

# Tüberkülin Cilt Testi

Gülbin GÖKÇAY \*

## Tüberkülin Cilt Testi

Tüberkülin Cilt Testi (TCT) Latent tüberküloz enfeksiyonunun çocuklarda saptanmasında önemli bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır. Ancak uygulanmasında ve yorumlanmasında çeşitli tartışmalar süregelmektedir. Bu yazıda PPD olarak da bilinen TCT konusundaki güncel çalışmalar ve öneriler değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Tüberkülin cilt testi, çocuklar, BCG aşısı

Çocuk Dergisi 2010; 10(1):6-12

## Tuberculin Skin Test in Children

The tuberculin skin test (TST) has become the established screening method for diagnosing latent tuberculosis infection in children. However much discussion is still going on about its use and interpretation. This paper reviews the current studies and recommendations on the use of TST in children.

**Key words:** Tuberculin skin test, children, BCG vaccine

J Child 2010; 10(1):6-12

## GİRİŞ

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olan çocuklar ve ergenler gelecekteki tüberküloz (TB) vakaları için kaynak oluştururlar. Bu nedenle çocuklardaki ve ergenlerdeki latent tüberküloz enfeksiyonunun saptanması ve tedavi edilmesi bir toplumda tüberkülozla mücadele açısından önemlidir.

LTBE saptanan tüm çocukların ve ergenlerin tedavi edilmesi önerilir. Çünkü: a) Kullanılan ilaçlar çocuklar için güvenlidir; b) *Mycobacterium tuberculosis* ile olan enfeksiyonun yeni olma olasılığı daha yüksektir; c) Küçük çocuklar tüberküloz hastalığının ilerleme tehlikesi içindedirler; d) Çocuk nüfusun önünde potansiyel olarak tüberküloz gelişmesi açısından daha uzun süre vardır <sup>(1)</sup>.

Bu nedenle çocuklar düzenli olarak tüberkülin cilt testi (TCT) ile taranmalıdırlar. Sağlam çocuk izlemlerinde 6-12 ay, 2-5 yaş ve 12-14 yaş arası olmak üzere en az 3 kez TCT ile tarama yapılması önerilmektedir <sup>(2)</sup>.

Bu taramalar ile bir toplumda yıllık enfeksiyon riski

**Alındığı tarih:** 04.06.10

**Kabul tarihi:** 14.06.10

\* İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Prof. Dr.

hesabı da yapılabilir. Ancak BCG aşısının yaygın uygulandığı toplumlarda bu yöntemin uygulanması için ayrıntılı araştırmaların yapılması gerekir. Ülkemizde bu açıdan çeşitli çalışmalar yürütülmektedir <sup>(3,4)</sup>.

## Tüberkülin antijeni

Robert Koch, TB basilinin keşfinden sonra, çalışmalarına devam ederek, TB için bir tedavi metodu geliştirdiğini belirtmiştir <sup>(5)</sup>. Bu tedavi hastalara *M. tuberculosis* kültür ekstresi filtratlarından elde edilen, saydam bir sıvı olan tüberkülinin subkütan verilmesi idi. Bu yaklaşım bir tedavi metodu olarak kabul edilmedi. Ancak, Koch farkında olmadan dünyada yaygın olarak kullanılacak bir tanı metodunu ortaya çıkarmıştı. Bu araştırma sonuçlarına göre TB'ü olmayanlara uygulandığında hiçbir semptom gözlenmesi ya da çok hafif reaksiyona neden olması tüberkülinin enfekte kişi ile sağlıklı kişileri ayırt edebileceğini düşündürdü. TCT 1930'lu yılların başlarında LTBE için bir tarama metodu olarak kullanılmaya başlandı.

Çok antijen içeren solüsyonlar ile kişileri taramanın pratik olmaması ve büyük dozlar verilirse hemen her kişinin reaksiyon vereceğinin ortaya çıkması standard tarama dozu olarak 5 tüberkülin ünitesinin (TÜ) kabul edilmesine yol açtı. Kabul edilen bu doz başlangıçta test için kullanılan dozdan 5 kat daha büyük

olduğu için 5 TÛ olarak belirtildi (5).

Seibert ve Glenn tarafından 1939'da üretilen bir parti PPD, PPD-S adı ile uluslararası standard olarak kabul edildi (6). Günümüzde yoğunlaştırılmış sentetik medyum tüberkülini (OT) ve PPD (saflaştırılmış protein derivatives=purified protein derivative) kullanılmaktadır. PPD çok düşük ve orta ağırlıklı protein olan çok sayıda antijen içerir. Tüberküloprotein, cam ve plastikler tarafından değişik miktarlarda adsorbe edilir. Adsorpsiyonu azaltmak için üretim sırasında tüberküline Tween 80 adlı bir deterjan eklenir. Tüberküloproteinin adsorpsiyonunun önlenmesi için enjektöre çekildikten sonra bekletilmeden kullanılmalı, sıvı haldeki PPD dondurulmamalı, bir kaptan diğerine aktarılmamalı, karanlıkta ve buzdolabında (2-8° C) saklanmalıdır (7).

### **Tüberkülin reaksiyonunun immunolojik özellikleri**

TCT, *M. tuberculosis* antijenine karşı gelişen gecikmiş tipte bir deri reaksiyonunu açığa çıkarır. Bu hücreli bir reaksiyondur. Bir kişi enfekte olduğunda T lenfositleri çoğalır ve duyarlılaşır. Haftalar içinde bu duyarlı lenfositler kana katılır. TCT uygulanan yere duyarlılaşmış T lenfositleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar. Böylece o bölgede vazodilatasyon, ödem, inflammatuar hücre toplanması ve fibrin birikimi gelişir. İlk kez test edilen bir kişide reaksiyon çoğunlukla yavaş gelişir ve enjeksiyondan ancak 72 saat sonra üst düzeye ulaşır. Kaybolması günler alır. Tekrar test edilen kişilerde ise reaksiyon daha hızlı oluşur ve genellikle 48 saat sonra üst düzeye ulaşır. Deri yüzeyinde sertlik olarak palpe edilen endurasyon alanı gecikmiş tip aşırı duyarlılığı yansıtır.

Enjeksiyon yerinde kırmızılık ile belli olan bir akut inflammatuar reaksiyon, eritem, vazodilatasyon ve kapiler konjesyon nedeni ile oluşur ve tek başına pozitif reaksiyon anlamına gelmediği belirtilir. Ancak Japonya'da aşılı okul çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada TCT sonrası gelişen eritemin endurasyona benzer sonuçlar verdiği ve eritemin endurasyon ile birlikte tüberküloz enfeksiyonunun saptanmasında kullanılabilceği belirtilmiştir (8).

Lenfositlerin duyarlılığı çoğunlukla ilk enfeksiyondan 2-10 hafta sonra deri testi ile saptanabilecek

gecikmiş tipte aşırı duyarlılık yanıtı üretmeye yeterli bir düzeye ulaşır (5). Bu duyarlılık zamanla azalabilmesine karşın, profilaktik tedavi verilse bile uzun yıllar kalabilir (5).

### **Tüberkülin deri testinin uygulanışı**

TCT uygulaması için önerilen metod *M. tuberculosis*'ten elde edilen 0.1 mL 5 tüberkülin ünitesi saflaştırılmış protein derivativesinin (PPD) ön kolun iç yüzüne intradermal olarak verilmesidir. Bu, Mantoux yöntemi olarak tanımlanır. Çoklu delme metodu artık önerilmemektedir.

Uygulama 25-27 gauge kalınlığında iğnesi olan, diziyem taksimatlı, 1 mL'lik enjektör ile yapılır. Test yapılacak bölge herhangi bir antiseptikle silinmez. Cilt yüzeyinin hemen altına iğnenin oluklu uç kısmı yukarı bakacak şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyon sırasında iğne ucunda deride bir kabarcık oluşmalıdır. Test uygun yapılamaz ise hemen ikinci bir test dozu, birkaç santimetre uzaklığa tekrarlanır. Test yeri işaretlenir. Uygulanan bölgede venlerin ya da deri lezyonlarının bulunmamasına dikkat edilmelidir.

Değerlendirme uygulamadan 48-72 saat sonra yapılır. Uygulamadan sonra o bölgenin kuru tutulması ve kaşınmaması önemlidir. Yanıt test yerindeki sertlik (endurasyon) çapının mm olarak ölçülmesi ile değerlendirilir. Endurasyon boyutunu saptamak için iki metod kullanılır. Palpasyon metodunda endurasyon sınırları parmak ile hissedilerek dış kenarlar işaretlenir ve bir cetvel ile kolun uzun eksenine dik olan enine çap en geniş yerinden ölçülür. Bu yöntem ile endurasyon bölgesi çok iyi belirlenemeyebilir. Palpasyon metodu kullanan deneyimli kişiler arasında bile belirgin farklılıklar saptanmış, kalem metodu kullanıldığında bu hataların azaltılabileceği gösterilmiştir (9). Kalem metodu reaksiyonun birkaç mm ilerisinden hafif basınç uygulayarak kalemin enjeksiyon yerine doğru ilerletilmesi ile uygulanır. Kalem sert alanın kenarına ulaştığında hareketi durur ve bu nokta endurasyonun dış kenarı olarak işaretlenir. Aynı işlem diğer tarafa da uygulanır ve iki çizgi arasında kalan uzaklık ölçülür. Reaksiyon çapı mümkünse iki kez ölçülmeli ve ortalamaları alınmalıdır. Endurasyon yokluğunu belirtirken "negatif" değil "0 mm" olarak yazmak uygundur.

TCT yanıtının değerlendirilmesi deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. Cheng ve ark. <sup>(10)</sup> tarafından yürütülen bir çalışmada ebeveynlerin değerlendirmesi, hemşire tarafından yapılan değerlendirme ile karşılaştırılmış ve ebeveynlerin % 6'sının endurasyonu saptayamadıkları, % 3'ünün ise negatif sonucu endurasyon olarak tanımladıkları belirlenmiştir. TCT'nin deneyimsiz sağlık personeli tarafından değerlendirilmesi konusunda yapılan bir çalışmada, 15 mm endurasyon çapını katılanların % 23'ü <10 mm, % 18'i ise <5 mm olarak tanımlamışlardır <sup>(11)</sup>.

### Tüberkülin konversiyonu

İlk teste göre ikinci TCT boyutunda anlamlı artış konversiyon olarak tanımlanır. T.C. Sağlık Bakanlığı yayınlarında son 2 yılda, BCG aşısı yapılmaması olmak koşulu ile daha önce negatif olan TCT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi diğer bir deyişle 15 mm üzerine çıkması serokonversiyon olarak kabul edilir <sup>(12)</sup>. Amerikan Toraks Cemiyetine göre konversiyon, yaş durumuna bakılmaksızın iki yıl içinde TCT reaksiyonunun >10 mm artış göstermesi olarak tanımlanmaktadır <sup>(13)</sup>. Bu konuda literatürde kesin bir tanımlama bulunmamaktadır.

Tüberkülin konversiyonu çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. "Booster fenomeni", ilk test sırasındaki konak faktörleri (enfeksiyonlar, canlı aşılar, immunosupresif tedavi vb.), hatalı uygulama ya da hatalı değerlendirme konversiyona neden olabilir. BCG aşıları kişilerde zaman içinde TCT yanıtı negatifleşebilir. TCT sonucu negatif olan aşıları kişilerin % 10-25'inde 1-4 hafta sonra uygulanan ikinci testte sonuç pozitif olur, bu durum "booster fenomeni (pekiştirici etki)" olarak tanımlanır <sup>(14)</sup>. Enfekte ya da hastalığı geçirmiş kişilerde de zaman içinde mikobakteri antijenlerine karşı gecikmiş aşırı duyarlılıkta azalma olabilir ve TCT negatifleşebilir. Ancak tekrarlanan TCT ile gecikmiş aşırı duyarlılık tekrar alevlenebilir. Bu durum TCT serokonversiyonu olarak yorumlanabilir. Testler en az bir hafta ara ile yapılırsa pekiştirici etki en aza indirilebilir <sup>(15)</sup>. Tekrarlanan TCT'ne bağlı pekiştirici etki kişi mikobakteri antijenleri ile enfekte olmamış ise meydana gelmez <sup>(1)</sup>. TCT ile çapraz reaksiyon veren atipik mikobakteriler ile yeni enfeksiyon da konversiyona yol açabilir.

İstanbul'da yaşları 6 ay ile 1 yaş arasında değişen 91

sağlıklı çocuk üzerinde yürütülen prospektif bir çalışmada konversiyon oranı % 15 olarak bulunmuştur <sup>(16)</sup>. Bu çalışmada çocuklar 12 ay ile 41 ay arasında izlenmiş ve en az 6 ay ara ile TCT kontrolleri yapılmıştır. Araştırmada konversiyon tanımı olarak 10 mm'nin altından en az % 50 artış ile 10 mm ve üzerine yükselme seçilmiştir. Bu çalışmada konversiyon gözlenenlerde semptom pozitifliği % 61 iken gözlenmeyenlerde % 25 bulunmuştur.

Tüberkülin konversiyonunun asıl önemi, diğer nedenlerin dışlanması durumunda *M. tuberculosis* ile yeni enfeksiyonu göstermesidir. TCT temas riskinde olan, reaksiyonu negatif kişilerin izleminde çok değerlidir <sup>(5)</sup>.

### Yalancı negatiflik ve pozitiflik

LTBE tanısı için altın bir kriter bulunmamaktadır. Bu nedenle TCT'nin duyarlılığını ve özgünlüğünü hesaplamak çok güçtür. Testin duyarlılığına yönelik araştırmalar bu testin TB hastaları üzerinde yürütülmesine dayanır. Sonuçlar % 80-90 arasında değişmektedir <sup>(5)</sup>. İmmun sistemi sağlam, TB hastalığı olan çocukların % 10'ununda negatif TCT yanıtı saptandığı bildirilmektedir <sup>(17)</sup>. Yalancı negatif TCT yanıtına yol açan nedenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Steiner ve ark. <sup>(18)</sup> başlangıçta TCT negatif olan ve kültür ile kanıtlanmış tüberkülozu olan çocukların ancak %14'ünde testin pozitifleştiğini bildirmişlerdir. Bu çocuklarda menenjit, miliary tüberküloz, konjenital tüberküloz, Pott ya da yaygın akciğer tüberkülozu bulunmakta idi. Hindistan'da yapılan bir çalışmada tüberküloz menenjit sırasında, çocuğun beslenme ve aşı durumundan bağımsız olarak pozitif tüberkülin yanıtının seyrek görüldüğü bildirilmiştir <sup>(19)</sup>.

Starr ve Berkovich TB olan ve TCT pozitif olan 20 çocukta kızamık sonrası testin negatifleştiğini saptamışlardır <sup>(20)</sup>. Kızamığın bu etkisi döküntüler başladıktan sonra ortalama 18 gün devam etmiştir. Benzer durum varicella için de bildirilmiştir <sup>(21)</sup>. Üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı TCT yanıtında baskılanmaya ilişkin herhangi bir araştırma sonucu bildirilmemiştir. Oral polio aşısından sonraki 4-6 hafta içinde TCT yanıtında azalma bildirilmiştir <sup>(22)</sup>. Benzer bir etki varicella aşısından sonra da bildirilmiştir <sup>(23)</sup>. Kupers ve ark. <sup>(24)</sup> TCT pozitif olan çocukların %

**Tablo 1. Yalancı negatif TCT sonucuna yol açan nedenler <sup>(1)</sup>.**

---

Enfeksiyonlar
• Viral hastalıklar (HIV, kızamık, varicella)
• Bakteriyel hastalıklar (tifo, brucella, tifus, lepra)
• TB enfeksiyonunun erken dönemi (<12 hafta)
• TB hastalığı (menenjit, milyar, plevral)
• Mantar (Blastomikoz)
Canlı virus aşıları
• Kızamık
• Polio
• Varicella
Kişiyile ilgili durumlar
• Metabolik hastalıklar (Kronik böbrek hastalığı)
• Habis hastalıklar (Hodgkin, lemfoma, lösemi)
• Sarkoidoz
• Beslenme bozukluğu
• İmmunosupresif ilaçlar
• <2 yaş
Test materyeline ait faktörler
• Düşük kalite
• Yetersiz doz
• Uygun olmayan saklanma koşulları
• Miyad geçmesi
Hatalı uygulama
• Deri altına yapılması
• Uzun süre enjektörde saklanması
• Çok az antijen kullanılması
Hatalı okuma
• Deneyimsiz ya da yanlış okuma
• Hatalı kayıt
• Çok erken ya da geç okuma

---

50'inde kabakulak aşılması sonrası 1-4 hafta içinde TCT yanıtlarında belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir. Berkovich ve ark. da <sup>(25)</sup> kabakulak aşılması sonrası tüberkülin yanıtında % 22'lik bir azalma bildirmişlerdir. Rubella aşılması sonrası da benzer bir etki bildirilmiştir <sup>(26)</sup>. Canlı aşılar ile aynı anda yapılan TCT yanıtlarında ise aşıya bağlı bir değişiklik bildirilmemiştir. Brickman ve ark. <sup>(27)</sup> tarafından yürütülen bir çalışmada TCT pozitif olan çocukların bir grubuna TCT ile aynı anda canlı virus aşısı yapılmış ve bir gruba ise yalnızca TCT uygulanmıştır. Her iki grup arasında TCT yanıtları açısından bir fark bulunmamıştır. Sonuçlar TCT ile canlı aşılardan aynı anda yapılabileceğini ve aynı anda yapılamıyorsa TCT'nin canlı aşılardan 4-6 hafta sonra yapılmasının uygun olacağını ortaya koymaktadır.

Erişkinlerde günde > 15 mg kortikosteroid kullanımı TCT yanıtında baskılanmaya yol açabilir ancak çocuklar ve ergenler açısından kesin etki bilinmemektedir <sup>(28,29)</sup>.

TCT uygulamasında yalancı pozitifliklere yol açan durumlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2. Yalancı pozitif TCT sonucuna yol açan nedenler <sup>(1)</sup>.**

- 
- |   |
|---|
| • Tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM) ile temas            |
| • BCG aşısı   |
| • TCT pozitif vericilerden kan transfüzyonu <sup>(30)</sup> |
| • Deneyimsiz ya da yanlış okuyucu                           |
- 

PPD preparatları içinde 200'den fazla *M. tuberculosis* antijeni bulunmaktadır. Bu antijenler *Mycobacterium bovis*, BCG ve NTM (örn. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellularei*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus* ve *Mycobacterium kansasii*) için ortaktır. Bu durum çapraz reaksiyonlara ve yalancı pozitifliklere yol açabilir <sup>(31)</sup>.

### BCG aşısı ve TCT yanıtı

Yalancı pozitiflikler en sık BCG aşısına bağlı olarak gelişebilir. Bu nedenle aşılanmış kişilerde TCT için pozitif değerlerin farklı olması gerektiği öne sürülmektedir. Ancak bu değerlerin ne olması gerektiği konusunda farklı görüşler vardır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyadaki nüfusun % 79'una BCG aşısı uygulanmıştır. Çok sayıda çalışmada TCT ile BCG aşı uygulaması arasındaki ilişki araştırılmıştır. New York <sup>(32)</sup>, Brezilya <sup>(33)</sup>, Uganda <sup>(34)</sup> ve Botswana'da <sup>(35)</sup> yapılan araştırmalarda BCG aşısının TCT üzerine belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Ancak bu araştırmalardaki çocuk sayısı fazla (birkaç yüz) değildir. Çok sayıda çocuk (>50,000) üzerinde yürütülen araştırmalarda BCG skarlı olanlar arasında TCT pozitif (>10 mm) olanların oranı belirgin daha yüksek bulunmuştur <sup>(36,37)</sup>.

ABD'deki sınıflamaya göre TCT yanıtı >10 mm ise çocukların aşılama durumuna bakılmaksızın sonuç enfeksiyon açısından pozitif kabul edilmektedir <sup>(38)</sup>. Oysa aşılanmış çocuklardaki çeşitli çalışmalar TCT>15 mm olduğunda LTBE riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. BCG aşısının TCT üzerine etkisi olmadığını öne süren Karalliedde ve ark. <sup>(39)</sup> tarafından Sri Lanka'da yürütülen çalışmada 1Ü Tüberkülin kullanılmış ve yaşları 3 ay ile 11 yaş arasında değişen, doğumdan sonra 1. ayda BCG aşısı uygulanmış 740 çocuk araştırma kapsamına alınmıştır. Yenido-

ğanların aşılandığı Hong Kong'da okul çocuklarında (n=21 113) yapılan bir çalışmada yıllık enfeksiyon hızının hesaplanması için TCT yanıtı olarak >10 ve >15 mm değerleri karşılaştırılmış ve >15 mm değerinin daha sağlıklı sonuç verdiği belirtilmiştir (40). Ancak bu çalışmada da 1 ünite tüberkülin kullanılmıştır. Singapur'da doğumda aşılanmış okul çocuklarında yürütülen 4 yıllık bir izlem çalışmasında TCT >15 mm olanlarda tüberküloz gelişme riski belirgin daha yüksek bulunmuştur (41).

İstanbul'da sağlam çocuk kliniğinden izlenen yaşları 3 ay ile 48 ay arasında değişen, doğumda BCG aşısı uygulanmış 1213 çocuk üzerinde yürütülen araştırmada TCT > 10 mm olanların oranı % 39 bulunmuştur (42). Amerikan Pediatri Akademisine göre tüm bu çocuklara TB prevalansı yüksek bir ülkede yaşadıkları için koruyucu tedavi başlanması gerekirdi. Oysa izlemlerde ve değerlendirmelerde bu çocuklarda herhangi bir sorun bulunmamış ancak TCT>15 olanlarda pozitif temas öyküsü daha yüksek saptanmıştır (42). Benzer bir sonuç Botswana'da 3-60 ay arası çocuklarda yapılan gözlemlerde bildirilmiştir (43).

İngiltere'de 16 yaşından küçük çocuklar arasında TCT yanıtı yüksek olanlara koruyucu tedavi uygulanması önerilmektedir (44). Bu yayında TCT için pozitif değer aşılı çocuklarda daha yüksek tutulmaktadır. Soren ve ark.'nın (45) çalışmasında BCG ile aşılanmanın pozitif TCT (>10 mm) ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterildi. Çalışmada 5 tüberkülin ünitesi kullanılmıştı. Hindistan'da yürütülen BCG skarı olan (n=45988) ve olmayan çocuklar (n=54227) arasında yürütülen bir çalışmada TCT 15-19 değerlerinin dikkatle incelenmesi gerektiği ve >20 değerinin aşılama durumundan bağımsız olarak basil ile enfeksiyonu göstereceği belirtilmiştir (46).

Aşılı çocuklarda zaman içinde BCG aşısına bağlı TCT yanıtı azalabilir, ancak hastalığın sık görüldüğü toplumlarda etken ile karşılaşmanın pekiştirici etkisine bağlı olarak artabileceği de belirtilmektedir. Aşılı ve aşısız çocukların TCT yanıtlarının karşılaştırıldığı Suudi Arabistan'da yürütülen bir çalışmada 5 yaşta her iki grup arasında fark yok iken; 12-13 yaş arası aşılı çocukların TCT yanıtları anlamlı yüksek bulunmuştur (47).

BCG aşısının tüberkülin testi üzerine etkilerini ince-

leyen bir meta-analiz çalışmasında 980 makale taranmış, BCG aşısı 5 yıldan önce yapılmış çocuklar üzerinde yürütülmüş, prospektif ve aynı anda kontrolü bulunan toplam 26 makale değerlendirmeye alınmıştır (48). Sonuç olarak aşılı çocuklarda TCT yanıtının daha fazla olduğu, ancak aşından 15 yıl geçtikten sonra aşıya bağlı yanıtın azaldığı ve >15 mm olan yanıtların tüberküloz enfeksiyonuna bağlı olma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak aşılı toplumlarda da TCT ile tarama yapmanın önemli olduğunu ancak pozitif değerler konusunda sınırın 15 mm olması gerektiğini vurgulamışlardır.

### Tüberkülin deri testi sonucunun yorumlanması

TCT'nin pozitif tahmin değeri toplumdaki gerçek LTBE vakalarının fazla olduğu durumlarda artar. Örneğin temas vakalarında TCT'nin pozitif tahmin değeri daha yüksektir. BCG aşılarının fazla olduğu ya da NTM enfeksiyonlarının sık görüldüğü toplumlarda TCT'nin pozitif tahmin değeri düşebilir.

TCT sonucu pozitif olan bir çocukta koruyucu tedaviye başlanmadan önce hastalık varlığı ayrıntılı incelenmeli ve özellikle aile içi temas varlığı araştırılmalıdır.

Ülkemizde yürütülen geniş çaplı bir çalışmada TCT sonuçlarının yorumlanmasında yaş, cinsiyet ve BCG skar sayısının dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (49). BCG skar sayısının TCT yanıtı üzerine etkileri konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Ülkemizde yürütülen iki çalışmada BCG sayısının TCT yanıtını arttırdığı bildirilmektedir (50,51). İlkokul çocuklarında yürütülen geniş çaplı başka bir çalışmada ise 1 ya da 2 BCG skarı açısından TCT yanıtı farklılığı saptanmamıştır (52).

Aşılı kişilerde bir kez yapılan TCT sonucu negatif ancak aşı izi var ise TCT en erken bir hafta sonra tekrarlanmalı ve ikinci kez yapılan TCT sonucu değerlendirmeye alınmalıdır (53).

Horsburgh, yayınlanmış tüm raporları gözden geçirerek pozitif tüberkülin testi olan kişilerde tüberküloz gelişme riskini hesaplamıştır (54). Bu çalışmanın bulgularına göre TCT pozitifliği (konversiyon olmadan) olarak alınan sınırdan bağımsız olarak, reaktivasyo-

nun 35 yaş altında belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. TCT >15 mm için yıllık reaktivasyon riski 5 yaştan küçükler için 0.24, 16-35 yaşta 0.19, 56 yaşından büyüklerde 0.12 olarak hesaplanmıştır. Tüberküloz reaktivasyonu açısından en fazla risk taşıyan durumlar sırasıyla ileri derecede HIV enfeksiyonu, kronik böbrek yetersizliği, infliximab tedavisi olarak saptanmıştır. Silikoziste tüberküloz reaktivasyonu riski yüksek bulunmamıştır.

Ülkemiz için geliştirilen TCT reaksiyonunu değerlendirme ölçütleri Tablo 3’de verilmiştir<sup>(12)</sup>. Bugünkü mevcut literatür değerlendirmesi sonucunda bu kriterlerin, BCG aşısının yaygın olarak yapıldığı ve TB enfeksiyonunun sık görüldüğü, ülkemiz için en uygun ölçütler olduğu söylenebilir. Ancak aşılılarda TCT sonucu 10-14 mm ise sonuç şüpheli kabul edilip test tekrar edilmeli ve ikinci test sonucuna göre karar verilmelidir. Aşılı ancak immun sistemi baskılanma olasılığı yüksek temaslı çocuklarda 10-14 mm arası pozitif olarak değerlendirilmelidir<sup>(55)</sup>.

**Tablo 3. Ülkemiz için TCT reaksiyonunu değerlendirme ölçütleri<sup>(12)</sup>.**

<b>Aşılılarda</b>	
≤5 mm	Negatif
6-14 mm	Aşıya bağlı
≥15 mm	Pozitif
<b>Aşısızlarda*</b>	
≤5 mm	Negatif
6-9 mm	Şüpheli, 1 hafta sonra TCT tekrarlanır; yine 6-9 mm ise negatif; 10 mm ve üzeri ise pozitif kabul edilir
≥10 mm	Pozitif

\* Bağışıklığı baskılanmış, aşısızlarda ≥5 mm pozitif kabul edilir.

Mevcut araştırma sonuçlarına göre yukarıdaki noktalar göz önüne alınarak Tablo 3’deki ölçütler her yaş için kullanılabilir ve özellikle 35 yaş altında hastalık varlığının araştırılması, temaslıların değerlendirilmesi ve koruyucu tedavi başlanması açısından önemlidir.

## Teşekkür

Bu yazının hazırlanması sırasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Nermin Güler’e teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR

1. **Pediatric Tuberculosis Collaborative Group.** Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis

- infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:1175-201.
2. **Gökçay G, Neyzi O, Bulut A.** Sosyal Pediatri. In: Neyzi O, Ertuğrul T; eds. *Pediatri* ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 35-71.
  3. **Koçoğlu F, Yücel B, Uysal M, Mandı M.** BCG’li çocuklar üzerinde yıllık enfeksiyon riski hesabı. *Tüberküloz ve Toraks* 1995; 43:7-12.
  4. **Bozkanat E, Çiftçi F, Apaydın M ve ark.** İstanbul il merkezindeki bir askeri okulda tüberkülin cilt testi. *Tüberküloz ve Toraks* 2005;53(1):39-49.
  5. **Huebner RE, Schein MF, Bass JB.** The tuberculin skin test *Clin Infect Dis* 1993; 17:968-75.
  6. **Sbarbaro JA.** Skin test antigens: an evaluation whose time has come. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:1-5.
  7. Department of Health 1996 Immunisation against Infectious Disease HMSO, 1996, London.
  8. **Toivgoogiin A, Toyota M, Yasuda N, Ohara H.** Validity of using tuberculin skin test erythema measurement for contact investigation during a tuberculous outbreak in school children previously vaccinated with BCG. *J Epidemiol* 2005; 15:56-64.
  9. **Bouros D, Zeros, Panaretos C et al.** Palpation vs pen method for the measurement of tuberculin reaction (Mantoux test) *Chest* 1991; 99:416-9.
  10. **Cheng TL, Ottolini MC, Baumhaft K, et al.** Strategies to increase adherence with tuberculosis test reading in a high-risk population. *Pediatrics* 1997; 100:210-3.
  11. **Carter ER, Lee CM.** Interpretation of the tuberculin skin test reaction by pediatric providers. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:200-3.
  12. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberküloz Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Reklam Limited Şirketi, Ankara, 2003.
  13. **American Thoracic Society.** Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221-47.
  14. **Menzies D.** What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us. *Clin Infect Dis* 2000; 31:S71-4.
  15. **Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE, Farer LS.** The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *American Review of Respiratory Disease* 1979; 119:587-97.
  16. **Soysal A.** BCG Aşılı Sağlıklı Çocuklarda Tüberkülin Deri Testi Takipleri ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi [Tez], İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 1998.
  17. **Starke JR, Jacobs RF, Jereb J.** Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1992; 120:839-55.
  18. **Steiner P, Rao M, Victoria MS, et al.** Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children with culture positive for Mycobacterium tuberculosis (tuberculin negative tuberculosis) *Am J Dis Child* 1980; 134:747-50.
  19. **Mahadevan B, Mahadevan S, Serane VT, Narasimhan R.** Tuberculin reactivity in tuberculous meningitis. *Indian J Pediatr* 2005; 72:213-5.
  20. **Starr S, Berkovich S.** Effects of measles, gamma-globulin-modified measles and vaccine measles on the tuberculin test. *N Engl J Med* 1964; 270:386-91.
  21. **Belsey MA.** Tuberculosis and varicella infections in children. *Am J Dis Child* 1967; 113:444-8.
  22. **Berkovich S, Starr S.** Effects of live type 1 poliovirus vaccine and other viruses on the tuberculin test. *N Engl J Med* 1966; 27:67-72.
  23. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization . Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1994; 43(RR-1):1-38.
  24. **Kupers TA, Petrich JM, Holloway AW, St Geme JW.** Depression of tuberculin delayed hypersensitivity by live attenuated mumps virus. *J Pediatr* 1970; 76:716-21.
  25. **Berkovich S, Fikrig S, Brunell PA, et al.** Effect of live attenuated mumps vaccine virus on the expression of tuberculin sensitivity. *J Pediatr* 1972; 80:84-7.
  26. **Berkovich S, Steiner P, Steiner M.** Live rubella virus vaccine in tuberculous children. *Am J Dis Child* 1969; 118:252-7.
  27. **Brickman HF, Beaudry PH, Marks MI.** The timing of tuberculin test in relation to immunization with live viral vaccines. *Pediatrics* 1975; 55:392-6.
  28. **MacGregor RR, Shaegren JN, Lipsett MB, Wolff SM.**

- Alternate-day prednisone therapy. Evaluation of delayed hypersensitivity responses, control of disease and steroid side effects. *N Eng J Med* 1969; 280:1427-31.
29. **Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J.** The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976; 84:261-5.
  30. **Mohr JA, Killebrew L, Muchmore HG, Felton F, Rhoades ER.** Transfer of delayed hypersensitivity. The role of blood transfusion in humans *JAMA* 1969; 207:517-9.
  31. **Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al.** Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet*. 2001; 357:2017-21.
  32. **Saiman L, San Gabriel P, Schulte J, et al.** Risk factors for latent tuberculosis infection among children in New York City. *Pediatrics* 2001; 107:999-1003.
  33. **Almeida LM, Barbieri MA, Da Paixao AC, Cuevas LE.** Use of purified protein derivative to assess the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with Calmette Guerin bacillus coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1061-5.
  34. **Mudido PM, Guwatudde D, Nakakeeto MK et al.** The effect of bacille Calmette-Guerin vaccination at birth on tuberculin skin test reactivity in Ugandan children. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:891-5.
  35. **Lockman S, Tappero JW, Kenyon TA, et al.** Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:23-30.
  36. **Fine PE, Bruce J, Ponnighaus JM, Nkhosa P, Harawa A, Vynnycky E.** Tuberculin sensitivity: conversion and reversions in a rural African population. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:962-75.
  37. **Tanzania Tuberculin Survey Collaboration.** Tuberculosis control in the era of the HIV epidemic: Risk of tuberculosis infection in Tanzania, 1983-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:103-12.
  38. **American Academy of Pediatrics.** Tuberculosis. In: Pickering LK. Ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 642-660.
  39. **Karalhedde S, Katugaha LP, Urugoda CG.** Tuberculin response of Sri Lankan Children after BCG vaccination at birth *Tubercle* 1987; 68:33-8.
  40. **Leung CC, Yew WW, Tam CM, et al.** Tuberculin response in BCG vaccinated schoolchildren and the estimation of annual risk of infection in Hong Kong. *Thorax* 2005; 60:124-9.
  41. **Chee CB, Soh CH, Boudville IC, Chor SS, Wang YT.** Interpretation of the tuberculin skin test in Mycobacterium bovis BCG-vaccinated Singaporean schoolchildren. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:958-61.
  42. **Gökçay G, Partalçı A, Baş F, Neyzi O.** Tuberculin reactivity in young children following neonatal BCG vaccination. *Journal of Tropical Pediatrics* 2000; 40:51-2.
  43. **Anon.** Tuberculin skin test survey in a pediatric population with high BCG vaccination coverage: Botswana, 1996. *MMWR* 1997; 46:846-51.
  44. **Ormerod LP.** Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1990; 45:403-8.
  45. **Soren K, Saiman L, Irgoven M, et al.** Evaluation of household contacts of children with positive tuberculin skin tests. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:949-55.
  46. **Chadha VK, Jaganath PS, Kumar P.** Tuberculin sensitivity among children vaccinated with BCG under universal immunization programme. *Indian J Pediatr* 2004; 71(12):1063-8.
  47. **Kassimi FA, Abdullan AK, Al-Orainey IO, et al.** The significance of positive Mantoux reactions in BCG-vaccinated children. *Tubercle* 1991; 72:101-4.
  48. **Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al.** A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57:804-9.
  49. **Uçan ES, Sevinç C, Abadoğdu Ö, ve ark.** Tüberkülin testi sonuçlarının yorumlanması ülkemiz standartları için gereksinimler. *Toraks Dergisi* 2000; 1(1):25-9.
  50. **Ildırım İ, Hacimustafaoglu M, Ediz B.** Correlation of tuberculin induration with the number of Bacillus Calmette-Guerin vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:1060-3.
  51. **Gülner SB, Bulut BU.** Influence of vaccination on tuberculin reactivity in healthy Turkish school children *Acta Paediatr* 1997; 86:549.
  52. **Bozaykut A, Atay E, Sevim H, Atay Z, Ceran O.** Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 7-11 year-old children. *Acta Paediatr* 2004; 93:1033-5.
  53. **American Thoracic Society.** Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376-95.
  54. **Horsburgh CR.** Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Eng J Med* 2004; 350:2060-7.
  55. **Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK.** Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis *Arch Dis Child* 2005; 90:624-8.