

بررسی شیوع عفونت سیتومگالوویروس در بیماران مبتلا به سرطان تحت شیمی درمانی در خرم آباد

زهرا توکلی^۱، اشکان علمداری^۲، سید مجید فتاحی^۳، مهدی بیرجندی^۴، مهدی آجورلو^{۵*}

۱- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات هپاتیت، گروه ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲- دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران

۳- کارشناس، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۴- استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۵- استادیار، مرکز تحقیقات هپاتیت، گروه ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۶- استادیار، مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران

یافته / دوره ۲۶ / شماره ۴ / زمستان ۱۴۰۳ / مسلسل ۱۰۲

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۵/۱۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۸/۸

مقدمه: شیمی‌درمانی بر سیستم ایمنی بیماران سرطانی اثر گذاشته و آنها را مستعد ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب مانند سیتومگالوویروس (CMV) می‌نماید. در این مطالعه شیوع CMV در بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی در شهر خرم‌آباد بررسی گردید. مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۲۳۵ نفر شامل ۹۶ زن (۴۰/۹٪) و ۱۳۹ مرد (۵۹/۱٪)، از نظر آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ضد CMV و نیز تست PCR مورد بررسی قرار گرفتند. در مطالعه حاضر تأثیر نوع سرطان، مدت زمان شیمی‌درمانی، سن، جنس و وضعیت تأهل بر شیوع CMV مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه موارد مثبت شامل ۷۸/۳٪ IgG، ۳/۸٪ IgM و ۴۲/۹٪ PCR بود. بین شیوع CMV با نوع سرطان، جنس و وضعیت تأهل رابطه معنی‌داری وجود نداشت ($P \geq 0.05$). فراوانی IgG مثبت در گروه سنی ۸۰-۶۱ سال نسبت به سایر گروه‌های سنی به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = 0.01$) نتایج تست PCR نشان داد میزان شیوع CMV در افراد تحت شیمی‌درمانی طولانی‌تر، بصورت معنی‌داری بالاتر بود (۲۴-۱۹ ماه در مقایسه با کمتر از ۶ ماه، $P = 0.001$).

بحث و نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر موارد مثبتی در تست PCR با نتایج سرولوژی منفی وجود داشت؛ بنابراین پیشنهاد می‌گردد از تست مولکولی برای تأیید تست سرولوژی استفاده شود. همچنین ارتباط معنی‌داری بین طول مدت شیمی‌درمانی با میزان شیوع CMV مشاهده شد. افراد دارای ضعف سیستم ایمنی مانند بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی، باید به طور روتین از نظر CMV ارزیابی شوند تا بتوان عوارض مربوط به این عفونت را کاهش داد.

واژه‌های کلیدی: سیتومگالوویروس، CMV، سرطان، شیمی‌درمانی.

*آدرس مکاتبه: خرم‌آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پزشکی، گروه ویروس شناسی.

پست الکترونیک: kmehdiajorloo@gmail.com

مقدمه

سیتومگالوویروس (CMV یا HCMV) یکی از اعضای خانواده Herpesviridae و زیرخانواده Betaherpesvirinae با قطر ۱۵۰ تا ۲۰۰ نانومتر و کپسید چندوجهی می‌باشد (۱). سیتومگالوویروس انسانی بر روند تمایز نورون‌ها و آستروسیت‌ها تأثیر می‌گذارد و شاید به همین دلیل است که نوزادان آلوده به این ویروس در معرض عقب‌ماندگی ذهنی و نقص‌های عصبی قرار می‌گیرند (۲). ویروس CMV در سلول‌های کلیه، غدد بزاقی و لنفوسیت‌ها پنهان می‌شود. فعال شدن مجدد ویروس ممکن است در شرایطی مانند بارداری، افزایش سن، دریافت‌کنندگان پیوند، بیماران تحت شیمی‌درمانی با سرکوب سیستم ایمنی و بیماران مبتلا به ایدز رخ دهد (۳-۶). HCMV زمانی شروع می‌شود که فرد در معرض ویروس قرار می‌گیرد و سپس ویروس با غلبه بر ایمنی، شروع به تکثیر و انتشار می‌کند. هنگامی که پاسخ ایمنی سلولی فعال نمی‌شود، سلول‌های آلوده در مغز، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک باقی می‌مانند. این موضوع اجازه می‌دهد تا آنها در سراسر بدن توزیع شوند و بافت‌ها یا اندام‌ها را در معرض خطر انتقال HCMV قرار می‌دهد. راه‌های انتقال ویروس شامل تماس مستقیم با مایعات عفونی بدن مانند ادرار، اشک، خون، مایع منی و بزاق یا سایر راه‌های انتقال مانند تماس جنسی، پیوند عضو، انتقال خون و انتقال از مادر به جنین است (۱).

HCMV تقریباً از نظر بالینی خاموش و پنهان است و علائم عفونت HCMV اغلب منجر به یک بیماری تب‌دار مانند مونونوکلئوز می‌شود. نوزادان آنزیم‌های کبدی بالا، هیپاتومگالی و رتینیت را نشان می‌دهند. نوزادانی که با CMV مادرزادی متولد می‌شوند دارای علائمی مانند اختلالات رشدی، عقب‌ماندگی ذهنی و نقایص عصبی، هیپاتواسپلنومگالی، زردی، پتشی و پورپورا، میکروسفالی،

کورپورتینیت و کلسیفیکاسیون با اختلالات شنوایی هستند (۱). CMV در بیماران با ضعف سیستم ایمنی، مانند بیماران سرطانی که تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند، ممکن است با درگیری اندام‌های مختلف بدن مرتبط باشد. تشخیص عفونت CMV در افراد دارای نقص ایمنی دشوار است، بنابراین اغلب با شناسایی آنتی‌ژن اختصاصی ویروس در خون (CMV Ag PP65) یا با شناسایی DNA ویروس در نمونه با استفاده از PCR امکان‌پذیر است (۷، ۸). با توجه به میزان بالای فعال شدن مجدد ویروس CMV در افراد با ضعف سیستم ایمنی، مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی این ویروس در بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی در خرم‌آباد جهت اطلاع از شیوع ویروس در این افراد و یافتن راهی برای افزایش ایمنی و جلوگیری از عواقب شدید بیماری‌های مرتبط با سیتومگالوویروس در این بیماران انجام شد. این امر می‌تواند با نظارت منظم بر اثرات شیمی‌درمانی و اقدامات به‌موقع، منجر به پیشگیری و مدیریت هزینه‌ها و عوارض جانبی گردد. این مطالعه به دلیل در دسترس نبودن اطلاعات اپیدمیولوژی سیتومگالوویروس در بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی در خرم‌آباد حائز اهمیت می‌باشد.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

جامعه مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به انواع سرطان تحت شیمی‌درمانی بود که در سال ۱۳۹۸ به بیمارستان‌های شهید رحیمی و شهدای عشایر و برخی از آزمایشگاه‌های پزشکی خرم‌آباد مراجعه کرده بودند. این مطالعه بصورت سرشماری انجام گردید که حجم نمونه ۲۳۵ نفر بود. پس از دریافت رضایت آگاهانه از کلیه شرکت‌کنندگان (کد اخلاقی: IR.LUMS.REC.1398.103)، ۵ میلی لیتر خون وریدی بدون EDTA جمع‌آوری شد.

کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها

جمعیت مورد بررسی

در این مطالعه حجم نمونه شامل ۲۳۵ نفر متشکل از ۹۶ زن (۴۰/۹٪) و ۱۳۹ مرد (۵۹/۱٪) بود. میانگین سنی افراد مورد مطالعه ۵۹/۸۳ سال و توزیع سنی این افراد بین ۲۷-۸۸ سال بود. وضعیت تاهل در این مطالعه شامل ۵۲ مجرد (۲۲/۱٪) و ۱۸۳ متأهل (۷۷/۹٪) بود.

فراوانی انواع سرطان‌ها در بین افراد تحت مطالعه

فراوانی انواع مختلف سرطان در این مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج نشان داد که شایع‌ترین سرطان در بین بیماران این مطالعه به ترتیب شامل سرطان روده بزرگ با ۱۳ مورد (۱۷/۸٪)، سرطان روده کوچک با ۸ مورد (۱۱٪) و سرطان معده با ۸ مورد (۱۱٪) بود.

جدول ۱. انواع سرطان و توزیع فراوانی

نوع سرطان	(درصد)	نوع سرطان	(درصد)
کولون	۴۵ (۱۹/۱)	پانکراس	۹ (۳/۸)
معده	۲۵ (۱۰/۶)	مثانه	۵ (۲/۱)
روده کوچک	۲۳ (۹/۸)	پروستات	۴ (۱/۷)
لنفوما	۱۴ (۵/۹)	تومور مغزی	۲ (۰/۸)
سینه	۱۶ (۶/۸)	حنجره	۳ (۱/۳)
ریه	۱۷ (۷/۲۳)	رحم	۲ (۰/۸)
مری	۱۲ (۵/۱)	سارکوما	۱ (۰/۴)
ملانوما	۱۳ (۵/۵)	سایر	۳ (۱/۳)
کبد	۱۱ (۴/۷)		

تشخیص عفونت CMV با روش‌های سرولوژی و PCR

محصولات PCR توسط الکتروفورز ژل آگارز ۲٪ آنالیز شدند که وجود باند 264bp نشان دهنده حضور ویروس در نمونه مورد بررسی بود (شکل ۱).

سپس سرم‌های جدا شده از نمونه‌های خون برای انجام تست‌های الایزا و PCR مورد استفاده قرار گرفت.

تست سرولوژی CMV

سرم‌ها از نظر آنتی‌بادی‌های IgG و IgM ضد CMV با استفاده از کیت CMV ELISA (پیش‌تاز طب، ایران) طبق پروتکل کیت آزمایش شدند. تمام تست‌ها به صورت تکرارهای دوتایی انجام شد. تیتراهای بالای ۱،۱ مثبت و تیتراهای زیر ۰/۹ منفی در نظر گرفته شدند. نمونه‌ها در محدوده ۰/۹-۱/۱ به عنوان نمونه مرزی در نظر گرفته شدند.

استخراج و تکثیر DNA

ژنوم تمام نمونه‌ها با استفاده از کیت استخراج ژنوم (Roche، آلمان) بر اساس پروتکل کیت برای تشخیص ژنوم CMV با آزمایش PCR استخراج شد. ژنوم‌های استخراج شده مستقیماً برای آزمایش PCR مورد استفاده قرار گرفتند. PCR با پرایمر فوروارد:

5'-GAGCGCGTCCACAAAGTCTA-3 و پرایمر معکوس: 5'-GTGATCCGACTGGGCGAAAA-

و با استفاده از مسترمیکس 2X (Amplicon، دانمارک) انجام شد که قطعه 264bp را تکثیر کرد. چرخه حرارتی به شرح زیر استفاده شد: Denaturation اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۰ چرخه شامل Denaturation در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، Annealing در دمای ۵۹ درجه سانتیگراد برای ۳۰ ثانیه و Extension در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، و در نهایت Extension نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه انجام شد. محصولات PCR توسط الکتروفورز ژل آگارز ۲٪ آنالیز شدند.

تجزیه و تحلیل‌های آماری

برای مقایسه دو گروه داده با یا بدون توزیع نرمال از آزمون تی مستقل و من ویتنی استفاده شد. برای بررسی روابط داده‌ها از آزمون کای دو استفاده شد. مقادیر P

بررسی ارتباط جنس، تاهل و سن با نتایج آزمون‌های

تشخیصی

در این مطالعه نتایج تست‌های IgG، IgM و PCR بر اساس جنسیت، وضعیت تاهل و سن مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که ۱۰۳ مرد (۴۳/۸٪) و ۸۱ زن (۳۴/۵٪) از نظر IgG مثبت بودند. ۸ مرد (۳/۴٪) و ۱ زن (۰/۴٪) از نظر IgM مثبت بودند. ۶۷ مرد (۲۸/۵٪) و ۳۴ زن (۱۴/۴٪) تست PCR مثبت داشتند و هیچ تفاوت معنی‌داری بین جنسیت برای هیچ یک از تست‌ها وجود نداشت ($P > 0/05$).

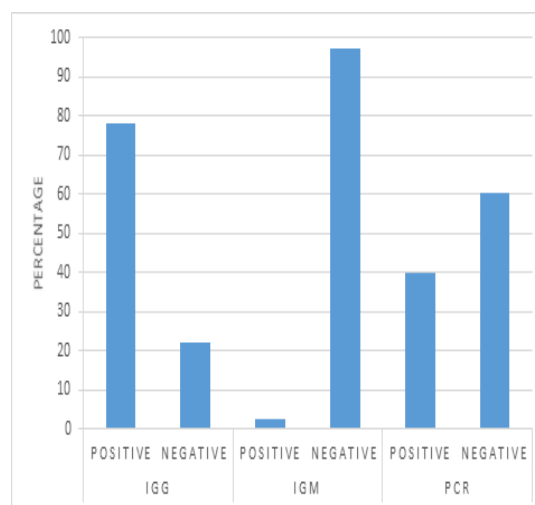
اطلاعات مربوط به نتایج تست‌های IgG، IgM و PCR بر اساس فاکتور وضعیت تاهل نشان داد که ۴۲ نفر (۲۲/۸٪) مجرد و ۱۴۲ نفر (۷۷/۲٪) متاهل از نظر CMV IgG مثبت بودند ($P=0/36$). ۳ نفر (۵/۷٪) از افراد مجرد و ۳ نفر (۱/۶٪) از افراد متاهل تست IgM مثبت نشان دادند ($P=0/29$). نتایج آزمایش PCR وضعیت تاهل نشان داد که ۲۳ نفر (۴۴/۲٪) از افراد مجرد و ۷۱ نفر (۳۸/۸٪) از متاهلین دارای PCR مثبت بودند. بین نتایج آزمون‌های IgG، IgM و PCR وضعیت تاهل بیماران رابطه معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/53$).

در بررسی تست CMV IgG بر اساس سن بیماران، مشاهده شد که ۱۸۴ نفر (۷۸/۳٪) IgG مثبت بودند. بالاترین نتایج IgG مثبت در گروه سنی ۶۱-۸۰ سال مشاهده شد که ۹۰ نفر (۴۸/۹٪) شرکت کننده مثبت بودند. بین سن و نتایج آزمون IgG رابطه معنی‌داری وجود داشت ($P=0/01$). نتایج نشان داد که تست IgM در ۶ شرکت کننده (۲/۵٪) در گروه سنی ۶۱-۸۰ سال مثبت بود. بین سن و آزمون IgM رابطه معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/81$). با بررسی تست PCR، ۱۳۴ شرکت کننده (۵۷٪) مثبت بودند و بیشترین درصد مثبت بودن تست PCR مربوط به گروه سنی ۶۰-۴۱ سال با



شکل ۱. نتایج تکثیر ژنوم CMV با تست PCR. چاهک ۱ مربوط به DNA Ladder 100bp است. چاهک ۲ شامل کنترل منفی و چاهک ۳ شامل کنترل مثبت است. نتایج تکثیر ژنوم CMV در نمونه‌ها، در چاهک‌های ۴ تا ۱۳ نشان داده شده است.

تست‌های تشخیصی IgG و IgM ضد CMV و تست PCR برای تمام نمونه‌ها بررسی شد. نتایج IgG مثبت، IgM منفی و PCR منفی شایع‌تر بودند. نتایج نشان داد که ۱۸۴ مورد (۷۸/۳٪) IgG مثبت و ۵۱ مورد (۲۱/۷٪) IgG منفی بودند. ۹ مورد (۳/۸٪) IgM مثبت و ۲۲۶ مورد (۹۶/۲٪) IgM منفی بودند. نتایج آزمایش PCR شامل ۱۰۱ مورد (۴۲/۹٪) مثبت و ۱۳۴ مورد (۵۷/۱٪) منفی بود (شکل ۲).



شکل ۲. نتایج تست‌های IgG، IgM و PCR. بیشترین موارد مثبت در تست IgG تشخیص داده شد.

فراوانی ۶۱ نفر (۲۶٪) بود. بین سن و نتیجه تست PCR ارتباط معنی داری مشاهده نشد ($P=0/92$) (جدول ۲).

جدول ۲. نتایج تست‌های IgG, IgM و PCR، و ارتباط آنها با متغیرهای جمعیت شناختی

اطلاعات دموگرافی	IgG مثبت (درصد)	IgG منفی (درصد)	- P مقدار	IgM مثبت (درصد)	IgM منفی (درصد)	- P مقدار	PCR مثبت (درصد)	PCR منفی (درصد)	- P مقدار
مرد	۱۰۳ (۵۵/۹)	۳۵ (۶۸/۶)		۹ (۱۰۰)	۱۳۰ (۵۷/۵)		۶۹ (۶۸/۳)	۷۰ (۳۱/۵)	
زن	۸۱ (۴۴/۱)	۱۶ (۳۱/۴)	۰/۳۶	۰ (۰)	۹۶ (۴۲/۵)	۰/۲۳	۳۲ (۳۱/۷)	۶۴ (۲۸/۸)	۰/۱۵
مجرد	۴۲ (۲۲/۸)	۶ (۱۱/۸)		۴ (۴۴/۴)	۴۵ (۱۹/۹)		۲۴ (۲۳/۸)	۲۴ (۱۷/۹)	
متاهل	۱۴۲ (۷۱/۲)	۴۵ (۸۸/۲)	۰/۳۶	۵ (۵۵/۶)	۱۸۱ (۸۰/۱)	۰/۲۹	۷۷ (۷۶/۲)	۱۱۰ (۸۲/۱)	۰/۵۳
<۴۰	۱۷ (۹/۲)	۱۵ (۳۰/۸)		۰ (۰)	۳۲ (۱۴/۲)		۹ (۸/۹)	۲۶ (۱۹/۴)	
۴۰-۶۰	۶۸ (۳۷)	۲۶ (۵۰)		۰ (۰)	۹۳ (۴۱/۱)		۴۶ (۴۵/۶)	۴۳ (۳۲/۱)	۰/۹۲
۶۰-۸۰	۸۹ (۴۸/۴)	۱۰ (۱۹/۲)	۰/۰۱	۹ (۱۰۰)	۹۰ (۳۹/۸)	۰/۸۱	۴۱ (۴۰/۶)	۶۱ (۴۵/۵)	
>۸۰	۱۰ (۵/۴)	۰ (۰)		۰ (۰)	۱۱ (۴/۹)		۵ (۴/۹)	۴ (۳)	

بررسی ارتباط نوع سرطان با نتایج آزمون‌های تشخیصی

در مطالعه حاضر، اکثر بیماران IgG مثبت مربوط به سرطان روده بزرگ با ۳۸ بیمار (۲۱٪) و پس از آن سرطان معده با ۲۲ بیمار (۱۲/۱٪) بودند. نتایج تست IgM در ۹ بیمار مثبت بود که ۵ نفر (۵۵/۶٪) مبتلا به سرطان ریه و ۴ نفر (۴۴/۴٪) مبتلا به سرطان معده

بودند. همه بیماران مبتلا به انواع دیگر سرطان، نتایج آزمایش IgM منفی داشتند. نتایج آزمایش PCR در ۱۳ بیمار سرطان روده کوچک (۱۳/۵٪) و ۱۶ بیمار برای هر یک از بیماران سرطان معده و روده بزرگ (۱۶/۷٪) مثبت بود. بین نتایج تست IgG, IgM و PCR و نوع سرطان رابطه معنی داری وجود نداشت ($P>0/05$) (جدول ۳).

جدول ۳. نتایج تست‌های IgG, IgM و PCR، و ارتباط آنها با نوع سرطان

نوع سرطان	IgG مثبت (درصد)	IgG منفی (درصد)	- P مقدار	IgM مثبت (درصد)	IgM منفی (درصد)	- P مقدار	PCR مثبت (درصد)	PCR منفی (درصد)	- P مقدار
کولون	۳۸ (۲۱)	۳ (۷/۱)		۰ (۰)	۴۱ (۱۹)		۱۶ (۶/۷)	۲۵ (۲۰)	
معده	۲۲ (۱۲/۱)	۲ (۴/۸)		۴ (۴۴/۴)	۲۰ (۹/۳)		۱۶ (۶/۷)	۶ (۴/۸)	
روده کوچک	۱۹ (۱۰/۵)	۶ (۱۴/۳)		۰ (۰)	۲۵ (۱۱/۶)		۱۳ (۱۳/۵)	۱۲ (۹/۶)	
لنفوما	۱۰ (۵/۵)	۹ (۱۹)		۰ (۰)	۱۸ (۸/۳)		۱۰ (۱۰/۴)	۸ (۶/۴)	
سینه	۱۶ (۸/۸)	۳ (۷/۱)		۰ (۰)	۱۹ (۸/۸)		۳ (۳/۱)	۱۶ (۱۲/۸)	
ریه	۱۳ (۷/۲)	۵ (۱۱/۹)		۵ (۵۵/۶)	۱۵ (۶/۹)		۶ (۶/۲)	۱۲ (۹/۶)	
مری	۱۶ (۸/۸)	۰ (۰)		۰ (۰)	۱۶ (۷/۴)		۶ (۶/۲)	۱۰ (۸)	
ملانوما	۱۰ (۵/۲)	۴ (۹/۵)	۰/۰۵۶	۰ (۰)	۱۴ (۶/۵)	۰/۱۲	۳ (۳/۱)	۱۱ (۸/۸)	۰/۶۴
کبد	۱۳ (۷/۲)	۰ (۰)		۰ (۰)	۱۳ (۶)		۶ (۶/۲)	۷ (۵/۶)	
پانکراس	۶ (۳/۳)	۲ (۴/۸)		۰ (۰)	۸ (۳/۷)		۳ (۳/۱)	۵ (۴)	
مثانه	۶ (۳/۳)	۰ (۰)		۰ (۰)	۶ (۲/۸)		۰ (۰)	۶ (۴/۸)	
پروستات	۷ (۳/۹)	۰ (۰)		۰ (۰)	۷ (۳/۲)		۷ (۷/۳)	۰ (۰)	
تومور مغزی	۰ (۰)	۲ (۴/۸)		۰ (۰)	۲ (۰/۹)		۰ (۰)	۲ (۱/۶)	
حنجره	۰ (۰)	۴ (۹/۵)		۰ (۰)	۴ (۱/۸)		۴ (۴/۲)	۰ (۰)	
رحم	۳ (۱/۶)	۰ (۰)		۰ (۰)	۳ (۱/۴)		۳ (۳/۱)	۰ (۰)	

سارکوما	۲ (۱/۱)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۰/۹)	۰ (۰)	۲ (۱/۶)
سایر	۰ (۰)	۳ (۷/۱)	۰ (۰)	۳ (۱/۴)	۰ (۰)	۳ (۲/۴)

بررسی ارتباط شیمی‌درمانی با نتایج آزمون‌های تشخیصی

تأثیرات احتمالی طول مدت شیمی‌درمانی بر نتایج آزمایش‌های IgG، IgM و PCR در بیماران با سابقه شیمی‌درمانی بررسی شد. نتایج نشان داد که ۱۸۴ نفر (۷۸/۲٪) با سابقه شیمی‌درمانی، تست IgG مثبت داشتند و بیشتر نتایج مثبت مربوط به مدت زمان ۷-۱۲ ماه با ۸۴ مورد (۴۵/۶٪) بود. با توجه به تاثیر طول مدت شیمی‌درمانی بر مثبت بودن تست IgM، تنها ۹ بیمار (۳/۸٪) IgM مثبت داشتند که ۴ نفر (۴۴/۴٪) مربوط به مدت زمان ۷-۱۲ ماه و ۵ نفر (۵۵/۶٪) به مدت ۱۸-

۱۳ ماه مربوط بودند. در تجزیه و تحلیل تست‌های PCR در بین بیماران با سابقه شیمی‌درمانی، ۱۰۱ نفر (۴۳٪) مثبت بودند و اکثر نتایج مثبت مربوط به مدت زمان ۱۹-۲۴ ماه با ۳۴ نفر (۳۳/۷٪) بود. بین نتایج آزمون‌های PCR و IgM، IgG و مدت زمان شیمی‌درمانی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/05$). نتایج تست PCR نشان داد میزان شیوع CMV در افرادی که ۱۹-۲۴ ماه تحت شیمی‌درمانی بودند، بصورت معنی‌داری نسبت به افرادی که کمتر از ۶ ماه شیمی‌درمانی دریافت کرده بودند، بیشتر بود ($P = 0/001$) (جدول ۴).

جدول ۴. نتایج تست‌های IgG، IgM و PCR، و ارتباط آنها با مدت زمان شیمی‌درمانی

مدت زمان شیمی‌درمانی	IgG مثبت (درصد)	IgG منفی (درصد)	P	IgM مثبت (درصد)	IgM منفی (درصد)	P	PCR مثبت (درصد)	PCR منفی (درصد)	P
	تعداد	تعداد	مقدار	تعداد	تعداد	مقدار	تعداد	تعداد	مقدار
کمتر از ۶ ماه	۲۲ (۱۲)	۱۹ (۳۷/۲)	۰	۵۵ (۲۴/۴)	۳۴ (۲۵/۴)	۰	۲۱ (۲۰/۸)	۷۱ (۵۳)	۰
۷-۱۲ ماه	۸۴ (۴۵/۶)	۱۸ (۳۵/۴)	۰	۹۵ (۴۲)	۷۱ (۵۳)	۰	۲۸ (۲۷/۷)	۱۳ (۹/۷)	۰
۱۳-۱۸ ماه	۲۳ (۱۲/۵)	۷ (۱۳/۷)	۰/۲۲	۵ (۵۵/۶)	۲۶ (۱۱/۵)	۰/۵	۱۷ (۱۶/۸)	۱۴ (۱۰/۴)	۰
۱۹-۲۴ ماه	۴۵ (۲۴/۵)	۴ (۷/۸)	۰	۴۷ (۲۰/۸)	۱۴ (۱۰/۴)	۰	۳۴ (۳۳/۷)	۰ (۰)	۰
۲۵-۳۰ ماه	۰ (۰)	۰ (۰)	۰	۰ (۰)	۰ (۰)	۰	۰ (۰)	۰ (۰)	۰
بیشتر از ۳۰ ماه	۱۰ (۵/۴)	۳ (۵/۹)	۰	۳ (۱/۳)	۲ (۱/۵)	۰	۱ (۱)	۲ (۱/۵)	۰

بحث و نتیجه‌گیری

سیتومگالوویروس تمایل به پنهان شدن در سلول‌های کلیه، غدد بزاقی و لنفوسیت‌ها دارد و فعال شدن مجدد ویروس ممکن است در شرایطی مانند بارداری، پیوند نقص ایمنی در بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی، پیوند و ایدز رخ دهد (۳-۶). در جوامع مختلف مورد مطالعه، شیوع آنتی بادی‌های ضد CMV متفاوت است. آمارها نشان دهنده شیوع پایین در کشورهای صنعتی و شیوع بالا در کشورهای در حال توسعه می‌باشد (۹).

در مطالعه حاضر، تست‌های IgM و IgG به ترتیب نشان‌دهنده مراحل حاد و غیر حاد بیماری هستند که نتایج نشان دهنده تفاوت در شیوع آن‌ها بود. در این مطالعه ۹ مورد (۲/۷٪) در تست IgM مثبت، ۱۸۴ مورد (۷۸/۳٪) در تست IgG و ۱۳۴ مورد (۴۳٪) در تست PCR مثبت بودند. مطالعه‌ای که بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۴ در سئول روی ۲۸۹ کودک تحت شیمی‌درمانی انجام شد، نشان داد که ۴۶ بیمار (۱۵/۹٪) CMV مثبت بودند که تا حدودی با یافته‌های مطالعه حاضر ناسازگار است. این تفاوت ممکن است به دلیل تفاوت سنی در

مطالعه حاضر مطابقت دارد (۱۵). در مطالعه دیگری توسط Chakravarti در هند در سال ۲۰۱۰، عفونت CMV در بیماران HIV مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که ۲/۹٪ از بیماران از نظر CMV IgM مثبت بودند (۱۶).

نتایج CMV IgG در مطالعه حاضر در تعداد بالایی از بیماران (۷۸/۳٪) مثبت بود. شیوع مشابهی از CMV IgG در طی مطالعات نمونه‌های اهداکنندگان خون گزارش شده است، از جمله نتایج مطالعات انجام شده در تهران (۹۴٪)، اصفهان (۸۷/۵٪)، ارومیه (۱۰۰٪)، زنجان (۸۹/۲٪) و فارس (۹۸/۹٪) (۱۷، ۱۸).

در یک مطالعه در تایلند، CMV IgG در ۳۸ (۷۷/۱٪) از ۵۰ کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد مثبت گزارش شد. شیوع پایین CMV IgM مشابه با مطالعه حاضر در برخی از کشورهای دیگر مانند نیجریه (۳/۱٪)، برزیل (۲/۳٪) و غنا (۰٪) گزارش شده است (۱۹، ۲۰). شیوع بالای سیتومگالوویروس در کشورهای در حال توسعه مانند ایران به دلیل پایین بودن سطح بهداشت و درمان و اقتصاد در مقایسه با کشورهای توسعه یافته و صنعتی است. این مطالعه برای اولین بار شیوع سیتومگالوویروس را در بیماران تحت شیمی‌درمانی شهر خرم آباد بررسی کرد. تفاوت آماری معنی‌داری بین عفونت CMV و جنسیت، وضعیت تاهل، نوع سرطان یا مدت دریافت شیمی‌درمانی وجود نداشت. نتایج IgG در گروه سنی ۶۱-۸۰ سال با سایر گروه‌های سنی تفاوت معنی‌داری داشت، اما آزمون‌های PCR و IgM در بین گروه‌های سنی تفاوت معنی‌داری نداشت. در مطالعه‌ای که روی ۶۸۳۷ نمونه در کره انجام شد، ۹۵/۸٪ موارد از نظر CMV IgG مثبت بودند. سطح IgG در برابر CMV در زنان ۱۵-۲۰ ساله (۷۷/۵٪) به طور قابل توجهی کمتر از گروه‌های سنی بالاتر بود. این یافته با مطالعه حاضر مطابقت دارد (۲۱). در مطالعه دیگری که در کالیفرنیا انجام شد، تیتراژ CMV

جمعیت مورد بررسی باشد. همچنین سطح مراقبت‌های بهداشتی بین دو کشور متفاوت می‌باشد (۱۰). در مطالعه دیگری بین سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۳ در هند روی ۵۸ کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) که تحت شیمی‌درمانی قرار گرفتند مشخص شد که ۱۰ نفر از آنها CMV مثبت بودند. این آمار نیز با نتایج مطالعه حاضر متفاوت است که می‌تواند به دلیل محدودیت سنی در این تحقیق باشد (۱۱).

در مطالعه‌ای بر روی دو گروه از اهداکنندگان و دریافت‌کنندگان پیوند عضو، ۲۳۰ نمونه خون محیطی بین سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۹ در هند بررسی شد. شیوع HCMV در بیماران پیوند کلیه در این مطالعه نسبت به کشورهای غربی بیشتر بوده و بین ۲۰ تا ۶۰ درصد گزارش شده است که با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد (۱۲). مطالعه دیگری در ایتالیا در سال ۲۰۱۲، ۱۵۶ بیمار (۹۰ گیرنده پیوند عضو و ۶۶ گیرنده مغز استخوان) را از نظر HCMV با روش مولکولی ارزیابی کرد. ۱۸۹ نمونه جمع‌آوری شد و نتایج نشان داد که در سال اول پس از پیوند، ۶۲ نمونه (۳۲/۸٪) منفی و ۱۲۷ نمونه (۶۷/۲٪) HCMV مثبت بوده که با یافته‌های این پژوهش همخوانی دارد (۱۳).

در مطالعه Fowotade و همکاران در سال ۲۰۱۵، ۱۸۰ بیمار مبتلا به HIV از نظر شیوع آنتی‌بادی علیه سیتومگالوویروس در نیجریه مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۶۹ (۹۳/۹٪) و ۲۰ (۱۱/۱٪) نمونه به ترتیب از نظر CMV-IgG و CMV-IgM مثبت بودند. این یافته‌ها با مطالعه حاضر در مورد شروع سیتومگالوویروس مطابقت دارد (۱۴). همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ توسط Katano و همکاران در ژاپن بر روی شیوع عفونت‌های فرصت‌طلب در ۲۲۵ بیمار HIV مثبت انجام شد، ۶۳/۱٪ از بیماران مبتلا به CMV به عنوان شایع‌ترین عفونت فرصت‌طلب بودند که با یافته‌های

(۶۶/۳۴٪) یک هفته قبل از تشخیص ویرمی شیمی‌درمانی شده بودند. ۲۷ بیمار (۲۸/۸۷٪) قبل از ویرمی دگزامتازون دریافت کرده بودند. بین دریافت دارو و عفونت با سیتومگالوویروس ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (۲۲). مطالعات محدودی در رابطه با مدت زمان شیمی‌درمانی و عفونت سیتومگالوویروس انجام شده است و مطالعات بیشتری برای تعیین نتیجه‌گیری دقیق‌تر باید انجام شود.

در مطالعه حاضر، مواردی وجود داشت که نتیجه آزمایش IgM و IgG منفی اما PCR مثبت بود. این موضوع ممکن است به دلیل سرکوب سیستم ایمنی توسط شیمی‌درمانی باشد. سیتومگالوویروس همچنین از تکثیر سلول‌های ایمنی نابالغ جلوگیری می‌کند و در نتیجه واکنش‌های نامناسب سیستم ایمنی در مواجهه با ویروس ایجاد می‌شود (۲۳). بنابراین، پیشنهاد می‌گردد که از تست‌های مولکولی برای تایید تست‌های سرولوژیکی استفاده شود.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که بین شیوع CMV و اطلاعات دموگرافیک مانند جنسیت، وضعیت تاهل، نوع سرطان و مدت زمان دریافت شیمی‌درمانی ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. شیوع CMV IgG مثبت در گروه سنی ۶۱-۸۰ سال با سایر گروه‌های سنی تفاوت معنی‌داری داشت. با این حال، تفاوت معنی‌داری در آزمون PCR و IgM در سنین مختلف مشاهده نشد.

از سوی دیگر، از آنجایی که عفونت با سیتومگالوویروس باعث عوارض بسیاری و حتی مرگ در افراد مختلف به ویژه افراد دارای نقص سیستم ایمنی می‌شود، افراد دارای ضعف سیستم ایمنی مانند بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی، افراد تحت پیوند و بیماران مبتلا به ایدز باید از نظر عفونت CMV به طور روتین ارزیابی شوند تا با درمان به موقع عفونت CMV در این افراد، عوارض ناشی از عفونت CMV کاهش یابد.

IgG با افزایش سن افزایش یافت که با مطالعه حاضر مطابقت دارد (۱۴).

در مطالعه حاضر، سرطان روده بزرگ (۳۸ مورد؛ ۲۱٪) شایع‌ترین سرطان در بین موارد IgG مثبت بود. نتایج همچنین نشان داد که از ۹ مورد CMV IgM مثبت، ۵ مورد مبتلا به سرطان ریه و ۴ مورد با سرطان معده تشخیص داده شد. بیماران مبتلا به سرطان معده و روده بزرگ دارای بیشترین تست PCR مثبت (۱۶ مورد؛ ۱۶/۷٪) بودند. در مطالعه‌ای که بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۶ بر روی ۱۵ بیمار سرطانی تحت شیمی‌درمانی در تایوان انجام شد، ۱۱ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن، ۲ نفر به سرطان ریه، ۱ نفر به لنفوم و ۱ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم تشخیص داده شدند. نتایج آزمایش PCR بر روی نمونه‌های لکوسیت برای ۱۰ نفر از ۱۵ بیمار قبل از شروع شیمی‌درمانی منفی بود. بار ویروسی در ۱۴ بیمار از ۱۵ بیمار پس از شروع شیمی‌درمانی افزایش یافت (۴). در مطالعه دیگری، از بین ۱۰۷ بیمار مبتلا به CMV، ۷۵ بیمار (۷۰/۱٪) دارای تومور بدخیم و ۳۲ نفر (۲۹/۹٪) دارای بدخیمی‌های خونی بودند. در میان افراد دارای تومور بدخیم، سرطان ریه شایع‌ترین (۴۱/۳٪) و پس از آن سرطان روده بزرگ (۹/۳٪) و سرطان پستان (۸٪) بود (۲۲).

در این مطالعه، ارزیابی ارتباط طول مدت شیمی‌درمانی با سطح IgG نشان داد که بیشترین نتیجه مثبت مربوط به مدت زمان ۷-۱۲ ماه (۴۵/۶٪) بود. در بررسی تست IgM مثبت، ۴ نفر (۴۴/۶٪) به مدت ۷-۱۲ ماه و ۵ نفر (۵۵/۴٪) به مدت ۱۳-۱۸ ماه تحت شیمی‌درمانی بودند. بیشترین تعداد تست‌های PCR مثبت مربوط به ۱۹-۲۴ ماه شیمی‌درمانی (۳۳/۷٪) بود. بین نتایج آزمایش‌های IgG، IgM و PCR و طول مدت شیمی‌درمانی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعه‌ای که در تایوان انجام شد، ۱۰۷ بیمار سرطانی مبتلا به CMV مورد بررسی قرار گرفتند. ۶۲ بیمار

فتاحی و مهدی آجورلو، تجزیه و تحلیل داده ها: مهدی بیرجندی و اشکان علمداری، نوشتن مقاله: زهرا توکلی و مهدی آجورلو، بررسی مقاله: اشکان علمداری.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق تحقیقات زیست پزشکی دانشگاه علوم پزشکی لرستان (کد اخلاق: IR.LUMS.REC.1398.103) قرار گرفت.

تشکر و قدردانی

نتایج مقاله حاضر، حاصل از پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته ویروس شناسی پزشکی می باشد. نویسندگان این مقاله از دانشگاه علوم پزشکی لرستان و تمام کسانی که در این راه ما را یاری کردند، کمال تقدیر و تشکر را دارند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می دارند هیچگونه تعارض منافی در نگارش این پژوهش ندارند.

حمایت مالی

این پژوهش با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان (شماره گرت: 1198) انجام شد.

مشارکت نویسندگان

مطالعه و طراحی: مهدی آجورلو، انجام آزمایش و جمع آوری داده های بالینی: زهرا توکلی، سید مجید

References

1. Arbeitskreis Blut U. Human Cytomegalovirus (HCMV)–Revised. *Transfus Med Hemother*. 2010;37:365-75.
2. Slavuljica, I., Kveštak, D., Csaba Huszthy, P. et al. Immunobiology of congenital cytomegalovirus infection of the central nervous system—the murine cytomegalovirus model. *Cell Mol Immunol* 12, 180–191 (2015).
3. Lee, CY., Chen, YH. & Lu, PL. Reactivated cytomegalovirus proctitis in an immunocompetent patient presenting as nosocomial diarrhea: a case report and literature review. *BMC Infect Dis* 17, 113 (2017).
4. Kuo C-P, Wu C-L, Ho H-T, Chen C, Liu S-I, Lu Y-T. Detection of cytomegalovirus reactivation in cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(3):221-7.
5. Luscalov S, Loga L, Dican L, Junie LM. Cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients after kidney transplantation. *Clujul Med*. 2016;89(3):343.
6. Palma, P., Costa, A., Duro, R. et al. Mononeuritis multiplex: an uncommon neurological manifestation of cytomegalovirus reactivation in an HIV-infected patient. *BMC Infect Dis* 18, 554 (2018).
7. Griffiths, P., Reeves, M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol* 19, 759–773 (2021).
8. Razonable RR, Inoue N, Pinninti SG, Boppana SB, Lazzarotto T, Gabrielli L, et al. Clinical diagnostic testing for human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis*. 2020;221(Supplement_1):S74-S85.
9. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014;22:44-8.
10. Han MS, Lee HJ, Lee H, Choe YJ, Lee JW, Kang HJ, et al. Risk factors and clinical features of cytomegalovirus disease in children receiving anticancer chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(3):e113-e9.
11. Jain R, Trehan A, Mishra B, Singh R, Saud B, Bansal D. Cytomegalovirus disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(4):239-47.
12. Madhavan HN, Samson MY, Ishwarya M, Vijayakumar R, Jambulingam M. pp65 antigenemia and real time polymerase chain reaction (PCR) based-study to determine the prevalence of human cytomegalovirus (HCMV) in kidney donors and recipients with follow-up studies. *Virology*. 2010;7(1):1-7.
13. Costa C, Mantovani S, Balloco C, Sidoti F, Fop F, Cavallo R. Comparison of two nucleic acid extraction and testing systems for HCMV-DNA detection and quantitation on whole blood specimens from transplant patients. *J Virol Methods* 2013;193(2):579-82.

14. Roberts ET, Haan MN, Dowd JB, Aiello AE. Cytomegalovirus antibody levels, inflammation, and mortality among elderly Latinos over 9 years of follow-up. *Am J Epidemiol.* 2010;172(4):363-71.
15. Katano H, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Oyaizu N, Ota Y, et al. The prevalence of opportunistic infections and malignancies in autopsied patients with human immunodeficiency virus infection in Japan. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1-9.
16. Chakravarti A, Tewari S, Bhalla P. Human cytomegalovirus infection among patients living with AIDS in a tertiary level hospital in India. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2010;9(2):94-7.
17. Asadi MH, Esmail Zadeh A. Frequency of cytomegalovirus antibodies (IgG and IgM) in blood donors in Zanjan province during 2004. *J Adv Med Biomed Res.* 2005;13(52):43-8.
18. Hejazi S, MOLA AA, Karamyar M. Prevalence of anti-CMV antibodies in blood donors in Urmia. *Blood.* 2007;3(5):427-35.
19. Adjei A, Armah H, Narter-Olaga E. Seroprevalence of cytomegalovirus among some voluntary blood donors at the 37 military hospital, Accra, Ghana. *Ghana Medical J.* 2006;40(3).
20. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood.* 2003;101(10):4195-200.
21. Choi R, Lee S, Lee SG, Lee EH. Seroprevalence of CMV IgG and IgM in Korean women of childbearing age. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(4):e23716.
22. Wang Y-C, Wang N-C, Lin J-C, Perng C-L, Yeh K-M, Yang Y-S, et al. Risk factors and outcomes of cytomegalovirus viremia in cancer patients: A study from a medical center in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(6):442-8.
23. Dell'Oste V, Biolatti M, Galitska G, Griffante G, Gugliesi F, Pasquero S, et al., Tuning the Orchestra: HCMV vs. Innate Immunity. *Front Microbiol.* 2020 Apr 15;11:661.

Prevalence of Cytomegalovirus Infection Among Patients With Cancer Receiving Chemotherapy in Khorramabad, Iran

Tavakoli Z¹, Alamdary A², Fatahi SM³, Birjandi M⁴, Ajourloo M^{5,6*}

1. M.Sc, Hepatitis Research Center, Department of Virology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

2. Ph.D, Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

3. B.Sc., Student Research Committee, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

4. Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Health and Nutrition, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

5. Assistant Professor, Hepatitis Research Center, Department of Virology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

6. Assistant Professor, Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran, kmehdiajourloo@gmail.com

Received: 2024/7/24 Accepted: 2024/10/29

Abstract

Background: Chemotherapy affects the immune system of cancer patients and makes them susceptible to opportunistic infections, such as cytomegalovirus (CMV). In the present study, the prevalence of CMV was investigated in cancer patients undergoing chemotherapy in Khorramabad City, Iran.

Materials and Methods: A total of 235 people, including 96 women (40.9%) and 139 men (59.1%), were examined for Immunoglobulin M (IgM) and Immunoglobulin G (IgG) antibodies against CMV, as well as for the polymerase chain reaction (PCR) test. In the present study, the effects of type of cancer, duration of chemotherapy, age, gender, and marital status on the prevalence of CMV were investigated.

Results: According to the results, positive cases included 78.3% IgG, 3.8% IgM, and 42.9% PCR. There was no significant relationship between the prevalence of CMV and the type of cancer, gender, and marital status ($P \geq 0.05$). The frequency of positive IgG in the age group of 61-80 years was significantly higher than in other age groups ($P = 0.01$). The results of the PCR test indicated that the prevalence of CMV was significantly higher in patients undergoing longer chemotherapy (19-24 months compared to less than six months, $P = 0.001$).

Conclusion: This work showed positive cases in PCR tests with negative serology results. Therefore, it is suggested that the molecular test be used to confirm the serological assay. Moreover, a significant relationship was observed between the duration of chemotherapy and the prevalence of CMV. The individuals with weakened immune systems, such as patients with cancer who undergo chemotherapy, should be routinely evaluated for CMV to reduce complications related to this infection.

Keywords: Cytomegalovirus, CMV, Cancer, Chemotherapy.

***Citation:** Tavakoli Z, Alamdary A, Fatahi SM, Birjandi M, Ajourloo M. Prevalence of Cytomegalovirus Infection among Patients with Cancer Receiving Chemotherapy in Khorramabad. *Yafte*. 2024; 26(4):1-12