

A Review of the Bidirectional Impact of Cytomegalovirus Infection and Inflammatory Bowel Disease

Reza Mahmoudi¹, Hadi Ahmadi², Vahdat Poortahmasebi^{2*}

¹ Department of Medical Biotechnology, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Department of Bacteriology and Virology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD), including ulcerative colitis and Crohn's disease, are characterized by a dysregulated and exaggerated immune response to intestinal microbiota, resulting in chronic and relapsing inflammation. Patients with IBD are frequently immunocompromised due to factors such as dietary influences, immunosuppressive therapy, and the underlying disease itself, all of which create a favorable environment for the reactivation of cytomegalovirus (CMV). Moreover, disease-associated inflammation and the release of pro-inflammatory cytokines further contribute to the reactivation of CMV.

CMV is a notable opportunistic pathogen in immunocompromised individuals and may complicate the clinical course of IBD by contributing to treatment resistance. Although the exact role of CMV in the pathogenesis and exacerbation of IBD remains unclear, evidence suggests that CMV reactivation aggravates mucosal inflammation, particularly in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. Several diagnostic modalities are available for detecting CMV in the context of IBD, including serological assays for antibody detection, histopathological examination with specific staining, polymerase chain reaction-based viral DNA detection, immunohistochemical identification of viral antigens, and viral culture. Early diagnosis and appropriate antiviral management of this infection can enhance therapeutic outcomes, guide optimal treatment strategies, and prevent serious complications in patients with IBD.

Keywords: Inflammatory bowel diseases, Ulcerative colitis, Crohn's disease, Cytomegalovirus

please cite this paper as:

Mahmoudi R, Ahmadi H, Poortahmasebi V. A Review of the Bidirectional Impact of Cytomegalovirus Infection and Inflammatory Bowel Disease. *Govaresh*. 2025;30: 113-126.

*Corresponding author:

Vahdat Poortahmasebi, PhD

Address: Department of Bacteriology and Virology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Tel: + 98-04133364661

Fax: + 98-04133364661

Email: vahdat2011@gmail.com

Received: 15 May. 2025

Revised: 19 Aug. 2025

Accepted: 20 Aug. 2025

مروری بر تأثیر متقابل عفونت سایتومگالوویروس (CMV) و بیماری‌های التهابی روده (IBD)

رضا محمودی^۱، هادی احمدی^۲، وحدت پورطهماسبی^{۳*}^۱ گروه زیست فناوری پزشکی، دانشکده علوم پزشکی نوین، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران^۲ گروه باکتری شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

بیماری‌های التهابی روده (کولیت اولسراتیو و بیماری کرون) نتیجه پاسخ نامناسب و بیش از حد سیستم ایمنی به برخی از میکروب‌های روده است که منجر به التهاب‌های مزمن و عود کننده می‌شود. افراد مبتلا به بیماری‌های التهابی روده اغلب به دلیل رژیم غذایی، استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی و تأثیر بیماری، دارای نقص در سیستم ایمنی هستند که شرایط را برای فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس فراهم می‌آورد. از طرفی التهاب ایجاد شده به واسطه بیماری و تولید سایتوکاین‌های التهابی در فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس نقش دارد. عفونت سایتومگالوویروس یکی از مهم‌ترین عفونت‌های فرصت طلب در بیماران با نقص ایمنی به شمار می‌رود که می‌تواند روند بیماری را پیچیده‌تر کرده و به مقاومت نسبت به درمان‌های رایج منجر شود. تأثیر عفونت سایتومگالوویروس به عنوان یک عامل فعال در بیماری‌زایی و تشدید بیماری‌های التهابی روده هنوز به روشنی مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد در بیماران کولیت اولسراتیو، فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس باعث تشدید التهاب مخاطی می‌شود. این تأثیر به خصوص در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو مقاوم به استروئید مشهود است. روش‌های مختلفی برای تشخیص سایتومگالوویروس در بیماری‌های التهابی روده وجود دارد که شامل تست‌های سرولوژیک برای تشخیص آنتی‌بادی‌ها، روش‌های هیستولوژیک با رنگ آمیزی اختصاصی بافتی، ردیابی DNA ویروسی از طریق تکنیک‌های PCR، شناسایی آنتی‌ژن‌های ویروسی با استفاده از ایمونوهیستوشیمی و کشت ویروسی در محیط‌های آزمایشگاهی است. شناسایی و درمان به موقع این عفونت می‌تواند در بهبود پاسخ درمانی، تصمیم‌گیری مناسب‌تر در زمینه درمان‌های ترکیبی و پیشگیری از عوارض جدی در افراد مبتلا بیماری‌های التهابی روده بسیار مؤثر باشد.

کلیدواژه: بیماری‌های التهابی روده، کولیت اولسراتیو، بیماری کرون، سایتومگالوویروس

گوارش/ دوره ۳۰، شماره ۳/ پاییز ۱۴۰۴-۱۱۳-۱۲۶.

زمینه و هدف

کرون طولانی مدت با افزایش خطر ابتلا به سرطان روده همراه هستند.

به طور کلی شیوع بیماری‌های التهابی روده در کشورهای پیشرفته مثل آمریکای شمالی اروپا و اقیانوسیه بیشتر از سایر نقاط جهان است (۴). در آمریکای شمالی ۱/۵ میلیون نفر و در اروپا ۲ میلیون نفر از این بیماری رنج می‌برند. ولی اخیراً افزایش شیوع این بیماری در کشورهای در حال توسعه آن را به یک بیماری جهانی تبدیل کرده است (۵). از عوامل محیطی می‌توان به رژیم غذایی، خواب، استرس، استعمال دخانیات، میزان فعالیت بدنی، بهداشت و میکروبیوم، مصرف داروها و در نهایت عفونت‌ها اشاره کرد که این عوامل می‌توانند بروز بیماری التهابی روده را تسریع کنند (۶). به نظر می‌رسد که یک پاسخ ایمنی غیرطبیعی در نتیجه عدم تعادل میکروبیوم روده و تحت تأثیر یک عامل ناشناخته آغاز می‌شود و تعاملات پیچیده‌ای میان میکروبیوم روده، سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی و سلول‌های میزبان رخ می‌دهد (۷).

گزارش‌های زیادی نشان دهنده این است که عفونت سایتومگالوویروس^۴ (CMV) ممکن است یک عامل کلیدی در بیماران مبتلا به کولیت شدید مقاوم به استروئیدها یا سرکوب کننده سیستم ایمنی مثل سیکلوسپورین باشد (۸). برخی مطالعات نقش محرک عفونت سایتومگالوویروس را در شروع یا

بیماری‌های التهابی روده^۱ (IBD) گروهی وسیعی از بیماری‌های مزمن با اتیولوژی ناشناخته هستند که باعث ایجاد التهاب‌های عود کننده و زخم در لوله گوارشی می‌شوند. دو نوع اصلی بیماری‌های التهابی روده شامل بیماری کرون^۲ و کولیت اولسراتیو^۳ است (۱). بیماری کرون یک بیماری التهابی عود کننده است که در هر ناحیه‌ای از روده (بیشتر در ناحیه ایلئوم انتهایی و پری‌آنال) ایجاد می‌شود و معمولاً یک روند گسترش غیر پیوسته‌ای دارد (۲). کولیت اولسراتیو یک اختلال التهابی مزمن روده بزرگ است که با دوره‌های عود و بهبود مشخص می‌شود. این بیماری تقریباً همیشه از رکتوم آغاز شده و به صورت پیوسته به سمت بخش‌های بالاتر کولون گسترش می‌یابد (۳). هم کولیت اولسراتیو و هم بیماری

*نویسنده مسئول: وحدت پورطهماسبی

آدرس: گروه آموزشی باکتری شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
تلفن و نامبر: ۰۴۱-۳۳۳۶۴۶۶۱

پست الکترونیک: vahdat2011@gmail.com

¹ Inflammatory bowel diseases² Crohn's disease³ ulcerative colitis⁴ Cytomegalovirus

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۱۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۰۵/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۹

بیماری گردد (۱۷). عوامل مختلفی در فعال شدن مجدد ویروس نقش دارند. با تضعیف سیستم ایمنی به واسطه ایدز یا مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی ویروس می تواند از نهفتگی خارج شود. در برخی موارد فعال شدن سیستم ایمنی در شرایط التهابی که با آزاد شدن فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF- α) همراه است، می تواند به فعال شدن مجدد ویروس منجر شود.

معمولا افراد آلوده به سایتومگالوویروس که سیستم ایمنی طبیعی دارند، علائم خاصی از خود نشان نمی دهند و اغلب بیماری بالینی مشهود در عفونت های اولیه مشاهده نمی شود. در مواردی عفونت های اولیه سایتومگالوویروس می تواند باعث مونو نوکلئوز شود که می تواند با سردرد و تب بالا همراه باشد (۱۸). سایتومگالوویروس یک عفونت فرصت طلب شایع و یکی از عوامل مهم مرگ و میر در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی مثل بیماران مبتلا به ایدز، افراد گیرنده پیوند آلوگراف و پیوند مغز استخوان است (۱۹). در افراد دارای نقص ایمنی، سایتومگالوویروس به عنوان یک پاتوژن فرصت طلب مهم شناخته می شود و می تواند باعث مرگ یا بیماری های جدی از جمله انسفالیت، پنومونیت، هپاتیت، اختلالات دستگاه گوارش، رتینیت، نفریت یا رد پیوند شود، و دستگاه گوارش یکی از سیستم هایی است که اغلب در این بیماری ها مورد حمله قرار می گیرد (۲۰). همچنین سایتومگالوویروس مسئول ناهنجاری در برخی از جنین هایی است که به صورت مادرزادی آلوده بوده اند. انتقال ویروس از طریق جفت در حین حاملگی از مادر به جنین یا آلوده شدن نوزادان تازه متولد شده می تواند منجر به نواقص نورولوژیک شود.

سایتومگالوویروس می تواند در سلول های مختلفی از جمله سلول های اپی تلیال، فیبروبلاست ها، سلول های عضله صاف، سلول های اندوتلیال، ماکروفاژها، سلول های دندریتیک و هپاتوسیت ها تکثیر یابد و این امر باعث انتقال سیستمیک، تکثیر مؤثر و انتقال ویروس از میزبان به میزبان می شود (۲۱). این ویروس به راحتی از طریق تماس مستقیم با ترشحات آلوده بدن انتقال می یابد و می تواند در دستگاه گوارش، ریه، کلیه و دستگاه تناسلی به صورت پایدار باقی بماند.

طیف وسیعی از ویژگی های سایتومگالوویروس مانند تکثیر لیتیک آن در بافت های متعدد، ماندگاری مادام العمر از طریق دوره های نهفتگی و فعال شدن مجدد، پروتئوم بزرگ و دستکاری گسترده ایمنی ذاتی و باعث می شود که سایتومگالوویروس کاندیدای برجسته ای برای درگیری در اختلالات خود ایمنی باشد. عفونت سایتومگالوویروس می تواند باعث ایجاد، پیشرفت و یا توقف

بدتر شدن بیماری های التهابی روده گزارش کرده اند (۹). از طرفی مشخص شده است عفونت CMV باعث سرکوب یا تشدید بیماری های التهابی روده می شود (۱۰). به طوریکه طبق آخرین دستورالعمل های سازمان اروپایی کرون و کولیت^۵ (ECCO)، ابتلا به کولیت CMV در بیماران مبتلا به IBD فعال با افزایش خطر نیاز به جراحی و مرگ و میر همراه است، در حالی که استفاده از درمان ضد ویروسی مؤثر می تواند به طور قابل توجهی نتایج بالینی این بیماران را بهبود بخشد (۱۱). همچنین بروز عفونت CMV در بیماران مبتلا به IBD طیف گسترده ای از علائم ایجاد می کند که اغلب با نشانه های عود بیماری همپوشانی داشته و همین شباهت ها روند تشخیص را به طور قابل توجهی دشوار می سازد (۱۲). بنابراین در مورد رابطه متقابل بیماری های التهابی روده و سایتومگالوویروس و استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی یا استفاده از داروهای ضد ویروسی و روش تشخیص اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد. در این مقاله مروری با اتکا به مطالعات انجام شده اخیر رابطه بین بیماری های التهابی روده و سایتومگالوویروس با توجه به شیوع آنها، روش های تشخیصی و درمان مورد بحث قرار خواهد گرفت. همچنین سعی شده است با توضیح مکانیسم های مولکولی فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس در بیماری های التهابی روده، رابطه بین این دو و پیامد های بالینی این ارتباط مشخص شود.

سایتومگالوویروس انسانی (CMV)

سایتومگالوویروس انسانی از ویروس های DNA دار خانواده هرپس ویریده^۶ انسانی و یکی از عوامل شایع عفونی در جهان است. این ویروس در زیرگروه بتا هرپس ویروس قرار دارد که شامل هرپس ویروس های ۶ و ۷ می باشد (۱۳). سایتومگالوویروس انسانی دارای ژنوم DNA خطی دو رشته ای با طول ۲۳۶ Kb است و بزرگترین ژنوم را در میان هرپس ویروس انسانی دارد. همچنین این ویروس دارای بیش از ۱۷۰ قالب خواندن باز (ORF) است، که بیشتر پروتئین های آن در تغییر پاسخ های سلولی میزبان نقش دارند (۱۴). فراوانی سرولوژیک سایتومگالوویروس انسانی بسته به موقعیت اجتماعی و اقتصادی جامعه از ۵۰ تا ۹۰٪ متغیر می باشد (۱۵). سه نوع عفونت فعال سایتومگالوویروس وجود دارد: الف) عفونت اولیه، زمانی رخ می دهد که ویروس یک میزبان را برای اولین بار آلوده می کند؛ ب) عفونت اندوژن، در افرادی که فعال شدن مجدد ویروس بعد از نهفتگی را تجربه می کنند؛ ج) عفونت مجدد اگزوژن در افرادی که قبلا آلوده به ویروس بوده اند و در معرض سویه دیگری از آن قرار می گیرند (۱۶). بعد از عفونت اولیه سیستم ایمنی میزبان تکثیر سایتومگالوویروس را متوقف می کند ولی این ویروس مانند همه اعضای هرپس-ویریده، قادر است پس از عفونت اولیه در میزبان به صورت نهفته باقی بماند و در شرایط مناسب مانند استرس اجتماعی با فعال شدن مجدد باعث ایجاد

⁵ European Crohn's and Colitis Organisation

⁶ Herpesviridae

دوباره ویروس کلیدی هستند شروع به بیان می‌کنند (۳۵). در سلول‌های میلوئیدی که دارای عفونت نهفته هستند بیان ژن‌های فوری ابتدایی سایتومگالوویروس اصلی بسیار محدود است، اما برای فعال‌سازی مجدد، تکثیر ویروس لازم است. در مرحله ابتدایی DNA پلی‌مراز ویروسی و سایر پروتئین‌ها سنتز می‌شوند. در مرحله تاخیری پروتئین‌های ساختاری ساخته شده و پس از سنتز همه اجزاء، ویروس مونتاژ و سپس آزاد می‌شود (۳۶). شروع همانندسازی سایتومگالوویروس با حضور فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- α) همراه است، که در پاسخ به یک فرایند التهابی تولید شده و با اتصال به گیرنده TNFR1 مسیرهای سیگنالینگ و فاکتورهای رونویسی از جمله هتروداایمر NF- κ B (p65/p50) را فعال می‌کند و این فاکتورها با اتصال به ناحیه افزایش‌دهنده فوری ابتدایی (MIEP) فعالیت ویروس را کنترل می‌کنند (۳۷). فعال شدن سیستم ایمنی به واسطه التهاب که TNF- α تولید می‌شود باعث فعال شدن دوباره ویروس در سلول‌های دندریتیک و مونوسیت‌ها می‌شود. در کولیت اولسراتیو پاسخ ایمنی باعث تمایز سلول‌های Th2 و Th1 می‌شود که منجر به تولید سایتوکاین IL13 می‌شود؛ بنابراین در کولیت اولسراتیو سیستم ایمنی در کنترل فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس کارآمدی زیادی ندارد. در بیماری کرون سایتوکاین‌های اصلی از تمایز سلول‌های Th1 و Th17 ناشی می‌شوند. تمایز این سلول‌ها باعث تولید اینترفرون گاما (IFN- γ) می‌شود که می‌تواند پاسخ اختصاصی علیه سایتومگالوویروس را فعال کرده و منجر به از بین رفتن کارآمد این ویروس شود (۳۸). پروستاگلندین‌های پیش التهابی که باعث افزایش cAMP می‌شوند، نیز می‌توانند موجب فعال شدن دوباره سایتومگالوویروس شوند (۳۹).

عوامل موثر بر فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس در بیماران IBD در بیماری‌های التهابی روده به دلیل نقص ایمنی و التهاب، شرایط برای فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس بسیار مناسب است. التهاب مخاط روده باعث تولید سایتوکاین‌هایی مانند فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α) می‌شود که باعث تحریک همانندسازی ویروسی و تسهیل مهاجرت مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوده به بافت ملتهب می‌شود که سایتومگالوویروس در این نواحی به صورت نهفته باقی می‌ماند (۴۰). فعال‌سازی مجدد ویروس CMV در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو طی چند دهه بررسی شده و مطالعات متعدد نشان داده‌اند که این وضعیت با افزایش خطر عوارض جراحی و مرگ‌ومیر در این بیماران مرتبط است (۴۱). بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده اغلب به دلیل رژیم غذایی، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و تاثیر بیماری بر سیستم ایمنی دارای نقص در این سیستم هستند. این فاکتورها با

بیماری‌های خود ایمنی شود. همینطور بیماری‌های خود ایمنی می‌توانند فعال شدن مجدد و تکثیر ویروس را پیش ببرند یا از آن جلوگیری کنند (۲۲).

در بیماران التهابی روده، سه نوع اختلال سایتومگالوویروس دیده می‌شود: (۱) عفونت اولیه و فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس بدون درگیر کردن روده، که با علائم سیستمیک عفونت مثل لوکوپنی، تب و هموفاگوسیتوز همراه است. (۲) کولیت سایتومگالوویروس که همراه با علائم بالینی مثل تب، ضعف، شکم درد، اسهال، بی‌اشتهایی و کاهش وزن و نشانه‌های اندوسکوپییک عفونت سایتومگالوویروس در روده است. (۳) عفونت روده ای سایتومگالوویروس بدون علائم بالینی بیماری (۲۳). عفونت اولیه سایتومگالوویروس در بیماری کرون همراه با وجود ویروس در خون، مثبت بودن IgM و بیوپسی‌های دارای ویروس است که به درمان‌های ضد ویروسی مثل گانسیکلوویر پاسخ می‌دهد (۲۴). مطالعات نشان می‌دهند شیوع کولیت سایتومگالوویروس در بیماری کرون از کولیت اولسراتیو کمتر است (۲۵-۲۹). تفاوت در شیوع CMV بین کولیت اولسراتیو و بیماری کرون احتمالاً به این دلیل است که بیماران UC به دلیل نقص ایمنی مخاطی، استفاده مکرر از کورتیکواستروئیدها و افزایش TNF- α بیشتر مستعد فعال‌سازی مجدد ویروس هستند، در حالی که در بیماری کرون، تولید اینترفرون آلفا توسط سلول‌های T می‌تواند مانع فعال‌سازی مجدد CMV شود (۳۰).

ایمونوپاتولوژی سایتومگالوویروس

عفونت اولیه سایتومگالوویروس در سلول‌های اپی‌تلیال مخاط که با مونوسیت‌های آلوده CD14⁺ خون محیطی در تماس هستند رخ می‌دهد. سایتومگالوویروس با فعال کردن مسیرهای پیام‌رسانی EGFR، Akt، PI3K و src باعث تمایز مونوسیت‌ها به ماکروفاژهای التهابی می‌شود (۳۱). گلیکوپروتئین gB سایتومگالوویروس با اتصال به گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمال (EGFR) باعث فعال شدن مهار کننده آپوپتوز (Akt) می‌شود و به دنبال آن فعال شدن فسفواينوزیتید ۳-کیناز رخ می‌دهد (۳۲). مهاجرت ماکروفاژهای التهابی به بافت‌های مخاطی و ایجاد التهاب مزمن از طریق فعال شدن مسیر پیام‌رسانی PI3K/NF- κ B صورت می‌گیرد. علاوه بر این، مونوسیت‌ها می‌توانند مستقیماً به مغز استخوان مهاجرت کرده و سلول‌های بنیادی خونساز CD34⁺ را آلوده کنند، که یک منبع اصلی نهفتگی محسوب می‌شود و منجر به ایجاد یک عفونت نهفته مادام‌العمر می‌گردد (۳۳).

وقتی که سایتومگالوویروس به واسطه سرکوب ایمنی فعال گردد، پروتئین‌های ویروسی در سه مرحله فوری ابتدایی^۷، ابتدایی^۸ و تاخیری^۹ عفونت سایتومگالوویروس بیان می‌شوند (۳۴). در مرحله اول محصولات ژن‌های فوری ابتدایی اصلی^{۱۰} (MIE) شامل IE1 P72 و IE2 P86 که برای ادامه مراحل بعدی چرخه فعال‌سازی

⁷ immediate-early

⁸ Early

⁹ late

¹⁰ major immediate-early

شده و احتمال آن را ۴,۱۷۵ برابر افزایش می‌دهند (۴۹). در یک مطالعه که بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۱۴ روی بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) به منظور میزان بروز عفونت‌های ویروسی سیستمیک بررسی شد، از میان ۲۶۴۵ بیمار، ۳۱ نفر دچار این عفونت‌ها شدند که ویروس سایتومگالوویروس (CMV) با ۱۳ مورد بیشترین فراوانی را داشت. نتایج نشان داد که خطر این نوع عفونت‌ها در بیماران IBD حدود سه برابر بیشتر از جمعیت عادی است. همچنین، فعال بودن بیماری و مصرف داروی تی‌اوپورین دو عامل مهم در افزایش این خطر بودند (۵۰).

مطالعات بسیاری فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس را در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو مقاوم به استروئید نشان می‌دهند، که بیانگر تاثیر التهاب شدید روده بزرگ بر فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس است. کولیت اولسراتیو مقاوم به استروئیدها یک بیماری فعال مداوم علی‌رغم تجویز دوزهای بالای کورتیکواستروئیدها تعریف می‌شود. فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس در بیماران کولیت اولسراتیو مقاوم به استروئید با استفاده از ایمونوهیستوشیمی بین ۲۰ تا ۴۰٪ و در بیماران بیماری کرون شدید حدود ۶٪ تخمین زده می‌شود (۵۱-۵۴). بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو به میزان قابل توجهی بالاتر از بیماران مبتلا به بیماری کرون دارای عفونت سایتومگالوویروس هستند. بیشتر بیماران بیماری کرون با رنگ‌آمیزی IHC از نظر سایتومگالوویروس منفی هستند. در این بیماران سایتومگالوویروس از طریق PCR نمونه‌های بافتی و مدفوع به ندرت تشخیص داده می‌شود (۴۶).

تاثیر عفونت سایتومگالوویروس بر شدت بیماری‌های التهابی روده اینکه عفونت سایتومگالوویروس یک عامل فعال در بیماری‌زایی و تشدید بیماری‌های التهابی روده است یا فقط یک نظاره‌گر بی‌تاثیر است هنوز به روشنی مشخص نشده است. هرچند مطالعه اخیر بر روی موش‌ها نشان داد که عفونت CMV باعث فعال‌سازی مسیر سیگنال‌دهی MyD88/NF- κ B و افزایش التهاب روده در موش‌های پیوند پوست آللورنیک می‌شود. این عفونت نفوذپذیری روده را افزایش، نکرز و نفوذ سلول‌های التهابی را تشدید می‌کند. حذف پروموتورهای IE1-3 در CMV باعث مهار این اثرات شد و نشان داد که مسیر MyD88/NF- κ B نقش کلیدی در آغاز بیماری التهابی روده (IBD) از طریق عفونت CMV در موش‌ها دارد (۵۵).

در بیماران کولیت اولسراتیو، فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس اغلب با تغییر در عملکرد سلول‌های T و تولید سایتوکاین‌های اینترفرون- γ و TNF- α همراه بوده و باعث تشدید التهاب مخاطی می‌شود (۵۶). در این موارد معمولاً برای درمان، از استروئیدهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی استفاده می‌شود. به دلیل مشخص نبودن علت دقیق تشدید التهاب مخاطی در عفونت سایتومگالوویروس، درمان بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو

گرایش سایتومگالوویروس به بافت التهابی مخاط روده همراه است که منجر به افزایش قابل توجه فعال شدن مجدد ویروس می‌شود. کورتیکواستروئیدها و سایر سرکوب‌کننده‌های ایمنی با فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس ارتباط مستقیم دارند (۴۲). در یک مطالعه با درمان سیکلوسپورین به مدت ۳ روز در ۱۸ بیمار از ۲۳ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس مشاهده شد (۴۳). برای بررسی تاثیر آنتی‌بادی‌های ضد TNF روی فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس در یک مطالعه بعد از تزریق یک دوره اینفلیکسیماب در ۱۱ بیمار التهابی روده هیچ‌گونه فعال شدن مجدد و عفونت سایتومگالوویروس مشاهده نشد (۴۴). نتایج پژوهشگران در بررسی ارتباط بین تعداد سلول‌های NK در خون بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو (UC) و احتمال ابتلا به عفونت‌های EBV و CMV نشان داده است که زمانی که سطح این سلول‌ها از آستانه مشخصی (۱۰,۱۶۹٪) پایین‌تر می‌آید، خطر ابتلا به این عفونت‌های ویروسی به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر، کاهش سلول‌های NK می‌تواند یکی از عوامل کلیدی در بروز عفونت‌های فرصت‌طلب در بیماران UC باشد (۴۵). شدت بیماری نقش مهمی در فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس دارد (۲۵, ۴۶). در یک مطالعه بر روی ۱۲۶ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو که تحت جراحی کولکتومی قرار گرفته بودند، نمونه‌های به دست آمده از جراحی به سه دسته کولیت اولسراتیو شدید، کولیت اولسراتیو مقاوم به استروئید و کولیت اولسراتیو مرتبط با دیسپلازی یا سرطان طبقه‌بندی شدند؛ ۲۵٪ از ۳۲ بیمار کولیت اولسراتیو شدید و ۸,۳٪ از ۷۲ بیمار مقاوم به استروئید دارای عفونت فعال سایتومگالوویروس بودند، در حالی که عفونت فعال سایتومگالوویروس در ۲۲ بیمار کولیت اولسراتیو مرتبط با دیسپلازی یا سرطان مشاهده نشد (۴۷). شدت بالای التهاب، اختلال قابل توجه در سد مخاطی و افزایش نفوذپذیری روده در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو و پان‌کولیت، می‌تواند زمینه را برای فعال‌سازی مجدد CMV فراهم کند. به‌طوری که در مطالعه ای، بیماران با UC شدید در مقایسه با بیماران با UC خفیف تا متوسط، در معرض ۱,۴۶۵ برابر و بیماران با پان‌کولیت در مقایسه با کسانی که ضایعات محدود به کولون چپ دارند، در معرض ۲,۱۰۸ برابر بیشتر خطر فعال‌سازی مجدد CMV هستند، که این نتایج با مطالعات قبلی همسو است (۴۸, ۴۹). در کنار این نتیجه که بیماران با شروع دیرتر بیماری در معرض خطر بیشتری برای فعال‌سازی مجدد CMV هستند، این مطالعه نشان داد که در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو، نه تنها ویژگی‌های بیماری بلکه روش‌های درمانی نیز می‌توانند در فعال‌سازی مجدد CMV مؤثر باشند. به‌ویژه درمان با گلوکوکورتیکوئیدها از جمله هیدروکورتیزون، دگزامتازون، پردنیزولون و پردنیزون که در خط اول درمان UC کاربرد دارند، به‌عنوان عامل خطری مهم برای فعال‌سازی مجدد CMV شناخته

شایع‌تر است (۶۳، ۶۴). نشانه‌های شایع عفونت CMV در بیماران IBD شامل درد شکمی مداوم یا تشدیدشونده، اسهال و خونریزی رکتال است که گاهی از تشدید خودبه‌خودی بیماری قابل افتراق نیست و می‌تواند باعث تأخیر در اندوسکوپی و درمان مناسب شود، و در موارد شدید ممکن است به عوارض تهدیدکننده حیات مانند مگاکولون سمی یا پرفوراسیون روده منجر شده و نیازمند مداخله فوری پزشکی باشد (۶۵، ۶۶).

روش‌های تشخیص عفونت سایتومگالوویروس در بیماران IBD

تشخیص عفونت سایتومگالوویروس از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است به طوریکه اگر فردی به عفونت CMV در دستگاه گوارش مبتلا باشد و سیستم ایمنی‌اش سالم باشد، اما به درمان‌های ضدویروسی واکنش مناسبی نشان ندهد، باید احتمال ابتلا به بیماری التهابی روده (IBD) در او بررسی شود. این وضعیت ممکن است به این دلیل باشد که عفونت CMV موجب فعال شدن سیستم ایمنی و بروز IBD شده، یا اینکه فرد قبلاً به طور نهفته مبتلا به IBD بوده و اکنون عفونت CMV باعث تشدید وضعیت او شده است (۱۰). تشخیص از طریق روش‌های مبتنی بر سرولوژی، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز، هیستولوژی و کشت ویروس می‌باشد. سازمان کولیت و کرون اروپا انجام آزمایش‌های PCR-DNA بافتی و ایمونوهیستوشیمی (IHC) را برای رد تشخیص عفونت CMV در بیماران مبتلا به کولیت توصیه می‌کنند (۶۷).

روش‌های سرولوژی

آزمایش‌های سرولوژیک برای ردیابی آنتی‌بادی‌های سایتومگالوویروس از طریق روش‌هایی مثل الایزا، رادیوایمونواسی و هم‌گلوتیناسیون غیر مستقیم قابل انجام است. مثبت بودن آنتی‌بادی IgG قرار گرفتن فرد در معرض سایتومگالوویروس را در گذشته نشان می‌دهد. این آزمایش برای تشخیص عفونت‌های نهفته سایتومگالوویروس مناسب بوده دارای اختصاصیت و حساسیت بالایی است. آزمایش IgM برای تشخیص عفونت‌های اولیه و حاد سایتومگالوویروس همراه با وایرمیا مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما با کولیت سایتومگالوویروس همبستگی بالایی ندارد (۲۳). آزمایش IgM به دلیل نتایج مثبت کاذب، برای تشخیص عفونت‌های اولیه اختصاصیت بالایی ندارد؛ چون IgM می‌تواند پس از عفونت اولیه تا چندین ماه در سرم باقی بماند و همچنین در فعال شدن مجدد مشاهده شود (۶۸).

روش‌های هیستولوژی

روش‌های هیستولوژی شامل ایمونوهیستوشیمی و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین هستند. می‌توان نمونه‌های روده‌ای را برای تشخیص آلودگی سایتومگالوویروس با استفاده از هماتوکسیلین

همراه با عفونت سایتومگالوویروس هنوز مورد بحث است (۹). تغییر در عملکرد سلول‌های T و تولید سایتوکاین‌های التهابی در نتیجه عفونت سایتومگالوویروس می‌تواند باعث ایجاد مقاومت به استروئیدها در بیماری‌های التهابی روده شود (۵۶) همچنین سایتومگالوویروس بیان سیکلواکسیژناز را از طریق مسیرهای پیام‌رسانی MEK1/2، ERK1/2 و EGFR، Raf افزایش داده و باعث تشدید التهاب و مقاومت به استروئیدها شود (۵۷). تاثیر عفونت سایتومگالوویروس بر افزایش مقاومت به استروئیدها در مطالعات زیادی مشاهده شده است (۵۱، ۵۲، ۵۸).

در مطالعه‌ای که تاثیر فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس بر کولیت اولسراتیو را بررسی نموده است، در مدت زمان بیشتر از ۴۳ ماه میزان کولکتومی بیماران کولیت اولسراتیو دارای عفونت فعال سایتومگالوویروس به طور معنی‌داری بیشتر از بیماران بدون عفونت سایتومگالوویروس بوده است (۳۵، ۳) % در مقابل ۹،۸ %). همچنین در این مطالعه نرخ عود بیماری در بیماران دارای عفونت فعال سایتومگالوویروس بیشتر از بیماران فاقد آن بوده است (۵۹). در یک مطالعه مشابه میزان کولکتومی در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده دارای عفونت فعال سایتومگالوویروس برابر با ۲۹ % بوده است؛ در حالی که در بیماران IBD فاقد عفونت فعال سایتومگالوویروس این مقدار برابر با ۱۱،۲ % بوده است (۶۰). کولیت سایتومگالوویروس در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو حاد شدید (ASUC)، که با میزان بالای کولکتومی و مرگ و میر قابل توجه همراه است، از اهمیت بالینی زیادی برخوردار است (۶۱). همچنین در مطالعه‌ای بر روی ۲۸۷ بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) در چین، شیوع ویروس EBV و CMV به ترتیب ۷۹،۴ % و ۳۴،۵ % گزارش شد. نرخ عفونت در بیماران UC بالاتر از بیماران CD و گروه کنترل بود. همچنین مشخص شد که شیوع و بار ویروسی این دو ویروس با شدت بالینی بیماری ارتباط معناداری دارد، به‌طوری که بیماران در مراحل شدیدتر بیماری و فاز حاد، بار ویروسی بالاتری داشتند. علاوه بر این، سطوح پایین‌تر هموگلوبین، آلبومین و پتاسیم سرم و افزایش ESR در بیماران آلوده مشاهده شد (۶۲).

در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD)، عفونت سایتومگالوویروس (CMV) عمدتاً به شکل کولیت بروز می‌کند و ممکن است با یا بدون علائم سیستمیک مانند تب، ضعف عمومی و لکوسیتوپنی همراه باشد؛ از نظر بالینی، تشخیص آن بسیار دشوار است زیرا علائم آن قابل افتراق از تشدید خودبه‌خودی بیماری نیست (۱۲). در بیماران IBD مبتلا به CMV، آندوسکوپی اغلب زخم‌های وسیع و عمیق در کولون را نشان می‌دهد که شامل زخم‌های punch-out، طولی، جغرافیایی و نقص‌های مخاطی بوده و با خونریزی شدید، التهاب گسترده و ظاهر cobblestone-like همراه هستند و این ویژگی‌ها در مقایسه با بیماران بدون CMV

داشته است (۷۲).

تشخیص آنتی ژن

در روش تشخیص آنتی ژنمیا با استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال آنتی ژن pp65 سایتومگالوویروس مورد ردیابی قرار می‌گیرد. pp65 یک پروتئین ساختاری است که در مرحله تاخیری در لوکوسیت‌ها در مرحله اولیه تکثیر سایتومگالوویروس ساخته می‌شود. در این روش با استفاده از ایمونوفلوروسنس، هسته لکوسیت‌های خون محیطی مثبت از نظر pp65 اندازه‌گیری می‌شود. این آزمایش می‌تواند بلافاصله پس از نمونه‌گیری خون انجام شود و نتایج سریعی ارائه دهد که برای تشخیص زودهنگام مفید است (۷۳). آنتی ژنمیا همبستگی زیادی با کولیت سایتومگالوویروس ندارد و فقط در شرایطی که عفونت به صورت منتشر باشد، قابل ردیابی است (۷۴).

کشت ویروسی

در کشت ویروسی نمونه‌های بالینی را بر روی سلول‌های فیبروبلاست کشت می‌دهند و به مدت یک تا سه هفته از نظر اثر سایتوپاتیک مورد بررسی قرار می‌گیرند. اثر سایتوپاتیک با مشاهده سلول‌های متورم شده مشخص می‌شود که با تیترو ویروس ارتباط مستقیم دارد؛ این روش زمان‌بر است و تشخیص ویروس تا سه هفته زمان لازم دارد. یک روش تغییر یافته کشت ویروسی به نام آزمایش ویال شفاف برای کاهش زمان مورد نیاز آزمایش مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این روش با استفاده از سانتریفیوژ نمونه بالینی به صورت کارآمدتری بر روی سلول‌های فیبروبلاست تلقیح می‌شود. در این روش آنتی ژن‌های فوری ابتدایی سایتومگالوویروس با استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال از طریق ایمونوفلوروسنس غیر مستقیم در مدت زمان کمتر از یک روز قابل شناسایی هستند (۷۵).

و اتوزین رنگ آمیزی نمود. در این روش سلول‌های آلوده به سایتومگالوویروس به صورت چشم جغد دیده می‌شوند. در روش ایمونوهیستوشیمی از آنتی بادی علیه آنتی ژن‌های فوری ابتدایی (IE) ویروس استفاده می‌شود که حساسیت تشخیص را به طور چشم‌گیری افزایش می‌دهد. روش ایمونوهیستوشیمی نسبت به رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اتوزین از حساسیت بالاتری برای تشخیص عفونت سایتومگالوویروس در بیماران مبتلا به IBD برخوردار بوده و بسیار اختصاصی است (۶۹).

ردیابی نوکلئیک اسیدها

ردیابی DNA برای تشخیص سایتومگالوویروس در بافت روده و خون با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز (PCR) برای نواحی محافظت شده ژن‌های اولیه یا تاخیری قابل انجام است. همچنین PCR کمی یا PCR زمان واقعی برای اندازه‌گیری بار ویروسی سایتومگالوویروس در خون و بافت مورد استفاده قرار می‌گیرد. در PCR زمان واقعی از mRNA کد کننده پروتئین pp67 برای کمی سازی بار ویروسی در خون و نمونه‌های بافتی استفاده می‌شود (۷۰). ردیابی DNA سایتومگالوویروس در مدفوع می‌تواند یک روش سریع برای تشخیص عفونت در بیماران IBD مورد استفاده قرار گیرد، که نسبت به ردیابی DNA در نمونه‌های بافتی تهاجم کمتری دارد؛ همچنین مطالعات نشان می‌دهد که این روش تشخیص از اختصاصیت و حساسیت بسیار خوبی برخوردار است (۷۱). ناهار^{۱۱} و همکاران (۲۰۱۵) با بررسی عفونت سایتومگالوویروس در افراد دارای سیستم ایمنی طبیعی، نقص ایمنی و بیماران کولیت اولسراتیو با استفاده از PCR چندگانه نمونه‌های مدفوع نشان دادند که عفونت سایتومگالوویروس در افراد دارای نقص ایمنی به طور معنی داری از افراد دارای سیستم ایمنی طبیعی بالاتر بوده است و در بیماران کولیت اولسراتیو شیوع بالایی (۳۶-۲۶٪) نسبت به افراد دارای سیستم ایمنی طبیعی (۶-۳٪) فاقد کولیت اولسراتیو

جدول ۱. روش های تشخیص بر اساس نوع عفونت ویروسی قابل شناسایی و نشانگر تشخیصی

روش تشخیصی	نوع نمونه	نوع عفونت ویروسی قابل شناسایی	نشانگر تشخیصی
سرولوژی (IgM/IgG)	خون وریدی	عفونت قبلی یا نهفته (IgM) عفونت حاد یا فعال شدن مجدد با وایرمیا (IgG)	آنتی بادی‌های IgM و IgG علیه CMV
رنگ آمیزی بافتی H&E	نمونه بیوپسی روده	عفونت فعال در بافت	تغییرات میکروسکوپی (سلول‌های چشم جغدی)
ایمونوهیستوشیمی بافتی (IHC)	نمونه بیوپسی روده	عفونت فعال در بافت	آنتی ژن‌های فوری ابتدایی ویروس CMV (IE)
PCR	خون یا بافت یا مدفوع	عفونت فعال در بافت	DNA ویروس CMV
RT-PCR	خون یا بافت	عفونت فعال با ارزیابی بار ویروسی	mRNA کد کننده پروتئین pp67
آنتی ژنمیا	خون	عفونت سیستمیک/واایرمیا	آنتی ژن ساختاری ویروس (pp65) CMV
کشت ویروس	نمونه بالینی	عفونت فعال	ویروس زنده و اثرات سایتوپاتیک آن در کشت
کشت ویال شفاف	نمونه بالینی	عفونت فعال	آنتی ژن‌های IE با ایمونوفلوروسنس طی ۲۴ ساعت

^{۱۱} Nahar

درمان عفونت سایتومگالوویروس در بیماران IBD

راهبردهای تشخیصی و درمانی کولیت ناشی از CMV در بیماران مبتلا به IBD هنوز با چالش‌های قابل توجهی همراه است. نتایج یک مطالعه و نظر سنجی انجام شده از پزشکان متخصص گوارش نشان می‌دهد که تنوع بالایی در اندیکاسیون‌های تشخیص و آغاز درمان کولیت CMV در بیماران IBD وجود دارد، و این در کنار تفاوت‌های قابل توجه بین عملکرد بالینی و دستورالعمل‌های بین‌المللی، نشان‌دهنده نبود اجماع کامل در زمینه شرایط شروع درمان است (۷۶).

در حال حاضر درمان قطعی برای IBD وجود ندارد؛ با این حال معمولاً ۵-آمینوسالیسیلات به عنوان اولین دارو برای بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو تجویز می‌شود. با اینکه تجویز ۵-آمینوسالیسیلات و استروئیدها در بیماران التهابی روده بهبودی نسبی حاصل می‌کند (۷۷)، ولی ۱۵ تا ۳۰٪ بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو و ۱۵ تا ۲۰٪ بیماران مبتلا به بیماری کرون به استروئیدها مقاوم هستند (۷۸). با توجه به اینکه $\text{TNF-}\alpha$ نقش مهمی در فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس در مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک دارد، درمان ضد $\text{TNF-}\alpha$ ممکن است در بیماران کولیت اولسراتیو همراه با عفونت همزمان سایتومگالوویروس مفید باشد. در بیماران مقاوم به استروئیدها، داروهای ضد TNF یا جراحی توصیه می‌شود. اینفلیکسیمکساب (IFX) که یک آنتی بادی مونوکلونال ضد TNF است، باعث بهبودی نسبی بالینی و ترمیم مخاط می‌شود (۷۹)، خطر ابتلا به کولکتومی را کاهش می‌دهد و در درمان کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید به کار می‌رود، ولی به تنهایی لزوماً برای همه بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو همراه با عفونت سایتومگالوویروس مفید نیست، که این نشان دهنده پیچیدگی پاتوفیزیولوژی بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو است (۸۰، ۸۱). مطالعات نشان داده‌اند مقاومت به درمان اینفلاکسیماب در بیماران کولیت اولسراتیو به وجود عفونت سایتومگالوویروس در ارتباط است (۸۲، ۸۳). آدالیموماب (ADA) یک آنتی بادی مونوکلونال ضد TNF دیگر است که در درمان التهاب مخاطی بیماران کولیت اولسراتیو به عنوان جایگزین برای اینفلیکسیماب کار می‌رود (۸۴).

تجویز کورتیکواستروئیدها برای کاهش التهاب مخاطی در بیماران کولیت اولسراتیو با تضعیف سیستم ایمنی باعث فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس می‌شود. بسیاری از مطالعات خطر فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس را با تجویز کورتیکواستروئیدها را نشان داده‌اند (۹، ۵۱، ۸۵، ۸۶). سیکلوسپورین (CsA) که برای تضعیف سیستم ایمنی و کاهش التهاب مخاطی در بیماران التهابی روده به کار می‌رود، نیز با فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس در ارتباط می‌باشد (۴۳، ۸۷). در مقابل استفاده از آنتی بادی‌های ضد TNF و آزاتیوپرین با فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس ارتباط

ندارد (۸۸، ۸۹). داروهای سرکوب-گر سیستم ایمنی در بیماری کرون با فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس ارتباطی ندارد؛ در یک مطالعه شامل ۶۰ بیمار کرون فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس قبل، حین و بعد از درمان با اینفلیکسیماب مشاهده نشد (۸۹). نشان داده شده است که آزاتیوپرین (AZA) و ۶-مرکاپتوپورین (MP-6) در بیماران مقاوم به دوزهای بالای استروئیدها به طور نسبی موثر است، با این حال اثرات درمانی فقط در دوره کوتاهی پس از درمان قابل مشاهده بوده و اثرات جانبی آنها زیاد است (۹۰). تجویز آزاتیوپرین و ۶-مرکاپتوپورین در بیماران التهابی روده با افزایش خطر انواع سرطان‌ها به ویژه لنفوم غیر هاجکین همراه است (۹۱). در حال حاضر دستورالعمل‌ها آزمایش سایتومگالوویروس را برای افراد مبتلا به بیماری‌های التهابی روده و در صورت مثبت بودن نتیجه داروهای ضد ویروسی را برای درمان توصیه می‌کنند. گانسیکلوویر در برخی از بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو مقاوم به استروئید همراه با عفونت سایتومگالوویروس موثر است (۹۲، ۹۳). داروهای ضد ویروسی فوسکارنت، والگانشیکلوویر و سیدوفوویر نیز برای این بیماران پیشنهاد شده‌اند. با این وجود، بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو مقاوم به استروئید نیاز به پروتوکولکتومی دارند (۹۳). دستورالعمل‌های انجمن بریتانیا^{۱۲} توصیه می‌کنند که بیماران بستری مبتلا به کولیت ناشی از CMV، گانسیکلوویر وریدی با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم دوبار در روز دریافت کنند، در حالی که درمان‌های معمول با کورتیکواستروئیدها یا داروهای نجات‌بخش مانند اینفلیکسیماب یا سیکلوسپورین ادامه یابد. در مقابل، دستورالعمل‌های ECCO مدت زمان درمان وریدی با گانسیکلوویر را بین ۵ تا ۱۰ روز تعیین کرده و امکان تغییر زودتر به درمان خوراکی در صورت بهبود بالینی بیمار فراهم است (۹۴، ۱۱). در مواردی که بیماران نسبت به گانسیکلوویر مقاومت نشان دهند یا قادر به تحمل آن نباشند، فوسکارنت وریدی با دوز ۹۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم دوبار در روز به مدت ۲ تا ۳ هفته به عنوان گزینه جایگزین توصیه می‌شود و در صورت بروز عوارض جدی مانند نوتروپنی یا ترومبوسیتوپنی شدید، مشاوره با متخصص بیماری‌های عفونی الزامی است (۱۱، ۹۵). در نهایت، در موارد نادر که فعال‌سازی سیستمیک CMV منجر به عوارض شدید مانند مننژوانسفالیت، پنومونیت، هپاتیت یا ازوفازیت شود، تمامی دستورالعمل‌ها بر قطع فوری داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و آغاز سریع درمان ضد ویروسی تحت نظر متخصص بیماری‌های عفونی تأکید دارند، زیرا این رویکرد با بهبود بالینی و کاهش میزان مرگ و میر همراه است (۱۱، ۹۴، ۹۵). داروهای ضد ویروسی میزان کولکتومی را در بیماران کولیت اولسراتیو دارای تراکم بالای سایتومگالوویروس کاهش می‌دهد. در یک مطالعه درمان ضد

¹² British Society guidelines

بیشتری از جمله شدت بالاتر بیماری، طولانی‌تر شدن مدت بستری، افزایش هزینه‌های بیمارستانی، تأخیر در ترخیص، افزایش خطر کولکتومی و بالاتر بودن نرخ مرگ‌ومیر هستند (۹۸). مطالعات نشان می‌دهند که بیماران دارای CMV تقریباً دو برابر بیشتر در معرض کولکتومی قرار دارند و این افزایش خطر ممکن است به عوارضی مانند مگا کولون سمی و سوراخ شدن کولون مرتبط با کولیت CMV مربوط باشد (۹۸).

شروع درمان CMV در کولیت اولسراتیو فعال باید با دقت انجام شود، زیرا تمایز بین فعال‌سازی مجدد ویروس و کولیت ناشی از آن دشوار است. پس از بستری و شروع درمان ضد التهابی، بیمار تحت بررسی‌های تشخیصی برای شناسایی عفونت فعال CMV قرار می‌گیرد. در صورت مشاهده نشانه‌های واضح عفونت مانند نتایج مثبت آزمایش‌های بافتی یا بار ویروسی بالا، درمان ضد ویروسی آغاز می‌شود و در غیر این صورت، تصمیم‌گیری بر اساس ارزیابی بالینی و یافته‌های اندوسکوپی انجام می‌گیرد (۹۹). به طور گسترده پذیرفته شده است که در بیماران مبتلا به IBD که به طور همزمان دچار عفونت CMV شده‌اند، نتایج بالینی بسته به دریافت یا عدم دریافت درمان ضد ویروسی تفاوت قابل توجهی دارد (۸۲، ۱۰۰). مطالعه‌ای نشان می‌دهد که درمان دو هفته‌ای با گانسیکلوویر IV در بیماران مبتلا به IBD متوسط تا شدید و کولیت ناشی از CMV، منجر به بهبود بالینی قابل توجه‌تر، کاهش طول مدت بستری در بیمارستان، کاهش نرخ عود بیماری و کاهش نیاز به کولکتومی نسبت به درمان‌های کوتاه‌تر IV یا گانسیکلوویر خوراکی می‌شود (۱۰۱). در پیگیری بلندمدت بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو همراه با کولیت CMV، اگرچه حدود ۷۹٪ بیماران به درمان ضد ویروسی پاسخ مطلوب نشان دادند، اما پیامدهای بالینی آن‌ها همچنان نامطلوب گزارش شده است. نرخ بستری مجدد طی ۱۰ سال پیگیری در این بیماران ۴۴٫۷٪ بوده که شامل ۲۱٫۱٪ موارد کولکتومی می‌شود (۱۰۲). علاوه بر این، خطر عود کولیت CMV قابل توجه است؛ به طوری که میزان عود در بیماران مبتلا به کولیت CMV ۵۷٪ گزارش شده و ۷۵٪ از این عودها در فاصله ۸ ماه پس از مرحله اولیه بیماری رخ داده است (۱۰۲). در یک مطالعه جدید، در بیماران IBD مبتلا به کولیت CMV طی ۱۲ ماه ۲۹٪ دچار عود کولیت CMV، ۳۶٪ مجدداً بستری و ۲۱٪ تحت کولکتومی قرار گرفتند، در حالی که بهبودی بیماری تنها در ۷٪ طی ۶ ماه و ۲۹٪ طی ۱۲ ماه حاصل شد (۱۰۳). مقایسه با مطالعات پیشین نشان می‌دهد که نرخ کولکتومی مشابه باقی مانده، اما نرخ بستری مجدد کمتر بوده که احتمالاً ناشی از استفاده از داروهای بیولوژیک جدیدتر و درمان ضد ویروسی است که در این مطالعه تمامی بیماران درمان ضد ویروسی دریافت کرده بودند (۱۰۳). همچنین در مطالعه‌ای نشان داده شد که درمان ضد ویروسی مناسب در بیماران بستری مبتلا به کولیت CMV

ویروس میزان کولکتومی را در بیماران دارای عفونت درجه پایین سایتومگالوویروس تغییر نداد؛ در حالی که این درمان در بیماران دارای تراکم بالای عفونت سایتومگالوویروس، کولکتومی را به میزان ۴۴٪ در درمان ضد ویروسی در مقابل ۸۳٪ بدون درمان ضد ویروسی کاهش داد (۹۶). در یک مطالعه دیگر ۱۴ روز بعد از تجویز گانسیکلوویر ۸ بیمار از ۱۲ بیمار مبتلا به عفونت سایتومگالوویروس علائم بیماری از بین رفتند و ویژگی‌های اندوسکوپی بهبود پیدا کردند (۵۲). همچنین در یک مطالعه بر روی ۱۱۸ بیمار مبتلا به بیماری‌های التهابی روده، که ۴۲ نفر از آن‌ها به کولیت سایتومگالوویروسی مبتلا بودند، مشخص شد که درمان ضد ویروسی مناسب می‌تواند عوارض کلی بیماری را در بیماران بستری به طور چشمگیری کاهش دهد. بیمارانی که کمتر از ۱۴ روز گانسیکلوویر دریافت کرده بودند، بیشتر در معرض عوارض و نیاز به جراحی قرار داشتند، در حالی که درمان کامل و به موقع با این دارو، به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری کرون، منجر به کاهش قابل توجهی در بروز عوارض شد (۹۷).

جدول ۲. انواع داروهای مورد استفاده در بیماران IBD با عفونت CMV

دارو	مزایا	معایب
۵- آمینوسیالات	داروی خط اول در کولیت اولسراتیو/بهبودی نسبی در بیماران IBD	برای بیماران مقاوم به استروئید مفید نیست
کورتیکو استروئید ها	کاهش سریع التهاب مخاطی	تضعیف سیستم ایمنی / فعال سازی مجدد CMV
اینفلیکسماکسب (IFX)	بهبود بالینی و ترمیم مخاط / کاهش خطر کولکتومی	به تنهایی برای همه بیماران با عفونت CMV کافی نیست
آدالیموماب (ADA)	جایگزین مناسب برای IFX در کولیت اولسراتیو	
آزاتیوپرین (AZA) و و-۶-مرکاپتوپورین (MP-6)	موثر در بیماران مقاوم به استروئید	عوارض زیاد/ افزایش خطر سرطان به خصوص لنفوم غیر هوچکین
گانسیکلوویر، فوسکارنت و والگانسیکلوویر	کاهش میزان کولکتومی در بیماران با تراکم بالای CMV	کاربرد فقط در بیماران با آزمایش مثبت CMV
سیکلوسپورین (CsA) A	کاهش التهاب	در ارتباط با فعال سازی مجدد CMV

پیگیری بالینی

به طور کلی، شیوع CMV در بستری‌های IBD در سال‌های اخیر افزایش یافته و مطالعات پیامدهای نامطلوب سایتومگالوویروس و مصرف منابع بهداشتی درمانی در بیماران بستری مبتلا به بیماری‌های التهابی روده نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به CMV در مقایسه با بیماران فاقد CMV، دارای پیامدهای نامطلوب

در این بیماران همراه است. در کولیت اولسراتیو فعال شدن سلول های Th2 از تولید سایتوکاین های ضد ویروسی جلوگیری می کند؛ در حالی که در بیماری کرون به دلیل تولید سایتوکاین های ضد ویروسی مثل اینترفرون گاما تکثیر سایتومگالوویروس محدود می شود. سایتومگالوویروس ممکن است در بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به بیماری شدید التهابی روده، خصوصاً در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو مقاوم به داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، یک بیماری زای واقعی باشد، و پاسخ خوب به ضد ویروس حداقل در برخی از این بیماران ثبت شده است. همچنین استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی در بروز و تشدید عفونت و کولیت سایتومگالوویروس نقش دارد. مطالعات نشان می دهد جلوگیری از عفونت سایتومگالوویروس توسط داروهای ضد ویروسی، استفاده توأم از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی را برای کاهش التهاب مخاطی در بیماران التهابی روده را فراهم می سازد و کاهش میزان کولکتومی را به همراه دارد.

به طور قابل توجهی عوارض کلی بیماری را کاهش می دهد و بیمارانی که درمان کافی دریافت نکرده بودند، عوارض و نیاز به کولکتومی بیشتری داشتند. علاوه بر این، عود کولیت CMV پس از درمان با بازگشت علائم بالینی و مثبت شدن رنگ آمیزی IHC برای CMV تعریف شد و نرخ عود مشاهده شده پس از درمان حدود ۲۳٪ بود، که نشان دهنده اهمیت پیگیری مستمر بیماران پس از تکمیل درمان ضد ویروسی برای شناسایی فعال شدن مجدد ویروس است (۹۷).

نتیجه گیری

به طور کلی به نظر می رسد فعال شدن مجدد سایتومگالوویروس در تشدید بیماری کولیت اولسراتیو مقاوم به استروئید نقش داشته باشد. فعال سازی مجدد ویروس CMV در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو طی دهه ها مورد بررسی قرار گرفته و مطالعات نشان داده اند که این وضعیت با افزایش خطر عوارض جراحی و مرگومیر

REFERENCES:

- Craviotto V, Furfaro F, Loy L, Zilli A, Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, et al. Viral infections in inflammatory bowel disease: Tips and tricks for correct management. *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4276-97.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012; 380 (9853):1590-605.
- Mahendra G, Hewavisenthi J. The Role of the Pathologist in Ulcerative Colitis. In: Pal P, editor. *Ulcerative Colitis - Etiology, Diagnosis, Diet, Special Populations, and the Role of Interventional Endoscopy*. Rijeka: IntechOpen; 2022.
- Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res*. 2020;3:48.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
- Chhibba T, Gros B, King JA, Windsor JW, Gorospe J, Leibovitch H, et al. Environmental risk factors of inflammatory bowel disease: toward a strategy of preventative health. *J Crohns Colitis*. 2025;19(4):jjaf042.
- Jauregui-Amezaga A, Smet A. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2024;13(16):4622.
- Hamlin PJ, Shah MN, Scott N, Wyatt JI, Howdle PD. Systemic cytomegalovirus infection complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Postgrad Med J*. 2004;80(942):233-5.
- Park SC, Jeon YM, Jeon YTJKjoim. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):383-392.
- Luangsirithanya P, Treeware S, Pongpaibul A, Pausawasdi N, Limsrivilai J. Cytomegalovirus enterocolitis with subsequent diagnosis of coexisting new-onset inflammatory bowel disease: Two case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(8):e24914.
- Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913.
- Gilmore RB, Taylor KM, Morrissey CO, Gardiner BJ. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a clinical approach. *Intern Med J*. 2022;52(3):365-8.
- Venturini C, Breuer J. Cytomegalovirus Genetic Diversity and Evolution: Insights into Genotypes and Their Role in Viral Pathogenesis. *Pathogens*. 2025;14(1):50.
- Hage E, Wilkie GS, Linnenweber-Held S, Dhingra A, Suárez NM, Schmidt JJ, et al. Characterization of human Cytomegalovirus genome diversity in immunocompromised hosts by whole-genome sequencing directly from clinical specimens. *J Infect Dis*. 2017;215(11):1673-83.
- Perera MR, Wills MR, Sinclair JH. HCMV Antivirals and Strategies to Target the Latent Reservoir. *Viruses*. 2021;13(5):817.
- J KS, J PK, Rupert S, C PR. Prevalence and Impact of Cytomegalovirus Primary Infection and Reactivation on Graft Function in Post-Renal Transplant Recipients. *Cureus*. 2024;16(11):e74483.
- Klopach ET. Chronic Stress and Latent Virus Reactivation: Effects on Immune Aging, Chronic Disease Morbidity, and Mortality. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2023;78(10):1707-16.
- Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolesc Med State Art Rev*. 2010;21(2):251-64, ix.
- Fernández S, Grafia I, Peyrony O, Canet E, Vigneron C,

- Monet C, et al. Clinical characteristics and outcomes of immunocompromised critically ill patients with cytomegalovirus end-organ disease: a multicenter retrospective cohort study. *Crit Care*. 2024;28(1):243.
20. Yeh PJ, Wu RC, Chen CL, Chiu CT, Lai MW, Chen CC, et al. Cytomegalovirus Diseases of the Gastrointestinal Tract in Immunocompetent Patients: A Narrative Review. *Viruses*. 2024;16(3):346.
 21. Li S, Xie Y, Yu C, Zheng C, Xu Z. The battle between host antiviral innate immunity and immune evasion by cytomegalovirus. *Cell Mol Life Sci*. 2024;81(1):341.
 22. Halenius A, Hengel H. Human cytomegalovirus and autoimmune disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:472978.
 23. Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis*. 2012;44(7):541-8.
 24. Subramanian V, Finlayson C, Harrison T, Rice P, Pollok R. Primary cytomegalovirus infectious colitis complicating Crohn's disease successfully treated with oral valganciclovir. *J Crohns Colitis*. 2010;4(2):199-202.
 25. Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(9):879-84.
 26. Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(10):823-9.
 27. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1516-21.
 28. Lévêque N, Brixi-Benmansour H, Reig T, Renois F, Talmud D, Brodard V, et al. Low frequency of cytomegalovirus infection during exacerbations of inflammatory bowel diseases. *J Med Virol*. 2010;82(10):1694-700.
 29. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):2001-8.
 30. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1162-71.
 31. Peppenelli MA, Arend KC, Cojohari O, Moorman NJ, Chan GC. Human Cytomegalovirus stimulates the synthesis of select Akt-dependent antiapoptotic proteins during viral entry to promote survival of infected monocytes. *J Virol*. 2016;90(6):3138-47.
 32. Cojohari O, Peppenelli MA, Chan GC. Human Cytomegalovirus induces an atypical activation of Akt to stimulate the survival of short-lived monocytes. *J Virol*. 2016;90(14):6443-52.
 33. Collins-McMillen D, Buehler J, Peppenelli M, Goodrum F. Molecular Determinants and the Regulation of Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation. *Viruses*. 2018;10(8):444.
 34. Heald-Sargent TA FE, Liu X, Thorp EB, Abecassis MM, Zhang ZJ, et al. New Insights Into the Molecular Mechanisms and Immune Control of Cytomegalovirus Reactivation. *Transplantation*. 2020;104(5):e118-e24.
 35. Isomura H, Stinski MF. Coordination of late gene transcription of human cytomegalovirus with viral DNA synthesis: recombinant viruses as potential therapeutic vaccine candidates. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2013;17(2):157-66.
 36. Lučin P, Karelůša L, Blagojević Zagorac G, Mahmutefendić Lučin H, Pavišić V, Jug Vučko N, et al. Cytomegaloviruses exploit recycling Rab proteins in the sequential establishment of the assembly compartment. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:165.
 37. Forte E, Swaminathan S, Schroeder Mark W, Kim Jeong Y, Terhune Scott S, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Reactivation of Human Cytomegalovirus Independently of Myeloid Cell Differentiation following Posttranscriptional Establishment of Latency. *mbio*. 2018;9(5):10.1128/mbio.01560-18.
 38. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1498-9.
 39. Sander WJ, O'Neill HG, Pohl CH. Prostaglandin E(2) As a Modulator of Viral Infections. *Front Physiol*. 2017;8:89.
 40. Onisor D BO, Mocan S, Stoian M, Avram C, Boicean A, et al. Cytomegalovirus in ulcerative colitis: An unwanted "guest". *Pathogens*. 2024;13(8):650.
 41. Uchino M, Matsuoka H, Bando T, Hirata A, Sasaki H, Hirose K, et al. Clinical features and treatment of ulcerative colitis-related severe gastroduodenitis and enteritis with massive bleeding after colectomy. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(2):239-45.
 42. Suárez-Lledó M, Martínez-Cibrián N, Gutiérrez-García G, Dimova-Svetoslavova V, Marcos MA, Martín-Antonio B, et al. Deleterious effect of steroids on Cytomegalovirus infection rate after allogeneic stem cell transplantation depends on pretransplant Cytomegalovirus serostatus of donors and recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):2088-93.
 43. Minami M OM, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol*. 2007;13(5):754-60.
 44. D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A, et al. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNF α therapy. *J Clin Virol*. 2008;43(2):180-3.
 45. Tian Y, Dai J, Yang Y, Guo X, Wang W, Li F, et al. Relationship between the risk of intestinal mucosal Epstein-Barr virus and/or cytomegalovirus infection and peripheral blood NK cells numbers in patients with ulcerative colitis: a cross-

- sectional study in Chinese population. *Front Microbiol.* 2024;15:1498483.
46. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, DeBose R, Barr N, Laine LJDd, sciences. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(4):1059-65.
 47. Kojima T, Watanabe T, Hata K, Shinozaki M, Yokoyama T, Nagawa H. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(6):706-11.
 48. Nowacki TM BD, Meister T, Heidemann J, Lenze F, Schmidt HH, et al. Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *J Clin Virol.* 2018;105:103-8.
 49. Qin Y WG, Kong D, Li G, Wang H, Qin H, et al. Risk factors of Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients: A meta-analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(11):1952.
 50. Wisniewski A, Kirchgessner J, Seksik P, Landman C, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(3):303-13.
 51. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casa A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):773-5.
 52. Wada Y, Matsui T, Matake H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(10 Suppl):S59-65.
 53. Roblin X, Pillet S, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, Chambonnière ML, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in steroid-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(7):E1396-7.
 54. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández Á, García-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(10):1373-9.
 55. Chen MX, Chen Y, Fu R, Wang JY, Liu SY, Shen TB. Cytomegalovirus infection initiates inflammatory bowel disease by activating a positive MyD88/NF-κB feedback loop in allogeneic skin transplantation mice. *Virol J.* 2025;22(1):101.
 56. van Leeuwen EEM, Remmerswa EBM, Vossen MTM, Rowshani AT, Wertheim-van Dillen PME, van Lier RAW, et al. Emergence of a CD4+ CD28- granzyme B+, cytomegalovirus-specific T cell subset after recovery of primary cytomegalovirus infection. *J Immunol.* 2004;173(3):1834-41.
 57. Yi HA, Kim MS, Jang SY, Lee YM, Ahn JH, Lee CH. Cellular signals involved in cyclooxygenase-2 expression induced by human cytomegalovirus. *Virus Res.* 2009;146(1-2):89-96.
 58. Criscuolo V, Rizzuto MR, Montalbano L, Gallo E, Cottone M. Natural history of cytomegalovirus infection in a series of patients diagnosed with moderate-severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(5):633-8.
 59. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Jeong SY, Park SJ, Cheon JH, et al. Long-term outcomes of cytomegalovirus reactivation in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a multicenter study. *Gut Liver.* 2014;8(6):643-7.
 60. Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012;8(4):230-9.
 61. Lee HS, Park SH, Kim SH, Kim J, Choi J, Lee HJ, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with cytomegalovirus colitis in patients with acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(4):912-8.
 62. Wang W, Chen X, Pan J, Zhang X, Zhang L. Epstein-Barr Virus and Human Cytomegalovirus Infection in Intestinal Mucosa of Chinese Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol.* 2022;13:915453.
 63. Hirayama Y, Ando T, Hirooka Y, Watanabe O, Miyahara R, Nakamura M, et al. Characteristic endoscopic findings and risk factors for cytomegalovirus-associated colitis in patients with active ulcerative colitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(6):301-9.
 64. Suzuki H, Kato J, Kuriyama M, Hiraoka S, Kuwaki K, Yamamoto K. Specific endoscopic features of ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus infection. *World J Gastroenterol.* 2010;16(10):1245-51.
 65. Criscuolo V, Rizzuto MR, Gallo E, Orlando A, Cottone M. Toxic megacolon and human Cytomegalovirus in a series of severe ulcerative colitis patients. *J Clin Virol.* 2015;66:103-6.
 66. Soni K, Puing A. Cytomegalovirus Colitis in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Viruses.* 2025;17(6):752.
 67. Ozdemir B, Atay A, Kayhan MA, Ozin YO, Gokce DT, Altunsoy A, et al. Tissue quantitative RT-PCR test for diagnostic significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease and treatment response: Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(31):e34463.
 68. Périllaud-Dubois C, Bouthry E, Jadoui A, Leng AL, Roque-Afonso AM, Vauloup-Fellous C. Positive predictive values of CMV-IgM and importance of CMV-IgG avidity testing in detecting primary infection in three different clinical settings. A French retrospective cohort study. *J Clin Virol.* 2020;132:104641.
 69. Mavropoulou E, Ternes K, Mechie NC, Bremer SCB, Kunsch S, Ellenrieder V, et al. Cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel disease and after haematopoietic stem cell transplantation: diagnostic accuracy, predictors, risk factors and disease outcome. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;6(1):e000258.
 70. Halfon P, Berger P, Khiri H, Martineau A, Pénaranda G, Merlin M, et al. Algorithm based on CMV kinetics DNA viral load for preemptive therapy initiation after hematopoietic cell transplantation. *J Med Virol.* 2011;83(3):490-5.
 71. Prachasitthisak N, Tanpowpong P, Lertudomphonwanit C, Treepongkaruna S, Boonsathorn S, Angkathunyakul N, et al. Short article: Stool cytomegalovirus polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus-related gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*

- 2017;29(9):1059-1063.
72. Nahar S, Iraha A, Hokama A, Uehara A, Parrott G, Ohira T, et al. Evaluation of a multiplex PCR assay for detection of cytomegalovirus in stool samples from patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(44):12667-75.
 73. Sendur IN, K ksoy B, Balaban YH. Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplant Recipients. *OBM Transplantation*. 2025;09(02):244.
 74. Osaki R, Andoh A, Tsujikawa T, Ogawa A, Koizumi Y, Nakahara T, et al. Acute cytomegalovirus infection superimposed on corticosteroid-naive ulcerative colitis. *Intern Med*. 2008;47(14):1341-4.
 75. Boppana SB, Smith RJ, Stagno S, Britt WJ. Evaluation of a microtiter plate fluorescent-antibody assay for rapid detection of human cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol*. 1992;30(3):721-3.
 76. Goetgebuer RL, van der Woude CJ, Bakker L, van der Eijk AA, de Ridder L, de Vries AC. The diagnosis and management of CMV colitis in IBD patients shows high practice variation: a national survey among gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(11):1321-6.
 77. Naganuma M. Solving the questions regarding 5-aminosalicylate formulation in the treatment of ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2020;55(11):1013-22.
 78. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder VJG. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35(3):360-2.
 79. Rizzo G, Pugliese D, Armuzzi A, Coco C. Anti-TNF alpha in the treatment of ulcerative colitis: a valid approach for organ-sparing or an expensive option to delay surgery? *World J Gastroenterol*. 2014; 20(17):4839-45.
 80. Pillet S, Jarlot C, Courault M, Del Tedesco E, Chardon R, Saint-Sardos P, et al. Infliximab does not worsen outcomes during flare-ups associated with cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1580-6.
 81. Kopylov U, Papamichael K, Katsanos K, Waterman M, Bar-Gil Shitrit A, Boysen T, et al. Impact of infliximab and cyclosporine on the risk of colectomy in hospitalized patients with ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus—a multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1605-1613.
 82. Park SH, Yang SK, Hong SM, Park SK, Kim JW, Lee HJ, et al. Severe disease activity and cytomegalovirus colitis are predictive of a nonresponse to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(12):3592-9.
 83. Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Honzawa Y, Chiba T. Cytomegalovirus affects clinical outcome of infliximab in ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):510-1.
 84. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, Huang B, Pollack PF, Lazar A, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1700-9.
 85. Maconi G, Colombo E, Zerbi P, Sampietro GM, Fociani P, Bosani M, et al. Prevalence, detection rate and outcome of cytomegalovirus infection in ulcerative colitis patients requiring colonic resection. *Dig Liver Dis*. 2005;37(6):418-23.
 86. Olaisen M, Rydning A, Martinsen TC, Nordrum IS, Mj nes P, Fossmark R. Cytomegalovirus infection and postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing colectomy. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(7):845-52.
 87. Jones A, McCurdy JD, Loftus Jr EV, Bruining DH, Enders FT, Killian JM, Smyrk TC. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):949-55.
 88. Dom nech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández  , Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(10):1373-9.
 89. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, Sostegni R, Costa C, Leto R, et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(7):896-902.
 90. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD000478.
 91. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Azathioprine and 6-Mercaptopurine: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847-58.e4.
 92. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study: A prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(1):51-6.
 93. Shukla T, Singh S, Loftus Jr EV, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral therapy in steroid-refractory ulcerative colitis with Cytomegalovirus: Systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2718-25.
 94. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
 95. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-68.
 96. Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients. *Ulcers*. 2011;2011:1-7.
 97. Hsieh C-R, Wu R-C, Kuo C-J, Yeh P-J, Yeh Y-M, Chen C-L, et al. Adequate antiviral treatment lowers overall complications of cytomegalovirus colitis among inpatients with inflammatory bowel diseases. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):443.
 98. Gholami Shahrehabak M, Kouchaki H, Gholami Shahrehabak M, et al. Prevalence, detection rate and outcome of cytomegalovirus infection in ulcerative colitis patients requiring colonic resection. *Dig Liver Dis*. 2005;37(6):418-23.

- bak A, Ravankhah M, Abdollahi M, Akbari M, Lankarani KB. Systematic review and meta-analysis of cytomegalovirus-associated adverse outcomes and healthcare resource utilization in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2025;40(1):101.
99. Yokoyama Y, Yamakawa T, Hirano T, Kazama T, Hirayama D, Wagatsuma K, Nakase H. Current Diagnostic and Therapeutic Approaches to Cytomegalovirus Infections in Ulcerative Colitis Patients Based on Clinical and Basic Research Data. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2438.
 100. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Jeong SY, Park SJ, Cheon JH, et al. Long-term outcomes of cytomegalovirus reactivation in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a multi-center study. *Gut Liver.* 2014;8(6):643-7.
 101. Ahmed I, Kassem W, Salam Y, Furnari M, Mehta T. Outcome of Cytomegalovirus Colitis in Inflammatory Bowel Disease with Different Regimes of Ganciclovir. *Middle East J Dig Dis.* 2018;10(4):220-9.
 102. Oh SJ, Lee CK, Kim YW, Jeong SJ, Park YM, Oh CH, et al. True cytomegalovirus colitis is a poor prognostic indicator in patients with ulcerative colitis flares: the 10-year experience of an academic referral inflammatory bowel disease center. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(8):976-83.
 103. Singh G, Rentsch C, Beattie W, Christensen B, Macrae F, Segal JP. Long-Term Follow Up of Patients Treated for Inflammatory Bowel Disease and Cytomegalovirus Colitis. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(18):2030.