مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره ۱۰، دی ۱۳۹۵
صفحه: ۸۶۰-۸۵۲

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.10, Jan 2017
Pages: 852-860

مقاله مروری

مروری بر روش‌های تشخیص ایمونولوژیک عفونت سل

مهسا جعفری[۱]، رضا منصوری*[۲]

چکیده

سل (Tuberculosis) یکی از علل اصلی ناخوشی و مرگ‌ومیر در جهان است و به عنوان یک چالش سلامت عمومی عظیم مطرح می‌شود. کنترل سل به طور گسترده‌ای وابسته به تشخیص زودهنگام موارد مشکوک است. امروزه برای تشخیص آزمایشگاهی عفونت سل از روش‌های باکتریولوژیک و ایمونولوژیک متعددی از جمله بررسی میکروسکوپی اسمیر خلط، کشت خلط و آزمون پوستی توبرکولین استفاده می‌شود، اما این روش‌ها آن‌چنان که پیش‌بینی می‌شد در کاهش بروز سل موفق نبوده‌اند. در طی چندین دهه گذشته تست پوستی توبرکولین (Tuberculin Skin Test) یا مانتو به عنوان روشی جهت تشخیص و غربالگری سل در سطح جامعه معرفی شده است که ازجمله کاستی‌هایی آن ویژگی و حساسیت پایین می‌باشد. در جهت اصلاح نقایص ذکر شده در سال‌های اخیر آزمون ایمونولوژیک IGRA (Interferon Gamma Release Assay) به عنوان آزمون تشخیصی برای افراد مبتلا به سل نهفته توصیه می‌شود و طی آن آزاد شدن اینترفرون گاما از لنفوسیت‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. در این مقاله روش‌های مختلف ایمونولوژیک تشخیص سل مورد بررسی و مقایسه قرار می‌گیرند.

واژه‌های کلیدی: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، آزمون پوستی توبرکولین، آزمون کوآنتی فرون، اینترفرون گاما

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد ایمنی شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
۲- استادیار، گروه ایمنی شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۲۵۱۳۴۳۵۶، پست الکترونیکی: rmm542003@yahoo.com

تاریخ دریافت : ۱۳۹۵/۴/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۱۸

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-05-08]

مقدمه

سل (Tuberculosis (TB یک بیماری عفونی جهانی است که توسط مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می‌شود (۱). تقریباً ۳۰٪ از جمعیت جهان به این باکتری آلوده هستند و هرساله موجب مرگ تقریباً ۱/۷ میلیون نفر در جهان می‌شود (۱،۲). بیماری سل دارای رتبه هفتم در بار جهانی بیماری‌ها بوده (۳) و بعد از HIV (Human immunodeficiency virus) به عنوان دومین علت مرگ ناشی از بیماری‌های عفونی شناخته می‌شود (۴). همچنین به دلیل اینکه تقریباً دو میلیارد نفر در جهان مبتلا به سل نهفته هستند، افزایش ریسک پیشرفت آن به فرم فعال نگرانی عمده جهانی است (۵،۶). مرگ‌ومیر بر اثر این بیماری در صورت عدم درمان بالا می‌باشد. این در حالی است که در اکثر مواقع می‌توان با تشخیص به موقع و درمان از مرگ ناشی از سل جلوگیری کرد (۶،۷).

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یک باسیل هوازی، اسید فست، بدون اسپور و بدون حرکت است (۸). این باسیل نخستین بار توسط Robert Koch در سال ۱۸۸۲ به عنوان عامل بیماری سل معرفی شد (۴). سل به طور شایع ریه‌ها را گرفتار می‌کند ولی درگیری در هر ارگان دیگری محتمل است (۶). مرگ‌ومیر بالا و ظهور فزاینده مایکوباکتریوم‌های مقاوم به درمان (MDR-TB) در طی دو دهه اخیر اهمیت طراحی روش‌های با حساسیت و اختصاصیت بالا برای تشخیص سل نهفته را دو چندان می‌کند (۲،۸،۹). تست پوستی توبرکولین Tuberculin Skin Test (TST) یا مانتو به عنوان روشی جهت تشخیص و غربالگری سل در سطح جامعه معرفی شده است (۱۰). عمده‌ترین اشکال این روش ویژگی و حساسیت پایین آن است، مثلاً در افراد مواجهه یافته با مایکو باکتریوم‌های محیطی (غیر توبر کلوز) و افراد با سابقه واکسیناسیون BCG (Bacillus Calmette–Guérin) نتایج مثبت کاذب و در افراد با نقص ایمنی نتایج منفی کاذب را به همراه دارد (۵،۱۰،۱۱). در جهت اصلاح این نقایص در سال‌های اخیر تست IGRA (Interferon Gamma Release Assay) به عنوان تست تشخیصی برای افراد مبتلا به سل نهفته توصیه شده است که در آن میزان رهایش IFN-γ از لنفوسیت‌های خون محیطی افراد مورد سنجش قرار می‌گیرد (۵،۸). اینترفرون گاما سایتوکاین اصلی مترشحه از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی در روند بیماری سل است (۱،۱۱).

با توجه به این که غربالگری و کنترل افراد مبتلا به سل برای محدود کردن بیماری حائز اهمیت است و کنترل عفونت سل به طور چشمگیری وابسته به تشخیص زودهنگام و درمان موارد سل فعال بوده و از آنجایی که روش‌های تشخیصی حاضر از جمله تست پوستی توبرکولین دارای ویژگی و حساسیت کم، بررسی میکروسکوپی اسمیر خلط دارای حساسیت کم و کشت خلط نیز به عنوان روش تشخیصی استاندارد، زمان بر است، بررسی روش‌های تشخیصی با حساسیت و ویژگی بالاتر و در حداقل زمان می‌تواند در درمان و کنترل بیماری نقش مهی داشته باشد (۱،۲)، همچنین کنترل برنامه‌های عفونت سل نیازمند بهبود بخشیدن روش‌های تشخیصی است (۱۲). با توجه به اهمیت موضوع، در این مقاله روش‌های ایمونولوژیک تشخیص عفونت سل که نسبت به روش کشت باکتریال نیازمند زمان کوتاه‌تری می‌باشند را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

روش‌های تشخیصی ایمونولوژیک:

از مزایای تست‌های ایمونولوژیک، توانایی در توصیف حساس شدن بیماران در گذشته و تایید عفونت بدون نیاز به مشاهده باسیل‌ها در خلط یا دیگر نمونه‌های بیولوژیکی بیماران است. روش‌های تشخیصی ایمونولوژیک شامل تست پوستی توبرکولین و تست IGRA می‌باشد (۱۳).

آزمون پوستی توبرکولین (Tuberculin Skin Test):

آزمون پوستی توبرکولین (TST) یا مانتو از حدود ۱۰۰ سال پیش به عنوان روشی ساده جهت کمک به تشخیص و همچنین غربالگری سل در سطح جامعه معرفی شده است. این روش بر مبنای پاسخ ایمنی سلولی است که به صورت تراکم سلول‌های التهابی پس از تلقیح آنتی‌ژن در پوست خود را نشان می‌دهد (۵،۱۰،۱۳). در این آزمون ۰/۱ml از عصاره پروتئینی PPD (Purified protein derivative) با وزن مولکولی پایین که حاوی بیش از ۲۰۰ نوع آنتی‌ژن مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است،

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-05-08]

به‌صورت داخل جلدی به قسمت قدامی ساعد تزریق می‌گردد. پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت قطر اندوراسیون ایجاد شده بر اساس میلی‌متر گزارش می‌شود. این اندوراسیون نوعی ازدیاد حساسیت تأخیری بوده و به دنبال تحریک موضعی و ترشح سایتوکاین‌ها ایجاد می‌گردد (۵،۱۴،۱۵)؛ بنابراین مبنای این تست پاسخ سلول‌های T است (۱۰). تفسیر آزمون بستگی به قطر اندوراسیون و ریسک فاکتورهای هر فرد دارد. حد آستانه مثبت بودن بستگی به شرایط افراد می‌تواند ۵، ۱۰ یا ۱۵ میلی‌متر باشد (۱۳). اندوراسیون زیر ۵ میلی‌متر معمولاً «منفی» محسوب می‌شود (۱۶). واکنش با قطر ۱۵ میلی‌متر و یا بیشتر در تمامی افراد «مثبت» تلقی می‌شود. تست TST یک آزمون تشخیصی ارزان است و نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی جهت تفسیر نتایج ندارد و تزریق و تفسیر این تست توسط یک کارکنان بهداشتی صورت می‌گیرد (۵). عمده‌ترین اشکال این روش ویژگی و حساسیت پایین آن است که در مطالعات متعددی به آن اشاره شده است. این آزمون به دلیل ویژگی پایین در افراد با سابقه مواجهه با مایکو باکتریوم‌های محیطی Nontuberculous Mycobacteria (NTM) و افراد با سابقه واکسیناسیون BCG نتایج مثبت کاذب و به دلیل حساسیت پایین، در بیماران سرکوب سیستم ایمنی با عفونت HIV، عفونت سیستمیک، افرادی که اخیراً آلوده شده‌اند، اطفال خیلی کوچک، بیماری‌های مزمن کلیوی، در افراد دچار سوءتغذیه، دریافت‌کنندگان واکسن‌های زنده در طی دو ماه گذشته، افرادی که اخیراً جراحی‌های معدی و روده‌ای داشته‌اند و همچنین بیماران تحت درمان با داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی نتایج منفی کاذب را به همراه دارد (۵،۱۰،۱۱،۱۳،۱۵). همچنین اختصاصیت این آزمون در موارد سل فعال نیز متغیر است و در ۲۵-۱۰٪ این بیماران منفی گزارش می‌شود (۱۳). از مشکلات عملی این آزمون می‌توان به تغییرات گهگاه در استانداردسازی آنتی‌ژن، نحوه تزریق نادرست، اشتباه در خوانش قطر اندوراسیون اشاره کرد. نیاز به مراجعه ثانویه بیمار به کارشناس بهداشت برای خوانش نتیجه، از مشکلات دیگر این آزمون است (۱۵). با توجه به محدودیت‌های تست PPD، گسترش روش‌های تشخیصی با اختصاصیت و حساسیت بالا برای تشخیص عفونت سل ضروری می‌نماید (۱۳).

آزمون IGRA (Interferon Gamma Release Assay):

در جهت اصلاح نقایص ذکر شده و برای جایگزین کردن آزمون توبرکولین در سال‌های اخیر آزمون‌های IGRA (Interferon Gamma Release Assay) به عنوان آزمون تشخیصی برای افراد مبتلا به سل نهفته توصیه می‌شود (۵،۸). بر خلاف آزمون توبرکولین این روش‌ها در محیط خارج بدن (ex vivo) صورت می‌گیرند. اساس این آزمون‌ها رهایش IFN-γ از سلول‌های T خاطره‌ای در طی انکوباسیون با آنتی‌ژن‌های اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است. در این روش با تکنیک‌های الیسپات (T- ELISPOT: Enzyme-linked ImmunoSpo SPOT.TB) یا الایزا ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) تولید اینترفرون گاما در خون محیطی فرد در پاسخ به آنتی‌ژن‌های باسیل سل سنجیده می‌شود (۱۷).IFN-γ یک سایتوکاین مهم در پاک‌سازی بدن از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است (۱۱) و آزاد شدن آن از سلول‌های T اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را می‌توان به عنوان نشانه‌ای از عفونت با این باکتری در نظر گرفت (۱۲).

در تحقیقاتی که جهت ابداع آنتی‌ژن‌های جدید به عنوان ابزاری که جایگزین تست PPD شود، نواحی از ژنوم مایکوباکتریوم شناخته‌شده که در سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس وجود داشته و تحت عنوان نواحی تفاوت Regions of difference (RDs) شناخته می‌شوند و در مایکوباکتریوم بوویس (BCG) و اغلب گونه‌های مایکوباکتریوم‌های محیطی یافت نمی‌شود. این نواحی مولکول‌های با پتانسیل بالا در گسترش پاسخ‌های ایمنی اختصاصی را کد می‌کنند که ابزار اصلی برای ابداع روش‌های نوین در تشخیص بیماری سل می‌باشند. از جمله این پروتئین‌ها ESAT6 (Early secretory antigen target)، CFP10 (Culture filtrate protein 10)، TB7.7 و Rv3879c می‌باشند که از نظر ایمنی‌زایی قوی بوده (ایمونودومینانت) بوده و حضورشان برای بیماری‌زایی مایکوباکتریوم ضروری است و در صورت وجود عفونت، در محیط کشت یا بدن میزبان ترشح می‌شوند و این خاصیت آن‌ها

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-05-08]

را ابزار مناسبی برای طراحی آزمون‌های تشخیصی می‌کند (۱۳). در آزمون‌های IGRA از آنتی‌ژن‌های ESAT6، CFP10، TB7.7 و Rv3879c استفاده می‌شود؛ بنابراین این روش‌ها (که در بخش بعدی توضیح داده می‌شود) در مقایسه با روش TST دارای اختصاصیت و حساسیت بیش‌تری در تشخیص مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌باشند (۱۲،۱۸). در جدول (۱) اختصاصیت و حساسیت آزمون‌های IGRA و TST مقایسه شده‌اند.

QuantiFERON-TB Gold In-Tube:

نسل اول این آزمون در سال ۲۰۰۱ توسط FDA با عنوان QuantiFERON-TB (QFT) تأیید شد و در سال ۲۰۰۵ نسل بعدی با عنوان QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) مورد تأیید قرار گرفت (۵،۱۸).

اساس این آزمون رهایش IFN-γ تحت تأثیر تحریک سلول‌های T با آنتی‌ژن‌های اختصاصی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از جمله ESAT-6, CFP-10, TB7.7 در خون کامل و در طی ۲۴ ساعت انکوباسیون در محیط In vitro است. میزان IFN-γ آزاد شده در مایع رویی در سه لوله حاوی آنتی‌ژن، میتوژن (کنترل مثبت) و نیل (کنترل منفی) از طریق الایزا اندازه‌گیری شده و نتیجه اولیه به صورت IU/ml خوانده می‌شود که نهایتاً در صورتی که از Cut off بیشتر باشد به شکل مثبت گزارش می‌شود (۲۱-۱۹، ۵،۹،۱۷).

T-SPOT.TB:

این آزمون نوعی ایمونواسپات است و در سال ۲۰۰۸ توسط FDA مورد تایید قرار گرفت (۵،۱۸). تست تی اسپات از نظر تکنیکی کمی پیچیده‌تر از روش قبلی است. برای انجام این آزمون در ابتدا سلول‌های تک‌هسته‌ای از خون محیطی از خون محیطی با روش سانتریفیوژ گرادیان جدا شده سپس شسته و شمارش می‌شوند و در پلیت‌های ۹۶ خانه با آنتی‌ژن‌های ESAT-6 و CFP-10 و Rv3879c برای ۱۶ تا ۲۰ ساعت انکوبه می‌شوند. در صورتی که اینترفرون گاما در پاسخ به این آنتی‌ژن‌ها ترشح شود توسط anti IFNγ که در کف پلیت وجود دارد به دام می‌افتد. در مرحله بعد anti IFNγ دوم که وصل یک آنزیم هست به مجموعه اضافه می‌شود و در حقیقت اینترفرون گاما تولیدشده توسط سلول T بین دو anti IFNγ دام می‌افتد. سپس توسط آنزیم متصل به آنتی‌بادی دوم واکنش رنگی صورت می‌گیرد و نقطه‌های قابل رویت ایجاد می‌شود که توسط دستگاه خوانش ELISPOT یا لنز بزرگنمایی، شمارش می‌شود (۵،۱۸). هر نقطه سیاه به منزله یک سلول T ضد مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است. زمانی که اختلاف تعداد نقطه‌ها در نمونه بیمار با نمونه کنترل منفی از تعداد خاصی بیشتر باشد نتیجه آزمون مثبت در نظر گرفته می‌شود (۲۱). حساسیت این روش اندکی از روش کوآنتی فرون بیشتر است (۱۳).

جدول ۱: مقایسه آزمون Interferon Gamma Release Assay و Tuberculin Skin Test (۵،۱۲،۱۳،۱۵،۱۸،۲۲،۲۳)

	TST	IGRA
دفعات مراجعه افراد	حداقل دو بار مراجعه	یک‌بار مراجعه
تجهیزات	عدم نیاز به آزمایشگاه‌های مجهز	نیاز به آزمایشگاه‌های مجهز
محل انجام تست	In vivo	Ex vivo
Boosting effect	دارد	ندارد
هزینه	کم‌هزینه	پرهزینه
زمان اعلام نتیجه آزمون	۷۲-۴۸ ساعت	۲۴ ساعت
نتایج مثبت کاذب	- مواجه با مایکو باکتریوم های محیطی - واکسیناسیون BCG - Boosting effect	ناشایع
نتایج منفی کاذب	بیماران سرکوب سیستم ایمنی سل مقاوم	ممکن، اما نادر
حساسیت	٪۶۶	٪۹۵-۷۴
ویژگی	٪۵۹	٪۱۰۰-۹۶

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-05-08]

مزایای آزمون‌های تشخیصی نوین ایمونولوژیک:

از مزایای این آزمون‌ها، تأیید عفونت بدون نیاز به مشاهده باسیل در خلط یا دیگر نمونه‌های بیولوژیکی بیماران است. این آزمون‌ها در محیط خارج از بدن و بر روی مقدار کمی نمونه خون بیمار انجام می‌گیرد. گنجاندن کنترل مثبت (میتوژن) در آزمون‌های IGRA امکان تمایز افراد صلاحیت‌دار سیستم ایمنی (افرادی که پاسخ سلولی اختصاصی ندارند اما به میتوژن پاسخ می‌دهند) از افراد با سرکوب سیستم ایمنی (مانند افراد +HIV که به تحریک اختصاصی آنتی‌ژن و میتوژن پاسخ نداده و یا پاسخ ضعیف می‌دهند) را فراهم می‌سازد (۱۳).

توصیه‌های تشخیصی در حال حاضر به این نتیجه رسیده است که آزمون IGRA چندین مزیت نسبت به آزمون TST در روش‌های بالینی دارد. از آنجا که IGRA دارای آنتی‌ژن‌های اختصاصی ست که هدف سلول‌های TH1 می‌باشند، با مایکوباکتریوم‌های محیطی (از جمله مایکوباکتریوم کانزاسی، زولگائی، مارینوم، فلاوسنس، گاستری) و یا سویه‌های واکسن BCG واکنش نمی‌دهد (عدم واکنش متقاطع) و همچنین ایجاد Boost effect نمی‌کند (۵،۱۳،۱۵،۱۷). Boost effect در مورد تست جلدی توبرکلین وجود دارد: در بعضی افراد با آزمون توبرکولین، سریال افزایش اندازه واکنش به چشم می‌خورد که ممکن است مربوط به عفونت سلی نباشد. این حالت که به اثر بوستر معروف است، یک هفته پس از تست اول شروع و تا یک سال باقی می‌ماند (۲۶-۲۴). آزمون‌های IGRA در خارج از بدن انجام شده و نیاز به حجم کمی از نمونه خون جهت انجام آزمایش است. وجود کنترل مثبت و کنترل منفی در این آزمون امکان تأیید پاسخ‌دهی سلول‌های T برای هر نمونه را فراهم می‌سازد. آزمون‌های IGRA نیاز به یک بار مراجعه بیمار به آزمایشگاه را داشته و جواب‌دهی تست طی ۲۴ ساعت و بدون نیاز به بررسی مجدد توسط کارکنان بهداشتی انجام می‌گیرد و همچنین نیاز به چالش ثانویه سیستم ایمنی افراد نیست (۵،۱۳،۱۵،۱۷).

هر دو آزمون QFT-G-IT و T-SPOT.TB ویژگی بالاتری از آزمون TST برای تشخیص عفونت سل دارند. در آینده آزمون IGRA شاید حتی جایگزین آزمون TST برای تشخیص سل نهفته شود (۹). اگرچه هزینه‌های این آزمون‌ها چند برابر روش TST است ولی تکنیک‌های تحلیلی آزمایشگاهی برای آزمون IGRA از پروتوکل‌های استاندارد و کمی تبعیت می‌کند و نتایج را طی ۲۴ ساعت فراهم کرده تشخیص و مدیریت بیماران LTBI (Latent tuberculosis infection) را ممکن می‌سازد. IGRA به عنوان آزمون تشخیصی در شرایط بالینی مختلف توصیه شده است. گاهی ممکن است در بررسی بیماران مظنون به LTBI، نتیجه آزمون IGRA در منطقه مرزی باشد. در این مواقع نتایج آزمون باید با احتیاط ارزیابی شود؛ اما اگر نتیجه لوله میتوژن پایین باشد یا نتیجه لوله نیل (کنترل منفی) مثبت باشد نتایج نامعتبری بوده و تست‌ها باید تکرار شود و توسط متخصص مورد بازبینی قرار گیرد (۵). نقص ایمنی می‌تواند دلیل پایین بودن غلظت اینترفرون گاما در لوله میتوژن باشد و در نهایت نتایج نامعتبر ممکن است در نتیجه مشکلات موجود در روند انجام مراحل لازم بر نمونه خون و اجرای تست حاصل شود (۱۵). در جدول (۱) آزمون‌های IGRA و TST به صورت کلی مقایسه شده‌اند.

راهبردهای اروپایی توصیه می‌کند که آزمون IGRA باید در افراد با نتیجه TST مثبت برای تأیید تشخیص سل نهفته انجام شود و همچنین در افرادی که انجام TST در آن‌ها قابل اعتماد نیست از ابتدا جایگزین PPD شود (۲۷). بر خلاف آن در آمریکا و ژاپن توصیه می‌شود که IGRA به عنوان یک روش استاندارد در تشخیص سل نهفته باید به طور کامل جایگزین تست TST شود (۱۷). البته آزمون‌های IGRA محدودیت‌هایی هم دارند. از جمله این که طی حداکثر ۱۲ ساعت بعد از نمونه‌گیری حتماً بایستی فرایند آزمایش شروع شود. ضمناً نیاز به کارکنان کارآزموده است. همچنین خون‌گیری در بعضی از گروه‌ها مانند اطفال چندان خوشایند نیست (۱۲). به دلیل عدم وجود شاخص‌های استاندارد در تشخیص سل، فعلاً تعریف دقیق از حساسیت و ویژگی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-05-08]

آزمون‌های تولید اینترفرون گاما امکان‌پذیر نیست و برای طراحی آزمون‌های نوین افزایش دانش ما از پاتوفیزیولوژی بیماری الزامی است (۱۳).

در مقاله حاضر ضمن اشاره به اصول انجام جدیدترین تکنیک‌های ایمونولوژیک بیماری سل، به مقایسه آن‌ها با روش مرسوم ایمونولوژیک (آزمون توبرکولین) پرداخته شد.

References:

1- Yu Y, Zhang Y, Hu S, Jin D, Chen X, Jin Q, et al. ***Different patterns of cytokines and chemokines combined with IFN-gamma production reflect Mycobacterium tuberculosis infection and disease.*** PLoS One 2012; 7(9): 13.

2- Kim S, Kim YK, Lee H, Cho JE, Kim HY, Uh Y, et al. ***Interferon gamma mRNA quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of latent tuberculosis: a novel interferon gamma release assay.*** Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 75(1): 68-72.

3- Meysamie A, Salehi M, Sargolzaei N. ***Trend of Smear Positive Pulmonary Tuberculosis in Sistan and Baluchestan Province (2005-2008).*** Tanaffos 2010; 9(1): 48-53.

4- Daniel TM. ***The history of tuberculosis.*** Respir Med 2006; 100(11): 1862-70.

5- Chapman HJ, Lauzardo M. ***Advances in Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection.*** J Am Board Fam Med 2014; 27(5): 704-712.

6- Organization WH. ***Global Tuberculosis Report 2013 (World Health Organization, Geneva).*** Available at w ww who int/tb/publications/global_report/en/ Accessed December 2013; 17: 2013.

7- Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. ***Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review.*** PLoS One 2011; 6(4): 0017601.

8- Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Alsaleh K. ***Infections Caused by Mycobacterium tuberculosis in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation.*** Front Oncol 2014; 4(231).

9- Winqvist N, Bjorkman P, Noren A, Miorner H. ***Use of a T cell interferon gamma release assay in the investigation for suspected active tuberculosis in a low prevalence area.*** BMC Infect Dis 2009; 9(105): 1471-2334.

10- Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. ***Specific immune-based diagnosis of tuberculosis.*** Lancet 2000; 356(9235): 1099-104.

11- Masood KI, Hussain R, Rao N, Rottenberg ME, Salahuddin N, Irfan M, et al. ***Differential Early Secreted Antigen Target (ESAT) 6 kDa-induced IFN-gamma and SOCS1 expression distinguishes latent and active tuberculosis.*** J Infect Dev Ctries 2014; 8(1): 59-66.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-05-08]

12- Kunst H. ***Diagnosis of latent tuberculosis infection: the potential role of new technologies.*** Respir Med 2006; 100(12): 2098-106.

13- Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. ***Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success.*** J Bras Pneumol 2007; 33(3): 323-34.

14- Biselli R, Mariotti S, Sargentini V, Sauzullo I, Lastilla M, Mengoni F, et al. ***Detection of interleukin-2 in addition to interferon-gamma discriminates active tuberculosis patients, latently infected individuals, and controls.*** Clin Microbiol Infect 2010; 16(8): 1282-4.

15- Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. ***Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for Mycobacterium tuberculosis infection, and their use in children.*** Curr Opin Pediatr 2010; 22(1): 71-6.

16- Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. ***A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children.*** PLoS One 2008; 3(7): 0002624.

17- Lalvani A, Pareek M. ***A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection.*** Br Med Bull 2010; 93: 69-84.

18- Sztajnbok FR, Boechat NL, Sztajnbok DC, Ribeiro SB, Oliveira SK, Sant'Anna CC. ***The challenge of pediatric tuberculosis in face of new diagnostic techniques.*** J Pediatr 2009; 85(3): 183-93.

19- Bittel P, Mayor D, Iseli P, Bodmer T, Suter-Riniker F. ***IGRA-positive patients and interferon-gamma/interleukin-2 signatures: can the Fluorospot assay provide further information?*** Infection 2014; 42(3): 539-43.

20- Savaj S, Savoj J, Ranjbar M, Sabzghabaei F. ***Interferon-gamma release assay agreement with tuberculin skin test in pretransplant screening for latent tuberculosis in a high-prevalence country.*** Iran J Kidney Dis 2014; 8(4): 329-32.

21- Venturini E, Remaschi G, Berti E, Montagnani C, Galli L, de Martino M, et al. ***What steps do we need to take to improve diagnosis of tuberculosis in children?*** Expert Rev Anti Infect Ther 2015; 13(7): 907-22.

22- Lalvani A. ***Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy.*** Chest 2007; 131(6): 1898-906.

23- Britton WJ, Gilbert GL, Wheatley J, Leslie D, Rothel JS, Jones SL, et al. ***Sensitivity of human gamma interferon assay and tuberculin skin testing for detecting infection with Mycobacterium tuberculosis in patients with culture positive tuberculosis.*** Tuberculosis 2005; 85(3): 137-45.

24- Miller EJ. ***Booster phenomenon in serial tuberculin testing.*** The American review of respiratory disease 1979; 120(3): 705.

25- Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE, Jr. Farer LS. ***The booster phenomenon in serial tuberculin testing.*** The American review of respiratory disease 1979; 119(4): 587-97.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-05-08]

26- Menzies D. ***Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion.*** American journal of respiratory and critical care medicine 1999; 159(1): 15-21.

27- Sauzullo I, Mastroianni CM, Mengoni F, Ermocida A, Mascia C, Salotti A, et al. ***Long-term IFN-gamma and IL-2 response for detection of latent tuberculosis infection in healthcare workers with discordant immunologic results.*** J Immunol Methods 2014; 8(14): 00245-2.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-05-08]

REVIEW ARTICLE

A Review on Immunological Diagnosis Methods of Tuberculosis Infection

Mahsa Jafari (MSc Student)[1], Reza Mansouri (MD, PhD)[*2]

[1,2] *Department of Immunology, Faculty of Medicine Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.*

Received: 3 Jul 2016 ***Accepted:*** 8 Sep 2016

Abstract

Tuberculosis (TB) is a leading cause of mortality and morbidity in the world and this infection is a major public health challenge. TB control is largely dependent on the early diagnosis and managements of suspected cases. Today, for laboratory diagnosis of TB infection, several bacteriological and immunological methods such as sputum smear microscopy, sputum culture and tuberculin skin test are used. Although they have not been very successful in decreasing TB cases as expected. In recent decades, tuberculin skin test or Mantoux test has been used as a screening and diagnosing method; low specificity and sensitivity are main shortcoming of this method. In the recent years, in order to modifying mentioned defects, interferon gamma release assays (IGRAs) have emerged as an immunodiagnostic tool to detect latent tuberculosis. In this review, we discuss the advantages of new immunologic tests in diagnosis of TB.

Keywords: Mycobacterium Tuberculosis; Tuberculin Skin Test; Interferon Gamma Release Assay; Interferon Gamma

This paper should be cited as:

Mahsa Jafari, Reza Mansouri***. A review on immunological diagnosis methods of tuberculosis infection.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2017; 24(10): 852-60.

Corresponding author: Tel: 09125134356, email: rmm542003@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-05-08]