

Tüberküloz Tanısında Tüberkülin Deri Testinin Güvenilirliği ve Bazı Parametreler ile İlişkisi

Ahmet URSAVAŞ, Mehmet KARADAĞ, D. Ali SAĞLAM, Zekiye YAVUZ,
Feride YILDIZ, Erkan RODOPLU, Ercüment EGE, Nihat ÖZYARDIMCI

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Tüberkülin deri testi (PPD) immünolojik testlerin en eskisi ve en yaygın kullanılandır. PPD her hastanın epidemiyolojik ve çevresel enfeksiyon potansiyeli dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Pozitif PPD M.Tuberculosis'e karşı tip IV gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunun bir göstergesidir. Fakat PPD, BCG aşılması veya nontüberküloz atipik mikobakteriler ile de pozitif olabilir. Diğer yandan; immünoşüpresif hastalıklar ve ilaçlar gibi belirli biyolojik durumlarda negatif PPD'ye neden olabilir. Bu nedenle çalışmamızda PPD'nin tüberküloz tanısındaki etkinliğini araştırmayı amaçladık. Aktif akciğer tüberkülozlu 116 erişkin kişi ile klinik, radyolojik ve bakteriyolojik olarak akciğer tüberkülozu olmadığı gösterilmiş olan 109 olgunun PPD sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Endurasyonun çapı hasta grupta sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde büyük bulundu. Sınır değer olarak 5,10,15 mm kabul edildiğinde sensitivite ve spesifite sırasıyla %74-%10, %56-%45 ve %18-%68 saptandı. PPD'nin tüberküloz için önemli bir tanı yöntemi olduğu fakat yalnızca PPD sonuçlarına dayanarak tüberküloz tedavisi başlamanın doğru olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tüberkülin deri testi. Tüberküloz tanısı.

The Reliability of Tuberculin Skin Test in Diagnosis of Tuberculosis and its Connection to the Some Parameters

SUMMARY

The tuberculin skin test (PPD) is the oldest and the most widely used one among all the immunological tests. Tuberculin skin test results should be evaluated within the context of each patient's epidemiologic and environmental potential for infection. The positive PPD is one manifestation of type IV delayed hypersensitivity against the M.tuberculosis. But PPD may be positive with BCG vaccination or nontuberculous atypical mycobacteria. Furthermore, certain biologic conditions such as immunosuppressive disease or drugs can cause negative PPD. Thereby, we aimed to question the effectiveness of tuberculin skin test in diagnoses of tuberculosis. PPD results of 116 adult patients with active pulmonary tuberculosis and 108 patients with nontuberculosis and normal immunologic status judged by to radiologic and bacteriologic examinations were evaluated. The diameter of enduration in active pulmonary tuberculosis was statistically higher than those in healthy people. When we considered 5,10,15 mm for cut off values, the pair of sensitivity and specificity were %74-%10, %56-%45 and %18-%68, respectively. We concluded that PPD is an important diagnostic method for tuberculosis but starting the treatment of tuberculosis relied on only PPD result is unfavorable.

Key Word: Tuberculin skin test. Diagnosis of tuberculosis.

Mycobacterium Tuberculosis, insanlarda 5000 yıldan uzun süredir hastalık yapan bir patojendir¹. Yirminci yüzyıl ortalarında yaşam koşullarında düzelmeme ve antitüberküloz ilaçların bulunmasıyla, tüberküloz kontrol altına alınmış ancak son dekada tedavi uygulanmasıyla ilgili yetersizlikler ve HIV enfeksiyonu, tüberkülozun tekrar yaygınlaşmasına neden

dünya nüfusunun üçte biri tüberküloz basili ile enfektedir³.

Günümüzde tüberküloz ile ilgili ana hedefler; hasta kişileri bulmak ve tedavi etmek, risk altındaki kişileri ise BCG aşılması veya ilaç ile korumaktır. Yeni tüberküloz bulaşımı takiben 2 yıl içerisinde erişkinlerin %5-7'de aktif tüberküloz gelişmektedir^{4,5}. Tüberküloz enfeksiyonu insidansının belirlenmesinde tüberkülin deri testi (PPD) değerli bir yöntemdir. Tüberkülin testi, mikobakteri ile enfekte kişilerde, bakteri hücre duvarındaki bileşenlere karşı gelişen gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterir⁶. Ancak BCG'nin rutin olarak kullanıldığı ülkelerde, BCG'ye bağlı pozitiflikler nedeniyle PPD'nin spesifite ve sensitivitesi azalmıştır^{7,8}.

Çalışmamızın amacı; PPD'nin akciğer tüberkülozu tanısında spesifite ve sensitivitesini değerlendirmek

Geliş Tarihi: 11.04.2003
Kabul Tarihi: 09.03.2004

Uzm.Dr.Ahmet URSAVAŞ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD
16059 Görükle/ BURSA
Telefon: 0224 442 84 00 - 1726
Cep: 0533 282 53 14
Faks: 0224 442 81 49
e-mail: ahmetursavas@hotmail.com

olmuştur^{1,2}. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre

ve aktif akciğer tüberkülozlu olgularda yanlış negatiflik nedenlerini ortaya koymaktı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1994-Eylül 2002 tarihleri arasında kliniğimizde, akciğer tüberkülozu tanısı ile yatarak tedavi edilen olguların PPD sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların çeşitli demografik özellikleri, ek hastalıkları, laboratuvar verileri, radyolojik özellikleri ve hastane mortaliteleri not edildi. Kliniğimizde PPD, 0.1 ml=5 TU PPD RT-23+Tween 80 kullanılarak Mantoux yöntemi ile deneyimli PPD hemşiresi tarafından uygulanmakta ve sonuçlar 48-72 saat sonra aynı kişi tarafından okunmaktadır. Kontrol grubu olarak, kliniğimizde KOAH tanısı ile izlediğimiz, immünoşüpresif hastalığı veya immünoşüpresif ilaç kullanma öyküsü olmayan, akciğer grafisi ve balgam muayenesi ile aktif tüberküloz olmadığı gösterilmiş olan olgular çalışmaya alındı.

Akciğer tüberkülozu olan olgulardan PPD 10 mm altında ve üstünde olan olguların çeşitli klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Akciğer tüberkülozu olmadığı gösterilmiş olan KOAH'lı olguların PPD sonuçları kontrol grubu kabul edilerek, 5,10,15 mm sınır değerlere göre PPD'nin tüberküloz hastalığı tanısındaki sensitivite, spesifite ve etkinliği değerlendirildi.

İstatistiksel analiz; biyoistatistik ana bilim dalında, SPSS programı ile Mann-Whitney U, Ki-kare ve Fischer exact testleri kullanılarak yapıldı.

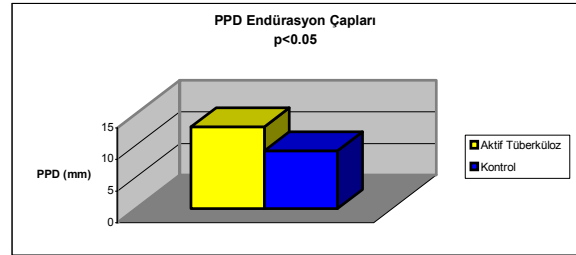
Bulgular

Aktif tüberkülozlu 79 erkek (%68.1), 37 kadın (%31.9) toplam 116 olgumuzun, yaş ortalamaları 48.8 ± 18.6 (12-90 yaşları arasında) idi. Kontrol grubu 64 erkek (%58.7), 45 (%41.3) kadın toplam 109 kişi, yaş ortalamaları 52.9 ± 19.6 (17-85 yaşları arasında) idi. Aktif tüberkülozlu olgular ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve BCG skarları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

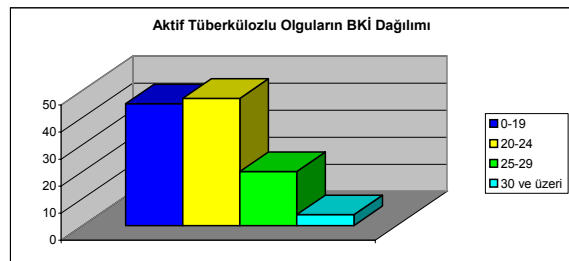
PPD endürasyon çapları, aktif tüberkülozlu grupta 12.9 ± 6.1 mm (0-25 mm), kontrol grubunda ise 9.18 ± 7.8 mm (0-32 mm) saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 1). Aktif tüberkülozlu 38 olguda (%32.7) PPD endürasyon çapı 10 mm altındaydı. Aktif tüberkülozlu hastalardan PPD endürasyon çapı 10 mm ve üzerinde olan olgular ile çapı 10 mm altında olan olguların, çeşitli demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması tablo I'de görülmektedir. PPD endürasyon çapı 10 mm altında olan olgularda mortalite oranı, 10 mm ve üzerinde olanlara göre daha yüksek bulundu ($p = 0.054$). Bunun dışında 10 mm sınır değer kabul edildiğinde PPD pozitif ve negatif olan aktif tüberkülozlu olgular arasında klinik

ve radyolojik farklılık saptanmadı. Aktif tüberkülozlu olup beraberinde bronş karsinomu bulunan 7 olgunun 3'ünde, diabeti olan 14 olgunun 4'ünde, kronik renal yetmezliği bulunan 4 olgunun 3'ünde PPD endürasyon çapı 10 mm altındaydı.

Aktif tüberkülozlu olgulardan PPD endürasyonu 10 üzerinde ve altında olan olgular malnutrisyon açısından karşılaştırıldı. Malnutrisyon göstergesi olarak, vücut ağırlığının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile elde edilen beden kitle indeksleri (BKİ) değerlendirildi. PPD endürasyonu 10 mm üzerinde ve altında olan grubun BKİ ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak aktif tüberkülozlu olguların 92'sinde (%79.3) BKİ'nin normal sınır değerlerin (25 kg/m^2) altında olduğu belirlendi. Aktif tüberkülozlu olguların BKİ'nin dağılımı şekil 2'de gösterilmiştir. Aktif tüberkülozlu olguların PPD endürasyon çaplarının BKİ'lerine göre dağılımı yapıldığında, PPD 10 mm altında olan 38 olgunun 36'sında (%94.7) BKİ'nin 25 kg/m^2 'nin altında olduğu belirlendi. Bu olgulardan 20'sinde (%52.6) BKİ 20 kg/m^2 'nin altındaydı. PPD endürasyonu 0 mm olan 19 olgunun ise tamamında BKİ 20 kg/m^2 'nin altındaydı (Şekil 3). Aktif tüberkülozlu olguların PPD endürasyon çaplarının BKİ'lerine göre dağılımı tablo II'de görülmektedir.

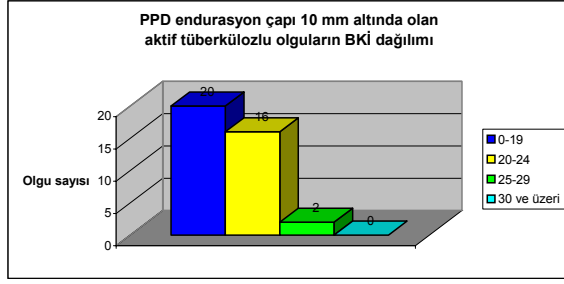


Şekil 1:
Aktif tüberkülozlu olguların ve kontrol grubunun PPD endürasyon çapları



Şekil 2:
Aktif Tüberkülozlu Olguların Beden Kitle İndeksleri (BKİ) Dağılımı

Tüberküloz Tanısında Tüberkülin Deri Testinin Etkinliği



Şekil 3:

PPD endurasyon çapı 10 mm altında olan aktif tüberkülozlu olguların BKİ'nin dağılımı

Tablo I- Aktif tüberkülozlu olgularda PPD endürasyon çapı 10 mm üzerinde ve altında olan olguların karşılaştırılması

	PPD<10 mm tüberküloz olguları	PPD≥10 mm olan tüberküloz olguları
Yaş ortalamaları	51.1±18.7	47.5±18.6
60 yaş üzeri	16/35 (%45.7)	22/81 (%27.1)*
Erkek cinsiyet	%71.4	%69.8
BKİ* (kg/m ²)	21.7±3.7	21.1±4.2
Sigara (paket/yıl)	21.2±31.3	15.5±22.9
Sedimentasyon (mm/sa)	71.0±6.2	65.4±4.5
Kavite varlığı	11/37 (%29.7)	28/79 (%35.4)
Atipik yerleşim	8/37 (%21.6)	16/79 (%20.2)
Mortalite	5/37 (%13.5)	2/79 (%2.53)**

*p<0.05 **p=0.054

Tablo II- Aktif tüberkülozlu olguların PPD endurasyon çaplarının BKİ'lerine göre dağılımı

BKİ (kg/m ²)	PPD endurasyon çapları			
	0 mm	1-9 mm	10 mm ve üzeri	Toplam
0-19	10	10	25	45
20-24	9	7	31	47
25-29	0	2	18	20
30 ve üzeri	0	0	4	4
Toplam	19	19	78	116

Tablo III- PPD'nin değişik sınır değerlere göre akciğer tüberkülozu tanısında spesifite ve sensitivitesi

Sınır değer (mm)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
5	74	10
10	56	45
15	18	68

PPD endurasyon çapı 5,10 ve 15 mm sınır değer alındığında, PPD'nin akciğer tüberkülozu tanısındaki spesifite ve sensitivite değerleri tablo III'de sunulmuştur.

Tartışma

Tüberküloz basilinın tanımlanmasından 8 yıl sonra, 1890 yılında R.Koch, sıvı mikobakteri kültürünün gliserinle ekstresini yaparak bir madde keşfetmiş ve bu madde ile tüberkülozu hem tedavi ettiğini hem de önlediğini açıklamıştır. Koch'un lenfi olarak isimlendirilen bu madde çok sayıda hastaya uygulanmış ve çok değişken sonuçlar elde edilmiştir. 1907'de Von Piquet bu maddenin tedavi edici olmadığını ancak tanı aracı olarak kullanılabileceğini bildirmiştir.⁸

F.Seibert 1934'de saflaştırılmış protein derivesi PPD'yi geliştirmiş ve 1941'de bugün yaygın olarak kullanılan standart PPD (PPD-S) geliştirilmiştir. PPD günümüzde Dünya Sağlık Örgütü ya da Amerikan Toraks Derneği (ATS) protokolüne göre uygulanmaktadır.^{6,8} Tüberküloz basili ile enfekte olan kişide 4-16 hafta içerisinde gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşmaktadır. PPD, mikobakteri ile enfekte kişilerde, bakteri hücre duvarındaki bileşenlere karşı gelişen gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterir. PPD'de intradermal PPD enjeksiyonunu takiben 48-72 saat içerisinde oluşan endurasyonun çapı değerlendirilir. Çok sayıda yaygın, yorumlayıcılar arasında büyük ölçüde değişiklik olduğunu göstermektedir.⁹

PPD doğru uygulansa ve doğru yorumlansa dahi tüberküloz hastalığının tanısında yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Nash ve ark.¹⁰ çalışmasında aktif akciğer tüberkülozlu hastaların %25'inde PPD yanlış negatif sonuç vermiştir. Kullanılan tüberkülin solusyonunun uygun olmaması, testin uygulanması ve okunması ile ilgili hatalar dışında, kızamık gibi viral enfeksiyonlar, brusella, boğmaca, tifo gibi bazı bakteriyel enfeksiyonlar, miliar tüberküloz gibi tüberkülozun dissemine formları, lenfoma, lösemi, sarkoidoz gibi lenfoid sistemi ilgilendiren hastalıklar, maligniteler, immünoşüpresif ilaçlar, ileri yaş ve ağır malnutrisyon PPD'de yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir.¹¹ Çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak, aktif akciğer tüberkülozlu olgularımızın %32.7'sinde PPD endurasyon çapı 10 mm'nin altında saptandı.

Yaşlı hastalarda tüberkülin testinin güvenilir bir tanı aracı olmadığı bildirilmiştir. Yaşlı hastaların immün durumundaki baskılanma T-lenfosit fonksiyonlarını bozarak, PPD negatifliğine neden olabilmektedir.^{12,13} Çalışmamızda PPD endurasyon çapı 10 mm'nin üzerinde altında olan aktif tüberkülozlu olguların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak 60 yaş ve üzerindeki aktif akciğer tüberkülozlu olguların %45.7'sinde, 60 yaş altındakilerin ise %27.1'inde, PPD 10 mm altında olup literatür bilgileri ile uyumlu olarak yaşlı tüberkülozlu olgularda PPD negatifliğinin anlamlı düzeyde fazla olduğu belirlendi.

Ağır malnutrisyonun PPD negatifliğine neden olabileceği bildirilmiştir¹¹. Çalışmamızda PPD 10 mm altındaki ve üzerindeki aktif tüberkülozlu olguların beden kitle indeksi ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tüm aktif tüberkülozlu olguların %80'e yakınında BKİ normal sınır değerinin altındaydı. Çalışmamızda PPD 0 mm saptanan aktif tüberkülozlu olguların tamamında, PPD 10 mm altında olan aktif tüberkülozlu olguların ise %52.6'sında, BKİ 20 kg/m²'nin altındaydı. Aktif tüberkülozlu hastalarda PPD'nin yanlış negatif sonuçlar vermesinde, malnutrisyonun önemli bir neden olduğu sonucuna varıldı. Kronik renal yetmezlik (KRY) PPD'de anerjiye neden olan diğer önemli bir faktördür. Fang ve ark.¹⁴ 177 kronik renal yetmezlikli hastanın %22.6'sında PPD'de anerji saptamışlardır. Anerji saptanan KRY olguları ile PPD endurasyonu 10 mm üzerinde olan KRY olguları arasında 1 yıl içinde aktif tüberküloz gelişimi açısından fark saptanmamıştır. Çalışmamızda 116 aktif tüberkülozlu olgudan 4'ünde KRY tanısı olup bu olgulardan yalnızca 1 tanesinde PPD endurasyonu 10 mm üzerindeydi.

Aktif tüberkülozlu, PPD endurasyon çapı 10 mm altında ve üzerinde olan olguların, cinsiyetleri, sigara içme öyküleri, ortalama sedimentasyonları ve radyolojik özellikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Mortalite oranları açısından yapılan değerlendirmede ise akciğer tüberkülozu nedeniyle kaybedilen 7 olgunun 5'inde (%71.4) PPD endurasyonu 10 mm'nin altındaydı. Akciğer tüberkülozu nedeniyle kaybedilen olguların çoğunda PPD endurasyonunun 10 mm altında olmasının nedeni muhtemelen bu olguların immünitelerin zayıflığı ile ilgilidir. Dolayısıyla yaşlı, malnutrisyonu olan ve PPD endurasyonu 10 mm altında olan aktif tüberkülozlu olgularda mortalitenin yüksek olacağını söylemek mümkündür.

PPD'deki reaksiyon daha önce yapılmış olan BCG aşısına yada atipik mikobakteri enfeksiyonuna bağlı olabilmektedir. Bu nedenle PPD'de yanlış pozitif sonuçlar daha büyük problem oluşturmaktadır¹⁵. Jentoft ve ark.¹⁶ tarafından Norveç'te 1200 sağlıklı erişkinde yapılan çalışmada olguların yalnızca %7'sinde PPD endurasyonu 10 mm ve üzerinde saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımının 10 mm üzerinde PPD endurasyonunda etkili faktörler olduğu bildirilmiştir. Rose ve ark.¹⁷ PPD'nin tüberküloz basili ile enfekte kişilerin belirlenmesinde etkili bir test olduğunu ancak her toplumun kendi sınır değerlerini belirlemesi gerektiğini vurgulamıştır. Uçan ve ark.¹⁸ tarafından ülkemizde yapılan çalışmada, toplam 2835 kişiye PPD uygulanmış, PPD endurasyon çapının BCG skar sayısı, erkek cinsiyet, ve yaş ile orantılı olarak arttığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada olguların %69.3'ünde PPD endurasyon çapı 10 mm ve üzerinde saptanmıştır. Karadağ ve ark.¹⁹ tarafından yapılan bir çalışmada ise PPD uygulanan 1071 olgudan %79.3'ünde endurasyon çapı 10 mm ve üzerinde bulunmuştur.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak alınan, tüberküloz dışı nedenlerle polikliniğimizde izlenen, klinik, radyolojik ve bakteriyolojik olarak tüberküloz olmadığı gösterilmiş olan olguların %51.6'sında PPD endurasyon çapı 10 mm ve üzerinde saptandı.

PPD endurasyon çapının çok yüksek olduğu durumlarda diğer bir tartışma konusudur. Genel olarak her iki tür yanıtında pozitif kabul edilmesine karşın, büyük bir tüberkülin reaksiyonunun atipik mikobakterilere bağlı olma olasılığı daha düşüktür²⁰. BCG aşılması da, PPD sonucunu etkilemekte ve bu etki yıllar içerisinde azalmaktadır. Wang ve ark.²¹ PPD endurasyon çapı 15 mm üzerinde olan olgularda BCG etkisi ve atipik mikobakterilerden çok tüberküloz enfeksiyonunun düşünülmesi gerektiğini ve BCG aşılmasının PPD sonuçlarına etkisinin 15 yıl sonra belirgin olarak azaldığını saptamışlardır. Akkaynak ise BCG ile aşılanlarda 20 mm ve daha yukarı reaksiyonların tüberküloz basili ile enfekte olmanın bir ölçütü olarak yorumlanması gerektiğini bildirmiştir²². Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak, sınır değer kabul edilen PPD endurasyon çapı arttıkça, testin sensitivitesi düşmekte ve spesifitesi artmaktadır.

Sonuç olarak; PPD latent enfeksiyonun taramasında kullanılacak tek yöntemdir. Ancak PPD hastalığın aktivitesi ile ilgili bilgi vermemektedir. Testin uygulanması ve değerlendirilmesi ile ilgili sorunlar bir yana bırakıldığında bile yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları oldukça yüksektir.

Kaynaklar

1. Crofton J, Chaulet P, Maher D. Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis. World Health Organization 1997;13-44.
2. Gülesen Ö. Tüberküloz Epidemiyolojisi. In: Özyardımcı N, ed. Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Bursa, Uludağ Üniversitesi Matbaası 1999: 35-51.
3. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull World Health Organ 1994;72:213-20.
4. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. Türkiye'de tüberkülozün kontrolü için kılavuz. Ankara 1999:7-11.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:1-51.
6. American Thoracic Society. The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis 1981;124:356-63.
7. Çavdar T. Tüberkülin Testi. In: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Ankara, Emel Matbaası 1991:227-31.
8. Iseman M. Positive PPD in 52 years old man patient. JAMA 2001;286:2015-22.
9. Chaparas SD, Vandiviere HM, Melvin I, Koch G, Becker C. Tuberculin test: variability with the mantoux procedure. Am Rev Respir Dis 1985;132:175-7.
10. Nash DR, Douglas JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. Chest 1980;77:32-7.
11. Özdemir Ö, Alper D, Ülger AF. Tüberkülozda bulaşma, korunma, BCG ve PPD. In: Özyardımcı N, ed. Akciğer ve

Tüberküloz Tanısında Tüberkülin Deri Testinin Etkinliği

- Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları. Bursa, Uludağ Üniversitesi Matbaası 1999:447-58.
12. Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Tuberculosis in older people: A retrospective and comparative study from Hong Kong. J Am Geriatr Soc 2002;7:1219-26.
 13. Perez-Guzman C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does modify pulmonary tuberculosis ? :A meta-analytic review. Chest 1999;116:961-7.
 14. Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, et al. Tuberculin skin test and anergy in dialysis patients of a tuberculosis-endemic area. Nephron 2002;91(4):682-7.
 15. Huebner RE, Schein MF, Bass JB. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993;17: 968-75.
 16. Jentoft HF, Omenaas E, Edie GE, Gulsvik A. Tuberculin reactivity: prevalence and predictors in BCG-vaccinated young Norwegian adults. Respir Med 2002;96(12): 1033-9.
 17. Rose DN, Schechter CB, Adler JJ. Interpretation of the tuberculin skin test. J Gen Intern Med 1995;10:635-42.
 18. Uçan ES, Sevinç C, Abadoğlu S, Arpaz S, Ellidokuz H. Tüberkülin testi sonuçlarının yorumlanması, ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler. Toraks Dergisi 2000;1:25-29
 19. Karadağ M, Özyardımcı N, Gözü O, Ege E. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1993 yılı PPD uygulamalarının değerlendirilmesi. Tüberküloz Toraks 1994;42(4):257-9.
 20. Von Reyn CF, Green PA, McCormick D, et al. Dual skin testing with *Mycobacterium avium* sensitin purified protein derivative: an open study of patients with *M.avium complex* infection or tuberculosis. Clin Infect Dis 1994;19:15-20.
 21. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of effect of Bacillus Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax 2002;57(9):804-9.
 22. Akkaynak S. Tüberküloz. Ankara, Ayyıldız Matbaası 1986:85-95.