

Verem Aşısı Uygulayan Ülkelerin Bireyleri SARS-CoV-2 Virüsünün Yol Açtığı Enfeksiyona Karşı Daha Dirençli Olabilir mi?

Could Individuals From Countries Using BCG Vaccination Be Resistant to SARS-COV-2 Induced Infections?

İhsan Cihan Ayanoğlu¹, Emre Mert İpekoğlu¹, Volkan Yazar², İsmail Cem Yılmaz¹, İhsan Gürsel², Mayda Gürsel¹

Öz

SARS-CoV-2 vakalarının yetersiz sağlık sistemine sahip ülkelerde beklenenin altında olması kafalarda soru işareti yaratmaktadır. Burada biz farklı ülkelerin benimsediği verem (BCG) aşısı politikalarındaki ve aşılama sürecindeki farklılıkların SARS-CoV-2'nin bulaşma modeli ve/veya COVID-19 ile ilişkilendirilen hastalık ve ölüm oranlarını etkileyebileceği hipotezini öne sürmekteyiz. Ayrıca SARS-CoV-2'ye özgü bir aşı geliştirilene kadar, enfeksiyona yakalanma riski yüksek olan popülasyonların BCG aşısı ile bağışıklanması ile yeni korona virüse karşı özgül olmayan heterolog bir koruma sağlanabileceğini öne sürmekteyiz. İncelemelerimiz sonunda BCG aşısı kullanan ülkeler arasında en iyi COVID-19'dan korunma sağlayanların özellikle Grup I tipi BCG aşılama uygulayan ülkeler olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Bunların arasında ise Rusya şuşunu kullanan ülkelerin diğer BCG aşısı kullanan ülkelere göre daha da iyi korunma düzeyi gösterdikleri anlaşılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: BCG, COVID-19, SARS-CoV-2 enfeksiyonları, korunma

Abstract

The lower than expected number of SARS-CoV-2 cases in countries with fragile health systems is puzzling. Herein, we hypothesize that BCG vaccination policies and vaccine strain preferences adopted by different countries might influence the SARS-CoV-2 transmission patterns and/or COVID-19 associated morbidity and mortality. We also postulate that until a specific vaccine is developed, SARS-CoV-2 vulnerable populations could be immunized with BCG vaccines to attain heterologous nonspecific protection from the new coronavirus. In the lights of our investigations the most resistant countries appear to be the ones using Group I BCG strain. Within these countries, however, those who employ Russian strain is even more protected against COVID-19 infection.

Keywords: BCG, COVID-19, SARS-CoV-2 infections, protection

¹Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara

²Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji Bölümü, Ankara

Correspondence:

Mayda Gürsel
Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler, Ankara, Turkey
E-mail: mgursel@metu.edu.tr

Received: Apr 28, 2020

Accepted: Apr 29, 2020

<https://doi.org/10.25002/tji.2020.1250>

©2020 Turkish Journal of Immunology
Available online at
<http://www.turkishimmunology.org>

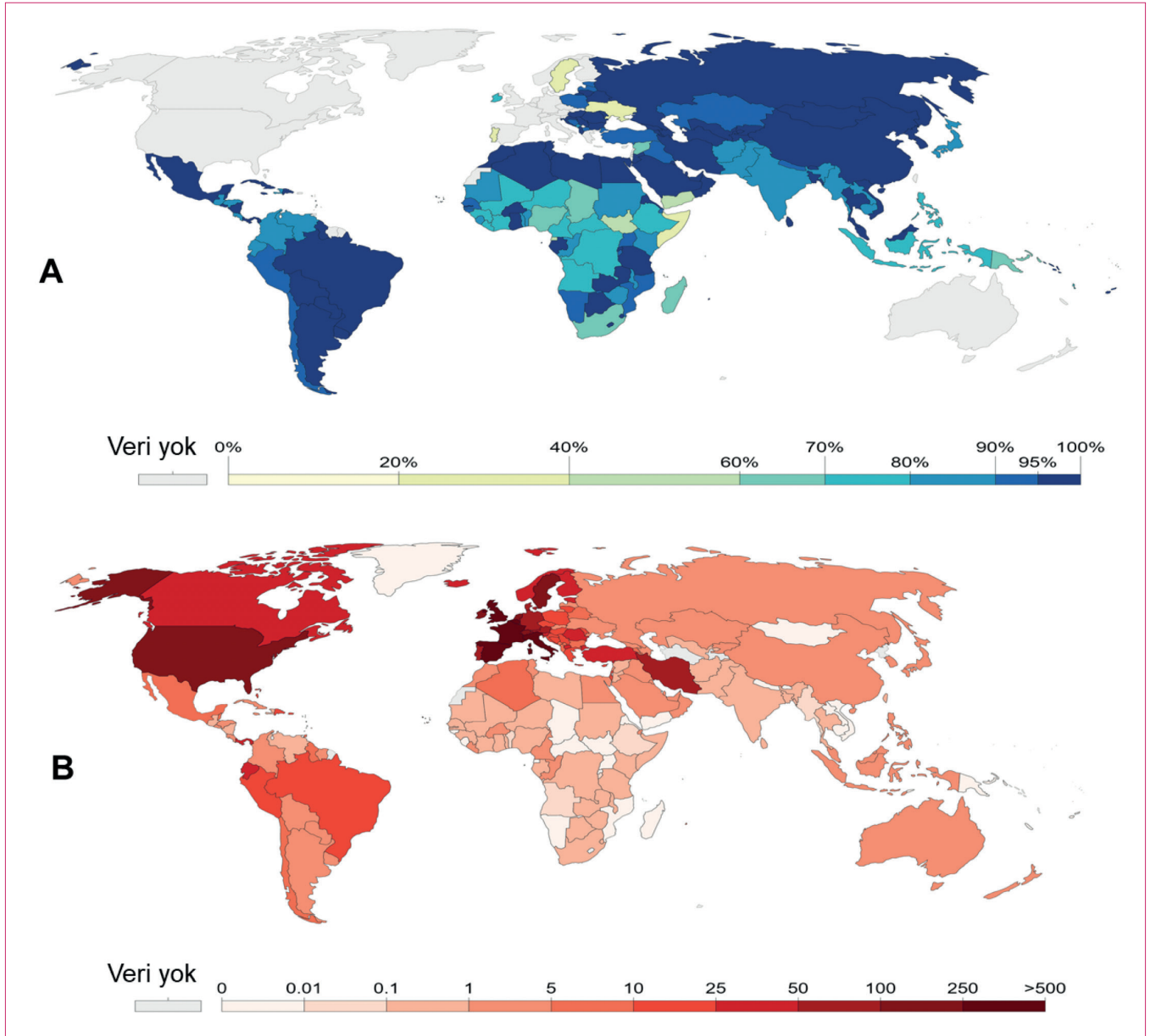
Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Genel Yöneticisi Tedros Adhanom Ghebreyesus Ocak ayındaki açıklamasında COVID-19 salgınının yetersiz sağlık sistemine sahip ülkelere sıçramasının en büyük endişesi olduğunu dile getirmişti. Hindistan, Filipinler, Sri Lanka, Kamboçya, Tayland, Vietnam ve Nepal gibi ülkelerde ilk COVID-19 vakaları Ocak ayında rapor edilmesine rağmen geçen süre zarfında bu ülkelerde enfeksiyonun popülasyon geneline yayılımı henüz raporlanmamıştır. Hatta makul beklentilerin ve tahminlerin aksine DSÖ 13 Mart 2020'de dünyanın geri kalanının toplamından daha fazla vakanın görüldüğü Avrupa'nın pandemisinin yeni merkez üssü olduğunu ilan etmişti.^[1] Yeni koronavirüs salgınının daha ortasında olduğumuzdan dolayı bu durum gelecek günlerde bariz bir şekilde değişebilecek olmasına rağmen, sağlık sistemi yetersiz ve gelir düzeyi düşük ülkelerin orantısız olarak düşük vakalar rapor etmesi gizemini korumaktadır. Biz farklı ülkelerin benimsediği verem (BCG) aşısı politikalarındaki ve aşılama sürecindeki

farklılıkların SARS-COV-2'nin bulaşma modeli ve/veya COVID-19 ile ilişkilendirilen hastalık ve ölüm oranlarını etkileyebileceği hipotezini öne sürmekteyiz.

Normalde bir aşı belli bir patojene özgü efektör mekanizmaları tetikleyerek o patojene özgü koruma sağlar. Fakat bazı canlı zayıflatılmış aşılar sadece belirli bir patojene karşı değil başka alakasız patojenlere karşı koruma sağlayabilmektedir.^[2] Bu bağlamda *Mycobacterium bovis* bakterisinin zayıflatılmış suşu olan Bacillus Calmette–Guerin (BCG) aşısının da bazıları akut solunum

enfeksiyonlarına neden olan patojenler olmak üzere bazı başka ilgisi olmayan patojenlere karşı koruma sağladığı bilinmektedir.^[2-8] BCG aşılmasının sağladığı spesifik olmayan korumanın arkasındaki mekanizmanın ilk kez Netea ve arkadaşları tarafından öne sürülen^[9] eğitilmiş bağışıklık konsepti olduğu düşünülmektedir. Bu konsept çerçevesinde eğitilmiş bağışıklığı tetikleyen ajanlar kemik iliğindeki hematopoetik kök hücreler ve multipotent öncül hücrelerde epigenetik ve metabolik değişikliklere yol açarak bu hücrelerin yeniden programlanmasına neden olmakta ve yeniden programlanma neticesinde



Şekil 1. A. 2015 DSÖ verilerine göre bir yaşındaki bebeklerin ülkelere göre verem (BCG) aşısı yapılma yüzdeleri. (<https://ourworldindata.org/grapher/bcg-immunization-coverage-for-tb-among-1-year-olds>) **B.** Toplam doğrulanmış COVID-19 kaynaklı ölümler/milyon nüfus. (<https://ourworldindata.org/grapher/total-covid-deaths-per-million>) [En son 22 Nisan 2020 tarihinde güncellenen versiyon.]

doğal bağışıklık hücreleri bir patojenle karşılaştığında çok daha güçlü bir immünolojik yanıt vermektedir.^[9-10] BCG aşılması özelinde bir örnek vermek gerekirse: randomize edilmiş, plasebo kontrollü bir insan çalışmasında bu aşılanmanın monositlerde yeniden programlanmaya neden olarak sarı humma virüsünün zayıflatılmış aşı suşuna karşı koruma sağladığı gösterilmiştir.^[11]

Tüm bu bilgilere dayanarak ulusal BCG aşılama programlarına devam eden ülkelerin, hiç ulusal BCG aşısı programı uygulamamış veya ulusal programı durdurmuş ülkelere kıyasla yeni koronavirüs salgınına daha iyi kontrol altına alabileceğini öne sürmekteyiz. Şekil 1’de BCG aşısının günümüzde uygulanmadığı ülkelerde, COVID-19 kaynaklı ölüm/milyon değerlerinin diğer ülkelerden yüksek olduğu eğilimi gözlemlenmektedir.

Her ülke pandeminin değişik safhalarında bulunduğu için hepsi için aynı tarihteki verileri değerlendirmek yanıltıcı olabileceğinden, daha sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için tüm ülkeleri hastalık açısından aynı zaman skalasında değerlendirmek gerekmektedir. Ayrıca devam etmekte olan pandemide açıklanan vaka sayıları her ülkenin test yapma politikası ve/veya kapasitesine bağlı olarak çok farklılık gösterdiğinden; ülkelerin tespit

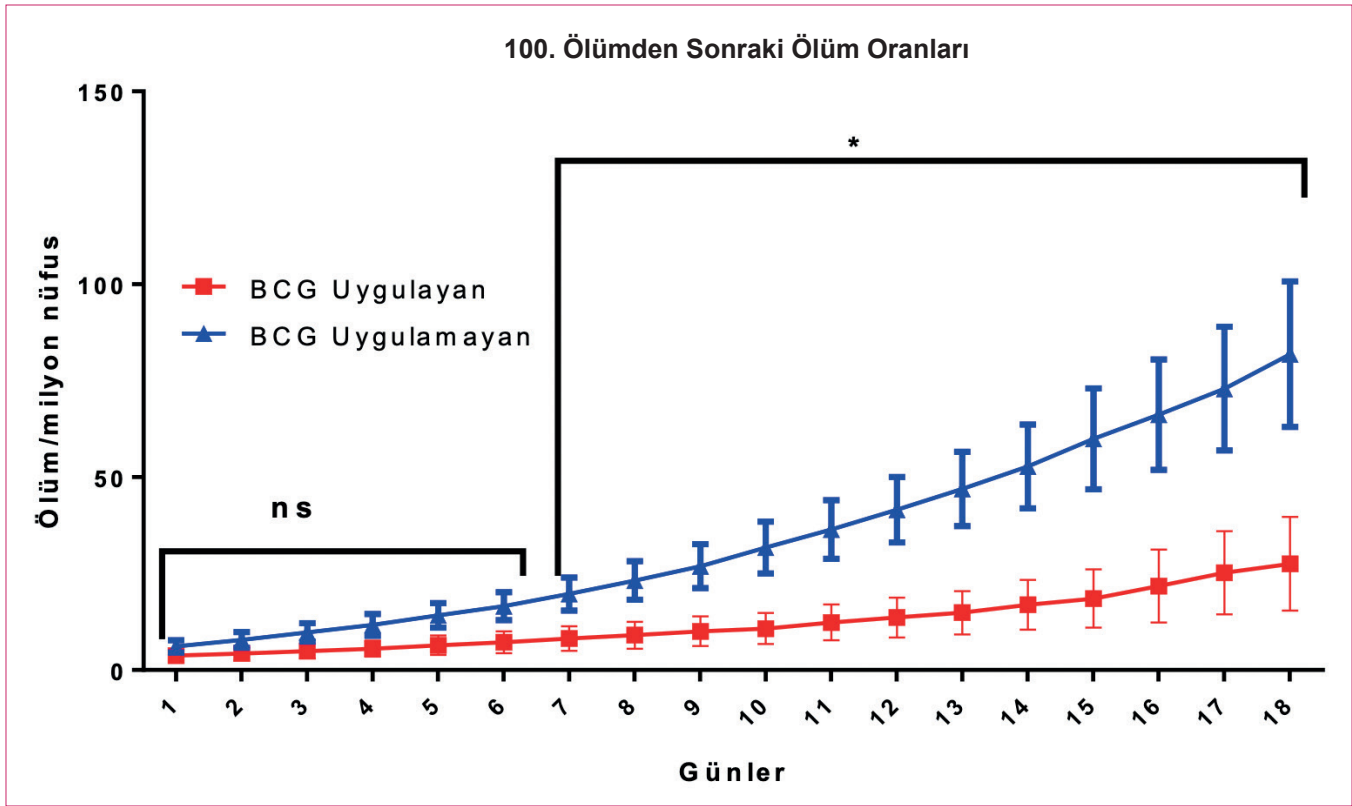
etmesi daha kolay olan ve dolayısıyla nispeten hataya daha az açık olan, “COVID-19’dan kaynaklanan ölümler” esas parametre olarak kabul edildi ve bu parametre “ölüm/milyon nüfus” olarak değerlendirilerek ülkeler arası normalizasyon elde edilmeye çalışıldı.

Bu bağlamda 21 Nisan 2020 tarihi itibarıyla 250 veya daha fazla ölüm rapor eden 30 ülkeyi değerlendirmeye alarak istatistiksel bir karşılaştırma yaptık. Bu karşılaştırmada belirtilen seçim kriterlerine uyan 30 ülke halen ulusal BCG aşılama politikası uygulayan ve uygulamayan ülkeler olarak iki ana gruba ayrıldı (Tablo 1). Tüm bu ülkelerin raporladıkları COVID-19’a bağlı ölüm sayısının 100’e ulaştığı gün (üssel artışa geçiş) her ülke için 1. Gün olarak kabul edildi ve her bir ülke için bugünden itibaren 18 gün boyunca ölüm/milyon nüfus değerleri değerlendirmeye alındı (Şekil 2).

Şekil 2’de görüldüğü üzere 7. günden itibaren ulusal BCG aşısı uygulamayan ülkelerin ölüm oranının uygulayan ülkelere istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gözükmektedir. Bu gözlem de halen devam etmekte olan salgında ulusal BCG aşılması uygulamayan ülkelerin daha kötü sonuçlarla yüzleştiğini göstermektedir.

Tablo 1. Değerlendirmeye alınan 30 ülkenin 21 Nisan 2020 tarihinde rapor ettiği ölüm sayıları ve halen ulusal BCG aşısı uygulayıp uygulamamasına göre gruplandırılması

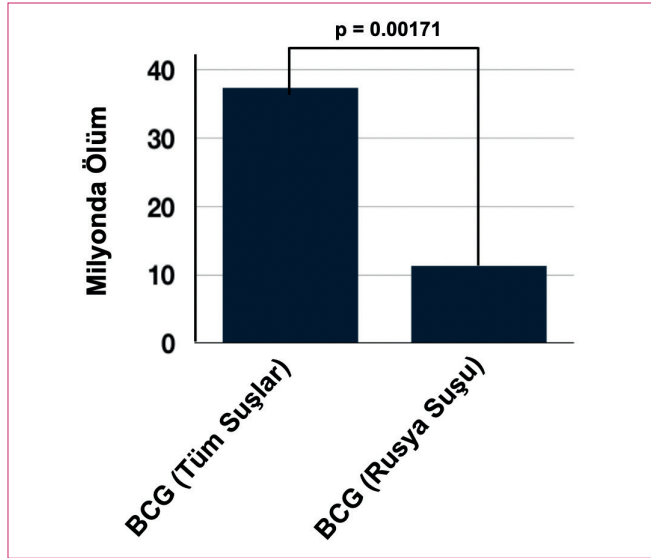
Günümüzde Ulusal BCG aşısı Uygulayan Ülkeler			Günümüzde Ulusal BCG aşısı Uygulamayan Ülkeler		
#	Ülke	Ölüm Sayısı	#	Ülke	Ölüm Sayısı
1	Brezilya	2.575	1	A.B.D.	42.539
2	Çin	4.636	2	Almanya	4.598
3	Cezayir	284	3	Avusturya	470
4	Ekvador	507	4	Belçika	5.828
5	Endonezya	590	5	Birleşik Krallık	16.509
6	Filipinler	428	6	Danimarka	364
7	Hindistan	590	7	Fransa	20.265
8	İran	5.209	8	Hollanda	3.751
9	İrlanda	687	9	İspanya	20.852
10	Meksika	712	10	İsveç	1.580
11	Mısır	250	11	İsviçre	1.141
12	Peru	445	12	İtalya	24.114
13	Polonya	380	13	Kanada	1.690
14	Portekiz	735			
15	Romanya	451			
16	Rusya	405			
17	Türkiye	2.140			



Şekil 2. Değerlendirmeye alınan 21 Nisan 2020 tarihinde 250 ve daha fazla ölüm rapor eden ülkelerin 100. ölümden sonraki 18 gün boyunca ölüm/milyon nüfus değerleri. Kırmızı çizgi grafiği halen ulusal BCG aşı politikasını uygulayan 17 ülkenin günbegün ortalamasını (+/- ortalamanın standart hatası) gösterirken mavi çizgi grafiği günümüzde ulusal BCG aşısı uygulamayan ülkelerin ortalamasını (+/- ortalamanın standart hatası) göstermektedir. Her bir gün kendi içinde iki taraflı Welch'in t-testi ile karşılaştırılmış ve $p < 0.05$ (*) anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Her ne kadar ulusal BCG aşılama politikasını devam ettiren ülkelerde COVID-19 salgını daha iyi bir şekilde kontrol edilse de, bu ülkeler kendi aralarında da farklılık göstermektedir. Bu farklılıkları açıklamak için BCG aşılama programlarında kullanılan suşların ülkelere göre farklılık gösterdiğini göz önünde bulundurmak gerekir. BCG aşısı ilk kez 1921 yılında kullanıldı ve ilk çekirdek kültürler üretim için birçok ülkeye gönderildi. Kültürdeki seri pasajlamalar sırasında BCG suşlarının silinme, tek nükleotid polimorfizmi ve ikilenme gibi birçok genomik değişikliğe uğraması sonucu bir çok değişik alt suş oluştu. [12] BCG aşısı art arda kopya varyantlarına (DU-2) göre dört gruba ayrılmaktadırlar DU2 Grup I ve II'de orijinal suşa genetik olarak daha yakın olan "erken" aşı suşları bulunmaktadır. Bunlara Rusya, Japonya ve Brezilya suşları örnek gösterilebilir. Diğer taraftan Pasteur, Danimarka ve Connaught gibi "geç" aşı suşlarını barındıran DU2-III ve IV grupları genetik olarak orijinal suşa daha uzaktır. [12] Aşı suşlarının kültürde büyüme karakteristikleri, biyokimyasal özellikleri, immunojenesiteleri ve virülansları farklılık göstermektedir. Geç BCG aşı suşları hücre duvarlarında sadece alfa ve beta mikolik asitleri bulundurup erken aşı

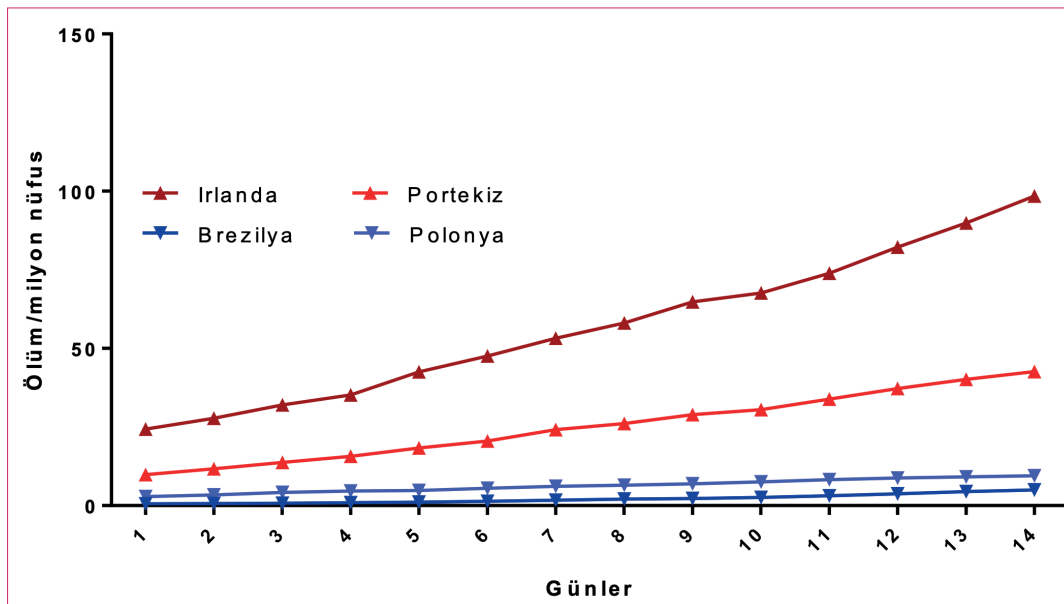
suşlarının aksine metoksimikolik asit bulundurmazlar. [13] Bu farklılıkla tutarlı bir şekilde erken BCG aşı suşları ile aşılanmış çocuklarda canlı bakteriler mezenterik lenf düğümlerinde altı aya kadar kalabilirken, geç aşı suşları ile aşılanan çocuklarda canlı bakteri gözlemlenmemiştir. [14] Benzer bir şekilde metoksimikolat üretebilen erken aşı suşlarının geç suşlardan daha etkin bir immün uyarıcı olduğu bilinmektedir. [15] Örneğin mikolik asitlerin doğal başlılık sistemi tetikleyicilerine tekrar maruz bırakılan makrofajların yüksek seviyelerde IFN- γ , myeloperoksidaz ve TNF- α üretmesine neden olduğu bilinmektedir. [16] Bu bulgular mikolik asitlerin eğitilmiş bağışıklığı tetikleyebilecek önemli bir ligand grubu olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, metoksimikolik asitlerin makrofajları aktive ettiği ve enflamatuvar etkisi olduğu bilinirken, öbür yandan ketomikolik asitlerin alternatif makrofaj aktifliğini tetikleyerek anti-enflamatuvar etkisi olduğu bilinmektedir. [17] Bu sebeplerle BCG aşı suşlarının kalıcılığının ve bağışıklık sistemini uyarıcı özelliklerinin farklı olmasından dolayı farklı suşların eğitilmiş bağışıklığı tetikleyebilme kapasitelerinin farklı olabileceği hipotezi öne sürülebilir.



Şekil 3. Worldometer web sayfasından 26.04.2020 tarihli COVID-19 verileri indirildi. Ülke isimleri ve COVID-19 hastalığından ötürü vefat eden hasta sayıları 1 milyonluk nüfus oranına göre sabitlenmiş olarak düzenlendi. Dünyadaki BCG aşılamaya tiplerine göre ülke isimleri 2 ayrı gruba (BCG, BC Rusya olarak) ayrıldı. Her bir grubun aritmetik ortalaması, standart sapması ve alpha =0.05 bazlı güven aralıkları hesaplandı. Grup basına belirlenen ortalama değerleri kullanılarak yukarıdaki grafik çizildi. Standart sapma değerlerinin verinin dağılımından ötürü yüksek çıkması sebebiyle grafiğe eklenemedi. Gruplar arasında ikişerli olarak korelasyonlar hesaplandı. Bu hesaplamada kategorik (ülkelerin aşılamaya politikaları; BCG uygulayan ve BCG Rusya suşunu uygulayan) ve sayısal (1 milyonluk nüfus oranına göre sabitlenmiş vefat eden hasta sayıları) veri tipleri 'nokta çift seri bağıntısı' metoduyla (**kor. test** R fonksiyonu) analiz edildi. Gruplar arasında ikişerli olarak ortalama ölüm değerleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada grup içi örnek sayılarındaki farklılık ve verinin Normal dağılımdan sapması sebebiyle Welch t-testi (**t.test** R fonksiyonu) kullanıldı.

Farklı ülkelerde kullanılmış olan BCG aşı suşları incelendiğinde^[18,19] İran ve Çin'in kendi aşılarını üreten ülkeler olduğu görülmektedir. Bu ülkelerde kullanılan aşı suşları kesin olarak bilinmemekle beraber, İran'da kullanılan suş'un BCG-Pasteur 1173p2 olduğu ve Çin'de kullanılan suşun Glaxo 1077'den elde edildiğine dair bulgular vardır. Bu iki suşun özelliği Japonya ve Rusya suşlarına kıyasla çok daha fazla modifikasyona uğramış olmaları, yüksek derecede zayıflatılmış olmaları ve metoksimikolik asit üretememeleridir.^[20,21] Bu nedenle İran ve Çin'de kullanılan BCG aşı suşlarının eğitilmiş bağışıklığı tetikleme kapasitelerinin çok daha yaygın kullanılan erken suşlardan çok daha düşük olabileceğini öne sürmek mümkündür.

İran ve Çin haricindeki bu çalışmada değerlendirmeye alınan ulusal aşılamaya politikasını günümüzde uygulayan diğer 15 ülke incelendiğinde^[18,19], düşük ölüm/milyon popülasyon değerleri gözlenen bir çok ülkenin birden fazla BCG suşu kullandığı (örn.; Cezayir, Meksika, Peru) görülmektedir. Bu ülkelerde hangi suşun etkisinin daha ağır bastığını söylemek mümkün olmadığından tek bir BCG suşu kullanılan ülkeler, suşların koruyuculukları arasındaki farklılıkları gözlemek için daha belirleyici olacaktır. Bu bağlamda bakıldığı zaman bu ülkeler arasında en yüksek ölüm oranı Portekiz ve İrlanda'da, en düşük ölüm oranları ise Polonya ve Brezilya'da gözlemlenmektedir (Şekil 4). Portekiz ve İrlanda'nın "geç" aşı suşlarından biri olan BCG Danimarka suşunu kullanırken, Polonya ve Brezilya ise "erken" aşı suşlarından biri olan Brezilya



Şekil 4. Tek suş ile BCG aşılamaya yapmakta olan ülkelere dördüncü 100. ölümden sonraki 14 gün boyunca ölüm/milyon kişi değerleri. Kırmızı çizgiler Danimarka suşu kullanan ülkeleri, mavi çizgiler Brezilya suşunu kullanan ülkeleri göstermektedir.

Tablo 2. 26 Nisan itibarıyla tüm BCG aşısı uygulayan ülkeler ile sadece Rusya suşunu uygulayan ülkelerin incelenmesinde yer alan ülke isimleri ve milyon nüfus başına düşen ölüm değerleri

BCG Uygulayan Ülkeler		BCG Rusya Suşu	
Ülke İsmi	Ölüm /Milyon	Ülke İsmi	Ölüm /Milyon
Andora	518	Panama	37
İspanya	490	Ecuador	33
İtalya	436	Turkey	32
Fransa	346	North Macedonia	28
Birleşik Krallık	299	Dominican Republic	25
Sint Maarten	280	Bulgaria	8
Hollanda	257	Belarus	7
İsveç	217	Russia	5
İrlanda	215	Ukraine	5
Adam Adası	212	Belize	5
Kanal Adaları	201	Colombia	5
Montserrat	200	Bolivia	4
İsviçre	185	Uruguay	4
Monako	102	Azerbajjan	2
Portekiz	86	Cameroon	2
Bermuda	80	Gabon	1
Saint Martin	78	Paraguay	1
Danimarka	72	Fildişi Sahilleri	0,5
Kanada	65		
Slovenya	39		
Panama	37		
Norveç	37		
Martinik adası	37		
Estonya	35		
Finlandiya	34		
Ekvator	33		
İngiliz Virgin Adaları	33		
Türkiye	32		
Romanya	31		
Antigua ve Barbuda	31		
Guadelupe	30		
İzlanda	29		
Kuzey Makedonya	28		
Bahama Adaları	28		
Macaristan	27		
Lihtenştayn	26		
Turks ve Caicos Adaları	26		
Dominik Cumhuriyeti	25		
İsrail	23		
Moldova	23		
Peru	21		
Barbados	21		
Çekya	20		
Brezilya	19		
Aruba	19		
Sırbistan	17		
Bosna Hersek	17		
Lithuania	15		
Mayotte Adası	15		
Cayman Adaları	15		
Hırvatistan	13		
Yunanistan	12		
Güney Kıbrıs	12		
Meksika	10		
Cezayir	10		
Karadağ	10		
Ermenistan	9		
Arnavutluk	9		
Malta	9		
Bulgaristan	8		
Birleşik Arap Emirlikleri	7		
Belarus	7		
Mauritius	7		
Curaçao	6		
Letonya	6		
Honduras	6		
Trinidad ve Tobago	6		
Rusya	5		
Kolombiya	5		
Güney Kore	5		
Ukrayna	5		
Filipinler	5		

Bahreyn	5	
Belize	5	
Küba	5	
Suudi Arabistan	4	
Fas	4	
Kuveyt	4	
Yeni Zelanda	4	
Bolivya	4	
Lübnan	4	
Uruguay	4	
Japonya	3	
Katar	3	
Endonezya	3	
Avustralya	3	
Slovakya	3	
Tunus	3	
Singapur	2	
Umman	2	
Irak	2	
Azerbeycan	2	
Kamerun	2	
Cibuti	2	
Burkina Faso	2	
Jamaika	2	
Liberya	2	
Cabo Verde	2	
San Marino	1,3	
Pakistan	1	
Güney Afrika	1	
Kazakistan	1	
Afganistan	1	
Kosta Rika	1	
Nijer	1	
Kırgızistan	1	
Gürcistan	1	
Somali	1	
Mali	1	
El Salvador	1	
Paraguay	1	
Gabon	1	
Bangladeş	0,9	
Esvatini	0,9	
Filistin	0,8	
Tayland	0,7	
Ürdün	0,7	
Ekvator Ginesi	0,7	
Togo	0,7	
Hindistan	0,6	
Guatemala	0,6	
Nikaragua	0,5	
Fildişi Sahilleri	0,5	
Hong Kong	0,5	
Gine	0,5	
Haiti	0,5	
Gambia	0,4	
Senegal	0,4	
Venezuela	0,4	
Sudan	0,4	
Sierra Leone	0,3	
Ghana	0,3	
Sri Lanka	0,3	
Tayvan	0,3	
Kongo	0,3	
Kenya	0,3	
Libya	0,3	
Zimbabve	0,3	
Moritanya	0,2	
Nijerya	0,2	
Tanzanya	0,2	
Suriye	0,2	
Malavi	0,2	
Zambia	0,2	
Myanmar	0,09	
Burundi	0,08	
Benin	0,08	
Angola	0,06	
Etyopya	0,03	
TOPLAM (ölüm/milyon)	5444	205

suşunu kullanması ilginçtir.^[18,19] Bu gözlem de “erken” aşı suşlarının eğitilmiş bağışıklığı tetikleyebilme kapasitesinin daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bir başka analiz ile de ülkemizin de kullandığı Rusya suşunun durumunu değerlendirdik. BCG kullanan ülkeler arasında (148 ülke), 18 ülkede Rusya suşunun kullanıldığı bildirilmektedir (Tablo 2). Bu ülkelerdeki milyon popülasyonda oluşan ölümleri karşılaştırdığımızda (Şekil 3), Rusya suşunun kullanıldığı ülkelerde daha az bir ölüm oranı gözlemlendiği anlaşılmaktadır. Şekil 3’teki verilere göre milyon kişideki ölüm ortalaması yaklaşık 38 iken Rusya suşunun kullanıldığı ülkelerde bu değer 11 olarak görülmektedir (p=0,00171).

Tüm bu bilgiler ışığında salgının başlangıç noktası olan Çin ile çok geniş seyahat ve ticaret ağlarına sahip Asya ve Afrika ülkelerinde vaka sayısının beklenenden çok altında olmasının nedenlerinden bir tanesinin BCG aşılmasının sağladığı heterolog spesifik olmayan koruma olabileceği hipotezini öne sürmekteyiz. Bu hipotezin geçerliliğini test etmek sadece pandeminin süresi boyunca BCG ile aşılanmış ve aşılanmamış popülasyonların epidemiyolojik verilerini karşılaştırmak ile mümkündür. Pandemi süresince bu hipotezin aksine gelişmeler olmaz ise hipotezin geçerliliğinin hayat kurtaracak yankıları olması mümkündür. BCG aşısının uygulandığı yaşlı insanlarda bile akut solunum yolu enfeksiyonlarını engellediği bilindiğinden^[6], spesifik bir aşı geliştirilene kadar SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma riski yüksek insanlara özellikle “erken” BCG aşı suşlarından birisi uygulanabilir. Bu yaklaşım özellikle ilk basamak sağlık çalışanları için de faydalı olabilir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions: Concept: MG; Design: MG, IG; Data Collection or Processing: MG, IG, ICA, EMI, ICY, VY; Analysis or Interpretation: MG, IG, ICA, EMI, ICY, VY; Literature Search: MG, IG, ICA, EMI, ICY, VY; Writing: MG, IG, ICA, VY; Critical Review: MG, IG, ICA, EMI, ICY, VY.

Conflicts of Interest: None

Funding Information: None

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız

Yazarlık Katkısı: Fikir: MG; Tasarım: MG, IG; Veri Toplama ve İşleme: MG, IG, ICA, EMI, ICY, VY; Analiz/Yorum: MG, IG, ICA, EMI, ICY, VY; Literatür Tarama: MG, IG, ICA, EMI, ICY, VY; Yazıyı yazar: MG, IG, ICA, VY; Eleştirel Değerlendirme: MG, IG, ICA, EMI, ICY, VY.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansal destek: Kullanılmamıştır.

Kaynaklar

1. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-we-can-beat-covid-19-virus-through-solidarity>
2. Aaby P, Kollmann T, Benn C. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: public-health, immunological and conceptual challenges. *Nat Immunol* 2014;15:895–9. [Crossref]
3. Roth A, Gustafson P, Nhaga A, Djana Q, Poulsen A, Garly ML, et al. BCG vaccination scar associated with better childhood survival in Guinea-Bissau. *Int J Epidemiol* 2005;34:540–7. [Crossref]
4. Hollm-Delgado MG, Stuart EA, Black RE. Acute lower respiratory infection among Bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccinated children. *Pediatrics* 2014;133:e73–81. [Crossref]
5. de Castro MJ, Pardo-Seco J, Martínón-Torres F. Nonspecific (Heterologous) Protection of Neonatal BCG Vaccination Against Hospitalization Due to Respiratory Infection and Sepsis. *Clin Infect Dis* 2015;60:1611–9. [Crossref]
6. Wardhana, Datau EA, Sultana A, Mandang VV, Jim E. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. *Acta Med Indones* 2011;43:185e90. <http://www.inactamedica.org/archives/2011/21979284.pdf>
7. Higgins JPT, Soares-Weiser K, Reingold A. Systematic review of the non-specific effects of BCG, DTP and measles containing vaccines. 2014. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/3_NSE_Epidemiology_review_Report_to_SAGE_14_Mar_FINAL.pdf
8. Jensen KJ, Larsen N, Biering-Sorensen S, Andersen A, Eriksen H B, Monteiro I, et al. Heterologous immunological effects of early BCG vaccination in low-birth-weight infants in Guinea-Bissau: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2015;211:956–67. [Crossref]
9. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 2011;9:355–61. [Crossref]
10. Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1473–8. [Crossref]
11. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe* 2018;23:89–100.e5. [Crossref]
12. Brosch R, Gordon SV, Garnier T, Eiglmeier K, Frigui W, Valenti P, et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:5596–601. [Crossref]
13. Behr MA, Schroeder BG, Brinkman JN, Slayden RA, Barry CE 3rd. A point mutation in the *mma3* gene is responsible for impaired methoxymycolic acid production in *Mycobacterium bovis* BCG strains obtained after 1927. *J Bacteriol* 2000;182:3394–9. [Crossref]
14. Zeyland J, Piasecka-Zeyland E. Sur la vitalité du BCG dans l’organisme vacciné. *Ann Inst Pasteur* 1936;56:46–51.
15. Hayashi D, Takii T, Fujiwara N, Fujita Y, Yano I, Yamamoto S, et al. Comparable studies of immunostimulating activities in vitro among *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin (BCG) substrains. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;56:116–28. [Crossref]
16. Korf J, Stoltz A, Verschoor J, De Baetselier P, Grooten J. The *Mycobacterium tuberculosis* cell wall component mycolic acid elicits pathogen-associated host innate immune responses. *Eur J Immunol* 2005;35:890–900. [Crossref]

17. Beken SV, Al Dulayymi JR, Naessens T, Koza G, Maza-Iglesias M, Rowles R, et al. Molecular structure of the Mycobacterium tuberculosis virulence factor, mycolic acid, determines the elicited inflammatory pattern. *Eur J Immunol* 2011;41:450–60. [[Crossref](#)]
18. Ritz N, Curtis N. Mapping the global use of different BCG vaccine strains. *Tuberculosis (Edinb)* 2009;89:248–51. [[Crossref](#)]
19. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med* 2011;8:e1001012. [[Crossref](#)]
20. Fallah F, Nasiri MJ, Pormohammad A. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine in Iran. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2018;11:22. [[Crossref](#)]
21. Hu Y, Chen Y, Liang H, Wang Y. An Overview of Coverage of BCG Vaccination and Its Determinants Based on Data from the Coverage Survey in Zhejiang Province. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1155. [[Crossref](#)]