

بررسی ارتباط بین سطح آهن سرم و فریتین و ابتلا به بیماری موکورمایکوزیس در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ حاد با سابقه دیابت ملیتوس

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۰۴ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۷/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۲/۱۰/۰۱

زمینه و هدف: استعداد خاص برخی از بیماران به موکورمایکوزیس به اهمیت جذب آهن در پاتوژنز موکورمایکوز اشاره می‌کند. از این رو بر آن شدیم تا ارتباط بین سطح آهن سرم و فریتین و ابتلا به بیماری موکورمایکوزیس در بیماران دارای فاکتورهای زمینه‌ای مستعدکننده کووید-۱۹ را بررسی کنیم.

روش بررسی: این مطالعه از نوع مورد-شاهدی (Case-control) می‌باشد که در آن ۳۸ بیمار در دو گروه بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس به همراه کووید-۱۹ و دیابت در گروه مورد (۱۹ نفر) و بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و دیابت در گروه کنترل (۱۹ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند و در هر دو گروه سطح سرمی آهن و فریتین اندازه‌گیری و مقایسه و براساس نتایج به دست آمده، Outcome پژوهش مشخص خواهد شد.

یافته‌ها: در این مطالعه بین میانگین سن در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود نداشت. اما بین سطح آهن سرم و فریتین در دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: هاپیرفریتینمی نه تنها به عنوان یک نشانگر فرآیند التهابی سیستمیک در عفونت COVID-19 در نظر گرفته می‌شود، بلکه نشان‌دهنده افزایش آهن آزاد است که در نتیجه به رشد و گسترش قارچ (موکورمایکوزیس) کمک می‌کند.

کلمات کلیدی: کووید-۱۹، فریتین، موکورمایکوزیس، آهن.

شیدا برات^{۱*}، خسرو ایرانفر^۱، مهسا قنبری^۲

۱- گروه گوش، حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲- گروه گوش، حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده پزشکی، بیمارستان امام خمینی، گروه گوش، حلق و بینی.

تلفن: ۰۸۳۳-۷۲۷۸۷۵۹

E-mail: shayda.barat@yahoo.com

مقدمه

عملکرد نوتروفیل‌ها و به‌تازگی به‌دنبال ابتلا به کووید ۱۹ و درمان با کورتیکواستروئیدها به‌وجود می‌آید. از این رو موکورمایکوز در دو سال اخیر رشد چشمگیری داشته است و موارد گزارش شده آن رو به افزایش است. این عفونت به‌ندرت در افراد سالم دیده می‌شود و به‌وسیله میکروارگانیزم‌هایی از گروه زایگومیسیت‌ها (Zygomycetes) ایجاد می‌شود.^۱

موکورمایکوزیس معمولاً به‌صورت یک عفونت حاد و با تظاهراتی در نواحی بینی-مغزی، ریه، دستگاه گوارش و پوست بروز می‌کند و گاهی تظاهرات آن می‌تواند به‌صورت یک عفونت منتشر دیده شود. اهمیت ویژه موکورمایکوز به‌علت مرگ‌ومیر بالای آن

در حال حاضر عفونت‌های قارچی به‌علت افزایش بیماران با نقص ایمنی، درمان‌های شیمی‌درمانی، آنتی‌بیوتیک طولانی‌مدت و بقا بیشتر بیماران روزبه‌روز در حال افزایش است. موکورمایکوزیس (Mucormycosis) یک عفونت قارچی کشنده در انسان می‌باشد. موکورمایکوزیس عفونتی فرصت طلب است که بیشتر در افراد با نقص ایمنی از جمله دیابت، هیپاتیت، نارسایی کلیوی، اختلالات خونی، لوسمی، لنفوم، پیوند عضو، بدخیمی، درمان ایمنوساپرس، سوختگی، گلوومونفریت، گاستروآنتریت، همودیالیز، درمان دفروکسامین، اختلال

است به طوری که در ۷۵ تا ۸۰٪ موارد منجر به مرگ می شود. این بیماری به اشکال مختلف شامل موکومورمایکوزیس رینوسربرال (Rhino cerebral) (شایعترین شکل بیماری در بیماران با دیابت کنترل نشده)، اشکال ریوی، جلدی، گوارشی (فرم نادری است که بیشتر در نوزادان گزارش می شود) و موکومورمایکوزیس منتشره دیده می شود. مورتالیتی این بیماری بسته به ناحیه درگیر و شرایط زمینه ای بین ۴۰ تا ۸۰٪ می باشد.^۲ جذب آهن میزبان توسط میکروارگانسیم ها برای ایجاد و پیشرفت عفونت ضروری است، زیرا این عنصر برای بقای سلول های زنده ضروری است. استعداد خاص برخی از بیماران به موکومورمایکوزیس به اهمیت جذب آهن در پاتوژنز موکومورمایکوز اشاره می کند.^۳ به طور کلی شیوع جهانی موکومورمایکوزیس بین ۰/۰۰۵ تا ۱/۷ در میلیون متغیر است، در حالی که شیوع آن در هند در حدود ۰/۱۴ در ۱۰۰۰ می باشد.^۴

دیابت میلنوس، استفاده از کورتیکواستروئیدها، بدخیمی های خون، نوتروپنی، پیوند عضو، افزایش پیش از حد آهن، تروما، استعمال مواد مخدر داخل وریدی، نقص سیستم ایمنی اولیه و درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی از جمله فاکتورهای زمینه ای و شرایط مستعدکننده ابتلا به این بیماری می باشند. با این وجود این بیماری در موارد نادر در افرادی که سیستم ایمنی سالمی دارند و فاقد شرایط زمینه ای فوق الذکر می باشند نیز اتفاق می افتد.^۵

پاندمی کووید-۱۹ تا به امروز، منجر به ابتلای بیش از ۲۳۰ میلیون مورد، تایید شده که منجر به مرگ حدود ۴/۷ میلیون نفر در سراسر دنیا گردیده است. اگرچه در اکثر موارد، بیماران از نوع خفیف تا متوسط بیماری تنفسی رنج می برند و بدون مصرف داروهای خاص بهبود می یابند، ولی افراد مسن و افرادی که دارای بیماری های زمینه ای هستند به شکل شدید کووید-۱۹ مبتلا می شوند. از طرفی جهش های جدید ویروس باعث مسری و کشنده تر شدن و بروز پیک های متعددی گشته که تا حدودی سبب ایجاد وحشت در بسیاری از کشورها از جمله ایران گردیده است. در این بین، یکی از معضلات بیماران کووید-۱۹ ابتلای همزمان به سایر عفونت های میکروبی نظیر عفونت های قارچی می باشد که به طور جدی تهدیدکننده زندگی این افراد می باشند.^{۶-۸} براساس مطالعه ای مروری، میزان بروز عفونت های قارچی به خصوص آسپرژیلوزیس ریوی تهاجمی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در اروپا و کشورهای نظیر

بلژیک، هلند و فرانسه بین ۶/۳ تا ۱۹/۳۳٪ گزارش شده است.^۹ در ایران براساس مطالعات انجام شده مواردی از آسپرژیلوزیس (Aspergillosis) تایید شده و هم احتمالی و کاندیدیما (Candidemia) گزارش شده است.^{۱۰-۱۳} تصور می شود که دلیل اصلی عفونت های قارچی تهاجمی در این بیماران، اختلال در مکانیسم های دفاعی ذاتی و عدم پاسخ ایمنی لنفوی مناسب در برابر تهاجم قارچ ها در طی تشدید مکانیسم های ایمنی تنظیم کننده دیسترس تنفسی حاد ناشی از کووید-۱۹ است.^{۱۴}

بیماران مبتلا به کووید به دلیل درمان نامشخص دارویی، بستری شدن در بخش مراقبت های ویژه، نیاز به ونتیلیشن تهاجمی یا غیرتهاجمی، تجویز آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، استفاده از کورتیکواستروئیدها و ابتلا به سایر بیماری های زمینه ای (به خصوص دیابت) مستعد ابتلا به عفونت های قارچی فرصت طلب می باشند.^{۱۵} یکی از این بیماری های قارچی فرصت طلب، موکومورمایکوزیس می باشد که به اشتباه به بیماری قارچ سیاه نیز معروف گشته است که موارد متعددی از آن در ایران و جهان گزارش شده است.^{۱۶، ۱۷}

پس از رویداد کووید-۱۹، گزارشات از هند نشان داده است که بیماران به کووید-۱۹ و به ویژه افراد دیابتی، استعداد بالایی در ابتلا به موکومورمایکوزیس داشته اند. مرور مطالعات گذشته نشان داد که از ۶۸ مورد موکومورمایکوز در بیماران کووید-۱۹، حدود ۹۱/۱٪ دارای بیماری زمینه ای دیابت ملیتوس بوده که این آمار در ایران ۸۱/۲۵٪، ترکیه ۶۶/۶۶٪،^{۲۱-۱۷} آمریکا حدود ۵۵/۵۵٪ برآورد گردید.^{۲۰-۲۳} براساس مطالعات انجام شده، فاکتور بالاتر بودن قندخون و (HbA1c) Glycosylated hemoglobin در بیماران مبتلا به فرم شدید کووید-۱۹ در مقایسه با بیمارانی که دچار فرم خفیف آن شده اند، نیز می تواند در افزایش ابتلا به موکومورمایکوزیس نقش عمده ای داشته باشد. این امر ضرورت نظارت و مانیتورینگ قندخون برای بهبود پیش آگهی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را برجسته می کند.^{۲۶}

در مطالعه Bhanuprasad و همکارانش ریسک فاکتورهای مرتبط با اپیدمیک شدن موکومورمایکوزیس در دوران پاندمی کووید-۱۹ برای ۱۶۴ بیمار که ۱۳۲ نفر از آنان مبتلا به موکور و کووید و ۳۲ نفر موکور (بدون کووید) بودند بررسی گردید و دریافتند که سطح فریتین سرم به طرز قابل ملاحظه ای در بین بیماران مبتلا به موکور و کووید بالاتر بود.^{۲۷} در مطالعه مروری Ibrahim و همکاران با هدف بررسی

دانشگاه انجام گردید.

در این مطالعه بیماران دچار موکورمایکوزیس به همراه کووید ۱۹ و دیابت در گروه مورد و بیماران مبتلا به کووید ۱۹ و دیابت در گروه کنترل انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلا به موکورمایکوزیس در زمینه سایرعلل سرکوب ایمنی غیر از دیابت ملیتوس شامل بدخیمی‌ها، ابتلا به ویروس HIV و یا بیماری که تحت پیوند عضو قرار گرفته بودند، بود. متغیرهای مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده‌اند.

پس از توجیه طرح و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از بیماران، اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، مصرف سیگار ثبت شد. سپس نمونه‌گیری توسط پرسنل آزمایشگاه بیمارستان صورت گرفت و با استفاده از کیت‌های پارس آزمون (Pars Azmoon, Iran) میزان آهن و فریتین اندازه‌گیری و نتیجه آن مکتوب شد. در آخر اطلاعات به‌دست آمده وارد SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) مورد تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفت.

جهت انجام این مطالعه به‌دلیل کم بودن تعداد موردها، از تمام بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند استفاده شد و نمونه‌گیری صورت نگرفت. برای تعیین حجم نمونه براساس مطالعه‌ی پایلوت حجم نمونه ابتدایی براساس فرمول مقایسه یک صفت کمی در ۲ گروه و بر مبنای پارامترهای آن یعنی ضریب اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۹۰٪ حداقل حجم نمونه پنج نفر برآورد شد. جهت رسیدن به نتایج دقیق‌تر حداقل حجم نمونه در هر گروه ۱۵ و در مجموع ۳۰ بیمار برای انجام این مطالعه در نظر گرفته شد.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها پس از گردآوری وارد SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. متغیرهای کمی به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار یا میانه [دامنه بین چارکی] و متغیرهای کیفی به‌صورت تعداد (درصد) گزارش شدند. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه با توجه به وضع نرمالیتی آنها (بسته به نتیجه Shapiro-wilk test of normality) از آزمون‌های Independent sample T-test و یا معادل غیرپارامتری آن Mann-Whitney U test استفاده شد. سطح معناداری در کلیه موارد کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

پاتوژنز موکورمایکوزیس به این نتیجه رسیدند که میزان جذب آهن در پاتوژنز موکورمایکوزیس نقش کلیدی دارد.^{۳۷} در مطالعه مروری Lewis و همکارانش با هدف بررسی اپیدمیولوژی و درمان‌های بیماری موکورمایکوزیس به این نتیجه رسیدند که گونه‌ی موکورال‌ها از طریق تولید پرمازهای آهن یا از بین بردن آهن از هموگلوبین میزبان از طریق هموکسیژناز به آهن آزاد مور نیاز خود دست یابند.^{۲۸}

در مطالعه اشرف ابراهیم با هدف بررسی نقش آهن در تهاجم موکورمایکوز به سلول‌های میزبان دریافت که در دسترس بودن آهن در محیط میزبان احتمالاً نقش مهمی در مستعد شدن میزبان به موکورمایکوزیس دارد. بنابراین به این نتیجه رسید که استراتژی‌های متمرکز بر محروم کردن قارچ از آهن میزبان می‌تواند در پیشگیری یا درمان بیماری موکورمایکوزیس مفید باشد.^{۲۹}

با توجه به اینکه به‌نظر می‌رسد در کرمانشاه موکورمایکوزیس و علائم مربوط به آن در بین بیمارانی که ابتلا به کووید ۱۹ حد و دیابت ملیتوس داشتند درصد رو به افزایشی دارد، بر همین اساس با توجه به اهمیت موضوع برآن شدیم که طی مطالعه‌ای به بررسی ارتباط بین سطح آهن سرم و فریتین و ابتلا به بیماری موکورمایکوزیس در بیماران دارای فاکتورهای زمینه‌ای مستعدکننده (کووید ۱۹ و دیابت ملیتوس) بپردازیم.

با بررسی ارتباط بین سطح آهن سرم و فریتین و ابتلا به بیماری موکورمایکوزیس در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ حد با سابقه دیابت ملیتوس، می‌توان راهکاری را برای مدیریت بهتر برای بیماری موکورمایکوزیس پیشنهاد داد و می‌تواند زمینه‌ای برای دستیابی به روش نوین پیشگیری از موکورمایکوزیس برای بیماران مبتلا به کووید ۱۹ حد و سابقه دیابت ملیتوس باشد.

در صورت معنادار شدن نتایج مطالعه می‌توان شلاتورهای آهن را به‌عنوان یک درمان کمکی موکورمایکوزیس در نظر گرفت.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مورد-شاهدی می‌باشد. این مطالعه بر روی بیماران بستری به‌علت موکورمایکوزیس (که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند) در بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه در طی سال ۱۴۰۰ و پس از اخذ مجوزهای لازم از آن

جدول ۱: متغیرها

ردیف	نام متغیر	مقیاس	نقش	تعریف عملی	واحد
۱	سن	کمی پیوسته	مخدوش‌کننده	سن در زمان انجام مطالعه	سال
۲	جنسیت	اسمی	مخدوش‌کننده	زن یا مرد	ندارد
۳	مصرف سیگار	کمی گسسته	مستقل	ندارد	دارد-ندارد
۴	سطح آهن سرم	کمی پیوسته	مستقل	نتیجه آزمایشگاهی	Mic gr/dL
۵	سطح فریتین	کمی پیوسته	مستقل	نتیجه آزمایشگاهی	Mic gr/L
۶	ابتلا به موکورمایکوزیس	اسمی	وابسته	در اسمیر به عمل آمده هایف قارچ رویت شود	دارد-ندارد
۷	ابتلا به کووید ۱۹	اسمی	مستقل	تست PCR مثبت	دارد-ندارد

یافته‌ها

همچنین جهت بررسی همبستگی بین آهن سرم و فریتین از (Pearson

correlation test) استفاده شد. یافته‌های Independent samples t-test

نشان داد میانگین آهن سرم در گروه مورد ۳۱/۵ و میانگین آهن سرم در گروه شاهد ۱۸/۰۵ بود. این اختلاف از نظر آماری معنادار می‌باشد ($P < 0/05$) (جدول ۵).

تحلیل کوواریانس (Covariance analysis) نشان داد با کنترل اثر مخدوش‌کنندگی سن بین گروه مورد و شاهد از نظر میانگین آهن سرم تفاوت آماری معناداری وجود داشت ($P < 0/05$). میانگین آهن سرم در گروه بیماران بالاتر است (جدول ۶).

براساس یافته‌های Independent samples t-test در گروه مصرف‌کنندگان سیگار، بین میانگین آهن سرم در بیماران گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد. این تفاوت در گروه افرادی که مصرف‌کننده سیگار نبودند معنادار بود. میانگین آهن سرم در بیماران گروه مورد بالاتر بود. یافته‌های Independent samples t-test نشان داد میانگین فریتین در گروه مورد ۲۲۷/۵ بود. این اختلاف از نظر آماری معنادار می‌باشد ($P < 0/05$) (جدول ۷).

یافته‌های تحلیل کوواریانس نشان داد با کنترل اثر مخدوش‌کنندگی سن بین گروه مورد و شاهد از نظر میانگین فریتین تفاوت آماری معناداری وجود داشت ($P < 0/05$). میانگین فریتین در گروه بیماران بالاتر است (نمودار ۱).

براساس یافته‌های Independent samples t-test در گروه مردان و زنان، بین میانگین فریتین در بیماران گروه مورد و شاهد اختلاف

آمار توصیفی: در این مطالعه ۳۸ بیمار در قالب دو گروه مورد (بیماری موکورمایکوزیس در بیماران مبتلا به کووید ۱۹) و شاهد (بیماران مبتلا به کووید ۱۹) حاد با سابقه دیابت ملیتوس) و شاهد (بیماران مبتلا به کووید ۱۹) حاد با سابقه دیابت ملیتوس بدون ابتلا به موکورمایکوزیس) شرکت داشتند. یافته‌های آزمون Shapiro-wilk نشان داد توزیع متغیرهای آهن سرم، فریتین و سن نرمال می‌باشد ($P > 0/05$) (جدول ۲).

میانگین سن بیماران در گروه مورد ۵۸/۸ و در گروه شاهد ۶۸/۵ بود. یافته‌های آزمون تی مستقل نشان داد بین میانگین سن بیماران در گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معناداری وجود داشت ($P < 0/05$). به عبارتی گروه‌های مورد و شاهد از نظر سن همگن نیستند و متغیر سن به‌عنوان مخدوش‌کننده مطرح می‌باشد (جدول ۳).

یافته‌های Chi-square test (Yates's correction) نشان داد بین گروه‌های مورد و شاهد از نظر جنسیت اختلاف آماری معناداری وجود نداشت ($P > 0/05$). نتایج Fisher's exact test نشان داد بین گروه‌های مورد و شاهد از نظر مصرف سیگار اختلاف آماری معناداری وجود نداشت ($P > 0/05$). به عبارتی گروه‌های مورد و شاهد از نظر جنسیت و مصرف سیگار همگن بودند (جدول ۴).

آمار تحلیلی: جهت بررسی وضعیت نرمال بودن توزیع متغیرهای آهن سرم، فریتین و سن از آزمون شاپیروویک استفاده شد. جهت مقایسه میانگین مقیاس‌های مذکور برحسب متغیرهای جمعیت شناختی از آزمون‌های Independent samples t-test استفاده شد.

آماري معناداري مشاهده شد. ميانگين فریتين سرم در مردان و زنان گروه مورد بالتر بود. براساس یافته‌های Independent samples t-test در گروه مصرف‌کنندگان سیگار، بین میانگین فریتین در بیماران گروه مورد و افرادی که مصرف‌کننده سیگار نبودند معنادار بود. میانگین فریتین در بیماران گروه مورد بالتر بود. یافته‌های آزمون همبستگی پیرسون نشان داد بین فریتین و آهن شاهد اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد. این تفاوت در گروه

جدول ۲: نتایج آزمون شاپیروویلیک جهت بررسی نرمال بودن توزیع متغیرهای پژوهش

control		case		variants
P	Test statistics	P	Test statistics	
۰/۲۰۰	۰/۱۲۱	۰/۰۹۹	۰/۱۸۲	Serum iron
۰/۰۷۸	۰/۱۸۷	۰/۰۹۳	۰/۱۸۳	ferritin
۰/۲۰۰	۰/۰۹۹	۰/۲۰۰	۰/۱۳۵	age

آزمون آماری: Shapiro-Wilks test for normality, $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: مقایسه میانگین سن در گروه‌های مورد و شاهد

متغیر	مورد	شاهد	آماره آزمون	P
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار		
سن	۵۸/۸ \pm ۱۲/۵	۶۸/۵ \pm ۱۱/۶	-۲/۴	۰/۰۱۸

آزمون آماری: Independent t test, $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۴: در واحدهای پژوهش

متغیر	مورد	شاهد	آماره آزمون	P
	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)		
جنسیت*	مرد	۱۰(۵۲/۶)	۰/۱۰۵	۰/۷۴۶
	زن	۹(۴۷/۴)		
مصرف سیگار**	دارد	۳(۱۵/۸)	۰/۰۰۵	۰/۶۴۳
	ندارد	۱۶(۸۴/۲)		

آزمون آماری: * yates' correction ** Fisher's exact test, $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۵: مقایسه میانگین آهن سرم در بیماران مبتلا به بیماری موکرومایکوزیس مبتلا به کووید ۱۹ حداد با سابقه دیابت ملیتوس و گروه شاهد

متغیر	مورد	شاهد	آماره آزمون	P
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار		
آهن سرم	۳۱/۵ \pm ۱۸/۶	۱۸/۰۵ \pm ۱۰/۳	۲/۷	۰/۰۰۹

آزمون آماری: Independent t test, $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۶: مقایسه میانگین آهن سرم در بیماران مبتلا به بیماری موکورمایکوزیس مبتلا به کووید ۱۹ حاد با سابقه دیابت ملیتوس و گروه شاهد با کنترل اثر سن

منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	P
عرض از مبدا	۱۶۳۳/۷	۱	۱۶۳۳/۷	۷/۱	۰/۰۱۱
سن	۱۶۵/۵	۱	۱۶۵/۵	۰/۷۲۶	۰/۴۰۰
گروه	۱۱۲۱/۵	۱	۱۱۲۱/۵	۴/۸	**۰/۰۳۴
خطا	۸۰۲۷/۱	۳۵	۲۲۹/۳	-	-
نمره کل	۳۳۲۷۰	۳۸	-	-	-

* متغیروایسته: آهن، ** $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۷: میانگین فریتین سرم در بیماران مبتلا به بیماری موکورمایکوزیس مبتلا به کووید ۱۹ حاد با سابقه دیابت ملیتوس و گروه شاهد

متغیر	مورد	شاهد	آماره آزمون	P
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار		
فریتین	۶۳۵/۷ \pm ۲۷۵/۲	۲۲۷/۵ \pm ۱۵۶/۴	۵/۶	۰/۰۰۱

آزمون آماری: Independent Samples t test. $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۸: همبستگی بین آهن سرم و فریتین در بیماران مبتلا به بیماری موکورمایکوزیس مبتلا به کووید ۱۹ حاد با سابقه دیابت ملیتوس و گروه شاهد

متغیر	آهن سرم	
	مورد	شاهد
	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی
فریتین سرم	-۰/۲۹۸	۰/۲۱۵
		۰/۴۶۲
		۰/۰۴۷

آزمون آماری: Pearson correlation test. $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۹: همبستگی بین فریتین سرم و فریتین در بیماران مبتلا به بیماری موکورمایکوزیس مبتلا به کووید ۱۹ حاد با سابقه دیابت ملیتوس و گروه شاهد برحسب متغیرهای

دموگرافیک

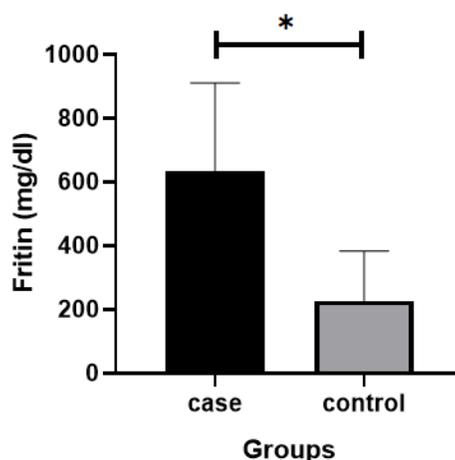
متغیر	آهن سرم	
	مورد	شاهد
	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی
فریتین	-۰/۴۶۳	۰/۲۱۰
سرم	۰/۲۴۲	۰/۵۰۱
جنسیت		۰/۳۶۸
مرد		۰/۲۹۶
زنان		*۰/۰۰۴
مصرف سیگار		۰/۹۷۱
دارد		*۰/۰۲۹
ندارد		۰/۳۱۲
ندارد		۰/۲۵۷

آزمون آماری: Pearson correlation test. $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

قارچی را دارند.^{۳۰} گزارش‌های موجود نشان می‌دهد که موکورمایکوزیس مغزی راینو-اوربیتال در میزبان‌های دچار نقص ایمنی به تعداد کم وجود دارد.^{۳۱} حتی با درمان مناسب، این بیماری در صورت عدم تشخیص زودهنگام عوارض و مرگ‌ومیر بالایی دارد. موکورمایکوزیس نشان‌دهنده عفونت‌های حاد یا تحت حاد و به سرعت پیشرونده ناشی از قارچ‌های آنژیو مهاجم در راسته Mucorales می‌باشد. جامعه پزشکی سبب افزایش عفونت‌های قارچی را چندعامل می‌داند که عبارتند از: دیابت ملیتوس، افزایش میزان آهن، استفاده از اکسیژن صنعتی، استفاده از استروئیدها برای مدیریت طوفان سایتوکین ناشی از COVID، قرار گرفتن در معرض قارچ‌های بیمارستانی به دلیل بستری طولانی در بیمارستان، لوله‌ها و ماسک‌های اکسیژن آلوده. بیماری‌های زمینه‌ای بیمار نیز به عوارض بیماری COVID-19 از جمله عفونت‌های قارچی کمک می‌کند.^{۳۲}

در مطالعه حاضر میانگین سنی بیماران در گروه شاهد و کنترل بین ۵۹ تا ۶۸ سال می‌باشد. نتایج مطالعه ما همخوان با مطالعه Bhadania و همکاران بود که نشان داد اکثر موارد شدید موکورمایکوزیس در افراد بین ۴۱ تا ۶۰ سال دیده شده است و آن را به‌عنوان یک گروه سنی آسیب‌پذیر نشان می‌دهد. این را احتمالاً می‌توان بر این اساس توضیح داد که این گروه به دلیل ضعف دستگاه ایمنی بدن بیشتر در معرض آسیب‌های محیطی از جمله بیماری کووید-۱۹ قرار دارند.^{۳۳}

همچنین نتایج مطالعه Bhadania نشان داد که تفاوت آماری معناداری در سطوح فریتین سرم بین دو گروه، بیماران با میزان خفیف موکورمایکوزیس و افراد با میزان بالاتر شدید موکورمایکوزیس مشاهده شد. سطوح بالاتر فریتین با میزان شدت بیماری مرتبط بود. این را می‌توان بر این اساس توضیح داد که موکورمایکوزیس برای بقای خود به آهن نیاز دارد و هایپرفریتینمی در COVID-19، با اجازه دادن به آهن آزاد به روند توسعه و تهاجم موکورمایکوز کم می‌کند. این تا حدی در یافته‌های Cavezzi و همکاران بیان شده است. Sonnweber و همکاران، نقش COVID-19 را در تعامل با مولکول هموگلوبین و ایجاد تفکیک آهن از مولکول‌های هم که منجر به هایپرفریتینمی در بیماران COVID-19 می‌شود، گزارش کردند. هایپرفریتینمی هموستاز آهن را تغییر می‌دهد و منجر به اضافه بار آهن در بدن می‌شود و در نتیجه رشد و گسترش موکورمایکوزیس را



نمودار ۱: میانگین فریتین سرم در بیماران مبتلا به بیماری موکورمایکوزیس مبتلا به کووید ۱۹ حد با سابقه دیابت ملیتوس و گروه شاهد

سرم در گروه مورد همبستگی معناداری مشاهده نشد ($P > 0.05$) و اما در گروه شاهد بین فریتین و آهن سرم همبستگی معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$ و $r = 0.47$) (جدول ۸). یافته‌های Pearson correlation test نیز نشان داد بین فریتین و آهن سرم در گروه مورد در مردان، زنان، مصرف‌کنندگان سیگار و کسانی که مصرف‌کننده سیگار نبودند همبستگی معناداری مشاهده نشد ($P > 0.05$). همچنین یافته‌های این آزمون نشان داد بین فریتین و آهن سرم در گروه شاهد در زنان و مصرف‌کنندگان سیگار همبستگی مستقیم و معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$). نتایج این آزمون نشان داد بین فریتین و آهن سرم در گروه شاهد در مردان و کسانی که سیگار استفاده نمی‌کردند، همبستگی معناداری وجود نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۹).

بحث

یک وضعیت ثانویه که در دنیا ایجاد شد، عفونت‌های قارچی پس از کووید بود. هاگ قارچ در محیط وجود دارد و انسان اغلب در معرض آنها قرار می‌گیرد. میزبان‌ها از طریق مکانیسم‌های دفاعی طبیعی، قابلیت ایمنی و محافظت از بدن در برابر این عفونت‌های

موکورمایکوزیس هستند. از آنجایی که موکورمایکوزیس پیش‌آگهی ضعیفی را نشان می‌دهد و تشخیص و درمان زود هنگام را می‌طلبد، لذا استراتژی‌های غربالگری و تشخیص زود هنگام، درمان و پیشگیری می‌تواند خطر ابتلا به موکورمایکوزیس را در بیماران کووید-۱۹ کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر مشاهده شد که موارد شدید موکورمایکوزیس بیشتر در گروه سنی ۶۸-۵۹ سال قرار دارد. تفاوت آماری معناداری در سطوح آهن و فریتین سرم بین دو گروه مشاهده شد که در گروه مورد سطوح آهن و فریتین سرم بالاتر از گروه کنترل بود. بنابراین، هایپرفریتیمی نه تنها به‌عنوان یک نشانگر فرآیند التهابی سیستمیک در عفونت COVID-19 در نظر گرفته می‌شود، بلکه نشان‌دهنده افزایش آهن آزاد است که در نتیجه به رشد و گسترش قارچ (موکورمایکوزیس) کمک می‌کند. مراقبت‌های ویژه باید برای کنترل پیامدهای شدید در بیماران با سطوح بالاتر فریتین سرم به‌ویژه در افراد مبتلا به بیماری‌های همراه انجام شود.

افزایش می‌دهد. میانگین سطوح فریتین سرم، نشانگر اختلالات ایمنی و بخشی جدایی‌ناپذیر از متابولیسم آهن، به‌طور قابل‌توجهی در میان موارد بالا بود. علاوه بر هیپرگلیسمی و استفاده از استروئیدها، عفونت SARS-CoV-2 با تغییرات احتمالی در متابولیسم آهن ممکن است مستعد ابتلا به موکورمایکوز باشد.^{۳۴} در مطالعه حاضر نیز سطح آهن و فریتین در گروه شاهد بیشتر از گروه کنترل می‌باشد.

امروزه نیز به‌دلیل پاندمی کووید-۱۹ در ایران و ایجاد بستر مناسب جهت بروز موکورمایکوزیس، شاهد موارد متعددی از این بیماری در کشور هستیم. نکته قابل‌توجه این است که مقایسه موارد موکورمایکوزیس پس از رخداد کووید-۱۹ در ایران نشان می‌دهد که طی مدت یک سال بیش از ۴۰ مورد تایید شده از بیماری گزارش شده است. درحالی‌که در مطالعه مروری انجام شده قبلی طی ۲۵ سال ۹۸ مورد گزارش شده است.^{۳۶} به‌طور کلی، بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با بیماری‌های زمینه‌ای، بیماران دیابتیک و یا بیماران تحت درمان با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، در معرض ابتلا به

References

- Pan YB. Biotechnology: Impact on sugarcane agriculture and industry. *Sugar Tech* 2012;14(1):1-2.
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *haematologica* 2017;102(3):433.
- Bhanuprasad K, Manesh A, Devasagayam E, Varghese L, Cherian LM, Kurien R, et al. Risk factors associated with the mucormycosis epidemic during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases* 2021;111:267-70.
- Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology and diagnosis of mucormycosis: an update. *Journal of fungi* 2020;6(4):265.
- Xia Z-K, Wang W-L, Yang R-Y. Slowly progressive cutaneous, rhinofacial, and pulmonary mucormycosis caused by *Mucor irregularis* in an immunocompetent woman. *Clinical infectious diseases* 2013;56(7):993-
- Abdoli A, Falahi S, Kenarkoohi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clinical and experimental medicine* 2021:1-20.
- Ostovan VR, Rezapana S, Behzadi Z, Hosseini L, Jahangiri R, Anbardar MH, et al. Coronavirus disease (COVID-19) complicated by rhino-orbital-cerebral mucormycosis presenting with neurovascular thrombosis: a case report and review of literature. *Journal of NeuroVirology* 2021;27(4):644-9.
- Rodriguez-Morales AJ, Mamani-García CS, Nuñez-Lupaca JN, León-Figueroa DA, Olarte-Durand M, Yrene-Cubas RA, et al. COVID-19 and mucormycosis in Latin America—An emerging concern. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2021;44:102156.
- Kaya T, Dilek A, Ozaras R, Balci OS, Leblebicioglu H. COVID 19 and febrile neutropenia: Case report and systematic review. *Travel medicine and infectious disease* 2022:102305.
- Nazari T, Sadeghi F, Izadi A, Sameni S, Mahmoudi S. COVID-19-associated fungal infections in Iran: A systematic review. *PloS one* 2022;17(7):e0271333.
- Haqqani A, Kermani F, and Tash, Tabar Ma, Khoza Ma, Hedayati M. Mucormycosis, a deadly phenomenon in covid patients: 19 reviews of diagnostic and therapeutic approaches. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences (JMUMS)* 2022;31(205).
- Davoodi L, Faeli L, Mirzakhani R, Jalalian R, Shokohi T, Kermani F. Catastrophic Candida prosthetic valve endocarditis and COVID-19 comorbidity: A rare case. *Current medical mycology* 2021;7(2):43.
- Arastehfar A, Shaban T, Zarrinfar H, Roudbary M, Ghazanfari M, Hedayati M-T, et al. Candidemia among Iranian patients with severe COVID-19 admitted to ICUs. *Journal of Fungi* 2021;7(4):280.
- Álvarez F, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Hierro e infección fúngica invasiva. *Revista Iberoamericana de Micología* 2013;30(4):217-25.
- Park P, Garton HJ, Gala VC, Hoff JT, McGillicuddy JE. Adjacent segment disease after lumbar or lumbosacral fusion: review of the literature. *Spine* 2004;29(17):1938-44.
- Tabarsi P, Khalili N, Pourabdollah M, Sharifynia S, Naeni AS, Ghorbani J, et al. Case report: COVID-19-associated rhinosinusitis mucormycosis caused by *Rhizopus arrhizus*: a rare but potentially fatal infection occurring after treatment with corticosteroids. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2021;105(2):449.
- Karimi-Galougahi M, Arastou S, Haseli S, editors. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International forum of allergy & rhinology* 2021: Wiley-Blackwell.
- Pakdel F, Ahmadikia K, Salehi M, Tabari A, Jafari R, Mehrparvar G, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A

- cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses* 2021;64(10):1238-52.
19. Veisi A, Bagheri A, Eshaghi M, Rikhtehgar MH, Rezaei Kanavi M, Farjad R. Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: A case report. *European journal of ophthalmology* 2021;11206721211009450.
 20. Ahmadikia K, Hashemi SJ, Khodavaisy S, Getso MI, Alijani N, Badali H, et al. The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis. *Mycoses* 2021;64(8):798-808.
 21. Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, Tekin Y, Gundogan M, Pangal E, et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Japanese journal of ophthalmology* 2021;65(4):515-25.
 22. Khatri A, Chang K-M, Berlinut I, Wallach F. Mucormycosis after Coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient—case report and review of literature. *Journal of Medical Mycology* 2021;31(2):101125.
 23. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, Grob SR, Vagefi MR, Kersten RC, et al. Acute invasive rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 2021;37(2):e40.
 24. Placik DA, Taylor WL, Wnuk NM. Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia. *Radiology case reports* 2020;15(11):2378-81.
 25. Kanwar A, Jordan A, Olewiler S, Wehberg K, Cortes M, Jackson BR. A fatal case of *Rhizopus azygosporus* pneumonia following COVID-19. *Journal of Fungi*. 2021;7(3):174.
 26. Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The impact of COVID-19 on blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology* 2020;11:574541.
 27. Ibrahim AS. Host-iron assimilation: pathogenesis and novel therapies of mucormycosis. *Mycoses* 2014;57:13-7.
 28. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Epidemiology and treatment of mucormycosis. *Future microbiology* 2013;8(9):1163-75.
 29. Ibrahim AS. Host cell invasion in mucormycosis: role of iron. *Current opinion in microbiology* 2011;14(4):406-11.
 30. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog* 2020;16(8):e1008762.
 31. 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.
 32. Bhargava D, Ahirwal R, Dubey S, Gurjar P, Pandey A, Beena S, et al. COVID Induced Functional Exhaustion and Persistently Reduced Lymphocytes as Vital Contributing Factors for Post-COVID Rhino-orbital and Cerebral Mucormycosis in Patients with Diabetes: Report from the Indian Sub-continent. *Head Neck Pathology* 2022;16(3):645-50.
 33. Bhadania S, Bhalodiya N, Sethi Y, Kaka N, Mishra S, Patel N, et al. Hyperferritinemia and the Extent of Mucormycosis in COVID-19 Patients. *Cureus* 2021;13(12):e20569.
 34. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clinics and practice* 2020;10(2):1271.
 35. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, Kurz K, Koppelstätter S, Haschka D, Petzer V, Hilbe R. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respiratory research* 2020;21:1-9.
 36. Challa S, Uppin SG, Uppin MS, Pamidimukkala U, Vemu L. Diagnosis of filamentous fungi on tissue sections by immunohistochemistry using anti-aspergillus antibody. *Medical mycology* 2015;53(5):470-6.

The relationship of serum iron and ferritin levels with mucormycosis infection in diabetic patients having acute COVID-19 during the year 2021 in Kermanshah University of medical sciences

Shayda Barat M.D.^{1*}
Khosro Iranfar M.D.¹
Mahsa Ghanbari M.D.²

1- Department of ENT, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

2- Department of ENT, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

* Corresponding author: Department of ENT, Imam Khomeini Hospital, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
Tel: +98-833-7278759
E-mail: shayda.barat@yahoo.com

Abstract

Received: 26 Sep. 2023 Revised: 02 Oct. 2023 Accepted: 14 Dec. 2023 Available online: 22 Dec. 2023

Background: Mucormycosis is a rare and aggressive opportunistic fungal infection that has grown significantly in recent years. This infection is rarely seen in healthy people. Mucormycosis usually appears as an acute infection with manifestations in the rhinocerebral, pulmonary and skin areas, and sometimes its manifestations can be seen as a widespread infection. The special importance of mucormycosis is due to its high mortality rate, which leads to death in 75 to 80 percent of cases. The specific susceptibility of some patients to mucormycosis points to the importance of iron absorption in the pathogenesis of mucormycosis, therefore, we decided to investigate the relationship between serum iron and ferritin levels and mucormycosis disease in patients with underlying factors predisposing to COVID-19.

Methods: This study is a case-control type, in which patients with mucormycosis after contracting COVID-19 and also with a history of diabetes mellitus as the case group and patients with COVID-19 and a history of diabetes mellitus are considered as the control group and the serum level of iron and ferritin will be measured and compared in both groups and the outcome of the study will be determined based on the obtained results. The study took place in hospitals of the Kermanshah university of medical sciences in the Kermanshah city from March 2021 to March 2022.

Results: In this study, 38 patients were examined in two groups of patients with mucormycosis along with COVID-19 and diabetes in the case group and patients with COVID-19 and diabetes in the control group with an average age of 63 years. In this study, there was no significant difference between the average age in the two studied groups. However, a significant difference was observed between serum iron and ferritin levels in two groups.

Conclusion: Hyperferritinemia is considered not only as an indicator of the systemic inflammatory process in the infection of COVID-19, but also indicates an increase in free iron level, which, as a result, contributes to the growth and spread of the fungus (mucormycosis).

Keywords: covid-19, ferritin, mucormycosis, iron.