

# Koronavirüs-19 Enfeksiyonu Olan ve Olmayan Olguların Hepatit A Virüsüne Karşı Kazanılmış İmmün Yanıt Açısından Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Çalışma

## Comparison of Patients with and without Coronavirus-19 Infection in Terms of Acquired Immune Response to Hepatitis A: A Retrospective Study

Tayibe BAL<sup>1</sup>, Hasibullah YAQOOBİ<sup>1</sup>, Yusuf ÖNLEN<sup>1</sup>, Mehmet ÇABALAK<sup>1</sup>, Serdar DOĞAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

<sup>2</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma ile COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında Hepatit A virüsüne karşı kazanılmış immün yanıt düzeyi açısından fark bulunup bulunmadığının irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif, kesitsel, tek merkez çalışmasına kliniğimizde 1 Haziran 2020-1 Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı (PCR pozitifliği ile doğrulanmış) nedeniyle takip edilmiş 50 olgu dahil edildi. Benzer demografik özelliklere sahip olan, salgın öncesindeki son iki yılda (1 Kasım 2017-1 Kasım 2019) kliniğimize başvuruları sırasında Anti HAV IgG düzeyleri belirlenmiş olgular arasından rastlantısal olarak seçilen toplam 150 olgu ise kontrol grubu olarak alındı. Bu iki grup arasında Anti-HAV IgG seropozitiflik oranları ile serum antikor titreleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen toplam 200 olgunun ortanca yaşı 48.5 (IQR=43.0-59.0) yıl olup, 108'i (%54) erkek, 92'si (%46) kadındı. Olguların 142'si (%71) 60 yaş ve üzerinde idi, ancak hasta grupları içerisindeki 60 yaş ve üzeri olguların oranı benzerdi (p=0.105). COVID-19 olgularındaki Anti-HAV IgG seropozitifliği oranları kontrol grubundaki olgularla benzer olmakla birlikte (p=0.062), COVID-19 olgularındaki anti HAV IgG titrelerinin, kontrol olgularındakine göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü (p<0.001). Anti-HAV IgG titrelerinin kritik seyirli COVID-19 olgularında (n=7), diğer COVID-19 olgularına (n=43) göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü (p=0.049). Buna ek olarak anti-HAV titresi ile kritik COVID-19 hastalığı varlığı arasında anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki olduğu (η=0.988) görüldü.

**Sonuç:** Sonuçlarımız HAV aşısı veya geçirilmiş HAV enfeksiyonu varlığının COVID-19 enfeksiyonunda, özellikle kritik hastalık seyrinin önlenmesi açısından, koruyucu olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anti-HAV IgG Antikor Titresi, COVID-19, Hepatit A Aşısı.

### Abstract

**Objective:** This study aimed to examine whether there is a difference in the level of immune response against hepatitis A virus between patients with and without COVID-19 infection.

**Materials and Methods:** Fifty patients with COVID-19 disease (confirmed by PCR positivity) who were followed in our clinic between 1 June 2020 and 1 September 2020 were enrolled in this cross-sectional, retrospective, single-center study. A total of 150 patients, who had similar demographic characteristics and were randomly selected among the patients who Anti HAV IgG levels were determined during their admission to our clinic in the last two years before the pandemic (November 1, 2017-November 1, 2019) were taken as the control group. Anti-HAV IgG seropositivity rates and serum antibody titers were compared between these two groups.

**Results:** The median age of the 200 cases was 48.5 (25.-75.Quartiles=43.0-59.0) years, 108 (54%) were male and 92 (46%) were female. One hundred, and forty-two of the cases were 60 years and above, but the proportion of the patients aged 60 and over in the patient groups was similar (p=0.105). Although anti-HAV IgG seropositivity rates in COVID-19 patients were similar to cases in the control group (p=0.062), anti-HAV IgG titers in COVID-19 cases were found to be significantly lower than in control patients (p<0.001). Anti-HAV IgG titers were found to be significantly lower in critical COVID-19 patients (n=7) compared to other COVID-19 patients (n=43, p=0.049). In addition, it was observed that there was a significant and strong correlation between the anti-HAV IgG titer and the presence of critical COVID-19 disease (η=0.988).

**Conclusion:** Although our results seem to support the thesis that the presence of HAV vaccine or previous HAV infection may be protective against COVID-19 infection, especially in terms of preventing critical disease course, prospective studies with larger patient series are needed to confirm these results.

**Keywords:** Anti-HAV IgG Antibody Titer, COVID-19, Hepatitis A Vaccine.

**Yazışma Adresi:** Tayibe BAL, Mustafa Kemal Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Hatay, Türkiye

**Telefon:** +905556026776 **e-mail:** dr.tayibal@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-5315-122X, 0000-0002-8865-7212, 0000-0002-8163-1386, 0000-0003-1148-2247, 0000-0001-6854-2197

**Geliş tarihi:** 13.04.2022

**Kabul tarihi:** 13.09.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1102741

## GİRİŞ

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsü ilk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletindeki bir dizi pnömoni vakasının görülmesi sonrasında tanımlanmış ve hızla yayılarak kısa sürede global bir pandemiye yol açmıştır. Mart 2021 itibarıyla dünya genelinde doğrulanmış Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaka sayısı 120 milyona ulaşmış, COVID-19 pandemisi nedeniyle ölen hasta sayısı ise 2.6 milyonu aşmıştır (1). Yakın geçmişte aşı karşıtlığı sebebiyle erken çocukluk çağı aşılama çalışmalarında aksamların yaşandığı ve buna bağlı epidemik salgınların görülmüş olduğu Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) COVID-19 ilişkili mortalite oranlarının düşük sosyoekonomik düzeydeki ülkelerdeki oranların çok üzerinde olması dikkat çekici bulunmuştur (2-4). Ardından HAV (hepatit A virüsü) aşısının da dahil olduğu erken çocukluk çağı aşılama çalışmalarının uygulanmasında ülkeler arasındaki farklılıkların bu epidemiyolojik verileri açıklayabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (5).

Gelinen noktada COVID-19'a karşı geliştirilmiş koruyuculuğu yüksek aşılama varlığına rağmen kısa sürede geliştirilmiş olan bu aşılarla ilgili uzun dönem sonuçların neler olabileceği ön görülemezdir (6). Bunun da ötesinde aşılama dünya genelinde aynı anda ve eşit oranda dağıtımının mümkün olamaması, bu aşılarla karşı dirençli olabilecek yeni mutant şuşların gelişimine yol açabilmekte ve salgının kontrolünü zorlaştırmaktadır (7). Salgının pandemi düzeyinde devam etmesi nedeniyle yeni geliştirilmiş COVID-19 aşılama göre daha kolay erişilebilecek, daha geniş kitlelere daha hızlı ulaşabilecek bir aşı olan HAV aşısı uygulamasının erişkinleri de kapsayacak şekilde genişletilmesi COVID-19 pandemisinin kontrolünde fayda sağlayabilir mi sorusunun yanıtlanabilmesi önem arz etmektedir.

Literatür araştırmamızda HAV aşısının COVID-19'a karşı koruyucu olabileceğini savunan hipotez düzeyinde yayınlar bulunmakla birlikte bu konuda yapılmış klinik bir çalışmaya rastlayamadık (5,8). Bu kesitsel çalışma ile COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında Hepatit A virüsüne karşı kazanılmış immün yanıt düzeyi açısından fark bulunup bulunmadığının irdelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1 Haziran 2020-1 Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı (PCR pozitifliği ile doğrulanmış) nedeniyle takip edilmiş 50 olgu dahil edildi. Ayrıca salgın öncesindeki son iki yıl-

da (1 Kasım 2017-1 Kasım 2019) kliniğimize başvuruları sırasında Anti HAV IgG düzeyleri belirlenmiş olgular arasından rastlantısal olarak seçilen toplam 150 olgu ile bir kontrol grubu oluşturuldu. Yaş ve cinsiyet açısından benzer bu iki grup arasında Anti-HAV IgG seropozitiflik oranları ile serum antikor titreleri karşılaştırıldı. Serum Anti HAV IgG tetkiki Mikropartikül Enzim Immunoassay yöntemi ile (Architect, Abbott, Almanya) çalışıldı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda Anti-HAV IgG titresinin >1 S/CO olarak saptanması seropozitiflik olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubundaki olguların COVID 19 olguları ile aynı yöntem ve cihaz ile çalışılmış olan anti HAV IgG tetkiki sonuçlarına hastanemiz otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak ulaşıldı.

Hastaların teşhis edilmesinde ve hastalık şiddetlerinin belirlenmesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün kriterleri kullanıldı. Hastalar hastalığın şiddetine göre hafif/orta, ağır ve kritik hastalık grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Viral pnömoni veya hipoksi kanıtı olmayan olgular hafif seyirli, pnömoni bulguları olan ancak hipoksisi olmayan olgular orta seyirli, pnömoniye eşlik eden hipoksisi ( $SpO_2 \leq 90\%$  ve/veya solunum sayısı >30/dk) bulunan olgular ciddi seyirli, akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) ve/veya sepsis, septik şok kliniği görülen olgular ise kritik seyirli olgular olarak tanımlandı (9).

Anti-HAV IgG titresini etkileyebileceğinden son 1 ayda kan transfüzyonu veya immunglobulin uygulanmış olgular, immünsüpresif olgular ve 18 yaşın altındaki olgular (ulusal aşılama programı ile aşılanmış olabileceklerinden) çalışmaya dahil edilmedi.

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 01.04.2021 Sayı: 05/25)

## İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS İstatistik Paket Programı 23.0 kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (standard deviation, SD), kategorik veriler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmede görsel (histogram) ve analitik (Shapiro-Wilk testi) yöntemler kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise yerine göre Ki-kare testi kullanıldı. Serum anti-HAV IgG titresini ile COVID-19 olgularındaki hastalık ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Eta katsayısı kullanıldı. Yapılan tüm karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 200 olgunun ortanca yaşı 48.5 (IQR: 43.0-59.0) yıl olup, 108'i (%54) erkek, 92'si (%46) kadındı. Olguların 142'si (%71) 60 yaş ve üzerinde idi, ancak hasta grupları içerisindeki 60 yaş ve üzeri olguların oranı benzerdi ( $p=0.105$ ). COVID-19 olguları ile kontrol grubundaki olgular arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0.454$  ve  $p=0.107$ ) (**Tablo 1**).

COVID-19 olgularındaki Anti-HAV IgG seropozitifliği oranları kontrol grubundaki olgularla benzer olmakla birlikte ( $p=0.062$ ), COVID-19 olgularındaki anti HAV IgG titrelerinin, kontrol olgularındakine göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.001$ ) (**Şekil 1**).

Toplam 50 COVID-19 olgusunun 15'i hafif-orta seyirli, 28'i ağır seyirli, 7'si ise kritik seyirli olgulardan oluşmaktaydı. Anti-HAV IgG titrelerinin kritik seyirli COVID-19 olgularında ( $n=7$ ), diğer COVID-19 olgularına ( $n=43$ ) göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü ( $p=0.049$ ) (**Şekil 2**). Buna ek olarak anti-HAV titresi ile kritik COVID-19 hastalığı varlığı arasında anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki olduğu ( $\eta=0.988$ ) görüldü.

## TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan olgular arasında serum anti-HAV IgG düzeylerinin karşılaştırıldığı bu kesitsel çalışmada, COVID-19 olgularındaki serum anti-HAV IgG titrelerinin, kontrol olgularındakine göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür. Buna ek olarak serum anti-HAV IgG titresi ile kritik COVID-19 hastalığı varlığı arasında anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür.

Aşı uygulaması ile hedeflenen patojen(ler)e yönelik spesifik bir immün yanıtın oluşturulması amaçlanmaktadır. Bununla birlikte, aşılardan hedeflenmiş olan bu patojen(ler)in dışındaki enfeksiyöz etkenlere karşı

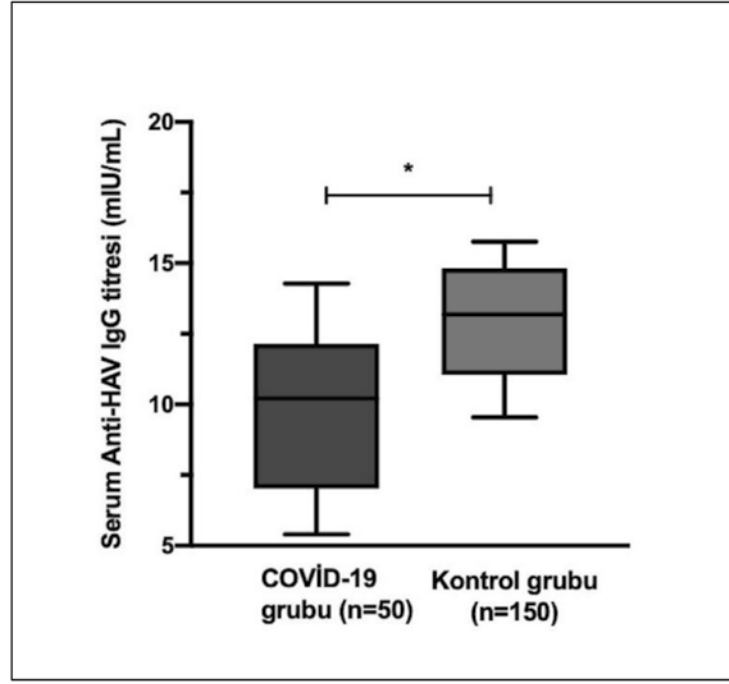
da koruma sağlıyor olabileceğini destekleyen veriler artmaktadır (10,11). Örneğin erken çocukluk çağı aşılardan biri olan BCG aşısının tüberküloza karşı korunma sağlamanın ötesinde diğer enfeksiyöz ajanlara hatta akciğer kanseri gibi enfeksiyon dışı hastalıklara karşı da koruma sağlayabilen nonspesifik bir immün yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (12-14). Bu etki BCG ile aktive edilmiş monositlerin mycobakteriyel patojenler dışındaki patojen(ler)le karşılaştığında da artmış düzeylerde IL- $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  üretimi sağlayacak şekilde yeniden programlanması ile gelişen adaptif, geniş ve eğitilmiş bir immün yanıtın oluşumu ile açıklanmaktadır (10,15,16).

Çocuklar viral respiratuvar enfeksiyon gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Ancak çocuklarda yapılan çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu sıklığının düşük, klinik seyrinin ise hafif olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte çocukluk çağı aşılardan karşı immünitenin görece düşük olduğu 1 yaşın altındaki ve >60 yaş erişkinlerde COVID-19 enfeksiyonunun daha ağır seyrediyor olmasına rağmen genç erişkinlerde klinik seyrin daha hafif olduğu bildirilmiştir (9,17). Bu noktadan hareketle çocukluk dönemi aşılardan oluşturdukları nonspesifik, adaptif immün yanıt aracılığıyla COVID-19'a karşı koruyucu etki sağlayabilen tezi ortaya atılmıştır (13). BCG aşısı dünya genelinde en yaygın kullanılan ve 60 yıl kadar koruyucu etki sağlayabildiği bildirilmiş bir aşı olması yönüyle bu konuda incelenen/çalışılan ilk aşı olmuştur (14,18). Ancak BCG aşısının COVID-19 ilişkili mortaliteyi önlemede etkili olup olmadığı ile ilgili veriler net değildir. Literatürde ülkeler arasında COVID-19 ilişkili mortalite oranlarındaki farklılıkların ülkelerin BCG aşılama politikalarıyla ilişkili olabileceğini savunan çalışmalar bulunmaktadır (13,15). Öte yandan İsrail'de geniş bir popülasyonda yapılmış bir kohort çalışmasında ise bu varsayımın aksine çocukluk dönemi BCG aşılması uygulanmış ve uygulanmamış benzer yaş grubundaki olgularda COVID-19 enfeksiyonu gelişme riskinin benzer olduğu gösterilmiştir (19).

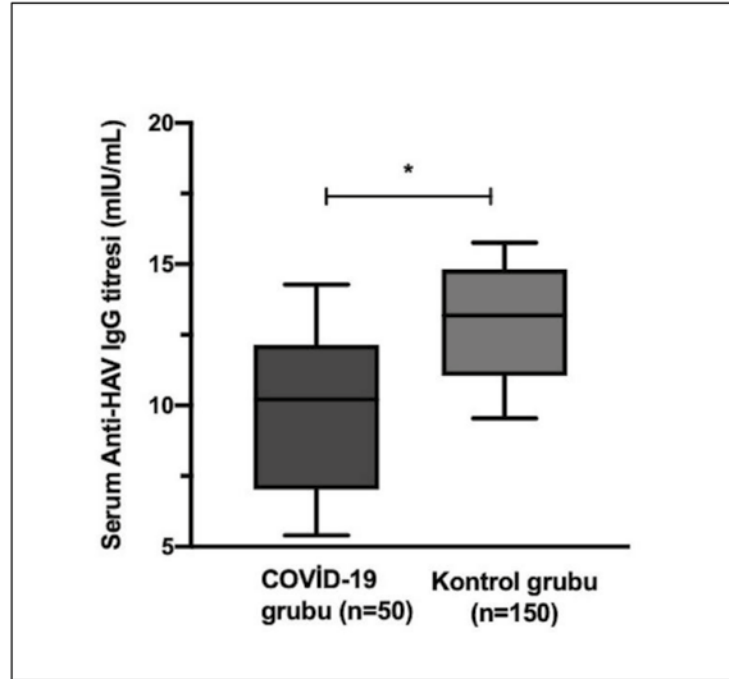
**Tablo 1. COVID-19 grubu ile kontrol grubunun demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması.**

	COVID-19 grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=150)	P değeri
Yaş, yıl	48.0 (36.0-64.0)	49.0 (43.0-59.0)	0.454
Yaş, 60 yıl	31 (62.0)	111 (74.0)	0.105
Cinsiyet, erkek	36 (72.0)	79 (52.7)	0.017
Anti-HAV IgG seropozitifliği	48 (96.0)	150 (100)	0.062

Kategorik değişkenler n(%) şeklinde, normal dağılıma uymayan numerik değişkenler ise ortanca (%25 ve 75. çeyrekler) şeklinde ifade edildi.



**Şekil 1.** COVID-19 grubu ile kontrol grubunun serum anti-HAV IgG titrelerinin karşılaştırılması (mIU: mili-internasyonal ünite. \* $p < 0.001$  (Mann-Whitney U testi))



**Şekil 2.** COVID-19 olgularında kritik seyirli olan ve olmayan olguların serum anti-HAV IgG titrelerinin karşılaştırılması (mIU: mili-internasyonal ünite. \* $p = 0.049$  (Mann-Whitney U testi))

Hepatit A virüs aşısı, HAV'ın SARS-CoV-2 ile aynı ailede yer alan bir virüs olması yönüyle çapraz korunma sağlayabileceği düşünülen bir diğer erken çocukluk çağı aşısıdır (5). Bu varsayımın temelinde HAV aşılması sonrasında gelişen yüksek (2 doz aşılama sonrası %100) düzeyde ve uzun süreli (yaklaşık 20 yıl) koruyucu etkinin yanısıra HAV enfeksiyonuyla ilişkili ola-

rak görülen immün kompleks hastalıklarının (artralji, lökositoklastik vaskülit, glomerülonefrit, kriyoglobulinemi, aplastik anemi gibi) varlığının da etkisi bulunmaktadır (20, 21). Ancak literatür araştırmamızda bu varsayımı destekleyecek HAV aşısı ile ilgili yapılmış klinik bir araştırmaya rastlayamadık.

İtalya, İngiltere ve Almanya gibi Avrupa ülkeleri halen COVID-19 enfeksiyonu ilişkili mortalite oranları açısından dünya genelinde üst sıralarda yer almaktadır (8). Hepatit seroprevalansının görece düşük olduğu bu ülkelerde yakın geçmişte gelişmiş HAV salgınlarının bildirilmiş olması da bu ülkelerde özellikle erişkinlerin HAV'a karşı koruyuculuk düzeylerinin düşük olabileceğini düşündürmektedir (2,23-24). Sarıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu varsayımı destekler şekilde HAV'a karşı duyarlılığı orta düzeyde ve yüksek olan ülkelerde duyarlılığı düşük olan ülkelere oranla COVID-19 ilişkili mortalite oranlarının 27.8 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (8). Benzer şekilde çalışmamızda da serum anti-HAV IgG titresini ile kritik COVID-19 hastalığı varlığı arasında anlamlı ve güçlü düzeyde bir ilişki olduğunun görülmüş olması önceki verilerle örtüşmektedir. Öte yandan çalışmamızda kritik seyirli olgu sayısının görece az olması ve çalışmanın retrospektif dizaynı bu sonuçları etkilemiş olabileceğinden bu konunun netleştirilebilmesi için daha geniş hasta serileri ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu olan olgularda olmayan olgulara oranla serum anti HAV IgG titrelerinin anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonucun nedenlerinden biri paylaşılan olası ortak antijenik epitoplara yoluyla geçirilmiş HAV enfeksiyonu sonrasında gelişen immün yanıtın olası adaptif immün çapraz reaksiyon ile COVID-19 enfeksiyonuna karşı da çapraz koruma sağlıyor olması olabilir (5). Öte yandan bu sonucun bir diğer nedeni ise COVID-19 olgularında erken dönemde görülebilen immün yanıtta baskılanmanın anti-HAV IgG titresinde düşüşe neden olmuş olabileceğidir (25). Ancak bu immün baskılanmanın daha çok kritik hastalık varlığı ile ilişkili bulunmuş olması (25) göz önüne alındığında, çalışmamızda anti-HAV IgG titrelerinin hafif/orta ve şiddetli seyirli COVID-19 olgularında kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük düzeylerde saptanmış olması bu varsayım ile açıklanamayacaktır.

Çalışmamız COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan olgularda hepatit A serolojilerinin karşılaştırıldığı ilk klinik çalışma olsa da bir takım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki retrospektif tasarımıdır ki, bu durum olguların komorbidite durumlarının saptanmasını ve gruplar arasında kıyaslanmasını güçleştirmiştir. İkinci olarak kritik seyirli olgu sayısının görece az olmasıdır.

Sonuçlarımız HAV aşısı veya geçirilmiş HAV enfeksiyonu varlığının COVID-19 enfeksiyonunda, özellikle kritik hastalık seyrinin önlenmesi açısından, koruyucu olabileceğini göstermektedir. Ancak bu sonuçların doğrulanabilmesi için daha geniş hasta serilerinde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:02.07.2020 Sayı:2020/78 Karar no:9).

**Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

**Yazar katkı beyanı özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. ecdc.europa.eu/en [homepage on the Internet]. An agency of the European Union [uptodated 18 March 2021; cited 20 March 2021] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
2. Marosevic D, Belting A, Schönberger K, Carl A, Wenzel JJ, Brey R. Hepatitis A outbreak in the general population due to a MSM-Associated HAV genotype linked to a food handler, november 2017-february 2018, Germany. *Food Environ Virol*. 2019;11(2):149-156.
3. Snyder MR, McGinty MD, Shearer MP, Meyer D, Hurtado C, Nuzzo JB. Outbreaks of Hepatitis A in US Communities, 2017-2018: Firsthand experiences and operational lessons from public health responses. *Am J Public Health*. 2019;109(S4):297-302.
4. coronavirus.jhu.edu [homepage on the Internet]. Johns Hopkins University and Medicine Coronavirus Resource Center. [uptodated 21 March 2021; cited 21 March 2021]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
5. Sarialioğlu F, Belen Apak FB, Haberal M. Can Hepatitis A vaccine provide protection against COVID-19? *Exp Clin Transplant*. 2020;18(2):141-143
6. who.int [homepage on the Internet]. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. [Cited March 17, 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
7. ecdc.europa.eu [homepage on the Internet]. An agency of the European Union [cited 20 March 2021]. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom, December 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf> (Accessed on March 17, 2021).
8. Sarialioğlu F, Belen FB, Hayran KM. Hepatitis A susceptibility parallels high COVID-19 mortality. *Turk J Med Sci*. 2021;51(1):382-384.
9. Clinical management of COVID-19: Interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
10. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352(6284):aaf1098.
11. Moorlag S, Arts RJ, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(12):1473-1478.
12. Arts RJW, Moorlag S, 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 184 with trained immunity. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):89-100.
13. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: An epidemiological study. *MedRxiv*. 2020. 173

14. Usher NT, Chang S, Howard RS, Martinez A, Harrison LH, Santosham M et al. Association of BCG vaccination in childhood with subsequent cancer diagnoses: A 60-year follow-up of a clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1912014.
15. Gobe I, Koto GF, Mokomane M, Molebatsi K, Kasvosve I, Motswaledi MS. Vaccination for some childhood diseases may impact the outcome of covid-19 infections. medRxiv 2020.09.02.20186528; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.02.20186528>. [Epub ahead of print]. Review.
16. Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? *Nature Reviews Urology*. 2020;17(6):316-317.
17. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in CDC's Global Disease Detection Network: Epidemiology, Disease Burden and Clinical Characteristics external icon. *J Infect Dis*. 2013;208(S3):165-246
18. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(30):17720-17726. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Nov 3;117(44):27741-27742. PMID: 32647056; PMCID: PMC7395502.
19. Hamiel, Uri, Eran Kozler, and Ilan Youngster. 2020. "SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2340-2341.
20. Mosites E, Gounder P, Snowball M, et al. Hepatitis A vaccine immune response 22 years after vaccination. *J Med Virol*. 2018;90(8):1418-1422.
21. Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a031708.
22. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Márdh O, Varela C, Avellón A et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(33):1700641.
23. Bauer D, Farthofer A, Chromy D, Simbrunner B, Steininger L, Schmidbauer C et al. Recent outbreaks of severe hepatitis A virus infections in Vienna. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(2):335-344.
24. [ecdc.europa.eu/en](https://ecdc.europa.eu/en) [homepage on the Internet]. An agency of the European Union 'Epidemiological update: hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men', European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [updated 18 March 2018; cited 20.03.2021]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2>.
25. Tian W, Zhang N, Jin R, Feng Y, Wang S, Gao S et al. Immune suppression in the early stage of COVID-19 disease. *Nat Commun*. 2020;11(1):5859.