

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة



تأثير المعالجة الوقائية الشاملة بفالغانسيكلوفير الفموي على
تخفيض معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) خلال
السنة الأولى عند مرضى زرع الكلية ذوي الخطر المنخفض
للإصابة

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في أمراض الكلية

إعداد طالب الدراسات العليا:

علاء الدين رمضان القدور

إشراف:

الأستاذ الدكتور قاسم إبراهيم باشا

رئيس شعبة الكلية- كلية الطب البشري-جامعة دمشق

2024 م

الفهرس

	الملخص باللغة العربية
I-X	الجزء التمهيدي
الباب الأول-الدراسة النظرية	
٢	الفصل الأول: القصور الكلوي المزمن
٥	الفصل الثاني: زرع الكلية
٧	الفصل الثالث: الفيروس المضخم للخلايا
١٠	الفصل الرابع: دراسة درجة خطر الإصابة بفيروس CMV بعد زرع الكلية
الباب الثاني-الدراسة العملية	
٢٨	الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه
٢٩	الفصل الثاني: المرضى وطرائق البحث
٣٠	الفصل الثالث: استمارة البحث
٣١	الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية
٣٩	المقارنة مع دراسات عالمية
٤٥	المناقشة وتحليل النتائج

٤٧	التوصيات
٤٨	المراجع

فهرس الجداول والمخططات

الصفحة	المخطط
٣	الجدول ١ : تعريف KDIGO للقصور الكلوي المزمن
٣١	المخطط ١ : توزع العينة حسب العمر
٣٢	الجدول ٢ : أسباب القصور الكلوي المزمن
٣٣	المخطط ٢ : توزع العينة حسب سبب القصور الكلوي
٣٣	المخطط ٣ : توزع العينة حسب الجنس
٣٤	الجدول ٣ : الاختلاطات بعد الزرع
٣٥	المخطط ٤ : توزع الاختلاطات بين افراد العينة

تأثير المعالجة الوقائية الشاملة بفالغاتسيكلوفير الفموي على تخفيض معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) خلال السنة الأولى عند مرضى زرع الكلية
 ذوي الخطر المنخفض للإصابة_ د. القدور

قائمة المصطلحات والاختصارات باللغتين العربية والإنكليزية

ESRD	End stage renal disease	الداء الكلوي في المراحل الانتهائية
CMV	Cytomegalovirus	الفيروس المضخم للخلايا
<i>KDIGO</i>	<i>The Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>	تحسين النتائج العالمية في أمراض الكلية
ATG	Antilymphocyte antibody	الأجسام المضادة للمفاويات
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	أدينين أحادي الفوسفات الحلقي
	Viremia	تفريس الدم
R	Recipient	المتلقي
D	Donor	المعطي
TNFa	Tumor necrosis factor alpha	العامل المنخر للورم ألفا
WHO	World health organization	منظمة الصحة العالمية
	Prodrug	طليعة دواء

الملخص

مقدمة:

إن الخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV هو اختلاط شائع عند متلقي زرع الأعضاء الصلبة، وحدوثه يترافق بانخفاض معدل الرشح الكبي GFR وزيادة معدلات الرفض الحاد أو المزمن للطعم والأخماج الانتهازية والخطر القلبي الوعائي ونقص بقيا الطعم ومعدل البقيا عند المريض. لذلك من الأهمية بمكان أن نحدد أفضل طريقة للوقاية منه لتجنب خسارة الطعم وتقليل التكاليف المادية المترتبة على ذلك.

هدف البحث وأهميته:

تقويم الفائدة من إعطاء دواء فالغانسكلوفير الفموي لكل المرضى لمدة 3 أشهر بعد زرع الكلية لتقليل معدلات الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا CMV وتقليل النتائج السلبية الناجمة عنها خلال السنة الأولى بعد زرع الكلية.

المواد وطرائق البحث:

تمت مراجعة ملفات المرضى الذين أجري لهم زرع كلية في المستشفى الوطني ومستشفى المواساة الجامعيين خلال فترة الدراسة المحددة و المحققين لمعايير الاشتمال مع أخذ معايير الاستبعاد بعين الاعتبار ، بلغ عدد المرضى 88 مريضاً، أجريت دراسة بأثر رجعي حيث تم جمع البيانات اللازمة وتقسيم المرضى إلى مجموعات الخطر بناءً على الحالة المصلية للأخذ والمعطي ومتابعة المريض خلال سنة كاملة من الزرع لمعرفة حالة الإصابة الفيروسية والاختلاطات الحاصلة.

النتائج:

في دراستنا، كانت الفئة العمرية الأكبر للمرضى الذين أجري لهم زرع كلية في منتصف العمر بين عمر 34 - 44 سنة (27 مريضاً).

أشيع سبب معروف للقصور الكلوي عن المرضى الذين أجري لهم زرع كان ارتفاع التوتر الشرياني 29.5% ويليه الداء السكري 9% والداء الحصوي 9%.

كانت نسبة القصور الكلوي مجهول السبب 36.4 % .

العدد الإجمالي للإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بين أفراد العينة هو 12 من أصل 88 مريض (13.63 %) دون وجود فارق احصائي هام بالنسبة للجنس.

كان عامل العمر مؤثراً في دراستنا حيث أنه لوحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين العمر والإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بعد زرع الكلية خلال السنة الأولى.

لم تظهر أي من الحالات الثلاث (منخفض الخطر، متوسط الخطر، عالي الخطر) علاقة ذات دلالة إحصائية مع نسبة الإصابة في المجموعة.

أما فيما يتعلق بحدوث الإصابة وعلاقتها مع تلقي العلاج الوقائي بدواء فالغانسيكلوفير لوحظ:

- عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين تلقي العلاج الوقائي وحدوث الإصابة في مرضى منخفضي الخطر.
- وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين تلقي العلاج الوقائي وحدوث الإصابة في مرضى متوسطي الخطر.
- لم تكن النتائج حاسمة فيما يتعلق بالفئة عالية الخطر بسبب صغر العينة وعدم حدوث إصابات لديهم.

الخاتمة: إن الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بعد زرع الكلية هي حالة هامة تستدعي الاهتمام واتخاذ تدابير وقائية صارمة للحفاظ على وظيفة الطعم.

الكلمات المفتاحية: زرع، الكلية، الفيروس المضخم للخلايا، الوقاية، العلاج.

الجزء التمهيدي

المشكلة العلمية للبحث:

دراسة العلاقة بين المعالجة الوقائية الشاملة بدواء فالغانسكلوفير الفموي بعد زرع الكلية
واحتمالية تخفيض معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا CMV خلال السنة الأولى بعد
زرع الكلية وخصوصاً عند مجموعة الخطر المنخفض Donor-/Recipient-.

تساؤلات البحث:

هل تقلل المعالجة الوقائية الشاملة لكل المرضى بدواء فالغانسكلوفير الفموي من معدل الإصابة
بالفيروس CMV خلال السنة الأولى بعد زرع الكلية عند مجموعات الخطر مقارنةً بالدراسات
العالمية؟

هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة لتقويم الفائدة من إعطاء دواء فالغانسكلوفير الفموي لكل المرضى لمدة 3
أشهر بعد زرع الكلية لتقليل معدلات الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا CMV وتقليل النتائج
السلبية الناجمة عنها خلال السنة الأولى بعد زرع الكلية.

أهمية البحث:

تعد الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا CMV أحد أهم أسباب العدوى الفيروسية بعد زرع
الكلية. وتتنوع التظاهرات السريرية المرافقة للإصابة، لذلك يحتاج أطباء زرع الكلى المدربون جيداً
إلى أن يكونوا على دراية بهذا الأمر حتى يتمكنوا من متابعة المرضى وفقاً لذلك [20].
على اعتبار أن الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا تترافق بارتفاع واضح في معدل الأمراض
والوفيات لدى متلقي الزرع، وبالنظر إلى التأثير الكبير للفيروس المضخم للخلايا CMV على

نتائج المرضى، تلعب الوقاية دوراً مهماً. ولذلك يجب إجراء الفحص المصلي للفيروس المضخم للخلايا لكل من المتبرع والمتلقي قبل الزرع لتصنيف المرضى المعرضين للخطر [21][20].

لذا يمكن عند معرفة الفائدة من استخدام دواء فالغانسيكلوفير الفموي كوقاية بعد زرع الكلية في مجموعات الخطر المختلفة أن تساعدنا بتقليل معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا والنتائج المترتبة على ذلك من رفض الطعم أو زيادة الوفيات.

محدوديات البحث:

عدم القدرة على متابعة جميع المرضى الذين تلقوا زرع كلية لمدة سنة كاملة بعد الزرع باعتبار أن قسم زرع الكلية في كل من المستشفى الوطني والمواساة الجامعيين يجري عمليات لمرضى من كافة المحافظات السورية، وبعض المرضى يتابعون مع أطباء الكلية في محافظات أخرى.

منهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة رقابية حشدية Observational Cohort Study

مكان الدراسة: مستشفى المواساة والمستشفى الوطني الجامعيين - وحدة زرع الكلية، دمشق.

زمن الدراسة: تستمر الدراسة سنة كاملة (بداية 2023 حتى بداية 2024).

عينة الدراسة: مرضى زرع الكلية الذين تلقوا أو لم يتلقوا علاجاً وقائياً بدواء فالغانسيكلوفير بعد الزرع في مستشفيات جامعة دمشق (المستشفى الوطني الجامعي، مستشفى المواساة الجامعي).

معايير الاشتمال:

جميع المرضى الذين أُجري لهم زرع الكلية في المستشفى الوطني الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي و الذين لم يتلقوا علاجاً وقائياً أو تلقوا دواء فالغانسيكلوفير بعد زرع الكلية، وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المريض ودون اعتبار للعمر والجنس.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تلقوا علاجاً وقائياً غير فالغانسيكلوفير الفموي
- المرضى الذين لم يتمكنوا من المتابعة لسنة بعد الزرع أو لم يكملوا ٣ أشهر من العلاج بدواء فالغانسيكلوفير أو زرع كلية ثاني.
- المرضى الذين تلقوا علاجاً بمثبطات مناعة بعد الزرع غير (تاكروليموس، ميكوفينولات، بريدلون).
- المرضى الذين تلقوا علاجاً تحريضياً غير ATG أو تلقوا علاجاً مشاركاً معه (فصل بلازما، ريتوكسيماب).

حجم العينة:

تم حساب حجم العينة بالاعتماد على الموقع:

www.calculator.net/sample-size-calculator.

مع اعتبار فاصل ثقة 95% ومقدار خطأ مسموح لا يتجاوز 5% وباعتبار حجم الجمهرة 100 وجد أن حجم العينة الأدنى المقبول هو 80 مريض.

مراحل العمل:

أولاً: ستنتم مراجعة ملفات المرضى الذين أجري لهم زرع كلية في المستشفى الوطني والمواساة الجامعيين خلال فترة الدراسة المحددة والمحققين لمعايير الاشتمال مع أخذ معايير الاستبعاد بعين الاعتبار، وجمع المعلومات التالية:

الاسم، عمر الآخذ، عمر المتبرع، الأمراضات المرافقة عند الآخذ، الحالة المصلية للآخذ والمتبرع، استخدام المعالجة بالأضداد المضادة للخلايا التائية ATG، كرياتينين المصل.
و تحري وجود إصابة سريرية بمتلازمة CMV جهازية (حمى، نقص معتدلات، ارتفاع أنزيمات كبد) أو إصابة نسيجية مثبتة بالخزعة أو حدوث رفض حاد أو فقد للطعم بسبب إصابة بالفيروس المضخم للخلايا والاعتماد على التحال خلال السنة الأولى من الزرع.

ثانياً: سيتم تقسيم المرضى لمجموعات خطر بناءً على الحالة المصلية للآخذ R والمتبرع D :
خطر عالي (D+/R-): تم إعطاؤهم فالغانسيكلوفير فموي بجرعة 900 ملغ / يوم لمدة 3 أشهر بعد الزرع.

خطر متوسط (D+/R+ أو D-/R+): تم إعطاؤهم فالغانسيكلوفير فموي بجرعة 900 ملغ / يوم لمدة 3 أشهر بعد الزرع.

خطر منخفض (D-/R-): وهذه المجموعة قسمت لمجموعتين فرعيتين استناداً لاستراتيجية الوقاية المتبعة في كل مشفى من مشافي التعليم العالي بدمشق، حيث لم يتلق المرضى في المشفى الوطني الجامعي والواقعين تحت خطر منخفض فالغانسيكلوفير وقائي،

بينما في مجموعة الخطر المنخفض في مشفى المواساة الجامعي أعطيت المرضى معالجة وقائية معيارية 900 ملغ/ يوم لمدة 3 أشهر بعد زرع الكلية.

ثالثاً: تم وضع تعريف للإصابة السريرية بالفيروس المضخم للخلايا استناداً للتعريف المتبعة في التوصيات العالمية وحسب ما تم الاتفاق عليه في المؤتمر الدولي الثالث لتدبير الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بعد زرع الأعضاء الصلبة

The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

وتعرّف الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا CMV بعد زرع الكلية بظهور متلازمة فيروسية (حمى، تعب عام وإرهاق، نقص كريات بيض مع / أو نقص صفيحات) أو بإثبات إصابة نسيجية غازية لأحد الأعضاء الهدفية (جهاز هضمي، كلية).

رابعاً: ستنم متابعة المرضى المشمولين في الدراسة لمدة سنة كاملة بعد عملية زرع الكلية وعند الاشتباه بالإصابة بالفيروس المضخم للخلايا خلال السنة الأولى بعد زرع الكلية وبناءً على التعريف المتبع بالدراسة، يتم ارسال دراسة مخبرية لتحديد الحمل الفيروسي باستخدام تقنية PCR المجراة على عينة دم كامل أو عينة بلازما ومع اعتماد مخبر ثابت لإجراء التحليل وطريقة واحدة بإجراء المعايرة وباستخدام نفس العينة للمراقبة (دم كامل أو بلازما) وذلك لتجنب الانحياز بالنتائج والتغايرية بوسائل الكشف بين المخابر، واعتماد كل النتائج المخبرية للحمل الفيروسي بـ (وحدة دولية/مل) حسب توصيات منظمة الصحة العالمية WHO، أو يتم إجراء خزعة نسيجية مع تلوينات مناعية خاصة بالفيروس المضخم للخلايا CMV حسب الإمكانيات المتوفرة في المشفى عند الاشتباه بالإصابة.

تأثير المعالجة الوقائية الشاملة بفالغانسيكلوفير الفموي على تخفيض معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) خلال السنة الأولى عند مرضى زرع الكلية
ذوي الخطر المنخفض للإصابة_ د. القدور

خامساً: سيتم حساب نسبة الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا خلال السنة الأولى من الزرع في

كل مجموعة من مجموعات الخطر المذكورة في الدراسة، لمعرفة الفائدة من استخدام

فالغانسيكلوفير للوقاية الشاملة بعد زرع الكلية في كل مجموعة من مجموعات الخطر.

الاعتبارات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء
الباحثين أو من المشاركين في البحث أو من الذين يستهدفهم البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات
البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزة
الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث، وفي بحثنا هذا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من
المصادقية والنقطة وسرية المعلومات، وذلك من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول
على نتائج الاستقصاءات التي تم إجراؤها دون إلحاق الأذى بهم.

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن (أثر المعالجة الوقائية الشاملة بفالغانسيكلوفير الفموي بتخفيض معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا خلال السنة الأولى عند مرضى زرع الكلية ذوي الخطر المنخفض للإصابة) في المستشفى الوطني والمواساة الجامعيين.
بناء على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك .

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

- سيتم الاطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى، ولن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.
 - في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة، أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في الملف.
 - إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المريض خلال إقامتكم في المستشفى، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المستشفى.
- لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لديّ الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

اسم الطبيب وتوقيعه:

اسم المشترك وتوقيعه

علاء الدين رمضان القدور

تأثير المعالجة الوقائية الشاملة بفالغاتسيكلوفير الفموي على تخفيض معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) خلال السنة الأولى عند مرضى زرع الكلية
ذوي الخطر المنخفض للإصابة_ د. القدور

الباب الأول

القسم النظري

الفصل الأول

القصور الكلوي المزمن

يصيب القصور الكلوي المزمن 15% من سكان الولايات المتحدة وتقريباً 9 من كل 10 مرضى لا يعلمون بإصابتهم بالقصور الكلوي. يصيب القصور الكلوي المزمن السود أكثر من البيض بثلاثة أضعاف. كما أنه يحدث عند النساء أكثر من الذكور ولكن يكون الرجال معرضين أكثر للوصول للمراحل الانتهازية من الداء الكلوي المزمن ESRD.

يصيب القصور الكلوي المزمن المرضى أكبر من 60 سنة بشكل أكثر من الشباب، كما يزيد المرض المزمن من الخطورة القلبية الوعائية والوفاة.

يعرّف القصور الكلوي المزمن بانخفاض معدل الرشح الكبي المقدّر عن 60 ml/min/1.73 m^2 من مساحة سطح الجسم، أو بوجود مؤشرات لأذية الكلية بما في ذلك الاضطرابات الوظيفية أو البنيوية مثل البيلة الألبومينية (إطراح ألبومين 30 ملغ أو أكثر في اليوم أو إطراح ألبومين/كرياتينين أكثر أو يساوي 30 ملغ/غ) و/أو تحليل بول غير طبيعي و/أو كلى عسيرة التصنع أو عديدة الكيسات، مع استمرار الأذية لأكثر من 3 أشهر [1].

تصنف جمعية أمراض الكلية التي تهدف لتحسين النتائج العالمية *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* القصور الكلوي المزمن بناءً على معدل الرشح الكبي المقدّر ودرجة البيلة الألبومينية المستمرة (جدول 1) [2].

		البيلة الألبومينية المستمرة		
تصنيف القصور الكلوي حسب معدل الرشح الكبي المقدر	معدل الرشح الكبي المقدر Egfr	A1 < 30 mg/g	A2 = 30 – 300 mg/g	A3 > 300 mg/g
G1 طبيعي أو مزداد	90 ≤	منخفض	معتدل	عالي
G2 منخفض بشكل طفيف	60 – 89	منخفض	معتدل	عالي
G3a منخفض بشكل خفيف – معتدل	45 – 59	معتدل	عالي	عالي بشدة
G3b منخفض بشكل معتدل – شديد	30 – 44	عالي	عالي بشدة	عالي بشدة
G4 منخفض بشدة	15 – 29	عالي بشدة	عالي بشدة	عالي بشدة
G5 قصور كلوي	<15	عالي بشدة	عالي بشدة	عالي بشدة

جدول 1: تعريف KDIGO للقصور الكلوي المزمن وتحديد خطور الترقى نحو المرحلة الانتهائية.

المسح عن القصور الكلوي المزمن واستطبائاته:

معظم مرضى القصور الكلوي المزمن لاعرضيين. بينما تصبح الأعراض أكثر شيوعاً في المرض المتقدم والتي قد تشمل: التعب والغثيان والإقياء وفقدان الشهية والوسن والوذمات [1].

توصي KDIGO بالتنقصي عن القصور الكلوي المزمن عند مرضى الداء القلبي الوعائي أو الداء السكري أو ارتفاع الضغط الشرياني أو الأشخاص المعرضين لخطر عالي للقصور الكلوي المزمن (مثل الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 60 سنة أو أكبر، قصة عائلية لأمراض كلوية، سوابق قصور كلوي حاد، مقدمة إرجاج) بناءً على eGFR والبيلة الألبومينية [2]، رغم عدم وجود دراسات عشوائية مضبوطة بالشاهد تبين تحسن النتائج عند مسح الأفراد اللاعرضيين.

التقييم:

الأسباب الأكثر شيوعاً للداء الكلوي المزمن هي الداء السكري 38% وارتفاع التوتر الشرياني 26%. وتشمل الأسباب الأخرى: الأسباب الدوائية والسموم والخبثات والأسباب المناعية والتشريحية والوراثية والإنذانية والانسدادية والحوادث الوعائية والاستقلابية.

يجب أن يشمل التقييم لمرضى القصور الكلوي المزمن قصة سريرية مفصلة مع فحص سريري شامل مع عدد من التحاليل المخبرية الموجهة للسبب المتهم بإحداث القصور الكلوي المزمن (الخصاب السكري، البيلة الألبومينية، الشحوم والشوارد، فحص البول والراسب المجهرى).

يستطب إحالة المريض لأخصائي أمراض الكلية بشكل باكر في حال وجود:

بيلة دموية أو بروتينية أو أمراض الكلية الوراثية أو بوجود خطر عالي لترقي المرض للداء الكلوي الانتهائي أو بوجود ترقي سريع للمرض أو اضطرابات شاردية شديدة أو تشوهات بنيوية أو ارتفاع ضغط غير مضبوط أو بوجود تحصي بولي ناكس غير مفسر أو بوجود هبوط حاد سريع بمعدل الرشح الكبي [3] [1].

يعرف الداء الكلوي في مراحله الانتهائية ESRD بالحاجة للعلاج المعويض الكلوي Renal replacement therapy (RRT) وهو يشمل: التحال المزمن (الدموي أو البريتواني) أو زرع الكلى.

يعتبر زرع الكلى العلاج المفضل للمرضى الذين يعانون من الداء الكلوي بمراحله الأخيرة ESRD. ويرتبط زرع الكلى بتحسّن بقيا المريض ونوعية الحياة وانخفاض التكاليف مقارنةً بالتحال.

الفصل الثاني

زرع الكلية

زرع الكلية هو الخيار الأفضل لمعظم المرضى الذين يعانون من داء الكلى في المرحلة النهائية (ESRD). تشير الأدلة إلى أن معظم متلقي زراعة الكلى (KTRs) يعيشون نوعية حياة أفضل مع تحسن البقاء على المدى الطويل مقارنة بالمرضى المدرجين في قائمة الانتظار والذين يتلقون جلسات التحال الدورية.

من الذي يجب أن يؤخذ في الاعتبار لزراعة الكلى؟

هناك عدد قليل جداً من مضادات الاستطباب المطلقة لزراعة الكلى. في معظم السكان الذين تمت دراستهم، بما في ذلك كبار السن والمرضى الذين يعانون من مرض السكري مع ESKD، ينبغي تقييم جميع المرضى من قبل طبيب أمراض الكلى لتحديد إمكانية إجراء عملية الزرع ومن المحتمل أن تتم إحالة المريض بعد ذلك إلى مركز زرع متخصص لمزيد من التقييم. لا ينبغي أن تكون الأهلية متعلقة بالعمر أو الجنس أو العرق أو الحالة الاجتماعية والاقتصادية [3].

يبلغ عدد عمليات زرع الكلى 69.400 سنوياً من أصل 100.800 من حالات زرع الأعضاء الصلبة عموماً وهو ما يعادل نسبة 62.5% وذلك حسب التقرير السنوي لمنظمة الصحة العالمية للزرع الصادر عام 2019 [4].

يتعرض مرضى زرع الكلية للعديد من الاختلاطات الإنتانية وتكون الأعراض والعلامات لديهم أقل مقارنةً مع الآخرين، لذلك يكون تشخيص الخمج عند متلقي زرع الكلية أكثر صعوبة من الأفراد الطبيعيين. عادةً، يكون تحمل المرضى المضعفين مناعياً للإنتانات الغازية بشكل سيء مع ارتفاع المراضة والوفيات ولذلك هناك ضرورة ملحة للتشخيص الباكر والنوعي لتوجيه العلاج المضاد للإنتان.

يعاني مرضى زرع الكلية من سوء وظيفة الخلايا التائية بسبب المثبطات المناعية وذلك يعرضهم للأخماج الفيروسية التي تساهم بشكل كبير بإحداث سوء وظيفة الطعم وزيادة خطر الإنتانات الانتهازية الأخرى والخباثات المتوسطة بالفيروسات [5].

يترافق زرع الكلية مع انتانات أقل مما هو في زرع الأعضاء الصلبة الأخرى ومع ذلك تبقى الإنتانات سبباً هاماً للمراضة والوفيات لدى مرضى الزرع. يجب الانتباه إلى طيف واسع من الأمراض الانتانية والتي قد يتعرض لها المريض في فترات خاصة بعد الزرع وذلك يتطلب سرعة الاستجابة في التشخيص والبدء بالعلاج المضاد للإنتانات عند الشك بوجودها ولكن تبقى الوقاية هي الأهم، على سبيل المثال:

إعطاء الصادات الحيوية واسعة الطيف ماحول العمل الجراحي.

الوقاية من المتكيس الرئوي باستخدام (co- Trimoxazol).

الوقاية من الإنتانات البولية.

الوقاية من السل عند المرضى عاليي الخطورة باستخدام ايزونيازيد.

استخدام فالغانسيكلوفير للوقاية من الفيروس المضخم للخلايا CMV عند مرضى الخطر العالي.

لقاح فيروس الحلاّ النطاقي VZV.

لقاح الانفلونزا والمكورات الرئوية، ولقاح التهاب الكبد ب لكل مرضى التحال الدموي ومرضى القصور الكلوي المزمن المتقدم.

تراجعت الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا وفيروسات الحلاّ البسيط من أواسط التسعينيات بسبب الوقاية الفعالة ضد الفيروسات في حين ازدادت نسبة الإنتانات بالتهاب الكبد B و C في نفس الفترة ولسبب غير واضح [6].

تحدث الأخماج الانتهازية بعد زرع الكلية ويعتبر الخمج بالفيروس المضخم للخلايا واحداً من أشيع الأخماج التي تؤثر على النتائج بعد زرع الأعضاء الصلبة [10].

الفصل الثالث

الفيروس المضخم للخلايا CMV

الفيروس المضخم للخلايا البشري CMV أو فيروس الهريس البشري الخامس هو فيروس DNA مزدوج السلسلة double-stranded DNA virus منتشر في كل مكان وينتمي إلى عائلة (Betaherpesvirinae).

ويتراوح معدل انتشار الفيروس المضخم للخلايا في عموم السكان من 30% إلى 97% ويزداد مع تقدم العمر [6][7]. يمكن أن ينتقل الفيروس المضخم للخلايا من خلال اللعاب أو البول أو الاتصال الجنسي أو المشيمة أو الرضاعة الطبيعية أو نقل الدم أو زراعة الأعضاء الصلبة أو زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم.

بعد العدوى الأولية، يبقى الفيروس فترة كامنة مدى الحياة داخل المضيف، ويحدث تنشيط دوري مع إنتاج وإطلاق الفيروس في كل من الأفراد ذوي المناعة الكاملة والأفراد الذين يعانون من ضعف المناعة ويُلاحظ هذا بشكل متكرر لدى متلقي زراعة الأعضاء الصلبة.

من المرجح أن يحدث إعادة تنشيط الفيروس المضخم للخلايا CMV الكامن من خلال تنشيط النسخ الجيني الفوري المبكر (*ie*) immediate-early للفيروس.

إن التعبير عن منتجات جينات الفيروس المضخم للخلايا $ie-1$ و $ie-2$ ، والتي تعد بروتينات تنظيمية نسخية، ضروري لجميع المراحل اللاحقة من دورة تكاثر الفيروس. ولأن هذه الجينات ليست نشطة نسخياً في الخلايا المصابة بشكل كامن، فإن تحريض التعبير عن جين *ie* من خلال تنشيط المحفز/المعزز الرئيسي لـ *ie* (MIEP) promoter/enhancer يبدو ضرورياً لإعادة تنشيط CMV.

إن تنشيط عامل نخر الورم ألفا ($TNF-\alpha$) لعامل النواة κB ($NF-\kappa B$) له دور مهم ويتم تحفيزه عن طريق الاستجابة الخيفية بعد عملية الزرع.

أظهرت الدراسات التي أجريت على المرضى الذين يعانون من نقص المناعة وجود علاقة بين استخدام الأجسام المضادة للخلايا الليمفاوية antilymphocyte antibody والتي تسبب مستويات عالية من $TNF-\alpha$ مما يرفع معدلات ظهور الإنتان ورفض عملية الزرع. من الممكن أيضاً تنشيط التعبير عن MIEP الخاص بفيروس CMV بواسطة مسارات مستقلة عن $TNF-\alpha$ مثل أذيات الإقفار-إعادة التروية والإجهاد (كاتيكولامين) والالتهاب (بروستاغلاندين) والعديد من الأدوية مثل (بنتوكسيفيلين) وذلك عبر تفعيل مسار أدينين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP [7].

١- الاستجابات المناعية الخلوية للخمج بالفيروس المضخم للخلايا عند مرضى الزرع:

الفيروس المضخم للخلايا هو منبه مناعي قوي، وتؤدي إعادة العدوى إلى استجابات مناعية قوية خلوية وخطية. في البداية، يؤدي تنشيط الاستجابة المناعية التي تتوسطها الخلايا البائية إلى إنتاج أجسام مضادة من نوع IgM و IgG و IgA.

ومع ذلك، نظراً لأن الفيروس يتكاثر داخل الخلايا، فإن هذه الأجسام المضادة لا توفر الحماية ضد الفيروس المضخم للخلايا. إن الاستجابة المناعية الخلوية التي تتوسطها الخلايا الليمفاوية $CD4^+$ و $CD8^+$ الخاصة بالفيروس المضخم للخلايا هي التي تتحكم في تكاثر الفيروس وتحفز الحماية طويلة الأمد من مرض الفيروس المضخم للخلايا.

يملك الفيروس المضخم للخلايا خصائص معينة لتعديل المناعة ويؤثر على إنتاج العديد من السيتوكينات والكيموكينات التي يمكن أن تمنع الخلايا القاتلة الطبيعية واستجابات الخلايا التائية، وكذلك الاستجابات المناعية الخلوية المستهدفة.

في المضيف ذي المناعة الطبيعية، غالباً ما تكون عدوى الفيروس المضخم للخلايا الأولية بدون أعراض، على الرغم من أنها قد تتجلى في شكل متلازمة تشبه مرض وحيدات النوى. وعلى النقيض من ذلك، في المضيف الذي يعاني من ضعف المناعة، عادةً ما تتسبب عدوى الفيروس المضخم للخلايا الأولية أو إعادة تنشيط العدوى الكامنة أو إعادة الإصابة بسلالة مختلفة في الإصابة بمرض الفيروس المضخم للخلايا [7].

٢- تعاريف متعلقة بالفيروس المضخم للخلايا:

- الخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV infection: يشمل عزل الفيروس أو مشتقاته النووية أو بروتيناته في أي سائل من سوائل الجسم أو عينة نسيجية.
- تفيرس الدم Viremia: عزل الفيروس باستخدام تقنيات الزرع أو المعايير المصلية.
- DNAemia: كشف الدنا الخاص بالفيروس المضخم للخلايا في البلازما أو الدم الكامل أو الكريات البيضاء المعزولة من الدم المحيطي.
- الخمج الأولي بالفيروس المضخم للخلايا Primary CMV infection:
 - 1- خمج بالفيروس المضخم للخلايا في مريض سلبي المصل.
 - 2- كشف الأضداد النوعية الحديثة de novo في مريض سلبي المصل سابقاً (مع استبعاد الانتقال المنفعل للأضداد عبر مشتقات الدم أو الغلوبولينات المناعية).
- الخمج الناكس بالفيروس المضخم للخلايا Recurrent CMV infection:
 - كشف خمج جديد بالفيروس المضخم للخلايا عند مريض معروف سابقاً بإصابته بنفس الفيروس مع فترة 4 أسابيع على الأقل خالية من الفيروس خلال فترة مراقبة فعالة [7].

الفصل الرابع

دراسة درجة خطر الإصابة بفيروس CMV بعد زرع الكلية

١-٤ التعريف ومعايير التقييم

تعتبر مسألة تحديد مستوى الخطر للإصابة بفيروس CMV لدى مرضى زرع الكلى أمراً حاسماً لتوجيه الوقاية والعلاج المناسبين. عند تقييم المخاطر، يُصنف المرضى عادةً ضمن فئات خطر مختلفة (منخفضة، متوسطة، عالية) بناءً على مجموعة من العوامل المناعية والسريرية.

١-١-٤ تعريف الخطر المنخفض والمتوسط والعالي للإصابة بفيروس CMV

تشمل فئة الخطر المنخفض مجموعة المرضى الذين يكون لديهم احتمال أقل للإصابة بعدوى CMV بعد عملية زرع الكلية. هذا التقييم يعتمد على العلاقة المصلية بين المريض والمتبرع.

المرضى الذين يُعتبرون في خطر منخفض هم عادةً سلبوي المصل للفيروس المضخم للخلايا (seronegative-CMV) وتلقوا كلية من متبرع سلبي المصل أيضاً (CMV-seronegative) أي (D-/R-) وفي هذه الحالة، لا يكون لدى المريض والمتبرع أجسام مضادة ضد الفيروس، مما يقلل من خطر انتقال العدوى بشكل كبير.

ويعتبر المرضى في خطر متوسط للإصابة في حال كان المتلقي إيجابي المصل سواء كان المتبرع إيجابي أو سلبي المصل أي (D+/R+) أو (D-/R+) في هذه الحالة، لدى كل من المريض والمتبرع مناعة مكتسبة ضد الفيروس، مما يقلل من خطر إعادة تفعيل الفيروس [8].

يعتبر متلقي زرع الكلية معرضاً لخطر مرتفع للإصابة بالفيروس المضخم للخلايا CMV في فترة 3-6 أشهر بعد الزرع في حال كان المتلقي سلبي المصل للفيروس المضخم للخلايا R- وكان المتبرع إيجابي المصل للفيروس المضخم للخلايا D+ أي (D+/R-) أو في حال تلقى المريض

علاجًا تحريضياً (مثل الأدوية التي تسبب نفاد الخلايا للمفاوية أو الغلوبولين المضاد للخلايا
التيوسية Anti-thymocyte globulin [9] [10].

٤-١-٢ أهمية تحديد فئة الخطر المنخفض للإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بعد زرع الكلية:

إن تحديد فئة الخطر المنخفض له أهمية عملية كبيرة في اتخاذ القرارات العلاجية. قد يحتاج
المرضى الذين يُعتبرون في فئة الخطر المنخفض إلى استراتيجيات وقاية أقل شدة، مما يقلل من
احتمالية تعرضهم للآثار الجانبية المرتبطة بالعلاج المضاد للفيروسات مثل فالغانسيكلوفير.
بالإضافة إلى ذلك، يُمكن هذا التصنيف الأطباء من تخصيص الموارد والعناية المكثفة للمرضى
الذين يُعتبرون في خطر أعلى.

في النهاية، تسهم دقة تحديد الخطر المنخفض في تحسين نتائج زرع الكلى وتقليل المضاعفات
المرتبطة بعدوى CMV، مما يعزز من جودة حياة المرضى على المدى الطويل.

٤-٢ التظاهرات السريرية:

تستخدم التعاريف التالية بشكل شائع في الأدب الطبي المتعلق بزرع الأعضاء وهي تتوافق مع
توصيات الجمعية الأمريكية للزرع ATS التي تستخدم في التجارب السريرية:
الخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV infection: يعرّف بوجود دليل على تضاعف الفيروس
CMV بغض النظر عن الأعراض.

الداء المحدث بالفيروس المضخم للخلايا CMV disease: يعرّف بوجود دليل على الخمج
بالفيروس المضخم للخلايا مع أعراض مرافقة متعلقة بالإصابة [11].

يمكن تصنيف الداء المحدث بالفيروس المضخم للخلايا إما كمتلازمة فيروسية مع حمى و/أو
تعب ونقص الكريات البيض ونقص الصفائح أو على شكل إصابة نسيجية غازية (مثل ذات
رئة أو التهاب كبد أو التهاب شبكية أو إصابة هضمية). ويملك الفيروس المضخم للخلايا القدرة
على غزو الطعم المزروع ربما بسبب ضعف الاستجابة المناعية ضمن الطعم [10].

قد تشمل المتلازمات السريرية أيضاً: التهاب كبد، التهاب بنكرياس، التهاب عضلة قلبية، التهاب دماغ وسحايا، اعتلال أوعية دقيقة انحلاي. وتحدث هذه المتلازمات الفيروسية عادةً خلال 1-6 أشهر بعد الزرع في حال غياب الوقاية بينما يصبح تقيرس الدم وحدث الإنتانات العرضية نادراً بوجود الوقاية الفيروسية الفعالة، ولكن قد يحدث تنشيط للفيروس رغم العلاج الوقائي في حالات تكثيف التنشيط المناعي (مثل؛ علاج الرفض) [5].

يعتبر الخمج بالفيروس المضخم للخلايا سبباً هاماً للمراضة والوفيات بين متلقي زرع الكلية. وتتفاوت الإصابة السريرية بـ CMV عند مثبتي المناعة حيث تكون عند البعض لا عرضية بينما تسبب عند بعض المرضى إصابة نسيجية غازية. تترافق الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا مع زيادة معدلات الأخماج الفطرية والجرثومية والداء اللمفي التكاثري التالي للزرع كما تزيد من معدلات الرفض وسوء وظيفة الطعم والاختلاطات القلبية الوعائية ومع نشوء الداء السكري بعد الزرع [12].

قد يلعب الفيروس المضخم للخلايا دوراً هاماً في الاعتلال المزمن لأوعية الطعم وينجم عن ذلك آفات مثل اعتلال الطعم المزمن (في زرع الكلية) والتهاب القصيبات الساد (في زرع الرئة) والداء الإكليلي المتسارع (في زرع القلب) [13].

قد يسبب الفيروس المضخم للخلايا اضطراباً في عمل الجهاز المناعي بشكل غير مباشر عبر زيادة السيتوكينات الالتهابية التي تزيد من الاستجابة المناعية وتسرع من تصنيع الكولاجين في الطعم المزروع مما يزيد من خطر حدوث الرفض الحاد للكلية المزروعة [9] [5].

على الرغم من التدابير الوقائية المستخدمة حالياً بعد الزرع والتي يمكنها تقليل خطر الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا CMV إلا أن معدل حدوث الإصابة بهذا المرض قد تصل إلى 50% عند مرضى زرع الأعضاء الصلبة ذوي الخطر العالي (متبرع إيجابي المصل/متلقي سلبي المصل D+/R-) [12].

كما ترافقت الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بزيادة معدلات الرفض الحاد ومعدلات فشل الطعم كما ترافقت مع نسبة وفيات أعلى وزيادة في التكاليف المتعلقة بعدد أيام الإقامة ضمن المشفى [14].

٣-٤ عوامل الخطر للإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بعد زرع الكلية:

يبقى الفيروس المضخم للخلايا كامناً مدى الحياة بعد الخمج البدئي عند الأشخاص أسوياء المناعة ويميل لعودة التنعيل في الفترة البكرة بعد الزرع (الأشهر الثلاث الأولى) ولذلك تعتبر الوقاية عنصراً هاماً عند مرضى زرع الكلية.

يعتبر المتلقي سلبي المصل للفيروس المضخم للخلايا الذي خضع لزرع عضو من معطي إيجابي المصل للفيروس هو الأعلى خطراً للإصابة بالداء المحدث بالفيروس المضخم للخلايا (D+/R-).

عندما يكون المتلقي إيجابي المصل R+ فإنه يحمل خطراً أقل للإصابة الفيروسية العرضية بـ CMV ولكن يبقى خطر الخمج اللاعرضي بالفيروس CMV متماثلاً بين المجموعتين السابقتين.

١-٣-٤ من عوامل الخطر الأخرى للإصابة:

- درجة التنشيط المناعي الكلية (نوع الدواء المثبط للمناعة المستخدم وجرعته وتوقيت إعطائه ومدة الإعطاء).
- خصائص متعلقة بالمضيف: العمر، الأمراض المرافقة، نقص المعتدلات.
- المعالجة بالأضداد المضادة للخلايا اللمفاوية الليموسية سواءً في العلاج التحريضي أو في علاج نوب الرفض.
- نوع الطعم المزروع، حيث يعتبر زرع البنكرياس والرئة والأمعاء الدقيقة وزرع الأعضاء المتعددة هي الأعلى خطراً، بينما يعتبر زرع الكبد والكلى هو الأقل خطراً.
- الإلتان المترافق Co-infection بفيروسات متشابهة مثل HHV-6 [11].

٤-٣-٢ الخمج بالفيروس المضخم للخلايا المقاوم:

يحدث نقص العدلات المطلق (أقل من ١٠٠٠ عدلة/ميكرولتر) في حوالي ٣٠ - ٤٠ % من المرضى خلال السنة الأولى بعد الزرع. ويرتبط نقص العدلات بشكل رئيسي مع استخدام الأدوية السامة للنقي مثل الأضداد عديدة النسيلة وحمض الميكوفينوليك ومثبطات mTOR وفالغانسيكلوفير والتريميثوبريم.

إن معظم حالات نقص العدلات سببها دوائي لذلك يلجأ الأطباء في حالات نقص العدلات إلى تخفيف أو إيقاف فالغانسيكلوفير أو تريميثوبريم أو حمض ميكوفينوليك أو استخدام العوامل المحفزة لسلسلة المحبيبات G-CSF.

يزيد إيقاف فالغانسيكلوفير من خطر الخمج بالفيروس المضخم للخلايا ويزيد معدلات المقاومة الدوائية على مضادات الفيروسات خصوصاً في مرضى الخطر العالي D+/R- وذلك يتطلب البدء بالمراقبة الأسبوعية الصارمة لمستويات CMV DNAemia لمنع الإصابة بالخمج. عوامل خطر أخرى لحدوث الخمج بالـ CMV المقاوم: التعرض المديد للأدوية المضادة للفيروسات (أكثر من ٥ أشهر) وجود تضاعف فيروسي مستمر رغم المعالجة الدوائية التنبيه المناعي الشديد واستخدام جرعات دوائية غير كافية من مضادات الفيروسات.

أظهرت العديد من الدراسات أن تخفيض جرعة فالغانسيكلوفير يزيد من خطر الرفض الحاد وخسارة الطعم المزروع ومعدلات الاستشفاء بغض النظر عن تخفيض جرعة حمض الميكوفينوليك.

إذاً، هناك حاجة ملحة لمضاد فيروسي يكون فعالاً بالوقاية من CMV ولا يملك تأثيراً ساماً على نقي العظم، مثل ليتيرموفير (انظر لاحقاً) [15].

٤-٤-٤ التشخيص:

يعتمد تشخيص الخمج بالفيروس المضخم للخلايا (CMV infection) عند متلقي زرع الأعضاء الصلبة على كشف الفيروس في الدم المحيطي. بينما يعتمد تشخيص الداء المحدث بالفيروس المضخم للخلايا (CMV disease) على وجود أعراض وعلامات سريرية نموذجية بالإضافة لكشف الفيروس في الدم و/أو الأعضاء المصابة [11].

لا تعتبر الفحوص المصلية مفيدة بتشخيص المرض الحاد المحدث بالـ CMV، بينما يعتبر كشف المستضد أو الدنا الفيروسي في الدم هو الفحص المختار لتشخيص المرض.

٤-٤-١ الكشف المخبري:

لقد تحسنت طرق تشخيص الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بشكل ملحوظ في السنوات الأخيرة.

يمكن معايرة المستضد pp65 في الدم pp65 antigenemia assay للكشف المبكر عن التضاعف الفيروسي كما يمكن استخدام تفاعل سلسلة البوليميراز PCR أيضاً. حالياً، يوجد توجه لاستخدام التقنيات الجزيئية كمسعر لتقييم التضاعف الفيروسي كبديل عن المعايير للمستضد في الدم.

تعتبر التقنيات التشخيصية التقليدية مثل الزرع على أوساط تحوي أرومات ليفية بشرية قليلة الفائدة في الممارسة السريرية كونها تتطلب وقتاً طويلاً لإعطاء نتائج إيجابية قد يصل حتى أسبوعين وحتى لو كانت هذه النتيجة إيجابية فإنها لا تعني بالضرورة وجود خمج منتشر وفعال.

يمكن للتقنيات الجزيئية (الكمية والكيفية) أن تحدد الحمض النووي RNA أو DNA. وتملك معظم هذه التقنيات حساسية عالية لكشف CMV.

ويعتبر اختبار تفاعل سلسلة البوليميراز PCR المجري على عينة دم كامل أو بلازما اختباراً شائعاً يعطي مستويات كمية للحمض النووي CMV-DNA.

تعطي عادة المعايرة المعتمدة على عينة الدم الكامل قيمة أعلى للحمل الفيروسي من
المعايرة المعتمدة على عينة البلازما المفصولة. من الضروري الأخذ بعين الاعتبار معدل
الارتفاع الحاصل في الحمل الفيروسي بشكل إجمالي [11].

٤-٤-٢ المعايرة المصلية:

يعتبر الغلوبولين IgM أول الأضداد بالارتفاع كما أنه قد يبقى مرتفعاً في مصل المريض
لفترة طويلة جداً بعد الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا. كما أن هذا الضد قد يعاود الظهور بعد
عودة الإصابة بما في ذلك الإصابة بسلالات فيروسية أخرى مما يجعل إيجابية IgM مشعراً
غير دقيقٍ للإصابة الحديثة أو البدئية بفيروس CMV.

يبدأ الغلوبولين IgG بالظهور في المصل بعد 6-8 أشهر من الإصابة ويستمر مدى الحياة رغم
كون قيمه المصلية قد تتفاوت بين مرة وأخرى.
ولذلك، يجب إعادة التحاليل المصلية في حال كانت الأضداد سلبية خلال التقييم المبدئي وكانت
فترة الانتظار قبل الزرع طويلة خصوصاً إذا أجري للمريض نقل دم خلال فترة الانتظار.

ومن الضروري معرفة أن وجود الأضداد IgG في مصل المتلقي لا يحمي المريض من عودة
تفعيل الخمج بالفيروس الكامن أو الإصابة بإنتان فيروسي جديد من سلالة مختلفة.

لا يجب الاعتماد على عيار الأضداد CMV IgG/IgM لتشخيص خمج فيروسي فعال بـ CMV
عند مرضى الزرع [11].

٤-٤-٣ المعايير المستضدية:

يمكن تشخيص الإصابة بـ CMV عند مرضى الزرع بسرعة عبر كشف المستضد pp65 في الكريات البيض المخموجة من الدم المحيطي. ويعتبر هذا الإجراء عالي الحساسية أكثر من الزرع الفيروسي إلا أنه قد لا يكون مفيداً في الممارسة السريرية عند مرضى نقص الكريات البيض كما أنه يتطلب إجراء المعايير المستضدية بسرعة خلال 4-6 ساعات لضمان دقة النتائج.

كما يمكن استخدام المعايير المستضدية لتقييم فعالية المعالجة الفيروسية ويعتبر زوالها من الدم دليلاً على نجاح المعالجة.

إن أهم مميزات هذه الطريقة هي سرعة الحصول على النتائج بعد الحصول على العينة. كما أنها لا تتطلب استخدام معدات ومخابر عالية الإمكانيات ويمكن إجراؤها في مخابر متوسطة الإمكانيات [11].

٤-٤-٤ التشخيص النسيجي:

يمكن اللجوء للتشخيص النسيجي لإثبات الإصابة الفيروسية الغازية بفيروس CMV، ولكن على اعتبار أن هذه الطريقة غازية فإن استخدامها للتشخيص يعتبر محدوداً.

لا داعي لإجراء الخزعات النسيجية في حال كان العيار المصلي لـ CMV عالي مع وجود أعراض هضمية مفسرة. كما يمكن أن تحدث الإصابة النسيجية الغازية بدون وجود تقيرس دم .viremia

تشمل الفحوص النسيجية المجراة على الخزعات دراسات نسيجية كيميائية ومناعية immunohistochemistry (IHC) لكشف الاندخالات الفيروسية بـ CMV داخل نووية intranuclear inclusions كما تشمل الكشف النسيجي للخلايا المخموجة باستخدام صبغة .hematoxylineosin (H&E).

تجرى هذه الفحوص النسيجية عادةً بشكل متكرر رغم أنها قد لا تكون المقاربة الأكثر حساسية لكشف CMV. كما أنه لا توجد توصيات حالية لإجراء IHC للتشخيص.

لا يوجد اتفاق حول ضرورة إجرائها بشكل روتيني على الخزعات التي تبدي التهاب متوسط - شديد [11].

٤-٤-٥ الزرع الخلوي:

يعتبر الزرع الخلوي قليل الحساسية وعالي النوعية لكشف CMV. وقد حلت المعايير المستضدية والجزيئية مكانه لتشخيص CMV في سياق الزرع [11].

٤-٥ الوقاية من الفيروس المضخم للخلايا بعد زرع الكلية:

يمكن أن يؤثر الفيروس المضخم للخلايا CMV على أي عضو في الجسم تقريباً، وبالتالي فإن اتباع نهج متعدد التخصصات أمرٌ ضروري.

يجب الأخذ بعين الاعتبار استخدام العلاج الوقائي في المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة. كما يجب الانتباه للتداخلات الدوائية وسميتها بسبب وجود خطر متزايد للإصابة بمقاومة الأدوية.

يتم حالياً تقييم لقاح للفيروس المضخم للخلايا في تجربة سريرية تشمل مرضى زرع الأعضاء ولكن قد يستغرق الأمر بضع سنوات أخرى قبل أن يصبح متاحاً للاستخدام السريري الروتيني [8].

ينصح أن يخضع كل من المتبرع والمتلقي لزرع الكلية لفحوصات ماسحة لتحري حالة CMV IgG قبل الزرع، كما ينصح أيضاً المرضى الذين تكون لديهم الحالة المصلية لـ CMV سلبية (المتلقي والمُعطي) D-/R- أن يتم إعطاؤهم عند الحاجة دم سلبى للفيروس CMV أو أن تكون مشتقات الدم المنقولة لهم معدومة الكريات البيض Leukodepleted قبل وبعد الزرع [11].

توجد طريقتان للوقاية من الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بعد زرع الأعضاء الصلبة هما:
الوقاية الشاملة والمعالجة الاستباقية preemptive therapy.

تعتمد الوقاية الشاملة على إعطاء المعالجة المضادة للفيروسات لكل المتلقين لزرع الأعضاء الصلبة المعرضين للخطر (ما عدا D-/R-) ولمدة زمنية تتراوح بين 3 - 12 شهر حسب نوع الزرع والحالة المصلية.

في حالة زرع الكلية، تعطى الوقاية لمدة 6 أشهر لكل متلقي الزرع عندما يكون المعطي إيجابى المصل D+ والمتلقي سلبى المصل R- وللمتلقي الزرع إيجابى المصل الذين تلقوا علاجاً تحريضياً بالأضداد عديدة النسيلة.

بينما تعطى الوقاية لمدة 3 أشهر لمتلقي الزرع إيجابى المصل الذين لم يتلقوا علاجاً تحريضياً.

تعتمد المعالجة الاستباقية على المراقبة الأسبوعية لـ DNA الفيروس CMV في الدم والبدء بالمعالجة عندما يتجاوز الحمل الفيروسي العتبة المحددة مسبقاً، وتتطلب هذه الطريقة متابعات أكثر صعوبةً وتعقيداً مما يزيد العبء على المراكز التي تجري أعداداً كبيرة من الزرع.

تساهم الطريقتين السابقتين بتقليل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا [8].

٤-٥-١ الخيارات الدوائية للوقاية:

تشمل الأدوية المضادة للفيروسات المستخدمة كلاً من:

فالغانسيكلوفير VGC وفالسيكلوفير VAC وغانسيكلوفير GC وأسيكلوفير AC.

يعتبر كل من فالغانسيكلوفير VGC وغانسيكلوفير GC من ضمن أدوية الخط الأول والثاني للوقاية من الفيروس المضخم للخلايا بعد زرع الكلية.

يعتبر فالغانسيكلوفير VGC طليعة دواء من غانسيكلوفير GC والتوافر الحيوي له عالي جداً 60% [9] [18].

فالغانسيكلوفير هو دواء مضاد للفيروسات يُستخدم على نطاق واسع للوقاية من فيروس CMV (الفيروس المضخم للخلايا) بعد عمليات زرع الأعضاء، بما في ذلك زرع الكلى.

يعتبر CMV من أكثر الفيروسات التي يمكن أن تصيب مرضى زرع الكلى، وخاصةً خلال السنة الأولى بعد الزرع، حيث يكون جهاز المناعة ضعيفاً نتيجة استخدام مثبطات المناعة.

يعمل فالغانسيكلوفير عن طريق منع تكاثر الفيروس داخل الخلايا، مما يحد من انتشار الفيروس وتأثيره السلبي على الكلية المزروعة والجسم بشكل عام.

إن فالغانسيكلوفير هو طليعة دواء (prodrug) يتم تحويله في الجسم إلى غانسيكلوفير، الذي يمنع تكاثر CMV عن طريق التداخل مع تكوين الحمض النووي الفيروسي.

يتميز هذا الدواء بتوافر حيوي أعلى عند تناوله عن طريق الفم مقارنة بغانسيكلوفير، مما يجعله خياراً مفضلاً للوقاية على المدى الطويل.

الأدلة السريرية لدعم فعالية فالغانسيكلوفير

دعمت عدة دراسات وتجارب سريرية فعالية فالغانسيكلوفير في الوقاية من CMV، حتى لدى المرضى ذوي الخطر المنخفض. على سبيل المثال:

أظهرت دراسة تراجمية حشدية retrospective cohort على 265 مريض زرع كلية أن استخدام الغلوبولين المضاد للمفاويات التيموسية ATG بجرعات منخفضة (1 ملغ/كغ /يوم لمدة 4 أيام) يزيد خطر الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بالمقارنة مع استخدام بازيليكيمايب Basiliximab في حال لم يتم استخدام فالغانسيكلوفير للوقاية وكانت ذروة الإصابة في الشهر السادس بعد زرع الكلية [16].

أجريت مراجعة منهجية وتحليل تلوي للتجارب العشوائية المنشورة والمراجعة من قبل الأقران حتى ديسمبر 2021 والتي هدفت لتقييم فعالية عوامل الوقاية (فالغانسيكلوفير، فالسيكلوفير، غانسيكلوفير) من الفيروس المضخم للخلايا في مرضى زراعة الكلى المعرضين للخطر.

وأظهرت أن نسبة التأثيرات الجانبية الرئيسية للدواء 5.7% بالمقارنة مع الدواء الوهمي. كان لدى فالغانسيكلوفير أفضل فعالية وأمان بين العوامل المضادة للفيروسات التي تمت دراستها وكان أكثرها فعالية وأماناً للوقاية من رفض الطعم بعد الوقاية من CMV. كما أظهرت أن فالسيكلوفير هو البديل الأمثل للمرضى الذين لم يتمكنوا من تحمل غانسيكلوفير الوريدي أو لم يتمكنوا من الحصول على فالغانسيكلوفير بسبب مشكلة مادية [17]. إن أهم العوائق أمام استخدام فالغانسيكلوفير VGC في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط هي الكلفة العالية للدواء ووجود تأثيرات جانبية متعددة مثل (نقص عنصر من عناصر الدم أو أكثر والهلوسة) كما أن غانسيكلوفير GC لا يتوافر منه إلا الشكل الوريدي صيدلانياً. ولذلك لا تزال بعض الدول النامية تلجأ لاستخدام فالسيكلوفير VAC وأسيكلوفير AC للوقاية من الفيروس المضخم للخلايا لأنها تترافق مع تثبيط نقوي أقل وتكلفتها المادية أخفض.

رغم عدم وجود فائدة من استخدام أسيكلوفير AC في الوقاية من الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا سواءً في الطور الباكر أو المتأخر بعد الزرع، وقد يكون السبب في ذلك هو الاختلاف في الحرائك الدوائية لـ أسيكلوفير عن باقي الأدوية المضادة للفيروسات الأخرى (توافر حيوي منخفض جداً 10-17% مقارنةً مع التوافر الحيوي لفالسيكلوفير VAC 55%).

حتى الآن، لا يستطب استخدام أسيكلوفير AC للوقاية من الفيروس المضخم للخلايا بعد الزرع.

يمكن استخدام فالسيكلوفير VAC كخط ثاني في الدول النامية عندما يصعب تأمين فالغانسيكلوفير VGC أو غانسيكلوفير GC في حالات الخطر المتوسط والمنخفض ولكن يجب تجنب استخدامه عند مرضى الخطر العالي للإصابة حيث يكون من الأفضل استخدام فالغانسيكلوفير VGC أو غانسيكلوفير GC [18][9].

ليتيرموفير Letermovir هو دواء مضاد للفيروس المضخم للخلايا جديد وهو مثبط تيرميناز انتقائي selective terminase inhibitor يمنع تشكل وتحرر الجزيئات الفيروسية.

تمت الموافقة على استخدامه سابقاً للوقاية عند مرضى زرع الخلايا الجذعية دموية المنشأ وقد خفض من معدلات الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا لديهم بشكل ملحوظ. كما أنه لا يسبب سمية نقوية مثل فالغانسيكلوفير.

عندما تمت المقارنة بين استخدام ليتيرموفير وفالغانسيكلوفير للوقاية من CMV خلال السنة الأولى بعد زرع الكلية في مجموعة الخطر العالي D+/R- كانت معدلات الإصابة متماثلة بين المجموعتين (10.4% Vs 11.8%)

وبالمقابل كانت التأثيرات الجانبية أقل في مجموعة ليتيرموفير (19.9% Vs 35%) وقد أظهرت هذه الدراسة أن ليتيرموفير لم يكن أقل فاعلية في الوقاية من CMV خلال السنة الأولى بعد الزرع وكانت له تأثيرات جانبية أقل من ناحية السمية النقية [15].

٤-٥-٢ الجرعات والإدارة المثلى للوقاية

عادة ما يُوصى بفالغانسيكلوفير بجرعة يومية يتم تحديدها وفقاً لوظيفة الكلى للمريض، قد تكون الجرعة والفترة الزمنية للعلاج عند المرضى في فئة الخطر المنخفض أقل من تلك الموصى بها للمرضى في فئات الخطر الأعلى.

يتم البدء بالدواء عادةً بعد الزرع مباشرةً ويستمر لفترة تتراوح بين ٣ إلى ٦ أشهر.

تختلف هذه الفترة بناءً على البروتوكولات الطبية المتبعة والتقييم المستمر لوضع المريض.

٤-٥-٣ الجرعات المستخدمة من الأدوية المضادة للفيروسات للوقاية من CMV بعد زرع

الكلية هي [9]:

تعتبر الجرعة المستخدمة من فالسيكلوفير VAC عالية جداً (8000 ملغ/اليوم) وهو ما ينقص مطاوعة المريض على العلاج.

فالغانسيكلوفير VGC (900 ملغ يومياً)

جرعة عالية من فالسيكلوفير VAC (2000 ملغ أربع مرات يومياً)

الشكل الوريدي من غانسيكلوفير GC (5 - 2.5 ملغ/كغ/الجرعة مرة أو مرتين يومياً مع التعديل على التصفية الكلوية)

أسيكلوفير AC (200-800 ملغ أربع مرات يومياً).

٤-٦-١ علاج الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا:

إن أكثر الأدوية فعالية لعلاج الإنتان بـ CMV هو غانسيكلوفير الوريدي.
وعلى الرغم من أن فالغانسيكلوفير هو خيار جيد في الحالات الخفيفة والمعتدلة إلا أن
غانسيكلوفير الوريدي هو المعالجة المختارة في الحالات الشديدة.

يعطى فالغانسيكلوفير الفموي VGCV بجرعة (900 ملغ مرتين يومياً مع التعديل على التصفية
الكلوية) أو غانسيكلوفير الوريدي GCV بجرعة (5 ملغ/كغ مرتين يومياً مع التعديل على
التصفية الكلوية).

لا يستطب استخدام أسيكلوفير وفالاسيكلوفير في المعالجة.
تستطب المعالجة بـ غانسيكلوفير الوريدي GCV في الحالات المهددة للرؤية أو المهددة للحياة
والحالات التي يكون فيها الحمل الفيروسي عالي في الدم أو عندما لا يمكن التنبؤ بالامتصاص
الهضمي للمركب الفموي VGCV.

يتم تحديد مدة المعالجة عبر المراقبة الأسبوعية للحمل الفيروسي.
يجب مراقبة الحمل الفيروسي في الدم أسبوعياً لكشف الإصابة المقاومة/المعدّنة.

يجب الاستمرار بالمعالجة لحين حدوث تحسن سريري وحتى يصبح الحمل الفيروسي غير قابل
للقياس بالمعايير المعيارية وذلك باستخدام عينة أو عينتين يفصل بينهما أسبوع.
المدة الأدنى للمعالجة هي أسبوعين [8].

كما أنه من الضروري تخفيف التنشيط المناعي أثناء معالجة الداء المحدث بالفيروس المضخم
للخلايا وخصوصاً الأدوية المضادة للاستقلاب.

يعتبر الحمل الفيروسي العالي في الدم عند التشخيص ونكس الإصابة مؤشرات توجه لضرورة المعالجة المديدة.

٤-٦-٢ عوامل الخطر للمقاومة على المعالجة:

التعرض المديد للمضادات الفيروسية وزيادة التنشيط المناعي والجرعات غير الكافية من مضادات الفيروسات.

إن استمرار التضاعف الفيروسي وزيادة الحمل الفيروسي بعد أسبوعين من بدء المعالجة كما أن تدهور الحالة السريرية يدفع للشك بالمقاومة على المعالجة.

يعتبر فوسكارنت Foscarnet خياراً مختلفاً لمعالجة الخمج بالفيروس المضخم للخلايا المقاوم على غانسيكلوفير [11].

٤-٧ الخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV المقاوم على المعالجة بـ غانسيكلوفير:

يعرف الخمج بالفيروس المضخم للخلايا المقاوم بأنه كشف طفرة فيروسية معروفة تنقص حساسية الفيروس لدواء أو أكثر من الأدوية المضادة لفيروس CMV.

يتراوح طيف التظاهرات السريرية في حالة المقاومة على المعالجة من الانتان اللاعراضي وحتى الإصابة النسيجية الغازية المميتة. ويترافق ذلك بزيادة معدلات الاستشفاء وطول مدة البقاء في المشفى وارتفاع التكاليف وزيادة التأثيرات الجانبية من الأدوية الأخرى المستخدمة لمعالجة CMV وذلك يسبب للنائج لاحقاً حيث يترافق مع زيادة معدلات الرفض الحاد وخسارة الطعم المزروع والوفيات [15].

تحدث المقاومة على غانسيكلوفير في حالة CMV بشكل متكرر على الرغم من ندرتها.

وذلك يترافق مع زيادة المراضة والوفيات عند مرضى زرع الأعضاء.

وأكثر حالات المقاومة تكون في مرضى زرع الرئة.

يعتبر التبدل الجيني UL97 phosphotransferase هو التبدل الوراثي الرئيسي في CMV الذي يحدث مقاومة على غانسيكلوفير وحسب الموقع الذي تكون فيه هذه الطفرة تكون درجة المقاومة معتدلة أو شديدة. يستخدم أحياناً Cidofovir في حالات المقاومة على غانسيكلوفير إلا أن الدواء المثالي في حالات المقاومة هو Foscarnet.

ويعتبر Maribavir البديل الأكثر أماناً عن مثبطات DNA بوليميراز [15][11].
تضيف بعض المراكز (تقريباً 14% منها) غلوبولين مضاد للفيروس المضخم للخلايا إلى جانب المعالجة المعيارية السابقة في الحالات التالية:
إصابة فيروسية بالـ CMV عند معطي إيجابي ومتلقي سلبي المصل (D+/R-) في حال وجود نقص في عيار الغلوبولينات المناعية (أقل من 500 ملغ/دل) وفي التظاهرات السريرية الشديدة مثل ذات الرئة أو التهاب الأمعاء أو نقص البيض الشديد [19].

تأثير المعالجة الوقائية الشاملة بفالغاتسيكلوفير الفموي على تخفيض معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) خلال السنة الأولى عند مرضى زرع الكلية
ذوي الخطر المنخفض للإصابة_ د. القدور

الباب الثاني

القسم العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

المقدمة:

إن الخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV هو اختلاط شائع عند متلقي زرع الأعضاء الصلبة، وقد تكون الإصابة بدئية أو ثانوية أو إعادة تفعيل لخمج كامن. يتراوح معدل حدوث الخمج/المرض بالفيروس CMV في متلقي زرع الكلية بين 17.8 – 63.2 % وحدوثه يترافق بانخفاض معدل الرشح الكبي GFR وزيادة معدلات الرفض الحاد أو المزمن للطعم والأخماج الانتهازية والخطر القلبي الوعائي و نقص بقيا الطعم ومعدل البقيا عند المريض.

تعدُّ الحالة المصلية لمتلقي الكلية المزروعة وللمتبرع بالكلية (إيجابي المصل عند المتبرع، سلبى المصل عند المتلقي) (– Donor+/Recipient) واستخدام مشتقات الدم من متبرعين إيجابىي المصل Donor+ هي عوامل خطر معروفة للخمج بالفيروس المضخم للخلايا. يتمثل الخطر الأكبر للإصابة بالعدوى الفيروسية في الانتقال من المتبرعين إيجابىي المصل (عدوى كامنة) إلى متلقين سلبيين (– Donor+/Recipient).

وتشمل عوامل الخطر الأخرى: استخدام الأضداد المضادة للخلايا التائية ATG، والإمراضيات المرافقة والخمج المتزامن بالفيروس HHV-6 و HHV-7، ونقص المعتدلات وغياب الخلايا التائية النوعية للفيروس CMV وهجمات الرفض الحاد.

الهدف من البحث وأهميته:

تهدف هذه الدراسة لتقويم الفائدة من إعطاء دواء فالغانسكلوفير الفموي لكل المرضى لمدة ٣ أشهر بعد زرع الكلية لتقليل معدلات الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا CMV وتقليل النتائج السلبية الناجمة عنها خلال السنة الأولى بعد زرع الكلية.

الفصل الثاني: المرضى وطرائق البحث

دراسة رقابية حشدية Observational Cohort Study، أجريت في مستشفى المواساة والمستشفى الوطني الجامعيين - وحدة زرع الكلية، شملت جميع المرضى الذين أُجري لهم زرع الكلية في المستشفى الوطني الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي و الذين لم يتلقوا علاجاً وقائياً أو تلقوا فالغانسيكلوفير بعد زرع الكلية، وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المريض ودون اعتبار للعمر والجنس.

تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تلقوا علاجاً وقائياً غير فالغانسيكلوفير الفموي
- المرضى الذين لم يتمكنوا من المتابعة لسنة بعد الزرع أو لم يكملوا ٣ أشهر من العلاج بدواء فالغانسيكلوفير أو زرع كلية ثاني.
- المرضى الذين تلقوا علاجاً بمثبطات مناعة بعد الزرع غير (تاكروليموس، ميكوفينولات، بريدلون).
- المرضى الذين تلقوا علاجاً تحريضياً غير ATG أو تلقوا علاجاً مشاركاً معه (فصل بلازما، ريتوكسيماب).

الفصل الثالث: استمارة البحث

أثر المعالجة الوقائية الشاملة بفالغانسيكلوفير الفموي بتخفيض معدل الإصابة بالفيروس
المضخم للخلايا خلال السنة الأولى عند مرضى زرع الكلية ذوي الخطر المنخفض للإصابة.
(تملاً من قبل الباحث)

اسم المعطي : العمر :

الحالة المصلية للمعطي: الجنس:

اسم الآخذ: العمر :

الجنس: الحالة المصلية للآخذ:

رقم الإصابة: إِمراضيات مرافقة:

تاريخ الزرع: كرياتينين المصل:

مجموعة الخطر (اعتماداً على الحالة المصلية):

العلاج الوقائي المستخدم : فالغانسيكلوفير (معدل حسب GFR) نعم لا

حدوث إصابة CMV مثبتة خلال سنة من الزرع: نعم لا

كيف تظاهرت الإصابة

طريقة التشخيص المتبعة : PCR CMV خزعة نسيجية كليهما

هل احتاج المريض للبقاء بالمشفى في حال الإصابة؟

الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

بلغ عدد مرضى الدراسة 88 مريض ممن أجري لهم زرع كلية وتلقوا أو لم يتلقوا علاج وقائي ب
 فالغانسيكلوفير الفموي لمدة 3 أشهر بعد زرع الكلية مع متابعة لمدة سنة بعد الزرع.

أولاً: توزيع العينة حسب العمر:

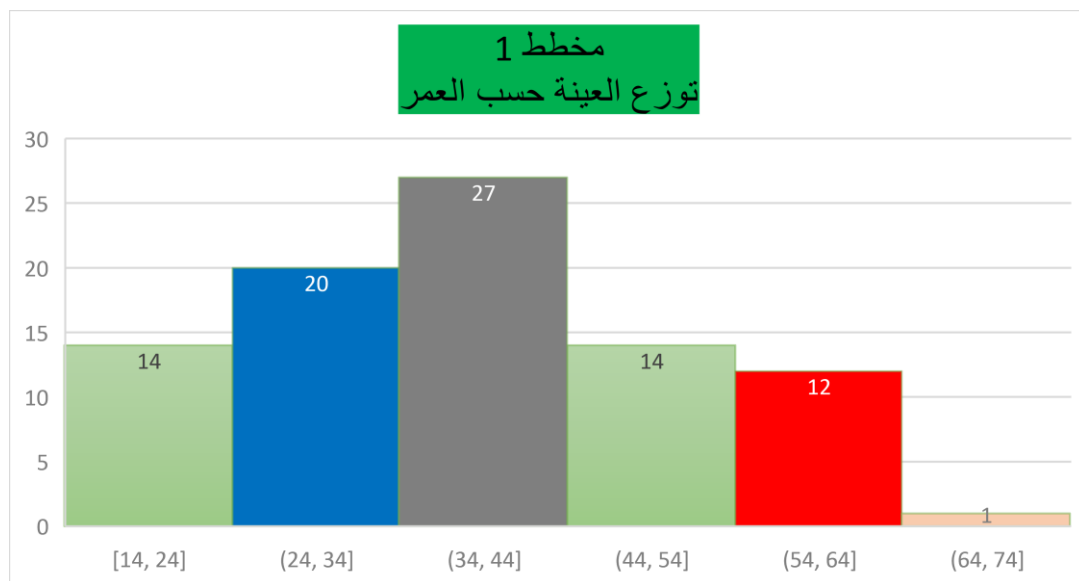
بين 34 و 44 سنة: 27 مريضاً (30.7%)

بين 24 و 34 سنة: 20 مريضاً (22.7%)

بين 14 و 24 سنة: 14 مريضاً (15.9%)

بين 44 و 54 سنة: 14 مريضاً (15.9%)

بين 64 و 74 سنة: 1 مريض (1.1%)



ثانياً: توزيع العينة حسب سبب القصور الكلوي

١- ارتفاع التوتر الشرياني:

يشكل ارتفاع التوتر الشرياني 29.5 % من الحالات.

٢- الداء السكري:

بينما يمثل الداء السكري 9 % .

٣- التهابات الكبد والكلى:

تشكل التهابات الكبد والكلى نسبة 6.8%.

٤- التشوهات البولية والداء الحصى:

يمثلان 7.9 % و 9% على التوالي، مما يشير إلى وجود ارتباط هام بين التشوهات البولية في الجهاز البولي أو حصى الكلى المتكررة وبين حالات قصور الكلية المزمن.

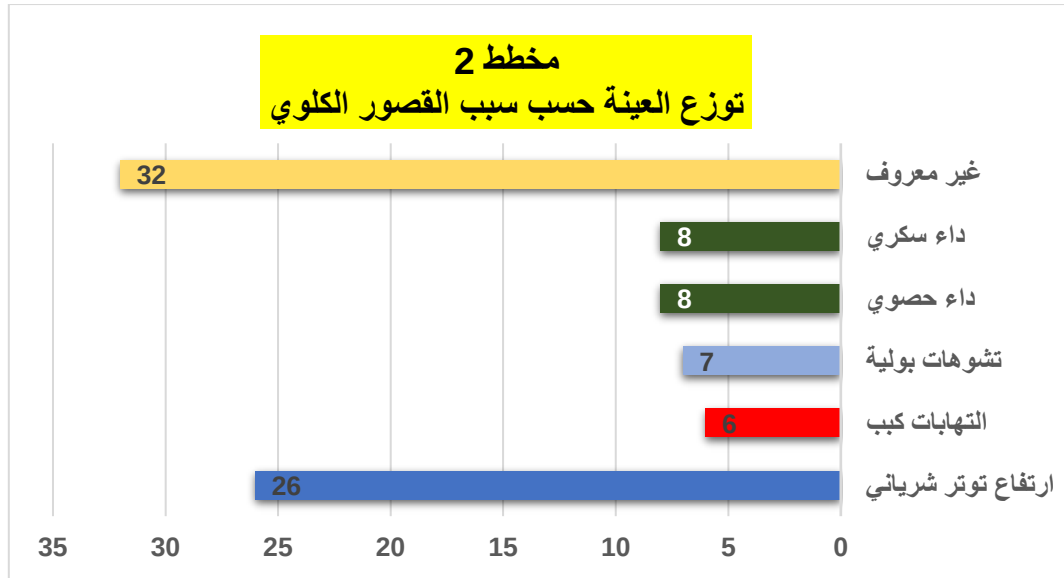
٥- القصور الكلوي مجهول السبب:

يشكل نسبة 36.4 % وهي تعتبر نسبة مرتفعة جداً مقارنةً بالدراسات التقليدية.

الجدول 2: أسباب القصور الكلوي المزمن

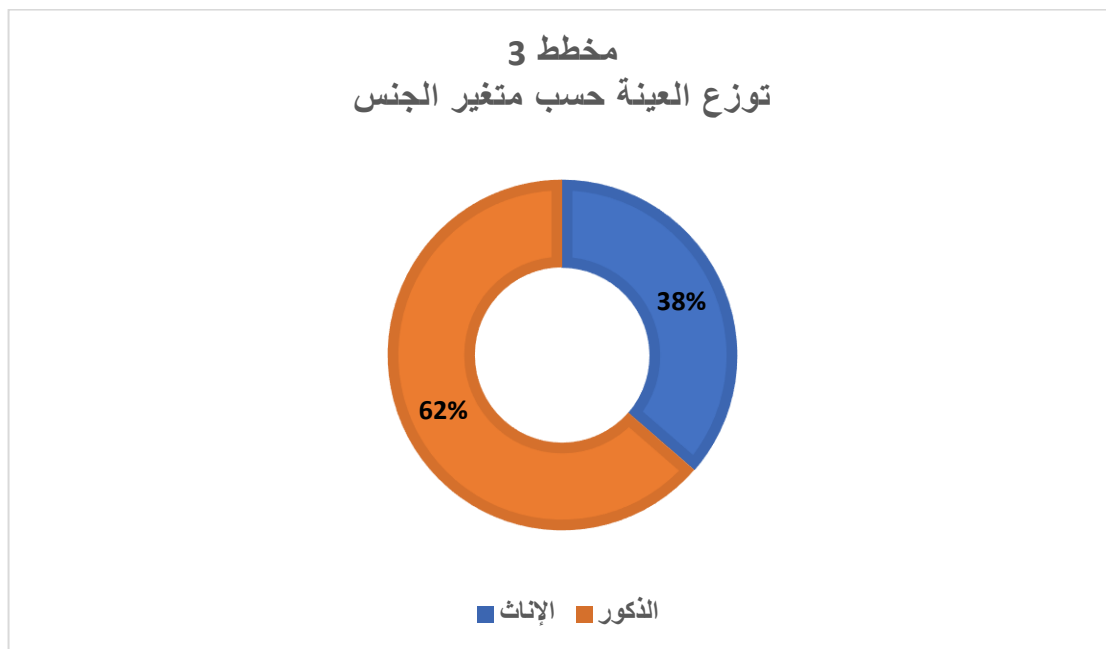
سبب القصور الكلوي المزمن	عدد المرضى	النسبة المئوية
ارتفاع توتر شرياني	26	29.5%
التهابات كبد	6	6.8 %
تشوهات بولية	7	7.9 %
داء حصوي	8	9 %
داء سكري	8	9 %
غير معروف	32	36.4 %

تأثير المعالجة الوقائية الشاملة بفالغاتسيكلوفير الفموي على تخفيض معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) خلال السنة الأولى عند مرضى زرع الكلية
 ذوي الخطر المنخفض للإصابة_ د. القدور



ثالثاً: دراسة توزيع العينة حسب الجنس:

عدد المرضى المشمولين في الدراسة 88 مريض، الإناث 34 مريض (38.6%) والذكور 54 مريض (61.4%).



رابعاً: توزيع الإصابات بالفيروس المضخم للخلايا بين أفراد العينة حسب الجنس والعمر

- الجنس :

العدد الإجمالي للإصابة بالفيروس المضخم للخلايا هو 12 مريض من أصل 88 مريض (13.63%)، وتوزعت الإصابات بين الذكور والإناث على الشكل التالي: 6 ذكور و 6 إناث (نسبة الذكور إلى الإناث كانت متساوية 50 % لكل منهما).

وبحساب قيمة P value للجنس = 1.0 وهي أكبر من 0.05 مما يعني عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية للجنس على معدل حدوث الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا.

- العمر :

يتراوح أعمار معظم المصابين بين 30 و 63 سنة، والنسبة الأكبر بين 40 و 60 سنة (7 مريض من أصل 12 مريض).

بحساب قيمة P value للعمر = 0.035 وهي أقل من 0.05 مما يعني وجود دلالة إحصائية للعلاقة بين العمر والإصابة بفيروس CMV بعد زراعة الكلية.

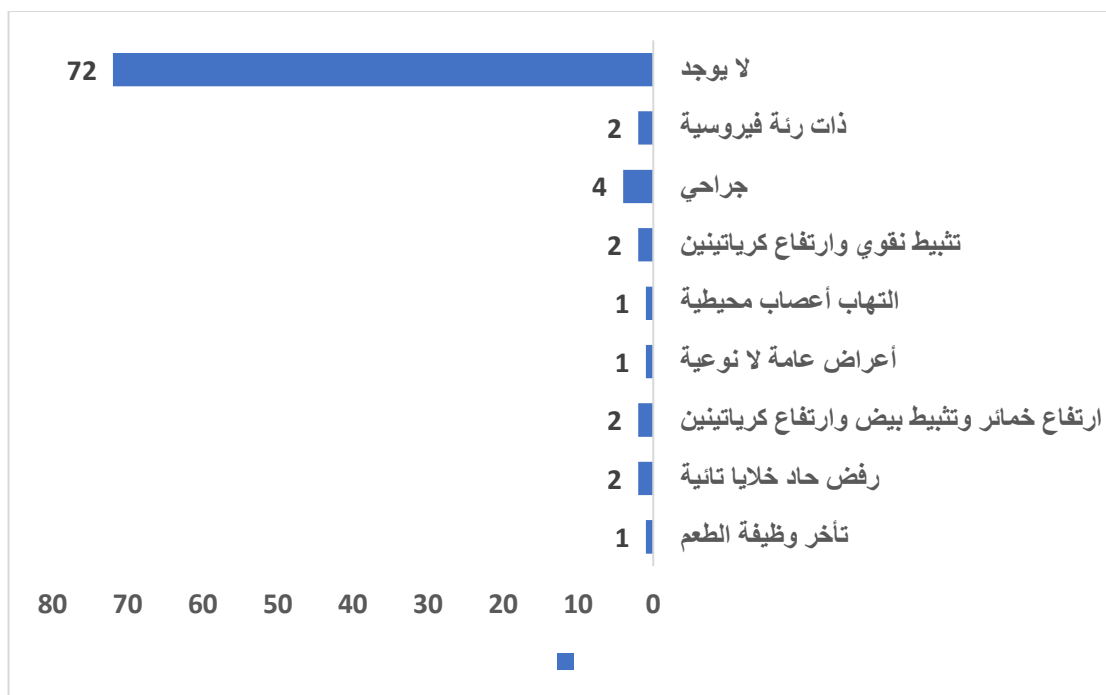
خامساً: الاختلاطات ونسبة حدوثها بعد زرع الكلية:

الجدول 3: نسبة حدوث الاختلاطات بعد الزرع

الاختلاط	عدد المرضى
تأخر وظيفة الطعم	1
رفض حاد خلطي	2
ارتفاع خمائر وتنشيط بيض وارتفاع كرياتينين	2
أعراض عامة لا نوعية	1
التهاب أعصاب محيطية	1
تنشيط نقوي وارتفاع كرياتينين	2
جراحي	4

تأثير المعالجة الوقائية الشاملة بفالغانتسيكلوفير الفموي على تخفيض معدل الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) خلال السنة الأولى عند مرضى زرع الكلية
 ذوي الخطر المنخفض للإصابة_ د. القدور

2	ذات رئة فيروسية
72	لا يوجد



المخطط 4 توزيع الاختلاطات بين أفراد العينة بعد زرع الكلية

سادساً: توزيع المرضى حسب درجة الخطورة و حدوث الإصابة

المجموع	لم تحدث الإصابة (القيم المتوقعة)	حدوث الإصابة (القيم المتوقعة)	درجة الخطر
20 مريض	17 مريض (17.27)	3 مريض (2.73)	منخفض
64 مريض	55 مريض (55.27)	9 مريض (8.73)	متوسط
4 مريض	4 مريض (3.45)	0 لم تحدث إصابات (0.55)	عالي
88	76	12	المجموع

حساب قيمة كاي باستخدام اختبار Chi- Square test

درجة الخطر	حدوث الإصابة	لم تحدث الإصابة	P Value
منخفض	3 مرضى (0.033)	17 مريض (0.004)	0.847
متوسط	9 مرضى (0.010)	55 مريض (0.0001)	0.919
عالي	0 لم تحدث إصابات (0.550)	4 مرضى (0.069)	0.619

نجمع القيم السابقة للحصول على القيمة الكلية ($X^2 = 0.6661$) مع درجات الحرية $df =$

1 وبحساب قيمة P Value لكل مجموعة نجد أنها أكبر من 0.05 مما يشير إلى عدم وجود

علاقة ذات دلالة إحصائية بين درجة الخطر وحدوث الإصابة بمجمل العينة.

الخلاصة: لم تظهر أي من الحالات الثلاث (منخفض الخطر، متوسط الخطر، عالي الخطر)

علاقة ذات دلالة إحصائية مع نسبة الإصابة في المجموعة.

سابعاً: العلاقة بين الوقاية وحدوث الإصابة في كل مجموعة

لتحليل العلاقة بين الوقاية وحدوث الإصابة في كل مجموعة (منخفض، متوسط، عالي الخطر)،
يمكننا تنظيم البيانات في جداول وباستخدام *Chi-Square test*:

تقسيم البيانات حسب مستوى الخطر:

أ. منخفض الخطر:

الحالة	إصابة (القيمة المتوقعة)	لا إصابة (القيمة المتوقعة)	المجموع
تلقى العلاج الوقائي	0 (0.9)	6 (5.1)	6
لم يتلقى علاج وقائي	3 (2.1)	11 (11.9)	14
المجموع	3	17	20

باستخدام القيمة المحسوبة وحسب اختبار *Chi-square* مع درجات الحرية فإن قيمة *P*
value = 0.219 وبما أنها أكبر من 0.05 فإن ذلك يشير إلى عدم وجود علاقة ذات دلالة
إحصائية بين تلقي العلاج الوقائي وحدوث الإصابة في مرضى منخفضي الخطر.

ب. متوسط الخطر:

الحالة	إصابة (القيم المتوقعة)	لا إصابة (القيم المتوقعة)	المجموع
تلقى العلاج الوقائي	2 (4.78)	32 (29.22)	34
لم يتلقى علاج وقائي	7 (4.22)	23 (25.78)	30
المجموع	9	55	64

باستخدام القيمة المحسوبة واختبار *Chi-Square* مع اعتماد درجات الحرية فإن قيمة *p*
value = 0.043 وبما أنها أصغر من 0.05 فإن ذلك يشير إلى وجود علاقة ذات دلالة
إحصائية بين تلقي العلاج الوقائي وحدوث الإصابة في مرضى متوسطي الخطر.

ت. عالي الخطر:

الحالة	إصابة (القيم المتوقعة)	لا إصابة (القيم المتوقعة)	المجموع
تلقى العلاج الوقائي	0 (0)	4 (4)	4
لم يتلقى علاج وقائي	0 (0)	0 (0)	0
المجموع	0	4	4

بما أن جميع المرضى مرتفعي الخطر تلقوا العلاج الوقائي ومع عدم وجود إصابات في هذه المجموعة وعلى اعتبار وجود قيم متوقعة تساوي صفر في أحد الخلايا فإنه لا يمكن حساب قيمة كاي بشكل صحيح وفقاً للاختبارات الإحصائية التقليدية ولا يمكن استخدام اختبار *Chi Square* المتبع في البحث لهذه الحالة.

بينما تبدو النتائج إيجابية إلا أنه ينبغي توخي الحذر في التعميم وذلك كون العينة صغيرة جداً فإنها قد لا تعكس النتائج بشكل دقيق ولذلك من الضروري إجراء دراسات إضافية تشمل عينات أكبر ومجموعات أكثر تنوعاً لفهم تأثير العلاج الوقائي بشكل أفضل على مختلف الفئات.

ثامناً: دراسة بقيا المرضى وبقيا الطعم بعد سنة من الزرع

عدد الوفيات 1 من أصل 88 مريض، نسبة الوفيات الإجمالية 1.14% وبحساب قيمة *P value* لمعرفة العلاقة بين حدوث الإصابة والوفاة لأي سبب كانت القيمة 0.895 وبالتالي بما أنها أكبر بكثير من 0.05 فهي غير ذات دلالة إحصائية هامة.

عدد المرضى الذين تعرضوا لرفض حاد خلال السنة الأولى كان 2 من أصل 88 مريض، النسبة الإجمالية 2.27% ولمعرفة العلاقة بين الإصابة بالفيروس *CMV* و حدوث رفض حاد قمنا بحساب قيمة *P value* 0.016 وهي تعتبر ذات دلالة إحصائية هامة.

كانت قيمة الكرياتينين الوسطي بعد سنة من الزرع لمجموعة الدراسة 1.61 mg/dl مع انحراف معياري 1.1

المقارنة مع دراسات عالمية

الدراسة الأولى هي:

Prophylactic Versus Preemptive Oral Valganciclovir for the Management of Cytomegalovirus Infection in Adult Renal Transplant Recipients

أجريت دراسة في جامعة واشنطن من قبل هيئة الدراسات البشرية the Human Studies Committee of the Washington University School of Medicine أشرف عليها J. A. Khoury وزملاؤه بين عامي 2003 – 2004 على كل مرضى زرع الكلية الذين أجري لهم الزرع في مركز زرع الكلى/ جامعة واشنطن.

وهي دراسة عشوائية أجريت على 144 مريض، تم استبعاد 26 مريض لعدم تحقيق معايير الاشتمال أو لعدم المتابعة أو لرفض المريض المشاركة أو لوجود زرع مشترك لعضو آخر مع الكلية أو لوجود طعم غير وظيفي منذ الأسبوع الأول، وكان عدد المرضى المشمولين في الدراسة الإحصائية 118 (20 مريض كانوا منخفضي الخطر للإصابة بالفيروس المضخم للخلايا و49 مريض معرض للخطر في المجموعة الاستباقية و49 مريض معرض للخطر في المجموعة الوقائية).

خُصت الدراسة لعدم وجود فارق هام بين المجموعتين من ناحية معدلات الرفض وفشل الطعم ونقص الكريات البيض ومعدلات حدوث الإصابات الجرثومية. كما لم تكشف آثار جانبية هامة للمعالجة بفالغانسيكلوفير وبدون وجود أدلة على المقاومة السريرية أو الفيروسية على الدواء. كما بينت دراسة Khoury أن بروتوكول الوقاية باستخدام فالغانسيكلوفير الفموي قد خفض من معدلات الحدوث الباكر والمتأخر للإصابة بالفيروس المضخم للخلايا مقارنةً مع العلاج الاستباقي.

قارنت هذه الدراسة أيضاً بين التكاليف المادية لكل من الطريقتين ولم يكن هناك فارق هام إجمالاً في التكاليف المادية بينهما.

وبالتالي، فإن فالغانسيكلوفير كان آمناً ومناسباً للوقاية والعلاج من الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا في زرع الكلية.

أجريت هذه الدراسة على كل المرضى سواء من متبرع حي أو متوفى، ستقارن النتائج في دراستنا مع النتائج من متبرعين أحياء.

كما أن دراسة Khoury شملت عدة أجناس للمرضى (أسود، أبيض، آخرون)، جميع نتائج دراستنا كانت على مرضى سوريين ولم يكن هناك مرضى من عرق أو بلد آخر. استخدمت دراسة Khoury عددًا من بروتوكولات التنشيط المناعي للصيانة بعد زرع الكلية (سيكلوسبورين، تاكروليموس، ميكوفينولات، آزاثيوبرين، بريدلون)، بينما كانت جميع نتائج دراستنا على مرضى موضوعين على بروتوكول تنشيط مناعي وحيد (تاكروليموس مع ميكوفينولات مع بريدلون).

كانت النتيجة الأولية هي المقارنة الدوائية والاقتصادية بين طريقتي الوقاية الشاملة والمعالجة الاستباقية.

أما النتيجة الثانوية فهي حدوث خمج بالفيروس المضخم للخلايا لا عرضي أو داء محدث بالفيروس المضخم للخلايا (عرضي)، ومعدل حدوث الرفض الحاد، وبقيا الطعم، وسوء وظيفة الطعم وبقيا المريض، ومعدل حدوث نقص في الكريات البيض.

مقارنة ديمغرافيات دراستنا مع دراسة Khoury وزملائه:

دراسة Khoury	دراستنا	
P value		المتغير
NS	0.035	متوسط عمر الآخذ
NS	1.0	جنس الآخذ

مقارنة النتيجة الأولية لدراستنا مع دراسة Khoury في أول 100 يوم بعد الزرع:

دراسة Khoury	دراستنا	
P value		الحالة المصلية
0.003	0.043	D-/R+
0.001 >		D+/R+
0.010	-----	D+/R-
0.001 >		الإجمالي للمرضى المعرضين للخطر
مرضى فقط كشف لديهم DNA الفيروس المضخم للخلايا في الدم، أحدهما تمت إعادة التحليل على نفس العينة وكانت النتيجة سلبية وذلك يعني أن النتيجة الأولية	0.219	D-/R-

كانت إيجابية كاذبة بينما كان المريض الثاني عرضياً مع ذروة إصابة بعد 9 أشهر من الزرع.		
--	--	--

مقارنة النتيجة الثانوية لدراستنا مع دراسة Khoury:

بقيا المرضى	وفاة واحدة خلال فترة الدراسة الوفيات 1.136% P value 0.895 NS	لم تسجل أي وفيات خلال فترة الدراسة.
نوب الرفض الحاد	2.27% مريضان تعرضا لرفض حاد متوسط بالخلايا التائية وهي أقل من النسب العالمية المتوقعة P value 0.016 Significant	الإجمالي 5% مريض واحد من مجموعة الوقاية الشاملة أربع مرضى من مجموعة العلاج الاستباقي P value = 0.36
الكرياتينين الوسطي	1.61 ± 1.1 mg/dl بدون وود فارق إحصائي هام بين الذين تلقوا علاج وقائي او لم يتلقوا علاج وقائي	1.58 ± 1.29 mg/dl بدون وجود فروق هامة بين المجموعتين.
نقص الكريات البيض	2.27% P value 0.24 NS	4% من العدد الإجمالي للدراسة. مريضان في مجموعة الوقاية الشاملة مريض في مجموعة المعالجة الاستباقية. تحسن تعداد الكريات البيض بعد تخفيض جرعة فالغانسكلوفير عند مريضين

واحتاج المريض الثالث لثلاث جرعات من فيلغراستيم.		
---	--	--

الدراسة الثانية:

Witzke O ,.et all. 2018. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus–positive renal allograft recipients: long–term results after 7 years of a randomized clinical trial. Transplantation.

هذه الدراسة المعشاة متعددة المراكز أجريت على مجموعتين من المرضى، المجموعة الأولى تلقت معالجة وقائية بفالغانسيكلوفير ٩٠٠ ملغ / يوم فمويًا لمدة ١٠٠ يوم مع تعديل الجرعة حسب الوظيفة الكلوية وسميت بالمقاربة الوقائية، بينما أجري للمجموعة الثانية مراقبة باستخدام PCR لتقدير الحمل الفيروسي وتم البدء بالمعالجة بفالغانسيكلوفير ٩٠٠ ملغ مرتين يوميًا عندما يكون الحمل الفيروسي أكبر أو يساوي ٤٠٠ نسخة من الفيروس /مل وسميت بالمعالجة الترقبية (الاستباقية). وقد تم تصنيف المرضى بناءً على الحالة المصلية للمتبرع والمتلقي، وكانت النتيجة أن العلاج الوقائي أكثر فعالية من المقاربة الترقبية بمنع العدوى والإصابة بالفيروس المضخم للخلايا في مرضى الخطر المتوسط وخصوصاً الفئة (D+/R+)، مع تشابه بين المقاربتين فيما يخص البقاء عند المريض وبقيا الطعم.

بينما شملت دراستنا، كل مجموعات الخطر (منخفض، متوسط، مرتفع) وقد تشابهت مع نتائج دراستنا حيث أظهرت وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين تلقي العلاج الوقائي وحدوث الإصابة في مجموعة الخطر المتوسط.

الدراسة الثالثة

Wu M.-J., Tu P.-T.,(2012) Universal Prophylaxis with Oral Valganciclovir Significantly Reduces First Year CMV Disease in Kidney Transplant Recipient. *Transplantation*: November 27, 2012 – Volume 94 – Issue 10S – p 531.

أجريت هذه الدراسة على 107 مريض زرع كلية وقد تلقوا معاملة وقائية شاملة بفالغانسيكلوفير الفموي 900 ملغ/يوم لمدة 3 أشهر بعد الزرع وقارنت البيانات والنتائج مع مجموعة شاهد تضمنت 120 مريض زرع كلية لم يتلقوا فالغانسيكلوفير كوقاية شاملة، وخُصت الدراسة إلى أن نسبة الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بلغت 5 % في مجموعة الشاهد بينما بلغت 0 % في مجموعة المعالجة، وبالتالي فإن الوقاية الشاملة بفالغانسيكلوفير قد خفضت من نسبة الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا خلال السنة الأولى بعد الزرع لتصبح 0% ولكن هذه الدراسة تضمنت عدداً قليلاً من المرضى ولم تحدد نسبة الإصابة حسب الحالة المصلية للمريض، مما يؤكد الحاجة لمزيد من الدراسات في هذا السياق.

بالمقارنة مع دراستنا، فإن عدد المرضى المشمولين في الدراسة كان 88 مريض زرع كلية وكانت نسبة الإصابة الإجمالية 13.63% وهي أعلى من نسبة الإصابة في الدراسة المقارنة. كما أن دراستنا قد أظهرت أن نسبة الإصابة في مجموعة الخطر المنخفض كانت 0 عند المرضى الذين تلقوا العلاج الوقائي بينما كانت 15 % عند من لم يتلقى علاج وقائي. وفي مجموعة الخطر المتوسط كانت نسبة الإصابة 3.125 % عند المرضى الذين تلقوا علاجاً وقائياً و 10.9 % عند من لم يتلقى علاجاً وقائياً. بينما لم تحدث أي إصابة في مجموعة الخطر المرتفع (حيث تلقى جميع مرضى هذه المجموعة علاجاً وقائياً).

المناقشة وتحليل النتائج

- الفئة العمرية الأكبر تركزت بين 34 و 44 سنة ما يشير إلى أن نسبة كبيرة من المرضى في دراستنا كانوا في منتصف العمر.
- الفئة العمرية بين 24 و 34 سنة تشكل نسبة كبيرة أيضاً (22.7 %) مما يوضح انتشار القصور الكلوي بنسبة هامة بين المرضى الأصغر سناً.
- العدد قليل جداً في الفئات العمرية الأكبر من 64 سنة (فقط مريض واحد) مما قد يعكس انخفاض بعدد الحالات التي تلجأ لزرع الكلية كمعالجة معيضة للكلية في الفئات العمرية الكبيرة.
- يشكل ارتفاع التوتر الشرياني 29.5 % من الحالات. وهذا يضعه في المرتبة الأولى من بين الأسباب المعروفة للقصور الكلوي. وهذا يتماشى مع العديد من الدراسات العالمية يمكن أن يعزى ذلك إلى العلاقة القوية بين ارتفاع ضغط الدم والتأثير الضار على الأوعية الدموية في الكلى.
- ظهر الداء السكري بنسبة 9% من العينة وهي نسبة أقل مقارنة بالنسب العالمية التي تضع السكري كأحد أهم الأسباب (عالمياً بين 40 - 30 %) والأرجح أن سبب ذلك هو تأخر تشخيص الإصابة الكلوية في سياق الداء السكري. أما بالنسبة للداء السكري فهو يعتبر السبب الأول للقصور الكلوي المزمن عالمياً (40% - 30) وهذا مختلف عن نتائج دراستنا حيث يشكل فقط 9 % وهذا الاختلاف قد يعكس تبايناً في وسائل التشخيص والمتابعة بين المجتمعات.
- يشكل القصور الكلوي المزمن غير معروف السبب نسبة 36.4 % وهي تعتبر نسبة مرتفعة جداً مقارنة بالدراسات التقليدية. وسبب هذا التباين قد يكون التأخر في التشخيص والمراجعة لعيادات طب الكلية وضعف المتابعة طويلة الأمد للمريض. وذلك يعكس الحاجة لتحسين وسائل التشخيص أو وجود أسباب غير مدروسة بما فيه الكفاية في العينة.

- لم يكن الجنس عاملاً مؤثراً للإصابة بالـ CMV حيث توزعت الإصابات بشكل متساوٍ بين الجنسين، بينما كان العمر عاملاً مؤثراً في هذه الدراسة حيث أن الإصابة بالفيروس ليست موزعة بشكل عشوائي بين الفئات العمرية.
- لاحظنا أن الفئات العمرية بين 40 و 60 تشكل غالبية الحالات، مما يشير إلى أن المرضى في هذه الفئة العمرية هم الأكثر عرضة للإصابة بالفيروس المضخم للخلايا بعد الزرع. يتماشى هذا مع الدراسات العالمية التي تشير إلى أن المرضى في الفئة العمرية المتوسطة (40-60) معرضون لخطر الإصابة بالـ CMV، ولكن الخطر قد يكون أعلى عند المرضى الأكبر سناً.
- ولكن في دراستنا، قد يكون السبب هو غياب عدد كبير من المرضى الأكبر من 60 سنة وذلك بسبب التوزيع الديموغرافي للعينة أو محدودية المراقبة للمرضى الأكبر سناً أو قلة لجوء هذه الفئة العمرية للزرع كمعالجة معيضة للكلى.
- ومن الممكن أيضاً أن تأثير العمر على الإصابة بفيروس CMV يختلف باختلاف البروتوكولات العلاجية أو الأدوية المثبطة للمناعة المستخدمة في الزرع لدينا مقارنة بالدراسات العالمية.
- تشير البيانات والنتائج في دراستنا إلى تركيز الإصابة بفيروس CMV في الفئة العمرية المتوسطة وهو أمر يتوافق مع الاتجاه العالمي لبعض الحالات ولكنه يختلف في بعض التفاصيل التي قد تعزى إلى الظروف المحلية والممارسات الطبية لرعاية المرضى في هذه الفئة العمرية.
- عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين تلقي العلاج الوقائي وحدث الإصابة في مرضى منخفضي الخطر، الأسباب المحتملة:
انخفاض معدل الإصابة الأساسي (مما يجعل الفارق الإحصائي الذي يحدث العلاج الوقائي غير واضح إحصائياً)
انخفاض القوة الإحصائية للدراسة بسبب صغر حجم العينة (حجم العينة صغير بالنسبة لحدث قد يكون نادر مما يؤدي إلى عدم ظهور فروق ذات دلالة إحصائية حتى وإن كان العلاج فعالاً إلى حد ما)
التباين في الاستجابة المناعية والعوامل الفردية

- وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين تلقي العلاج الوقائي وحدوث الإصابة في مرضى متوسطي الخطر
- عدم وجود نتيجة إحصائية مثبتة في مجموعة الخطر المرتفع.

التوصيات

- تعديل بروتوكول الوقاية وفقاً لحالة المريض نظراً لأن معدل الإصابة في المرضى منخفضي الخطر كان منخفضاً بالفعل.
- ينصح بتقييم الحالة المصلية والمناعية بدقة لتحديد المرشح الحقيقي للعلاج الوقائي وبالتالي تجنب الإفراط في استخدام الدواء في الفئة منخفضة الخطر مما يقلل من التكاليف ويحد من الآثار الجانبية للدواء.
- إجراء دراسات مستقبلية بتصميم استباقي وحجم عينة أكبر لتشمل عينات أكبر بمختلف الفئات الخطر لتأكيد النتائج الإحصائية وتعميمها بشكل أفضل على مراكز زرع الكلى الأخرى.
- تعزيز آليات المتابعة والمراقبة الدورية يستحسن تبني بروتوكول متابعة يعتمد على تقنيات PCR لمراقبة الحمل الفيروسي بشكل دوري مما يساعد في الكشف المبكر عن إعادة تنشيط الفيروس حتى في المرضى منخفضي الخطر وبالتالي تمكين التعديل الفوري في العلاج.
- تخصيص العلاج الوقائي بناءً على العوامل الفردية والسريرية مع الأخذ بعين الاعتبار العمر والحالة المناعية والأمراض المرافقة.
- تطوير نظام تقييم شامل لتصنيف مخاطر الإصابة بعد زرع الكلى لتوجيه العلاج الوقائي وتخصيص الموارد بشكل أفضل.
- تحسين استراتيجيات الوقاية: يوصى بإجراء أبحاث إضافية للبحث عن استراتيجيات وقائية فعالة تقلل من العبء المادي الناجم عن الإصابة وعلاجها.

المراجع

- 1- Goodbred, A. J., & Langan, R. C. (2023). Chronic Kidney Disease: Prevention, Diagnosis, and Treatment. American family physician, 108(6), 554–561.
- 2- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3(1): 6.
- 3- Gilbert, S.J., Weiner, D.E., et al. (2023). NATIONAL KIDNEY FOUNDATION'S PRIMER ON KIDNEY DISEASES, EIGHTH EDITION. Elsevier. ISBN: 978-0-323-79122-9
- 4- Transplantation World Health Organization. Transplantation World Health Organization (WHO) annual report. Geneva: Transplantation World Health Organization, 2019. Available from: <https://www.who.int/transplantation/gkt/statistics/en/>
- 5- Stuart, J.K., Lorna P.M., Sir Peter J.M. (2020). KIDNEY TRANSPLANTATION: PRINCIPLES AND PRACTICE, EIGHTH EDITION. Elsevier. ISBN: 978-0-323-53186-3
- 6- Danovitch, G.M. (2017). Handbook of Kidney Transplantation, Sixth Edition. Wolters Kluwer. ISBN 9781496326157.
- 7- De Keyzer, K., Van Laecke, S., Peeters, P., & Vanholder, R. (2011). Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *American journal of kidney diseases*, 58(1), 118–126.
- 8- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger–Isakov L, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid–organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900–31. doi: 10.1097/TP.0000000000002191.

- 9- Ruenroengbun, N., Numthavaj, P., et al. (2021). Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis. doi:10.1111/tri.14122.
- 10- Razonable RR, Humar A (2019) Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients–Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 33(9): e13512.
- 11- Singh, Neha. (2022). Cytomegalovirus Infection in Organ Transplant Recipient: Diagnosis, Prevention and Treatment. Virology & Immunology Journal. 6. 1–6. 10.23880/vij-16000303.
- 12- Lockridge J, Roberts D, Olyaei A, et al. Cytomegalovirus serologic matching in deceased donor kidney allocation optimizes high- and low-risk (D+R- and D-R-) profiles and does not adversely affect transplant rates. Am J Transplant. 2020; 20: 3502–3508
- 13- Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, et al. (2010) The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high risk kidney transplant recipients. Am J Transplant 10(5): 1228–1237.
- 14- Hakimi Z, Aballea S, Ferchichi S, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. Transpl Infect Dis. 2017;19:5.
- 15- Kotton. C. N., & Kamar, N. (2023). New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. Infectious Diseases and Therapy, 12(2),333+. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00746-1>.

- 16- Andrade–Sierra, J, Heredia–Pimentel, A., Rojas–Campos, E., et al. (2021). Cytomegalovirus in renal transplant recipients from living donors with and without valganciclovir prophylaxis and with immunosuppression based on anti–thymocyte globulin or basiliximab. *International Society for Infectious Diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 107, 18–24. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.032>
- 17- Ruenroengbun, N., Sapankaew, T., Chaiyakittisophon, K., et al. (2022). Efficacy and Safety of Antiviral Agents in Preventing Allograft Rejection Following CMV Prophylaxis in High– risk Kidney Transplantation: A Systematic Review and Network Meta– Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 865735. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2022.865735>
- 18- Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010; 77: 299.
- 19- Grossi PA, Kamar N, Saliba F, Baldanti F, Aguado JM, Gottlieb J, et al. Cytomegalovirus management in solid organ transplant recipients: a pre–COVID– 19 survey from the working group of the European Society for organ transplantation. *Transpl Int*. 2022;35:10332.
- 20- Vanichanan, J., et al.. (2018). Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney research and clinical practice*, 37(4), 323–337. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0063>
- 21- Nambiar, P., Silibovsky, R., & Belden, K. A. (2018). Infection in Kidney Transplantation. *Contemporary Kidney Transplantation*, 307–327. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19617-6_22

Abstract

Aim & Importance:

This study assesses the effectiveness of universal prophylaxis with Oral Valganciclovir in Reducing First Year Cytomegalovirus (CMV) Disease in low risk Kidney Transplant Recipients.

Materials and methods:

We reviewed the medical records of kidney transplant recipients at AL–Assad and AL–Mowassat University Hospitals in this retrospective study, involving 88 patients.

The patients were stratified into risk groups based on serological status and monitored for a one–year post–transplant to assess outcomes.

Results:

Among 88 patients who underwent a Kidney transplants, the majority were in the middle–aged. And the most common causes of chronic kidney disease were hypertension and diabetes.

The incidence of cytomegalovirus (CMV) infection post kidney transplantation was 13.6% with no significant difference observed between risk level across patient group, CMV

infection rates were similar regardless of the assigned risk category.

Conclusions:

CMV infection post-kidney transplantation is a critical issue that requires close attention and strict preventive measures to protect graft function and minimize CMV-related complications which can significantly impact transplant outcomes if left untreated.

Keywords: transplant, Kidney, Cytomegalovirus, prophylaxis, treatment.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus university
Faculty of medicine
Department of Internal Medicine



The Impact of universal prophylaxis with Oral Valganciclovir in Reducing First Year Cytomegalovirus (CMV) Disease in low risk Kidney Transplant Recipients.

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the
Specialized Higher Studies Certificate in Nephrology**

Submitted by:

Dr. Alaa Alden Alkadour

Supervisor

Prof. Dr. Kassem Basha

Head of nephrology Department

Faculty of Medicine

Damascus University

2024