

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Şef: Dr. Savaş İNAN

**5-24 AY ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA BCG
AŞISININ TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Demet OĞUZ

İstanbul-2004

ÖNSÖZ

Hastanemiz Başhekimi Sayın Op. Dr. Sadiye Eren'e;

Eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman destek ve yakınlığını gördüğüm değerli hocam Sayın Şef. Dr. Savaş İnan'a;

Asistanlığım boyunca eğitimime katkıları olan değerli hocalarım Sayın Şef Doç. Dr. Aysu Say'a, Şef Dr. Abdülkadir Bozaykut'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen şef muavinlerimiz Sayın Dr. Meral İnalhan ve Dr. Feray Güven'e

Her zaman bize destek ve yardımcı olan Başasistanlarımız ve uzmanlarımıza,

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluk ve arkadaşlıklarını esirgemeyen, tez çalışmalarım da destek ve yardımlarını gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip, sevgilerini benden hiç esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Demet OĞUZ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL ve METOD	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	49
7. ÖZET.....	51
8. KAYNAKLAR	52

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüberküloz hastalığı; tıptaki ve teknolojideki tüm gelişmelere rağmen yüksek mortalite ve morbidite hızı nedeniyle tüm dünyada ve ülkemizde hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1, 2). Gelişmekte olan ülkelerde 15 yaşın altındaki çocuklarda yılda 1.3 milyon yeni hastalanma ve yine yılda 450.000 ölüme yol açmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü, tüberkülozlu yeni olgu sayısının 1995 yılında 8.8 Milyon, 2000 yılında 10.2 Milyon olduğunu, 2005 yılına kadar 11.9 Milyon olguya yükseleceğini tahmin etmektedir. Ülkemizde çocuk yaş grubunda tüberküloz enfeksiyonu insidansı % 5-32'dir (4, 5).

BCG aşısı ile aşılama, tüberküloz hastalığının ağır formlarından koruma sağlamaktadır (6, 7, 8). Bu yüzden tüberküloz insidansının yüksek olduğu bölgelerde BCG aşısı ile aşılama rutin olarak önerilmektedir (6). Ülkemizde de 2. ayda ve 7. yaşta olmak üzere toplam 2 kez aşılama yapılmaktadır.

Çocukluk yaş grubunda, enfekte olguları tüberkülin testi ile hastalık gelişmeden tespit etmek ve koruyucu tedaviye almak toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. Ancak aşılı çocuklarda tüberkülin testi ile oluşan reaksiyonu, tüberküloz enfeksiyonundan veya atipik mikobakterilerle oluşan enfeksiyondan ayırt eden güvenilir bir metod yoktur (3, 6, 9, 10). Aşılı çocuklarda tüberküloz enfeksiyonunu tanımada PPD endürasyon çapı değerleri hakkında tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Bu konuda özellikle 4 yaş altı çocukları kapsayan çalışmalar sınırlı sayıdadır.

5-24 ay arası sağlıklı çocuklarda yaptığımız bu çalışmanın amacı; tek aşı skarı olan ve skarsız çocuklarda PPD değerlerini karşılaştırmak, PPD değerleri ile BCG aşısına ait skar çapı arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GENEL BİLGİLER

TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz günümüzde tüm dünyada ve ülkemizde yaygın bir sağlık sorunu olarak önemini sürdürmektedir. Halen dünya nüfusunun 1/3'ü tüberküloz basili ile enfektedir. Çocuklar genellikle erişkinlerden tüberküloz basilini aldıkları için, iyi kontrol edilmeyen erişkin tüberkülozu kendini artmış çocukluk çağı vakaları olarak göstermektedir (6, 11). Ülkemizin tüberküloz enfeksiyonu için orta riskli ülkeler grubunda yer alması, hala önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koymaktadır (12).1111

Tüberkülozun Tarihçesi

Tüberkülozun tarihçesi insanlık tarihi kadar eskidir. Eski Mısır medeniyetinde firavunlara ait mumyaların incelenmesinde M.Ö. 4000 yılındaki mumyalarda spinal tüberkülozun karakteristik bulgularına ve Cristoph Colomb'un Amerika kıtasını buluşundan evvelki devirlere ait Peru mumyalarında da primer akciğer tüberkülozunun kalsifikasyonlarına rastlanmıştır (13). Eski Yunan medeniyetinde Hipokrat (M.Ö. 460-375) tüberküloz hastalarının klinik bulgularını tarif etmiş ve Fitizis (eriyip tükenmek, aşırı zayıflama) diye adlandırmıştır.

19. Yüzyılın başlarında büyük Fransız hekimi, Laennec'in o zamana kadar ayrı birer antite zannedilen tüberküloza ait çeşitli lezyonların aslında aynı hastalığın değişik anatomopatolojik safhaları olduğunu göstermesi tüberküloz konusuna ilk bilimsel yaklaşım olmuştur. 1865'te Villemin hastalığın enfeksiyöz tabiatlı olduğunu ve hayvana inoküle edilebileceğini göstermiş ve 1882'de Robert Koch'un tüberküloz basilini bulması yeni bir çıkırın açılmasına neden olmuştur. 1895'te Roentgen'in X ışınlarını keşfiyle ve 1898'te Bouchard ve Beclere'nin bunu akciğer radyodiagnostiğine uygulamasıyla yine önemli bir adım atılmıştır. 1941-43'de Waksman'ın streptomisini keşfi ve izonikotinic asit hidrazid'in tedavi safhasına girmesiyle bu asrın ortalarına kadar daha ziyade hijyenodiyetik kültürle

sınırlanan tüberküloz tedavisi, yeni ve etkili bir yöne girmiştir. Bununla beraber tüberkülozda kemoterapi devrinin açılmasıyla beliren tüberkülozun çok kısa bir sürede dünyanın her tarafında kontrol altına alınacağı ve ortadan kaldırılacağı konusundaki aşırı iyimser tutumların gerçekleşmediği zamanla görülmüştür (14).

Türkiye’de tüberkülozla savaş çalışmaları 1918’de Prof.Dr. Besim Ömer Akalın Paşa’nın “Veremle Mücadele Osmanlı Cemiyeti”ni kurmasıyla başlamıştır. Daha sonra 1923’te Dr. Behçet Salih Uz “İzmir Veremle Mücadele Cemiyet’i Hayriye”sini kurmuştur. 1948’de İstanbul’da Ulusal Verem Savaş Derneği kurulması kararlaştırılmıştır. Derneğin başkanlığına Prof.Dr. Tefvik Sağlam seçilmiştir (15). 1953 yılında BCG aşı kampanyalarına başlanmıştır. 1950-70 yılları arasında sürdürülen bu çalışmalar sonucunda tüberkülozla mücadelede önemli adımlar atılmıştır. Ancak; 1980’li yılların sonuna gelindiğinde; bu alandaki yatırımların azalması sonucu, çalışmaların etkinliğinin azaldığı ve tüberküloz enfeksiyon riskinde belirgin artış olduğu görülmüştür. Bununla birlikte gelişmiş ülkelerde 1970’lerin sonunda eradike edileceği düşünülen tüberküloz hastalığı, HIV enfekte erişkinlerin artmasıyla tekrar görülmeye başlamış, hastalık sıklığı ve ölüm oranlarındaki ciddi artışlar tüm dünyanın gözünü tekrar tüberküloz basiline ve BCG aşısına çevirmesine yol açmıştır (14, 16).

Tüberküloz Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre halen dünya nüfusunun 1/3’ünü oluşturan yaklaşık 1.7 Milyar insan tüberküloz basiliyle enfekte durumdadır (16). Çok eski çağlarda başlayan tüberküloz epidemisi hiç bitmemiştir. Çocukların epidemik nitelikleri erişkinlere paralellik göstermektedir (4).

Bir çok gelişmiş ülkede tüberküloz görülme oranının düşmesi ile, BCG aşı uygulamalarında belirgin azalma olmuştur. Tüberkülozun klinik seyrindeki iki gelişme, gelişmiş ülkelerdeki halk sağlığı kuruluşlarının BCG aşısı ile yeniden ilgilenmesine neden olmuştur. Bunlardan biri; HIV enfeksiyonu olan kişilerde her yıl % 5-10 tüberküloz enfeksiyonu gelişmesi diğeri de; söz konusu mikobakterinin

klasik tüberküloz ilaçlarına direnç kazanması, multidrug rezistan suşların artış göstermesidir (17).

Dünyada her yıl tüberküloza bağlı 2.3 Milyon ölüm ve 8 Milyonun üstünde yeni olgu meydana gelmektedir. Her yıl 15 yaş altı 450.000 çocuk tüberküloza bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (3). Çocuklardaki tüberküloz enfeksiyon riski; yakın çevresinde, özellikle aynı evdeki yetişkinlerdeki bulaşıcı tüberküloz gelişimine bağlıdır.

Dünya Sağlık Örgütü 1995 yılında 8.8 Milyon olan tüberkülozlu yeni olgu sayısının 2005 yılına kadar 11.9 Milyona yükseleceğini tahmin etmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü 2001 yılında tüberküloz için “acil durum” ilan etmiştir.

Çocuklardaki tüberküloz olgularının % 59’u 5 yaş altı çocuk ve bebeklerdir (18). Günümüzde 170 ülkede BCG aşısı tüberküloz kontrol programlarında özellikle bebeklere rutin olarak uygulanmaktadır.

Fakirlik, kalabalık evde yaşama, malnutrisyon, yetersiz tüberküloz kontrol programları, evsizlik, temel sağlık hizmetlerine erişim güçlüğü tüberküloz enfeksiyonu için önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Kalabalık evlerde yaşayan çocuklar diğer çocuklara göre 5-6 kat daha fazla aktif tüberküloza yakalanma riskine sahiptirler (1, 18, 19, 20).

Süt çocukları başta olmak üzere 4 yaş altı çocuklar, immun yetmezliği olan çocuklar, lenfoma, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalığı olan çocuklarda enfeksiyonun hastalığa ilerlemesi daha sık görülen bir durumdur (6).

Enfeksiyona ve hastalığa yakalanma riskleri yüksek olan hasta grupları Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1: Tüberküloz enfeksiyonuna yakalanma riskleri

1. Tüberküloz enfeksiyonu olan kişilerle temas edenler
2. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu yerlerde yaşayanlar
3. Tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkeden göç edenler ve bu kişilerle birlikte yaşayanlar
4. Tüberküloza yakalanma riski yüksek olan kişilerle (HIV enfekte kişiler, evsizler, uyuşturucu alışkanlığı olanlar) sık temas edenler
5. 4 yaşın altında olan çocuklar (özellikle 1 yaş altı)
6. İmmun sistemin baskılanması (immunosuprese tedavi, malnutrisyon, kronik böbrek yetmezliği, lenfoma, malignite...)

Ülkemizde Verem Savaş Daire Başkanlığı verilerine göre BCG'siz enfekte kişi sayısı 12-15 Milyondur ve bu populusyona her yıl 30.000-40.000 yeni olgu ekleneceği tahmin edilmektedir. Ülkemizde tüberküloz hastalığı insidansı 34/100.000 ve çocukluk yaş grubundaki insidans % 5-32 olarak bildirilmektedir (5).

Dünya nüfusunun % 61'ini barındıran 210 ülkenin 155'inde 2001 yılından beri DOT (direkt gözlenen tedavi) stratejisi uygulanmaktadır. Bu tedavi programı ile 1993 yılından beri 10 yıl içinde 10 Milyondan fazla tüberküloz hastası tedavi edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 7.Global Tüberküloz Raporu 2003'e göre yeni uygulamadan sonra her yıl tüberküloz yayılma hızı %0.4 azalmaktadır. Özellikle Hindistan ve Çin gibi tüberküloz enfeksiyonunun sık olduğu ülkelerde DOTS programıyla başarılı sonuçlar alınmıştır (17, 21, 22).

Etken

Tüberküloz, Mycobacterium Tuberculosis, Mycobacterium Bovis ve nadir olarak da Mycobacterium Africanum'un yol açtığı kronik seyirli bir hastalıktır (11). Tüberküloz basilleri Mycobacteriaceae'nin Actinomycetales sınıfındadır (24).

Mycobacterium cinsi içinde aerop, sporsuz, hareketsiz basiller bulunur. Hücre duvarları lipitten zengindir ve bu nedenle bakteriler hidrofobik özellik kazanırlar. Bu da bir çok dezenfektana dirençli olmalarını sağlar ve ayrıca bu nedenle Mycobacteriumlar Gram, Giemsa gibi rutin bakteriyolojik boyalarla boyanmazlar. Bazı özel yöntemlerle boyandıklarında, boyayı asit ile yıkanmalarına rağmen bırakmazlar. Bu nedenle aside dirençli bakteriler arasında yer almaktadırlar. İdentifikasyonları Ziehl Neelsen tekniği adında özel bir boyama tekniği ile yapılır.

Mikobakterilerin hücre duvarı diğer bakterilerde farklılık gösterir. Hücre duvarında peptidoglikan tabakanın çevresinde arabinogalaktan-mikotik asit tabakası, en dışta da serbest yağlar (mikozitler, kord faktör, balmumu yapısındaki maddeler) ve polipeptidler yer alır. Hücre duvarındaki polipeptidler, hücrel immun yanıt gelişimine yol açarlar ve bu protein derivelerin ekstraksiyonu ve purifikasyonu ile elde edilen maddeler deri testlerinde kullanılırlar (PPD).

Mycobacterium Tuberculosis dışındaki mikobakteriler üreme hızları ve aydınlık ya da karanlıkta pigment oluşturabilme özelliklerine göre Runyon tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 2) (25)

Tablo 2: Mikobakterilerin Runyon'a göre Sınıflandırılması

A) Runyon sınıflamasına girmeyen

* Mycobacterium tuberculosis kompleks

- mycobacterium tuberculosis
- mycobacterium bovis
- mycobacterium ulcerans

* Mycobacterium leprae

B) Runyon Grup I: Fotokromojenler: Sadece ışıpta pigment oluşturur ve yavaş ürerler.

- Mycobacterium kansasii
- Mycobacterium marinum
- Mycobacterium simiae

C) Runyon Grup II: Skotokromojenler: Aydınlık ve karanlıkta pigment oluşturur, yavaş ürerler.

- Mycobacterium szulgae
- Mycobacterium scrofulaceum
- Mycobacterium xenopi
- Mycobacterium gordonea

D) Runyon Grup III: Pigment oluşturmazlar, yavaş ürerler.

- Mycobacterium haemophilum
- Mycobacterium malmoense
- Mycobacterium avium
- Mycobacterium intracellulare

E) Runyon Grup IV: Hızlı üreyenler, pigment oluşturmazlar.

- Mycobacterium fortuitum
 - Mycobacterium chelonae
 - Mycobacterium abscessus
-

Mikobakteriler özel besiyerlerinde ortalama 21 günde ürerler. Basit sentetik vasatı, oleik asit-albumin vasatı, kompleks organik vasat olmak üzere üç tip kültür ortamı vardır. Kompleks organik vasatı diğer bakterileri ve dolayısıyla kontaminasyonu inhibe eden penisilin veya malasit yeşili içerir (Lowenstein-Jensen besiyeri). Bazen kolonilerin görülmesi 6 haftayı bulabilmektedir (26).

Bulaşma

M.Tuberculosis havadaki damlacık çekirdekleri ile taşınır. Enfeksiyonun vücuda giriş yolu genellikle solunum yolu ile olur. M.Bovis'in geçişi ise genelde sindirim sistemi yoluyla olabileceği gibi; havayolu ile bulaşabileceği de bilinmektedir.

Ayrıca anneden fetusa transplasental veya enfekte amnios sıvısı yoluyla da M.Tuberculosis bulaşabilmektedir. İntrauterin bulaşma çok nadir bir durumdur, ancak annede plasentayı da ilgilendiren yaygın tuberküloz hastalığında oluşabilir (24, 27).

1-5 µm çapında olan 2-3 bakteri taşıyan damlacık çekirdekleri akciğer ve larinks tuberkülozu olan hastaların konuşma, hapşırma, öksürüğü sırasında etrafa saçılıp havada asılı kalırlar ve sağlam insanlar tarafından inhale edilirler (28, 29). Çapı daha büyük olan partiküller, havada uzun süre kalamayacağı ve inhale edilse bile alveollere ulaşamayacağı için bulaşmada etkili değildir (29).

M.Tuberculosis, kuru havada canlı kalmaz ve güneş, ultraviyole ışınları bulaştırıcılığını kaybetmesine yol açar.

Bulaştırıcılıktan en çok suçlanan hastalar doğrudan yapılan balgam yaymasında basil görülen hastalardır. Yetişkin ve adolesan hastaların çoğunun bulaştırıcılığı, uygun tedavi başlandıktan 2 hafta içinde kaybolur; balgam yaymasında basil görülse bile, düzenli ve yeterli tedavi alan hastalar bulaştırıcı değildirler (6, 30). Primer pulmoner tuberküloz bulunan 12 yaş altındaki hastalar akciğer lezyonları küçük olduğundan, öksürük olmadığı veya çok hafif olduğu ve hemen hiç basil çıkartmadığı için bu hastaların genelde bulaştırıcı olmadığı kabul edilmektedir (6).

Toplumda çocuklar için bulaştırıcı kaynak erişkinlerdir. Hasta erişkinin bulaştırıcılığını; balgamdaki mikroorganizma miktarı, öksürük varlığı, yetersiz tedavi gibi bazı faktörler etkileyebilmektedir (Tablo 3).

Kontamine sütlerin GIS yoluyla alınmasıyla oluşan M.Bovis enfeksiyonları oldukça nadirdir. Bunun yanısıra deri temasıyla, enfeksiyon yoluyla; konjoktiva yoluyla bulaşmaya da ender olarak rastlanmaktadır (24, 28).

~~Tablo 3: Enfekte kişinin bulaştırıcılığında rol oynayan faktörler~~

- Balgamla saçılan mikroorganizmaların miktarı
- Öksürük varlığı ve sayısı
- Akciğer filminde kavitasyon, yaygın infiltrasyon olması
- Balgam hacmi, viskozitesinin düşük oluşu
- Savunma sistemi belirtilerinin uzun sürmesi
- Yetersiz tedavi

Patogenez

Basilin virulansı ve konağın genetik duyarlılığı, enfeksiyonun patogenezinde rol oynamaktadır. Dannenberg, basilin vücuda girmesiyle başlayan enfeksiyon oluşumunu 4 evrede incelemiştir (28, 31).

Birinci evre: İnhale edilen damlacık çekirdeğindeki basiller konağın alveollerinde depolanır. Hastalığın oluşabilmesi için 5-200 kadar basilin dahi alınması yeterlidir (25, 31). Makrofajlar alveollere ulaşan tüberküloz basilini yutarlar, hiler veya mediastinal lenf nodlarına taşırlar. Basiller burada organizmanın virulansına ve makrofajların öldürücü aktivitesine bağlı olarak baskılanabilir, yok edilebilir ya da çoğalmaya devam edebilirler. Makrofajlar basili yok edemezse; basiller makrofajın ölümüne sebep olur (28).

İkinci evre: Basil içeren makrofajların ölümü sonucunda ortaya çıkan hücre artıkları diğer alveoler makrofaj ve dolaşımdan gelen henüz aktive olmamış makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Basiller hücre içinde çoğalarak logaritmik olarak artar. Makrofajlar basillerin çoğalmasını durduramaz ve bu evre

“simbiotik” veya “logaritmik çoğalma evresi” olarak bilinir. Lezyon bölgesinde daha fazla makrofaj ve basil birikir (28, 31).

Üçüncü evre: Hücresel bağışıklığın başladığı dönemdir. Alveoler makrofajlar mikobakteriye karşı spesifik olarak aktive olur. Aktive makrofajlar sayesinde basil sayısındaki artış azaltılır. Basil, yerleştiği yerde eksudatif inflamasyon ve merkezinde nekrotik doku bulunan, etrafı nekrotik doku ile çevrili enkapsüle granülom oluşumuna yol açar. Granülomlar hücresel yapıların kaybı ve döküntülerden oluşan santral bir azalma gösterir. Buna “kazeöz merkez” denir. Granülomun kazeifikasyon nekrozu oluşumuyla “tüberkül” oluşur. Akciğerlerde giriş bölgesinde oluşan lezyona “GHON odağı” (primer odak) denir. Primer odak %70 subplevraldir. Basiller lenfatik sistem ile bölgesel lenf düğümlerine ulaşır benzer patolojik lezyonlara neden olurlar. Primer odak, lenfanjit ve bölgesel lenfadenopati “Primer kompleks” ya da “GHON kompleksi” olarak tanımlanır. Bu evrede basil çoğalması durdurulur ya da basiller öldürülür, akciğer ve akciğer dışı dokularda lezyonlar sınırlandırılır. Bu dönemde gelişen geç aşırı duyarlılık sonucunda PPD yaşam süresince pozitif yanıt verir (28, 31, 32).

Dördüncü evre: Makrofajların aşırı tepkisi nedeniyle granülomanın likefaksiyonu, yırtılması ve kavite oluşumunun olduğu dönemdir. Bu dönemde çocuklarda hematojen yayılım olabilir, pulmoner yaygın hastalık ya da ekstrapulmoner tüberküloz oluşabilir. Basil nekroz ve parçalanmış doku artıkları içinde ilk kez hücre dışında logaritmik olarak çoğalabilir. Hastalar basilleri damlacık enfeksiyonu ile etrafa yayabilir (31, 32).

Tüberküloz İmmunolojisi

M.Tuberculosis enfeksiyonu 1-3 basil içeren küçük damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu ile primer enfeksiyon segmentleri denen alt lob bazal segment, orta lob, lingula ya da üst lob anterior segmentleri tercih eder (28).

Alveolar makrofajlar basille ilk karşılaştıktan sonra basil makrofaj içinde çoğalmaya devam edebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda makrofaj aktivasyonunu sağlayan “Doğal dirence eşlik eden makrofaj proteini 1”

(NRAMP1)'de belirlenen mutasyonların tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığına duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (32, 33). NRAMP1 mutasyonu ile Tümör Nekroz Faktör, IFN δ uyarısına yanıtız kalarak yapılamamakta dolayısıyla nitrik oksit oluşamamakta ve oksidatif patlama olmamaktadır.

Mikobakteri antijenine özgül immun yanıt gelişimi T hücreleri, makrofajlar ve antijen sunan dendritik hücreler arasındaki etkileşime bağıdır. Dendritik hücreler T hücrelerine antijen sunan en etkili hücreler olduğu için primer konak yanıtı oluşumunda etkili rol oynarlar. Mikobakteri enfeksiyonunun tanısında kullanılan gecikmiş tip aşırı duyarlılık, CD4T hücrelerine bağı gelişir. Ayrıca CD8T hücreleri de enfeksiyon kontrolüne katkıda bulunur. CD8 hücrelerinin eksikliğinin bakterilerin üremesini artırdığı gösterilmiştir (34).

Enfeksiyondan sonra tüberküline karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık gelişimi 2-10 hafta sonra oluşur (3, 6, 29, 35). Lokalize enfeksiyon bölgelerinde aktif T lenfositleri ve monositler birikir. Çok sayıda mikobakteri öldürülür. Konak ve mikobakteri arasındaki dengenin sağılandığı dönem primer enfeksiyondan sonra oluşan sessiz dönemdir (34).

IFN δ ; mikobakteriyel enfeksiyon kontrolünde anahtar rolü oynamaktadır. Makrofajların sitolitik etkilerini yükseltir. Hücrelerde reaktif oksijen ara ürünleri, nitrik oksit yapımını artırır. NK hücrelerin sitolitik aktivitesini artırır. Son yıllarda çalışmalarda IFN δ reseptör mutasyonlarının BCG aşısına, atipik mikobakteriler ve salmonella enfeksiyonlarına duyarlılık artışına yola açtığı gösterilmiştir.

İmmun sistem elemanlarının çoğu çocuklarda farklılık göstermektedir. Monosit kemotaksisi, alveolar makrofajların antimikrobiyal aktivitesi, dendritik hücrelerin T hücrelere antijen sunma yeteneğı çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha zayıftır ve bu yüzden çocuklar hastalığın ilerlemesine ve ağır seyretmesine daha yatkın durumdadır (34).

Çocukluk Çağı Tüberkülozunun Gelişim Evreleri

Çocukluk çağı tüberkülozu 3 evrede gelişir; Temas, Enfeksiyon ve Hastalık Dönemi

Temas evresi; Hastanın tüberküloz olan veya şüphelenilen bir adolesan ya da erişkinle belirgin olarak temas ettiği dönemdir (6, 12, 36). Bu dönemde çocuklar enfeksiyonun erken döneminde, akciğer grafisi normaldir, akciğer hastalığı belirti ve bulguları yoktur ve tüberkülin testi negatiftir. Enfekte damlacık çekirdeklerinin akciğere girmesinden sonra gecikmiş aşırı duyarlılık gelişimi ve PPD'nin pozitifleşmesi için 3 ay geçmesi gerekmektedir. Ancak 5 yaşın altındaki hastalarda 3 aydan daha kısa sürede lenföhematojen yayılımla tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz gelişme riski olduğu için bu hastalar kemoproflaksiye alınmalıdır (36, 37). Balgam yaymasında asidorezistan basil görülen ve kültür pozitifliği olan hastalarla temas eden çocuklarda enfeksiyon gelişme riski % 30, balgam yaymasında asidorezistan basil görülmeyen sadece kültür pozitifliği olan vakalarla temas eden çocuklarda ise enfeksiyon riski %1 olarak bildirilmektedir (38).

Latent tüberküloz enfeksiyonu döneminde çocukta tüberküloza ait spesifik belirti ve bulgu yoktur. Basillerin akciğer içi lenfoid dokuda saptanır hale gelmesinden itibaren tüberküloz enfeksiyonundan bahsedilir (29, 36, 37). Bu dönemde PPD'ye yanıt pozitifleşir. Akciğer grafisi normal olabildiği gibi sadece parankimde veya bölgesel lenf nodlarında kalsifiye değişiklikler görülebilir. Enfeksiyonun hastalığa ilerlemesinde enfeksiyondan sonraki ilk 2 yıl en yüksek riske sahiptir (34, 39). Enfekte çocuklara mutlaka kemoproflaksi verilmelidir (36).

Tüberküloz hastalığı; M.Tuberculosis aktif olarak çoğalıp hastalığa ait fizik muayene ve radyolojik bulgular ortaya çıkınca gerçekleşir. Tedavi edilmemiş tüberküloz enfeksiyonlu çocukların % 40'ından fazlasında ilk 2 yıl içinde hastalık geliştiği gösterilmiştir. Bu oran ilk 1 yaşta % 43, 1-5 yaşta % 24 ve 11-15 yaşta % 15 olarak bildirilmektedir (3, 37, 40). Aktif tüberküloz hastalığına sahip infantların % 80'inde tanı anında hastalıkla ilgili belirtiler varken; büyük çocukların % 44'ünde tanı sırasında belirtilere rastlanır. Bu nedenle tüberkülin deri testi pozitif

olan bir çocuk, hastalık belirtileri olmasa bile aktif hastalık açısından araştırılmalıdır (18, 39, 41).

Klinik Bulgular

Primer akciğer tüberkülozu, çocukta hastalığın en sık görülen formudur (% 75). Ekstrapulmoner hastalık; lenf nodları, santral sinir sistemi, kemik ve eklemler, periton ve gastrointestinal sistem tutulumu şeklinde seyredebilir. Tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz çocuklarda % 0.5-3 sıklıkta görülmektedir.

Çocuklarda akciğer tüberkülozuna bağlı klinik belirtiler oldukça azdır. Kronik öksürük, ateş görülebilir. Kilo kaybı, halsizlik, gece terlemesi, iştahsızlık, büyümede duraksama gibi nonspesifik belirtiler, tüberküloz antijenine duyarlılık arttıkça ortaya çıkar (6, 12, 18). Fizik muayenede hepatomegali, lenfadenopati, splenomegali saptanabilir. Küçük çocuklarda pulmoner bulgular daha belirgindir. Küçük çaplı olan bronşlar, büyüyen lenf nodlarının baskısıyla kolayca daralır, amfizem, ateletazilerin oluşumuna yol açabilir (Tablo 4).

Tablo 4: Enfekte infantlarda görülebilen semptomlar ve bulgular

* Öksürük (%79)	* Diare, kusma (%17)
* Uzamış intermittan ateş (%64)	* Solunum seslerinde fokal azalma (%5)
* İştahsızlık (%43)	* Kilo alamama ve gelişme geriliği (%15)
* Lokalize ral ve wheezing (%38)	* Konvulziyon (%11)

Pulmoner tüberküloz genelde enfeksiyondan 6-24 ay sonra görülürken; dissemine hastalık (tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz) enfeksiyon sonrası 1-6 ay gibi kısa sürede gerçekleşebilir. Kemik, eklem tüberkülozu gelişimi enfeksiyondan en az 1 yıl sonra görülebilir. Renal tüberküloz ise; başlangıç enfeksiyonundan 5-25 yıl sonra görülür (38, 39).

Çocukta pulmoner tüberkülozdan sonra en sık tüberküloz lenfadenit görülür. Genellikle servikal bölgede ağrısız, sert, çapı 1 cm'den büyük lenf nodülü

palpe edilir. Kesin tanı biyopsi ve kültürle konur. Temas öyküsü ve pozitif tüberkülin deri testi tanıda faydalı olabilir (23, 37, 39).

Miliyer tüberküloz; lenfohematojen yayılım sonucu oluşur. Küçük ve aynı boydaki tüberküller tüm akciğerlere yayılır. Oskültasyonla ince raller duyulabilir. Tanı ve tedavi gecikirse solunum sıkıntısı, siyanoz görülebilir. Ani olarak yükselen ateşle başlayabildiği gibi, hafif ateş, zayıflama gibi belirtilerle yavaş, yavaş da gelişebilir. Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda görülür. Tanı; tipik akciğer grafisiyle konur. Grafide akciğer bulguları, başlangıçtan 1-2 hafta sonra görülebilir. Yaklaşık 1/3 hastada tabloya tüberküloz menenjit de eklenmektedir (12, 24).

Tüberküloz menenjit tedavi edilmediğinde genellikle ölümcül seyreden, tüberkülozun en ciddi formudur. Belirtiler sinsi başlar. % 70 vakada aile öyküsü saptanır (8, 42). En sık ilk 5 yaşta görülür. Akciğer grafisi hastalığın saptanmasında yardımcı olabilir, tipik görüntü % 50 olguda vardır (42).

Primer enfeksiyonun hematojen yayılımı sırasında basiller serebral kortekse yerleşir, bu odaklar kazeifiye olur. Kazeöz odak ankapsüle olursa “tüberküloz” gelişir. Tüberkülomlar buldukları anatomik yerleşimlere göre çeşitli belirtilere yol açabilirler. Beyindeki kazeöz lezyonun genişleyerek meninkse açılmasıyla subaraknoid aralığa basiller yayılırlar ve tüberküloz menenjit gelişir (24).

Çocuklarda tüberküloz menenjit tanısı zor konabilir. Hastalarda meningeal irritasyon bulguları gelişmeden önce halsizlik, huzursuzluk, apati, bulantı, iştah kaybı gibi nonspesifik belirtiler, büyük çocuklarda ise huy değişiklikleri, depresyon, yorgunluk gibi davranış değişiklikleri görülür. Bu dönem 1-2 hafta sürer. Meningeal irritasyon başlamasıyla kusma, başağrısı, ateş, fontanel bombeliği ortaya çıkar. Kernig, Brudzinski belirtileri pozitifleşir, letarji, konfuzyon, konvulziyon, kranyal sinir felçleri görülebilir. Nörolojik bulguların ilerlemesiyle koma, dezorientasyon, parapleji, deserebre postür, solunum ve vital bulgularda düzensizleşme görülür (24, 37).

Vakaların yalnızca % 50'sinde tüberkülin deri testi pozitifdir. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; basınç artmış, lökosit sayısı 50-500/mm³

arasında, glukoz erken dönemde normal olabilmesine karşın geç dönemde düşük saptanır. Protein düzeyi artmıştır. % 10 vakada BOS'da aside dirençli bakteri görülür (8, 24, 42). Tüberkülozların gelişimi immün yanıtla ilişkilidir, semptomatik iyileşme için anti- tüberküloz tedavi ile birlikte steroidler de kullanılır (37).

Perikardiyal tüberküloz; genelde komşu lenf nodlarından direkt yayılımla oluşur. Öksürük, göğüs ağrısı, kilo kaybı, ateş görülebilir. Steroidlerle konstruktif perikardit gelişme riski azaltılabilir (8, 37).

Kemik ve erişkin tüberkülozu büyük çocuklarda, hematojen yayılım sonucu ortaya çıkar. En sık tutulan kemikler vertebralardır (Pott hastalığı). Sekel olarak kifoz gelişebilir.

Abdominal tüberküloz ve tüberküloz peritonit ise daha çok genç erişkinlerde görülür. Genelde çevredeki enfekte lenf nodlarından direkt yayılım ya da tüberküloz salpenjit sonrası oluşmaktadır (24).

Tanı Yöntemleri

Çocukluk çağında tüberküloz tanısı; enfeksiyöz erişkin vaka ile temas öyküsü, klinik bulgu ve yakınmalar, radyolojik bulgular (özellikle akciğer grafisi) ve pozitif tüberkülin testi varlığına dayandırılmaktadır. Bununla birlikte çocukların yarısı asemptomatik olabilmektedir. Böyle durumlarda özellikle temas öyküsünün varlığı, çocuktaki enfeksiyon veya hastalıkla güçlü bir şekilde koreledir (43).

DSÖ'nün tanımlamasına göre kanıtlanmış akciğer tüberkülozlu bir olgu ile temas öyküsü olan hasta bir çocukta veya kızamık veya boğmaca sonrası normal sağlığına dönmeyen, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, öksürük, hırıltı, kilo kaybı ya da yüzeysel lenf nodlarında ağrısız büyüme olan her çocukta tüberkülozdan şüphelenilmelidir. DSÖ, tanının kesinlik derecesini yansıtabilecek şekilde vakaların şüpheli, olası ve kesin tüberküloz şeklinde sınıflandırılmasını önermiştir (36, 43) (Tablo 5).

Tablo 5 : DSÖ'nün Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Önerdiği Tanı Rehberi

Şüpheli Tüberküloz

- Kanıtlanmış tüberkülozlu vaka ile temas öyküsü olan hasta çocuk veya
- Kızamık veya boğmaca sonrası normal sağlığına kavuşmamış veya
- Solunum yolu hastalıklarına yönelik antibiyotik tedavisine yanıtız öksürük, hışıltı veya tartı kaybı olan veya
- Yüzeyel lenf bezlerinde ağrısız şişlik olan çocuk

Olası Tüberküloz

- Pozitif tüberkülin deri testi ($\geq 10\text{mm}$)
- Akciğer grafisinde şüpheli bulgu
- Biyopsi materyalinde TB lehine bulgu
- Özgül Anti-TB tedaviye yanıt

Kesin Tüberküloz

- M.Tuberculosis'in vücut sıvıları veya dokularda mikroskopi ile gösterilmesi veya üretilmesi
-

Radyolojik Bulgular

Çocuklarda primer akciğer tüberkülozunun oluşum yeri % 95 akciğer parankimidir. Tüberkülozdan şüphelenilen çocuklara mutlaka ön-arka ve yan akciğer grafileri çekilip primer odak veya lenfadenopati açısından incelenmelidir.

Çocuklarda bronşlar daha küçük çaplı olduğundan büyümüş lenf nodlarıyla daha kolay basıya uğrar. Lokalize havalanma fazlalıkları, atelettaziler görülebilir (18, 37). Ayrıca kalsifikasyonlar, alveolar konsolidasyon, interstisiyel dansite artışı, miliyer opasifikasyon nadiren fokal kitle izlenebilir. Tüberkülin reaksiyonu geliştikten sonra; GHON kompleksi yani küçük parankimal infiltratlar ve hiler lenfadenopati görülür hale gelmektedir. Bazen bilgisayarlı tomografi, düz grafilerde görülemeyen parankimal nodülleri ve lenfadenopatileri yakalamada kullanılabilir (18, 24, 36, 43).

Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Tanıda; basilin gösterilmesi en önemli bulgudur. Balgam çıkaramayan çocuklarda yayma ve kültür için en iyi örnek gastrik aspirattır. İdrar, BOS, plevra sıvısı gibi diğer vücut sıvılarından da örnek alınabilir. Örnekler yaymada görülme ve kültürde üreme olasılığını artırmak için en az 3 kez gönderilmelidir (6).

Gastrik aspirat için sabah, 8-10 saatlik açlıktan sonra, çocuk hareketlenmeden ve gece boyunca yutulan akciğer sekresyonlarını mideden boşaltan hareketler başlamadan önce örnek alınması gerekir (37). Çocuklarda gastrik lavajla alınan aspiratta basil gösterilme oranı % 28-40 arasındadır. 1 yaş altı çocuklarda yapılan bir çalışmada; bu yaş grubundaki çocuklarda basil görülme oranının daha yüksek olduğu (% 75) gösterilmiştir (18, 44).

Son yıllarda; balgam indüksiyonu ve nazofarengeal aspirasyon yöntemiyle örnek alındığında basili saptamada, gastrik aspirata göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Balgam indüksiyon yönteminde önce çocuklarda gelişebilecek vazokonstrüksiyonu önlemek için salbutamol, ardından jet nebulizerle 5 ml % 5 steril tuzlu su 15 dakika boyunca inhale ettirilir. İnhalasyon sonrası postural drenaj yapılır. Balgam; çıkartabilen çocuklarda direkt, çıkaramayan çocuklarda nazofarinks, orofarinkse uygulanan steril bir kateter yardımıyla alınır.

H.J.Zar ve arkadaşlarının ortalama yaşı 9 ay olan 149 infantta yaptığı çalışmada balgam indüksiyonu yönteminin gastrik lavaja oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (43, 45).

Alınan klinik örnekler Ziehl-Neelsen (ZN) boyası ile boyanarak, aside dirençli basil aranır. Yaymada basil görülebilmesi için mililitrede 5.000-10.000 basil bulunması gerekmektedir. ZN tekniğinde karbolfuksin ile boyanan basiller mavi zemin üzerinde kırmızı olarak görülürler. Yeni boyalardan fluorokrom, auramin ve rodamin boyları ZN'e göre daha üstündür (46).

Yaymada görülen bakteriler atipik mikobakteriler olabileceği için kesin tanı kültürle konmaktadır. Klasik kültür ortamı olan Loewenstein-Jensen besiyerinde mikobakterilerin üremesi 6-8 haftayı bazen 10 haftayı bulabilmektedir (6, 29).

Radyometrik teknoloji kùltürde mikobakterilerin erken üremesini sağlamak için kullanılır. BACTEC sisteminde ¹⁴C işaretli palmitik asit içeren ortamda mikobakteriler, palmitik asidi metabolize edip ¹⁴CO₂ oluştururlar ve bu da şişenin üstünde birikir. Buradaki radyoaktivitenin ölçümüyle tanı konur. Bu yöntemle ortalama 2 haftada üreme görülebilmektedir (29, 47).

Diğer bir hızlı kùltür yöntemi mikobakteriyofajların kullanımınıdır. Lusiferaz (ateşböceklerinin ışık üretmesini sağlayan gen) enzim geni taşıyan mikobakteriyofajlarla enfekte mikobakteriler ortama lusiferin eklenince görölür hale gelmektedirler (43, 48).

Floresan yöntem; mikobakterilerin floresan bir madde içeren tüpte (mycobacteria growth indicator tube-MGIT) kùltür yapılarak üretilmesine dayanır. Ortalama 10 günde sonuç alınabilmektedir (43).

PCR

PCR; Örneklenden mikobakteriyi direkt olarak belirleyen bir DNA amplifikasyon testidir (23, 47). Bu teknikte pozitif sonuç için örnek en az 10 mikobakteriyi içermelidir. İstenilen DNA parçaları çoğaltıldıktan sonra DNA elektroforezi ile gösterilir. Referans laboratuvarlar arasında testin verimliliği değişkenlik gösterir. Çocuklarda PCR'ın kullanımını sınırlıdır. Pahalı olmasının yanısıra laboratuvarlarda kontaminasyon ile yanlış pozitif sonuçlar da verebilmektedir. Klinik veya epidemiyolojik olarak kolay tanı konamayan belirgin akciğer hastalığı olan çocuklarda, immun yetmezlikli hastalarda ve ekstrapulmoner tüberkülozda faydalı olabileceği düşünölmektedir (8, 37, 43, 49).

DNA'nın Parmak İzi (DNA finger printing)

Bu amaçla RFLP (Restricted Fragment-Length Polymorphism) yöntemi kullanılır. Özgöl enzimlerle DNA belli bölgelerden kesilerek mikobakteri DNA'sı saptanması ve tiplendirilmesi mümkün olmaktadır (43).

Seroloji

M.Tuberculosis'e karşı oluşan antikorları saptamak için en sık ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) testleri uygulanmıştır. Çalışmalarda; PPD, AGO, 5,6,5T, lipoarabinomannan gibi antijenlere karşı oluşan antikorlar aranmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda testin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili çok farklı sonuçlar alınmıştır. Bu yüzden tanı için henüz bir standardizasyon ve geçerliliğe sahip olmadıkları düşünülmektedir (50, 51, 52).

Tanıda Kullanılan Diğer Yöntemler

Antijen saptanmasına yönelik testler (M.Tuberculosis'in yapısal bir komponenti olan tuberculostearik asit kullanılır), enzim saptanmasına yönelik (en sık kullanılan enzim: Adenozin deaminaz) testler kullanılmaktadır. Ancak çocuklardaki tanısal değeri hakkındaki çalışmalar henüz yetersizdir.

M.Tuberculosis'e özgü olan diğer mikobakterilerde bulunmayan ve hücrel immuniteyi uyaran Early Secretary Antigenic Target, (Erken salgısal antijenik hedef= ESAT-6) antijenine karşı lenfositlerden salgılanan interferon-gama'yı saptayan ELISPOT testi tüberkülozun tanısında son yıllarda kullanılmaya başlayan immunolojik bir testtir. Bu test BCG aşısıyla, enfeksiyonu birbirinden ayırmada değerlidir ancak henüz rutin kullanıma girmemiştir (43, 53).

TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

Tüberkülin Deri Testi (TDT), kişinin tüberküloz basili ile enfekte olduğunu gösteren en önemli tanı metotlarından biridir. Tüberküloz basili ile enfekte olan kişilerde 3 hafta ile 3 ay arasında gecikmiş tipte hipersensitivite gelişir. TDT

pozitifliği kişide gecikmiş tip hücresele bağışıklık varlığını gösterir. Enfeksiyonun olduğu zamanı, hastalık varlığını ve hastalığın şiddetini göstermez (24).

Tüberkülin testi, M.Tuberculosis enfeksiyonunun organizmanın bazı komponentlerine karşı sensitivite oluşturması esasına dayanmaktadır. Bu komponentler “tüberkülin” denen kültür ekstreleridir. Bugün kullanılan 2 çeşit tüberkülin vardır: Old tüberkülin (OT) ve PPD (Purifiye edilmiş protein derivesi).

OT ilk olarak Robert Koch tarafından üretilmiştir. Gliserinli et suyu medyumunda ürettiği tüberküloz basillerinin 100°C’de öldürölmesiyle old tüberkülini hazırlamış, tedavi ve tanı amaçlı kullanmayı denemiştir.

1932 yılında Seibert ve Munday tüberküloz basillerinin kültür filtratlarını çökeltip düşük molekül ağırlıklı bir protein izole etmişler ve daha sonra bunu amonyum sülfat ile çökelttirip PPD elde etmişlerdir.

Tüm PPD preparatları için standart tüberkülin PPD lot numarası 49608 veya PPD-S’dir. PPD-S DSÖ tarafından standart olarak kabul edilmiştir. Bunun için hazırlanan tüm tüberkülin preparatlarının gücü “tüberkülin ünitesi (TÜ)” olarak ifade edilmiş ve 1TÜ=0.00002 mg PPD-S içeren birim olarak tanımlanmıştır (0.1 ml’lik solusyonda 5-TÜ dozundaki 0.0001 mg PPD-S bulunmaktadır (35).

Günümüzde tüberkülin testlerinde en sık PPD kullanılır. Deriye tüberkülin enjeksiyonu lenfositleri uyarır ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtına yol ačan olayları aktifler. Deri reaksiyonu antijen verilen bölgede vazodilatasyon, ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonundan oluşur (24, 35, 54). İnflamasyon 1-4 günlük peryod boyunca artar. Kiři; ilk kez test ediliyorsa, reaksiyon daha yavaştır ve en yüksek seviyeye 72 saat sonra ulaşır. Hücresele infiltrasyon veya endürasyon alanı gecikmiş tip aşırı duyarlılık aktivitesini yansıtır (35).

Enjeksiyon yapılan yerde inflamasyon nedeniyle eritem de oluşmaktadır. Ancak eritem, vazodilatasyon ve kapiller konjesyon nedeniyle olduğu için tek başına pozitif yanıt anlamına gelmez.

Testin Uygulanışı ve Okunması

TDT, tekli ve çoklu delme olarak 2 yolla uygulanabilir. En sık kullanılan teknik birincisi yani Mantoux deri testidir. Bu testte enjeksiyon ön kolun fleksör veya ekstansör yüzüne 26-27 kalibreli platin iğne ve özel tüberkülin enjektörü kullanılarak 5TU PPD (0.1ml) intradermal olarak yapılır. Tüberkülin solusyonu şişesinden aseptik koşullarda çekilmeli, hemen kullanılmalı ve solusyon şişesi buzdolabında dondurulmadan (2/10 derecede) ışık görmeyecek biçimde saklanmalıdır. Enjeksiyon yapılırken iğnenin kesik kısmı yukarı doğru gelmeli ve iğne kol eksenine paralel tutulmalıdır. Solusyon uygulandıktan sonra deride 6-10 mm çapında kabarıklık oluşmalıdır. Eğer kabartının çapı 6 mm'den az ise; solusyon deri altına verilmiş demektir ve test aynı kolun başka bir yerine tekrarlanmalıdır (6, 24).

Testin uygulandığı yerde oluşan reaksiyon 48-72 saat sonra okunur. Sonuçlar enjeksiyon bölgesindeki endurasyon boyutuna göre standartlaştırılmıştır. Endurasyonun büyüklüğü palpasyon veya kalem yöntemiyle ölçülür (6, 35).

Palpasyon metodunda endurasyonun sınırları parmaklarla hissedilerek dış kenarlar işaretlenir ve bir cetvelle enine çap en geniş yerinden ölçülür. Palpasyon yöntemiyle endurasyon bölgesi çok iyi belirlenemeyebilir. Ayrıca bu metodla yapılan çalışmalarda deneyimli okuyucular arasında dahi belirgin farklar saptanmıştır (54, 55).

Kalem yönteminde ise reaksiyonun 1-2 mm ilerisinden hafif basınç uygulanarak kalem enjeksiyon yerine doğru ilerletilir. Endurasyonun dış kenarına gelindiğinde hareket durur, aynı işlem karşı tarafa da uygulanır, iki çizgi arasında kalan alan ölçülür. Bovies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; palpasyon metoduna göre kalem metoduyla daha doğru sonuçlar alınmıştır (55).

TDT; yapılan kişide geçirilmiş veya o andaki mikrobakteriyel enfeksiyona bağlı duyarlılık varlığını gösterir. Testin özgünlüğü % 100 olmasa bile; tanıda kullanılan en önemli metodlardan biridir. Oluşan reaksiyonun yorumlanması, toplumdaki tüberküloz prevalansı, test edilen kişideki ilişkili risk faktörlerinden etkilenebilir. BCG aşılması ve diğer mikobakterilere karşı herhangi bir duyarlılığı

olmayan toplumlarda özgülük % 99 civarındadır, oysa diğerk mikobakterilere çapraz reaksiyonun olduğu toplumlarda özgülük % 95'lere düşmektedir (35, 41).

Çoklu delme metodu (multiple puncture test), kolay ve hızlı uygulanabilir ancak deriye verilen tüberkulin miktarı standardize edilememekte ve değışken sonuçlara yol açabilmektedir (35, 56).

Yalancı Pozitiflik

Doğada yaygın olarak bulunan diğerk mikobakterilerle çapraz reaksiyon, BCG aşılması TDT'de yanlış pozitifliğe sebep olabilir (3, 35, 36, 57). Atipik mikobakterilere bağılı çapraz reaksiyonlar aylar, yıllar içinde azalır ve 10-12 mm'lik endurasyonu geçmez. Enfeksiyona bağılı duyarlılık ise yaşam boyu devam eder. Tüberkulin testi, M.Tuberculosis ile karşılaşmamış kişiyi duyarlılaştırmaz, ancak azalmış veya yerleşmiş aşırı duyarlılığı uyarır veya artırır. Bu etki enjeksiyon sonrası günler içinde gelişir, 1 yıl kadar sürebilir. Yaş ilerledikçe artar (Booster fenomeni). Bu durumda 1 hafta-1 yıl içinde test tekrarlanacak olursa, daha yüksek bir tüberkulin cevabı elde edilebilir (43).

Enfeksiyon riski yüksek gruplarda tüberkulin testi tarama amaçlı kullanılıyorsa iki aşamalı test yapılmalıdır. İlk TDT negatifse; 1-3 hafta sonra ikinci test yapılır. Eğer ikinci test pozitifse booster etki ya da enfeksiyon söz konusudur. Eğer test yine negatifse; izleyen tüberkulin testlerinden birine alınacak pozitif yanıt yeni bir enfeksiyonu gösterebilir (35).

Yalancı Negatiflik

TDT'de negatif sonuç alınması hastalığı dışlamaz (6, 12, 29, 35, 46, 56). Küçük yaş, malnutrisyon, immunosupresyon, viral enfeksiyonlar deri testine duyarlılığı azaltabilir (Tablo 6). Kültürle kanıtlanmış tüberküloz enfeksiyonu olan çocukların % 10'unda PPD negatif bulunan çalışmalar vardır (3, 6, 58). Test yapıldığında üst solunum yolu enfeksiyonu olup test sonucu negatif olan çocuklara

2-3 hafta sonra test tekrar yapılmalıdır. Canlı virus aşılıarı yapıldıktan sonra 3-4 hafta boyunca TDT yapılmamalıdır (6).

Tablo 6: Tüberkülin Yanıtını Baskılayan Etmenler (24)

*** Konakla İlgili**

- Enfeksiyonlar
 - Viral (Kızamık, kabakulak, suçiçeği)
 - Bakteriyel (Tifo, bruselloz, tifüs, lepra, boğmaca, yaygın tüberküloz, tüberküloz plorezi)
- Canlı virus aşılıarı (Kızamık, kabakulak, polio)
- Metabolik bozukluklar (Kronik böbrek yetersizliği)
- Beslenme bozuklukları (Ağır PEM)
- Lenfoid organ hastalıkları (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lenfositik lösemi, sarkoidoz)
- İlaçlar (Kortikosteroidler ve diğere immunsupresifler)
- Yaş (6 aydan küçük bebekler, yaşlılar)
- Stress (Cerrahi, yanıklar, akıl hastalığı, transplantasyon reaksiyonları)

*** Kullanılan Tüberkülin ile İlgili**

- Saklama hatası
- Sulandırma hataları
- Kimyasal denatürasyon
- Kontaminasyon
- Cam ve plastik kaplara adsorpsiyon

*** Uygulama ile ilgili**

- Yetersiz miktarda antijen enjekte edilmesi
- Enjektörde uzun süre bırakılması
- İntrakutan uygulamada hatalar

*** Testi okuma ve kaydetme ile ilgili**

- Okuyan kişinin deneyimsiz olması
 - Kayıt hataları
-

Tüberkülin Deri Testleri Sonuçlarının Değerlendirilmesi

TDT'nin yorumlanması; toplumdaki tüberküloz prevalansı ve test edilen kişilerdeki ilişkili risk faktörlerinden etkilenir. Özellikle aşılı çocuklar hesaba katılırsa testin yorumlanması daha da güçleşir (6, 59).

Pozitif kabul edilen endürasyon boyutları, epidemiyolojik faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Hastalık

Kontrol ve Önleme Merkezi farklı gruplarda pozitif PPD reaksiyon büyüklüğü ile ilgili değişik sınırlar önermektedir (Tablo 7).

Tablo 7: AAP ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne göre TDT reaksiyonlarının sınıflandırılması

≥5mm	≥10mm	≥15 mm
Enfekte tüberküloz olgusu ile yeni temas İmmunosuprese hastalar Akciğer grafisinde fibrotik değişiklikleri olan hastalar (Geçirilmiş Tüberküloz)	≤4 yaş çocuklar Yüksek riskli erişkin ile teması olan çocuklar Yüksek riskli ülkelerde doğanlar Yüksek riskli sağlık çalışanları Malnutrisyon Kronik hastalık İmmunsupresyon iv ilaç kullanımı Evsizler	Herhangi bir risk faktörü bulunmayan 4 yaş ve üzerindeki çocuklar

T.C Sağlık Bakanlığı; BCG aşıllı çocuklarda PPD'nin yorumlanmasında enfeksiyon için konan üst sınır değerlerinin artırılmasını önermektedir. Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın 2003 yılında TDT değerlendirilmesi için önerdiği sınırlar Tablo 8'de görülmektedir (60).

Tablo 8: TDT reaksiyonlarının Verem Savaş Daire Başkanlığı verilerine göre sınıflandırılması (60).

BCG'lilerde;	0-5 mm negatif olarak kabul edilir. 6-14 mm BCG'ye bağlı olduğu kabul edilir. 15 mm ve üstü pozitif (enfeksiyon)
BCG'sizlerde;	0-5 mm negatif

6-9 mm şüpheli; 1 hafta sonra test tekrarlanır; yine 6-9 mm bulunursa negatif, 10 mm ve üstünde bulunursa pozitif kabul edilir.

10 mm ve üstü pozitif kabul edilir.

Bağışıklık yetersizliği olanlarda 5 mm ve üstü değerler pozitif kabul edilir.

Tüberkülozun Tedavisi

Çocuklarda aktif tüberküloz ve latent tüberküloz enfeksiyonu medikal tedavi gerektirir. Çocuklarda tüberküloz tedavisi, erişkinlerden farklılık göstermektedir (8). Tüberküloz tedavisinde, tedavi şemaları ve ilaç dozları ulusal ve uluslar arası farklı politikalar göstermektedir. Tedavinin başarılı olabilmesi için gerekli en önemli faktörlerin başında tedaviye uyum gelir. Hastanın tedaviye uyumu yakından izlenmelidir. DOT (direkt gözlenen tedavi) tüm dünyada tüberküloz kontrolünün en önemli bileşenlerinden biridir.

Tüberküloz tedavisinde intrasellüler ve ekstrasellüler yerleşimli basillerin yok edilmesi, ilaca rezistan suşların gelişiminin önlenmesi için kombine ilaç tedavisi uygulanır. En önemli bakterisidal ilaçlar: izoniazid (INH) ve rifampisin'dir (RIF). Pirazinamid (PZA) makrofaj içi basillerin öldürülmesine katkıda bulunurken; streptomisin (SM) açık kavitelerdeki basillere karşı etkilidir. Etambutol, etiyonamid, paraaminosalisilik asit gibi ilaçlar ise bakteriyostatik olarak etki göstermektedir (56).

Tablo 9: Tedavide Kullanılan İlk Seçenek İlaçlar

İlaç	Günlük Doz	Haftada 2-3 kez verilen doz	Yan etki
İzoniazid	10-20 mg/kg max.300 mg	20-40 mg/kg max. 900 mg	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme Hepatit Periferel nörit

Rifampin	10-20 mg/kg max.600 mg	10-20 mg/kg max. 600 mg	Sekresyonları turuncuya boyar GİS yan etkiler Hepatit Trombositopeni İnfluenza benzeri hastalık
Pirazinamid	20-30mg/kg max 2 gr	40-50 mg/kg max. 2 gr	Hiperürisemi Eklem bulguları Deri döküntüsü GİS yan etkiler
Etambutol	15-25 mg/kg max. 2,5 gr	30-50 mg/kg max. 2.5 gr	Görme bulanıklığı Santral skotom Retrolulber norit Renk körlüğü
Streptomisin	20-40mg/kg Max. 1 gr	20-40 mg/kg max 1 gr	İşitme ve denge bozuklukları Nefrotoksisite Deri döküntüsü

Para-aminosalisilik asit (PAS), capreomysin, kanamycin gibi ilaçlar tedavide çok nadiren kullanılırlar (Tablo 10) (61).

Tablo 10: Tedavide Nadiren Kullanılan İlaçlar

İlaç	Günlük Doz	Maksimum Doz	Yan Etki
Kapreomisin	15-30 mg/kg İM	1 gr	Ototoksisite Nefrotoksisite
Siprofloksasin etkiler	20-30 mg/kg	1.5 gr	GİS yan

	(2 dozda)		Başığrsı Fotosensitivite
Sikloserin	15-20 mg/kg (2 dozda)	1 gr	Psikoz, nöbet Döküntü
Etionamid	15-20 mg/kg (2 dozda)	1 gr	GİS yan etkiler Hepatotoksisite Hipersensitivite
Kanamisin	15-30 mg/kg	1 gr	Ototoksisite Nefrotoksisite
PAS	150-200 mg/kg	12 gr	GİS yan etkiler Hepatotoksisite Hipersensitivite

Çocuklarda akciğer tüberkülozunda; her gün tek doz INH, RIF ve PZA ile 2 ay, daha sonra günlük veya haftada 2 kez INH ve RIF'den oluşan 6 aylık kısa süreli standart tedavi önerilir (6, 29, 36, 46, 56, 60).

Alternatif tedavi rejimi, INH ve RIF'ın 9 ay süre ile kullanılmasıdır. Sekonder direnç gelişme sıklığı, relaps oranının yüksek oluşu gibi nedenlerle tercih edilmemektedir (61).

Tüberküloz menenjit, miliyer tüberküloz, kemik ve eklem tüberkülozunda dört anti tüberküloz ilaç birarada (INH, RIF, PZA+SM ya da Etambutol) tedaviye başlanıp, 2 ay sonra tedaviye INH ve RIF'le 12 ay devam edilmesi önerilmektedir (6, 24, 61).

Kortikosteroidler

Çocuk tüberkülozunda konakçının inflamatuvar yanıtı önemli doku hasarı veya fonksiyon bozukluğuna yol açıyorsa; kortikosteroidler faydalı olabilmektedir. Tüberküloz menenjitte intrakraniyal basıncı, inflamasyonu, vaskülitini azaltıp nörolojik sekelleri önleyebilir. Alveolokapiller blok olan miliyer hastalıkta,

perikardiyal ve plevral sıvı varlığında kullanılabilir. Büyümüş hiler lenf bezinin akciğerlere baskı yaptığı durumlarda da faydalıdır. Bu amaçlarla prdnizolon 1-2 mg/kg/gün 4-6 hafta süreyle verilir (6, 37, 61).

Korunma

Koruyucu Tedavi

Klinik ya da radyolojik belirtileri bulunmayan enfekte kişilerde yakın veya uzak gelecekte tüberküloz hastalığı gelişimini önlemek için uygulanır. Tüberküloz hastalığı gelişimine karşı en az 20 yıl önemli ölçüde (% 54-88) koruma sağlar.

Ülkemizde profilaksinin şu koşullarda uygulanması önerilmektedir: (60).

- Aktif tüberkülozlu hastayla teması olmayan grupta:

1. <15 yaş TDT pozitif olan çocuklar
2. TDT konversiyonu (Son 2 yılda bu arada BCG aşısı yapılmaksızın TDT reaksiyonunda 6 mm'nin üstünde artış ve pozitifleşme)
3. Akciğer grafisinde tüberküloz sekeli lezyonu olanlar
4. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde TDT pozitifliği (≥ 5 mm)

- Aktif tüberkülozlu hastayla teması olan grupta:

1. <35 yaş olanlar (6 yaştan küçüklerde koruyucu tedavi sonrası PPD yapılırsa, (-) bulunursa BCG uygulanır, (+) bulunursa bir şey yapılmaz)
2. TDT konversiyonu
3. Akciğer filmlerinde tüberküloz sekeli lezyonları olanlar
4. Tüberküloz riskinin yüksek olduğu ve bağışıklığı baskılanmış kişiler (kronik böbrek yetersizliği, DM, malabsorbsiyon sendromları, maligniteler...)

Koruyucu tedavide; INH 10 mg/kg/gün (Max 300 mg/gün) dozunda 6-9 ay süreyle kullanılır (6, 24, 37). Ayrıca 3 veya 4 aylık INH, RIF birlikte kullanılan tedavilerin de etkili olduğu bildirilmektedir (62).

BCG AŞISI

BCG aşısı (Bacillus-Calmette-Guerin) 1908 yılında Pasteur Enstitüsünde Calmette ve Guerin tarafından Mycobacterium Bovis suşundan pasajlarla virulansı azaltılarak hazırlanmış canlı bir aşıdır. Ülkemizde 1949 yılından beri kullanılmaktadır (63).

BCG aşısının uygulama programları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. DSÖ, HIV prevalansının yüksek olduğu ülkelerde süt çocukluğu döneminde tek doz aşılamaı önermektedir (6).

Aşı ülkemizde ilk dozu 2-3.ayda, ikinci dozu ilkokula başlarken olmak üzere 2 doz uygulanmaktadır.

BCG aşısı dondurularak kurutulmuş toz halinde bir aşıdır. Enjekte etmeden önce sulandırıcı ile karıştırılır. Bu amaçla çalkalanmamasına dikkat edilmelidir. Sulandırılmış aşı güneş ışığında 5 dakika beklerse bozulur. Hazırlanan aşı en geç 8 saat içinde tüketilmelidir (24).

BCG aşısı, genellikle sol deltoid kası bölgesine intradermal olarak uygulanır. Dozu; yenidoğanda 0.05 ml, daha büyüklerde 0.1 ml'dir (Farklı tipteki aşılarda dozu, şişenin üstündeki açıklamaya göre ayarlanmalıdır) (24).

Aşılamaıdan 2-6 hafta sonra aşı yerinde yaklaşık 10 mm çapında papül gelişir. Ardından 6-8 hafta içinde papül ülser olur, kabuklanır. Aşılama konakta immun cevaba ve yaklaşık 2-3 ay sonra oluşan skar dokusuna yol açar.

BCG aşısı, tüberkülozla enfekte kişilere veya daha önceden BCG ile aşılanmış kişilere uygulandığında hızlı bir reaksiyon oluşur. Bu durumda aşı yerinde 24-48 saatte papül, 5-7 günde püstül meydana gelir ve 2 hafta içinde lezyon kabuklanır. Aşı enjeksiyon yerinde 3 gün içinde >5mm papül oluşumu: Koch fenomeni olarak tanımlanır. Miliyer tüberküloz, tüberküloz menenjit, immun yetmezlikli çocuklarda PPD negatifken; BCG aşısına pozitif reaksiyon vardır (64).

Canlı aşılarda, BCG aşısıyla aynı anda uygulanabilir ancak bu yapılamıyorsa; arada bir ay süre bırakılması önerilmektedir (Aynı yoldan uygulanan aşılarda için geçerlidir) (6, 24).

Aşılama sonrası 10 gün-3 ay arasında tüberkülin testi yanıtı gelişir. BCG aşısı ile tekrar aşılama yapılmasının tüberkülin test boyutlarını artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur (2, 65).

Ildırım ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 3.ayda yapılan BCG aşısının doğumda yapılana göre daha fazla tüberkülin cevabı ve daha az komplikasyona yol açtığı gösterilmiştir. Sağlık Bakanlığı da benzer şekilde düşünerek önceleri doğumda yapılan BCG aşısını, 2.aya kaydırmıştır (66).

HIV enfeksiyonu, immunosuprese ilaç tedavisi gibi bağışıklık yetmezliği olanlara, lenfoma, lösemi, Hodgkin gibi malign hastalığı olanlara, tüberkülin proteine hipersensitivitesi bulunanlara ve septik deri lezyonu olanlara BCG yapılması kontrendikedir (6, 29, 46).

BCG aşısı dünyada 170 kadar ülkede uygulanıyor olmasına karşın, aşının etkinliği konusunda çok farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır. Çok sayıda çalışmayı kapsayan bir meta-analizde BCG aşısının tüberkülozdan ölüme karşı % 71, disemine hastalığa karşı % 78, menenjitte karşı ise % 64 koruyucu olduğu saptanmıştır. Akciğer hastalığından koruyuculuğun ise % 50 civarında olduğu bildirilmektedir (67).

BCG aşısı nadiren yan etkilere yol açar. Lokal yan etkilere (eritem, ülserasyon ...) ve osteomyelite neden olabilir. En sık görülen yan etkisi; lenf nodlarında büyüme ve/veya süpürasyondur (6, 24, 68). Sağlıklı kişilerin % 1'inde koltuk altında ceviz büyüklüğünde oluşan lenfadenopati saptanabilir. Bu durum iğnenin steril olmaması, aşının fazla dozda verilmesi veya deri altına yapılması sonucu oluşabilmektedir. Çoğunlukla tedavi gerektirmez, kendiliğinden düzelir (24).

BCG ile aşılananlarda aşı yapıldıktan birkaç yıl sonra, uzun kemiklerin epifizini etkileyen osteit şeklinde nadir bir komplikasyon görülebilir (Milyonda 2 vaka kadar).

Aşının en ciddi komplikasyonu; disemine BCG hastalığıdır. Nadir görülen bir durumdur ve yalnızca immun yetmezliği olanlarda rastlanmıştır. Osteit ve

BCG'ye bağlı dissemine hastalığın tedavisinde tüm BCG suşları PZA'ya dirençli olduğundan PZA kullanılmamalıdır (6,63).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Nisan-Ağustos 2004 tarihleri arasında İstanbul Zeynep Kamil Hastanesi polikliniklerinde yaşları 5-24 ay arasında değişen sağlıklı çocuklar üzerinde yürütülmüştür. Olgulara tüberkülin deri testi uygulanmıştır.

Olgular doğum ağırlığı 2500 gr'ın üstünde olan, kronik hastalığı bulunmayan, son 1 ay içinde canlı viral aşı yapılmamış, daha önce tüberkülin deri testi uygulanmamış, ailesinde tüberküloz veya tüberkülozla yakın temas öyküsü bulunmayan bebekler arasında rastgele seçilmiştir ve sosyoekonomik durumları, beslenme rejimleri benzer özellikler göstermektedir.

Çalışmamızda 153 bebeğin BCG ile aşılmasının kanıtı olarak skar çapı kontrol edilmiştir. Kontrol için bebeklerin sol omuzlarında mevcut olan BCG skarlarının çapı transparan bir cetvel yardımıyla yatay ve dikey olarak ölçülüp ortalamaları alınarak kaydedilmiştir.

Tüberkülin deri testi, deneyimli 3 hekim tarafından sol ön kolun volar yüzüne tüberkülin enjektörüyle intradermal 5TÜ PPD (Canada Inter-Vax Biologicals Limited patentli, Sofya'da National Center of Infectious And Parasitic Disease'de üretilen aynı seri nolu PPD solusyonları) kullanılarak yapıldı. Enjeksiyon sonrası beyaz papülün oluşmasına dikkat edildi. Aileye enjeksiyon yerinin suyla temas etmemesi ve kaşınmaması öğütüldü. 72 saat sonra oluşan endürasyonun vertikal ve horizontal çapları deneyimli bir hekim tarafından ölçüldü. Vertikal ve horizontal çapların ortalaması alınarak kaydedildi.

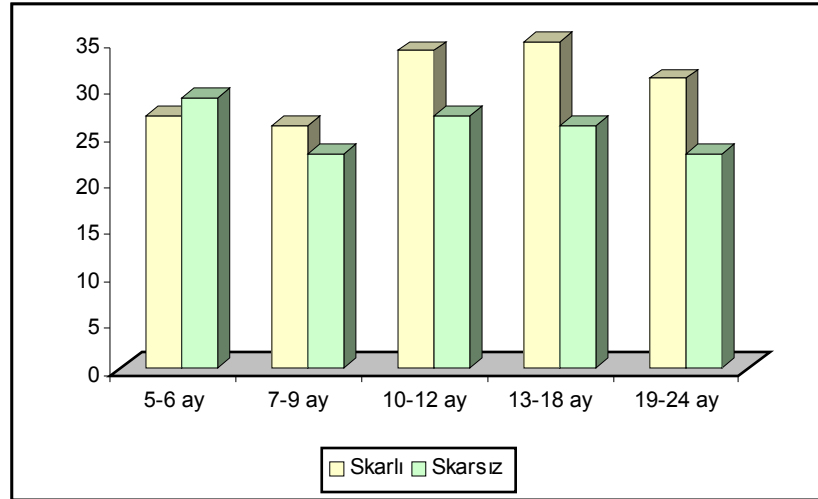
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesine spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamız Nisan-Ağustos 2004 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi polikliniklerinde yürütülmüştür. Çalışmaya 153'ü skarlı (% 54,4); 128'i (% 45,6) skarsız olmak üzere toplam 281 olgu dahil edilmiştir. Olgular yaşlarına göre 5 gruba ayrılmıştır. “5-6 ay” grubunda 56 olgu (% 19,9); “7-9 ay” grubunda 49 olgu (% 17,4); “10-12 ay” grubunda 61 olgu (%21,7); “13-18 ay” grubunda 61 olgu (% 21,7) ve “19-24 ay” grubunda 54 olgu (% 19,2) bulunmaktadır.

Tablo 11: Yaş gruplarına göre skarlı-skarsız olguların dağılımı

	Skarlı		Skarsız		Toplam
	n	%	n	%	
5-6 ay	27	48,2	29	51,8	56
7-9 ay	26	53,1	23	46,9	49
10-12 ay	34	55,7	27	44,3	61
13-18 ay	35	57,4	26	42,6	61
19-24 ay	31	57,4	23	42,6	54
Toplam	153	54,4	128	45,6	281



Şekil 1: Yaş gruplarına göre skarlı-skarsız olguların dağılımı

Tablo 12: Skarlı ve skarsız tüm olguların PPD endurasyon çapı karşılaştırması

	PPD			p
	N	Ort.	S.D.	

Skarlı	153	4,84	4,63	0,001**
Skarsız	128	1,42	1,70	

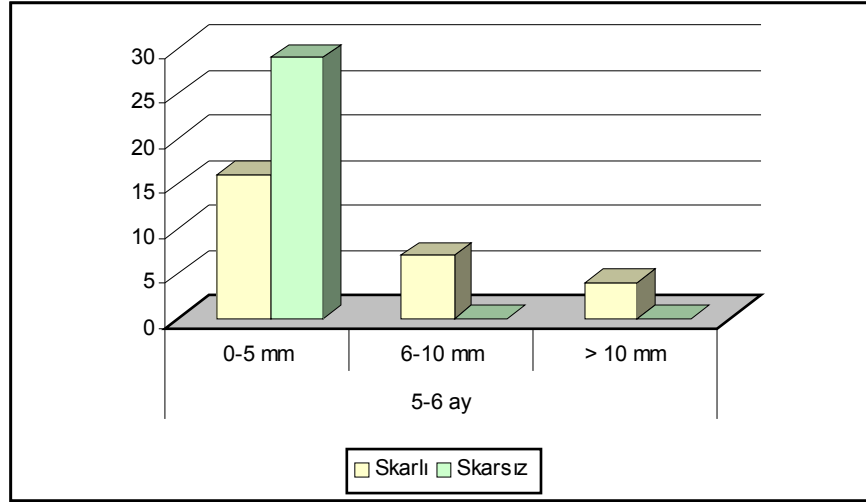
** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Olguların tümü değerlendirildiğinde; skarlı olguların PPD endurasyon değerleri, skarsız olguların PPD değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0,01$).

Yaş, BCG skar durumu ve PPD endurasyon değerleri dikkate alınarak gruplandırılan olguların dağılımı şöyledi;

Tablo 13: 5-6 ay yaş grubunda skarlı-skarsız olguların PPD dağılımı

5-6 ay	Skarlı		Skarsız		Toplam
	N	%	n	%	
0-5 mm	16	59,3	29	100,0	45
6-10 mm	7	25,9	0	0	7
> 10 mm	4	14,8	0	0	4
Toplam	27		29		56



Şekil 2: 5-6 ay yaş grubundaki çocuklarda PPD dağılımı

Tablo 14: 5-6 ay yaş grubunda skarlı ve skarsız olguların PPD değeri karşılaştırması

5-6 ay	PPD			P
	n	Ort.	S.D.	

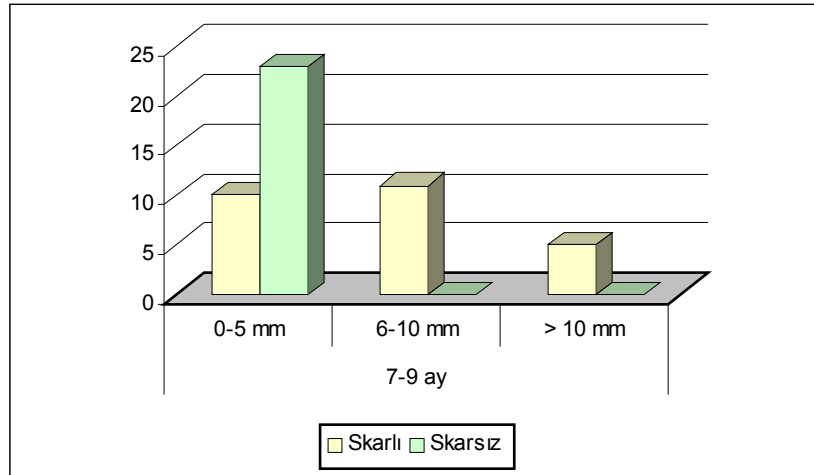
Skarlı	27	4,74	5,21	0,023*
Skarsız	29	1,14	1,38	

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

5-6 ay yaş grubunda; skarlı olguların PPD endurasyon değerleri, skarsız olguların PPD değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0,05$).

Tablo 15: 7-9 ay yaş grubunda skarlı-skarsız olguların dağılımı

7-9 ay	Skarlı		Skarsız		Toplam
	n	%	n	%	
0-5 mm	10	38,5	23	100,0	33
6-10 mm	11	42,3	0	0	11
> 10 mm	5	19,2	0	0	5
Toplam	26		23		49



Şekil 3: 7-9 ay yaş grubundaki çocuklarda PPD dağılımı

Tablo 16: 7-9 ay yaş grubunda skarlı ve skarsız olguların PPD endurasyon değeri karşılaştırması

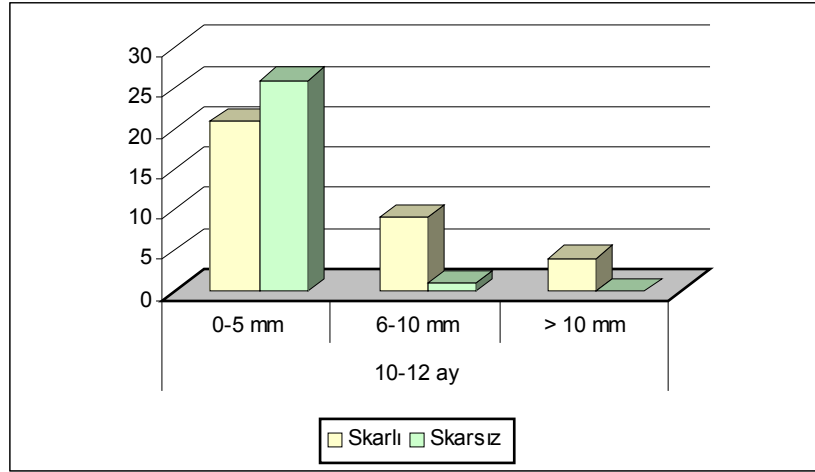
7-9 ay	PPD			P
	n	Ort.	S.D.	
Skarlı	26	6,19	4,90	0,001**
Skarsız	23	1,17	1,53	

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

7-9 ay yaş grubunda; skarlı olguların PPD endurasyon değeri, skarsız olguların PPD değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

Tablo 17: 10-12 ay yaş grubunda skarlı-skarsız olguların dağılımı

10-12 ay	Skarlı		Skarsız		Toplam
	n	%	n	%	
0-5 mm	21	61,8	26	96,3	47
6-10 mm	9	26,5	1	3,7	10
> 10 mm	4	11,7	0	0	4
Toplam	34		27		61



Şekil 4: 10-12 ay yaş grubundaki çocuklarda PPD dağılımı

Tablo 18: 10-12 ay yaş grubunda skarlı ve skarsız olguların PPD değeri karşılaştırması

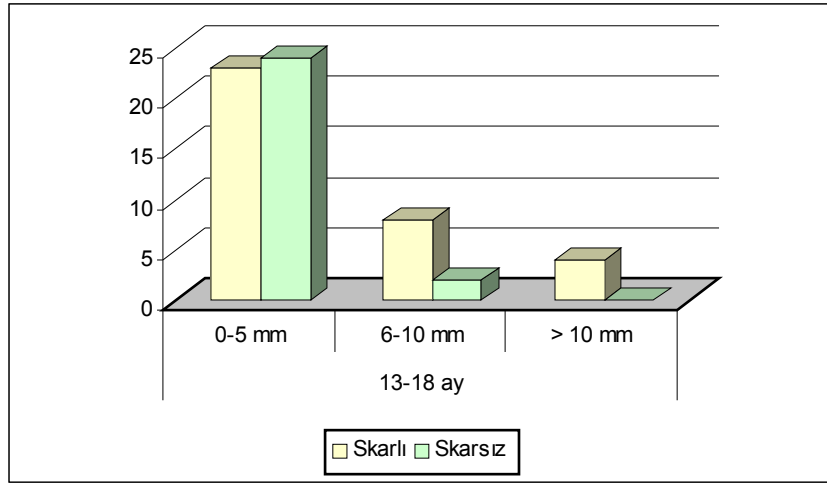
10-12 ay	PPD			P
	n	Ort.	S.D.	
Skarlı	34	4,59	4,20	0,001**
Skarsız	27	1,41	1,86	

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

10-12 ay yaş grubunda; skarlı olguların PPD endurasyon değeri, skarsız olguların PPD değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

Tablo 19: 13-18 ay yaş grubunda skarlı-skarsız olguların dağılımı

13-18 ay	Skarlı		Skarsız		Toplam
	n	%	n	%	
0-5 mm	23	65,7	24	92,3	47
6-10 mm	8	22,9	2	7,7	10
> 10 mm	4	11,4	0	0	4
Toplam	35		26		61



Şekil 5: 13-18 ay yaş grubundaki çocuklarda PPD dağılımı

Tablo 20: 13-18 ay yaş grubunda skarlı ve skarsız olguların PPD endurasyon değeri karşılaştırması

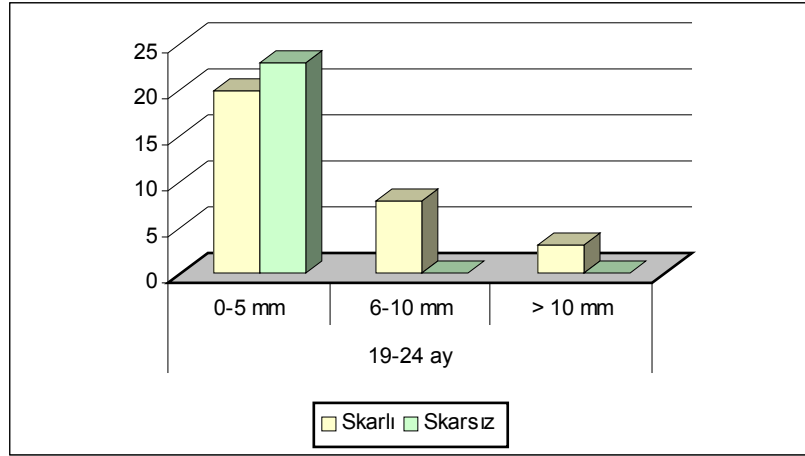
13-18 ay	PPD			P
	n	Ort.	S.D.	
Skarlı	35	4,80	4,57	0,005**
Skarsız	26	1,65	1,87	

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

13-18 ay yaş grubunda; skarlı olguların PPD endurasyon değeri, skarsız olguların PPD değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

Tablo 21: 19-24 ay yaş grubunda skarlı-skarsız olguların dağılımı

19-24 ay	Skarlı		Skarsız		Toplam
	n	%	n	%	
0-5 mm	20	64,5	23	100,0	43
6-10 mm	8	25,8	0	0	8
> 10 mm	3	9,7	0	0	3
Toplam	31		23		54



Şekil 6: 19-24 ay yaş grubundaki çocuklarda PPD dağılımı

Tablo 22: 19-24 ay yaş grubunda skarlı ve skarsız olguların PPD endurasyon değeri karşılaştırması

19-24 ay	PPD			P
	n	Ort.	S.D.	
Skarlı	31	4,10	4,41	0,086
Skarsız	23	1,78	1,86	

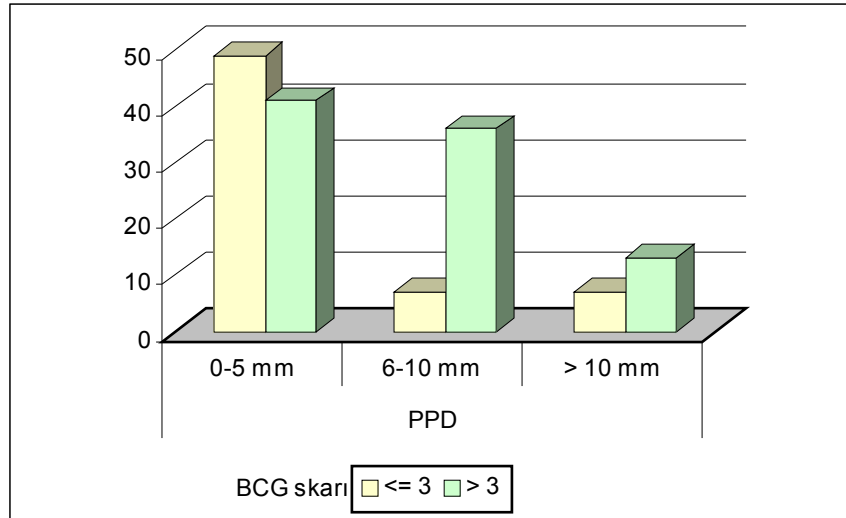
19-24 ay yaş grubunda; skarlı olguların PPD endurasyon değeri, skarsız olguların PPD değerlerinden yüksek olmakla birlikte; bu anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 23: BCG skarı bulunan olgularda BCG skarı çapıyla PPD ilişkisi

		BCG skarı çapı						<i>p</i>
		≤ 3 mm		> 3 mm		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
PPD	0-5 mm	49	77,8	41	45,6	90	58,8	0,001*
	6-10 mm	7	11,1	36	40,0	43	28,1	
	> 10 mm	7	11,1	13	14,4	20	13,1	

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

BCG skarı ile PPD endurasyon değeri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,01$). PPD endurasyon değeri 6-10 mm arasında olan olgularda BCG skarı çapının 3 mm'den büyük olma oranı anlamlı şekilde yüksektir.



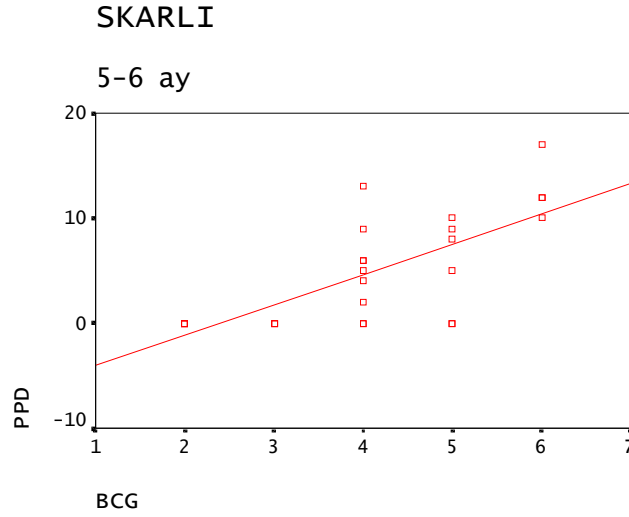
Şekil 7: BCG skarı bulunan olgularda BCG skarıyla PPD ilişkisi

Tablo 24: Skarlı olguların PPD değeri ile BCG skarı çapı korelasyonu

Skarlı olgular	PPD-BCG skarı çapı	
	R	P
5-6 ay	0,718	0,001**
7-9 ay	0,193	0,345
10-12 ay	0,527	0,001**
13-18 ay	0,302	0,078
19-24 ay	0,374	0,038*
Toplam	0,433	0,001**

- * $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı
** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

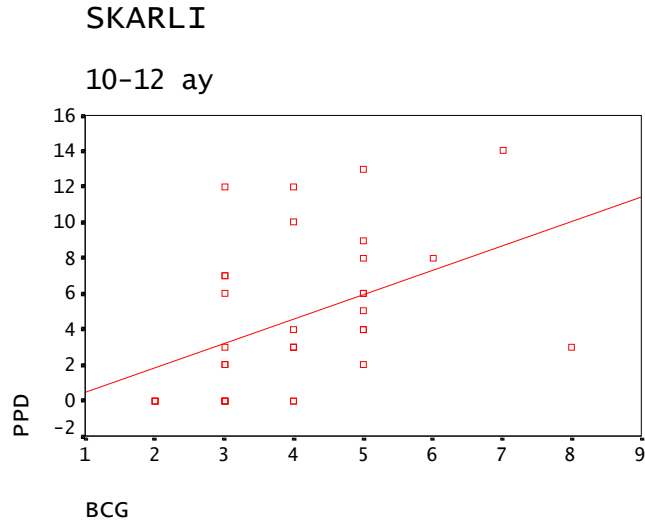
5-6 ay yaş grubu skarlı olguların; PPD endurasyon değerleri ile BCG skarı çapları arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p < 0,01$).



Şekil 8: 5-6 aylık skarlı çocuklarda PPD- BCG skarı çapı korelasyonu

7-9 ay yaş grubu skarlı olguların; PPD endurasyon değerleri ile BCG skarı çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

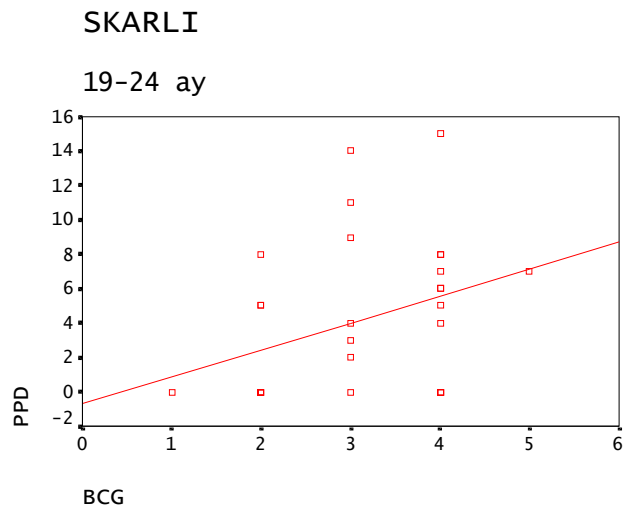
10-12 ay yaş grubu skarlı olguların; PPD değerleri ile BCG skarı çapları arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p < 0,01$).



Şekil 9: 10-12 aylık skarlı çocuklarda PPD -BCG skarı çapı korelasyonu

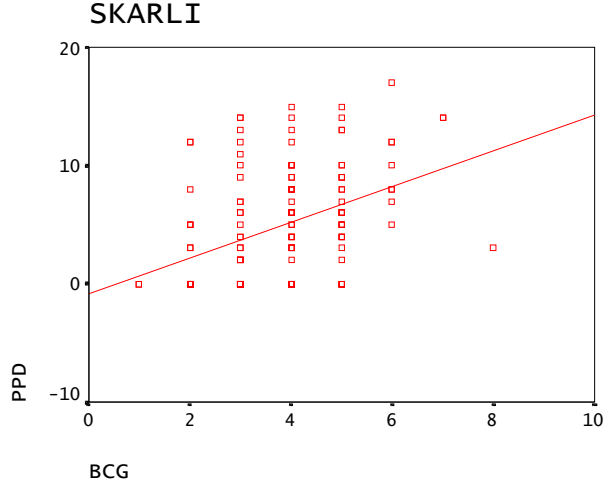
13-18 ay yaş grubu skarlı olguların; PPD değerleri ile BCG skarı çapları arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0,05$).

19-24 ay yaş grubu skarlı olguların; PPD değerleri ile BCG skarı çapları arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmaktadır ($p<0,05$).



Şekil 10: 19-24 aylık skarlı çocuklarda PPD -BCG skarı çapı korelasyonu

Tüm skarlı olgular incelendiğinde; olguların PPD değerleri ile BCG skarı çapları arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,01$).



Şekil 11: Tüm skarlı çocuklarda PPD -BCG skarı çapı korelasyonu

Tablo 25: Yaş grupları arasında PPD değerlerindeki değişim

Skarlı hastalar	PPD	
	p	İstatistiksel Değerlendirme
5-6 ay/7-9 ay	0,228	$p>0,05$
5-6 ay/10-12 ay	0,784	$p>0,05$
5-6 ay/13-18 ay	0,815	$p>0,05$
5-6 ay/19-24 ay	0,714	$p>0,05$
7-9 ay/10-12 ay	0,213	$p>0,05$
7-9 ay/13-18 ay	0,236	$p>0,05$
7-9 ay/19-24 ay	0,093	$p>0,05$
10-12 ay/13-18 ay	0,889	$p>0,05$
10-12 ay/19-24 ay	0,564	$p>0,05$
13-18 ay/19-24 ay	0,540	$p>0,05$

Bütün yaş grupları dikkate alındığında; yaşlar arasında PPD değerlerinde anlamlı bir değişim bulunmamaktadır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Tüberküloz, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Ülkemiz dünyada tüberkülozun sık rastlandığı ülkeler arasında yer almaktadır ve geniş bir enfeksiyon havuzu mevcuttur (12, 23, 69).

Ülkemizde Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın verilerine göre enfekte kişi sayısı 12-15 milyondur. Her yıl bu popülasyona 30.000-40.000 yeni olgu ekleneceği tahmin edilmektedir. Bu durum tüberküloz hastalığı ve enfeksiyonun tanınmasının ve tedavisinin ne derece önemli olduğunu göstermektedir (5, 12).

Dünya Sağlık Örgütü, tüberküloz enfeksiyonu prevalansının %10'dan fazla olduğu ülkelerde, yaygınlaştırılmış aşılama programı dahilinde BCG aşılmasını önermektedir (6). Bugüne dek aşının etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda yapılan bir metaanalizde dissemine hastalığa karşı % 78 oranında koruyucu olduğu gösterilmiştir (67). Gelişmekte olan ülkelerde BCG aşısı tüberküloza karşı en önemli koruyucu önlemlerden biridir.

BCG ile aşılamanın yanısıra hastalığın sık görüldüğü ülkelerde; enfeksiyonun saptanması için tüberkülin testi ile tarama da önerilmektedir (6). Tüberkülozun tanısında her geçen gün yeni adımlar atılsa da gerek bu yöntemlerin pahalı oluşu gerekse duyarlılıkları hakkında henüz net bir fikir birliği oluşmadığı için, tanıda kullanılan PPD hala önemini korumaktadır. Çocuklarda kültürde basili saptama şansının çeşitli çalışmalarda % 40-50 arasında olduğu düşünülürse, PPD'nin tanıdaki yeri daha iyi anlaşılmaktadır (6, 18, 23, 36, 44, 69).

Ülkemizde BCG aşısı, Sağlık Bakanlığı rutin aşılama programında 2.ayda ve 7.yaşta olmak üzere 2 doz şeklinde uygulanmaktadır. Ancak aşıları çocuklarda tüberkülin testinin sonuçlarını yorumlamak güç olmaktadır (9, 29, 57, 70). Tüberküloz enfeksiyonunu belirleyen kesin bir laboratuvar metodu olmadığı için aşuya ya da doğal enfeksiyona bağlı gelişen tüberkülin yanıtlarını ayırt etmek kolay değildir (6, 9, 10, 29). Bu konuda geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar gerekmektedir.

Aşılı çocuklarda tüberkülin reaksiyonunun 3 ile 19 mm arasında değişebileceği bildirilmektedir (35, 63). Bu değişkenlik kullanılan aşı suşu ve kalitesine, aşılanan kişinin yaşına, beslenmesine, bağışıklık durumuna, yapılan BCG sayısına, BCG aşısından sonra geçen süreye ve TDT reaksiyonunu etkileyen faktörlere bağlı olabilmektedir (2, 6, 10, 36).

Çeşitli kaynaklarda BCG aşılı kişilerde TDT yanıtı boyutları da farklılıklar göstermektedir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) BCG ile aşılanlarda en fazla 10 mm'lik bir endürasyon geliştiğini kabul etmektedir. Ildırım'ın çalışmasında bu değer 12 mm (2, 3), bazı kaynaklarda ise 15 mm (36, 46, 63) olarak belirtilmektedir. Türkiye'de ise Verem Savaş Daire Başkanlığı yönergelerinde 14 mm'ye kadar olan reaksiyonların BCG'ye bağlı olabileceği belirtilmektedir (60).

Bizim çalışmamızda 2. ayında BCG aşısı yapılmış olan 24 aylıktan küçük 154 bebekte ortalama PPD endürasyon çapını 4.84 mm olarak bulduk. Bu değer skarsız hastalarla kıyaslanınca istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı görüldü. Literatüre baktığımızda bu konuda yapılan çalışmalarda gerçekten çok farklı sonuçlar bulunduğunu görmekteyiz.

Ildırım ve arkadaşları, üçüncü ay sonunda aşılanan bebeklerde yaptığı çalışmada; aşılamadan 3 ay sonra PPD değerini 10.4 mm 12 ay sonra ise 10.8 mm olarak bulmuşlardır ve 5 mm'den düşük yanıt ancak olguların % 13'ünde saptanmıştır (66).

Sedaghattan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise aşılamadan 6-8 hafta sonra ortalama PPD çapı 7.7 mm olarak bulunmuş ve % 38 olguda negatif değer elde etmişlerdir (71).

Karaliedde ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde; bebeklerin % 80'inde tüberkülin deri testine yanıt negatif olarak bulunmuş ve aşıdan 3 ay sonraki PPD değerleri ortalama 3.5 mm olarak belirtilmiştir (72).

Lockman ve arkadaşları BCG aşılı 3-60 aylık olgu grubunda yaptıkları çalışmada olguların % 79'unda negatif sonuç bulmuştur (73).

Benzer şekilde Mallol J ve arkadaşlarının 2 yaşın altında 228 infantta yaptığı çalışmada BCG aşılması sonrası pozitif tüberkülin yanıtı ancak % 8.8 olguda gerçekleşmiştir.

Lehmann'ın infantlarda yaptığı bir çalışmada ise 3.ayda aşılana bebeklerde tüberkülin sensitivitesi % 33 oranında saptanmıştır (74).

Bizim çalışmamızda >10 mm endürasyon çapı, olguların % 13.7'sinde tespit edilmiştir. Oğuz ve arkadaşlarının < 60 ay çocuklarda yaptığı çalışmada >10 mm endürasyon çapı, olguların % 20'sinde tespit edilmiştir (75).

Çalışmamızda skarlı olan 1 olguda 18 mm'lik endürasyon tespit edildi. Olgunun fizik muayenesi ve akciğer grafisinde tüberküloz düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmadı. Olgunun koruyucu tedavi altında izleme alınmasına karar verildi.

BCG aşısına bağlı PPD yanıtının 19 mm'ye kadar olabileceğine ilişkin yayımlar da mevcuttur (35, 63). Gülnar ve arkadaşları PPD endürasyon çapı 20 mm ve üzerinde olan 41 olguyu 1 yıl boyunca izlemiş ve hiç birinde aktif tüberküloz hastalığı gelişmediğini belirtmişlerdir (65).

BCG ile aşılama sonrası 2-3 ay sonra skar dokusu oluşmaktadır. Aşı skar boyutunun aşı sonrası gelişen bağışıklık ya da sekonder enfeksiyona bağlı değişebileceği belirtilmektedir. Aşının doğru uygulanmaması da skar dokusu gelişimini önlemektedir. BCG aşılamasından sonra değişik çalışmalarda BCG skarı olmaması oranı % 3-25 arasında gösterilmiştir (72, 76). Sedaghattan ve arkadaşlarının çalışmasında aşı sonrası bebeklerin % 8'inde, Ildırım ve arkadaşlarının çalışmasında ise yaşamın 3.ayında aşılana bebeklerin % 0.6'sında BCG skarı gelişmemiştir (2, 71). Bizim çalışmamızda ise 5 olguda (% 3.26) aşı kartlarına ve ailenin ifadesine göre BCG yapılmış olmasına rağmen skar dokusu mevcut değildi. Bu olguların tümünde PPD negatif olarak bulundu.

Bazı kaynaklarda; BCG sonrası aşı skarı 3 mm'den daha fazla ise kontrol tüberkülin testi negatif olsa bile aşının tekrarına gerek olmadığı bildirilmektedir (46). Çalışmamızda; BCG skar çapı 3 mm ve altında olanların % 77.8'inde PPD endürasyon boyutları 0-5 mm arasındayken, skar çapı 3 mm'den yüksek olan

olgularda PPD negatifliğini % 45.6 oranında bulduk. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca BCG skar boyutuyla, PPD endurasyon çapı değerlerini kıyasladığımızda; skar boyutu ve PPD çapı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı sonuç oluştuğunu gördük. Literatürde; Karaliedde ve arkadaşlarının BCG aşılı 740 çocukta yaptığı çalışmada BCG skar çapı ve PPD değerleri arasında bir ilişki saptamamış olduğunu görmekteyiz (72). Ülkemizde Şişli Etfal Hastanesinde 208 infant üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde BCG skar çapı ve PPD değerleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir (77). Oysa Sedaghattan ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu BCG skarı çapları ve PPD değerleri arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir (71). Yine İstanbul Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada; BCG skar çapı 3 mm ve altında olanlarda PPD yanıtı negatifliği, skar çapı 4 mm ve üstünde olan olgulardan anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (78).

BCG aşılması sonucu gelişen tüberkülin duyarlılığının süresi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Aşı ile TDT arasında geçen zaman arttıkça duyarlılığın aşuya bağlı olma eğilimi azalmaktadır (70). Bazı kaynaklarda bu süre 3-5 yıl olarak bildirilmektedir (3, 36, 79). Amerikan Toraks Derneği de aşuya bağlı reaksiyonun 3-5 yıl kadar süreceğini belirtmektedir (29). Amerikan Pediatri Akademisi ise PPD değerlendirmesi yapılırken; BCG sonrası geçen süreyi hesaba katmamaktadır (6). Al Kassimi ve arkadaşlarının çalışmasında BCG sonrası tüberkülin duyarlılığının 1 yıl kadar sürdüğü belirtilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda ilk 2 yaş içinde PPD değerleri arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir. Benzer şekilde Ildırım ve arkadaşlarının çalışmasında da BCG sonrası geçen sürenin PPD değişimine etkisinin ihmal edilecek kadar düşük olduğu belirtilmektedir (2).

Sonuç olarak; Tüberkülin Deri Testi, kullanılan aşı suşu, aşının dozu, kalitesi, aşının doğru yapılıp yapılmadığı, aşının hangi yaşta yapıldığı, tüberkülin test dozu, kalitesi, test yapılan kişinin bağışıklık durumu, testi yorumlayan kişinin deneyimi, yaşanan ülkenin epidemiyolojik özellikleri gibi pek çok faktörden

etkilenmektedir. Bu yüzden çeşitli çalışmalarda birbirinden çok farklı sonuçlar alınabilmektedir.

BCG aşılı çocuklarda aşı etkinliğinin ve tüberküline karşı reaksiyonların değerlendirildiği çalışmaların ülkemizde yetersiz olduğu görülmektedir. Özellikle okul öncesi ve infant dönemi aşılı çocuklarda ülkemizin kendi epidemiyolojik özellikleri dikkate alınarak çok merkezli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Nisan-Ağustos 2004 tarihleri arasında İstanbul Zeynep Kamil Hastanesi polikliniklerinde yaptığımız çalışmada; yaşları 5-24 ay arasında değişen, 150'si kız (%53.3), 131'i erkek (%46.6) olmak üzere 281 sağlıklı çocuk değerlendirilerek tüberkülin deri testi uygulanmıştır.Çalışmaya alınan olguların 153'ünü (%54.4) BCG skarı olan olgular, 128'ini (%45.6) skarsız olgular oluşturmuştur.Skarlı olguların skar çapı ölçülerek kaydedilmiştir.Yaş gruplarına ayrılan olguların ortalama PPD değerleri, yaşlara göre PPD değerleri arasındaki değişim, BCG skar çapları ile PPD değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar:

- 5-6 ay grubunda ortalama PPD endurasyon çapı:

Skarlı olgularda: 4.74 mm

Skarsız olgularda: 1.14 mm olarak bulunmuştur.Aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir.BCG skar çapları ve PPD değerleri arasında pozitif yönde ve ileri düzeyde anlamlı etkileşim saptanmıştır.

- 7-9 ay grubunda ortalama PPD endurasyon çapı:

Skarlı olgularda: 6.19 mm

Skarsız olgularda: 1.17 mm olarak bulunmuştur.Aradaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır.Bu gruptaki olguların PPD değerleri ve BCG skar çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

- 10-12 ay grubunda ortalama PPD endurasyon çapı:

Skarlı olgularda: 6.19 mm

Skarsız olgularda. 1.17 mm olarak bulunmuş, aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir.Olguların BCG skar çapı ve PPD değerleri arasında pozitif yönde ve anlamlı korelasyon saptanmıştır.

- 13-18 ay grubunda ortalama PPD endurasyon çapı:

Skarlı olgularda: 4.8 mm

Skarsız olgularda: 1.05 mm olarak bulunmuştur. Aradaki fark anlamlıdır. Bu gruptaki olguların PPD değerleri ve BCG skar çapı arasındaki ilişki anlamlılığa yakın olarak değerlendirilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

- 19-24 ay grubunda ortalama PPD endurasyon çapı:

Skarlı olgularda: 4.1 mm

Skarsız olgularda: 1.78 mm olarak bulunmuş olup aradaki fark anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. BCG skar çapları ve PPD değerleri arasında pozitif yönde ve anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tüm olgular genelde değerlendirildiğinde:

- Ortalama PPD endurasyon çapı:

Skarlı olgularda: 4.84 ± 4.63 mm

Skarsız olgularda: 1.42 ± 1.7 mm olarak bulunmuş; arada istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptanmıştır.

- Tüm skarlı olgular incelendiğinde; PPD değerleri ile BCG skar çapı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.

- Tüm yaş grupları dikkate alınarak karşılaştırıldığında yaşlar arasındaki PPD değerlerinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

- PPD negatifliği; BCG skar çapı 3 mm ve altında olan olgularda, skar çapı 3 mm'nin üstünde olan olgulara göre anlamlı derecede daha sıktır.

ÖZET

Çalışmamızda 5-24 ay arası 281 sağlıklı çocuğa tüberkülin deri testi yapılmış ve aşı skarı olan olguların skar çapları ölçülmüştür. Çalışmamızda aşıli olan çocuklarda PPD endurasyonu (4.84 ± 4.63) pozitifliğe yakın olarak değerlendirilmiş, aşı skarı olan ve olmayan olguların PPD değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptanmıştır.

Sağlık Bakanlığı'nın yönergesi doğrultusunda aşısız olgularda 10 mm ve üstü, aşıli olgularda 15 mm ve üstü PPD değerlerinin pozitif kabul edilmesinin doğru olduğunu düşünmekteyiz.

BCG skar çapı 3 mm ve altında olan olgularda PPD negatifliği, BCG skar çapı 3 mm'nin üstünde olan olgulara göre anlamlı derecede daha siktir. BCG skar çapı ve PPD değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. PPD değerlendirmesi yapılırken BCG skar çapının da göz önünde tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Drucker E, Alcabes P, Boswarth N, Schell B. Childhood tuberculosis in the Bronx; New York, Lancet 1994; 343: 1482-85
2. Ildırım İ, Hacımustafaoğlu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of Basillus Calmette Guerin vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1060-63
3. Starke JR, Jacobs RF, Jereb J. Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1992; 120: 839-55
4. Starke JR. Tuberculosis. In: Injensen HB, Baltimore ES. *In Pediatric Infectious Diseases*, 2th.edition. 2002; 396-419
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Yıllara Göre Veremli Hasta Sayısı ve Verem İnsidansı. 2000
6. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Pickering LK, ed 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000: 593-613
7. Clarke A, Ruud P. Neonatal BCG immunisation. *Arch.Dis.Child.* 1992; 67: 473-4
8. Del Costello AM, Rook G. Tuberculosis in Children *Curr Opin Pediatr* 1995; 7: 6-12
9. Al. Kassimi FA, Abdullah AK, Al.Orainey IO, Benal AB, Al. Hazzaz MS, Al.Majed S, Al. Wazzon A. The significance of positive Mantoux reactions in BCG-Vaccinated Children. *Tubercle* 1991; 72: 101-4
10. Snider DE. Bacille Calmette Guerin vaccinations and tuberculin skin tests.*JAMA* 1985; 253: 3438-9
11. Starke JR, Munoz F. Tuberculosis In Behrman RE, Kliegman Jensen HB (ed) *In Nelson Textbook of Pediatrics* 16th edition WB Saunders, Philadelphia 885-896; 2000.
12. Güler N. Çocuk tüberkülozunu nasıl tanıyalım? *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* 1997; 6: 13-16

13. Cove AJE. The evidence for the incidence of tuberculosis in ancient Egypt. Br J Tuberc 1939; 33: 142
14. Prof.Dr. Kemal Balcı. Göğüs Hastalıkları. 3.Baskı Bölüm 17 Tüberküloz s: 191-254
15. Koçoğlu Ferit, Verem Savaşı, Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı A.D. Yayını No: 86/136 s: 82 Ankara
16. Rauiglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. JAMA 1995; 273: 220-6
17. Prof.Dr. Cihangir Özkınay. 39.Türk Pediatri Kongresi 2003. Tüberküloz epidemiyolojisi Konuşma Metinleri ve Bildiri Özetleri s: 309-10
18. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. Pediatrics 1994; 94: 1-7
19. Centers for Disease Control and Prevention Tuberculosis Morbidity-United States; 1992. MMWR 1993; 42: 696-704
20. Spence DPS, Williams CSD, Davies PDO. Tuberculosis and pavery. BMJ 1993; 307: 759-61
21. WHO. Who reports 10 million TB patients succesfully treated “DOTS” 10 years after declaring TB a global energency, 2003
22. WHO Report 2003. Global Tuberculosis Control
23. Starke JR. Tuberculosis in Children. Curr Opin in Pediatrics 1995; 7: 268-77
24. Yalçın I. Tüberküloz In: Neyzi O, Ertuğrul T edit. Pediatri 3.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 523-32
25. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Mikrobiyoloji 2000. Asya Tıp Yayıncılık Mycobacterium s: 174-83
26. Kinsburry D.T, Wagner GE, Gary PS. The National Medical Serais for Independent Study, 1985
27. Göçmen A. Çocukluk dönemi tüberkülozu. Katkı Pediatri Dergisi 1992; 13: 22-9
28. Adler JJ, Rose DN. Transmission and pathogenesis of tuberculosis. Boston: Little, Brown and Company; 1996: 129-40

29. American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. Diagnostic standarts and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990; 142; 725-35
30. Joint Tuberculosis Committee of British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Sode of practice 1994. Thorax 1994; 49: 1193-1200
31. Dannenberg AM. Delayed type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunol Today 1991; 12; 228-33
32. Camcıoğlu Y. Tüberküloz Epidemiyolojisi ve İmmunitesi In: Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi 2004 Sayı: 2, s: 210-3
33. Brugner D Ve Levin M. Genetic succceptibility to infectious diseases Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 1-9
34. Smith S, Jacobs RF, Wilson CB. Immunobiology of childhood tuberculosis: a window on the ontogeny of celluler immunity. J Pediatr 1997; 131: 16-26
35. Hueloner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993; 17: 968-75
36. Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 455-70
37. Starke JR. Tuberculosis In: Katz SL, Gershon AA, Holez PJ, eds Krugman's Infectious Disease of Children 10th ed St.Louis Missouri: Mosby; 1998; 571-604
38. Kocabaş A. Akciğer Tüberkülozu. In Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 1996: 396-443
39. Smith KC. Tuberculosis in Children Curr. Probl Pediatric 2001; 31(1): 5-30
40. Servini JR, Hall BS, Baldwin RM, Virden JM. Outcomes of annual tuberculosis screening by Mantoux test in Children considered to be at high risk: results from one urban clinic. Pediatrics 1997; 99: 529-33
41. Kocabaş E. Çocukluk Çağı Tüberkülozunda Klinik Özellikler ve Tanı. Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi 2004 Sayı: 3; 215-223
42. Janner D, Rutherford M, Azimi P. Tuberculosis Menengitis In Children. Pediatr Emerg Care 1993; 9: 281-4

43. Somer A. Akciğer Tüberkülozunda Tanı. 3. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı 2004, s: 86-90
44. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics* 1989; 84: 28-35
45. Zar H, Tannebaum E, Apolies P, Roux P, Hansio D, Hussey G. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Arch Dis Child* 2000; 82: 305
46. Coulter JBS. Tuberculosis. In: Campbell AGM, Mc Intosh N, eds. *Forfar&Arneil's Textbook of Pediatrics* 5th ed. Edinburgh: Churchill Livinstone; 1998: 1334-48
47. Elnor JJ, Hinman AR, Dooley SW, Fischl MA, Sepkowitz KA, Goldberger MJ, Shinick TM, Iseman MD. Tuberculosis symposium: emerging problems and promise. *J Infect Dis* 1993; 168: 537-51
48. Jacobs WR, Barletta WF, Udani R, et al. Rapid assesment of drug susceptibilities of mycobacterium tuberculosis by means of luciferase receptor phages *Science* 1993; 31: 762
49. Delacourt C, Povedo JD, Churean C, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995; 126: 703
50. Sedo E, Anguilair D, Torres M. Lipoarabinomannan antigenemia in patients with AIDS and tuberculosis. Presented at the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 1991
51. Turner M, Van Nerom E, Nyabendo J, et al. Determination of humoral immunglobulins M and G directed against mycobacterial antigens 60 failed to diagnose primary tuberculosis and mycobacterial adenitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1508-12
52. Delacourt C, Gobin J, Gaillard JL, de Blic J, Veron M. Value of ELISA using antigen 60 for the diagnosis of tuberculosis in children. *Chest* 1993; 104: 393-8
53. Lalvani A, Nagvenkar P, Vawadia Z, et al. Enumeration of T cells spesific for Rdi-encoded antigens suggest a high prevalance of latent mycobacterium tuberculosis infection in healty urban Indians. *J Infect Dis* 2001; 183: 469-77

54. Bates JH. The tuberculin skin test and preventive treatment for tuberculosis. In: Rom WN, Goray S, eds. Tuberculosis. Boston: Little, Brown and Company; 1996: 865-71
55. Bouros D, Zeros G, Panaretos C, Vassilatos C, Siafakas N. Palpation & pen method for the measurement of tuberculin reaction (Mantoux test). Chest 1991; 99: 416-9
56. Committee of Infectious Disease. Screening for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 1994; 93: 131-4
57. Osborne CM. The challenge of diagnosis childhood tuberculosis in a developing country. Arch Dis Child 1995; 72: 369-74
58. Cieslak TJ, Irwin RG, Dougherty PA, Miller GM. A pseudoepidemy of tuberculin skin test conversions caused by a particular lot of purified protein derivate of tuberculin test solution. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 392-3
59. Gürsucu S, Köksal N, Sapan N, Ildırım İ. Üçüncü ayda BCG aşısı yapılan bebeklerde human tuberkülün ve bovin tuberkülün yanıtlarının karşılaştırılması. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi 1997; 40: 29-36
60. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara 2003
61. Doğru Ü. Çocuk Tüberkülozunda Tedavi. Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Dergisi 2004 No:3, s: 225-9
62. Ormerod LP. Rifampisin and Isoniaside prophylactic chemotherapy for tuberculosis. Arch Dis Child 1998; 78: 169-71
63. Huebner RE. Bacillus of Calmette Guerin (BCG) Vaccine. In: Rom WN, Goray S, eds. Tuberculosis Boston: Little, Brown and Company; 1996: 893-903
64. Göçmen A, Kiper N, Ertan Ü, Kalaycı Ö, Özçelik U. Is the BCG test of diagnostic value in tuberculosis? Tuber Lung Dis 1994; 74: 54-7
65. Gülнар SB, Bulut BU. Influence of vaccination an tuberculin reactivity in healthy school children. Acta Pediatr 1997; 86: 549
66. Ildırım İ, Sapan N, Çavuşoğlu B. Comparison of BCG vaccination at birth and at third month of life. Arch Dis Child 1992; 67: 80-2

67. Colditz GA, Berkey CS, Masteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. The efficacy of bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis meta analysis of published literature. *Pediatrics* 1995; 69: 29-35
68. Göçmen A, Özçelik U, Kiper N, Küçükosmanoğlu U, Özbek N. Osteomyelitis related to BCG vaccination: case report. *Turk J Pediatr* 1993; 35: 215-20
69. Kiper N, Göçmen A, Dilber E, Özçelik U. Altı aydan küçük bebeklerde tüberkülozun özellikleri ve tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 40: 23-8
70. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG vaccinated children. *Pediatrics* 1965; 36: 624-7
71. Sedaghattan MR, Shana'a A. Evaluation of BCG at birth in the United Arab Emirates. *Tubercle* 1990; 71: 177-80
72. Karaliedde S, Katugaha LP, Urugoda CG. Tuberculin response of Sri Lankan Children after BCG vaccination. *Tubercle* 1987; 68: 33-8
73. Lockman S, Tappero JW, Kenyon TA, Rumisha D, Huebner RE, Binkin NJ. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; Jan; 3(1): 23-30
74. Lehmann HG, Engelharat H. BCG Vaccination of Neonates, Infants, School Children and Adolescent Part 2: Dose finding studies BCG Strain 1331. *Der Biol Stand* 1979; 43: 127-32
75. Oğuz F, Sıdal M, Gökçay G, Büyükpınarbaşılı Y. Doğumda aşılanmış kreş çocuklarında tüberkülin test sonuçları. *Klinik Gelişim* 1994; 7: 2941-5
76. Gridulls H, Bayhan MI, Scott PH, et al. Tuberculin Response Two Years After BCG Vaccination at Birth *Arch Dis Child* 1984; 59: 614-9
77. Akasya A. Şişli Etfal Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Aşı Merkezinde Takip Edilen Süt Çocuklarının Tüberkülin Testi Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul* 1998
78. Soysal A. BCG aşılı Sağlıklı Çocuklarda Tüberkülin Testi Takipleri ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul* 1998

79. Öztürk F, Eskiocak M, Boy A, Recep S, Dabak Ş, Gürses N. Predictive value of a 24 hour tuberculine skin test evaluation. Arch Dis Child 1997; 76; 452-3