

عنوان: تست IGRA چیست و چه کاربردی دارد؟

## مقدمه

سل بیماری عفونی ناشی از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، همچنان یکی از چالش‌های عمده سلامت عمومی در جهان است. تشخیص دقیق عفونت سل، چه به صورت فعال و چه نهفته برای کنترل بیماری و پیشگیری از گسترش آن حیاتی است. تست‌های تشخیصی سنتی مانند تست توبرکولین پوستی به دلیل محدودیت‌هایی نظیر نتایج کاذب مثبت در افراد واکسینه شده با BCG یا مواجهه با مایکوباکتری‌های غیرتوبرکلوزی، گاهی دقت کافی ندارند. تست‌های آزادسازی اینترفرون-گاما (Interferon-Gamma Release Assays - IGRA) به عنوان روش‌های نوین سرولوژیک، با دقت و اختصاصیت بالاتر، جایگاه ویژه‌ای در تشخیص عفونت سل پیدا کرده‌اند.

## تعریف و اصول علمی تست ایگرا

تست ایگرا یک روش آزمایشگاهی مبتنی بر ایمونولوژی است که برای تشخیص عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از طریق اندازه‌گیری پاسخ ایمنی سلولی طراحی شده است. این تست میزان آزادسازی اینترفرون-گاما (IFN- $\gamma$ )، یک سیتوکین کلیدی در پاسخ ایمنی علیه سل، را توسط لنفوسیت‌های T بیمار در واکنش به آنتی‌ژن‌های اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ارزیابی می‌کند. برخلاف تست توبرکولین که از مشتق پروتئینی خالص (PPD) استفاده می‌کند، ایگرا از آنتی‌ژن‌های اختصاصی مانند ESAT-6 و CFP-10 بهره می‌برد. این آنتی‌ژن‌ها در تعداد محدودی از مایکوباکتری‌های بیماری‌زا وجود دارند، اما در واکسن BCG یا اکثر مایکوباکتری‌های غیرتوبرکلوزی (NTM) یافت نمی‌شوند که اختصاصیت تست را افزایش می‌دهد. دو تست ایگرا به طور گسترده استفاده می‌شوند:

- تست Quantiferon-TB Gold Plus (QFT-Plus) میزان IFN- $\gamma$  را در نمونه خون کامل با استفاده از روش الایزا (ELISA) اندازه‌گیری می‌کند.
- تست T-SPOT.TB تعداد سلول‌های T تولیدکننده IFN- $\gamma$  را با روش الایسپات (ELISPOT) شمارش می‌کند.

هر دو روش پاسخ ایمنی اختصاصی علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را شناسایی می‌کنند و برای تشخیص عفونت نهفته و گاهی تأیید بیماری فعال سل به کار می‌روند.

## روش انجام تست ایگرا

اجرای تست ایگرا شامل مراحل زیر است:

۱. جمع‌آوری نمونه: نمونه خون وریدی (۴-۸ میلی‌لیتر بسته به روش) از بیمار گرفته می‌شود. در QFT-Plus، خون در لوله‌های اختصاصی حاوی آنتی‌ژن‌ها و کنترل‌ها جمع‌آوری می‌شود، در حالی که در T-SPOT.TB، سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC) جدا می‌شوند.
  ۲. تحریک آنتی‌ژنی: نمونه خون با آنتی‌ژن‌های ESAT-6، CFP-10 و گاهی TB7.7 انکوباسیون می‌شود. کنترل‌های مثبت (مثل میتوزن) و منفی (بدون آنتی‌ژن) برای اعتبارسنجی استفاده می‌شوند.
  ۳. اندازه‌گیری: IFN- $\gamma$  در QFT-Plus، غلظت IFN- $\gamma$  در پلاسما با الیزا اندازه‌گیری شده و به صورت IU/mL گزارش می‌شود. در T-SPOT.TB، تعداد نقاط (Spots) نشان‌دهنده سلول‌های تولیدکننده IFN- $\gamma$  شمارش می‌شود.
  ۴. تفسیر نتایج: نتایج به صورت مثبت، منفی یا نامعین گزارش می‌شوند. حد آستانه مثبت بسته به تست و دستورالعمل‌ها متفاوت است.
- تست ایگرا نیازی به مراجعه مجدد بیمار ندارد (برخلاف TST که نیاز به بررسی پس از ۴۸-۷۲ ساعت دارد) و نتایج معمولاً طی ۲۴-۴۸ ساعت آماده می‌شوند.

## کاربردهای بالینی تست ایگرا

۱. تشخیص عفونت نهفته سل (LTBI): شناسایی افرادی که در معرض مایکوباکتریوم توبرکلوزیس قرار گرفته‌اند اما بیماری فعال ندارند، به ویژه در گروه‌های پرخطر مانند تماس‌های نزدیک بیماران مبتلا به سل فعال، مهاجران از مناطق با شیوع بالای سل، کارکنان مراقبت‌های بهداشتی و افراد با نقص ایمنی (مانند HIV، دیابت یا درمان‌های سرکوبگر ایمنی). درمان LTBI با داروهایی مانند ایزونیاژید یا ریفامپین می‌تواند خطر پیشرفت به سل فعال را کاهش دهد.
۲. کمک به تشخیص سل فعال: اگرچه ایگرا به طور خاص برای تمایز LTBI از سل فعال طراحی نشده است، نتیجه مثبت در کنار علائم بالینی، یافته‌های رادیولوژیک و تست‌های میکروبیولوژیک (مانند کشت یا PCR) می‌تواند از تشخیص حمایت کند.
۳. غربالگری قبل از درمان‌های ایمونوساپرسیو:

در بیماران کاندید درمان با مهارکننده‌های TNF- $\alpha$  مانند بیماران روماتوئید آرتریت یا بیماری التهابی روده، ایگرا برای شناسایی LTBI پیش از شروع درمان استفاده می‌شود، زیرا این داروها خطر فعال‌سازی سل را افزایش می‌دهند.

۴. ارزیابی در جمعیت‌های خاص:

کودکان، افراد مسن و بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای که انجام TST در آن‌ها دشوار یا غیرقابل اعتماد است.

## مزایای تست ایگرا

تست ایگرا در مقایسه با روش‌های سنتی مانند TST مزایای قابل توجهی دارد:

- اختصاصیت بالا: استفاده از آنتی‌ژن‌های اختصاصی ESAT-6 و CFP-10 احتمال نتایج کاذب مثبت را در افراد واکسینه‌شده با BCG یا مواجهه با NTM کاهش می‌دهد (اختصاصیت < ۹۵٪ در مقایسه با ۷۰-۹۰٪ برای TST)
- عدم نیاز به مراجعه مجدد: برخلاف TST، بیمار یک‌بار برای نمونه‌گیری مراجعه می‌کند.
- تکرارپذیری: نتایج ایگرا تحت تأثیر واکنش‌های تقویت‌کننده قرار نمی‌گیرند، که در TST ممکن است نتایج را مختل کند.
- عملکرد در بیماران با نقص ایمنی: ایگرا در افراد با نقص ایمنی خفیف تا متوسط مانند HIV نسبت به TST نتایج قابل اعتمادتری ارائه می‌دهد.
- استانداردسازی: نتایج ایگرا کمتر تحت تأثیر تکنیک انجام یا تفسیر اپراتور قرار می‌گیرند.

## محدودیت‌های تست ایگرا

- عدم تمایز LTBI از سل فعال: ایگرا نمی‌تواند بین عفونت نهفته و بیماری فعال تفاوت قائل شود و باید با سایر روش‌های تشخیصی (مانند رادیوگرافی قفسه سینه یا کشت) ترکیب شود.
- حساسیت متغیر: در بیماران با نقص ایمنی شدید (مانند  $CD4 < 100$  در HIV)، حساسیت ایگرا ممکن است کاهش یابد و نتایج کاذب منفی رخ دهد.
- هزینه بالاتر: ایگرا در مقایسه با TST گران‌تر است و نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی پیشرفته دارد که در مناطق با منابع محدود چالش برانگیز است.
- نتایج نامعین: در برخی موارد (مانند نقص ایمنی یا مشکلات فنی) نتایج ممکن است غیرقابل تفسیر باشند.

## مقایسه با تست توبرکولین پوستی (TST)

TST با تزریق PPD زیرپوستی و ارزیابی واکنش موضعی (تورم) پس از ۴۸-۷۲ ساعت انجام می‌شود. در مقایسه با ایگرا، TST به دلیل واکنش متقاطع با BCG و NTM اختصاصیت کمتری دارد. هر دو تست در جمعیت‌های سالم حساسیت مشابهی دارند، اما ایگرا در بیماران با نقص ایمنی عملکرد بهتری نشان می‌دهد. اجرا TST نیاز به مهارت در تزریق و تفسیر دارد و وابسته به مراجعه مجدد بیمار است، در حالی که ایگرا این محدودیت‌ها را ندارد.

## نتیجه‌گیری

تست‌های آزادسازی اینترفرون-گاما (ایگرا) ابزارهای پیشرفته‌ای برای تشخیص عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هستند که با بهره‌گیری از آنتی‌ژن‌های اختصاصی، دقت و اختصاصیت بالایی ارائه می‌دهند. این تست‌ها به‌ویژه در شناسایی عفونت نهفته سل، غربالگری گروه‌های پرخطر و ارزیابی بیماران قبل از درمان‌های سرکوبگر ایمنی کاربرد دارند. مزایای ایگرا شامل عدم تأثیرپذیری از واکسن BCG، اجرای تک‌مرحله‌ای و نتایج استاندارد شده است، در حالی که محدودیت‌هایی مانند هزینه بالا و حساسیت متغیر در بیماران با نقص ایمنی شدید را نیز به همراه دارد. در مقایسه با تست توبرکولین پوستی، ایگرا گزینه‌ای ارجمند در بسیاری از سناریوهای بالینی است، به‌ویژه در جمعیت‌هایی با مواجهه احتمالی به مایکوباکتری‌های غیرتوبرکلوزی. با پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های تشخیصی، انتظار می‌رود نقش ایگرا در کنترل جهانی سل بیش از پیش تقویت شود.

## منابع

1. Interferon-Gamma Release Assays for Tuberculosis Diagnosis
2. Predictive Value of IGRA in Latent TB
3. Official ATS/CDC/IDSA Guidelines on IGRAs
4. Latent Tuberculosis Infection: Updated Guidelines
5. IGRAs in Immunocompromised Patients
6. Advances in TB Diagnostics: Role of IGRAs
7. Performance of IGRAs in Children
8. New Antigens in QuantiFERON-TB Gold Plus