

İNCELEME YAZISI

ÇOCUKLUK DÖNEMİ TÜBERKÜLOZUNUN TANISINDA PPD'LI İN VIVO VE İN VİTRO TEKNİKLERİN ÖNEMİ

THE IMPORTANCE OF IN VIVO AND IN VITRO TECHNIC WITH PPD FOR
THE DIAGNOSIS OF CHILDHOOD TUBERCULOSIS

Güzide AKSU
Savaş KANSOY

SUMMARY

Tuberculin skin testing is a useful technique that has been extensively used for the diagnosis of tuberculosis lately. Stimulation of lymphocytes with PPD is known to be a sensitive in vitro test that can be used besides skin testing although it is not that common in clinical practice. During the evaluation of these techniques, special attention should be spent on the circumstances that result in false negative or positive skin tests and besides, irrelevant results that can be due to incomplete standardization of in vitrotests should be held in mind.

(Key Words: Lymphocyte Stimulation PPD, Skin Test, Tuberculin)

ÖZET:

Tübèrkülin deri testi, günümüzde tüberküloz tanısına yardımcı bir teknik olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Lenfositlerin PPD ile uyarımı ise henüz klinik pratiğe yerleşmemiş olmasına rağmen tüberkülin deri testinin yanısıra kullanılabilir, hassas bir test olarak tanınmaktadır. Bu iki teknik birlikte değerlendirilirken özellikle deri testinin yanlış pozitif olduğu durumların iyi ayırılması gerekmektedir, in vitro testlerin ise standardizasyonunun tam olmamasının yol açabileceği sonuçlar önemle gözönünde bulundurulmalıdır.

(Anahtar Sözcükler: Deri Testi, Lenfosit Uyarımı, PPD, Tübèrkülin)

Tüberküloz (Tb), gelişmekte olan ülkelerde, çocukluk morbidite ve mortalitesinin en önemli nedenleri arasında bulunmaktadır. Bu nedenle tüberküloz enfeksiyonunun önlenmesi açısından erken tanının önemi büyüktür.

Tüberkülozun tanısında, çocuğun yakın çevresinde Tb'lunun bulunma öyküsü, klinik belirtiler, fizik muayene bulguları, radyolojik ve laboratuvar yöntemlerden yararlanılmaktadır.

Çocuklarda, hastalığa neden olan organizma sayısı erişkinlerdekine göre hayli düşük olduğundan tüberküloz tanı testleri de düşük duyarlılık gösterme eğilimindedir. (1)

Bir yaşından küçük bebekler, büyük çocuklara kıyasla daha yüksek oranlarda akciğer dışı (olguların %30'u) ve daha ciddi belirtiler gösteren pulmoner Tb' yakalanmaktadır. Bu olgularda, negatif tüberkülin deri testleri (vakaların %22'si) ve pozitif açlık mide suyu kültürlerine de (pulmoner hastalık vakalarının %75'i) daha sık rastlanmaktadır. (2)

Radyografik olarak belirgin pulmoner tüberkülozu olan büyükçe çocukların bir çoğunda hastalığın herhangi bir belirtisi ya da semptomu yoktur; bu çocuklar erişkin tüberküloz vakalarının aile taramaları sırasında saptanmaktadır. (1-3)

Tüberkülozun kesin tanısı için basilin gösterilmesi gerekmektedir. Bu amaçla kültürler yapılır. Kültürlerde üreme olursa biyokimyasal yöntemler ve kobay inokülasyonu ile basilin tiplendirilmesi ve duyarlılık testlerinin yapılması şarttır. Aside dirençli boyamada Ziehl-Nielsen ve imün floresan tetkikler, kültür vasatları olarak Löwenstein-Jensen, Petraghani, Middlebrook ve radyometrik bir teknik olan BAC-TEC kullanılmaktadır. (1)

Hastalığın kültürle doğrulanması genellikle güç olmaktadır. Etkilenen çocukların çoğu balgam çıkarmamakta ve hastanede, uygun koşullarda, sabah erken saatlerde alınan üç gastrik aspirasyon kültürünün verimi bile %50'den düşük olmaktadır. (3)

Tüberkülozda hücrel bağışıklığın ön planda olması nedeniyle, oluşan antikor düzeyleri serolojik tanıyı güçleştirmektedir. Antimikobakteriyel antikor düzeyleri, özellikle yaygın hastalığı olan, bakteriyel yükü fazla hastalarda belirgin biçimde yükselir, ama, zaten bu olgularda, Tb tanısı, balgam yaymalarının aside dirençli boyanmasıyla kesinleştirilebilmektedir. (4)

Tüberkülozlu çocuklardan alınan örneklerin PCR (polymerase chain reaction =polimeraz zincir reaksiyonu) analizlerini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Çok merkezli, kontrollü bir çalışmada, çapraz kontaminasyon ve diğer etmenlere bağlı yanlış pozitif sonuçların oranı %2 ile %77 arasında bulunmuştur. Bu yüzden, bu testin genel kullanıma sunulması için gereken duyarlılık ve özgüllük derecesi çok düşük görünmektedir. (3)

Çocuklarda Tb'un önemli bir komplikasyonu olan Tb menenjitinin tanısı güç olabilir; deri testi olguların yaklaşık %50'sinde negatiftir; beyin-omurilik sıvısının aside dirençli boya alması, vakaların %10'undan azında mümkündür ve kültür yalnızca vakaların %50'sinde pozitifdir. (3)

Amerikan Patologlar Koleji'nce yapılan son bir çalışmada, ABD'de M.tuberkülozis'in izolasyonu, tanımlanması ve ilaç duyarlılığı için yapılan testlerde kullanılan standart yöntemler arasında büyük değişiklik olduğu gösterilmiştir. (5) Tb olgularının uygun biçimde tedavisi için laboratuvarların hızlı mikobakteriyel test yöntemlerini kullanması yaşamsal öneme sahiptir. Hızlı testler, özellikle çocukların korunması için gerekli olmaktadır. (5)

Bu derlemede Tb tanısında PPD ile deri testi ve lenfosit uyarımı tekniklerinin klinik kullanımı üzerinde durulacaktır.

PPD ve Tüberkülin Deri Testi

Gecikmiş aşırı duyarlılık, bağışık (veya tüberkülinle karşılaşmış) hastaya BCG'nin enjeksiyonu yerine, tüberküloz basiline bir saflaştırılmış protein türevi olan PPD'nin (purified protein derivative) verilmesiyle ölçülmektedir. Tüberkülin, M. tuberkulo-

sisin kültür özütlerinde saptanan antijenik komponentlerden oluşmaktadır. PPD, tüberkülinin saflaştırılmış bir ürünü olabileceği gibi *M. bovis* gibi diğer mikobakterilerden de elde edilebilmektedir. Bu nedenle, PPD'ye tüberkülin yanıtı BCG (Bacille Calmette-Guerin) veya *M.tuberculosis*'e immun yanıtın varlığıyla ilişkili olmayabilmektedir.

Ticari PPD, %0.05 Tween 80 içeren steril fosfat tampon sülüsyonunda çözündürülmüş, polisorbata stabilize edilmiş, 5 TU/0.1 ml (5 tüberkülin ünitesi=0.1-0.2 ug PPD-S) oranında liyofilize bir tozudur. Bu preparat, *M. tuberculosis* virulan bir suşunun aylar süren bir süreç içinde etkisizleştirilip sterilize hale getirilmesiyle elde edilir ve "Tüberkülin PPD" adını alır. Doz olarak 5 TU kullanımının nedeni, tüberküline karşı anlamlı ve özgün gecikmiş aşırı duyarlılık araştırılırken, doğada var olan diğer mikobakteriyel türlerle duyarlanmaya bağlı pozitif çapraz reaksiyonları en aza indirmektir. (4)

Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunun boyutunun belirlenmesi için yapılan genel test, Mantoux testidir. Mantoux testinde 5 TU PPD kullanılır. Bu sülüsyonun 0.1 ml, ön-kolun üst 1/3 'ürün volar yüzüne, ucunda 26-27 gauge iğneli steril 1 ml'lik hipodermik enjektörle, intradermal yoldan, 6-10 mm'lik bir kabartı oluşturacak şekilde enjekte edilir. Sonuçlar 48-72 saat sonunda, en az 5 mm'lik endurasyon çapı pozitif reaksiyonun eşik değeri kabul edilerek, milimetre cinsinden okunur.

Tüberkülin deri testi endikasyonları; Tb şüphesi, Tb hastalarıyla temasta olanların değerlendirilmesi, ve Tb'u ayırtmayı içermektedir. Pratikte, Tb olduğu bilinen hastaların izleminde ve bilimsel çalışmalarda da kullanılmaktadır. Bu test, ekstrapulmoner Tb'lu ve radyolojik yöntemlerin yeterince yardımcı olmadığı, ayrıca yeterli bakteriyolojik örneğin elde edilemediği olgularda çok değerlidir. Testin pozitif olması, aktif Tb anlamına gelmese de 1) Klinik subklinik, aktif veya tedavi edilmiş, önceki mikobakteryum enfeksiyonu, 2) Klinik veya subklinik aktif mikobakteryum enfeksiyonu, 3) BCG ile aşılama durumlarında olasıdır. (4)

Tüberkülin testi, PPD sülüsyonunun +1-+8°C'da, ışık görmeyecek şekilde saklanması koşullarına uyulduğunda, uygun ve dikkatli bir teknikle, yeterli dozda yapıldığında ve doğru değerlendirildiğinde güvenilir bir testtir. Güvenilirlik ve kesinlik neredeyse tümüyle uygulayıcının deneyimine dayanmaktadır. Tüberkülin deri testinin aynı olguda farklı kişilerce yorumlanmasındaki uyumsuzluk oranı ise, değişik çalışmalarda %4-16 arasında bulunmuştur. (6)

Aşırı duyarlılığı olduğu bilinen çocuklarda, tüberkülin testi 1 TU ile yapılmalıdır, aksi takdirde ağır nekrotizan cilt reaksiyonu gelişebilir. Tüberküloz menenjit, milyer Tb ve malnütrisyonlu Tb'lu çocuklarda 5 TU PPD deri testi negatif sonuç verebilir, bu durumlarda 250 TU PPD ile test yinelenmelidir. Ancak bu sülüsyonun standardizasyonundaki zorlukların testin yanlış değerlendirilmesine etkisi gözönünde bulundurulmalıdır.

Tüberkülin duyarlılığı aşılama 6-12 hafta sonra gelişmektedir. Aşılanan kişi, aşıdan 3 ay sonra tüberkülin deri testi ile test edilmeli, endurasyon çapı (mm) olarak kişinin kayıtlarına geçirilmelidir. Deri testi yanıtı <5mm olan olgular, periyodik deri testi programına alınmalıdır. BCG'ye bağlı PPD reaksiyonu ender olarak 15mm'yi geçer. Genel olarak, BCG aşısı olmayan bir çocukta endurasyon çapının 10 mm ve üstü olması enfeksiyon lehine kabul edilir. Pulmoner Tb'u olduğu kanıtlanmış olgularda tüberkülin reaksiyonunun 12-20 mm arasında değiştiği saptanmıştır(6). Ama, negatif bir tüberkülin deri testi de tüberküloz enfeksiyonu veya hastalığı olmadığını göstermemektedir (Tablo 1). Bağışıklık sistemiyle ilgili problemi olmayan, kültürle kesin tanı almış Tb'lu çocukların %10'unda tüberkülin deri testi negatif bulunmuştur. (7)

Aşılama sonrasında, deri testi pozitif kişiler, ancak enfeksiyöz Tb ile karşılaşma durumunda yeniden test edilmeli; bu kişilerde önceki endurasyon boyutlarına göre artış (>10 mm), özellikle aşılama sonrasında 3 yıldan fazla bir süre geçmişse, yeni edinilmiş Tb enfeksiyonunu düşündürmelidir.

PPD testinin reaksiyonu 10 mm'nin altında olduğu zaman 1-3 hafta içinde yinelenen teste büyük bir reaksiyon (en az 6 mm) gelişebilir⁽⁸⁾. İki test arasında kısa bir süre geçtiği için bu durum yeni bir enfeksiyondan çok, bağışıklık sisteminin bir hatırlama reaksiyonuna bağlı olarak önceden var olan enfeksiyonla ilgili kabul edilir (Booster fenomeni). Booster fenomeni, sıklıkla 55 yaşın üzerindeki kişilerde gözlenir.⁽⁹⁾

TABLO 1: Tüberkülin Deri Testinin Değerlendirilmesi^(8,10)

Şüpheli pozitifliğin (5-9 mm. lik endurasyon) Tb enfeksiyon lehine olması:

HIV enfeksiyonu veya immuniteyi baskılayıcı durumlar
Yakınlarda Tb'la karşılaşmış olma
Klinik olarak veya göğüs filminde Tb'ye özgü bulgular

Pozitifliğin (10-14 mm endurasyon) Tb enfeksiyonu lehine olması:

Silikozis	Yetersiz tıbbi bakım
Diabetes Mellitus	Intravenöz ilaç kullanımı
Sağlık personeli olma	4 yaşın altında olma
Son dönem renal hastalık	Malnütrisyon
Steroid kullanımı veya immunosupresif tedavi gerektiren hastalık	
Hematolojik veya retikuloendotelial neoplazma	
Akciğer, orafariks veya üst GIS kanseri	
Uzun süre bir bakım kurumu veya enstitüde kalmış olma (hapishane dahil)	
Yakın tarihte Tb'un yüksek prevalansda görüldüğü bölgeye taşınma	
Kronik malabsorpsiyon (Intestinal baypas cerrahisi veya gastrektomi)	

Kuvvetli pozitifliğin (>15 mm endurasyon) Tb enfeksiyonu lehine olması:

Herhangi bir risk faktörü taşımayan olgular

BCG aşılmasının neden olduğu tüberkülin deri testi reaktivitesi bazı bireylerde ikinci bir deri testiyle arttırılabilir, ancak bu gözlemlerin immunolojik temeli iyi bilinmemektedir. ⁽⁸⁾ M. tuberkülosis'le karşılaşma veya enfeksiyon olmadan reaktivitenin aşılama 10 yıl sonrasına dek korunması pek mümkün değildir. Aşılama

ve tüberkülin testi arasındaki süre uzadıkça pozitif tüberkülin reaksiyonunun anlamlılığı enfeksiyon yönünde artmaktadır.⁽⁹⁾

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, bir kez BCG ile aşılanmış 6-12 çocuk grubunda, <5 mm tüberkülin deri testi yanıtı oranı % 81, 5-9 mm oranı ise %8 bulunmuştur. Bu çalışmada, özellikle rutin BCG aşılama ve yeniden aşılama uygulamaları uygulandığı ülkelerde, tüberkülin deri testi reaksiyonunun BCG izi ya da aşılama sayısına göre değerlendirilmesi önerilmektedir. BCG iz sayısına göre 90. yüzde (persentil) değerinden daha büyük olan endurasyon, M. tuberkülosisin yol açtığı bir enfeksiyonun belirtisi olabilmektedir. ⁽¹¹⁾

Aşılama sonrasında tüberkülin deri testi reaksiyonunun varlığı veya boyutu BCG'nin Tb'a karşı koruyuculuk sağlayıp sağlamadığını belirleyemez. Dahası, BCG ile aşılanmış bir kişide tüberkülin deri testi reaksiyonunun boyutu, reaksiyonun M. tuberkülosis enfeksiyonuna mı yoksa önceki BCG aşılmasına mı bağlı olduğunu belirleyen bir faktör değildir. ⁽⁸⁾

Denatüre prateinle oluşturulan aşırı duyarlılık canlı mikobakteriyumun neden olduğuyla tamamen uyumlu olmayabilir. Yine de BCG aşısının gücü, geleneksel olarak aşılanmadan önce tüberkülin negatif olan çocuklar da gelişen tüberkülin hassasiyeti ölçülerek belirlenir. Tüberkülin reaksiyonu, PPD doza bağlıdır. 1978 yılında yapılan bir çalışma, tüberkülin reaksiyonunun doza bağımlılığının skar formasyonunun doza bağımlılığıyla ilişkili olmadığını göstermiştir (Tablo 2). ⁽¹²⁾ Bunun büyük olasılıkla, tüberkülin reaksiyonunun yaşayan basilleri, skarın ise, total basil kitlesini (yaşayan veya ölü) yansıtmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Benzer çalışmalar sonunda, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunda, ölü or-

TABLO 2: Süt çocuklarında deri testi ve skar boyutunun doza bağımlılığı, P>0.05 (Narain ve ark. 1978).⁽¹²⁾

BCG aşısı dozu	Olgu sayısı	Ortalama yanıt (mm)	
		Deri testi	Skar
Plasebo	73	3.7	-
0.01 mg BCG	70	13.5	3.7
0.10 mg BCG	74	15.1	4.8

ganizmalar veya türevleriyle elde edilen immünojenik gücün canlı BCG ile elde edilene göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Tüberkülin duyarlılığıyla ilgili yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda yüksek düzeyde etkin tüberküloz aşılılarıyla bireyde elde edilen korunma derecesinin, aynı bireyde aşılamayla oluşan deri duyarlılığının derecesinden bağımsız olduğu ileri sürülmüştür. Üstelik, zaman içinde tüberkülin duyarlılığının ve koruyucu bağışıklığın kaybının birbirine paralel davranmadığı gözlenmiştir.

Yalancı pozitif tüberkülin reaksiyonları, türe özgü PPD kullanıldığından çok ender görülür. Bunlardan, en çok teknik nedenler ve çevresel, tüberküloz dışı mikobakteriler sorumlu tutulmaktadır. Genellikle tüberküloz dışı mikobakterilere bağlı çapraz reaksiyon geçici ve 10 mm'den az endurasyon oluşturmaktadır. (9)

Yalancı negatif sonuçlar daha sıktır ve genelde teknik nedenli olmakla birlikte, anerji varlığında da saptanabilmektedir (Tablo 3). Anergik olgulardaki dinsel bağışıklık bozukluklarından birinin lenfosit aktivasyonunun in vivo bir bloğu da olabileceği ileri sürülmektedir. (13)

TABLO 3: Tüberkülin testinin yalancı negatifliğinin (0-4 mm endurasyon) olası nedenleri (1,14)

Buzdolabında ve karanlıkta saklanmayan PPD solüsyonu kullanılması
Yanlış uygulama ve hatalı okuma
Malnütrisyon veya metabolik bozukluk (kronik renal yetmezlik, protein eksikliği)
Bazı viral enfeksiyonlar (kızamık, kızamıkçık, su çiçeği, kabakulak, viral akciğer enfeksiyonları, enfeksiyöz mononükleoz), Mikoplazma pnömonisi
Yakın tarihte canlı virüsle aşılama (kızamık, kabakulak, su çiçeği)
Sekonder hücrel immun yetmezlik yapan hastalıklar (sarkoidoz, lepra, Hodgkin lenfoma, myeloma, lenforetiküler maliniteler)
Çeşitli primer immun yetmezlik hastalıkları
Yaş (çok küçük veya çok yaşlı olma)
Çok ağır veya yaygın Tb enfeksiyonuna bağlı gelişen anerji
AntiTb ilaç kullanımı
Kortikosteroid veya diğer immunosupresif ilaçların kullanımı
Stres

Tüberkülin deri testi aktif ve inaktif Tb'lu olguları ayırtmakta yeterli olamayabilmektedir, bu da testin duyarlılığını azaltmaktadır. Buna karşın duyarlanmış bireylerle duyarlanmamış bireyleri ayırdedebilirliği tatmin edicidir. M. tuberculosis ile duyarlanmayı diğer mikobakteriyel türlerle duyarlanmadan ayıramaması ise özgüllüğünü azaltıcı bir etmendir. Testte kullanılan tüberkülin konsantrasyonu ise, özgüllüğü doğrudan etkilemektedir. (4,6)

Tüberkülin deri testi, asemptomatik M. tuberculosis enfeksiyonunun saptanabileceği tek test olma özelliğini korumaktadır. Bu nedenle yüksek Tb riski taşıyan bireylerin taranmasında işe yaramaktadır, ama düşük riskli bireylerintaranmasında pek yararlı olmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi, risk faktörleri taşıyan çocuklara periyodik deri testi yapılmasını ve riskinin derecesine göre yorumlanmasını ileri sürmektedir. (5) Aktif Tb hastalığı açısından yüksek risk grubunda bulunan olgular ise, tüberkülin deri testi ile periyodik (yıllık) olarak taranmalıdır. (7,10)

PPD ile Periferik Kan Lenfositlerinin Uyarılması

Lenfosit stimülasyonu, genellikle immun yetmezliği, otoimmun veya enfeksiyöz hastalığı veya malinitesi olan hastalarda, hücrel bağışıklığı belirlemek amacıyla kullanılan bir in vitro tekniktir. Bu nedenle bazı enfeksiyon hastalıklarında karşılaşma, sessiz enfeksiyon veya taşıyıcılık durumunun saptanması yönünde hassas ve değerlidir. Lenfositler, in vitro koşullarda antijenler (daha önce o antijenle karşılaşmış bireylerde) veya mitojenlerle metabolik olarak aktif hale gelmek üzere uyarılır. Hücre bölünmesi, artmış DNA sentezine yol açar, bu sentezin bir belirleyicisi olarak sıklıkla H³-timidin kullanılır. (15)

Antijen ve mitojenlerle lenfosit stimülasyonu bize hücrel bağışıklığı in vitro olarak göstermeye yarayan, sıkça kullanılan bir tekniktir. Yanıtların tipi ve derecesi, kullanılan stimulanların özelliklerine bağlı olarak değişir. Bireysel yanıtlar, normal kontrol

yanıtlarıyla karşılaştırılır. Kaba bir ölçü olarak, hasta mitojen yanıtları, kontrol yanıtların en az %30'u kadar olmalı ve antijen yanıtları, önceden karşılaşılan antijenlerle sağlanana oranla 3 veya üstünde bir stimülasyon indeksi göstermelidir. Bireysel yanıtlar, klinik immunoloji ekibi üyeleriyle değerlendirilmelidir.⁽³⁾

PPD, in vitro lenfosit değişiminin bir uyarıcısı olarak bilinmektedir. Ve hem BCG ile aşılınmış, hem de iyileşmiş tüberkülozlu bireylerin hücre kültürlerinde aktif olduğu saptanmıştır.⁽¹⁶⁾ Tüberkülin reaktivitesinin kaybının doğrulanması için lenfositlerin PPD'ye proliferasyon yanıtlarının gösterilmesi önerilmektedir.⁽¹⁷⁾

Yapılan çalışmalarda genellikle tüberküline karşı in vitro transformasyon ve in vivo reaksiyonlarda bir bağlantı saptanmışsa da in vitro çalışmalar geniş değişkenlikler göstermektedir.⁽¹⁶⁾ İn vivo ve in vitro reaksiyonlar arasında görülebilecek uyumsuzlukların bğzıları makrofaj sistemiyle ilişkili veya hücre kültürlerinde ölçülmeyen lenfosit reaksiyonlarına da bağlı olabilir. Belirli antijenlerle bağışıklama sonrasında saptanan makrofajlardaki nicel değişiklikler bu uyumsuzluktan sorumlu olabilmektedir. Aynı eriyen maddeleri salgılayan aynı sayıda lenfositin, bireylerde değişik boyutlarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açması, makrofajların artmış enzim kapasitesi, artmış fagositik kapasite gibi değişken niteliklerine bağlı olabilir. Yaşlı hastalarda lenfosit reaktivitesinin azalması, Tb'un bu hastalardaki yüksek insidansına bağlı olabilir. İn vivo ve in vitro çalışmalar arasındaki uyumsuzluk bir kaç çalışmada gösterilmiştir.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ İzoniazid profilaksisi almakta olan yetişkinlerle yapılan bir çalışmada, deri testleri ve in vitro lenfosit yanıtları arasında anlamlı bir değişkenlik gözlenmiş ve PPD'ye in vitro lenfosit yanıtının, PPD'ye karşı gelişmiş gecikmiş aşırı duyarlılığı belirlemede yeterli olmayacağı ileri sürülmüştür.⁽¹⁷⁾ Başka bir çalışmada ise, PPD deri testi, PPD'ye in vitro lenfosit yanıtını arttırmamış veya herhangi bir şekilde değiştirmemiştir.⁽¹⁸⁾ Yine bir

çalışmada, PPD ve öldürülmüş M. tüberkülosis ile in vitro lenfosit proliferasyonu yanıtının PPD'ye karşı in vivo deri reaksiyonunun eritem ve endurasyonu ile ilişkili olmadığı da gösterilmiştir.⁽¹⁹⁾ Buna karşın tüberkülin pozitif popülasyonda anlamlı olarak PPD'ye daha yüksek in vitro lenfosit yanıtının izlendiği başka araştırmalar da vardır.⁽⁸⁻²⁰⁾ Bir çalışmada deri testinin invitro lenfosit stimülasyonu değerlerinin artışından önce pozitifleştiği, bunun da iki test arasında bir uyumsuzluk nedeni olabileceği bildirilmektedir.⁽²¹⁾ SSK Tepecik Çocuk klinikleri'nde gerçekleştirilmiş prospektif bir çalışmada, özellikle 9-18 ay döneminde yapılan tüberkülin deri testleri ve lenfositlerin PPD ile stimülasyon indeksi değerleri arasında oldukça anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise BCG ile aşılınmış çocuklarda, aşılama sonrası yıllar sonra bile, deri reaktivitesinin kaybolmuş olmasına rağmen, lenfositlerin PPD'ye karşı hassasiyetlerinin devam ettiği bildirilmiştir.⁽¹⁶⁾

Sonuç

PPD ile in vitro lenfosit transformasyonu sonuçlarını tüberkülin deri testinin yorumuyla tam anlamıyla karşılaştırmak mümkün değildir, çünkü, tüberkülin testi standardize olduğu halde in vitro testleri gerçekleştirme ve yorumlama bütünüyle araştırmacının elindedir. Buna karşın, Mantoux reaksiyonunun boyutunu da, önceden PPD ile duyarlanmış olma tek başına açıklamamakta, deri kan akımı ve enflamatuvar hücrelerin bölgeye ulaşımının karmaşık ilişkisi de sonuçları etkileyebilmektedir.⁽²¹⁾

Lenfositlerin PPD ile stimülasyonunun, tüberküloz etkiyle karşılaşma, sessiz enfeksiyon veya taşıyıcılık durumunun saptanması yönünde tüberkülin deri testine yardımcı, hassas ve değerli bir test olduğu ileri sürülebilir. Ancak değerlendirmelerde bu tekniğin deri testine göre daha yeni ve klinik kullanımının sınırlılığı nedeniyle henüz standardize edilmemiş olması dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, klinikte klasik PPD ile deri

testinin pratikliği ve ucuzluğu gözönüne alındığında, in vitro uyarım testlerinden ancak tüberkülin deri testinin doğru değerlendirilmesinin mümkün olamayacağı düşünülen seçilmiş koşullarda yararlanılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Kibaroglu E, Sanal Ö, Kiper N, Göçmen A. Tüberküloz. *Katkı Pediatri Dergisi* 1992 ; 13 (1) : 64-9.
2. Villarino ME, Huebner RE, Lanner AH, LJ. The role BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. *MMWR* 1996 ; 45 (RR-4) : 1-9.
3. Starke JR. Tuberculosis in childhood. *Current Opinion in Pediatrics* 1995 ; 7: 268-7.
4. Lefford MJ. Immune response to mycobacteria . *Bacterial, mycotic and parasitic Immunology* 1990 ; 66(1) : 415-9.
5. Division of Tuberculosis Control. BCG vaccinations and tuberculin skin tests, Commentary, Atlanta. *JAMA* 1985 ; 253 (23) : 3438-9.
6. Sbarbaro JA. Skin testing in the diagnosis of tuberculosis. *Seminars in Respiratory infections* 1986 ; 1 (4) : 234-8.
7. Committee on infectious Diseases. Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1994 ; 93 (1) : 131-4.
8. Havlir DV, Van der Kuyp F, Duffy E, Marshall R, Hom D, Ellner JJ. A 19 year follow-up of tuberculin reactors: Assessment of skin test reactivity and vitro lymphocyte responses. *Chest* 1991 ; 99(5) : 1172-6.
9. Sepulveda LR, Ferrer X, Latrach C, Sorensen UR. The influence of Calmette-Guerin Bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 24-28.
10. Ravikrishnan K.P. Tuberculosis. *Postgraduate Medicine* 1992 ; 9 (4) : 333-338.
11. Ildırım I., Hacımustafoğlu M., Ediz B. Tüberkülin endurasyonu ile BCG aşılmasının sayısı arasındaki ilişki. *Pediatr Infect Dis J* 1995 ; 14 : 1060-3.
12. Narain R., Krishnaswamy KV., Vallishayee RS. Assessment of BCG vaccination in newborn babies. *Indian J Med Res* 1978 ; 68: 403-412.
13. Rode HN, Christou NV. Lymphocyte function in anergic patients. *Clin Exp Immunol.* 1982 ; 47(1) : 155-61.
14. Amin NM. Tuberculin skin testing: Can it contain the impending tuberculosis epidemic? *Postgraduate Medicine* 1994 ; 95(4) : 46-56.
15. Harbeck R.J., Giclas J.P. *Diagnostic immunology manual.* Raven Press, 1991 ; 23 : 211-13.
16. Spirer Z, Assif E, Zakuth V, Bogair N, Schwartz J, Mendes M. Persistence of in vitro lymphocyte response to tuberculin skin test negative children immunized with BCG in infancy. *Acta Paediatr. Scand.* 1977 ; 66(5) : 569-71.
17. Tager IB., Kalaidjian R. Variability in the intradermal and in vitro lymphocyte responses to PPD. *Am Rev Respir Dis.* 1985 ; 131(2) : 214-20
18. Bjorkholm M. Holm G., Mellstedt H. effect of delayed cutaneous hypersensitivity testing on blood lymphocyte counts and functions; *Acta Med Scand* 1983 ; 214 (5) : 399-401.
19. Kitsukawa K., Nakamoto A. Correlation of tuberculin skin reaction with lymphocyte proliferation. *Kekkaku* 1992 ; 67(7) : 521-8.
20. Nash DR., Douglas JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1980 ; 77(1) : 32-7.
21. Pabst FH., Godel JC., et al. Prospective trial of timing of BCG vaccination in Canadian Cree infants.; *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 1007-1011.

Editörün Notu:

Konuya ilişkin bir yerli kaynak kullanıcılara yararına sunulmuştur:

- Göçmen A, Kiper N, Ertan U, Kadaya D, Özçelik U. Is the BCG test of diagnostic value in tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1994 ; 75(1) : 54-7.