

شیوع میکروسپوریدیا در بیماران HIV مثبت در ایران: متاآنالیز و مرور سیستماتیک

جهانگیر عبدی^۱، مرتضی شمس^۱، یوسف ویسانی^۲، محمد کریمیان^۳، عذرا کنارکوهی^{۴*}

(۱) مرکز تحقیقات بیماری‌های مشترک انسان و دام، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

(۲) مرکز تحقیقات آسیب‌های روانی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

(۳) گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

(۴) گروه میکروبی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱/۲۳

چکیده

مقدمه: میکروسپوریدیوزیس یک عفونت فرصت طلب رو به افزایش در بیماران مبتلا به ویروس ایدز می باشد. پنج گونه میکروسپوریدیا شامل انتروسیتوزون بینوزی، انسفالیتوزون هلم، انسفالیتوزون کونیکولی، سپتاتا اینتستینالیس و گونه های پلیستوفورا که هر کدام طیف وسیعی از علائم ایجاد می کنند، در افراد آلوده به ویروس ایدز گزارش شده است. هدف از این مطالعه تعیین میزان شیوع میکروسپوریدیا در بیماران آلوده به ویروس ایدز به روش متاآنالیز و مرور سیستماتیک در ایران بود.

مواد و روش ها: بانک های اطلاعاتی، Google Pubmed Irandoc, SID, Iran Medex, Magiran, Scopus, Web of Sciences, scholar برای بررسی مطالعات گزارش شده در مورد «شیوع میکروسپوریدیا در بیماران مبتلا به ویروس ایدز در ایران» مورد مطالعه قرار گرفتند. متاآنالیز با استفاده مدل اثرات تصادفی انجام گرفت و ناهمگونی بین مطالعات با استفاده از آزمون I^2 تعیین گردید.

یافته های پژوهش: بر اساس داده های حاصل از مطالعات انجام گرفته، تعداد ۱۷۰۸ بیمار آلوده به ویروس ایدز در ۸ مطالعه در ایران در فاصله بین سال های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۶ مورد بررسی قرار گرفته است. بر اساس نتایج میزان شیوع میکروسپوریدیا در بیماران افراد مبتلا به ویروس ایدز، با روش تشخیص مولکولی PCR ۱۳ درصد (CI: ۹۵% -۰/۱۸ - ۰/۸) محاسبه گردید. میزان شاخص هتروژنتی در مطالعات ($P < 0.001$)، $I^2 = ۹۳/۳$ برآورد گردید. شایع ترین میکروسپوریدیا انتروسیتوزون بینوزی، ژنوتایپ های D, M و WL-11، گزارش شده است، اما انسفالیتوزون اینتستینالیس، انسفالیتوزون کونیکولی (ژنوتایپ I, II) و انسفالیتوزون هلم (ژنوتایپ IA) نیز از بیماران جدا شده است.

بحث و نتیجه گیری: در مطالعه حاضر مشخص شد میانگین شیوع میکروسپوریدیا در بیماران مبتلا به ویروس ایدز در ایران (۱۳/۰۰ درصد) با میانگین جهانی آن (۱۵ درصد) هم خوانی دارد. شایع ترین میکروسپوریدیا در بیماران ایدزی انتروسیتوزون بینوزی ژنوتایپ D می باشد، این ژنوتایپ بین انسان و حیوان مشترک است و بیماران از تماس با حیوانات باید خودداری کنند.

واژه های کلیدی: میکروسپوریدیوزیس، عفونت های فرصت طلب، نقص سیستم ایمنی

* نویسنده مسئول: گروه میکروبی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

Email: a_kenarkoohi@yahoo.com

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

میکروسپوریدیا انگل داخل سلولی اجباری است که به عنوان عامل عفونت فرصت طلب در افراد دارای نقص ایمنی شناخته شده است. این تک یاخته انگلی عامل اصلی ایجاد اسهال و کاهش طول عمر بیماران ایدزی می باشد (۱). تا به امروز نزدیک به ۱۲۰۰ گونه میکروسپوریدیا در غالب ۱۵۰ جنس شناسایی شده است (۱،۲). این انگل بیشتر به عنوان یک عامل فرصت طلب در بیماران دارای نقص ایمنی نظیر بیماران مبتلا به سندرم ویروس نقص ایمنی اکتسابی، دریافت کنندگان پیوند، کودکان، مسافران، افراد استفاده کننده از لنزهای چشمی و افراد مسن تلقی می شود. هم چنین در افراد دارای ایمنی کارآمد نیز شایع است (۲،۳). با این وجود طیف علائم ایجاد شده توسط این ارگانسیم بیماری زا به اندازه ای وسیع است که تمام ارگان های بدن را درگیر می کند و علائمی نظیر هپاتیت، میوزیت، کراتوکانتزکتیویت، سینوزیت، آبسه مغزی، و عفونت های منتشر ایجاد می نماید. گونه های بسیار شایع انسانی عبارتند از: انتروسیتوزون بینوسی، انسفالیتوزون اینتستینالیس، انسفالیتوزون کانیکولی و انسفالیتوزون هلم (۳،۴). تشخیص آزمایشگاهی میکروسپوریدیا دشوار بوده و رنگ آمیزی با تریکروم اصلاح شده و روش مولکولی PCR از روش های استاندارد تشخیص این انگل هستند. سوالات بسیاری درباره نحوه انتقال میکروسپوریدیاها بی پاسخ باقی مانده است، اما در سال های اخیر با اطلاعات جدید به دست آمده تصور کلی در مورد این عامل بیماری زا به کلی تغییر یافته است. در سال ۱۹۹۳ در بیماران ایدزی چند گونه جدید میکروسپوریدیا از جمله، انتروسیتوزون بینوسی (E.bieneusi)، انسفالوسیتوزون هلم (E.hellem) در سال ۱۹۹۱ انسفالیتوزون و سپتاتا اینتستینالیس (S.intestinalis) شناسایی شد که موجب ایجاد اسهال های طولانی با دردهای شکمی و کاهش وزن در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی می شوند (۲). احتمالاً بسیاری از عفونت های میکروسپوریدیا انسانی منشا زئونوز داشته و از طریق آب آلوده به فضولات حیوانی منتقل می شوند (۲،۵)، با این وجود انتقال از انسان به انسان نیز توصیف شده است. این عوامل اگر چه در

میزبانان با ایمنی سالم به صورت خود محدود شوند می باشند ولی در افراد دارای نقص سیستم ایمنی به خصوص بیماران مبتلا به ایدز می تواند تهدیدکننده حیات باشند (۸-۲۶). بیش از ۱۰۰۰ مورد میکروسپوریدیازیس در بیماران HIV مثبت گزارش شده که به طور عمده ناشی از انتروسیتوزون بینوسی بوده است. بین ۲ الی ۵۰ درصد بیماران، ضعف سیستم ایمنی شدیدی داشته اند و شمارش سلول های TCD4 آن ها کمتر از ۱۰۰ عدد در هر میکرولیتر خون گزارش شده است (۱۱،۷،۳-۱). هدف از انجام این مطالعه تعیین میزان شیوع میکروسپوریدیا در بیماران آلوده به ویروس HIV به روش متاآنالیز و مرور سیستماتیک در ایران بود.

مواد و روش ها

راهبرد جستجوی مقالات: در این مطالعه بانک های اطلاعاتی Magiran, Science Direct, SID, Irandoc, Google Scholar, Embase, web of Sciences, Scopus, Iran Medex برای یافتن مطالعاتی که بر روی میکروسپوریدیا و بیماران آلوده به ویروس HIV انجام گرفته بود مورد بررسی قرار گرفتند. برای مطالعه بانک های اطلاعاتی از کلمات کلیدی میکروسپوریدیازیس یا میکروسپوریدیا و نقص سیستم ایمنی، عفونت های فرصت طلب و نقص سیستم ایمنی، عفونت های فرصت طلب و بیماران ایدزی، در زبان های انگلیسی و فارسی استفاده شد. استراتژی جستجو به صورت «میکروسپوریدیا» یا «میکروسپوریدیازیس» و «عفونت های فرصت طلب» یا «نقص سیستم ایمنی» یا «بیماران ایدزی» یا «HIV» در پایگاه های اطلاعاتی با در نظر گرفتن تفاوت های آن ها مورد استفاده قرار گرفت. آنالیز مطالعه حاضر مطابق با شاخص های گزارش های ترجیحی برای متاآنالیز و مرور سیستماتیک (PRISMA) انجام گرفت. شاخص های انتخاب مقالات: محدودیت زمانی برای وارد کردن مقالات در فرآیند آنالیز وجود نداشت اما مقالاتی وارد مطالعه حاضر شدند که صرفاً بر روی شیوع میکروسپوریدیا در بیماران آلوده به ویروس HIV در کشور ایران در سال های مختلف، انجام گرفته و دارای متن کامل بودند. مقالاتی که تعداد نمونه های آن ها کم بود، بر روی حیوانات انجام گرفته بود، روش های

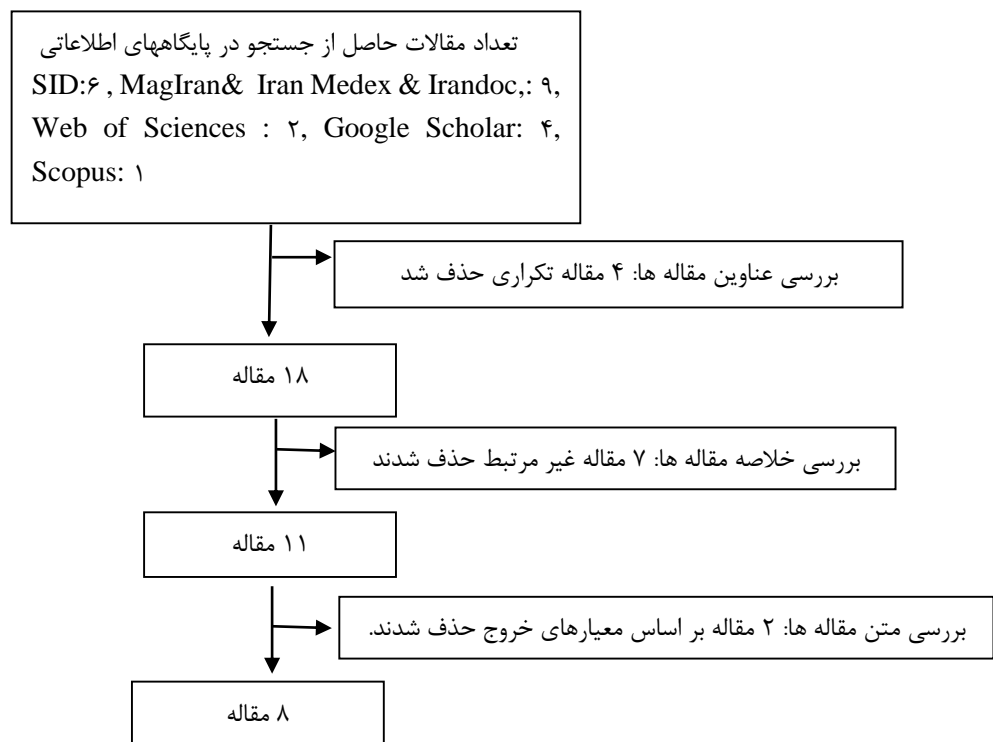
تصادفی انجام شد. برای محاسبه شیوع کلی میکروسپوریدیا با استفاده از نرم افزار Stata vol.11.2 انجام گرفت. و هم چنین به منظور تعیین هتروژنیته بین مطالعات از شاخص I^2 استفاده شد.

یافته های پژوهش

در این مطالعه پس از پایان بررسی اولیه تعداد ۲۲ مطالعه جستجو شد که پس از بررسی عناوین تعداد ۱۸ مقاله که ارتباط موضوعی با مطالعه داشتند، بررسی شدند. که در نهایت بعد از بررسی متن کامل مقالات، تعداد ۸ مقاله که دارای معیارهای ورود بودند وارد مطالعه شدند. فلوچارت چگونگی ورود مقالات به مطالعه در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.

تشخیصی نامشخص بودند، و یا در بیماران نقص ایمنی به دلایل مختلف از جمله دریافت داروهای سرکوبگر ایمنی و پیوند عضو و یا بستری های طولانی مدت انجام گرفته بودند از مطالعه خارج شدند. عناوین و چکیده مقالات به دقت توسط نویسندگان مطالعه حاضر و به صورت مستقل بررسی شدند و پس از اطمینان از مفید بودن مقاله، متن کامل آن استخراج می شد.

آنالیز اطلاعات: اطلاعات مربوط به نویسنده اول، سال چاپ مقاله، شهر انجام مطالعه، تعداد افراد آلوده به ویروس HIV و میکروسپوریدیا، روش تشخیصی، طراحی مطالعه و مشخصات دیگر مورد نیاز هر مطالعه جمع آوری شدند. متآنالیز با استفاده از مدل اثرات



شکل شماره ۱. دیاگرام ورود سیستماتیک مقالات به مطالعه

شده است. تمامی مطالعات انجام گرفته به دو روش تشخیصی میکروسکوپی (تری کروم اصلاح شده یا اسدفتست) و روش مولکولی PCR میزان شیوع میکروسپوریدیا را گزارش کرده اند. در تمامی مطالعات برای تشخیص از نمونه مدفوع استفاده شده است. در ۵ مطالعه نتایج بررسی تشخیص میکروسکوپی و تشخیص با روش مولکولی PCR یکسان گزارش شده است. در

بر اساس داده های حاصل از مطالعات انجام گرفته، تعداد ۱۷۰۸ بیمار آلوده به ویروس HIV در ۸ مطالعه در ایران در فاصله بین سال های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۶ مورد بررسی قرار گرفته است. تعداد چهار مطالعه در تهران، دو مطالعه در شیراز، دو مطالعه در اهواز و یک مطالعه در شهرستان کرمان انجام گرفته است. تعداد دو مورد از مقالات به زبان فارسی و ۷ مورد به زبان انگلیسی نوشته

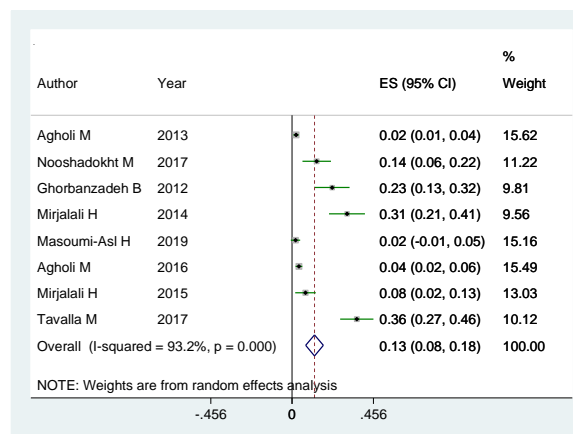
تمام مطالعات صورت گرفته شایع ترین میکروسپوریدیا و انتروسیتوزون بینوزی مخصوصاً ژنوتایپ های D, M و WL-11 گزارش شده است، اما انسفالیتوزون اینتستینالیس، انسفالیتوزون کونیکولی (ژنوتایپ ۱ و ۲) و انسفالیتوزون هلم (ژنوتایپ 1A) نیز در بیماران ایران جدا شده است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. توزیع مقالات مورد بررسی در خصوص شیوع میکروسپوریدیا در بیماران آلوده به ویروس HIV و شاخص های مختلف مقایسه ای آن ها

شماره	نویسنده (رفرنس)	شهر	سال	تعداد نمونه	PCR مثبت (N)	PCR مثبت (%)	میکروسکوپی مثبت (N)	میکروسکوپی مثبت (%)
۱	قربانزاده (۲)	تهران	۲۰۱۲	۷۱	۱۶ (معمولی), انتروسیتوزون بینوزی انسفالیتوزون اینتستینالیس	۲۲/۵	۱۳ (اسیدفست)	۱۸/۳
۲	آغلی (۱۰)	شیراز	۲۰۱۳	۳۵۶	۸ (Nested), انتروسیتوزون بینوزی	۲/۴۶	۸ (تری کروم)	۲/۴۶
۳	میرجلالی (۸)	تهران	۲۰۱۴	۸۱	۲۵ (Nested), انتروسیتوزون بینوزی	۳۰/۸	۲۵ (رایان بلو)	۳۰/۸۰
۴	میرجلالی (۸)	ایران	۲۰۱۵	۳۳۹	۱۴ (معمولی), انتروسیتوزون بینوزی	۷/۵	۶ (اسیدفست)	۷/۵
۵	آغلی (۲۱)	شیراز	۲۰۱۶	۳۸۷	۱۵ (Nested), انتروسیتوزون بینوزی	۳/۸۷	۱۵ (اسید فست)	۳/۸۷
۶	معصومی اصل (۹)	تهران	۲۰۱۶	۱۰۲	۲ (nested), انتروسیتوزون بینوزی	۱/۹	۲ (اسید فست)	۱/۹
۷	نوشادخت (۱۹)	کرمان	۲۰۱۷	۷۲	۱۰ (معمولی), انتروسیتوزون بینوزی	۱۳/۸	۱۰ (تری کروم)	۱۳/۸۸
۸	تولا (۱۶)	اهواز	۲۰۱۷	۳۱۰	۸۸ (nested), انسفالیتوزون کونیکولی، انسفالیتوزون هلم، انتروسیتوزون بینوزی	۳۶/۲	۹۳ (تری کروم)	۳۵/۲۹

است. بین نتایج مطالعات انجام گرفته در تهران اختلاف زیادی وجود دارد به طوری که در سال ۲۰۱۶ میزان شیوع میکروسپوریدیا ۳۰/۸ درصد و در سال ۲۰۱۴ میزان ۱/۹ درصد گزارش شده است. اما بین نتایج مطالعات انجام گرفته برای شیوع میکروسپوریدیا در شیراز (۲ مطالعه) اختلاف معنی داری وجود ندارد. تعداد ۵ مطالعه در مناطق مرکزی و ۴ مطالعه در جنوب ایران انجام گرفته است.

بر اساس نتایج متاآنالیز میزان شیوع میکروسپوریدیا در بیماران افراد مبتلا به ویروس ایدز، با روش تشخیص مولکولی PCR ۱۳ درصد (CI ۹۵٪: ۰/۱۸-۰/۸) محاسبه گردید. میزان شاخص هتروژنتی در مطالعات (P<0.001), $I^2=93/3$ برآورد گردید (شکل شماره ۲). بالاترین میزان آلودگی در شهرستان تهران به میزان ۳۰/۸ درصد و پایین ترین میزان آلودگی باز هم در شهرستان تهران به میزان ۱/۹ درصد گزارش شده



شکل شماره ۲. میزان شیوع میزان شیوع میکروسپوریدیا در بیماران افراد مبتلا به ویروس ایدز بر اساس مدل اثرات تصادفی

بحث و نتیجه گیری

تا قبل از اختراع داروهای ضد ویروس در سال ۱۹۹۰ میزان آلودگی به میکروسپورییدیوزیس در بیماران مبتلا به ویروس HIV در سراسر دنیا بین ۵ تا ۵۰ درصد (میانگین ۱۵ درصد)، حتی در مواردی بسته به روش های تشخیصی مورد استفاده، منطقه جغرافیایی، بهداشت و ایمنی جمعیت مورد مطالعه بیشتر بود (۱۳، ۱۲). با پیشرفت داروهای ضد ویروس در کشورهای توسعه یافته، شیوع عفونت های فرصت طلب به طرز عجیبی کاهش یافت، در حالی که عفونت با میکروسپوریدیا هم چنان در کشورهای در حال توسعه و کشورهایی که داروهای ضد ویروس در آن ها کمیاب است به عنوان یک معضل بهداشتی باقی مانده است و باعث افزایش میزان عفونت همراه میکروسپوریدیا و عفونت های ویروسی از جمله بیماران HIV مثبت، و به عنوان یک عامل عمده مرگ و میر در این بیماران می باشند (۱۷-۱۴، ۴، ۹). در مطالعه حاضر محدودیت زمانی برای وارد کردن مقالات به فرآیند آنالیز وجود نداشت اما چون میکروسپورییدیوزیس جزء بیماری های نوظهور است و نیاز به تکنیک های تشخیص اختصاصی دارد فقط ۹ مطالعه که با عنوان تحقیق هم خوانی داشتند استخراج شد که مورد استفاده قرار گرفتند، اما به هر حال نکات مهم و قابل توجهی به دست آمد که از جنبه های گوناگون می تواند مفید باشد. با بررسی مطالعات انجام گرفته مشخص شد میزان شیوع میکروسپوریدیا در بیماران مبتلا به ویروس HIV از الگوی خاصی تبعیت نمی کند به طوری که نمی توان گفت میزان شیوع میکروسپوریدیاها در این بیماران در ایران در سال های مختلف رو به افزایش یا رو به کاهش است. هم چنین به نظر می رسد موقعیت جغرافیایی نیز تاثیر چندانی در انتشار میکروسپوریدیاها ندارد، به گونه ای که میزان شیوع میکروسپوریدیاها در مناطق مختلف جنوبی و مرکزی ایران در مطالعات مختلف جدول شماره ۱، این موضوع را نمایان کرده است. میزان شیوع بالای میکروسپوریدیا در مناطق جنوبی کشور (اهواز و شیراز) به دلیل داشتن آب و هوای گرم و مرطوب قابل تصور است اما همان طور که در جدول شماره ۱ آمده است در دو مورد از مطالعات انجام گرفته در استان تهران نیز این

میزان بالا می باشد و احتمالاً دلیل آن جمعیت بالای استان تهران و پایین بودن سطح بهداشت در برخی مناطق آن باشد. در خصوص تعیین میزان شیوع میکروسپوریدیا با استفاده از متآنالیز با مدل اثرات تصادفی این مطالعه نشان داد که میانگین درصد آلودگی بیماران مبتلا به ویروس HIV به میکروسپورییدیوزیس در مطالعه حاضر (۱۳ درصد) به میانگین جهانی (۱۵ درصد) آن بسیار نزدیک می باشد که این یافته ارزش و کارآمدی این مطالعه را چندین برابر می کند (۱۴). از میان گونه های مختلف میکروسپوریدیا، شایع ترین میکروسپوریدیای گزارش شده در بیماران مبتلا به ویروس HIV انتروسیتوزون بینوزی (ژنوتایپ D) عامل مولد اسهال روده ای بوده است. این تک یاخته در بیماران که سیستم ایمنی کارآمد ندارند می تواند اسهال های طولانی مدت ایجاد کند که در برخی بیماران این عارضه عامل اصلی مرگ و میر و یا کاهش طول عمر می باشد و از حیوان به انسان منتقل می شود. در برخی موارد در کشورهای در حال توسعه عفونت های توام میکروسپوریدیایی و برخی تک یاخته های دیگر نظیر کریپتوسپورییدیوم در اغلب موارد در کنار هم دیده می شوند و یکی از عوامل عمده در ایجاد اسهال و کاهش وزن در بیماران مبتلا به HIV به شمار می روند (۲۰-۱۸، ۱۴-۱۶، ۱۰، ۸).

در سراسر دنیا جدا سازی میکروسپوریدیاها به شکل جاری در آزمایشگاه های تشخیص طبی انجام نمی گیرد، اما بر اساس گزارشات مطالعات مختلف در نیجریه ۲۳/۳ درصد، در برزیل ۲۷/۵ درصد، در هند ۲۶/۷ درصد، در روسیه ۱۸/۹ درصد، در ونزوئلا ۱۷/۴ درصد، در تونس ۱۰/۵ درصد، در هند ۱۵/۹ درصد، در کامرون ۵/۲ درصد، در مالزی ۸/۵ درصد و در فرانسه ۱۰/۵ درصد گزارش شده است که نتایج مطالعات تونس مالزی و فرانسه با نتایج مطالعه حاضر هم خوانی دارد (۲۱-۱۸). مولفین معتقدند که انتشار میکروسپوریدیا ممکن است تحت تاثیر عوامل محیطی قرار نگیرد و یا به ندرت تحت تاثیر فاکتورهای محیطی قرار گیرند اما فاکتورهای وابسته به میزبان در انتشار این تک یاخته کاملاً تاثیرگذار هستند. یکی دیگر از نکات ارزشمند مطالعه حاضر این است که بر اساس آن چه در جدول شماره ۱ آمده است

است. متاسفانه به دلیل نقص در محتویات مقالات استخراج شده، مولفین مطالعه حاضر نتوانستند برخی مشخصات جمعیت شناختی از قبیل سن، جنس، شغل، میزان تحصیلات و... را در بیماران مبتلا به ویروس HIV مورد آنالیز قرار دهند و شاید این یکی دیگر از نکات ضعف این مطالعه می باشد. در نهایت امید است با توجه به بالا بودن میزان شیوع میکروسپوریديا در بیماران مبتلا به ویروس HIV، این مطالعه بتواند کمک کند که مراکز بهداشتی درمانی نگاهی به کنترل و پیشگیری از شیوع این تک یاخته ها در بیماران مبتلا به ویروس HIV داشته باشند و در مواردی که در این بیماران اسهال یا علایم سیستمیک دیگری داشته باشند تشخیص و درمان این تک یاخته ها، با تکنیک های تشخیصی قدرتمند و داروهای موثر، مد نظر قرار گیرد.

References

1. Gharibi Z, Daadras F, Maghsood M, Fallah, M, Saeedijam M. Identification of intestinal microsporidia by trichrome staining and calcofluor white methods among kidney transplanted patients in Hamadan. *Med Lab J* 2014;7:47-52.
2. Ghorbanzadeh B, Sadraie J, Emadikuchak H. [Diagnosis of Cryptosporidium and intestinal Microsporidia in HIV/AIDS patients with staining and PCR methods on 16srRNA gen]. *J Arak Uni Med Sci* 2012;15:37-47. (Persian)
3. Asghari A, Ebrahimzadehparikhani H, Zare M. [A general overview of the history and characteristics of Microsporidia and investigation of the prevalence, diagnostic methods and treatment of Microsporidiosis in HIV⁺ patients]. *Lab Diag* 2019;10:67-75. (Persian)
4. Pirestani M, Sadraei J, Forouzandehmoghadam M. [Detection and genotyping of human associated microsporidia in pigeon *Columba livia* of Tehran in 2010]. *Pathobiol Res* 2011;14:15-24. (Persian)
5. Franzen C, Muller A. Molecular techniques for detection species differentiation and phylogenetic analysis of microsporidia. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:243-85.

حساسیت و ویژگی روش تشخیصی مولکولی PCR اگر چه نزدیک اما بیشتر از حساسیت و ویژگی روش تشخیصی میکروسکوپی می باشد به طوری که در روش مولکولی PCR ۱۱/۲۵ درصد و در روش میکروسکوپی ۱۰/۱۴ درصد میزان شیوع میکروسپوریديا به دست آمده است، که این مسئله، با استانداردهای جهانی در مورد دقت روش های تشخیصی هم خوانی دارد (۲۲). در این خصوص یکی از نقاط ضعف تشخیصی برخی مطالعات انجام گرفته (جدول شماره ۱) این است که محققین روش های میکروسکوپی و مولکولی را به صورت جداگانه مورد ارزیابی قرار نداده اند بلکه مواردی که در بررسی اولیه با روش میکروسکوپی مظنون و یا مثبت بوده اند را وارد فرآیند تشخیص مولکولی کرده اند و دلیل اصلی این که در ۵ مطالعه تعداد موارد مثبت میکروسکوپی و مولکولی برابر می باشد همین مسئله

6. Weber R, Bryan RT, Schwartz DA, Owen RL. Human microsporidial infections. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:426-61.
7. Garcia LS. Laboratory identification of the microsporidia. *J Clin Microbiol* 2002;40:1892-901. doi. 10.1128/JCM.40.6.1892-1901.2002.
8. Mirjalali H, Mohebbi M, Mirhendi H, Gholami R, Keshavarz H, Meamar AR, et al. Emerging intestinal microsporidia infection in AIDS patients in Iran microscopic and molecular detection. *Iran J Parasitol* 2014;9:149-54.
9. Masoumiasl H, Khanaliha K, Bokharaeialim F, Esteghamati A, Kalantari S, Hosseinyrad M. Enteric opportunistic infection and the impact of antiretroviral therapy among HIV patients from Tehran Iran. *Iran J Publ Health* 2019;48:730-9.
10. Agholi M, Hatam GR, Motazedian MH. HIV/AIDS associated opportunistic protozoal diarrhea. *Aids Res Hum Ret* 2013;29:35-41. doi.10.1089/aid.2012.0119
11. Zhang W, Ren G, Zhao W, Yang Z, Shen Y, Sun Y, et al. Genotyping of *Enterocytozoon bienersi* and subtyping of *Blastocystis* in cancer patients relationship to diarrhea and assessment of zoonotic transmission. *Front Microbiol* 2017;8:1835-9. doi.10.3389/fmicb.2017.01835.

12. Nissapatorn V, Sawangjaroen N. Parasitic infections in HIV infected individuals diagnostic therapeutic challenges. *Indian J Med Res* 2011;134:878-97. doi.10.4103/0971-5916.92633
13. Chawla R, Ichhpujani RL. Enteric spore forming opportunistic parasites in HIV. *Trop Parasitol* 2011;1:15-9. doi.10.4103/2229-5070.72112.
14. Maartens G. Opportunistic infections associated with HIV infection in Africa. *Oral Dis* 2002;8:76-9. doi.10.1034/j.1601-0825.2002.00016.x.
15. Didier ES, Orenstein JM, Aldras A, Bertucci D, Rogers LB, Janney FA. Comparison of three staining methods for detecting microsporidia in fluids. *J Clin Microbiol* 1995;33:3138-45.
16. Tavallaa M, Mardanikatekib M, Abdizadehd R, Nashibie R, Abdollah Rafiea, Khademvatan SH. Molecular identification of *Enterocytozoon bienewsi* and *Encephalitozoon* spp. in immunodeficient patients in Ahvaz Southwest of Iran. *Acta tropica* 2017;172:107-12. doi. 10.1016/j.actatropica.2017.04.015.
17. Pang W, Shang P, Li Q, Xu J, Bi L, Zhong J, et al. Prevalence of opportunistic infections and causes of death among hospitalized HIV infected patients in Sichuan China. *Tohoku J Exp Med* 2018;244:231-42.
18. Mirjalali H, Mirhendi H, Meamar AR, Mohebbali M, Askari Z, Mirsamadi ES, et al. Genotyping and molecular analysis of *Enterocytozoon bienewsi* isolated from immunocompromised patients in Iran. *Infect Genet Evol* 2015;36:244-9. doi. 10.1016/j.meegid. 2015.09.022.
19. Nooshadokht M, Sharifi I, Mohammadi MA, Pirestani M, Afgar A, Mahootchi A, et al. Intestinal microsporidiosis in Iran: infection in immune compromised and immunocompetent patients. *Curr Med Mycol* 2017;3:30-6. doi.10.29252/cmm.3.1.30.
20. Muller A, Bialek R, Kamper A, Fatkenheuer G, Salzberger B, Franzen C. Detection of microsporidia in travelers with diarrhea. *J Clin Microbiol* 2001;39:1630-2. doi. 10.1128/JCM.39.4.1630-1632.2001.
21. Agholi M, Shahabadi SN, Motazedian MH, Hatam GR. Prevalence of enteric protozoan oocysts with special reference to *Sarcocystis cruzi* among fecal samples of diarrheic immunodeficient patients in Iran. *Korean J Parasitol* 54: 339-44. doi.10.3347/kjp.2016.54.3.339.
22. Kazemi E, Tavalla M, Maraghi, Jafaryad, and Latifi M. Frequency of microsporidial infection in immunocompromised patients with staining and molecular methods based on internal transcribed spacer region gene in two cities of Southwest Iran during 2013-4. *Asian J Pharmaceut Res Health Care* 2017; 9: 7-16.

Prevalence of Microsporidia in HIV-infected Patients in Iran: A Meta-Analysis and Systematic Review

Abdi J¹, Shams M¹, Visani Y², Karimian M³, Kenarkouhi A^{4*}

(Received: January 21, 2020

Accepted: April 11, 2020)

Abstract

Introduction: Microsporidiosis is an increasing opportunistic infection in patients with HIV/AIDS. There are five species of Microsporidia, including *Enterocytozoon bienersi*, *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Septata intestinalis*, and *Pleistophora* species that have been reported in HIV-infected individuals each causes a wide range of symptoms. This meta-analysis and systematic review aimed at determining the prevalence of Microsporidia in HIV-infected patients in Iran.

Materials & Methods: Databases of Magiran, Scopus, Web of Sciences, Iran Medex, SID, Pubmed, Google scholar, and Irandoc were searched to investigate the studies on "Prevalence of Microsporidia in patients with HIV/AIDS in Iran". Moreover, the meta-analysis was performed using a random-effect model, and the heterogeneity among the studies was determined using the I² test.

Findings: Based on the data obtained from the studies, out of 8 studies, 1794 patients

with HIV/AIDS were investigated in Iran between 2012 and 2016. According to the results, the prevalence of Microsporidia in patients with HIV/AIDS was evaluated using the PCR technique (0.8-0.18: %95 CI, 13%). The amount of heterogeneity among the studies ($P < 0.001$) was obtained at $I^2 = 93.3$. The most common Microsporidia were *Enterocytozoon bienersi*, D, M, and WL-11 genotypes. However, *Encephalitozoon intestinalis*, *Encephalitozoon cuniculi* (genotypes 1 and 2), and *Encephalitozoon hellem* (genotype 1A) were also isolated.

Discussion & Conclusions: The present study showed that the mean prevalence of Microsporidia in patients with HIV/AIDS in Iran (13%) is close to its global mean (15%). The most common Microsporidia in HIV-infected patients is *Enterocytozoon bienersi* (genotype D) which is a common genotype between humans and animals; therefore, the patients should avoid contact with animals.

Keywords: Immune deficiency, Microsporidiosis, Opportunistic infections

1. Zoonotic Diseases Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

2. Psychosocial Trauma Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

3. Dept of General Surgery, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

4. Dept of Microbiology, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

*Corresponding author Email: a_kenarkoohi@yahoo.com