

عفونت با ویروس سایتومگال در بیماران کاندید پیوند کلیه در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان

نویسندگان:

فرزین خوروش*، متخصص عفونی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و مرکز تحقیقات عفونی اصفهان
حسن صالحی، متخصص عفونی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و مرکز تحقیقات عفونی اصفهان
شیوا صیرفیان، دانشیار بیماریهای داخلی و کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
مژگان مرتضوی، استادیار بیماریهای داخلی و کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
مرتضی ایزدی، استادیار بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی و مرکز تحقیقات بقیه... (عج) تهران

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جهرم، سال پنجم، شماره پنجم

چکیده:

مقدمه: بیماران پیوند کلیه ای، مستعد انواع عفونت های فرصت طلب از جمله ویروس سایتومگال هستند. هدف از این مطالعه بررسی شیوع سرمی آنتی بادی ویروس سایتومگال قبل از انجام پیوند و میزان بروز بیماری فعال ویروس سایتومگال است.

روش کار: در یک مطالعه توصیفی تحلیلی، تمامی ۷۰ بیمار کاندید پیوند کلیه در بیمارستان الزهرا اصفهان طی سالهای ۱۳۸۴-۱۳۸۱ مورد بررسی قرار گرفتند و پس از تکمیل پرسشنامه، تست الیزا جهت بررسی آنتی بادی IgG و IgM ضد ویروس سایتومگال انجام گردید و شیوع سرمی آنها برحسب جنس و سن مشخص شد. سپس بیماران به مدت شش ماه جهت بررسی بروز عفونت فعال سایتومگال تحت نظر قرار گرفتند. یافته ها: ۶۴ نفر (۹۱/۴ درصد) از بیماران آنتی بادی IgG مثبت داشتند (۵۹/۴ درصد مرد و ۴۰/۶ درصد زن) دو نفر هم دارای آنتی بادی IgM بودند که هر ۲ نفر زن بودند (۱۰۰ درصد). بین شیوع سرمی آنتی بادی IgG با سن ارتباط معنی دار موجود بود ($P < 0/01$) ولی با جنس ارتباطی به دست نیامد. بین شیوع سرمی آنتی بادی IgM با سن و جنس ارتباط معنی داری دیده نشد. در پیگیری، تعداد ۲ نفر (۲/۸ درصد) دچار بیماری فعال با ویروس سایتومگال شدند.

نتیجه گیری: توصیه می گردد بررسی سرولوژی قبل از پیوند و همچنین آزمایش (PP(۶۵), RCR به عنوان تست غربالگری هفتگی در این بیماران جهت تشخیص سریع و جلوگیری از عفونت شدید و کشنده انجام شود.

واژه گان کلیدی: سایتومگالو ویروس، پیوند کلیه، سروایدمیولوژی

مقدمه:

به خاطر دریافت داروهای تضعیف کننده ایمنی، مستعد انواع عفونت های فرصت طلب می باشند. یکی از شایع ترین این عفونت ها، عفونت با ویروس سایتومگال می باشد. بیماری سایتومگال ویروس یک علت بزرگ افزایش ابتلا و مرگ و میر در پیوند اعضا است [۳۲] و در حدود ۵۰-۶ درصد گیرندگان پیوند را تحت تأثیر قرار

پیوند کلیه، درمان نهایی در بیماران با نارسایی مزمن کلیه می باشد. سالیانه تعداد زیادی پیوند کلیه در جهان صورت می گیرد. در ایران نیز سالیانه ۲۴ پیوند به ازای هر میلیون نفر صورت می گیرد به طوری که در سال ۱۳۸۳ تعداد ۱۷۰۰ نفر تحت پیوند کلیه قرار گرفته اند [۱]. این بیماران

می دهد [۵۴]. این ویروس جزء دسته β هرپس ویروس ها می باشد و بزرگترین ویروس ایجاد کننده عفونت در انسان است. ویروس سایتومگال در افراد نقص ایمنی مانند گیرندگان پیوند ایجاد سندرمهای شدید بالینی مانند تب، لکوپنی (مونولایک سندرم)، هپاتیت، نومونیت، پانکراتیت، کولیت، مننگو انسفالیت و خونریزی گوارشی می کند [۶]. تقریباً ۶ درصد بالغین سالم حامل بی علامت ویروس سایتومگال هستند [۷] و در حدود دو سوم گیرندگان پیوند تماس قبلی با این ویروس را داشته اند [۸] که با آنتی بادی IgG بر ضد ویروس سایتومگال در سرم این افراد مشخص می شود. انتقال ویروس می تواند از طریق تماس جنسی و یا تنفسی و دریافت خون و یا انتقال از مادر به نوزاد در هنگام زایمان و یا طی شیردادن صورت گیرد. گیرندگان پیوندی که آنتی بادی IgG ضد ویروس سایتومگال مثبت دارند در خطر فعالیت مجدد ویروس نهفته اغلب در ماه ۴-۱ بعد از پیوند هستند [۶ و ۸]. میزان این فعال سازی بسته به وضعیت سرمی آنتی بادی ضد ویروس سایتومگال درگیرنده و دهنده پیوند، قبل از انجام پیوند و همچنین نوع و شدت داروی ضعیف کننده ایمنی متفاوت می باشد [۹]. به طوری که به کاربردن آنتی بادی ضد T cell یا کورتون با دوز بالا و Mycophenolate mofetil سبب افزایش شدت بیماری می شود [۱۰]. بعضی مطالعات کلینیکی ارتباط بین عفونت ویروس سایتومگال با رد پیوند را نشان می دهند [۱۱]. شنایزر و همکارانش نشان دادند که مرگ و میر در بیمارانی که آنتی بادی آنها بر علیه ویروس سایتومگال قبل از پیوند مثبت بوده و پروفیلاکسی گانسیکلوویر نگرفته اند ۲/۵ برابر افرادی بوده که پروفیلاکسی را دریافت کرده اند [۱۲].

با توجه به اهمیت عفونت با ویروس سایتومگال در بیماران پیوندی لازم بود مطالعه ای در جهت بررسی شیوع سرمی آنتی بادی IgM, IgG بر ضد این ویروس در بیماران با نارسایی مزمن کلیه که قصد انجام پیوند کلیه داشتند، قبل از عمل پیوند صورت گیرد.

مواد و روش کار:

در این مطالعه که به صورت توصیفی-تحلیلی طراحی شد

تمامی ۷۰ بیمار با نارسایی مزمن کلیه که قصد انجام پیوند کلیه در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان طی سالهای ۱۳۸۴-۱۳۸۱ داشتند انتخاب و از این افراد قبل از انجام عمل پیوند خونگیری صورت گرفت و پرسشنامه ای شامل نام، جنس و سن بیمار تکمیل گردید. پس از جدا کردن سرم بیماران، بررسی آنتی بادی IgM, IgG بر ضد ویروس سایتومگال به روش الیزا و با استفاده از کیت الیزا ساخت شرکت Rabin ایتالیایی صورت گرفت. جهت تست IgG الیزا، مقدار بالاتر از cut-off جذب نوری به عنوان مثبت و مقدار کمتر به عنوان منفی در نظر گرفته شد. جهت تست IgM الیزا، مقدار cut-off جذب نوری بالاتر از ۳۰ مثبت، کمتر از ۱۰ منفی و بین ۱۰-۳۰ بینابینی در نظر گرفته شد. سپس تمامی این بیماران به مدت شش ماه از نظر بینابینی تحت نظر قرار گرفته و در صورت بروز علائم بیماریان بیماری حاد ویروس سایتومگال مانند تب، لنفادنوپاتی، اسهال خونی، درد شکمی، علائم مغزی، زردی، اسپلنومگالی، درد شکمی و رد پیوند، از نظر ویروس سایتومگال در سرم آنها با روش PCR بررسی لازم صورت گرفت. به منظور تحلیل آماری شیوع سرمی آنتی بادی ها قبل از پیوند و بررسی ارتباط بین آنها با سن و جنس از آزمون آماری مربع کای، آزمون فیشر و نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ استفاده گردید. سطح معنی دار آزمون ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها:

در مطالعه انجام شده تعداد ۶۴ نفر از مجموع ۷۰ نفر (۹۱/۴ درصد) مورد مطالعه، دارای آنتی بادی IgG مثبت بر ضد ویروس سایتومگال، تعداد ۶ نفر (۸/۶ درصد) فاقد آنتی بادی بر ضد ویروس سایتومگال بودند و موارد بینابینی موجود نبود.

از ۶۴ نفر با IgG مثبت ۳۸ نفر مرد (۵۹/۴ درصد) و بقیه زن بودند، رابطه معنی دار بین IgG مثبت و جنس بیماران مشاهده نشد (Power = 88/6%) (جدول ۱).

جدول (۱) : شیوع سرمی آنتی بادی IgG, IgM بر ضد ویروس سایتومگال برحسب جنس در بیماران کاندید پیوند کلیه در بیمارستان الزهراء اصفهان طی سالهای ۱۳۸۱-۱۳۸۴

	IgG		مجموع	IgM		مجموع
	مرد	زن		مرد	زن	
مثبت	۳۸ (%۵۹/۴)	۲۶ (%۴۰/۶)	۶۴ (%۹۱/۴)	۰	۲ (%۱۰۰)	۲ (%۲/۸)
منفی	۴ (%۶۶/۶)	۲ (%۳۳/۴)	۶ (%۸/۴)	۴۲ (%۶۰)	۲۶ (%۴۰)	۶۸ (%۹۷/۲)

جدول (۲) : شیوع سرمی آنتی بادی IgG, IgM بر ضد ویروس سایتومگال برحسب سن در بیماران کاندید پیوند کلیه در بیمارستان الزهراء اصفهان طی سالهای ۱۳۸۱-۱۳۸۴

سن	IgG *		IgM	
	مثبت	منفی	مثبت	منفی
۰-۲۰ سال	۷ (%۱۱)	۵ (%۸۳/۳)	۱ (%۵۰)	۱۱ (%۱۶/۲)
۲۰-۴۰ سال	۲۳ (%۳۵/۸)	۱ (%۱۶/۷)	۱ (%۵۰)	۲۳ (%۳۳/۹)
> ۴۰	۳۴ (%۵۳/۲)	—	—	کل ۳۴ (%۴۹/۹)
	۶۴	۶	۲	۶۸

* p < 0.05

اسپلنومگالی و علائم شبه آنفولانزا به صورت تب، بدن درد و درد شکمی شده بود و یک مورد شش ماه بعد دچار تب و رد پیوند گردیده بود. این افراد هر دو (۱۰۰ درصد) دارای آنتی بادی IgG مثبت بر ضد ویروس سایتومگال قبل از پیوند بوده و آنتی بادی IgM منفی داشتند.

بحث:

در مطالعه ما شیوع سرمی آنتی بادی IgG بر ضد ویروس سایتومگال قبل از پیوند ۹۱/۴ درصد بود. در مطالعه ای که توسط بورچرز و همکاران صورت گرفته ۶۰ درصد بالغین سالم دارای آنتی بادی IgG مثبت بودند [۷] و در مطالعه شودر و همکارانش حدود دو سوم بیماران قبل از انجام پیوند آنتی بادی IgG مثبت داشتند [۸]. در مطالعه دیگر توسط بوردیلز در اسپانیا دیده شد که ۹۳ درصد افراد قبل از پیوند آنتی بادی IgG مثبت داشتند [۱۳]. مطالعه دیگر توسط

همانطور که جدول ۲ نشان می دهد رابطه معنی دار بین سن بیماران با شوع سرمی آنتی بادی IgG بر ضد ویروس سایتومگال مشاهده شد ($P < 0/01$) و به عبارتی با افزایش سن افراد شیوع آنتی بادی IgG افزایش یافته است.

از بین بیماران ۲ نفر آنتی بادی IgM بر ضد ویروس سایتومگال بدون هیچ علامتی داشتند (۲/۸ درصد) ولی به علت اورژانسی بودن پیوند و شرایط دهنده کلیه عمل پیوند با یک ماه تأخیر، در آنها انجام شد. از این افراد یک نفر در سن کمتر از ۲۰ سال (۵۰ درصد) و ۱ نفر در سن ۲۰-۴۰ سال (۵۰ درصد) بود (جدول ۲) و ارتباطی بین سن با شیوع آنتی بادی مثبت IgM مشاهده نشد (۹۲/۲ درصد = power). در پیگیری شش ماهه بیماران، ۲ نفر (۸/۲ درصد) از افرادی که علائم معرف بیماری ویروس سایتومگال را نشان دادند دارای PCR مثبت برای ویروس سایتومگال بودند که یک مورد دو ماه بعد از پیوند دچار تب و

از مادر به نوزاد طی زایمان، شیر دادن به نوزاد، دریافت خون و تماس جنسی و یا تنفسی است و این راهها در هر دو جنس شرایط یکسان دارد. در پیگیری شش ماهه بیماران بعد از پیوند، ۲/۸ درصد افراد، مبتلا به بیماری حاد ناشی از ویروس سایتومگال شدند که تمامی این افراد دارای آنتی بادی IgG مثبت بر ضد ویروس سایتومگال قبل از پیوند بودند. این میزان بروز عفونت فعال بعد از پیوند کمتر از مطالعات مشابه می باشد. برای نمونه در مطالعه اشنیتز و همکاران او ۹/۱ درصد افراد [۱۲]، در مطالعه گان در لندن ۱۸/۹ درصد افراد [۱۸] و در مطالعه ساگدال و همکارانش ۲۳ درصد افراد دچار بیماری فعال بعد از پیوند شده اند [۱۹]. علت این که چرا در مطالعه ما شیوع بیماری حاد بعد از پیوند کمتر از سایر مطالعات می باشد این است که بررسی بیماری فعال در این مطالعات با تست غربالگری PP_{65} ، PCR، به صورت هفتگی بوده است ولی در مطالعه ما PCR فقط در افرادی که علائم عفونت فعال با ویروس سایتومگال را نشان داده اند صورت گرفته است.

با توجه به مطالعه موجود و شیوع بالای سرمی IgG بر ضد ویروس سایتومگال در جامعه و بویژه در بیماران با نارسایی مزمن کلیه که شانس بیشتری برای ابتلا به این عفونت به علت دریافت خون و شرایط دیگر را دارا می باشند و با توجه به اینکه افرادی که از نظر سرمی، آنتی بادی IgG مثبت قبل انجام پیوند دارند، نیز دارای ریسک برای ابتلا به بیماری (به صورت فعالیت مجدد این ویروس) هستند و این مسئله موجب افزایش مرگ و میر و ابتلای آنها و حتی رد پیوند در آنها شده لذا توصیه می شود در تمامی بیماران قبل از پیوند آزمایش سرولوژی از نظر ویروس سایتومگال، چه در دهنده و چه در گیرنده صورت گیرد و یا بررسی بروز آنتی ژنمی بوسیله تست غربالگری PP_{65} ، PCR، به صورت هفتگی، عفونت با این ویروس هرچه زودتر تشخیص، درمان لازم شروع و از عوارض آن جلوگیری شود.

هیبرد و همکاران در آمریکا نشان داد که ۶۳ درصد افراد قبل از پیوند، آنتی بادی مثبت داشتند [۱۴]. علت این تفاوت ها در شیوع آنتی بادی، تفاوت در سطح اقتصادی و اجتماعی جامعه و سن گروه های مورد مطالعه بوده است به طوری که هرچه سطح اقتصادی و اجتماعی بالاتر و سن افراد کمتر باشد شیوع سرمی آنتی بادی در جمعیت کاهش می یابد. به عنوان مثال در کشور ژاپن در سال ۱۹۸۵ شیوع سرمی ۸۷/۴ درصد بوده که در سال ۱۹۹۷ با بهبود وضعیت اقتصادی و اجتماعی به ۵۷/۲ درصد کاهش یافته است [۱۵] و در کشور فرانسه با وضعیت اقتصادی اجتماعی مناسب شیوع ۵۱/۵ درصد بوده است [۲۰]. در مطالعه حاضر شیوع سرمی IgG با افزایش سن افزایش داشته است ($P < 0.01$) که این مسئله مطابق با مطالعات دیگر می باشد، بطوری که در مطالعه ای در ایتالیا با افزایش سن، شیوع سرمی IgG افزایش یافته است [۱۶] همچنین در مطالعه بوردیلز این مسئله به اثبات رسیده است [۱۳] ولی در مطالعه لی و همکارانش تفاوتی بین سن و شیوع سرمی به دست نیامده است [۱۷]. در مطالعه ما شیوع سرمی IgM قبل از پیوند ۲/۸ درصد بود به عبارتی ۲ نفر دچار عفونت فعال بر ضد ویروس سایتومگال قبل از پیوند بودند. در سایر مطالعات شیوع سرمی IgM برابر صفر بوده است [۱۳ و ۱۴]، این مسئله شاید به این علت باشد که خونهای دریافتی حاوی گلبول سفید می تواند عامل انتقال ویروس سایتومگال به بیمارانی باشد که قبلاً ویروس را دریافت نکرده اند و با توجه به اینکه این دو نفر در مراحل قبل از پیوند خون دریافت کرده بودند، می تواند علت احتمالی بروز عفونت حاد و در نتیجه مثبت شدن IgM در آنها همین مسئله باشد البته راه اصلی انتقال مشخص نگردید. در مطالعه ما رابطه معنی داری بین شیوع سرمی آنتی بادی ضد ویروس سایتومگال با جنس به دست نیامد، که این مسئله با سایر مطالعات در کشورهای مختلف نیز همخوانی دارد [۸ و ۱۳ و ۱۴]. علت احتمالی عدم وجود ارتباط، این است که راه ابتلا به ویروس سایتومگال از طریق انتقال عمودی

REFERENCES :

منابع :

- 1) Kazemini M. Care from patients of chronic renal failure. *J Infect Diseases* 2005; 5:13-16.
- 2) Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338:1741-51.
- 3) Tolk O, Rubin RH . Viral infections in organ transplantation. *Transplant protection* 1998; 30:1060-63.
- 4) Rubin RH. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplant Infects disease* 2001;3:1-5.
- 5) Falagas ME, Snyderman DR. Recurrent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipient. *Transplant proceeding* 1995; 27:34-39.
- 6) Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th. Churchill Livingstone. USA. 2005. 3568-70.
- 7) Borchers AT, Perez R, Kaysen G, et al. Role of cytomegalovirus infection in allograft rejection. *Transplant Immunology* 2002; 7:75-83.
- 8) Schoeder R, Michelon T, Fagundes I . Cytomegalovirus disease latent and active infection rates during the first trimester after kidney. *Transplant proceeding* 2004;36:896-900.
- 9) Sagedal S, Nordal KP, Hartman A. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplantation* 2002; 2:850-855.
- 10) Meulen CG, wetzels JF , Hilbrands LB. The influence of mycophenolate mofetil on the incidence and severity of primary cytomegalovirus infections and disease after renal transplantation. *Nephrology Dial Transplant* 2000; 15: 711-714.
- 11) Toupance O, Bouedjoro MC, carquin J. Transplant rejection after infection. *Transplantation Journal* 2000;13:413-415.
- 12) Shnitzler MA, lowll JA , Hmiel SP. Cytomegalovirus disease after prophylaxis with oral ganciclovir in renal transplantation. *Am J Soc Nephrology* 2003;14:780-785.
- 13) Bordils A, sanchez J, Ramos D. Comparison of quantitative PCR and Antigenemia in cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation proceeding* 2005; 37:3756-59.
- 14) Hibberd AV, Tolk O, Rubin RH, cosimi AB. Seropositive renal transplanted recipient treated with okT3. *Transplantation* 1999;53:63-72.
- 15) Hoshilba T, samoto A, Yallbuki Y. Decreasing seropositivity of CMV in pregnant women in Japan *Nippon Rinsho* 1999;199:19-23.
- 16) Natali A, valcavi P, Mdici MC. Cytomegalovirus infection in an Italian population: Antibody prevalence. *New microbial* 1997; 20:123-133.

REFERENCES :**منابع :**

- 17) Lee W, Tsang WK, Tong KL . Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation: a single center experience. Transplant proceeding 2003;35:282-283.
- 18) Gane E, Saliba F, Valde cases GJ. Randomized trial of efficacy and safety of ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipient. Lacent 1997; 13:1729-33.
- 19) Sagedal S, Hartman A, Nordal KP. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on kidney recipient's. kidney J 2004;66:29-37.
- 20) Gratacap B, Bosson JL, Morand P. Cytomegalovirus seroprevalence. Evo J Epidemiology 1998; 14:147-152.

Cytomegalovirus Infection in Renal Recipients in AL-Zahra Hosptial of Isfahan

Khorvash F, Salehi H, Seirafian S, Mortazavi M, Morteza I

A b s t r a c t :

Introduction: Patients with renal transplant who receiving immunosuppressive drugs are prone to any opportunistic infections such as CMV. This study is planed to detect the prevalence of anti CMV before transplantation and long term follow up of active CMV disease incidence.

Materials and Methods: In this descriptive analytic study, all of the 70 patients who candidate for renal transplantation during 1381-1384 studied in Al-Zahra Hosptial of Isfahan. After filling questionires, Elisa test for anti CMV (IgM, IgG) performed and prevalence of these antibodies calculated. Also prevalence of these antibodies calculated according to age and gender and six months follow up was done for incidence of acute CMV disease following transplantation.

Results: 70 patients studied among them 64 (91/4%) had IgG-anti CMV (59/4% male and 40/6% female). 2 person had IgM-anti CMV that both of them were female (100%). There was relationship between anti CMV IgG prevalence and age ($P<0/01$) and no relationship of anti CMV IgG and gender. There was no any relationship of anti CMV IgM and age/gender, 2 cases (2/8%) of active CMV disease occurred after transplantation and one of them rejected the transplant.

Conclusion: According to the prevalence of anti CMV IgG among studied patients there was high risk of reactivation which causing sever complication and transplant rejection so this recommendable to rapid diagnosis, prevent sever infection and mortality by performing CMV serology before transplant, detecting antigenemia PP (65) and PCR weekly as a screening test.

Key Words: Cytomegalovirus, renal transplant , seroepidemiology.