مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

جلد پنجم، شماره دوم، تابستان ۱۳۸۵، ۶۲-۵۷

رابطه مقدار خونی سیکلوسپورین و عفونت سیتومگالوویروس در سه ماهه اول پس از پیوند کلیه

دکتر معصومه عالیمقام[۱]، دکتر سعید امینی‌افشار[۲]، دکتر مریم کشتکار جهرمی[۳]، دکتر سیامک فرهمند[۴]، دکتر فاطمه پوررضا قلی[۵]، دکتر محمد کریمی‌علویچه[۶]

دریافت مقاله: ۸۴/۹/۸ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۴/۱۱/۱۱ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۳/۴ پذیرش مقاله: ۸۵/۴/۵

چکیده

زمینه و هدف: پیوند اعضاء به دنبال عرضه سیکلوسپورین دچار تحولی شگرف گردیده است. با توجه به افزایش بروز عفونت سیتومگالوویروس در افراد دریافت کنندهٔ پیوند اعضا و هم‌چنین تناقضات موجود در ارتباط با مصرف سیکلوسپورین و بروز عفونت و بیماری سیتومگالوویروس، مطالعه حاضر با هدف تعیین مقدار خونی سیکلوسپورین و فراوانی عفونت سیتومگالوویروس در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: روش تحقیق، توصیفی بوده که به بررسی میزان مقدار سرمی سیکلوسپورین در گیرندگان پیوند کلیه در بیمارستان شهید دکتر لبافی‌نژاد تهران در سال‌های ۱۳۸۰-۱۳۷۹ پرداخته و ارتباط بین مقدار سرمی سیکلوسپورین و بروز عفونت سیتومگالوویروس در طی ۱۰۰ روز پس از پیوند را بررسی کرده است.

یافته‌ها: از ۴۵۴ مورد پیوند کلیه، ۵۷ نفر (۱۲/۶٪) در طی ۱۰۰ روز پس از پیوند دچار عفونت شدند. حداقل زمان بروز عفونت روز بیستم و حداکثر روز نود و نهم و به طور متوسط، روز پنجاه و ششم بعد از جراحی بوده است. میانگین مقدار سرمی سیکلوسپورین بین افراد دچار عفونت تا زمان بروز عفونت معادل ۳۵۳/۸ نانوگرم در میلی‌لیتر و در افراد بدون بروز عفونت طی مدت زمان مشابه، معادل ۳۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به دست آمده که اختلاف این دو میانگین از نظر آماری معنی‌دار است ($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه ما حاکی از ارتباط بین مقدار سرمی سیکلوسپورین و بروز عفونت سیتومگالوویروس می‌باشد. پیشنهاد می‌شود که در حد امکان سطوح سرمی زیر ۳۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر نگاه داشته شوند، تا ضمن برخورداری از اثر بخشی دارو، شانس بروز عفونت سیتومگالوویروس در حداقل باشد.

واژه‌های کلیدی: سیتومگالوویروس، سیکلوسپورین، پیوند کلیه

۱- استادیار گروه آموزشی بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دانشیار گروه آموزشی بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- (نویسنده مسئول) متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تلفن: ۰۲۱-۲۲۳۴۲۱۲۹، فاکس: ۰۲۱-۲۲۰۷۴۱۰۱، پست الکترونیکی: maryam_keshtkar@yahoo.com

۴- استادیار گروه آموزشی جراحی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵- دانشیار گروه آموزشی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۶- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1385.5.2.1.8]

مقدمه

عفونت سیتومگالوویروس (CMV)، علت مهم مرگ و میر در بیماران پیوند کلیه می‌باشد که منجر به از دست رفتن پیوند خواهد شد [۱]. از آن جایی که شدت ضعف ایمنی، شیوع و شدت عفونت سیتومگالوویروس را تحت تأثیر قرار می‌دهد، لذا عفونت معمولاً در ۴ ماه اول پس از پیوند رخ می‌دهد ولی پس از ۴ ماه این عفونت نادر است [۲].

استفاده از سیکلوسپورین از سال ۱۹۸۳ در بیماران پیوندی، فصل جدیدی در نحوهٔ ایجاد ضعف ایمنی در پیوند گشود [۳]. این پپتید حلقوی بر خلاف داروهای سیتوتوکسیک از تکثیر سلولی جلوگیری نمی‌کند بلکه با تأثیر روی عملکرد سلول‌های T، از تولید سیتوکین‌ها توسط این سلول‌ها، پس از مواجهه با آنتی‌ژن‌ها جلوگیری می‌کند. اینترلوکین ۲ از عمدهٔ سیتوکین‌ها است که مورد تأثیر واقع می‌شود [۴].

سلول‌های B نسبتاً از تأثیر سیکلوسپورین در امان می‌مانند. غلظت‌های پایین دارو (۱۰۰ ng/ml) به طور مؤثری از واکنش لنفوسیت‌ها می‌کاهد. در بیمارانی که در درمان بیماری‌های خودایمنی با سیکلوسپورین به تنهایی تحت درمان قرار می‌گیرند، بروز عفونت‌های بالینی بسیار کمی دیده می‌شود که این مسئله، اهمیت کورتیکواستروییدد و سایر فاکتورهای همراه را در بروز عفونت می‌رساند [۵].

اکثر مطالعات، نشان دهندهٔ بروز کمتر عفونت در پیوند قلب و کلیه در گیرندگان سیکلوسپورین می‌باشند. برای مثال در مطالعاتی که در پیوند کلیه انجام شده است، مصرف سیکلوسپورین در مقایسه با آزاتیوپرین، همراه با کاهش عفونت‌های باکتریال و سیتومگالوویروس بوده است [۸-۶]. اما، در یک مطالعهٔ اروپایی در بیماران پیوند کلیه، تفاوتی در عفونت‌های باکتریایی و ویروسی دیده نشد [۹].

میزان بروز عفونت سیتومگالوویروس به وضعیت برخورد قبلی دهنده و گیرنده پیوند با این ویروس نیز بستگی دارد که مشخص شده در حالتی که دهنده مثبت و گیرنده منفی باشد، میزان بروز عفونت اولیه ۷۰ تا ۹۰ درصد می‌باشد و با موارد زیادی از بیماری سیتومگالوویروس و مرگ و میر ناشی از آن همراه است و تجویز پیشگیرانه داروهای ضد ویروسی نیز از بروز آن نمی‌کاهد و لذا اغلب مراکز از انجام پیوند در این حالت اجتناب می‌کنند. در حالتی که دهنده منفی و گیرنده مثبت باشد، بروز عفونت اغلب ناشی از فعالیت مجدد ویروس سیتومگالوویروس نهفته و حدود ۲۰٪ می‌باشد. اگر دهنده و گیرنده، هر دو مثبت باشند این میزان حدود ۲۱٪ گزارش شده است و اگر هر دو فرد دهنده و گیرنده منفی باشند، بروز عفونت بسیار پایین است [۱۰].

با توجه به موارد متعدد همراهی عفونت سیتومگالوویروس در گیرندگان پیوند کلیه که داروی سیکلوسپورین دریافت کرده‌اند و متناقض بودن ارتباط بین این دو متغیر در مطالعات مختلف، این مطالعه با هدف تعیین مقدار خونی سیکلوسپورین و فراوانی عفونت سیتومگالوویروس در دریافت کنندگان پیوند کلیه بیمارستان شهید لبافی‌نژاد، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش توصیفی و متکی بر داده‌های موجود روی پرونده بیمارانی که از سال ۱۳۷۹ لغایت ۱۳۸۰ در بیمارستان شهید لبافی‌نژاد تهران، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پیوند کلیه دریافت کرده و تحت درمان‌های سرکوب‌گر ایمنی یکسان شامل سیکلوسپورین (حداقل به مدت ۳ ماه بعد از پیوند) بودند انجام شد. اندازه‌گیری سیکلوسپورین در همه این بیماران به روش رادیوایمونواسی صورت گرفته بود.

بیماران دارای یکی از شاخص‌های زیر به عنوان مبتلایان به عفونت سیتومگالوویروس در نظر گرفته شدند:

۱. تغییر سرمی(Seroconversion) و مثبت شدن آنتی‌بادی از نوع IgM بر ضد سیتومگالوویروس

۲. افزایش چهار برابر تیتر آنتی‌بادی از نوع IgG بر ضد سیتومگالوویروس

۳. مثبت شدن آنتی‌ژن pp65 در لکوسیت‌های خون محیطی

در این مطالعه، ۴۵۴ نفر تحت درمان‌های سرکوب‌گر ایمنی شامل سیکلوسپورین، وارد مطالعه ما شدند. سایر رژیم‌های درمانی سرکوب کننده ایمنی در این بیماران یکسان بودند. در صورتی که طبق اطلاعات پرونده به هر دلیلی در ۳ ماه اول این دارو قطع شده بود، پرونده بیمار مورد بررسی قرار نمی‌گرفت. مقدار سرمی سیکلوسپورین طی هفته‌های اول،

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1385.5.2.1.8]

دوم، سوم، چهارم، ماه دوم و ماه سوم پس از پیوند کلیه، زمان بروز عفونت پس از عمل جراحی، سن، جنس و سابقهٔ عفونت سیتومگالوویروس قبل از جراحی در گیرنده و دهندهٔ پیوند از پرونده بیماران استخراج و ثبت گردید. پرونده‌های فاقد اطلاعات فوق از مطالعه حذف شدند. البته این موارد بسیار نادر بودند و با توجه به تعداد کل نمونه‌ها، به عنوان عامل مداخله‌گر در اطلاعات ما محسوب نشدند. بیماران را بر اساس بروز یا عدم بروز عفونت در طی ۱۰۰ روز اول پس از پیوند، به دو گروه تقسیم نموده، میانگین مقادیر سرمی سیکلوسپورین را در هر گروه تعیین کردیم و با توجه به فرضیه اولیه خود مبنی بر این که با افزایش مقدار سرمی سیکلوسپورین، میزان بروز عفونت سیتومگالوویروس بالاتر خواهد بود، به مقایسه این دو گروه بر اساس میانگین مقدار سرمی سیکلوسپورین پرداختیم. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های مربع کای (یا آزمون دقیق فیشر) و t مستقل با قبول p<۰/۰۵ به عنوان مقدار معنی‌داری تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در این پژوهش از ۴۵۴ پرونده بیمارانی که طی سال‌های ۱۳۷۹ لغایت ۱۳۸۰ در بیمارستان شهید لبافی‌نژاد تحت پیوند کلیه قرار گرفته بودند، ۴۵۴ پرونده که از نظر متغیرهای مورد نیاز پژوهش کامل بودند، بررسی شد. ۳۶/۶٪ بیماران را زنان با میانگین سنی ۳۵ سال و ۶۳/۴٪ آن‌ها را مردان با میانگین سنی ۳۶ سال تشکیل می‌دادند.

طی ۱۰۰ روز بعد از پیوند ۵۷ بیمار (۱۲/۶٪) با میانگین سنی ۲۲/۸ سال به عفونت سیتومگالوویروس مبتلا شدند، جدول ۱ فراوانی بروز عفونت سیتومگالوویروس را در بیماران مورد مطالعه به تفکیک جنس نشان می‌دهد. متوسط زمان بروز عفونت در ۱۰۰ روز اول پس از پیوند در ۵۷ بیمار مذکور ۵۶ روز (حداقل ۲۰ و حداکثر ۹۹ روز) بود.

اکثریت بیماران عفونی فوق (۹۳٪) دارای سابقه عفونت هم در دهنده و هم در گیرنده پیوند بودند و تنها در ۲ نفر آن‌ها فقط دهنده کلیه دارای سابقه عفونت بوده است.

مقدار سرمی سیکلوسپورین تا زمان بروز عفونت در گروه با عفونت، ۳۵۳/۸ng/ml و در گروه بدون عفونت تا پایان ماه دوم، ۳۱۰ng/ml است که این اختلاف معنی‌دار است (p<۰/۰۵).

جدول ۱- فراوانی عفونت سیتومگالو ویروس در بیماران پیوند کلیه به تفکیک جنس

عفونت	با عفونت		بدون عفونت		جمع کل	
جنس	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	۳۵	۶۱/۴	۲۵۳	۶۳/۷	۲۸۸	۶۳/۴
زن	۲۲	۳۸/۶	۱۴۴	۳۶/۳	۱۶۶	۳۶/۶
جمع	۵۷	۱۰۰	۳۹۷	۱۰۰	۴۵۴	۱۰۰

میانگین مقدار سرمی سیکلوسپورین در پایان ۱۰۰ روز بعد از پیوند در گروه دارای عفونت سیتومگالوویروس ۳۴۲/۲±۱۱/۹ و در گروه بدون عفونت ۲۹۶/۲±۱۰/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که اختلاف فوق نیز از نظر آزمون آماری t معنی‌دار است (p<۰/۰۵).

در مورد سایر مؤلفه‌های بررسی شده در طی مطالعه، اختلاف معنی‌داری از نظر میزان بروز جنسی عفونت، بروز سنی، میزان بروز سنی و جنسی و میزان بروز سنی و جنسی بر اساس متوسط زمان بروز عفونت طی ۱۰۰ روز پس از پیوند مشاهده نشد.

بحث

در مطالعهٔ ما، شیوع عفونت سیتومگالوویروس در طی ۱۰۰ روز اول پس از پیوند کلیه که زمان بحرانی از نظر بروز سندرم‌های مختلف بیماری می‌باشد، با مقدار سرمی سیکلوسپورین، به طور معنی‌داری دارای همبستگی می‌باشد (p<۰/۰۵)، که بر خلاف نتایج حاصله از مطالعه‌ای است که در آن دو رژیم سرکوب‌گر ایمنی شامل (سیکلوسپورین+ پردنیزون) و (گلوبولین ضد تیموسیت + پردنیزون + آزاتیوپرین) در دو گروه صد نفری از پیوند کلیه مورد بررسی قرار گرفته است. در آن مطالعه، گروه تحت درمان با رژیم حاوی سیکلوسپورین، موارد رد پیوند و نیز بروز عفونت کمتری را نشان داده‌اند در حالی که موارد عفونت سیتومگالوویروس پس از پیوند در این گروه کمتر از گروه دوم بوده است و در نهایت نتیجه‌گیری این مطالعه حاکی از آن است که رژیم سیکلوسپورین + پردنیزون می‌تواند جایگزین بسیار مناسبی در پیوند کلیه در مقایسه با رژیم سنتی و معمول باشد [۱۱]. در برخی رژیم‌ها، از ترکیب سیکلوسپورین و میکوفنولات مافتیل (MMF) نیز در پیوند کلیه استفاده شده است. در مطالعات

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1385.5.2.1.8]

انجام شده، دوزهای مصرفی MMF که حداقل ۳ گرم در روز باشند، با افزایش بروز سپسیس سیتومگالوویروس همراه‌اند، در حالی که در دوزهای ۲ گرم در روز ارتباطی با وایرمی سیتومگالوویروس و یا تهاجم بافتی آن دیده نشده است [۱۲].

نتایج حاصل از مطالعات قبلی نشان‌گر آن است که وجود سیکلوسپورین در رژیم‌های مصرفی بیماران نسبت به سایر رژیم‌های سنتی قبلی، شیوع عفونت سیتومگالوویروس را افزایش نمی‌دهد [۱۱] و افزایش مقدار سرمی سیکلوسپورین نیز با افزایش شیوع این عفونت ارتباط ندارد ولی زمان بروز عفونت پس از پیوند را کاهش می‌دهد [۱۳]. در حالی که در مطالعه ما میانگین مقدار سرمی سیکلوسپورین در ۱۰۰ روز اول پس از پیوند در افراد با عفونت CMV معادل ng/ml ۳۴۲/۲ و در گروه بدون عفونت ng/ml ۲۹۶/۲ گزارش شده است که با اختلاف معادل ng/ml ۴۶، معنی‌دار است.

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۱ انجام شده است، محققان سعی در شناسایی عوامل مؤثر در شیوع عفونت سیتومگالوویروس در پیوند کلیه داشتند. در این مطالعه، ۱۰۰ نفر بیمار که پیوند را از جسد دریافت کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. عفونت سیتومگالوویروس در گروه تحت درمان با (سیکلوسپورین + پردنیزولون + میکوفنولات مافتیل) بیشتر از گروه دوم که تحت درمان با (سیکلوسپورین + پردنیزولون + آزاتیوپرین) بودند، دیده شد. در این مطالعه مقادیر بالای سرمی سیکلوسپورین، با افزایش شیوع عفونت سیتومگالوویروس همراهی نداشت ولی منجر به تسریع در بروز بیماری می‌شد. تزریق خون از سایر عوامل خطر در بروز عفونت سیتومگالوویروس می‌باشد [۱۳].

در مطالعه حاضر، میانگین مقدار سرمی سیکلوسپورین در موارد دچار عفونت سیتومگالوویروس، بالاتر از سطوح توکسیک اعلام شده توسط مراجع (۳۰۰ng/ml) می‌باشد و متوسط زمان بروز عفونت نیز ۵۶ روز پس از پیوند می‌باشد. مطالب فوق مؤید این مسئله است که در موارد تجویز سیکلوسپورین به بیماران پیوند کلیه، توجه به فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروی فوق از اهمیت خاصی برخوردار است. عوارض این دارو از جمله مسائل مهمی است که می‌تواند مصرف آن را محدود کند. بروز مسمومیت کلیوی و نیز افزایش خطر عفونت‌ها از جمله این عوارض می‌باشند. در موارد افزایش مقدار سرمی داروی فوق، باید این بیماران را با دقت بیشتری از نظر بروز عفونت و نیز بروز مسمومیت کلیوی تحت نظر گرفت. زیرا این دو عارضه به صورت سینرژیک بیمار را به سمت رد عضو پیوندی سوق می‌دهد که این تعامل از طریق یک چرخه معیوب به دنبال بروز سمیت کلیوی و افزایش مقدار سرمی دارو و در نهایت افزایش بروز عفونت سیتومگالوویروس عمل خواهد کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به گزارش نتایج غیرهمسان در مطالعات مختلف و نیز محدود بودن بررسی‌های قبلی، نتیجه‌گیری و قضاوت در مورد ارتباط مقدار سرمی سیکلوسپورین در افراد پیوند کلیه، نیاز به بررسی‌های بیشتر و مطالعات گسترده‌تر دارد. ولی آنچه که از مطالعه حاضر بر می‌آید، حاکی از ارتباط بین این دو می‌باشد و تا حصول نتیجه‌گیری کلی منطقی به نظر می‌رسد که با کنترل مقدار سرمی سیکلوسپورین و تنظیم دوز دارو بر اساس آن، از بروز عوارض جانبی دارو از جمله سمیت کلیوی که در یک چرخه معیوب منجر به افزایش مقدار سرمی خواهد شد و در نتیجه خطر بروز عفونت را افزایش می‌دهد، بتوان بیماران را در شرایط حداکثر بهره‌وری از این دارو قرار داد. با توجه به این که متوسط مقدار سرمی دارو در بیماران ما که به عفونت سیتومگالوویروس مبتلا نشدند معادل ng/ml ۲۹۶/۲ می‌باشد، توصیه می‌نماییم که در حد امکان مقادیر سرمی زیر ۳۰۰ng/ml نگاه داشته شوند تا ضمن برخورداری از اثر بخشی دارو، شانس بروز عفونت سیتومگالوویروس در حداقل باشد.

در نهایت ابراز نظر قطعی وابسته به جمع‌آوری اطلاعات بیشتر از طریق مطالعات گسترده‌تر در آینده خواهد بود و راه‌کارهای عملی مناسب‌تر در آینده وابسته به این مطالعات می‌باشند.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1385.5.2.1.8]

References

[1] The TH, van der Ploeg M, van den Berg AP, Vlieger AM, Vander Giessen M, Van Son WJ. Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes-a review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction. *Transplantation.* 1992; 54(2): 193-8.

[2] Farrugia E, Schwab TR. Management and prevention cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc*, 1992; 67(9): 879-90.

[3] Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver transplantation with use of cyclosporine a and prednisone. *N Engl J Med*, 1981; 305(5): 266-9.

[4] Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J M*ed, 1989; 321(25): 1725-38.

[5] Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC. Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med,* 1984; 77(4): 652-6.

[6] Dummer JS, Hardy A, Poorsattar A, Ho M. Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation*. 1983; 36(3): 259-67.

[7] Najarian JS, Fryd DS, Strand M, Canafax DM, Ascher NL, Payne WD, et al. A Single institution, randomized, prospective trial of cyclosporine versus azathioprine – antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. *Ann Surg*, 1985; 201(2): 142-57.

[8] Anonymous. A ransomized clinical trial of Cyclosporine in Cadaveric renal transplantation: Analysis at three years. The Canadian Multicentre transplant Study Group. *N Engl J Med*, 1986; 314: 1219.

[9] Anonymous. Cyclosporine as sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors: preliminiary results of a European multicentre trial. *Lancet.* 1982; 2: 57.

[10] Jasal. Clinical practice guideline of prevention of CMV disease after renal transplantation. *Nephrol*, 1998; 9: 4967.

[11] Ferguson RM , Rynasiewiez JJ, Sutherland DE, Simmons RL, Najarian JS. Cyclosporine A in renal transplantation: a prospective randomized trial. *Surgery.* 1982; 92(2):175-82.

[12] Sarmiento JM, Munn SR, Paya CV, Velosa JA, Nguyen JH. Is cytomegalovirus infection related to mycophenolate mofetil after kidney transplantation ? A case – control study. *Clin Transplant*, 1998; 12(5): 371-4.

[13] Szymczakiewicz-Multanowska AM, Kuznie_ wski M, Zawilinska B, Zgorniak – Nowosielska I, Uracz ID, Ignacak E, et al. Factors influencing prevalence and clinical course of cytomegalov_ irus (CMV) infection in kidney transplant patients. *Przegl Lek,* 2001; 58(7-8): 772-7.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1385.5.2.1.8]

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1385.5.2.1.8]