Togun *et al. Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2020) 19:21
https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1

Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials

REVIEW

Open Access

Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes

Received: 10 April 2020 Accepted: 19 May 2020
Published online: 23 May 2020

Toyin Togun[1,2], Beate Kampmann[1,2], Neil Graham Stoker[3] and Marc Lipman[4,5*]

COVID-19 pandemisinin TB hastaları ve TB kontrol programları üzerindeki etkisi

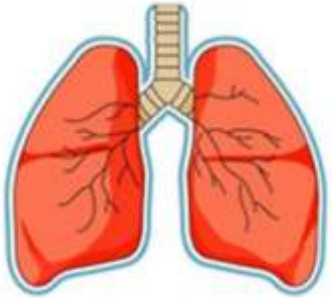
Author details
[1] Vaccines and Immunity Theme, Medical Research Council Unit The Gambia at the London School of Hygiene & Tropical Medicine (MRCG at LSHTM), Atlantic Boulevard, Fajara, The Gambia. [2] Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), Keppel Street, London, UK. [3] UCL Centre for Clinical Microbiology, Royal Free Campus, University College London, London, UK. [4] UCL-TB & UCL Respiratory, Division of Medicine, University College London, London, UK. [5] Respiratory Medicine, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK.

Dr. Şinasi Karvar

MEU Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Arka Plan

- Binlerce yıllık bela; *Mycobacterium tuberculosis*
- Her yıl 24 Mart ‘’Dünya TB Günü’’
- Son yılların en mortal enfeksiyon etkeni***ydi***



- Birinciliği SARS-CoV 2 tarafından çalındı.
  - Grip benzeri tablodan - ARDS'e kadar değişen klinik; COVID-19
- Ocak 2020 salgının başlangıcından Nisan 2020'e kadar
  - Bir milyonu aşan vaka
  - En az 50.000 ölüm
- Dünya TB günü dahil tüm etkinlikler askıya alındı.

Coronavirus Cases:

116,248,279

view by country

Deaths:

2,582,140

- COVID-19 kısa bir sürede her şeyin yerini aldı.
  - SARS-CoV-2 ile ilgili olmayan tartışma, araştırma, klinik deneyler vb.
- Daha önce çok önemli olan konular > artık önemli değilmiş gibi görünebilir.

- COVID-19 küresel olarak bu kadar merkezde iken TB ne olacak?
- TB ortadan kalkmadı ama hala umursayan kaldı mı?
- Uzun bir araştırma geçmişi ve bulaşıcı hastalık programları ile TB, dünyaya COVID-19 ile nasıl başa çıkmamız gerektiği hakkında bir şeyler öğretebilir mi?

- Önemli kaynakların COVID-19 yönetimine aktarıldığı göz önüne alındığında, TB ile her zamankinden daha fazla ilgilenmemiz gerekiyor.
  - Tüberküloz programlarının ihmali; önemli kilometre taşlarını ve kazanımları tehlikeye atacaktır.
- Bu derlemede, karşı karşıya olduğumuz her iki salgın için bazı kaygılar ele alınıyor.
  - Derlemenin içeriği ‘‘2020 Dünya TB Günü Etkinliği’’ iptal kararından sonra 20 mart 2020’de katılımcılar tarafından düzenlenen video konferansında oluşturuldu.

https://www.ucl.ac.uk/tb/how-will-covid-19-affect-tb-patients-and-control

KAPSAM

COVID-19’un TB kontrol programlarını nasıl etkileyeceğiyle ilgili konular tartışılmıştır:

- Hizmetlerin öncelik sıralaması, ilaçların bulunabilirliği?
- Düşük gelirli ülkeler üzerindeki etki ve damgalamanın rolü?
- COVID-19'un TB'li çocuklar üzerindeki olası etkileri?
- Artan hastalık bulaşının olası sonuçları?

- Hem yüksek gelirli ülkeler (YGÜ) hem de düşük ve orta gelirli ülkelerdeki (DOGÜ) durumları göstermesi açısından **İngiltere** ve **Afrika** örnekleri ele alındı.
- Ayrıca COVID-19 ve TB kontrol programlarının birbirinden neler öğrenebileceği gözden geçirildi.

İngiltere’deki durum?

- Çoğu Londra'da olmak üzere İngiltere’de her yıl yaklaşık 4500 yeni TB vakası görülmektedir.
- İngiltere’de TB kontrol programı; tanı, tedavi, hasta takibi, salgın araştırması, topluluk ve kurumlarla iletişim dahil kapsamlı bir şekilde yürütülmektedir.
  - Son yıllarda, vaka sayısı önemli oranda düşürülmüş.
  - Çok ve yaygın ilaca dirençli (MDR-XDR) vakalar başarıyla tedavi edilmiştir.

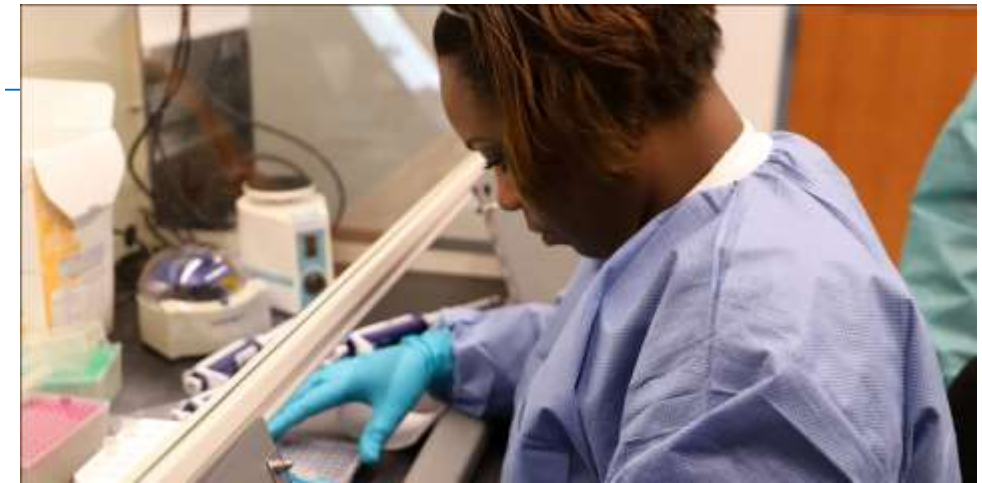
TB hizmetleri, tüm vatandaşları için ücretsiz olarak ‘’National Health Services’’ (NHS) içinde yer almaktadır.

COVID-19'un ilk dalgasının ortasındaydı; vaka ve ölümlerin sayısı hızla artıyordu.

- NHS büyük bir baskı altındaydı.
- Normal klinik uygulamaların çoğu askıya alındı.
- Kısa vadeli ekonomik zararı en aza indirmek için işletmelere ve serbest çalışanlara devlet kredileri verildi.
- Vakaların büyük bir kısmına hastalık izni ödendi.
- İyi bir internet altyapısı sayesinde pek çok kişi için evden çalışma teşvik edildi.

COVID-19 TB kontrolünü nasıl etkileyecek?

- Sunulan TB hizmetlerinin öncelik sıralaması yapıldı.
  - Genel olarak“hastalık önleme” programları yerine “hastalığa” odaklanıldı.
  - Latent, bulaşıcı olmayan TB yönetimi gibi programlar durduruldu.
- TB iş gücünün bir kısmı COVID-19'u yönetmek için görevlendirildi.



- Sağlık personelinin %30'dan fazlası hasta oldu veya izin kullandı.
  - COVID-19 geçirenler izole edilirken
  - Kalabalık birimlerde temasın azaltılması için personele izin verildi.
- Hastalarla temasın azaltılması gerekti.
  - TB hizmetlerini hem sosyal hem de tıbbi destek olarak gören hastalarda uyumun azalmasına ve kötü sonuçlara neden olabilir.
  - Kendine en az bakabilenler (TB hizmetlerine en çok ihtiyaç duyan), en çok etkilenecektir.

- İzolasyon tedbirleri; evsiz populasyonun uygunsuz ortamlarda bir araya gelerek enfeksiyonu yayma risklerini artırabilir.

- Ev izolasyonu uygulanan hanelerde, bir yetişkinin öksürüğü viral nedenli olabilir.
  - Ancak TB kaynaklı olup, diğerlerine bulaşa da neden olabilir.

- COVID-19 ve Brexit öncesi, Anti-TB ilaç stokları iyi durumdaydı.
  - Pandeminin yol açtığı ekonomik durgunluk nedeniyle bu durum kötüleşecek
  - TB tedavi rejimleri mevcut ilaçlara göre değişmesi gerekecek,
  - Ayrıca daha fazla yan etki ve tedavi başarısızlıkları görülecektir.
- Bunlar, COVID-19'dan etkilenen her yüksek gelirli ülkenin karşılaşacağı sorunlardır.

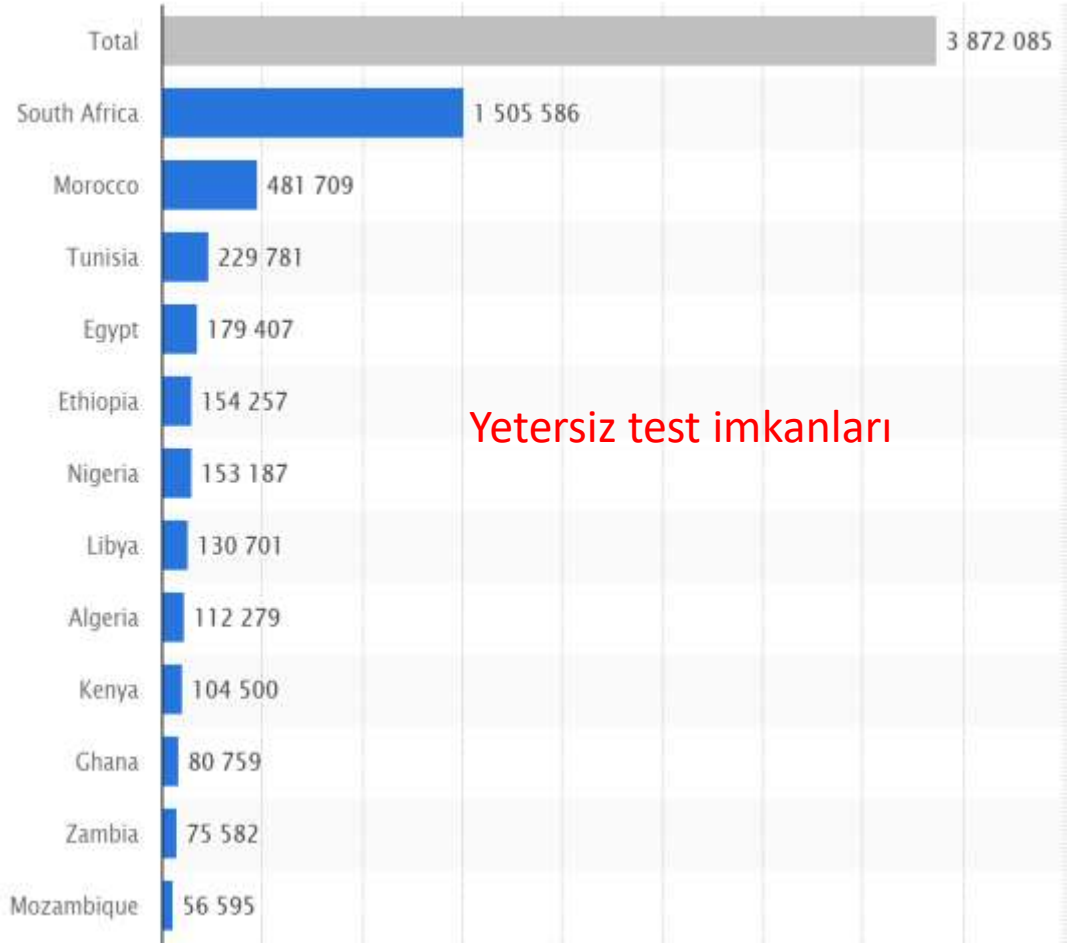
Afrika’daki durum?

- Afrika'da TB yükü **Küresel vakaların ¼**
- 2018'de 2.4 milyon yeni TB vakası bildirildi.
- Çoğu Afrika ülkesinde sağlık sistemi imkanları kısıtlı
  - TB tanı/tedavi hizmetleri optimalin altındadır.
- 13 Afrika ülkesini içeren bir çalışmada, TB hastalarının tedavi başarısı < %50
- Güney Afrika'daki bir araştırmada ise TB hastalarının tedavi başarısı %53

COVID-19 pandemisine bağlı:

- 1 Nisan'a kadar Afrika’da 3766 vaka ve 95 ölüm
- Halihazırda sağlık hizmetleri yetersizken, sahip olduğu kaynakları da COVID-19 test ve tanı yöntemleri için ayırdılar.

23 şubat 2021’e kadar Afrika Kıtası COVID-19 vaka sayıları



COVID-19 TB kontrolünü nasıl etkileyecek?

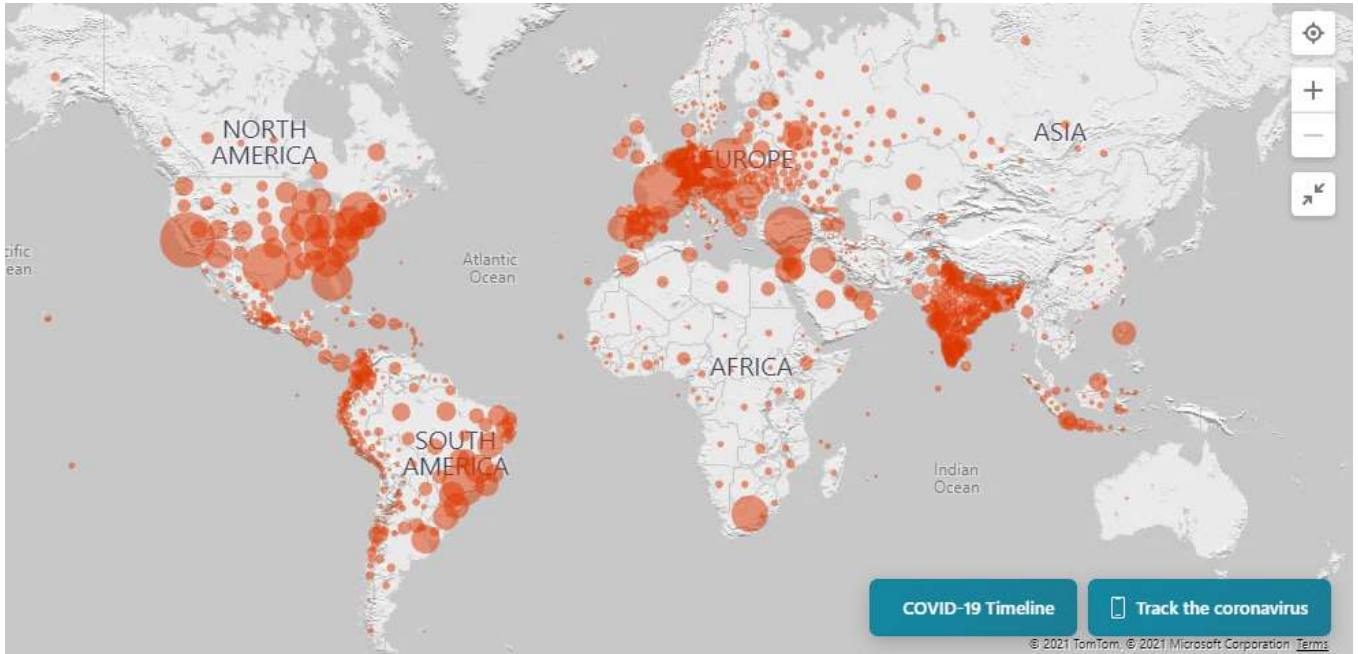
- DSÖ'nün ana hedeflerinden biri önümüzdeki 15 yıl içinde TB epidemisini sonlandırmaktır.
  - COVID-19 pandemisinden önce bile, TB hizmetleri yetersiz olan Afrika için bu hedef çok iddalı.
- Salgının ekonomik ve sağlık sistemindeki etkileri göz önüne alındığında; Afrika'daki TB kontrol çabaları potansiyel olarak kötüleşecektir.

- YGÜ'ler ekonomik teşvik paketleri yayınlarken,
  - Ekonomisi genellikle bağışçı fonları ve maden çıkarma endüstrilerine bağımlı olan Afrika DOGÜ'lerinde imkansız.
- Afrika ülkelerinde zaten kısıtlı olan sağlık sistemindeki mali ve insan kaynaklarının COVID-19 programlarına aktarıldığını gördük.
  - Örnek olarak, Afrika'daki en büyük TB yüküne sahip ülkelerden biri olan Nijerya, ülkedeki 300 GeneXpert cihazının COVID-19 tanısı için kullanılacağını duyurdu.
  - Bu durumların, temel TB kontrol çabaları üzerinde çok büyük olumsuz etkileri olacaktır.

- TB, tüm DOGÜ’lerde olduğu gibi Afrika’da da bir yoksulluk hastalığıdır.
  - Çoğunlukla temel sağlık hizmetlerine erişimi en az olan yoksul insanları etkilemektedir.
- Koronavirüs yayılmasını artırabilecek sosyoekonomik ve davranışsal faktörlerin, aynı zamanda M. *tuberculosis* bulaşını arttırdığı bilinmektedir.
- Özellikle Afrika gibi yüksek HIV, TB, anemi ve malnütrisyon prevalansına sahip popülasyonlarda ve geçirilmiş TB sonrası akciğer sekeli olan hastalarda COVID-19’un etkileri hakkında henüz çok az şey biliniyor.

- COVID-19 vaka hızını sınırlamak için fiziksel mesafe, düzenli el yıkama, toplum izolasyonları gibi kurallar getirildi.
  - İçme suyuna erişimi kısıtlı, düşük gelirli gündelik işlerde çalışan ve aşırı kalabalık koşullarda yaşayan yoksullar için çok daha zorlayıcı olacaktır.

- COVID-19'un Afrika'daki etkisinin, halihazırda en yüksek hastalık yükünü taşıyan ve aynı zamanda en yoksul insanlar üzerinde orantısız şekilde daha kötü olacağı açıktır.
  - Tanı alan ve almayan tüm TB hastaları bu salgından olumsuz etkilenecektir.



COVID-19'un TB'li çocuklar üzerindeki olası etkileri

- TB nedenli yıllık yaklaşık 1,5 milyon ölüm olmaktadır.
  - 200.000'i (%13) çocuk
  - Çoğu kaynak yetersizliği olan ülkelerde
- Tüberkülozdan çocuk ölümünün azaltılması:
  - Hızlı tanı ve tedavi imkanlarına,
  - Çocuk dostu ilaçların kullanılabilmesine,
  - İndeks vakalardan (genellikle yetişkinler) hanelerdeki küçük çocuklara bulaşın önlenmesine bağlıdır.

- COVID-19 yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha hafif seyretmektedir.
  - Dolayısıyla, COVID-19 salgını ile çocukların daha iyi başa çıkacağı ve sağlık hizmetleri ihtiyacının daha az olacağı varsayılmaktadır.
  - Çoğu ülkede rutin klinikler iptal edilmekte ve pediatrik yoğun bakım yatakları yetişkin hizmetleri için kullanılmaktadır.

- Çocuk TB'larında erken tanı/tedavi, mortaliteyi azaltmak için çok daha önemlidir.
  - TB, nadiren akut, şiddetli bir hastalık olarak ortaya çıkar.
  - Aileler, ciddi rahatsızlık olmadıkça, çocukları hastanelere götürme konusunda isteksizdir.
  - Çocuklar düzenli olarak incelenemediklerinde, bu tür durumlar gözden kaçacaktır.
- TB ve pnömoninin benzer bulguları nedeniyle birçok çocuğa ampirik antibiyotik tedavisi başlanır, Ancak tedaviye yanıt alınamadığında TB'e yönelik testler yapılır.
  - COVID-19 pandemi sürecinde erken tanı atlanır.

- Çocuklara yönelik hizmetlerde; TB taramaları, hasta takibi, iletişim ve risk grubuna profilaksi sağlanması önemli yer tutar.
- DOGÜ'lerde bu hizmetler zaten yetersizdir.
- Pandemi sürecinde bu hizmetler giderek azalacak ve özellikle 5 yaş altı çocuklarda TB vaka sayıları artacaktır.

- Küçük çocuklar TB basilini çoğu zaman ailelerinden almaktadır.
- Bir aileyi uzun süre bir arada tutan izolasyon önlemleri, çocuklarda TB indeks vakalarına daha fazla maruziyete neden olabilir.
- Küçük çocukları korumak için COVID-19 taramalarında hastalar TB yönünden sorgulanmalıdır.

Lancet Child Adolesc Health. 2021 Mar;5(3):159-161. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00003-1.

Tuberculosis preventive therapy for children and adolescents: an emergency response to the COVID-19 pandemic

*Erika Mohr-Holland, Bianca Douglas-Jones, Ivy Apolisi, Noluvo Ngambu, Shaheed Mathee, Rabia Cariem, Vanessa Mudaly, Colin Pfaff, Petros Isaakidis, *Jennifer Furin, Anja Reuter*
jennifer_furin@hms.harvard.edu

Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA (JF); Médecins Sans Frontières, Cape Town, South Africa (EM-H, BD-J, IA, CP, PI, AR); Department of Health, Cape Town, South Africa (NN, SM, RC, VM)

COVID-19, the clinical syndrome caused by SARS-CoV-2, has caused a tremendous burden of global morbidity and mortality. COVID-19 is predicted to have a devastating impact on other global infections, most notably tuberculosis.[1] Steep declines in tuberculosis diagnoses are predicted to lead to an excess six million people becoming ill with tuberculosis in the next 5 years and an additional 400 000 tuberculosis-related deaths in 2020 alone.[2] Measures taken to control the spread of COVID-19 could have increased tuberculosis transmission in households because people were told to shelter in place at the same time that the most effective infection control measures (ie, rapid diagnosis of tuberculosis and prompt initiation of therapy[3]) were hampered. Children and adolescents are a vulnerable population that have been overlooked in the COVID-19 and tuberculosis responses worldwide.[4,5] Given the biology of tuberculosis in these age groups and the well-documented difficulties in diagnosing paediatric tuberculosis,[6] the effect of COVID-19 on tuberculosis transmission and health-care services for children and children and adolescents) at high risk, including those exposed to rifampicin-resistant forms of tuberculosis (RR-TB), and has recently expanded their tuberculosis preventive therapy recommendations to include exposed household contacts.[8] However, the 2020 global report on tuberculosis shows that only 782 952 eligible household contacts under the age of 5 years received tuberculosis preventive therapy (less than 20% of those estimated to need it by 2022) and only 179 051 eligible household contacts in older age groups received tuberculosis preventive therapy (less than 1% of the 5 year target) after a known tuberculosis exposure in the home in 2018 and 2019.[9]

The provision of tuberculosis preventive therapy for all forms of tuberculosis should be seen as an emergency measure to combat the devastating effect of COVID-19 on tuberculosis, which might not only avert the development of active tuberculosis disease and the ensuing morbidity and mortality in the paediatric population but could also ease the strain of overstretched health-care systems. However, emergency implementation of tuberculosis

Damgalama = Stigmatisation

- Stigma, korku ile ilişkilidir
- Tüberküloz damgalaması, özellikle DOGÜ'lerde yaygın bir sorundur.
- TB ve COVID-19 semptomları; örneğin öksürük, ateş, nefes darlığı ve halsizlik her ikisinde de yaygındır.
- Özellikle DOGÜ'lerde öksürük nedeniyle damgalanmış TB hastalarına, COVID-19 korkusu da eklenecektir.
  - Sağlık hizmetlerine başvurmaktan çekinmelerine neden olacaktır.

COVID-19 ve TB arasındaki etkileşimlerden ne öğrenebiliriz?

- COVID-19, hastaların az bir kısmında (çoğunlukla ileri yaş ve altta yatan komorbiditeleri olan) şiddetli pnömoniye neden olur.
- Bu virüsün akciğer üzerindeki uzun vadeli etkileri hakkında öğrenilecek çok şey var.
- TB'de akciğer tutulumu farklı olsa da iki hastalık arasında özellikle ko-enfeksiyonlarda ve post TB sekellerinde önemli etkileşimler görülebilir.
- COVID-19 tanısı, altta yatan TB'i dışlamaz,
  - TB endemik olan yerlerde ayırıcı tanıda mutlaka akılda bulundurulmalıdır.
- COVİD-19 vakalarında uygulanan immunsüpresif tedaviler TB vaka sayılarını artırabilir.

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/rmed

Short communication

Preliminary observations on IGRA testing for TB infection in patients with severe COVID-19 eligible for immunosuppressive therapy

Alessandro Torre [a,1], Stefano Aliberti [b,c], Paola Francesca Castellotti [d,e], Daniela Maria Cirillo [e,f], Antonella Grisolia [g], Davide Mangioni [h], Giulia Marchetti [i], Roberto Rossotti [j], Pierachille Santus [k,l], Giorgio Besozzi [e], Simone Villa [e,m,*,1], Luigi Ruffo Codecasa [d,e,1], on behalf of theMilan TB-COVID-19 study group

A B S T R A C T

COVID-19, the novel coronavirus pandemic, has already spread around the globe affecting more than 18 million people. As previously observed with other coronaviruses, SARS-CoV-2 deeply dysregulate the immune system eliciting respiratory failure and a state of systemic hyperinflammation in severely ill individuals. Immunotherapy is often used to downgrade the detrimental effects of the disease sustained by high-level of cytokines. Those treatments, however, are known to undermine patients' ability to contain tuberculosis (TB) infection. This study aims to describe interferon-γ release assay (IGRA) results in severe COVID-19 patients eligible for immunosuppressive treatment. Aggregate data were gathered from five hospitals in Milan, Italy, from March 1 to May 15, 2020 and retrospectively analyses. Results were summarized using absolute frequencies and percentages and compared using a two-sided Chi-squared test. Overall, 462 COVID-19 patients were eligible for immunosuppressive therapy, among which 335 were tested using IGRA testing. More than one-third of them (122/335; 36.4%) had an indeterminate IGRA result because of insufficient immune response to mitogen control, 19 (5.7%) tested positive and 194 (57.9) negative. The majority of patients with lymphocytopenia (*i.e.*, total lymphocyte count [TLC] below 1000 cells/mm^3) had indeterminate IGRAs (81/155; 52.3%). The proportion becomes even higher in patients with severe lymphocytopenia (*i.e.*, TLC<500 cells/mm^3) (36/57; 63%). Our results suggest a possible negative impact of COVID-19 related immune dysregulation on TB infection assessment and management. Close monitoring of individuals with or without retesting of individuals with indeterminate IGRAs and further basic science investigations should to be sought to better comprehend their implication on TB epidemiology.

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine Case Reports

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/rmcr

Case report

COVID-19 promoting the development of active tuberculosis in a patient with latent tuberculosis infection: A case report

Mohammed Khayat *, Hanan Fan, Yusuf Vali

Department of Pulmonology, King Fahad Armed Forces Hospital, Jeddah, Saudi Arabia

ARTICLE INFO

Keywords:
COVID-19
Mycobacterium tuberculosis
Latent TB
SARS-COV 2

ABSTRACT

We report the case of a 40-year-old female diagnosed with COVID-19 after presenting to our institution with fever, cough and myalgia for three days. Her nasopharyngeal swab tested positive for SARS COV-2 by real time PCR and her plain chest radiograph was reported as normal. She did not require hospitalization and at telephone follow up she confirmed her illness lasted 11 days. Seven weeks later she presented with chest pain, dyspnea and fever for two days. Her repeat chest imaging showed right upper zone consolidation and this culminated in a microbiological diagnosis of pulmonary tuberculosis. The patient's daughter had been treated for tuberculosis two years earlier and unfortunately family screening for latent TB was not undertaken.

This case appears to confirm the concerns that the $CD4^+$ T-cell depletion associated with COVID-19 may promote the development of active tuberculosis from latent infection much like HIV does. If this effect is widespread it may have a significant impact on the worldwide TB burden. We suggest vigilance to ensure patients are diagnosed early and meticulous contact tracing is undertaken to treat those with latent tuberculosis.

TB ve COVID-19 kontrol için birbirinden ne öğrenebilir?

- TB kontrolü, **temas takibi** ve **tanı imkanları** ile mümkün olmuştur.
  - Bu aynı zamanda COVID-19 salgınının ilk aşamalarında birçok ülkede yayılmayı en aza indirmek için uygulandı.
- **Sosyal mesafe** kuralları, vaka sayısını sınırlamada yardımcı oldu.
- TB için de hatırlamak gerekiyor; önlemek, tedaviden daha etkilidir!

- TB kontrolünde başarılı olduğu kanıtlanan stratejiler, enfeksiyon dinamikleri çok farklı olsa da, COVID-19'un kontrolüne de yardımcı olabilir.
- COVID-19, acil bir durum oluştuğunda bilimsel topluluğun kısa sürede ne kadar ciddi araştırmalar yapabileceğini gösterdi (Büyük araştırma fonları desteğiyle).
- Hastalığın şiddetini gösteren klinik algoritmalar için yapay zeka, uluslararası klinik deney platformları, ilaç ve aşı geliştirmeleri gibi girişimleri görmek cesaret vericidir.

- Ne COVID-19 ne de TB coğrafi sınırlara uymaz.
- Bu acil durumdan çıkarılan derslerin, TB dahil küresel öneme sahip diğer bulaşıcı hastalıklara uygulanması gerekir.
- COVID-19 salgınının olumlu bir yanı; dünyanın birlikte çalışarak enfeksiyonları kontrol etme ve ortadan kaldırmada daha etkili olduğunun farkına varması olabilir. İvmeyi devam ettirelim ve TB'i unutmayalım!

Sonuçlar

- Tüberküloz, COVID-19 salgını sırasında gözardı edilip olumsuz etkilenecek alanlardan sadece biri ama en önemlisidir
- TB kontrolü için gerekli stratejiler hayata geçirilmezse dünya çapında her yıl meydana gelen 10 milyon TB vakası ve 1 milyondan fazla TB ölümü daha da artacak ve DOGÜ'lerde durum daha da kötü olacaktır.
- Belki de bulaşıcı hastalıkların daha ciddiye alındığı ve bulaşıcı hastalıklar ile yoksulluk arasındaki bağlantının anlaşılarak gerekli reformların yapılacağı bir dönem görebiliriz.

CARTOON MOVEMENT
Ebola
AIDS
Coronavirus
Sherif Arafa