

## بررسی فراوانی IgM و IgG توکسوپلازما گوندی در بیماران پیوند کلیه ارومیه، سال ۸۹-۱۳۸۸

صابر رائقی<sup>۱\*</sup>، زکیه رستم زاده<sup>۲</sup>، نریمان سپهروند<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** انگل توکسوپلازما گوندی تک یاخته داخل سلولی اجباری است. آلودگی به توکسوپلازما عمدتاً بدون علامت است، ولی در افرادی با ضعف سیستم ایمنی مانند افراد بیمار بدخیم تحت شیمی درمانی، بیماران پیوندی و بیماران سرطانی و ایدزی می‌تواند عوارض شدیدی داشته باشد.

**روش کار:** این مطالعه مقطعی بر اساس نمونه گیری از ۸۳ بیمار پیوندی که بعد از شش تا دوازده ماه عمل پیوند و پس از مرخصی از بیمارستان جهت بررسی وضعیت سلامت به بخش کلیه درمانگاه پیوند کلیه ارومیه از آذر ماه ۱۳۸۸ تا شهریور ۱۳۸۹ مراجعه کرده بودند انجام گرفته است.

**یافته ها:** در مطالعه حاضر ۳۶ (۴۳/۳) بیمار پیوندی شامل ۱۱ بیمار زن و ۲۵ بیمار مرد از مجموع ۸۳ بیمار، آنتی بادی IgG بر علیه توکسوپلازما گوندی داشتند. فقط ۴ (۴/۸) زن از جامعه بیماران آنتی بادی IgM بر علیه توکسوپلازما گوندی داشتند و تمام مردان از نظر این آنتی بادی منفی بودند. هر دو آنتی بادی IgG و IgM در این ۴ بیمار زن بطور همزمان مثبت بود. هیچ ارتباط معنی داری بین افراد با وجود آنتی بادی IgG بر علیه توکسوپلازما و تماس با گربه و مصرف گوشت خام و یا کم پخته پس از عمل، اثرات همودیالیز قبل از پیوند، و محل زندگی اعم از شهر یا روستا و سطح سواد وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان دهنده شیوع نسبتاً بالا نسبت به توکسوپلازما گوندی در بیماران پیوندی است. با توجه به نتایج به نظر می‌رسد شرایط آب و هوایی و جغرافیایی، عدم آموزش و آگاهی کافی مراقبت‌های بعد از عمل پیوند نقش مهمی در کسب این عفونت دارد. غربالگری‌های منظم و مستمر جهت تعیین آنتی بادی علیه توکسوپلازما گوندی بعد از عمل در این بیماران ضروری است.

**واژه‌های کلیدی:** پیوند کلیه، توکسوپلازما گوندی

۱- مربی انگل شناسی، دانشکده پزشکی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

۲- دانشیار ویروس شناسی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۳- دانشجوی پزشکی، عضو کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

\* نویسنده مسئول: بجنورد، خیابان شهریار، دانشکده پزشکی، گروه علوم پایه

تلفن: ۰۹۱۴۳۴۵۱۹۶۲ پست الکترونیک: saberraeghi@gmail.com

## مقدمه

توکسوپلازما گوندی<sup>۱</sup> انگل درون سلولی اجباری با انتشار جهانی است که باعث ایجاد بیماری عفونی بین انسان و حیوان می‌گردد. آلودگی به توکسوپلازما گوندی با بلع اوووسیست‌های رسیده انگل بواسطه غذا و آب و یا به واسطه مصرف گوشت آلوده به کیست‌های نسجی انگل که به صورت خام یا کم پخته مصرف می‌شوند ایجاد می‌شود (۱،۲).

عمدتاً در افرادی که بدن آنها از نظر سطح ایمنی در حالت طبیعی است آلودگی به این انگل بدون علامت است، ولی در افراد با ضعف سیستم ایمنی به خصوص در بیماران تحت شیمی درمانی، گیرندگان پیوند اعضا، افراد سرطانی و ایدزی این انگل می‌تواند باعث توکسوپلاسموز حاد و عوارض ناشی از آن شود (۳،۴). در کل هیچ واکسن برای جلوگیری از ابتلا به این عفونت در این افراد وجود ندارد و بررسی‌های اپیدمیولوژیکی برای بدست آمدن عوامل خطر بخصوص در افراد با احتمال خطر ابتلای عفونت نظیر زنان باردار و افراد با ضعف سیستم ایمنی مانند بیماران دریافت کننده پیوند لازم و ضروری به نظر می‌رسد (۵،۶). فاز اولیه بیماری بواسطه تکثیر انگل به فرم تاکی زوئیت و در مراحل بعد تبدیل آن به فرم برادی زوئیت در بافت‌های مختلف ایجاد می‌شود (۷). مطالعات سرولوژیکی نشان داده است که شیوع آلودگی به این انگل در نقاط مختلف دنیا در گروه‌های مختلف جمعیتی بین صفر تا ۹۵ درصد است (۸).

صلاحی مقدم و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داده‌اند که شیوع این انگل در جامعه انسانی از جنوب تهران ۶۸/۴٪ بوده است (۹). همچنین مطالعه دیگری آلودگی به این انگل را ۵۵/۷٪ در نقاط شهری شمال ایران گزارش کرده است. قاسمیان شیوع IgG علیه انگل توکسوپلازما گوندی را در بین بیماران سرطانی ۴۵/۲٪ و شیوع IgM علیه این انگل را ۱۰/۳٪ گزارش کرده است (۱۰).

با توجه به وجود مرکز پیوند کلیه در شهرستان ارومیه و انجام این عمل جراحی در سالهای متمادی بحث سلامت افراد بعد از عمل پیوند از نظر بیماری‌های عفونی مهم و ضروری به نظر می‌رسد. معمولاً انجام آزمایش تعیین تیتر آنتی‌بادی بر علیه توکسوپلازما گوندی در افراد دهنده و گیرنده پیوند جزء آزمایش‌های رومزه و تشخیصی قبل از عمل پیوند نبوده و این احتمال وجود دارد که بعد از عمل پیوند اعضا به سبب سرکوب ایمنی فرد گیرنده بواسطه داروهای ایمنو ساپرسیو، مثبت بودن فرد دهنده از نظر این انگل، ایمن نبودن فرد گیرنده پیوند، امکان انتقال و فعال شدن انگل پس از انجام عمل شرایط لازم برای فعالیت انگل در بدن فرد گیرنده وجود داشته باشد. در این مطالعه IgM و IgG بیماران تحت عمل پیوند کلیه در

بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه که قبل از عمل تیتر منفی نسبت به آنتی‌بادی‌های این انگل داشته‌اند، مورد بررسی قرار گرفت.

## روش کار

این مطالعه مقطعی از آذر ماه ۱۳۸۸ تا شهریور ۱۳۸۹ بر روی تمام ۸۳ بیمار که بعد از شش تا دوازده ماه عمل پیوند و پس از مرخصی از بیمارستان جهت بررسی وضعیت سلامت به بخش کلیه درمانگاه پیوند کلیه مراجعه کرده بودند انجام گرفت. تمام آنان بر اساس پرسشنامه طراحی شده مبنی ویژگی‌های دموگرافیک، عوامل خطر ابتلا به این بیماری شامل تماس و یا نگهداری گربه، طول زمان همودیالیز قبل از پیوند، محل زندگی و سطح سواد از نظر آموزش پذیری و همچنین با استفاده از اطلاعات پرونده‌های بیمارستانی انتخاب و نمونه خون از آنها به میزان ۵ میلی لیتر تهیه شد. سرم تمام نمونه‌ها بلافاصله جدا و در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد زیر صفر نگهداری گردید. آنتی‌بادی IgG و IgM این بیماران با استفاده از تکنیک الیزا و کیت (Torch-IgG, IgM-Trinity Biotech Company®) با استفاده از دستورالعمل کیت مورد اندازه‌گیری شد. نتایج بدست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS 13 و آزمون‌های فیشر و کای-اسکوئر تجزیه و تحلیل شد. جهت معنی داری ارتباط بین متغیرها  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

## یافته ها

از ۸۳ بیمار مورد مطالعه در این بررسی ۵۶ مرد (۶۷/۴٪) و ۲۷ زن (۳۲/۶٪) بودند که سن آنها بین ۶ تا ۶۵ سال (میانگین  $14.5 \pm 3.4$ ) بود. تمام این بیماران قبل از عمل پیوند بین ۱۲ تا ۹۶ ماه (میانگین ۳۵/۵ ماه) تحت همودیالیز بودند. در مطالعه حاضر در کل (۴۳/۳٪) ۳۶ بیمار پیوندی شامل ۱۱ زن و ۲۵ مرد، آنتی‌بادی IgG بر علیه توکسوپلازما گوندی داشتند. و فقط (۴/۸٪) ۴ زن از جامعه بیماران آنتی‌بادی IgM بر علیه توکسوپلازما گوندی داشتند و تمام مردان از نظر این آنتی‌بادی منفی بودند. هر دو آنتی‌بادی IgG و IgM در این ۴ زن بطور همزمان مثبت بودند. در این بررسی هیچ ارتباط معنی دار آماری بین موارد مثبت از نظر وجود آنتی‌بادی، نگهداری و تماس با گربه، مصرف گوشت خام و یا کم پخته (بصورت کباب آب دار) بعد از عمل پیوند وجود نداشت. همچنین در افراد سرم مثبت با زمان همودیالیز قبل از عمل، محل زندگی اعم از شهر یا روستا و سطح سواد آنها هیچ ارتباط معنی داری آماری وجود نداشت (جدول ۱).

## جدول ۱: بررسی عوامل خطر موارد مثبت IgG علیه

توکسوپلازما گوندی در بیماران پیوندی،

| عامل                 | تعداد بیمار | IgG positive | * P- value |
|----------------------|-------------|--------------|------------|
| زمان همودیالیز (ماه) |             |              | ۰/۴۹       |
| ۱۲ >                 | ۳           | ۰            |            |
| ۱۳-۲۴                | ۳۱          | ۱۳           |            |
| ۲۵-۳۶                | ۲۴          | ۱۰           |            |
| ۳۷-۴۸                | ۱۰          | ۶            |            |
| ۴۹-۶۰                | ۶           | ۱            |            |
| ۶۱ <                 | ۹           | ۶            |            |
| محل زندگی            |             |              | ۰/۴۵       |
| شهری                 | ۵۰          | ۱۸           |            |
| روستایی              | ۳۳          | ۱۸           |            |
| سواد                 |             |              | ۰/۱۱       |
| با سواد              | ۶۸          | ۲۱           |            |
| بی سواد              | ۱۵          | ۱۵           |            |
| نگهداری از گربه      |             |              | ۰/۶        |
| بله                  | ۳           | ۳            |            |
| خیر                  | ۸۰          | ۳۳           |            |

\* Results of Chi-square tests by P- value of &lt;0.05 as significant difference

## بحث

آلودگی به توکسوپلازما به صورتهای مختلف اعم از بی علامت، عفونت حاد در افراد با سطح ایمنی ضعیف، به شکلهای مادر زادی و اکتسابی دیده می شود. در بیماران پیوندی بعلاصاف مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی که در دوران خاصی پس از عمل تجویز می شود، توکسوپلازموزیس می تواند از فاز خاموش به فرم حاد تبدیل گردد. توکسوپلازموزیس در گروه های متعدد جمعیتی در انسان دیده شده است. چهره بالینی در این بیماری به صورتهای مختلف از جمله بدون نشانه بالینی تا التهاب غدد لنفاوی گردنی با نشانه های بالینی از جمله سر درد، بی قراری، خستگی و تب همراه است. در عفونت افراد با سطح ایمنی ضعیف تمام نشانه های توکسوپلازموزیس حاد ممکن است دیده شود. در بیماران پیوندی بعلاصاف مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی، توکسوپلازموزیس می تواند فعال گردد. از آنجاکه انتقال این انگل بواسطه پیوند بافت از دهنده به گیرنده نیز صورت می گیرد، لذا حداقل از دیدگاه بررسی های گذشته نگر اهمیت بررسی های غربالگری و بررسی وضعیت سلامت این بیماری در گیرندگان پیوند ضروری است (۱۱).

مرکز پیوند کلیه بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه یکی از مهم ترین مراکز پیوند کلیه در ایران است. مطابق پرونده پزشکی بیماران هیچ غربالگری قبل و بعد از عمل پیوند از نظر وجود آنتی بادی علیه توکسوپلازما در دهنده و گیرنده پیوند کلیه انجام نگرفته بود. خصوصاً اینکه هیچ آزمایش تعریف شده در بیماران گیرنده پیوند جهت بررسی سرولوژی آنتی بادی

توکسوپلازما تعریف نشده است. گزارش ها نشان می دهد که آلودگی به توکسوپلازما گوندی بین چند روز تا چند ماه و در مواردی ۷ سال پس از پیوند ممکن است در فرد گیرنده دیده شود که از نظر موارد عفونی در این بیماران قابل توجه است (۱۲). ۴ بیمار از مجموع بیماران پیوندی این مطالعه از نظر هر دو آنتی بادی IgG و IgM مثبت بودند. این افراد هیچ عارضه و نشانی بارز بالینی اعم از تب، پنومونی و عوارض عصبی نظیر سر درد، فلج و کسالت در طی مطالعه و پس از پیوند عمل نداشتند. نکته مهم در افراد با IgM مثبت نگهداری گربه در منزل یا حیاط خانه بوده است، هرچند ارتباط معنی داری بین آنها وجود نداشت. با توجه به اینکه تمام بیماران این مطالعه از داروهای ایمنوساپرسیو مانند سیکلوسپورین به طور محدود و مدتی پس از عمل پیوند استفاده نموده بودند و نمونه گیری از این افراد ۱۲ تا ۹۶ ماه بعد از عمل پیوند بوده است، فعال شدن توکسوپلازموزیس در صورت انتقال بواسطه بافت پیوندی نیز دور از انتظار نبوده است.

میزان آلودگی به توکسوپلازما در نقاط مختلف دنیا به عوامل متفاوتی همانند مکان زندگی، سن و ایمنی میزبان، سویه و ژنوتیپ انگل و غیره بستگی دارد (۱۳ و ۱۴). هر چند بسیاری از محققان تماس با گربه و یا مصرف گوشت خام یا کم پخته را علت اصلی ابتلا به این انگل می دانند، در این مطالعه با توجه به محل اقامت این بیماران در محیط های مناسب انتقال انگل به طریق مستقیم و بواسطه بلع اووسیت و یا مصرف گوشت کم پخته (کباب)، هیچ ارتباط معنی داری بین وجود آنتی بادی مثبت در این عوامل وجود نداشت.

گزارش ها از شمال و جنوب ایران نشان دهنده طیف گسترده آلودگی به این انگل است (۱۵، ۱۶). مطالعه ی غروی نشان داده است که ۹۱٪ از بیماران گیرنده کلیه نسبت به توکسوپلازما مثبت بوده اند (۱۷). همچنین در مطالعه دیگر نشان داده شده است که (۷/۱٪) ۳۹ سرم از ۵۵۱ سرم بیماران کلینیک مرکزی شفا در تهران از نظر آنتی بادی بر علیه توکسوپلازما با استفاده از IFA مثبت بوده اند (۱۸). در این مطالعه اختلاف معنی داری بین طول مدت همودیالیز و وجود آنتی بادی توکسوپلازما وجود نداشت ولی در بررسی مشابهی صلح جو و همکاران نشان داده اند که اختلاف معنی داری بین طول مدت همودیالیز و وجود آنتی بادی توکسوپلازما در افراد تحت درمان همودیالیزی وجود داشته است (۱۹). به نظر می رسد اختلاف ناشی از نتیجه مطالعه حاضر با مطالعه دیگران به سبب تفاوت مکان و شیوع این انگل باشد. همچنین ارتباط معنی داری بین گیرندگان پیوند که از نظر وجود آنتی بادی بر علیه توکسوپلازما مثبت بودند با میزان سن و محل زندگی اعم از شهر یا روستا وجود نداشت. ولی مطالعات دیگر در ایران نتایج متفاوتی نسبت به نتایج این بررسی داشته اند که این اختلاف می تواند به شرایط زندگی افراد مورد مطالعه و استفاده

از روش تشخیصی مورد استفاده در بررسی‌های انجام گرفته بستگی داشته باشد (۲۰).

### نتیجه گیری

این مطالعه نشان دهنده وجود عفونت نسبت به انگل توکسوپلازما در بیماران پیوندی است. شیوع سرمی این انگل نسبت به مطالعات مشابه بالاست. بیماران پیوندی به سبب مصرف داروهای ایمنوساپرسیو بعد از عمل پیوند در معرض عوامل خطر جهت توکسوپلازما اکتسابی یا فعالیت مجدد توکسوپلازما در بدن خود هستند. علی رغم نبود هیچ ارتباط معنی دار بین عوامل خطر مورد بررسی در این مطالعه و دامنه نسبتاً بالای آنتی‌بادی در این بیماران به نظر می‌رسد استفاده از

روش‌های تشخیصی آزمایشگاهی، شرایط آب و هوایی و جغرافیایی، عدم آموزش و آگاهی کافی مراقبت‌های بعد از عمل پیوند نقش مهمی در کسب این عفونت دارد. غربالگری‌های منظم و مستمر جهت تعیین آنتی‌بادی علیه توکسوپلازما گوندی بعد از عمل در این بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی و معنوی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه و پس از بررسی و تأیید در کمیته اخلاق پزشکی همان دانشگاه انجام گرفته است. در پایان نویسندگان از همکاران و بیمارانی که در طول این طرح همکاری کامل را داشته‌اند قدردانی می‌نماید.

### References

- Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS, *Toxoplasma gondii* In: Principles and practice of infectious diseases, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Editors. Churchill Livingstone, New York 2000, 3170-98.
- Montoya JG, Liesenfeld O, Toxoplasmosis, Lancet 2004; 363 (9425):1965-76.
- Macpherson CN, Human behavior and the epidemiology of parasitic zoonoses, Int J Parasitol 2005; 35 (11-12): 1319-31.
- Velimirovic B, Toxoplasmosis in immunosuppression and AIDS, Infection 1984 ; 12(5): 315-7.
- Ambroise-Thomas P, Parasitic diseases and immunodeficiencies, Parasitology 2001; 122: 65-71.
- Garcia SL, Bruckner AD, Parasitic infections in the compromised host (*Toxoplasma gondii*). In: Diagnostic Medical Parasitology, Garcia SL, Bruckner AD Editors, Washington DC, USA, American Society for Microbiology 1997; 423-424.
- Weiss LM, Dubey JP, Toxoplasmosis: A history of clinical observations, International Journal for Parasitology 2009; 39(8): 895-901.
- Boothroyd JC, *Toxoplasma gondii*: 25 years and 25 major advances for the field, International Journal for Parasitology 2009; 39(8): 935-946.
- Salahi-Moghaddam A, Hafizi AA, Serological study on *Toxoplasma gondii*, infection among people South of Tehran, Iran, Korean J Parasitol 2009; 47(1): 61-63.
- Ghasemian M, Maragh SH, Saki J, Pedram M, Determination of Antibodies (IgG, IgM) against *Toxoplasma gondii* in Patients with Cancer, Iranian J Parasitol 2007; 2(4): 1-6.
- Dubey JP, The history and life cycle of *Toxoplasma gondii*, In: Weiss LM, Kim K Editor, *Toxoplasma gondii*, the Model Apicomplexan: Perspectives and Methods, London, UK. Academic Press, 2007; 1-17.
- Renoult E, Georges E, Biava MF, "et al", Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review, Clin Infect Dis 1997; 24(4): 625-634.
- Macpherson CN, Human behaviour and the epidemiology of parasitic zoonoses, International Journal for Parasitology 2005; 35(11-12) : 1319-1331.
- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM, *Toxoplasma gondii*: from animals to humans, International Journal for Parasitology 2000; 30(12-13): 1217-1258.
- Ghorbani M, Edrissian GH, Afshar A, Serological survey of human toxoplasmosis in mountainous regions of the north-west and southwest parts of Iran, Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1981; 75(1): 38.
- Zamani A, Malekmadani MH, Daneshjou K, Toxoplasma chorioretinitis in primary school children in Tehran, Iran 2003-2004, Med Sci Monit 2007; 13(4): 201-205.
- Gharavi MJ, Prevalence and diagnosis of toxoplasmosis in immunodeficient patients, Abstract book of 2<sup>nd</sup> National Congress of Parasitic Diseases, Tehran University of Medical Sciences, Iran 1997.
- NateghiRostami M, Eskandari E, Garoosi Z, Mohajeri N, Rezaian M, Keshavarz H, Serological Study of *Toxoplasma gondii* Infection Using IFA Method in Renal Transplant Recipients, Iranian J Parasitol 2006; 1(1): 31-38.
- Solhjoo K, SotoodehJahromi A, Parnian-Rad A, Anti-*Toxoplasma gondii* Antibodies in Haemodialysis Patients, American Journal of Infectious Diseases 2010; 6 (1): 13-17.
- Assmar M, Amirkhani A, Piazak N, Hovanesian A, Kooloobandi A, Toxoplasmosis in Iran, results of a seroepidemiological study, Bull. Soc. Pathol. Exot 1997; 90(1): 19-21.