

ERİŞKİNLERDE LATENT TÜBERKÜLOZ İNFEKSİYONU TANISI

Doç. Dr. Dane Ediger

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Allerjik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş

Çoğu olguda *Mycobacterium tuberculosis* (M Tb) infeksiyonu konak savunması tarafından durdurulur ancak latent tüberküloz infeksiyonu (LTBI) devam eder. Yaşamın daha sonraki herhangi bir döneminde LTBI aktif hastalık haline dönüşebilir. Bu nedenle latent infeksiyonun saptanması ve gerektiğinde tedavisi Tb kontrolünde önemlidir. Çoğu kişide M Tb infeksiyonu konak savunması tarafından başlatılır, ve infeksiyon latent olarak devam eder. Bununla birlikte latent infeksiyon herhangi bir zamanda aktif hastalığa dönüşme potansiyeli taşır. Latent tüberküloz infeksiyonunun tanımlanması ve tedavisi yaklaşık %90 olguda hastalık gelişim riskini azaltması yanında (1) toplumdaki olası infeksiyon kaynak sayısını azaltma ve kişilerin sağlığını korumada önemlidir (2,3). LTBI saptamada iki yöntem bulunur: Tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım ölçümleri (IGRA). Her iki test de hücrel immüniteyi değerlendirir. Bu bölümde HIV-negatif hastalarda LTBI tanısı aktarılmıştır.

Test Endikasyonları

Latent Tb infeksiyonunu belirlemek için yapılan bu testin amacı Tb gelişme riski olan kişileri ve LTBI tedavisinden yarar görecekt kişileri belirlemektir (4,5). Test pozitif çıktığı zaman tedavi verilmesi planlanan ve tedaviden yarar görecekt kişilere test yapılmalıdır.

Bu testle yeni infeksiyon riskini ve eşlik eden bazı durumlar nedeniyle (**Tablo 1**) reaktivasyon riski yüksek kişiler belirlenir. Bu başlıkta Tüberkülin deri testleri hakkında bilgi verilmiştir. IGRA testleri ayrı başlıkta sunulacaktır. Genel olarak bu testler erişkinde aktif Tb tanısında kullanılmazlar.

Yeni infeksiyon riski

Latent Tb araştırması yeni infeksiyondan şüphelenilen kişilere uygulanır. Aktif tüberkülozlu ile aynı evde yaşamak gibi yakın temas durumu, sağlık çalışanlarının çok bulaştırıcı aktif Tb hastasıyla temas durumu gibi hallerde yeni infeksiyon riski artmıştır. Maruziyeti izleyen bir kaç

yıl içinde aktif hastalık riski çok yüksek olduğu için bu durumdaki kişiler yaşa bakılmaksızın latent enfeksiyon yönünden değerlendirilmelidir (**Tablo1**).

Aktif akciğer Tb hastası ile yakın temastaki kişilerde eğer ilk TST negatif ise 8-12 hafta sonra ikinci test yapılmalıdır. Sağlık çalışanı ise iki basamaklı testi takiben yılda bir test yapılmalıdır.

İnfeksiyonu takiben ilk 2 yıl içindeki hastalık gelişme riski yaşa bağlıdır: Yaş yükseldikçe doğal ve edinilmiş immüniteye bağlı olarak risk azalır (6):

- **Yaş** **Hastalık riski**
- Bebek (≤1): %50
- Çocuk (1- 2 yaş): %12-25
- Çocuk (2- 5 yaş): %5
- Çocuk (5-10 yaş): %2
- Yaş: >10: %10- 20

Reaktivasyon riski artışı

Reaktivasyon riski yaşa ve reaktivasyon risk derecesine bağlıdır. (**Tablo 1** ve **Tablo 2**). Riskli kişilere tek bir test yapılır. Test negatif ise ikinci test yapılmaz. LTBI olan normal sağlıklı kişilerde yıllık aktif tb gelişme riski %0.1 iken, hemodiyalizdekiler veya solid organ transplantlılarda %1-2'ye, HIV pozitiflerde %10'a kadar çıkabilir (7).

Yüksek risk: Yüksek riskli kişilerde reaktivasyon riski en az 6 kat artmıştır. Bunlar; immünsüprese durumlar (lenfoma, lösemi, baş boyun kanserleri, kemoterapi, solid organ transplantı, HIV enfeksiyonu, TNF-alfa inhibitörleri), ve akciğer grafisinde fibronodüler sekel lezyonlardır (inaktif Tb). Tüm bu durumlarda LTBI saptamak için yaşa bakılmaksızın bir tek TST yapılmalıdır.

Orta Risk: Orta riskli kişilerde aktif Tb riski 3-6 kat artmıştır. Bunlar; diyabetliler (insülin gereksinimine bakılmaksızın), ve kortikosteroid tedavi alanlardır. Bu kategoride 65 yaş altı kişilerde LTBI değerlendirmek için tek bir TST yapılır.

Hafif artmış risk: Normal kişilerden 1.5-3 kat artmış aktif Tb riski vardır. Düşük kilolu, sigara içen, akciğer grafide küçük granülomları olan kişilerdir. Bu kategorideki 50 yaş altı kişiler LTBI değerlendirmesi için tek bir test yapılırlar.

Yaş: INH a bağlı hepatit riski ve diğer yan etkiler 35 yaşın üzerinde artar, 50 yaş üzerinde sıklaşır (8,9). Dolayısıyla test pozitif çıktığı zaman tedavi verilecekse yaş da göz önünde bulundurulmalıdır (8-10)

LTBI ortaya koymak için yaşla ilgili kriterler aşağıdadır: (**Tablo1**)

- ≥65 yaş, hepatit riski ≥%5 olup reaktivasyon riski yüksek olanlara TST ve tedavi yapılır (8).
- 50-65 yaş hepatit riski %3-5 olup reaktivasyon riski orta ve yüksek ise TST ve tedavi yapılır
- <50 yaş hepatit riski %3 den küçüktür, reaktivasyon riski hafif, orta ve yüksek olanlara TST ve tedavi yapılır.

Tüberkülin Deri Testi

Mikobakteriyal antijenlere daha önceden duyarlılık olup olmadığını tanımlayan testtir. Tüberkülin materyalinin intradermal enjeksiyonu şeklinde uygulanır ve hastada T lenfosit aracılıklı gecikmiş hipersensitivite reaksiyonunu uyardığı için 48-72 saat sonra gelişen endurasyonun çapı ile değerlendirilir.

Uygulama: Purifiye protein derivesi (PPD) 0.1ml yani 5 tüberkülin ünitesi önerilir (11). TST uygulama yöntemi Mantoux tekniğidir. Sol ön kolun iç yüzünde 1/3 üst bölgeye tüberkülin materyali intradermal olarak uygulanır. Testin okunması 48-72 saat sonra (eritemin değil) endurasyonun çapı ölçülerek yapılır. Bunun için öncelikle parmak ucu ile endurasyonun çeperi kalemle işaretlenerek en geniş iki çapı ölçülür ve kaydedilir (10-12). Okuma süresi 72 saatten uzun olursa testin doğruluğu azalır, bu durumlarda TDT'ni tekrar etmek daha uygundur. TDT 7 gün sonra tekrar edildiğinde 'boosting' etki pozitif sonuca neden olabilir. 96 saat sonra ölçülen güçlü pozitif yanıt kabul edilebilir. Çoklu delme yöntemi (Tine test, Heaf test) verilen tüberkülin miktarı tam bilinemediğinden kullanılmamalıdır (12).

Tekrarlayan ve seri test uygulaması: Eğer TST pozitif ise tekrarlanmamalıdır. Eğer test pozitif ise daima pozitif kalır, tekrarlanmasında herhangi bir yarar yoktur. Eğer öyküde TST pozitifliği varsa ama belgesi yoksa bunu doğrulamak için test tekrarlanabilir. Eğer TST negatif ise tekrarlanmasını gerektiren durumlar vardır:

Kişinin aktif Tb'li kişiyle yakın temas durumu. Bu kişilerde geç tip hipersensitivite henüz gelişmeden ilk TST yapılmışsa negatif kalabilir. Bu nedenle son temastan 8 hafta sonra test tekrar edilmelidir. Bu süre yeni enfeksiyon geliştiğinde tüberkülin konversiyonu için gereken 3-7 haftalık süre nedeniyle gereklidir (13). Tekrar testte aynı yöntem ve doz kullanılır, ancak uygulama yeri diğer ön koldur.

Olası temasta bulunacak kişiler: Sağlık çalışanlarının mesleki olarak farkında olmadan Tb basiliyle karşılaşabileceği olasılığıdır. ABD'de bu grup için seri olarak yıllık TST testi yapılır. Ek olarak saptanan yeni bir temas sonrasında da test yapılır (14).

Olası Tb teması olan kişilerde daha önceden LTBI pozitif olduğu biliniyorsa bazal akciğer grafisi çekilerek değerlendirilir ve kişi semptomlar yönünden izleme alınır.

Tb'un insidansının düşük olduğu ülkelerde (yılda 1/1000 den az olgu) mesleki riski olmayan kişilere seri TST uygulaması **kesinlikle önerilmez**. Tb insidansının ve yıllık infeksiyon riskinin yüksek olduğu bölgelerde de uygulama zorluğu nedeniyle seri test uygulanmamaktadır (15).

Seri testten önce doğru bazal test yapılmalıdır: Mikobakteriyal antijenlere çok eski maruziyette (daha önceki BCG aşısı, non-tüberküloz mikobakteriler, eski Tb enfeksiyonu gibi) Tüberkülin reaksiyonu zayıflayabilir ve başlangıçtaki test negatif olabilir (16-18). Ancak yapılan bu ilk testte verilen antijenle immüniteye hatırlatma uyarısı yapılmış olmakta ve ikinci yapılan TST testi pozitif olabilmektedir (Booster etkisi). Dolayısıyla seri yapılan testlerde pozitif sonucun yeni bir infeksiyona mı yoksa eski maruziyetlere mi bağlı olduğunu ayırtetmek güç olur. Bu nedenle tekrarlayan test yapılacaksa ilk test 1-4 hafta sonra diğer koldan tekrarlanmalı ve ikinci yapılan ölçüm bazal değer kabul edilmelidir.

Testin Değerlendirilmesi: TDT pozitif ya da negatif olarak değerlendirilmelidir (**Tablo 3**). Endürasyon çapı 5 mm ve üzeri kabul edildiğinde duyarlılık %98, 10 mm ise %90, 15 mm ise %50-60 bildirilmiştir (19). Endürasyon çapı cut-off değeri yükseldikçe duyarlılık azalır özgüllük artar. Değerlendirmede yüksek cut-off değeri Tb infeksiyonunun düşük olasılıklı ve non-tüberküloz mikobakteriyal maruziyetin yüksek prevalansta olduğu bölgelerde kullanılır. TST negatif ise yanlış negatif sonuç olasılığı düşünülmelidir. Eğer test pozitif ise başka test yapılmaz. Kişi aktif Tb yi dışlatmak için hekim tarafından değerlendirilmelidir. Bulunduğu ülkeye göre LTBI tedavisi düşünülmelidir.

Negatif Testler:

Yanlış Negatif Test: Biyolojik ve teknik nedenlerden TST yanlış negatif kalabilir (**Tablo4**). Biyolojik nedenler: İmmünsüpresyon veya immün yetmezlik durumlarıdır. Teknik nedenler ise Tüberkülinin uygun olmayan saklanma, uygulama ve yorumlamasından kaynaklanır. Daha önceki yıllarda kabakulak ve candida gibi kontrol antijenleriyle anergi testi yapılarak gerçek negatif ve pozitifin ayrımı yapılmaya çalışılmıştı. Ancak günümüzde LTBI tanısında anergi testlerinin rolü tam tanımlanmamıştır ve önerilmemektedir. (10-12)

Negatif Testlerde Yaklaşım: Yakın zamanda aktif Tb hastası ile yakın teması bilinen erişkin kişide ancak ciddi şekilde immün yetmezliği varsa (HIV enfekte, transplant alıcısı) TST veya IGRA negatif olsa dahi LTBI tedavisi düşünülmelidir. Bu hastalarda aktif Tb varlığı dışlandıktan sonra LTBI tedavisi başlatılır ve 8 hafta sonra TST ya da IGRA tekrar edilir (13). Eğer ikinci test pozitif ise tedavi devam ettirilir, negatif ise genellikle tedavi kesilir.

Pozitif Testler:

Pozitif prediktif değeri gerçek infeksiyon olasılığını gösterir. Eğer maruziyet riski yüksekse (aktif tb hastası ile yakın temas) prediktif değeri artar.

Yanlış Pozitiflik: Yanlış pozitif testin iki ana nedeni vardır: nontüberküloz mikobakteriler ve BCG aşılması. Ancak bir kişide LTBI ve/veya hastalık gelişimi için yüksek risk varsa yanlış pozitifliğe yol açan olası nedenlere rağmen LTBI tedavi verilir.

Nontüberküloz mikobakteriler: (NTM) NTM ile infeksiyon tüberkülin testinde yanlış pozitiflik yapabilir. Pozitif testlerin %1-5'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (20). ABD'de sağlık alışanlarında 9-14 mm reaksiyonların %50'sinde olduğu düşünülmektedir. Gerçek Tb insidans oranı %5'den düşük olan ülkelerde bu etki önemlidir (20).

BCG aşısı: BCG aşısı iyi bilinen ama genelde yanlış anlaşılan bir yanlış pozitiflik nedenidir. BCG'nin TST'e etkisi aşılamanın yapıldığı yaşa başlıdır (20). Yaşamın ilk yılında yapılan BCG'nin 10 yaştan sonra uygulanan TST'ye anlamlı bir etkisi yoktur. Daha sonra yapılan BCG rneğin 5 veya 6 yaşında uygulanan ise daha güçlü ve uzun etkiye sahiptir. Bu yaşta aşılanların %20'si 10 yıl ve daha sonrasında TST pozitif kalabilmektedir.

Bazen kişiler BCG aşısının hangi yaşta yapıldığı bilemeyebilir (21). BCG aşısının neden olduğu TST reaktivitesi IGRA testleriyle ayrılabilir.

Pozitif Testin Tedavisi: Pozitif TST veya IGRA sonucu olan kişilere LTBI tedavisi verilmeden önce aktif Tb olup olmadığını saptamak için klinik değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme öksürük, ateş, kilo kaybı gibi semptom varlığı, fizik muayene ve akciğerin radyolojik değerlendirmesinden oluşur.

Akciğer grafisinde parenkimde özellikle üst loblarda infiltrasyon varsa anormal olarak düşünülür. Üst loblarda fibrondler hastalık veya kalsifiye granülomlar daha önceden geçirilmiş tüberküloz sekeli olarak değerlendirilir ve hastanın reaktivasyon riski olduğunu gösterir (**Tablo2**) Semptomları olan ya da radyolojik anormalliği bulunan hastada balgam örneğinden mikroskopik inceleme ve kültür alınması ve tanıya ulaşılırsa uygun tedavi başlanması gereklidir. Hasta balgam çıkaramıyorsa balgam indüksiyonu yapılabilir. Akciğer dışı organ bulguları da değerlendirilmelidir. LTBI'li hastada olası HIV infeksiyonu da düşünülmelidir.

Sağlık alışanları: Başlangıçtaki iki aşamalı testten sonra düzenli yıllık test yapılmalıdır. Aktif Tb hastasına temas eden sağlık çalışanlarına yaklaşımda TST durumuna ve temas kalma süresine göre karar verilir. Genellikle, klinik teması takiben primer infeksiyon gelişmişe TST konversiyon 3-8 hafta içinde oluşur. Özetle TST Tb infeksiyonunu teması takiben 3 haftadan uzun süre geçmişe gösterebilir. Klinik yaklaşım şöyledir:

- Daha önceden TST'si negatif olanlar (ideal olarak negatif iki aşamalı test), ve düşük olasılıklı geçici bir temas ise temastan 8 hafta sonra tek TST yapılır. 5 mm nin üzerinde pozitif ise yeni TST pozitifleşmesi olarak değerlendirilir.
- Daha önceden TST yapılmamış, düşük Tb insidansı olan ülkede doğmuş, BCG aşısı olmayanlarda bazal TST testi hemen yapılır. (örneğin teması takiben ≤ 2.5 hafta içinde). Eğer pozitif ise bu daha önceki Tb infeksiyonunu gösterir. Eğer negatif ise ikinci test maruziyetten 8 hafta geçtikten sonra yapılır. İkinci test pozitif >5 mm ise bu durum yeni Tb infeksiyonu olarak düşünülür.
- Tb insidansının orta –yüksek olduğu ülkede doğmuş ve/veya BCG aşı öyküsü olan, daha önce TST olmayan kişilerde teması takiben 3 hafta süre dolmadan bazal iki aşamalı TST yapılır. Eğer pozitif ≥ 5 mm ise bu daha önceki LTBI infeksiyonunu gösterir. Negatif ise ikinci TST testi temastan 8 hafta geçtikten sonra yapılır. İkinci test pozitif ise yakın zamandaki TST pozitifleşmesini gösterir. Primer infeksiyonu takiben IGRA'nın pozitifleşmesi arasındaki interval tam aydınlanmadığından bu durumlar için IGRA uygun tanı yöntemi değildir. IGRA'nın conversiyon ve reversiyonunun nasıl yorumlanacağı konusunda da görüş birliği yoktur.

Allerjik reaksiyonlar

TST ye karşı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir. Testten sonra PPD'nin uygulandığı bölgede 20 dakikada ödem ve eritem reaksiyonları gelişir. Bir klinik seride 3248 allerji hastasında PPD testine erken tip allerjik reaksiyon oranı %2-3 olarak bildirilmiştir (22) Sistemik allerjik reaksiyonlar (ürtiker, anjioödem, dipne, anafilaksi)nadir bildirilmiştir (23,24). Sıklığı 1-3 /milyon doz olup aşılarda olan anafilaksiye benzer orandadır (24).

2000-3000 hastada bir gibi oldukça seyrek görülen diffüz makülopapüler raşlar 12 saatte belirip 1-2 günde ortadan kaybolmaktadır (25). Bu allerjik reaksiyonlar TST'in 48-72 saatteki sonucunu etkilememektedir. Allerjisi olan hastaya daha sonra TST yapılmamalıdır. Yılda bir klinik olarak aktif hastalık yönünden değerlendirilmeli ve yeni semptom varsa akciğer grafisi çekilmelidir.

Tedavi seçenekleri: Hasta sonrası LTBI tedavi yönünden uzmana yönlendirilmeli ve yararı gösterilmiş durumlar için tedavi verilmelidir. Risk yarar oranına göre tedavi başlanmamalıdır.

Tekrarlanan Testin Yorumu: Seri ve tekrarlayan testin yorumu için (13).

Booster yanıtı : Herhangi bir temas olmadığı zaman başlangıçta negatif olan testin 1-4 hafta sonra pozitif olması durumudur (Örneğin sağlık çalışanlarında işe başlama öncesi yapılan test). Booster yanıtı önceki BCG aşısı, nontüberküloz mikobakterilere duyarlılık ve eski infeksiyon durumu gibi nedenlerle oluşabileceğinden başlangıç TST testine göre LTBI tanısında daha az

spesifiktir. Booster yanıtı olanlarda aktif Tb gelişme riski, ilk TST pozitif olanlarınkinden daha düşüktür (8-26).

Konversiyon: Deri testinin pozitifleşmesi aşağıdaki durumlarda görülür.

- Yakın zamandaki temastan sonra başlangıç negatif olan TST'in 8 hafta sonraki tekrarında pozitifleşmesi.
- Bazalde TST negatif olup yıllık seri ölçüm yapılanlarda (sağlık çalışanları) testin pozitif bulunması

Deri testi konversiyonu olanlarda aktif Tb gelişme riski booster yanıtı olanlardan daha yüksektir.

Tanım: Hem booster yanıtında hem konversiyonda ikinci TST'nin endürasyon çapı 10 mm ve üzeri ise ya da ilk teste göre 6 mm ve üzerinde büyüme göstermişse pozitif kabul edilir (13)

Hem boosting hem konversiyon için 12- 18 mm arası kriterler önerilmekle beraber daha özgün ama daha az duyarlıdır. Reaksiyonu 10 mm den büyük olan ve LTBI tedavi verilmesi düşünülen tüm bireyler aktif Tb yönünden klinik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Reaksiyon kaydedilmeli ve başka test yapılmamalıdır.

Hastanın bilgilendirilmesi: Temel ve ileri olacak şekilde yazılı olarak hastaların başlıca konularda bilgilendirilmeleri sağlanmalıdır.

Özet ve Öneriler:

- LTBI nin tanısı ve tedavisi reaktivasyon olasılığını önemli ölçüde azaltmaktadır. Dolayısıyla olası infeksiyon kaynaklarını azalttığı için hem birey hem toplum sağlığını korur. (Bkz. Giriş)
- LTBI tedavisi çeşitli klinik durumlar nedeniyle Tb riski artmış kişilere veya aktif Tb olduğu bilinen kişiyle temas yaşanmışsa yapılmalıdır (**Tablo 1**). LTBI testi sadece tedaviden fayda göreceği düşünülen kişilere yapılmalıdır. Öyle ki test yapma kararı verilmişse eğer pozitif çıkarsa tedavi başlanacağı anlamına gelmelidir. (Bkz **Test endikasyonları**)
- İNH'a bağlı hepatit riski yaşla arttığı için LTBI testi için bazı yaş kriterleri de vardır. (**Tablo 1 ve Tablo 2**)
 - ≥65 yaşta reaktivasyon riski yüksekse test yapılmalıdır.
 - 50-65 yaş arasında orta veya yüksek risklilerde
 - <50 yaş ise reaktivasyon riski hafif, orta ve yüksek riskli olanlarda yapılabilir.(Bkz **Yaş**)

- Tüberkülin deri testi, M. tuberculosis'den köken alan pürifiye protein derivativesinin (PPD) intradermal alınmasına yanıt olarak gelişecek olan gecikmiş tip aşırıduyarlılık reaksiyonunu ölçerek değerlendirilir. Yorum (**Tablo 3**) de gösterilmiştir.(Bkz **TDT**)
- Primer Tb infeksiyonundan sonra 8 haftaya kadar olan süre TST değişimi için gereklidir. Aktif Tb olduğu bilinen kişiyle yakın zamanda temas etmiş olanlar başlangıç TST negatif ise teması izleyen 8. haftada tekrar test yapılır.
- TST yanlış negatifliği biyolojik nedenlerle olabileceği gibi (örneğin immün suppresyon), TST yapılması, PPD materyali, okuma gibi teknik faktörler nedeniyle de olabilir (**Tablo 4**). TST yanlış pozitifliği ise nontüberküloz mikobakteriler ve BCG aşısı nedeniyle olabilmektedir. LTBI olasılığı yüksek olan ya da infekte olduğu takdirde hastalık gelişme riski yüksek olan hastalarda yanlış pozitiflik için potansiyel nedenler bulunsa dahi LTBI tedavisi verilmelidir.
- Yakın zamanda aktif Tb hastası ile yakın teması olan ağır immünyetmezlikli kişilerde başlangıç TST negatif bile olsa LTBI tedavisi başlanır. 8 hafta sonra test tekrarlanır, TST pozitif ise tedavi devam ettirilir, hala negatif ise tedavi kesilir.
- TST ve IGRA testleri pozitif olan hastalar aktif tb varlığı yönünden ateş, öksürük, kilo kaybı gibi semptom varlığı, akciğer grafisi ve fizik muayeneyi içeren klinik değerlendirmeye alınır ve LTBI tedavisi yönünden değerlendirilir.
- Tüberkülin booster etkisi: genellikle 1-2 hafta içinde herhangi bir temas öyküsü olmayan hastada yapılan ilk test negatif iken ikinci testin en az 10 mm olması durumudur. Tüberkülin konversiyonu (pozitifleşmesi) daha önce negatif olduğu (<10 mm)bilinen hastada potansiyel temas sonrası 10 mm ve üzeri endürasyon oluşmasıdır.

Kaynaklar

1. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3:847.
2. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2004; 350:2060.
3. Rieder, HL. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.
4. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2011; 364:1441.

5. Mansuco JD, Tribble D, Mazurek GH, et al Impact of targeted testing for latent tuberculosis infection using commercially available diagnostic. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 234
6. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1078.
7. Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:572.
8. Stead, WW, To, T, Harrison, RW, et al. Benefit-risk considerations in preventive treatment of tuberculosis in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987; 107:843.
9. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991.
10. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221.
11. Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the united states of america of two tuberculins, PPD-S AND RT 23. *Bull World Health Organ* 1964; 31:161.
12. Menzies, D, Doherty, TM. Diagnosis of latent tuberculosis infection. In: Reichman and Hershfield's Tuberculosis, a comprehensive international approach, Raviglione MC (Ed), New York, Informa Healthcare USA. 2006:215-63.
13. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting , conversion and reversion. *Am J respir Crit Care Med* 1999: 159; 15.
14. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1.
15. World Health Organization. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. WHO/CDS/TB/99.269. *IJTLD* 1999.
16. Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994; 120:190.

17. Richards NM, Nelson KE, Batt MD, et al. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1979; 120:59.
18. Gordin FM, Perez-Stable EJ, Flaherty D, et al. Evaluation of a third sequential tuberculin skin test in a chronic care population. Am Rev Respir Dis 1988; 137:153.
19. World Health Organization, Tuberculosis Research Centre. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. Bull World Health 1955; 22:63.
20. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2010; 105:435.
21. A World Atlas of BCG Vaccination Policies and Practices: <http://www.bcgatlas.org/> (Accessed April 1, 2009).
22. Tarlo SM, Day JH, Mann P, Day MP. Immediate hypersensitivity to tuberculin. In vivo and in vitro studies. Chest 1977; 71:33.
23. Youssef E, Wooltorton E. Serious allergic reactions following tuberculin skin tests. CMAJ 2005; 173:34.
24. Froeschle JE, Ruben FL, Bloh AM. Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing. Clin Infect Dis 2002; 34:E12.
25. Richard Menzies, MD, MSc, personal communication.
26. Ferebee, SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. Adv Tuberc Res 1969; 17:28.

Tablo1: Latent Tb infeksiyonunu belirlemek için kimlere Tüberkülin testi yapılmalı?

Yeni Tb infeksiyon riski artmış olanlar (Yaşa bakılmaksızın tüm hastalara test yapılmalıdır)
Aktif akciğer Tb hastası ile yakın temas
Çok bulaştırıcı olan aktif Tb hastası ile geçici temas
Tedavi edilmemiş aktif Tb hastası ile temas riski taşıyan sağlık çalışanları
Reaktivasyon riski artmış olanlar
1-Yüksek riske sahip olanlar (tüm hastalar yaşa bakılmaksızın test yapılmalı)
HIV infeksiyonu
Transplant, kemoterapi, diğer majör immünyetmezlik durumları
Lemfoma, lösemi, baş boyun kanseri
Akciğer grafisinde apikal fibronodüler görünüm

Silikozis
Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği
TNF alfa inhibitörleri ile tedavi
2- Orta riskli olanlar (65 yaş altı olanlara test yapılır)
Diyabet
Sistemik steroid kullanımı (>15 mg/gün > 1 ay süre ile)
3-Hafif artmış risk (50 yaş altındakilere test yapılmalı)
Düşük kilolu olmak (vücut kitle indeksi < 20)
Sigara içicileri (1 paket/gün)
Akciğer grafisinde soliter granülom

Tablo 2: *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte kişilerde aktif Tüberküloz gelişme riski

Risk faktörü	Bilinen risk faktörü olmayan kişide relatif Tb riski	Kaynak
Yüksek risk		
AİDS	110-170	1,2
HIV	50-110	3,4
Organ nakli (İmmünsüpresan tedavi)	20-74	5-8
Silikozis	30	9-10
Diyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği	10-25	11-14
Baş-boyun kanserleri	16	15 _i
Yeni Tb infeksiyonu(>2 yıl)	15	16,17
Akciğer grafide aktif Tb için tipik olan apikal fibronodüler değişiklikler (granülom değil)	6-19	18-20
TNF-alfa inhibitörleri	1,7-9	21,22,35,36
Orta risk		
Kortikosteroid tedavi	4,9	23
Diyabetes mellitus	2-3,6	24-27
Erken yaşta infekte olmak (<4 yaş)	2,2-5	28
Hafif artmış risk		
Düşük kilolu olmak (ideal vücut ağırlığının %85'inden düşük olmak, VKİ < 20)	2-3	29
Sigara içimi (1 paket/gün)	2-3	30,31

Akciğer grafisinde soliter granülom	2	20,32
Düşük risk		
Bilinen risk faktörü olmayan, normal akciğer grafili infekte kişi	1	33
Çok düşük risk		
Bilinen risk faktörü olmayan, normal akciğer grafili pozitif booster (iki aşamalı test) olan kişi	0.5	33-34

Tablo 3: TST in yorumlanması

TST reaksiyon büyüklüğü mm	Reaksiyonun pozitif kabul edildiği durumlar*
≥5 mm	HIV enfeksiyonu Aktif bulaştırıcı hasta ile yakın temas Akciğer grafisinde eski Tb yi düşündürür fibrotik değişiklikler İmmünesüpresif Hasta (TNF-alfa inhibitörleri, kemoterapi, organ trasplantasyonları, steroid tedavi, (≥1 ay ≥15 mg/gün prednisone tedavisi))
≥10 mm	Reaktivasyon riski artmış olan hastalar(silikozis∇, kronik böbrek yetmezliği∇, diyabet, lösemi , lenfoma, baş boyun kanserleri, akciğer kanseri gibi bazı maligniteler 4 yaşın altındaki çocuklar İnsidansı >25/100 000 olan ülkede doğmuş olanlar Hapishane, mikobakteriyoloji laboratuvarı, sağlık bakımı çalışanları ve evsizlik gibi yüksek riskli durumlar
≥15 mm	Tb enfeksiyonu için düşük olasılığa sahip sağlıklı kişi**

*LTBI testinin amacı bireylerin tb gelişme riskini saptamak olup latent Tb tedavisi verilecek olan hastalarda uygulanır. Sadece tedaviden fayda görecekt kişilere TST yapılmalıdır.

∇ Amerika Hastalık Kontrol Merkezi tarafından bu iki durumda tb riskinin yüksek olduğu için eşik değeri düşürülerek 5 mm ve üzeri reaksiyonları pozitif kabul edilmesini önerilmiştir.

**Tb olma riski çok düşük kişilere sonradan risk içeren bir durumla karşılaşmadıkça rutin TST yapılmamalıdır. ABD'de PPD de pozitiflik için sınır değeri 15 mm iken Kanada'da 10 mm ve üzeri olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4 :Yanlış Negatif TST'nin olası nedenleri

TST nin yanlış negatif olma nedenleri
Teknik Nedenler
Tüberkülin materyali
Yanlış depolama, ışık ve ısıya maruziyet
Kontaminasyon, yanlış sulandırma, kimyasal denatürasyon
Uygulama
Tüberkülinin az miktarda veya derine uygulanması
Şırıngaya çekildikten sonra uygulanırken 20 dakikadan fazla süre geçmiş olması
Okuma
Deneyimsiz okuyucu
Kayıt hatası
Biyolojik Nedenler
İnfeksiyonlar
Aktif Tb (özellikle ağır formları)
Diğer bakteriyel infeksiyonlar (tifo, brusella, tifüs, lepra, boğmaca)
HIV infeksiyonu (CD4<200 ise)
Mantar infeksiyonları (Güney Amerika Blastomikozu)
Canlı virus aşılıları (kızamık, kabakulak, polio)
İmmüsupresif ilaçlar: Steroidler, TNF inhibitörleri,
Metabolik hastalıklar: Kronik böbrek yetmezliği, ciddi malnutrisyon, stres (cerrahi, yanık)
Lenfoid organ hastalıkları (lenfoma, kronik lenfositik lösemi, sarkoidoz)
Yaş: <6 yaş çocuklar ve ileri yaş

Kaynaklar:

1. Guelar, A., J. M. Gatell, J. Verdejo, D. Podzamczar, L. Lozano, E. Aznar, J. M. Miro, J. Mallolas, L. Zamora, J. Gonzales, and E. Soriano. 1993. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 7:1345-1349.
2. Antonucci, G., E. Girardi, M. C. Raviglione, G. Ippolito, and for the GISTA. 1995. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. *JAMA* 274:143-148.
3. Wood R, Maartens G, and Lombard CJ. 2000. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1 - Infected adults from communities with low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 23:75-80.
4. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, Walker AT, and Friedland GH. 1989. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med* 320:545-550.
5. Sakhuja, V., V. Jha, P. P. Varma, K. Joshi, and K. S. Chugh. 1996. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 61:211-215.
6. Aguado, J. M., J. A. Herrero, J. Gavalda, J. Torre-Cisneros, M. Blanes, G. Rufi, A. Moreno, M. Gurgui, M. Hayek, C. Lumbreras, and C. Cantarell. 1997. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. *Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. Transplantation* 63:1278-1286.

7. Miller, R. A., L. A. Lanza, J. N. Kline, and L. J. Geist. 1995. *Mycobacterium tuberculosis* in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 152:374-376.
8. Meyers, B. R., M. Halpern, P. Sheiner, M. H. Mendelson, E. Neibart, and C. Miller. 1994. Tuberculosis in liver transplant patients. *Transplantation* 58:301-306.
9. Hong Kong Chest Service Tuberculosis Research Centre, M. B. M. R. C. 1992. A Double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 145:36-41.
10. Cowie, R. L. 1994. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1460-1462.
11. Malhotra, K. K., M. K. Parashar, R. K. Sharma, U. N. Bhuyan, S. C. Dash, R. Kumar, and D. S. Rana. 1981. Tuberculosis in maintenance haemodialysis patients. Study from an endemic area. *Postgrad. Med J* 57:492-498.
12. Lundin, A. P., A. J. Adler, G. M. Berlyne, and E. A. Friedman. 1979. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 67:597-602.
13. Andrew, O. T., P. Y. Schoenfeld, P. C. Hopewell, and M. H. Humphreys. 1980. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 68:59-65.
14. Pradhan, R. P., L. A. Katz, B. D. Nidus, R. Matalon, and R. P. Eisinger. 1974. Tuberculosis in dialyzed patients. *JAMA* 229:798-800.
15. Rieder, H. L., G. M. Cauthen, G. W. Comstock, and D. E. Snider, Jr. 1989. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Epidemiol. Rev.* 11:79-98.
16. Sutherland I. 1976. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 19:1-63.
17. Sutherland, I. 1966. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. *Tuberc* 47:308.
18. Nolan CM and Elarth AM. 1988. Tuberculosis in a cohort of Southeast Asian refugees: A five-year surveillance study. *Am Rev Resp Dis* 137:805-809.
19. Grzybowski, S., N. E. McKinnon, L. Tuters, G. Pinkus, and R. Philipps. 1966. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 93:352-360.
20. Grzybowski, S., H. Fishaut, J. Rowe, and A. Brown. 1971. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by the chest clinic service. *Am Rev Resp Dis* 104:605-608.
21. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, and Braun MM. 2001. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor ? - neutralizing agent. *The New England Journal of Medicine* 345:1098-1104.
22. Brassard, P., A. Kezouh, and S. Suissa. 2006. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin. Infect. Dis* 43:717-722.
23. Jick, S. S., E. S. Lieberman, M. U. Rahman, and H. K. Choi. 2006. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 55:19-26.
24. Kim, S. J., Y. P. Hong, W. J. Lew, S. C. Yang, and E. G. Lee. 1995. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuberc. Lung Dis.* 76:529-533.
25. Silwer H. and Oscarsson P.N. 1958. Incidence and coincidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in a Swedish county. *Acta Med Scand.* 161:1-48.
26. Pablos-Mendez, A., J. Blustein, and C. A. Knirsch. 1997. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 87:574-579.
27. Boucot KR. 1957. Diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *J Chronic. Dis* 6:256-279.
28. Comstock, G. W., V. T. Livesay, and S. F. Woolpert. 1974. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *American Journal of Epidemiology.* 99:131-137.
29. Comstock GW. 1975. Frost Revisited: The modern epidemiology of tuberculosis. *Am J Epidemiology* 101:263-382.
30. Maurya, V., V. K. Vijayan, and A. Shah. 2002. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. *Int. J Tuberc. Lung Dis.* 6:942-951.
31. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka T, and Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in

India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *The Lancet* 362, 507. 2003.

Ref Type: Journal (Full)

32. Horwitz, O., E. Wilbek, and P. A. Erickson. 1969. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. Longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low-prevalence area. *Bull. Wld Hlth Org.* 41:95-113.

33. Comstock GW, Edwards LB, and Livesay VT. 1974. Tuberculosis morbidity in the US Navy: its distribution and decline. *Am Rev Respir Dis* 110:572-580.

34. Ferebee SH. 1969. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. *Adv Tuberc Res* 17:28-106.

35. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50(2):372-9.

36. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1766-72.

PRICK DERİ TESTİ

GİRİŞ

IgE aracılıklı allerjik hastalıkların tanısında 3 yaklaşım bulunmaktadır:

1-Dikkatli klinik öykü ile allerjeni tanımlamak

2-Deri testi veya in vitro testlerle allerjene karşı spesifik IgE varlığının gösterilmesi

3- Öykü ya da karşılaşma testleri ile sorumlu allerjenin semptomlarla nedensel ilişkisini ortaya koymak

Allerji testleri allerjik hastalıkların tanısında önemli yere sahip olmalarına karşın **tek başlarına tanı koydurmaları** söz konusu değildir. Deri veya *in vitro* pozitif test mutlaka şüpheli allerjene karşı uygun klinik öyküyle, veya allerjen karşılaşması ile desteklenmelidir. Deri testlerinde iki yöntem kabul edilmiştir: **prick test** (delme) ve **intradermal** test.

DERİ TESTLERİNE GENEL BAKIŞ

Deri testleri IgE aracılıklı hastalıkları saptamada hızlı, duyarlı, maliyet etkin testlerdir. Bir saatten kısa sürede ve hastaya fazla invaziv girişim yapmaksızın sonuç elde edilir. Ancak bazı durumlarda *in vitro* testler tercih edilmektedir (Bkz. **Kontrendikasyonlar**).

Deri testleri eğitim almış uzman tarafından uygulanmalı ve yorumlanmalıdır. Testler anafilaksi ve allerjik reaksiyonların tedavisini acil olarak uygulayabilecek kişilerce yapılmalıdır.

TEST YAKLAŞIMI

Test hastanın klinik durumuna göre belli bir allerjene odaklı olabileceği gibi daha genel de olabilir.

Özel Yaklaşım: Hastanın öyküsü ve klinik durum belirli bir allerjeni işaret ediyorsa örneğin penisilin sonrası ürtiker ve hırıltı tanımlayan hastada penisiline karşı IgE araştırılabilir.

Genel yaklaşım: Perennial rinit ve astım yakınmaları olan hastada coğrafik bölgeye uygun olan iç ve dış ortam allerjenlerinden seçilen bir panel uygulanabilir: ağaç, çayır ve yabancı ot polenleri (bölgesel flora göre), *Alternaria alternata*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus fumigatus* ve *Cladosporium* içermelidir. *Dermatophagoides pteronissinus* ve *farina* gibi toz akarları ve hamamböceği allerjenleri, ve kedi, köpek gibi ev hayvanı allerjenleri olmalıdır.

TERMİNOLOJİ

Belirli bir allerjene karşı hem *in vitro* hem *in vivo* testlerle IgE gösterilmişse o allerjene karşı duyarlılık sözkonusudur. Duyarlı kişi sözkonusu allerjenle karşılaştığında yakınmaları ortaya çıkaran bir reaksiyon gösteriyorsa “allerjik” olarak isimlendirilir. Her duyarlı allerjenle

karşılaşmak semptomu neden olmadığı için bu ayırımı önemlidir. Örneğin gıda ile reaksiyon öyküsü bulunanların ancak %50'sinde gıdalarla yapılan deri testi pozitif çıkmakta ve genellikle gıda karşılaşma testleri gerekli olmaktadır. Polenle yakınma tanımlayanlarda ise deri testi pozitifliği çok daha yüksektir. Tanı koymada deri testi pozitifliği ve uyumlu öykü yeterli olmaktadır. Her allerjen için ayrı doğrulama ve bireysel değerlendirme yapılmalıdır.

PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMA

Deri testleri hastanın derisinde bulunan mast hücrelerinde allerjen spesifik IgE'yi saptamaya yarayan yöntemdir. Allerjen ve IgE yeterli miktarda ise çapraz bağlanarak intrasellüler sinyali başlatır. Mast hücre aktivasyonu intrasellüler granüllerin içeriğinin salgılanmasına ve inflamatuvar mediatörlerin sentezine yol açar. Histamin etkisiyle oluşan reaksiyon eritemle (flare) çevrili yüzeysel cilt ödemidir (wheal). Kaşıntı da erken faz reaksiyonun diğer bir bulgusudur (1). Geç faz reaksiyon bazı bireylerde görülebilir. Derin doku ödemi, sıcaklık hissi, kaşıntı, eritem gibi bulgular testten 1-2 saat sonra başlar ve 24-48 saat sonra geriler (2,3). Bu reaksiyon mast hücre bağımlıdır ve IgE aracılıklıdır, duyarlılığı gösterir ancak maruziyetle semptom varlığını göstermez ve allerji tanısı koydurmaz (4,5).

ENDİKASYONLAR:

Allerjik astım, rinit, konjonktivit tanısında iç ve dış ortam allerjenlerinden oluşan bir panel önerilir.(Bkz. **Allerjik rinitin (rinosinüzit) tanısı**)

Gıda allerjisi: Çocukluk çağında gıda allerjisi tanısında *in vitro* testler önceliki olmakla birlikte, deri testi sonrası tanıyı doğrulamak için gıda karşılaşma testi yapmak gerekir. (Bkz. **Gıda allerjisi tanısı**)

İlaç allerjisi: IgE aracılıklı ilaç allerjilerinin tanısında da deri testleri kullanılır ancak sadece penisilin için doğrulanmış ve standardize edilmiştir. Diğer antibiyotikler, biyolojik ajanlar, kemoterapi ilaçları, insülin, ve anestezi ilaçlarına karşı allerjide de deri testi genel değerlendirmenin bir parçası olarak kullanılabilir. (Bkz. **Penisilin allerjisi**)

Venom allerjileri: Hymenoptera türünün venomuna (wasp, bal arısı, sarıca arı, yaban arısı, ateş karıncası) karşı allerji için deri testleri değerli testleri olup iyi tanımlanmıştır. (Bkz. **Hymenoptera venomallerji tanısı**), (Bkz. **Ateş karıncası sokması: Klinik, tanı ve tedavi**)

Lateks allerjisi: Deri testleri lateks allerjisini tanımlamakta kullanılabilir ve standardize allerjen ekstraktları bulunmaktadır. (Bkz. **Lateks allerjileri epidemiyoloji , kliniği ve tanısı**)

KONTRENDİKASYONLARI

Deri testleri daha önce anafilaksi geçirmiş, anafilaksi tedavisiyle etkileşebilecek ilaç kullanan anafilaktik riski yüksek hastalarda ve bazı deri hastalıklarında **rutin uygulanmamalıdır**.

Yüksek riskli hastalar: deri testiyle anafilaktik riski olan hastalar:

- KontROLSÜZ astımı olanlar
- Çok az miktarda allerjenle ciddi reaksiyon öyküsü olanlar
- Ciddi kardiyovasküler hastalık (Koroner arter hastalığı, kardiyak aritmiler)
- Yaşlı hastalar

Bu hastalarda ayrıca anafilaksinin tedavisinde yan etki olasılığı da artmıştır. Öncelikli olarak *in vitro* allerji testleri yapılmalıdır. KontROLSÜZ astımlı hastada deri testleri semptomlar kontrol altına alındıktan sonraya ertelenmelidir.

Geçirilmiş anafilaksi öyküsü: deri testinden önceki ay içinde anafilaksi geçirme öyküsü varlığı yalancı negatifliğe neden olabileceğinden deri testi için kontrendikasyondur. Anafilaksi sırasında mediatörlerin aşırı tüketimi geçici olarak deri testine yanıtı önler. İki -dört haftada reaktivite tam olarak geri döner. Bu durum özellikle arı allerjisine bağlı anafilaksi olgularında gözönünde tutulmalı ve deri testleri 4 hafta bekledikten sonra yapılmalıdır. Anafilaksi sırasında serbest spesifik IgE düzeyleri daha az etkilendiği için eğer erken tanı çok gerekli ise bu refrakter

dönemde *in vitro* allerjen testleri daha yararlı olmaktadır. (Bkz. **Hymenoptera venom allerji tanısı**),

Anafilaksi tedavisiyle etkileşen ilaç kullanımı: Beta blokerler ve Anjiotensin converting enzim inhibitörleri anafilaksi tedavisinin etkisini azaltmaktadır (6). Bu ilaçları kesmesi mümkün olmayan hastalarda allerji tanısı için en güvenilir yöntem *in vitro* tanı testleridir. (Bkz. **Anafilaksin hızlı tanı ve tedavisi**)

Deri hastalıkları: Yanlış pozitif yanıtı neden olan dermografizm, ürtiker, kutanöz mastositozis gibi durumlarda deri testi yapılamaz. Atopik dermatit olgularında test yapılan bölgenin hücresel yapısı değiştiği için ve topikal ilaç kullanımı nedeniyle testi yorumlamak güçleşmektedir. Atopik dermatitli olgularda etkilenmemiş bölgeden yapılırsa deri testleri doğru yanıt vermektedir.

DERİ TESTİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Deri test sonuçları bazı faktörlerden etkilenir.

Kullanılan ilaçlar: Deri testi yapılacak hastalarda kullanılan ilaçların tam bir listesi istenmelidir. Deri testini etkileyebilecek bazı ilaçlar kesilmelidir.

-H1 antihistaminler: deri testini 1-7 gün arasında baskılamaktadır. Birinci kuşak non-sedatif antihistaminlerin (**difenhidramin**) 1-3 gün önce kesilmesi yeterli olurken ikinci kuşak antihistaminler (**setirizin, loratadin**) yedi gün kadar deri yanıtını baskılamaktadır (7). Yakın zamanda antihistaminik almış hastada pozitif kontrol histaminle negatif ya da zayıf bir yanıt görülürse daha uzun ilaçsız dönem beklenerek test tekrar edilmelidir.

-H2 reseptör antagonisti: (**ranitidin, simetidin**) deri yanıtını baskılayabilecekleri için testten 48 saat önce kesilmelidir (8)

-Sistemik steroidler: deri testini baskılamazlar. Uzun süreli ve görece yüksek dozlarda dahi (2 yıl süreyle 10-60 mg/gün) deri prick testine minimal etki gösterilmiştir (9). Sonuçta sistemik steroid alan hastada deri testi yapılabilir ancak histaminle zayıf ve negatif yanıt varlığında etkileşim olduğu düşünülmelidir.

-Bir haftadan uzun süreli topikal steroid kullanımı derideki mast hücre sayısını lokal olarak azaltarak kısmi olarak hem allerjen hem de histamine yanıtını baskılar (10-12). Deri testleri topikal ajanların uygulanmadığı, inflame olmayan deri bölgesine yapılmalıdır.

-İnhale ve intranazal steroidler deri testini etkilemediği için testten önce kullanılmalarında sakınca yoktur.

-Astım tedavisinde kullanılan Anti-IgE tedavisi (**Omalizumab**) tedavi sırasında ve tedavi kesildikten 6 ay veya daha uzun süre dahi deri testlerini baskılayabilir.

-Trisiklik antidepressanlar ve fenotiyazinler: 2 hafta kadar deri testlerini baskılayabilir. Kas gevşeticiler ve antiemetikler de antihistaminik etkiye sahip olduklarından deri testini baskılayabilir. Bu ilaçların bir çoğunu hastaların kesmesi güç olduğunda ya da yarılanma ömürleri uzun olduğu için kullanılırken test yine de uygulanır. Histaminle pozitif kontrolün zayıf ya da negatif olup olmadığına göre yorumlanmalıdır. Bazı hastalarda *in vitro* spesifik IgE ölçümleri tercih edilmelidir.

-Dekonjestanlar, inhale beta 2 agonistler ve kromolin deri testini etkilemez.

-Topikal kalsinörin inhibitörlerinin etkisi çelişkili bildirilmiştir. **Pimekrolimus** ile deri testinin etkilenmediği bildirilirken (13), **tacrolimus** ile deri testinde anlamlı baskılanma bildirilmiştir. (11).

-Lökotrien reseptör antagonistleri testi etkilemez.

Fizyolojik değişkenler: Birçok fizyolojik durum deri testini minor olarak etkilemektedir.

-**Yaş** deri testi sonucunu etkilemektedir (14). Deri testi her yaşta uygulanabilir. Çocuklar allerjen ve histaminle daha zayıf reaksiyon gösterirler (15). Çocukluktan sonra deri testi reaktivitesi giderek artar, orta ergenlikte plato çizer, 50-60 yaştan sonra reaktivite giderek azalır.

-**Bölge:** Önkola yapılan testte sırt derisine göre allerjenlere bağlı oluşan ödem çapı daha küçük olup bu durum klinik önem taşımaz (16). Testin ön koldan yapılmasının avantajı

komplifikasyon olarak anafilaksi geliştiği nadir durumlarda allerjenin sistemik dolaşıma daha yavaş karışması için testin proksimaline turnike uygulanabilmesidir.

-Reaksiyon apı: Polen allerjiklerin tüm yıl boyunca polene karşı deri testi reaksiyonu pozitif olmakla beraber polen mevsimi süresince reaksiyon çapları artabilir.

Teknik değişkenler:

Deri testi sonucu kullanılan allerjen ekstrelerinin potensi ve kalitesinden, test araçlarından ve uygulama tekniğinden etkilenebilir.

-Majör inhalan allerjenler iyi tanımlanmıştır, bazıları potens uniteleri şeklinde standardize edilmiştir (ayır, ev tozu akarı, ragweed (ambrosia) poleni gibi).

-Ticari olarak bulunabilen gıda allerjenlerinin çoğu standardize değildir. Yine de süt, yumurta, soya, balık, istiridye, fıstık ekstereleri kullanıma uygundur. Diğer yandan sorumlu allerjenin labil olması ve işleme süresince değişebilmesi nedeniyle meyve ve sebzelerin ticari ekstreleri bazen yetersiz kalmaktadır. Eğer bu besinlerle test negatif çıkmışsa, ve besinin allerjik etkisinin çiğ ya da pişmiş olmasına bağlı olması şüphesi varsa deri testinde taze besin kullanılarak prick to prick yöntemiyle test yapılabilir. Bunun tersine bazı allerjen ekstrelerinde doğal olarak bulunan histamin ve diğer vazooaktif aminlere bağlı yanlış pozitif reaksiyonlar olabilir (r: arı venomu, küfler, gıda allerjenleri).

Bu duruma bir örnek de gıda allerji semptomu olmayan huş ağacı polenine allerjik hastalarda *Bet v 2* proteini içeren gıdalarla yapılan deri testlerinde pozitiflik oluşabilmesidir (17). Standardize olmayan ilaç örneklerinde iritativ nedenli yanlış pozitiflikler olabilir. Bu durumu dışlamak için bir kaç gönüllü allerjik olmayan kişide test negatif çıkarsa hastadaki testin gerçek pozitif olduğu varsayılır.

-Kullanılan araçlar testin sonucunu etkileyebileceği için hangi yöntemin kullanılacağına zayıf ve gcl yönlerine bakarak karar vermek gereklidir. Çoklu allerjen uygulama tekniği tekli olanlara göre daha fazla yanlış negatif sonuç vermektir. İğne ucu içeride olan araçlar da köşelerde olanlara göre daha zayıf sonuç vermektir. Öte yandan bu araçlar da çocuklarda birçok allerjeni çok kısa sürede uygulattıkları için kullanışlıdır (18-21).

ALLERJEN HAZIRLANMASI

İnsanlarda allerjik hastalığa neden olan allerjenler genellikle ya canlı diğer organizmalardan kökenli glikoprotein ve lipoprotein yapıda olur ya da bazı ilaç ve mesleksel allerjenler gibi kk kimyasal moleküllerin serum proteinleri ile birleşmesiyle ortaya çıkar ki bunlara hapten ismi verilir. Allerjenler, duyarlı bireylerde genetik olarak IgE oluşumu tetikleme kapasitesine sahiptir (22). Ağaçlar, ayır, ve yabani ot polenleri, küfler, toz akarları, gıdalar, parazitler, hayvan tüyleri, böcek zehiri (venom), ilaçlar, mesleksel kimyasallar kökenli yüzlerce allerjen tanımlanmıştır (23). Günümüzde klinik pratikte kullanılan ticari olarak hazırlanmış allerjenler daima doğal kaynaklardan elde edilmektedir.

Bazı durumlarda belirli bir maddedeki daha önemli allerjen proteinlerinin tanımlama, klonlama, sekans belirleme, ve üretim aşamaları rekombinan teknoloji yardımıyla yapılmaktadır. Rekombinan allerjenlerin doğal allerjenlere olan klinik yanıtı tam olarak oluşturmaları gerekli değildir. Doğal kaynaktaki allerjenler heterojendir. Allerjik hastalar bir kaynaktaki farklı allerjenlere duyarlanmış olabilirler ve hatta primer aminoasit kompozisyonları veya yan zincirlerindeki kk farklılıklar dışında tıpatıp benzer olan izoallerjenlere farklı yanıtlar verebilirler (22). Her ne kadar rekombinan allerjenler hazır sunulmaları ve eşdeş yapıda olmaları gibi stnlkler sunsa da her alanda kullanıma uygun değillerdir. Avrupa'da hem test hem de tedavide kullanılırken ABD'de kullanımları sadece araştırmalarla sınırlanmıştır.

DERİ TESTİ YÖNTEMİNİN SEÇİMİ

Deri testlerinde iki ana yöntem bulunur: Prick/puncture ve intradermal teknikler. **Prick test:** Kontrendikasyon yoksa en uygun başlangıç testidir. Çok zgn olmasa da çok duyarlıdır. Tüm

allerjen tiplerinde pozitif prediktif kabul edilebilirliği %50'den fazladır. Yani pozitif prick test sonucu o allerjene karşı muhtemel bir allerjiyi gösterir ama hastada allerjenle karşılaşınca semptom oluşması öyküsüyle ya da karşılaşma testleriyle doğrulanıncaya kadar tanı koydurmaz.

Intradermal testler: daha duyarlı ancak daha fazla yanlış pozitiflik oranına sahiptir yani daha az özgüldür. Bu testte daha fazla sistemik reaksiyon riski bulunduğu için daima öncelikle prick test sonucu negatif olan hastalarda yapılmalıdır. Prick test negatif olan bir hastada inhalan allerjenlere karşı pozitif bir intradermal test, allerjen karşılaşmasına bağlı semptom gelişimi için düşük pozitif prediktif değere sahiptir. Yanlış pozitifliklerin bir nedeni de küf veya gıda allerjen ektrelerinde bulunan histamin gibi biyoaktif aminlerin varlığıdır.

Intradermal testlerin yüksek duyarlılığı arı zehiri (venom) duyarlılığını optimum belirlemede önem taşır. Zira arı allerjisini saptamadaki yetersizlik hayatı tehdit edebilecek sonuçlar doğurabilir. Sistemik reaksiyon olasılığının çok yüksek olması nedeniyle ABD'de gıda ve lateks allerjenleri ile intradermal test yapılmamaktadır.

PRICK TEST YÖNTEMİ

Teknik: Derinin %70 alkolle temizlenmesinden sonra 1:10 ya da 1:20 ağırlık/hacim oranındaki allerjenler önkolun volar yüzüne ya da sırtın üst kısmına damlatılarak uygulanır. Her damla tek bir allerjen ekstresi içermelidir. Pratik kullanımda yakın allerjenlerin karışımları (örneğin dört ağaç karışımı) kullanılabilir. Piyasada bulunan çok sayıdaki ticari araçlardan biri kullanılarak damlanın üzerinden delme işlemi yapılır. Reaksiyonların birbiriyle karışmaması için test en az 2 cm aralıklarla yapılmalıdır (16).

Prick by prick testi: Ticari bir allerjen ekstresi yerine taze gıdanın allerjen kaynağı olarak kullanıldığı deri testidir. Genellikle hastada sadece çiğ yenilen ve reaksiyona neden olan meyvelere karşı allerjiyi saptamada kullanılır. Hem meyve hem hastanın derisi temizlendikten sonra, test aracı (lanset) önce meyveye sonra hastanın cildine uygulanır. Test pozitif sonuç verirse irritanlara bağlı olup olmadığını aydinetmek için nonallerjik bir kişide test tekrarlanmalıdır.

Kontroller: Prick testte hem pozitif kontrol histamin diklorid (10 mg/ml) hem de negatif kontrol gliserinli salin hastanın cildinin normaldeki yanıtılığını göstermede kullanılmalıdır.

Pozitif yanıtın tanımı: Pozitif yanıt ödem ve çevresindeki eritem olarak görülür. İki şekilde tanımlanır: Genellikle histamin kontrolüyle eşit ya da daha geniş olan ödem olarak tanımlanır veya ödem çapı 3 mm'den büyük ise pozitif olarak kabul edilir.

Pozitif yanıtları kaydederken hem ödemin hem eritemin ayrı ayrı en geniş çapı kaydedilir. Histaminin yanıtı 10. dakikada, allerjenler 15-20 dakikada ölçülür.

Araştırmalarda en geniş çapa dik olan diğer çapın ölçülüp ikisinin ortalamasının alınması gibi daha özel ölçümler yapılabilir.

Deri testi yanıtları 30 dakikadan sonra solmaya başlar. Deri testlerinin şeffaf kağıt üzerinden hasta dosyasına aktarılmak üzere kalıcı görsel kaydı da yapılabilir.

Geçerlilik: deri testinin tam duyarlılık ve özgülüğü kullanılan allerjenlere ve testin yapısında var olan farklı değişkenlere bağlıdır.

Deri testlerinin genelinde duyarlılık düşük olup yaklaşık %50 civarında tahmin edilmektedir. Yani pozitif test sadece allerji olasılığını göstermektedir. Buna karşın negatif prediktif değeri oldukça yüksektir ve kısmi bir kesinlikle negatif test allerjiyi dışlayabilir.

Pozitif sonuç: Bir allerjene pozitif deri testi allerjene spesifik IgE varlığını gösterir. Bu duyarlılığın klinik önemi olması için hastanın allerjen temasıyla semptomlarının oluşmasının gösterilmesi gereklidir. Standardize allerjen ekstraktlarının kullanımı genellikle yüksek oranda duyarlı ve özgüldür. (>%85) (24, 25). Bazı gıdalarda ve küflerde tanınal değeri daha düşüktür (26).

Eşlik eden anlamlı bir klinik öykü olmadığında pozitif deri testi subklinik bir duyarlanmayı gösterebileceği (doğru pozitif) gibi yanlış pozitif de olabilir. Allerjik rinit tanısında diğer allerjenlere göre inhalan allerjenlerin performansı daha yüksektir (24,27,28).

Solunumsal allerjiyi ortaya koymada prick deri testinin yetkinliği 10 çeşit polen, iki ev tozu akarı ve bir kedi allerjini kullanılarak araştırıldığında (24) astım ve allerjik rinitli 50 hastaya ve ailesinde bu durumlar olan ama kendisinde bulunmayan 50 kişiye ve 100 de ne aile öyküsü ne de kendisinde bu hastalıklar olmayan kişiye test yapıldığında, sırasıyla %90, 46 ve 29 oranında pozitiflik saptanmış. Kedi allerjenine pozitif reaksiyonun duyarlılığı, özgülüğü ve tanısal kabul edilebilirliği klinik öyküyle kıyaslandığında %90 olarak bulunmuş.

Mevsimsel allerjik rinit tanısında sadece öykünün prediktif değeri %82-85 iken öykü ile prick test kombinasyonunun değeri %97 olarak bulunmuş (27).

Negatif sonuçlar: prick testin negatif prediktif değeri yüksektir. Negatif test allerjene karşı IgE aracılıklı reaksiyonun olmadığını %95'den daha kesin olarak belirtir (29). Daha önce belirtildiği gibi gıda testinin negatif prediktif kabul edilebilirliği düşüktür.

İNTRADERMAL TESTLER

Teknik: İntradermal test, 1:1500- 1:1000 ağırlık/volumdeki allerjenin 0.02-0.05 ml deriye injekte edilmesidir. 26-27 gauge iğne ucuyla 45 derecelik açıyla 2-3 ml'lik şişkinlik oluşturacak şekilde intradermal olarak yapılır.

İntradermal negative kontrol injeksiyona olan yanıtı gösterirken eğer prick testte histamin pozitif kontrolü varsa kullanılabilir, yoksa 0,001 mg/ml histamin injekte edilir.

İntradermal test genellikle prick deri testi **negatif** ise uygulanır ve 100-1000 kat daha duyarlıdır. Prick test solusyonunun 100-1000 katı daha sulandırılmışı intradermal testte başlangıç konsantrasyonudur (2). Hastanın optimum deri duyarlılığını belirlemede arı venomu ya da ilaçlarda giderek daha az sulandırılmışa doğru seri dilusyonlar hazırlanır.

End point dilüsyon tekniği: Belirli bir miktarda reaksiyona neden olan ekstrelin konsantrasyonunu belirlemede kullanılır. Daha fazla duyarlı kişide daha düşük konsantrasyonda da reaksiyon gelişir. Bu teknikte belirli bir eritem ve ödem elde etmek için hastanın cildine seri olarak giderek artan konsantrasyonda allerjen injekte edilir. Kullanım alanları:

-İmmünoterapi etkinliğini araşırmak amacıyla hastanın duyarlılık derecesini daha ayrıntılı ölçmektedir.

-Ticari laboratuvarlarda ekstreleri standardize etmede

-Nazal ya da bronşiyal karşılaşma testi yapılacak hastalarda başlangıç konsantrasyonunu belirlemek için.

-Genelde allerji uzmanlarının nadir başvurduğu bir yöntemdir (30).

Geçerlilik: İntradermal test prick teste göre daha tekrarlanabilir ve daha duyarlı bir testtir. Yanlış pozitif reaksiyonlar daha fazladır ve bazı allerjenler için tanısal değeri düşüktür (31,32).

Yanlış pozitif reaksiyonlar küf, venom ve inhalan ekstrelerin içinde doğal olarak bulunabilen histamin, endotoksin, diğer deri iritanlarına bağlı olarak gelişebilir (33). Deri içi kanama da yanlış pozitif olarak yorumlanabilir.

Güvenlilik: Allerji deri testleri her ne kadar risk taşımakla birlikte genelde güvenli testler olarak değerlendirilir. Adrenalin dahil tam bir anafilaksi ekipmanı eşliğinde yapılmalıdır. (Bkz.

Anafilaksi: Hızlı tanı ve tedavi)

Anafilaksi insidansı: Sistemik reaksiyon sıklığı prospektif çalışmalarda <%0,02, retrospektif çalışmalarda ise %0,003 olarak tahmin edilmektedir (34). İntradermal testin daha fazla uygulandığı bir çalışmada ise bu oran 3,6 gibi yüksek bulunmuştur, ciddi sistemik reaksiyon bildirilmemiştir (35).

Gıda allerjenleri ve lateks ile intradermal testler daha fazla sistemik reaksiyona neden olduklarından önerilmezler. Prick test daima intradermal testten önce uygulanmalıdır.

Mortalite: Allerjen deri testine bağlı fatal anafilaksi seyrek olarak ve daima prick test yapmaksızın uygulanan intradermal testlerde bildirilmiştir (36-38).

Prick Testte Anafilaksi: Çocuk yaş grubunda sadece prick testiyle sistemik reaksiyon %0,001 bildirilmiştir (39). Bir yaşın altında ve atopik egzaması olanlarda risk yüksektir. Astımı ve atopik

dermatiti olan iki çocukta ticari balık ekstreleriyle test sırasında sistemik reaksiyon bildirilmiştir (40). Erişkinde bildirilen tek ölümcül anafilaksi olgusu kontrolsüz astımı olan hastada 90 farklı gıda ile yapılan testtir (37).

HASTA BİLGİLENDİRME ve ONAMI

Hastanın anlayacağı şekilde hazırlanmış, test aşamalarını, yapılma gerekçeleri ve olası komplikasyonları açıklayan onam okutularak imzalatılmalıdır.

ÖZET:

--IgE aracılıklı allerjik hastalıkların tanısında allerjeni belirlemede üç yaklaşım vardır, deri testleri ikinci yaklaşımdır.

1-Dikkatli klinik öykü ile allerjeni tanımlamak

2-Deri testi veya in vitro testlerle allerjene karşı spesifik IgE varlığının gösterilmesi

3- Öykü ya da karşılaşma testleri ile sorumlu allerjenin semptomlarla nedensel ilişkisini ortaya koymak

--Pozitif deri testi tek başına allerji tanısı koymaya yetmez. Allerjene temasla semptom oluşması gereklidir.

--Deri testi hastanın derisindeki mast hücrelerinin yüzeyinde allerjene spesifik IgE varlığını saptayan bir testtir. Deriye uygulanan allerjen delme işlemiyle mast hücresine ulaşınca spesifik IgE varsa lokal kaşıntı, kızarma ve ödem oluşur. Allerjik reaksiyon gelişme riski olduğundan Allerji uzmanı tarafından uygulanmalıdır.

--Deri testinin tanıda kullanıldığı allerjik hastalıklar; allerjik astım, rinit, konjonktivit, gıda allerjisi, bazı ilaç allerjileri, arı allerjisi, lateks allerjisidir.

--Daha önce anafilaksi geçirmiş olan riski yüksek hastada, anafilaksi tedavisiyle etkileşecek tedavi alanlarda ve bazı deri hastalıklarında deri testi kontrendikedir.

--Test sonuçları ilaç kullanımı, hastanın fizyolojik durumu, kullanılan gereçler ve allerjen ekstrelerinden etkilenir. Test öncesi antihistaminler kesilmelidir.

--Genetik olarak eğilimli insanlarda IgE sentezlenmesini tetikleyerek allerjiye neden olan maddeler diğer canlı organizmaların protein yapılarıdır. Testte kullanılan allerjenler doğal yapılardan elde edilir ve heterojendir. Allerjenlerin saflaştırılma ve standardize edilmeleri hedeflenir.

--Deri testinde prick ve intradermal olarak iki metod vardır. Prick testi ilk kez yapılır, duyarlı ama fazla özgül değildir. İntradermal test daha duyarlıdır ama yanlış pozitiflik sıktır ve allerjik reaksiyon riski taşır.

--Prick test tüm allerjenler düşünüldüğünde düşük duyarlılıktadır ancak polenler gibi yüksek potensli standardize ekstrelerle hem duyarlılık hem özgüllük çok iyidir. Prick testte negative prediktif değer yüksektir ve allerji olmadığını gösterir.

--İntradermal test mutlaka **negatif** prick testten sonra yapılmalıdır. Prick teste göre 100 ila 1000 kat daha duyarlıdır. Yüksek yanlış pozitiflik oranı ve sistemik reaksiyon riski nedeniyle gıda ve lateks allerjisinde intradermal test kullanılmaz.

Kaynaklar

1-Horsmanheimo L, Harvima IT, Harvima RJ, et al. Histamine release in skin monitored with the microdialysis technique does not correlate with the weal size induced by cow allergen. Br J Dermatol 1996; 134:94.

- 2-Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:543.
- 3-Agarwal K, Zetterström O. Diagnostic significance of late cutaneous allergic responses and their correlation with radioallergosorbent test. *Clin Allergy* 1982; 12:489.
- 4-Dolovich J, Hargreave FE, Chalmers R, et al. Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52:38.
- 5-Grönneberg R, Dahlén SE. Interactions between histamine and prostanoids in IgE-dependent, late cutaneous reactions in man. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:843.
- 6-Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:S483.
- 7-dos Santos RV, Magerl M, Mlynek A, Lima HC. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102:495.
- 8-Kupczyk M, Kupryś I, Bocheńska-Marciniak M, et al. Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:711.
- 9-Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH, et al. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:522.
- 10-Andersson M, Pipkorn U. Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:345.
- 11-Gradman J, Wolthers OD. Suppressive effects of topical mometasone furoate and tacrolimus on skin prick testing in children. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:269.
- 12-Pipkorn U, Hammarlund A, Enerbäck L. Prolonged treatment with topical glucocorticoids results in an inhibition of the allergen-induced weal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:19.
- 13-Spergel JM, Nurse N, Taylor P, ParneixSpake A. Effect of topical pimecrolimus on epicutaneous skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:695.
- 14-Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:711.
- 15-Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, et al. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:646.
- 16-Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:596.
- 17-Anhoej C, Backer V, Nolte H. Diagnostic evaluation of grass- and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy* 2001; 56:548.
- 18-Nelson HS, Kolehmainen C, Lahr J, et al. A comparison of multiheaded devices for allergy skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1218.
- 19-Carr WW, Martin B, Howard RS, et al. Comparison of test devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:341.
- 20-Nelson HS, Lahr J, Buchmeier A, McCormick D. Evaluation of devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:153.
- 21-Dykewicz MS, Lemmon JK, Keaney DL. Comparison of the Multi-Test II and Skintestor Omni allergy skin test devices. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:559.
- 22-Hamilton RG, Adkinson NF Jr. 23. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S687.
- 23-Matsson P, Hamilton RG, Adkinson NF Jr, et al. Evaluation methods and analytical performance characteristics of immunologic assays for human immunoglobulin E (IgE) antibodies of defined allergen specificities. Wayne (PA): National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Approved guideline 1997; 17:24.
- 24-Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:766.
- 25-Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy* 1998; 53:608.
- 26-Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:473.
- 27-Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, et al. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16:30.

- 28-Bousquet J, Lebel B, Dhivert H, et al. Nasal challenge with pollen grains, skin-prick tests and specific IgE in patients with grass pollen allergy. *Clin Allergy* 1987; 17:529.
- 29-Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:805.
- 30-Lin SY, Mabry RL. Allergy practice in the academic otolaryngology setting: results of a comprehensive survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:25.
- 31-Nelson HS, Oppenheimer J, Buchmeier A, et al. An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to timothy grass. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1193.
- 32-Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:773.
- 33-Williams PB, Nolte H, Dolen WK, et al. The histamine content of allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:738.
- 34-Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday GA Jr. Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993; 71:557.
- 35-Bagg A, Chacko T, Lockey R. Reactions to prick and intradermal skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102:400.
- 36-Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:660.
- 37-Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1129.
- 38-Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:47.
- 39-Norrman G, Fälth-Magnusson K. Adverse reactions to skin prick testing in children - prevalence and possible risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:273.
- 40-Pitsios C, Dimitriou A, Stefanaki EC, Kontou-Fili K. Anaphylaxis during skin testing with food allergens in children. *Eur J Pediatr* 2010; 169:613.