

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

Prof.Dr. Oktay İMECİK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**KONYA İL MERKEZİ İLKOKULÇAĞI ÇOCUKLARDA
TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şebnem YOSUNKAYA

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Faruk ÖZER

KONYA-1998

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	Tüberküloz	3
2.1.1.	Tarihçe	3
2.1.2.	Bakteriyoloji	3
2.1.3.	Bulaşma	4
2.1.4.	Patogenez.....	4
	2.1.4.1.Pirimer Enfeksiyon	4
	2.1.4.2.Reenfeksiyon	6
2.2.	Tüberkülozda İmmun Yanıt	6
2.3.	Tüberküloz Epidemiyolojisi	8
2.3.1.	Epidemiyolojik Araştırma Yöntemleri	8
2.3.2.	Dünya’da Tüberküloz Sorunu.....	9
2.3.3.	Türkiye’de Tüberküloz Sorunu.....	10
2.4.	Tüberkülin Testi	11
2.4.1.	Tüberkülin.....	11
2.4.2.	Dozaj ve uygulama	12
2.4.3.	Tüberkülin Testinin İmmülonojik Temeli	13
2.4.4.	Tüberkülin Testinin Değerlendirilmesi.....	13
2.4.5.	Tüberkülin Testinin BCG İle İlişkisi	15
3.	MATERYAL VE METOD	17
4.	BULGULAR	19
4.1.	Tablolar	22
4.2.	Şekiller	25
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	26
6.	ÖZET	36
7.	SUMMARY	37
8.	KAYNAKLAR	39

1. GİRİŞ

İnsanlık 21. yüzyıla adım atmak üzere olduğumuz şu yıllarda tarihin ilk çağlarından bu yana savaşım verdiği tüberküloza karşı kesin üstünlük sağlamış değildir. İçinde bulunduğumuz yüzyıl içinde hastalığın tedavisi ve kontrolü konusunda sağlanan başarılarla karşın tüberküloz dünyada ve ülkemizde hala önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Dünyadaki tüberküloz sorununun büyük ölçüde gelişmekte olan ülkeleri ilgilendirdiği bir gerçek iken son yıllarda gelişmiş ülkelerde de tüberkülozun artma eğilimine girmiş olması soruna yeni bir boyut getirmiştir. Bu durumda tüberkülozun eradikasyonu en azından yakın gelecekte olası görünmemektedir.

Dünya nüfusunun halen 1/3' ünün tüberkülozla enfekte olduğu bilinmektedir. Dünyada her yıl 8 milyon yeni tüberküloz olgusu ortaya çıkmaktadır ve bunların % 95' i az gelişmiş ülkelerdedir. Türkiye'de ise 50' li yıllardan sonra uygulamaya konulan tüberküloz kontrol programları ile tüberküloz savaşında kayda değer kazanımlar elde edilmiş olmasına karşın sorun önemini korumaktadır. Resmi verilere göre 1989 yılında ülkemizde tüberküloz insidansı 48.2/100000' dir.

Dünya sağlık örgütünün tüberküloz kontrol programının temelini BCG aşılama ile balgamında ARB pozitif basil çıkaran hastaların bulunması ve tedavisi oluşturur. Toplumdaki tüberküloz enfeksiyonunun durumu hakkında bilgi veren en önemli ve geçerli epidemiyolojik ölçüt *yıllık enfeksiyon riski*' dir. *Yıllık enfeksiyon riski* tüberküloz kontrol programlarının etkinliğini yansıtan basit, ucuz ve tekrarlanabilir olmasının yanısıra objektif bir ölçüttür. Tüberküloz basili ile enfekte olmamış bireylerin bir yıl içinde enfekte olma olasılığını gösterir. Toplumda tüberkülin testi uygulaması bulgularına bakılarak belirlenir. Ancak BCG uygulaması yapılan ülkelerde *yıllık enfeksiyon riski*' nin saptanması kolay olmayabilir. BCG aşısının neden olduğu tüberkülin reaksiyonu ile doğal enfeksiyon ile oluşan tüberkülin reaksiyonunu ayırtmede zorluklar bulunmaktadır. Ayrıca BCG aşısının rutin uygulandığı ülkelerde aşısız bireylerin sayısı azdır ve tüm toplumu temsil edebilmesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle tüberkülin testi sonuçları ile BCG uygulaması arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve aşıli bireylerde doğal enfeksiyonu ayırdedecek tüberkülin reaksiyonunun saptanmasına gerek vardır.

Bu çalışmamızda Konya il merkezinde belirlenen ilkokullarda birinci ve beşinci sınıflar olmak üzere iki yaş grubunda BCG skarlarına bakarak bölgedeki aşılama çalışmalarının günümüzdeki durumunun belirlenmesi ayrıca aşılı çocuklarda BCG nin tüberkulin testine etkisi ve bir aşılı çocuklarda doğal enfeksiyonu ayırdedecek tüberkulin reaksiyonunun saptaması amaçlanmıştır. Bunun yanısıra elde edilen bulgulara göre bölgemiz için bir veri olmak üzere Konya il merkezinde tüberküloz enfeksiyonunun durumu araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tüberküloz

2.1.1 Tarihçe

İnsanlara özgü ve insandan insana geçen bir enfeksiyon olan tüberküloz bilinen en eski hastalıklardan birisidir. Arkeolojik incelemelerle elde edilen bulgulardan hastalık tarihinin M.Ö. 8000 yıllarına dek uzandığı anlaşılmaktadır. Binlerce yıldır insanları etkileyen bu hastalık tarih içinde zaman zaman epidemilerle seyrederek günümüze kadar gelmiş, halen de varlığını sürdürmektedir. Batı Avrupa' da 16. yüzyıldan sonra başlayan epidemi 18. yüzyılda Doğu Avrupa' ya yayılmıştır. Bu yıllarda Avrupa'da insanların tümü *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olmuş tüm ölümlerin dörtte biri tüberküloz sonucu meydana gelmiştir. Bu epidemi dalgası 1900' lü yıllarda Amerika kıtasına ulaşmıştır ancak yüzyılın ikinci yarısından sonra gelişmiş ülkelerde hastalık artık endemik hale gelmiştir. Asya ve Afrika'daki gelişmekte olan ülkelerde ise günümüzde de epidemik şekilde devam etmektedir (1).

Robert Koch' un 1882' de enfeksiyon etkenini izole etmesi hastalık tarihinde bir dönüm noktası oluşturmuştur. Daha sonra 1921' de BCG aşısının geliştirilmesi hastalığa karşı korunma sağlanmıştır. İkinci dünya savaşının hemen sonrasında ilk tüberküloz ilacı olan streptomisin, onu takiben İNH ve sonra diğerlerinin bulunmasıyla da hastalığın etkin kemoterapisi mümkün olmuştur. Böylece dünyanın bir bölümünde enfeksiyon prevalansı ve tüberküloz insidansı hızla azalmıştır. Ancak son yıllarda HIV enfeksiyonu ve dirençli suşların ortaya çıkmasıyla gelişmiş ülkelerde de hastalık tekrar artış eğilimine girmiştir(2).

2.1.2 Bakteriyoloji

Tüberkülozun başlıca etkeni *Mycobacterium tuberculosis*'tir. İnsandan insana bulaşır ve insanda hastalık yapar. Bu nedenle insan tipi tüberküloz basili olarak bilinen basil bulucusunun ismine izafeten *Koch basili* ve boyanma özelliği nedeniyle *asidorezistan basil* (ARB) olarak ta adlandırılır. *Mycobacterium tuberculosis* Mycobacteriaceae ailesinden 0.3-0.6 ve 2-4 µ büyüklüğünde bir mikroorganizmadır. Hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, zorunlu aerop ve intrasellüler bir basildir. Endotoksini ve ekzotoksini yoktur. Yavaş ürer. Uygun ortamda 20 saatte bir bölünerek çoğalır. Niacin ve ısıya duyarlı katalaz üretir. Nitratı redükte eder (3).

Mikobakteriler arasında sığır tipi tüberküloz basili olarak bilinen *M. bovis* seyrek olarak insanda hastalık yapabilir. Ayrıca Batı Afrika'da *M. africanum* adı verilen insanda patojen bir tür daha saptanmıştır. Bunların dışında kalan ve atipik yada nontüberküloz mikobakteriler olarak adlandırılan bakteriler doğada toprak ve suda yaygın olarak bulunur. Ancak bunlar olağan koşullarda insanda hastalık yapmazlar. Bazı koşullarda yaptıkları hastalık da *mikobakteriyoz* olarak tanımlanır ve insandan insana bulaşıcı değildir (4).

2.1.3 Bulaşma

Mycobacterium bovis' in gastrointestinal yolla neden olduğu nadir olgular dışında tüberkülozun başlıca bulaşma yolu solunum sistemidir. En önemli enfeksiyon kaynağı balgamlarında tüberküloz basili bulunan hastalardır. Enfeksiyon bunların akciğerlerindeki hastalık odaklarından kaynaklanan damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu ile bulaşır. Tüberküloz basilleri hastaların aksırma, öksürme, konuşma gibi eylemleriyle ortam havasına yayılan damlacıkların sıvı kısmının kaybolmasıyla oluşan damlacık çekirdekleri içerisinde yer alır. Her bir damlacık çekirdeği 1-3 basil içerir. Araştırmalar insanlarda tek bir basille enfeksiyonun başlayabileceğini göstermiştir (5).

Bulaşma genellikle kapalı ortamlarda oluşur. Özellikle ev içi yakın temaslarda ve 0-14 yaş grubunda bulaşma riski yüksektir. Kalabalık yaşantı ve ortamın havalandırılması bulaşıcılığı etkileyen faktörlerdendir. Kaviteli, öksürüklü ve balgamlarında basil pozitif olan hastaların bulaştırıcılığı fazladır. Etkin bir tüberküloz tedavisi ile hastaların bulaştırıcılığı hızla azalır ve kısa süre içerisinde tümünden kaybolur (5).

2.1.4 Patogenezi

Gelişim açısından tüberküloz *primer enfeksiyon* ve *reenfeksiyon* olmak üzere iki evreli bir hastalıktır. Bu iki evre birbirini kesintisiz izleyebildiği gibi çoğu kez bu iki evre arasında bütün bir yaşam boyu sürebilen bir kesinti bulunabilir. Daha önce hiç tüberküloz basili ile karşılaşmamış ve BCG ile aşılammış bireylerin ilk kez basil alması ve onu izleyen gelişmeler *primer enfeksiyon* olarak adlandırılır. Daha önce primer enfeksiyonu geçirmiş bireylerin tekrar enfekte olmaları ise *reenfeksiyon* olarak tanımlanır(6).

2.1.4.1 Primer enfeksiyon

Primer enfeksiyon tüberküloz basili ile hiç karşılaşmamış bir bireyde damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu sonunda tüberküloz basillerinin alveollere yerleşmesi ile başlar. Bu sırada organizmanın tüberküloz basiline karşı spesifik bir yanıtı henüz yoktur.

Tüberküloz basilinin yerleştiği bölgede ilk 24 saat içinde kapiler dilatasyon, eksüdasyon ve PNL infiltrasyonundan oluşan nonspesifik bir reaksiyon oluşur. Daha sonra makrofajlar enfeksiyon alanına göç eder. Makrofajlar basilleri fagosite eder ancak virulan basilleri yok edebilme özellikleri olmadığından basiller makrofaj içinde üreme yeteneğindedir. Çoğalan basiller bir süre sonra makrofajın kendiliğinden parçalanması ile çevreye yayılır ve ortama göç etmiş yeni makrofajlarca tekrar fagosite edilir. Böylece bu dönemde basiller yerleştikleri bölgede hızla çoğalır. Bir süre sonra ortamdaki çok sayıdaki makrofaj epitelioid histiositlere dönüşür. Bazıları birleşerek *Langhans* dev hücrelerini oluşturur. Bunların çevresinde ise lenfositler yer alır. Etrafı lenfositlerle çevrili bu oluşuma *tüberkül* yada *granülom* adı verilir. Tüberküloza özgü bu lezyonun ortasında yaklaşık iki hafta sonra kazeifikasyon nekrozu gelişir. Bu arada çoğalmakta olan basiller ya doğrudan ya da makrofajlar içerisinde lenfatikler yoluyla önce bölgesel lenf bezlerine taşınarak buralarda da granümatöz odaklar oluşturur. Daha sonra bölgesel lenf bezlerinden yine lenfatikler yoluyla sistemik dolaşıma karışarak kan akımıyla bütün organ ve dokulara yayılır. *Lenfohematojen yayım* adı verilen bu olay sonrasında basiller özellikle akciğerlerin üst kısımları, böbrek parankimi, uzun kemiklerin epifizleri gibi oksijen parsiyel basıncının yüksek olduğu bölgelere yerleşir. Yerleştikleri yerlerde de granümatöz odaklar oluşur (6).

Bu olaylar tüberküloz basilinin alınmasından sonraki ilk 4 hafta içerisinde gelişir. Bu dönemde tüberkülin testi negatiftir. Enfeksiyonun 4-8. haftasında organizma enfeksiyona karşı spesifik bir immün yanıt geliştirir. Gelişen spesifik immün yanıt ile makrofajlar basilleri öldürebilme yeteneği kazanır. Böylece basillerin çoğalması ve yayımı kontrol altına alınır, oluşmuş granümatöz lezyonlar gerilemeye başlar. Tüberkülin testi pozitifleşir. Primer enfeksiyon sonrasında etkin bir immün yanıt kazanılmış olmasına karşın basillerin tümü yok edilemez. Bir kısmı makrofajlar içerisinde latent halde canlı olarak varlıklarını konakçının yaşam süresince sürdürür. Primer enfeksiyon süresince genellikle semptom ve bulgu yoktur. Enfeksiyon çoğu zaman kendiliğinden iyileşir. Primer enfeksiyon esnasında klinik ve radyolojik belirtiler veren hastalık gelişmesi *primer tüberküloz* olarak adlandırılır. Enfeksiyonun immün yanıt ile kontrol altına alınamadığı olgularda ise *progressif destrüktif primer tüberküloz* gelişir. Primer tüberkülozun gelişmesi çeşitli faktörlere bağlı olmakla birlikte bebeklerde ve genç erişkinlik döneminde siktir (6).

2.1.4.2 Reenfeksiyon

Daha önce primer enfeksiyonu geçirmiş bireylerde yeniden enfeksiyon gelişmesidir. Postprimer enfeksiyon olarak da adlandırılır. Endojen reenfeksiyon ve eksojen reenfeksiyon olarak adlandırılan iki şekli vardır. Primer enfeksiyondan sonra organizmada latent halde kalan basillerin aktive olarak yeniden çoğalmaya başlamasıyla oluşan endojen reenfeksiyon daha sık görülür. Endojen reenfeksiyon genellikle akciğerlerde ve sıklıkla akciğerlerin üst kısımlarındaki yayım odaklarında yerleşmiş basiller ile oluşur. Eksojen reenfeksiyon ise enfekte bir kişinin basil saçan bir hastadan yeniden basil almasıyla gelişir (7).

Postprimer enfeksiyonun primer enfeksiyondan farkı immün yanıt ortamında gelişmesidir. Bunun sonucunda organizma enfeksiyona karşı hücrel hipersensibilite ve hücrel immünite reaksiyonları ile hemen yanıt verir. Bu dönemin bir diğer farklılığı da genellikle hastalık belirtileri ile birlikte olmasıdır ki bu şekle postprimer tüberküloz denir. (7).

2.2 Tüberkülozda İmmün Yanıt

Tüberküloz patogeneğinde immün yanıtın önemli bir rolü vardır. Tüberkülozda immün yanıtı belirleyen örnek model “*Koch fenomeni*” dir. Tüberküloz enfeksiyonuna karşı immün yanıt primer enfeksiyonun 4-8. haftalarında gelişir. Tüberküloza karşı immün yanıtın iki komponenti vardır. Bunlar hücrel hipersensibilite (GAD:gecikmiş aşırı duyarlılık) ve hücrel immünitedir. Hücrel hipersensibilite tüberküloz basili kapsamında bulunan bir takım antijenik maddelere karşı gelişen reaksiyondur. Tüberkülin testinin pozitifliği ile anlaşılır. Hücrel immünite ise enfeksiyonun başlangıcında virulan basillere karşı yeterince etkili olamayan makrofajların basillerin üremelerini sınırlamak ve yok etmek yeteneğini kazanma olgusudur. Bu iki immünolojik olgu muhtemelen aynı zamanda oluşmakta ve her ikisi de T lenfositlerden kaynaklanmaktadır. Hücrel immünite tüberküloz basiline karşı spesifik bir yanıttır. Her iki reaksiyon serum ile pasif olarak nakledilemez ancak tüberkülin testi pozitif hayvanların T lenfositleri aracılığı ile nakledilebilir (8).

Tüberküloz basilleri görünürde bu immün yanıtlar gelişene dek konak dokularına hasar veremezler. Hücrel immünite mikrobik antijen varlığında lokal olarak sitokin oluşturabilen geniş bir spesifik T lenfosit popülasyonu ile karakterize olan yararlı bir konak

yanıtı biçiminde tanımlanabilir. Bu sitokinler kan akımından lezyona monosit/makrofajları çeker ve onları aktive eder. Aktive makrofajlar tüberküledeki basilleri yok edebilir. Hücrel hipersansibilite immünolojik olarak hücrel immünite ile aynı işlemdir. Bu işlemdede T hücreler ve bunların sitokinleri yer alır. Ancak hücrel hipersansibilite patolojik olarak tanımlanır, çünkü çevre dokuların ölümüne yol açan bir immünolojik reaksiyondur. Hem hücrel immünite hem de hipersansibilite tüberküloz basillerinin çoğalmasını inhibe eder. Ancak hücrel immünite bu işlemi makrofajları yuttukları basilleri öldürmek üzere aktive ederken, hipersansibilite çevre dokuları öldürüp basil üremesi için çok uygun olan çevreyi ortadan kaldırarak gerçekleştirir. Hipersansibilite reaksiyonu organizmada edinsel bağışıklığın bulunduğu bir göstergesi olmaktadır. Fakat her ikisi arasında mutlak bir uyumun bulunmadığı, hipersansibilite çok belirgin olduğu halde edinsel direncin zayıf olabileceği bilinmelidir. Lezyonun akibetini belirleyecek faktör hücrel hipersansibilite ve immünite olgularının karşılıklı dengesidir. Sonuç olarak hücrel immünitesi baskın olan konak iyileşebilir. Buna karşın hücrel immünitesi yetersiz olan konak aşırı doku yıkımı sonucunda ölebilir (8).

Tüberkülozda immün yanıt başlıca iki hücreye bağlı olmak üzere zincirleme seyreden bir seri etkileşimler sonucu gelişir. Bu hücreler makrofajlar ve lenfositlerdir. Basile karşı ilk reaksiyon makrofajlardan gelir. Makrofajlar tüberküloz basili antijenlerini T lenfositlere tanıtır, onları basile karşı duyarlı hale getirir. Duyarlılık kazanmış T lenfositleri tekrar basille veya antijenle karşılaştığında mediyatörler (sitokinler) salarak makrofajları aktive eder. Aktive olmuş makrofajlar basil çoğalmasını önlemek, onları yok etmek eylemlerine girişerek enfeksiyonu kontrol altına almaya çalışır. Böylece immün yanıtta spesifik hücre lenfositlerdir. Makrofajlar nonspesifik nitelikte fonksiyon yapmakla beraber immün yanıtı başlatan ve sonlandıran hücrelerdir (8).

Makrofajların antijeni lenfositlere tanıtma fonksiyonu genetik kontrol altındadır. Kişiler arasında enfeksiyonun farklı seyri T hücre cevabının da genetik kontrol altında olması ile açıklanmaktadır. Tüberkülozda koruyucu immün yanıtı sağlayan yardımcı T (CD4) hücreleridir. Son zamanlarda bunların Th1 alt kümesinin makrofajların aktivasyonunda en fazla öneme sahip hücreler olduğu düşünülmektedir. Lenfositlerden salınan ve en önemli makrofaj aktive eden sitokinler *interferon gamma* ve *tümör nekroz faktörü*'dür. Bir diğer sitokin *interlökin-2* ise bu hücrelerin basil öldürücü güçlerini artırır (8).

İmmün yanıtın akibeti yaş, cinsiyet yanında inhale edilen basil sayısı, basil virulansı, konakçı hücrelerin genetik yapısı ve bunların antijen tanıma yeteneği ile daha önce diğer mikobakterilere veya BCG aşısına bağlı immünite bulunup bulunmaması gibi bir çok faktöre bağlıdır (8).

2.3 Tüberküloz Epidemiyolojisi

2.3.1 Epidemiyolojik araştırma yöntemleri

Bir toplumda tüberkülozun yaygınlığı, dağılımı ile gelişim ve yayılmasını etkileyen faktörlerin araştırılmasını sağlayan epidemiyolojik veriler tüberküloz savaşı stratejilerinin belirlenmesine olduğu kadar hastalığa neden olan faktörlerin anlaşılmasında da yardımcı olmaktadır. Tüberküloz sorununun araştırılmasında enfeksiyon ve hastalık dönemlerine ait indeksler kullanılmaktadır. Hastalık dönemi ile ilgili indeksler hastalık insidansı, hastalık prevalansı ve mortalite oranıdır. Enfeksiyon dönemi ile ilgili olanlar ise enfeksiyon oranı ve yıllık enfeksiyon riskidir (9).

Hastalık insidansı bir toplumda bir yıl içinde saptanan yeni olgu sayısının 100.000' e oranıdır. Ancak kayıt ve ihbar sisteminin iyi çalışması ve bildirilen olguların bakteriyolojik olarak kanıtlanmış olması gereklidir (9).

Hastalık prevalansı bir toplumda belirli bir zaman içinde bulunan toplam hasta sayısının 1000' e oranıdır. Hastalık taraması çalışmalarına dayanan güç ve zaman alıcı bir yöntemdir. Ayrıca yetersiz tedavilerle kronik olguların çoğalması prevalansı artırır. Bu nedenle güvenilir bir indeks değildir (9).

Mortalite oranı bir toplumda bir yıl içinde tüberkülozdan ölen hasta sayısının 100.000' e oranıdır. Etkin kemoterapi ile tüberkülozun tedavi edilebilir olmasından sonra değerini yitirmiştir. Ayrıca ölüm kayıt ve ihbar sisteminin güvenilirliğinden etkilenir (9).

Enfeksiyon oranı bir toplumda belirli bir yaş grubunda bir yıl içinde BCG aşısı olmayan kişilerdeki tüberkülin testi pozitiflik oranıdır. BCG aşısının yaygın uygulandığı toplumlarda değeri sınırlanmaktadır. Enfeksiyon prevalansı olarak da bilinir (9).

Yıllık enfeksiyon riski (YER) tüberküloz basili ile enfekte olmamış bireylerin bir yıl içinde enfekte olma olasılığıdır. $YER=1-N^{1/y}$ formülü ile hesaplanır (N: Belirli bir yaş grubunda tüberkülin testi negatif olanların oranı; y: belirli bir yaş veya yaş grubu ortalaması). Tüberküloz enfeksiyon riski adı da verilir (9).

Bir ülkede tüberküloz sorununun büyüklüğünü belirleyen ölçü enfeksiyon havuzunun genişliği yani enfekte kişilerin çokluğudur. Enfeksiyon havuzunun saptanmasında en iyi yöntem YER oranı ve yıllık değişim hızının saptanmasıdır. YER ile tüberküloz insidansı arasında ilişki vardır (İnsidans= $YER \times 50/100.000$). YER 1 ise toplumda tüberküloz insidansının 50/100.000 olması beklenir. Bu durum tedavi almayan balgam yayması pozitif bir hastanın her yıl 20 kişiyi enfekte ettiğini göstermektedir. Bir toplumda basil çıkaran hasta sayısı ne kadar fazla ise YER de o derece yüksektir (10).

Yıllık enfeksiyon riskinin saptanması günümüzde herhangi bir toplumda tüberkülozun durumunu belirlemede en güvenilir ve anlamlı yaklaşımdır. YER ucuz, basit, kolayca tekrarlanabilen ve ihbar sistemlerine dayanmayan oldukça kullanışlı bir epidemiyolojik ölçüttür. Ülkeleri birbiri ile kıyaslamaya olanak sağlaması ve tüberküloz savaşının zaman içindeki durumunu ortaya koyması yönünden de değerlidir. Önemli olan enfeksiyon riskinin kendisinden çok zaman içindeki değişim hızıdır. Tüberküloz savaşının amacı insandan insana tüberküloz basilinin geçişini önlemektir. Yıllık enfeksiyon riski tüberküloz savaşının amacını direkt olarak yansıtır. Tüberküloz savaşındaki başarı veya başarısızlığını gösteren en iyi objektif ölçüttür. Bir ülkede enfeksiyon risk azalış oranı %5 in altında ise, teşhis ve tedavi programları yetersiz demektir. YER ile tüberkülozun şimdiki durumu değil gelecekteki durumu da değerlendirilebilmektedir (9,10).

Enfeksiyon riskini saptamada nonspesifik tüberkülin reaksiyonu ve BCG aşısı güçlükler oluşturur. BCG aşısının yoğun olarak uygulandığı ülkelerde ve aşılama oranının çocuklarda %90' a ulaştığı ülkelerde enfeksiyon prevalansını tahmin etmek hemen hemen imkansızdır. Bu ülkelerde özel bölgeler BCG' siz bırakılarak enfeksiyon riskinin saptanması mümkün olabilir (10).

2.3.2 Dünyada tüberküloz sorunu

Tüberküloz yakın zamanlara kadar tüm dünya ülkelerinde ölüm nedenlerinin başında yer alan ve kontrolü sosyal ve ekonomik koşulların iyileşmesine bağlı bir hastalıktı. BCG ve etkili ilaçların bulunmasından sonra bilinçli ve kararlı savaşım ile sosyal ve ekonomik parametrelerden nispeten bağımsız olarak kontrol edilebilen bir hastalık olmuştur. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra hastalık gelişmiş ülkelerde eradike edilebilecek duruma gelmiş iken gelişmemiş ülkelerde hızını azaltmış ya da en azından stabil duruma gelmiştir. Ancak son yıllarda gelişmiş ülkelerde de tekrar artma eğilimine girmiştir. Bunda gelişmekte olan ülkelere göç olayları, artan nüfus, son 10 yıldır dünyada

giderek artan HIV enfeksiyonu ve bunun tüberküloz için bir risk faktörü olması etkendir (2).

Tüberküloz ve AIDS ilişkisi soruna yeni bir boyut getirmiştir. Bunların her biri ötekini ağırlaştırmakta ve sonunda erken HIV enfeksiyonu hızla gelişim göstermekte, tüberküloz hastalığı da HIV olmayan kişilere yayılmaktadır. HIV ile ilişkili tüberküloz hastalığı genelde yeni tüberküloz şeklindedir. HIV' li hastalarda tüberküloz aktivasyonu hızlanmakta, reenfeksiyon çoğalmakta, tedavi sonrası nüksler artmakta, hastalığın kontrolü güçleşmekte, klinik ve radyolojik tablo değişiklik arzietmekte ve mortalite yükselmektedir (2).

Bugün dünya nüfusunun 1/3' ü tüberküloz ile enfektedir. Dünyada her yıl %95' i geliştirmekte olan ülkelerde olmak üzere 8 milyondan fazla yeni tüberküloz olgusu görülmektedir. Dünyada bir yıl içinde tüberküloza bağılı ölüm sayısı %99' u geliştirmekte olan ülkelere ait olmak üzere 2.9 milyondur. Tüberküloz geliştirmekte olan ülkelerde erişkin nüfustaki önlenebilir ölüm nedenlerinin içinde %25 ile ilk sıradadır (11). Geliştirmekte olan ülkelerde 15 yaş altı çocuklarda yıllık olarak 1.3 milyon vaka ve 450.000 ölüme rastlanmaktadır (12).

Gelişmemiş ülkelerde bilinen nedenlerle gelişmiş ülkelerdekisinin aksine tüberküloz sorunu hakkında çok az şey bilinmektedir. Tüberküloz insidansı 1990 yılında ABD' de 7/100.000 ve Avrupa ulusları genelinde ise 24/100.000' dir. Mortalite oranı ise gelişmiş ülkelerde 1-5/100.000 arasında değişmektedir (2). Enfeksiyon oranı Avrupa ülkelerinden Hollanda'da 1980' de askerlik çağındakilerde %0.85 ve 1972 yılında Batı Almanyada %1.7 olarak saptanmıştır (2). Yıllık enfeksiyon riski gelişmiş ülkelerde Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1990' da 0.01 ile 0.1 arasında değişmektedir. Geliştirmekte olan ülkelerde ise 0.5-2.5 arasındadır (13).

2.3.3 Türkiye' de Tüberküloz Sorunu

Türkiye' de tüberküloz sorununa ait ilk rakamsal veriler 1900' lerin başında elde edilmiştir. O yıllarda tüberküloz tüm ölüm nedenleri arasında %18 ile ilk sıradadır. İkinci dünya savaşı süresince bir çok ülkede olduğu gibi Türkiye' de de tüberküloz hastalık ve ölümlerinde büyük artış olmuştur. Devletin tüberküloz kontrol çalışmalarına girişi 1940' ların sonunda mümkün olabilmıştır. Ankara' da 1948 yılında toplanan 10. Milli Tıp Kongresinde tüberkülozun kontrolü ve alınması gerekli önlemler incelenmiş daha sonra

1949' da Sağlık Bakanlığınca oluşturulan bir kurulun hazırladığı Verem Savaş Programı kabul edilmiş ve bir yasa ile gerekli parasal destek sağlanmıştır. Öncelikle 1953-1959 yılları arasında kitlesel BCG aşılması çalışmaları yapılmıştır. Bakanlık bünyesinde 1960 yılında Verem Savaşı Genel Müdürlüğü kurulmuş, bu tarihten sonra yapılan kitle taramaları ile aktif hasta oranınının 28/1000 olduğu görülmüştür. Bu dönemde sayısı giderek artan verem savaş dispanserlerinin ve açılan sanatoryumların tüberküloz savaşına olumlu katkıları olmuştur. Aşılama ve tanı-tedavi programları ile 1970 lerin başında mortalite oranı 5/1000' e, 1981' de ise 3.6/1000' e düşmüştür (14). Bugün tüberküloz ülkemizde tüm ölüm nedenleri arasında 8. Sıradadır (2). Hastalık prevalansı 1950-1960' lı yıllarda 20/1000 civarında iken, 1981-1982 yıllarında 3.5/1000' e gerilemiştir (15). Hastalık insidansı 1989 yılında 49/100.000 olarak bildirilmiştir (2). Bu sonuçlara göre, halen ülkemizde 12-15 milyon civarında BCG' siz PPD pozitif kişi bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu hesaba göre Türkiyede her yıl 35-45 bin yeni tüberküloz vakası ortaya çıkmaktadır (16). Bu nedenle ülkemizde tüberküloz uzun vadeli bir sorun gibi görünmektedir.

Ülke genelinde tüm toplumda enfeksiyon oranı 1953-1959 yıllarında %56 iken 1981-1982 yıllarında %25 olarak saptanmıştır. Bu oran 0-6 yaş grubunda 1953 yılında %13 iken 1977 yılında %1.50 olarak saptanmıştır. Ancak 1985 yılında %2 ye, 1987' de 2.34' e yükselmiştir (7,9). Yani 1977 den 1987'e kadar enfeksiyon oranında azalma bir yana %13'lük bir artış gözlenmiştir. Bu durum hasta sayısının giderek arttığını ve teşhis ve tedavi çalışmalarının yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Yıllık enfeksiyon riski Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre aynı yaş gurubu için 1977' de 0.29 ve 1985' te 0.71 dir (13).

Bu verilere karşın ülkemizde tüberküloz sorununun nasıl bir eğilim içinde olduğunu değerlendirmede iki engel bulunmaktadır. Birincisi, yıllar içinde tüberkülozun durumu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. İkincisi elimizde bulunan verilerin ülke nüfusunun tümünü kapsayıp kapsamadığı ve elde edilmiş yöntemlerinin standartlığı, sonuç olarak güvenilirliği oldukça tartışmalıdır.

2.4 Tüberkülin testi

Tüberkülin testi tüberküloz enfeksiyonunun tanısında ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılan bir deri testidir. Bu amaçla kullanılan en ucuz, en emniyetli ve en verimli metoddur. Pozitif olması tüberküloz enfeksiyonu sonucu oluşan gecikmiş aşırı duyarlılığı gösterir (17).

2.4.1 Tüberkülin

Tüberkülin tüberküloz basili kültürlerinden elde edilen tüberküloproteinden oluşur. R.Koch tarafından bulunan ve “*tüberkülin*” olarak adlandırılan bu madde uzun yıllar “*old tuberculin*” adı altında kullanılmıştır. Karmaşık bir yapıya sahip olan R.Koch’ un izole ettiği tüberkülin yerine saflaştırılmış güvenilir daha spesifik yani sadece virulan mikobakteri enfeksiyonlarına cevap veren standart bir tüberkülin maddesinin elde edilmesi gerektiği düşünüldü ve 1934 yılında bugün kullanmakta olduğumuz saf etkin ve dayanıklı tüberkülin (PPD: Pure proteine derivative) elde edildi. PPD insan tipi tüberkülin basili kültürlerinin amonyum sülfatla çöktürülmesinden elde edildi ve standart tüberkülin (PPD-S) olarak kabul edildi. Ancak saflaştırılmış bu protein maddesi de yalancı pozitiflik problemini çözememiştir (17).

Türkiyede kullanılmakta olan tüberkülin maddesi (PPD Tween 80) Dünya Sağlık Örgütünün kontrolü altında Kopenhag/Danimarka Devlet Serum Enstitüsünde hazırlanarak özel solüsyon ile birlikte Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsüne gönderilmektedir. Enstitüde tüberkülin maddesi gerektiği miktarlarda Tween içeren özel solüsyonlarda eritilerek cam ve plastik şişelerde uygulama alanlarına gönderilir. Tüberkülin solüsyonuna Tween 80 eklenmesinin nedeni cam ve plastik kaplarla enjektör tarafından tüberkülin maddesinin absorpsiyonunun engellenmesidir. Bu maddenin az miktarda PPD solüsyonuna eklenmesi tüberkülinin biyolojik aktivitesinin yitirmesini önlemektedir.

2.4.2 Dozaj ve uygulama

Günümüze kadar değişik dozlarda tüberkülin uygulanmıştır. 0.1 ml’ de 1 TU PPD (0.00002 mg) ve 2 TU PPD (0.00004 mg) kapsayan dozlarda reaksiyonun hafif olması değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle genellikle 5 TU PPD (0.0001 mg) kullanılması tercih edilmektedir. Bu doz enfekte kişileri enfekte olmayanlardan ayırt etmede yeterlidir (17,18).

Tüberkülin testinin çeşitli uygulama yöntemleri olmasına karşın objektif ve kantitatif bir metod olan *Mantoux testi* diğer tekniklere üstündür. Ancak testin uygulanması ve okunması deneyim gerektirir. Bulgular 5 TU PPD’ nin bütün dünyada tüberkülozlu hastalarda oldukça üniform reaksiyon verdiğini göstermektedir. Bu nedenle PPD bir çok ülkede Mantoux tekniği ile uygulanmaktadır. Mantoux tekniğinde tüberkülin testi ön kolun dış veya iç yüzüne özel enjektör ile deri içine 0.1 ml’ de 5 TU PPD enjeksiyonu ile

uygulanır. Enjeksiyondan sonra deride 5-7 mm çapında soluk renkte bir kabarıklık meydana gelmesi uygulamanın doğru olduğunu gösterir. Eğer bu kabarıklık meydana gelmemiş ise ilk enjeksiyon yerinin bir kaç cm uzağında bir yer seçilerek tekrarlanır (17,18).

Test enjeksiyondan sonraki 48-72 saat sonra okunur. Bu süre sonunda endürasyon en belirgin dönemindedir. Test sonucu enjeksiyon yerinde gelişen endürasyonun parmakla palpe edilerek sınırlarının belirlenmesi ve horizontal çapının milimetrik ölçülmesi ile okunur. Enjeksiyon yerinde gelişecek ödem ve eritemin bir anlamı yoktur, önemli olan endürasyondur. Endürasyon enfekte olan kişilerde lokal hücrel hiper sensibilitiyi yansıtan spesifik bir yanıtıdır (17).

2.4.3 Tüberkülin testinin immünolojik temeli

Tüberküline karşı oluşan reaksiyon gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunun klasik örneğidir. Klinik olarak tüberküline karşı gecikmiş bir hipersensitivite reaksiyonu *M.tuberculosis*'e veya çeşitli nontüberküloz mikobakterilerle önceden geçirilmiş bir enfeksiyonu yada BCG ile aşılınmayı gösterir. Bununla birlikte enfekte olmamış kişilere sensitif donörlerden elde edilmiş lenfoid hücreler ile tüberkülin sensitivitesi pasif olarak aktarılabilir. Mikobakteriyel enfeksiyonu takip eden sensitizasyon süreci primer olarak rejyonel lenf bezlerinde olur. Kemik iliğinden doğup timusa giden küçük lenfositler spesifik olarak sensitize olmuş lenfositler oluşturmak üzere antijenik uyarıya cevap olarak proliferer olur. Haftalar sonra bu lenfositler kan akımına girer ve uzun bir zaman periyodunda burada kalır. Bu sensitize olmuş lenfositlerin aynı veya benzer antijen ile tekrar stimüle olmasını takiben (ör. tüberkülin enjeksiyonunda) bu hücrelere karşı orta dereceli bir lokal reaksiyon oluşur. Morfolojik olarak tüberkülin reaksiyonu erken dönemde mononükleer hücrelerin baskın olması ile karakterizedir. Bu bölgeye hücrelerin çoğu sensitize olmuş lenfositler tarafından salınan biyolojik olarak aktif maddelerin salınımı ile toplanır. Tüberkülin reaksiyonunda vasküler permeabilitede artış eritem ve ödeme neden olur (7).

2.4.4 Tüberkülin testinin değerlendirilmesi

Öncelikle test tüberküloz hastalığını değil tüberküloz enfeksiyonunu tespit etmede kullanılır. Tüberküloz enfeksiyonunun genel tanımı 5 TU PPD' ye karşı pozitif tüberkülin reaksiyonudur. Ancak tüberkülin biyolojik bir üründür ve *M.tuberculosis* diğer

nontüberküloz mikobakterilerle ortak antijenlere sahiptir. Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarına bağlı çapraz reaksiyonlar yalancı pozitiflik oluşturabilir. Nontüberküloz mikobakterilerle enfeksiyonun neden olduğu reaksiyonlar ise dünyanın pek çok yerinde yaygındır. Bu nedenle yalancı pozitiflikler tüberkülin testinin değerlendirilmesinde karşılaşılan başlıca sorundur (17,18,19).

M. tuberculosis ile enfeksiyonu yansıtan anlamlı (pozitif) tüberkülin reaksiyonunun sınırının belirlenmesi kullanılan tüberkülin preparatının dozu, dilüsyonu ve niteliği ve immünolojik faktörler yanında toplumda *M.tuberculosis* ve diğer mikobakterilerle oluşan tüberkülin duyarlılığının göreceli prevalansından etkilenir. Tüberküloz dışı mikobakterilerle enfeksiyon prevalansının yüksek yada düşük olduğu toplumlarda tüberkülin testi değişik reaksiyonlar verebilmektedir. Bu nedenle tüberkülin testinin %100 spesifik olmadığını ve özellikle küçük endürasyonlarda çapraz reaksiyon ayırımının güçlüğünü göz önünde bulundurmak gerekir.

Bununla birlikte *M.tuberculosis* ile enfekte aşısız bireylerde 5 TU PPD uygulaması sonucu saptanan reaksiyon büyüklüklerini gösteren eğri en sık değer 17-18 mm olduğu bir çan eğrisidir ve 10 mm den az reaksiyon çok azdır. Dolayısıyla bu popülasyonda tüberküloz enfeksiyonunu gösteren minimum reaksiyon büyüklüğünün tanımı kolaydır. Bunlarda 5 TU PPD enjeksiyonundan sonraki 48-72 saat sonra gelişen 10 mm ve üzeri reaksiyonlar tüberküloz basili ile enfeksiyonu belirleyen kriter olarak genel kabul görmüştür (17,20). Fakat dünyanın pek çok yerinde toplumun bir kısmı nontüberküloz mikobakterilerle enfekte olmuşlardır ve bu durum tüberküline karşı değişik derecelerde duyarlılaşmaya yol açar. Her ne kadar bu reaksiyon genellikle *M.tuberculosis*' in yol açtığı reaksiyondan daha küçük olsa da *M.tuberculosis* ile enfekte olanlarla olmayanların reaksiyonları arasındaki ayırım açık değildir. Nontüberküloz mikobakteri türlerinden hazırlanan antijenlerle yapılan deri testleriyle elde edilen büyük miktarda epidemiyolojik veri baz alınarak 5 TU tüberkülin testine karşı yanlış negatif ve yanlış pozitif yorumları arasında en iyi uzlaşma 10 mm olmuştur (21). Bu yüzden bu şartlar altında aşısız bireylerde 10 mm ve üzeri reaksiyon *M.tuberculosis* ile enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ancak bazı özel durumlarda daha küçük reaksiyonlar da tüberküloz enfeksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmelidir.

Bilinen veya şüphelenilen HIV enfeksiyonu veya başka bir immün yetmezlik durumu olanlar, aktif tüberkülozlu ile yeni ve yakın teması olan kişiler, göğüs filmindeki

anormallikler, geçirilmiş tüberkülozu düşündüren kişilerde 5 mm ve üzeri reaksiyonlar pozitif kabul edilmelidir. *M.tuberculosis* ile enfekte olma olasılığı düşük olan kişilerde ise 15 mm ve üzeri değerler pozitif olarak değerlendirilmelidir. Çünkü bu tip kişilerde daha küçük reaksiyonlar büyük ihtimalle yanlış pozitif olacaktır (14, 17, 20).

Çocuklar haricinde tüberkulin reaksiyon büyüklüğü ile aktif tüberküloz varlığı arasında açık bir ilişki yoktur. Yukarda bahsedildiği gibi nontüberküloz mikobakteriler 5 TU PPD' ye karşı genellikle küçük çaplı reaksiyonlara neden olurlar. Bu reaksiyonlar seyrek olarak 10 mm den büyüktür ve nadiren 15 mm' yi geçerler. Bu yüzden daha büyük reaksiyonların büyük olasılıkla tüberküloz enfeksiyonu sonucu olduğu ve aktif tüberkülozla ilişkili olma riski taşıdığı ifade edilmektedir. Fakat çok büyük bir reaksiyon tüberküloza da tüberküloz enfeksiyonuna da bağlı olabilir (21).

Tüberkulin testinde yalancı negatif reaksiyonlar mümkündür. Yalancı negatif tüberkulin reaksiyonunun nedenleri tablo 1' de toplanmıştır (17).

Tablo 1. Yanlış Negatif Tüberkulin Deri Testinin Olası Nedenleri

I. Test edilen kişiye ait nedenler

- Eşlik eden enfeksiyonlar (HIV, viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar)
- Canlı virüs aşısı
- Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, sarkoidoz)
- İmmünsupresif ilaçlar (kortikosteroid ve diğerleri)
- Yaş (yeni doğan, yaşlılık)
- Metabolik durumlar (böbrek yetmezliği, malnütrisyon)
- Yeni geçirilen cerrahi girişim
- Ağır yanıklar

II. Teste ait sebepler.

- Antijen etkinliğinin kaybı (ısı yada ışığa maruziyet)
- Yanlış uygulama (çok az antijen, derine uygulama)
- Okuma hatası (okuyucu hatası, kaydetme hatası)

Tüberküline karşı duyarlılığın genellikle sürmesine ve yaşam boyu kalmasına karşın sıklıkla yaşın ilerlemesi ile duyarlılık azalabilir ve negatif reaksiyon oluşabilir. Bu durumda reaktiflik testin tekrarlanmasıyla sağlanabilir. İlk testten bir hafta sonra uygulanan ikinci testte tüberkulin reaksiyonunun belirgin şekilde artması "*Booster*" etki olarak tanımlanır (17,18).

2.4.5 Tüberkulin testinin BCG ile ilgisi

BCG aşısı ile de tüberkulin duyarlılığı gelişir. BCG ile aşılama bir anlamda primer enfeksiyonun yapay olarak oluşturulmasıdır. *M.bovis*' ten elde edilen BCG aşısı tıpkı virulan basillerle oluşan primer enfeksiyonda olduğu gibi T lenfositleri ve makrofajları atake ederek tüberküloza karşı immün yanıt mekanizması geliştirir. BCG aşısı ile oluşan tüberkulin duyarlılığı ve bu duyarlılığın kalıcılığı kullanılan BCG suşuna ve aşı uygulanan topluluğa bağlı olarak farklılık gösterir. Ayrıca oluşan duyarlılık aşından sonra geçen süre arttıkça çoğu kez giderek küçülme eğilimindedir. (21,22).

BCG aşısı yapılmış kişilerde tüberkulin test sonuçlarının yorumu tüberküloz ile uğraşanlar için sıklıkla bir ikilem oluşturur. BCG aşısının yol açtığı tüberkulin reaksiyonu *M.tuberculosis* enfeksiyonuna bağlı olan reaksiyondan ayırt edilmesi zor olabilir. Bu nedenle çoğu yerde (aşı yapılma oranı düşük olan ülkelerde) aşı hikayesi tüberkulin testi yorumlanırken göz önüne alınmaz (20,21). BCG ile aşılananlarda tüberkulin testi sınırlarının belirgin tayini zordur. Bu nedenle BCG' lilerin bulunduğu çevrede tüberküloz prevalansının yüksekliği dikkate alınmalıdır (23,24) ve BCG ile aşılanmış kişilerde anlamlı bir tüberkulin reaksiyonunu *M.tüberkülosis*le enfeksiyonu gösteriyor diye yorumlarken ihtiyatlı davranılmalıdır (17).BCG' lilerde tüberkulin müspetliği 8-15 mm (ortalama 12 mm) olarak bulunmuştur (25). Daha büyük çaptaki reaksiyonlar kişinin *M.tuberculosis* ile gerçekten enfekte olmuş olması için daha büyük ihtimal demektir. Bu nedenlerle BCG ile aşılanlarda büyük tüberkulin reaksiyonlarını tüberküloz basili ile enfekte olmanın bir ölçütü olarak yorumlamak olumlu bir davranış olacaktır (25).

3. MATERYAL VE METOD

Konya il merkezinde değişik semtlerdeki 10 ilkokulda 1995-1996 eğitim yılı başında birinci ve beşinci sınıflara devam etmekte olan toplam 2652 öğrenci çalışmaya alınmıştır. Bu iki yaş grubundaki ilk ve ikinci tekrar aşılama döneminde bulunmaları nedeniyle özellikle seçildi.

Çalışmamız Konya Güzide Kuru Verem Savaş Dispanseri iş birliği ile 1. ve 5. sınıflarda uygulanan rutin BCG aşılama programı başlamadan önce gerçekleştirildi. Öğrenciler okullarında ziyaret edilerek okul, sınıf, yaş ve cinsiyetleri ile BCG aşılama durumları kaydedildi. BCG aşılama durumu sol kolun deltoid bölgesindeki BCG izi sayısına dayanılarak belirlendi. Birinci sınıf öğrencilerindeki tek skar yenidoğan dönemindeki aşılama çalışmalarını ve beşinci sınıf öğrencilerindeki iki skar tekrar aşılama çalışmalarının sonucu olarak değerlendirildi.

PPD cevabını etkileyebilecek viral enfeksiyon bulunması, canlı virüs aşısı ile immünizasyon, immün süpresif ajanlarla tedavi, şiddetli malnütrisyon, neoplastik hastalık, kronik sistemik hastalıklar ve tüberkülozlu ile yakın temas gibi çeşitli anormal durumlar sorgulandı. Bunun gibi özel durumu olan öğrenciler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan öğrencilere son 6 ay içinde BCG ve tüberkülin deri testi uygulanmamıştı.

Öğrencilere Pazartesi ve Salı günleri 5 TU/0.1ml PPD antijeni (tüberkülin PPD + tween 80 seri No: 3761194 - Intervax Biological Limited Canada) Mantoux metoduna göre sol ön kol 1/3 üst dış yüzüne 24 numara iğneyle intradermal enjeksiyon yoluyla uygulandı. Perşembe ve Cuma günleri enjeksiyon yerinde endürasyon olup olmadığı araştırıldı. Palpasyon metoduyla tespit edilen endürasyonun horizontal çapı cetvelle ölçüldü. Uygulama bu konuda deneyimli personel tarafından yapıldı. PPD endürasyonları aynı personel ve tarafımızca ölçüldü. Öğrencilerden 0-4 mm endürasyon saptananlara BCG (Danimarka, Kopenhag-suş 1077) aşısı uygulandı.

Aşısız 10 mm ve üzeri aşılı 15 mm ve üzeri PPD endürasyonu tespit edilen öğrenciler tüberküloz hastalığı yönünden fizik muayene ve mikrofimlerle incelendi. Ayrıca yakın temas sorgulandı. Ailesinde dispansere kayıtlı tüberküloz hastası tespit edilen 9 öğrenci çalışmadan çıkarıldı ve INH kemoprofilaksisi başlandı. İncelenen öğrencilerin hiçbirinde hastalık tespit edilmedi. Aşısızlarda 10 mm ve üzeri doğal enfeksiyon kriteri olarak alındı.

Bir aşıllarda doğal enfeksiyon kriterini belirlemek için Koçoğlu ve ark.'nın (26) önerdiği yöntemi kullandık. Bu yöntemin teorik temeli yaşla birlikte basille karşılaşma olasılığının artması bunun sonucu yaşlı kimselerde enfeksiyon oranlarının gençlerden daha yüksek beklenmesi ve aşıya bağlı tüberkülin reaksiyonlarının yıllar içinde giderek zayıflaması şeklindeki bilgileridir. Bu temel dikkate alınarak ilkokul 1. ve 5. sınıflardaki BCG li çocuklarda saptanan tüberkülin reaksiyon büyüklüklerinin dağılımı üzerinden doğal enfeksiyon kriterinin hesaplanabileceği bildirilmektedir. Bunun için bir skarlı öğrencilerde saptanan tüberkülin endürasyonu frekans dağılım grafikleri birinci ve beşinci sınıflar için çizilir. Elde edilen eğrilere bakılarak 10 mm' den sonraki endürasyonlarda beşinci sınıftaki öğrenci sayısının birinci sınıftaki öğrenci sayısını aştığı nokta doğal enfeksiyon kriteri olarak alınır. Biz çalışmamızda bir aşıllarda doğal enfeksiyon kriterini bu yöntemle göre 14 mm olarak bulduk. İki aşıllarda ise 15 mm ve üzeri doğal enfeksiyon kriteri olarak alındı. Enfeksiyon oranları bu değerler dikkate alınarak saptandı. Yıllık enfeksiyon riski $1-N^{1/y}$ (N: Aşısız grupta tüberkülin negatif olanların oranı) formülünden hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme *SPSS for window 6.0* programı ile *ki-kare* testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 2562 öğrencinin 1313 ü (%51.2) erkek ve 1249 u (%48.8) kızdı. Birinci sınıfa devam etmekte olan 6, 7 ve 8 yaşlarındaki öğrenciler 1374 kişi (%53.6) olup ilk grubu oluşturdu. İkinci grubu 10, 11 ve 12 yaşlarındaki 1188 (% 46.4) beşinci sınıf öğrencisi oluşturmaktaydı. Öğrencilerin yaş ve cinsiyet dağılımı *tablo 2'* de gösterilmiştir.

Skar sayısına göre öğrencilerin BCG aşılama durumu araştırıldığında 414' ünün (%16.2) hiç aşılama olmadığı saptandı. Aşısız öğrencilerin 234' ü (%56.8) birinci sınıfa ve 180' i (%53.5) beşinci sınıfa devam etmekteydi. Daha önce BCG aşısı yapılmış toplam 2148 öğrenciden 2029' unda (%79.2) bir skar ve 119' unda (%4.6) iki skar saptandı. Bir aşıllıların 1140' ı (%83) birinci sınıf, 889' u (%74.8) beşinci sınıf öğrencisiydi. Beşinci sınıfa devam etmekte olan 1188 öğrencinin 119' (%10.1) unun iki kez aşılama olduğu görüldü. Birinci sınıfa devam etmekte olan 1374 öğrenciden 1140' ı (%83) bir kez aşılama olmuştu. Birinci sınıf öğrencileri arasında iki aşıllı olan saptanmadı. İki aşıllıların tümü beşinci sınıf öğrencisiydi (*tablo 3*).

BCG aşısı ile tüberkülin testi arasındaki ilişki araştırıldığında PPD endürasyon çapının aşısız öğrencilerin büyük çoğunluğunda (%97.3) 4 mm' nin altında olduğu görüldü. Bu grupta 10 mm' nin üzerinde endürasyon saptanan öğrenci sayısı 9' du (%2.2). Endürasyon çapı bir aşıllı öğrencilerin %54.4' ünde, iki aşıllı öğrencilerin ise % 9.2' sinde 4 mm' nin altında bulundu. Reaksiyon büyüklüğü bir aşıllıların % 19' unda 10-14 mm arasında iken %2.6' sında 15-20 mm arasındaydı. Bu oranlar iki aşıllı öğrencilerde sırasıyla %55.5 ve %16 idi. Çalışmamızda 10 mm ve üzeri endürasyon saptanan aşısız, bir aşıllı ve iki aşıllı bireylerin oranları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Bir ve iki aşıllı öğrencilerde saptanan 10 mm ve üzeri reaksiyon oranı aşsızlara oranla belirgin olarak yüksekti. Aşısız, bir aşıllı ve iki aşıllılarda tüberkülin testine 4 mm' den küçük reaksiyon verenlerin oranları da istatistiksel olarak farklı olup aşsızlardan bir aşıllı ve iki aşıllılara doğru giderek azalmaktaydı. Aşıllı ve aşsız öğrencilerde saptanan reaksiyon büyüklükleri *tablo 4'* te gruplandırılmıştır.

Ortalama PPD endürasyon çapı aşsızlarda 1.186 ± 2.188 mm iken bir aşıllılarda 4.894 ± 4.643 mm ve iki aşıllılarda 10.890 ± 4.037 mm olarak bulundu. Bu değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Aşsız öğrencilerde saptanan ortalama reaksiyon büyüklükleri yaş gruplarına göre incelendiğinde birinci sınıfa devam edenlerde

1.094±1.912 mm ve beşinci sınıfa devam edenlerde 1.305±2.2.188 mm' dir. Bir aşılılarda ise bu değerler sırasıyla 4.992±4.521 mm ve 4.769±4.795 mm idi. Aynı yaş grubundaki birinci sınıf öğrencilerinden aşısız olanlarda 1.094±1.912 mm olan ortalama reaksiyon büyüklüğü bir aşılılarda saptanan 4.992±4.521 mm den anlamlı derecede farklıydı. Beşinci sınıflardaki aşısız ve bir aşılı öğrencilerdeki ortalama reaksiyon büyüklükleri (1.305±2.2.188 mm ve 4.769±4.795 mm) arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Beşinci sınıflardaki iki aşılı öğrencilerde saptanan ortalama endürasyon büyüklüğünün de bir aşılı beşinci sınıf öğrencilerindekinden anlamlı farklılık gösterdiği görüldü. Çalışmada her bir grupta saptanan ortalama PPD endürasyonları *tablo 5'* te gösterilmiştir. *Şekil 1 ve 2* ise çalışmamızda birinci ve beşinci sınıflarda bir aşılılarda saptanan tüberkülin reaksiyonlarının dağılımını göstermektedir.

Çalışmamızda da saptandığı gibi BCG ile tüberkülin testi arasındaki ilişki aşılı bireylerde doğal enfeksiyona bağlı tüberkülin reaksiyonlarının ayırddilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle BCG aşısı uygulanan popülasyonda tüberküloz enfeksiyon prevalansının saptanması sorun oluşturmaktadır. Aşısız bireylerde 10 mm ve üzeri reaksiyonların kişinin enfekte olduğunu gösterdiği genel kabul görmüştür. Ancak aşılı bireylerde doğal enfeksiyona işaret edecek (pozitif) PPD reaksiyon büyüklüğü hakkında üzerinde uzlaşmaya varılan bir değer mevcut değildir. Bizim çalışmamızda bir aşılı bireyler için 14 mm' nin üzerindeki değerlerin pozitif kabul edilmesi gerektiği sonucu ortaya çıktı. Çünkü *şekil 2'* de görüldüğü gibi beşinci sınıflarda (bir) aşılı bireylerde saptanan reaksiyon büyüklüğü oranı yaklaşık 14 mm' den sonra birinci sınıflardakinin üzerine çıkarak bu değerden sonra sürekli yüksek seyretmektedir.

Çalışmamızda tüberkülin testi için aşısızlarda saptanan $10 \leq$ mm ve bir aşılılarda saptanan $14 \leq$ mm reaksiyonlar pozitif kabul edilip, iki aşılı bireylerde pozitiflik sınırı 15 mm olarak ele alındığında bulunan enfeksiyon oranları *tablo 6'* da topluca görülmektedir.

Aşısız birinci sınıf öğrencilerinde %1.3 olan enfeksiyon oranı beşinci sınıf öğrencilerinde %3.3 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bir aşılılarda ise enfeksiyon oranı birinci sınıf öğrencilerinde %3.1 iken beşinci sınıf öğrencilerinde %5.1 idi. İki oran arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecedeydi ($p < 0.05$). İki aşılı beşinci sınıf öğrencilerinde bulunan oran ise % 16 olarak gerçekleşti. Birinci sınıflarda aşılı ve aşısız öğrencilerde saptanan enfeksiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Beşinci sınıflardaki iki aşılılarda saptanan

oran ise aşısız ve bir aşılılarda saptanan oranlardan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Çalışmaya alınan tüm popülasyonda ise enfeksiyon oranı % 4.2 olarak saptandı.

Tablo 7 ve *8* sırasıyla yaş ve cinsiyet gruplarına göre enfeksiyon oranlarını göstermektedir. Beşinci sınıfa devam eden öğrencilerdeki enfeksiyon oranı birinci sınıftakilerdekinden anlamlı derecede yüksekti. Bu oranlar aşısız ve aşılılar için ayrı ayrı değerlendirildiğinde de beşinci sınıflarda gerek aşısız gerekse aşılılarda birinci sınıflara göre farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Erkek ve kız öğrenciler arasındaki enfeksiyon oranları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda 7 yaş grubu 234 birinci sınıf öğrencisinde ve 11 yaş grubu 180 beşinci sınıf öğrencisinde BCG skarı yoktu. Bunlarda PPD negatifliği sırasıyla %98.7 ve %96.7 idi. Buna göre aşısızlarda YER 7 yaş grubu (birinci sınıflar) için 0.22 ve 11 yaş grubu (beşinci sınıflar) için 0.31 olarak hesaplandı. Bir aşılılardan birinci sınıfa devam eden 1336 (%97.2) ve beşinci sınıfa devam eden 1188 (%94.1) öğrenci 14 mm' den küçük tüberkülin endürasyonuna sahipti. Bu durumda aşılılar dikkate alınarak YER hesaplandığında bulunan değerler 7 yaş grubu için 0.41 ve 11 yaş grubu için 0.56' dır (*tablo 9*).

4.1 Tablolar

Tablo 2. Deneklerin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

Yaş	Erkek	%	Kız	%	Toplam	%
1. sınıf	724	51.3	650	48.7	1374	53.6
6	164	49.7	166	50.3	330	12.9
7	548	53.3	481	46.7	1029	40.2
8	12	80	3	20	15	0.6
5. sınıf	589	49.6	599	50.4	1188	46.4
10	193	44.8	238	55.2	431	6.8
11	315	50.8	305	49.2	620	24.2
12	81	59.1	56	40.9	137	5.3
Toplam	1313	51.2	1249	48.8	2562	100

Tablo 3. Deneklerin Yaş Gruplarına Göre Aşılama Durumu

	Aşısız	%	1 Aşılı	%	2 Aşılı	%
1. Sınıf	234	17	1140	83	-	-
6	58	17.6	272	82.4	-	-
7	172	16.7	857	83.3	-	-
8	4	26.7	11	73.3	-	-
5. Sınıf	180	15.2	889	74.8	119	10.1
10	83	19.3	315	73.1	33	7.7
11	76	12.3	476	76.8	68	11
12	21	15.3	98	71.5	18	13.1
Toplam	414	16.2	2029	79.2	119	4.6

Tablo 4. BCG Aşılama Durumuna Göre PPD Reaksiyon Büyüklükleri.

	0-4 mm	%	5-9 mm	%	10-14 mm	%	15-20 mm	%
Aşısız	403	97.3	2	0.5	4	1	5	1.2
Bir aşılı	1103	54.4	488	24.1	386	19	52	2.6
İki aşılı	11	9.2	23	19.3	66	55.5	19	16
Toplam	1517	59.2	513	20	456	17.8	76	3

Tablo 5. BCG aşılanma durumuna Göre Ortalama Tüberkulin reaksiyonları (mm).

	Ortalama		Standart Sapma	Öğrenci Sayısı
Aşısız	1.186	±	2.188	414
1. sınıf	1.094	±	1.912	234
5. sınıf	1.305	±	2.503	180
Bir aşı	4.894	±	4.643	2029
1. sınıf	4.992	±	4.521	1140
5. sınıf	4.769	±	4.795	889
İki aşı	10.890	±	4.037	119
5. sınıf	10.890	±	4.037	119

Tablo 6. BCG Aşılanma Durumuna Göre Enfeksiyon Oranları.

	Enfekte kişi	%
Aşısız	9/414	2.2
1. sınıf	3/234	1.3
5. sınıf	6/180	3.3
Aşı	99/2118	4.6
Bir aşı	80/2029	3.9
1. sınıf	35/1140	3.1
5. sınıf	45/889	5.1
İki aşı	19/119	16.0
5. sınıf	19/119	16.0
Toplam	108/2562	4.2

Tablo 7. Yaş gruplarına Göre Enfeksiyon Oranları

	Enfekte kişi	%
1. sınıf	38/1374	2.8
Aşısız	3/234	1.3
Bir aşı	35/1140	3.1
5. sınıf	70/1188	5.9
Aşısız	6/180	3.3
Bir aşı	45/889	5.1
İki aşı	19/119	16
Toplam	108/2562	4.2

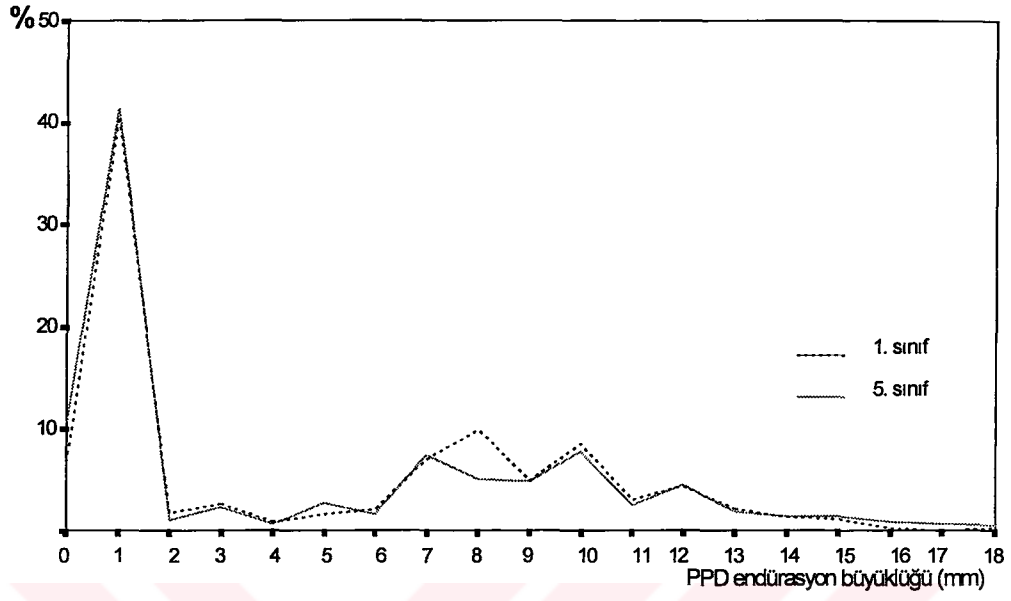
Tablo 8. Cinsiyete Göre Enfeksiyon Oranları

	Enfekte kişi	%
Erkek	56/1313	4.3
Kız	52/1249	4.2

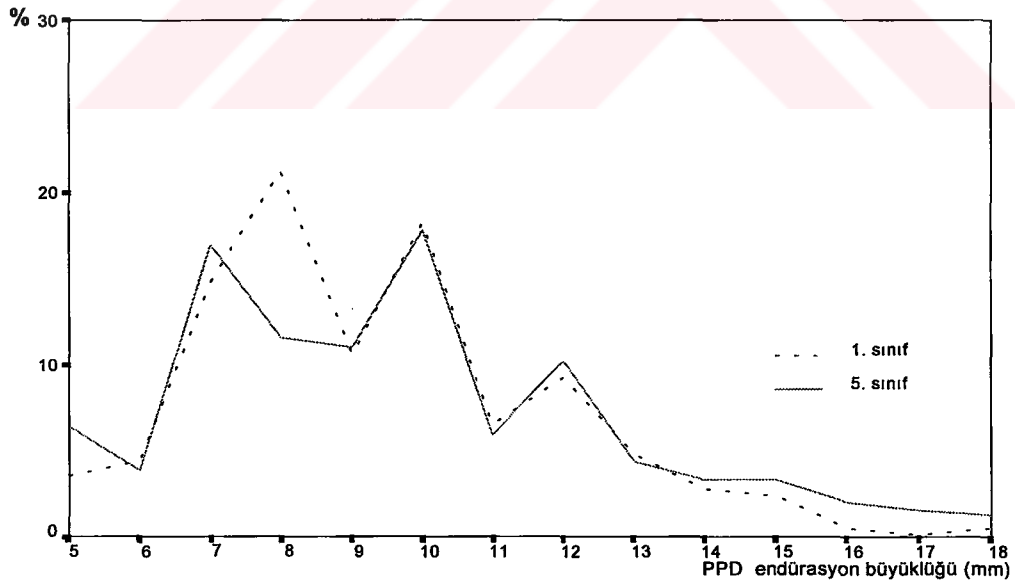
Tablo 9. Yaş Gruplarına Göre Yıllık Enfeksiyon Riski

	Yaş Grubu	YER
Aşısız	7	0.22
	11	0.31
Aşılı	7	0.41
	11	0.56

4.2 Şekiller



Şekil 1. Çalışmamızda bir aşıllarda saptanan tüberkülin reaksiyonlarının oransal dağılımı



Şekil 2. Çalışmamızda bir aşıllarda saptanan 5 mm' den büyük tüberkülin reaksiyonların oransal dağılımı

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya coğrafyasının büyük bölümünde olduğu gibi tüberküloz ülkemiz için de hala önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Geçmiş yıllarda ülkemizde tüberkülozla savaşta karşı kayda değer başarılar elde edilmiş olmasına karşın kontrol çalışmaları son yıllarda yeterli motivasyon ve destekten yoksun kalmıştır. Bunun sonucu günümüzde mevcut ulusal verem savaş programı sorun karşısında yetersiz kalmış görünmektedir. Her ne kadar 1959 yılında ülke genelinde %56 olan enfeksiyon oranı 1982' de %25' e düşmüş görünse de enfekte kişilerin oluşturduğu enfeksiyon havuzu pek değişmemiştir (16). Ülkemizde 1959 yılında yaklaşık 15 milyon kişi enfekte iken 1982 de 11.5 milyon kişinin enfekte olduğu görülmektedir. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığınca bildirilen değerler 0-6 arasındaki değişik yaş grupları için enfeksiyon riskinin giderek arttığını göstermektedir (13). Enfeksiyon riski 0-6 yaş grubunda 1981 yılında 0.68 iken 1988 yılında 0.81' dir (2). Bu değerler gelişmiş ülkeler için bildirilenlerden yüksektir. Bu durumda ülkemizde tüberküloz kontrol çalışmalarının etkinliğinin gözden geçirilmesi gerekliliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Sorunun üstesinden gelebilmek için öncelikle tüberküloz kontrol çalışmalarının ne derece başarıyla sürdürüldüğünün belirlenmesi, bunun yanında sorunun boyutunun saptanması gerekmektedir. Bu çalışmada ülke genelindeki verilere katkıda bulunması ve genel tablo için bir örnek olması amacıyla Konya bölgesindeki tablo belirlenmeye çalışılmıştır.

Tüberküloz kontrol programlarının esasını basil çıkaran hastaların bulunarak tedavisi ve enfekte olmamış kişilerin aşılınması oluşturur (20). BCG aşısı enfekte olmayan kişilerin immün direncini arttırarak doğal enfeksiyonu dolayısıyla hastalık gelişimini önlemek amacıyla uygulanır. BCG nin etkinliği aşı suşuna, hazırlama tekniğine, korunmasına, taşınmasına,uygulama şekline ve kişinin yaşına göre değişmektedir (27). Buna rağmen 0-5 yaş arası çocuklarda enfeksiyon oranının %1 in üzerinde olduğu ülkelerde dünya sağlık örgütü tarafından BCG uygulaması önerilmektedir. Ülkemizde bu oranın %5 olduğu göz önünde bulundurulduğunda BCG uygulamasının gerekliliği açıktır (27,28). Halen pek çok ülkede tüberkülozu önlemek için BCG aşılması yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünyada 118 ülkede tavsiye niteliğinde 64 ülkede ise zorunlu aşı olarak uygulanmaktadır (18). BCG koruyuculuğunun çocukluk yaş grubunda önemli olduğu dikkate alınarak ilk aşıdan sonraki ilk iki beş yıl içinde tekrar dozu önerilmektedir. Türkiye' de 10 senedir revaksinizasyon uygulanmaktadır (17). Verem Savaş Daire

Başkanlığının 1985' ten beri yürüttüğü aşılama politikasında adölasan döneme kadar toplam dört BCG skarı hedeflenmektedir (29).

Bizim çalışmamızda 2562 öğrenciden 414' ünün (%16.2) hiç aşılanmadığı görüldü. Bu oran Türkiye genelinde bölgesel farklılıklar göstermekte olup 1997'de Trabzon'da 7, 11 ve 17 yaş gruplarının tümünde %8.4 (30), Bursa il merkezinde 6 ve 12 yaş çocuklarda %7.28 (31) olarak bildirilmiştir. Bu bölgelerde aşısız öğrenci oranı bizim bölgemizdekinden daha düşük görünmektedir. Buna karşın aşısız öğrenci oranı 1990 yılında Erzincan' da 1. ve 5. sınıf öğrencilerinde %25.1 (32) ve Erzurum' da tüm ilkokul öğrencilerinde %33.7 (33) dir. Bu oran Edirne' de (34), 1994' de. 1. ve 5. sınıflarda %23.2 ve Elazığ'da 1990' da tüm ilkokul öğrencilerinde %22.4 (35) olarak saptanmıştır. Türkiye geneli için bildirilen oran ise %35' tir (36). Bölgemizde aşısız ilkokul çağı çocuk oranının ülkemizdeki çoğu bölgeden ve Türkiye genelinden daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda 1. ve 5. sınıf ilkokul öğrencilerinde 2148 (%83.8) kişide en az bir BCG aşı skarı tespit edildi (bir skarlı %79.2, iki skarlı %4.6). Sezgin ve ark. (37)' nin 1953-1994 dönemine ait 53 veriyi inceledikleri çalışmada yıl ve BCG pozitifliği korelasyonu kurulmuş ve yıllara göre ortalama aşılama oranı 51 ± 25 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bulunan değer bunun çok üzerindedir.

Yaşa göre BCG skar sayısı incelenirse çalışmamızda 7 yaş grubu için tek skar bulunma oranı %83' dir. 11 yaş grubu için ise tek skar bulunma oranı %74.8 ve iki skar bulunma oranı %4.6' dır. Diğer üç çalışmada bildirilen bir aşılı çocuk oranları % 67.7, % 60.2 ve %89 iken iki aşılı çocuk oranları sırasıyla %20.5, %6 ve %25.5' tir (30,33,38). Sezgin ve ark. (37) in çalışmalarında da 7 yaş için tek skar bulunma oranı %82.8 ve 8-11 yaş için iki skar bulunma oranı %52 olarak bildirilmiştir. Onlar ayrıca çalışmalarında 1960-1994 yılları arasında yayınlanan 9 veriyi inceleyerek yıllara göre yaşa uygun aşılama oranını 40 ± 32.5 olarak bulmuşlar ve yıllar içinde yaşa uygun BCG uygulamasında bir artış olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda aşısız öğrencilerden birinci ve beşinci sınıfa devam edenlerin oranları birbirine oldukça yakın, beşinci sınıf öğrencilerinde iki aşılıların oranı oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bu durumda bölgemizde yenidoğan dönemi aşılama çalışmalarının başarılı olduğu ancak 7 yaş da revaksinasyonun yetersiz olduğu kanısına varabiliriz. Yaşa uygun iki skar sayısının diğer çalışmalarda da düşük olduğu düşünülürse revaksinasyonun ülke genelinde yetersiz olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda, aşılanmış ve aşılanmamış kişilerde tüberkülin reaksiyonları karşılaştırıldığında, bir aşılarında da, iki aşılarında da tüberkülin reaksiyonu aşılanmamış kişilerden sıklıkla belirgin olarak daha büyük idi. Bu sadece 5 mm ve üzeri çaplarda tüberkülin endürasyonların da değil, 10 mm ve 15 mm üzeri çaplar için de böyleydi. Enfeksiyon riski aşı ve aşısız çocuklar için aynı olduğundan farkın BCG aşılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Aşı özellikle tekrar edildiğinde tüberkülin reaksiyonu çaplarını arttırmaktadır. Çalışmamızda da diğer çalışmalardakine benzer olarak ortaya çıkan bu sonuç aşılarında tüberkülin testi ile BCG arasındaki ilişkinin irdelenmesi gereğini ortaya çıkarmaktadır.

BCG ile immunizasyonun en büyük dezavantajı enfeksiyonun tanımlanmasında çok büyük değeri olan tüberkülin cilt testinin yorumlanmasını güçleştirmesidir. Anlamlı PPD müspetliğinin tüberküloz basili ile enfeksiyonu göstermesi ve bunun bir çok durumda kemoproflaksi ve hatta kemoterapi nedeni olması PPD' yi etkileyen faktörlerin iyi değerlendirilmesini gerektirir. Aşılamadan sonra çapı 10-15 mm'den büyük reaksiyonlara ender rastlandığı ve tüberkülin reaktivitesinin birkaç yıl içinde kaybolduğu genel olarak kabul edilmiştir (21). Bazı yazarlar BCG zamanından bağımsız olarak 12 mm' yi aşan PPD endürasyon boyutunun aşılanmış kişilerde tüberküloz enfeksiyonu bulunduğunu gösterdiğini ileri sürmektedir (25). Ayrıca BCG ile aşılanmış kişilerde anlamlı reaksiyonu *M. tuberculosis* ile enfeksiyonu gösteriyor diye değerlendirirken ihtiyatlı davranılması gerektiğini belirten yayınlar vardır (17,39). Aralık 1996' da yayınlanan Toraks Derneği Bülteninde BCG tekrarı ile PPD endürasyonunun artışı ve bu durumda sınır değerin gerçekte ne olması gerektiği tartışmaya açık ve incelemeye değer bir konu olarak görülmüştür (28).

BCG aşısı ve tüberkülin endürasyonu arasındaki ilişki ile ilgili görüşler genellikle tek aşılama sonuçlarına dayanmaktadır. Bu çalışmalardan birinde (40) neonatal aşılamadan beş yıl sonra çocukların %90'ı tüberkülin pozitif bulunmuştur. İsveç' de aşı ve BCG ile aşılanmış çocuklar 8-9 yaşlarında tüberkülin ve bir sensitine karşı aynı anda test edilmiş ve 2 TU PPD RT23 ve 0.1 mg *M. avium* sensitin RS95' e karşı 6 mm ve üzeri cutt-off değerinden daha büyük reaksiyon oranlarının aşılarında daha fazla olduğu bulunmuştur (41). Burada cutt-off değerinin düşük olmasının nedeni 2 TU PPD RT23 kullanılmasıdır. Barcelona' da yapılan bir çalışmada da aynı yaştaki aşı ve aşısız kişilerin tamamında tüberkülin testi cevapları karşılaştırılmış ve doğumda aşılananlarda da, 6-7 yaşında

aşılmalarda da tüberkülin reaksiyonu aşılammış kişilerden belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (42). Bu çalışmada aşılmalarda 5 mm ve 10 mm üzerindeki çaplar için elde edilen farklılık 15 mm ve üzeri reaksiyonlarda da devam etmiştir. Bu araştırmada ayrıca aşılardan sonra 20-25 sene süre geçen kişilerde de 10 mm ve üzeri endürasyon çaplarının aşısızlardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Bir başka çalışmada da araştırmacılar BCG aşısı olmuş kişileri aşı olmamış kişilerle karşılaştırdıklarında 10 mm ve üzeri reaksiyon sıklığının aşılmalarda artmış olduğunu bildirmişlerdir. BCG aşısı olanlarda 5-9 mm, 10-14 mm ve 15 mm ve üzeri reaksiyonlar devamlı olarak aşısızlarınkinden daha yüksekti (43).

Birden fazla yapılan BCG aşısının tüberkülin testine etkisini araştıran çalışmalarda da genellikle tekrar edilen aşıları tüberkülin reaksiyonunu arttırdığı şeklinde bir sonuca varılmıştır Srilanka'da yapıla bir çalışmada doğum esnasında aşılmalan çocukların 10 yaşında tekrar aşılmalmaları durumunda tüberkülin pozitifliğinin takriben %15 den %80' lere kadar arttığı bulunmuştur (44). Kuveyt'te okula başlarken ve 13 yaşında olmak üzere iki kez aşılmalmış 18 yaşında çocuklar üzerinde 2 TU RT23' e karşı reaksiyonlar incelenmiş ve yeniden aşılmalmanın tüberküline karşı pozitifitede anlamlı bir artışla sonuçlandığı bulunmuştur (45). Ülkemizden Özlü ve arkadaşları da (30) benzer sonuçlar bildirmişlerdir (30). Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla uyumlu olarak 5-9 mm, 10-14 mm,15-20 mm PPD endürasyonları bir ve iki aşıla çocuklarda aşısızlardan anlamlı olarak yüksek bulundu.

Aşının, yeniden aşılmalmış çocuklardaki tüberkülin endürasyon boyutunu değıştirme olasılığı olmasına karşın bugüne kadar bu etkiyi dikkate alarak nesnel ölçütler oluşturan çok az çalışma yayınlanmıştır. Bu konu ile ilgili bir bildiride tüberkülin testinden sonra ortalama endürasyon boyutu BCG skarlarının sayısı ile ilişkilendirilmiş ve BCG skarı olmayanlar ile bir, iki ve üç skarı olanlar için sırasıyla 2.3, 6.7, 10.9 ve 13.2 mm ortalama endürasyon boyutları saptanmıştır (46). İldirim ve ark.'nın (39) yaptıkları çalışma da skar sayısı arttıkça ortalama tüberkülin endürasyon boyutunun arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da aşısız, bir aşıla ve iki aşıllılarda ortalama tüberkülin endürasyonları sırasıyla 1.8, 4.8, 10.8 mm olup iki ve bir BCG skarlılarda aşısızlara göre anlamlı derecede farklıdır. Özellikle iki aşıllılardaki fark çok belirgindir. Bu çocuklar ayrıca değılendirilmelidir. İki aşıllılardaki bu fark muhtemelen ikinci aşının doğumdan yıllar sonra yapılmasına bağlıdır. Daha geç yaşlarda yapılan aşılmalmanın daha geniş endürasyonlara yol açtığı bir çok çalışmada bildirilmektedir (46,47,48).

Yeniden aşılamaların tüberkülin reaksiyonu üzerindeki etkilerini dikkate alarak, özellikle tüberküloz enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ya da rutin aşılama/yeniden aşılama stratejilerinin uygulandığı ülkelerde, tüberkülin testi sonuçlarının çocuktaki BCG skar sayısı yada aşılama sayısı dikkate alınarak değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz. Bu değerlendirme muhtemelen gelişmiş ülkeler için geçerli değildir. Bu değerlendirmenin çalışmaya alınan popülasyondaki tüberkülin reaksiyon dağılımında 90. ve 95. persantil değerlerinin hesaplanarak yapılmasını öneren İldirim ve ark.'nın (39) çalışmasında bu yöntemle elde edilen enfeksiyon sınırı aşısızlarda 10 mm ve bir aşıllarda 15 mm idi. Bahsedilen çalışmada ayrıca, bu yöntemle göre doğal enfeksiyon sınırı iki aşıllılar için 18 mm ve üç aşıllılar için 20 mm olarak tespit edilmiştir. Bu yöntemle bulunan değerlerin gerçek doğal enfeksiyon kriterlerini ne oranda yansıttıklarını bilememekteyiz. Fransa' da yapılan bir çalışmada ise doğumda aşılınmış çocuklarda bir yıl içinde iki kez tüberkülin testi yapılması ve teste karşı oluşan reaksiyon değişiminin araştırılması ile doğal enfeksiyon kriterinin belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir (49).

Koçoğlu ve arkadaşları (26) bir aşıllılarda doğal enfeksiyon kriterini belirlemeye yönelik olarak başka bir yöntem önermektedirler. Bu yöntem teorik olarak yaş arttıkça basille karşılaşma olasılığının artmasına, buna karşılık BCG ye bağlı tüberkülin reaksiyonunun zamanla azalması temeline dayanmaktadır. Koçoğlu ve arkadaşları (26) bu yöntemle bir aşıllılarda doğal enfeksiyon kriterini 12 mm ve üzeri olarak bulmuşlar ve bu değerlerin zamana, coğrafi bölgelere yada kullanılan PPD ve BCG nin türüne göre değişebileceğini belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda aynı yöntemi kullanarak, bir aşıllılar için doğal enfeksiyon kriterini 14 mm ve üzeri olarak bulduk (Şekil 2). Ülkemizde kullanılan PPD ve BCG' ler arasında farklılık olmadığından bulunan değerler arasındaki farkın çalışmaların farklı zamanlarda ve farklı yerlerde yapılmış olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Tüberküloz enfeksiyonu tanısı için kabul edilen tüberkülin pozitifliği sınırının birden fazla aşıllılarda ne olması gerektiği ve nasıl belirleneceği konusunda şimdiye kadar ortaya atılmış tek bir görüş bulunmaktadır (39). İki aşıllılardan elde edilen tüberkülin endurasyon boyutlarının 90. ve 95. persentil değerlerine göre karar verilmesi gerektiğini belirten İldirim' in çalışması (39) dışında başka bir kriter yada hesaplama yönelik bir yöntemle rastlamadığımız için çalışmamızda iki aşıllıların doğal enfeksiyon kriterini

çoğunlukla bir yada iki aşılı ayırımı gözetilmeden genel olarak aşılılar için önerilen 15 mm olarak kabul ettik.

Bizim bir aşılılarda 14 mm ve iki aşılılarda 15 mm ve üzeri olarak kabul ettiğimiz doğal enfeksiyon kriteri olarak şimdiye kadar çok değişik değerler önerilmiş ve kullanılmıştır. Tüberküloz enfeksiyonunun düşük ve aşılamanın terkedilmiş olduğu gelişmiş ülkelerdeki yayınlarda aşılama 3-5 yıl sonra 10 mm ve üzeri reaksiyonun tüberküloz enfeksiyonu için işaret kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (21,50,51). Yine bu ülkelerden başka yayınlarda ise 15 mm ve üzerinin alınması gerektiği de bildirilmektedir (19,25,40). Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda bu amaçla 7 mm ve üzeri (36), 10 mm ve üzeri (32,35), 15 mm ve üzeri (32,39), 20 mm ve üzeri (32,37) gibi değerler kullanılmıştır. Özesmi ve ark.(38) enfeksiyon oranını hesaplarken BCG skarı olanlarda pozitif PPD reaksiyonunu 25 mm ve üzeri olarak almışlardır. Göçmen ise 1988'de yayınlanan bir yazısında (52) aşılı olanlarda PPD testinin 20 mm den daha büyük reaksiyon vermesinin bu çocukların aşılama oranına rağmen basil almış olabilecekleri anlamına geldiğini bildirirken, 1991'de yayınlanan başka bir yazısında ise (53) "PPD reaksiyonu nadiren 15 mm' yi geçer ve aşılama sonrası ilk yıllarda en güçlü reaksiyonu verir, yıllar geçtikçe küçülür, 3. yıldan sonra 10 mm' nin üzerindeki PPD reaksiyonu tüberküloz enfeksiyonunu düşündürmelidir" şeklinde görüş bildirmiştir.

Biz aşısızlarda 10 mm, bir aşılılarda 14 mm, iki aşılılarda 15 mm ve üzeri olarak aldığımız doğal enfeksiyon kriterleri ile doğal enfeksiyon oranlarını aşısızlarda %2.2 (1.sınıflar için %1.3, 5.sınıflar için %3.3), bir aşılılarda %3.9 (1.sınıflarda %3.1, 5.sınıflarda %5.1) ve iki aşılılarda %16 olarak tespit ettik

Aşısız PPD pozitif olanların irdelendiği bir çalışmada 1955-1994 yılları arasındaki dönemde yapılan 34 verinin değerlendirilmesi sonucunda ortalama enfeksiyon oranı 27.7 ± 26 olarak tespit edilmiş, korelasyon regresyon analizinde yıllar içerisinde anlamlı azalma tesbit edilmiştir (37). Aynı değerlendirme 1970-1994 yılları arasındaki veriler için yapıldığında ise enfeksiyon oranı ortalama 9.6 ± 11.7 bulunmuş, yıllar içindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğu bulunmuştur (37). Bizim Konya il merkezindeki 6-12 yaş için %2.2 olarak saptadığımız enfeksiyon oranı, son yıllarda Trabzon'da %8.5 (31), Nazilli'de %6.69 (37), Kayseri'de 7-12 yaş grubu öğrencilerde %8.29, 11-16 yaş grubu için %16.45 (36), İstanbul'da 7 yaş grubu için %4.89, 11 yaş grubu için %12.6 (54) dır. Bu sonuçlara göre bölgemizde tüberküloz enfeksiyon oranı ülkemizin diğer yerlerine göre ve

diğer bölgelerin geçmiş yıllarda bildirilen değerlerine göre daha düşüktür. Gelişmekte olan diğer ülkelerde ise enfeksiyon prevalansı çocuklarda ve gençlerde daha yüksektir. 1980 yılında tüm Afrika kıtasında 0-14 yaş grubu enfeksiyon prevalansı %19.2 olarak bildirilmiştir.(9)

Bir aşıllarda 14 mm doğal enfeksiyon kriterine göre bulmuş olduğumuz %3.7' lik tüberküloz enfeksiyon oranı Erzurum ve Elazığ'da 15 mm ye göre hesaplanan %2.78' lik (33,35) değere yakın, Edirne'de 17 mm ye göre hesaplanan %13.7' lik (34) ve Kayseri'de 25 mm ye göre hesaplanan %10.8' lik (38) değerlere göre oldukça düşüktür. Aşıllarda 10 mm ve üzerinin pozitif kabul edildiği bir çalışmada enfeksiyon oranı %67 olarak bulunmuştur (37). Aynı çalışmada 1995-1994 arasındaki 33 veri değerlendirilerek enfeksiyon oranının ortalama 44 ± 27 olduğu, regresyon-korelasyon analizinde bu değer yılara göre arttığı gösterilmiş ve bu artışın BCG yapılma sıklığındaki anlamlı artışa paralel olduğu görülmüştür. Aşıllarda 20 mm ve üzeri PPD pozitif kabul edildiğinde aynı araştırmacılar tarafından 1963-1994 yılları arasında yayınlanan 9 çalışmanın ortalama değeri 2.5 ± 2.3 bulunmuş olup bu değer yılara göre anlamlı bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir (37). Bu çalışmada yazarlar BCG yapılma oranının ve PPD pozitifliğinin ülkemizde yıllar geçtikçe arttığını fakat BCG yapılmayan gruplar ile aşıllı olup endürasyon boyutu 20 mm üzeri olanların pozitif kabul edildiği gruplarda enfeksiyon oranlarının yıllar geçtikçe azaldığını izlemişlerdir. Bu veriler aşının etkisi göz ardı edilirse aşıllarda enfeksiyon oranlarının aşısızlardan daha yüksek olduğu gibi bir yanılgıya düşülebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda birinci ve beşinci sınıflardaki enfeksiyon oranlarını incelediğimizde beşinci sınıflarda enfeksiyon oranlarının (%5.9), birinci sınıfdakilerden (%2.8) daha yüksek olduğunu gördük. Bu kısmen yaşla M.tuberculosis' e maruziyetin artmasından, kısmen de beşinci sınıflardaki iki aşıllı için belirlediğimiz doğal enfeksiyon kriterinin uygun olmamasından dolayı bunlarda enfeksiyon oranının yüksek çıkıp aşıllı populasyon enfeksiyon oranlarını yükseltmesine bağlı olabilir. İki Aşının etkisini kaldırmak için sadece aşısızlardaki ve bir aşıllardaki durum incelendiğinde beşinci sınıftaki aşısızlarda enfeksiyon oranının birinci sınıftaki aşısızlardan daha yüksek olduğu görüldü, fakat sayı az olduğu için fark istatistiki olarak anlamlı değildi; bir aşıllarda da beşinci sınıflarda enfeksiyon oranları birinci sınıflardan yüksekti ve fark istatistiki olarak anlamlıydı. Bu durum yaşla birlikte enfeksiyon oranlarının da arttığını düşündürmektedir. Beşinci

sınıflarda iki aşılıların enfeksiyon oranlarını yükseltip yükseltmediğini araştırmak için ayrıca birinci sınıf aşılı ve aşısızlar arasında enfeksiyon oranları bakımından fark olup olmadığına bakıldı (%1.3-%3.1), küçük bir fark olsa da istatistiki açıdan anlamlı değildi. Aynı şekilde beşinci sınıflar incelendiğinde aşısız ve bir aşılıların enfeksiyon oranları (%3.3 ve %5.1) açısından fark olmadığı, 2 aşılıların enfeksiyon oranlarının aşısız ve bir aşılılardan belirgin şekilde yüksek olduğu tesbit edildi. İki aşılılarda bu oranın yükselmesine neden olabilecek fazladan bir risk faktörü olmadığından bu sonuç da tekrarlanan aşının rolü olduğu düşünüldü.

Bizim çalışmamızdakine benzer şekilde Boston'da yaş ortalaması 16.5 olan çocuklarda 13.5 olanlardakinden daha yüksek enfeksiyon oranları bulunmuştur (55). Elazığ'da ilkokul çağı çocuklarda yapılan bir çalışmada da 10-12 yaş grubunda tüberküloz enfeksiyonunun 6-7 yaş grubundakilerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (35). Kuzey Lübnan'da ilkokul çağı çocuklarda BCG aşılmasına başlamadan önce mikobakteriyel deri sensitizasyonu ile ilgili bir çalışmada da tüberkülin pozitifliğinde yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu tespit edilmiştir (56).

Çalışmamızda enfeksiyon oranları cinsiyete göre incelendiğinde kız ve erkekler arasında enfeksiyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bizimki ile uyumlu olarak Kuveyt' te yapılan bir çalışmada da cinsler arasında pozitiflik yüzdeleri açısından fark olmadığı bildirilmiştir(45).

Gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz kontrol programlarının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli parametre yıllık enfeksiyon riskidir. Aşısız çocuklardan elde edildiğinden BCG' nin karıştırıcı etkisinden korunur. Yıllık enfeksiyon riskinin gelişmiş ülkelerde düşük (0.02-0.06), gelişmekte olan ülkelerde ise yüksek (%1-3) olduğu bildirilmektedir (9). Türkiye'de yıllık enfeksiyon riskini saptamak için bu güne kadar iki büyük çalışma yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından 1977-1985 yılları arasında yapılan çalışmada 12 ilin bazı yerleşim bölgeleri aşısız bırakılarak 0-3 ve 0-6 yaş gruplarında YER hesaplanmıştır. YER 0-6 yaş grubunda 1977' de 0.28, 1984'de 0.65 ve 1985'de 0.71 olarak bulunmuş ve artış olduğu tespit edilmiştir (17). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından 1973-1984 yılları arasında yapılan diğer çalışmada gecekondü bölgesindeki ilkokul birinci sınıflardaki BCG' siz çocuklara PPD uygulanarak enfeksiyon prevalansı ve riski hesaplanmıştır. Bu çalışmada da 11 yıllık periyotta

YER de ortalama %4 lük bir artış saptanmış (17). Çalışmamızda yıllık enfeksiyon riski (YER) 7 yaş grubu için 0.22 ve 11 yaş grubu için ise 0.31 olarak bulunmuştur. Bu değerler daha önceki çalışmalarda bildirilenlerden düşüktür. Ülkemizde son yıllarda yayınlanmış olan rakamlar *tablo 10'* da görülmektedir.

Tablo 10. Ülkemizde Yayınlanmış YER verileri

Yazar	Yaş	Yıl	YER	Kaynak
Özcan ve ark.	5-7	1988	0.74	57
Tetikurt ve ark.	6-14	1992	0.67	58
Yorulmaz ve ark.	6-14	1993	0.25	34
Karagöz ve Ark.	7 11	1995	0.72 1.21	54
Özlü ve ark.	7 11	1996	1.03 0.56	30

Toplumda BCG' li sayısı fazla olduğunda (%70-80 ve üzeri) BCG skarı olmayan grubun toplumu temsil etme yeteneği olmadığı bildirilmektedir. Ayrıca BCG sizlerde YER hesaplamasının mantığı BCG sizlerde 10 mm ve üzerinin herkes tarafından doğal enfeksiyon kriteri olarak kabul edilmesine bağlıdır. Aşıllılarda doğal enfeksiyon kriteri belirlenebilirse onlarda da yıllık enfeksiyon riski hesaplanabileceği bildirilmektedir. Buna göre aşıllılarda daha önce belirttiğimiz enfeksiyon kriterlerine göre biz tüm çalışma popülasyonunda YER' ni birinci sınıflar için 0.41; beşinci sınıflar için 0.56 olarak bulduk. Daha önce yayınlanmış bir değer olmadığından bölgemiz için YER' nin artma yada azalma eğiliminde olduğunu söyleyemiyoruz. Fakat ülkemizde daha önce bildirilen YER oranları ile bizim rakamlarımızın karşılaştırılabilir düzeylerde olduğu görülmektedir. Gelişmiş ülkelerin rakamları ile karşılaştırıldığında ise bölgemiz için ve genel olarak ülke geneli için enfeksiyon riskinin yüksek olduğu ortaya çıkmaktadır (Tablo 11).

Tablo 11: Değişik Ülkelerdeki YER Rakamları

Ülke	YER (%)
İngiltere	0.05
Fransa	0.60
Hollanda	0.02
Çek Cumhuriyeti	0.04
Mısır	0.40
Cezayir	0.60

Sonuç olarak, çalışmamızda Konya il merkezinde yenidoğan dönemi aşılama çalışmalarının başarılı fakat revaksinasyon çalışmalarının yetersiz olduğu kanısına varıldı. Tüberküloza karşı etkin savaşım için aşılama çalışmalarına daha özenle ve kararlılıkla devam edilmesi uygun olacaktır. Bunun yanısıra tüberkülin reaksiyon büyüklüğünün BCG aşılamasından etkilendiği bu nedenle bir aşıllarda doğal enfeksiyonu düşündürecek tüberkülin reaksiyonunun 14 mm ve üzeri olması gerektiği sonucuna varıldı. Ayrıca iki ve daha fazla aşı tekrarı olanlarda bu değerin daha yüksek olacağı ve aşı tekrarı olanlarda büyük tüberkülin reaksiyonlarını enfeksiyon lehine değerlendirirken ihtiyatlı davranılması uygun olacaktır.

Bölgemiz için saptanan enfeksiyon oranları ve YER nin ülkemiz için bildirilmiş olan değerlere kıyasla daha düşük olduğu görüldü. Bu durum bölgemizde tüberküloz tanı ve tedavi çalışmalarının başarıyla yürütülmekte olduğunun göstergesi olabilir. Sonraki yıllarda da benzer çalışmalarla saptanacak veriler ışığında tüberküloz enfeksiyonunun bölgemizde nasıl bir eğilim içinde olduğunun belirlenmesinde fayda olacağı düşünüldü.

6.ÖZET

Bu çalışmada, Konya il merkezindeki ilkokul birinci ve beşinci sınıf öğrencileri incelenerek bölgede aşılama çalışmalarının durumu, aşı ve aşı olmayan bireylerdeki tüberkülin reaksiyonları ve buna bağlı olarak aşı çocuklarda doğal enfeksiyonu ayırt etmeyi sağlayacak tüberkülin reaksiyonunun büyüklüğünün saptanması ile bölgedeki tüberküloz enfeksiyonunun durumunun araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 1995-1996 eğitim yılı başında ilkokul birinci ve beşinci sınıflara devam etmekte olan 1313'ü erkek, 1249' u kız 2652 öğrenci alındı. Öğrencilerden 1374' ü (%53.6) birinci ve 1188' i (%46.4) beşinci sınıfa devam etmekteydi. Çalışmaya alınan öğrencilerden 414' ünün (%16.2) hiç aşılanmadığı ve bunlardan 234' ünün (%56.8) birinci, 180' inin (%53.5) beşinci sınıf öğrencisi olduğu saptandı. Aşılı 2148 öğrenciden 2029' u (%79.2) bir kez ve 119' u (%4.6) iki kez aşılanmıştı. Bir aşıların %83' ü birinci sınıf ve %74.8' i beşinci sınıf öğrencisiydi. Beşinci sınıf öğrencilerinden 119' unun (%10.1) iki aşı olduğu saptandı.

Ortalama tüberkülin endurasyonu aşı olmayan öğrencilerde 1.186 ± 2.188 mm, bir aşı öğrencilerde 4.894 ± 4.643 mm ve iki aşılarında 10.890 ± 4.037 mm olarak bulundu. Ayrıca aşı olmayan 414 kişinin 9' una (%2.2) karşılık, bir aşı 2029 kişinin 438'i (%21.6), iki aşı 119 kişinin 85' i (%70.5) 10 mm ve üzeri reaksiyon gösterdiği bulundu.

Bir aşı öğrencilerde doğal enfeksiyonu ayırt edecek tüberkülin reaksiyonu büyüklüğü $14 \leq$ mm olarak saptandı. Enfeksiyon oranı aşı olmayanlardan 7 yaş grubu öğrencilerde %1.3, 11 yaş grubunda %3.3 olarak bulundu. Bir aşılarında ise 7 yaş grubu için %3.1, 11 yaş grubu için %5.1 olarak saptandı. Tüm öğrenciler dikkate alındığında enfeksiyon oranının %4.2 olduğu görüldü. Aşı olmayanlarda YER 7 yaş grubunda 0.22 ve 11 yaş grubunda 0.31 olarak hesaplandı.

Sonuç olarak, çalışmamızda Konya bölgesinde yenidoğan dönemi aşılama çalışmalarının başarılı fakat 7 yaş grubu yeniden aşılama çalışmalarının yetersiz olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca BCG uygulamasının tüberkülin reaksiyonunu arttırdığı ve bir aşılarında tüberkülin pozitiflik sınırının $14 \leq$ mm olduğu görüldü. Çalışmamız sonucu bölgemiz için elde edilen enfeksiyon oranları ve YER' nin ülke genelindeki verilerle uygunluk gösterdiği belirlenmiştir.

7.SUMMARY

TUBERCULIN SKIN TEST RESULTS IN CENTRAL PRIMARY SCHOOL CHILDREN OF KONYA

In this study, we have aimed, through the examination of class-1 and class-5 pupils of the elementary schools in the city of Konya, to demonstrate the present state of BCG vaccination activities in the region and the tuberculin reactions exhibited by both vaccinated and non-vaccinated individuals, and being connected with this to define tuberculin reaction to which we will refer in distinguishing the natural infection cases in children; and finally, to investigate the current situation of tuberculosis infection cases in the region.

A total of 2652 pupils, being 1313 boys and 1249 girls, who were in their either 1st or 5th year in the primary school, as of the beginning of 1995-96 academic year, have been included in the survey. 1374 of the pupils (i.e. 53.6%) were at their first year in school, while 1188 (i.e. 46.4%) at fifth. Among the examined pupils, the 414 (16.2%) had never been vaccinated, being the 234 (17%) in the first year of schooling, and the 180 (15.2%) in the fifth.

From among those 2148 vaccinated pupils, the 2029 (79.2%) had been vaccinated only once, while the 119 (4.6%) twice. Those who were vaccinated once 83% of were in their first year at school and the 74.8% were in the fifth. 119 Pupils of class-5 (10.1%)

The average tuberculin induration was found to be 1.186 ± 2.188 mm in not-vaccinated pupils; 4.894 ± 4.043 mm in those vaccinated once and 10.890 ± 4.037 mm twice-vaccinated ones. In addition, 9 of not-vaccinated 414 persons (2.2%) were found to exhibit a reaction rate of 10 mm and over, while 438 of 2029 one-time -vaccinated persons (21.6%) and 85 of 119 two-time-vaccinated ones (70.5%) doing the same.

The greatness of tuberculin reaction to be referred to for distinguishing the natural infection cases among one-time-inoculated pupils was identified to be $14 \leq$ mm. The infection rate in not-vaccinated pupils was found to be 1.3% in '7' year-age group; 3.3% in '11' age-group. On the other hand, the same rate was obtained as 3.1% and 5.1% respectively among one-time-vaccinated pupils. When all of the pupils taken into account,

the infection-rate marked 4.2%.The same rate was calculated as 0.22 in '7' age-group and 0.31 in the '11', among not- vaccinated pupils.

To conclude with, the activities for vaccinating the new-borns in Konya region was found "Successful" in our study, but not "satisfactory" in the works for re - vaccinating the "7" age group, in the meantime. Our study has also revealed the fact that BCG application has increased tuberculin reaction, and that, the limit of tuberculin positivity among one - time inoculateds is $14 < \text{mm}$.

The infection rates and the YER obtained for our region as the result of our study have been defined to be in congruence with the data for overall country.



8. KAYNAKLAR

1. Stead WW, Dutt AK. Epidemiyoloji ve konak faktörleri. İn: Schlossberg D, ed. (Tetikurt C, çeviri ed.) Tüberküloz. İstanbul : Bilimsel ve Teknik Yayın Çeviri Vakfı, 1995: 1-11.
2. Barış İ. Son bilgiler ışığında tüberküloz.İnfeksiyon Bülteni, 1996; 1: 23-29.
3. Saygun N. Mikobakteriler. İn: Kocabaş A, ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana; Emel Matbaası,1991: 41-45.
4. Crofton J, Horne N, Miller F. (Koçyiğit E, Dağlı E, çeviri ed). Klinik Tüberküloz. İstanbul; Çevik Matbaası, 1995: 7-15.
5. Doğanay A. Tüberkülozda bulaşıcılık. İn: Kocabaş A, ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana; Emel Matbaası, 1991: 63-67.
6. Çobanlı B. Akciğer tüberkülozunun patogenezi. İn: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana; Emel Matbaası,1991: 69-71.
7. Akkaynak S. Tüberküloz. Ankara; Ayyıldız Matbaası, 1986.
8. Arthur M, Dannenberg JR. Patogenez ve immunoloji temel bilgiler. İn: Schiosberg D ed. (Tetikurt C çeviri ed). Tüberküloz. 3.Baskı. İstanbul; Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, 1995: 13-25.
9. Koç A, Karagöz T. Tüberkülozda epidemiyolojik ölçütler ve yaş grupları analizi. Solunum Hastalıkları Dergisi, 1997; 8: 621-634.
10. Bilgiç H. Tüberküloz epidemiyolojisi. İn: Kocabaş A, ed. Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Adana; Emel Matbaası, 1991: 401-437
11. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercule, 1991; 72: 1-6
12. Starke JR, Jacobs RF, Jereb J. Resurgence of tuberculosis in children. The Journal Of Pediatrics, 1992; 120: 839-855
13. Uzun M. Tüberküloz epidemiyolojisi. İn: Anđ Ö, Uzun M ed. Tüberküloz tanı, direnç, tedavi. İstanbul; Türk Mikrobiyoloji Derneği yayını, 1996: 26: 1-11.
14. Akkaynak S. Türkiye’de tüberkülozun son durumu. Tüberküloz ve Toraks, 1985 ; 33: 14-26.
15. Balcı K. Göğüs hastalıkları. Konya; Atlas Kitapevi, 1993: 254.
16. Koçoğlu F. Tüberküloz kontrol programları ve ülkemizdeki uygulamaların genel bir değerlendirimi. İn: Kocabaş A ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana; Emel Matbaası 1991: 445-48
17. American Thoracic Society. The tüberkülin skin test. Am Rev Respr Dis, 1981; 124: 356-363
18. Güler N. Çocuk tüberkülozuna güncel yaklaşım. İn: Anđ Ö, Uzun M eds. Tüberküloz tanı, direnç, tedavi. İstanbul; Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No:26, 1996: 27-33.
19. Crofton J, Home N, Miller F. (Koçyiğit E, Dağlı E çeviri ed). Klinik Tüberküloz . 1995: 187-192

20. Sudre P, Dam G, Kochi A. Tuberculosis in the present tens. WHO Working Document, 1992; 70: 156-159
21. Murray DF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. W B Saunders; 1994: 1113-1116
22. Lordi GM, Reichman LB. Tüberkülin deri testi. İn: Schlossberg D, ed. (Tetikurt C çeviri ed.).Tüberküloz. 3.Baskı. İstanbul; Bilimsel ve Teknik Yayınlar Çeviri Vakfı,1995:47-51.
23. Kocabaş A. Günümüzde ve gelecekte tüberküloz tanısı. Kocabaş A ed. Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Adana; Emel Matbaası, 1991: 243-261.
24. Smith MHD. Tuberculosis in children and adolescents. İn: Snider DE, ed. Clin Chest Med, 1989; 10: 381-397.
25. Besunder JB, Speck WT. Tuberculosis . İn: Behraman RE, Vaughan VC eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 10 Ed. WB Saunders; 1987: 629-639.
26. Koçoğlu F, Yücel B, Uysal M. Mandi M. BCG' li çocuklar üzerinde yıllık enfeksiyon riski hesabı. Tüberküloz ve Toraks 1995; 43:7-12.
27. Price CF. BCG Vaccination. Arch Dis Chil 1982; 57: 485-486
28. Toraks bülteni. 1996,1:40
29. Kiper N, Göçmen A. Tüberküloz enfeksiyonundan korunma. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi. 1992; 1: 219-220.
30. Özlü T, Çan G, Torun P, Türker S, Demirbaş M, Telatar M. Trabzon'daki okul çağı çocuklarda tüberkülin taraması sonuçları. Tüberküloz ve Toraks. 1997; 45: 89-93.
31. Özyardımcı N, Yüksel EG, Karadağ M, Uzaslan E K. Bursa ili merkez ve çevre köylerinde 6-12 yaş grubu çocuklarda tüberküloz enfeksiyon risk oranı. Tüberküloz ve Toraks, 1997; 45: 83-88
32. Taşdemir HA, Alp H, Ceviz N, Kalaycı AG. Erzincan merkez ilkokul öğrencilerinde PPD ile BCG aşı değerlendirilmesi ve tüberküloz enfeksiyon prevalansı. Tüberküloz ve Toraks, 1993; 41: 69-76.
33. Paç FA. İlkokul çocuklarında PPD ile BCG etkinliğinin araştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni, 1990; 22:891-894
34. Yorulmaz F, Çağlar T, Erel C, Özaydın M. Edirne merkez ilkokul öğrencilerinde enfeksiyon prevalansının araştırılması.İN: Artvinli M, ed. XX. Türk Tüberküloz ve Toraks Göğüs Hastalıkları Kongresi. Antalya: MÜ-KA Matbaacılık ltd.şti,1994: 654-659
35. Güvenç H, Koç A, Özkarakaş O, Kocabay K, Tola M, Bektaş S. Tüberkülin skin testing in schoolchildren with and without BCG vaccination. Turk J Med Res, 1993; 11:116-119.
36. Gülmez İ, Aral B, Topçu F, Demir R, Özesmi M. Kayseri merkezi yuva - ilkokul ve orta okul ile liselerde BCG etkinliği ve tüberküloz enfeksiyonu.Tüberküloz ve Toraks, 1994 ; 8: 281-286.
37. Sezgin AN, Uçan ES, Arpaz S, Akpınar O., Akistanbullu TF, Akkoçlu A. Nazilli merkezindeki ilkokullarda BCG yapılma sıklığı ve PPD pozitifliği. Solunum, 1995; 19: 287-294.

38. Özesmi M, Kavuk F. Kayseri merkezi yuva- ilkokul ve orta okulları ile liselerde BCG etkinliği ve tüberküloz enfeksiyonu. *Tüberküloz ve Toraks*, 1987; 35: 55-60
39. İldirim İ, Hacımustafaoğlu M, Ediz B. Tüberkülin endurasyonu ile Bacillus Calmette Guerin aşılarının sayısı arasındaki bağlantı. *Pediatr Infect Dis J*, 1995; 14: 1060-1063
40. Clarke A, Rudd P. Neonatal BCG immunization. *Archives of Disease in Childhood*, 1983; 64: 1079-1080
41. Larsson LO, Magnusson M, Skoogh B E, Lind A. Sensitivity on sensitins and tuberculin in Swedish children. IV. The influence of BCG vaccination. *Eur Respir J*, 1992; 5: 584-586
42. Miret- Cuadras P, Pina-Gutierrez J M, Juncosa S. Tuberculin reactivity in Bacillus Calmette Guerin vaccinated subjects. *Tubercle and Lung Disease*, 1996; 77: 52-58.
43. Johnson H, Lee B, Doherty E, Kelley E, Mc Donnell T. Tuberculin sensitivity and the BCG scar in tuberculosis contacts. *Tubercle and Lung Disease*, 1995; 76: 122-125.
44. Karalliedde S. Tuberculin respons of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. *Tubercle*, 1987; 68: 33-38.
45. Shaaban MA, Abdül Ati M, Bahr GM, Stanford JL, Lockwood D N J, Mc Manus I C. Revaccination with BCG: its effects on skin tests in Kuwaiti senior school children. *Eur Respir J*, 1990; 3: 187-191.
46. Sepulveda RL, Ferrer X, Latrache, Sorensen RU. The influence of Calmette Guerin Bacillus immunization on the booster effect to tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 142: 24-28.
47. Comstock GW, Edwards LB, Nabang Xangti. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis*, 1971; 103: 572-575.
48. Menzies R, Vissandje B. Effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145: 621-625.
49. Liard R, Tazir M, Boulahbal F, Pedrizet S. Use of two methods of analysis to estimate the annual rate of tuberculosis infection in Southern Algeria. *Tubercle and Lung Disease*, 1996; 77:207-214.
50. Margaret HD, Smith MD. Tuberculosis in children and adolescents. *İN: Clinic Chest Med*, 1989;10: 381-393
51. Reichmann LB. Tuberculin skin testing. *Chest*, 1979; 76(6): 764-770.
52. Göçmen A. Günümüzde çocuklarda tüberküloz tedavisi ve koruma. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 1986; 1: 65-68
53. Göçmen A. Tüberkülozda tanı. *Katkı Pediatri Dergisi*, 1992; 13:64-69.
54. Karagöz T, Öger Ö, Koç H, Yıldırım Ü. İstanbul' un 14 ilkokulunda yapılan tüberkülin taramasının sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks*, 1995; 43:114-119
55. Barry MA, Shirley L, Lambo GA. Tuberculosis infection in urban adolescents: Result of a school based testing program. *AJPH*, 1990; 80: 439-441.

56. Bahr GM, Stanford JL, Rook GAW, Rees R, Frayha GI, Abdeinoor AM. Skin sensitization to mycobacteria among school children prior to a study of BCG vaccination in North Labanon. *Tubercle*, 1986; 67: 197-203
57. Özcan C. Tüberküloz epidemiyolojisi. *Malatya Verem Savaş Derneği Dergisi*, 1992; 1: 8-9.
58. Tetikkurt C, Erel E, Şahin Z. Tüberkülin testinin tanı değeri. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 1992; 55: 411-416.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkılarından dolayı sayın hocalarım, Prof. Dr. Oktay İmecik, Prof Dr. Mecit Süerdem' e, Anabilim Dalı' mızın değerli öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. Faruk Özer, Doç. Dr. Adil Zamani, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Gök' e ve merhum Prof. Dr. Kemal Balcı' ya, rotasyonlarımda beraber çalıştığım hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamda bana destek ve yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Sait Bodur' a, Güzide Kuru VSD personeline ve ayrıca çalışmam süresince her türlü yardımı esirgemiyen babam Ali Tuçtürk' e teşekkürü bir borç bilirim.

