

Investigations evolution in the supervision and control of tuberculosis

*A. Cotelea, M. Gamaniuc

Department of Epidemiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: adcotelea@yahoo.com. Manuscript received February 24, 2015; accepted April 05, 2015

Abstract

Background: This article is an analysis of scientific publications related to the research chronology and investigations in the supervision and control of tuberculosis. In this respect, we have analyzed a number of different publications of internationally renowned scholars. The aim of the study was to integrate in an article scientific researches carried out in tuberculosis and taken over time. Thus was selected and analyzed the information accumulated throughout history. In the article are mentioned various aspects of the investigation in tuberculosis, including etiological, pathophysiological, clinical, treatment, prevention and anti-epidemic aspects. Moreover, the main factors are mentioned which complicated in the past and complicate at present the fight and control of TB. By this article it was intended to touch problems tuberculosis and the nomination of personalities from different times who have contributed to the development of medical science, making references to the works of great value, scientists of the era. In this study the tuberculosis is stated as a health problem in different times, both in the Republic of Moldova as well as worldwide. The article concludes by assessing the current epidemiological situation of tuberculosis in the Republic of Moldova, being regarded as a priority problem of public health.

Conclusions: In all historical periods and till present, the tuberculosis was in the attention of scientists and medical specialists, the intensity of epidemic process being defined by various socio-economic factors. The above-mentioned concerns impose new concrete control and prevention actions with the involvement of various stakeholders.

Key words: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, TBC, National Program.

Evoluția investigațiilor în supravegherea și controlul tuberculozei

Tuberculoza a apărut la oameni încă din antichitate, fiind o boală infecțioasă, comună pentru oameni și animale. Boala este cauzată de mai multe specii de bacili din genul *Mycobacterium*, anterior cunoscuți sub numele de bacilul Koch [3]. Pentru om, boala este social dependentă [8]. Cea mai veche dovadă a bolii o constituie bacteria *Micobacterium tuberculosis*, descoperită în fosilele unui bizon, care a trăit cu aproape 17 000 ani în urmă [10]. A existat o perioadă în care oamenii de știință credeau, că complexul *M. tuberculosis* (MTBC) a fost transmis de la animal la om în timpul domesticirii animalelor. Cu toate acestea, prin compararea genelor MTBC de la oameni cu cele de la animale, s-a demonstrat că această teorie este falsă. Ambele tulpini bacteriene provin de la un strămoș comun, care ar fi putut provoca apariția infecției la oameni încă din perioada cunoscută sub numele de Revoluția neolitică [6]. Fragmentele de schelet găsite indică faptul că oamenii preistorici (4000 î.Hr.) sufereau de tuberculoză. Cercetătorii au putut constata o afectare tuberculoasă a coloanei vertebrale la mumii egiptene din perioada 3000-2400 î.Hr. [15]. În jurul anului 460 î.Hr., Hippocrate considera că ftizia era cea mai răspândită boală din acea vreme (Ftizie - termen grecesc pentru tuberculoza pulmonară) [6]. Bolnavii de tuberculoză făceau febră și tușeau cu sânge. De cele mai multe ori, boala era fatală [18]. Studii genetice efectuate pe continentul American indică că, tuberculoza exista încă din jurul anului 100 î.Hr. [9].

În unele zone geografice, încă până la Revoluția industrială, în tradiția populară, tuberculoza era adesea asociată cu vampirii. Atunci când unul din membrii unei familii murea din cauza acestei boli, ceilalți membri ai familiei respective, care contractaseră și ei infecția, treptat se îmbolnăveau. Se credea că cel care s-a îmbolnăvit primul secătuieste viața celorlalți membri ai familiei sale [13].

Până în sec. XX, tuberculoza a fost practic incurabilă, dar cu mult înainte de descoperirea etiologiei bolii, savanții presupuneau că TB este o boală contagioasă. Spre exemplu, în Codul Babilonean al lui Hammurabi, s-a stipulat dreptul de a divorța de soție, în cazul în care ea avea simptome de tuberculoză pulmonară. În India, Portugalia și Veneția erau legi care impuneau necesitatea raportării tuturor cazurilor de astfel de patologii.

În Europa, rata îmbolnăvirilor de tuberculoză a început să crească la începutul anului 1600. Îmbolnăvirile de tuberculoză au atins apogeul în Europa în jurul anului 1800, constituind cauza a aproximativ 25% din totalul deceselor înregistrate [1]. În 1689, dr. Richard Morton a descris formațiunile pulmonare, asemănătoare unor tuberculi cu rol în diagnosticul histopatologic [13, 16]. Cu toate acestea, tuberculoza poate prezenta o mare varietate de simptome, astfel că boala nu a putut fi identificată ca atare decât în jurul anului 1820. Termenul de tuberculoză i-a fost atribuit în 1839 de J. L. Schönlein [3]. Între anii 1838 și 1845, dr. John Croghan obișnuia să ducă bolnavii de tuberculoză în peșteră, în speranța că aceștia se vor însănătoși datorită temperaturii constante și aerului curat din interiorul acesteia: bolnavii respectivi au murit după mai puțin

de un an [20]. Hermann Brehmer a deschis primul sanatoriu TBC în 1859, în Sokołowsko, Polonia [21].

Astfel, tuberculoza a creat o profundă îngrijorare în sec. XIX și la începutul sec. XX, fiind considerată o boală endemică a populației urbane sărace. La începutul sec. XIX, în Anglia, unul din patru oameni murea de tuberculoză („oftică”), în aceeași perioadă, în Franța, de tuberculoză murea fiecare al șaselea om. După ce în jurul anului 1880, oamenii de știință au stabilit că boala este contagioasă, în Marea Britanie tuberculoza a fost inclusă într-o listă a bolilor cu declarare obligatorie. Au fost inițiate campanii, care să-i convingă pe oameni să nu mai scuie în locurile publice, iar persoanele sărace infectate erau „încurajate” să se interneze în sanatorii, care semănau mai degrabă cu niște închisori [3]. Se presupunea că sanatoriile oferă avantajele unui mediu cu „aer curat”. Dar chiar și în cele mai bune condiții, 50% dintre cei internați mureau în următorii cinci ani [20]. În sec. XIX, boala a fost bine identificată din punct de vedere a trei criterii importante: individualizarea clinică a bolii de către Laennec, demonstrarea naturii transmisibile de către Villemin și, în fine, identificarea *Mycobacterium tuberculosis* de către Robert Koch, care pune bazele diagnosticului bacteriologic al tuberculozei.

În 1819, Rene Laennec propune metoda de auscultatie a pacienților, care a avut o mare importanță în dezvoltarea metodelor de diagnostic al tuberculozei.

La mijlocul sec. XIX, medicul naval de origine franceză B. Wilman a urmărit dezvoltarea tuberculozei la un marinar de pe navă. Pentru a dovedi natura infecțioasă a tuberculozei, medicul Wilman a colectat probe de spută de la pacienți și le-a infiltrat în salteaua cobailor. În rezultat cobaii s-au îmbolnăvit și au murit de tuberculoză. Astfel, doctorul Wilman a ajuns la concluzia că TB este o boală contagioasă. Natura infecțioasă a tuberculozei a fost, de asemenea, confirmată în anul 1879 de morfopatologul german Yu Kongeym, care a inoculat bucățele de țesut colectate de la pacienții cu TB în camera oculară a iepurilor de casă. Astfel, doctorul Yu Kongeym a observat și descris formarea de tuberculi în locul inoculării lor. Însă, încă în 1852, savantul rus N. I. Pirogov a depistat în granuloma tuberculoasă celule gigante.

La 24 martie 1882, în Germania, Robert Koch, după 17 ani de lucru în laborator a descoperit agentul cauzal al tuberculozei – *Mycobacterium tuberculosis* (MBT), care mai târziu a și fost numit bacilul Koch. Identificarea agentului patogen al tuberculozei de către savantul Robert Koch a fost posibilă prin examinarea microscopică a sputei, colectate de la bolnavii cu TBC și colorarea cu albastru de metilen și vezuvin. Pentru descoperirea sa, Koch a primit Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină în anul 1905 [3].

Mai târziu, savantul Robert Koch, a izolat o cultură pură a agentului patogen și a cauzat tuberculoza la animale experimentale. În același timp, Koch nu credea că există vreo legătură între tuberculoza la bovine și tuberculoza la oameni. Din acest motiv, destul de târziu s-a putut stabili, că laptele infectat reprezintă un factor de infecție. Ulterior, riscul transmiterii de la această sursă a fost redus în mod simțitor datorită introducerii procesului de pasteurizare.

În 1882, medicul italian K. Forlani a propus o metodă de tratament a tuberculozei prin pneumotorax artificial. În Rusia, această metodă a fost aplicată pentru prima dată de către A. N. Rubeli, în 1910. În perioada 1882-1884, savanții F. Tsil și F. Nielsen au propus o metodă eficientă de colorare a bacililor acidorezistenți. În 1887, la Edinburgh, s-a deschis primul dispensar TBC.

În 1890, Robert Koch a obținut un anumit extras de glicerină din bacilul tuberculozei care, considera el, constituie „leacul” împotriva tuberculozei. A numit acest extras „tuberculină”. La Congresul medicilor din Berlin, Koch a prezentat tuberculina în calitate de remediu de prevenire și, posibil, chiar cu acțiune curativă, testat în experimente pe cobai, aplicat pe el însăși și colegii săi. Deși, în calitate de remediu pentru tratament, „tuberculina” s-a dovedit ineficientă, aceasta a fost adaptată ca test de screening pentru identificarea prezenței bolii în faza presimptomatică. În scop de diagnostic, Robert Koch a propus administrarea subcutanată a tuberculinei. Un an mai târziu, tot la Berlin, a fost făcută concluzia oficială despre înalta eficiență a tuberculinei în diagnosticul tuberculozei [15].

O altă explorare științifică, care a jucat un rol important în diagnosticul tuberculozei, a fost descoperirea razelor X, în 1895, de către savantul W. Roentgen. Mai târziu, și anume în 1902, orașul Berlin a găzduit prima Conferință Internațională, privind tuberculoza. În 1904, A. I. Abrikosov a descris schimbările morfologice în plămâni în fazele inițiale ale tuberculozei la adulți. În 1907, medicul pediatru austriac K. Pirke a propus testul cutanat cu tuberculină pentru a identifica persoanele infectate cu *Mycobacterium tuberculosis* și a introdus conceptul de alergii.

În 1910, Sh. Mantoux și F. Mendel au propus metoda intradermică de aplicare a tuberculinei, care s-a dovedit a fi mult mai sensibilă decât cea cutanată. În 1912, savantul ceh A. Ghon a descris focarul tuberculos primar calcificat, numit în continuare focarul Ghon.

În Marea Britanie, în 1913, a fost înființat Medical Research Council, care pune accent pe cercetarea în domeniul tuberculozei [4]. În 1919, microbiologul francez A. Calmette și medicul veterinar K. Guerin au obținut tulpina vaccinală de *Mycobacterium* pentru vaccinarea oamenilor, folosind o tulpină atenuată a bacilului tuberculozei bovine. Tulpina a fost numită *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). Pentru prima dată, vaccinul BCG a fost introdus unui nou-născut în anul 1921, în Franța [2]. În 1925, profesorul Calmette a transmis profesorului L. A. Tarasevich tulpina vaccinală BCG. Încă după trei ani de studiu experimental și clinic, s-a constatat că vaccinul este inofensiv. Mortalitatea prin tuberculoză în rândul copiilor vaccinați din focarele de infecție în mediu a fost mai mică decât în rândul celor nevaccinați. În 1928, s-a recomandat, ca sugarii din focarele cu tuberculoză, să fie vaccinați cu BCG. În același timp, pe scară largă, vaccinul BCG a fost utilizat de-abia după cel de-al doilea război mondial doar în SUA, Marea Britanie și Germania [6].

În perioada interbelică, tuberculoza continua să fie o problemă majoră de sănătate publică pentru comunitatea internațională, inclusiv pentru teritoriul actual al Republicii



Fig. 1. Sanatoriul din Vorniceni cu 200 de paturi, pentru pacienții cu tuberculoză (construit și dat în exploatare în 1939 cu susținerea Ligii Europene de Combatere a tuberculozei).



Fig. 2. Sanatoriul maritim de tuberculoză osoasă din Bugaz (construit în 1936 și inaugurat la 20 iunie 1937 de către Regele Carol al II-lea, arhitect – Angelo Viecelli).



Fig. 3. Pavilionul de boli contagioase din Călărași, județul Lăpușna (construit și dat în exploatare în 1930, arhitector Irina Georgescu).

Moldova [5]. Astfel, în Basarabia, a fost dezvoltat sistemul sanatorial pentru tratamentul bolnavilor cu tuberculoză, fiind construite mai multe spitale și sanatorii în diferite zone ale ținutului (fig. 1-3).

În 1943, Z. Waxman împreună cu Shatsu și Bougie au obținut streptomcina, primul preparat antimicrobian, cu acțiune bacteriostatică asupra *Mycobacterium tuberculosis*. Din 1954, medicii ftiziatri au început utilizarea pe larg a

acidului paraaminosalicilic (PASC), tisonului, preparatelor de acid isonicotinic (izoniazida, ftivazidul, saluzidul, metazi-dul). Începând cu anii '70, s-a început utilizarea rifampicinei și etambutolului. Până la sfârșitul sec. XX și începutul sec. XXI, spectrul de preparate, utilizate în serviciul Ftiziologic, s-a extins foarte mult. Ulterior, au fost descoperite și alte medicamente antituberculoase, ultima grupă fiind cea a fluorochinolonei. Sfârșitul sec. XX a fost marcat de ideea integrării chimioterapiei antituberculoase într-un context de măsuri socio-economice, ceea ce a condus la constituirea unor strategii cuprinse în Programe Naționale de Control al Tuberculozei.

Înainte de introducerea acestor medicamente, singurul tratament (cu excepția sanatoriilor) consta în intervenția chirurgicală, prin îndepărtarea segmentului de pulmon afectat de tuberculoză pulmonară [12].

Datorită eforturilor depuse de către comunitatea științifică internațională, către anul 1950, în Europa, numărul decese-lor produse de tuberculoză scăzuse cu aproximativ 90% [9]. Schimbările întreprinse în sistemul de sănătate publică au redus în mod semnificativ incidența tuberculozei chiar înainte ca streptomycină și alte antibiotice să înceapă să fie utilizate. Chiar și în aceste condiții, boala a rămas o amenințare serioasă la adresa sănătății publice.

Începând cu a doua jumătate a sec. XX, vaccinurile au devenit obligatorii pentru nou-născuți, în toate statele Europei. Astfel, până în 1962 a fost realizat programul de vaccinare perorală a nou-născuților. Din 1962, pentru vac-cinare și revaccinare a fost utilizată metoda intradermică mai eficientă de administrare a vaccinului. În 1985, pentru vaccinarea sugarilor cu o perioadă postnatală dificilă, a fost elaborat vaccinul BCG-M, cu o sarcină antigenică redusă asupra organismului.

În același timp, apariția MDR-TB a introdus din nou intervenția chirurgicală ca opțiune în cadrul standardelor de asistență medicală în tratamentul afecțiunilor pulmonare TBC. Intervențiile chirurgicale actuale implică îndepărtarea cavităților patologice din plămâni pentru a reduce numărul bacteriilor existente și pentru a crește expunerea bacteriilor rămase la medicamentele din sânge. Prin intervenția chirurgicală se reduce numărul total al bacteriilor și se intensifică eficiența tratamentului sistemic cu antibiotice [8]. Deși specialiștii au sperat să elimine complet tuberculoza, apariția tulpinilor rezistente la medicamente, în jurul anului 1980, a făcut mai puțin probabilă eradicarea tuberculozei. Reapariția ulterioară a bolii a determinat OMS să declare tuberculoza o urgență mondială în anul 1993 [18].

În perioada sovietică, Republica Moldova era considerată unul dintre liderii incontestabili în domeniul tratării tuber-culozei. Țara mică dispunea de o infrastructură socială și medicală, care permitea depistarea precoce a bolnavilor și tratarea lor eficientă, grație intervenției oportune. Medicii își amintesc cu nostalgie despre vizitele sistematice și obligatorii la medic ale familiilor în deplina lor componență, despre ca-binetele radiografice mobile, care stăteau zile întregi în fața blocurilor locative sau în fața școlii, iar doctorii severi nu permiteau nimănui să chiulească. La fel se proceda la fabrici,

uzine și instituții mari, unde colectivele muncitorești treceau cu regularitate examenul medical, iar persoanele bolnave erau depistate imediat și trimise la tratament pe banii statului.

Situația epidemiologică a tuberculozei în Republica Moldova a cunoscut o deteriorare continuă și dramatică pe parcursul ultimului deceniu al sec. XX. După destrămarea Uniunii Sovietice, situația a început să se schimbe radical. Odată cu agravarea stării social-economice în care s-a pomenit Republica Moldova, tuberculoza a luat proporții alarmante. TBC-ul a devenit barometrul mizeriei și sărăciei. Peste 80 la sută din populație – cotă atestată în statistici oficiale - se află în pragul sărăciei, adică nu are ce mânca și suportă frigul. Din cauza lipsei de bani, bolnavii nu mai merg la medic, infectându-și rudele și prietenii, care răspândesc boala mai departe. O parte dintre persoanele infectate au adus boala de peste hotarele țării.

În sistemul acțiunilor de asigurare a condițiilor optimele pentru îmbunătățirea calității vieții, obiectivul de importanță primordială, promovat în Declarația Mileniului a Națiunilor Unite, un rol esențial i se atribuie profilaxiei și combaterii maladiilor infecțioase și parazitare. SIDA, tuberculoza și malaria sunt considerate maladii social condiționate cu cel mai înalt impact de mortalitate și influență negativă asupra calității vieții în plan social, economic, demografic, politic și sunt probleme prioritare pentru sănătatea publică.

În perioada 1990-2001, în Republica Moldova, morbidita-tea globală practic s-a dublat, constituind $89,4^{0}/_{0000}$ în 2001, față de $49,2^{0}/_{0000}$ în 1990. În aceeași perioadă, indicele mortalității a crescut aproape de 3,7 ori, constituind $15,6^{0}/_{0000}$ în 2001, față de $4,6^{0}/_{0000}$ în 1990, valoarea cea mai ridicată a indicelui fiind consemnată în anul 2000 la nivelul de $17,2^{0}/_{0000}$.

Prevalența tuberculozei în 2001 a fost de $145,5^{0}/_{0000}$, ceea ce a constituit 6 206 bolnavi, dintre care 2 729 bolnavi cu eliminare de bacili. Situația creată a determinat necesitatea unei reacții rapide, bazată pe recomandările OMS în con-trolul tuberculozei. La 28 iunie 2001, Guvernul Republicii Moldova a adoptat Hotărârea nr.559 „Cu privire la aprobarea Programului Național de control al tuberculozei pentru anii 2001-2005”, având la bază strategia DOTS (tratament direct observat de scurtă durată), recomandată de OMS. Obiectivele Programului Național au fost:

- stoparea epidemiei de tuberculoză;
- instituirea controlului asupra situației create;
- reducerea răspândirii infecției;
- prevenirea apariției formelor rezistente și multirezis-tente.

La inițiativa Ministerului Sănătății și instituțiilor de profil au fost elaborate propunerile și acceptat grantul Fondului Global SIDA/TB, Malaria în scop de acoperire a necesităților în realizarea strategiilor prioritare Programului Național. Realizarea Programului Național pe parcursul anilor 2001-2002 a contribuit la:

- instruirea personalului medical în conformitate cu cerințele OMS;
- ameliorarea depistării și înregistrării cazurilor de tu-berculoză evolutivă;
- asigurarea continuă cu preparate antituberculoase în cantitate și sortiment necesar;

- organizarea și înzestrarea Centrelor de microscopie a sputei;
- creșterea ratei de confirmare bacterioscopică a cazurilor de tuberculoză pulmonară;
- implicarea rețelei de medicină primară în asistența pacienților cu tuberculoză.

Aceste activități au permis la începutul anului 2003 un acces a 87,9% din populația republicii la asistență medicală a pacienților cu tuberculoză în conformitate cu strategia DOTS.

În scopul controlului și prevenției tuberculozei au fost elaborate noi obiective intermediare pentru anul 2006:

- rată anuală a incidenței globale la nivel de 120-140⁰/₀₀₀₀;
- un indice al mortalității la nivel de 12-14⁰/₀₀₀₀;
- rată a succesului printre cazurile noi la o cotă de 70,0-75,0 %.

La toate cele enumerate mai sus, având în vedere agravarea continuă a situației epidemiologice, manifestată prin incidență, prevalență, precum și mortalitate înaltă prin tuberculoză, în Republica Moldova, au fost elaborate un șir de acte legislative și normative referitor la combaterea tuberculozei, inclusiv:

1. Legea Nr.153 din 04.07.2008 „Cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei”.

2. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova privind aprobarea Programului național de control și profilaxie a tuberculozei pentru anii 2006-2010 nr.1409 din 30.12.2005.

3. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova privind aprobarea Programului național de control al tuberculozei pentru anii 2011-2015 nr.1171 din 21.12.2010.

4. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova pentru aprobarea Regulamentului privind modul de aplicare al spitalizării temporare coercitive în instituțiile medicale specializate anti-tuberculoase a persoanelor bolnave de tuberculoză în formă contagioasă, care refuză tratamentul nr.295 din 14.05.2012.

5. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.180 din 08.05.2007 „Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova”.

6. Protocol clinic național „Tuberculoza la adult”, Chișinău, 2012.

7. Protocol clinic național „Tuberculoza la copil”, Chișinău, 2012.

8. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie „Tuberculoza la adult”, Chișinău, 2013.

9. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie „Tuberculoza la copil”, Chișinău, 2013.

10. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie „Profilaxia tuberculozei”, Chișinău, 2013.

Cu toate eforturile depuse în profilaxia și controlul tuberculozei, incidența și prevalența, cât și mortalitatea prin TBC în Republica Moldova rămâne a fi la un nivel comparativ înalt. Astfel, în 2014, incidența morbidității prin tuberculoză în Republica Moldova a constituit 99,25⁰/₀₀₀₀, prevalența fiind de 53,75⁰/₀₀₀₀. În același timp, indicii înalți de morbiditate prin tuberculoză, pentru întreg teritoriul Republicii Moldova, se mențin în principal pe baza indicilor înalți de morbiditate în unele teritorii ale Republicii Moldova. O influență semnificativă, în acest sens, o are morbiditatea prin tuberculoză în

raioanele de Est ale Republicii Moldova, unde se determină o incidență la nivel de 128,57⁰/₀₀₀₀ și prevalența de 97,30⁰/₀₀₀₀. Cele menționate, impun noi acțiuni concrete de control și prevenție cu implicarea diferitor structuri cointeresate.

Referințe bibliografice

1. Barry R. Tuberculosis: pathogenesis, protection and control. Washington D.C.: ASM Press, 1994. ISBN978-1-55581-072-6.
2. Bonah C. The experimental stable of the BCG vaccine: safety, efficacy, proof, and standards, 1921-1933. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2005;36(4):696-721. doi: 10.1016/j.shpsc.2005.09.003.PMID16337557;
3. Bumbăcea Dragoș. Tuberculoza - implementarea strategiei DOTS de control al tuberculozei în România. București, 2005;48.
4. Hannaway Caroline. Biomedicine in the twentieth century: practices, policies, and politics. Amsterdam: IOS Press, 2008;233. ISBN 978-1-58603-832-8.
5. Cornea I. Tuberculoza în Basarabia și Chișinău: Elemente statistice și realizări profilactice. Chișinău, 1933;32.
6. Comas I. The past and future of tuberculosis research. *PLoS pathogens.* 5(10):e1000600. PMID 19855821.
7. Comstock G. The International Tuberculosis Campaign: a pioneering venture in mass vaccination and research. *Clin Infect Dis.* 1994;19(3):528-40. 10.1093/clinids/19.3.528.PMID 7811874.
8. Konomi N, Leibold E, Mowbray K, et al. Detection of Mycobacterial DNA in Andean Mummies. *J Clin Microbiol.* 2002;40(12):4738-40. 10.1128/JCM.40.12.4738-4740. PMID12454182.
9. Laloo UG, Naidoo R, Ambaram A. Recent advances in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med.* 12(3):179-5. doi:10.1097/01.mcp.0000219266.27439.52. PMID16582672.
10. Rothschild BM, Martin LD, Lev G, et al. Mycobacterium tuberculosis complex DNA from an extinct bison dated 17,000 years before the present. *Clin. Infect. Dis.* 33(3):305-11. 10.1086/321886.PMID11438894.
11. Shields, Thomas. General thoracic surgery (ed. 7th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009;792. ISBN 978-0-7817-7982-1.
12. Slezik, Paul S. Bioarcheological and biocultural evidence for the New England vampire folk belief” (PDF). *American Journal of Physical Anthropology.* 94(2):269-274. 10.1002/ajpa. 1330940210. ISSN 0002-9483. PMID 8085617.
13. Trail RR. Richard Morton (1637-1698). *Med Hist.* 14(2):166-74. PMID 4914685.
14. Waddington K. To stamp out „So Terrible a Malady”: bovine tuberculosis and tuberculin testing in Britain, 1890-1939”. *Med Hist.* 48(1):29-48. PMID 14968644.
15. Zink A, Sola C, Reischl U, et al. Characterization of Mycobacterium tuberculosis Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):359-67. 10.1128/JCM. 41.1.359-367.2003. PMID ,12517873.
16. Format: WhoNamedIt „Frequently asked questions about TB and HIV”.World Health Organization. Hippocrates. Aphorisms. Accessed 7 October 2006.
17. Kentucky: Mammoth Cave long on history. CNN. 27 February 2004. Accessed 8 October 2006.
18. McCarthy OR. The key to the sanatoria”. *J R Soc Med.* 94(8):413-7. PMID 11461990. PMC 1281640.
19. Nobel Foundation. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1905.
20. The Chambers Dictionary. New Delhi: Allied Chambers India Ltd, 1998;352. ISBN 978-81-86062-25-8.
21. Zur Pathogenie der Impetiginos. Auszug aus einer brieflichen Mitteilung an den Herausgeber. [Müller's]. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin.* 1839;82.
22. www.memoria.ro/multimedia/galerie de imagini/sanatorii.../66825/Sanatorii și spitale interbelice. Memoria.ro