaje o tuberkulozi svakako je zaslužan Teophile Laënnec, francuski liječnik koji je izumio stetoskop i slušanjem tjelesnih zvukova detaljno je opisao različite stadije tuberkuloze temeljene na auskultaciji. Francuski vojni kirurg Jean Antoine Villemin, pokusima je dokazao da je tuberkuloza prenosiva bolest i bio je među pionirima koji su pridonijeli razumijevanju bolesti. Povijest tuberkuloze najsnažnije je vezana uz ime Roberta Kocha koji je 1882. godine otkriviši uzročnika tuberkuloze 1905., dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu za istraživanje i otkriće uzročnika tuberkuloze. Umro je 1910. godine u Baden Badenu, Njemačka.

Ključne riječi: tuberkuloza, povijest, Koch

Dr. sc. Željko CVETNIĆ*, dr. med. vet., akademik, (dopisni autor, e-mail: cvetnic@veinst.hr), Hrvatski veterinarski institut - podružnica Veterinarski zavod Križevci, Hrvatska; dr. sc. Željko DUGAC, dr. med., znanstveni savjetnik u trajnom zvanju, naslovni izvanredni profesor, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Hrvatska

Uvod

Mnoge su bolesti imale velik utjecaj na europsku i svjetsku povijest, poput crne smrti u XV. stoljeću od koje je umrlo više od trećine europskog stanovništva, velikih boginja ili kolere. Tuberkuloza je bila drugačija od svih bolesti - ubojica, ali drugačija jer je mijenjala živote i utjecala na svekoliku umjetnost (Dormardy, 1999.).

Nigdje, u zapisima ne postoji zapis postanka i početka tuberkuloze, ali ona je oduvijek bila neizostavni dio životne zajednice ljudi i mnoge ljudske sudbine povezane su s njom. Tamo gdje su druge epidemije trajale tjednima ili mjesecima, epidemija tuberkuloze trajala je stoljeće i duže, izazivala je strah i neizvjesnost zbog gubitka zdravlja i života. Zatim, polako i tiho ulazila je u domove milijuna obitelji, jednom stigla i nikada otišla (Cvetnić, 2019.). Pogađala je veliki broj ljudi. Vrlo često su to bila djeca i mladi ljudi na početku života, što je imalo znatan društveni utjecaj (Barberis i sur., 2017.). Tuberkuloza je drevna bolest i kroz povijest je kažnjavala čovječanstvo, znala je prouzročiti velike epidemije, zatim bi se povukla ponašajući se poput drugih zaraznih bolesti, s vremenskim odmakom i izazovima te prihvaćenim objašnjenjima za cikluse epidemija. Smatra se da je *Mycobacterium (M.) tuberculosis* uzročnik tuberkuloze, usmratio više osoba nego bilo koji drugi patogeni mikroorganizam u povijesti (Daniel, 2006.).

Tuberkuloza ili sušica je tijekom povijesti, a osobito u XIX. i u prvoj polovici XX. stoljeća ostavila duboki trag ne samo u medicini već je ona bila širi društveno-socijalni fenomen. Industrializacija, stvaranje velikih urbanih sredina, veliki broj ljudi, siromaštvo, glad i neprimjereni način života pogodovali su širenju ove bolesti. Brojne sudbine bile su povezane s tom bolešću jer je ulazila u svaku poru društvenog života. Mnogi umjetnici posvećivali su joj

svoja djela prikazima tragičnih sudbina (ostavljenu siročad, prekinute ljubavi i vrlo često smrt samih umjetnika u mladosti)(Dugac, 2005.). Ohrabreni mnogim novim znanstvenim spoznajama, poput otkrića uzročnika tuberkuloze 1882., zatim otkriće tuberkulina (BCG cjepiva), kasnije i lijekova (streptomycin i PAS), nije se u potpunosti uspjelo suzbiti tuberkulozu. Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2020. godine u svijetu je od tuberkuloze obolilo 10 milijuna ljudi. Iako se bolest može spriječiti i liječiti, još uvijek 1,5 milijuna ljudi umire, što tuberkulozu čini zaraznom bolešću koja godišnje prouzroči najviše smrti na svijetu. Procjenjuje se da je oko jedna četvrtina svjetskog stanovništva zaražena s *M. tuberculosis*, a isto tako se predviđa da će 5 do 15 % oboljeti od aktivne tuberkuloze. Tuberkuloza je vodeći uzrok smrtnosti u osoba s HIV infekcijom i mnogo oboljelih koji često nose i smrtonosne višestruko rezistentne sojeve tuberkuloze (WHO, 2020.).

U povijesti se često marginalizira tihe i male imperatore koji su ponekad stvarali novu sliku svijeta. Jedan od takvih kojima je to u potpunosti uspjelo je i uzročnik tuberkuloze (Štimac, 2018.). U ovom i sljedećim radovima opisat ćemo tuberkulozu kroz povijest, dokaz njezinog postojanja u ljudi od najranijih vremena, otkriće uzročnika, dijagnostike, liječenje, rasprostranjenost i utjecaj na društveni život, osobito na umjetnost i umjetnike.

Tuberkuloza u prapovijesti

Može se pretpostaviti da je rod *Mycobacterium* nastao prije više od 150 milijuna godina (Hayman, 1984.). Suvremene tehnike molekularne genetike i sekvencioniranje genoma nekoliko sojeva *M. tuberculosis* omogućuju precizniju pro-

cjenu vremena nastanka mikobakterija. Ovu procjenu olakšava slaba mutacije *M. tuberculosis* (Daniel, 2006.). Većina bakterijskih vrsta sastoji se od širokog spektra različitih klonova ili klonalnih kompleksa koji se međusobno bitno razlikuju. Pripadnici *M. tuberculosis* kompleksa (MTBC), uzročnici (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. pinnipedii* i *M. caprae*) iako pokazuju različite fenotipske karakteristike i javljaju se u različitim vrsta sisavaca odgovorni su za tuberkulozu i predstavljaju jedan od najekstremnijih primjera genetske homogenosti. Zamijećeno je samo 0,01 % do 0,03 % varijacije nukleotida i nema znatnih tragova genetske razmjene među njima. Vjeruje se da su članovi MTBC-a klonski potomci jednog uspješnog pretka, što je posljedica evolucijskih promjena koje su se dogodile prije 20 000 do 35 000 godina. Vrijeme potrebno za divergenciju u vrstama, poput bacila tuberkuloze iznosila je najmanje 2,6 i 2,8 milijuna godina, tako da su navedeni rezultati promijenili paradigmu nastanka tuberkuloze sugerirajući da je uzročnik tuberkuloze star i do tri milijuna godina. Po svemu sudeći tuberkuloza je mnogo starija i od kuge, tifusa i od malarije. Temeljem mnogih pretpostavki može se zaključiti da gotovo svi uzročnici tuberkuloze vuku svoje podrijetlo iz istočne Afrike. Raznolikosti između uzročnika tuberkuloze iz Džibutija i ujedinjenih svjetskih MTBC-a, nevjerojatno podsjeća na distribuciju ljudske genetske raznolikosti među svjetskom populacijom. Njihovi rezultati sugeriraju da su, slično ljudima, bacili tuberkuloze nastali u Africi, a zatim podvrgnuti ranoj diversifikaciji te proširenjem uspješnog klona na ostatak svijeta, što se prilično podudara s valovima ljudske migracije iz Afrike u druge dijelove svijeta (Gutierrez i sur., 2005.). Smatra se da u svijetu uglavnom cirkulira šest linija ili krakova *M. tuberculosis* od kojih su svi prisutni u istočnoj Africi, a njihova glo-

balna rasprostranjenost varira. Rezultati temeljeni na poznatoj mutacijskoj stopi *M. tuberculosis* pokazali su da je među tim sojevima većina razlika potekla prije 250 do 1000 godina (Hirsh i sur., 2004.).

Deskriptivna paleopatologija već je početkom XX. stoljeća počela opisivati promjene prouzročene tuberkulozom na kostima. Suvremena paleopatologija multidisciplinarno je područje istraživanja koje uključuje arheologiju, medicinu i biologiju (Hussein i sur., 2013.). Napredak molekularne biologije presudno je doprinio dijagnozi tuberkuloze na drevnim uzorcima (Ziskind i Halioua, 2007.). Prema dostupnoj literaturi smatra se da je najstariji dokaz prisutnosti tuberkuloze u ljudi pronađen na kosturima u Izraelu (lokalitet Atlit Yam), a DNK testiranjem njihova se starost procjenjuje na oko 9000 godina. Lokalitet se nalazi u močvarnom području. Grobovi su bili okruženi glinom, pokriveni slojem pijeska, u slanoj vodi što je pružalo uvjete koji su po svemu sudeći usporili razgradnju skeletnih ostataka i drugih artefakata. Pronađene su ženske i dječje kosti, prema svemu sudeći kosti majke i djeteta i u oba uzorka je molekularnim tehnikama dokazano da su bolovali od tuberkuloze (Hershkovitz i sur., 2008.). Masson i sur. (2013.) opisali su da je u kosturu iz kasnog neolitika (7000 g. pr. Kr.) na arheološkom lokalitetu u Mađarskoj (Hódmezővásárhely-Gorzsa) između 70 artefakata kostiju u nekoliko je slučajeva pokazivalo potencijalne promjene koje prouzroči tuberkuloza, osobito ostatci kostura mladića s upadljivim znacima osteopatije te promjenama na rebrima i kavitacije u tijelima kralježaka. U regiji Liguriji u Italiji opisana su tri neolitska nalazišta ljudskih ostataka koja datiraju iz 5800 g. pr. Kr., gdje su na kostima dokazane promjene (tuberkulozni spondilitis) koje ukazuju na tuberkulozu (Canci i sur., 1996.).

Dokazano je da su najčešće bolesti drevnog Egipta bile traumatične ozljede, malarija i tuberkuloza (Hussein

i sur., 2013.). Molekularnim tehnikama dokazane su tuberkulozne promjene na kostima ljudi koji potječu još iz razdoblja staroegipatskog Srednjeg kraljevstva gdje je bolest dokazana na deformiranim kralježnicama mumija (Zink i sur., 2003.). Morse i sur. (1964.) navode da se u egipatskih mumija, koje datiraju od 2400 godine pr. Kr., nalaze deformacije kostiju tipične za tuberkulozu; karakteristične Pottove lezije, a slične nepravilnosti jasno su prikazane u ranoj egipatskoj umjetnosti. U nekim papirusima u drevnom Egiptu prije više od 4000 godina pr. Kr. mogu se naći opisi kliničkih znakova koji ukazuju na tuberkulozu (kašalj, cervikalni adenitis, čest u tuberkulozne djece). Mumija koja je predstavljala posmrtnu ostatku žene Irtyersenu, stare oko 50 godina, iz nekropole Tebe, a datira oko 600 g. pr. Kr. opisana je u Kraljevskom društvu Londona 1825. godine i bila je prva drevna egipatska mumija podvrgnuta znanstvenoj obdukciji. Molekularnim pretragama dokazan je *M. tuberculosis* u uzorcima plućnog tkiva, žučnog mjehura i kostiju pa je tuberkuloza najvjerojatnije glavni uzrok smrti Irtyersenua (Donaghue i sur., 2010.). Pomoću različitih molekularnih tehnika, tuberkuloza je dokazana u skoro trećine pregledanih mumija Starog Egipta. Tuberkuloza je zasigurno bila prisutna u dolini Nila i bila je velikim uzrokom smrtnosti u drevnom Egiptu (Nerlich i sur., 1997.).

U arheološkom kontekstu nisu prisutni ostali organi, osim kostiju te je moguće proučavati samo tuberkulozu kostiju. Najčešće se promjene prouzročene tuberkulozom mogu uočiti na kralježnici, kuku i koljenima. Promjene na kostima uočene su samo u 2 do 5 % slučajeva. Napredovanjem tuberkuloze pluća dolazi do širenja bolesti na kosti, a najčešće se pojavljuje na slabinskim kralješcima, gdje dolazi do propadanja tijela kralježaka i njihovog srastanja što prouzroči kifotičnu deformaciju (Pottovu bolest).

Takva se deformacija nalazi u približno 60 % slučajeva oboljelih od tuberkuloze kralježnice. U oko 9 % ljudi s tuberkulozom pluća dolazi do promjena u obliku periostitisa na unutarnjoj strani rebra (Krznar i Novak, 2013.). Pottova bolest ili grba je oštrokutna grbasta deformacija kralježnice prouzročena tuberkuloznim spondilitisom, a za posljedicu ima razaranje trupa kralježaka. Ime je dobila po engleskom kirurgu Percivallu Pottu koji je osmislio i tri simptoma karakteristična za tuberkulozni spondilitis (gibus, apsces, paraplegija) (Anonymous, 2006.). I u Americi se nalaze arheološki dokazi rane pojave tuberkuloze. Tuberkuloza kostiju, uključujući i Pottovu bolest, dokazana je u peruanskim mumijama u pustinjskim predjelima Perua i sjevernom dijelu Čilea (Daniel, 2000.).

Smatra se da je tuberkuloza opisana u Bibliji u Starom zavjetu i to u Levitskom zakoniku (26,16) "*...evo što ću ja učiniti vama: podvrgnut ću vas strepnji, iznemoglosti i groznici što oči troši, a život gase*", Ponovljenom zakonu (28:22, str. 191): "*Jahve će te udariti sušicom, groznicom, upalom, žegom i sušom, medljikom i snijeti: to će te goniti dok te ne nestane*" (Biblija - Stari i Novi zavjet, 2012.). Drevna hebrejska riječ *schachepheth*, mogla bi značiti bolest koja troši, a i u modernom hebrejskom jeziku postoji vrlo slična riječ *schachefet* i označava tuberkulozu. U XVIII. se stoljeću saznalo da se radi o tuberkulozi pluća, ali je mnogi autori nisu mogli razlikovati od drugih bolesti od kojih organizam propada. Moguće je da se radi o tuberkulozi, budući da je ta bolest bila jedna od najčešćih bolesti koja je u to vrijeme bila prisutna, a stari su joj Izraelci, gotovo sigurno bili izloženi tijekom boravka u Egiptu (Daniel i Daniel, 1999., Dodig, 2016.).

Tuberkuloza u antici

Tuberkulozu su poznavali u klasičnoj Grčkoj gdje su je nazivali *phthisis* (ftiza).

Ftiza (grč. φθίσις: nestajanje - sušica), sinonim za kroničnu tuberkulozu pluća, nastao prije suvremenog liječenja te bolesti, kada se bolesnik u terminalnom stadiju „sušio“ i izgledao kao „kost i koža“ (Anonymous, 2020.a). Hipokrat (410. - 400. g. pr. Kr.) u svojoj knjizi *O epidemijama* (engl. *Of the epidemics*) opisuje ftizu (sušicu) sa znacima poput: opće slabosti, groznice, kašljanja često praćenim iskašljavanjem krvi te kopnjenja, a ishod bolesti je bez iznimke bila smrt. Hipokrat je prepoznao i dobnu predispoziciju ljudi za aktivnu tuberkulozu, a zahvaćala je mlade ljude u dobi od 18 do 35 godina. Tuberkuloza je bila najčešća bolest tog razdoblja i za mnoge smrtonosna (Firth, 2014.). Antički liječnik Klaudije Galen, liječnik rimskog cara Marka Aurelija (174. godine), opisao je kliničku sliku bolesti od koje čovjek propada, a koja se očitovala groznicom, znojenjem i iskašljavanjem krvi. Po opisu bolest je sličila na ftizu. Isto tako smatrao ju je zaraznom te upozorio da bi se bliskim kontaktom s bolesnikom bolest mogla širiti, za razliku od tada prihvaćene teorije da je bolest nasljedna bolest. Kao lijek sugerirao je boravak na svježem zraku (planinskom ili morskom), pijeње svježeg mlijeka te neizostavno puštanje krvi. U svojim tekstovima nije posebno isticao ftizu kao bolest (Daniel, 2006., Štimac, 2018.). Aretaeus iz Cappadociae je u II. stoljeću pr. Kr. u djelu opisao ftizu *De causis et signis diuturnorum morborum* opisao ftizu kao bolest od koje se kopni, iskašlja krv te dolazi do stvaranje empijama (nakupljanjem gnoja u plućima), a različite procese tijekom ftize nazivao je posebnim imenima (Pease, 1940., Frith, 2014.). U Rimskom Carstvu tuberkulozu su kao smrtonosnu prepoznali Aulo Kornelije Celso, Celije Aurelijan te bizantinci Aetije iz Amide, a u arapskoj medicini bili su to i Razi te su smatrali kako je tuberkuloza zarazna bolest i da je zbog toga nužna izolacija bolesnika (Štimac, 2018.).

U Hipokratovo doba oboljeli od ftize boravili su u hramovima, hranjeni obimnom i dobrom hranom, mlijekom, osobito magarećim (smatralo se da magarci nisu skloni ftizi) i morali su vježbati. Galen i drugi liječnici toga vremena preporučivali su svjež zrak, mlijeko, posebno konzumaciju ženskog mlijeka, jetre vukova, slonovske mokraće te putovanja u krajeve s blagim povoljnim vjetrovima poput Egipta i Libije. Bolesnicima se često ispuštala krv kao i kod mnogih drugih bolesti. Aretaeus iz Cappadociae preporučio je onima sa „slabim plućima“ produženi boravak u blagoslovljenim nasadima čempresa u Apolonovom hramu u Akvinu u Aratoliji, gdje bi ih sam Bog Sunca liječio. Plinije Stariji (23. - 79. g.) spomenuo je udisanje slabog dima i lizanje vapnenca iz Assosa na obali Troade, Pedacius Dioscorides, kirurg grčke vojske u službi cara Nerona (54. - 68. g.) autor djela *Materia Medica*, preporučavao je lijekove koji potiču zagrijavanje poput različitih životinjskih masti, a Tertulijan (160. - 225. g.) konzumaciju prokuhanog maslaca s medom (Pease, 1940., Frith, 2014.).

Tuberkuloza u srednjem vijeku

Ulaskom Europe u srednji vijek, pisani tragovi o tuberkulozi su dosta rijetki, ali ona sigurno nije nestala. U srednjem se vijeku pojavio opis skrofule (tuberkulozni adenitis vrata) kao novog oblika tuberkuloze. U Engleskoj i Francuskoj u XVII. stoljeću skrofula je bila poznata kao *King's Evil* jer se vjerovalo da ju može izliječiti kraljev dodir (Tianmont, 2010., Barberis i sur., 2017.). Tijekom stoljeća vladari su dodirivali tisuće ljudi sa skrofulama. Bio je propisan i ritual dodirivanja s prigodnim molitvama. Kraljica Anna bila je posljednja britanska kraljica koja je koristila ovu "terapiju" za ozdravljenje bolesnika, a godine 1712.

posljednji na kojeg je položila ruke bio je mladić Samuel Johanson. George I je tu "terapiju" ukinuo 1714. U Francuskoj je ova "terapija" nastavljena sve do 1825. godine, a u mnogim zemljama je nastavljena pa se smatra da je posljednji koji je polagao ruke bio kralj Franz Jozef I. 1886. godine (Dormandy, 1999., Daniel, 2006., Frith, 2014.). Godine 1679. Sylvian de la Boë, amsterdamski liječnik, u svom djelu *Opera medica* po svemu sudeći je prvi koji je koristio termin tuberkul (kvržica) kod ftize pluća i nazvao ih *tubercula glandulosa*. Opisao je progresiju bolesti od apscesa do empijema, a opisao je i povezanost je i povezanost između ftize i tuberkuloze limfnih čvorova vrata nazvanih scrofula. Richard Morton, liječnik engleskog kralja Jamesa II., opisao je patologiju pluća i druge oblike ftize te tuberkule pluća i skrofula, a ustvrdio je i da je to ozbiljna bolest mladih ljudi (Frith, 2014., Barberi i sur., 2017.).

Početak XVIII. stoljeća (1720. g.) engleski liječnik Benjamin Marten objavio je knjigu pod naslovom *A new theory of consumptions, more especially of a phthisis or consumption of the lungs*. U knjizi opisuje da određena živa bića (*animalcula*) nakon ulaska u organizam mogu prouzročiti infekcije u ljudi, a uveo je i pojam prenositelosti sušice, osobito u bliskom priststvu s tuberkuloznom osobom. U kliničkim je opažanjima primijetio da svaki kontakt ne mora odmah prouzročiti bolest, ali da češće dovodi do bržeg razvoja bolesti na zdrave ljude. (Doetsch, 1978.). Tijekom XVIII. stoljeća mnogi talijanski liječnici došli su do spoznaje da je ftiza zarazna. Mnogi britanski i američki liječnici izbjegavali su raditi obdukcije na tijelima umrlih od ftize kako bi zaštitili sebe i svoje učenike. Mnogi su pak smatrali da je ftiza zbog slabe konstitucije tijela nasljedna. Drugi su liječnici bili mišljenja da je ftiza povezana sa zimom te kemikalijama koje same po sebi nisu uzrok bolesti, ali su bile katalizator koji je prouzročio propadanje

tijela i tako prozročio groznicu, *zymotic fevers*. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec iz Pariza i bečki patolog Carl von Rokitansky vjeruju da su različiti oblici sušice bili jedna te ista zarazna bolest, dok su naprotiv Giovanni Battista Morgagni iz Padove i Rudolf Virchow iz Berlina ostali pristaše ideje da su sušica, ftiza i scrofula različite bolesti (Herzog, 1998., Boire i sur., 2013.).

Početak XIX. stoljeća donosi nove spoznaje, uključujući i nova istraživanja o bolesti. Nekoliko znanstvenika je svojim otkrićima znatno doprinijelo spoznaji o tuberkulozi. Jedan od svakako vrlo zaslužnih je Rene Theophile Hyacinthe Laënnec, francuski liječnik koji je izumio stetoskop, istražio je zvukove srca i pluća te ustvrdio da mu se dijagnoze podudaraju s opažanjima tijekom obdukcije. Kasnije je objavio rad o posredovanju auskultacije (fran. *De L'auscultation Mediate*) temeljenom na uporabi i slušanju tjelesnih zvukova. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec se smatra ocem kliničke auskultacije, a napisao je i prve opise brohhiektazije i ciroze, ftize i drugih plućnih bolesti temeljene na zvukovima koje je čuo posredstvom stetoskopa. Usavršio je fizički pregled prsnog koša i uveo mnoge kliničke izraze koji se i danas koriste (Roguin, 2006.). Osim toga, stetoskop je pomogao i razjašnjenju patogeneze i klinike tuberkuloze. Stetokopom je slušao prsni koš tuberkuloznih pacijenata i na taj način identificirao konsolidaciju, pleuritis i plućnu kavitaciju. Uspoređujući svoja klinička ispitivanja i patološke nalaze detaljno je opisao plućnu i izvan plućnu tuberkulozu, dokazao je prvu fazu ftize, a opisao se prvi puta pojavljuju milijarni oblici, napredujući prema većim tuberkulima koji sadrže kazeozni materijal ili se pretvaraju u gnojnu masu, a na kraju mogu formirati i šupljine i empijem. Opisao je tuberkulozu pluća, kralježnice i drugih organa. Laënnec je bio vješt kliničar i povezivao

je kliničke znakove za života s patološkim promjenama nakon smrti. Osobno je izvršio više od 400 obdukcija na pacijentima umrlih od tuberkuloze u bolnici Necker u Parizu. Laënnec je umro od tuberkuloze 1826. godine (Dormandy, 1999., Daniel, 2004., Roguin, 2006.).

Tijekom XIX. stoljeća nekoliko važnih otkrića u istraživanju tuberkuloze pridonijelo je shvaćanju infektivne prirode te bolesti. Godine 1843. njemački vojni liječnik Friedrich Herman Klencke uspješno je kunićima inokulirao materijal iz tuberkula, iako je smatrao da bolest prouzroči tumor. Gustav Jakob Henle, njemački vojni patolog je godine 1844. pretpostavio da je ftiza zarazna bolest (Herzog, 1998.). Godine 1877. njemački liječnik Julius Cohnheim uspješno je inokulirao materijal iz tuberkuloznih promjena u prednju komoru zečjeg oka, a austrijsko-njemački liječnik Herman von Tappeiner dokazao je da se psi mogu inficirati inhalacijom kapljica dobivenih od tuberkuloznog materijala (Doetsch, 1978., Sakula, 1983.a). Termin "potrošnja ili sušica" (engl. *consumption*) rabio se kao laički izraz za ftizu u XVII. i XVIII. stoljeću pa sve do sredine XIX. stoljeća. Pojam tuberkuloza skovao

je njemački prirodoslovac i profesor medicine Johan Lukas Schönlein, opisujući patološke promjene kod tuberkuloze. On nije podržao teoriju jedinstvene bolesti, a rabio je pojmove skrofula, ftiza, (plućna bolest) i tuberkuloza kako bi opisao različite bolesti, pri čemu je pojam tuberkuloza označavao izvanplućni oblik, a poslije su ga rabili Jean Antoine Villemin i Robert Koch, (Herzog, 1998., Keitel, 2007., Frith, 2014.). Godine 1854. Herman Brehmer, na Sveučilištu u Berlinu tijekom obrane svoje teze koristio je pojam "tuberkuloza pluća" u svojoj disertaciji pod nazivom *De legibus ad initium atque progressum tuberculosis pulmonum spectantibus* (O pravilima o početku i napretku tuberkuloze pluća) u kojem se navodi i mogućnost izlječenja tuberkuloze u ranim fazama bolesti (Daniel, 2011.). Tijekom povijesti koristili su se različiti pojmovi koji su se koristili za različite kliničke oblike tuberkuloze (Cardoso-Leao i Portaels, 2007.). (Tabela 1.).

Godine 1856. francuski vojni kirurg Jean Antoine Villemin dokazao je da je tuberkuloza prenosiva bolest, iako se tada mislilo da je nasljedna. Villemin je od samih početaka medicinske karijere

Tabela 1. Naziv bolesti povezan s različitim kliničkim oblicima tuberkuloze (Cardoso-Leao i Portaels, 2007.).

Naziv (engl. ili lat.)	Klinički oblik
Ftiza (<i>Phthisis</i>)	Originalni grčki naziv za tuberkulozu
Bolest pluća (<i>Lung Sicknes</i>)	Tuberkuloza
Bolest koja "troši", sušica (<i>Consumption</i>)	Tuberkuloza
Lupus vulgaris (<i>Tuberculosis luposa cutis</i>)	Tuberkuloza kože, najčešće lica i nosa
Bolest mezenterija (<i>Mesenteric disease</i>)	Tuberkuloza mezenterijalnih limfnih čvorova
Pottova bolest (<i>Pott's disease</i>)	Tuberkuloza kralježnice (tuberkulozni spondilitis)
Skrofula (<i>Scrofula</i>)	Tuberkuloza vratnih limfnih čvorova
Skrofula (<i>King's evil</i>)	Tuberkuloza vratnih limfnih čvorova
Bijela kuga (<i>White Plague</i>)	Tuberkuloza (osobito pluća)
Bijelo oticanje (<i>White swelling</i>)	Tuberkuloza kostiju
Milijarna tuberkuloza (<i>Milliary TB</i>)	Milijarna tuberkuloza

bio zainteresiran za bolest - tuberkulozu. Već je prije zaključio da se maleus može prenijeti s konja na konja, a njegov kronični oblik bio je vrlo sličan tuberkulozi, što ga je navelo na razmišljanje da je tuberkuloza prenosiva bolest (Dormandy, 1999.). Napravio je pokus na dva kunića u koja je aplicirao sadržaj tuberkula iz čovjeka koji je umro od sušice. Nakon tri mjeseca i 14 dana na kunićima se nisu vidjele promjene te su žrtvovani. Prilikom obdukcije ustanovio je da jedan kunić ima opsežne tuberkulozne promjene, a drugi kontrolni nije imao promjena. Tijekom sljedećih istraživanja u svojim pokusima koristio je i druge životinje poput: pasa, zamorčića i mačaka. Svoje rezultate istraživanja objavio je u članku pod naslovom *Étude sur la Tuberculose* (Studija o tuberkulozi). U kolovozu 1868. godine svoje rezultate ponovno prezentira Francuskoj medicinskoj akademiji u članku pod naslovom *De la virulence et de la spécificité de la tuberculose* (Virulencija i specifičnost tuberkuloze). Villemina zanima epidemiologija tuberkuloze, istaknuo je da je vrlo proširena u prenapučenim gradovima. Među vojnim osobljem, tuberkuloza se pojavila među regrutima koji su prethodno bili zdravi, a živjeli su u vojarnama. Na temelju svojih pretpostavki postavio je hipotezu da se tuberkuloza može prenositi s osobe na osobu u prenapučenim životnim prostorima. Villemin je bio među pionirima medicine koji su znatno pridonijeli razumijevanju tuberkuloze (Daniel, 2015.).

Tuberkuloza u arheološkim nalazima u Hrvatskoj

Na prostoru Hrvatske rijetki su zabilježeni grobovi iz mlađeg kamenog i bakrenog doba. Radi se o pojedinačnim kosturnim grobovima, a od bakrenog doba se u Panoniji pojavljuje paljevinski način pokopavanja prema rijetkim zabilježenim grobovima (Težak-Gregl,

2017.) Od brončanog doba zabilježena su groblja s većim brojem pokojnika i na prostoru sjeverne Hrvatske, a pokojnike su sahranjivali većinom na paljevinski način, uz rijetke iznimke koji su prevladavali do rimskog doba (Dizdar, 2013., Ložnjak Dizdar i Potrelica, 2017.). Mihovilić (2013.) navodi da je na prostoru Istre spaljivanje bilo uvriježeno od XI. st. pr. Kr. pa kroz čitavo posljednje tisućljeće, dok je na istočnoj jadranskoj obali prevladavao kosturni način pokopavanja kroz čitavo brončano i željezno doba (Batović, 1987.). Način tretiranja tijela pokojnika sigurno je utjecao i na podatke o patološkim stanjima prapovijesnih populacija na tlu Hrvatske. Spaljivanjem tijela pokojnika izgubili su se mnogi podatci o patološkim promjenama. Ipak, moguće je i na spaljenim ostatcima uočiti osteoartritis, dentalne bolesti, ciste i različite egzostoze. Stanje spaljenih kostiju, njihova očuvanost i količina otežava postavljanje dijagnoze, jer je za većinu patoloških stanja potrebno je imati cijeli kostur (Rajić Šikanjić i Premužić, 2018.).

Stoga nije iznenađujuće da relevantnije podatke o tuberkulozi na našem području nalazimo tek za razdoblje srednjeg vijeka. Tako antropološka analiza ljudskih koštanih ostataka koji potječu iz groba s nalazišta crkve sv. Ivana Krstitelja u Ivankovu pokraj Vinkovaca okvirno datiranog u XVI. stoljeće otkriva na kosturu odrasla muškarca prisutne morfološke promjene konzistentne s koštanom tuberkulozom - oštrokutna kifotična deformacija na kralježnici te povećanje tijela rebara i lokalizirani apscesi na rebrima. Kao moguće uzročnike navedenih promjena na analiziranom kosturu diferencijalna dijagnoza isključila je frakture, osteomijelitis, brucelozu, zloćudne koštane tumore i Scheuermannovu bolest (Krznar i Novak, 2013.). Analizom bioarheološkog koštanog materijala iz groba sa srednjovjekovnog

i novovjekovnog nalazišta Crkvari u Slavoniji ustvrđeno je na kosturu djeteta starosti između 7,5 i 8,5 godina koji datira iz XVII. stoljeće teške patološke promjene na kralježnici i rebrima za koje se ustanovilo da su najvjerojatnije bile tuberkulozni spondilitis (Bedić i sur., 2015.).

Otkriće uzročnika tuberkuloze

U XIX. stoljeću bolesti poput tuberkuloze, kolere ili infekcije rana bile su najčešći uzrok smrtnosti u svijetu. Otkriće uzročnika prekretnica je u razumijevanju i borbi protiv ove smrtonosne bolesti koja je tisućljećima mučila čovječanstvo. Nakon stoljeća nagađanja o mogućoj zaraznoj prirodi tuberkuloze, Koch je dokazao da je uzrok bolesti infekcija specifičnim mikroorganizmom koji je uspio izdvojiti. Povijest tuberkuloze dramatično se promijenila kada je njemački bakteriolog Herman Heinrich Robert Koch održao svoje epohalno predavanje pod naslovom *Die Aetiologie der Tuberkulose* na sastanku Berlinskog fiziološkog društva (Daniel, 2005., Boire i sur., 2013). Zato se otkriće uzročnika tuberkuloze 1882. godine smatra jednim od najvažnijih događaja u povijesti medicine (Sakula, 1983.a). Sastanak društva započeo je 24. ožujka 1882. u 19 sati, vodio ga je profesor Du Bois-Reymondom. Na sastanku je bilo nazočno 36 članova društva, a među njima i Helmholz, Löffler, Ehrlich i ostali slavni medicinski stručnjaci toga vremena. Löffler je kasnije opisao svoje dojmove s predavanja, navodi kako je Koch, tada star 38 godina, počeo predavanje plaho i s respektom, budući da je to bio njegov prvi nastup pred vrlo uglednim društvom. Poslije je u nastupu postajao sigurnijim, slušatelji su bili povlašteni jer su prisustvovali povijesnom predavanju (Sakula, 1983.b). Sedamnaest dana kasnije (10. travnja 1882.) svoje predavanje je objavio u časopisu *Berliner*

Medizinische Wochenschrift. Isto tako, Koch je poslao primjerak svoga rada profesoru Johnu Tyndally u London, koji je najvažnije dijelove otkrića opisana u pismu 22. travnja 1882. poslao u *The Times*. Sljedećeg dana u nedjelju 23. travnja, *New York World* donio je izvješće o velikom otkriću, a dan poslije informaciju i *Philadelphia Public Ledger*. Do 3. svibnja pismo profesora Johna Tyndalla u cijelosti je objavljeno u *New York Timesu* i *New York Tribuneu*. Vijest se preko noći proširila po svijetu, uzročnik je dobio naziv „Kochov bacil“ i „Kochova bolest“ je kao takva ušla u medicinski žargon (Sakula, 1983.b, Dormandy, 1999.).

U objavljenom predavanju Koch je prvi puta odredio tri kriterija koja su po njegovu mišljenju morala biti ispunjena prije nego što se veza između uzročnika i bolesti može prihvatiti kao dokaz. To su „Kochovi postulati“ (Sakula, 1983.a, Dormandy, 1999.):

1. Organizam (patogeni mikroorganizam) se mora dokazati prilikom svake pojave bolesti
2. Iz oboljelog organizma ili lezije mikroorganizam se mora izdvojiti u čistoj kulturi
3. Nakon što se izdvoji u čistoj kulturi i unese u organizam laboratorijske životinje, on u njoj mora izazvati bolest s istim znacima kao i u prirodno inficiranih životinja.

Život Roberta Kocha

U *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901. - 1921.*, i na stranicama Robert Koch Instituta u povijesnom dijelu za Roberta Kocha zapisano je sljedeće: Robert Koch rođen je 11. prosinca 1843. godine u Clausthalu u regiji Harz (Hanoversko kraljevstvo). Bio je treće od trinaestero djece, sin rudarskog inženjera. U dobi od pet godina iznenadio je roditelje naučivši samostalno čitati novine, što je nagovijestilo njegovu inteligenciju i metodičku upornost koja

se očitovala i u kasnijem životu. Pohađao je lokalnu gimnaziju, pokazavši izuzetan interes za biologiju i snažnu potrebu za putovanjem. Godine 1862. otišao je na Sveučilište u Göttingenu gdje je jedan semestar studirao prirodne znanosti, a zatim se prebacio na medicinu. Nakon što je diplomirao 1866. godine odlazi u Berlin na polugodišnju specijalizaciju kemijskog inženjerstva. Godine 1867. postao je asistent u Općoj bolnici u Hamburgu, zatim radi u općoj liječničkoj praksi, najprije u Langenhagenu, a 1869. u Rakwitzu. Položio je ispit za okružnog liječničkog časnika, a tijekom francusko-pruskog rata (1870. - 1872.) volontirao je u njemačkoj vojsci. Nakon raznih položaja radeći kao liječnik, postao je okružni liječnik u Wollsteinu (današnji Wolsztyn) u Poljskoj od 1872. do 1880. godine.

U svoje slobodno vrijeme u Wollsteinu Robert Koch je počeo istraživati antraks. Antraks koji je u to vrijeme bio rasprostranjen među domaćim životinjama. Iako nije imao odgovarajuće opreme i živio je u provinciji gdje nije mogao doći do odgovarajuće literature i kontakta s drugim istraživačima i zauzet svojim osnovnim poslom počeo se baviti istraživanjem te bolesti. Koch je pomoću komadića drveta dio slezene goveda uginulog od antraksa inokulirao miševima. Svi su miševi uginuli, dok su oni kojima je istodobno inokulirana krv iz slezene zdrave krave ostali živi. Time je potvrdio rezultate drugih istraživača da se krvlju inficiranih životinja može prenijeti antraks. Kocha to nije zadovoljilo i on je primijetio da bacili u nepovoljnim uvjetima proizvode spore koje mogu dugo preživjeti, osobito kod nedostatka kisika. Koch je svoj rad predstavio profesorima Cohnu i Cohnheimu na Sveučilištu u Wroclawu koji su bili impresionirani njegovim radom, a rad je 1876. objavljen u časopisu. Godine 1878. objavio je knjigu po naslovom: *O etiologiji infekcija rana* (njem. *Über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten*). Ključni

čimbenik u Kochovom uspjehu bila je preciznost kojom je razvijao i primjenjivao svoje znanstvene metode kao i logična konstrukcija pojedinih dokaza.

Koch je 1880. godine u Berlinu imenovan članom Carskog zdravstvenog ureda (njem. *Kaiserliches Gesundheitsamt*), gdje je dobio kvalitetnije prostore i bolje laboratorijske uvjete pa je tako bio u mogućnosti razviti novu bakteriološku metodologiju, osobito uzgoj čistih kultura bakterija na krutim podlogama, nove metode bojanja, postavio je i kriterije za dokaza bolesti poznate kao „Kochovi postulati“. Godine 1882. otkrio je uzročnika tuberkuloze. Krajem 1883. godine njemačka vlada poslala ga je u Egipat i Kalkutu (Indija), kao voditelja komisije za koleru kako bi istražio epidemiju kolere. Početkom 1884. godine uspio je izdvojiti bakteriju *Vibrio cholerae*. Godine 1885. Koch je imenovan profesorom higijene na Berlinskom sveučilištu i direktorom novoosnovanog Instituta za higijenu. Kochova znanstvena postignuća i sve veće značenje bakteriologije na kraju XIX. stoljeća bili su dovoljan razlog da je pruska vlada izgradila Kraljevski pruski institut za zarazne bolesti (engl. *Royal Prussian Institute for Infectious Diseases*). Institut je bio otvoren 1. srpnja 1891. godine i do 1904. godine Robert Koch je bio na čelu tog Instituta, u kojem je radio sa svojim kolegama - znanstvenicima, poput Ehrlicha, von Behringa i Kitasta.

Godine 1905. dobio je Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu za istraživanje i otkriće uzročnika tuberkuloze. Umro je 27. svibnja 1910. godine u Baden-Badenu, Njemačka (Anonymous, 2020.b,c).

Literatura

1. Anon. (2006): Pottova bolest, Pottova grba. Rječnik humanog i veterinarskog medicinskog nazivlja. Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti. Str. 1313.
2. Anon. (2020a): Ftiza. *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2020.

- Pristupljeno 10. 5. 2020. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=20760>.
- Anon. (2020b): ROBERT KOCH - Facts. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Mon. 25 May 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1905/koch/facts/>.
 - Anon. (2020c): ROBERT KOCH: One of the founders of microbiology. ROBERT KOCH INSTITUTE https://www.rki.de/EN/Content/Institute/History/rk_node_en.htm. Pristupljeno 25.05. 2020.
 - BARBERIS, I., N. L. BRAGAZZI, L. GALLUZZO and M. MARTINI (2017): The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J. Prev. Med. Hyg.* 58, E9-E12.
 - BATOVIĆ, Š. (1987): Liburnska grupa, u: Praistorija jugoslavenskih zemalja V - Željezno doba, (ur. A. Benac), Sarajevo, 339-390; 469.
 - BEDIĆ, Ž., V. VYROUBAL, T. TKALČES and M. ŠLAUS (2015): A case of childhood tuberculosis from modern period burial from Crkvari, Northern Croatia. *Podravina* 14, 64-72.
 - BIBLIJA - Stari i Novi zavjet (2012): Levitski zakonik, 26:16, str. 119, Ponovljeni zakon, 28:22, str. 191, Psalmi, 106:15, str. 684. Kršćanska sadašnjost, Zagreb.
 - BOIRE, N. A., V. A. A. REIDEL, N. M. PARRISH and S. REIDEL (2013): Tuberculosis: from untreatable disease in antiquity to an untreatable disease in modern times. *J. Anc. Prev. Rem.* 1:106. doi:10.4172/2329-8731.1000106.
 - CANCI, A., S. MINOZZI and S. M. BORGONINI TARLI (1996): New Evidence of Tuberculous Spondylitis from Neolithic Liguria (Italy). *Inter. J. Osteoarchaeol.* 6, 497-501.
 - CARDOSO-LEAO, S. and L. PORTAELS (2007): History. In: Palomino, J. C., S. Cardoso Leao, V. Ritacco (2007): Tuberculosis 2007 - From basic science to patient care. Tuberculosis Textbook. Com. Pp. 24-51.
 - CVETNIČ, Ž. (2019): Bolesti koje su mijenjale svijet. Medicinska naklada. Tuberkuloza- bijela kuga, str. 182-194.
 - DANIEL, V. S. and T. M. DANIEL (1999): Old Testament biblical references to tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 29, 1557-1558.
 - DANIEL, T. M. (2000): The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out? *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 4, 395-400.
 - DANIEL, T. M. (2004): René Théophile Hyacinthe Laënnec and the founding of pulmonary medicine. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 8, 517-518.
 - DANIEL, T. M. (2005): Robert Koch and the pathogenesis of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 9, 1181-1182.
 - DANIEL, T. M. (2006): The history of tuberculosis. *Resp. Med.* 100, 1862-1870.
 - DANIEL, T. M. (2011): Hermann Brehmer and the origins of tuberculosis sanatoria. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 15, 161-162.
 - DANIEL, T. M. (2015): Jean-Antoine Villemin and the infectious nature of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 19, 267-268.
 - DIZDAR, M. (2013): Zvonimirovo - Veliko polje, Groblje latenske kulture 1. Monographiae Instituti Archaeologici Zagreb 8, 29-49.
 - DODIG, S. (2016): Biblijska medicina - o zdravlju, bolesti i smrti u Bibliji. Medicinska naklada, Zagreb. Bolest, str. 49-123.
 - DOETSCH, R. N. (1978): Benjamin Marten and his "New Theory of Consumptions". *Microbiol. Rev.* 42, 521-528.
 - DONAGHUE, H. D., O. Y. LEE, D. E. MINNIKIN, G. S. BESRA, J. H. TAYLOR and M. SPIGELMAN (2010): Tuberculosis in Dr Granville's mummy: a molecular re-examination of the earliest known Egyptian mummy to be scientifically examined and given a medical diagnosis. *Proc. Biol. Sci.* 277, 51-56.
 - DORMANDY, T. (1999): The White Death.- A History of Tuberculosis. New York University Press. The Cause, p. 133.
 - DUGAC, Ž. (2005): Zdravstveno prosvječivanje protiv tuberkuloze u međuratnoj Hrvatskoj. *Medicus* 14, 155-171.
 - FRITH, J. (2014): History of tuberculosis. Part 1-phthisis, consumption and the white plague. *J. Mil. Vet. Health.* 22, 29-35.
 - GUTIERREZ, M. C., S. BRISSE, R. BROSCHE, M. FABRE, B. OMAIS, M. MARMIESSE, P. SUPPLY and V. VINCENT (2005): Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 1, e5. doi:10.1371/journal.ppat.0010005.
 - HAYMAN, J. (1984): *Mycobacterium ulcerans*: an infection from Jurassic time? *Lancet* 2, 1015-1016.
 - HERZOG, H. (1998): History of tuberculosis. *Respiration* 65, 5-15.
 - HERSHKOVITZ, I., H. D., DONOGHUE, D. E. MINNIKIN, G. S. BESRA, O. Y. C. LEE, A. M. GERNAEY, E. GALILI, V. ESHED, C. L. GREENBLATT, E. LEMMA, G. K. BARGAL and M. SPIGELMAN (2008): Detection and molecular characterization of 9000-year-old *Mycobacterium tuberculosis* from a neolithic settlement in the eastern Mediterranean. *PLoS One*, 3(10): e3426. doi: 10.1371/journal.pone.0003426.
 - HIRSH, A. E., A. G. TSOLAKI, K. DEREIMER, M. W. FELDMAN and P. M. SMALL (2004): Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 4871-4876.
 - HUSSEIN, K., E. MATIN and A. G. NERLICH (2013): Paleopathology of the juvenile Pharaoh Tutankhamun-90th anniversary of discovery. *Virchows Arch.* 463, 475-479.
 - KEITEL, W. (2007): Johann Lukas Schönlein (1793-1864). *Z. Rheumatol.* 66, 716-723.
 - KRZNAR, S. i M. NOVAK (2013): Slučaj koštane tuberkuloze s nalazišta Sv. Ivan Krstitelj u Ivankovu kraj Vinkovca. *Pril. Inst. Arheol. Zagreb*, 30, 93-106.
 - LOŽNJAK DIZDAR, D. i H. POTREBICA (2017): Brončano doba Hrvatske u okviru srednje i jugoistočne Europe. Meridijani, Centar za prapovijesna istraživanja, Filozofski fakultet u Zagrebu, Odsjek za arheologiju. Str 12.
 - MASSON, M., E. MORNAR, H. D. DONOGHUE, G. S. BESRA, D. E. MINNIKIN, H. H. T. WU, O. Y. C. LEE, I. D. BULL and G. PALFI (2013): Osteological and Biomolecular Evidence of a 7000-Year-Old Case of Hypertrophic Pulmonary Osteopathy Secondary

- to Tuberculosis from Neolithic Hungary. PLoS One; 8(10): e78252. doi: 10.1371/journal.pone.0078252.
37. MIHOVILIĆ, K. (2013): Histri u Istri. Željezna doba Istre, Monografije i Katalozi 23, Arheološki muzej Istre, str. 60.
 38. MORSE, D., R. BROTHWELL and P. J. UCKO (1964): Tuberculosis in ancient Egypt. Am. Rev. Respir. Dis. 90, 524-541.
 39. NERLICH, A. G., C. J. HAAS, A. ZINK, U. SZEIMIES and H. G. HAGEDORN (1997): Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. Lancet 350, 1440.
 40. PEASE, A. S. (1940): Some remarks on the diagnosis and treatment of tuberculosis in antiquity. Isis 31, 380-393.
 41. RAJIĆ ŠIKANJIĆ, P. and Z. PREMUŽIĆ (2018): Vatra i smrt. Spaljivanje u arheologiji i antropologiji. Medicinska naklada, Zagreb. Str. 78-79.
 42. ROGUIN, A. (2006): Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): the man behind the stethoscope. Clin. Med. Res. 4, 230-235.
 43. SAKULA, A. (1983a): Robert Koch (1843-1910): Founder of the Science of Bacteriology and Discoverer of the Tubercle Bacillus Can. Vet. J. 24, 124-127.
 44. SAKULA, A. (1983b): Robert Koch: Centenary of the Discovery of the Tubercle Bacillus, 1882. Can. Vet. J. 24, 127-131.
 45. ŠTIMAC, I. (2018): Tuberkuloza kao javnozdravstveni problemu sjeverozapadnoj Hrvatskoj: borba, prevencija, rezultati (1902.-1960.). Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatski studiji.
 46. TEŽAK-GREGL, T. (2017): Prapovijest hrvatskih zemalja - Hrvatske zemlje od starijeg kamenog do bakrenog doba, Leykam international, Zagreb, str. 134, 149.
 47. TIANMONT, J. (2010): A historical vignette (18). The King's Evil: scrofula, physicians and the Royal Touch. B-ENT. 6, 153-159.
 48. WHO (2020): Tuberculosis. <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis>. Pristupljeno 26.5. 2020.
 49. ZINK, A. R., C. SOLA, U. REISCHL, W. GRABNER, N. RASTOGI, H. WOLF and A. G. NERLICH (2003): Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping. J. Clin. Microbiol. 41, 359-367.
 50. ZISKIND, B. and B. HALIOUA (2007): Tuberculosis in ancient Egypt. Rev. Mal. Respir. 10, 1277-1283.

History of tuberculosis - from the first records to the detection of the agent (Part I)

Željko CVETNIĆ, DVM, PhD, Academician, Croatian Veterinary Institute - Regional Department Križevci, Križevci, Croatia; Željko DUGAC, MD, PhD, Scientific Advisor in Tenure, Associate Professor, Department of History and Philosophy of Science, Croatian Academy of Sciences and Arts, Croatia

Tuberculosis is an ancient disease and has always been an essential part of the human community. Throughout history, it has left a deep mark not only in medicine, but also as a social phenomenon. Descriptive palaeopathology in the early 17th century began to describe changes caused by bone tuberculosis, and advancements in molecular biology decisively have contributed to the diagnosis of tuberculosis on ancient samples. Modern techniques of molecular genetics and genome sequencing enable a more precise estimate of the time of formation of mycobacteria. Current findings suggest that the tuberculosis agent is very old, older than the agents of the plague, typhoid and malaria. The oldest evidence of tuberculosis in humans was found on skeletons in Israel (Atlit Yam site; about 9000 BC). There is wide evidence of tuberculosis on mummy bones from ancient Egypt (2500 BC). In ancient Greece, there was a description of a disease called phthisis. Phthisis is synonymous with chronic lung tuberculosis, when the patient "dried up" in the terminal stages and resembled "skin and

bones". In the Middle Ages, a description of scrofula (tuberculosis adenitis of the neck), known as King's evil, appeared to have long been believed to be cured by the king's touch. In Croatia, morphological changes with bone tuberculosis - a kyphotic deformation - were discovered in graves in Ivanka near Vinkovci, dating back almost to the 16th century. Teophile Laënnec, the French doctor who invented the stethoscope, gave detailed descriptions of the different stages of auscultation-based tuberculosis. French military surgeon Jean Antoine Villemin conducted a series of experiments to prove that tuberculosis is a contagious disease, and he was among the pioneers who contributed to understanding the disease. The history of tuberculosis was strongly characterized by Robert Koch, who discovered the cause of tuberculosis in 1882, receiving the Nobel Prize for physiology and medicine in 1905 for his research and detection of the causes of tuberculosis. He died in 1910 in Baden Baden, Germany.

Key words: *tuberculosis; history; Koch*