



Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Hepatit A ve Hepatit B IgG Seropozitifliğinin Çocuklarda COVID-19 Hastalığının Klinik Seyrine Etkisi

The Effect of Measles, Rubella, Mumps, Hepatitis A and Hepatitis B IgG Seropositivity on The Clinical Course of COVID-19 Disease in Children

Aslıhan Şahin¹(iD), Ahu Kara Aksay¹(iD), Yıldız Ekemen Keleş¹(iD), Gülnihan Üstündağ¹(iD), Yavuz Demirçelik¹(iD), Arzu Bayram²(iD), Dilek Yılmaz Çiftdoğan³(iD)

¹ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

² İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Şahin A, Kara Aksay A, Ekemen Keleş Y, Üstündağ G, Demirçelik Y, Bayram A ve ark. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit A ve hepatit B IgG seropozitifliğinin çocuklarda COVID-19 hastalığının klinik seyrine etkisi. J Pediatr Inf 2021;15(4):219-224.

Öz

Giriş: Pediatrik hastalarda koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) hastalığının neden klinik olarak daha hafif geçirildiği ve sonuçlarının daha iyi olduğuna yönelik birçok hipotez öne sürülmüş ve araştırılmıştır. Bunlar arasında bağışıklık farklılıkları, inflamatuvar yanıtın düzeyi, T-lenfosit profili, ACE 2 ekspresyonu düzeyi, melatonin salgılanma düzeyi, çevresel kirlenmelere daha az maruz kalma, kronik hastalıkların daha az görülmesi ve diğer virüslere karşı gelişen çapraz bağışıklık yer almaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, COVID-19 tanılı çocuklarda kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit A ve B aşı serolojik yanıtları ile bu yanıtlarla COVID-19 enfeksiyonunun asemptomatik ya da semptomatik seyri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Mart-Haziran 2020 tarihleri arasında hastanemizde SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan olgulardan kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit A ve hepatit B enfeksiyonunu geçirme öyküsü olmayan ve bu etkenlere yönelik aşılanmış olan COVID-19 tanılı çocuk olguların, semptomatik olup olmama durumları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 72 hasta dahil edildi. Hastaların yarısı erkekti. Olguların median yaş değeri 167 aydı (min: 18 ay, maks: 213 ay). Tüm olguların 37 (%51.3)'si asemptomatik, 35 (%48.6)'i ise semptomatik idi. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit A ve hepatit B serolojik aşı yanıtları ile klinik sınıflama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Abstract

Objective: Many hypotheses have been proposed and researched regarding why coronavirus disease 2019 (COVID-19) disease is clinically milder and has better outcomes in pediatric patients. These include immune differences, inflammatory response level, T-lymphocyte profile, ACE 2 expression level, melatonin secretion level, less exposure to environmental contaminants, less chronic diseases, and cross-immunity to other viruses.

Material and Methods: In this study, it was aimed to examine the relationship between measles, rubella, mumps, hepatitis A and B vaccine serological responses and the asymptomatic or symptomatic course of COVID-19 infection in children diagnosed with COVID-19. Between March and June 2020, we compared the symptomatic status of children with COVID-19 who were vaccinated for these factors and who did not have a history of measles, rubella, mumps, hepatitis A and hepatitis B infection among the SARS-CoV-2 PCR positive cases.

Results: Seventy-two patients were included in the study. Half of the patients were males. The median age of the cases was 167 months (min: 18 months, max: 213 months). Thirty-seven (51.3%) of all cases were asymptomatic and 35 (48.6%) were symptomatic. There was no statistically significant difference between measles, rubella, mumps, hepatitis A and hepatitis B serological vaccine responses and clinical classification.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Aslıhan Şahin

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
İzmir-Türkiye

E-mail: aslhansahn@gmail.com

Geliş Tarihi: 22.10.2020

Kabul Tarihi: 19.04.2021

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 29.12.2021

©Telif Hakkı 2021 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda; kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit A ve hepatit B serolojik aşı yanıtları ile COVID-19 hastalığında semptom gelişme ve gelişmeme durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Pediyatrik olgularda hastalığın erişkinlere göre daha iyi klinik seyrinin nedenlerine yönelik ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, aşı, çocuk

Conclusion: As a result, in our study, no significant association was found between measles, rubella, mumps, hepatitis A and hepatitis B serological vaccine responses and symptom development status in COVID-19. Further studies are needed to investigate the reasons for the better clinical course of the disease in pediatric cases compared to adults.

Keywords: COVID-19, vaccine, child

Giriş

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu COVID-19 pandemisi tüm dünyayı etkilemeye devam etmektedir. Ekim 2020 itibarıyla 216 ülkede 40 milyonu aşkın kişi COVID-19 hastalığına yakalanmış ve bir milyon üzerinde ölüm gerçekleşmiştir (1). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden gelen ilk rapora göre, etkilenen hastaların çoğu 30-79 yaşları arasındaydı ve 19 yaşın altında az sayıda hasta mevcuttu (2). Yine 72,314 hastadan oluşan geniş vaka serisinde çocuklar ve genç yetişkinlerin çoğunlukla hastalığı hafif geçirdiği, özellikle kronik komorbid durumları olan yaşlı bireylerin çok daha yüksek şiddetli hastalığa ve mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir (3). Çocuklarla ilgili yapılan çalışmaların meta-analizinde COVID-19'lu pediatrik hastaların yetişkin hastalara göre hastalığı daha hafif geçirdiği gösterilmiştir (4,5). Çalışmaların çoğunun erişkin yaş grubunda olması nedeniyle, çocukların hastalığı hafif geçirmesine yönelik nedenler henüz tam olarak aydınlanmamıştır. Çocuklardaki COVID-19 vakalarının çoğunun yetişkin vakalardan daha az şiddetli oluşu hem düşük maruziyet hem de konakçıya ait faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bu konuyla ilgili makalelerde tartışılan olası nedenler arasında bağışıklık farklılıkları, inflamatuvar yanıtın düzeyi, T-lenfosit profili, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) ekspresyonu düzeyi, melatonin salgılanma düzeyi, çevresel kirleticilere daha az maruz kalma, kronik hastalıkların daha az görülmesi ve diğer virüslere karşı gelişen çapraz bağışıklık yer almaktadır (6-8). Ayrıca çocukluk döneminde yapılan Bacillus-Calmette-Guerin (BCG), Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (KKK) gibi zayıflatılmış canlı aşıların non-spesifik etki ile COVID-19 klinik bulgularına karşı hafifletici etkisi olabileceği tartışılmaktadır (9). Benzer şekilde koronavirüslerin spike (S) proteini ile kızamık ve kabakulak füzyon proteinleri arasında yapısal benzerlik olması, daha önce KKK ile aşılanmış çocukların koronavirüse karşı çapraz reaktif anti-kor geliştirebileceğini düşündürmektedir (10).

Bu çalışmada, COVID-19 tanılı çocuklarda kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit A ve B aşı serolojik yanıtları ile bu yanıtlarla COVID-19 enfeksiyonun asemptomatik ya da semptomatik seyri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya, Mart-Haziran 2020 ayları arasında hastanemizde kombine orofaringeal-nazofaringeal sürüntü örneğinde

Bio-speedy SARS CoV-2 double gene RT-qPCR kiti (Bioeksen-Türkiye) ile SARS-CoV-2 virüsüne yönelik bakılan rever-se transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitif saptanan olgular dahil edilmiştir. Dahil olma kriterleri olarak, SARS-CoV-2 PCR pozitif olmak, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit B ve hepatit A'dan herhangi birini geçirmemiş olmak, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit B ve hepatit A'ya karşı aşılanmış olmak, belirtilen etkenlere karşı yapılan aşılanmanın üzerinden en az bir ay geçmiş olması olarak belirlenmiştir. Dışlama kriteri olarak ise aşılarla serolojik yanıtı azaltan durumların varlığı (immün yetmezlik veya diyaliz öyküsü, steroid tedavisi alıyor olmak, intravenöz immunglobülin almış olmak) olarak belirlenmiştir. Hastaların aşılanma bilgileri, T.C. Sağlık Bakanlığı aşı kartlarından elde edildi. Hastaların aşı kartlarından tamamına BCG aşısının yapıldığı görüldü ve hepsinde BCG skarı mevcuttu. Hastalar asemptomatik ve semptomatik grup olarak iki klinik sınıfa ayrıldı.

1. Asemptomatik; klinik belirti ve bulgu olmaması ile akciğer görüntülemesinde anormal bulgu olmaması
2. Semptomatik; ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, ishal dahil olmak üzere COVID-19 için vaka tanımına uyan semptomların olması şeklinde tanımlanmıştır.

Hastalardan başvuru sırasında alınan rutin kan örneklerine ek olarak HbsAg, AntiHbs, AntiHbc IgM, AntiHbc IgG, kızamık IgG, kızamıkçık IgG, kabakulak IgG, AntiHAV IgG düzeyleri çalışılmıştır. Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda hastalardan alınan serum örneklerinde; kızamık IgG, kızamıkçık IgG, kabakulak IgG ALEGRIA (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany) ELISA cihazında aynı cihaza ait kitlerle çalışıldı ve sonuçlar üretici firma önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Ayrıca serum örneklerinde; HBsAg, AntiHbs, AntiHbc IgM, AntiHbc IgG ve AntiHAV IgG testleri chemiflex yöntemiyle ARCHITECT i2000SR (Abbott- Almanya) cihazında çalışıldı ve sonuçlar üretici firma önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Çalışma için hastanemiz etik kurulu ve Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırmalar Kurulu'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul No: 2020/7-24). Ek olarak çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden de bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Verilerin analizi SPSS 24.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluk gösterdiği durumlarda ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermediği durumlarda median (minimum-maksimum) ve

kategorik veriler için sayı (n) ve yüzdeler (%) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için karşılaştırmalar Ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 72 hasta dahil edildi. Hastalardan 36 (%50)'si erkek, 36 (%50)'si kızdı ve olguların yaşlarının median değeri 167 (min: 18 ay, maks: 213 ay) aydı. Klinik sınıflamaya göre değerlendirildiğinde tüm olguların 37 (%51.3)'si asemptomatik, 35 (%48.6)'i ise semptomatik idi. Klinik sınıflama cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.908$) (Tablo 1). Olgular yaş aralığına göre 5 gruba ayrıldı. Buna göre olgulardan 10 (%13.8)'u 1-5 yaş aralığında, 9 (%12.5)'u 5-10 yaş aralığında, 30 (%41.6)'u 10-15 yaş aralığında, 23 (%31.9)'ü ise 15 yaş veya üstündeydi. Yaş gruplarına göre klinik sınıflama karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.106$) (Tablo 1).

Aşı serolojik yanıtları klinik sınıflamaya göre incelendiğinde, 70 olgunun AntiHbs yanıtı değerlendirildi. Otuz beş asemptomatik olgunun 16 (%45.7)'sında AntiHbs yanıtı pozitif saptanırken, 19 (%54.3)'ünde negatif saptandı. Otuz beş semptomatik olgunun ise 14 (%40)'ü pozitif iken, 21 (%60)'i negatifti. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde hepatit B seroloji yanıtı ile klinik sınıflama arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.629$) (Tablo 2). Kızamık serolojisi açısından 72 olgu değerlendirildi. 36 asemptomatik olgunun 21 (%58.3)'inde kızamık IgG yanıtı pozitif ve 15 (%41.7)'inde negatif saptandı. Otuz altı semptomatik olgunun ise 23 (%63.9)'ü pozitif iken, 13 (%36.1)'ü negatifti. Kızamık serolojisi ile klinik sınıflama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.629$) (Tablo 2). Kırk altı olguda kızamıkçık serolojisi değerlendirildi. 24 asemptomatik olgunun 20 (%83.3)'sinde pozitif, 4 (%16.7)'ünde negatifti. Yirmi iki semptomatik olgudan kızamıkçık IgG yanıtı 19 (%86.4)'unda pozitif ve 3 (%13.6)'ünde negatif saptandı. Kızamıkçık serolojisi ile klinik sınıflama arasında ista-

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Asemptomatik	Semptomatik	Toplam	p
Cinsiyet				
Kız	18 (%50)	18 (%50)	36 (%50)	0.908
Erkek	19 (%52.7)	17 (%48.6)	36 (%50)	
Yaş aralığı				
1-5 yaş arası	5 (%50)	5 (%50)	10 (%13.8)	0.106
5-10 yaş arası	6 (%66.7)	3 (%33.3)	9 (%12.5)	
10-15 yaş arası	19 (%63.3)	11 (%36.7)	30 (%41.6)	
>15 yaş	7 (%30.4)	16 (%69.6)	23 (%31.9)	

Tablo 2. Aşı serolojik yanıtları ile klinik yanıtın karşılaştırılması

	Asemptomatik	Semptomatik	p
Hepatit B IgG			
Pozitif	16 (%45.7)	14 (%40)	0.629
Negatif	19 (%54.3)	21 (%60)	
Toplam n= 70	35	35	
Kızamık IgG			
Pozitif	21 (%58.3)	23 (%63.9)	0.629
Negatif	15 (%41.7)	13 (%36.1)	
Toplam n= 72	36	36	
Kızamıkçık IgG			
Pozitif	20 (%83.3)	19 (%86.4)	0.775
Negatif	4 (%16.7)	3 (%13.6)	
Toplam n= 46	24	22	
Kabakulak IgG			
Pozitif	19 (%76)	12 (%54.5)	0.121
Negatif	6 (%24)	10 (%45.5)	
Toplam n= 47	25	22	
Hepatit A IgG			
Pozitif	8 (%38.1)	8 (%42.1)	0.769
Negatif	13 (%61.9)	11 (%57.9)	
Toplam n= 40	21	19	

tiksel anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.775$) (Tablo 2). Kabakulak serolojisi açısından 47 olgu değerlendirildi. 25 asemptomatik olgunun 19 (%76)'unda pozitif, 6 (%24)'sında negatif saptandı. Yirmi iki semptomatik olgudan ise 12 (%54.5) hastada pozitif, 10 (%45.5) hastada negatif idi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde kabakulak aşı seroloji düzeyi ile klinik sınıflama arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.121$) (Tablo 2). Hepatit A serolojisi açısından ise 40 olgu değerlendirildi. Buna göre 21 asemptomatik olgunun 8 (%38.1)'inde pozitif, 13 (%61.9)'ünde negatifti. On dokuz semptomatik olgudan 8 (%42.1) hastada pozitif 11 (%57.9) hastada negatif saptandı. Ancak hepatit A serolojisi ile klinik sınıflama arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.769$) (Tablo 2).

Tartışma

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü iki farklı yaş gruplarında değişen şiddette akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olmakta ve hastalığı çocuklar göreceli olarak erişkinlere göre daha hafif geçirmektedir (3,5). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) raporuna göre Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) 18 yaş altı vaka sayısı toplam vakaların %8.8'ini oluşturmaktadır (11). Ölüm oranı ise toplam ölümlerin %0.1'inden azdır (11). Ülkemizden yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da diğer verilere benzer şekilde çocukların COVID-19'u daha hafif geçirdiği bildirilmiştir (12,13). Bu durumun olası nedenlerinden biri çocuklar ve erişkinlerin immün sistemindeki hücrelerin fonksiyon ve içerik olarak farklılık göstermesi olabilir. Yaşla birlikte adaptif immün sistemde disregulasyon olmakta, T hücrelerinde azalmayla birlikte aşılarla kazanılan immün hafıza azalmaktadır (14). Bu etki sadece adaptif immün yanıtta değil doğal bağışıklık yanıtında da görülmekte ve proinflatuvar sitokin üretiminde artış olmaktadır (15). SARS-CoV-2 açısından bakıldığında da enfeksiyonu şiddetli geçiren yetişkinlerde lenfopeni, CD4 + ve CD8 + T hücre, yardımcı T hücre ve bellek T hücresi sayılarında belirgin azalma görülürken çocuklarda ise lenfopeni daha az bildirilmiştir (16,17). Dhochak ve arkadaşları (18) tarafından da çocukların SARS-CoV-2'ye karşı adaptif immün yanıtının daha iyi olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu durumun çocukların bağışıklık sisteminin canlı aşılar ve sık viral enfeksiyonlara ikincil olarak daha aktif ve "eğitilmiş" olduğu böylece enfeksiyonun muhtemelen erken kontrolünün sağlanması olduğu düşünülmektedir (6,18). Eğitilmiş bağışıklık, doğal bağışıklık hücrelerinin aşı veya geçirilmiş enfeksiyonlara sekonder oluşan metabolik ve epigenetik değişiklikler sonucunda yeniden programlama ile aktive olması olarak tanımlanmaktadır (19).

Gözlemsel ve deneysel araştırmalar, çocukluk döneminde uygulanan bazı zayıflatılmış canlı aşıların enfeksiyonlara bağlı mortalite ve hastaneye yatış oranlarında azalma sağlayan non-spesifik etkileri olduğunu göstermiştir (20-22). Danimarka'da çocuklarda yapılan bir kohort çalışmasında KKK ile aşılanmış olmanın herhangi bir enfeksiyon nedeniyle hastaneye

yatış oranını azalttığı bildirilmiştir (23). Yine benzer şekilde KKK ile aşılamanın solunum sinsityal virüsüne bağlı hastane başvurusunu azalttığı yönünde veriler elde edilmiştir (24). Aşıların bu non-spesifik etkisinin kemik iliğindeki lökosit öncüllerini enfeksiyöz ajanlara karşı "eğiterek" daha etkili bir şekilde işlev görmelerini sağlamasına ve T hücre aracılı çapraz reaktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir (25,26).

Bu zamana kadar yapılan çalışmalar doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan doğal öldürücü hücrelerin (NK) ve interferonların (IFN) viral enfeksiyonlara karşı önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (27,28). Viral aşıların klinik olarak enfeksiyon yokluğunda dahi NK hücre çoğalmasını uyardığı ve bu yanıtın daha uzun ömürlü olduğu, bu nedenle de ciddi viral enfeksiyonları önlemek için viral aşıların potansiyel bir terapötik seçenek olabileceği ileri sürülmüştür (29).

Deneysel immünolojik bir çalışmada, BCG aşısının insan monositlerinin epigenetik modülasyonlarını indüklediği ve bunun proinflatuvar sitokin üretiminin artmasına yol açtığı böylece diğer bir enfeksiyona karşı koruyucu etki sağladığı ileri sürülmüştür (30). Randomize plesebo kontrollü olarak yapılan başka bir çalışmada da BCG aşısının in vivo olarak monositlerde epigenetik yeniden programlamayı sağladığı, sarı humma virüsü aşı suşu ile yapılan deneysel enfeksiyona karşı koruduğu gösterilmiştir (31). BCG'nin non-spesifik etkilerinin araştırıldığı çalışmaların toplam sonucu olarak BCG aşısının, akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında azalma sağladığı gösterilmiştir (32). Bizim hastalarımızın da BCG aşılması vardı. Bu bilgiler BCG aşısının COVID-19'a karşı koruyucu etkisi olabileceği hipotezini doğurmuş ve BCG aşılması ile ilgili klinik çalışmalar başlatılmıştır (33-36).

COVID-19'un patogenezinde de proinflatuvar sitokinlerin, IFN üretiminin ve NK hücre yanıtının ön planda olması viral aşıların olası koruyucu etkisini gündeme getirmiştir (37,38). Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak virüsleri ile SARS-CoV-2'nin bulaş yollarının ve üst solunum yollarında primer replikasyon özelliklerinin benzer olması, KKK aşılmasının uyardığı doğal bağışıklık yanıtının SARS-CoV-2'ye karşı çapraz koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde ABD donanmasına ait U.S.S. Roosevelt gemisindeki 955 denizcinin COVID-19'u çoğunlukla hafif geçirmesi denizcilere donanmaya katıldıkları zaman yapılan KKK aşılmasının olası koruyucu etkisi olarak yorumlanmıştır (39). Franklin ve arkadaşları (40) tarafından kızamık ve kabakulak ile koronavirüslerin glikoproteinleri arasındaki benzerlikten yola çıkarak yaptıkları aminoasit sekans analizi çalışmasında, kızamıkçık ile SARS-CoV-2 arasında %29 oranında aminoasit sekans benzerliği olduğunu göstermişlerdir. Daha önce yapılan zayıflatılmış canlı rekombinant kızamık aşısının vektör olarak kullanıldığı hayvan çalışmalarında, oluşan antikorların SARS-CoV üzerinde nötralize edici etki sağladığı ve antikor oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (41,42). Meksika'da Larenas-Linnemann ve arkadaşları (43) ta-

rafından yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada KKK aşısının COVID-19 kliniği üzerindeki olası koruyucu veya hafifletici etkisi araştırılmış. Bu çalışma, ülkelerinde COVID-19 pandemisi başladığı dönemde kızamık vakalarında bir artış gözlemlenmesi üzerine Sağlık Bakanlığı tarafından KKK ile tekrar bağışıklama programı başlatılmış ve KKK ile aşılanmış, 255 erişkin ve çocuğun dahil edildiği çalışma grubu COVID-19 enfeksiyonu açısından izleme alınmış, SARS-CoV-2 RT-PCR testi ve/veya SARS-CoV-2'ye özgü antikorlar bakılmış. KKK ile aşılanan 255 kişinin 219'unda bildiri süresi boyunca COVID-19 gelişmemiş olduğu; 24 hastada kesin COVID-19 enfeksiyonu ve 12 hasta yüksek olası COVID-19 enfeksiyonu görülmüştür. Altı tanesinin çocuk hasta olduğu bu 36 hastadan 13'ünde risk faktörü olmasına rağmen hastaların hepsinin COVID-19 enfeksiyonu hafif geçirdiği görülmüştür ve durum KKK aşısının non-spesifik etkisine bağlanmıştır (43). Bu bilgiler doğrultusunda biz de çalışmamızda çocukluk çağındaki hepatit A ve B, KKK aşılarının oluşturduğu antikor yanıtının çocuklarda COVID-19'un asemptomatik geçirilmesindeki etkisini araştırmayı amaçladık. SARS-CoV-2 enfeksiyonunu asemptomatik geçiren çocuklardaki hepatit A ve B, KKK aşılara bağlı seropozitiflik oranı ile semptomatik grup arasında ise anlamlı fark bulunamadı. Çalışmaya dahil edilen olgulardaki AntiHbs seropozitiflik oranı %42.8 AntiHAV IgG seropozitiflik oranı %40 olarak saptandı. Yine olgulardaki kızamık IgG, kızamıkçık IgG, kabakulak IgG seropozitiflik oranı ise sırasıyla %61.1, %84.7, %73.8 saptandı. Literatüre kıyasla kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit A ve B seropozitiflik oranları düşük bulunmuştur (44-46). Ancak aşılama sonrasında oluşan seropozitiflik oranının intrinsik (yaş, genetik vb.) ve ekstrinsik (aşı tipi, uygulama şekli vb.) faktörlere bağlı olduğu bilinmektedir (47). Çalışmamızdaki seropozitiflik oranların bu nedenlere bağlı olarak düşük saptanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda gruplar arasında aşı yanıtını etkileyen intrinsik faktörlerin varlığı ve hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlayıcı durumları arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak, çocuklar SARS-CoV-2 enfeksiyonunu yetişkinlere kıyasla daha hafif bir klinik seyirle geçirmekte ve çocuklarda daha hızlı iyileşme ve daha iyi prognoz olduğu görülmektedir. Bu durumun nedenleri belirsizliğini halen korumaktadır. Çalışmamızda, COVID-19 tanılı çocuklarda kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit A ve B aşı serolojik yanıtları ile COVID-19 enfeksiyonunun asemptomatik ya da semptomatik prezentasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çocuklarda hastalığın erişkinlere göre daha iyi klinik seyri ve sonuçlarının nedenlerine yönelik, başta bağışıklamanın olası etkileri açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu ile Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırmalar Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2020/7-24).

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- DYÇ, AŞ; Tasarım- AKA, AŞ; Denetleme- AKA, DYÇ; Kaynaklar- AŞ, AB; Veri toplanması ve işlenmesi- AŞ, YEK; Analiz ve yorum- AŞ, AKA; Literatür taraması- AŞ, GÜ; Yazıyı yazan- AŞ, AKA; Eleştirel inceleme- AKA, AB, DYÇ, YD.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: https://covid19.who.int/?gclid=EAlaIqobChMIllblwbnF7AIVBfuy-Ch1zQAeJEAAYASAAEgKvCvD_BwE. (Published 2020.) Accessed date: October 21, 2020. [CrossRef]
2. Guan Wei-Jie, Ni Zheng-Yi, Hu Y, Liang Wen-Hua, Ou Chun-Quan, H Jian-Xing, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20. [CrossRef]
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42. [CrossRef]
4. Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis and systematic review. *J Med Virol* 2021;93(1):234-40. [CrossRef]
5. Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc* 2020;119(5):982-89. [CrossRef]
6. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2020;109(6):1082-3. [CrossRef]
7. Zhu L, Lu X, Chen L. Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr Res April* 2020;1-1. [CrossRef]
8. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol* 2020;39(4):153-62. [CrossRef]
9. Jr Fidel PL, Noverr MC. Could an unrelated live attenuated vaccine serve as a preventive measure to dampen septic inflammation associated with COVID-19 infection? *mBio* 2020;11(3):1-4. [CrossRef]
10. Walls AC, Tortorici MA, Snijder J, Xiong X, Bosch BJ, Rey FA, et al. Tectonic conformational changes of a coronavirus spike glycoprotein promote membrane fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(42):11157-62. [CrossRef]
11. Centers for Disease Control and Prevention. CDC COVID Data Tracker. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#cases_casesinlast7days. (Published 2020.) Accessed date: 10 October 2020. [CrossRef]
12. Cura Yayla BC, Özsürekcı Y, Aykaç K, Derin Oygur P, Laçinel Gürlevik S, İlbay S, et al. Characteristics and management of children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J* 2020 37(6):341-7. [CrossRef]
13. Korkmaz MF, Türe E, Dorum BA, Kiliç ZB. The epidemiological and clinical characteristics of 81 children with COVID-19 in a pandemic hospital in Turkey: An observational cohort study. *J Korean Med Sci* 2020;35(25):e236. [CrossRef]
14. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282(1821):20143085. [CrossRef]

15. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128(1):92-105. [\[CrossRef\]](#)
16. Shi Y, Tan M, Chen X, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology* 2020;160(3):261-68. [\[CrossRef\]](#)
17. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663-65. [\[CrossRef\]](#)
18. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr* 2020;87(7):537-46. [\[CrossRef\]](#)
19. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):375-88. [\[CrossRef\]](#)
20. Aaby P, Benn CS. Developing the concept of beneficial non-specific effect of live vaccines with epidemiological studies. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(12):1459-67. [\[CrossRef\]](#)
21. Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(12):1473-78. [\[CrossRef\]](#)
22. Nankabirwa V, Tumwine JK, Mugaba PM, Tylleskär T, Sommerfelt H, PROMISE-EBF Study Group. Child survival and BCG vaccination: A community based prospective cohort study in Uganda. *BMC Public Health* 2015;15(1):175. [\[CrossRef\]](#)
23. Sørup S, Benn CS, Poulsen A, Krause TG, Aaby P, Ravn H. Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for nontargeted infections. *JAMA* 2014;311(8):826-35. [\[CrossRef\]](#)
24. Sørup S, Benn CS, Stensballe LG, Aaby P, Ravn H. Measles-mumps-rubella vaccination and respiratory syncytial virus-associated hospital contact. *Vaccine* 2015;33(1):237-45. [\[CrossRef\]](#)
25. Kaufmann E, Sanz J, Dunn JL, Khan N, Mendonça LE, Pacis A, et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis. *Cell* 2018;172(1-2):176-90.e19. [\[CrossRef\]](#)
26. Sankoh O, Welaga P, Debpuur C, Zandoh C, Gyaase S, Poma MA, et al. The non-specific effects of vaccines and other childhood interventions: The contribution of INDEPTH Health and Demographic Surveillance Systems. *Int J Epidemiol* 2014;43(3):645-53. [\[CrossRef\]](#)
27. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):778-809. [\[CrossRef\]](#)
28. Xu M, Muto T, Yabe T, Nagao F, Fukuwatari Y, Okumura K. The relationship between the frequency of the common cold and the activities of natural killer cells. *Environ Health Prev Med* 2000;4(4):212-16. [\[CrossRef\]](#)
29. Schapiro JM, Segev Y, Rannon L, Alkan M, Rager-Zisman B. Natural killer (NK) cell response after vaccination of volunteers with killed influenza vaccine. *J Med Virol* 1990;30(3):196-200. [\[CrossRef\]](#)
30. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Ifrim DC, Saeed S, et al. Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(43):17537-42. [\[CrossRef\]](#)
31. 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(1):89-100.e5. [\[CrossRef\]](#)
32. Yitbarek K, Abraham G, Girma T, Tilahun T, Woldie M. The effect of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in preventing severe infectious respiratory diseases other than TB: Implications for the COVID-19 pandemic. *Vaccine* 2020;38(41):6374. [\[CrossRef\]](#)
33. Texas A&M University. BCG Vaccine for Health Care Workers as Defense Against COVID 19 -Full Text View- Available from: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348370). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348370>. Accessed date: October 11, 2020. [\[CrossRef\]](#)
34. TASK Applied Science. BCG Vaccination for Healthcare Workers in COVID-19 Pandemic -Full Text View- Available from: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379336). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04379336>. Accessed date: October 11, 2020. [\[CrossRef\]](#)
35. U.S. National Library of Medicine. BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19 -Full Text View- Available from: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>. Accessed date: October 11, 2020. [\[CrossRef\]](#)
36. Hellenic Institute for the Study of Sepsis. Bacillus Calmette-guérin Vaccination to Prevent COVID-19 -Full Text View- Available from: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414267). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414267>. Accessed date: October 11, 2020. [\[CrossRef\]](#)
37. Keam S, Megawati D, Patel SK, Tiwari R, Dhama K, Harapan H. Immunopathology and immunotherapeutic strategies in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol* 2020;30(5):e2123. [\[CrossRef\]](#)
38. Anbarasu A, Ramaiah S, Livingstone P. Vaccine repurposing approach for preventing COVID 19: Can MMR vaccines reduce morbidity and mortality? *Hum Vaccines Immunother* 2020;16(9):2217-18. [\[CrossRef\]](#)
39. MMR Vaccine May Reduce COVID-19 Hospitalization Rate According to World Organization. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/05/01/2026166/0/en/MMR-Vaccine-May-Reduce-COVID-19-Hospitalization-Rate-According-to-World-Organization.html>. Accessed date: October 11, 2020. [\[CrossRef\]](#)
40. Franklin R, Young A, Neumann B, Rocio Fernandez, Alexis Joannides, Amir Reyahi, et al. 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. [\[CrossRef\]](#)
41. Escriou N, Callendret B, Lorin V, Combredet C, Marianneau P, Février M, et al. Protection from SARS coronavirus conferred by live measles vaccine expressing the spike glycoprotein. *Virology* 2014;452-453:32-41. [\[CrossRef\]](#)
42. Liniger M, Zuniga A, Tamin A, Azzouz-Morin TN, Knuchel M, Marty RR, et al. Induction of neutralising antibodies and cellular immune responses against SARS coronavirus by recombinant measles viruses. *Vaccine* 2008;26(17):2164-74. [\[CrossRef\]](#)
43. Larenas-Linnemann DE, Rodríguez-Monroy F. Thirty-six COVID-19 cases preventively vaccinated with mumps-measles-rubella vaccine: All mild course. *Allergy* 2020. [\[CrossRef\]](#)
44. Çalık Ş, Tosun S, Arı A, Coşkun SA, Bayık H, Aygün O, et al. Hepatitis A seroprevalence in different age groups in a region with low and moderate socioeconomic level in izmir province: Results of a fieldwork. *Klimik Derg* 2019;32(3):310-4. [\[CrossRef\]](#)
45. Süleyman A, Gökçay G, Badur S, Aykin S, Kiliç G, Tamay Z, et al. Süt çocukluğunda Hepatit B aşısı uygulanan çocuklarda serolojik durumun değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2012;46(1):47-56. [\[CrossRef\]](#)
46. Carryn S, Feysaguet M, Povey M, Di Paolo E. Long-term immunogenicity of measles, mumps and rubella-containing vaccines in healthy young children: A 10-year follow-up. *Vaccine* 2019;37(36):5323-31. [\[CrossRef\]](#)
47. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev* 2019;32(2):e00084-18. [\[CrossRef\]](#)