

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ DENTARĂ**

**LEZIUNILE ORALE LA PACIENȚII CU COVID 19 – SEMNE DE
DEBUT SAU MANIFESTĂRI SECUNDARE?**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LUMINOS MONICA

Student-doctorand:

KOURIS CAMELIA

Cuprins

<u>Cuprins</u>	2
<u>Listă de abrevieri</u>	4
<u>Listă articole</u>	7
<u>Introducere</u>	8
<u>I. Partea generală – stadiul actual al cunoașterii</u>	11
1. <u>Infecția cu virusul SARS CoV-2 în populația generală</u>	11
1.1. <u>Etiologia virusului SARS CoV-2</u>	11
1.2. <u>Structura virusului SARS CoV-2</u>	13
1.3. <u>Mutațiile virusului SARS CoV-2</u>	15
1.4. <u>Modul de transmitere</u>	18
1.5. <u>Contagiozitatea și incubatia</u>	19
1.6. <u>Patogeneza virusului SARS CoV-2</u>	20
1.7. <u>Manifestări clinice în COVID 19</u>	25
1.8. <u>Formele clinice de boală</u>	28
1.9. <u>Diagnosticul infecției SARS CoV-2</u>	29
1.10. <u>Modificările paraclinice</u>	30
1.11. <u>Complicațiile infecției cu virus SARS CoV-2</u>	32
1.12. <u>Tratamentul infecției cu virus SARS CoV-2</u>	33
2. <u>Modificările produse de virusul SARS CoV-2 la nivelul cavității orale</u>	35
2.1. <u>Patogeneza apariției leziunilor la nivelul cavității orale</u>	36
2.2. <u>Leziunile orale produse de virusul SARS CoV-2</u>	40
2.2.1 <u>Disgeuzia</u>	40
2.2.2 <u>Leziunile ulcerative</u>	42
2.2.3 <u>Glosita</u>	44
2.2.4 <u>Leziunile glandelor salivare</u>	45

2.2.5	<u>Candidoza orală</u>	48
II.	<u>Contribuții personale</u>	51
3.	<u>Ipoteza de lucru și obiectivele generale</u>	51
4.	<u>Metodologia cercetării</u>	54
5.	<u>Studiul 1. Disgeuzia, manifestare inițială a infecției cu virus SARS CoV-2</u>	58
5.1	<u>Introducere</u>	8
5.2	<u>Materiale și metode</u>	59
5.3	<u>Rezultate</u>	59
3.1.	<u>Discuții și concluzii</u>	112
6.	<u>Studiul 2. Candidoza orală, manifestare secundară infecției SARS CoV-2</u>	12
6.1.	<u>Introducere</u>	12
6.2	<u>Materiale și metode</u>	119
6.3	<u>Rezultate</u>	120
6.2.	<u>Discuții și concluzii</u>	13
7.	<u>Concluzii finale</u>	177
	<u>Listă tabele</u>	178
	<u>Listă figuri</u>	181
	<u>Referințe</u>	186
	<u>Anexă articole publicate</u>	202

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 a fost una dintre cele mai mediatizate infecții virale din istorie, reprezentând o provocare globală pentru sistemele de sănătate, prin pandemia pe care a declanșat-o, prima pandemie a secolului XXI [1, 2]. Impactul asupra sistemelor de sănătate naționale a fost semnificativ, producând simultan efecte asupra vieții sociale dar și economice la nivel mondial.

Manifestările clinice ale COVID-19 sunt complexe și variază de la forme asimptomatice până la forme de boală cu simptome severe, inclusiv sindromul de detresă respiratorie acută și insuficiență multiorganică. Mulți pacienți cu COVID-19 au prezentat și manifestări clinice la nivelul cavității orale [3].

Ipoteza de lucru

Am pornit de la ipoteza că virusul SARS CoV-2 are capacitatea de a afecta orice organ și ne-am focusat pe eventualele modificări pe care le-ar putea determina la nivelul cavității orale. Încă de la debutul pandemiei, s-a observat asocierea între infecția cu virus SARS CoV-2 și modificarea de percepție a gustului. Acest indiciu, ne-a orientat către ideea că virusul acționează la nivelul mucoasei orale și că în mod sigur există și alte manifestări care ar putea să apară. Pornind de la această premisă, obiectivele s-au axat pe identificarea modificărilor ce ar putea apărea la nivelul cavității orale și clasificarea acestora.

Inițial, am încercat să stabilim dacă leziunile orale asociate infecției sunt semne de debut sau manifestări secundare. Cu cât am avansat în timp și numărul pacienților a crescut, această idee a început să prindă contur. Analizând și datele din literatura de specialitate, am conștientizat că disgeuzia este o afectare orală ce apare la început și poate fi considerată un semn de debut. Pe lângă disgeuzie, în practică am întâlnit un număr limitat de cazuri și anume 5, care au prezentat xerostomie, glosită și leziuni ulcerative. Încadrarea lor ca și tip de leziune este controversată și nici în prezent nu s-a ajuns la un consens, motiv pentru care am încercat să excludem din studiul nostru acești pacienți. În plus în perioada respectivă, datorită restricțiilor impuse, nu am putut efectua investigații suplimentare care să vină în sprijinul nostru: sialometria, biopsia linguală și a leziunilor. Un avantaj, însă a fost faptul că pacienții spitalizați în clinică, datorită formelor grave și a complexității terapiei, au necesitat un număr de zile de îngrijiri medicale, suficiente cât să ne permită urmărirea riguroasă a lor. Astfel am identificat apariția candidozei orale într-un număr

ridicat de cazuri, ceea ce ne-a conferit oportunitatea de a încadra această modificare în categoria de manifestări secundare. Din păcate datorită limitării accesului pacienților non- covid în spitalul nostru, nu am putut să-i monitorizăm după externarea din clinica și să identificăm alte modificări ce ar mai fi putut fi asociate în perioada imediat următoare.

Ne-am canalizat atenția pe modificările în percepția gustului de la debut și pe modificările candidozice secundare apărute la pacienții COVID 19. Analizând datele obținute în timp am constatat că disgeuzia este o manifestare ce apare la debutul infecției și candidoza orală o complicație secundară asociată pacienților cu forme mai grave de boală. Aceste concluzii au fost esențiale pentru orientarea studiului nostru.

Pornind de la aceste simple, dar extrem de valoroase constatări au apărut următoarele ipoteze:

- Care sunt factorii care influențează apariția leziunilor primare (disgeuzia) sau secundare (candidoza) la pacienții cu infecție cu virus SARS-CoV-2? Propunem spre analiză o gamă variată de parametri grupați în 6 domenii principale: indicatori demografici, date paraclinice, comorbidități, markeri inflamatori, opțiuni de tratament, date privind evoluția bolii.
- Disgeuzia poate fi considerat un factor protector, în prevenirea evoluției către formele severe de boală?
- Se poate stabili un scor de risc pe baza căruia să prevenim apariția leziunilor secundare tip candidoză în infecția cu virus SARS-CoV-2?

Obiectivele generale

Obiectivul principal al studiului a fost setat separat, pentru fiecare cohortă, după cum urmează:

- Pentru cohorta disgeuzie-COVID19: Determinarea incidenței, caracteristicilor clinice și profilul pacienților cu disgeuzie infectați cu virusul SARS-CoV2;
- Pentru cohorta candidoză-COVID19: Determinarea incidenței, caracteristicilor clinice și profilul pacienților cu candidoză orală infectați cu virusul SARS-CoV2.

Obiectivele secundare al studiului au fost de asemenea stabilite separat, pentru fiecare cohortă, și au fost reprezentate de:

- Pentru cohorta disgeuzie-COVID19:

- Identificarea disgeuziei ca și factor predictiv pentru asocierea cu o incidență mai mică a evoluției către formele severe și critice de boală;
 - Identificarea factorilor demografici și a caracteristicilor clinice asociate cu apariția disgeuziei;
 - Definirea unui algoritm de stratificare a riscului de evoluție nefavorabilă a bolii având în vedere asocierea dintre disgeuzie și caracteristicile clinice.
- *Pentru cohorta candidoză-COVID19:*
- Identificarea factorilor demografici și a caracteristicilor clinice asociate cu apariția disgeuziei;
 - Identificarea asocierii dintre markerii inflamatori, terapia administrată și apariția candidozei orale;
 - Cuantificarea factorilor de risc în apariția candidozei orale la pacienții spitalizați pentru infecție SARS-CoV-2, forme moderate și severe de boală;
 - Definirea unui scor de risc și a unei valori prag a acestuia pentru inițierea terapiei antimicotice în vederea prevenției apariției candidozei orale la pacienții spitalizați pentru infecție SARS-CoV-2, forme moderate și severe de boală.

Metodologia cercetării

Protocolul a presupus realizarea unui studiu clinic observațional, retrospectiv, nerandomizat, constituit din 2 cohorte de pacienți, prima care asociază disgeuzia ca leziune primară a infecției cu SARS-CoV-2 (DIS-COVID19), iar a doua care asociază candidoza orală ca leziune secundară infecției cu SARS-CoV-2 (CAN-COVID19).

Cohortele de pacienți au fost selectate din rândul pacienților spitalizați pentru infecție confirmată cu virusul SARS-CoV-2, în cadrul secției a 10-a a Institutului Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" în perioada martie 2020 – decembrie 2022.

Identificarea pacienților eligibili a fost realizată printr-o analiză consecutivă a dosarelor medicale ale tuturor celor 1100 pacienți spitalizați pentru COVID-19 pe a 10-a secție a Institutului Național de Boli Infecțioase "Matei Balș" pe durata perioadei de studiu. Pe parcursul acestei perioade, institutul a funcționat exclusiv ca centru de specialitate terțiar dedicat îngrijirii

pacienților cu COVID-19, astfel încât dosarele tuturor pacienților spitalizați în perioada de studiu au fost supuse analizei și selecției conform criteriilor de includere și excludere.

Criterii de includere

- Pentru primul studiu ,DIS-COVID19 au fost incluși un număr de 347 pacienți adulți cu vârsta de peste 18 ani, diagnosticați cu COVID-19 pe baza testelor RT-PCR Sars-CoV-2 ce au prezentat forme ușoare, moderate si severe de boală.
- Pentru al doilea studiu, CAN-COVID19 au fost incluși un număr de 294 pacienți adulți cu vârsta peste 18 ani, diagnosticați pe baza testelor RT-PCR Sars-CoV-2 cu forme moderate sau severe de COVID-19 la momentul admiterii, pentru care s-a efectuat cultură din raclaj lingual în vederea identificării *Candida spp.*

Criterii de excludere

- Pentru primul studiu, DIS-COVID19, au fost excluși din acest studiu pacienții cu vârsta pediatrică, cei asimptomatici, cei cu forme critice de boală ce au necesitat spitalizarea în secțiile de terapie intensivă, precum și cei ale căror dosare medicale au fost incomplete sau neconcludente.
- Pentru al doilea studiu,CAN-COVID19, au fost excluși din studiu pacienții pediatrici, cei cu forme ușoare de boală (nu au asociat candidoză orală), pacienții la care nu s-a efectuat cultura din raclaj lingual, cei cu forme critice de boală ce au necesitat spitalizarea în secțiile de terapie intensivă, precum și cei ale căror dosare medicale conțineau date incomplete sau neconcludente. De asemenea au fost excluși pacienții cu leziuni orale cu *Candida spp* preexistente infecției cu COVID19.

Protocolul studiului este redat în figura 4.1.

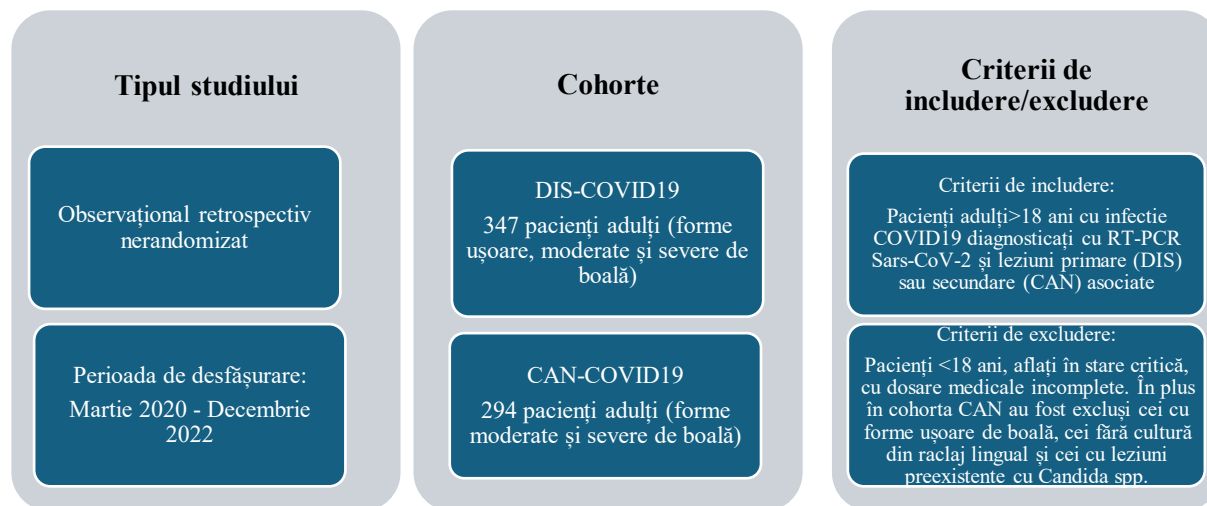


Figura.4.1 Protocolul studiului

Sursa: Proprie, pe baza considerațiilor teoretice ale metodologiei de cercetare

Subliniem faptul că s-a respectat clasificarea formelor clinice de COVID-19, corespunzătoare, atât criteriilor naționale, cât și a celor internaționale, astfel:

- Formele ușoare asociază manifestări clinice, fără a prezenta modificări imagistice pe CT la nivel pulmonar;
- Formele moderate prezintă pe lângă semnele clinice și modificări imagistice CT la nivel pulmonar, dar cu menținerea saturației în oxigen peste 93% în aerul atmosferic;
- Formele severe sunt reprezentate de către pacienții simptomatici cu pneumonie și saturații în oxigen mai mici de 93 %.

Analiza dosarelor medicale ale pacienților a fost finalizată prin extragerea următoarelor date: vârsta, sexul, mediul de proveniență, bolile cronice asociate preexistente, variante circulante de virus (Alpha, Beta, Delta), forma clinică și simptomele, intervalul de timp de la debutul bolii până la momentul spitalizării, investigațiile paraclinice efectuate la momentul internării cât și pe parcursul spitalizării (numărul total de leucocite, numărul de neutrofile, numărul de limfocite, alaninaminotransferaza-ALT, aspartataminotransferaza-AST, lactat dehidrogenaza- LDH, amilaza, lipaza, D-dimeri, fibrinogen, proteina C reactivă - PCR, feritina, interleukina 1- IL 1, interleukina 6 - IL 6), computer tomograf la nivel pulmonar, tratamentul administrat pe parcursul spitalizării (oxigeno-terapie, medicație antivirală, corticoterapie, anticoagulant, terapie biologică, antibioterapie) precum evoluția și durata spitalizării.

În pasul următor, datele extrase au fost clusterizate în 6 domenii în vederea analizei și prelucrării statistice, pe care le prezentăm în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Clusterizarea datelor extrase din analiza dosarelor pacienților

Domeniul I Date demografice	Domeniul II Fenotip	Domeniul III Boli cronice asociate	Domeniul IV Investigații paraclinice	Domeniul V Tratament	Domeniul VI Evoluție
Sex	Fenotip viral	Cel puțin o boală cronică	HLG	Antibiotic	Durata de debut la prezentare
Vârstă	Alpha	Obezitate	Neutrofile	Remdesivir	Durata de spitalizare
Domiciliu	Beta	HTA	Limfocite	Biologic	Evoluția către Insuficiența respiratorie acută
	Delta	Diabet zaharat	Markeri inflamatori	Glucocorticoid	
	Fenotip clinic	Boli CV	Fibrinogen	Anticoagulant	
	Ușor	Boli pulmonare cronice	Proteină C reactivă		
	Moderat	Boală cronică renală	IL 1		
	Sever	Boli neurologice	IL 6		
			D-dimeri		
			LDH		
			Feritină		
			Biochimie		
			TGO		
			TGP		
			Lipază		
			Amilază		

Sursa: proprie, pe baza datelor extrase din analiza dosarelor pacienților

Datele au fost analizate folosind SPSS pentru Windows versiunea 25.

Pentru variabilele **Cluster I – Vârsta, sex, domiciliu** am folosit statistica descriptivă pentru a calculul mediane și a intervalului interquartile (IQR, percentilele 25 – 75).

Pentru celelalte variabile am procedat la construirea tabelor de contingență și a calculului chi-square, p-value, df, OR sau RR, 95% CI și CV unde este posibil. Redăm mai jos semnificația fiecăruia dintre parametri calculați.

Analiza comparativă a variabilelor categorice s-a făcut folosit testul chi-square. Testul Chi-square indică dacă există o asociere semnificativă între DIS respectiv CAN și variabilele categoricale (TGO, TGP, etc.)

Formula pentru χ^2 :

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

Unde:

- O = Frecvența Observată
- E = Frecvența Presupusă

Am calculat frecvențele, procentele și valorile odds ratio (OR) sau riscul relativ (RR), după caz, alături de intervalul de încredere (CI 95%). Pentru valori ale CI 95% care cuprind valoarea 1, semnificația statistică nu este atinsă.

Calculul riscului relativ s-a efectuat pentru variabilele în cazul cărora există un grad de certitudine bazat pe studiile clinice anterioare și care ar influența parametri supuși cercetării. În cazul studiului nostru am efectuat calculul RR pentru terapia biologică, terapia cu glucocorticoizi și antibioterapia în relația acestora cu dezvoltarea secundară a infecțiilor cu Candida spp. Pentru restul variabilelor am folosit calculul OR. Riscul Relativ (RR) compară riscul apariției unui eveniment în grupul expus, respectiv în grupul neexpus. Odds Ratio compară probabilitatea apariției unui eveniment (risc indirect) în grupul expus, respectiv în grupul neexpus.

Analiza comparativă a variabilelor continue s-a făcut folosind testul Mann-Whitney-U deoarece toate datele noastre nu erau distribuite normal.

Semnificația statistică a fost stabilită pentru valori ale p-value sub 0.05. Valorile $p < 0.001$ presupun un grad înalt de semnificație statistică.

Pentru cohorta DIS-COVID-19, am dezvoltat un algoritm de stratificare a riscului de evoluție nefavorabilă a bolii având în vedere asocierea dintre disgeuzie și caracteristicile clinice.

În cazul cohortei CAN-COVID-19 am procedat la stabilirea unui scor de risc pe baza odds ratio și a riscului relativ obținut la analiza variabilelor categoricale. Fiecărei variabile i-a fost atribuit un scor în valoare absolută în funcție de valorile (OR sau RR) și gradul de semnificație statistică obținute. Valoarea de cut-off a fost stabilită pentru atingerea unui prag de 75%.

Studiul 1. Disgeuzia, manifestare inițială a infecției cu virus SARS CoV-2

Introducere

Disgeuzia a fost considerată încă de la debutul pandemiei ca fiind patognomonică pentru infecția cu virusul SARS CoV-2. Cele mai multe cazuri au fost raportate în cazul variantelor: inițială, alfa, beta, delta. Odată cu apariția variantei omicron, incidența asocierii disgeuziei ca și manifestare clinică, a scăzut vertiginos. Cunoaștem cu toții faptul că manifestările infecției cu virusul SARS CoV-2 pot să fie complexe și pot varia de la forme asimptomatice la forme severe cu afectare multiorganică.

Disgeuzia alături de anosmie au fost în multe cazuri printre puținele semne de debut ale bolii.

Am discutat în partea teoretică faptul că nu se cunoaște până în prezent mecanismul apariției disgeuziei, fiind vehiculate mai multe teorii, și anume.

- Afectarea directă a nervilor olfactiv, glossofaringian și facial [4];
- Acțiunea directă asupra sistemului nervos central, în cazurile cu disgeuzie ce persistă mai multe săptămâni [5];
- Afectarea directă a papilelor gustative de la nivelul lingual unde receptorii ACE2 sunt foarte bine reprezentați [6];
- Creșterea nivelului IL 6, în urma eliberării masive a factorilor proinflamatorii, alterează căile gustative [7];
- Modificarea secreției cantitative și calitative ale glandelor salivare [8,9];
- Vârsta avansată, medicația cronică, bolile preexistente (anemia, diabetul zaharat, anxietatea, depresia, bolile cardiovasculare și pulmonare), deficitul de zinc, igiena deficitară a cavității orale [4,8,10].

Discuție

Studiul nostru s-a desfășurat pe perioada martie 2020-decembrie 2021, în cadrul secției 10 a Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș” și a inclus pacienții spitalizați cu infecție SARS-CoV-2.

Țin să precizez că aceste discuții au fost publicate în articolul “Unraveling dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: clinical and laboratory insights from hospitalized COVID-19 patients in Romania” al cărui autor sunt, în 2025 luna martie, pe parcursul perioadei de cercetare.[11]

Rezultatele obținute, așa cum se observă mai jos, sunt extrem de interesante și ne ajută să înțelegem mai bine impactul disgeuziei în infecția cu virusul SARS CoV-2. Din totalul de 347 pacienți spitalizați, incluși în acest studiu, 111 au asociat modificări ale gustului, incidența fiind de 32%. Rezultate asemănătoare au fost obținute și în metaanaliza lui Mutiawati et al [12], unde au fost incluși 30901 pacienți, din 101 studii din literatura internațională pentru a calcula incidența disgeuziei, rezultatele obținute fiind similare cu cele ale studiului nostru, și anume 36.6%. Studiul efectuat de Ali FA et al [13], derulat în aceeași perioadă ca și studiul nostru și care a inclus 405 pacienți COVID 19 pozitivi, a identificat un procent de 48.1% incidență a disgeuziei, mai mare decât în cazul nostru. Acest rezultat, poate fi explicat prin numărul crescut de pacienți înrolați, ce au prezentat forme ușoare de boală 87.4% comparativ cu studiul nostru, unde doar 8.5% au fost diagnosticați cu forme ușoare.

În ceea ce privește distribuția pe sexe, studiul nostru a evidențiat o predominanță a disgeuziei în rândul populației feminine 65.8%, cu o mediană a vârstei de 42 de ani. Asocierea disgeuziei cu sexul feminin a fost subliniată și în studiul Ali FA et al [13], 60.2% dintre femei manifestând tulburări de percepție ale gustului. În schimb s-a observat o diferență la mediana vârstei, 36 de ani versus 42 ani în studiul nostru, fapt explicat prin includerea în studiul nostru a unui număr mult mai mare de pacienți cu vârste înaintate. (mediana vârstei pacienților înrolați în studiu a fost de 52 de ani versus 36 ani în studiul Ali FA et al). Atât Vaira L et al [14], cât și Paderno A et al [15] au concluzionat că populația de sex feminin, cu vârste mai tinere asociază cel mai frecvent tulburări de percepție a gustului.

S-a vehiculat ipoteza conform căreia receptorii ACE esențiali pentru adeziunea virusului SARS-CoV-2 sunt mai bine reprezentați pe cromozomul X, și de aici și asocierea modificărilor de percepție a gustului cu populația feminină.[16].

Ceea ce am constatat în acest studiu este o distribuție a disgeuziei echilibrată în cele 3 forme de boală: ușoară, moderată și severă. Totuși cei care nu au asociat disgeuzie, au prezentat un risc de 4.5 ori mai mare de a evolua către forme severe de boală. O mare parte a studiilor asociază disgeuzia cu formele ușoare de boală și cu vârstele tinere, vezi Paderno A et al [15] și Quasim H et al [17]. Această concluzie este cât se poate de pertinentă, având în vedere că aceste studii au avut loc în populația generală, nu s-au focusat pe pacienții internați. În schimb în studiul lui Sheng W et al [18], pe o cohortă de 217 pacienți internați a identificat ca și în studiul nostru o incidență crescută a disgeuziei în rândul pacienților cu forme ușoare și moderate de boală.

Este cunoscut faptul că pacienții infectați cu SARS-CoV-2 asociază cel puțin o boală cronică: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, boli cardiovasculare, obezitate. În urma analizelor statistice, am constatat că disgeuzia este semnificativ mai puțin întâlnită în cazul grupelor de pacienți care prezintă comorbidități precum: obezitate, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, boli cardiovasculare. Informațiile care au avut semnificație statistică sunt legate de obezitate și hipertensiune arterială, astfel că pacienții cu disgeuzie au o probabilitate a riscului de a suferi de obezitate de 2 ori mai mic decât cei fără disgeuzie și un risc de 2.5 ori mai mic de a asocia hipertensiune. Un studiu din Indonezia vine în sprijinul nostru, obținând rezultate similare. Siswanto JLJ et al [19] a concluzionat că în lotul pacienților cu disgeuzie, procentul celor cu obezitate, hipertensiune arterială și diabet zaharat a fost redus.

În ceea ce privește modificările paraclinice, am constatat că pacienții cu disgeuzie au avut un profil hematologic sugestiv pentru un stadiu ușor-moderat al bolii, cu un status imun competent, fără a asocia un grad mare de limfopenie, comparativ cu cei fără modificări în percepția gustului, care au asociat un risc de 2 ori mai mare de a prezenta limfopenie și evident o evoluție clinică nefavorabilă. Analiza markerilor de biochimici evidențiază valori ale mediane mai crescute în lotul de pacienți fără disgeuzie, în cazul tuturor parametrilor analizați (TGO, TGP, amilaza, lipaza), valori extreme crescute semnificativ și mai frecvente, comparativ cu lotul de pacienți cu disgeuzie. Rezultatele vin în sprijinul ideii ca disgeuzia poate reprezenta un marker biologic care semnalizează un fenotip clinic mai puțin sever. Studiind markerii inflamatori, s-a constatat o asociere semnificativă a valorilor crescute ale ferritinei, fibrinogenului, proteinei C reactivă în lotul pacienților cu non-disgeuzie. Valorile crescute ale markerilor inflamatori sunt asociate cu un potențial ridicat de a dezvolta complicații și reflectă o creștere a incidenței de evoluție către forme moderate și severe de boală. Riscul ridicat de evoluție nefavorabilă la această categorie, a fost descrisă încă de la începutul pandemiei. Faptul că pacienții cu disgeuzie sau alte tulburări ale percepției gustului, nu au avut modificări semnificative ale markerilor inflamatorii a fost constatat și de Thippeswamy SN et al [20], în lotul de 160 de participanți cu forme ușoare, moderate și severe. Până să obțin rezultatele acestui studiu, m-am documentat în literatura de specialitate și am observat că disgeuzia s-a asociat cu valori crescute ale IL 6 și LDH.[21,22,23] În studiul nostru s-a constatat o valoare crescută a IL 6 în ambele loturi de pacienți disgeuzie/nondisgeuzie, fără a asocia semnificație statistică, în schimb valoarea crescută a LDH a fost semnificativ statistică pentru lotul pacienților fără disgeuzie. Una din explicații ar putea fi aceea că studiul nostru a avut inclus un

număr mai mic de pacienți și un procent ridicat de forme moderate și severe, care în general se asociază cu fenomene inflamatorii, și astfel se clarifică prezența valorilor crescute ale IL6, IL1 și LDH. Doresc să menționez faptul că numărul de studii care și-au propus să identifice în rândul pacienților cu tulburări de percepție a gustului un anumit profil biologic, este destul de limitat, astfel că informațiile obținute în cercetarea noastră pot fi considerate valoroase, aducând un plus de informație.

În ceea ce privește medicația utilizată, ambele grupuri disgeuzie/nondisgeuzie au utilizat terapie anticoagulantă, fără a se notifica diferențe semnificativ statistice din acest punct de vedere. În schimb terapia biologică și corticoterapia a fost administrată de 2.6, respectiv de 1.6 ori mai frecvent în rândul pacienților fără disgeuzie, ceea ce întărește ipoteza că pacienții cu disgeuzie au asociat forme mai ușoare de boală și medicația utilizată în rândul acestora a fost mai puțin complexă. Într-adevăr în cazul pacienților înrolați fără modificări de percepție a gustului am constatat modificări semnificativ statistice în utilizarea antibioterapiei, a medicației antivirale, terapiei biologice și corticoterapiei, cu valori ale $p < 0.001$, fapt ce vine în sprijinul teoriei că disgeuzia poate fi considerată a avea un rol protector în evoluția nefavorabilă.

Prezența disgeuziei în COVID-19 se corelează cu o evoluție a bolii mai puțin severă, cu prezentarea precoce la consult medical, cu reducerea duratei de spitalizare și un risc mai mic de a asocia insuficiență respiratorie. În ceea ce privește durata spitalizării, pacienții cu disgeuzie au prezentat o recuperare clinică mai rapidă și astfel costurile au fost mai reduse.

Concluzii și propuneri

Plusul de informație adus în acest studiu este considerabil, având în vedere faptul că există puține date clinice și de laborator cu privire la pacienții cu disgeuzie internați ce au prezentat forme moderate și severe, majoritatea studiile axându-se pe asocierea disgeuzie/ forme ușoare de boală. Dosarele acestor pacienți sunt destul de complexe și ne ajută să înțelegem mai bine anumite particularități și asocieri.

Studiul nostru a identificat o incidență de 32% a disgeuziei în rândul pacienților spitalizați cu infecție SARS-CoV-2, forme ușoare, moderate, severe pe parcursul circulației variantelor Alfa, Beta și Delta. S-a putut observa o predispoziție a sexului feminin, cu predominanța vârstelor tinere și cu o distribuție egală a cazurilor de disgeuzie pe formele de boală.

Am identificat faptul că pacienții cu tulburări de percepție a gustului, au asociat mai puține comorbidități și mai puține modificări ale variabilelor biologice. Acești pacienți au avut într-un procent mic un răspuns inflamator sistemic și nici nu au experimentat etapa bine cunoscută a “furtunii de citokine”, care se asocia cu un risc crescut de apariție a ARDS.

Tratamentul necesar a fost mai puțin complex și riscul de asociere a insuficienței respiratorii mult redus. În acest context timpul necesar spitalizării și costurile aferente au fost redus, astfel că disgeuzia poate fi considerată un factor protector pe parcursul infecției cu virusul SARS-CoV 2.

Din punct de vedere al sistemelor de sănătate publică și a triajului, prezența disgeuziei poate ajuta la stratificarea riscului pacienților în raport cu fenotipul clinic, la ghidarea deciziilor terapeutice, a intensității administrării terapiei și nu în ultimul rând la alocarea resurselor sistemelor de sănătate publică în condiții pandemice.

Studiul 2. Candidoza orală, manifestare secundară infecției SARS CoV-2

Introducere

Candidoza orală este o infecție fungică cauzată de diferite specii de Candida și este considerată o infecție oportunistă, ceea ce înseamnă că este favorizată de apariția unui dezechilibru în cadrul sistemului imunitar. Pe parcursul pandemiei, au fost descrise suficiente cazuri de candidoză orală, la pacienții infectați cu virusul SARS CoV-2, fiind o complicație secundară deloc întâmplătoare, având în vedere multitudinea modificărilor provocate de virus la nivelul cavității orale.

Am discutat în partea general caracteristicile observate la pacienții COVID 19, ce au asociat candidoză orală. Referitoare la studiul nostru, o să punctez pe scurt câteva particularități ce ne ajută să înțelegem mai bine pattern-ul acestor pacienți și importanța monitorizării lor, în vederea prevenirii apariției infecțiilor fungice.

- Igiena deficitară a cavității orale, secundară imobilizării acestor pacienți datorită utilizării oxigenoterapiei și a stării generale alterate;
- Cei mai afectați au fost cei care au asociat forme severe și critice de boală [24];
- Utilizarea frecventă a antibioticelor, cu modificarea secundară a microbiotei orale, favorizând astfel apariția infecțiilor fungice [25];
- Afecțiunile cronice preexistente, în mod special diabetul zaharat , boli neoplazice;

- Modificările cantitative și calitative produse de virus la nivelul salivar [26]
- Limfopenia severă asociată, a scăzut capacitatea de apărare a organismului împotriva germenilor oportuniști;
- Reacția inflamatorie importantă, cu eliberarea masivă de citokine și creșterea nivelului feritinei, favorizează infecțiile fungice;
- Utilizarea corticoterapiei și a medicației biologice;
- Administrarea suplimentelor cu zinc pe timpul pandemiei a crescut incidența candidozei.

Având în vedere toate aceste aspecte, se poate concluziona că pacienții cu COVID-19, în special cei cu forme severe și critice de boală, sunt predispuși la dezvoltarea candidozei orale ca o complicație secundară. Este esențial să se monitorizeze atent acești pacienți pentru a preveni și trata prompt infecțiile fungice.

Discuții și concluzii

În acest studiu am realizat o analiză retrospectivă în rândul a 294 de pacienți spitalizați, diagnosticați cu infecție cu virus SARS CoV-2 și care au asociat candidoză orală, infecție dovedită prin cultura efectuată din raclajul lingual. Menționez că rezultatele obținute, au fost publicate în articolul "The Incidence and Characteristics of Oral Candidiasis in Patients Hospitalized for SARS-CoV-2 Infection During the Circulation of Alpha, Beta, and Delta Variants", al cărui autor sunt, publicat în anul 2024.[27]

Incidența candidozei orale în lotul de studiu a fost de 17%, rezultatul obținut fiind diferit comparativ cu datele publicate în alte studii. Astfel că, incidența candidozei în studiul lui Di Spirito et al [28], a fost de 10.74%, dintr-un lot de 4925 pacienți înrolați, Babamahmoodi et al [29] a identificat 2.9% pacienți cu candidoză orală din 4133 bolnavi înscriși în studiu și Salehi et al [30] un procent de 5% a candidozei orale. Aceste variații observate pot fi atribuite mai multor factori, cum ar fi criteriile de selecție a pacienților, includerea în loturile lor a tuturor formelor de boală, medicației utilizate, comorbidităților asociate.

Așa cum reiese din domeniul I, date demografice, prezența candidozei pare să fie mai frecventă în rândul populației de sex feminin, fără a avea o asociere semnificativ statistică. În plus lotul pacienților ce au fost diagnosticați cu candidoză, au o mediană a vârstei mai mare cu peste 4 ani (55.5 ani vs. 51.5 ani, $p = 0.0052$), comparativ cu cei fără candidoză. Riad et al [31] au

identificat într-o analiză a 63 de cazuri de candidoză orală o vârstă medie de 59.5 ani și o predominanță a sexului feminin 56.7%, rezultate asemănătoare cu cele obținute în cazul nostru.

În ceea ce privește distribuția candidozei orale în funcție de forma de boală, incidența a fost mai mare în rândul pacienților cu formă severă (86%), așadar, pacienții cu COVID 19 cu o formă severă de boală, au fost de 4,2 ori mai susceptibili de a dezvolta candidoză orală, rezultat care a fost înalt semnificativ statistic. Acest aspect a fost de multe ori subliniat în literatură și este logic, având în vedere că formele severe de COVID 19 au necesitat oxigen în flux mare, ceea ce a determinat scăderea cantității de salivă, au avut o igienă orală deficitară, datorită limitării activității fizice secundare insuficienței respiratorii asociată și au beneficiat de terapie complexă și agresivă, ce a presupus asocierea antibioterapiei, corticoterapiei și a medicației biologice. În plus, majoritatea pacienților cu candidoză orală au avut cel puțin o boală cronică(80%). În studiul nostru nu s-a constatat o asociere semnificativ statistică, dar s-a observat că diabetul zaharat tip 2, a fost mai frecvent în rândul pacienților cu candidoză, iar pacienții cu HTA și obezitate au fost de 1.9, respectiv 1.7 ori mai predispuși în a dezvolta candidoză orală. Rezultate asemănătoare au fost obținute în studiile lui Salehi et al [32] și Negm et al [33], care au raportat că diabetul zaharat și HTA sunt mai frecvente în rândul pacienților cu candidoză orală.

În ceea ce privește investigațiile de laborator, am observat o asociere semnificativă a valorilor crescute ale feritinei, LDH și fibrinogenului cu prezența candidozei orale la pacienții Covid 19. Prezența unui răspuns inflamator important se asociază cu forme severe de boală, cu nevoia unui tratament mai complex, care poate favoriza la rândul său apariția candidozei. Rezultate asemănătoare au fost obținute și într-un studiu ce s-a derulat în Turcia [34]. Este cunoscut faptul că limfopenia severă este în strânsă legătură cu un prognostic mai rezervat și cu dezvoltarea candidozei, în cazul nostru am observat că pacienții din lotul cu candidoză prezintă un risc de 1.3 ori mai mare de a asocia limfopenie, fapt constatat și de Ortega et al [35] în studiul lui.

În studiul nostru, tratamentul administrat pacienților cu candidoză orală, infectați cu virusul SARS CoV-2 a fost complex și de durată. Antibioterapia și glucocorticoizii au înregistrat diferențele cele mai mari între loturile de pacienți, asocierile dintre acestea și apariția candidozei orale fiind semnificativ statistice, pacienții având cu risc relativ de apariție a candidozei orale de 13%, respectiv 19%. Prin urmare, atât antibioterapia cât și corticoterapia pot fi considerate factori de risc în apariția candidozei orale. Într-un studiu efectuat în Iran, în perioada pandemiei, pacienții

ce au dezvoltat candidoză orală secundară, au primit antibioterapie și corticoterapie. [36]Același rezultate privind asocierea între administrarea corticoterapiei și infecțiile fungice au fost publicate în perioada pre-pandemică în China.[37]

Prezența candidozei la pacienții cu infecție SARS CoV-2, se corelează cu o evoluție nefavorabilă, mai severă, inclusiv cu creșterea duratei de spitalizare, și cu un risc mai crescut de asociere a insuficienței respiratorii. Durata medie a spitalizării în cazul pacienților cu candidoză a fost de 15-16 zile, mai lungă, în comparație cu mediana ce corespunde lotului fără candidoză, care s-a situat între 10-12 zile. O asociere semnificativ statistică, ce reiese din studiul nostru este legată de riscul de evoluție către insuficiență respiratorie, acesta fiind de aproximativ 3,6 ori mai mare în cazul grupului de pacienți cu candidoză orală.

Concluzii

Rezultatele acestui studiu sunt relevante pentru înțelegerea contextului clinic și pentru o gestionare eficientă a cazurilor de candidoză orală apărute la pacienții cu boală COVID 19.

Incidența candidozei orale a fost de 17% în rândul pacienților spitalizați cu forme moderate și severe de COVID 19, în timpul circulației variantelor Alfa, Beta și Delta. Am identificat faptul că formele severe de boală sunt asociate cu un risc mai mare de a dezvolta infecții fungice secundare. Administrarea de antibioterapie și a corticoterapiei s-au dovedit a fi factori de predicție pozitivă pentru candidoza orală. Rezultatele obținute sunt încurajatoare, ajutându-ne să creem un algoritm care să ne sprijine în prevenirea apariției infecțiilor fungice.

Este important de subliniat că am reușit să includem un număr semnificativ de pacienți, generând un set extins de date. Acest lucru ne-a permis să identificăm caracteristici și factori de risc relevanți pentru dezvoltarea candidozei orale, în rândul pacienților români spitalizați în cel mai mare spital de boli infecțioase din țară și principalul centru de coordonare a pandemiei de COVID-19. Astfel, deși studiul are limitările sale, contribuțiile sale sunt esențiale pentru înțelegerea și gestionarea candidozei orale în contextul infecției SARS-CoV-2.

Având în vedere dimensiunea cohortei noastre și faptul că anumite variabile nu au atins pragul de semnificație statistică, vom integra în cele ce urmează alături de rezultatele noastre și datele de literatură pentru variabilele cunoscute care ar putea favoriza infecțiile cu *Candida* spp. Pe baza coroborării tuturor acestor date, propunem un scor de risc care va ține de semnificația statistică a asocierii dintre variabila analizată și apariția candidozei orale atinsă pe parcursul cercetării noastre.

Concluzii finale

- Am identificat incidența disgeuziei în rândul pacienților spitalizați cu infecție SARS CoV-2, în funcție de formele clinice pe parcursul circulației variantelor Alfa, Beta, Delta
- S-a observat o predispoziție a sexului feminin, cu o predominanță a vârstelor tinere și cu o distribuție egală a cazurilor de disgeuzie raportate la formele clinice de boală
- Am identificat că pacienții cu tulburări de percepție a gustului, au asociat mai puține comorbidități
- Variabilele biologice în cazul pacienților cu disgeuzie nu au suferit modificări semnificative, în mare parte încadrându-se în limitele laboratorului
- Tratamentul necesar în cazul acestor pacienți a fost mai puțin complex și nu a necesitat utilizarea de terapii asociate: antibioterapie, terapie biologică și corticoterapie
- Riscul de asociere a insuficienței respiratorii în rândul pacienților cu disgeuzie a fost mult mai redus
- Perioada de spitalizare în aceste cazuri a fost mai scurtă, reducând astfel și costurile aferente spitalizării
- Disgeuzia poate fi considerată un factor protector pe parcursul infecției cu virusul SARS CoV-2, acești pacienți având un risc mult mai redus de a asocia evoluții nefavorabile
- Am identificat incidența candidozei în rândul pacienților internați cu COVID 19, în funcție de formele clinice și de variantele circulante ale virusului
- Formele severe de COVID 19 asociază un risc mai mare de a dezvolta infecții fungice
- Incidența a fost mai mare în rândul populației feminine, cu vârste mai înaintate
- Pacienții cu candidoză au avut modificări ai parametrilor de laborator, asociind un sindrom inflamator important și limfopenie marcată
- Administrarea antibioterapiei și a corticoterapiei sunt factori de predicție pozitivă pentru candidoza orală
- Managementul terapeutic în cazurile de candidoză este mult mai complex, presupune o evaluare riguroasă a fișelor pacienților și o abordare multidisciplinară
- Evoluția clinică a pacienților cu candida implică o asociere mai frecventă a insuficienței respiratorii și o durată mai lungă a spitalizării

- Limitările au fost în mare parte datorită situație epidemiologice impusă în perioada pandemiei, ce a restrâns accesul atât al medicilor cât și al pacienților la consulturile interdisciplinare cât și la anumite investigații
- O parte din leziunile cavității orale descrise în literatură, nu au putut să fie argumentate științific în cazul nostru, deoarece nu am putut avea acces în perioada respectivă la toate resursele medicale
- Chiar dacă studiile au fost realizate pe cohorte mai restrânse, rezultatele sunt congruente cu alte cercetări din literatura publicată până în prezent

Contribuții personale

Cercetarea noastră orientează clinicienii în vederea unei abordări corecte a viitoarelor situații epidemice, oferind soluții de management al sănătății publice. Este esențial ca viitoarele cercetări să se concentreze pe identificarea factorilor de risc și pe dezvoltarea unor ghiduri clinice eficiente. De asemenea, colaborarea multidisciplinară și accesul la resurse medicale complete sunt primordiale pentru gestionarea optimă a acestor cazuri, mai ales în situații epidemiologice restrictive.

Datele clinice rezultate și prezentate pe parcursul cercetării noastre, vin să susțină folosirea disgeuziei ca și un marker fenotipic în stratificarea riscului pacienților COVID-19 către o formă severă de boală și respectiv o evoluție nefavorabilă. În combinație cu statusul comorbidităților, markerii inflamatori, afectarea multi-organ, oferă un tablou precis și stratificat al severității evoluției COVID-19 ghidând astfel deciziile terapeutice, prioritizarea cazurilor și alocarea resurselor, în special în condiții pandemice. Pe baza rezultatelor obținute, propunem un algoritm integrat de stratificarea a riscului, ținând cont de variabilele analizate și de semnificația statistică atinsă pe parcursul cercetării noastre. În tabelul 5.29 din teză este expusă matricea scorului de risc care stă la baza algoritmului nostru.

O altă propunere vizează alcătuirea unui scor de risc pentru pacienții infectați cu virusul SARS CoV-2 , în ceea ce privește asocierea infecțiilor cu germeni oportuniști, în mod particular *Candida* spp. Chiar dacă anumite variabile nu au atins pragul de semnificație statistică, am integrat rezultatele noastre cu cele din literatura de specialitate. Pe baza coroborării tuturor acestor date, am propus un scor de risc care va ține de semnificația statistică a asocierii dintre variabilele analizate și apariția candidozei orale atinsă pe parcursul cercetării noastre. Acesta se regăsește în fig 6.48 din teza de doctorat.

Propunem de asemenea pe baza categoriilor de risc identificate, folosirea în practica clinică a unui scor de cut-off de prevenție, de la care să se instituie terapia antimicotică și pe care îl redăm în figura 6.49 din teză.

Referințe

1. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F (2020) Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci* 50: 549-556.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD (2020) Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *StatPearls* .
3. "Healthcare Professionals: Frequently Asked Questions and Answers". United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 11 February 2020. Archived from the original on 14 February 2020. Retrieved 15 February 2020.
4. Risso D, Drayna D, Morini G. Alteration, reduction and taste loss: main causes and potential implications on dietary habits. *Nutrients* 2020; 12: 3284.
5. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol* 2020.
6. Vilela-Estrada MA, Benites-Flores IR, García-Saavedra MB, Mejía CR. Clinical manifestations and course of the first six reported cases of COVID-19 in the medical doctors of Peru. *Medwave. Chile* 2020; 20: e7994.
7. Khan AS, Hichami A, Khan NA. Obesity and COVID-19: oro-naso-sensory perception. *J Clin Med* 2020; 9: 2158.
8. Lozada-Nur F, Chainani-Wu N, Fortuna G, Sroussi H. Dysgeusia in COVID-19: possible mechanisms and implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020; 130: 344-346.
9. Lechien JR, Hsieh JW, Ayad T, Fakhry N, Hans S, Chiesa-Estomba CM, Saussez S. Gustatory dysfunctions in COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020: 2397-2398
10. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* 2020; 9: 100163
11. Kouris, E.C.; Mirea, S.I.; Covaci, S.; Luminos, M.L.; Miron, V.D. Unraveling Dysgeusia in SARS-CoV-2 Infection: Clinical and Laboratory Insights from Hospitalized COVID-19 Patients in Romania. *Pathogens* **2025**, *14*, 300. <https://doi.org/10.3390/pathogens14040300>
12. Ali FA, Jassim G, Khalaf Z, Yusuf M, Ali S, Husain N, Ebrahim F. Transient Anosmia and Dysgeusia in COVID-19 Disease: A Cross Sectional Study. *Int J Gen Med.* 2023;16:2393-2403 <https://doi.org/10.2147/IJGM.S408706>
13. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases Luigi Angelo Vaira 1,✉, Giovanna Deiana 2, Alessandro Giuseppe Fois 3, Pietro Pirina 3,

Giordano Madeddu 4, Andrea De Vito 4, Sergio Babudieri 4, Marzia Petrocelli 5, Antonello Serra 6, Francesco Bussu 7, Enrica Ligas 1, Giovanni Salzano 8, Giacomo De Riu 1

14. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases Luigi Angelo Vaira 1,✉, Giovanna Deiana 2, Alessandro Giuseppe Fois 3, Pietro Pirina 3, Giordano Madeddu 4, Andrea De Vito 4, Sergio Babudieri 4, Marzia Petrocelli 5, Antonello Serra 6, Francesco Bussu 7, Enrica Ligas 1, Giovanni Salzano 8, Giacomo De Riu 1

15. Paderno A, Schreiber A, Grammatica A, Raf fetti E, Tomasoni M, Gualtieri T, Taboni S, Zorzi S, Lombardi D, Deganello A, Redaelli De Zinis LO, Maroldi R, Mattavelli D. Smell and taste alterations in COVID-19: a cross-sectional analysis of different cohorts. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 955-962.

16. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):3–11. doi:10.1177/0194599820926473

17. Characteristics of COVID-19 smell and taste dysfunction in hospitalized patients Qasim Husain, Konstandina Kokinakos, Yen-Hong Kuo, Faiha Zaidi, Sean Houston, Josef Shargorodsky

18. Dysosmia and dysgeusia in patients with COVID-19 in northern Taiwan; Wang-Huei Sheng , Wang-Da Liu, Jann-Tay Wang , Su-Yuan Chang , Shan-Chwen Chang

19. Anosmia, Dysgeusia, and Comorbidity in COVID-19 Patients with Respiratory Tract Manifestations, Jason Lefrande Jocelino Siswanto 1, Viskasari Pintoko Kalanjati 2 , Soetjipto Soetjipto3, Azlin Muhammad Mohd Yasin4

20. Taste Dysfunction In COVID-19 Patients; A Cross-Sectional Observational Study Sreedevi Nunkappa Thippeswamy, Keerthi kumar Kabbayr Chidananda, Kamalesh Tagadur Nataraju <https://doi.org/10.47210/bjohns.2023.v3i1i2.898>

21. Cazzolla AP, Lovero R, Lo Muzio L, Testa NF, Schirinzi A, Palmieri G, Pozzessere P, Procacci V, Di Comite M, Ciavarella D, Pepe M, De Ruvo C, Crincoli V, Di Serio F, Santacroce L. Taste and smell disorders in COVID-19 patients: role of interleukin-6. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 2774-2781

22. Mahmoud M, et al. Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: a scoping review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(2):1114–34

23. Eshraghi AA, Mirsaiedi M, Davies C, Telischi FF, Chaudhari N, Mittal R. Potential mechanisms for COVID-19 induced anosmia and dysgeusia. *Front Physiol* 2020; 11: 1039.

24. COVID-19-Associated Candidiasis: Possible Patho-Mechanism, Predisposing Factors, and Prevention Strategies Nafisa Ahmed, Maiesha Samiha Mahmood, Abu Tayab Moin, Mohammad Jakir Hosen. Received: 24 October 2021 / Accepted: 23 February 2022

25. Segrelles-Calvo G, de S Araújo GR, Frases S. Systemic mycoses: a potential alert for complications in COVID-19 patients. *Future Microbiology.* 2020;15(14):1405–13.

26. Torres S.R., Peixoto C.B., Caldas D.M., Silva E.B., Akiti T., Nucci M., de Uzeda M. Relationship between salivary flow rates and Candida counts in subjects with xerostomia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology.* 2002;93:149–154. doi: 10.1067/moe.2002.119738. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

27. Kouris EC, Mirea SI, Luminos ML, Miron VD. The Incidence and Characteristics of Oral Candidiasis in Patients Hospitalized for SARS-CoV-2 Infection During the Circulation of Alpha, Beta, and Delta Variants. *Microorganisms*. 2024 Oct 18;12(10):2090. doi: 10.3390/microorganisms12102090. PMID: 39458399; PMCID: PMC11509929.
28. Di Spirito F, Iandolo A, Amato A, Caggiano M, Raimondo A, Lembo S, et al. Prevalence, Features and Degree of Association of Oral Lesions in COVID-19: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(12).
29. Babamahmoodi F, Rezai MS, Ahangarkani F, Mohammadi Kali A, Alizadeh-Navaei R, Alishahi A, et al. Multiple Candida strains causing oral infection in COVID-19 patients under corticosteroids and antibiotic therapy: An observational study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1103226.
30. Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S, Kalantari S, Jamalimoghadamsiahkali S, Izadi A, et al. Oropharyngeal candidiasis in hospitalised COVID-19 patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. *Mycoses*. 2020;63(8):771-8.
31. Riad A, Gomaa E, Hockova B, Klugar M. Oral candidiasis of COVID-19 patients: Case report and review of evidence. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(6):1580-4.
32. Salehi M, Khajavirad N, Alavi Darazam I, Hashemi SJ, Ansari S, Ghiasvand F, et al. Risk Factors of Oropharyngeal Candidiasis in COVID-19 Patients: A Case-control Study. *Arch Clin Infect Dis*. 2021;16(5):e114631.
33. Negm EM, Mohamed MS, Rabie RA, Fouad WS, Beniamen A, Mosallem A, et al. Fungal infection profile in critically ill COVID-19 patients: a prospective study at a large teaching hospital in a middle-income country. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):246.
34. Kazancioglu S, Bodur H, Mumcuoglu I, Bastug A, Ozbay BO, Aydos O, et al. Candidemia in critically ill COVID-19 patients: Risk factors and impact on mortality. *Heliyon*. 2024;10(6):e28033.
35. Babamahmoodi F, Rezai MS, Ahangarkani F, Mohammadi Kali A, Alizadeh-Navaei R, Alishahi A, et al. Multiple Candida strains causing oral infection in COVID-19 patients under corticosteroids and antibiotic therapy: An observational study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1103226.
36. Ortega-Loubon C, Cano-Hernandez B, Poves-Alvarez R, Munoz-Moreno MF, Roman-Garcia P, Balbas-Alvarez S, et al. The Overlooked Immune State in Candidemia: A Risk Factor for Mortality. *J Clin Med*. 2019;8(10).
37. Xiao JL, Xu GC, de Hoog S, Qiao JJ, Fang H, Li YL. Oral Prevalence of Candida Species in Patients Undergoing Systemic Glucocorticoid Therapy and the Antifungal Sensitivity of the Isolates. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2601-7.