

Relationship between BCG Vaccine Injection with Frequency and Severity of COVID-19 Disease

Somayeh Azarmi¹, Simintaj Sharififar², Yazdan Ahmadi³, Ali Moradi⁴, Faeze Baniyaghoobi¹, Saeid Nazari⁵, Maryam Shabany^{6*}

¹ Military Nursing Department, Nursing School, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Health in Disasters and Emergencies Department, Nursing School, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Emergency Nursing Department, Nursing School, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Medical Surgical Nursing, School of Nursing, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Student Research Committee, Nursing School, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Research and Community Health Department, Nursing School, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 4 February 2024 Accepted: 5 April 2024

Abstract

Background and Aim: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine endows non-specific immunity against other respiratory tract infections (RTIs) such as Coronavirus. According to the lack of sufficient evidence in this field, the present study was to determine the correlation between BCG vaccination with frequency and the severity of the pandemic in Iran.

Methods: This was a cross-sectional study. The study participants were comprised of all hospitalized patients with suspected coronavirus disease (COVID-19) in selected military hospitals in Tehran. Convenience sampling was also operated with regard to the inclusion criterion in the study. The data collection tool was a demographic-clinical information form. Also, checking the vaccination scar on the upper arm, interviewing, and asking patients or their companions to self-report the history of vaccination were the techniques to confirm BCG vaccination in the patients. The data were analyzed using the IBM SPSS Statistics (v.22.0) software package.

Results: In this study, 400 patients completed the questionnaires. The results of this study showed that most of the patients were male. The mean age of the participants was 52.35 ± 6.98 years. The majority of the participants were infected with COVID-19 and other underlying diseases. The test results showed no significant relationship between the history of BCG vaccination and COVID-19 infection, but a significant correlation was detected between BCG vaccination and the disease severity ($P = 0.015$). The test results also showed a significant relationship between age and COVID-19 severity ($P = 0.034$). A significant relationship was further spotted between the COVID-19 severity and the history of underlying diseases ($P = 0.031$).

Conclusion: Considering that BCG vaccine is one of the most common strategies applied across the world; it was suggested to use it to prevent severe types of respiratory tract infections. Future studies should be conducted on different types of human populations such as children and pregnant women.

Keywords: COVID-19, Virus Infection, BCG Vaccine, Bacillus Calmette- Guerin Vaccine.

بررسی ارتباط تزریق واکسن ب ت ژ با فراوانی و شدت بیماری کووید-۱۹

سمیه آزرمی^۱، سیمین تاج شریفی فر^۲، یزدان احمدی^۳، علی مرادی^۴، فائزه بنی یعقوبی^۱، سعید نظری^۵، مریم شعبانی^{۶*}

^۱ گروه پرستاری نظامی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۲ گروه سلامت در بلايا و فوریت ها، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۳ گروه پرستاری اورژانس، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۴ گروه پرستاری داخلی-جراحی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۵ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۶ گروه سلامت جامعه و تحقیقات، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: واکسن باسیلوس کالمت-گرین (ب ت ژ)، ایمنی غیر اختصاصی در برابر سایر عفونت‌های دستگاه تنفسی همچون ویروس کرونا ایجاد می‌کند. با توجه به کمبود شواهد کافی در این زمینه مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین واکسن ب ت ژ با فراوانی و شدت بیماری کرونا در ایران انجام شد.

روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع توصیفی-مقطعی بود. شرکت‌کنندگان در این مطالعه، کلیه بیماران بستری مشکوک به بیماری کرونا (کووید-۱۹) در بیمارستان‌های نظامی منتخب تهران بودند. نمونه‌گیری در دسترس با توجه به معیارهای ورود به مطالعه انجام شد. ابزار جمع‌آوری داده‌ها شامل فرم اطلاعات دموگرافیک-بالینی بود. همچنین، برای تایید واکسیناسیون ب ت ژ؛ اسکار واکسیناسیون روی بازو و کارت واکسیناسیون چک شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS (v.22.0) تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۴۰۰ بیمار پرسشنامه را تکمیل کردند. اکثر بیماران مرد بودند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان $52/35 \pm 6/98$ سال و اکثر آن‌ها به کووید-۱۹ همراه با سایر بیماری‌ها دچار بودند. نتایج رابطه معنی‌داری بین سابقه واکسیناسیون ب ت ژ و عفونت کووید-۱۹ نشان نداد، اما ارتباط معنی‌داری بین واکسیناسیون ب ت ژ و شدت بیماری مشاهده شد ($P = 0/015$). همچنین نتایج رابطه معنی‌داری بین سن و شدت کووید-۱۹ ($P = 0/034$) و بین شدت کووید-۱۹ با سابقه بیماری‌های زمینه‌ای نشان داد ($P = 0/031$).

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه واکسن ب ت ژ یکی از رایج‌ترین راهبردهای مورد استفاده در سراسر جهان است، استفاده از آن ممکن است برای پیشگیری از انواع شدید عفونت‌های دستگاه تنفسی مفید باشد. بهتر است مطالعات آینده بروی انواع مختلف جمعیت‌های انسانی دیگر همچون کودکان و زنان باردار انجام شود.

کلیدواژه‌ها: کووید-۱۹، عفونت ویروسی، واکسن ب ت ژ، باسیلوس کالمت-گرین.

مقدمه

حال آزمایش این نظریه با کارآزمایی‌های بالینی بر روی گروه‌های منتخب است (۱۴).

در حال حاضر، نمی‌توان از واکسن ب ث ژ صرفاً جهت تحریک سیستم ایمنی برای پیشگیری از بیماری‌های تنفسی ویروسی استفاده نمود و میزان واکسن ب ث ژ مورد نیاز جهت محافظت از کودکان در برابر سل در مناطق پرخطر را کاهش داد و در نهایت جان کودکان را به خطر انداخت. اما از طرفی تأثیر واکسن ب ث ژ ناشناخته باقی مانده است و یافته‌های حاصل از مطالعات در ارتباط بین کووید-۱۹ و این واکسن شواهد ضعیفی را نشان می‌دهد زیرا آن‌ها بر اساس جمعیت بوده و منحصر به فرد نیستند (۱۵). همچنین با قطعیت نمی‌توان ارتباط بین واکسن ب ث ژ که چندین دهه پیش در دوران کودکی داده شده بود را با بهبود کووید-۱۹ اثبات کرد مگر آنکه در جمعیت‌های متعدد بررسی شود. بنابراین لزوم بررسی در افراد و اقوام مختلف همچنان وجود دارد تا در همه‌گیری‌های آینده شکاف کمبود ایمن سازی افراد قبل از تولید واکسن اختصاصی برطرف شود (۱۶، ۱۵).

با توجه به تحقیق در گروه‌های نسبتاً کوچک، احتمال سوگیری در تحلیل آماری وجود دارد. همچنین با توجه به عوامل مخدوش کننده مختلف، اکثر مطالعات مشاهده‌ای در نقطه‌ای مشابه هستند که نشان می‌دهد هنوز شواهد کافی به خصوص در ایران جهت اثبات ارتباط بین واکسن ب ث ژ و میزان ابتلا به کووید-۱۹ وجود ندارد (۱۱).

لذا با توجه به کشندگی ویروس کرونا و ناشناخته بودن ارتباط بین قرار گرفتن در معرض میکروب سل به شکل تزریق واکسن ب ث ژ و میزان و شدت بیماری کووید-۱۹ در کشورهای مختلف، مطالعه‌ای با هدف بررسی ارتباط تزریق واکسن ب ث ژ با فراوانی و شدت بیماری کووید-۱۹ در ایران انجام شد.

روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مقطعی از نوع توصیفی-تحلیلی بود. کلیه بیماران بستری مشکوک به کووید-۱۹ در بیمارستان‌های ۵۰۱، ۵۰۳ و بعثت وابسته به دانشگاه علوم پزشکی آجا بودند. حجم نمونه در این مطالعه با استفاده از فرمول کلایر پیرسون با بازه اطمینان در سطح ۹۵٪، ۴۰۲ نفر در نظر گرفته شد.

پس از اخذ کد اخلاق و گرفتن معرفی‌نامه از دانشگاه علوم پزشکی آجا، پژوهشگر خود را به روسای بیمارستان‌های تابعه دانشگاه، معرفی کرد و اهداف پژوهش را برای آن‌ها توضیح داد. پس از انجام هماهنگی‌های لازم با بخش‌های بستری که در آن افراد مشکوک به کووید-۱۹ تحت مراقبت بودند، محقق وارد این بخش‌ها شده و خود را به بیماران معرفی کرد و به منظور رعایت موازین اخلاقی، ضمن توضیح هدف پژوهش، رضایت آگاهانه جهت انجام پژوهش از آنان اخذ نمود. ملاحظات اخلاقی مطابق بیانیه هلسینکی (۱۷) رعایت شد.

بحران پاندمی بیماری کووید-۱۹ از اواخر سال ۲۰۱۹ در ووهان چین آغاز شد و جهان را با یک مشکل بهداشتی بزرگ روبرو کرد (۱، ۲). سازمان بهداشت جهانی همه‌گیری جهانی بیماری کووید-۱۹ را در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ اعلام کرد. در ایران، اولین خبر رسمی مرگ در اثر کووید-۱۹ در بهمن ۱۴۰۰ اعلام شد (۳). آمار مبتلایان به کرونا در جهان از ۳ ژانویه ۲۰۲۰ تا آگوست ۲۰۲۳، ۷۶۱۳۰۷۰ مورد و آمار مرگ در اثر کرونا ۱۴۶۳۱۶ مورد گزارش شده است. همچنین گزارش شده است که در مجموع ۱۵۵،۴۴۱،۲۴۳ دز واکسن در ایران بر علیه کرونا تزریق شده است (۴).

کووید-۱۹ که عمدتاً از طریق قطرات تنفسی و تماس نزدیک انتقال می‌یابد، یک تهدید آشکار برای سیستم ایمنی انسان تلقی می‌شود، بنابراین جلوگیری از انتشار آن بدون تأخیر از اهمیت بالایی برخوردار است. شایان ذکر است، وقوع این بیماری تا حد زیادی به برخی از عوامل مرتبط با ویروس، از جمله نوع ویروس، جهش، و تعداد و همچنین تأثیر متقابل بین ویروس و سیستم ایمنی بستگی دارد (۵). علاوه بر این، سیستم ایمنی عمدتاً تحت تأثیر ویژگی‌های ژنتیکی، سن، جنسیت، وضعیت تغذیه، هموستاز در سیستم ایمنی، عصبی و غدد درون ریز، شرایط فیزیکی، بیماری‌های زمینه‌ای و استفاده از داروها مانند داروهای سرکوب‌کننده ایمنی است (۶). این عوامل همگی در عفونت و مدت، شدت و میزان عود آن نقش دارند. از زمان شیوع کووید-۱۹ تاکنون، راهبردهای پیشگیرانه متعددی برای درمان علامتی این بیماری ویروسی به کار گرفته شده است (۵). در حال حاضر واکسیناسیون و قطع زنجیره انتقال از جمله اقدامات فوری است (۷).

مطالعات نشان داد واکسن ب ث ژ پاسخ سیستم ایمنی را برای تولید مقدار زیادی از آنتی‌بادی‌های موثر بر بروز بیماری‌های عفونی تحریک می‌کند (۷، ۸). به بیان ساده، این واکسن ایمنی غیر اختصاصی در برابر سایر عفونت‌های دستگاه تنفسی (RTIs) ایجاد می‌کند. یا حتی ترکیب‌های جدید این واکسن، دارای تعدیل‌کننده‌های ایمنی هستند که ممکن است کارایی واکسن را برای القای بیشتر سیستم ایمنی در برابر عفونت بهبود بخشند (۹، ۱۰). بدین ترتیب این موضوع محققان را برای بررسی اثربخشی محافظتی واکسن ب ث ژ در برابر همه‌گیری کووید-۱۹ از دیدگاه‌های مختلف ترغیب می‌کند (۱۱). به طوریکه تحقیقات اپیدمیولوژیک گسترده‌ای تاکنون انجام شده است و نشان داده شد کشورهایی که برنامه واکسیناسیون سل یا ب ث ژ در آن‌ها اجرا می‌شود موارد کمتری از ابتلا به بیماری کووید-۱۹ در آن‌ها گزارش شده است. بر این اساس محققان احتمال اینکه واکسن ب ث ژ بتواند در برابر بیماری کووید-۱۹ حفاظت ایجاد کند را مطرح کردند (۱۲، ۱۳). همچنین در تحقیق دیگری این یافته‌ها تایید شد اما پژوهشگران به طور کلی بیان کردند که هنوز هیچ مدرک تجربی برای اثبات چنین ارتباطی وجود ندارد و سازمان بهداشت جهانی در حال حاضر در

جدول-۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان

متغیر	حداقل - حداکثر	فراوانی (%)
سن (سال)	۱۸-۹۸	
≤۳۰		۴۱ (۱۰/۳)
۳۱-۴۰		۸۰ (۲۰)
۴۱-۵۰		۸۰ (۲۰)
۵۱-۶۰		۶۴ (۱۶)
۶۱-۷۰		۶۳ (۱۵/۸)
۷۱-۸۰		۴۲ (۱۰/۵)
≥۸۱		۳۰ (۷/۵)
میانگین ± انحراف معیار		۵۲/۳۵ ± ۶/۹۸
جنس		
مرد		۲۲۲ (۵۵/۵)
زن		۱۷۸ (۴۴/۵)
ابتلا به کووید		
دارد		۲۱۴ (۵۳/۵)
ندارد		۱۸۶ (۴۶/۵)
تزریق واکسن ب ث ژ		
دارد		۲۸۰ (۷۰)
ندارد		۱۲۰ (۳۰)
سابقه بیماری زمینه‌ای		
دارد		۲۲۵ (۵۶/۳)
ندارد		۱۷۵ (۴۳/۷)
نوع بیماری زمینه‌ای		
قلبی		۷ (۱/۸)
ریوی		۱۳ (۳/۳)
فشارخون		۲۱ (۵/۳)
دیابت		۲۵ (۶/۳)
سرطان		۹ (۲/۳)
چاقی		۱۲ (۳)
دیگر		۱۴ (۳/۵)
چند علیتی		۱۱۵ (۲۸/۸)
شدت بیماری کووید		
خفیف		۳۵ (۱۶/۴)
متوسط		۱۰۵ (۴۹/۱)
شدید		۷۴ (۳۴/۶)

نتایج پژوهش حاضر نشان داد میانگین سنی شرکت کنندگان (۵۲/۳۵ ± ۶/۹۸) سال بود، و اکثر آن‌ها مرد (۵۵/۵٪) بودند. اکثر شرکت کنندگان به بیماری کووید-۱۹ مبتلا شده بودند و بیشتر آن‌ها دارای بیماری‌های زمینه‌ای دیگر بودند.

به علاوه اکثر افراد مبتلا به بیماری کووید-۱۹ به نوع متوسط این بیماری دچار بودند (جدول ۱). از آزمون کای اسکوتر جهت بررسی ارتباط بین تزریق واکسن ب ث ژ با میزان و شدت ابتلا به بیماری کووید-۱۹ (جدول ۲) و بررسی ارتباط بین شدت ابتلا به بیماری کووید-۱۹ با سایر متغیرهای بالینی و دموگرافیک شرکت کنندگان (جدول ۳) استفاده شد.

آزمون آماری کای اسکوتر نشان داد که بین جنس و شدت ابتلا به بیماری ارتباطی وجود ندارد، ولی بین شدت ابتلا به بیماری

تعداد ۴۰۰ بیمار پرسشنامه را تکمیل کردند. نمونه‌گیری به روش در دسترس و بر اساس معیارهای ورود واحدهای پژوهش انجام شد. معیارهای ورود به پژوهش شامل سن بالای ۱۸ سال، مشکوک بودن به کووید-۱۹، تجویز تست PCR برای بیمار و ثبت تشخیص نهایی کووید-۱۹ در پرونده بیمار توسط پزشک بود و معیارهای خروج شامل عدم اطلاع دقیق از تزریق واکسن ب ث ژ در کودکی شامل نداشتن کارت واکسن یا فراموشی بیمار یا بستگان بیمار از تزریق واکسن ب ث ژ بود.

ابزار پژوهش

جهت گردآوری داده‌ها از پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات بالینی شامل سن، جنس، ابتلا به بیماری کووید-۱۹، شدت بیماری کووید، وضعیت تأهل، بیماری‌های زمینه‌ای، نوع بیماری زمینه‌ای و سابقه تزریق واکسن ب ث ژ استفاده گردید. در این مطالعه برای تشخیص قطعی ابتلا به کووید-۱۹ توسط پزشک بر اساس جواب آزمایش PCR و سی تی اسکن ریه و درج در پرونده پزشکی بیمار انجام گرفت.

لازم به ذکر است که جهت تعیین شدت بیماری از چارت خطر شاخص شدت بیماری کووید-۱۹ (COVID-19 Severity Index Risk Chart) (۱۸) استفاده شد. این ایندکس شامل موارد زیر بود:

خفیف: بیمارانی که به پایش پرستاری هر ۱۲ ساعت یکبار نیاز داشتند، پاسخ متناسبی به پایش‌های پرستاری داشتند و در بخش عمومی بستری بودند.

متوسط: بیمارانی که به پایش پرستاری هر ۶ ساعت یکبار نیاز داشتند، پاسخ متناسبی به پایش‌های پرستاری نداشتند و نیاز به بررسی مکرر داشتند و در بخش عمومی بستری بودند.

نسبتاً شدید: بیمارانی که به پایش پرستاری هر ۲ الی ۳ ساعت یکبار نیاز داشتند، به طور کامل نیاز به پایش‌های پرستاری داشتند و همچنین نیاز به اطلاع به پزشک جهت ارجاع به بخش‌های مراقبت ویژه بودند.

شدید: بیمارانی که به پایش پرستاری تمام وقت نیاز داشتند، نیاز به اطلاع فوری به پزشک داشتند و در بخش مراقبت ویژه بستری بودند.

در این مطالعه بیماران در سه دسته خفیف و متوسط و شدید قرار گرفتند، زیرا نوع نسبتاً شدید در بخش‌های عمومی بستری نبود. در این مطالعه ثبت نگردید.

جهت تأیید تزریق واکسن ب ث ژ از روش‌های مشاهده جای اسکار واکسن روی بازو، مصاحبه و پرسیدن از بیمار و یا همراه وی استفاده شد. پس از تکمیل پرسشنامه‌ها داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معناداری آماری در این پژوهش ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

جدول-۲. ارتباط مشخصات دموگرافیک شرکت کنندگان دارای سابقه تزریق واکسن ب ث ژ با فراوانی و شدت ابتلا به کووید-۱۹

کای اسکوتر		شدت بیماری کووید-۱۹				متغیر
P-value	df	خفیف فراوانی (%)	متوسط فراوانی (%)	شدید فراوانی (%)	کل فراوانی (%)	
*./۰.۳۴	۱۲	سن				
		≤۳۰				۱۹(۸/۹)
		۳۱-۴۰				۳۹(۱۸/۲)
		۴۱-۵۰				۴۷(۲۲)
		۵۱-۶۰				۳۵(۱۶/۴)
		۶۱-۷۰				۳۱(۱۴/۵)
		۷۱-۸۰				۲۴(۱۱/۲)
		≥۸۱				۱۹(۸/۹)
کل				۲۱۴(۱۰۰)		
				۱۸-۹۸	حداقل - حداکثر	
۰/۰.۶۸	۲	جنس				
		مرد				۹۳(۴۳/۵)
		زن				۱۲۱(۵۶/۵)
کل				۲۱۴(۱۰۰)		
*./۰.۳۱	۲	سایر بیماری‌ها				
		دارد				۱۲۱(۵۶/۵)
		ندارد				۹۳(۴۳/۵)
کل				۲۱۴(۱۰۰)		
۰/۰.۶۲	۱۶	نوع بیماری زمینه‌ای				
		بدون بیماری				۹۷(۴۵/۳)
		قلبی				۴(۱/۹)
		ریوی				۶(۲/۸)
		فشارخون				۱۳(۶/۱)
		دیابت				۱۵(۷)
		سرطان				۳(۱/۴)
		چاقی				۵(۲/۳)
		دیگر				۶(۲/۸)
		چند علیتی				۶۵(۳۰/۴)
		کل				۲۱۴(۱۰۰)

* معنادار از نظر آماری

جدول-۳. ارتباط بین تزریق واکسن ب ث ژ با میزان و شدت ابتلا به بیماری کووید-۱۹

تست کای اسکوتر		سابقه تزریق واکسن ب ث ژ			متغیر
P-value	df	دارد فراوانی (%)	ندارد فراوانی (%)	کل فراوانی (%)	
^a ./۰.۸۲۷	۱	بیماری کووید-۱۹			
		دارد			۲۱۴ (۵۳/۵)
		ندارد			۱۸۶ (۴۶/۵)
کل			۴۰۰ (۱۰۰)		
*./۰.۱۵	۲	شدت بیماری کووید-۱۹			
		خفیف			۱۰۵ (۴۹/۱)
		متوسط			۷۴ (۳۴/۶)
		شدید			۲۱۴ (۱۰۰)
کل			۶۳ (۲۹/۴)		

^a تست فیشر؛ * معنادار از نظر آماری

واکسیناسیون آنفلوانزا را افزایش دهد. در همین راستا نتایج مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ با عنوان واکسیناسیون ب‌ت‌ث ژ ایمنی‌زایی واکسیناسیون بعدی آنفلوانزا در داوطلبان سالم افزایش می‌دهد: یک مطالعه آزمایشی تصادفی و کنترل شده با دارونما توسط Leentjens و همکاران نشان داد که واکسیناسیون ب‌ت‌ث ژ قبل از واکسیناسیون آنفلوانزا منجر به افزایش بارزتر و القای سریع پاسخ آنتی‌بادی عملکردی در برابر سویه واکسن آنفلوانزای همه‌گیر H1N1 می‌شود. این نتایج ممکن است پیامدهایی برای طراحی استراتژی‌های واکسیناسیون داشته باشد و می‌تواند منجر به بهبود کارایی واکسیناسیون شود (۲۱).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۰ با عنوان بررسی ارتباط بین برنامه واکسیناسیون ضد سل بر مبنای باسیل ب‌ت‌ث ژ، با بروز و مرگ و میر کووید-۱۹ توسط Sala و Miyakawa و همکاران نشان داد که واکسن سل بر مبنای باسیل کالمت-گرین دارای مزایای غیر اختصاصی، در برابر عفونت‌های غیر مرتبط است و چنین اثراتی ممکن است در زمینه ایمن سازی بر بیماری کووید-۱۹ نیز تأثیر داشته باشد. البته این موضوع یک فرضیه قابل بحث می‌باشد. اما این مطالعه اکولوژیکی بر فرض مذکور متکی بوده است (امکان اثرگذاری واکسیناسیون ضد سل بر کووید-۱۹) (۲۲).

مطالعه دیگری در سال ۲۰۲۰ با عنوان اتصال واکسیناسیون ب‌ت‌ث ژ و بیماری کووید-۱۹: داده‌های اضافی توسط Dayal و همکاران نشان داد که دلایل تنوع گسترده در شدت بیماری کووید-۱۹ در کشورهای در معرض این بیماری مشخص نیست. در این مطالعه، محققان تأثیر کووید-۱۹ را از نظر میزان مرگ و میر موردی (CFR)، بین کشورهای با بار بیماری بالا و کشورهای با برنامه‌های واکسیناسیون مجدد ب‌ت‌ث ژ مقایسه کردند، با این فرض که شیوه‌های واکسیناسیون مجدد محافظت بیشتری برای جمعیت در برابر نوع شدید کووید-۱۹ فراهم کرده است. آن‌ها تفاوت قابل توجهی در CFR بین دو گروه از کشورها پیدا کردند. داده‌های آن‌ها بیشتر از این دیدگاه حمایت می‌کند که واکسیناسیون جهانی ب‌ت‌ث ژ یک اثر محافظتی بر سیر ابتلا به کووید-۱۹ دارد که احتمالاً از حرکت در جهت تشدید بیماری و مرگ جلوگیری می‌کند. یافته‌های مطالعه فوق با مطالعه حاضر همخوانی دارد. بنابراین یافته‌های ذکر شده، به نظر می‌رسد که آزمایش‌های بالینی در مورد واکسن ب‌ت‌ث ژ، برای اثبات نقش مفید آن در پاندمی کووید-۱۹ همانطور که توسط داده‌های اپیدمیولوژیک پیشنهاد شده است، مورد نیاز می‌باشد. محققان این مطالعه این فرض را مطرح کردند که کشورهایی که برنامه واکسیناسیون مجدد ب‌ت‌ث ژ را در گذشته اتخاذ کرده‌اند ممکن است دارای مزیت بیشتری نسبت به سایرین باشند، زیرا شیوه‌های واکسیناسیون مجدد، محافظت ارائه شده توسط واکسیناسیون ب‌ت‌ث ژ را تقویت کرده است. آن‌ها به طور خاص نرخ مرگ و میر موردی را بین کشورهای دارای میزان ابتلای بالا به کووید-۱۹ و کشورهایی که در گذشته از سیاست‌های

کووید-۱۹ با سابقه بیماری‌های زمینه‌ای ارتباط معناداری وجود داشت ($P = 0.031$). فراوانی داده‌ها نشان داد $63/5\%$ افرادی که سابقه بیماری‌های زمینه‌ای داشته‌اند به نوع شدید کووید-۱۹ مبتلا شده‌اند. همچنین $62/9\%$ افرادی که سابقه بیماری‌های زمینه‌ای نداشتند به نوع خفیف کووید-۱۹ مبتلا بودند. بین سن و شدت ابتلا به بیماری کووید-۱۹ ارتباط معناداری وجود داشت ($P = 0.034$). $17/6\%$ و $18/9\%$ از افراد مبتلا به کرونا به ترتیب در گروه‌های سنی $31-40$ و $41-50$ درگیر ابتلای شدید به بیماری کرونا بودند. همچنین بیشتر گروه افراد مسن یعنی گروه $71-80$ سال نیز به نوع شدید کرونا مبتلا شده بودند (جدول ۲).

نتایج نشان داد که بین تزریق واکسن ب‌ت‌ث ژ با شدت ابتلا به بیماری کووید-۱۹ ارتباط معناداری وجود دارد ($P = 0.015$). بیشتر آن‌هایی که واکسن را دریافت کرده بودند به شدت متوسط ($37/9\%$) بیماری کووید-۱۹ مبتلا شده بودند. در گروه واکسن نزده‌ها نیز، فراوانی درصدی ابتلای شدید به بیماری کووید-۱۹ از نوع خفیف و متوسط بیشتر بود ($14/5\%$) (جدول ۳).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد تزریق واکسن ب‌ت‌ث ژ بر میزان ابتلا به بیماری کووید-۱۹ تأثیری ندارد ولی می‌تواند بر شدت بیماری تأثیر داشته باشد به نحوی که فراوانی درصدی تزریق واکسن ب‌ت‌ث ژ گویای آن است که بیشتر افراد مشارکت کننده در مطالعه واکسن مذکور را دریافت کرده بودند و تعداد بیشتری از بیمارانی که واکسن ب‌ت‌ث ژ را دریافت کرده بودند به نوع خفیف و متوسط بیماری کووید-۱۹ مبتلا شده بودند. همچنین فراوانی درصدی واکسن نزده‌ها در گروه ابتلای شدید به بیماری کووید-۱۹ بیشتر مشاهده شد.

مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۳ با عنوان "اثر غیر اختصاصی واکسن ب‌ت‌ث ژ بر پاسخ ایمنی به ایمن سازی‌های معمول" توسط Ritz و همکاران انجام شد. آن‌ها نشان دادند که واکسن ب‌ت‌ث ژ دارای تعدادی اثرات ایمنی غیراختصاصی مفید اضافی است که شامل کاهش مرگ و میر کلی نوزادان و کودکانی است که به عللی غیر از سل در مناطق با مرگ و میر بالا نسبت داده می‌شود. این مطالعه پاسخ آنتی‌بادی را به ایمن سازی‌های معمول در نوزادان ایمن شده با ب‌ت‌ث ژ و غیر ایمن سازی شده با ب‌ت‌ث ژ مقایسه کرد. میانگین غلظت ایمنوگلوبولین‌ها در گروه ایمن سازی شده با ب‌ت‌ث ژ بیشتر از گروه غیر ایمن سازی شده با ب‌ت‌ث ژ بود (۱۹).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱ با عنوان واکسن ب‌ت‌ث ژ و ایمنی غیر اختصاصی توسط Parmar و همکاران انجام شد. آن‌ها نشان دادند که واکسن ب‌ت‌ث ژ و ایمنی غیراختصاصی این واکسن نه تنها پاسخ‌های ایمنی بسیاری از واکسن‌ها را تقویت می‌کند، بلکه شدت این عفونت‌ها را در صورت استفاده به تنهایی کاهش می‌دهد (۲۰). واکسیناسیون ب‌ت‌ث ژ همچنین می‌تواند پاسخ‌های ایمنی به

از کووید-۱۹ در گروه‌های جمعیتی خاص بیماران، از جمله افراد در سنین بالا، جنس مذکر و شاخص توده بدنی چاق افزایش می‌یابد (۲۶).

بین افرادی که سابقه تزریق واکسن ب ث ژ دارند با شدت کرونا و بیماری زمینه‌ای و همچنین نوع بیماری زمینه‌ای ارتباط معنادار وجود داشت. نتایج مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۰ با عنوان شیوع بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران بستری با کووید-۱۹: یک مطالعه مروری توسط امامی و همکاران نشان داد که فشار خون، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، سیگار، بیماری‌های انسدادی مزمن ریوی (COPD)، بدخیمی و بیماری مزمن کلیه از شایع‌ترین موارد بیماری‌های زمینه‌ای بودند (۲۷).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به ابهام در تزریق واکسن ب ث ژ در سالیان گذشته به جهت نبود سیستم و کارت بهداشت و کمبود دانش شرکت کنندگان، اشاره کرد که برای رفع این محدودیت، تلاش شد با توضیحات ساده پرسشگر در خصوص نوع واکسن و محل تزریق واکسن تا حدودی این محدودیت برطرف شود. محدودیت دیگر این مطالعه، عدم همکاری مناسب برخی از مشارکت کنندگان بود که برای جلب همکاری مشارکت کنندگان، تلاش شد با توضیحات بیشتر در مورد مزایای این طرح برای کنترل بیماری کووید-۱۹ و همچنین تهیه و تقدیم هدایای کوچک، این محدودیت رفع گردد. همچنین در آن زمان به دلیل شرایط ناشناخته و عدم قطعیت در مورد تشخیص بیماری کووید-۱۹، محقق برای اینکه بیماران مبتلا به کرونا را از دست ندهد، مجبور شد تمامی بیمارانی که مشکوک به کرونا بودند را در مطالعه وارد کند و برای رفع این مشکل تنها روی مبتلایان قطعی به بیماری کووید-۱۹ آنالیز آماری را انجام داد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه حاکی از ارتباط بین تزریق واکسن ب ث ژ با شدت ابتلا به کووید-۱۹ بود. با توجه به اینکه واکسن ب ث ژ یکی از واکسن‌های مؤثر و شایع مورد استفاده در کشورهای دنیا می‌باشد می‌توان از آن جهت پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های تنفسی شدید استفاده نمود. همچنین برخی از مشخصات دموگرافیک و بالینی افراد همچون سن و بیمارهای زمینه‌ای نقش مهمی در ابتلا به نوع

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- با توجه به نتایج حاصل از پژوهش، واکسن ب ث ژ می‌تواند در بیمارستان‌های نظامی جهت پیشگیری از ابتلا به نوع شدید بیماری‌های تنفسی به خصوص در افراد مسن‌تر یا مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای به کار رود. این واکسن ممکن است در انواع ویروس‌های تنفسی ناشناخته دیگر همچون کرونا قبل از ساخت واکسن اختصاصی کاربرد داشته باشد.

واکسیناسیون مجدد ب ث ژ پیروی کرده بودند، مقایسه کردند. بر اساس اطلس ب ث ژ منتشر شده در سال ۲۰۱۱، ۱۶ کشور برنامه واکسیناسیون مجدد ب ث ژ را در گذشته اتخاذ کردند. از این میان، ۴ مورد به دلیل در دسترس نبودن اطلاعات مرتبط با کووید-۱۹ یا عدم تعیین سن در تزریق دز دوم ب ث ژ از تجزیه و تحلیل حذف شدند. داده‌های مربوط به جمعیت از سایت جمعیتی جهان گرفته شده است. اطلاعات مربوط به تعداد موارد مرگ و میر کووید-۱۹ از گزارش وضعیت روزانه WHO (۱۲) بازیابی شده است. آن‌ها، تفاوت قابل توجهی در میانگین CFR بین دو گروه از کشورها مشاهده کردند (۲۳).

در حال حاضر سازمان بهداشت جهانی توصیه برای فواید واکسن ب ث ژ برای درمان کووید-۱۹ نداشته است زیرا هیچگونه شواهد مشخصی وجود ندارد که واکسن سل بتواند از آن پیشگیری کند (۱۴). مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۲۰ با عنوان در نظر گرفتن واکسیناسیون BCG برای کاهش تأثیر بیماری کووید-۱۹ توسط Curtis و همکاران نشان داد که اگر واکسن ب ث ژ القاء کننده ایمنی دیگری باشد که حفاظت غیر اختصاصی ایجاد می‌کند و قبل از تولید یک واکسن اختصاصی بیماری بتواند موثر واقع شود این موضوع می‌تواند یک ابزار مهم در پاسخ به کووید-۱۹ و موارد همه گیری آینده باشد (۲۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بین سن در افرادی که قبلاً واکسن ب ث ژ تزریق کرده بودند و به کرونا نیز مبتلا شده بودند، رابطه معناداری وجود داشت و گروه‌های سنی میانسال و مسن به ترتیب به نوع متوسط و شدید بیماری کووید-۱۹ مبتلا شده بودند. مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۲ با عنوان اثربخشی واکسیناسیون BCG در برابر عفونت‌های دستگاه تنفسی در بزرگسالان مسن‌تر در طول همه‌گیری بیماری کرونا ۲۰۱۹ بیماری‌های عفونی بالینی توسط Moorlag و همکاران نشان داد که سن بالاتر با افزایش شدت و مرگ ناشی از عفونت‌های تنفسی، از جمله بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ مرتبط است. واکسن سل ممکن است محافظت هتروولوگ در برابر عفونت‌های غیر سلی ایجاد کند و به عنوان یک استراتژی پیشگیرانه بالقوه در برابر کووید-۱۹ پیشنهاد می‌شود. همچنین نشان دادند که واکسیناسیون ب ث ژ هیچ تأثیری بر بروز عفونت‌های تنفسی از جمله عفونت سارس در داوطلبان مسن‌تر ندارد اما پاسخ‌های سیتوکین تحریک‌شده توسط آنفولانزا و سارس را می‌تواند بهبود بخشد و به طور کلی تیتراژ آنتی‌بادی قوی‌تری را پس از عفونت کووید-۱۹ القا کند (۲۵)، این یافته با مطالعه ما مشابه بود.

همچنین یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بین جنسیت و شدت ابتلا به بیماری کووید-۱۹ ارتباط معناداری وجود ندارد. این درحالیست که مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۳ با عنوان مشخصات جمعیت شناختی کلیدی بیماران، توپوگرافی ایمنی ذاتی را در پنومونی هیپوکسیک غیر بحرانی کووید-۱۹ شکل می‌دهد، توسط Billi و همکاران نشان داد که خطر ابتلا به بیماری شدید و مرگ ناشی

پزشکی آجا به شماره ثبت ۵۹۹۵۴۹ (تاریخ ۱۳۹۹/۰۵/۲۰) بوده و تحت حمایت‌های مادی و معنوی این دانشگاه انجام گردیده است. از کلیه بیماران شرکت کننده در این مطالعه، قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Tuite AR, Bogoch II, Sherbo R, Watts A, Fisman D, Khan K. Estimation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) burden and potential for international dissemination of infection from Iran. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(10):699-701. doi:10.7326/M20-0696
2. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of Internal medicine*. 2020;172(9):577-82. doi:10.7326/M20-0504
3. Takian A, Raofi A, Kazempour-Ardebili S. COVID-19 battle during the toughest sanctions against Iran. *Lancet*. 2020;395(10229):1035-6. doi:10.16/S0140-6736(20)30668-1
4. World Health Organization. COVID-19 in Islamic Republic of Iran. Available from: <https://covid19.who.int/region/emro/country/ir>. [accessed 18 October 2023]
5. Manabe T, Akatsu H, Kotani K, Kudo K. Trends in clinical features of novel coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of studies published from December 2019 to February 2020. *Respir Investig*. 2020;58(5):409-18. doi:10.1016/j.resinv.2020.05.005
6. Naser Moghadasi A, Shabany M, Heidari H, Eskandari S. Can pulse steroid therapy increase the risk of infection by COVID-19 in patients with multiple sclerosis? *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2021;203:106563.
7. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020;10(2):102-8. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001
8. Kührtreiber WM, Tran L, Kim T, Dybala M, Nguyen B, Plager S, et al. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. *NPJ Vaccines*. 2018;3(1):23. doi:10.1038/s41541-018-0062-8
9. Mahmoodi N, Ai J, Hassannejad Z, Ebrahimi-Barough S, Hasanazadeh E, Hadi A, et al. Are reported methods for synthesizing nanoparticles and microparticles by magnetic stirrer reproducible? *Journal of Computational Applied Mechanics*. 2020;51(2):498-500. doi:10.22059/jcamech.2020.30507.2.524
10. Ahmad S, Bhattacharya D, Kar S, Ranganathan A, Van Kaer L, Das G. Curcumin nanoparticles enhance Mycobacterium bovis BCG vaccine

شدید کووید-۱۹ دارد بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعات گسترده‌تر با تنوع مشخصات بالینی و دموگرافیک شرکت کنندگان (در کودکان زیر ۱۸ سال) انجام شود.

تشکر و قدردانی: این طرح پژوهشی با اخذ کد اخلاق IR.AJAUMS.REC.1399.061 مصوب دانشگاه علوم

- efficacy by modulating host immune responses. *Infection and Immunity*. 2019;87(11):10-128. doi:10.1128/iai.00291-19
11. Bagheri N, Montazeri H. On BCG Vaccine Protection from COVID-19: A Review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2021;3(6):1261-71. doi:10.007/s42399-021-00835-1
 12. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced mortality for COVID-19. *MedRxiv*. 2020:1-9. doi:10.1101/2020.03.24.20042937
 13. Mohapatra PR, Mishra B, Behera B. BCG vaccination induced protection from COVID-19. *Indian journal of tuberculosis*. 2021;68(1):119-24. doi:10.1016/j.ijtb.2020.08.004
 14. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. BCG vaccination strategy implemented to reduce the impact of COVID-19: Hype or Hope?. *Medicine in Drug Discovery*. 2020;7:100049. doi:10.1016/j.medidd.2020.100049
 15. Ledesma JR, Lurie P, Yorlets RR, Daly G, Chrysanthopoulou S, Lurie MN. Spurious early ecological association suggesting BCG vaccination effectiveness for COVID-19. *Plos One*. 2022;17(9):e0274900. doi:10.1371/journal.pone.0274900
 16. Ritz N, Hanekom WA, Robins-Browne R, Britton WJ, Curtis N. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. *FEMS Microbiology Reviews*. 2008;32(5):821-41. doi:10.1111/j.1574-6976.2008.00118.x
 17. Kurihara C, Baroutsou V, Becker S, Brun J, Franke-Bray B, Carlesi R, et al. Linking the declarations of Helsinki and of Taipei: critical challenges of future-oriented research ethics. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:579714. doi:10.3389/fphar.2020.579714
 18. Huespe I, Bisso IC, Di Stefano S, Terrasa S, Gemelli NA, Las Heras M. COVID-19 Severity Index: A predictive score for hospitalized patients. *Medicina Intensiva*. 2022;46(2):98-101. doi:10.1016/j.medin.2020.12.001
 19. Ritz N, Mui M, Balloch A, Curtis N. Non-specific effect of Bacille Calmette-Guerin vaccine on the immune response to routine immunisations. *Vaccine*. 2013;31(30):3098-103. doi:10.1016/j.vaccine.2013.03.059
 20. Parmar K, Siddiqui A, Nugent K. Bacillus Calmette-Guerin vaccine and nonspecific immunity. *The American Journal of the Medical Sciences*.

2021;361(6):683-9. doi:10.1016/j.amjms.2021.03.003

21. 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. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015;212(12):1930-8. doi:10.093/infdis/jiv332

22. Sala G, Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. *Medrxiv*. 2020.

23. Dayal D, Gupta S. Connecting BCG vaccination and COVID-19: additional data. *MedRxiv*. 2020:2020-04. doi:10.1101/2020.04.07.20053272

24. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10236):1545-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31025-4

25. Moorlag S, Taks E, Ten Doesschate T, van der Vaart TW, Janssen AB, Müller L, et al. Efficacy of BCG Vaccination Against Respiratory Tract Infections in Older Adults During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;75(1):e938-e46. doi:10.1093/cid/ciac182

26. Billi AC, Wasikowski R, Ma F, Yalavarthi S, Hoy CK, Zuo Y, Patrick MT, et al. Key patient demographics shape innate immune topography in noncritical hypoxic COVID-19 pneumonia. *JCI insight*. 2023;8(16):e166110. doi:10.1172/jci.insight.166110

27. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020;8(1):e35.