

Çocuklarda Tüberkülin Cilt Testi

Tuberculin skin test in children

Reşit Köken¹, Tefik Demir², Osman Öztekin¹, Tolga Altuğ Şen³, Aysegül Bükülmez³

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Antalya

² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Eskişehir

³ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Afyonkarahisar

Özet

Tüberküloz dünyada ve ülkemizde önemini koruyan ve dikkatli şekilde takibi gereken en öldürücü enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Hastalık gelişme riski yaşın azalması ile beraber artmakta ve 2 yaşın altında artış belirginleşmektedir. Çocukluk çağı tüberkülozu tanısında altın standart erişkin yaşta da olduğu gibi basilin gösterilmesi ya da kültürde üretilmesidir. Ancak çocuklarda, bakteriyolojik tanı oranı erişkinlerden daha düşük oranlarda bildirilmiştir (% 30-50). Bu nedenle tüberküloz enfeksiyonu şüphesi bulunan çocuklara tanı amaçlı olarak, ilk etapta deri testi yapılmalıdır. Tüberküloz basili ile temasın belirlenmesinde kullanılan en basit test tüberkülin cilt testidir. Tüberkülin cilt testinin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberküloz basili ile enfekte kişilerde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturmasıdır. Test saflaştırılmış protein türevi (Purified Protein Derivative: PPD) ile yapılır. PPD testi, sol önkolun 2/3 üst kısmında iç yada dış yüzüne, cilt içine yapılır. Geç tipte hücresel aşırıduyarlılık reaksiyonu sonucu endurasyon (kabartı-sertlik) oluşumu görülür. Bu yazıda, standart tüberkülin cilt testinin çocuklarda uygulanması ve yorumlanması ele alındı.

Anahtar Kelimeler: Tüberkülin cilt testi, tüberküloz, çocuk

Başvuru Tarihi: 14.01.2011 **Kabul Tarihi:** 23.02.2011

Abstract

Tuberculosis is still one of the lethal disease to be considered either in Turkey or throughout the world. The risk increases by childhood, particularly under 2 years-old. The evidence for the existence of the bacillus either directly noticing it or generating by the culture is the gold standard in diagnosing childhood tuberculosis. However, the bacteriological diagnosis rate is lower (30%-50%) than adults. Therefore, skin test should be considered in children if there is a suspicion of tuberculosis. Tuberculin skin test is the most simple one to determine the contact with tuberculosis bacillus. The basics of tuberculin skin test is a delayed hypersensitivity reaction to bacillus antigens in patients with infected tuberculosis bacillus. The test is performed by purified protein derivations (PPD). PPD is injected intracutaneously to the volar or lateral side of the two-third proximal forearm. Enduration occurs due to the delayed hypersensitivity reaction. This articles mentions about the implementation and interpretation of standard tuberculin skin test in children.

Keywords: Tuberculin skin test, tuberculosis, child.

Application: 14.01.2011 **Accepted:** 23.02.2011

Giriş

Tüberküloz dünyada ve ülkemizde önemini koruyan ve dikkatli şekilde takibi gereken en öldürücü enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Hastalık gelişme riski yaşın azalması ile beraber artmakta ve 2 yaşın altında artış belirginleşmektedir. Tüberküloz basiline maruz kaldıktan sonra çocukların % 80'inde ilk 2 yılda, tamamında ise ilk 5 yılda hastalık gelişir.¹ Ayrıca çocukluk yaş grubunda miliar tüberküloz ve tüberküloz menenjit erişkin yaşa göre daha sık

görülmür. Yine cocuklarda hematojen yayılımın oldukça sık olmasının sonucu olarak akciğer dışı tüberküloz görülme oranı erişkinlerden yüksektir.

Çocuklarda iki durumda tüberküloz akla gelmelidir. Birincisi, sistemik semptomları olan çocuklarda organ tutulumuna ait klinik ve laboratuvar verileri tüberküloz enfeksiyonu ile uyumlu bulunanlar, ikincisi ise erişkin tüberkülozu araştırılırken bu hastalarla teması olan ve akciğer grafi bulgularının tüberküloz enfeksiyonu ile uyumlu olduğu çocuklardır. Ancak her zaman çocuklarda sistemik bulgular olma-

yabilir, hastalık asemptomatik seyredebilir ve tanı koymak oldukça zorlaşabilir.

Çocukluk çağı tüberkülozu tanısında altın standart erişkin yaşta da olduğu gibi basilin gösterilmesi ya da kültürde üretilmesidir. Ancak çocukların balgamında ve mide suyunda basil oranı oldukça düşüktür. Yine çocuklarda, bakteriyolojik tanı oranı erişkinlerden daha düşük oranlarda bildirilmiştir (% 30-50).² Basilin üretilme olasılığının düşük olması ve uzun süre alması (45 gün) nedeniyle yardımcı tanı yöntemleri daha öncelikle kullanılmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında tüberküloz enfeksiyonu şüphesi bulunan çocuklara tanı amaçlı olarak, ilk etapta deri testi yapılmalı, akciğer grafisi çekilmeli ve 3 gün arka arka ya açlık mide suyu alınarak kültüre ekilmelidir.³

Çocuklarda tüberküloz tanısı; semptomlar, tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü, risk faktörlerinin varlığı, fizik muayene bulguları, tüberkülin cilt testi, radyolojik ve mikrobiyolojik tanı ölçütlerinin değerlendirilmesi sonucunda konulmaktadır. Burada bu tanı ölçütlerinden biri olan tüberkülin cilt testinin çocuklarda kullanımı, değerlendirilmesi ve tanıdaki önemi üzerinde durduk.

Standart Tüberkülin Cilt Testi

Tüberküloz basili ile temasın belirlenmesinde kullanılan en basit test tüberkülin cilt testidir. Tüberkülin cilt testinin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberküloz basili ile enfekte kişilerde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturmasıdır. Test saflaştırılmış protein türevi (Purified Protein Derivative: PPD) ile yapılır. PPD sentetik ortamda üretilen tüberküloz basillerinin proteinlerinin amonyum sülfatla presipite edilmesi ile elde edilir. Rutin kullanılan PPD'nin 0.1 ml'sinde 0.001 mg yani 5 ünite ikinci derece kuvvetli tüberkülin bulunmaktadır. Ülkemizde rutin kullanımı 5 tüberkülin ünitesi(TÜ) iken, 1TÜ ve 2TÜ kullanan ülkeler de mevcuttur.⁴

Seibert ve Glenn'in 1939'da ürettikleri bir parti PPD (lot 49608), PPD-S olarak adlandırılır ve bu uluslararası standart olarak kullanılmaktadır. Üretilen bütün PPD'lerin, PPD-S ile eşit güçte olduklarını göstermek için biyolojik olarak test edilmesi önerilmektedir.⁵ PPD-S'in standart 5-TÜ dozu; 0,1mg/0,1 ml dozdaki bir PPD-S'in gecikmiş cilt testi aktivitesi olarak tanımlanır. Ticari PPD solüsyonlarındaki standart test dozu, PPD-S'teki 5-TÜ'ndekine biyolojik olarak eşdeğerde doz olarak tanımlanır. Tween 80 deter-

janından bir miktar eklenerek, PPD'in cam ve plastiklere yapışması azaltılır.⁶ Bu yapışma nedeniyle, tüberkülin bir kaptan diğerine aktarılmamalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır. Işık ve ısıya dayanıksızdır. Buzdolabında +2 ile +8 derecede dondurulmadan saklanmalı, karanlıkta tutulmalı ve ışık almamalıdır.⁷

Testin Uygulanması

Günümüzde tüberküloz basili ile enfekte kişilerin saptanmasında ülkemiz de dahil olmak üzere halen en çok kullanılan ve uygulanması en kolay yöntem PPD deri testidir. BCG testi PPD'ye oranla tüberküloz teşhisinde çok daha anlamlı olmasına rağmen uygulama ve erişim kolaylığı nedeniyle PPD testi daha çok tercih edilmektedir.⁸⁻⁹ PPD testi ile tüberküloz enfeksiyonu sonucu oluşan geç ve hücresel tipteki bağışıklık ve aşırı duyarlılık araştırılmaktadır. Tüberkülin testleri; Vollmar'ın patch testi halinde veya en sıklıkla klasik Mantoux testi gibi intrakutan uygulanabilir. Çok-noktalı PPD deri testi geniş kitlelerin taranmasında daha çok tercih edilmektedir. Bunun nedeni de, uygulama kolaylığı ve hata oranının azlığıdır. Ancak daha az sensitif ve spesifik bir yöntemdir.^{7,10-12}

PPD testi, sol önkolun 2/3 üst kısmında iç ya da dış yüzüne, cilt içine yapılır. Kullanılacak alanda cilt lezyonu olmaması ve yüzeysel venlere uzak olması önerilmektedir. PPD'nin 5TÜ'nden 0,1ml doz deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır. Tüberkülin cilt testi 1ml'lik dizyem taksimatlı, bir kullanımlık 26-27 gauge kalınlığında iğnesi olan enjektör ile (insülin enjektörü) uygulanır.⁷ Diğer bir kaynaktan ise özellikle insülin enjektörünün bu amaçla kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır.⁴ Cilt yüzeyinin hemen altına iğnenin oblik uç kısmı yukarı gelecek şekilde tutularak yapılır. Enjeksiyondan sonra 6-10mm çaplı bir kabarcık (mercimek tanesi büyüklüğünde) oluşmalıdır. Bu test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılabilir. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmemelidir.

Testin Yorumlanması

Hücresel bir yanıt olan tüberkülin cilt testi, enfeksiyon ile daha önceden duyarlılaşmış T-hücrelerinin oluşturduğu geç tipte aşırı duyarlılık yanıtıdır. Testin uygulandığı bölgeye gelen duyarlılaşmış T-hücreleri, o bölgede vazodilatasyon, ödem, fibrin birikimi ve diğer inflamatuvar

hücrelerin toplanmasına yol açan lenfokinlerin salınışından sorumludur. Bunun sonucunda endürasyon (kabartısertlik) oluşumu görülür. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimum düzeye ulaşır. Kaybolması günler almaktadır. İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıt ile karıştırılmamalıdır.¹³

Tüberkülin cilt testi kişinin basil ile karşılaşım gösterir, hastalık hakkında bilgi vermez ve tanıda dolaylı yoldan yardımcı olmaktadır. İlk enfeksiyonu izleyen 3-8 haftada tüberkülin cilt testi pozitifleşir. PPD'in pozitif olması tanıyı destekler, ancak kesin tanı koydurmamaktadır. Testin negatif olması ise hastalığın varlığını tümüyle dışlamamaktadır. Çeşitli kaynaklarda yalancı negatiflik oranı %10-44 arasında bildirilmiştir.^{3,14} Ağır tüberküloz geçiren yada akciğer dışı tüberküloz olgularında testin negatif olabileceği unutulmamalıdır. Genellikle 5TÜ olarak uygulanan PPD testi tüberküloz menenjit, miliyer tüberküloz ve malnutrisyonlu çocuklarda negatif sonuç verebileceği için bu durumlarda 250TÜ'lik PPD ile test tekrarlanmalıdır.^{9,15,16} Kültür ile doğrulanmış tüberküloz hastalarında tüberkülin cilt testi % 10-40 negatif olabilir.¹⁷⁻¹⁸ Bununla birlikte allerjik hastalarda nonallerjik hastalara göre yalancı negatiflik oranı daha yüksektir.¹⁹ Tüberkülin cilt testinde görülen yüksek yalancı negatiflik oranı, beslenme ve genel sağlık durumunun kötü olmasına, yaygın akut hastalığa yada bağışıklığın baskılanmasına bağlı bulunmuştur.⁷ Yalancı negatiflik yapabilen durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir.¹⁰

Test uygulanan kişi daha önce BCG ile aşılanmışsa yada tüberküloz basili ile karşılaşmışsa, 48-72 saat içinde test yerinde hiperemi (kızarıklık) ve endürasyon (kabartı) oluşur. Kızarıklığın çapı önemli olmayıp sertlik şeklinde saptanan kabartının (endürasyonun) çapı önemlidir. Testin değerlendirilmesi için en uygun zaman 48-72. saatlerdir.²⁰ Test yapıldıktan 48-72 saat yada özel durumlarda 96 saat sonra endürasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçülür. Önkolun doğrultusuna dik olan çap okunur. Endürasyon yok ise '0mm', varsa milimetre cinsinden değeri belirtilir. Test yerinde bül, vezikül ve benzeri diğer reaksiyonlar testin yorumlanmasında dikkate alınmaz ve tedaviye gerek duyulmaz. Topikal tedavi önerilmez ve birkaç haftada kendiliğinden düzelmektedir.²¹ PPD testinin yorumlanması *Tablo 2*'de gösterilmiştir.⁷

Aktif tüberkülozu olan hasta ile teması olanlar, ye

Tablo 1. Yalancı negatiflik yapan nedenler

Test Edilen Kişiyeye Ait Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV) Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi) Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu) • Canlı virüs aşılı (kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği) • Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği) • Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi) • Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (lenfoma, kronik lösemi, sarkoidoz) • İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer birçok bağışıklığı baskılayıcı ilaç) • Yaş (yenidoğanlar, "azalmış" duyarlılığı olan yaşlı hastalar) • Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft verus host reaksiyonları)
Kullanılan Tüberküline Ait Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruz kalma) • Uygunsuz sulandırmalar • Kimyasal denatürasyon • Kontaminasyon • Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama Yöntemine İlişkin Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Çok az antijen enjekte etmek • Cilt altına enjeksiyon • Enjektöre çektikten sonra geç uygulama • Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve Kayıt ile İlgili Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Deneyimsiz okuyucu • Bilinçli yada bilinçsiz hatalar • Kayıt hataları

terli tedavi almamış hasta ile ev içi teması olanlar, akciğer grafisinde aktif veya geçirilmiş Tüberküloz bulguları olanlar, immunitesi baskılanmış hastalar veya İnsan İmmün Yetersizlik Virüsü (HIV) ile enfekte olanlarda 6-9 mm endürasyon pozitif olarak kabul edilir.²¹ Hastanın bağışıklığı baskılanmışsa her durumda 5 mm ve üstü pozitif kabul edilir. Bağışıklığın baskılandığı durumlar *Tablo 3*'te gösterilmiştir.¹⁰

Şüpheli durumlarda test bir hafta sonra tekrarlanır,

eğer 6-9mm endurasyon bulunursa test negatif, 10mm üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir. Testin pozitif olarak kabul edilmesi enfeksiyon lehine yorumlanır.

Sağlık Bakanlığı doğumdan 2 ay sonra bir kez BCG yapılmasını kararlaştırmıştır. Doğumdan hemen sonra BCG yapılabilir, fakat bebeğin cildi çok ince olduğu için teknik zorlukları vardır. Ayrıca komplikasyonların daha fazla olması ve bağışıklık yanıtının yeterli gelişmemesi nedeniyle pek tercih edilmemektedir. BCG, üç aylıktan büyük herkese, tüberkülin cilt testi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır. BCG'nin, tüberkülin cilt testi yapılmaksızın, direkt olarak yapıldığı durumda aile erken aşı reaksiyonu açısından uyarılması gerekir. Tüberkülin cilt testinin sonucu, BCG aşısı yapılmasında dikkate alınması gereken bir durumdur. Erken aşı reaksiyonu oluşursa, çocukta tüberküloz hastalığı araştırılır. Hastalık yoksa çocuk ilaçla korumaya alınır. Kaynak olgu aranır. Test sonucunun değerlendirilmesi BCG aşısı olan ve olmayanlarda farklı şekilde yapılmaktadır. Tüberkülin cilt testi kontrolü ile BCG aşısı yapılmasında, karar yaklaşımı *Tablo 4*'te verilmiştir.⁷

Tablo 2. PPD testinin yorumlanması

BCG'lilerde
0-5 mm; Negatif kabul edilir
6-14 mm; BCG'ye atfedilir
15 mm ve üzeri; Pozitif kabul edilir
BCG'sizlerde
0-5 mm; Negatif kabul edilir
6-9 mm; Şüpheli kabul edilir
10 mm ve üzeri; Pozitif kabul edilir

Tablo 3. Bağışıklığı baskılanan hasta grubu

<ul style="list-style-type: none"> • Kızamık veya boğmaca geçirenler • Hematolojik bozukluklar, (HIV, diabet, lenfoma ve lösemi) • Gastrointestinal sistemin çeşitli hastalıkları (kronik peptik ülser, kronik malabsorbsiyon sendromları, orofarinks ve üst gastrointestinal sistem karsinomları) • Gastrektomi, barsak rezeksiyonu • Kronik böbrek yetmezliği • Uzun süre yüksek doz kortikosteroid ve diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi gerektiren durumlar. (2-4 hafta süreyle, günde 15mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir)

Tablo 4: Tüberkülin cilt testi kontrolü ile BCG aşısı yapılmasında karar yaklaşımı 6-9mm

TCT ölçümü	BCG skarı yok	BCG Skarı var
0-5 mm	Aşılanır	Aşılanır
6-9mm	1 hafta sonra TCT tekrarlanır	Bir şey yapılmaz
10-14mm	10 mm'den az ise aşılanır	Bir şey yapılmaz
15 mm ve üstü	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır *	Ailesi ile birlikte tetkik edilir, Hasta bulunmazsa koruyucu tedaviye alınır *

* BCG aşısı için TCT 0-6 yaş grubuna yapıldığı için, burada koruyucu tedavi verilen kişiler 6 yaş altındakilerdir.

Kaynaklar

1. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Bull World Health Organ 1972;46:371-85.
2. Khan EA, Starke JR: Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. Emerg Infect Dis 1:115-23,1995. Camcioğlu Y: Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. İstanbul,1999; 89-95..
3. Chadha VK: Tuberculin test. Indian J Pediatr 2001;68:53-8.
4. Sbarbaro JA: Skin test antigens: an evaluation whose time has come. Am Rev Respir Dis 1978;118:1-5.
5. Zack MB, Fulkerson LL: Clinical reliability of stabilized and nonstabilized tuberculin PPD. Am Rev Respir Dis 1970;102:91-3..
6. Tüberkülin Cilt Testi In: Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H, eds. Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara: Rekmay Ltd. Şti. 2003, pp:55-56.
7. Gocmen A, Kiper N, Ertan U, Kalayci O, Ozcelik U: Is the BCG test of diagnostic value in tuberculosis? Tuber Lung Dis 1994;75:54-7.
8. Kiper N: Çocukluk Çağı Akciğer Tüberkülozu 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu. Samsun, 2003;106-114.
9. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement.Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:221-47.
10. Kırımı E, Karasalihoğlu S, Biner B, Boz A: İlkokul çağındaki çocuklarda PPD yanıtının çok-noktalı deri testi ile taranması. Van Tıp Dergisi 1999;6:12-15.
11. Spect WT: Tuberculosis, In: Nelson BR, ed. Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp:763-773.
12. Starke JR, Munoz F: Tuberculosis, In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp:887-888.
13. Holden M, Dubin MR, Diamond PH: Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. N Engl J Med 1971;285:1506-9.
14. Van den Bos F, Terken M, Ypma L, Kimpfen JL, Nel ED, Schaaf HS et al. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis in young children. Trop Med Int Health. 2004;9(2):309-13.
15. Van der Weert EM, Hartgers NM, Schaaf HS, Eley BS, Pitcher RD, Wieselthaler NA, et al.. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(1):65-9.
16. Curley C: New guidelines: what to do about an unexpected positive tuberculin skin test. Cleve Clin J Med 2003;70:49-55.