

Çocukluk Çağı Aşıları ve Covid-19 Enfeksiyonu

Childhood Vaccines and Covid-19 Infection

Şule BÜYÜK YAYTOKGİL, Müge TOYRAN

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZ

Koronavirus 2019 hastalığı (COVID-19) Aralık 2019 da Wuhan/ÇİN' de başlayıp, kısa sürede küresel halk sağlığı krizine dönüşerek Mart 2020 de pandemi olarak kabul edilmiştir. Özellikle akciğerleri tutarak ciddi ve ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir. Tüm dünyada çocukların bu hastalıktan daha az veya daha hafif etkilendikleri görülmüştür. Etkin bir tedavisi veya COVID-19'a karşı özel bir aşısı bulunana kadar, çocuklardaki bu iyi seyirden çeşitli ipuçları bulunmaya çalışılmıştır. Ve çocukluk çağı aşılarının koruyucu etkisi olabileceği hipotezi ortaya atılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu durum daha önceki pandemilerden elde edilen 'Eğitilmiş immün yanıt' mekanizması ile veya önceki endemik hastalıklarda gösterilen 'çapraz koruma' ile açıklanmaktadır. Fakat etkili olmadığına dair karşıt görüşler de mevcuttur. Bu yazıda, ülkemiz aşı programında da yer alan, çocukluk çağı canlı aşıları olan KKK, BCG ve inaktif aşıları olan influenza, hepatit A ve Boğmaca aşılarının, COVID-19'a karşı bağışıklık cevabı gelişmesinde, etkilerinin belirlenmesi ve gelecekteki olası yeni pandemiler için de yön gösterici olabilmesi için literatür gözden geçirilmiştir. Tümü 2020 de yayınlanan bu konu ile ilgili makalelerin bulguları özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Aşı, BCG aşısı, Çocukluk çağı aşıları, HAV aşısı, İnfluenza aşısı, KKK aşısı

ABSTRACT

Coronavirus 2019 disease (COVID-19) started in Wuhan/ China in December 2019 and turned into a global public health crisis in a short time and was accepted as a pandemic in March 2020. It can cause serious and fatal consequences, especially by involving the lungs. All over the world, it has been observed that children are less and mildly affected by this disease. Until an effective treatment or a special vaccine against COVID-19 was found, several clues were sought from this good prognosis of children. And various studies have been carried out by putting forward the hypothesis that childhood vaccines may have a protective effect. This is explained by the 'trained immune response' mechanism obtained from previous pandemics or the 'cross protection' shown in previous endemic diseases. But there are also opposing views that it is not effective. In this article, we will discuss the effects of alive vaccines MMR vaccines and BCG vaccines and inactive vaccines, influenza, hepatitis A and whooping cough vaccines, which are also included in the vaccination program of our country, on the development of immune response against COVID-19 and a direction for possible new pandemics in the future. The literature has been reviewed to be illustrative for this issue. The findings of the articles on this subject, all published in 2020, are summarized.

Key Words: Vaccine, BCG vaccine, Childhood vaccines, HAV vaccine, İnfluenza vaccine, MMR vaccine



0000-0002-9393-7497 : BÜYÜK YAYTOKGİL Ş
0000-0002-2490-0551 : TOYRAN M

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Conflict of Interest: On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Atıf yazım şekli / How to cite : Büyük Yayıtkgil Ş ve Toyran M. Çocukluk Çağı Aşıları ve Covid-19 Enfeksiyonu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2023;17:74-84.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Şule BÜYÜK YAYTOKGİL

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: suleruveydabuyuk@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 21.02.2021

Kabul tarihi / Accepted : 07.05.2021

Elektronik yayın tarihi : 07.01.2022

Online published

DOI: 10.12956/tchd.884410

GİRİŞ

Akut şiddetli respiratuar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'in yol açtığı COVID-19 hastalığı 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak kabul edilmiştir (1). DSÖ 22 Kasım itibarı ile yaklaşık 57.8 milyon kişinin hastalığa yakalandığını ve yaklaşık 1.3 milyon kişinin öldüğünü bildirmiştir (2). COVID-19 hastalığı, yaş, cinsiyet ve sağlık durumuna göre çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkabilmektedir. İlerleyici akciğer hastalığı, sepsis ve ölüm gibi kötü etkilere yol açabilen bu virüsün çocukları daha az enfekte ettiği ve enfekte çocuklar arasında ise daha az şiddetli klinik bulgulara neden olduğu görülmüştür (3-5). Örneğin, Çin, İtalya ve Güney Kore'de 10 yaş altı çocukların daha az hastalandığı veya hastalığı daha hafif geçirdikleri bildirilmiştir (6). Yine, Çin'de enfekte kişilerin %0.9'unun çocuk olduğu ve çocuklarda mortalitenin olmadığı, buna karşın yenidoğanlarda daha semptomatik ve daha ağır seyirli olduğu görülmüştür (4,5). Bu durum COVID-19'un neden yenidoğan dışındaki çocuklarda daha az sıklıkta veya daha az kötü seyirli olduğu sorusunu gündeme getirmiştir. Bunun üzerine 'Çocukluk çağı aşılarının spesifik olmayan veya çapraz koruması olabileceği' hipotezi ortaya çıkmıştır (7). Bu nedenle KKK, BCG gibi çocukluk çağı aşılarının COVID-19 ve kötü etkilerine karşı koruyucu olup olmadığı konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Aşıların, spesifik olmayan bağışıklık ve çapraz koruma özelliklerinin COVID-19 gibi büyük bir pandemiye yol açan SARS-COV2'ye karşı da sağlandığının gösterilmesi, tüm dünyadaki aşı politikalarını güçlendirerek olası yeni pandemilerin kontrolde tutulmasını sağlayabilir. Bu açıdan yol gösterici olması için; bu çalışmada, literatürdeki çocukluk çağı aşılarının COVID-19'a karşı koruyuculuğu olduğunu savunan veya bu hipoteze karşı olan çalışmalar özetlenmiştir. Bu sayede çocukluk çağı aşılarının farklı bir etkisini hatırlatarak, ulusal aşı programlarının önemini vurgulamak ve etkin tedavi ve aşısı uygulanana kadar COVID-19 için geçici bir çözüm ihtimalini değerlendirmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu derleme yazılırken, sağlık bilimleri veri tabanı 'PUBMED'de' 'COVID-19 ve çocukluk çağı aşıları', COVID-19 -KKK, COVID-19 -BCG, COVID-19 oral polio virus, COVID 19-influenza, COVID-19 hepatit A, COVID-19-hepatit B anahtar sözcükleri ile tarama yapılarak, İngilizce literatürdeki çalışmalar incelenmiştir. Aynı anahtar sözcükler ile 'google akademik' sitesinden hem İngilizce hem Türkçe dilinde arama yapılarak bulunan makale, mektuplar ve diğer çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Yapılan taramalar sonucunda bu konuda İngilizce literatürde yayınlanmış makalelerden 40 makalenin derlemesi yapılmıştır. Türkçe dilinde makale bulunamamıştır. Dahil edilen makalelerin kısa özeti Tablo I' de verilmiştir, hipotez ve yorumdan ibaret

olan makaleler tabloya dahil edilmemiştir. Bu konuda 'clinical trial' sitesinde halen devam etmekte olup sonuçları henüz yayınlanmayan 17 çalışma bulunmakta olduğu görülmüştür.

Çocukluk Çağı Aşılarının Covid-19'a Karşı Etkinliğini Sağlayabilecek Olası Mekanizmalar

Heterolog Koruma: Rutin zayıflatılmış ve canlı çocukluk çağı aşılarının aşı ilişkili olmayan diğer enfeksiyöz hastalıklar sebebi ile olan hastane yatışlarını ve mortaliteyi azaltmak gibi non spesifik koruyucu etkileri olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (8-10). Bunun gibi, bir aşının spesifik kullanım amacının ötesinde bir koruyucu etki sağlamasına heterolog koruma denilmektedir. Bu hipotez ilk kez 1990'larda Peter Aaby tarafından Bandim Health Projesinde Batı Afrika'da öne sürülmüştür (11). 1980 yılında çiçek aşının non-spesifik hastalık morbiditesinde azalma sağladığı, 1920-1930'larda ise BCG aşısının non-spesifik enfeksiyöz hastalıkların mortalitesini azaltabildiği ve 1960'larda ise OPV aşısının hem non-spesifik morbiditeyi hemde mortaliteyi azalttığı görülmüştür (11). Çiçek, BCG, oral polio ve kızamık aşıları beklenenin ötesinde bir mortalite azalmasına yol açmıştır. BCG ve çiçek aşılarının doğal ölümleri de azaltarak yaşam süresini arttırdığı görülmüştür (12). Yine BCG aşısının solunum yolu enfeksiyon sıklığını ve sepsis nedeni ile hastane yatışını azalttığı gösterilmiştir. 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada ise BCG'nin viral enfeksiyonlara karşı koruma sağladığı, latent virüs enfeksiyonlarındaki reaktivasyonu engellediği, viral enfeksiyon ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (9). Kızamık aşısının ise çocukluk döneminde (3 veya 5 yıla kadar) % 30-86 arasında değişen mortalite azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (8). Benzer şekilde, BCG aşısı olanlarda da, diğer hastalıklara karşı ölüm oranında % 25'lik bir azalma bildirilmiştir (13). Aşıların bu, eğitilmiş bağışıklık ve çapraz koruma ile sağladığı heterolog etkisinin COVID-19 için de etkili olabileceği düşünülmüştür (14-16). Aşıların bu heterolog etkilerinin daha sonra yaşlanma, immünosupresyon ve komorbidite durumları ile azalabildiği görülmüştür, bu da çocukları çocukluk çağı aşılarının korumuş olabileceği hipotezini destekleyebilir (3).

a. Eğitilmiş Bağışıklık: BCG aşısının non-spesifik, koruyucu etkilerinin ağır kombine immün yetmezlikli farelerde de gözlenmesi; bu korumanın T ve B lenfositlerden bağımsız bir yol ile olduğunu göstermiştir (17). Bu non-spesifik koruyucu etkinin, monosit, makrofaj ve NK hücreleri gibi doğal immün hücrelerin fonksiyonel ve epigenetik olarak yeniden programlanması sonucu ortaya çıkan 'eğitilmiş immünite' aracılığı ile olduğu düşünülmüştür (18,19). Çünkü aşıların; innate hücrelerin epigenetik transkripsiyonel olarak yeniden programlanmasını sağlayarak, micro RNA artışına yol açıp, myeloid hücre proliferasyonunu arttırdıkları ve aerobik glikolizasyona doğru metabolik kayma sağladıkları ve tüm bunların sonucunda ise eğitilmiş innate immün hafızayı indükledikleri gözlenmiştir (20). Eğitilmiş bağışıklığın indüksiyonunun ise, ilişkili olmayan patojenler ile ikincil uyarım sonucunda; makrofaj ve monositlerin tepkisini, sitokin salınımını ve reaktif oksijen üretimini arttırdığı gözlenmiştir (19). Ek olarak, daha önce fare modelinde

Tablo 1: Literatürde çocukluk çağı aşıları ve covid_19 enfeksiyonu.							
Konu	İlk Yazar İsmi	Ülke	Yöntem	Vaka Sayısı	Vakaların Yaş Aralığı	Sonuç	Yorum
Mekanizma	Young A	Birleşik Krallık	KKK ile SARS-COV2 arasındaki homoloji araştırılmış. Ayrıca COVID-19 hastalık şiddeti ile Rubella IGG arasındaki ilişkiye bakılmıştır.	6 hasta	-	*Rubella ve SARS-COV2 arasında %29 aminoasit(aa) sekans homolojisi *Kızamık ve kabakulak ile de füzyon protein homolojisi *Rubella antikorları ile korele olarak KKK aşısı yaptırmayanlarda COVID-19 seyri daha kötü olduğunu göstermiştir.	KKK aşısının aa sekans homolojisi sebebi ile COVID-19'un hastalık şiddetinin azalttığını belirtmişlerdir.
	Nuova G	USA	İmmünohistokimyasal olarak SARS-COV2 ve mycobacterium Bovis arasındaki sekans homolojisi araştırılmıştır.	-	-	SARS-COV2 zar proteini ile mycobacterium bovisin özgü LTR C proteini arasında 12 ardışık aa'ın benzer olduğu görülmüştür.	BCG aşısının SARS-COV2'ye karşı spesifik immüniteyi indüklediğini belirtmişlerdir.
	Kandeil A	Global	BCG, Phomokok, Rotavirüs, Difteri, Tetanoz, Pertusis, Hepatit B, Hemofilus influenza, Hepatit B, Meningokok, KKK aşılarının SARS-COV2'ye karşı nötralizan antikor sağlayıp sağlamadıklarını BALB/c farelerde değerlendirilmiştir.	140 serum örneği değerlendirilmiştir.	-	İnaktif SARS-COV 2 aşısı nötralizan antikor oluşturabilirken, Çocukluk çağı aşılarının SARS COV2'ye karşı nötralizan antikor oluşturmadığı gösterilmiştir.	Eğer bu aşılardan COVID-19'a karşı herhangi bir koruyuculuğu varsa bile bunun antikor ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.
	Gursel M	Türkiye	BCG aşısı kampanyası olan ve olmayan ülkelerdeki COVID-19 ilişkili ölümlerle ilgili veriler karşılaştırılmıştır.	-	-	Ülkelerin nüfus büyüklüğüne göre COVID-19 ilişkili ölümlerin, BCG aşısı olmayan ülkelere göre ulusal BCG aşılama oranları önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir.	BCG aşısının COVID-19'a karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir.
BCG (koruyucu)	Escobar LE	ABD	BCG aşısının Ülkelerdeki covid-19 ilişkili ölüm oranları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.	-	Her yaş grubu	BCG indeksindeki her %10 luk artışın COVID-19 mortalitesinde 10,4 kat azalma sağladığını saptamışlardır.	BCG aşısının COVID-19 mortalitesini azalttığını belirtmişlerdir.
	Ventura L	İtalya	121 ülkenin BCG aşısı şeması ile COVID-19 vaka ve ölümleri epidemiyolojik olarak incelenmiştir.	121 ülke verileri	-	BCG aşılamanın son 10 yılda zorunlu olan ülkelere, COVID 19 vaka sayısının (ortalama %50) ve mortalitesinin (ortalama %80) önemli ölçüde azaldığını tespit etmişler. Ve bu azalmaya hastalığın yaz mevsiminde başlamasının da katkı sağladığını belirtmişler.	BCG aşısı ve çeşitli sosyo-ekonomik faktörlerin COVID-19 vaka ve mortalitesi arasındaki güçlü bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Konu	İlk Yazar İsmi	Ülke	Yöntem	Vaka Sayısı	Vakaların Yaş Aralığı	Sonuç	Yorum
BCG (koruyucu)	Weng CH	ABD	Kohort, 19 Mart- 29 nisan 2020 tarihleri arasında ABD Rhode adasındaki bir sağlık merkezindeki COVID-19 pozitifliği saptanan hastalar BCG aşılama durumlarına göre analiz edilmiştir.	120	>18 yaş	BCG aşısı yaptırılarda COVID-19 hastalığı seyri sırasında hastaneye yatış daha düşük bulunmuştur (%3,7 ye karşı %15,8). Bu ilişki çok değişkenli regresyon analizi ile demografik bulgular ve komorbiditeler ile değerlendirildiğinde de değişmeden kalmıştır.	BCG aşısının COVID-19 hastalığının ağır geçirmesini önlediğini saptamışlardır.
	Moorlag SCFM	Çok merkezli	Son 5 yılda BCG aşısı olan ve olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşan 3 kohortta COVID-19 ve semptomları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.	430	>18 yaş (23-80 IQR)	Bu çalışmadaki veriler BCG aşılmasının COVID-19 döneminde güvenli olduğunu gösterirken, hastalığa karşı potansiyel yarar konusunda net bir bilgi sunamadığı belirtilmiştir.	BCG aşılması COVID-19 döneminde güvenli bulunmuş fakat SARS-COV2 ye karşı potansiyel bir yararının olup olmadığının ilişkin randomize klinik çalışmalar ihtiyacı vardır.
	Kinoshita M	Japonya	Japonya'daki BCG aşısı kapsama ile SARS-COV2 hastalık ilişkisi değerlendirilmiştir.	-	>18 yaş	1999-2002, 2004 ve 2012 dönemlerinde BCG aşısı yapılmayanlarda yapılanlara göre COVID-19 sıklığı daha yüksek bulunmuştur.	COVID-19'a karşı koruyucu bulunmuştur.
	Shet A	ABD	Kamuya açık veriler kullanılarak ülkenin ekonomik durumu, yaşlıların oranı dahil karışıklık yaratan faktörleri düzenledikten sonra BCG ile COVID-19 a atfedilen ölüm oranları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.	-	-	BCG aşılması yapılan ülkelerde COVID-19 a atfedilen ölüm oranı BCG kullanmayan ülkelere göre 5,8 kat daha düşüktür.	BCG aşılması ile COVID-19 a bağlı ölüm oranı arasında ters ilişki saptanmıştır.
BCG (Koruyucu değil)	Haniel U	İsrail	BCG aşılmasının yapıldığı son 3 yıl ile (1979-1981) ve aşılamanın durdurulduğu yapılmadığı ilk 3 yıl (1983-1985) doğumlarıdaki COVID-19 sıklığı PCR sonuçlarına göre değerlendirilmiştir.	5933 (3064 aşıllı/2869 aşızsız)	35-41 yaş	COVID-19 sıklığı ile BCG aşılama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanamamıştır.	BCG aşısının COVID-19 a karşı koruyucu olmadığı belirtilmiştir.
	Hensel J	ABD	2017 de güncellenen BCG atlasına göre COVID-19 yayılım ve mortalitesi arasındaki ilişki analiz edilmiştir.	-	-	Karşıtıcı değişkenler dikkate alındığında BCG aşılama politikası ile COVID-19 yayılma oranı ve ölüm yüzdesi arasında bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, sigara ve yandaş hastalıkların COVID-19 yayılma oranı ve ölüm yüzdesi üzerinde önemli ölçüde etkili olduğu görülmüştür.	BCG aşılması COVID-19 a karşı koruyucu bulunmamıştır.

Konu	İlk Yazar İsmi	Ülke	Yöntem	Vaka Sayısı	Vakaların Yaş Aralığı	Sonuç	Yorum
BCG (Koruyucu değil)	Miller A	Newyork/ABD	Dünya BCG aşısı atlasındaki veriler ile COVID-19 ve mortalitesi arasındaki ilişki analiz edilmiştir.	-	Her yaş	Karıstırıcı değişkenler için düzenleme yapıldıktan sonra BCG aşılması ile COVID-19 yayılma oranı ve ölüm oranı arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır.	BCG aşısı COVID-19 ve mortalitesine karşı koruyucu değil demişlerdir.
	Allam F	Mısır	BCG aşısının koruyucu olduğunu öne süren çalışmalara karşı, koruyucu olmadığına dair görüş bildirmiştir.	-	-	*BCG aşısının Çin'in de rutin aşı şemasında olması *en çok etkilenen ülkelerden biri olan İran'da BCG aşılama oranının neredeyse %99 olması *Afrika'da en çok etkilenen ülke olan Mısırda da BCG aşılamanın %95 olması *İspanyada 1924-1980 arasında BCG aşılamanın olmasına rağmen yaşlı popülasyonun çok etkilendiği belirtilmiştir.	BCG aşısı COVID-19 a karşı koruyucu değildir diye görüş belirtmişlerdir.
KKK Aşısı (Koruyucu)	Asahara M	Japonya	1. Diamond Prenses gemisindeki insanların COVID-19 enfeksiyon ve ölüm oranları, 2. Ülkeler arasındaki ölüm sayılarını 3. Uluslar arasındaki toplam ölümlerin maksimum günlük artış oranları değerlendirilmiştir.	-	-	1. Gemide bulunan BCG aşısı yapılan ülkelere olan kişiler ile yapılmayan ülkelere olan kişiler arasında kişi başına COVID-19 enfeksiyonu ve ölüm oranı benzer bulunmuş 2. Ülkeler COVID-19 geliş zamanlarına göre değerlendirildiğinde ölüm sayıları farklı bulunmadı 3. Ölümlerdeki maksimum günlük artışlar BCG yapılan ve yapılmayan ülkelere benzer bulunmuştur	BCG aşısı COVID-19 a karşı koruyucu bulunmamıştır.
	Young A	Birleşik Krallık	KKK ile SARS-COV2 arasındaki homoloji araştırılmış. Ayrıca COVID-19 hastalık şiddeti ile Rubella IGG arasındaki ilişkiye bakılmıştır	6 hasta	-	*Rubella ve SARS-COV2 arasında %29 aminoasit sekans homolojisi *Kızamık ve kabakulak ile de füzyon protein homolojisi *Rubella antikorları ile korele olarak KKK aşısı yaptırmayanlarda COVID-19 seyrinin daha kötü olduğunu göstermişler.	KKK aşısının aa sekans homolojisi sebebi ile, COVID-19 un hastalık şiddetini azalttığını belirtmişlerdir.
Gold JE	Çok merkezli-merkezleri yazabiliriz ülke olarak	KKK IGG titre düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.	80	>18 (mean 30.6)	*Kabakulak IGG titreleri ile COVID-19 şiddet ve semptom skorunun ters orantılı olduğu tespit edilmiştir	*KKK aşısı ile kabakulak antikor titrelerinin ; COVID-19 hastalık şiddetini azalttığı bulunmuştur	

Konu	İlk Yazar İsmi	Ülke	Yöntem	Vaka Sayısı	Vakaların Yaş Aralığı	Sonuç	Yorum
İnfluenza-Koruyucu	Ragni P	İtalya	İnfluenza aşısının SARS-COV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı ve klinik sonuçları etkileyip etkilemediği, COVID-19 PCR negatif ve pozitif olanlardan oluşan 2 grup arasında araştırılmıştır	17680	COVID-19 testi yapılanlar yaş aralık olarak vermemiş gruplanmış	İnfluenza aşısı yapılanlarda COVID-19 pozitifliği daha yüksek (%34,2 a daha yaşlı ve daha çok morbiditeye (hipertansiyon, kanser gibi) sahip olduğu görülmüş. COVID-19 salgını ile paralel olarak aşılanan küçük grupta ise koruyucu olduğu görüldü.	İnfluenza aşısı yapıma zamanına göre COVID-19 a karşı koruyabilir. Bunun dışında ise hastane yatışı ve mortalitesi üzerinde bir etkisi gösterilememiştir.
	Thindwa D	Çok merkezli-global	WHO'nun verilerine göre İnfluenza ve pnömokok aşılmasının hem hedeflenen hastalık üzerindeki hem de COVID-19 üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.	-	-	İnfluenza ve pnömokok aşıları İnfluenza ve pnömokok hastalıklarını ve hastane yatışlarını azaltarak dolaylı olarak COVID-19 bulaşını azaltabilir ve COVID-19 için ayrılabilecek sağlık imkan ve harcamalarını artırabilir.	İnfluenza ve pnömokok aşıları hedeflenen hastalıkların yükünü azalttığı gibi COVID-19 morbiditesini de önleme potansiyeline sahiptir demişlerdir.
	Amato M	İtalya	İnfluenza aşısının 65 yaş ve üzerindeki COVID-19 yayılımını azaltıp azaltmadığı değerlendirilmiştir. Sars cov2 seroprevelansı, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı ve mortalite olmak üzere 4 parametre değerlendirilmiştir.	Toplum verileri ulusal web sitesinden incelenmiş	65 yaş ve üzeri	*İnfluenza aşısı ile aşılanma ile COVID-19 seroprevelansı, hastaneye ve yoğun bakıma yatış sıklığı ve ölüm oranı arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır	65 yaş ve üzerinde İnfluenza aşısının COVID-19 hastalık yayılımını ve şiddetini azalttığını belirtmişlerdir
Hepatit-A-Koruyucu	Massoudi N	İran	2019 Yılında İnfluenza aşısı yapılan ve yapılmayan Halk sağlığı çalışanları arasındaki COVID-19 insidansına bakılmıştır	261	Median 40 Erişkin hasta	80 COVID-19 vakası içinden sadece 3'ünün İnfluenza aşısı yaptığını, ama 181 sağlıklı kontrolden ise 87'sinde aşının yapılmış olduğunu görmüşlerdir.	İnfluenza aşısının COVID-19 'a karşı koruyucu olduğunu belirtmişlerdir.
	Sarılioğlu F	Türkiye	Takip ettikleri diyaliz hastalarında COVID-19 görülme sıklığının yaklaşık olarak 1/1000 (3/2450) saptanması üzerine, randomize seçtikleri hastalardaki HAV antikor düzeyine bakılmıştır	227	-	Randomize seçilen 227 hastanın %94,7'sinde HAV antikorunu pozitif saptanmışlardır.	HAV aşısının COVID-19'a karşı koruyucu olabileceğini belirtmişlerdir.

gösterilen; ölümcül polimikrobial sepsise karşı canlı zayıflatılmış mantar suşu ile aşılamanın, uzun ömürlü myeloid türevi baskılayıcı hücreler aracılığı ile septik inflamasyonu ve mortaliteyi azaltmasından yola çıkılarak; aşilar ile ortaya çıkan eğitilmiş immün yanıtın indüklediği uzun ömürlü myeloid supresan hücrelerin, COVID-19 ilişkili septik inflamasyonu ve mortaliteyi azaltabileceği öne sürülmüştür (15). Fakat bu eğitilmiş bağışıklık hücrelerin aşidan sonra yalnız 1 yıl boyunca dolaşımında kaldığı gözlenmiştir, bu da; bu konudaki görüş ayrılıklarına yol açmıştır (21).

b. Çapraz Reaksiyon: Başlangıçta hedeflenen bir T klonundan farklı hedeflerde de beklenmedik reaktivite oluşması olarak tanımlanmaktadır. Yani bir T hücresinin birden fazla epitopu tanıyabilmesidir. CD8-T hücrelerinin aynı viral protein üzerindeki iki epitop arasında, yakından ilişkili virüslerin benzer proteinleri arasında veya aynı virüs içindeki benzer iki protein arasında çapraz reaktivite gösterebildiği görülmüştür (22). Lenfosit bağımlı bu mekanizma ile sekonder enfeksiyonun daha hızlı temizlenmesinin sağlanabileceği görülmüştür (23). COVID-19 ile de çocukluk çağı aşiları arasındaki bezer protein ve epitoplar sayesinde T lenfosit yanıtının tetiklenebileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (14). Bu mekanizmalar ile çocukluk çağı aşilarının COVID-19'a ve şiddetli akciğer-sistemik etkilerine karşı da koruma sağlayabileceği ileri sürülerek çeşitli çalışmalar başlatılmıştır.

ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞILARI VE COVID-19'A KARŞI ETKİLERİ

I. BCG Aşısı

BCG aşısı tüm dünyada en çok kullanılan aşılarından birisidir (16). Çeşitli çalışmalar BCG aşılama programı olan ülkelerde, olmayanlara göre COVID-19 morbidite ve mortalitesinin azaldığını göstermiştir (24-32). Örneğin, Shet A ve ark. (33) BCG aşısı yapılanlarda yapılmayanlara göre mortalitenin 5.8 kat azaldığını bulmuşlardır. Escobar ve ark. (25) ise çalışmalarında sosyoekonomik olarak benzer olan Avrupa ülkelerindeki BCG aşılanma indeksleri ile COVID-19 ilişkili mortalite oranlarını karşılaştırmışlardır. BCG indeksindeki her %10'luk artışın COVID-19 mortalitesinde %10.4 azalma ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca hastalığın yayılmasını da engellediği düşünülmüştür, örneğin Kinoshita ve ark. (34), çalışmalarında 1999-2002, 2004 ve 2012 yıllarındaki rutin infant BCG aşılama kapsamına göre, Japonyadaki iller arası COVID-19 prevelanslarını değerlendirmişlerdir; 1999-2002 arasında aşılama kapsamı %40'lardayken, 2006-2010 yılları arasında ülkede, bu oran giderek arttırılmıştır. BCG aşısının kapsamının artması ile COVID-19 prevelansı arasında negatif korelasyon saptadıkları gibi genç nesil arasında (20-34 ve 40-54 yaş gruplarında, 65 yaş ve üstüne göre karşılaştırıldığında) da yerel COVID-19 yayılmasının önlenmesinde önemli bir etkisinin olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bunların dışında, BCG aşısının, daha önce sağlıklı gönüllülerdeki sarı humma aşısının viremisini azaltmasından yola çıkılarak; COVID-19 virüse karşı oluşturulan aşırı immün yanıtı da önleyerek süper inflamasyonu azaltabileceği ve bu yolla da mortaliteyi azaltabileceği önesürülmüştür (35,36). Çünkü SARS-CoV-2'nin hiperinflamasyon ile sitokin fırtınasına yol açarak, COVID-19 ile ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromuna ve bununla da mortaliteye yol açtığı gözlenmiştir (36,37).

Pereria M ve ark. (26) ise, farklı bir konuya değinerek, orijinal BCG suşlarını kullanan ülkelerde, değiştirilmiş BCG suşları kullanan Avrupa ülkelerine kıyasla daha düşük COVID-19 vaka ölüm oranı kaydedildiğini (Japonya -% 5.4; Brezilya -% 4,7 ve Fransa -% 15.1'e karşı Rüssia -% 1.4, İtalya- % 14.5 ve Birleşik Krallık% 14.0) belirterek, bu durumun farklı BCG suşlarının COVID-19 şiddeti ve mortalitesi üzerinde farklı etkilere sahip olabileceğini düşündürdüğünü vurgulamışlardır. Bütün bu çalışmaların aksine; BCG aşısının COVID-19 a karşı koruyuculuğunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (38-41). Hamiel ve ark. (38) İsrailde BCG aşısı başlanmadan 3 yıl önce (1979-1981 doğumlular) ve başlangıcından 3 yıl sonra (1983-1985 doğumlular) doğan 2 grubu birbiri ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, hem COVID-19 + sıklığında, hem de ağır hastalık sıklığında fark bulamamışlardır. Yine çeşitli çalışmalarda gelir seviyesi, COVID-19 test yapılma oranları, COVID-19'un ülkelere geliş zamanı gibi faktörler dikkate alınarak aşı yapılma oranları ile COVID-19 prevelans ve ölüm oranlarının tekrar değerlendirilmesi ile BCG aşısının koruyuculuğunun saptanmadığı belirtilmiştir (39,40,42). Ayrıca BCG aşı kampanyası olan ülkelerde de ağır vakaların ve ölümlerin olması veya tam tersi aşı politikası olmayan ülkelerde de korunan insanların olmasının BCG'nin koruyuculuğu hipotezine ters düştüğü belirtilmiştir (23,41). Bunların dışında, öne sürülen BCG-KKK aşilarının eğitilmiş immünite ile COVID-19'a karşı koruma sağladığı görüşüne karşı olarak ta, eğitilmiş immünitenin 3ay veya 1 yıla kadar sürebildiği, sonrasında azalarak kaybolduğu belirtilerek, dolayısı ile adölesanlardaki hastalığın daha az ve daha iyi olmasının bunun ile açıklanamayacağı öne sürülmüştür (23). BCG yapılan ve yapılmayan bazı ülkeler arasında COVID-19'a bağlı mortalitelerde çok küçük bir farklılık olsa da, bunun ulusal enfeksiyon kontrol politikaları, sosyal mesafe, insanların davranış değişiklikleri, önceki yerel enfeksiyonlar, ACEI2 genetik polimorfizmi gibi çeşitli faktörlerden etkilenmiş olabileceği belirtilerek bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (42). Ayrıca BCG'nin çeşitli faktörler tarafından maskelenmiş küçük bir koruyucu etkisinin olabileceği, fakat bunun netleştirilmeden gündemde tutulmasının BCG aşı politikası olan ülkeleri iyimserliğe iterek onlar için zararlı sonuçlara yol açabileceği konusunda da uyarıda bulunulmuştur (42).

II. Kızamık Kızamıkçık Kabakulak (KKK) Aşısı

KKK aşısı, tüm dünyada uzun yıllardır güvenilir bir aşı olarak uygulanmaktadır. Bazı yazarlar, bilinen bir aşı olması ve riskli bir aşı olmaması sebebi ile, COVID-19 ve KKK aşısı arasındaki öne sürülen ilişkiyi göz önüne alarak, COVID-19'un yol açtığı kötü

tablolar ve mortaliteye karşı geçici bir çözüm ve profilaksi olarak risk grubunun KKK ile aşılmasını önermişlerdir (15,43,44).

Adam young ve ark. (14), SARS-CoV-2 ve kızamıkçık virüsünün Makro (ADP-riboz-1"- fosfataz) alanları arasında % 29'luk bir amino asit dizisi homolojisi olduğunu belirlemişlerdir. Bu homolog sekansların sağladığı aktivasyonun antikor seviyesini artırarak hastalık yükünü azaltabileceğini bildirmişlerdir. Ve risk grubunun KKK aşısı ile aşılmasının, COVID-19'dan korumaya da, hastalığın kötü gidişini azaltabileceğini öne sürmüşlerdir (14). Benzer şekilde Sidiq ve ark. (45) SARS-COV2 virüs spike glikoproteini ile hem kızamık füzyon proteini hem de kızamıkçık glikoprotein zarfı arasındaki homoloji sayesinde, KKK aşısı ile oluşan humoral bağışıklığın COVID-19'a karşı koruma sağlayabileceği görüşünde olduklarını ancak deneysel analiz yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (45).

Gold JE ve ark. (46) ise kabakulak IgG titresi ile COVID-19 şiddetinin ters orantılı olduğunu göstererek, KKK aşısı ile COVID-19 şiddeti arasındaki teorik ilişkiyi desteklediklerini bildirmişlerdir.

Fidel ve ark. (15), yetişkinlerde KKK aşılmasının düşük riskli olduğunu ve eğitilmiş immün sistem hipotezi doğru çıkarsa; yetişkinlerde KKK (pekiştirici) aşılmasının, COVID-19 pandemisinin kritik bir döneminde hayat kurtarmak için "düşük riskli yüksek ödüllü" bir önleyici tedbirini temsil edeceğini belirtmişlerdir. Aslında KKK aşısının, zaten yüksek riskli yetişkinlerde (yani sağlık çalışanları) ve 1957'den önce doğmuş ve aşısı çocukken almamış kişilerde tavsiye edilmekte olduğunu belirtmişlerdir. KKK aşısını çocuklukta almış olan yetişkinlerin muhtemelen hala hedeflenen virüslere karşı antikor titrelerine sahip olabileceği, ancak daha kısa ömürlü eğitimli doğuştan gelen lökositlere sahip olmadıklarını vurgulamışlardır. Bu nedenle, KKK aşısı, yaşlı yetişkinler için en azından kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı ek koruma sağlayacakken; eğitimli doğuştan gelen hücrelerin eklenmesi ile COVID-19'un en kötü sekellerine karşı da koruma sağlayabileceğini vurgulamışlardır (15). Anbarassu A ve ark. (43), aşı suşları tarafından ortaya çıkarılan IFN'lerin, koruma sağlamada vahşi tip hastalık suşlarından daha verimli olduğunu ve yine aşıyla indüklenen NK hücrelerinin, antiviral aktivitelerinin de daha güçlü ve sağlam olduğunu vurgulayarak KKK aşısı ile indüklenen IFN'lerin, NK hücrelerinin ve çapraz koruyucu antikorların başarılı bir şekilde S-CoV2'yi önleyip, iyileştirebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca COVID-19 a karşı bir immun-profilaksi için KKK aşısının yeniden tasarlanabileceğini önermişlerdir (43).

Nazrul İslam ve ark. (44) ise artan kızamık insidansı ve son baharda görülen influenza ataklarına dikkat çekerek, bu iki hastalığın yol açacağı alt solunum yolu enfeksiyonları ve hastane yatışlarının gerek hastaları gerekse risk altındaki bakıcı ve ebeveynlerini, hastaneden COVID-19 bulaşı riski ile karşı karşıya getirebileceğini belirtmişlerdir. KKK aşısının kızamıktan, influenza aşısının ise influenzadan hastane yatışları azalttığı bilinmektedir,

KKK ve influenza aşılarının bu yönü ile de COVID-19 a karşı toplumsal bir koruyuculuk sağlayabileceği vurgulanmıştır (43). Ayrıca Kızamık hastalığının influenza gibi diğer hastalıkların gelişimini kolaylaştırdığını, bu yüzden COVID-19'a da yakınlığı arttırabileceği konusunda uyarıda bulunarak KKK aşısının bu yönüyle de korumaya katkı sağlayabileceğini belirtmişlerdir (44).

Larenas-Linnemann DE ve ark. (47) ise hipotezden öteye giderek COVID-19 başlangıcında 255 kişiyi KKK aşısı ile aşılamışlardır. Bu gruptan 36 kişinin COVID-19'a yakalandığını, hepsinin de hafif olarak geçirdiğini bildirmişlerdir (sadece 1 hastada 1 günlük oksijen ihtiyacı olduğunu onunda öncesinde astımının olduğunu belirtmişler). Benzer şekilde, USS Roosevelt'teki ABD donanmasındaki, 955 denizcide COVID-19'un hafif şiddette görülmesinin (yalnızca bir hastaneye yatış) KKK aşılarının yapılmasının bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür (48).

Bunların aksine, KKK aşısının COVID-19 a karşı koruyuculuğuna eleştirel veya karşıt görüş sunan yazarlar da olmuştur (49-50). Desphande S ve Balaji S, Hindistanda Edmonston-Zagreb suşunu içeren KKK aşısının kullanıldığını ve bunun da seropozitifliğinin erişkin yaşlara kadar devam ettiğini, bu yüzden booster doz gerekmediğini belirtmişlerdir (49). Ayrıca, sekans homoloji benzerliği çalışmalarına atfen ise aynı homolojinin E.Coli ile veya diğer bir çok koronavirüs tipleri ile sağlanabileceği bunun COVID-19'dan korumayacağı, ama enfeksiyonun kötü gidişatına faydalı olabileceğini ancak klinik çalışmalar olmadan her birinin birer spekülasyondan ibaret olduğunu vurgulamışlardır (49).

III. İnfluenza Aşısı (IA)

Dünya sağlık örgütü mevsimsel influenza aşısını hamileler, 65 yaş üstü olanlar, kronik hastalıkları olanlar ve sağlık çalışanları olmak üzere risk grubuna rutin olarak önermektedir (51). Bazı çalışmalarda %60'a kadar varan COVID-19, influenza koenfeksiyonu bildirilmiştir (52).

İnfluenza aşısının influenzaya karşı koruyuculuğu ve hastane yatışlarını azalttığı bilinmektedir. COVID-19 ile benzer sezona denk gelen ülkeler için influenza vakalarının azalması, COVID-19 olmayan hastalara bakmak için gereken kaynakları ve iş gücünü azaltarak ülkelere ek fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür (53).

Ayrıca COVID-19 ve influenza, benzer semptomlar ile ortaya çıkabileceği için, influenza virüsünün azaltılmasının, COVID-19'un özgülüğünü de arttıracığı vurgulanmıştır (53).

Pietro Ragni ve ark. (54), İtalyanın Reggio Emilia eyaletinde 17608 kişide influenza aşısının COVID-19 tanısı ve gidişatına etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; influenza aşısının hastaneye yatış ve ölüm üzerinde etkisinin olmadığını ama özellikle >65 yaşta kişilerde COVID-19 pozitifliğini azalttığını bildirmişlerdir. Amato M ve ark. (55) ise çalışmalarında, 65 yaş ve üzerilerde influenza aşısının; COVID-19 seroprevalansı ve hastane yatışı, yoğun bakım gereksinimi ve mortalitesi

üzerindeki etkilerini regresyon analizi ile değerlendirmişlerdir. 65 yaş ve üstünde aşılama kapsamında %1'lik artışın, İtalyan popülasyonunda seropozitiflikte 78560, hastaneye yatışta 2512, yoğun bakım ihtiyacında 353 ve mortalite de 1989 kişi azaltabileceğini saptamışlardır. Bu bulgular sonucunda da, influenza aşısının COVID-19'un yayılmasını ve şiddetli klinik bulgu vermesini azalttığını rapor etmişlerdir. Massoudi ve ark. (56) halk sağlığı çalışanları arasında COVID-19 hastalığına yakalanan ve yakalanmayanları 2019-2020 sezonunda influenza aşısı yaptırma durumlarına göre değerlendirdikleri çalışmalarında, COVID-19 pozitifliği olan 80 kişiden sadece 3'ünün influenza aşısı yaptırmış olduğunu ama COVID-19 negatif olan 181 kişiden ise 87'sinin aşı olduğunu gözlemlemişlerdir. Kontrollerle karşılandığında aşılamanın COVID-19'a yakalanmayı azalttığını (OR: 0.04 (95% CI: 0.01-0.14) vurgulayarak risk gruplarının aşılmasını önermişlerdir (56).

Yazarlar aşı planlamalarının gözden geçirilmesini tavsiye etmişlerdir (53-56).

İv. Hepatit A (Hav) Aşısı

Faik saralioğlu ve ark. (57), hepatit A duyarlılığı ile ülkeler arasındaki ölüm oranlarındaki farklılıkları analiz ettiklerinde; hepatit A duyarlılığı yüksek (bağışıklığı düşük) ülkelerde COVID-19 ilişkili ölüm riskinin 27.8 kat yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bağışıklık yanıtı bozulduğu için diyaliz hastaları ağır hepatit A enfeksiyonu için risk grubundadır bu yüzden HAV aşısı ile aşılanmaktadır (58). Faik saralioğlu ve ark. (57) 2420 diyaliz hastalarından sadece 30 kişinin (yaklaşık 1/1000) COVID-19 hastalığına yakalandığını, ve bu gruptan randomize seçilen 227 hastada bakılan HAV antikörlerinin %94.7'sinde pozitif olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmaları hala devam ediyor olsa da HAV antikörlerinin COVID-19'a karşı koruyucu olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca aynı ekip yazılarında 'Princess Diamond' seyahat gemisinde bulunan 3711 mürettebat ve yolcudan 712'sinin hastalandığını ve 60 yaş üstü hastalardan %57'sinin asemptomatik geçirdiğini dünya geneline göre yüksek olan bu oranın gemiye binmeden önce yapılan Hepatit –A aşısı ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. HAV aşısının neden olduğu immün yanıtın, adaptif bir çapraz reaksiyon ile COVID-19 enfeksiyonuna karşı koruyucu olabileceğini belirtmişlerdir (57). Fakat bu çalışmalar henüz HAV aşısının COVID-19'a karşılığı koruyuculuğunu göstermek için yeterli düzeyde olmayıp yeni klinik ve moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

V. Pertusis (Boğmaca) Aşısı

Ismail ve ark. (23), tüm dünyada çocukların COVID-19'dan daha az etkilenmesini sağlayabilecek bir aşının, tüm dünyada yaygın yapılan ve çocukluk döneminde koruma sağlarken, erişkin dönemde hatırlatıcı doza gereksinimin olduğu bir aşı olması gerektiği görüşünü ortaya koymuşlardır. Bu kriterlere pertusis aşısının uyabileceğini belirtmişlerdir. Pertusis ve COVID-19 arasındaki olası sekans benzerliği ve çapraz reaktif antikörlerin ve T hücrelerinin, koruyucu olabileceğini belirtmişlerdir (23).

Fakat bu çalışma hipotez üzerine yapılabilecek çalışmaları belirtmektedir. Bu konuda yapılmış klinik çalışma şuanda İngilizce literatürde bulunmamıştır.

SONUÇ

Çeşitli çalışmalarda, çocukluk çağı rutin aşlarının, COVID-19'a ve diğer olası yeni pandemik enfeksiyonlara karşı spesifik tedavi ve aşilar geliştirilene kadar geçici koruma sağlayabileceği belirtilmektedir. Fakat çalışmalar genellikle hipotez şeklinde olduğu için koruyucu olup olmadığı konusunda kesin bir kaniya varabilmek için klinik ve moleküler düzeyde çalışmalar gerekmektedir. Fakat konunun ehemmiyeti göz önüne alınarak, ulusal aşı programlarına önem verilerek, bu konuda yeni stratejiler geliştirilebilir. Aşıların rapel dozlarının yapılması, sağlık çalışanları gibi risk gruplarının aşılama denenebilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-51. 11 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
2. World Health Organization. COVID-19 Weekly epidemiological Update. 24 November 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---24-november-2020>
3. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Mortari EP, Zumla A, Ippolito G, Locatelli F. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolescent Health* 2020;4:414–6.
4. Singh T, Hesto SM, Langel SN, Blasi M, Hurst JH, Fouda GG, et al. Lessons from COVID-19 in children: key hypotheses to guide preventative and therapeutic strategies. *Clin Infect Dis* 2020; ciae547; 71:2006-13.
5. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020;109:1088–95.
6. Carozzi F, Provenzano S, Roth S. Urban density and COVID-19, discussion paper series, IZA Institute of Labor economics. IZA DP No. 13440, 2020.
7. Gold JE, Tilley LP, Baumgarts WH. MMR vaccine appears to confer strong protection from COVID-19: Few deaths from SARS-COV-2 in highly vaccinated populations. *Researchgate* 2020 may29. DOI: 10.13140/RG.2.2.32128.25607
8. Aaby P, Benn CS. Developing the concept of beneficial non-specific effects of live vaccines with epidemiological studies. *Clin Microbiol Infect* 2019. 25:1459-67.
9. Moorlag S, Arts RJW, Van Crevel R, Netea MG. 2019. Non specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect* 25:1473-78.
10. Aaby P, Benn CS, Flanagan KL, Klein SL, Kollmann TR, Lynn DJ, et al. The non-specific and sex-differential effects of vaccines. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:464–70.
11. Aaby P, Andersen M, Sodemann M, Jakobsen M, Gomes J, Fernandes M. Reduced childhood mortality after standard measles

- vaccination at 4-8 months compared with 9-11 months of age". *BMJ* 1993; 307 6915: 1308–11.
12. Higgins JPT, Soares-Weiser K, Reingold A. Systematic review of the non-specific effects of BCG, DTP and measles containing vaccines. 13 March 2014 WHO. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/3_NSE_Epidemiology_review_Report_to_SAGE_14_Mar_FINAL.pdf
 13. Shann F. The non-specific effects of vaccines. *Arch Dis Childhood* 2010;95:662–7.
 14. Young A, Neumann B, Mendez RF. Homologous protein domains in SARS-COV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19. *medRxiv* 2020; April 10: DOI: 10.1101/2020.04.10.20053207
 15. Fidel PL, Noverr MC. Could an unrelaxed Live attenuated vaccine serve as a preventive measure to dampen septic inflammation associated with COVID-19 Infection? *mbio* 2000;11:e00907-20.
 16. Sohrabi Y, Santos JCD, Dorenkamp M, Findeisen H, Godfrey R, Netea MG, et al. Trained immunity as a novel approach against COVID-19 with a focus on Bacillus Calmette-Guerin vaccine: mechanisms, challenges and perspectives. *Clin Transl Immunology* 2020; 9:e1228.
 17. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LAB, IJfirim DC, Saeed S, et al. Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent non-specific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109,17537-42.
 18. Netea MG, Quintin J and van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 2011;9:355-61.
 19. Arts R JW, Carvalho A, La Rocca C, Palma C, Rodrigues F, Silvestre R. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity. *Cell Rep* 2016;17:2562-71.
 20. Mina MJ. Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits. *J Infect Disease* 2017;74 Suppl 1:S10-17.
 21. Biering-Sorensen S, Aaby P, Lund N. Early BCG-Denmark and neonatal mortality among infants weighing <2500 g: a randomised controlled trial. *Clin Inf Dis* 2017;65:1183-90.
 22. Welsh RM, Lisia KS, Szomolanyi-Tsuda E. Immunological memory to viral infections. *Annu Rev Immunol* 2004;22:711-43.
 23. Ismail MB, Omari S, Rafei R, Dabboussi F, Hamze M. Covid-19 in children: Could pertussis vaccine play the protective role?. *Med Hypotheses* 2020;145:110305.
 24. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy* 2020;75:1815–19.
 25. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:17720–26.
 26. Pereira M, Paixao E, Trajman A, Souza RA, Natividade MS, Pescrainsi JM, et al. The need for fast-track, high-quality and low-cost studies about the role of the BCG vaccine in the fight against COVID-19. *Respir Res* 2020; 21:178.
 27. Ventura L, Vitali M, Romano Spica V. BCG vaccination and socioeconomic variables vs COVID-19 global features: clearing up a controversial issue. *Allergy* 2021;76:884-7.
 28. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. Is BCG vaccination effecting the spread and severity of COVID-19? *Allergy* 2020;75:1824–27.
 29. Weng CH, Saal A, Butt WW, Bica N, Fisher JQ, Tao J, et al. Bacillus Calmette-Guerin vaccination and clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in Rhode Island, United States: a cohort study. *Epidemiol Infect* 2020;148 e140.
 30. Moorlag SJC FM, van Deuren RC, van Werkhoven CH, Jaeger M, Debisarun P, Taks Esther et al. Safety and COVID-19 symptoms in individuals recently vaccinated with BCG: a retrospective cohort study. *Cell Rep Med* 2020; 1: 100073.
 31. 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; September 14: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
 32. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine-induced protection from COVID-19 infection, wishful thinking or a game changer? *medRxiv* 2020; May 12; 2020.05.05.20091975. doi: 10.1101/2020.05.05.20091975.
 33. Shet A, Ray D, Malavige N. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. *MedRxiv* 2020; April 6: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049478>
 34. Kinoshita M, Tanaka M. Impact of routine infant BCG vaccination in young generation on prevention of local COVID-19 spread in Japan. *J Infect* 2020;81:625–33
 35. Sohrabi Y, Santos JCD, Dorenkamp M, Findeisen H, Godfrey R, Netea M, et al. Trained immunity as a novel approach against COVID-19 with a focus on bacillus-calmette-guerin vaccine: mechanisms, challenges and perspectives. *Clin Transl Immunology* 2020;9:e1228.
 36. O'Neil LA, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?. *Nat Rev Immunol* 2020;20:335-7.
 37. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
 38. Hamiel U, Kozler E, Youngster I. SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA* 2020; 323: 2340–1.
 39. Parades CF, Ghandhnoosh N, Latif Hassan. Decarceration and community reentry in the COVID-19 era. *Lancet* 2021; 21.E11-16.
 40. Hensel J, McAndrews KM, McGrail DJ. Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses. *Sci Rep* 2020;10:18377.
 41. Allam MF, Amin GE. BCG vaccine does not protect against COVID-19. *Open Respir Med J* 2020;14: 45–46.
 42. Asahara M. The effect of BCG vaccination on COVID-19 examined by a statistical approach: no positive results from the Diamond Princess and cross national differences previously reported by worldwide comparisons are flawed in several ways. *medRxiv* 2020: DOI: 10.1101/2020.04.17.20068601
 43. Anand Anbarasu, Sudha Ramaiah & Paul Livingstone. Vaccine repurposing approach for preventing COVID 19: can MMR vaccines reduce morbidity and mortality?. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16:2217-18.
 44. Islam N, Khunti K, Majeed A. COVID-19, seasonal influenza and measles: potential triple burden and the role of flu and MMR vaccines. *J R Soc Med* 2020;113:485-6.
 45. Sidiq KR, Sabir DK, Ali SM. Does Early Childhood Vaccination Protect Against COVID-19?. *Front Mol Biosci* 2020;7:120.
 46. Gold JE, Baumgartl WH, Okyay RA. Analysis of measles-mumps-rubella (MMR) titers of recovered COVID-19 patients. *mBio* 2020. DOI: 10.1128/mBio.02628-20.
 47. Larenas-Linnemann DE, Rodrigues-Monroy. Thirty-six COVID-19 cases preventively vaccinated with mumps-measles-rubella vaccine: All mild course. *Allergy* 2021;76:910-4.

48. (<https://www.globenewswire.com/newsrelease/2020/05/01/2026166/0/en/MMR-Vaccine-May-Reduce-COVID-19-Hospitalization-Rate-According-to-World-Organization.html>)
49. Deshpande S, Balaji S. MMR Vaccine and Covid-19: A Myth or a Low Risk-High Reward Preventive Measure?. *Indian pediatr* 2020;57:773.
50. Özdemir Ö. Measles-Mumps-Rubella Vaccine and COVID-19 Relationship. *mBio* 2020;11:e01832-20.
51. WHO SAGE Seasonal Influenza Vaccination Recommendations during the COVID-19 Pandemic-Interim guidance. 21 september 2020.
52. Yue H, Zhang M, Xing L, Wang K, Rao X, Liu H, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-COV-2 and influenza viruses in patients durin COVID-19 out break. *J Med Virology* 2020;92:2870-73.
53. Thindwa D, Queseda MG, Liu Yang. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older aduts to reduce COVID-19 mortality. *Vaccine* 2020;38:5398-401.
54. Ragni P, Marino M, Formisano D, Bisaccia E, Scaltriti S, Bedeschi E, et al. Association between exposure to influenza vaccination and COVID-19 diagnosis and outcomes. *Vaccines* 2020;8:675.
55. Amato M, W erba JP, Frigerio B, Coggi D, Sansaro D, Ravani A, et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and COVID-19 Outbreak: An Italian ecological study. *Vaccines (Basel)* 2020.16;8:535.
56. Massoudi N, Mohit B. A case- control study of the 2019 influenza vaccine and incidence of COVID-19 Among healthcare workers. *J Clin Immunol* 2021;41:324-34.
57. Saralioğlu F, Belen apak FB, Haberal M. Can hepatitis A Vaccine provide protection against COVID-19?. *Exp Clin Transplant* 2020;18:141-3.
58. Kuramoto I, Fujiyama S, Matsushita K, Sato T. Immune response after hepatitis A vaccination in hemodialysis patients: Comparison with hepatitis B vaccination. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 228-31.