

راهبردهای پیشگیری، تشخیص و درمان عفونت‌های قارچی پساکوید-۱۹ در بیماران نقص ایمنی: مرور نظام‌مند

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۲۳ ویرایش: ۱۴۰۲/۱۱/۳۰ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۷ آنلاین: ۱۴۰۳/۰۱/۱۵

زمینه و هدف: امروزه با توجه به شیوع عفونت‌های قارچی در دوران پساکوید در بین بیماران دارای نقص ایمنی، شناخت نوع راهبردهای مقابله با آن ضروری است. پژوهش حاضر با هدف تحلیل مطالعات در زمینه عفونت‌های قارچی پساکوید در این گروه انجام شد.

روش بررسی: پژوهش حاضر یک مطالعه مرور نظام‌مند است که در فاصله ۲۰ تیر تا ۱۵ بهمن ۱۴۰۲ در ایران (زاهدان) انجام گرفت. استخراج مطالعات مرتبط در زمینه عفونت‌های قارچی از طریق شناسایی واژگان منتخب سرعنوان‌های موضوعی پزشکی و سایر متون و تدوین راهبرد جستجو در سه پایگاه‌های اطلاعاتی وب آو ساینس، اسکوپوس و پاب مد بدون اعمال محدودیت زمانی انجام شد. پس از شناسایی مقالات راهبردهای شناخت، تشخیص و درمان و دیگر اطلاعات زمینه‌ای توصیف و مورد واکاوی قرار گرفت.

یافته‌ها: از بین ۱۵ مقاله شناسایی شده، بیشترین نوع مطالعه، گزارش موردی بود. روش‌های درمانی مناسب، استفاده از داروهای کورتون نظیر متیل پردنیزولون به صورت تزریق داخل وریدی، داروهای قارچی سیستمیک نظیر لیپوزومال آمفوتریسین B، پروفیلاکسی‌های دارویی، برداشت بافت آسیب‌دیده، به‌عنوان راهبردهای درمانی توصیه شده‌اند و در راستای پیشگیری از ابتلای به عفونت‌های قارچی در گروه‌های بیماران دارای نقص سیستم ایمنی استفاده از تجهیزات بهداشتی تجویز شده بود.

نتیجه‌گیری: تحلیل مطالعات نشان داد که پیشگیری و کنترل عفونت‌های قارچی پساکوید-۱۹ در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی، استفاده از روش درمانی توصیه شده برای ادامه زندگی این گروه از افراد و پیشگیری از تماس با عوامل عفونی بیش از پیش باید مورد توجه واحدهای ارائه دهنده خدمات مراقبتی سلامت قرار گیرد.

کلمات کلیدی: عفونت‌های قارچی، نقص ایمنی، بیماران، پساکوید.

عبدالاحد نبی‌اللهی^۱، نجمه خمیری^۲، ناصر کیخا^{۳*}

۱- گروه کتابداری و اطلاع‌رسانی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلولی و مولکولی بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده علوم سلولی و مولکولی در بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

* نویسنده مسئول: زاهدان، خیابان جنت، پردیس دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، گروه علوم آزمایشگاهی. تلفن: ۰۵۴-۳۳۲۱۵۱۸۵ E-mail: nasserkeikha@yahoo.com

مقدمه

مارس ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی (WHO) آن را به‌عنوان یک بیماری همه‌گیر جهانی (پاندمیک) با نرخ مرگ‌ومیر بالا معرفی نمود. طبق گزارشات این سازمان تا ۲۴ آوریل ۲۰۲۲، تعداد تجمعی موارد تاییدشده در سراسر جهان ۵۰۵۸۱۷۹۵۳ و تعداد مرگ‌ومیرهای مرتبط با ویروس کرونا ۶،۲۱۳۸۷۶ نفر بوده است.^(۱) به‌علاوه پیش‌آگهی بیماری در افراد با بیماری‌های زمینه‌ای خوب نبوده و افراد

بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) ناشی از عفونت کروناویروس سندرم حاد تنفسی دو (SARS-CoV-2) است. این بیماری برای اولین بار در ششم نوامبر ۲۰۱۹ به‌عنوان یک اپیدمی محلی ظاهر شد. اما ظرف مدت کوتاهی به‌دلیل شیوع گسترده در سراسر جهان در ۱۱

افراد دارای سیستم ایمنی نرمال را تحت تاثیر قرار دهند^{۱۳-۱۱}، قارچ‌های فرصت‌طلب همچون جنس کاندیدا (*Candida spp*) بخشی از میکروبیوتای انسانی) و جنس کریپتوکوکوس (*Cryptococcus spp*) عمدتاً بر افراد آسیب‌دیده از سیستم ایمنی مانند بیماران HIV، بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی و بیمارانی که داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی دریافت می‌کنند، تاثیر می‌گذارند.^{۱۶-۱۴} دیگر شواهد موجود نشان‌دهنده آن است که بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت قندی کنترل‌نشده (DM) و افرادی که تحت درمان طولانی مدت با آنتی‌بیوتیک‌ها هستند نیز بیشتر در معرض ابتلا به عفونت‌های قارچی مهاجم قرار خواهند گرفت.^{۱۷، ۱۸}

علاوه بر این، پاتوژن‌های قارچی مانند جنس‌های اسپرژیلوس، فوزاریوم و موکورها می‌توانند باعث عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAI) در بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای و بیماران نقص ایمنی شوند.^{۱۹، ۲۰} نتایج گزارشات اخیر حاکی از افزایش میزان عوارض و مرگ‌ومیر عفونت‌های قارچی در زمانی است که به صورت عفونت همزمان (Co-infection) در بیماران رخ می‌دهد.^{۲۱}

بیماری کرونا (COVID-19) می‌تواند با تاثیر بر بیان نشانگرهای التهابی مانند آلفا نکرز تومور (TNF- α) و برخی سایتوکین‌ها و همچنین تعداد سلول‌های CD4+ و CD8+ باعث آسیب جدی به دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی شود و از طریق تضعیف سیستم ایمنی منجر به عفونت‌های باکتریایی و قارچی ثانویه شود که این امر خود منجر به آسیب شدید ریه و دیسترس تنفسی حاد می‌گردد.^{۲۲، ۲۳} همانگونه که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با عفونت‌های همزمان با ویروس، باکتری، قارچ و متعاقباً عفونت‌های ثانویه به‌عنوان یک پیش‌آگهی‌دهنده کشنده شناخته شده‌اند، ظهور یا بروز عفونت قارچی نیز می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن را افزایش دهد.^{۲۴}

شاهد این امر یک تحقیق کوهورت انجام گرفته در ووهان چین بر روی بیماران دیسترس حاد تنفسی است که نشانگر آن بوده که بیماران با بستری طولانی‌تر (بیش از دو هفته)، به‌ویژه آنهایی که در ICU بیمارستان بستری شده‌اند و نیاز به حمایت ونتیلاتور دارند، خطر ابتلا به عفونت همزمان قارچی را افزایش می‌دهند.^{۲۵}

علاوه بر آن نهادهای اثرگذار توصیه نموده‌اند که اگرچه موفقیت در توسعه روش‌های درمانی خاص علیه عفونت کووید-۱۹ هنوز

دارای بیماری‌هایی همچون دیابت، فشارخون بالا، سرطان، بیماری مزمن کلیوی، نارسایی قلبی و اختلالات روانی افزایش قابل‌توجهی در میزان ابتلا و مرگ‌ومیر نشان داده‌اند.^۱ همچنین افراد مبتلا به شرایط تضعیف‌کننده سیستم ایمنی در معرض خطر بالای پیامدهای شدید ناشی از بستری شدن در بیمارستان و مرگ در اثر SARS-CoV-2 هستند. این شرایط تضعیف‌کننده با کاهش ایمنی محافظتی پس‌از عفونت اولیه با SARS-CoV-2 و کاهش اثربخشی واکسن‌های COVID-19 همراه است.^۳

از طرفی تحقیقات حاکی از آن است که نسبت بیماران بدحال با سیستم ایمنی ضعیف در سال‌های اخیر به حدود یک سوم کل بستری‌های بخش مراقب‌های ویژه (ICU) افزایش یافته است و عفونت‌های شدید تنفسی دلیل اصلی پذیرش بیماران در بخش مراقب‌های ویژه در افراد دارای نقص ایمنی محسوب می‌شود.^۴

این بیماران شامل بیماران دریافت‌کننده استروئیدهای طولانی مدت (< ۳ ماه) یا دوز بالا (> ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) یا سایر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، دریافت‌کنندگان پیوند عضو، بیماران مبتلا به تومور که در پنج سال گذشته نیاز به شیمی‌درمانی داشته‌اند یا بیماران مبتلا به سرطان خون در هر زمان از تشخیص و دریافت درمان، بیماران مبتلا به نقص ایمنی ارثی و بیماران مبتلا به ایدز می‌باشند. بنابراین، انتظار می‌رود در حال حاضر تعداد زیادی از بیماران دچار درجات مختلفی از کمبود و نقص سیستم ایمنی باشند که آنها را در معرض خطر عفونت‌های شدید قرار می‌دهد.^{۵، ۶}

از طرفی عفونت‌های قارچی شامل عفونت‌های سطحی، جلدی، زیرجلدی، مخاطی و سیستمیک با شدت‌های متفاوت‌اند که به‌عنوان یک نگرانی جدی برای سلامت عمومی شناخته شده‌اند.^۷ تعامل بین قرار گرفتن در معرض یک قارچ و سیستم ایمنی میزبان هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است.^۸

با این حال، عوامل خطر متعددی افراد را مستعد ابتلا به عفونت‌های قارچی از جمله مشکلات تنفسی، عفونت‌های پوستی، عفونت قارچی چشم می‌نمایند. همچنین بیماران مبتلا به COVID-19 عفونت‌های قارچی را به صورت یک عارضه جانبی تجربه خواهند کرد.^۹ مشاهدات اخیر نشان‌دهنده اهمیت ویژه قرار گرفتن در معرض قارچ یا مایکوتوکسین در افرادی است که دچار نقص سیستم ایمنی می‌باشند.^۸ در واقع، درحالی که عفونت‌های قارچی سطحی می‌توانند

مقالات، موارد غیرمرتبط با موضوع عفونت‌های قارچی پساکوید و بیماران دارای نقص ایمنی از جامعه مطالعه حذف و در مجموع ۱۵ مطالعه انتخاب شد. به‌علاوه مقالات باتوجه به اهداف پژوهش، شناخت نوع عفونت‌های قارچی ظهور یافته در بیماران دارای نقص ایمنی، میزان بروز آنها در گروه‌های مختلف بیماران دارای نقص ایمنی، روش درمانی، راهبردهای شناخت، تشخیص و درمان و دیگر اطلاعات زمینه‌ای مورد واکاوی قرار گرفتند. واژگان به‌کار گرفته شد. در تدوین راهبرد، جستجو در سه پایگاه اطلاعاتی وب آو ساینس و پاب مد و اسکوپوس انجام گرفت.

یافته‌ها

همانگونه که در جدول ۱ مشاهده می‌گردد از بین ۱۵ مقاله استخراج شده از نظر نوع مطالعه گزارش موردی بیشتر از سایر روش‌ها بود. به‌علاوه نوع عفونت‌های قارچی آسپرژیلوس و موکورمایکوزیس بیشتر موردتوجه قرار گرفته بودند و از نظر نوع نقص ایمنی (عامل مستعد کننده)، بیماران دارای سابقه قند بالا از جمله گروه‌های بیماران دیابتی، گروه‌های سرطانی، بیماران ایدزی و برخی گروه‌های دارای اختلال ژنتیکی در مطالعات موردبررسی قرار گرفته بودند (جدول ۱).

بحث

تحلیل شرایط بیماری کووید ۱۹ به‌ویژه در دوران پساکوید و شناخت راهبردهای موثر درمان، به‌ویژه در گروه‌های دارای نقص سیستم ایمنی می‌تواند در تصمیم‌گیری سیاست‌گذاران حوزه سلامت و درمان و همچنین تدوین سناریوی مناسب موثر واقع گردد.^{۳،۴} در این راستا مطالعه حاضر با هدف تحلیل مطالعات مرتبط در زمینه عفونت‌های قارچی در افراد دارای نقص سیستم ایمنی انجام گرفت. نتایج پژوهش نشان داد که از نظر نوع مقاله بیشترین موارد مقالات اصیل پژوهشی و همچنین گزارش‌های موردی بودند. محققان گونه‌های عفونی آسپرژیلوس را در بیماران مبتلا به آسپرژیلوس مهاجم با عفونت کوید ۱۹ گزارش کردند که این سندرم (OAS) در این گروه تشخیص داده نشده و با تاخیر در درمان مواجه شده‌اند.

لازم است.^{۳۶} اما راهکارهای حمایتی در افراد به شدت بیمار و کنترل علائم، گام‌های اساسی در درمان بالینی محسوب می‌شوند.^{۳۷} در واقع افراد مبتلا به برخی شرایط تضعیف‌کننده سیستم ایمنی باید یک دوز اضافی از واکسن را دریافت کنند و باید برای دریافت درمان‌ها و در نظر گرفتن سایر مداخلات پیشگیرانه در اولویت قرار گیرند. همچنین در راستای کاهش عوارض و مرگ‌ومیر در این بیماران، تشخیص به موقع و درمان با داروهای ضدقارچی سیستمیک حیاتی است. با این حال تشخیص اینکه آیا عفونت ثانویه به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم توسط کووید-۱۹ و در نتیجه وضعیت نقص ایمنی ناشی از داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری ایجاد می‌شود، دشوار است.

محققان نیز بر این باورند که عفونت‌های قارچی، پیش یا پس از COVID-19، می‌توانند تشخیص، درمان و پیشرفت COVID-19 را پیچیده کند.^{۳۸،۳۹،۴۰} از این رو باتوجه به ضرورت شناخت ابعاد مختلف عفونت‌های قارچی در گروه بیماران دارای نقص سیستم ایمنی به‌ویژه در دوران پساکرونا، پژوهش حاضر با هدف تحلیل مقالات این حوزه جهت شناخت راهبردهای پیشگیری، تشخیص و درمان آنها انجام گرفت.

روش بررسی

پژوهش حاضر مطالعه‌ی توصیفی است که با بررسی اسناد و منابع کتابخانه‌ای و با استفاده از رویکرد تحلیل نظام‌مند مطالعات مرتبط در زمینه عفونت‌های قارچی، گروه‌های مبتلا به کووید ۱۹ به‌ویژه در دوران پساکوید و همچنین افراد دارای نقص سیستم ایمنی، به‌ویژه گروه‌های بیماران مزمن انجام شد. مطالعه در تاریخ ۲۰ تیر تا ۱۵ بهمن ۱۴۰۲ انجام گرفت.

استخراج مقالات مرتبط پس از شناسایی واژگان عفونت قارچی، کووید-۱۹، پساکوید، بیماران دارای نقص سیستم ایمنی، با استفاده از سرعنوان‌های موضوعی پزشکی و سایر متون و تدوین راهبرد جستجو از پایگاه‌های اطلاعاتی وب آو ساینس، اسکوپوس و پاب‌مد بدون اعمال هرگونه محدودیت زمانی صورت گرفت. معیارهای ورود به مطالعه زبان مقالات به انگلیسی، موضوع تخصصی بودند. در گام نخست با جستجو در دو پایگاه اطلاعاتی وب آو ساینس و پاب‌مد تعداد ۲۱ مقاله شناسایی شد که پس از بررسی عناوین، چکیده

جدول ۱: یافته‌های تحلیل مطالعات عفونت‌های قارچی پساکوید در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی

| عنوان | نویسندگان /سال | نوع مطالعه | نوع نقص ایمنی (عامل مستعد کننده) | گونه‌های قارچی | راهبرد یا روش درمانی |
|--|---|--------------|--|----------------|--|
| سندرم اوریتال آپکس ناشی از آسپرژیلوزیس مهاجمی در بیمار مبتلا به عفونت پس از کووید-۱۹، گزارش یک مورد | Lama و همکاران ۲۸(۲۰۲۳) | مروری | دیابت قندی و فشارخون بالا درمان | آسپرژیلوس‌ها | متیل پردنیزولون IV به مدت سه روز کورتیکواستروئید خوراکی |
| موکورمایکوزیس، گذشته و حال، یک بررسی جامع | Gupta, P و همکاران ۲۹(۲۰۲۳) | مرور جامع | دیابت یا سرطان | موکورال‌ها | حفظ شرایط بهداشتی، جلوگیری از تماس با یک فرد آلوده با استفاده از داروهای استروئیدی و آنتی‌بیوتیک‌ها و مدیریت صحیح قند خون بالا |
| موکورمایکوزیس مرتبط با کووید در عفونت‌های شبه دندانی | S. A. Alramadhan و همکاران ۳۰(۲۰۲۳) | گزارش موردی | دیابت با افزایش خطر ابتلا به موکورمایکوزیس و رینوسربرال | موکورال‌ها | مداخله اولیه پزشکی تخریب و جداسازی بافت تخریب شده |
| طوفان یک موکورمایکوزیس تهدیدکننده زندگی نادر در بین بیماران پس از COVID-19، نمونه دو عامل بیماری‌زا | Sannathimmappa M. B. و همکاران ۳۱(۲۰۲۲) | مروری | بیماران مبتلا به دیابت کنترل‌نشده، بدخیمی‌های خونی، | موکورال‌ها | راهبردهای اصلی مدیریت، مداخله جراحی و درمان مهاجمی ضدقارچ، درمان دارویی با آمفوتریسین B، درمان تدریجی با پساکونازول یا ایساکونازول |
| دیابت و موکورمایکوزی مرتبط با کووید، یک مطالعه مقطعی در کالج پزشکی کیلپاوک | Pradeepkumar, V ۳۲(۲۰۲۲) | مطالعه مقطعی | بیماران دیابت | موکورال‌ها | - |
| گزارش یک مورد غیرمعمول از استئومیلیت موکورمایکوزیس گسترده فک بالا در نتیجه عوارض پس از کووید | Aswin, A. I. و همکاران ۳۳(۲۰۲۲) | گزارش موردی | افراد نقص ایمنی با سابقه کتواسیدوز دیابتی، داروهای کورتیکواستروئید، عفونت HIV، لنفوم‌های بدخیم | موکورال‌ها | راهبرد درمانی موثر برداشت بافت، درمان با داروهای ضدقارچ و جراحی فلپ نازولیپال |
| کووید-۱۹ و عفونت مضاعف موکورمایکوزیس | Tawfiq, J. و همکاران ۳۴(۲۰۲۱) | مروری | بیماران مبتلا به سرطان و پیوند، بیماران دیابتی | موکورال‌ها | مدیریت موکورمایکوزی با دبریدمان پزشکی و جراحی فوری، درمان دارویی با آمفوتریسین B |
| اختلال عملکرد سلول T به‌عنوان یک عامل بالقوه کمک‌کننده در موکورمایکوزیس پس از (COVID-19) | Dandu H M و همکاران ۳۵(۲۰۲۳) | اصیل پژوهشی | بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، سرطان‌ها یا بیماری‌های خودایمنی | موکورال‌ها | عدم استفاده بی‌رویه از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی |
| خطاهای ارثی و اکتسابی ایمنی اینترفرون نوع I بر حساسیت به COVID-19 و سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان | Buccioli, G و همکاران ۳۶(۲۰۲۳) | مروری | بیماران مبتلا به CGD | - | درک و شناخت صحیح مکانیسم‌های ایمونولوژیک |

ادامه جدول ۱

| عنوان | نویسندگان /سال | نوع مطالعه | نوع نقص ایمنی (عامل مستعد کننده) | گونه‌های قارچی | راهنما یا روش درمانی |
|--|--|--------------------|--|-------------------------------------|--|
| یک مورد غیر معمول هیستوپلاسموزیس منتشره شبیه یک بیماری خودایمنی رینوسینوزیت قارچی تهاجمی حاد (AIFRS)، تحلیل هیستوپاتولوژیک از گسترش طیف عفونت‌های قارچی در پس زمینه همه‌گیری COVID-19 | Baliga, U. و همکاران ^{۳۷} | گزارش موردی | بیمار درمان شده با استروئیدها در طول کوید- ۱۹ | هیستوپلازما | لیپوزومی B تزریق آمفوتریسین |
| مدل پیش‌بینی مبتنی بر یادگیری ماشین و شبکه سطح سیستم تعاملات میکرووب میزان در موکورمایکوزیس پس‌از COVID-19 | Aswal, V. S. و همکاران (۲۰۲۳) ۳۸ | اصیل پژوهشی | بیماران با دیابت کنترل نشده، افزایش تصاعدی در بروز AIFRS در رابطه با عفونت کرونا | موکورال‌ها، آسپرژیلوس کاندیدا | آمفوتریسین B و پساکونازول |
| تسریع کشف پتیدهای ضدقارچی با استفاده از شبکه‌های پیچیده زمانی عمیق | Verma A and Rathi B (۲۰۲۲) ۳۹ | اصیل پژوهشی | بیماران با اختلال ایمنی، استروئید درمانی، درمان‌های مبتنی بر اینترلوکین شش و تهویه مکانیکی، افراد مبتلا به نقص ایمنی COVID-19 و مستعد پیشرفت موکورمایکوزیس | موکورال‌ها | استفاده از پلی پروتیین R1A (Replicase 1a) و پروتیین ریوزومی (RPS6 S6) به ترتیب به‌عنوان هدف دارویی بالقوه و نشانگر زیستی |
| آنوریزم کاذب شریان ریوی، علت نامعلوم هموپتری در عفونت قارچی قفسه سینه پس‌از کوید | Singh V و همکاران (۲۰۲۲) ۴۰ | مروری متاآنالیز | - | موکورال‌ها | پتیدهای ضدقارچ (AFPs) |
| آنوریزم کاذب شریان ریوی، علت نامعلوم هموپتری در عفونت قارچی قفسه سینه پس‌از کوید | Kotia, S و همکاران (۲۰۲۲) ۴۱ | گزارش موردی | افراد مبتلا به عفونت کرونا با بازگشت دو ماهه | - | آنژیوگرافی ریه و آمفوتریسین B |
| عفونت‌های قارچی ریوی در بیماران دیابتی پس‌از کروناویروس ۲۰۱۹ | Kaur, H و همکاران (۲۰۲۲) ۴۲ | گزارش موردی | افراد دیابتی پس‌از کرونا | - | درمان ضدقارچی با استفاده از آمفوتریسین B با دوز بالا ۵ mg/kg/day به مدت ۲۱ روز همراه با پساکونازول ۳۰۰ میلی‌گرم در روز به‌عنوان یک درمان ترکیبی، دبریدمان جراحی، مصرف فلوکونازول IV، وریکونازول IV، ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه |

در گزارشات توصیه شده توسط نهادهای بهداشتی نظیر سازمان جهانی بهداشت در همکاری با مرکز کنترل بیماری‌ها نیز ذکر شده که نرخ پاسخگویی به واکسن در بیماران دارای نقص ایمنی شدید ممکن است کمتر باشد و در این راستا استفاده از راهنماهای مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها در زمینه تجویز واکسن به این افراد را به‌عنوان

به‌علاوه فاکتورهای مستعدکننده دیابت ملیتوس، فشارخون و درمان با استفاده از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک همراه با مصرف خوراکی یا تزریقی مشاهده شده بود و در درمان موثر آنها استفاده از داروی متیل پردنیزولون طی یک دوره سه روزه تجویز شده است.^{۳۸} نتایج بررسی راهنماهای بالینی اخیر نیز تاییدکننده این یافته‌ها بوده و

به صورت جداگانه و چه در ترکیب با یکدیگر، اثرات قابل توجهی بر سیستم ایمنی بدن دارند که منجر به اختلال شبکه سیتوکین ها و اختلال در سلول های سیستم ایمنی می شوند و تاثیر نهایی این اثرات تداخل آنها با سیستم ایمنی است که شرایط مناسبی را برای ایجاد عفونت قارچی فراهم می کند.^{۴۷}

همچنین یافته های حاصل از گزارش موردی نشان داده است که باتوجه به اینکه در بیماران مبتلا به دیابت قندی کنترل نشده، بیماری های مستعدکننده و نقص ایمنی در صورت عدم درمان و در زمان سریع در معرض خطر شدید هستند، استفاده از یک رویکرد مدیریتی چندرشته ای و تعامل با گروه رادیولوژی، مدیریت دارویی و جراحی مربوط به عفونت های موکورمایکوزیس تاکید شده است.^{۴۸،۳۰}

همچنین محققین دیگری نیز مطالعاتی در بیماران دارای نقص ایمنی که بیماری های زمینه ای مثل دیابت دارند، استفاده از استروئیدها جهت درمان و همچنین پیشگیری جهت جلوگیری از ابتلا به عفونت های قارچی تهاجمی ثانویه، حیاتی شناخته شده و استفاده از استروئیدها نیز در حد متعادل یا مطلوب از لحاظ میزان دوز، مدت زمان پیشنهادی تجویز شده و کنترل دیابت در این گروه از افراد با مراقبت و تغذیه صحیح به شدت توصیه شده است.^{۳۱}

در مجموع می توان چنین نتیجه گرفت که در زمینه شناخت ارتباط بین دیابت و ارتباط آن با کووید و عامل نقص ایمنی در این گروه محققان تاکید داشته اند که دیابت یکی از شایع ترین عوامل خطر مستقل برای فرم حاد کووید ۱۹ و موکورمایکوزیس است. به علاوه می توان چنین اظهار داشت که از نظر روش های درمانی مناسب، استفاده از داروهای کورتون نظیر متیل پردنیزولون به صورت تزریق داخل وریدی، داروهای قارچی سیستمیک نظیر لیپوزومال آمفوتریسین B، استفاده از داروهای پروفیلاکسی، جداسازی بافت آسیب دیده و راهبرد درمانی جراحی دیده توصیه شده اند و در راستای پیشگیری از ابتلای به عفونت های قارچی در گروه های بیماران دارای نقص سیستم ایمنی استفاده از وسایل ساده بهداشتی نظیر ماسک و دستکش ضروری است.

همچنین شواهد و تظاهرات بالینی در گروه مورد مطالعه به ویژه افراد با قند خون بالا پیچیده بوده و نیاز به تشخیص و شناسایی سریع و به موقع دارند. در دیگر گروه های بیماران دارای نقص سیستم ایمنی از جمله گروه های سرطانی و افراد مبتلا به ایدز نیاز به کنترل

یک راهبرد موثر بیان نموده اند.^{۲۹} به عنوان نمونه در این دستورالعمل ذکر شده که داروی رمدسیویر در بیماران غیربیمارستانی مبتلا به کووید-۱۹ خفیف تا متوسط که در معرض خطر بالای پیشرفت به بیماری شدید بودند، مورد مطالعه قرار گیرد. دیگر شواهد مرتبط نیز حاکی از آن است که این دارو در کاهش خطر بستری شدن و مرگ در بیمارستان بسیار موثر است و باتوجه به این امر که کارآزمایی در بین تعداد کمی از افراد دارای نقص ایمنی انجام شده است، توصیه شده که درمان رمدسیویر برای بیماران غیربستری نیاز به انفوزیون داخل وریدی برای سه روز متوالی ضروری است و احتمال این امر نیز وجود داشته که محدودیت های لجستیکی برای تجویز این دارو مشاهده شود. اگر گزینه های دیگر، مانند نیرماترولویر (Nirmatrelvir) تقویت شده با ریتوناویر (Ritonavir)، مناسب یا در دسترس نباشد، می توان آن را برای بیمارانی که دچار نقص ایمنی هستند در نظر گرفت.^{۴۵}

سایر مطالعات نیز ارتباط بین موکورمایکوزیس را در هر دو دوره کوید ۱۹ و پساکوید بررسی نموده اند. تحلیل این پژوهش ها نشان داد که فاکتورهای مرتبط با کووید ۱۹ و موکورمایکوزیس و اقدامات قانونی انجام شده توسط نهادها یا سازمان های ثبت کننده یا کدهای گزارش شده به مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها، ابزارهای تشخیصی و راهبردهای درمانی مطلوب را ارایه نمودند از منظر راهکار درمانی نیز استفاده بیش از اندازه از استروئیدها در دراز مدت در زمان عفونت کووید ۱۹ بر خلاف توصیه های سازمان جهانی بهداشت در بیماران مستعد از قبیل گروه های مستعد دیابتی، این افراد را در برابر عفونت های موکورمایکوزیس آسیب پذیرتر نموده است.^{۴۶،۲۹} در نتیجه بیان شده که استفاده بیش از حد از کورتون ها سبب ابتلا بیماران دارای نقص سیستم ایمنی، قند خون بالا و بیماران سرطانی منجر به ابتلا آنها به موکورمایکوزیس شده است. به علاوه ساده ترین روش درمانی توصیه شده برای ادامه زندگی این گروه از افراد را پیشگیری از تماس با عامل های عفونی، استفاده صحیح از کورتون ها و آنتی بیوتیک ها و همچنین کنترل قند خون بیان نمودند که می تواند در راستای کنترل و مدیریت بهتر بیماری در گروه های مبتلا به نقص سیستم ایمنی توصیه شود.^{۱۱،۱۰،۲۰،۲۹}

از طرفی شواهد نشان دهنده این امر است که اختلالات گزارش شده در سیستم ایمنی بدن در بیماران مبتلا به عفونت های قارچی چه

پیشگیری و درمان آنها می‌بایست در دستورالعمل‌ها و خطی مشی نهادهای متولی بهداشت و درمان موردتوجه ویژه قرار گیرد. نتایج مطالعه حاضر می‌تواند مدیران و سیاست‌گذاران را در این حوزه حمایت نماید.

رینوسیوزیت‌های قارچی نه‌اجمی حاد تاکید گردیده است. باتوجه به شیوع عفونت‌های قارچی در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی در دوران پساکوئید در دهه‌های آتی نیز زمینه بروز عفونت ممکن است گسترش یافته و در این راستا شناسایی راهبردهای تشخیصی،

References

- Seyedjavadi SS, Bagheri P, Nasiri MJ, Razzaghi-Abyaneh M, Goudarzi M. Fungal Infection in Co-infected Patients With COVID-19: An Overview of Case Reports/Case Series and Systematic Review. *Front Microbiol* 2022;13:888452.
- World Health Organization. World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. July 2023 [cited 2023 July]. Available from: <https://covid19.who.int>.
- Jakharia N, Subramanian AK, Shapiro AE. COVID-19 in the immunocompromised host, including people with human immunodeficiency virus. *Infectious Disease Clinics of North America* 2022;36(2):397-421.
- Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Povoa P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med* 2020;46(2):298-314.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians* 2019;69(1):7-34.
- Baumann BC, MacArthur KM, Baumann JC. Emotional support animals on commercial flights: a risk to allergic patients. *Lancet Respir Med* 2016;4(7):544-5.
- Reddy GK, Padmavathi AR, Nancharaiyah YV. Fungal infections: Pathogenesis, antifungals and alternate treatment approaches. *Current Research in Microbial Sciences* 2022;3:100137.
- Kraft S, Buchenauer L, Polte T. Mold, mycotoxins and a dysregulated immune system: a combination of concern?. *International journal of molecular sciences* 2021;22(22):12269.
- Kundu R, Singla N. COVID-19 and plethora of fungal infections. *Current fungal infection reports* 2022;16(2):47-54.
- Cifaldi C, Ursu GM, D'Alba I, Paccoud O, Danion F, Lantermier F, Chiriaco M. Main human inborn errors of immunity leading to fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection* 2022;28(11):1435-40.
- Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical mycology* 2007;45(4):321-46.
- Peña DE, Innocentini LM, Saraiva MC, Lourenco AG, Motta AC. Oral candidiasis prevalence in human immunodeficiency virus-1 and pulmonary tuberculosis coinfection: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis* 2021;150:104720.
- Keikha N, Asghari M, Yadegari MH, Mousavi SA, Firouznia S, Salehi Z. Prevalence of superficial and cutaneous fungal infections in patients referred to bu-ali clinical diagnostic laboratory in Zahedan during 2017-2018. *Current Medical Mycology* 2018;4.
- Abastabar M, Babaei M, Mohammadi R, Valadan R, Javidnia J, Zaedi A, Aghili SR, Haghani I, Khojasteh S, Rezaei-Matehkolaei A, Kiasat N. Iranian national survey on tinea capitis: antifungal susceptibility profile, epidemiological characteristics, and report of two strains with a novel mutation in SQLE gene with homology modeling. *Mycopathologia* 2023;188(5):449-60.
- Keikha N, Yadegari MH, Rajabibazl M, Amani J, Hosseinzadeh S. The effect of released new synthetic peptide from nanofibrous scaffold of peptide/Poly (Vinyl Alcohol)/Poly L-Lactic Acid on expression of Secretory aspartyl proteinases 4 to 6 genes of *Candida albicans*. *Infection, Genetics and Evolution* 2019;70:36-41.
- Bandalizadeh Z, Shokohi T, Moosazadeh M, Keikha N, Seyedpor H, Rabie Rudsari M, Babamahmoudi F, Ghasemian R, Mardani M, Javanian M, Soleimanpour S. Multicenter cryptococcal antigen screening of HIV-infected patients in Iran. *Current Microbiology* 2020;77:1667-72.
- Costantini C, van de Veerdonk FL, Romani L. Covid-19-associated pulmonary aspergillosis: the other side of the coin. *Vaccines* 2020;8(4):713.
- Chauvet P, Mallat J, Arumadura C, Vangrunderbeek N, Dupre C, Pauquet P, Orfi A, Granier M, Lemyze M. Risk factors for invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with coronavirus disease 2019-induced acute respiratory distress syndrome. *Critical care explorations* 2020;2(11):e0244.
- Prattes J, Valentin T, Hoenigl M, Talakic E, Reisinger AC, Eller P. Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU-A case report. *Medical mycology case reports* 2021;31:2-5.
- Nabiolahi, Abdolhad; Fateme Koul; Keikha, Nasser. Analysis of Fungal Infections and Public Community Literature in Iran: A Systematic Review. *Health. Scope* 2024, 13.1.
- Chavda VP, Mishra T, Kamaraj S, Punetha S, Sengupta O, Joshi Y, et al. Post-COVID-19 Fungal Infection in the Aged Population. *Vaccines (Basel)* 2023;11(3).
- Oh KH, Lee SH. COVID-19 and Fungal Diseases. *Antibiotics (Basel)* 2022;11(6).
- Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia* 2020;185(4):599-606.
- Yang S, Hua M, Liu X, Du C, Pu L, Xiang P, et al. Bacterial and fungal co-infections among COVID-19 patients in intensive care unit. *Microbes Infect* 2021;23(4-5):104806.
- Amin A, Vartanian A, Poladian N, Voloshko A, Yegiazaryan A, Al-Kassir AL, Venketaraman V. Root causes of fungal coinfections in COVID-19 infected patients. *Infectious Disease Reports* 2021;13(4):1018-35.
- Robinson PC, Liew DF, Tanner HL, Grainger JR, Dwek RA, Reisler RB, et al. COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2022;119(15):e2119893119.
- Al-Khikani FH. Amphotericin B as antiviral drug: Possible efficacy against COVID-19. *Annals of thoracic medicine* 2020; 15(3):118-24.
- Lama MK, Gurung P, Acharya S, Pandit RK, Sharma K, Pant B. Orbital Apex Syndrome caused by invasive aspergillosis in patient with post-Covid-19 infection-A case report. *International Journal of Surgery Case Reports* 2023;107:108306.
- Gupta I, Baranwal P, Singh G, Gupta V. Mucormycosis, past and present: a comprehensive review. *Future Microbiology* 2023;18(3):217-34.
- Alramadhan SA, Sam SS, Young S, Cohen DM, Islam MN, Bhattacharyya I. COVID-related mucormycosis mimicking dental infection. *Oral Maxillofac Surg Cases* 2023;9(2):100310.
- Sannathimmappa MB, Nambiar V, Aravindakshan R. Storm of a rare opportunistic life threatening mucormycosis among post COVID-19 patients: A tale of two pathogens. *International Journal of Critical Illness and Injury Science* 2022;12(1):38-46.
- Pradeepkumar V. Diabetes and Covid Associated Mucormycosis-A Cross Sectional Study in Kilpauk Medical College. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2022;70(4):11-2.

33. Aswin AI, Gunasekaran S, Thankappan P, Joseph TI. An atypical case report of extensive mucormycotic osteomyelitis of maxilla as a consequence of post-COVID complication. *Dental Research Journal* 2022;19(1):60.
34. Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, Temsah MH, Barry M, Al Mutair A, Rabaan AA, Al-Omari A, Tirupathi R, AlQahtani M, AlBahrani S. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection* 2021;49:833-53.
35. Dandu H, Kumar M, Malhotra HS, Kumar N, Kumar N, Gupta P, Puri B, Yadav G. T-cell dysfunction as a potential contributing factor in post-COVID-19 mucormycosis. *Mycoses* 2023;66(3):202-10.
36. Bucciol G, Abel L, Al-Muhsen S, Aiuti A, Al-Mulla F, Andreacos E, Antonio N, Arias AA, Trouillet-Assant S, Belot A, Biggs CM. Inherited and acquired errors of type I interferon immunity govern susceptibility to COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023;151(4):832-40.
37. Baliga S, Agrawal U, Sunavala A, Madnani N, Joshi R, Shaikh A, Nanavati R, Patil P, Kadam S, Samant R. An unusual case of disseminated histoplasmosis mimicking an autoimmune disease!. *Indian Journal of Rheumatology* 2023;18(3):223-6.
38. Aswal P, Parashar VS, Jaiswal A, Kaushik A. Acute invasive fungal rhinosinusitis (AIFRS)—A histopathological analysis of expanding spectrum of fungal infections in backdrop of COVID-19 pandemic. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2023;12(9):2097-102.
39. Verma A, Rathi B. Machine learning based predictive model and systems-level network of host-microbe interactions in post-COVID-19 mucormycosis. *Microbial pathogenesis* 2022;162:105324.
40. Singh V, Shrivastava S, Kumar Singh S, Kumar A, Saxena S. Accelerating the discovery of antifungal peptides using deep temporal convolutional networks. *Brief Bioinform* 2022;23(2):bbac008.
41. Kotia S, Adke S, Badhe PV, Rathod K. Pulmonary artery pseudoaneurysm: an unsuspected cause of haemoptysis in post-COVID fungal infection of the chest. *BJR/ case reports* 2022 ;8(2):20210198.
42. Kaur H, Singh D, Pandhi N. Pulmonary Fungal Infections in Diabetic Postcoronavirus Disease 2019 Patients—A Report of Three Cases. *Indian Journal of Respiratory Care* 2022;11:60.
43. Talento AF, Hoenigl M. Fungal infections complicating COVID-19: with the rain comes the spores. *Journal of Fungi* 2020;6(4):279.
44. Haghdoost A, Alikhani A, Hosseini golkar M, Dehnavieh R, Seifi S. Scenarios of COVID-19 Epidemic Effects on Socioeconomic and Health Status of Iran. *irje* 2022; 18 (2) :104-115.
45. National Institutes of Health. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel regularly updates the recommendations in these guidelines as new information on the management of COVID-19 becomes available. The most recent version of the guidelines can be found on the COVID-19 Treatment Guidelines website (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>).[Internet]. Available in: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
46. Yang, Nuobing; Zhang, Lining; Feng, Sizhou. Clinical Features and Treatment Progress of Invasive Mucormycosis in Patients with Hematological Malignancies. *Journal of Fungi* 2023; 9(5): 592.
47. Ayatollahi-Mousavi SA, Asadikaram G, Nakhaee N, Izadi A, Keikha N. The effects of opium addiction on the immune system function in patients with fungal infection. *Addict Health* 2016;8(4):218.
48. Janjua OS, Shaikh MS, Fareed MA, Qureshi SM, Khan MI, Hashem D, Zafar MS. Dental and oral manifestations of COVID-19 related mucormycosis: diagnoses, management strategies and outcomes. *Journal of Fungi* 2021;8(1):44.

Strategies for prevention, diagnosis and treatment of Post Covid-19 Fungal Infections in Immunocompromised Patients: A systematic review

Abdolahad Nabilolahi
Ph.D.¹
Najmeh Khammari B.Sc.²
Nasser Keikha Ph.D.^{3*}

1- Department of Medical Library and Information Science, School of Allied Medical Sciences, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

2- Cellular and Molecular Research Center, Research Institute of Cellular and Molecular Sciences in Infectious Diseases, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

3- Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Research Institute of Cellular and Molecular Sciences in Infectious Diseases, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

* Corresponding author: Department of Laboratory Sciences, Zahedan University of Medical Sciences campus, Janat St, Zahedan, Iran.
Tel: +98-5433215185
E-mail: nasserkeikha@yahoo.com

Abstract

Received: 12 Feb. 2024 Revised: 19 Feb. 2024 Accepted: 17 Mar. 2024 Available online: 03 Apr. 2024

Background: Nowadays, understanding healthy treatment strategies is crucial in the post-COVID era where immunocompromised patients are more likely to get exposure to fungal infections. The aim of the research was to investigate studies of fungal infections after COVID-19.

Methods: The systematic review study was conducted from 11 July 2023 to 04 February 2024 in Zahedan, Iran. To extract articles on fungal infections, the vocabulary of selected Medical Subjects Headings (Mesh), other specialized literature was determined and a search strategy was formulated in three databases, Web Science, Scopus, and PubMed, without any time limitation. In addition, the articles were analyzed according to the research objectives, types of fungal infections encountered in immunocompromised patients, their incidence in different immunocompromised patient groups, diagnostic and detection strategies, treatment methods and other background information.

Results: A 15 number of related articles were included. The most common type of study was case report. From the lens of *Aspergillus* and mucormycosis fungal infections, they were given more attention, and in terms of the type of immunodeficiency, patients with a history of diabetes, including groups of diabetic patients, cancer groups, AIDS patients, and some groups with genetic disorders, were investigated in the studies. Appropriate treatment methods; particularly the use of corticosteroid drugs such as methylprednisolone as intravenous injection, systemic antifungal drugs such as liposomal amphotericin B, Antifungal treatment using high-dose amphotericin B, the use of prophylactic drugs, and isolation of the damaged tissue are recommended as the best treatment strategies. In order to prevent fungal infections in groups of Immunocompromised Patients, it is recommended to use simple hygiene Recommendations.

Conclusion: Analyzing the conditions of covid-19 patients and recognizing effective treatment strategies is inevitable, especially in the post- COVID era. A review of the literature showed that prevention and control of fungal infections after covid-19 was critical among immunodeficiency patients and the use of the recommended treatment method for their lifecycle continuity should be more considered by health care providers, health system managers and health policy makers.

Keywords: fungal infections, immunodeficiency, patients, post-covid19.