

PREMATÜRE VE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI BEBEKLERDE BCG AŞILAMASI

BCG Vaccination in Preterm and Low Birth Weight Infants

Cem TURANOĞLU¹, Mustafa Ali AKIN², Ayşenur PAÇ KISAARSLAN³

ÖZET

Tüberküloz dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olarak varlığını devam ettirmektedir. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısının koruyuculuğu % 0-80 arasında değişmekle birlikte, dissemine Tüberküloz (TB) ve TB Menenjit insidansını azalttığı için önemini devam ettirmiştir. Dünyada oldukça farklı BCG aşı programları mevcuttur. BCG aşısının güvenli bir şekilde uygulanabileceği minimum gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı aşılama takvimlerinde net olarak tanımlanmamıştır. Bu durum, BCG aşısının preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uygulanmasında sorunlara neden olmaktadır. Son çalışmalar bu bebeklerde, doğumda veya doğumdan hemen sonra BCG aşı uygulamasının etkin ve güvenilir olduğuna işaret etmekle birlikte, halen BCG aşısı uygulanması için minimum gestasyonel yaş ve ağırlık belirlenememiştir. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Programı'nda BCG aşı uygulamasının postnatal 2. ayın sonunda yapılmasını tavsiye etmektedir. Ancak bu programda, aşının uygulanabileceği minimum vücut ağırlığı ve gestasyonel yaş ile ilgili açıklama olmaması, farklı kaynaklarda aşının yapılabileceği minimum ağırlık ile ilgili değişik önerilerin yapılması pratik uygulamada karışıklığa yol açmaktadır. Bu derlemede, preterm ve düşük doğum ağırlıklı (LBW) bebeklerde BCG aşısı uygulaması ile ilgili güncel bilgiler ve son çalışmalar derlenmiş ve ülkemizdeki güncel aşı uygulama programı ile ilgili öneriler sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Prematüre; Düşük doğum ağırlıklı bebek; BCG

ABSTRACT

Tuberculosis remains a major health problem worldwide. There are quite different BCG vaccination programs in the world against the disease. BCG vaccine continued to be of importance because of the reduction of the incidence of disseminated TB and TB meningitis, while the protection ranged from 0 to 80%. The minimum gestational age and birth weight that the BCG vaccine can safely be given is not clearly defined in the vaccination calendars. Therefore, the use of BCG vaccine in preterm and low birth weight (LBW) infants causes problems in medical practice. Recent studies have shown that BCG vaccination is effective and safe for these infants at birth or immediately after birth, but the minimum gestational age and body weight for BCG vaccination still remains undetermined. In our country, the Ministry of Health recommends that BCG vaccination be given at the end of the 2nd postnatal month in the vaccination program. Lack of any explanation for the minimum body weight and gestational age to which the vaccine may be applied and different recommendations in the literature regarding the bodyweight for BCG vaccination are causing confusion in practice. In this review, up-to-date information and recent studies on BCG vaccination in preterm and LBW infants have been compiled and recommendations for the current vaccination program in our country have been presented.

Keywords: Preterm; Low birth weight, BCG.

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kayseri,

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Uzmanı, Samsun

³Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Uzmanı, Kayseri

Cem TURANOĞLU, Uzm. Dr.
Mustafa Ali AKIN, Doç. Dr.
Ayşenur PAÇ KISAARSLAN, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Cem TURANOĞLU
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kayseri
Tel: 0 352 336 8884 / 0 533 635 5484
e-mail:
cemturanoglu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 08.01.2018
Kabul tarihi/Accepted: 07.08.2018
DOI: 10.16919/bozoktip.375772

Bozok Tıp Derg 2018;8(3):122-27
Bozok Med J 2018;8(3):122-27

GİRİŞ

Günümüzde tıp alanındaki tüm gelişmelere rağmen, Tüberküloz (TB) dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olarak varlığını devam ettirmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin Mycobacterium Tuberculosis basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca her yıl 9,8 milyon yeni aktif TB hastası eklenmektedir (1). Dünya Tüberküloz yükünün büyük bir kısmı 22 ülkede bulunmakla birlikte, toplumsal göçler ve uluslararası seyahatler bu hastalığın eliminasyonunu güç hale getirmektedir (1-4). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2015 yılında yayınladığı global Tüberküloz raporuna göre Türkiye'nin 2014 yılı TB prevalans hızı yüz binde 22, insidans hızı yüz binde 18, mortalite hızı yüz binde 0,62'dir. Ülkemiz, DSÖ kriterlerine göre eliminasyon fazına girmiştir (5).

BCG Aşısı ve Dünyadaki Uygulamaları

1921 yılında uygulanmaya başlanan Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı virülansı azaltılmış canlı bir aşıdır. TB için ruhsatlı tek aşı olup DSÖ'nün genişletilmiş aşı programının bir parçası olarak 1974'ten bu yana 4 milyardan fazla dozda uygulanmıştır (6). BCG'nin neden olduğu bağışıklığın nitel ve nicel belirleyicileri tam bilinmemektedir. M.Tuberculosis enfeksiyonu ve TB hastalığına karşı doğal konak koruması hakkındaki bilgiler de eksiktir. İnterlökin12/İnterferon-gamma (IL-12/IFN- γ) yolağının genetik mutasyonları varlığında mikobakteriyal hastalık riskinin belirgin olarak artması ve tedavi edilmemiş, ilerlemiş HIV hastalarında TB hastalığı riskinin artmış olması, CD4+ T Lenfosit cevabının savunmada temel etmen olduğunu ortaya koymaktadır (7-9). Bu nedenle TB aşısı ile ilgili çabalar ağırlıklı olarak tip 1 sitokinler olarak da adlandırılan IFN- γ , IL-2 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) üretimi ile indüklenen CD4+ T hücre cevabı modeline dayanmaktadır (6).

Yapılan çalışmalarda aşının etkinliği ile ilgili çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Koruyuculuğu % 0-80 arasında değişmekle birlikte aşılanan çocuklarda, dissemine TB ve TB Menenjitisi insidansını azaltması aşının önemini devam ettirmiştir (10,11). BCG'nin etkinliği hakkında yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçların elde edilmesi;

- Çalışmalar arasındaki metodolojik ve istatistiksel varyasyonlar,

- Nontüberküloz Mycobacterium basilleri ile etkileşim sonucu BCG aşısı tarafından elde edilen bağışıklığın artması veya azalması,
 - Farklı laboratuvarlarda üretilen BCG suşlarının farklı olması nedeniyle aşıya karşı gelişen immün yanıtın değişken olması,
 - Çalışmalara dahil edilen popülasyonlardaki genetik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (12).
- Dünyada oldukça farklı BCG aşılama programları mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, İtalya, Belçika ve Hollanda hiçbir zaman ulusal BCG aşılama programı uygulamamış, sadece seçilmiş vakaları aşılamışlardır. Günümüzde Avrupa'da ulusal BCG aşı programı uygulayan ülkeler sadece İrlanda ve Portekiz'dir. BCG aşı programını uygulayan ülkeler arasında doz sayısı ve uygulanma yaşları arasında da farklılıklar bulunmaktadır (13). DSÖ, TB yükünün yüksek olduğu ülkelerde BCG aşısının doğumdan sonraki en kısa dönemde tek doz verilmesini tavsiye etmektedir (14).

Ülkemizde BCG aşısı uygulamaları

BCG aşısı ülkemizde ilk olarak 1951 yılında birinci dozu doğar doğmaz olmak üzere 4 doz uygulanmaya başlanmıştır. Daha sonra üçüncü ve dördüncü dozların hedeflenen nüfusun ancak %10'una yapılabiliyor olması ve tekrarlayan dozların düşük etkisi nedeni ile 1997 yılında iki doza indirilmiştir. BCG aşısının komplikasyonlarının daha az ve immün yanıtın daha iyi olması ve aşığı intradermal uygulamanın zorluğu nedeniyle aynı tarihlerde ulusal aşı programındaki ilk dozun uygulanması yenidoğan döneminden ikinci aya alınmıştır. Son olarak 2006 yılında, rapel dozun etkisinin tartışmalı olması nedeniyle tek doza indirilmiştir (15-17). Her ne kadar aşı, etkinliğinin daha yüksek olduğunu destekleyen çalışmalar nedeniyle yenidoğan döneminden 2. ayın sonuna çekilmiş olsa da, bunun aksine doğumda yapılan BCG aşısının daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Ülkemizde 2010 yılında, 19 sağlıklı term bebek üzerinde yapılan çift kör randomize çalışmada bir grup bebeğe doğumda, diğer gruptaki bebeklere de doğumun ikinci ayında BCG aşısı uygulanmıştır (18). Tüm bebeklere 8. ayda pürifiye protein derivesi (PPD) ile Tüberkülin cilt testi (TCT) uygulanmıştır. Her iki grupta PPD cevabı açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Ancak, doğumda BCG uygulanan infantlarda PPD ile uyarılan IFN- γ ve IL-10 düzeyleri, ikinci ayda aşılana infantlara göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak BCG aşısının doğumdan hemen sonra yapılmasını ve ertelenmemesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Sağlık Bakanlığının 13.03.2009 tarihinde yayınladığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi'nde "Aşı Uygulamalarında Genel Kurallar" başlığı altında BCG aşısı ile ilgili şu ifadeler yer verilmiştir;

- BCG aşısı doğumdan itibaren yapılabilir, ancak uygulama kolaylığı, daha az komplikasyon olması ve immünitenin daha kuvvetli gelişmesi için 2 ayı doldurduğunda uygulanmalıdır.
- BCG aşısı, 3. aydan sonra yapılacaksa ppd ile TCT yapıldıktan sonra sonucuna göre uygulanır.
- BCG aşılması ile ilgili olarak;
- Kayıtlara göre BCG yapıldığı bilinen çocuklarda (skar görülsün veya görülmesin) ve BCG skarı bulunan çocuklarda herhangi bir yaşta kontrol amacıyla TCT yapılmasına gerek yoktur ve bunun sonucuna göre BCG uygulaması gerekli değildir.
- 6 yaş üzerinde hiç aşılanmamış çocukta BCG gerekli değildir.
- 6 yaş altında BCG yapılmamış olan çocukta TCT sonucuna göre gerekiyorsa BCG uygulanır (19).

Premature ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde BCG aşılması

Zamanında doğmuş sağlıklı bebeklere BCG aşısı yapılması hakkında dünyada birçok farklı aşı şeması bulunurken prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bir fikir birliğinin olmasını beklemek fazla iyimser olacaktır. BCG aşısının güvenli bir şekilde verilebileceği minimum gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı, aşılama takvimlerinde net olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle birçok sağlık çalışanı BCG aşısını preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeğe uygulamaktan kaçınmaktadır. Bir çalışmada düşük doğum ağırlıklı (LBW) infantlarda BCG ile aşılanmama oranlarının term infantlara göre 1.5-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (20). Sağlık Bakanlığının güncel Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi'nde BCG aşısının prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uygulanması ile ilgili açıklama yapılmamıştır. Bazı ülkelerde 2000 g altındaki infantlara BCG aşısı uygulanmamaktadır (21).

Prematürelere BCG aşısının etkinliğini araştıran ilk çalışmalardan biri 1985 yılında Nijerya'da yapılmıştır (22). Bu çalışmada gestasyonel yaşa uygun ağırlıktaki (AGA) infantlar üç gruba ayrılmış ve ilk gruba 12 preterm infant, ikinci gruba 15 term infant, üçüncü gruba ise 8 preterm infant dahil edilmiştir. Preterm infantların yaşları 32-36 gestasyonel hafta aralığında idi. Birinci ve ikinci gruba aşı doğumda yapılırken, üçüncü gruba doğumdan sonraki 4-8. hafta aralığında yapılmıştır. Aşının etkinliği, uygulamadan 8 hafta sonra TCT ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak her üç grup arasında TCT pozitifliğinin (%83, %93 ve %88) benzer olduğu, hiçbir infantta komplikasyon ortaya çıkmadığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar 32-36 gestasyonel hafta aralığında AGA infantların doğumda aşılanmalarının etkili olduğunu söylemişlerdir.

Ancak, 1993 yılında Birleşik Arap Emirlikleri'nde gestasyonel yaşı 26-37 hafta arasında olan 101 preterm infanta doğumda BCG aşısı yapılmış, aşından sonraki 2-4 ay arasında skar oluşumu ve TCT cevabı ile etkinlik değerlendirilmiştir (23). İnfantların %32'sinde skar negatifken, %31'inde TCT negatif idi. Ayrıca infantlar doğum yaşına göre 32 gestasyonel haftadan önce ve sonra olmak üzere iki gruba ayrıldığında her iki grup arasında skar oluşumu ve TCT pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlara göre daha kapsamlı çalışmalar yapılmadan, preterm infantlara doğumda BCG aşısının endike olmadığını ifade etmişlerdir. Yine aynı ülkede, 5 yıl sonra yapılan ikinci bir çalışmada preterm infantlarla karşılaştırıldığında, BCG aşısı sonrasında term bebeklerde BCG skarı oluşumu ve PPD endurasyon pozitifliğinin daha yüksek bulunması nedeni ile 33 gestasyonel hafta altındaki infantların BCG ile rutin olarak aşılanmaması gerektiğini belirtmişlerdir (24).

Brezilya'da Ferreira ve ark. 1996 yılında yayınladıkları bir çalışmada, sağlıklı term bebeklerle, düşük doğum ağırlıklı (2000-2500 g) term bebekler arasında doğumdan hemen sonra yapılan BCG aşısının etkinliğini karşılaştırmışlardır (25). Sonuçta her iki grup arasında aşı skarı oluşumu ve TCT'ye karşı oluşan hücresel immün yanıtta anlamlı bir farklılık tespit edilememiş ve düşük doğum ağırlıklı infantların da BCG programına dahil edilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Meksika'da

2000-2002 yılları arasında, gestasyonel yaş ortalaması 32,1 hafta (30-34.2) ve ortalama doğum ağırlığı 1635 g (1450-1800) olan 50 prematür infant ile 50 term infantın karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Aşı uygulaması prematürelde ortalama postnatal 10. günde iken term infantlarda 1. günde yapılmıştır. Çalışmayı her iki gruptan 42'şer infant tamamlayabilmiştir. Her iki grup BCG skarı ve TCT cevabı yönünden karşılaştırılmış preterm ve term infantların BCG aşısı sonrası PPD cevabının benzer olduğu bulunmuştur (26).

Yine 2002 yılında Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada 90 term ve 53 preterm infanta doğumdan sonraki ilk 7 gün içinde BCG aşısı uygulanmıştır. Preterm infantların yaşı gestasyonel 31-36 hafta arasında iken bunlardan 31'i 2000 g altında ağırlığa sahipti. Aşıdan sonraki 4,6,8,10 ve 12. haftalarda sadece aşı yeri reaksiyonu değerlendirilmiştir. Sonuçta 12. hafta sonunda skar oluşumu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (27).

Ülkemizde 2006 yılında Okan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 35 prematür bebeğe (<35 gestasyonel hafta) doğumdan sonraki 2-3. ayda 0,05 ml BCG (Serum Institute of India) aşısı yapılmış, aşıdan 8-12 hafta sonra da TCT yapılmıştır (28). İnfantların doğum ağırlığı ortalama 1650 g (1000-2300) iken ortalama gestasyonel yaş ise 32.4 hafta (28-35) idi. Ancak aşılama sırasında ortalama ağırlık 3888 g (2000-5000) iken postmenstrual yaş ise 44,1 hafta idi. TCT 15 bebekte negatif iken (bu bebeklerin üçünde BCG reaksiyonu da yoktu) 20 bebekte pozitif bulunmuştur. Tüberkülin cevabı negatif ve pozitif olan bebekler karşılaştırıldığında; pozitif olan grupta, BCG aşısı ve TCT anındaki ortalama ağırlıkları anlamlı derecede yüksek bulunurken, cinsiyet, doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, intrauterine gelişme karakteri BCG ve TCT anındaki postnatal yaş açısından anlamlı fark yoktu. Sonuç olarak sağlıklı preterm infantların yaşamın 2-3. ayında aşılamalarının güvenli ve yüksek oranda TCT konversiyonu ile birlikte BCG reaksiyonunu cevabı oluşturduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca pozitif TCT cevabının preterm infantlarda kilo alımı ile ilişkili olduğunu belirtmekle birlikte aşılama için gereken minimum ağırlık ile ilgili tavsiye yapılmamıştır.

Yakın zamanda yine Hindistan'da yapılan bir çalışma

gerek örneklem büyüklüğü gerekse ülkemizde prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklere BCG aşılmasında net olmayan hususlara ışık tutacak niteliktedir. Saroha ve ark. gestasyonel yaşı 31-33 hafta arasında olan 180 preterm infantı eşit iki gruba ayırmışlardır (29). Ortalama doğum ağırlıkları Grup 1 ve Grup 2 için sırası ile 1618±160 g ve 1470±220 g idi. İlk gruba BCG aşısı doğumda, ikinci gruba ise postkonsepsiyonel 34. haftada yapılmıştır. Çalışmanın hedeflerini, iki grubu aşı sonrası 6.ayda TCT testi ile karşılaştırmak ve her iki grup arasında; TCT'ye cevap vermeyen infantlarda IFN- γ seviyesi, aşılama sonrası 6, 10 ve 14. haftalarda ve 6. ayda lokal BCG reaksiyonları ve BCG aşısının komplikasyonları açısından karşılaştırılması olarak belirlemişlerdir. Birinci grupta 69, ikinci grupta ise 48 infant çalışmayı tamamlamıştır. BCG aşısından 6 ay sonra PPD cevabı oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (grup 1: %39,1 iken grup 2: %37,5) BCG skar oluşumu oranı da benzer bulunmuştur (% 94,2'ye karşı % 89,5). TCT'nin negatif olduğu infantlarda ölçülen IFN- γ düzeyleri her iki grubun yarısında belirgin artmıştır. Sonuç olarak skar formasyonu ve pozitif TCT'yi içeren lokal BCG reaksiyonu ve aşı sonrasında IFN- γ artışının işaret ettiği hücrel immünite gelişim oranları Grup 1 için % 98,5 ve Grup 2 için de % 97,9 olarak bulunmuştur. Aşının komplikasyonlarına bakıldığında, sadece her iki gruptan 2 infantta sol aksiler lenfadenit geliştiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak 31-33 gestasyonel haftalık preterm infantlarda BCG aşısı uygulamasının etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

Yukarıda özetlenen çalışmalarda;

- değişik örneklem büyüklüğü,
 - aşılama anındaki gestasyonel yaş ve ağırlıkların farklı olması
 - aşının etkinliğini ölçmede kullanılan farklı kriterler, yöntem ve teknikler,
 - farklı aşı suşları ve uygulama dozları,
 - çalışmalara dahil etme ve hariç tutma kriterlerinin farklı olması,
- gibi sorunlar farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmuş olabilir. Son çalışmalar prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, doğumda veya doğumdan hemen sonra BCG aşısı uygulamasının etkin ve güvenilir olduğuna işaret etmekle birlikte, bugün için preterm infantlarda BCG aşısı uygulanması için minimum

gestasyonel yaş ve ağırlık tesbitinin kesin sınırlarla çizilmesi henüz mümkün görünmemektedir.

Ülkemizde ikinci ayın sonunda uygulanan BCG aşısı için, ilgili genelgede minimum ağırlık ve gestasyonel yaş ile ilgili bir sınır bulunmamaktadır (19). Ancak Türk Neonatoloji Derneği'nin Yüksek Riskli Bebeklere Yaklaşım ve İzlem Rehberin'de preterm bebeklerde BCG aşısı ile ilgili öneri yapılmıştır. Bu rehberde "BCG aşısı: 34 haftadan sonra doğan bebeklerde kronolojik yaşa göre aşılanır. Gestasyonel 34. haftadan önce doğan prematüre bebekler için doğumdan sonra postkonsepsiyonel 34 haftayı doldurduktan ve takvim yaşı en az 2 ay olduktan sonra ve 2000 grama ulaşmış olması şartıyla uygulanır." denilmektedir (30). Bununla birlikte Okan ve ark. tarafından yapılan çalışmada da görüleceği gibi postnatal ikinci ayın sonunda preterm infantların tamamına yakını zaten 34. postkonsepsiyonel haftayı ve 2000 g ağırlığı geçmektedir. Ülkemizde son zamanlarda yayınlanan bir derlemede BCG aşısının 3000 gram altında uygulanmaması tavsiyesi de göze çarpmaktadır (31). Ancak postnatal ikinci ayın sonunda 3000 g'a ulaşamayan preterm infantların olabileceği unutulmamalıdır. Postnatal 3. aydan sonra da TCT sonucuna göre aşılama kararı verilmesi nedeni ile süreç uzayacak, belki de BCG aşısı atlanacaktır. Malnutrisyon, immünyetmezlik ve viral enfeksiyonların TCT'yi baskılayacağı, Tüberküloz dışı Mycobacteriler ile çapraz reaksiyon sonucu testin yalancı pozitif çıkabileceği düşünülürse olay daha da karmaşık hale gelecektir.

Sonuç olarak, son yapılan çalışmalar ışığında postnatal 2. ayın sonunda vücut ağırlığı ve gestasyonel yaşa bakılmaksızın tüm infantlara BCG aşısının yapılmasının güvenilir ve etkili olacağı söylenebilir. Bununla birlikte Sağlık Bakanlığı tarafından Bağışıklama Programı Genelgesine "Postnatal ikinci ayın sonunda gestasyonel yaş ve vücut ağırlığına bakılmaksızın BCG aşısı uygulanır" ifadesinin eklenmesi, farklı uygulamaların ve tereddütlerin önüne geçecektir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization .WHO global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva .
2. Centers for Disease Control and Prevention [CDC] (2009) Re-

- ported tuberculosis in the United States, Atlanta: CDC. 2008.
3. CDC (2010) Reported Tuberculosis in the United States 2009.
4. Ellis E, Dawson K, Gallant V, Scholten D Tuberculosis in Canada: 2008 pre-release. Ottawa: Public Health Agency of Canada. 2009.
5. World Health Organization .WHO global tuberculosis report 2015.
6. Hanekom WA, Hawn TR, Ginsberg AM. Tuberculosis Vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM. Plotkin's Vaccines. 7th Edition 2017; 1095-1113
7. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol.* 2014;26(6):454-470
8. Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadli J, Camcioglu Y, Parvaneh N, El Azbaoui S et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev.* 2015;264(1):103-120.
9. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control. *AIDS.* 2005;19(11):1113-1124.
10. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22:1154-8;
11. Dam HG, Toman K, Hitze KL, Guld J. Present knowledge of immunization against tuberculosis. *Bull World Health Organ* 1976; 54:255-69
12. Hatzenbuehler LA, Starke JR. Tuberculosis (Mycobacterium tuberculosis) In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed, Philadelphia:2016; p.1445-1461
13. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: A Database of Global BCG vaccination Policies and Practices. *PLoS Med* 2011, 8(3): e1001012.
14. World Health Organization. BCG vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2004;79:27-38
15. Ildirim I, Sapan N, Cavuşoğlu B. Comparison of BCG vaccination at birth and at third month of life. *Arch Dis Child* 1992;67: 80-82.
16. Yavuz T, Arbak P, Oztürk CE, Kocabay K. BCG Vaccination: where are we now? *Tuberk Toraks* 2004; 52:47-51
17. Özmert EN. Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 168-175
18. Akkoc T, Aydoğan M, Yıldız A, Karakoc-Aydiner E, Keles S, Akin MA et al. Neonatal BCG vaccination induces IL-10 production by CD4+ CD25+ T cells. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1059-1063
19. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi, 2009/17. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11137/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi-2009.html>
20. Roth A, Jensen H, Garly M L, et al. Low birth weight infants and Calmette-Guérin vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 544-547.
21. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Normas de Vacinação. 3^a ed. Brasília: Ministério da Saúde;2002. p. 25-6.
22. Dawodu AH. Tuberculin conversion following BCG vaccination in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:564-7.

23. Sedaghatian MR, Kardouni K. Tuberculin response in preterm infants after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1993; 69:309-11.
24. Sedaghatian M R, Hashem F, Hossain MM. Bacille Calmette-Guérin vaccination in pre-term infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 679–682.
25. Ferreira AA, Bunn-Moreno MM, Sant’Anna CC, et al. BCG vaccination in low birth weight newborns: analysis of lymphocyte proliferation, IL-2 generation and intradermal reaction to PPD. *Tuber Lung Dis*. 1996;77:476-481
26. Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to Bacillus Calmette-Guérin Vaccine in full-term and preterm infants. *Amer J Perinatol* 2007; 24(3): 183-189
27. Kaur S, Faridi MM, Agarwal KN. BCG vaccination reaction in low birth weight infants. *Indian J Med Res* 2002 Aug;116:64-9
28. Okan F, Karagoz S, Nuhoglu A. Bacillus Calmette-Guerin vaccination in preterm infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1337-41.
29. Saroha M, Faridi M, Batra P, et al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31–33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(12):2864-2871.
30. Türk Neonatoloji Derneği. Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi, 2014. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/yukse_riskli_bebek.pdf adresinden bulunabilir.
31. Tezol Ö, Kuyucu N . BCG ve Yeni Tüberküloz Aşılıarı; Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Çocuk Tüberkülozu Özel Sayısı, Vol:12 sayı:3, 2016 p: 97-104