

YAYMA NEGATİF AKCİĞER TÜBERKÜLOZU ŞÜPHESİ OLAN OLGULARDA KÜLTÜR POZİTİFLİĞİ ORANI VE TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNİN TANIYA KATKISI

Dr. Ömer DENİZ (*), Dr. Faruk ÇİFTÇİ (*), Dr. İsmail YÜKSEKOL (**),
Dr. Erkan BOZKANAT (*), Dr. Kamil CERRAHOĞLU (*),
Dr. Ahmet İLVAN (*), Dr. Necmettin DEMİRCİ (**)

Gülhane Tıp Dergisi 44 (4) : 390-394 (2002)

ÖZET

Amaç: Yayma negatif akciğer tüberkülozu (ATB) şüphesi olan olgularda kültür pozitiflik oranını ve tüberkülin deri testinin (TDT) kültür pozitif olguların kültür negatif olgulardan, aktif ATB'yi inaktif olgulardan ayırmadaki katkısını belirlemek.

Yöntem: Hastane kayıtlarına (1999-2002) göre; yayma negatif ATB şüphesi olan 77 hasta (76 erkek, bir kadın, yaş ortalaması:22,2±3,4) çalışmaya alındı. Yüzonüç balgam, 57 mide aspirasyon sıvısı ve 33 bronş yıkama sıvısı örneği incelendi ve bunlarda asido-rezistan basil pozitifliği saptanan olmadı. Olgular, akciğer grafilerine göre; ATB için yüksek, orta ve düşük risk gruplarına ayrıldılar. Gruplar *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) için kültür pozitifliği oranlarına göre karşılaştırıldılar. Tüberkülin deri testi (TDT) sonuçları; kültür pozitif grup ile kültür negatif grup ve aktif ATB'li olgular ile inaktif olgular arasında bir fark olup olmadığını anlamak için karşılaştırıldılar.

Sonuçlar: En az bir örnekte, kültür pozitifliği olan hasta sayısı 37 idi (%48). TDT sonuçlarının ortalama değeri, kültür pozitif grupta, kültür negatif gruba göre daha yüksekti, ayrıca bu değer aktif ATB'li olgularda da, inaktif olgulara göre daha yüksekti, fakat bunlardan hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çıkarım: Yayma negatif ATB şüphesi olan olgularda, aktif ATB oranı yüksektir. Radyolojik olarak inaktif görünen olgular arasında, MTB için kültür pozitif olan olgular vardır. TDT'nin, kültür pozitif olguların kültür negatif olgulardan ve aktif ATB'yi inaktif olgulardan ayırmada katkısının olmadığı izlenimi edinilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yayma Negatif, Tüberküloz, Tüberkülin Deri Testi.

(*) GATA Çamlica Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi,

(**)GATA Göğüs Hastalıkları AD,

Reprint Request : Dr. Ömer DENİZ, GATA Çamlica Göğüs Hastalıkları Hastanesi,

Acıbadem 81020 İSTANBUL

Kabul Tarihi : 7.11.2002

SUMMARY

Culture Positivity Rate in Patients Suspected of Having Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis and Contribution of Tuberculin Skin Test to Diagnosis

Aims: To determine the culture positivity rate in patients suspected of having smear-negative pulmonary tuberculosis (PTB) and to determine the contribution of tuberculin skin test to discrimination of culture positive cases from culture negative cases and active PTB from inactive cases.

Method: According to hospital records (1999-2002), 77 patients suspected of having smear-negative PTB were studied. One hundred and thirteen sputum, 57 gastric aspiration fluid and 33 bronchial washing fluid specimens were examined and none of them was positive for acid-fast bacilli under the microscopic examination. The cases were grouped as high, intermediate and low risk for PTB according to their chest X-rays. Culture positivity rates for *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) were compared among groups. Tuberculin skin test results were compared to determine whether there was a difference between culture positive and negative groups and active PTB and inactive cases.

Results: Thirty seven of the patients had culture positivity for MTB at least in one specimen (48%). The mean value of tuberculin skin test results is higher in culture positive group than in culture negative group. In addition, this value is also higher in cases with active ATB than in inactive cases, but none of them were statistically significant.

Conclusion: The incidence of active PTB is high in patients suspected of having smear-negative PTB. There are culture positive cases among the ones who are radiographically inactive. Tuberculin skin test seems that it has no contribution for discriminating culture positive cases from culture negative cases and active PTB from inactive cases.

Key Words: Smear Negative, Tuberculosis, Tuberculin Skin Test.

GİRİŞ

ATB, etkin bir tedavisi olmasına rağmen bir çok ülkede sorun olmaya devam etmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, özellikle AIDS insidansının artmasıyla, tüberküloz insidansında da bir artış olduğunu ortaya çıkarmıştır. Akciğer tüberkülozu tanısında, altın standart MTB için kültür pozitifliği olmasına karşılık; olguların bir kısmında radyolojik ve klinik bulgular ile tanıya gidilmektedir(1,2).

Yapılan bir çalışmada; ATB şüphesi olan olgular, akciğer grafilerine göre yüksek, orta ve düşük riskli olarak sınıflandırılmışlardır(3). Başka bir çalışmada ise; ATB için tipik, yüksek olasılıklı ATB ve düşük olasılıklı ATB olarak sınıflandırılmışlardır(4). Bununla birlikte, aktif ATB ile inaktif ATB'yi radyolojik olarak ayırtmak her zaman mümkün olmamaktadır. Balgam, aklık mide suyu veya bronş yıkama sıvısı yaymaları negatif olan olgulara; kültür sonuçları çıkana kadar antitüberküloz tedavi verilmekte(1) ya da tedavi geciktirilmektedir(5). Yayma pozitif ATB, negatif olana göre çok daha fazla bulaşıcıdır(1). Yayma negatif olgular, özellikle radyolojik olarak düşük risk grubunda iseler, genellikle tanısal problem oluşturmaktadırlar. ATB tanısında, erken tanı yöntemlerine gereksinim olduğu açıktır. Bir erken tanı yöntemi olan PCR, halen ATB tanısında klinik kullanımda önerilmemektedir(3).

TDT, MTB ile infekte olup olunmadığının ayırımında kullanılmaktadır. BCG uygulanmış kişilerde; MTB enfeksiyonu tanısı için kullanılan eşik değerin, BCG uygulanmamışlara göre daha yüksek olması(6,7), TDT'nin, benzer şekilde aktif ATB ile inaktif olguların ayırımında faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Yayma negatif ATB şüphesi olan olgularda, kültür pozitiflik oranını ve TDT'nin kültür pozitif olguları kültür negatif olgulardan ve aktif ATB'yi inaktif olgulardan ayırmadaki katkısını belirlemek amacıyla, 1999-2002 yılları arasında şüpheli ATB tanısı alan hastaların dosyaları tarandı.

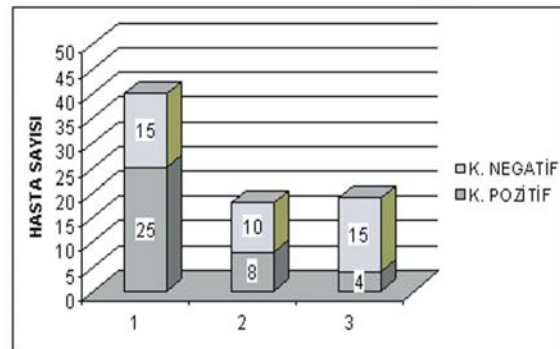
GEREÇ VE YÖNTEM

Hastane kayıtlarına göre (1999-2002), yayma negatif ATB şüphesi olan 121 hasta dosyası tarandı. ATB geçirdiği bilinenler, hastaneye yatmadan önce anti tüberküloz tedavi başlanmış olduğu anlaşılanlar ya da kayıtları uygun olmayanlar çalışmadan çıkarıldılar. Yetmişyedi hasta (76 erkek, bir kadın, yaş ortalaması; 22,2±3,4) çalışmaya alındı. Yüzonuç balgam, 57 mide aspirasyon sıvısı ve 33 bronş yıkama sıvısı örneği incelendi ve bunlarda ARB pozitifliği saptanan olmadı. Örnekler, BACTEC 460 sistemi ve/veya Lowenstein-Jensen besi yeri ile kültüre edildiler. Hastalar, PA akciğer grafilerine göre, iki göğüs hastalıkları uzmanı tarafından, ATB için yüksek, orta ve düşük risk grubu olmak üzere üç gruba ayrıldılar (3). Her grup için kültür pozitif ve negatiflik durumları belirtilerek, karşılaştırıldılar. TDT, 5 ünite tüberkülin kullanılarak sol kolun ön yüzüne intradermal olarak yapıldı. 72 saat sonra tecrübeli bir teknisyen tarafından, endurasyon ölçümü yapıldı. TDT sonuçları; kültür pozitif ve negatif gruplar arasında, aktif ATB ve inaktif olgular arasında, bir farklılığı saptamak için karşılaştırıldılar. TDT karşılaştırmaları için, Student t ve Mann Whitney U; gruplar arasında kültür pozitiflik ve negatiflik oranlarının karşılaştırması için χ^2 ve eğimde χ^2 testleri kullanıldı.

Hastaların 37 tanesinde; en az bir örnekte MTB için kültür pozitifliği saptandı. İki hasta hariç, bütün hastaların akciğer grafilerinin üst zonlarında lezyon vardı. Hastaları akciğer grafilerine göre yüksek, orta ve düşük risk olarak gruplandırdığımızda (Şekil-1); yüksek risk grubunda olan hastalarda diğerlerine göre, daha yüksek kültür pozitifliği oranı gözlenmiştir. Bu oran, yüksek risk grubunda olan hastalar için %63, orta ve düşük risk grubunda olanlar için sırasıyla %44 ve %21 olarak bulunmuştur. Aradaki farklılık, yüksek ve düşük risk grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca radyolojik olarak risk arttıkça, kültür pozitifliği oranının arttığı gözlenmiştir ($p=0,003$). Kültür pozitifliği saptanmayan hastalardan 16'sının akciğer grafilerindeki lezyonlar, yaklaşık 2 aylık 4'lü anti tüberküloz tedavi ile büyük oranda gerilemişlerdi. Bu hastalardan sadece 4 tanesine nonspesifik tedavi başlanmış olup, diğerlerine gerek görülmemiştir. Onaltı hastanın 9 tanesi yüksek risk, 6 tanesi orta risk, 1 tanesi de düşük risk grubuna aitti.

BULGULAR

Hastaların 37 tanesinde; en az bir örnekte MTB için kültür pozitifliği saptandı. İki hasta hariç, bütün hastaların akciğer grafilerinin üst zonlarında lezyon vardı. Hastaları akciğer grafilerine göre yüksek, orta ve düşük risk olarak gruplandırdığımızda (Şekil-1); yüksek risk grubunda olan hastalarda diğerlerine göre, daha yüksek kültür pozitifliği oranı gözlenmiştir. Bu oran, yüksek risk grubunda olan hastalar için %63, orta ve düşük risk grubunda olanlar için sırasıyla %44 ve %21 olarak bulunmuştur. Aradaki farklılık, yüksek ve düşük risk grupları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca radyolojik olarak risk arttıkça, kültür pozitifliği oranının arttığı gözlenmiştir ($p=0,003$). Kültür pozitifliği saptanmayan hastalardan 16'sının akciğer grafilerindeki lezyonlar, yaklaşık 2 aylık 4'lü anti tüberküloz tedavi ile büyük oranda gerilemişlerdi. Bu hastalardan sadece 4 tanesine nonspesifik tedavi başlanmış olup, diğerlerine gerek görülmemiştir. Onaltı hastanın 9 tanesi yüksek risk, 6 tanesi orta risk, 1 tanesi de düşük risk grubuna aitti.



Şekil-1 : Risk Gruplarına Göre Kültür Pozitifliği Oranı.

1-Yüksek Risk Grubu: Üst zonda yama tarzında infiltrasyon, kaviter görünüm.

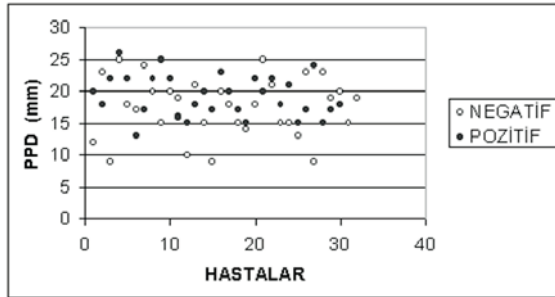
2-Orta Risk Grubu: Üst zonda aktivitesi belirlenemeyen lezyonlar.

3-Düşük Risk Grubu: İyileşmiş tüberkülozla uyumlu görünüm.

* $p < 0,05$

Dünya sağlık örgütünün yaptığı tanımlamada(1), yayma negatif akciğer tüberkülozu tanısı için, her olguda kültür pozitifliği gerekmemektedir. Çalışmamızda 2 aylık anti tüberküloz tedaviye yanıt veren hastaları da dahil ettiğimizde, aktif ATB tanısı olan hasta sayısı 53 ve bu hastaların tüm hastalara oranı % 69 olmaktadır.

Kültür pozitif olan hastaların 30'unda, kültür negatif hastaların ise 32'sinde TDT yapılmıştı. TDT yönünden kültür pozitif grup ile kültür negatif grup karşılaştırıldığında, kültür pozitif grupta ortalama TDT değeri ($19,2 \pm 3,3$ mm) negatif gruba göre ($17,5 \pm 4,7$ mm) daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,09$). Şekil-II de kültür pozitif ve negatif grupların TDT değerleri görülmektedir.



Şekil-2 : Kültür pozitif ve negatif gruplarda TDT değerleri.

Aktif ATB'li olgularda 40, inaktif olgularda ise 22 TDT yapılmıştı. Bu iki grubu karşılaştırdığımızda; ortalama TDT değeri aktif ATB'li grupta inaktif gruba göre daha yüksekti, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,31$).

TARTIŞMA

ATB tanısında ve tedavi takibinde, yayma ve kültürün büyük önemi vardır(1). Hastanemizde yatmış olup, şüpheli ATB tanısı alan, yayma negatif hastalarda MTB için kültür pozitifliği oranını %48 olarak bulduk. Bu oran, radyolojik sınıflamaya göre yüksek risk grubunda olan hastalar için %63, orta ve

düşük risk grubunda olanlar için sırasıyla %44 ve %21 olarak bulunmuştur. Radyolojik olarak risk arttıkça, kültür pozitifliği oranının arttığı gözlenmiştir ($p=0,003$). Yayma negatif olgularda ATB tanısında güçlüklerle karşılaşıldığı göz önünde bulundurulunca, radyolojik olarak düşük risk grubunda olan olguların tanısının daha da zor olduğu ortaya çıkmaktadır. Yayma pozitifliği için 1 ml balgamda en az 104 basil olmasının gerekmesi bu duruma bir açıklama getirirse de(8) alınan örnek sayısı da önemlidir(1). Rutin olarak önerilen; üç gün üst üste sabahları ilk balgamın alınmasıdır(9). İki balgam örneğinin yeterli olabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur(10). Diğer yandan 1 ml balgamda 104 basil olan olgular yayma pozitif ve yayma negatif sınırında olan olgulardır(8). Bu durumda pozitif, negatif ayırımında inceleme yapan teknisyenin tecrübesi önem kazanmaktadır(11). Uygun laboratuvar koşullarda yayma pozitif akciğer tüberkülozu olguları tüm ATB olgularının %65'ini oluşturmaktadırlar(1). Ancak her zaman uygun şartlar bulunmadığından, ATB'li hastalarda yayma negatif olguların oranı %25-60 arasında değişebilmektedir. Yayma negatif olguların %50'sine yakınında ATB tanısı ilk başvuruda atlanabilmekte(3), bu nedenle tedavi başlamada gecikmeler yaşanabilmektedir(5). ATB tanısında, özellikle yayma negatif olgularda erken tanı yöntemlerine gerek olduğu açıktır. Henüz yayma negatif hastaların tanısında kullanılması önerilmemesine rağmen, çok hızlı sonuç veren bir yöntem olan PCR'in yayma negatif olgularda tanı oranını artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(3,13). Ayrıca tanıya katkı sağlamak için yayma negatif ATB şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde; başlangıçta kısa süreli nonspesifik antibiyoterapiyi içeren algoritmalar önerilmekte ya da denenmektedir(1,12,14).

Yapılan bir çalışmada, radyolojik olarak yüksek risk grubunda ATB şüphesi olan yayma negatif olgularda kültür pozitiflik oranı %60 olarak bulunmuştur(3). Diğer bir çalışmada ise risk grubu ayırmaksızın yayma negatif hastalarda bu oran %24 olarak bulunmuştur(14). Başka bir çalışmada 47 kültür pozitif hastanın 30'u yayma pozitif olarak bulunmuştur(4). Aradaki farklılıkların örnek alımı, hastaların özellikleri, laboratuvar farklılıkları gibi birçok faktörden kaynaklanabileceği düşünülmektedir(3,11). Uygun şartlarda ve sayıda alınan örnekler ile uygun laboratuvar koşullarında, bu oranlar değişebilir. Nitekim klinik, radyolojik ATB ile uyumlu bulguları olan ve yaklaşık 2 aylık anti tüberküloz tedaviye yanıt veren olgular ile birlikte, çalışmamızda ATB'li olguların oranı % 69'a çıkmak-

tadır. Diğer yandan HIV pozitif hastalarda ise radyolojik bulgular atipik olabilmekte, normal akciğer grafisi olup ta öksürük, balgam çıkarma, kilo kaybı gibi semptomları nedeniyle ATB'den kuşkulanan hastalarda kültür pozitiflik oranı %10'lara kadar yükselbilmektedir(15,16). Çalışmamızda iyileşmiş tüberkülozla uyumlu radyolojisi olan 4 hastada MTB için kültür pozitifliği saptanması, radyolojik olarak düşük risk grubunda olan ATB şüpheli olgularda tanıda daha dikkatli olunması gerekliliğinin vurgulanması açısından önemlidir.

Ortalama TDT değeri kültür pozitif grupta kültür negatif gruba göre daha yüksek olarak bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine TDT değerleri yönünden, aktif ATB'li olgular ile inaktif olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kartaloğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada akciğer tüberkülozlu olguların % 7'sinde TDT negatif olarak bulunmuştur(17). Yine ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise akciğer tüberkülozlu olguların %35'inde TDT negatif olarak bulunmuştur(18). Gerçekten de yakın zaman önce yapılan bir çalışmada, TDT'nin aktif ATB ile inaktif ATB'yi ayırmada faydalı olmadığı, ayrıca TDT'de sonuçların rakamsal büyüklük yerine pozitif ya da negatif olarak verilmesi gerektiği vurgulanmıştır(19). Ancak bununla zıt görüşte olabilecek, TDT'nin rakamsal büyüklüğünün önemli olabileceğini düşündüren yayınlar da vardır(6).

Farklı kapasitelerde T hücre alt gruplarının farklı özelliklerinin olması hücrel immünite ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılık arasındaki dengenin T hücre alt gruplarının farklı aktivasyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Spesifik antijenlerin tercihen tek bir CD4 hücre alt grubunu duyarlılaştırdığına dair bazı deliller bulunmuştur. Bu durum mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı farklı kişilerde farklı yanıtlar oluşmasını ve bazı aşıların deri testi ile her zaman korele olmayışını açıklayabilir. Kişiler arasında gecikmiş tipte aşırı duyarlılık ve hücrel immünite arasındaki dengenin farklılık göstermesi büyük olasılıkla genetik olarak belirlenmektedir. Bu denge bir kişinin aktif MTB enfeksiyonuna nasıl yanıt vereceğinin önemli bir belirleyicisidir(20).

Sonuç olarak, yayma negatif akciğer tüberkülozu şüphesi olan olgular arasında, aktif ATB oranının yüksek olduğunu, radyolojik olarak inaktif görünen olgular arasında MTB için kültür pozitif olgular olabileceğini söyleyebiliriz. Ayrıca TDT'nin kültür pozitif olguları kültür negatif olgulardan ve aktif ATB'yi inaktif olgulardan ayırmada katkısının olmadığı izlenimi edinilmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization: *Treatment of Tuberculosis, Guidelines for National Programmes*, Geneva,1997.
2. Dye, C. : *Tuberculosis 2000-2010: Control, but not elimination. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2000;4: S146-S152.
3. Lim, T.K., Gough, A., Chin, N.K., and Kumarasinghe, G.: *Relationship between estimated pretest Probability and Accuracy of Automated Mycobacterium Tuberculosis Assay in Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis. Chest* 2000; 118:641-647.
4. Tattevin, P., Casalino, E., Fleury, L., Egmann, G., Ruel, M., Bouvet, E.: *The Validity of Medical History, Classic Symptoms, and Chest Radiographs in Predicting Pulmonary Tuberculosis Derivation of a Pulmonary Tuberculosis Prediction Model. Chest* 1999; 115:1248-1253.
5. Salaniponi, F.M., Gausi, F., Kwanjana, J.H., Harries, A.D. *Time between sputum examination and treatment in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis Int J Tuberc Lung Dis* 2000 Jun;4(6):581-3.
6. Chee, C.B.E., Soh, C.H., Boudville, I.C., Chor, S.S., and Wang, Y.T. *Interpretation of the tuberculin skin test in Mycobacterium bovis Bcg-vaccinated Singaporean schoolchildren. Am J Respir Crit Care Med Vol 164. pp 958-961, 2001.*
7. *The Official Statement of The American Thoracic Society and The Centers For Disease Control and Prevention: Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1376-1395, 2000.*
8. *Who tuberculosis diagnostics Workshop:- product development guidelines- Cleveland, Ohio, 27 July, 1997.*
9. Washington, J.A. *Microbiologic diagnosis of lower respiratorytract infection. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders,1994; 585-609.*
10. *The Utility of a Single Sputum Specimen in the Diagnosis of Tuberculosis, Derel Finch, MD; and Christopher D. Beaty, MD: Chest* 1997; 111:1174-79.
11. Nguyen, T.N.L., Wells, C.D., Binkin, N.J., Becerra, J.E., Pham, D.L., Nguyen, V.C. : *Quality control of smear microscopy for acid-fast bacilli: the case for blinded re-reading. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1999;3:55-61.
12. Wilkinson, D., Newman, W., Reid, A., Squire, S.B., Sturm, A.W., Gilks, C.F. : *Trial-of-antibiotic algorithm for the diagnosis of tuberculosis in a*

- district hospital in a developing country with high HIV prevalence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2000;4:513-518.
13. Patnaik, M., Liegmann, K. and Peter, J B.: Rapid Detection of Smear-Negative Mycobacterium Tuberculosis By PCR and Sequencing for Rifampin Resistance with DNA Extracted Directly from Slides. *Journal Of Clinical Microbiology*, Jan. 2001, p. 51-52.
 14. Wilkinson, D., De Cock, K.M., Sturm, A.W.: Diagnosing Tuberculosis in a Resource-poor setting: The Value of a Trial of Antibiotics. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1997;91:422-424.
 15. Marciniuk, D.D., McNab, B.D., Martin, W.T., Hoepfner, V.H. : Detection of pulmonary tuberculosis in patients with a normal chest radiograph. *Chest* 1999;115:445-452.
 16. Perlman, D.C., El-Sadr, W.M., Nelson, E.T. et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related Immunosuppression. *Clinical Infectious Disease* 1997;25:242-246.
 17. Kartaloğlu, Z., Köylü, R., Göktepe, M., İlvan, A.: Askerlik Çağındaki Gençlerde Akciğer Tüberkülozunun Klinik ve radyolojik Parametreleri. *GATA Bülteni* 1995; 37 :305-399.
 18. Saraç, S., Sancı, N., Yurteri, G., Yalçınöz, C., Demiröz, F.Ö. : PPD Reaksiyonu ile Serum Protein Düzeyi, Akciğer Tüberkülozunun Yaygınlığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Heybeliada Tıp Bülteni*; Mayıs 1997 Cilt 3 Sayı 2: 41-43.
 19. Al Zahrani, K., Al Jahdali, H., Menzies, D.: Does size matter? Utility of Size of Tuberculin Reactions for The Diagnosis of Mycobacterial Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Oct;162 (4 Pt 1):1419-22.
 20. Dunlap, N.E., Briles, D.E. : Immunology of Tuberculosis. *Medical Clinics of North America*. 1993; 77: 1235-1251.