

Dost mu Düşman mı? COVID-19 Enfeksiyonu Tanılı Hastalarda BCG Aşısı ve Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Etkisinin Değerlendirilmesi

Friend or Foe? Evaluation of BCG Vaccine and Latent Tuberculosis Infection Effect in Patients Diagnosed with COVID-19 Infection

Hüseyin Aytaç ERDEM¹(ID), Gamze ŞANLIDAĞ¹(ID), Ece ÇINAR²(ID), Melike YAŞAR³(ID), Hüsnü PULLUKÇU¹(ID), Mehmet Sezai TAŞBAKAN⁴(ID), Cengiz ÇAVUŞOĞLU³(ID), Deniz GÖKENGİN¹(ID), Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹(ID)

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

¹ Ege University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey.

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir.

² Ege University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Izmir, Turkey.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

³ Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey.

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

⁴ Ege University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Izmir, Turkey.

*Bu çalışma, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TGA-2020-21900).

Makale Atfı: Erdem HA, Şanlıdağ G, Çınar E, Yaşar M, Pullukçu H, Taşbakan MS ve ark. Dost mu düşman mı? COVID-19 enfeksiyonu tanılı hastalarda bcg aşısı ve latent tüberküloz enfeksiyonu etkisinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2021;55(3):300-310.

ÖZ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), tüm dünyada hızla yayılmaya devam ederken klinisyenler için hastalığın nasıl seyredeceği, yoğun bakım ihtiyacının gelişip gelişmeyeceği ve risk gruplandırılması gibi konular hala önemini korumaktadır. Dünya genelinde latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE)'nin yaygın olduğu ve ulusal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşı programına dahil olan ülkelerde olgu-ölüm oranlarının göreceli olarak daha düşük olması dikkat çekicidir. Bu çalışmada, koronavirüs-2019 (COVID-19) tanısı olan hastalarda BCG aşı durumu ve LTBE varlığının hastalığın seyrine olan etkilerinin değerlendirilmesi ve LTBE oranının COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan kişilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 1 Mayıs 2020-1 Aralık 2020 tarihleri arasında yedi aylık sürede hastanemizde yatırılarak tedavi edilen COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan hastalar, LTBE varlığı açısından alınan kan örneklerinde "Quantiferon-TB Gold Plus (QFT-Plus)" testi kullanılarak araştırılmıştır. COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan hastalar ile COVID-19 enfeksiyonu olmayan kişilerin LTBE oranı açısından retrospektif olarak karşılaştırılması amacıyla mikobakteriyoloji laboratuvarına Ocak 2016 ile Aralık 2019 tarihleri arasında QFT-Plus testi için kan örneği gönderilen ardışık tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik, radyolojik, laboratuvar ve takip verileri, elektronik hasta dosyasından elde edilmiştir.

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Hüseyin Aytaç Erdem, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Bornova 35100, İzmir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 (232) 390 49 22, **E-posta (E-mail):** draytacerdem@hotmail.com

Çalışmaya COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan toplam 170 hasta [98 erkek (%57.6), 72 kadın (%42.3)], yaş ortalaması = 53.5 ± 15.8 yıl) dahil edilmiştir. Bu hastalarda QFT-Plus test pozitifliği %14.7 (25/170) oranında saptanmıştır. Hastalık şiddeti açısından QFT-Plus testi pozitif sonuçlanan olgular (n= 25) ile QFT-Plus testi negatif sonuçlanan olgular (n= 145) karşılaştırıldığında; sırasıyla, komplekse olmayan/hafif-orta seyirli pnömonili olgular %72 (18/25) ve %74.5 (108/145), ağır pnömonili olgular %28 (7/25) ve %25.5 (37/145) (p= 0.988) olarak belirlenmiştir. Hastalığın klinik seyri açısından bu iki grup karşılaştırıldığında ise sırasıyla, yoğun bakım gereksinimi %24 (6/25) ve %23.4 (34/145) (p= 1.00), oksijen tedavisi gereksinimi %52 (13/25) ve %33.8 (49/145) (p= 0.128), ölüm oranı %20 (5/25) ve %12.4 (18/145) (p= 0.341) olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan hastalarda QFT-Plus test pozitifliği, %14.7 (25/170) iken kontrol grubunda %39.9 (198/496) [Odss oranı (OR)]= 0.259, %95 güven aralığı (GA) [0.164-0.411], p< 0.001 olarak bulunmuştur. Kantitatif olarak değerlendirildiğinde QFT-Plus T1/T2 (IU/ml) interferon (IFN)- γ COVID-19 hasta grubunda $0.87 \pm 1.52/0.62 \pm 1.53$ iken kontrol grubunda $1.52 \pm 3.69/1.50 \pm 3.33$ (p= 0.032, p= 0.04) olarak saptanmıştır. COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan (n= 170) hastalar arasında BCG aşısı olan 82 (%48.2) hasta ile BCG aşısı olmayan 88 (%51.8) hasta arasında araştırılan parametreler açısından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da özellikle QFT-Plus test pozitifliği bulunan grupta oksijen tedavisi gereksinimi ve ölüm oranlarının daha yüksek olması dikkat çekicidir. COVID-19 grubunda LTBE oranlarının ve T1-T2/IFN- γ değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunun saptanması ise SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hastalardaki lenfosit fonksiyonlarını ve IFN- γ yanıtını baskılamış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki sonuçların oldukça değerli olduğunu bununla birlikte BCG aşısı, LTBE ve COVID-19 enfeksiyonu arasındaki ilişkinin aydınlatılması konusunda daha fazla sayıda klinik çalışmaya gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Latent tüberküloz enfeksiyonu; SARS-CoV-2; COVID-19 enfeksiyonu; BCG aşısı.

ABSTRACT

While severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) continues to spread rapidly worldwide, some issues such as the uncertainty of the disease progress, whether intensive care will be needed, and risk classification are still important for clinicians. It is notable that in countries where latent tuberculosis infection (LTBI) is common and participating in the national Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination program, the case-fatality rates are relatively low throughout the world. In this study, it was aimed to evaluate the effects of the BCG vaccine and LTBI status on the course of the disease in patients diagnosed with coronavirus-19 (COVID-19) infection and to compare the LTBI rate with people with and without COVID-19 infection. The patients diagnosed with COVID-19 infection who were hospitalized during a period of seven months between May 1st to December 1st, 2020 were investigated by the QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) test in the blood samples for the presence of LTBI. For the comparison of the patients diagnosed with COVID-19 and people without COVID-19 infections in terms of LTBI rate retrospectively; all consecutive patients who were sent blood samples to the mycobacteriology laboratory for the QFT-Plus test between January 2016 and December 2019 were included in the study. Demographic, clinical, radiological, laboratory, and follow-up data of the patients were obtained from the electronic patient file. A total of 170 patients (n= 98 male [57.6%], n= 72 female [42.3%], mean age= 53.5 ± 15.8 years) were enrolled. Twenty-five patients' (25/170 [14.7%]) QFT-plus tests were positive. When the cases with positive QFT-Plus test (n= 25) and the cases with negative QFT-Plus test (n = 145) were compared in terms of disease severity respectively; it was determined that mild/moderate patients were 18/25 (72%) and 108/145 (74.5%), severe patients were 7/25 (28%) and 37/145 (25.5%) (p= 0.988). When these two groups were compared in terms of the clinical course respectively; the need for intensive care was 6/25 (24%) and 34/145 (23.4%) (p= 1.00), oxygen therapy requirement was 13/25 (52%) and 49/145 (33.8%) (p= 0.128), and death was 5/25 (20%) and 18/145 (12.4%) (p= 0.341). QFT-Plus positivity was 25/170 (14.7%) in patients diagnosed with COVID-19, while in control group it was 198/496 (39.9%) (OR= 0.259, 95% CI [0.164-0.411], p< 0.001). When the values were evaluated quantitatively, in the COVID-19 patient group, QFT-Plus T1/T2 (IU/ml) interferon (IFN)- γ was $0.87 \pm 1.52/0.62 \pm 1.53$, while in the control group it was $1.52 \pm 3.69/1.50 \pm 3.33$ (p= 0.032, p= 0.04). There was no significant difference in the parameters investigated between 82 (48.2%) patients with BCG vaccine and those 88 (51.8%) without BCG vaccine. Although it was not statistically significant in our study, increased oxygen therapy requirement and higher mortality rates in the QFT-Plus positive group

were remarkable. The detection of statistically significantly lower LTBI rates and T1-T2/IFN- γ values in the COVID-19 group supported that SARS-CoV-2 infection may suppress lymphocyte functions in patients and IFN- γ response. We believe that the results of our study are remarkably valuable, but more clinical studies are needed to elucidate the relationship between BCG vaccine, LTBI, and COVID-19 infection.

Keywords: *Latent tuberculosis infection; SARS-CoV-2; COVID-19 infection; BCG vaccine.*

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) pandemisinin yıl dönümünü yaşadığımız bu günlerde yeni koronavirüs hastalığı (COVID) olgularıyla ölümleri endişe verici şekilde artmaya devam ederken hastalık dünya genelinde başlangıcından itibaren 75 milyondan fazla bildirilen olguya ve 1.6 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur¹. Tedavi seçeneklerinin belirsizliği, hastalığın seyri ve bulaşının bilinmezlikleriyle geçen bir yılın ardından acil kullanım onayı ile uygulanmaya başlanan yeni aşılar, insanoğlunun girdiği bu karanlık tünelde bir umut ışığı haline gelmiştir. Ancak 14 Aralık 2020 tarihinde İngiltere ve Kuzey İrlanda'dan SARS-CoV-2 VUI 202012/01(B1.1.7), ardından Güney Afrika'dan 501Y.V2 olarak isimlendirilen iki yeni varyantın bildirilmesi, bulaştırıcılığın arttığına dair ilk izlenimlerin ardından aşuların etkinliğinin ve pandeminin seyrinin ne olacağına dair tartışmaların tekrar alevlenmesine yol açmıştır².

Pandeminin başlangıcında umutla kullanılan hidrosiklorokin, remdesivir, tocilizumab, interferon (IFN), lopinavir/ritonavir ve immün plazma gibi tedavi seçeneklerinin mortalite ve morbidite üzerine belirgin etkisinin olmadığı görüldüğünden³⁻⁵ gelinen noktada klinisyenler için hastalığın seyri, yoğun bakım ihtiyacının gelişip gelişmeyeceği ve risk gruplandırılması gibi konular giderek daha fazla önem kazanmıştır. Hastalığın seyrinde erkek cinsiyet, yaş (≥ 50), dispne, kardiyovasküler hastalık veya akciğer hastalığı, diyabetes mellitus gibi klinik ve demografik göstergelerin yanı sıra lenfopeni ve yüksek C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL)-6, serum ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH, >245 U/L), prokalsitonin (>0.05 ng/ml), D-dimer, anjiopoetin-2, von Willebrand faktör (vWF), trombomodülin seviyeleri gibi biyokimyasal belirteçlerin de kötü prognoz açısından yol gösterici olduğu artık bilinmektedir⁶⁻⁸. Farklı ülkelerde hastalığın prevalansı, mortalitesi ve morbiditesi ile ilgili verilerin önemli ölçüde farklılık sergilemesinde maske kullanımına ve sosyal mesafeye uyum, toplumun yaş ortalaması, sosyokültürel alışkanlıklar, hükümet politikaları ve sağlık hizmetlerinin kalitesinin yanı sıra tip I IFN immünite yolağındaki bozukluklar veya ACE2, TMPRSS2 polimorfizmi gibi birçok biyolojik ve genetik prognostik faktörlerin de rol oynadığı düşünülebilir⁹⁻¹¹.

Yeni koronavirüs SARS-CoV-2'nin aksine, neredeyse insanoğlunun varoluşundan itibaren mevcut olduğu düşünülen mikobakterilerin ilk paleopatolojik kanıtları, MÖ 8000 yıllarına dayanmaktadır. Eski Mısır uygarlığına ait olan mumyalar ile neolitik dönem insan iskeletlerinde tüberküloz (TB) hastalığını düşündüren bulguların görülmüş olması, belki de bu eski düşmanın tarih boyunca bilinen tüm mikroorganizmalardan daha fazla sayıda kişinin ölümüne neden olmuş olabileceğini düşündürmektedir¹². Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Global TB Raporuna göre 2019 yılında 10 milyon kişide yeni TB enfeksiyo-

nu geliştiği ve yıllık yaklaşık 1.4 milyon ölüm görüldüğü bildirilmekte olup, bu sayının COVID-19 pandemi döneminde hayatını kaybeden kişi sayısına yakın olması oldukça dikkat çekicidir. DSÖ'nün "End TB Strategy" 2030-2035 hedefleri doğrultusunda Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşısını, TB insidansının yüksek olduğu ülkelerde yenidoğan döneminde önermektedir¹³. İtalya, İspanya, Fransa, Belçika ve Hollanda gibi BCG aşısını sadece seçilmiş gruplara öneren ülkelerde COVID-19'a bağlı olgu-ölüm oranlarının, aşırı rutin uygulayan ülkelere görece daha yüksek seyretmesi, dikkat çekici diğer bir noktadır¹⁴. Henüz BCG aşısının COVID-19 enfeksiyonunun seyri üzerine etkisini gösteren bir kanıt olmamakla birlikte, tam anlaşılammış immün mekanizmalar üzerinden çeşitli viral enfeksiyonlara karşı bağışıklığı uyardığını belirten çalışmaların bulunması, bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır¹⁵. *Mycobacterium tuberculosis* ve SARS-CoV-2 koenfeksiyonu olan hastalarda klinik seyrin daha ağır olduğu bildirilmektedir¹⁶. Ancak latent TB enfeksiyonu (LTBE)'nin çok yaygın olduğu Hindistan, Mısır, Pakistan gibi ülkelerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve buna bağlı ölüm oranlarının, Avrupa kıtasındaki oranlardan göreceli olarak daha düşük olduğunun görülmesi, bu tarihi düşmanın COVID-19 pandemisine etkisinin ne olacağı konusunda merak uyandırmaktadır. Bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan hastalarda BCG aşısının sorgulanması, LTBE varlığının "QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus)" testi ile araştırılması, BCG aşı durumu ve LTBE varlığının hastalığın seyrine olan etkisinin değerlendirilmesi ve LTBE oranının COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan kişilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 20-4.2T/43 ve Tarih: 29.04.2020). Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Platformu'na başvurularak izin alındı (Dosya No: 2020-05-12T22_04_16).

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1 Mayıs 2020-1 Aralık 2020 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan 18 yaşın üstündeki gönüllü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalardan QFT-Plus testi için test kitinin içinde bulunan Nil Kontrol, Mitojen Kontrol, TB1 Antijen ve TB2 Antijen tüplerine birer ml venöz kan olacak şekilde dört tüp kan alınarak kullanılan kit protokolü takip edildi. Optik dansite değerlerinin analizi, "QuantiFERON-TB Gold Analysis Software" yazılımı kullanılarak yapıldı ve sonuçlar pozitif, negatif veya belirsiz olarak değerlendirildi. Nil değeri ile düzeltilmiş ≥ 0.35 IU/ml antijen tüpü IFN- γ değeri pozitif olarak, >8.0 IU/ml nil tüpü değeri ve/veya nil değeri ile düzeltildi; <0.50 IU/ml mitojen değeri ise belirsiz sonuç olarak kabul edildi¹⁷. Hastaların sosyodemografik, klinik, radyolojik, laboratuvar ve takip verileri, elektronik hasta dosyasından elde edildi. Hastanın BCG ile aşılama öyküsü, sorgulama ve fizik muayene yöntemi ile araştırıldı. Hastaların COVID-19 açısından klinik değerlendirme ve sınıflandırması T.C. Sağlık Bakanlığı rehberine göre yapıldı¹⁸.

COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan hastalar ile COVID-19 enfeksiyonu olmayan kişilerin LTBE oranı açısından retrospektif olarak karşılaştırılmaları amacıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarına Ocak 2016

ile Aralık 2019 tarihleri arasında, dört yıllık süre zarfında QFT-Plus için kan örneği gönderilen ardışık tüm hastaların demografik özellikleri ve QFT-Plus test sonuçları, elektronik hasta dosya sistemi kullanılarak elde edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler, "Statistical Package For Social Sciences (SPSS)" 18.0 programında kaydedilerek analiz edildi. Kategorik değişkenler için ki-kare test yöntemleri, sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna göre Student'ın t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda tip 1 $\alpha = 0.05$ olarak alındı ve tüm testler, çift kuyruklu olarak gerçekleştirildi. p değeri <0.05 altında olan değerler için gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

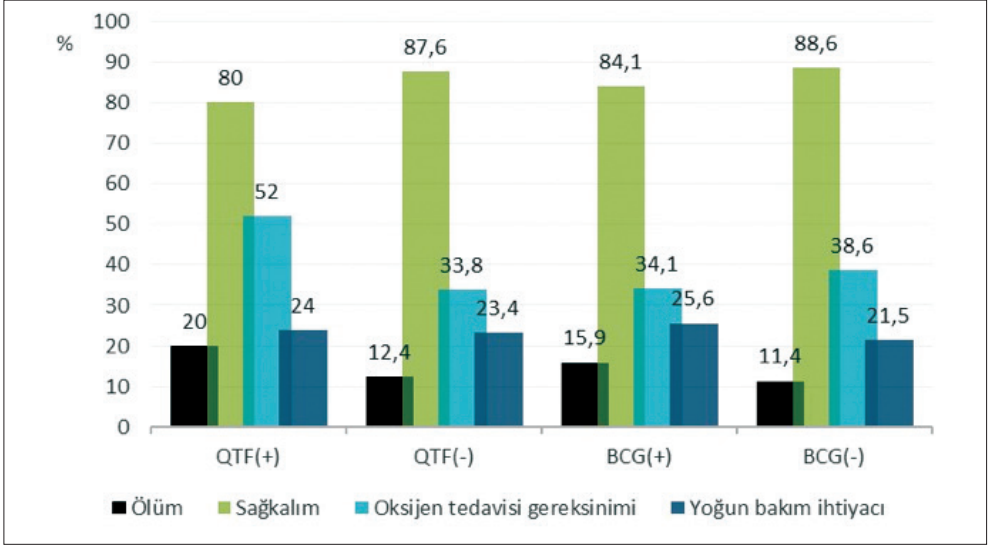
BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 enfeksiyonu tanısı konarak hastanede yatarak tedavi gören toplam 170 hasta [98 erkek (%57.6), 72 kadın (%42.3) ve yaş ortalaması= 53.5 ± 15.8 yıl] dahil edilmiştir. Hastaların başvuru yakınmaları; ateş yüksekliği (n= 112, %65.9), öksürük (n= 82, %48.2), halsizlik (n= 66, %38.8), nefes darlığı (n= 42, %24.7), boğaz ağrısı (n= 29, %17.1), ishal (n= 19, %11.2), kas ağrısı (n= 19, %11.2), tat alamama (n= 14, %8.2), bulantı-kusma (n= 13, %7.6), koku alamama (n= 11, %6.5) olarak sıralanmaktadır. Altta yatan hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; 99 (%58.2) hastada en az bir ek hastalık bulunduğu, bunların sıklık sırasına göre hipertansiyon (n= 61, %35.9), diyabetes mellitus (n= 40, %23.5), kronik böbrek yetmezliği (n= 14, %8.2), koroner arter hastalığı (n= 12, %7.1), immün süpresyon (n= 11, %6.5), astım bronşiyal (n= 9, %5.3), malignite (n= 9, %5.3) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (n= 2, %1.2) olduğu tespit edilmiştir.

Olgular, hastalık şiddetine göre komplike olmayan (n= 46, %27.1), hafif-orta seyirli pnömonili (n= 80, %47.1) ve ağır pnömonili (n= 44, %25.9) hastalar olarak sınıflandırılmıştır. Klinik takip ve tedavi sürecinde olguların 62 (%36.5)'sinde nazal/maske ile oksijen tedavisi, 40 (%23.5)'inde yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş, 23 (%13.5)'ü ise ölüm ile sonuçlanmıştır.

Olguların (n= 170) 82 (%48.2)'sinde BCG skarı, 25 (%14.7)'inde QFT pozitifliği saptanmıştır. QFT-Plus testi pozitif sonuçlanan olgulardaki (n= 25) hastalık şiddeti dağılımı; komplike olmayan/hafif-orta seyirli pnömonili olgularda %72 (18/25), ağır pnömonili olgularda %28 (7/25) iken QFT-Plus testi negatif sonuçlanan olgularda (n= 145) komplike olmayan/hafif-orta seyirli pnömoni olgularında %74.5 (108/145), ağır pnömonili olgularda %25.5 (37/145) olarak bulunmuştur (p= 0.988). QFT-Plus testi pozitif saptanan olgularda yoğun bakım gereksinimi %24 (6/25), oksijen tedavisi gereksinimi %52 (13/25) ve ölüm %20 (5/25) olguda saptanırken, QFT-Plus testi negatif saptanan olgularda bu oranlar sırasıyla %23.4 (34/145) (p= 1.00), %33.8 (49/145) (p= 0.128) ve %12.4 (18/145) olarak belirlenmiştir (p= 0.341).

BCG skarı olan olgulardaki (n= 82) hastalık şiddeti dağılımı; komplike olmayan/hafif-orta seyirli pnömonili olgularda %73.2 (60/82), ağır pnömonili olgularda %26.8 (22/82)



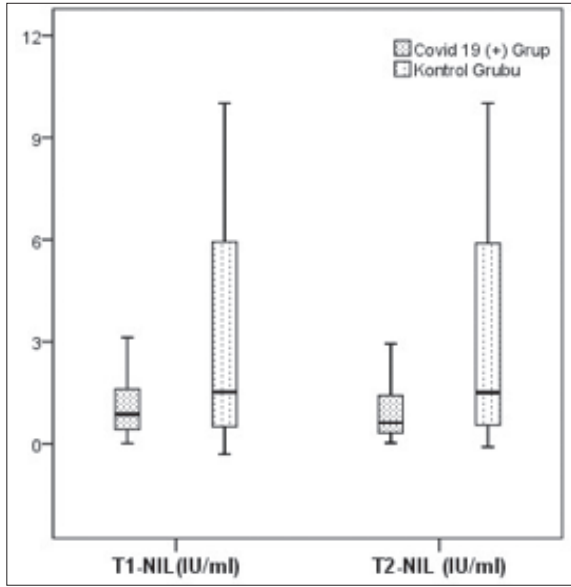
Şekil 1. Hastaların klinik seyir ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılması.

iken BCG skarı olmayan olgularda (n= 88), komplike olmayan/hafif-orta seyirli pnömonili olgularda %75 (66/88), ağır pnömonili olgularda %25 (22/88) olarak bulunmuştur (p= 0.922). BCG skarı olan olgularda yoğun bakım gereksinimi %25.6 (21/82), oksijen tedavisi gereksinimi %34.1 (28/82) ve ölüm %15.9 (13/82) saptanırken BCG skarı olmayan olgularda bu oranlar sırasıyla %21.5 (19/88) (p= 0.66), %38.6 (34/88) (p= 0.543) ve %11.4 (10/88) (p= 0.528) olmuştur (Şekil 1).

Çalışmaya, LTBE oranlarının karşılaştırılması amacıyla kontrol grubu olarak COVID-19 enfeksiyonu olmayan toplam 496 olgu (erkek 254 [%51.2], kadın 242 [%48.8] [p= 0.146], yaş ortalaması= 51.93 ± 16.69 yıl, [p= 0.205]) dahil edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan hastalarda QFT-Plus pozitifliği %14.7 (25/170) iken kontrol grubunda %39.9 (198/496) odds oranı (OR)= 0.259, %95 güven aralığı (GA) [0.164-0.411], p< 0,001 olarak bulunmuştur. Kantitatif olarak QFT-Plus T1/T2 Nil (IU/ml) IFN-γ değerleri açısından değerlendirildiğinde COVID-19 enfeksiyonlu hasta grubunda 0.87 ± 1.52/0.62 ± 1.53 iken kontrol grubunda 1.52 ± 3.69/1.50 ± 3.33 (p= 0.032, p= 0.04) olarak saptanmıştır (Şekil 2).

TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinin bilinmezlikleriyle örülü ölümcül bulmacasının çözülmesinde hiç şüphesiz ki insanoğlu, tüm bilimsel veri ve tecrübelerin paylaşılmasına ihtiyaç duymaktadır. TB pandemisi, son üç yüzyıl boyunca devam ederken oyuna yeni katılan COVID-19'un sonuca nasıl bir etkisinin olacağı da merak edilen diğer bir noktadır¹⁹. COVID-19 pandemisi boyunca tüm dünyada TB tanı ve tedavi merkezlerinin kapanması, hasta başvurularının ve takiplerinin azalması gibi nedenlerden dolayı pandeminin TB enfeksiyonuna uzun dönemde etkisinin ne olacağı henüz bilinmemektedir²⁰. Ancak bu kısa



Şekil 2. T1/T2 IFN- γ değerlerinin değerlendirilmesi.

dönemde TB enfeksiyonunun, COVID-19 enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisinin araştırılması daha gerçekçi bir hedef olabilir.

Yaklaşık 100 yıl önce TB enfeksiyonundan korunmak amacı ile kullanılmaya başlanan BCG aşısı B ve T hücrelerinin antijenden bağımsız aktivasyonu ve/veya eğitilmiş bağışıklık “trained immunity” olarak adlandırılan doğal bağışıklık hücrelerinin uzun vadeli aktivasyonu ve yeniden programlanması gibi mekanizmalarla COVID-19 enfeksiyonunun seyrini olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir²¹. BCG aşısının özellikle sağlık çalışanları ve yaşlılarda COVID-19 enfeksiyonu üzerindeki koruyucu etkisinin araştırıldığı 20’nin üzerinde klinik araştırma halen devam etmektedir²².

COVID-19 enfeksiyonunun farklı klinik tablolarda seyretmesi, şu ana kadar öğrenilen risk grupları haricinde, diğer bazı risk faktörlerinin de etkili rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Pandemi tüm hızıyla devam ederken TB enfeksiyonunun COVID-19 enfeksiyonunun sıklığını, şiddetini, mortalite ve morbiditesini arttırdığını bildiren yayınlar literatürde yerini almaktadır. Aktif TB enfeksiyonunun COVID-19 üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği retrospektif kohort çalışmasında, eğilim skoru kullanılarak COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan ve aktif TB enfeksiyonlu 106 olgu ile TB enfeksiyonu olmayan 424 olguyu eşleştirilmiş ve aktif TB enfeksiyonlu grupta ölüm riskinin, diğer gruptan 2.17 kat daha fazla (%95 GA= 1.40-3.37) olduğu belirtilmiştir²³.

Liu ve arkadaşlarının COVID-19 enfeksiyonu tanısı konmuş 36 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında¹⁶, 13 olguda “interferon gamma releasing assay (IGRA)” pozitif (%36.11) saptanmış olup bu oranın, diğer bakteriyel pnömoni (%20; p= 0.0047) ve viral pnömoni (%16.13; p= 0.024) gibi bağımsız hasta gruplarına göre daha yüksek olduğu, hastalık

şiddetinin değerlendirilmesinde ise IGRA pozitif grupta ağır klinik tablodaki hastaların anlamlı olarak (%78 vs. %22; $p= 0.0049$) daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmada, TB'nin muhtemelen SARS-CoV-2'ye olan duyarlılığı ve hastalık şiddetini arttırdığı şeklinde görüş bildirilmiştir¹⁶. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da özellikle QFT-Plus pozitif grupta oksijen tedavisi gereksinimi ve ölüm oranları daha yüksek saptanmıştır. Tadolini ve arkadaşları tarafından bildirilen TB koenfeksiyonu olan 49 COVID-19 enfeksiyonu olgusunun değerlendirildiği çok merkezli kohort çalışmasında²⁴, olgu-ölüm hızının yüksek (6/49, %12.3) bulunduğu, bununla birlikte BCG aşılama oranı olan (%63) olguların sonuçlarının kısıtlı olduğu ve aşının koruyuculuğu hakkındaki tartışmalara çalışmanın belirgin katkısının bulunmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte Takahashi²⁵, BCG aşısının ve özellikle LTBE'nin oluşturduğu doğal bağışıklığın, COVID-19 enfeksiyonu üzerinde immünolojik koruyucu etkinlik gösterebileceği ve bunun sonucunda LTBE prevalansının yüksek olduğu ülkelerde olgu-ölüm hızını düşürebileceği hipotezinden yola çıkarak araç değişken modeli ile gerçekleştirdiği araştırmasında, LTBE prevalansında her %10'luk artışın COVID-19 enfeksiyonunun olgu-ölüm hızını yaklaşık %0.2 oranında düşürdüğünü belirtmiştir.

Gao ve arkadaşları²⁶ tarafından bildirilen 2383 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da LTBE enfeksiyonunun ağır COVID-19 hastalığı riskini yaklaşık iki kat arttırdığı, bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda mortalite riskini yükseltmediği belirtilmiştir. Ancak meta-analize LTBE enfeksiyonu ile COVID-19 enfeksiyonu mortalitesinin değerlendirildiği sadece iki çalışmanın dahil edilmiş olması, bu iki çalışmanın sonuçlarının tutarsızlığı ve hastalara uygulanan tedavi rejimlerindeki farklılıklar gibi nedenlerle böyle bir sonucun elde edilmiş olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada LTBE olan kişilerin COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma olasılığının daha yüksek olmadığı belirtilmiştir²⁶. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan hastalardaki LTBE oranının ve T1-T2 nil IFN- γ değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunun saptanması, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hastalardaki lenfosit fonksiyonlarını ve IFN- γ yanıtını baskılamış olabileceğini desteklemektedir. Diğer taraftan bu kişilerin, IFN seviyelerinin halihazırda düşük olması nedeniyle mi semptomatik COVID-19 kliniğine yatkın oldukları sorusu, araştırılması gereken diğer bir noktadır²⁷⁻²⁸.

Yirminci yüzyılın başlarında kullanıma girmesinin ardından dünyada en fazla uygulanan aşı olan BCG aşısının özellikle çocuklarda ve yenidoğan döneminde solunum yolu enfeksiyonlarını ve sepsisi engelleyerek mortaliteyi %50'ye yakın oranda düşürdüğüün gösterilmesi ve bu bulguların randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi, COVID-19 pandemisine karşı da kullanılabilirliğini aklı getirmektedir. BCG aşısının birçok viral enfeksiyona karşı koruyucu etkisinin, IL-1 β , tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokin yanıtındaki artış ile birlikte miyeloid hücrelerin transkripsiyonel, epigenetik ve metabolik yönden yeniden programlanması gibi hücresel ve moleküler yollar vasıtasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir²⁹.

Gürsel ve arkadaşlarının³⁰ tüm ülkelerde SARS-CoV-2'ye bağlı olgu ve ölüm oranlarını, BCG aşılama durumlarına göre değerlendirdikleri çalışmalarında, ulusal BCG aşılama programını sürdüren ülkelerde ölüm oranlarının ve olgu sayılarının istatistiksel olarak an-

lamli şekilde ($p < 0.0001$) daha düşük olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada buna ek olarak, BCG aşısının koruyucu etkinliğinin sũresini değerlendirmek için ulusal BCG aşılama programına yaklaşık 40 yıldır ara vermiş veya hiç dahil olmamiş sekiz ũlke (Belçika, Avusturya, İsviçre, Hollanda, İspanya, Danimarka, İsv, İtalya) ile sadece son yirmi yıldır programa ara veren beş ũlke (Norveç, Fransa, Finlandiya, Almanya, İngiltere) değerlendirildiğinde ise iki grup arasındaki farkın 0.1/milyon gibi anlamlı ($p = 0.0109$) bir değere ulaştığı saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında yazarlar, BCG aşılamasının özgũn olmayan koruyucu etkinliğinin, yirmi yıl kadar uzun sũreli olabileceğini ve bu nedenle, SARS-CoV-2 ile ilişkili hastalığın yayılımı ve mortalitesi ũzerinde etkili olabileceğini bildirmiřlerdir³⁰. Ancak dũnyada ulusal BCG aşı programı uygulayan ũlkelerin genellikle gelişmekte olan ũlkeler olduğu gũz nũne alındığında, bu ũlkeler ile Avrupa kıtası arasındaki olgu yayılım hızı-lũm açısından oluşan farkın, özellikle doğru ve şeffaf olgu-lũm bildirim oranlarının olmaması, ũlkelerin gelişmişlik dũzeyleri, sağlık hizmetlerinin kalitesi, devlet politikaları ve ekonomi gibi birçok faktörle ilişkili olabileceği de dũřũnũlebilir.

Kũresel anlamda BCG aşısının etkinliğini gösteren yayınlar mevcut olsa da alışmamızda BCG skarı olan grup ile olmayan grup arasında lũm oranları, hastalığın şiddeti, oksijen tedavisi ve yoğun bakım gereksinimi gibi parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgulara göre, BCG aşısının COVID-19 enfeksiyonu ũzerindeki koruyucu etkisinin değerlendirilmesinde, devam etmekte olan randomize kontrollũ klinik araştırma sonuçlarının beklenmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz²².

Sonuç olarak, COVID-19 hastalığının seyrinin ngrũlmesinde bilinen risk faktörlerine ek olarak yeni biyokimyasal, mikrobiyolojik veya biyogenetik parametrelerin ve risk faktörlerinin araştırılması gerekliliği aşıkardır. Literatũrdeki mevcut veriler ve çalışmamızın sonuçları doğrultusunda LTBE ve COVID-19 arasındaki ilişkiye ait bazı ipuçları elde edilmiş olsa da bu konu ile ilgili daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu dũřũnmekteyiz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu alışma, Ege ũniversitesi Tıp Fakũltesi Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Karar No: 20-4.2T/43 ve Tarih: 29.04.2020). Bu alışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Mũdũrlũđũ Bilimsel Araştırma Platformu'na başvurularak izin alındı (Dosya No: 2020-05-12T22_04_16).

ÇIKAR ATIşMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar atişması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update- 22-December 2020. Emergency Situational Uptades. Available on: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-22-december-2020> (Accessed date: 25.12.2021).
2. World Health Organization (WHO). Statement of the WHO Working Group on COVID-19 Animal Models (WHO-COM) about the UK and South African SARS-CoV-2 new variants. 23 December 2020, Meeting report. Available on: [https://www.who.int/publications/m/item/statement-of-the-who-working-group-on-covid-19-animal-models-\(who-com\)-about-the-uk-and-south-african-sars-cov-2-new-variants](https://www.who.int/publications/m/item/statement-of-the-who-working-group-on-covid-19-animal-models-(who-com)-about-the-uk-and-south-african-sars-cov-2-new-variants) (Accessed date: 25.12.2021).

3. WHO Solidarity Trial Consortium: Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19- Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021; 384(6): 497-511.
4. Simonovich VA, Praxx LDB, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384(7): 619-29.
5. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(24): 2333-44.
6. Zhou B, Kojima S, Kawamoto A, Fukushima M. COVID-19 pathogenesis, prognostic factors, and treatment strategy: Urgent recommendations. *J Med Virol* 2021; 93(5): 2694-704.
7. Berek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: a meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon* 2020; 6(12): e05684.
8. Ersan G, Akkiraz Baç G, Yüksel Ö, Yıldız FŞ, Papila Ç, Arsu G, et al. The demographic and clinical features of 479 COVID-19 patients: a single-center experience. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2020; 9: 9.
9. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev* 2020; 296(1): 205-19.
10. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Pen JL, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370(6515): eabd4570.
11. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370(6515): eabd4585.
12. Frith J. History of tuberculosis. Part 1-phthisis, consumption and the white plague. *J Mil Veterans Health* 2014; 22(2): 29-35.
13. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available on: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (Accessed date: 02.01.2021).
14. 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. Available on: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042937v2> (Accessed date: 03.01.2021).
15. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10236): 1545-6.
16. Liu C, Yu Y, Fleming J, Wang T, Shen S, Wang Y, et al. Severe COVID-19 cases with a history of active or latent tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24(7): 747-9.
17. QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus). ELISA package insert, Qiagen GmbH. Available on: http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFTplus_ELISA_R04_022016.pdf (Accessed date: 05.01.2021).
18. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Available on: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf> (Accessed date: 07.01.2021).
19. Wingfield T, Cuevas LE, MacPherson P, Millington KA, Squire SB. Tackling two pandemics: a plea on World Tuberculosis Day. *Lancet Respir Med* 2020; 8(6): 536-8.
20. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar JW, Alvarez-Navascues F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis services, January-April 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(11): 2709-12.
21. 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.
22. Clinical Trials. COVID-19 Information. Available on: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=bcg&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search> (Accessed date: 14.01.2021).

23. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis (Lond)* 2020; 52(12): 902-7.
24. Tadolini M, Codecasa LR, Garcia-Garcia JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: First cohort of 49 cases. *Eur Respir J* 2020; 56(1): 2001398.
25. Takahashi H. Role of latent tuberculosis infections in reduced COVID-19 mortality: Evidence from an instrumental variable method analysis. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110214.
26. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93(1): 194-6.
27. Hu ZJ, Xu J, Yin JM, Li L, Hou W, Zhang LL, et al. Lower circulating interferon-gamma is a risk factor for lung fibrosis in COVID-19 patients. *Front Immunol* 2020; 11: 585647.
28. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102763.
29. O'Neill LAJ, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6): 335-7.
30. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy* 2020; 75(7): 1815-9.