

Relationship Between *Mycoplasma Pneumoniae* Serological Findings and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study

Mohsen Nakhaie¹,
Samira Nakhaie²,
Niloofar Farsiu³,
Reza Sinaei⁴,
Javad Charostad⁵,
Soheila Torabian²,
Sara Pezeshki²,
Faranak Salajegheh²

¹ Assistant Professor, Gastroenterology and Hepatology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Clinical Research Development Unit, Afzalipour Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

² Assistant Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

³ MSc in Medical Virology, Gastroenterology and Hepatology Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

⁴ Assistant Professor, Clinical Research Development Unit, Afzalipour Hospital, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Science, Yazd, Iran

(Received October 22, 2024; Accepted December 28, 2024)

Abstract

Background and purpose: *Mycoplasma pneumoniae*, which causes respiratory tract infections, has been associated with COVID-19 co-infections. This study aimed to investigate serum *M. pneumoniae* IgM and IgG levels in COVID-19 patients, assessing their connections with disease outcomes, including disease severity and mortality.

Materials and methods: For this cross-sectional investigation, 70 COVID-19 patients hospitalized at Afzalipour Hospital in Kerman, Iran, during the first wave of the pandemic were chosen. Serum IgM and IgG levels for *M. pneumoniae* were clinically tested, and demographic and clinical data were gathered using a review of medical records. The data were analyzed using SPSS version 23.

Results: The research found a low incidence of *M. pneumoniae* IgM, while a considerable number of patients had positive IgG. Serum IgM levels differed depending on demographic and clinical characteristics, with younger patients and those without comorbidities having higher levels. Co-infected individuals experienced more frequent symptoms, such as anorexia, myalgia, and a productive cough. Patients who recovered had significantly higher levels of IgG than those who did not survive. Co-infection or past exposure to *M. pneumoniae* may impact COVID-19 clinical outcomes. Elevated blood IgM levels were associated with particular symptoms, whereas higher IgG levels were linked to better outcomes.

Conclusion: Previous or co-infection with *M. pneumoniae* can affect the symptoms and outcomes of COVID-19. Therefore, diagnosing co-infections with this bacterium can significantly improve the management and recovery of these patients.

Keywords: COVID-19, coinfection, *Mycoplasma pneumoniae*, mortality

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (241): 79-88 (Persian).

Corresponding Author: Faranak Salajegheh - Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. (E-mail: salajeghk@gmail.com)

ارتباط میان نتایج سرولوژیک باکتری مایکوپلاسما پنومونیه و پیامدهای بالینی در بیماران کووید-۱۹: یک مطالعه مقطعی

محسن نخعی^۱

سمیرا نخعی^۲

نیلوفر فرسیو^۳

رضا سینایی^۴

جواد چاراستاد^۵

سهیلا تریان^۲

سارا پزشکی^۲

فرانک سلاجقه^۲

چکیده

سابقه و هدف: مایکوپلاسما پنومونیه که عامل عفونت‌های مجاری تنفسی می‌شود، با عفونت‌های همزمان با کووید-۱۹ مرتبط بوده است. این مطالعه با هدف بررسی سطوح سرمی IgM و IgG باکتری مایکوپلاسما پنومونیه در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، به منظور ارزیابی ارتباط آن‌ها با نتایج بیماری، از جمله شدت بیماری و میزان مرگ و میر، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۷۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ که در طول موج اول همه‌گیری در بیمارستان افضل‌پور در شهر کرمان و کشور ایران بستری بودند، انتخاب شدند. سطوح سرمی IgM و IgG برای مایکوپلاسما پنومونیه مورد بررسی آزمایشگاهی قرار گرفتند و اطلاعات دموگرافیک و بالینی با بررسی اسناد پزشکی جمع‌آوری شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: در این مطالعه شیوع IgM مایکوپلاسما پنومونیه پایین بود، اما تعداد قابل توجهی از بیماران از نظر IgG مثبت بودند. سطوح سرمی IgM به صورت وابسته به مشخصات دموگرافیک و بالینی افراد متفاوت بود و در بیماران جوان‌تر و افرادی که به بیماری‌های زمینه‌ای مبتلا نبودند، بیش‌تر بوده است. افراد مبتلا به عفونت همزمان علائم بیش‌تری مانند بی‌اشتهایی، میالژی و سرفه خلطی داشتند. بیمارانی که بهبود یافتند نسبت به بیمارانی که جان خود را از دست دادند سطوح IgG بسیار بیش‌تری داشتند. براساس نتایج به‌دست آمده، عفونت همزمان یا مواجهه قبلی با مایکوپلاسما پنومونیه ممکن است بر پیامد بالینی بیماری کووید-۱۹ تأثیر بگذارد. افزایش سطح IgM خون با علائم مشخصی مرتبط بود، اما افزایش سطح IgG با پیامد بهتر مرتبط بود.

استنتاج: عفونت قبلی و یا همزمان با مایکوپلاسما پنومونیه می‌تواند در علائم بیماری و پیامد بیماری کووید-۱۹ تأثیر گذار باشد و در نتیجه تشخیص وجود عفونت همزمان با این باکتری کمک‌های شایانی به مدیریت و بهبود بیماری در این دسته از بیماران می‌رساند.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، عفونت همزمان، مایکوپلاسما پنومونیه، مرگ و میر

E-mail: salajeghk@gmail.com

مؤلف مسئول: فرانک سلاجقه - کرمان: بزرگراه امام پرديسه افضل‌پور

۱. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده فیزیولوژی بالینی و پایه، پایگاه تحقیقات بالینی بیمارستان افضل‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲. استادیار، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده فیزیولوژی بالینی و پایه، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳. کارشناسی ارشد و پروفسور شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده فیزیولوژی بالینی و پایه، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۴. استادیار، پایگاه تحقیقات بالینی، بیمارستان افضل‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۵. استادیار، گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۸/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۸/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۱۰/۸

مقدمه

کروناویروس‌ها خانواده ویروسی متنوعی هستند که هم انسان‌ها و هم حیوانات را تحت تأثیر قرار می‌دهند و گونه‌های مختلفی را شامل می‌شوند که باعث ایجاد بیماری‌های تنفسی در انسان می‌شوند. این بیماری‌ها از سرماخوردگی خفیف تا اختلالات شدید مانند سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) و سندرم حاد تنفسی شدید (SARS) را شامل می‌شوند (۱). ظهور بیماری کووید-۱۹ که نتیجه درگیری با عفونت سندرم حاد تنفسی جدید کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) می‌باشد، منجر به یک همه گیر جهانی شد که تاکنون در مقیاس جهانی تأثیر شدیدی بر سلامت عمومی و اقتصاد گذاشته است. از زمان شناسایی اولیه آن در اواخر سال ۲۰۱۹، جامعه تحقیقاتی با پشتکار در حال بررسی جنبه‌های مختلف این ویروس تازه کشف شده به منظور درک جامع الگوهای انتقال، تظاهرات بالینی و درمان‌های آن بوده است (۲-۴).

بیماران کووید-۱۹ می‌توانند با سایر پاتوژن‌هایی که در ایجاد پنومونی نقش دارند، از جمله مایکوپلازما پنومونیه نیز به صورت همزمان درگیر شوند (۵،۶). مایکوپلازما پنومونیه، یک باکتری شناخته شده ایجاد کننده عفونت‌های دستگاه تنفسی می‌باشد (۷،۸). عفونت مایکوپلازما پنومونیه سالانه باعث حدود دو میلیون مورد بیماری و بستری شدن حدود ۱۰۰ هزار بزرگسال در بیمارستان می‌شود (۹). عفونت مایکوپلازما پنومونیه عمدتاً در افراد جوان ظاهر می‌شود و عامل شایع پنومونی آتیپیک است که ۴ تا ۸ درصد از موارد پنومونی باکتریایی اکتسابی از جامعه را تشکیل می‌دهد. شدت عفونت ناشی از این باکتری می‌تواند از خفیف تا تهدید کننده زندگی متغیر باشد (۹). عفونت‌های همزمان با مایکوپلازما پنومونیه در بیماران مبتلا به عفونت‌های ویروسی تنفسی مختلف، از جمله آنفلوآنزا، آدنوویروس، راینوویروس و کووید-۱۹ مشاهده شده است (۱۰-۱۲).

عفونت همزمان کووید-۱۹ با مایکوپلازما پنومونیه می‌تواند تظاهرات بالینی را تشدید کند، میزان عوارض

را افزایش دهد و به‌طور بالقوه منجر به افزایش مدت زمان بستری بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) در صورت عدم شناسایی یا مدیریت سریع شود (۱۰،۱۳). در مقابل، سابقه قبلی قرار گرفتن در معرض مایکوپلازما پنومونیه ممکن است تأثیر محافظتی در برابر کووید-۱۹ داشته باشد. این پدیده می‌تواند منجر به کاهش علائم و بهبودی سریع‌تر در بین افراد دارای فاکتورهای خونی افزایش یافته مانند انواع گلبول‌های سفید، به ویژه در گروه‌های سنی تحت خطر شود (۱۴،۱۵).

با توجه به اهمیت مداوم بررسی و ارزیابی بیماری کووید-۱۹، تشخیص زود هنگام تغییرات تنفسی بسیار مهم است. بررسی فاکتورهای سرولوژیک باکتری مایکوپلازما پنومونیه و ارزیابی تأثیرات احتمالی عفونت همزمان بر پیامدهای بیماری در افراد مبتلا به کووید-۱۹ می‌تواند میزان اهمیت عفونت همزمان با این باکتری را آشکار سازد و به پرسنل کادر درمان در مدیریت و درمان بهتر بیماران کمک‌های شایانی برساند. در نتیجه، این مطالعه با هدف بررسی سطوح سرمی IgG و IgM باکتری مایکوپلازما پنومونیه در بیماران کووید-۱۹ و ارزیابی ارتباط سطوح این فاکتورها با نتایج درمان، از جمله شدت بیماری و میزان مرگ و میر انجام شد.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

این مطالعه مقطعی، بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری شده در بیمارستان افضل‌پور کرمان در طول موج اولیه همه‌گیری، از یکم اسفند ماه سال ۱۳۹۸ تا یکم فروردین ماه ۱۳۹۹، انجام شد. براساس پروتکل‌های تشخیصی کووید-۱۹ در ایران، یک مورد قطعی کووید-۱۹ به عنوان فردی شناسایی می‌شود که، فارغ از علائم و نشانه‌های بالینی، با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز رونویسی معکوس (RT-PCR) از نظر حضور ژنوم ویروسی مثبت گزارش شود. شرکت کنندگان از طریق روش نمونه‌گیری در دسترس

و بدون محدودیت سنی یا جنسیتی انتخاب شدند. با این حال، بیماران مبتلا به بیماری‌های تنفسی دیگر، از مطالعه حذف شدند. پروتکل این مطالعه مورد ارزیابی و تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان (شماره اخلاق: IR.KMU.REC.1399.128) قرار گرفت. قبل از شروع مطالعه در بخش پذیرش از بیماران به‌طور مستقیم و توسط نویسنده مسئول رضایت کتبی آگاهانه گرفته شد. در صورتی که بیماران در ICU بستری یا در مراحل شدید بیماری بودند و امکان کسب رضایت از بیمار وجود نداشت، رضایت آگاهانه از اعضای خانواده بیمار اخذ می‌شد.

جمع‌آوری داده‌ها

به محض بستری شدن بیمار مشکوک به علائم کووید-۱۹ در اورژانس بیمارستان افضلی پور، آزمایش RT-PCR برای همه بیماران بستری انجام می‌گرفت. جهت انجام این آزمایش در ابتدا نمونه‌های نازوفارنکس و اوروفارنکس بیماران با استفاده از سواب استریل داکرون جمع‌آوری می‌شد و به آزمایشگاه مرجع دانشگاه علوم پزشکی کرمان ارسال می‌شدند. RNA ویروسی از نمونه‌ها با استفاده از کیت‌های استاندارد استخراج RNA (مانند کیت روژه) و طبق دستورالعمل سازنده استخراج می‌شد. سپس واکنش RT-PCR با استفاده از کیت‌های تشخیصی SARS-CoV-2 طراحی شده براساس شناسایی ژن‌های هدف ویروسی (مانند E، N و RdRp) انجام گرفت. مراحل چرخه دمایی واکنش RT-PCR هم شامل ترانس کریپتاز معکوس (۵۰-۵۵ درجه سانتی گراد برای ۱۰-۱۵ دقیقه)، دناتوراسیون اولیه (۹۵ درجه سانتی گراد برای ۲ دقیقه)، و ۴۰ چرخه تکثیر (۹۵ درجه برای ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه برای ۳۰ ثانیه) بود. نتیجه آزمایش با مقدار CT کم‌تر از ۴۰ به عنوان مثبت گزارش شد. هم‌چنین در هر سری آزمایش، نمونه‌های کنترل‌های مثبت و منفی برای اطمینان از صحت نتایج استفاده شدند. علاوه بر این، از آن‌جا که احتمال نتیجه منفی

کاذب در روش مولکولی وجود دارد؛ در برخی بیماران توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه (CT) نیز جهت تایید تشخیص بیماری انجام می‌گرفت.

پس از تایید تشخیص کووید-۱۹، تمام جزئیات دموگرافیک و بالینی مربوطه به دقت در پرونده پزشکی بیماران ثبت می‌گردید. جمع‌آوری داده‌ها از طریق چک لیست صورت می‌گرفت و بیماران به‌طور مداوم تا زمان تعیین نتایج بیماری تحت نظارت بودند. بخش اولیه چک لیست شامل مشخصات دموگرافیک و بالینی بود. اطلاعات مربوط به عوامل دموگرافیک مانند سن، جنس، قد، وزن، سابقه مصرف دخانیات، وضعیت اعتیاد به تریاک و وجود بیماری‌های زمینه‌ای از جمله فشار خون بالا، دیابت و بیماری‌های عروق کرونر از پرونده پزشکی بیماران استخراج شدند. در بخش بعدی چک لیست، علائم مرتبط با کووید-۱۹ که توسط بیماران گزارش شده بودند ثبت شد. علائمی از جمله بی‌اشتهایی، لرز، اسهال، سرفه خشک، تنگی نفس، تب، خستگی، سر درد، میالژی، حالت تهوع، درد پلورتیک قفسه سینه، سرفه خلط‌دار، گلو درد، معده درد و تعریق توسط افراد مبتلا به کووید-۱۹ گزارش شدند. علائم حیاتی بیماران هنگام پذیرش شامل فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، ضربان قلب، تعداد تنفس، دمای بدن و اشباع اکسیژن نیز بخش سوم چک لیست را تشکیل می‌دادند. در انتها، بخش چهارم چک لیست بر گردآوری و ثبت اطلاعات مربوط به نتایج درمان، مانند مدت بستری و بخش پذیرش (عمومی یا ICU) متمرکز بود.

تعیین سطح IgM و IgG سرمی

برای تعیین سطح سرمی IgM و IgG در بیماران، یک نمونه خون ۵ میلی‌لیتری از هر بیمار با استفاده از سرنگ استریل گرفته شد و به لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد انتقال یافت. نمونه‌ها بلافاصله سانتریفیوژ شدند و سرم به دست آمده به آزمایشگاه مرجع ارسال شد. در آزمایشگاه، از کیت‌های تجاری معتبر الیزا (مانند کیت

اتویو) برای اندازه گیری IgM و IgG طبق پروتکل شرکت سازنده و اندازه گیری میزان جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر با استفاده از دستگاه میکروپلیت ریدر استفاده شد.

سطوح سرمی IgM و IgG براساس مقادیر استاندارد تعیین شده توسط سازنده کیت تفسیر شدند. مقادیر بیش از نسبت ۱:۱ به ترتیب به عنوان نتایج مثبت برای IgM و IgG در نظر گرفته شدند. برای اطمینان از صحت نتایج، کنترل‌های مثبت و منفی نیز در هر سری آزمایش استفاده شدند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی شامل میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD)، فراوانی و فاصله اطمینان (CI) ۹۵ درصد خلاصه شدند. ارزیابی روابط بین سطوح سرمی IgM و IgG و ویژگی‌های دموگرافیک، ویژگی‌های بالینی و نتایج درمان با استفاده از آزمون‌های Mann-Whitney U و Kruskal-Wallis انجام شد. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل همبستگی Spearman برای بررسی ارتباط بالقوه بین سطوح IgM و IgG سرمی و علائم حیاتی انجام شد. جهت انجام آنالیزهای آماری نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ مورد استفاده قرار گرفت و معنی‌داری آماری به صورت $P < 0.05$ تعریف شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۳۶ بیمار مرد و ۳۴ بیمار زن مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران 50.62 ± 19.24 سال (محدوده سنی ۱۴ تا ۹۲ سال) بود. بر اساس یافته‌ها، شیوع IgM سرمی مثبت ۵/۷ درصد ($11/4 - 1/4$; CI) و شیوع IgG سرمی مثبت ۲۷/۱ درصد ($38/6 - 17/1$; CI) بود. یافته‌ها نشان داد که سطوح سرمی IgM براساس برخی ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی تفاوت معنی‌داری دارد. در واقع، سطوح سرمی IgM برای بیماران زیر ۵۰ سال بیش‌تر از بیماران ۵۰ سال به بالا گزارش شد ($P = 0.032$). در مقابل، بیماران مبتلا به فشار خون در

مقایسه با بیماران بدون فشار خون ($P = 0.021$) و بیماران دیابتی در مقابل بیماران غیر دیابتی ($P = 0.002$) سطح IgM سرمی کم‌تری داشتند. لازم به ذکر است که تفاوت آماری معنی‌داری در IgG سرم بیماران براساس مشخصات دموگرافیک و بالینی وجود نداشت (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه خصوصیات کلی و دموگرافیک بیماران مبتلا به کووید-۱۹ براساس سطح سرمی IgM و IgG برای باکتری مایکوپلازما پنومونیه

متغیرها	کل بیماران (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	سطح سرمی IgM (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	سطح سرمی IgG (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	سطح معنی‌داری
گروه‌های سنی				
< ۵۰ سال	۳۶	0.67 ± 0.62	0.97 ± 0.66	
≥ 50 سال	۳۴	0.42 ± 0.14	0.66 ± 0.41	* / ۰.۰۲۲
جنسیت				
مرد	۳۶	0.52 ± 0.31	0.81 ± 0.59	
زن	۳۴	0.58 ± 0.59	0.83 ± 0.56	۰/۳۷۱
شاخص توده بدنی (BMI)				
طبیعی	۳	0.44 ± 0.18	0.42 ± 0.31	
کم وزن	۱۹	0.59 ± 0.42	0.89 ± 0.60	۰/۲۰۵
دارای اضافه وزن	۴۸	0.54 ± 0.50	0.82 ± 0.57	۰/۴۲۰
شدت بیماری				
خفیف	۸	0.47 ± 0.14	0.86 ± 0.47	
متوسط	۶	1.13 ± 1.08	1.32 ± 0.79	۰/۱۲۵
شدید	۵۶	0.50 ± 0.35	0.76 ± 0.54	۰/۱۲۵
مصرف سیگار				
غیرسیگاری	۵۷	0.58 ± 0.51	0.86 ± 0.61	
سیگاری	۱۳	0.40 ± 0.11	0.66 ± 0.34	۰/۰۹۱
اعتیاد به مواد مخدر				
منفی	۴۸	0.61 ± 0.54	0.88 ± 0.61	
مثبت	۲۲	0.42 ± 0.15	0.70 ± 0.46	۰/۰۵۲
فشار خون بالا				
منفی	۴۹	0.56 ± 0.38	0.85 ± 0.58	
مثبت	۲۱	0.52 ± 0.62	0.75 ± 0.55	* / ۰.۰۲۱
دیابت ملیتوس				
منفی	۵۵	0.60 ± 0.51	0.86 ± 0.60	
مثبت	۱۵	0.37 ± 0.07	0.66 ± 0.41	* / ۰.۰۰۲
بیماری‌های قلبی				
منفی	۶۲	0.57 ± 0.42	0.85 ± 0.60	
مثبت	۸	0.40 ± 0.12	0.62 ± 0.22	۰/۱۵۶

*: معنی‌دار از نظر آماری با سطح خطای کوچک‌تر از ۰/۰۵

یافته‌های این مطالعه نشان دادند که سطوح سرمی IgM در بیمارانی که بی‌اشتهایی، میالژی و سرفه‌های خلط‌دار داشتند متفاوت با بیمارانی بود که این علائم را گزارش نکردند. در واقع، بیماران مبتلا به بی‌اشتهایی ($P = 0.011$)، میالژی ($P = 0.023$) و سرفه خلط‌دار ($P = 0.034$) در مقایسه با سایر بیمارانی که این علائم را گزارش نکردند، سطوح سرمی IgM بالاتری داشتند. هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در سطح IgG سرم بیماران براساس علائم کووید-۱۹ مشاهده نشد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: مقایسه علائم کووید-۱۹ براساس سطح سرمی IgM و IgG برای باکتری مایکوپلاسما پنومونیه

متغیرها	کل بیماران	سطح سرمی IgM (انحراف معیار ثباتی)	سطح سرمی IgG (انحراف معیار ثباتی)	سطح معنی داری
بی‌نشانه‌ی	۳۴	0.44 ± 0.22	0.69 ± 0.49	
مثبت	۳۶	0.65 ± 0.60	0.94 ± 0.62	0.090
لرز	۴۵	0.52 ± 0.50	0.08 ± 0.57	
مثبت	۲۵	0.59 ± 0.39	0.86 ± 0.58	0.442
اسهال	۵۹	0.57 ± 0.50	0.59 ± 0.86	
مثبت	۱۱	0.44 ± 0.11	0.63 ± 0.39	0.341
سرفه خشک	۴۰	0.47 ± 0.21	0.75 ± 0.48	
مثبت	۳۰	0.65 ± 0.66	0.92 ± 0.67	0.542
تنگی نفس	۲۱	0.47 ± 0.19	0.79 ± 0.75	
مثبت	۴۹	0.58 ± 0.54	0.83 ± 0.58	0.672
تب	۴۱	0.59 ± 0.54	0.89 ± 0.60	
مثبت	۲۹	0.50 ± 0.32	0.73 ± 0.53	0.205
خستگی	۳۳	0.51 ± 0.36	0.86 ± 0.56	
مثبت	۳۷	0.58 ± 0.54	0.78 ± 0.58	0.271
سردرد	۴۷	0.55 ± 0.50	0.80 ± 0.58	
مثبت	۲۳	0.56 ± 0.39	0.87 ± 0.56	0.660
میالژی	۳۱	0.41 ± 0.13	0.75 ± 0.53	
مثبت	۳۹	0.66 ± 0.59	0.88 ± 0.60	0.433
تھوع	۵۴	0.59 ± 0.52	0.86 ± 0.59	
مثبت	۱۶	0.41 ± 0.09	0.67 ± 0.50	0.196
درد قفسه سینه	۵۹	0.53 ± 0.46	0.79 ± 0.56	
مثبت	۱۱	0.65 ± 0.52	0.98 ± 0.65	0.282
سرفه خلط دار	۴۵	0.46 ± 0.29	0.73 ± 0.47	
مثبت	۲۵	0.70 ± 0.66	0.98 ± 0.70	0.310
گلودرد	۵۹	0.51 ± 0.43	0.81 ± 0.56	
مثبت	۱۱	0.77 ± 0.61	0.91 ± 0.65	0.512
دل درد	۶۰	0.58 ± 0.50	0.83 ± 0.59	
مثبت	۱۰	0.38 ± 0.07	0.74 ± 0.47	0.873
تعریق	۴۵	0.53 ± 0.50	0.75 ± 0.55	
مثبت	۲۵	0.57 ± 0.40	0.95 ± 0.61	0.179

*: معنی دار از نظر آماری با سطح خطای کوچکتر از ۰/۰۵

حجم اشباع اکسیژن تنها علامت حیاتی ارزیابی

شده در بیماران کووید-۱۹ در زمان بستری بود که با سطوح سرمی IgM مرتبط بود. در این مورد یک همبستگی مستقیم اما ضعیف گزارش شد که بر اساس آن حجم اشباع اکسیژن با افزایش سطح سرمی IgM افزایش می‌یابد ($Rho=0.27$, $P=0.023$). هیچ ارتباط آماری بین سطوح سرمی IgG و علائم حیاتی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ وجود نداشت (جدول شماره ۳).

در سطوح سرمی IgM مایکوپلاسما پنومونیه تفاوت معنی داری براساس مدت زمان بستری ($P=0.522$) بخش

پذیرش ($P=0.764$)، یا نتیجه بیماری ($P=0.121$) گزارش نشد. در مقابل، سطوح سرمی IgG براساس نتیجه بیماری به‌طور قابل توجهی متفاوت بود. بیماران که بهبود یافتند و از بیمارستان مرخص شدند، سطح سرمی IgG بالاتری در مقایسه با بیماران که بر اثر کووید-۱۹ فوت کردند داشتند ($P=0.032$). علاوه بر این، تفاوتی در سطوح سرمی IgG براساس طول مدت بستری ($P=0.425$) یا بخش پذیرش بیماران ($P=0.591$) وجود نداشت (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۳: ارتباط بین سطح سرمی IgM و IgG برای باکتری مایکوپلاسما پنومونیه و علائم حیاتی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در بدو پذیرش

متغیرها	سطح سرمی IgM	سطح معنی داری	سطح سرمی IgG	سطح معنی داری
دما	0.16	0.263	-0.16	0.263
فشار خون سیستولیک	-0.19	0.106	0.11	0.340
فشار خون دیاستولیک	-0.07	0.954	-0.01	0.884
اشباع اکسیژن	0.27	0.023	0.21	0.072
تعداد تنفس	0.04	0.734	0.05	0.971
ضربان قلب	0.05	0.962	-0.15	0.190

*: معنی دار از نظر آماری با سطح خطای کوچکتر از ۰/۰۵

جدول شماره ۴: مقایسه وضعیت و سرانجام بیماری در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ براساس سطح سرمی IgM و IgG برای باکتری مایکوپلاسما پنومونیه

متغیرها	سطح سرمی IgM (انحراف معیار ثباتی)	سطح معنی داری	سطح سرمی IgG (انحراف معیار ثباتی)	سطح معنی داری
مدت بستری	0.56 ± 0.55	0.522	0.91 ± 0.64	0.425
بخش بستری	0.57 ± 0.51	0.764	0.55 ± 0.59	0.591
ICU	0.43 ± 0.10	0.964	0.69 ± 0.48	0.591
سرانجام بیمار	0.38 ± 0.06	0.121	0.43 ± 0.18	0.032
ترخیص	0.57 ± 0.49	0.962	0.88 ± 0.59	0.032

*: معنی دار از نظر آماری با سطح خطای کوچکتر از ۰/۰۵

بحث

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که عفونت هم‌زمان در بین بیماران کووید-۱۹ امکان‌پذیر است (۱۹-۱۶). در جمعیت مورد بررسی این مطالعه چهار بیمار کووید-۱۹ به مایکوپلاسما پنومونیه نیز آلوده شده بودند و دارای IgM سرمی مثبت بودند. ۱۹ بیمار قبلاً به مایکوپلاسما پنومونیه آلوده شده بودند و از نظر IgG مثبت بودند.

پایین بودن درصد درگیری همزمان با SARS-CoV-2 و مایکوپلازما پنومونیه در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است (۱۳). قرنطینه به عنوان یکی از دلایل اصلی درگیری کم تر با این باکتری در طول همه گیری مطرح است. مطالعات زیادی با مقایسه تعداد موارد درگیری با مایکوپلازما پنومونیه قبل و در حین همه گیری کووید-۱۹ نشان داده اند که آمار ابتلا به این باکتری پس از اعمال قوانین عدم تجمع در فضاهای سر بسته در حداقل ۲۱ کشور جهان به شدت کاهش یافت (۲۰-۲۲). هم چنین پس از پایان همه گیری و ایجاد روابط اجتماعی مجدد، نشان داده شد که موارد بیماری به علت عدم وجود ایمنی در برابر این عفونت باکتریایی شدت گرفت (۲۳).

در مطالعه حاضر، سطح سرمی IgM برای مایکوپلازما پنومونیه با ویژگی های دموگرافیک و بالینی خاصی مرتبط بود. بیماران کم تر از ۵۰ سال سطوح بالاتری از IgM را نشان دادند. این یافته با مطالعه انجام شده توسط Daxboeck مطابقت داشت که ارتباط معکوس معنی داری بین سطح سرمی IgM برای مایکوپلازما پنومونیه و سن بیماران گزارش کرد (۲۴). برخی از بیماری های همراه، مانند فشار خون بالا و دیابت، با سطوح سرمی IgM مایکوپلازما پنومونیه مرتبط بودند. بیماران بدون فشار خون بالا و دیابت ملیتوس دارای سطوح سرمی IgM بالاتری بودند. در یک مطالعه مرتبط، اکثر بیماری های همراه، مانند فشار خون بالا و دیابت ملیتوس، بین بیماران کووید-۱۹ مبتلا به مایکوپلازما پنومونیه و بیمارانی که تنها به کووید-۱۹ آلوده بودند مشابه بود (۱۳). در مقابل، مطالعه Gayam و همکاران روند متفاوتی را نشان داد که نشان می دهد ابتلای همزمان به عفونت های کووید-۱۹ و مایکوپلازما پنومونیه با فشار خون بالا مرتبط است (۱۷). نکته قابل توجه، تاثیر بیماری هایی مانند فشار خون بالا و دیابت ملیتوس در اختلال در عملکرد سیستم ایمنی می باشد. در مطالعات پیشین نشان داده شده است که دیابت و فشار خون بالا هر دو باعث ایجاد اختلال در یکپارچگی

سیستم ایمنی می گردند. از این رو، پایین تر بودن سطح IgM سرمی در این بیماران در مقایسه با بیمارانی که به فشار خون بالا و دیابت مبتلا نبودند؛ می تواند به علت اختلالات ایجاد شده در پاسخ ایمنی در اثر بیماری های زمینه ای باشد (۲۵، ۲۶). هر چند داده های این مطالعه شواهد کافی ارائه نمی دهد و اثبات این ارتباط نیازمند مطالعات تکمیلی می باشد.

بر اساس یافته های این مطالعه، برخی از علائم کووید-۱۹ بیش تر توسط بیماران مبتلا به عفونت همزمان با مایکوپلازما پنومونیه گزارش شده است. این علائم بی اشتباهی، میالژی و سرفه خلط دار بود. بر اساس مطالعات مرتبط، علائم کووید-۱۹ و مایکوپلازما پنومونیه از برخی جهات مشابه هستند و بیمارانی که همزمان به هر دو مبتلا هستند ممکن است سرفه های طولانی مدت و میالژی را به عنوان بخشی از علائم خود تجربه کنند (۱۷، ۱۳). در یک گزارش مورد نیز در بیمار کووید-۱۹ دارای عفونت همزمان با مایکوپلازما پنومونیه، سرفه های خلط دار گزارش شد (۱۱). با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات پیشین بیماران مبتلا به عفونت همزمان (IgM مثبت) ممکن است از تشدید علائم بالینی کووید-۱۹ رنج ببرند (۱۰). برخی از مطالعات نشان می دهند که عفونت همزمان بیماران کووید-۱۹ با سایر عفونت های تنفسی، مانند ویروس آدنوئوزا، ممکن است باعث افزایش فعال سازی نوتروفیل ها و در نتیجه پاسخ ایمنی بیش از حد در برابر ویروس و هم چنین ایجاد طوفان سایتوکاینی در بیماران بد حال گردد. این وضعیت در نهایت می تواند منجر به عوارض جدی مانند شوک، سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، میوکارдит برق آسا، آسیب حاد کلیه، یا نارسایی چند عضوی شود (۲۷-۳۱). البته لازم به ذکر است که با وجود این که در برخی مطالعات پیشین عفونت همزمان با مایکوپلازما پنومونیه به مرگ و میر بالاتر در بیماران کووید-۱۹ منجر شده است؛ یافته های مطالعه حاضر تفاوت معنی داری در میزان مرگ و میر افراد بر اساس IgM

سر می مثبت نشان ندادند. هم چنین در این مطالعه، بیماران با سطوح سرمی بالاتر IgM برای مایکوپلاسما پنومونیه، اشباع اکسیژن بهتری داشتند (۳۲،۲۰). با این حال، این ارتباط یافت شده ضعیف به نظر می رسد و در نتیجه می تواند به دلیل عدم وجود موارد بالینی مرتبط و یا اتفاقی باشد. با این وجود، مطالعه Mi نیز نشان داد که استفاده از ماسک های اکسیژن در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ دارای عفونت هم زمان مایکوپلاسما پنومونیه کم تر است (۱۵).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیمارانی که ترخیص شدند، سطوح سرمی بالاتری از IgG برای مایکوپلاسما پنومونیه داشتند که نشان دهنده سابقه مواجهه با مایکوپلاسما پنومونیه است. بنابراین، همان طور که در مطالعه Mi نشان داده شده است، عفونت قبلی با مایکوپلاسما پنومونیه (IgG مثبت) بر میزان مرگ و میر تأثیر می گذارد و احتمالاً می تواند یک عامل محافظتی برای عفونت کووید-۱۹ باشد (۱۵). مطالعات نشان داده اند که عفونت تنفسی قبلی با یک پاتوژن می تواند بر کاهش علائم عفونت با پاتوژن تنفسی دیگر تأثیر گذار باشد. به طور مثال نشان داده شده است که عفونت قبلی با باکتری هموفیلوس آنفولانزا می تواند باعث ایجاد محافظت در

برابر ویروس سن شیال تنفسی شود (۳۳). هم چنین عفونت قبلی با ویروس سن شیال تنفسی منجر به کاهش شدت عفونت با ویروس آنفولانزا A می شود (۳۴). این اثر می تواند به علت بالا رفتن سطح آمادگی سیستم ایمنی دستگاه تنفسی برای مقابله با عوامل عفونی از طریق مولکول ها و سلول های ایمنی غیر اختصاصی مانند ماکروفاژها باشد. هر چند اثبات این ارتباط نیازمند پژوهش اختصاصی تر در این زمینه می باشد.

به طور کلی، این مطالعه با بررسی تعاملات بین عفونت مایکوپلاسما پنومونیه و بیماری کووید-۱۹ نشان داد که سطوح IgM و IgG سرمی و بسیاری از ویژگی های بیماری با یکدیگر مرتبط می باشند. یافته های این مطالعه نقش بالقوه ای را که ابتلای قبلی به عفونت مایکوپلاسما پنومونیه می تواند بر علائم کووید-۱۹ و پیامدهای بیماری داشته باشد؛ برجسته می کند. بنابراین، توجه به عفونت های هم زمان در مدیریت بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است و مطالعات آینده می تواند اطلاعات ارزشمندی را برای آشکار کردن مکانیسم های مسئول این ارتباط و توسعه درمان های هدفمند برای ارائه مراقبت های بهتر برای بیماران ارائه دهد.

References

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. PMID: 31986264.
- Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* 2020; 179: 85-100. PMID: 32971147.
- Shafieipour S, Mohammadi E, Rezaei Zadeh Rukerd M, Momenai R, Lashkarizadeh M, Zahedi M, et al. Gastrointestinal Bleeding: Prevalence, Etiology, and Outcomes in COVID-19 Inpatients. *Govareh* 2023.
- Shafieipour S, Rezaei Zadeh Rukerd M, Shamsizadeh Meymandi T, Sinaei R, Sarafzadeh F, Abu Saeedi H, et al. The Effect of Intravenous Tocilizumab Therapy on the Prognosis of Patients with COVID-19: A Case-Control Study. *Iran J Med Microbiol* 2023; 17(2): 243-250.
- Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020; 92(9): 1549-1555. PMID: 32196707.

6. Konala VM, Adapa S, Gayam V, Naramala S, Daggubati SR, Kammari CB, et al. Co-infection with Influenza A and COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7(5): 001656. PMID: 32399452.
7. Borak J, Lefkowitz RY. Bronchial hyperresponsiveness. *Occup Med (Lond)* 2016; 66(2): 95-105. PMID: 26590957.
8. Nicolson G. Systemic Intracellular Bacterial Infections (Mycoplasma, Chlamydia, Borrelia species) in Neurodegenerative (MS, ALS, Alzheimer's) and Behavioral (Autistic Spectrum Disorders) Diseases. *Townsend Letter* 2008; 2(95):74-84.
9. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. Mycoplasma pneumoniae from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(3): 747-809. PMID: 28539503.
10. Fan BE, Lim KGE, Chong VCL, Chan SSW, Ong KH, Kuperan P. COVID-19 and mycoplasma pneumoniae coinfection. *Am J Hematol* 2020; 95(6): 723-724. PMID: 32173883.
11. Gao ZA, Gao LB, Chen XJ, Xu Y. Forty-nine years old woman co-infected with SARS-CoV-2 and Mycoplasma: A case report. *World J Clin Cases* 2020; 8(23): 6080-6085. PMID: 33344608.
12. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc Pathol* 2020; 47: 107228. PMID: 32375085.
13. Zha L, Shen J, Tefsen B, Wang Y, Lu W, Xu Q. Clinical features and outcomes of adult COVID-19 patients co-infected with Mycoplasma pneumoniae. *J Infect* 2020; 81(3): e12-e15. PMID: 32652163.
14. Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, Giacchino R, Melioli G, Di Marco E, et al. Epidemiology and clinical features of Mycoplasma pneumoniae infection in children. *Respir Med* 2008; 102(12): 1762-1768.
15. Mi B, Chen L, Panayi AC, Xiong Y, Liu G. Serum Mycoplasma pneumoniae IgG in COVID-19: A Protective Factor. *medRxiv* 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.12.20060079v1>.
16. Xing QS, Li GJ, Xing YH, Chen T, Li WJ, Ni W, et al. Precautions are Needed for COVID-19 Patients with Coinfection of Common Respiratory Pathogens. *medRxiv* 2020.
17. Gayam V, Konala VM, Naramala S, Garlapati PR, Merghani MA, Regmi N, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes of patients coinfecting with COVID-19 and Mycoplasma pneumoniae in the USA. *J Med Virol* 2020; 92(10): 2181-2187. PMID: 32449972.
18. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53(4): 505-512. PMID: 32482366.
19. Li H, Chen K, Liu M, Xu H, Xu Q. The profile of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in children with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Infect* 2020; 81(1): 115-120. PMID: 32325129.
20. Amin D, McKitish K, Shah PS. Association of mortality and recent Mycoplasma pneumoniae infection in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93(2): 1180-1183. PMID: 32852080.
21. Cheng Y-y, Cheng Y, Dai S, Hou D, Ge M, Zhang Y, et al. The Prevalence of Mycoplasma Pneumoniae Among Children in Beijing Before and During the COVID-19 Pandemic.

- Front Cell Infect Microbiol 2022; 12: 854505. PMID: 35573799.
22. Meyer Sauteur PM, Beeton ML, Uldum SA, Bossuyt N, Vermeulen M, Loens K, et al. Mycoplasma pneumoniae detections before and during the COVID-19 pandemic: results of a global survey, 2017 to 2021. Euro Surveill 2022; 27(19): 2100746. PMID: 35551702.
 23. Dungu KHS, Holm M, Hartling U, Jensen LH, Nielsen AB, Schmidt LS, et al. Mycoplasma pneumoniae incidence, phenotype, and severity in children and adolescents in Denmark before, during, and after the COVID-19 pandemic: a nationwide multicentre population-based cohort study. Lancet Reg Health Eur 2024; 47: 101103.
 24. Daxboeck F, Kircher K, Krause R, Heinzl H, Wenisch C, Stanek G. Effect of age on antibody titer to Mycoplasma pneumoniae. Scand J Infect Dis 2002; 34(8): 577-579 PMID: 12238572.
 25. Alexander M, Cho E, Gliozheni E, Salem Y, Cheung J, Ichii H. Pathology of Diabetes-Induced Immune Dysfunction. Int J Mol Sci 2024; 25(13): 7105. PMID: 39000211.
 26. Navaneethabalakrishnan S, Smith HL, Arenaz CM, Goodlett BL, McDermott JG, Mitchell BM. Update on Immune Mechanisms in Hypertension. Am J Hypertens 2022; 35(10): 842-851. PMID: 35704473.
 27. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol 2020; 20(5): 269-270. PMID: 32273594.
 28. Ma S, Lai X, Chen Z, Tu S, Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. Int J Infect Dis 2020; 96: 683-687. PMID: 32470606.
 29. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020;46(5): 846-848. PMID: 32125452.
 30. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020; 180(7): 934-943. PMID: 32167524.
 31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395(10229): 1054-1062. PMID: 32171076.
 32. Rangroo R, Young M, Davis A, Pack SR, Thakore S, Schepcoff A, et al. The Severity of the Co-infection of Mycoplasma pneumoniae in COVID-19 Patients. Cureus 2022; 14(4): e24563. PMID: 35664402.
 33. Hartwig SM, Miller AM, Varga SM. Respiratory Syncytial Virus Provides Protection against a Subsequent Influenza A Virus Infection. J Immunol 2022; 208(3): 720-731. PMID: 35022269.
 34. Hartwig SM, Ketterer M, Apicella MA, Varga SM. Non-typeable Haemophilus influenzae protects human airway epithelial cells from a subsequent respiratory syncytial virus challenge. Virology 2016; 498: 128-135. PMID: 27573069.