

Tỷ lệ và các yếu tố nguy cơ nhiễm cytomegalovirus trên bệnh nhân sau ghép gan từ người hiến sống

Prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in patients after living donor liver transplantation

Vũ Văn Quang*, Trương Thị Ánh Huyền**,
Lê Văn Thành*, Nguyễn Cường Thịnh*

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ và các yếu tố nguy cơ nhiễm cytomegalovirus (CMV) sau ghép gan từ người hiến sống. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu 151 trường hợp được ghép gan từ người hiến sống, từ tháng 10 năm 2017 đến tháng 01 năm 2023, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Kết quả:** Trung vị tuổi: 55 (19-75), 85,4% là nam giới, trung vị BMI: 23,12 (16,38-40,3), trung vị điểm MELD: 21 (6-44); CMV IgG dương tính ở 100% người nhận gan và 98% người hiến gan. 8 trong số 151 trường hợp bị nhiễm CMV sau ghép gan (5,29%), phân tích hồi quy đơn biến theo mô hình Cox cho kết quả thời gian nằm ICU sau ghép gan kéo dài làm tăng nguy cơ nhiễm CMV sau ghép. **Kết luận:** Nhiễm CMV là nhiễm khuẩn cơ hội phổ biến nhất ở bệnh nhân ghép gan. Vì vậy, cần chẩn đoán sớm và điều trị tích cực, đúng phác đồ để làm giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong sau ghép gan.

Từ khóa: Nhiễm CMV, ghép gan, yếu tố nguy cơ.

Summary

Objective: To survey CMV infection rate and risk factors after living donor liver transplantation. **Subject and method:** Retrospective study of 151 patients who underwent living - donor liver transplantation from October 2017 to January 2023 at 108 Military Central Hospital. **Result:** The median age was 55 (19-75), 85.4% of patients were male, the median BMI was 23.12 (16.38-40.3), the median MELD score was 21 (6-44); CMV seropositive were 100% of the recipient and 98% of the donor. 8 of 151 patients experienced CMV infection (5.29%), in a univariate Cox proportional hazards model analysis, a prolonged post - transplant ICU length of stay was associated with an increased risk of CMV infection. **Conclusion:** CMV infection is the most common opportunistic infection in liver transplant patients. Therefore, it is necessary to have early diagnosis and the right treatment regimen to reduce the rate of complications and mortality after liver transplantation.

Keywords: Cytomegalovirus, liver transplant, risk factors.

1. Đặt vấn đề

Cytomegalovirus (CMV) là một loại virus DNA sợi kép - thành viên của họ virus

Ngày nhận bài: 04/5/2023, ngày chấp nhận đăng: 01/6/2023

Người phản hồi: Vũ Văn Quang, Email: quangptth108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

herpes hoặc - Herpesviridae và còn được gọi là herpesvirus-5 ở người (HHV-5). CMV là một loại virus lây lan rộng, nhưng thường tiềm ẩn và có thể tái hoạt động bất cứ lúc nào [1]. Ở người trưởng thành, sự lây nhiễm xảy ra khi tiếp xúc với các chất dịch và mô cơ thể như: Nước bọt, nước mắt, máu và cơ quan, tạng ghép [2].

Nhiễm CMV được định nghĩa là phân lập được vi rút hoặc phát hiện protein vi rút (kháng nguyên) hoặc axit nucleic trong bất kỳ mẫu dịch cơ thể hoặc mô nào bất kể triệu chứng hoặc dấu hiệu của nhiễm CMV. Triệu chứng nhiễm CMV có thể biểu hiện dưới dạng: Hội chứng virus (ví dụ: Sốt, khó chịu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng tế bào lympho không điển hình, giảm tiểu cầu) hoặc bệnh CMV khi virus xâm lấn vào mô, cơ quan trong cơ thể [3].

CMV đại diện cho nhiễm khuẩn cơ hội phổ biến nhất ở những người nhận gan và làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong, ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả sau ghép gan [2], [4]. Tỷ lệ phơi nhiễm CMV trong huyết thanh trên dân số toàn cầu là 83% [5]. Đối với bệnh nhân ghép gan, 18-29% sẽ phát triển thành bệnh CMV nếu không có chiến lược phòng ngừa. Tỷ lệ mắc bệnh rất khác nhau tùy thuộc vào tình trạng huyết thanh với CMV IgG của người cho (D) và người nhận (R); tỷ lệ mắc bệnh cao tới 44-65% ở các trường hợp CMV D+/R-, 8-19% ở những bệnh nhân có huyết thanh dương tính với CMV (CMV R+) và 1-2% ở những bệnh nhân CMV D-/R- [6].

Trên thế giới đã có những nghiên cứu xác định các yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm CMV sau ghép gan, như: Không có chiến lược dự phòng CMV, tình trạng huyết thanh với CMV của người cho, khả năng tương thích HLA, nhóm máu, BMI, giới, điểm MELD, thời gian nằm viện, thời

gian nằm ICU, thời gian thiếu máu lạnh,... [7, 8, 9, 10].

Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm CMV và các yếu tố nguy cơ sau ghép gan chưa được nghiên cứu nhiều. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá tỷ lệ nhiễm CMV và yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm CMV sau ghép gan từ người hiến sống.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bao gồm các bệnh nhân được phẫu thuật thực hiện phẫu thuật ghép gan từ người hiến sống, từ tháng 10 năm 2017 đến tháng 01 năm 2023, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang, không đối chứng. Cỡ mẫu: Mẫu thuận tiện.

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Người nhận ghép gan: Tuổi, giới, BMI, MELD score, tình trạng huyết thanh với CMV IgG trước ghép gan, chỉ định ghép gan, định lượng virus CMV bằng kỹ thuật PCR (mẫu máu) sau ghép gan.

Người hiến gan: Tuổi, giới, tình trạng huyết thanh với CMV IgG.

Phẫu thuật ghép gan: Thời gian nằm ICU sau phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, thời gian thiếu máu lạnh, số đơn vị máu truyền, biến chứng mạch máu, biến chứng đường mật.

CMV IgG: Tất cả người nhận ghép gan và người cho gan đều được xét nghiệm huyết thanh học CMV trước ghép gan. Hiệu giá kháng thể IgG kháng CMV có các giá trị tương ứng: < 12 là âm tính, 12-14 là nghi ngờ, > 14 là dương tính.

CMV-DNA realtime PCR định lượng: Sau phẫu thuật ghép gan, nhiễm CMV được xác

định dựa trên xét nghiệm CMV-DNA realtime PCR định lượng (copies/mL). Người nhận được theo dõi bằng xét nghiệm trong máu sau mỗi tuần cho tới khi xuất viện hoặc tử vong. Ngưỡng phát hiện của xét nghiệm định lượng nồng độ CMV-DNA trong máu là > 100 copies/mL và bệnh nhân được chuyển sang phác đồ điều trị (Ganciclovir 10mg/kg/ngày hoặc valganciclovir 900 $\times$ 2 lần/ngày) trong thời gian 6 tháng khi có kết quả định lượng > 100 copies/mL.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR). Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng tần suất và phần trăm. Phân tích hồi quy đơn biến theo mô hình Cox được tiến hành để tính ra chỉ số HR (hazards ratio) cho mỗi liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và biến đầu ra. Giá trị $p < 0,05$ đại diện cho sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy (KTC) 95%.

3. Kết quả

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện từ tháng 10/2017 đến tháng 01/2023 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, có 168 bệnh nhân được ghép gan, trong đó: 3 bệnh nhân nhận gan từ người hiến chết não, 165 bệnh nhân nhận gan từ người hiến sống, trong 165 bệnh nhân này, có 14 người loại khỏi danh sách nghiên cứu: 10 người tử vong trong vòng 1 tháng sau ghép và 4 người dưới 18 tuổi tại thời điểm ghép gan. Mẫu nghiên cứu của chúng tôi có 151 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí lựa chọn.

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Kết quả (n = 151)
Tuổi (median, IQR)	55 (19-75)
Giới (nam)	129 (85,4%)
BMI (kg/m ²)	23,12 (16,38-40,3)
Chẩn đoán	
HCC	61 (40,4%)
ACLF	48 (31,8%)
Xơ gan	39 (25,8%)
Khác	3 (2%)
Điểm MELD	21 (6-44)
CMV-IgG trước ghép gan của người nhận	
Dương tính	151 (100%)
Thời gian nằm ICU (median, IQR)	6 (3-47)
Thời gian thiếu máu lạnh (median, IQR)	72 (30-142)
Thời gian phẫu thuật (median, IQR)	435 (304-655)

Trong mẫu nghiên cứu này, có 129 nam (85.4%), trung vị tuổi là 55 (19-75), trung vị BMI lúc nhập viện là 23,12 (16,38-40,3), trung vị điểm MELD trước ghép gan là 21 (6-44), trung vị thời gian nằm ICU là 6 ngày (3-47), trung vị thời gian thiếu máu lạnh là 72 phút (30-142) và trung vị thời gian phẫu thuật là 435 phút (304-655). Có 61 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, 39 bệnh nhân xơ gan, 48 bệnh nhân suy gan cấp trên nền bệnh gan mạn tính, và 3 bệnh nhân có chỉ định ghép gan khác; 100% người nhận có huyết thanh dương tính với CMV IgG.

Đối với người hiến gan, có 113 nam (74,8%), trung vị tuổi là 31 (18-54), 148 (98%) người hiến có huyết thanh dương tính với CMV IgG.

3.2. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm CMV sau ghép gan

Trong thời gian theo dõi trung bình 18 tháng (1-65 tháng) chúng tôi ghi nhận có 8

trong số 151 bệnh nhân nhiễm CMV sau ghép gan, nồng độ CMV-DNA trong máu trung bình là 18017 copies/mL (136-105.000), trong đó tỷ lệ nhiễm CMV là 6/8 (75%) trường hợp trong 1 tháng, 1/8 (12,5%) trường hợp trong 3 tháng và 1/8 (12,5%) trường hợp trong 7 tháng sau ghép gan.

3.3. Một số yếu tố nguy cơ liên quan nhiễm CMV sau ghép gan

Bảng 2. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm CMV sau ghép gan

Phân tích đơn biến		
	HR (95% CI)	p
Người nhận gan		
Tuổi (mỗi 10 tuổi)	1,198 (0,550-2,614)	0,649
Giới	4,211 (0,755-23,489)	0,101
BMI	0,993 (0,759-1,301)	0,961
MELD	1,045 (0,983-1,110)	0,157
Người hiến gan		
Tuổi (mỗi 10 tuổi)	1,773 (0,615-5,108)	0,289
Giới	28,238 (0,002-444502)	0,498
CMV IgG (+)	0,046 (0,000-2631668)	0,735
Phẫu thuật		
Thời gian nằm ICU	1,073 (1,016-1,132)	0,011

Phân tích đơn biến		
	HR (95% CI)	p
Thời gian thiếu máu lạnh	1,017 (0,980-1,056)	0,376
Thời gian phẫu thuật	0,988 (0,989-1,008)	0,701
Biến chứng mạch máu	0,366 (0,042-3,202)	0,364
Biến chứng đường mật	1,450 (0,283-7,415)	0,656
Số đơn vị máu truyền	0,934 (0,696-1,254)	0,651

Thực hiện phân tích hồi quy đơn biến theo mô hình Cox với 13 biến khảo sát mối liên quan đến tình trạng nhiễm CMV sau ghép gan ở người nhận, kết quả cho thấy: Thời gian người bệnh nằm ICU sau phẫu thuật ghép gan kéo dài (HR 1,084, $p < 0,001$) liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm CMV sau ghép gan. Các yếu tố còn lại không có sự liên quan đến nguy cơ nhiễm CMV sau ghép gan.

4. Bàn luận

Hiện tại trên thế giới số lượng người có nhu cầu ghép gan ngày càng lớn và quản lý sau ghép gan ngày càng được quan tâm. Trong đó, tình trạng nhiễm CMV là nhiễm khuẩn cơ hội phổ biến nhất sau ghép gan, nó ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Thống kê cho thấy trung vị tuổi của người nhận gan trong nghiên cứu là 55, nhỏ nhất là 19, lớn nhất là 75, đa số là nam giới (85,4%), trung vị BMI là 23 trong đó 28% bệnh nhân có chỉ số BMI > 25, trung vị điểm MELD là 21, có 40,4% bệnh

nhân có bệnh lý ác tính (ung thư biểu mô tế bào gan); tình trạng huyết thanh dương tính với CMV IgG ở 100% người nhận gan và 98% người hiến gan.

Nghiên cứu của tác giả Bruminhent và cộng sự với 225 bệnh nhân được ghép gan tại một trung tâm ở Hoa Kỳ trong khoảng thời gian từ tháng 01 năm 2002 đến tháng 6 năm 2013, cho thấy: Trung vị tuổi là 57, trung vị điểm MELD là 25; kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [7]. Tuy nhiên, có sự khác biệt ở các đặc điểm: Sự phân bố giới tính là gần như bằng nhau (nam chiếm 57%), trung vị BMI cao hơn (27kg/m^2), tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh ác tính chiếm 28% và tỷ lệ người hiến gan có CMV IgG dương tính chiếm 62%. Sự khác biệt về các chỉ số này là hoàn toàn phù hợp với thể trạng (BMI thấp hơn), dịch tễ học (tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan cao, tỷ lệ người dân trong cộng đồng nói chung và trong quần thể người ghép gan, cho gan nói riêng có tình trạng CMV IgG dương tính rất cao) của người Việt Nam.

Một nghiên cứu khác của tác giả Nina Singh và cộng sự trên 182 bệnh nhân trải qua ghép gan tại trung tâm y tế Pittsburgh, tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nhiễm CMV sau ghép là 52,9, nhóm không nhiễm CMV là 50,4. Giới nam chiếm đa số (97%) trong cả 2 nhóm [8]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, điểm khác biệt rõ rệt là về tỷ lệ người hiến có CMV IgG huyết thanh dương tính (35%). Điều này có thể giải thích do sự khác nhau về chủng tộc và đặc biệt các nghiên cứu thu thập dữ liệu trên thế giới cho thấy người châu Á có tình trạng huyết thanh dương tính với CMV cao hơn các châu lục khác [7], [8].

4.2. Tỷ lệ nhiễm CMV sau ghép gan

Tất cả 151 trường hợp đưa vào nghiên cứu này đều có tình trạng huyết thanh dương tính với CMV IgG trước khi ghép gan và 5,29% (8/151) bệnh nhân nhiễm CMV sau ghép gan. Tất cả các ca nhiễm CMV này đều được xác định ở các bệnh nhân có tình trạng R+/D+. Kết quả này thấp hơn so với một số nghiên cứu khác trên thế giới.

Nghiên cứu của tác giả Bruminhent và cộng sự có 42/225 (18,67%) bệnh nhân nhiễm CMV sau ghép gan [7]. Nghiên cứu khác của Nina Singh và cộng sự, tỷ lệ nhiễm CMV là 39,5%, trong đó nhiễm CMV phát triển ở 32,5% (38/117) bệnh nhân R+, 84,6% (33/39) bệnh nhân R-/D+ và 3,8% (1/26) bệnh nhân R-/D- [8].

So với kết quả của tác giả Dahiya và tác giả trên mẫu nghiên cứu 132 bệnh nhân, xác định tình trạng nhiễm CMV lên tới 43,9% (58/132) và tất cả các trường hợp đều có CMV IgG dương tính trước ghép [9]. Cũng theo tác giả, 70% dân số tiếp xúc với CMV trước tuổi trưởng thành và virus này không hoạt động trong cơ thể sau đó. Nó sẽ được kích hoạt tái hoạt động trở lại khi có tình trạng suy giảm miễn dịch của bệnh nhân. Người nhận có thể bị nhiễm CMV thông qua bội nhiễm chủng virus khác từ người cho có huyết thanh dương tính, hoặc do truyền máu, hoặc bị nhiễm trùng mới.

Về thời gian phát hiện nhiễm CMV sau ghép gan, trong 8 bệnh nhân này có 6 trường hợp (75%) xảy ra trong 1 tháng, 1 trường hợp (12,5%) sau 3 tháng và 1 trường hợp (12,5%) sau 7 tháng ghép gan, trung vị là 12 ngày (IQR 4-232). Kết quả này ngắn hơn - sự nhiễm CMV xảy ra sớm hơn - so với nghiên cứu khác.

Trong nghiên cứu của Yim, trung vị thời gian từ sau ghép gan đến thời điểm phát hiện nhiễm CMV là 28 ngày (IQR 13-53) [10], nghiên cứu của Dahiya cho kết quả

trung vị thời gian là 20 ngày (IQR 15,3-26) sau khi cấy ghép [9].

4.3. Khảo sát một số yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm CMV sau ghép gan

Thực hiện phân tích hồi quy đơn biến theo mô hình Cox với 13 biến cho kết quả chỉ có biến số thời gian bệnh nhân nằm ICU sau phẫu thuật ghép gan kéo dài làm tăng nguy cơ nhiễm CMV sau ghép ($p=0,011$).

So sánh với nghiên cứu của Bruminhent và cộng sự: thực hiện phân tích đơn biến trong nghiên cứu này cho kết quả có một số yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm CMV sau ghép, bao gồm: Chỉ số BMI cao, hiệu giá kháng thể CMV trước ghép < 60AU/mL, tuổi người hiến cao, tình trạng huyết thanh dương tính với CMV IgG của người hiến, sử dụng IL2RA đối với liệu pháp cảm ứng, thời gian thiếu máu lạnh, thời gian phẫu thuật, biến chứng phẫu thuật, số lần nhiễm khuẩn và thời gian nằm ICU sau ghép gan kéo dài. Có mối liên quan giữa chỉ số BMI cao và tăng nguy cơ nhiễm các virus đã được báo cáo, sự bài tiết của các cytokine từ mô mỡ ở bệnh nhân béo phì có thể gây rối loạn hệ thống miễn dịch, mặc dù cơ chế vẫn chưa rõ ràng.

Hiệu giá kháng thể CMV IgG trước hoặc sau ghép thấp làm giảm tổng thể miễn dịch dịch thể, cũng đã được chứng minh là làm tăng nguy cơ nhiễm CMV ở người nhận. Thời gian thiếu máu lạnh làm tăng nguy cơ bệnh lý đường mật và thải ghép, dẫn đến ức chế miễn dịch mạnh hơn và làm tăng nguy cơ nhiễm CMV. Nguy cơ nhiễm CMV tăng lên ở những bệnh nhân được điều trị liệu pháp cảm ứng IL2RA, điều này có thể được giải thích do sự ức chế miễn dịch mạnh hơn vì IL2RA được dùng cùng với methylprednisolone [7].

Một nghiên cứu khác của tác giả Yim và cộng sự trên 952 bệnh nhân tại Hàn Quốc với tỷ lệ nhiễm CMV sau ghép gan là 15,2% sau 3 tháng. Các yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ nhiễm CMV bao gồm: Nữ giới, điểm MELD, thời gian nằm viện trước ghép và sự bất tương đồng nhóm máu ABO [10]. Tác giả lí giải kết quả này, do việc sử dụng rituximab, trao đổi huyết tương và nhu cầu sử dụng thuốc ức chế miễn dịch với nồng độ duy trì cao hơn thường được sử dụng trong trường hợp ghép gan không tương thích nhóm máu ABO. Việc xác định giới nữ là yếu tố nguy cơ gây nhiễm CMV và các virus khác sau ghép gan, mặc dù lí do của hiện tượng này vẫn chưa hoàn toàn rõ ràng nhưng gần đây đã có những giả thuyết về các điều kiện thuận lợi do estrogen làm trung gian đối với nhiễm CMV [11].

Trong nghiên cứu của Nina Singh, chủng tộc Tây Ban Nha, tình trạng huyết thanh dương tính với CMV IgG của người hiến và người nhận mắc ung thư biểu mô tế bào gan đều là những yếu tố dự đoán độc lập gây tăng nguy cơ nhiễm CMV ở những người nhận có huyết thanh dương tính với CMV IgG. Sự khác biệt về chủng tộc dẫn đến sự khác biệt trong kiểu hình kháng nguyên bạch cầu và mức độ phù hợp kháng nguyên HLA, gây nên nguy cơ nhiễm CMV khác nhau. Đồng thời, sự khác biệt trong chủng tộc cũng liên quan đến khả năng dung nạp, dược động học thuốc ức chế miễn dịch. Ung thư biểu mô tế bào gan có nguy cơ cao gấp 5,8 lần và là yếu tố dự báo độc lập mạnh mẽ về nhiễm CMV sau ghép, do sự tăng cường sản xuất các cytokine (TNF- α ,...) dẫn đến kích thích khởi phát/tái hoạt động của CMV [8].

Nghiên cứu của chúng tôi còn có một vài điểm hạn chế: Cỡ mẫu bệnh nhân chưa đủ lớn và số lượng bệnh nhân chỉ giới hạn tại một trung tâm đơn lẻ, sự khác biệt về chủng tộc, dịch tễ học, thể trạng có thể

cho kết quả không tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới.

5. Kết luận

Nghiên cứu qua 151 trường hợp được ghép gan từ người hiến sống, tỷ lệ nhiễm CMV sau ghép gan gặp 5,29%. Phân tích đơn biến theo mô hình Cox với các biến đưa vào nghiên cứu cho kết quả thời gian bệnh nhân nằm ICU sau phẫu thuật ghép gan kéo dài làm tăng nguy cơ nhiễm CMV sau ghép. Cần thêm các nghiên cứu đánh giá các yếu tố nguy cơ khác liên quan đến tình trạng nhiễm CMV sau ghép gan nhằm đưa vào chương trình quản lý, giám sát, chăm sóc sau ghép gan, giúp chẩn đoán sớm và điều trị tích cực đúng phác đồ, giảm tỷ lệ biến chứng cũng như tử vong cho bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo

1. Gupta M, Shorman M (2023) *Cytomegalovirus*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>.
2. Lizaola-Mayo BC, Rodriguez EA (2020) *Cytomegalovirus infection after liver transplantation*. World J Transplant 10(7): 183-190.
3. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G et al (2017) *Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials: Table 1*. Snyderman DR, editor. Clin Infect Dis 64(1): 87-91.
4. Paya CV, Marin E, Keating M, Dickson R, Porayko M, Wiesner R (1993) *Solid organ transplantation: results and implications of acyclovir use in liver transplants*. J Med Virol 1: 123-127.
5. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B et al (2019) *Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis*. Rev Med Virol 29(3): 2034.
6. Yadav SK, Saigal S, Choudhary NS, Saha S, Kumar N, Soin AS (2017) *Cytomegalovirus infection in liver transplant Recipients: Current approach to diagnosis and management*. J Clin Exp Hepatol 7(2): 144-151.
7. Bruminhent J, Thongprayoon C, Dierkhising RA, Kremers WK, Theel ES, Razonable RR (2015) *Risk factors for cytomegalovirus reactivation after liver transplantation: Can pre-transplant cytomegalovirus antibody titers predict outcome?* Liver Transpl 21(4): 539-546.
8. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Wagener MM, Cacciarelli TV (2005) *Who among cytomegalovirus-seropositive liver transplant recipients is at risk for cytomegalovirus infection?* Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc 11(6):700-704.
9. Dahiya D, Lee CF, Chan KM, Wu TJ, Chou HS, Cheng SS et al (2011) *A short-term preemptive treatment for cytomegalovirus infection in seropositive patients after liver transplantation*. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci 18(1): 32-38.
10. Yim SH, Choi MC, Kim DG, Min EK, Lee JG, Joo DJ, et al (2023) *Pathogens*. 12(4): 521.
11. Busch CJ, Siegler BH, Werle H, Lichtenstern C, Bruckner T, Heininger A et al (2018) *Risk factors for early viral infections after liver transplantation*. Langenbecks Arch Surg 403(4): 509-519.

