

## ارتباط بین عفونت نهفته سل و شدت بالینی بیماری کووید-۱۹

مرتضی پوراحمد<sup>۱</sup>، مهناز مومن‌زاده<sup>۲</sup>، سمیه حقیقی‌پور<sup>۳</sup>، نیما آرزومندی<sup>۴</sup>، مهشید ملکی<sup>۵</sup>، منیژه شمس<sup>۶</sup>،  
فیروزه عباسی<sup>۷</sup>، مریم نصیریان<sup>۸</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** با توجه به فرضیه‌ی ایمنی متقاطع بین مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و ویروس SARS-CoV-2، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین تست پوستی مثبت سل (PPD) به عنوان نشانگری برای عفونت نهفته سل (LTBI) و شدت بیماری کووید-۱۹ انجام شد.

**روش‌ها:** این مطالعه‌ی مقطعی-تحلیلی بر روی ۹۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ تأیید شده که به بیمارستان الزهرا(س) اصفهان مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. بیماران بر اساس دستورالعمل‌های استاندارد به سه گروه بیماری خفیف، متوسط و شدید تقسیم‌بندی شدند (هر گروه ۳۰ نفر). تست پوستی توبرکولین (PPD) برای تمامی شرکت‌کنندگان انجام و نتیجه مثبت با اندازه اندوراسیون  $\leq 10$  میلی‌متر تعریف شد. داده‌ها با استفاده از آزمون Chi-square تحلیل شد.

**یافته‌ها:** از میان ۹۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۹ نفر (۲۱/۱ درصد) تست PPD مثبت داشتند. تحلیل داده‌ها، بین نتیجه مثبت تست PPD و شدت بیماری کووید-۱۹ ارتباط آماری معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.001$ ). به طوری که ۹۴/۷ درصد (۱۸ نفر از ۱۹ نفر) از بیماران با PPD مثبت، در گروه بیماری خفیف قرار داشتند. در مقابل، هیچ‌یک از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید (از ۳۰ نفر) تست PPD مثبت نداشتند. از سوی دیگر، وجود اسکار واکسن BCG با شدت بیماری کووید-۱۹ ارتباط آماری معنی‌داری نداشت ( $P = 0.9$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه‌ی حاکی از آن بود که عفونت نهفته سل (با استناد به تست پوستی PPD مثبت) ممکن است با بروز فرم‌های خفیف‌تر بیماری کووید-۱۹ مرتبط باشد. این موضوع می‌تواند نقش محافظتی احتمالی ایمنی سلولی ناشی از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را در برابر شدت‌گیری عفونت ویروسی SARS-CoV-2 نشان دهد.

**واژگان کلیدی:** کووید-۱۹؛ سل؛ تست پوستی توبرکولین؛ واکسن ب ت ث؛ سل نهفته

**ارجاع:** پوراحمد مرتضی، مومن‌زاده مهناز، حقیقی‌پور سمیه، آرزومندی نیما، ملکی مهشید، شمس منیژه، عباسی فیروزه، نصیریان مریم. **ارتباط بین عفونت نهفته سل و شدت بالینی بیماری کووید-۱۹.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۴۰): ۱۵۸۶-۱۵۹۲.

یکی از چالش‌های اصلی است. شنا سایی عواملی که بر این پیامدهای متفاوت تأثیر می‌گذارند، برای مدیریت بهتر بیماران ضروری است. در این زمینه، دانشمندان معتقدند پاسخ ایمنی میزبان بر نتیجه بیماری تأثیر می‌گذارد. به این صورت که SARS-CoV-2 در بیشتر بیماران مبتلا باعث بروز بیماری خفیف می‌شود و در برخی از بیماران موجب سطوح بالای سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود که با یک دوره

## مقدمه

جهان، از دسامبر ۲۰۱۹ با همه‌گیری بیماری کووید-۱۹ (COVID-19) ناشی از ویروس سندرم حاد تنفسی کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) مواجه شده است. اگرچه ماهیت این ویروس و پاتوژن بیماری به طور فزاینده‌ای در حال شناخته شدن است (۱)، اما تنوع قابل توجه در سیر بالینی بیماران، از موارد بدون علامت تا بیماری شدید و کشنده، همچنان

- ۱- استاد، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۲- استادیار، گروه داروسازی بالینی و خدمات دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۳- استادیار، گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۴- استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۵- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۶- واحد سلامت، بیمارستان الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۷- استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: مهشید ملکی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: dr.mahshid58@gmail.com

انتظار می رود LTBI همانند واکسن BCG بتواند پاسخ ایمنی علیه عفونت COVID-19 ایجاد کند و در بیماری زایی و مور تالیته آن نقش داشته باشد (۲۱). در این راستا این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین تست پوستی مثبت سل PPD و شدت بیماری کووید-۱۹ در اصفهان انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه به روش توصیفی-تحلیلی و مقطعی بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مراجعه‌کننده به بیمارستان الزهرا (س) اصفهان در سال ۱۴۰۰ انجام شد. تشخیص بیماری کووید-۱۹ بر اساس معیارهای مثبت بودن تست RT-PCR، یافته‌های سی تی اسکن ریه متناسب با بیماری، یا تشخیص پزشک متخصص عفونی تأیید گردید (۲۲). معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال، عدم ابتلا به سل فعال یا تحت درمان، عدم وجود بیماری‌های نقص سیستم ایمنی (مانند اچ‌آی‌وی، سرطان تحت درمان) و عدم مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بود. معیارهای خروج نیز عدم تمایل بیمار به ادامه مشارکت در مطالعه، انجام نامناسب تست توپرکولین (مانند تزریق زیرجلدی یا بروز پدیده «Washing out» و عدم دسترسی به بیمار برای خواندن نتیجه تست (به دلیل ترخیص یا فوت) در نظر گرفته شد.

با توجه به نبود مطالعه‌ای مشابه برای برآورد حجم نمونه، یک نمونه ۹۰ نفری به روش در دسترس انتخاب شد. این بیماران بر اساس دستورالعمل‌های بالینی (۲۳) و با در نظر گرفتن علائم، نشانه‌ها و یافته‌های پاراکلینیک، به سه گروه مساوی ۳۰ نفری تقسیم‌بندی شدند: بیماری خفیف: بیماران دارای علائم خفیف (مانند تب، سرفه، گلودرد، میالژی) بدون شواهد درگیری ریه در تصویربرداری. بیماری متوسط: بیماران تب‌دار با علائم تنفسی (مانند سرفه و تنگی نفس) و پنومونی در تصویربرداری ریه، که تعداد تنفس آنان کمتر از ۳۰ بار در دقیقه، اشباع اکسیژن خون (SpO2) بین ۹۰ تا ۹۳ درصد بود و وضعیت ریه آنان در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول بدتر نشده بود. بیماری شدید: بیماران دارای حداقل یکی از این معیارها: تعداد تنفس  $\leq 30$  بار در دقیقه، اشباع اکسیژن خون  $\geq 89$  در صد، نسبت  $(PaO_2/FiO_2) \geq 300$ ، یا بدتر شدن قابل توجه ( $\leq 50\%$ ) یافته‌های تصویربرداری ریه در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت.

پس از دریافت مجوزهای لازم از کمیته اخلاق دانشگاه و کسب رضایت آگاهانه کتبی از بیماران، تست پوستی توپرکولین (PPD) با تزریق داخل‌جلدی ۰/۱ میلی‌لیتر از آنتی‌ژن توپرکولین بر روی سطح ولار ساعد انجام شد. نتیجه تست پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت با اندازه‌گیری قطر اندوراسیون ایجاد شده خوانده شد. اندازه اندوراسیون  $\leq 10$  میلی‌متر به عنوان نتیجه مثبت در نظر گرفته شد. همچنین، وجود

بالینی شدیدتر و عوارض سیستمیک همراه است (۲). در این راستا، واکسن ب. ث. ژ (BCG) که برای پیشگیری از سل استفاده می‌شود، به دلیل ایجاد چنین پاسخ‌های ایمنی غیراختصاصی، مورد توجه ویژه قرار گرفته است. مطالعات اپیدمیولوژیک و کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که واکسیناسیون با BCG می‌تواند میزان مرگ و میر کلی نوزادان را کاهش داده و محافظتی نسبی در برابر عفونت‌های ویروسی تنفسی ایجاد کند (۳-۶). در این زمینه گزارش شده دلیل میزان مرگ‌ومیر پایین‌تر کودکان در رابطه با عفونت COVID-19 مربوط به واکسیناسیون از زمان تولد تا سن ۶ سالگی است (۷). واکسن‌های واریسلا، هپاتیت ب، MMR و فلج اطفال و واکسن روتاویروس از جمله این واکسن‌ها می‌باشند. به نظر می‌رسد که تلقیح این واکسن‌ها در دوران کودکی باعث مقاومت و ایمنی سلول‌های ربوی در مقابل ویروس SARS-CoV-2 می‌شوند (۸-۱۱). این فرضیه از زمانی شکل گرفت که Baskar و همکارانش متوجه شدند بعد از بروز عفونت حاد سرخک در ۶۲ درصد بیماران، آنتی‌بادی ضد HIV-1 ایجاد می‌شود و مسئله ایمنی متقابل را مطرح کردند (۱۲). همچنین یکی از واکسن‌هایی که در بسیاری از کشورها برای پیشگیری از سل بکار می‌رود واکسن BCG است که به نظر می‌رسد حدود ۵۰ درصد از خطر سل ربوی می‌کاهد (۱۳).

در این زمینه، یافته‌های مطالعه‌ای تصادفی نشان داده‌است که واکسیناسیون BCG در افراد سالم قبل از واکسیناسیون آنفلوانزا، به‌طور قابل توجهی منجر به پاسخ آنتی‌بادی در برابر آنفلوانزای نوع A (H1N1) (آنفلوانزای خوک) و در مقایسه با دارونما می‌شود (۱۴). پس با توجه به اینکه احتمال ایمنی متقاطع بین واکسن BCG و بیماری‌های ویروسی وجود دارد، اثر پیشگیرانه این واکسن برای ابتلا به عفونت COVID-19 نیز مطرح شده است (۱۵-۱۷). مطالعات اخیر نشان داده‌است که واکسن ب. ث. ژ باعث ترشح سیتوکین‌های اختصاصی ناشی از فعالیت سلول‌های CD4+ و CD8+ می‌شود (۱۸). همچنین گفته می‌شود که این واکسن یک واکنش ایمنی ذاتی (Innate immune response) ایجاد می‌کند که می‌تواند با کمک  $IL-1\beta$  فرد را در مقابل عفونت‌های ویروسی محافظت نماید (۱۹)؛ بر این اساس، واکسیناسیون BCG می‌تواند عامل مهمی برای پیشگیری از عفونت COVID-19 محسوب شود (۱۵) و از بروز فرم‌های شدید بیماری COVID-19 پیشگیری نماید (۴).

در مورد سل، طبق برآوردهای بار جهانی، حدود یک چهارم از مردم در سراسر جهان عفونت نهفته سل (LTBI) دارند (۲۰). این بیماران بدون اینکه علامت واضح کلینیکال برای عفونت فعال سل داشته باشند، به‌طور مداوم پاسخ ایمنی از خود نشان می‌دهند که در اثر آنتی‌ژن مایکوباکتریوم موجود در بدن آن‌ها حاصل می‌شود؛ بنابراین

جدول ۱. بررسی توزیع فراوانی شرکت کنندگان در مطالعه بر اساس سن، جنس، پاسخ آزمایش PPD و جای زخم واکسن BCG

متغیرها	شرکت کنندگان (نفر)	(درصد)
جنس	مرد	۵۴(۶۰)
	زن	۳۶(۴۰)
سن	۲۰-۴۰ سال	۱۸(۲۰)
	۴۰-۶۰ سال	۳۳(۳۶/۶۶)
	۶۰-۸۰ سال	۳۲(۳۵/۵۵)
	۸۰-۱۰۰ سال	۷(۷/۷۷)
کل (میانگین ± انحراف معیار)	۵۶/۹۴ ± ۱۶/۸	
تست PPD	PPD مثبت (۲۳ نفر)	۱۹ (۲۱/۱)
	PPD منفی (۱۵۷ نفر)	۷۱ (۷۸/۹)
اسکار واکسن BCG	دارد (۱۶۰ نفر)	۷۹(۸۷/۸)
	ندارد (۲۰ نفر)	۱۱(۱۲/۲)

در مقابل، برخلاف تست PPD، وجود یا عدم وجود اسکار واکسن BCG با شدت بیماری کووید-۱۹ هیچ ارتباط آماری معنی داری نشان نداد. در گروه دارای اسکار BCG، توزیع بیماران در گروه‌های خفیف، متوسط و شدید به ترتیب ۲۶ نفر (۳۲/۹ درصد)، ۲۷ نفر (۳۴/۲ درصد) و ۲۶ نفر (۳۲/۹ درصد) بود. در گروه فاقد اسکار نیز این توزیع به ترتیب ۴ نفر (۳۶/۴ درصد)، ۳ نفر (۲۷/۳ درصد) و ۴ نفر (۳۶/۴ درصد) بود که تفاوت معنی داری را نشان نمی‌دهد.

### بحث

تست پوستی مثبت سل PPD در عفونت فعال سل، مواجهه قبلی با سل (عفونت نهفته سل) و واکسیناسیون قبلی BCG (گونه زنده ضعیف شده مایکوباکتری) رخ می‌دهد (۲۴). ارتباط بین کووید-۱۹ و عفونت نهفته سل (LTBI) پیچیده به نظر می‌رسد. این ارتباط به اندازه‌ی کافی بررسی نشده است. یافته‌های این مطالعه نشان داد که بیشتر بیماران کووید-۱۹ خفیف، آزمایش پوستی سل مثبت داشتند و هیچ یک از بیماران کووید-۱۹ شدید، آزمایش پوستی سل مثبت

یا عدم وجود اسکار واکسن BCG در ناحیه دلتوئید بازو در تمامی بیماران بررسی و ثبت گردید.

در نهایت، داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۴ (IBM Corporation, Armonk, version 24, NY) وارد رایانه شده و با کمک آزمون Chi-square تحلیل شد. سطح معنی داری ( $P < 0/05$ ) در نظر گرفته شد. کلیه ملاحظات اخلاقی (IR.MUI.MED.REC.1400.736) در این مطالعه رعایت شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۹۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ با میانگین سنی ۵۶/۹۴ ± ۱۶/۸ سال مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد، ۵۴ نفر (۶۰ درصد) مرد و ۳۶ نفر (۴۰ درصد) زن بودند. توزیع سنی شرکت کنندگان به این شرح بود: ۱۸ نفر (۲۰ درصد) در گروه سنی ۲۰-۴۰ سال، ۳۳ نفر (۳۶/۶۶ درصد) در گروه ۴۰-۶۰ سال، ۳۲ نفر (۳۵/۵۵ درصد) در گروه ۶۰-۸۰ سال و ۷ نفر (۷/۷۷ درصد) در گروه ۸۰-۱۰۰ سال (جدول ۱).

طبق یافته‌های جدول ۲، در مورد وضعیت تست پوستی سل، از ۹۰ بیمار مورد مطالعه، ۱۹ نفر (۲۱/۱ درصد) تست PPD مثبت و ۷۱ نفر (۷۸/۹ درصد) تست PPD منفی داشتند. از نظر سابقه‌ی واکسیناسیون BCG، بیشترین تعداد شرکت کنندگان، یعنی ۷۹ نفر (۸۷/۸ درصد)، دارای اسکار واکسن بودند و تنها ۱۱ نفر (۱۲/۲ درصد) فاقد اسکار بودند. تحلیل ارتباط بین نتایج تست PPD و شدت بیماری کووید-۱۹ یک رابطه آماری معنی دار و قوی را نشان داد ( $P < 0/001$ ) به گونه‌ای که از ۱۹ بیمار با PPD مثبت، ۱۸ نفر (۹۴/۷ درصد) در گروه مبتلایان به بیماری خفیف (با تفاوت آماری معنی دار  $P < 0/001$ ) و تنها ۱ نفر (۵/۳ درصد) در گروه بیماری متوسط قرار گرفت. نکته قابل توجه این بود که هیچ یک از ۳۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ شدید، تست PPD مثبت نداشتند. در مقابل، در بین بیماران با PPD منفی، توزیع شدت بیماری کاملاً متفاوت بود به طوری که ۱۲ نفر (۱۶/۹ درصد) بیماری خفیف، ۲۹ نفر (۴۰/۸ درصد) بیماری متوسط و ۳۰ نفر (۴۲/۳ درصد) بیماری شدید را تجربه کرده بودند.

جدول ۲. بررسی ارتباط بین پاسخ آزمایش PPD و اسکار واکسن BCG با شدت بیماری کووید-۱۹

P *	شدت COVID-19			متغیر
	شدید (۳۰ نفر)	متوسط (۳۰ نفر)	خفیف (۳۰ نفر)	
<0/001	۰	۱(۵/۳)	۱۸(۹۴/۷)	مثبت
	۳۰(۴۲/۳)	۲۹(۴۰/۸)	۱۲(۱۶/۹)	منفی
0/9	۲۶(۳۲/۹)	۲۷(۳۴/۲)	۲۶(۳۲/۹)	دارد
	۴(۳۶/۴)	۳(۲۷/۳)	۴(۳۶/۴)	ندارد

\*: آزمون Chi-square

نتایج، اگرچه بیشتر افراد دارای جای زخم BCG بودند، اما ایمنی آنها در برابر سل اندازه‌گیری نشد. در بسیاری از موارد، ایمنی سلولی علیه سل با گذشت زمان کاهش می‌یابد و ایمنی سلولی علیه سل در بیماران مورد بررسی با جای زخم BCG نیز کاهش می‌یابد. در اینجا توصیه می‌شود مطالعه‌ای با همان طراحی اما با اندازه‌گیری واکنش آزمایش پوستی سل در بیماران انجام شود تا پاسخ صحیحی به این سؤال داده شود. با این حال، برخی از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که تعداد بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ و میزان مرگ و میر در کشورهایی که واکسیناسیون BCG اجباری است در مقایسه با کشورهایی که واکسیناسیون BCG ندارند، کمتر است (۵، ۳۱). در مطالعه‌ی Torun و همکاران، حداقل یک جای زخم BCG در تمام بیماران گروه بیماری خفیف تشخیص داده شد (۳۲).

تفاوت در نتایج مطالعات مختلف در مورد ارتباط بین واکسن BCG و شدت کووید-۱۹ ممکن است به دلیل تفاوت در استراتژی‌های آزمایش، سوگیری گزارش‌دهی، جمعیت‌شناسی و توانایی کشورهای مختلف در پاسخ به همه‌گیری، شیوع بیماری‌های همراه و مراحل مختلف همه‌گیری در سایر کشورها باشد که بر این رابطه تأثیر می‌گذارند. بنابراین، نتایج باید با دقت تفسیر شوند. این رابطه باید صرفاً به عنوان یک فرضیه در نظر گرفته شود و از طریق مطالعات کارآزمایی بالینی با طراحی خوب و حجم نمونه بالا مورد آزمایش قرار گیرد.

محدودیت‌های این مطالعه، حجم نمونه کوچک و عدم کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده است. ضمن اینکه در موارد متوسط یا شدید کووید-۱۹، خطر نتایج منفی کاذب برای تشخیص سل با استفاده از آزمایش PPD زیاد است و نیاز به آزمایش‌های تأییدی مانند IGRA دارد.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه حاکی از آن بود که وجود پاسخ ایمنی مثبت به تست پوستی تورکولین (PPD) که نشان‌دهنده‌ی عفونت نهفته سل (LTBI) یا یک پاسخ ایمنی قوی به BCG است - با احتمال بالاتر ابتلا به فرم خفیف بیماری کووید-۱۹ و کاهش احتمال بروز بیماری شدید مرتبط می‌باشد. به این صورت که سیستم ایمنی فعال شده توسط آنتی‌ژن‌های مایکو باکتریومی ممکن است پاسخ‌دهی گسترده و غیراختصاصی ایجاد کند که در تعدیل پاسخ التهابی به ویروس SARS-CoV-2 در نتیجه، پیشگیری از پیشرفت به سمت بیماری شدید نقش داشته باشد. با این حال، این مطالعه نتوانست بین وجود اسکار واکسن BCG به تنهایی و شدت بیماری ارتباط معنی‌داری پیدا کند که احتمالاً نشان‌دهنده‌ی کاهش ایمنی سلولی در طول زمان یا نیاز به روش‌های حساس‌تر مانند آزمایش‌های IGRA برای ارزیابی دقیق‌تر

نداشتند. این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که آزمایش‌های پوستی سل مثبت یا منفی نمی‌توانند عفونت کووید-۱۹ را پیش‌بینی کنند. با این حال، احتمال ابتلا به بیماری خفیف در افرادی که آزمایش پوستی سل مثبت دارند، به طور قابل توجهی بیشتر است. در بیمارانی که آزمایش پوستی سل منفی دارند، احتمال ابتلا به نوع شدیدتر بیماری به طور قابل توجهی بیشتر است.

در این راستا، مطالعه‌ی Arslan Gulen و همکاران نیز نشان داد که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با آزمایش پوستی تورکولین مثبت، میزان بیماری خفیف به طور قابل توجهی بالاتری نسبت به بیماران با آزمایش پوستی تورکولین منفی نشان دادند (۲۵). مطالعه‌ی توسط Madan و همکاران، رابطه آماری معنی‌داری بین عفونت نهفته سل (LTBI) و بیماری خفیف‌تر کووید-۱۹، تعداد لنفوسیت‌های بالاتر، نشانگرهای التهابی پایین‌تر و کاهش درگیری ریه نشان داد (۲۶).

برخلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر، نتایج یک مطالعه مشاهده‌ای در مورد ارتباط بین عفونت سل و ذات‌الریه ناشی از کووید-۱۹ نشان داد که افراد مبتلا به سل نهفته یا فعال ممکن است بیشتر مستعد ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 باشند و پیشرفت بیماری کووید-۱۹ ممکن است سریع‌تر و شدیدتر باشد (۲۷). تفاوت بین نتایج مطالعه‌ی ذکر شده و مطالعه‌ی حاضر ممکن است به دلیل حجم نمونه کوچک باشد که بر اعتبار مطالعه تأثیر می‌گذارد.

ایمنی آموزش دیده، که در آن عفونت با یک عامل بیماری‌زا، ایمنی در برابر سایر عوامل بیماری‌زا ایجاد می‌کند، در مورد کووید-۱۹ مشاهده شده است. این امر را می‌توان به تأثیر واکسن BCG بر سیستم ایمنی و محافظت آن در برابر سایر عفونت‌های ویروسی نسبت داد (۲۸). رابطه‌ی بین واکسیناسیون BCG و مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ از زمان شیوع کووید-۱۹ مورد توجه زیادی قرار گرفته است. اینکه آیا واکسیناسیون BCG با کاهش مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ مرتبط است یا خیر، مورد سؤال است. با این حال، مطالعات اپیدمیولوژیک در مورد اثر محافظتی BCG نتایج متناقضی ارائه داده‌اند. فرض بر این است که واکسیناسیون BCG ممکن است پاسخ ایمنی سلولی را افزایش دهد و منجر به پاک‌سازی سریع‌تر ویروس و عفونت کمتر شود. علاوه بر این، یک مطالعه بزرگ مبتنی بر جمعیت بر روی بزرگسالانی که قبل یا بعد از قطع برنامه جهانی واکسیناسیون BCG متولد شده‌اند، هیچ تفاوت معنی‌داری بین آنها از نظر بروز یا پیامدهای کووید-۱۹ نشان نداد (۲۹، ۳۰).

مطالعه‌ی حاضر بین سابقه‌ی واکسیناسیون BCG و شدت بیماری کووید-۱۹ هیچ رابطه‌ی آماری معنی‌داری نشان نداد. در توجیه این

## تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دستیاری رشته‌ی دستیاری داخلی با کد ۳۴۰۰۷۲۹ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

وضعیت ایمنی است. با در نظر گرفتن محدودیت‌های مطالعه از جمله حجم نمونه و ماهیت مقطعی آن، تأیید نهایی این یافته‌ها و تعیین مکانیزم‌های دقیق زیست‌شناختی پشت این ارتباط، مستلزم انجام مطالعات آینده‌نگر با حجم نمونه بزرگ‌تر و استفاده از روش‌های پیشرفته‌تر سنجش ایمنی سلولی است.

## References

- Ersin F, Kartal M. The determination of the perceived stress levels and health-protective behaviors of nursing students during the COVID-19 pandemic. *Perspect Psychiatr Care* 2021; 57(2):929-35.
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34(2): 327-31.
- Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10236): 1545-6.
- Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(30): 17720-6.
- Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *MedRxiv*. 2020 Mar 28: 2020-03.
- Salman S, Salem ML. The mystery behind childhood sparing by COVID-19. *International Journal of Cancer and Biomedical Research* 2020; 5: 11-3.
- Steinglass R. Routine immunization: an essential but wobbly platform. *Glob Health Sci Pract* 2013; 1(3): 295-301.
- Havers FP, Whitaker M, Self JL, Chai SJ, Kirley PD, Alden NB, et al. Hospitalization of adolescents aged 12–17 years with laboratory-confirmed COVID-19 COVID-NET, 14 states, March 1, 2020–April 24, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(23): 851-7.
- Salman S, Salem ML. Routine childhood immunization may protect against COVID-19. *Med Hypotheses* 2020; 140: 109689.
- Shi DS. Hospitalizations of children aged 5–11 years with laboratory-confirmed COVID-19 COVID-NET, 14 states, March 2020–February 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022; 71(16): 574-81.
- Sidiq KR, Sabir DK, Ali SM, Kodzius R. Does Early Childhood Vaccination Protect Against COVID-19? *Front Mol Biosci* 2020; 7: 120.
- Baskar P, Collins G, Dorsey-Cooper B, Pyle R, Nagel J, Dwyer D, et al. Serum antibodies to HIV-1 are produced post-measles virus infection: evidence for cross-reactivity with HLA. *Clin Exp Immunol* 1998; 111(2): 251-6.
- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96(1 Pt 1): 29-35.
- Leentjens J, Kox M, Stokman R, Gerretsen J, Diavatopoulos DA, van Crevel R, et al. BCG vaccination enhances the immunogenicity of subsequent influenza vaccination in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled pilot study. *J Infect Dis* 2015; 212(12): 1930-8.
- e Silva RdF, Pitzurra R. What are the factors influencing the COVID-19 outbreak in Latin America? *Travel Med Infect Dis* 2020; 35: 101667.
- Hegarty PK, Sfakianos JP, Giannarini G, DiNardo AR, Kamat AM. COVID-19 and Bacillus Calmette-Guérin: what is the link? *European urology oncology*. 2020.
- Sharquie IK. BCG is a good immunotherapeutic agent for viral and autoimmune diseases: is it a new weapon against coronavirus (COVID-19)? *Electronic journal of general medicine*. 2020; 17(6): 1-6.
- Berg RE, Cordes CJ, Forman J. Contribution of CD8+ T cells to innate immunity: IFN- $\gamma$  secretion induced by IL-12 and IL-18. *European journal of immunology*. 2002;32(10):2807-16.
- Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, Li Y, Wang S-Y, Oosting M, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe* 2018; 23(1): 89-100. e5.
- Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016; 13(10): e1002152.
- Dye C. Making wider use of the world's most widely used vaccine: Bacille Calmette-Guérin revaccination reconsidered. *J R Soc Interface* 2013; 10(87): 20130365.
- Haghighipour S, Salesi M, Keikhaei F, Tarrahi MJ, Khani Z, Salehi H. Changes in the Level of Antiphospholipid Antibodies (Anticardiolipin and Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein-I) and Thromboembolic Indices in COVID-19 Patients during 3 Weeks. *Int J Prev Med* 2023; 14: 38.
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). n: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

24. Pahal P, Pollard EJ, Sharma S. PPD Skin Test. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2025.
25. Arslan Gulen T, Bayraktar M, Yaksi N, Kayabas U. Is the course of COVID-19 associated with tuberculin skin test diameter? A retrospective study. *J Med Virol* 2022; 94(3): 1020-6.
26. Madan M, Baldwa B, Raja A, Tyagi R, Dwivedi T, Mohan A, et al. Impact of latent tuberculosis on severity and outcomes in admitted COVID-19 patients. *Cureus* 2021; 13(11): e19882.
27. Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, Gu Y, Liu C, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*. 2020: 2020.03. 10.20033795.
28. Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea M. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(12): 1473-8.
29. Hamiel U, Kozer E, Youngster I. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. *JAMA* 2020; 323(22): 2340-1.
30. Sharma A, Kumar Sharma S, Shi Y, Bucci E, Carafoli E, Melino G, et al. BCG vaccination policy and preventive chloroquine usage: do they have an impact on COVID-19 pandemic? *Cell Death Dis* 2020; 11(7): 516.
31. Sala G, Chakraborti R, Ota A, Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy and tuberculosis burden with incidence and mortality of COVID-19. *Medrxiv*. 2020 Apr 6: 2020-03.
32. Torun S, Ozkaya S, Şen N, Kanat F, Karaman I, Yosunkaya S, et al. The Relationship between COVID-19 Severity and Bacillus Calmette-Guerin (BCG)/Mycobacterium tuberculosis exposure history in healthcare workers: a multi-center study. *Pathog Glob Health* 2021; 115(6): 405-11.

## Association between Latent Tuberculosis Infection and Clinical Severity of COVID-19

Morteza Pourahmad<sup>1</sup>, Mahnaz Momenzadeh<sup>2</sup>, Somayeh Haghighipour<sup>3</sup>, Nima Arezoomandi<sup>4</sup>,  
Mahshid Maleki<sup>5</sup>, Manijeh Shams<sup>6</sup>, Firozeh Abbasi<sup>6</sup>, Maryam Nasirian<sup>7</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Considering the hypothesis of cross-immunity between Mycobacterium tuberculosis and SARS-CoV-2, this study aimed to determine the association between a positive tuberculosis skin test (PPD) as a marker for latent tuberculosis infection (LTBI) and COVID-19 disease severity.

**Methods:** This cross-sectional analytical study was conducted on 90 patients with confirmed COVID-19 who had been referred to Al-Zahra Hospital in Isfahan. Patients were divided into three groups: mild, moderate, and severe disease (30 patients in each group) according to standard guidelines. A tuberculin skin test (PPD) was performed for all participants, and a positive result was defined as an induration size  $\geq 10$  mm. Data were analyzed using SPSS version 24 and the chi-square test.

**Findings:** Among the 90 patients studied, 19 (21.1%) had a positive PPD test. Data analysis showed a statistically significant association between a positive PPD test result and the severity of COVID-19 disease ( $p < 0.001$ ). 94.7% (18 out of 19) of patients with positive PPD were in the mild disease group. In contrast, none of the patients with severe COVID-19 (out of 30) had a positive PPD test. Furthermore, the presence of a BCG vaccine scar was not statistically significantly associated with the severity of COVID-19 disease ( $P = 0.9$ ).

**Conclusion:** The results of the study suggest that latent tuberculosis infection (based on a positive PPD skin test) may be associated with the occurrence of milder forms of COVID-19. This may indicate a potential protective role of cellular immunity induced by Mycobacterium tuberculosis against the severity of SARS-CoV-2 infection.

**Keywords:** COVID-19; Tuberculosis; Tuberculin Test; BCG Vaccine; Latent Tuberculosis

**Citation:** Pourahmad M, Momenzadeh M, Haghighipour S, Arezoomandi N, Maleki M, Shams M, Abbasi F, Nasirian M. Association between Latent Tuberculosis Infection and Clinical Severity of COVID-19. J Isfahan Med Sch 2026; 43(840): 1586-92.

1- Professor, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Health unit, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

7- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mahshid Maleki, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: dr.mahshid58@gmail.com