

HALK SAĞLIĞI ARAŞTIRMA VE UYGULAMALARI DERGİSİ

www.hasaud.com

DERLEME

Çağlar Boyunca Dünyada Tüberküloz Seyri ve Mücadelesi The Course and Fight Against Tuberculosis in the World Throughout the Ages

Nazan Savaş¹, Lütfü Savaş²¹Prof. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye, ORCID: 0000-0001-5573-1255²Doç. Dr., Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ORCID: 0009-0007-3089-5895

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Tüberküloz Raporu-2024'de; yüzyıllarca en ölümcül enfeksiyon hastalığı olan tüberkülozun (TB) son 200 yılda bir milyar kişinin ölümüne neden olduğu, COVID-19 pandemisinden sonra tek kaynaklı bulaşıcı hastalığa bağlı ölüm nedenleri sıralamasındaki ilk sıradaki eski yerine 2023 yılında geri döndüğü, çok ilaca dirençli TB'un hala önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu açıklanmıştır. Yaşanan savaşlar, göçler, HIV ve COVID-19 pandemileri, eşitsizlikler, yetersiz politik kararlılıklar ve kaynak ayrılmaları, yetersiz ARGE faaliyetleri ve tüm bu durumların yönetilmesindeki sorunlar TB'un insidansında ve fatalitesinde önemli birer etken olmuştur. Bu derlemede; TB hastalığının insanlık tarihi boyunca seyri ve mücadelesi kronolojik olarak sunulmuştur. Hastalığın anlaşılmasında ve mücadelesinde önemli katkılar sağlayan bilim insanları ve çalışmaları, ülke yönetimlerinin yaklaşımları, DSÖ stratejileri ve uygulamaları, Birleşmiş Milletler toplantı ve kararları özetlenmiştir. Tüberkülozla mücadelede hastalığın sık görüldüğü geri kalmış ülkelerdeki finansman sorunu, ülkelerin üst düzey liderlerinin tutumu, yeni tarama yöntemleri ve aşılar, çok ilaca dirençle mücadelede geliştirilen ilaçlar açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler

Bulaşıcı hastalık, Tüberküloz, Doğrudan gözetimli tedavi, DSÖ

ABSTRACT

In the World Health Organization (WHO) Global Tuberculosis Report-2024, it was announced that tuberculosis (TB), the deadliest infectious disease for centuries, has caused one billion deaths in the last 200 years, returned to its former place in the first place in the ranking of causes of death due to single-source infectious disease in 2023 after the COVID-19 pandemic, and that multidrug-resistant TB is still an important public health problem. Wars, migrations, HIV and COVID-19 pandemics, inequalities, inadequate political determination and resource allocations, inadequate research and development activities and problems in managing all these situations have been important factors in the incidence and fatalities of TB. In this review; the course and struggle of TB disease throughout human history is presented chronologically. Scientists and their studies, approaches of country administrations, WHO strategies and practices, United Nations meetings and resolutions that have made significant contributions to the understanding and fight against the disease are summarized. In the fight against tuberculosis, the financing problem in underdeveloped countries where the disease is common, the attitude of the senior leaders of the countries, new screening methods and vaccines, drugs developed in the fight against multidrug resistance are explained.

Keywords

Infectious disease, Tuberculosis, Directly observed treatment, WHO

Sorumlu Yazar: Nazan Savaş, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye**E-posta:** dmazansavas@gmail.com

GİRİŞ

Etkeni Mycobacterium tuberculosis kompleks grubu basiller olan tüberküloz (TB) hastalığı, insanlık tarihinin en eski hastalıklarından biri olup, yüzyıllar boyunca en ölümcül enfeksiyon hastalığı olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre insan nüfusunun başlıca katili HIV/AIDS'ten sonra TB'dir (1). Tüberkülozun son iki yüz yılda bir milyar ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir

Geliş tarihi:27.03.2025; Kabul tarihi: 22.04.2025

© Halk Sağlığı Araştırma ve Uygulamaları Dergisi, HASUDER tarafından yayınlanmaktadır. Telif Hakları HASUDER'e aittir.

(2). Küresel Tüberküloz Raporu-2024'de TB'nin COVID-19 pandemisindeki üç yılın ardından dünyada tek bir bulaşıcı etkenden kaynaklanan ölüm nedenleri sıralamasındaki COVID-19'a bıraktığı ilk sıradaki yerine 2023 yılında geri döndüğü belirtilmiştir (3) .

Günümüzde çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) önemli bir halk sağlığı tehdididir. ÇİD-TB 2015-2020 yılları

arasında azalmış, ancak 2021'de tekrar artışa geçmiştir. Artışın ana sebebi COVID-19 pandemisi ile artan TB insidansı olarak gösterilmiş ve vakalarının %42'sinin Hindistan, Rusya ve Pakistan'da olduğuna vurgu yapılmıştır (4,5).

Bu derlemede çağlar boyunca önemli bir halk sağlığı sorunu olmuş ve olmaya devam eden TB hastalığının tarihsel süreçteki seyrinin incelenmesi amaçlanmıştır.

İLK ARKEOLOJİK ARAŞTIRMALAR VE TARİHSEL KAYITLAR

Moleküler genetik alanda modern tekniklerin kullanılmaya başlanmasıyla fosilleşmiş dokular ve iskelet kalıntılarında antik patojenlerin genom dizilimlerinin izleri gösterilmiş ve TB basillerinin evrimsel tarihi yeni bir şekil almıştır. Mevcut en eski antik DNA araştırmasına göre; Mycobacterium tuberculosis'in en eski progenitor türünün günümüzden yaklaşık 2,6 - 2,8 milyon yıl önce Doğu Afrika'da erken hominidleri enfekte ettiği saptanmıştır (6).

Bugüne kadar TB'nin hominid dokusundaki en eski kanıtı Türkiye'de 500.000 yıllık fosilleşmiş bir hominid örneğinde bulunmuştur (7). Türkiye'nin batısında, Kocabaş köyünde bir taş ocağında ortaya çıkarılan bir traverten taş bloğundan izole edilen Homo erectus iskelet dokusu fosilinde iyi korunmuş bir frontal kemiğin endokranial yüzeyinde Leptomeningitis tuberculosanın klasik lezyonları tespit edilmiştir (7). Mycobacterium tuberculosis basillerinin Homo sapiensteki en son ortak atası ise yaklaşık MÖ 73.000 yıl öncesine aittir. Buradaki enfeksiyonun ateş çevresinde toplanan bireyler arasında artan fiziksel temasla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Ancak ilginç bir şekilde bunun MÖ 70.000 ve 46.000 arasında düşük nüfus topluluklarında saptanan "antik" ve "modern" soylardan farklı olduğu gösterilmiştir (8-11).

Arkeolojik araştırmalarda MÖ 2400 yıllarına ait Mısır mumyalarında tüberküloza özgü iskelet deformiteleri (Pott lezyonları) gösterilmiş olmasına rağmen, Mısır papirüslerinde TB lezyonları hakkında yazılı kanıt bilgiye rastlanılmamıştır (12,13). Tüberküloza ait ilk yazılı kanıt belgeler Çin, Babil ve Hindistan'da bulunmuştur. Çin'de MÖ 3000. yıla dayanan Çin tıbbi çalışması olan "Huang Ti Nei-Ching'de TB "yıkıcı hastalık" olarak tanımlanmıştır (14). MÖ 2000'de Babil'deki Hammurabi yazıtında ise TB'den kronik bir akciğer hastalığı olarak bahsedilmiştir (14). Hindistan'da hindu inanışında kutsal bilgileri içeren RigVeda'da, MÖ 1500'de hastalığa "yaksma" adınının verildiği Atharvaveda'da "balasa" adının verildiği ve skrofulanın ilk tanımının yapıldığı anlaşılmaktadır (15). Yajurveda'da hastaların köyden uzakta daha yüksek rakımlara taşınmalarının tavsiye edildiği görülmektedir. Bu yazılı bilgi Hindistan'daki geleneksel doktorların hastalığın bulaşıcı olduğuna inandıkları şeklinde yorumlanmaktadır (15).

ANTİK ÇAĞLAR

Antik Yunan'da hastalık iyi biliniyordu, "tükenmek" veya "zayıflamak" anlamına gelen "Phtisis" olarak adlandırılıyordu (13). Hipokrat (M.Ö. 460-377) phtisisi özellikle 18-35 yaş genç erişkinler için ölümcül bir hastalık olarak belirtmiş, hastalığın semptomlarını ve karakteristik akciğer lezyonlarını doğru bir şekilde tanımlamıştır (16). İskrates hastalığın bulaşıcı olduğunu varsayan ilk yazar olmuştur. Galen M.S. 174'de ateş, terleme, öksürük ve kanlı balgam belirtilerini tanımlamış ve başarılı tedavi için temiz hava, süt ve deniz yolculuğu önermiştir (16,17).

MS 5.yy'da Roma'nın düşüşünü takip eden bin yıl boyunca Avrupa'nın her yerinde TB'ye ait arkeolojik kanıtlar olmakla birlikte, orta çağa girerken TB'ye ait yazılı kayıtlar seyrekleşmiştir (18).

16. ve 17. YÜZYILLAR

Orta çağda İngiltere ve Fransa'da "kralın kötülüğü" olarak adlandırılan hastalığın kraliyet dokunuşundan sonra iyileşebileceğine inanılıyordu. Kralın dokunuşu uygulaması İngiltere'de 1714'e, Fransa'da 1825'e kadar sürmüştür (13,19). Orta çağda skrofula tanımlanmış, ancak skrofulanın TB ya da TB ile ilişkili olduğu anlaşılamamıştır. Aegina'lı Paul bu lenf bezlerinin cerrahi yolla çıkarılmasını önermiştir (20,21). Amsterdamlı hekim Franciscus Sylvius 1679'da Opera Medica adlı eserinde akciğer TB lezyonlarını «tubercula glandulosa» adıyla tanımlayarak lezyonların apseye, ülser ve ampiyeme ilerlemesini anlatmıştır (22). Hastalığın bulaşıcılık bilgisine ilişkin net tanımlama ilk olarak 16.yy'da İtalyan hekim Girolamo Fracastoro tarafından yapılmıştır (23). İtalya'da 1699 yılında çıkarılan bir fermanla hastalığın bulaşıcılığına dair resmi atıf yapıldığı görülmektedir (24). Rönesans, İtalya'dan Kuzey Avrupa'ya doğru ilerledikçe hastalıkla ilgili bu bilgilere yeni bilgiler de eklenmiştir (18).

18. ve 19. YÜZYILLAR

On sekizinci yüzyılda TB Batı Avrupa'da salgın haline gelmiştir. Gençlerde daha fazla olmak üzere yılda 900/100.000 kişi ölmüş ve TB "gençlik hırsızı" olarak adlandırılmıştır. Sanayi devriminde hastalığın kötü çalışma ortamları, yetersiz havalandırma, aşırı kalabalık konutlar, ilkel sanitasyon, yoksulluk ve yetersiz beslenme gibi sosyal belirleyicilerle ilişkisi fark edilmiştir (25).

Hastalığın enfeksiyöz bir alandan köken aldığı ilk kez 1720'de İngiliz hekim Benjamin Marten'in "Yeni Bir Tüketim Teorisi" yayınında behsedilmiştir (26). İtalya'da Cumhuriyet Sağlık Kurulu tarafından 1735 yılında hastaların zorunlu olarak bildirilmesi ve izole edilmesi, kamu hastanelerine yatırılmalarının yasaklanması ve tedavileri için özel yerlerin oluşturulması emredilmiştir (23).

İngiliz cerrah Sir Percival Pott 1779 yılında ilk kez TB vertebral lezyonlarının (Pott hastalığı) tanımını

yapmıştır (27). 1793 yılında, İskoç patolog Matthew Baille tarafından “peynir benzeri” kazeöz nekroz, fiziksel apseler, “tüberkül” olarak adlandırılmış, Baille daha sonra TB’den ölmüştür (28). Tüberkülozdan ölen bir diğer hekim Fransız Rene Laennec (1781-1826) ise 900 adet otopsi materyalini inceleyerek TB’nin otopsi bulgularını tanımlamış, TB’nin vücutta her yeri tutabileceğini göstermiştir. Laennec aynı zamanda stetoskopu icat ederek TB’nin dinleme bulgularının anlaşılmasına da önemli katkılar sağlamıştır (29). Fransız askeri cerrah Dr. Jean Antoine Villemin (1865) kontrollü deneylerle tüberkülozun hastalığın bulaşıcı olduğunu kanıtlamış, tıp camiasını TB’nin bulaşıcı bir hastalık olduğunu kabul etmeye zorlamıştır (21). Tüberküloz terimi ilk kez 19.yy ortalarında Johann Lukas Schönlein tarafından kullanılmıştır (27).

Bin sekiz yüz elliler ve sonrasında pek çok ülkede sanatoryumların kuruluşu dikkat çekmektedir; Bu sanatoryumlara örnek olarak; Almanya’da Slesia’nın Görbersdorf köyü, Hermann Brehmer’in, Frankfurt’a yakın tepelerindeki Peter Dettweiler’in, NewYork Salanac Gölü etrafındaki (sanatoryum köyü) Dr. Edward Livingston Trudeau’nun ve Hindistan’da Londra Misyoner Derneği’nin yaptığı sanatoryumlar gösterilebilir (13, 14).

İngiltere ve Galler’de 1851-1910 yılları arasında 4 milyon kişi TB nedeniyle ölmüştür; 15-34 yaş grubundakilerinin üçte birinden fazlası, 20-24 yaş grubundakilerinin yarısı ölmüştür. Zengin hastalar dağ sanatoryumlarına sığınabilirken, yoksul insanlar karanlık, havalandırılmayan, kapalı odalarda kendi hasta ailelerine bakmak zorunda kalarak aile içi bulaş sonucunda birkaç yıl içinde aynı hastalıktan ölmüşlerdir (14).

Avrupa’da iki yüzyıl süren verem salgını sonucu 19.yy da nüfusun %70’i veremli olmuş, iki büyük veba salgını sonrasında, hastaları aşırı kansızlık nedeniyle soldurarak yok eden TB hastalığı için «beyaz veba» terimi kullanılmıştır (28,29). Avrupa ve Amerika’da hastalığa yakalanan her yedi kişiden biri ölmüştür. Moliere, Bronte kardeşler (Anne, Emily, Charlotte), Frederic Chopin, Goethe, Dostoyevsky, Frederich Schiller, Niccolo Paganini, Anton Çehov, Franz Kafka gibi çok sayıda sanatçı da TB nedeniyle ölmüştür (30). Doktor Robert Koch, TB’un geleneksel boyalara dirençli bakterilerden kaynaklandığını düşünerek yeni boyalar denemiş, 24 Mart 1882’de hastalık etkeninin aside dirençli boyayla boyanan M. tuberculosis basili olduğunu keşfetmiştir (31,32). Keşiften yıllar sonra, 1996 yılında TB’a farkındalığı arttırmak amacıyla 24 Mart günü “Dünya Tüberküloz Günü” olarak belirlenmiştir. Robert Koch’a göre TB basilleri hastalığın başlangıç aşamasında veya ileri safhalarında çok sayıda iken belirtiler durgun olduğunda ender sayıda idi. Basiller dev hücrelerin ve kazeifikasyonun ortaya çıkmasından önce ortaya çıkıyor, tüberkül

oluşumundan önce görülüyordu. Koch’un bu keşfi TB’ye karşı mücadelede bir dönüm noktası olmuştur (32).

Koch, balgamın bulaşıcı hastalıkların başlıca kaynağı olduğunu ve büyük miktarda basil çıkaran, laringeal veya akciğer tüberkülozu olan hastaların özellikle bulaşıcı olduğunu ve basillerin canlı bir konakçının dışında çoğalamasa da kurutulmuş balgamda patojenitelerini haftalarca koruduğunu, bu nedenle de enfekte balgamın uygun şekilde atılmasını, çevrenin dekontaminasyonunun hastalığın önlenmesi için elzem olduğunu belirtmiştir (33). Bu yıllarda TB artık bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiş ve bulaşmasını önlemek için giysilerin, ve yatak çarşaflarının sterilizasyonu ile kamu alanlarında tükürmenin kısıtlanması gibi stratejiler benimsenmiştir (34).

20. YÜZYIL

Bu yüzyılın başlarında; 1905 yılında Robert Koch’a M. tuberculosis basili keşfinden dolayı Nobel Ödülü verilmiş, 1907 yılında Clemens von Pirquet ve Mantoux tarafından basilin saflaştırılmış protein türevinin intradermal verilmesiyle uygulanan “Purified Protein Derivative of Tuberculin” (PPD) serolojik cilt testi geliştirilmiştir (35). Test, bir kişinin TB’ye yakalanıp yakalanmadığını göstermek amacıyla kullanılmasının yanı sıra üç yıl sonra asemptomatik çocuklarda latent TB enfeksiyonunu göstermek için de kullanılmaya da başlanmıştır (14). PPD testi günümüzde hala kullanılmaktadır.

BCG aşısı da yine bu yüzyıla girerken başlayıp yirmi yıl süren bir çalışma sonucunda Albert Calmette ve Camille Guérin tarafından geliştirilmiştir. Aşı, iki yüz otuz pasajdan sonra canlı ve bağışıklık oluşturma özelliğine sahip, ancak hastalık yapma gücünü yitirmiş bakteriden elde edilerek 1921 yılında insanlarda uygulanmaya başlanmıştır (14,36).

II. Dünya Savaşı 1939-1945 yılları arasında tüm dünyada olumsuz durumların ortaya çıkmasına neden olmuş, TB görülme sıklığında artışlar yaşanmıştır. Washington Public Health-1946 yılı raporunda TB nedenli ölümler (yüzbinde); ABD’de 47, Almanya’da 50, Mısır’da 52, Yeni Zelanda’da 60, Uruguay’da 101, Arjantin’de 103, İspanya’da 122, Çekoslovakya’da 124, Romanya’da 162, Finlandiya’da 190, Polonya’da 195, Türkiye’de 198, Brezilya’da 250, Hindistan’da 283, Çin’de 430 olarak verilmiştir (37).

Bin dokuz yüz kırk sekiz yılında UNICEF ve üç İskandinav Gönüllü Kuruluş Avrupa ve Asya genelindeki çocuklarda PPD testi ve BCG aşılması içeren «Uluslararası Tüberküloz Kampanyası: Kitleli Aşılama ve Araştırma» adı altında TB kontrol programı başlatmıştır (38). Birçok ülke bunu izlemiş, sonuçta 1950’lerde DSÖ ve UNICEF ile yapılan anlaşmaların ve uluslararası ilişkilerin TB savaşında önemli etkileri olmuştur. Kampanyanın başarısı, DSÖ’nün ilk büyük hastalık kontrol ve araştırma faaliyeti olmasına yol açmıştır (39).

Antitüberküloz ilaçların keşfi uzun yıllar sürmüştür. Koch'un TB basiliini keşfinden 63 yıl sonra 1944 yılında H. Corwin Hinshaw, William Feldman, daha önce New Jersey'de Schatz, Bugie ve Waksman tarafından keşfedilmiş olan streptomisini M. tuberculosis ile enfekte olmuş dört kobayda deneyerek olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Aynı yıl Jörgen Lehmann- (İsveç) 4 para aminosalisilik asidin (PAS), 1945'te Gerhard Domagk (Alman) Tiyosemikarbazonun tedavide iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (40). Ancak daha sonraları Streptomisin ve PAS'ın orta düzeyde etki gösterdiği ve önemli yan etkilerinin olduğu, her birinin tek başına verildiğinde de ilaç direncinin gelişmesine neden olduğu tespit edilmiştir (41,42).

Şaşırtıcı bir şekilde 1951'de Amerikalı Hoffmann-La Roche ve Squibb ile Alman Bayer Chemical, İzoniazidi (INH) neredeyse aynı zamanda keşfetmişler, daha sonra patent hakları konusunda yasal mücadeleye girmişlerdir. Bu mücadele daha sonra Çek bir doktora öğrencisinin 1912'de ilacı sentezlediğinin öğrenilmesiyle önlenmiştir. 18-24 ay oral İzoniazid ve PAS ile birlikte ilk 6 ay boyunca intramüsküler streptomisinin kullanıldığı "üçlü tedavi" uygulamasıyla önemli başarılar elde edilmiştir. Ancak ortaya çıkan yan etkiler ve ilaç direnci araştırmacıları daha fazla ilaç geliştirme çalışmalarına yönlendirmiştir (40). 1960'lı yılların başlarında, etambutolün PAS'a göre daha etkili ve daha iyi tolere edildiğinin gösterilmesi ve 1970'lerde rifampinin antitüberküloz olarak kullanılmasıyla tedavi süresi önce dokuz aya, daha sonra pirazinamidin de eklenmesiyle altı aya indirilmesi sağlanmıştır (40,43).

1980-1990'LI YILLAR

Seksenli yıllara gelindiğinde; dünya genelinde TB ile mücadeledeki gevşeme, yaşanan göç hareketleri, Doğu Avrupa ülkelerinde tedaviye dirençli olgulardaki artış ve geri kalmış ülkelerde yaşanan olumsuz gelişmelerle birlikte yeni TB vakalarında artışlar gözlenmiştir (44,45). Dünya Sağlık Örgütü'nün 1996 raporunda da 1970'ler ve 1980'lerdeki benzeri görülmemiş düzeydeki ihmallerin vaka artışlarına neden olduğu belirtilmiştir (46). Aslında bu dönemde DSÖ de TB kontrolü ile ilgili olarak yeterince yapılanamamıştı; 1989'da yeni bir TB biriminin kurulmasından hemen önce, TB kontrolü çalışmalarından sadece iki personeli sorumluydu (47). Sonuç olarak hastalık düşük TB insidansına sahip yüksek gelirli ülkelerde de yüksek insidanslı ülkelere gelen göçmenler ve marjinalleşmiş popülasyonlardaki vakalar nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak yeniden ortaya çıktı (45). Tüm bunların yanı sıra 1980'li yıllarda AIDS hastalarında TB'un fırsatçı enfeksiyon olarak gözlenmesi de artışı ciddi anlamda tetikledi. Dünya Sağlık Örgütü on yılda dünyada 88 milyon yeni TB vakası görüleceğini, 8 milyonunun HIV enfeksiyonlu olacağını, 30 milyon kişinin TB'den öleceğini ve bunun 2,9 milyonunun HIV enfeksiyonlu alacağını tahmin etti (48). Dünyada TB insidansının 1990 yılında HASAUD 2025; 3(1): 3 – 10

143/100.000, 1995 yılında 152/100.000 ve 2000 yılında 163/100.000 olacağı öngördü (48).

Yeni vakaların %60'ı Asya'da gözlenirken, nüfusa göre en yüksek yeni vaka Sahra Altı Afrika'da gözlemlendi (260/100.000 üzerinde). İlaça dirençli TB vakalarında da ciddi artışlar dikkat çekti (14). 1991 yılının ilk çeyreğinde ABD'deki ÇİD-TB vakalarının %61'i New York'da gözlemlendi (49).

Dünya Sağlık Örgütü yeni vakalar ve ölümlerdeki artışlar üzerine Mayıs 1991'de Cenevre'deki 44. Dünya Sağlık Kongresinde dünya çapında 2000 yılına kadar vakaların %70'inin tespit edilmesi ve tedavi altındaki balgam yayması pozitif hastaların %85'inin iyileştirilmesi kararını aldı (50). Ardından 1993 yılında "ACİL DURUM" ilan ederek yeni bir TB kontrolü programı olan "Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi (DGTS)"ni başlattı (51). DSÖ, bu strateji ile aynı zamanda TB tedavisinde direnç gelişiminin önlenmesini de amaçlamıştır. DGTS ile hedef bölgelerde olası tüm yayma (+) olguların %70'ine kalite kontrollü tanı konularak, %85'inde tedavi başarısının sağlanması amaçlanmıştır (50). Dünya Bankasının 1993-Dünya Kalkınma Raporunda da DGTS tüm sağlık müdahaleleri içinde en maliyet etkin olanlarından biri olarak gösterilmiştir (52).

Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi; öncelikle TB ile mücadelede politik bir kararlılığın sağlanması, hastalığın tanısının balgamda mikrobiyolojik olarak konulması, tedavinin doğrudan gözetim altında yapılması, düzenli ilaç temininin gerçekleştirilmesi, sürecin izlenmesini ve değerlendirilmesi üzerine oluşturulmuştur (Şekil 1) (52). Bin dokuz yüz doksan dokuz yılına gelindiğinde bulaşıcı TB vakalarının sadece %23'ünün DGTS kapsamında yönetildiği saptanmıştır (53).



Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü Tüberküloz Kontrol Programı (1993); Doğrudan Gözetimli Tedavi Stratejisi

2000'LERİN İLK ÇEYREĞİ

I. ve II. Küresel Tüberkülozu Durdurma Planları

Dünya Sağlık Örgütü 2000 yılında DGTS'yi benimseyen 148 ülke olduğuna, ancak coğrafi kapsayıcılık ve bildirim kapasitelerindeki yetersizlikler nedeniyle tanı koymadaki ilerlemenin yavaş olduğuna dikkat çekti (54).

Ardından 2001 yılında “Küresel Stop TB Ortaklığı” kurularak “Küresel DGTS Genişleme Planı” hazırlandı. Bu planda 2005 yılı hedeflerine ulaşılmasındaki eksiklikler ve ihtiyaçlar ortaya koyuldu. Tüberkülozu durdurmaya yönelik yayınlanan “Birinci Küresel Tüberkülozu Durdurma Planı (2001–2005)” ile DGTS’nin genişletilmesi ve adaptasyonu, HIV ve TB ilaç direnciyle ilgili kritik durumlar, yeni tanı yöntemleri, ilaçlar ve aşılar için araştırma-geliştirme (ARGE) çalışmalarının artırılmasının önemi açıklandı. Ancak, kaydedilen ilerlemelere rağmen plan ciddi zorluklarla yürütülebildi (54).

İki bin iki yılında TB’un dünyadaki durumu hiç de iç açıcı değildi. En yüksek insidans 300/100.000 ile Sahra Altı Afrika ülkelerinde gözlenirken, tüm vakaların %60’ı Asya’daydı. Tüberküloz nedeniyle 1,8 milyondan fazla ölüm meydana gelmiş ve bunların %95’inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmişti (55). Dünya Sağlık Örgütü bu tablo üzerine DGTS’nin daha geniş bir şekilde uygulanması gerektiğine, bunun da en iyi yolunun açıkça tanımlanmış yönetimsel bir yaklaşım ve daha görünür bir yapı ile mümkün olacağına vurgu yaparak, özel sektör ve sivil toplum kuruluşlarıyla işbirliği yapılmasına, birinci basamak sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesine ve TB/HIV ile ÇİD-TB’ye yönelik çözüm yollarının hızla belirlenmesine dikkat çekti (55).

Tüberkülozla mücadele planlarının uygulanmasında finansman kaynakları özellikle insidansın yüksek olduğu geri kalmış ve gelişmekte olan ülkeler için önemli bir konudur. Bu bağlamda 2005 yılında düzenlenen Dünya Sağlık Kongresi’nde, Binyıl Kalkınma Hedeflerinden TB ile ilgili hedeflere ulaşma taahhüdünde bulunan üye ülkelerin TB’un önlenmesi ve kontrolüyle ilgili sürdürülebilir finansmanı savunması kararı alındı (56). Ardından TB ile mücadelede kısıtlılıkları ve zorlukları etkili bir şekilde ele alan ve sağlık sistemlerini güçlendiren, yoksulluğu azaltan ve insan haklarını ilerletme çabalarını destekleyen yeni bir strateji belirlenerek “İkinci Küresel Tüberkülozu Durdurma Planı (2006–2015)” yayınlandı (54). İkinci planın amacı; yüksek kaliteli tanı ve hasta odaklı tedaviye erişimi sağlamak; TB hasta sayısını ve TB’ye bağlı sosyoekonomik yükü azaltmak, yoksul ve risk altındaki kişileri TB, TB/HIV ve ÇİD-TB’den korumak, yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesini desteklemek, bunların etkili ve zamanında kullanımını sağlamak, TB’dan korunma, bakım ve kontrolünde insan haklarının korunması ve iyileştirilmesini sağlamaktı (57). Planın hedefleri ise; 2015 yılına kadar, TB görülme sıklığının ve ölümlerinin %50 azaltılması ile 2050 yılına kadar TB’un elimine edilerek bir halk sağlığı problemi olmaktan çıkarılmasıydı. Bu hedefe ulaşmada iyileştirilmiş aşılar ve aşılama stratejilerinin geliştirilmesinin önemine de vurgu yapılmıştı (54).

Dünya Sağlık Örgütü 2012 yılında dünyada 1,1 milyonu HIV eş enfeksiyonlu olmak üzere tahminen 8,6 milyon HASAUD 2025; 3(1): 3 – 10

yeni TB vakası görüldüğünü, ÇİD-TB vaka sayısını da tahminen 450.000 olduğunu açıkladı (58). Vakaların çoğu Hindistan, Çin ve Rusya Federasyonu’ndaydı. Aynı yıl, FDA kırk yıldan uzun bir aradan sonra yeni bir antitüberküloz olarak Bedaquilini ÇİD-TB tedavisi için onayladı (14).

Tüberküloza Son Verme Stratejisi

İki bin on dört yılına gelindiğinde, DSÖ TB’un yalnızca bir halk sağlığı sorunu olmadığına, aynı zamanda kalkınmanın önünde engel olduğuna ve TB’a son vermenin kalkınma için bir fırsat olduğuna dikkat çekti (58). Aynı yıl gerçekleştirilen Altmış Yedinci Dünya Sağlık Kongresi’nde Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerinin bir parçası olarak 2015 yılı sonrası için “Tüberküloza Son Verme Stratejisi”ni açıkladı. Stratejinin hedefleri; 2015 yılına kıyasla 2035 yılına kadar TB insidansının %90 azaltılması, TB kaynaklı ölümlerin sayısının %95 azaltılması ve 2035 yılına kadar TB’den etkilenen ailelerin TB nedeniyle yıkıcı maliyetlerle karşı karşıya kalmasından korunması idi (58).

Finansman İçin Küresel Bakanlar Konferansı ve Birleşmiş Milletler Üst Düzey Tüberküloz Toplantıları

Dünya Sağlık Örgütü, Küresel Tüberküloz Raporu-2017’de; 2016 yılında %61’i yeni vaka, %46’sı (476.774) HIV (+) olmak üzere tahminen 10,4 milyon TB vakası olduğunu, bunların %85’inin antiretroviral tedavi gördüğünü ve toplam 129.689 kişiye ilaca dirençli TB tedavisi başlandığını, tedavi başarısının küresel düzeyde %54 ile düşük kalmaya devam ettiğini açıkladı (59). Vakalar en çok Hindistan (%25), Endonezya (%16) ve Nijerya’da (%8) idi. Hindistan ve Çin’deki ilaca dirençli TB vakalarının %39’u kayıt altında değildi ve HIV (+) TB vakalarının çoğu DSÖ Afrika Bölgesi’nde idi (59).

İki bin on yedi yılında TB ile mücadelede finansman önemli bir sorun olmaya devam ediyordu. Konuyla ilgili olarak Madrukhar Pai’nin 2018 yılında yayınlanan makalesinde orta gelirli ülkelerde daha fazla yerel finansmana, düşük gelirli ülkelerde ise daha fazla uluslararası bağışçı desteğine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (60). Pai, makalesinde TB kontrolü ve araştırmasının en büyük fon sağlayıcısı olan ABD hükümetinin, küresel sağlık ve insani yardımlarını hızla azalttığına, Kanada’nın uluslararası yardıma daha az harcama yaptığına, diğer taraftan da Brezilya, Rusya, Hindistan, Çin ve Güney Afrika ülkelerinin oluşturduğu BRICS’in tüm dünyadaki TB vakalarının %46’sına ve tüm TB ile ilişkili ölümlerin %40’ına sahip olduğuna değinmiştir. Ayrıca dünyanın TB ile mücadelede gereken tüm araştırmaları desteklemek için çok düşük TB insidansına sahip birkaç zengin ülkeye güvenemeyeceğine, Hindistan, Brezilya, Çin ve yüksek TB yüklerine sahip orta gelirli ülkelerin de harekete

geçmesi gerektiğine vurgu yaparak son yıllardaki en fazla araştırmaların Hindistan ve Çin'de yapıldığına dikkat çekmiştir (60).

Kısacası artık TB ile mücadelede devletler ve hükümetler düzeyinde daha ciddi savunuculuk mekanizmalarının ve finansman desteklerinin hayata geçirilmesi gerekiyordu. Bu amaçla 16-17 Kasım 2017 tarihlerinde Moskova'da "Küresel Bakanlar Konferansı" düzenlendi (61). Konferansta alınan kararlar "Moskova Deklarasyonu" ile duyuruldu. Bunu bir yıldan kısa bir süre sonra 2018'de yapılan TB konusunda ilk Birleşmiş Milletler Üst Düzey Toplantısı izledi. Devlet ve hükümet başkanları ile diğer liderleri bir araya getiren bu toplantının bildirgesi; sürdürülebilir kalkınma hedefleri ve Tüberküloza Son Verme Stratejisi taahhütlerinin yeniden teyit edildiği ve yenilerinin eklendiği bir siyasi bildirgeydi. Bildirgede ilk kez finansman seferberliği ve tedavi giderlerinin sağlanması için 2018-2022 dönemini kapsayan küresel hedefler belirlendi (3). Küresel Tüberküloz Raporu-2023'de bu hedeflere ne ölçüde ulaşıldığının değerlendirilmesi yapıldı.

Dünya Sağlık Örgütü 2023 yılında Tüberküloza Son Verme Stratejisi bağlamında; hastalığın tanısında hızlı moleküler tanı testleri olan Xpert MTB/RIF Ultra ve Truenat testlerinin kullanılmasını, PPD kullanımına devam edilmesini, bununla birlikte Interferon gama salınım testi (IGRA) ve yeni antijen bazlı deri testlerin (TBST) kullanılmasını önermektedir (63). Ayrıca 2023 yılında önerdiği ve 2025 yılında da güncellediği geleceğin TB tedavisinde; daha kısa süreli, daha düşük maliyetli, daha az hap yükü ve yüksek etkinliğe sahip olan yeni tedavi rejimi "BPALM kombinasyonu"nu önermektedir (64, 65). Bu kombinasyonun içeriğinde Bedakilin (B), Pretomanid (Pa), Linezolid (L) ve Moksifloksasin (M) bulunmaktadır. BPALM kombinasyonu; TB'un çoğu formu için uygundur, ancak merkezi sinir sistemini içeren ekstrapulmoner TB veya osteoartiküler ve miliyer TB için önerilmemektedir. BPALM/BPAL rejiminin kullanımında bazı sınırlamalar vardır; pretomanid 14 yaş altı çocuklarda, gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır (64).

Birleşmiş Milletler Genel Kurulu 22 Eylül 2023'te ikinci yüksek düzeyli toplantısını yaparak, 2023-2027 dönemi için daha iddialı hedefler belirlemiştir. Bu toplantıda üye devletler TB'yi 2030 yılına kadar sona erdirmeye yönündeki küresel taahhütleri yeniden teyit eden bir siyasi bildirgeyi onaylamıştır. Bunlar arasında hastaların %90'ının kaliteli tanı ve tedaviye erişiminin sağlanması, hastalığa yakalanma riski taşıyan bireylerin %90'ının koruyucu tedaviye erişiminin sağlanması, tüberkülozlu kişilerin %100'ünün sağlık ve sosyal yardım paketlerine erişiminin sağlanması, araştırma için 22 milyar ABD doları toplanması ve TB'ye karşı yeni bir aşı geliştirilmesi yer almaktadır (62). Kısacası 2023 yılı BM Üst Düzey Toplantısında da ana tema; verilen taahhütleri somut eylemlere dönüştürmektir. Bunun gerçekleştirilmesinde tüberküloza son verme HASAUD 2025; 3(1): 3 – 10

konusunda yatırımların artırılmasına, üst düzeyde liderliklerin yapılmasına ve DSÖ önerilerinin hızla benimsenmesine vurgu yapılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü, Küresel Tüberküloz Raporu-2024'de COVID-19 pandemisinin TB'ü bitirme mücadelesinde yıllar boyunca kaydedilen ilerlemeyi tersine çevirdiğini, TB vaka yükünü ve ölüm sayılarını artırdığını açıklamaktadır (3). Rapora göre; 2023 yılında yeni TB vakası 6,0 milyonu erkek, 3,6 milyonunu kadın ve 1,3 milyonu çocuk olmak üzere 10,8 milyon olarak tahmin edilmiştir. Tüberküloz nedenli ölüm sayısı ise 161.000 kişisi HIV (+)'li olmak üzere 1,25 milyondur. Ölümlerin çoğu antimikrobiyal dirençle ilişkilidir. ÇİD-TB bir halk sağlığı krizi ve sağlık tehdidi olmaya devam etmektedir. ÇİD-TB'si olan her 5 kişiden 2'si tedaviye erişebilmiştir ve ÇİD-TB tedaviye erişim oranı %40 düzeyindedir. Finansman konusunda ise TB ile mücadele için her yıl yaklaşık 22 milyar ABD doları yatırım gerekmektedir (3).

Evet! Tüberküloza Son Verebiliriz!

Dünya Sağlık Örgütünün, 24 Mart 2024 "Dünya Tüberküloz Günü" sloganı "Evet! Tüberküloza Son Verebiliriz!"dir. Bu slogan TB'un son bulabileceği konusunda DSÖ'nün inandırıcılığını güçlendiren ve ülkelerin daha fazla ikna olmasını sağlayan bir slogandır. Bu slogan TB salgınına karşı mücadelede gidişatı tersine çevirmenin, üst düzey liderlik, artan yatırımlar ve DSÖ'nün yeni önerilerinin daha hızlı benimsenmesiyle mümkün olduğu yönündeki umut mesajıdır. Mesajın ana bileşenleri; üst düzey liderlik ve eylemler kapsamında herkesin sağlık güvencesini sağlamak amacıyla sağlık eşitsizliklerinin ortadan kaldırılması, çok sektörlü katılımın ve hesap verebilirliğin güçlendirilmesi, TB bakımına ve araştırmalarına evrensel erişimin sağlanması için kaynakların, desteğin, bakımın ve bilginin sürdürülebilirliğinin sağlanmasıdır (66).

SONUÇ

İnsanlık tarihi boyunca var olan ve son iki yüzyılda mücadelede önemli başarılar elde edilmesine rağmen bir milyar kişinin ölüme de neden olan TB hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Yaşanan savaşlar, göçler, HIV ve COVID-19 pandemileri, eşitsizlikler, yetersiz politik kararlılıklar, yetersiz kaynak ayrılımları, yetersiz ARGE faaliyetleri TB'un görülmesinde önemli birer etken olmuştur. Ülkelerin tüm bu etkenleri yönetebilme düzeyi de TB'un görülme sıklığını etkilemiştir. Dünya Sağlık Örgütü kuruluşunun ilk yıllarından günümüze TB'un kontrolü, eliminasyonu ve sonlandırılmasına yönelik pek çok stratejiler geliştirmiş, eylemler belirlemiş ve uygulamaya sokulmasında kilit rol oynamıştır. İki binli yıllarda TB ile mücadele Birleşmiş Milletlerin Milenyum ve Sürdürülebilir Kalkınma hedefleriyle eşgüdümlü hale getirilmiştir. Böylece ülkelerin finansman başta olmak

üzere her türlü kaynak ayırımı ve yönetsel kararlılıkları da taahhüt altına alınmaya çalışılmıştır. Tüberkülozun sonlandırılmasında ülkeleri yönetenlerin özellikle de liderlerin tutum ve davranışları önemli bir bileşen olarak kabul edilmektedir. Ne yazık ki TB'un az görüldüğü bazı zengin ülkeler TB'un sık görüldüğü yoksul ülkelere artık yardımlarını azaltma eğilimindedirler. Diğer taraftan TB'un sık görüldüğü Hindistan ve Çin ARGE faaliyetlerini önemli düzeyde artırmaktadır. Tüberküloz ile mücadelede geçtiğimiz yüzyılda "Kralın dokunuşu" uygulaması çözüm üretmeye katkı sağlamamış olsa da günümüzde DSÖ'nün "Evet! Tüberküloza son verebiliriz" stratejisindeki üst düzey liderlere verdiği görevlerin ve bu bağlamda ülkelerin BM üst düzey toplantılarında verdiği taahhütlerin katkı sağlayacağı kuşkusuzdur.

KAYNAKLAR:

- Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2020 Jul;67(3):295-311. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.02.005. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32825856.
- Paulson, T. Epidemiology: A mortal foe. *Nature* 502, S2-3 (2013)
- Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, Aklilu E, Fatima R, Mwaba P, et al. Global tuberculosis report 2020-reflections on the global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis* 2021; 113: 7-12.
- Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Stone AC, Wilbur AK, Buikstra JE, Roberts CA. Tuberculosis and leprosy in perspective. *Am J Phys Anthropol.* 2009; 140 Suppl 49:66-94
- Kappelman J, Alçiçek MC, Kazanci N, Schultz M, Ozkul M, Sen S. First Homo erectus from Turkey and implications for migrations into temperate Eurasia. *Am J Phys Anthropol.* 2008; 135 (1):110-6
- Brosch, R. Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C, Eiglmeier K, et al. A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 3684–3689 (2002).
- Comas, I, Coscolla M, Luo T, Borrell S, Holt KE, Kato-Maeda M, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of Mycobacterium tuberculosis with modern humans. *Nat. Genet.* 45, 1176–82 (2013).
- Brites, D. & Gagneux, S. Co-evolution of Mycobacterium tuberculosis and Homo sapiens. *Immunol. Rev.* 2015; 264, 6–24.
- Chisholm RH, Trauer JM, Curnoe D, Tanaka MM. Controlled fire use in early humans might have triggered the evolutionary emergence of tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, 9051–6 (2016)
- Morse D, Brothwell DR, Ucko PJ. Tuberculosis in ancient Egypt. *Am Rev Respir Dis.* 1964;90:524-41.
- Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E9-E12. PMID: 28515626; PMCID: PMC5432783.
- Agarwal Y, Chopra RK, Gupta DK, Sethi RS. The tuberculosis timeline: Of white plague, a birthday present, and vignettes of myriad hues. *Astrocyte* 2017;4:7-26
- Zysk, Kenneth G. *Medicine in the Veda: Religious Healing in the Veda.* New Delhi: Motilal Banarsidas. 1998.
- Hippocrates (460-370 BCE). Book 1 - Of the epidemics. In: Adams F (Ed.). *The genuine works of Hippocrates.* London: The Sydenham Society 1849.
- Adams F, editör. *Hipokrat'ın hakiki eserleri.* Londra: Sydenham Derneği; 1849. Kitap 1 – Salgınlar hakkında. Hipokrat (MÖ 460-370).
- Roberts CA, Buikstra JE. The bioarchaeology of tuberculosis. A global view on a reemerging disease. Gainesville, FL: University of Florida Press; 2003
- Frith J. History of tuberculosis Part 1 – Pthisis, consumption and the White Plague. *Journal of Military and Veterans' Health* 2014;22(2).
- Gurunluoglu R, Gurunluoglu A. Paul of Aegina: landmark in surgical progress. *World J Surg* 2003;27(1):18-25
- Herzog H. History of tuberculosis. *Respiration* 1998; 65: 5-15
- Saeed BW. Malignant tuberculosis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006;18(3):1-2.
- Sabbatani S. Historical insights into tuberculosis. Girolamo Fracastoro's intuition on the transmission of tuberculosis and his opponents. *History of an idea. Infez Med* 2004;12(4):284-91
- O'Connor TM. Tuberculosis: overview. In: Reference Module in Biomedical Sciences, from International Encyclopedia of Public Health. New York, NY: Elsevier 2008, pp. 408-14.
- Daniel TM, The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine* (2006) 100, 1862–1870
- Daniel TM. Captain of death: the story of tuberculosis. Rochester, NY: University of Rochester Press 1997.
- Daniel TM. Pioneers in Medicine and their Impact on Tuberculosis. Rochester, NY: University of Rochester Press 2000, pp. 4, 29, 46-48, 50-51, 74-76.
- Dormandy T. The White Death: a history of tuberculosis. London: The Hambledon press 1999, pp. 2, 4, 13
- Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826): The man behind the stethoscope. *Clin Med Res* 2006; 4 (3): 230-235
- Typy M.L, Bailey R. Touncing Tuberculosis Erişim linki: <https://humanprogress.org/trends/touncing-tuberculosis/> Erişim tarihi:05.01.2025
- Blevins S M, Bronze MS. Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology. *International Journal of Infectious Diseases* 14 (2010) e744–e751
- Koch R. The etiology of tuberculosis (1884). In: Carter KC; translator. *Essays of Robert Koch.* Connecticut: Greenwood Press; 1987. p. 129–50.
- Daniel TM. Robert Koch and the pathogenesis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1181–2.
- Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax* 1982;37:246–51.
- Gradmann C. Robert Koch and the pressures of scientific research: tuberculosis and tuberculin. *Medical History* 2001;45(1):1-32
- Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur).* 2013 Mar;8(1):53-8. PMID: 24023600; PMCID: PMC3749764.
- Tekin AC. 1939-1950 Yılları Arasında Türkiye'de Veremle Mücadele Faaliyetleri. *Journal of Universal History Studies (JUHIS)* 2018; 1(1):1–21
- Final Report of the First Executive Board of the United Nations International Children's Emergency Fund. 11 December 1946 - 31 December 1950. Erişim adresi: <https://www.unicef.org/media/85601/file/first-exec-board-final-report-1950.pdf> Erişim tarihi:23.02.2025
- Comstock GW. The International Tuberculosis Campaign: a pioneering venture in mass vaccination and research. *Clin Infect Dis.* 1994 Sep;19(3):528-40. doi: 10.1093/clinids/19.3.528. PMID: 7811874.
- Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective. *Ann Am Thorac*

- Soc. 2015 Dec;12(12):1749-59. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-632PS. PMID: 26653188.
41. Hinshaw HC, Feldman WH, Pfuetze KH. Treatment of tuberculosis with streptomycin; a summary of observations on one hundred cases. J Am Med Assoc 1946;132:778-782.
 42. Swedish National Association against Tuberculosis, Therapeutic Trials Committee. para-Aminosalicylic acid treatment in pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc 1950;61:597-612.
 43. British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. Lancet 1976;2:1102-1104
 44. Singh H, Rupal A, Al Omari O, Jani C, Ahmed A, Khaliqdina S, Walker A, Shalhoub J, Thomson C, Marshall DC, Saliccioli JD. Trends in pulmonary tuberculosis mortality between 1985 and 2018: an observational analysis. BMC Pulm Med. 2023 May 26;23(1):184. doi: 10.1186/s12890-023-02458-9. PMID: 37237250; PMCID: PMC10224609.
 45. Gallant, Victor, Venkata Duvvuri, and Manson McGuire. "Tuberculosis in Canada-summary 2015." Canada Communicable Disease Report 43.3-4 (2017): 77.
 46. United Nations Press Release, H/2903, 22 March 199; World Health Organization Says Tuberculosis Deaths Reach Historic Levels. Erişim adresi: <https://press.un.org/en/1996/19960322.h2903.html>. Erişim tarihi: 23.02.2025
 47. MC Raviglione, A Pio, Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001, The Lancet, 2002; volume 359, Issue 9308; 775-780, ISSN 0140-6736,
 48. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull World Health Organ. 1994;72(2):213-20. PMID: 8205640; PMCID: PMC2486541.
 49. Bloch, AB, Cauthen, GM, Onorato, IM, ve diğerleri. Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaca dirençli tüberkülozun ülke çapındaki araştırması. JAMA 1994;271:665-671
 50. Raviglione MC. The TB epidemic from 1992 to 2002. Tuberculosis (Edinb). 2003;83(1-3):4-14. doi: 10.1016/s1472-9792(02)00071-9. PMID: 12758183.
 51. What is DOTS? Erişim adresi: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/65979/WHO_C_DS_CPC_TB_99.270.pdf Erişim tarihi: 25.02.2025
 52. Murali MS, Sajjan BS. DOTS strategy for control of tuberculosis epidemic. Indian J Med Sci. 2002 Jan;56(1):16-8. PMID: 12508626.
 53. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. Global Tuberculosis Control. WHO Report 1998. Geneva, Switzerland, WHO/TB/98-237
 54. The Global Plan to Stop Tb 2006-2015: Progress Report 2006-2008. Actions For Life: Building A Successful Future Together. Pages 8-9
 55. Mario C. Raviglione, The TB epidemic from 1992 to 2002. Tuberculosis, Volume 83, Issues 1-3, 2003, Pages 4-14
 56. Resolution WHA58.14. Sustainable financing for tuberculosis prevention and control. In: Fifty-eighth World Health Assembly. Geneva, 16-25 May 2005. Resolutions and decisions. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHA58/2005/REC/1), Annex: 79-81.
 57. Türk Tabipleri Birliği Tüberküloz Raporu. Birinci Bölüm; Tüberküloz Gerçeği. Birinci Baskı, Ocak 2012, Ankara. Türk Tabipleri Birliği Yayınları. s:7
 58. World Health Organization. Tuberculosis. The End TB Strategy. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>
 59. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC
 60. Pai M. Time for high-burden countries to lead the tuberculosis research agenda. PLoS Med. 2018 Mar 23;15(3):e1002544. doi:10.1371/journal.pmed.1002544. PMID: 29570726; PMCID: PMC5865711.
 61. Moscow Declaration to End TB; First WHO global ministerial conference on ending TB in the sustainable development era: a multisectoral response. Geneva: World Health Organization and the Ministry of Health of the Russian Federation; 2017 (<https://iris.who.int/handle/10665/345527>).
 62. Goletti D, Al-Abri S, Migliori GB, Arlehamn CL, Haldar P, Sundling C, da Costa C, To KW, Martineau AR, Petersen E, Zumla A, Shan Lee S. World Tuberculosis Day 2024 theme "Yes! We can end TB" can be made a reality through concerted global efforts that advance detection, diagnosis, and treatment of tuberculosis infection and disease. Int J Infect Dis. 2024 Apr;141S:106993. doi: 10.1016/j.ijid.2024.106993. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38458422.
 63. TB infection tests that are currently recommended by WHO. Erişim adresi: <https://tbksp.who.int/en/node/2398> Erişim tarihi: 10.03.2025
 64. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 65. Updated WHO consolidated guidelines on DR-TB treatment 2025. Erişim adresi: <https://vmc.euro.who.int/vmc/public/Files/Public/Webinars/1%20Updated%20WHO%20recommendations%20and%20guidance%20on%20treatment%20of%20DR-TB%20EURO%20VMC%20ENG.pdf>. Erişim tarihi: 18.03.2025
 66. World Health Organization. World Tuberculosis Day 2024. Erişim adresi: <https://www.who.int/campaigns/world-tb-day/2024>. Erişim tarihi: 19.03.2025