

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

²Klinika za pulmologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

³Klinika za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije, Beograd

TUBERKULOZA - 60 GODINA SISTEMATSKE PRIMENE VAKCINE BACILLE CALMETTE GUERIN U SRBIJI

TUBERCULOSIS - 60 YEARS OF SYSTEMATIC APPLICATION OF THE VACCINE BACILLE CALMETTE GUERIN IN SERBIA

Dragica Pešut^{1,2}, Eleonora Gvozdencović^{1,3}

Sažetak

Vakcina *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin (BCG) je prvi put uspešno primenjena 1921. godine. Otkako je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) 1993. godine progasila tuberkulozu globalnom opasnošću, rad na proizvodnji novih vakcina za vrhunsku zaštitu od ove bolesti doživeo je brzi napredak. Stotine potencijalnih antigena vakcina prošle su kroz različite faze prekliničkog ispitivanja, a prva od novih vakcina je 2008. godine ušla u fazu ispitivanja na ljudima. Danas je vakcina BCG stara 90 godina, a svet još uvek nema vakcinu protiv tuberkuloze koja bi bila bolja ili sa manje neželjenih reakcija od nje. Smatra se da će vakcina BCG biti primenjivana u zaštiti od tuberkuloze bar još 5-10 godina. Poznata kao moćni imunomodulator, ona se koristi na različite načine i u lečenju drugih bolesti i stanja.

Cilj ovog prikaza je da objasni sadašnji status vakcine BCG u svetu i u Srbiji, uključujući opšti pregled politike imunizacije koji se razlikuje među zemljama a u odnosu na preporuke SZO i nacionalne mere, razloge za različitu efikasnost vakcine, dužinu trajanja zaštite od tuberkuloze i navede rezultate nekih istraživanja cene u odnosu na efekat. Biće dat osvrt na istraživanje savremenog problema vakcinacije BCG kod HIV-seropozitivnih osoba, imunizacije grupa pod visokim rizikom od tuberkuloze i vremenski trend dečje tuberkuloze u Srbiji u kojoj je vakcinacija BCG obavezna po rođenju. Rezultati istraživanja koristi od ove vakcine među izloženim zdravstvenim radnicima zemalja u kojima vakcina BCG nije obavezna, doveli su do osnaženja politike selektivne primene vakcine BCG među zdravstvenim radnicima u tim zemljama.

Međunarodna unija protiv tuberkuloze i plućnih bolesti (IUATLD – The UNION) 1994. godine donela je kriterijume za pomoć u donošenju odluke o politici vakcinacije BCG u zemljama koje bi prešle sa sistematske na selektivnu primenu vakcine ili potpuno prekinule vakcinaciju stanovništva protiv tuberkuloze.

Oni su zasnovani na ispunjavanju određenih epidemioloških zahteva među kojima je najznačajniji uzrast i broj obolele dece od specifičnog meningoencefalitisa u petogodišnjem periodu.

Ključne reči: tuberkuloza, prevencija, epidemiologija, vakcina, BCG, Srbija

Summary

Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine is one of the most widely used vaccines in the world and is currently given to children at birth or soon after birth in over 100 countries, including Serbia, to minimize the risk of developing serious forms of tuberculosis (TB). Despite different data about its efficacy, it is evident that BCG protects infants from disseminated and meningeal TB (there is a decreasing trend of such cases over the past six decades in Serbia) and TB - related death. Serbia is an intermediate-to-low TB incidence country in socio-economic transition. Its current epidemiologic situation when it comes to TB shows a slightly decreasing overall trend of TB, a constant decreasing time trend of childhood TB as well as a dramatically increasing trend of TB in the elderly. Some forms of extra - pulmonary TB are on the increase as well. At the beginning of the 21st century, BCG is a useful resource for individual protection in particular situations where the spread of TB infection and disease and the limited application of preventive measures cannot provide an objective control of TB.

Key words: tuberculosis, prevention, epidemiology, vaccine, Bacille Calmette-Guérin (BCG), Serbia

Uvod

Umesto očekivane eradikacije tuberkuloze, sto trideset godina od otkrića *Mycobacterium tuberculosis* i 90 godina od pojave vakcine protiv tuberkuloze, godišnje se u svetu razboli skoro 10 miliona ljudi i 1,4 miliona umre od ove bolesti (5,8). Dramatično pogoršanje epidemiološke situacije tuberkuloze krajem 20. veka dovelo je do toga da Svetska zdravstvena

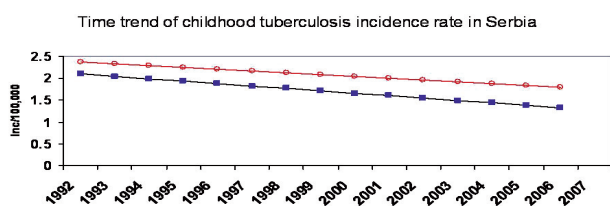
organizacija (SZO) prvi put proglasi jednu bolest za globalnu opasnost (8,21). Ovo je izazvano povećanjem broja osoba u stanju imunodeficijencije, pre svega, usled infekcije virusom stečene ljudske imunodeficijencije (HIV) i pojavom soja *Mycobacterium tuberculosis* rezistentnog na lekove. Danas je tuberkuloza vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u mnogim delovima sveta i najveći pojedinačni uzrok smrti među zaraznim bolestima. Donesene su brojne preporuke međunarodnih organizacija i mere za suzbijanje bolesti (21). U poslednjih 10 godina ubrzano se radi i na razvoju novih vakcina protiv tuberkuloze sa najmanje 16 kandidata koji počinju da se proveravaju. Paralelno sa pojačanom potrebom za ulaganjem u istraživanja i pronalazak novih vakcina protiv tuberkuloze, raste interesovanje i za jednu staru vakcinu.

Vakcina Bacille Calmette-Guérin (BCG) je jedna od najčešće upotrebljivanih vakcina u svetu. Daje se deci po rođenju u preko 100 zemalja kako bi smanjila broj ozbiljnih formi tuberkuloze (23). Cilj ovog rada je da utvrdi sadašnje mesto vakcine BCG u svetu i u Srbiji u kojoj se ona sistematski primenjuje 60 godina, i da odgovori na neka aktuelna pitanja vezana za ovu vakcinu kontroverzne efikasnosti i njen uticaj na epidemiološku i kliničku sliku tuberkuloze.

Tuberkuloza u Srbiji

Zahvaljujući sprovođenju kompleksnih mera na suzbijanju tuberkuloze, u našoj zemlji je u drugoj polovini dvadesetog veka dolazilo do smanjivanja broja obolelih i umrlih od tuberkuloze (7). Decenija 1990-ih donela je burna socio-ekonomska zbivanja, masovnu migraciju stanovništva iz ratom zahvaćenih područja Bosne i Hercegovine, porast nezaposlenosti, bedu, produženi emotivni stres i pothranjenost stanovništva, kao i formiranje novih grupa pod rizikom za obolevanje od tuberkuloze. Sve to je zaustavilo prethodni trend opadanja broja obolelih (17). Daljim pojačanjem napora na suzbijanju bolesti, u drugu deceniju 21. veka ulazimo sa blagim ukupnim opadanjem broja obolelih i porastom broja obolelih od vanplućne tuberkuloze (12,18), dramatičnim porastom broja obolelih među starima oba pola, dok trend obolevanja dece oba pola ima kontinuirani trend opadanja (17).

Figure 1

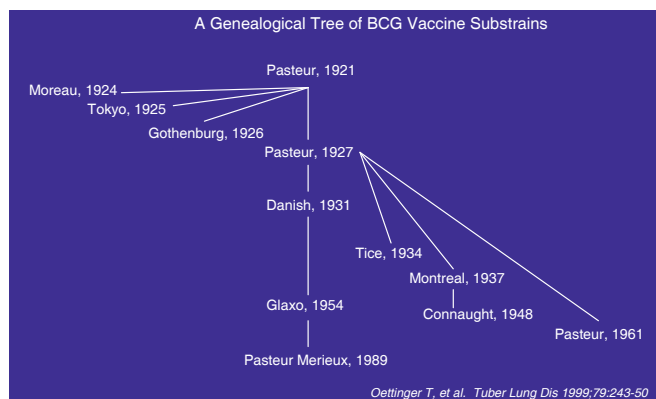


Grafikon 1 – Kretanje dečje tuberkuloze u Srbiji od 1992-2007. godine prema polu. Postoji trend opadanja stope incidencije kod oba pola (kvadrati – dečaci, krugovi – devojčice).

Iz istorijata vakcine BCG

Prošlo je 90 godina od kada su Calmette (Albert, 1863-1933) i njegov učenik i saradnik Guerin (Camille) posle proučavanja, pripremanja i trinaestogodišnjeg eksperimentisanja ponudili svetu vakcinu protiv tuberkuloze BCG, nazvanu skraćenicama njihovih imena datih vakcinalnom soju mikobakterija. Od otkrivanja soja BCG i stvaranja vakcine, pomno su praćeni njena delotvornost i neželjena dejstva. Najznačajnija prekretnica u ovoj proceni bila je, svakako, 1921. godina, kada je vakcina prvi put uspešno primenjena u Francuskoj – data oralno novorođenčetu čija majka je umrla od tuberkuloze i koje je odgajala baka, takođe obolela od tuberkuloze a ono se nije razbolelo. Tragedija u Libeku, Nemačka, 1929/30. godine izazvala je sumnju u delotvornost vakcine. Naime, iza vakcinisanja 121 deteta, 72 dece je umrlo. Iako je detaljnom istragom utvrđeno da deca nisu primila vakcinalni soj (BCG) već, fatalnom greškom, *M. tuberculosis*, senka nad vakcinom BCG nastavila je još dugo da lebdi.

U periodu 1943-1949. godine vakcinalni soj je distribuisan mnogim laboratorijama, koje su koristile različite tehnike za održavanje njegove viabilnosti, pa je to dovelo do velikih razlika u porodici BCG. Na osnovu savremenog znanja o genetici i antigenima mikobakterija, kao i ranim izveštajima u literaturi o primeni ove vakcine, Oettinger i sar. su krajem 20. veka bili u stanju da urade fino genealoško stablo vakcine BCG i ukažu na poreklo pojedinih podtipova vakcinalnog soja *M. bovis*. Na ovim saznanjima bazirane su brojne diskusije koje se odnose na razlike u efikasnosti vakcine BCG širom sveta. (14).



Grafikon 2 - Genealoško stablo vakcine BCG

Originalni vakcinalni soj *Mycobacterium bovis* *Bacillus Calmette Guérin* se razvio u nekoliko različitih podtipova, koji su se koristili u proizvodnji vakcine BCG širom sveta od 1921. godine. Analiza pokazuje dva odvojena pravca sa naglim promenama koje se sastoje u gubitku nekoliko gena i izmenjenim biohemijskim karakteristikama sojeva koji potiču iz Pasterovog instituta posle 1927. godine. Dalji dokazi iz literature su potvrdili da se dogodila promena u

virulenciji roditeljskog soja BCG u Institutu Pasteur krajem 1920-ih (14).

Vakcina je prihvaćena u program SZO 1974. godine. Danas se obavezno primenjuje u preko 100 zemalja a u još stotinak je preporučena. Prema podacima SZO, godišnje u svetu 100 miliona dece primi vakcinu BCG (obuhvat dece 85%)(20,22). Kontrola kvaliteta se daje poseban značaj, a odgovornost pojedinih kompanija proizvođača vakcine je pod nadzorom vlada zemalja proizvođača.

Primena vakcine BCG u našoj zemlji

U Jugoslaviji i Srbiji vakcina BCG primenjena je prvi put 1927. godine, a od 1928. godine sistematski se primenjuje kod novorođenčadi na Akušerskoj klinici u Beogradu (11,19). Posle Drugog svetskog rata, a posebno od osnivanja Instituta za tuberkulozu Republike Srbije 1952. godine kao referentne ustanove, u sklopu mnogih mera, primena vakcine BCG je intenzivirana, dobila široke razmere i zakonsku regulativu. Ove mere su planirane i sprovedene u potpunom skladu sa preporukama SZO i preuzetog iskustva skandinavskih zemalja, koje su za ovu organizovanu borbu sa tuberkulozom već imale utemeljene planove. Redovno usavršavanje kadra i usaglašavanje sa preporukama SZO postala je tradicija u radu Epidemiološkog odeljenja Instituta za tuberkulozu i plućne bolesti i u narednom periodu. U skladu sa tim, nacionalnim programom, politika primene vakcine BCG se promenila 2002. godine, kada je ukinuta revakcinacija u 10. godini. Sistematska vakcinacija novorođenčadi je nastavljena do danas. Početkom 21. veka obuhvat novorođenčadi vakcinacijom BCG u Srbiji kreće se oko 96%, u proseku, za analizirani desetogodišnji period, a ima tendenciju porasta zahvaljujući aktivnom pristupu stanovništvu vulnerabilnih grupa pod rizikom za tuberkulozu (1,15,16).

Efikasnost vakcine BCG

Danas je efikasnost vakcine BCG opet predmet ispitivanja širom sveta. U njima se, pored delotvornosti, uzima u obzir i cena njene primene u odnosu na cenu lečenja jednog obolelog od tuberkuloze. Ovaj odnos određuju efikasnost vakcine, trajanje zaštite koju ona pruža, incidencija tuberkuloze u jednoj sredini i stepen obuhvata vakcinom.

Efikasnost vakcine BCG ocenjena je na osnovu meta-analize zasnovane na 14 prospektivnih trial-a i, nezavisno od njih, 12 kontrolisanih studija (9). Zaključeno je da se zaštitna efikasnost kreće od tako niske kao što je 2% do 90% sa prosečnom vrednošću 50%, za šta postoje brojna objašnjenja (9). Vakcina BCG značajno smanjuje rizik od aktivne tuberkuloze i smrtnog ishoda i ima ukupni zaštitni efekat od infekcije 50%. BCG vakcina štiti od plućne tuberkuloze kao i od diseminovane tuberkuloze (zaštitni efekat 78%),

meningitisa (64%) i smrtnog ishoda od ove bolesti (71%). Zaštita od meningitisa u detinjstvu je 63% u studiji koja se bavila analizom cene u odnosu na delotvornost vakcine BCG u oblasti Ivanovo, Ruska federacija. Uzrast u kojem je vakcinacija obavljena nije značajno uslovio efikasnost.

Činioci razlika u zaštitnoj moći vakcine BCG

Brojni su razlozi za nađeni različit efekat vakcine BCG u zaštiti od tuberkuloze, počevši od greške u postupku rastvaranja i davanja vakcine do razlike među vakcinama. Razlike u vakcinama BCG mogu da nastanu tokom pripreme vakcine, kada dolazi do promene njenih genetičkih i fizičkih svojstava (14). Ustanovljeno je da u manjim geografskim širinama vakcina BCG manje deluje. Na primer, vakcina istog proizvođača dobro deluje u Velikoj Britaniji ali ne i na Malavima. Vakcinalni soj ne određuje značajno ukupnu efikasnost.

Izloženost netuberkuloznim mikobakterijama - NTM(*eng.* non tuberculous mycobacteria) može da dovede do izvesnog stepena zaštite od *M. tuberculosis* kod životinja. Kod ljudi, izloženost *M. avium* intracellulare može da da istu zaštitu protiv tuberkuloze (3). Izgleda da vakcina BCG manje štiti stanovništvo koje živi u ruralnim područjima smeštenim u toplom i vlažnom podneblju (6). Ovim mogu da se objasne teškoće u realnoj proceni zaštite koju vakcina BCG pruža u ovim krajevima.

Dokazi da bi genetički činioci imali udela u različitoj efikasnosti vakcine BCG za sada nisu jaki. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) je nađena nešto veća zaštitna moć od tuberkuloze među pripadnicima crne u poređenju sa pripadnicima bele rase. Neophodne su nove i dobro vođene studije, koje bi ovo ispitale. Razlika u virulenciji bacila tuberkuloze može da dovede do različitog odgovora. Neophodne su dodatne studije i u ovom polju.

Ostala poznata objašnjenja različite efikasnosti vakcine BCG uzimaju izlaganje ultra-violetnim zracima kao značajan faktor u prekidanju ranih aktivnosti BCG u dermu u tropskim krajevima. Smatra se da bi viši nivo zaštite bio moguć od primoinfekcije i endogene reaktivacije nego od egzogene superinfekcije. Razlike u nutritivskom statusu su važne, jer on utiče na funkciju ćelijskog imuniteta. Loš nutritivski status može negativno da utiče na efekat vakcine BCG (6)

Trajanje zaštitnog efekta vakcine BCG

Malo je relevantnih podataka o periodu trajanja zaštite. Ipak, na osnovu većine studija bi moglo da se zaključi da, prosečno, zaštita od tuberkuloze koju vakcina BCG pruža traje oko 15 godina. Posle ovog perioda, zaštita i dalje postoji ali je manja. Petnaestogodišnje praćenje efekta vakcine BCG u Indiji, za razliku od onih u drugim delovima sveta, pokazuje izvesnu zaštitu i kod starije dece, dok kod

odraslih ima suprotan efekat – štetno dejstvo u smislu većeg razbolevanja od tuberkuloze vakcinisanih (14).

Vakcina BCG i HIV

Smatralo se da primena vakcine BCG kod HIV-seropozitivnih ne treba posebno da se modifikuje. Naime, u pogledu neželjenih dejstava, kod HIV-pozitivnih nije bilo razlike u njenoj primeni u odnosu na osobe koje su HIV-negativne sve dok se klinički ne ispolji sindrom stečenog gubitka imuniteta (AIDS, *eng. acquired immune deficiency syndrome*). Do pre nekoliko godina nije bilo dokaza o porastu neželjenih dejstava vakcinacije BCG dece koja su infekciju HIV dobila od majki. Uočeno je da infekcija HIV smanjuje zaštitni efekat od vanplućne tuberkuloze, pa bi zato vakcina bila značajna kod ovih osoba. Jedino u onim zemljama gde su incidencija i prevalencija tuberkuloze niske, vakcina BCG se ne preporučuje u slučaju ko-infekcije HIV. Neophodno je dodatno istraživanje kojim bi se, u eri infekcije HIV, obezbedili sigurniji programi imunizacije protiv tuberkuloze za HIV-pozitivne osobe (4,13).

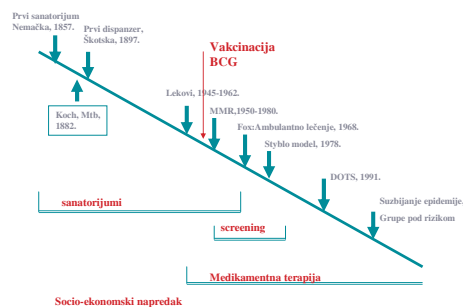
Delotvornost vakcine BCG u odnosu na cenu

Dobit u odnosu na cenu programa BCG vakcinacije posebno se razmatra u zemljama koje imaju nisku incidenciju tuberkuloze (stopa incidencije <20/100000 stanovnika) a koje vakcinu još uvek primenjuju. Da je vakcina BCG nedelotvorna, ne bi bilo razloga da se nastavi sa programom vakcinacije. Čak i sa raznolikom efikasnošću (40-80%), cena sprečavanja jednog slučaja tuberkuloze u SAD izgleda veoma visoka i prevazilazi cenu lečenja jednog bolesnika sa tuberkulozom, ne uzimajući u obzir moguća neželjena dejstva vakcinacije i njihovo lečenje (20). To je jedan od razloga što se u prevenciji tuberkuloze u SAD veći značaj pridaje hemioprofilaksi a vakcinacija razmatra kao mogućnost za osobe pod posebnim rizikom od zaraze kao što su zdravstveni radnici (10).

Vakcina BCG u odnosu na kretanje TB u našoj zemlji

Srbija je zemlja umerene-do-niske stope incidencije tuberkuloze sa značajnim razlikama u stopi među okruzima. Tokom niza decenija, došlo je do izrazitog opadanja broja obolelih od tuberkuloze centralnog nervnog sistema (CNS) kao najteže forme bolesti sa pretećim letalnim ishodom. Početak ovog perioda se poklapa sa sistematskim uvođenjem vakcine BCG i sve većim obuhvatom novorođenčadi vakcinacijom.

TUBERKULOZA Intervencije kroz vreme



Grafikon 3 – Tuberkuloza – intervencije kroz vreme
Uvođenje vakcinacije BCG je jedna od mera u programima suzbijanja tuberkuloze a u Srbiji se sistematski primenjuje 60 godina.

Rede se pojavljuju ne samo ove već i druge forme dečje tuberkuloze. Koštano-zglobna tuberkuloza kod dece danas je postala retka u Srbiji (12). Rezultati analize godišnjih izveštaja referentne ustanove u odnosu na pol, starost i lokalizaciju bolesti dosledno ukazuju na najveću zaštitu najmlađih od najtežih formi i smrti od tuberkuloze (12,15,18).

Niska stopa incidencije tuberkuloze kod dece i najveća stopa incidencije među starijima od 65 godina mogla bi da bude rezultat dobro vođenog nacionalnog programa na suzbijanju bolesti u jednoj zemlji tokom više decenija. Međutim, činjenica da obolevanje starih u Srbiji ima dramatičan trend porasta (17) i specifični uslovi stanovanja gde i po tri generacije katkad žive u skućenim stambenim uslovima, čine poseban milje u kojem su najmlađi i dalje pod rizikom od zaraze i razbolevanja. Pri tome su mnogi faktori rizika za tuberkulozu kao što su stres i pothranjenost i dalje prisutni (2,20).

Zaključak

Do danas nema bolje ni efikasnije vakcine protiv tuberkuloze od vakcine BCG. Stara 90 godina, ona je koristan vid individualne zaštite. Uz sve kontroverze o njenoj efikasnosti, nesumnjiva je uloga vakcine BCG u zaštiti najmlađeg i najosetljivijeg dela stanovništva od najtežih kliničkih formi tuberkuloze i smrti od tuberkuloze. I pored ostvarenog opadajućeg ukupnog trenda obolevanja od tuberkuloze u Srbiji, specifičnost epidemiološke i socijalne situacije čini dalju primenu vakcine BCG po rođenju i dalje opravdanom. Očekuje se da napredak istraživanja i kliničke studije tokom narednih pet godina otklone mnoge od postojećih dilema i dovedu do boljeg razumevanja patogenih svojstava Mycobacterium tuberculosis i suštine imuniteta u različitim fazama infekcije i bolesti.

Napomena

Rad je podržan od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije ugovorom br. 175095, 2011-2014.

Rad je usmeno izložen na mini-simpozijumu Uticaj vakcinacije na karakteristike preventibilnih bolesti, 41. simpozijuma Stremljenja i novine u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 6.12.2012. godine

Literatura

- Bothamley, G.H., Ditiu, L., Migliori, G.B., Lange, C., and TBNET contributors. (2008) Active case-finding of tuberculosis in Europe: a Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) survey. *Eur Respir J*; 32(4):1023-30.
- Davies, P.D. Risk factors for tuberculosis. (2005) *Monaldi Arch Chest Dis*, 63:37-46.
- Edwards, M.L., Goodrich, J.M., Muller, D., Pollack, A., Ziegler, J.E., Smith, D.W. (1982) Infection with Mycobacterium avium-intracellulare and the protective effects of Bacille Calmette-Guérin. *J Infect Dis*;145(5):733-41.
- Enserink, M. (2007) Public health. In the HIV era, an old TB vaccine causes new problems. *Science*, 318(5853):1059
- Evans, T.G., Brennan, M.J., Barker, L., Thole, J.(2013) Preventive vaccines for tuberculosis. *Vaccine*;31 Suppl 2:B223-6.
- Fine, P.E., Bruce, J., Ponnighaus, J.M., Nkhosa, P., Harawa, A., Vynnycky, E. (1999) Tuberculin sensitivity: conversions and reversions in a rural African population. *Int J Tuberc Lung Dis*; 3(11):962-75.
- Gledovic, Z., Vlajinac, H., Pekmezovic, T., Sipetic-Grujicic, S., Grgurevic, A., Pesut, D. (2006) Burden of tuberculosis in Serbia. *Am J Infect Control*; 34 (10): 676-9.
- Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. Geneva: World Health Organization; 2009.
- Graham, A., Colditz, M.D., Thimoty, F., et al. (1994) Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA*; 271(9): 698-702.
- Graham, M., Howley, T.M., Pierce, R.J., Johnson, P.D. (2006) Should medical students be routinely offered BCG vaccination? *Med J Aust*;185(6):324-6.
- Grujić, M. Tuberkuloza pluća. Naučna knjiga, Beograd, 1967:16.
- Lesic, A., Pesut, D., Markovic-Denic, Lj., Maksimovic, J., Cobeljic, G., Milosevic, I., Atkinson, H.D., Bumbasirevic, M. (2010) Challenge of osseo-articular tuberculosis in the 21st century – a 15-year population based study. *Int J Tuberc Lung Dis*; 14(9): 1181-86.
- Mak, T.K, Hesselning, A.C., Hussey, G.D., Cotton, M.F. (2008) Making BCG vaccination programmes safer in the HIV era. *Lancet*, 372(9641):786-7.
- Oettinger, T., Jørgensen, M., Ladefoged, A., Hasløv, K., Andersen, P. (1999) Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tuber Lung Dis*,79(4):243-50.
- Pešut, D. Kretanje tuberkuloze u Srbiji u poslednjih 10 godina. Zbornik radova 45. savetovanja pulmologa Srbije u Beogradu 2001. Institut za plućne bolesti KCS, Beograd, 2002, 63-70.
- Pešut, D. Sadašnje mesto vakcine BCG u svetu i kod nas (2004) *Med Pregl*; 57(Supl 1):37-40.
- Pešut, D., Gledović, Z., Grgurević, A., Nagorni-Obradović, Lj., Adžić, T. (2008) Tuberculosis Incidence in Elderly in Serbia: Key Trends in Socioeconomic Transition. *Croat Med J*, 49(6):807-12.
- Pesut, D.P., Bulajic, M.V., Lesic, A.R. (2012) Time trend and clinical pattern of extrapulmonary tuberculosis in Serbia, 1993-2007. *Vojnosanit Pregl*; 69 (3):227-230.
- Radosavljević, A. i sar. Kalemljenje protiv tuberkuloze po Calmetteu. Medicinski fakultet, Beograd, 1931.
- Reider, H. Interventions for tuberculosis control. IUATLD, Paris, 2002:98.
- StopTB Partnership and World Health Organization. The global plan to stop TB, 2006-2015. Dostupno na web site adresi: <http://www.stoptb.org/globalplan/assets/documents/GlobalPlanFinal.pdf>. Poslednji ulaz 30. aprila 2013.
- Tala, E., Romanus, V., Tala-Heikkila, M. (1997) Bacille Calmette Guérin vaccination in the 21st century. *Eur Respir Monograph*; 4:327-53.
- WHO. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. A discussion document (unpublished document WHO/V&B/99.23; available from Vaccines and Biologicals, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

