



SARS-CoV-2'nin Süregelen Evrimi: Pandeminin Sonuna Ne Kadar Yakınız?

The Continuous Evolution of SARS-CoV-2: How Close are We To The and Of The Pandemic?

  Elmas Pınar Kahraman Kılbaş¹,  Mustafa Altındış²

¹ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Doktora Programı, İstanbul, Türkiye.

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD, Sakarya, Türkiye.

ORCID ID: Elmas Pınar Kahraman Kılbaş <https://orcid.org/0000-0003-1348-625X>,

Mustafa Altındış <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Elmas Pınar Kahraman Kılbaş, e-posta / e-mail: elmspnrkk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06-11-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 02-12-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2022

Kahraman Kılbaş EP, Altındış M. The continuous evolution of SARS-CoV-2: How close are we to the end of the pandemic?, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022; 6(3):201-212

Öz

Pandeminin başlangıcından bu yana SARS-CoV-2 genomunun dizilenmesi, viral evrimin anlaşılmasına katkıda bulunmakta ve COVID-19 hastalığının kökenleri ve yayılmasına yönelik genomik epidemiyoloji araştırmalarına olanak sağlamaktadır. SARS-CoV-2, diğer RNA virüslerine benzer şekilde sürekli mutasyona uğramakta ve yeni varyantlar ortaya çıkmaktadır. SARS-CoV-2 varyantları arasında, bunların yalnızca bir kısmı, daha bulaşıcı oldukları ve daha ağır hastalıklara neden oldukları için halk sağlığı açısından risk oluşturabilmektedir. Bu mutasyonlar virüse seçici bir avantaj sağlayabilirler. Varyantlar insan sağlığı açısından daha riskli hale geldiğinde, endişe verici varyantlar (VOC) olarak adlandırılmaktadırlar. 2021 yılının Kasım ayına kadar pandemiyi hâkimiyet altına alan Delta varyantı, hastaneye yatış ve ölüm riskinin artmasına neden olmuştur, ancak mevcut aşılarda bu varyanta karşı etkilidir. Son varyant olan Omicron, artan bulaşabilirlik ve azalmış antikor duyarlılığı ile karakterize edilmektedir. Bu derlemede, SARS-CoV-2 varyantlarının bulaşıcılıkları, hastalığın şiddeti ve bağışıklık duyarlılıkları ile ilgili bilgiler incelenecektir.

In this review, the epidemiology of Monkeypox and the general characteristics of the causative agent of Monkeypox is reviewed, with current information and data.

Anahtar Kelimeler COVID-19, SARS-CoV-2, Varyant, Mutasyon

Abstract

Sequencing the SARS-CoV-2 genome since the onset of the pandemic has contributed to the understanding of viral evolution and has enabled genomic epidemiology investigations into the origins and spread of COVID-19 disease. Similar to other RNA viruses, SARS-CoV-2 is constantly mutating and new variants appear. Among the SARS-CoV-2 variants, only some of them pose a public health risk because they are more contagious and cause more severe diseases. These mutations can give the virus a selective advantage. When variants become more risky to human health, they are called variants of concern (VOC). The Delta variant, which dominated the pandemic until November 2021, has resulted in an increased risk of hospitalization and death, but current vaccines are effective against this variant. The last variant, Omicron, is characterized by increased transmission and decreased antibody sensitivity. In this review, of SARS-CoV-2 variants, and the severity of the disease and their immune susceptibility will be discussed.

Keywords COVID 19, SARS-CoV-2, Variant, Mutation

GİRİŞ

Mutasyonlar, tüm virüslerin doğal bir özelliğidir. Bununla birlikte, RNA virüsleri DNA virüslerinden daha fazla mutasyon geçirmektedirler. Bazı DNA virüslerine kıyaslandığında RNA virüslerinin mutasyon geçirme hızı beş katı geçebilir. RNA virüsleri, replikasyon süreçlerinde doğası gereği hataya yatkın bir RNA polimeraz enzimi kullanır ve genomları, kopyalama döngüsünün her adımında mutasyona uğrar. Ayrıca, bu döngüler saatler içinde meydana gelebilir ve enfekte bir konakçıda farklı virüs popülasyonu oluşumuna neden olabilir. Koronavirüsler, RNA polimerazları tarafından eklenen hatalı mutajenik nükleotitleri kesen bir enzim bulundurması nedeniyle, diğer RNA virüslerinden daha az mutasyon geçirmektedirler¹. Virüsler, farklı konakçı genetik çeşitliliği ve farklı hücrel mikro ortamlarla karşılaşır. Bu durum virüsün virülansını, bulaşabilirliği ve patogenezi etkileyebilen mutasyonların artışına neden olabilmektedir².

Bir ya da daha fazla yeni mutasyon geçiren bir virüs, orijinal virüs varyantı olarak adlandırılır. Varyantlar kendi aralarında da bir veya daha çok mutasyon geçirebilmektedir. Virüsler sürekli mutasyona uğradığından, zamanla yeni varyantların ortaya çıkması beklenmektedir. Bazen yeni varyantlar rastgele ortaya çıkıp kaybolmakta, bazen de varlığını devam ettirmektedirler. COVID-19 pandemisi sırasında küresel olarak çok sayıda SARS-CoV-2 varyantı bildirilmiştir³. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), SARS-CoV-2 varyantları için halk sağlığına yönelik tehdit düzeyine göre bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir. Buna göre, varyantlar, “endişe uyandıran varyantlar” ve “dikkate alınması gereken varyantlar” olarak sınıflandırılmıştır. Hızla baskın hale gelen bazı varyantlar (B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2 ve B.1.1.529), ilgi çeken mutasyonlara sahip oldukları ve uluslararası yayılım gösterdikleri için endişe verici düzeye gelmiştir. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) ve DSÖ'nün haftalık epidemiyolojik raporlarına göre, dikkate alınması gereken varyantlar B.1.526, B.1.525, B.1.427/B.1.429 ve P.2'yi içermektedir^{4,5}.

Spesifik bir mutasyon olan D614G, tüm varyantlarda ortaktır. D614G mutasyonu, COVID-19 pandemisinin erken dönemlerinde ortaya çıktıktan sonra küresel anlamda baskın varyant haline gelmiştir. D614G, virüsün spike (S) glikoproteininin 614. pozisyonunda aspartik asidin glisin ile yer değiştirmesiyle sonuçlanan, non-sinonim bir mutasyondur. Bu mutasyonun, viryondaki S proteini birleşmesini artırarak SARS-CoV-2 enfektivitesini artırabildiği gösterilmiş ve hastaların üst solunum yollarında saptanan yüksek viral yük ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{6,7}. D614G mutasyonunun hastalık şiddeti ve ölüm oranlarına olan etkileri farklı çalışmalarda bildirilmiştir^{7,8}.

Endişe Uyandıran Varyantlar (VOC)

Hastalığın bulaşıcılığının ve şiddetinin arttığı (hastaneye yatış veya ölüm oranlarındaki artış), geçirilmiş enfeksiyondan veya aşılardan sonra üretilen antikörlerin (Abs) nötralizasyonunda önemli azalma olduğu, tedavi veya aşı etkinliğinde azalma ve saptama protokollerinde yetersizlik olduğu durumlarda, ortaya çıkan yeni varyant, “endişe uyandıran varyant (VOC)” olarak tanımlanmaktadır. VOC'lerin özelliklerine bağlı olarak, yayılmasını kontrol etmek veya varyantı saptamak için kullanılan identifikasyon testlerinin, aşı ve tedavilerin etkinliğini belirlemek için farklı halk sağlığı eylemleri gerekli olabilmektedir. DSÖ'ye göre Mart 2022 ayı itibariyle farklı mutasyonlara ve özelliklere sahip olan beş VOC (B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2 ve B.1.1.529) bulunmaktadır⁹.

B.1.1.7 (Alfa)

SARS-CoV-2 varyantı B.1.1.7 (20I/501Y.V1 veya VOC-202012/1) ilk olarak Eylül 2020'de İngiltere'nin güneydoğu kesiminde COVID-19 hastalarında tanımlanmıştır. Aralık 2020'nin başlarında, İngiltere bu varyantı VOC'lerden biri olarak tanımlamıştır ve Aralık 2020'nin sonunda tüm vakaların %75'inde bu varyant saptanmıştır. Yeni koronavirüs haplotiplerini araştıran global raporlara göre, B.1.1.7 varyantına 180 ülkede rastlanmıştır¹⁰.

Bu varyant, 14 non-sinonim nokta ve üç delesyon mutas-

yonu olmak üzere 17 mutasyon içermektedir (Tablo 1). Bunlardan sekizi, S proteinini kodlayan ve SARS-CoV-2'nin reseptöre bağlanmasına ve insan hücrelerine girmesine aracılık eden gende bulunmaktadır¹¹. S proteininde bulunan üç mutasyon, fenotipik etkileri nedeniyle özellikle endişe verici olup, gelişmiş enfektivite ve bulaşıcılık ile ilişkilidir (HV 69-70 delesyonu, N501Y ve P681H). HV 69-70 delesyonu birçok bağımsız SARS-CoV-2 varyantında görülmüştür. Bu mutasyon immün yetmezliği olan hastalarda immün sistemden kaçış ile ilişkilidir ve in vitro olarak virüsün enfektivitesini arttırdığı bildirilmiştir¹². Bağışıklık kaçışına Y144'ün delesyonu da katkıda bulunmaktadır. B.1.1.7'nin çoğu NTD (N-terminal alanı)-yönelimli monoklonal antikora (mAb'ler) karşı direncinin çoğunlukla ΔY144 kaynaklı olduğu tespit edilmiştir¹³. N501Y mutasyonu, reseptör bağlama alanında (RBD) temel bir temas kalıntısıdır ve insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (hACE2) virüs bağlanma yatkınlığını arttırmaktadır^{11,14}. Proteinlerin in silico arayüz analizi, B.1.1.7 varyantının artan enfektivitesinin, RBD Y501 mutant kalıntısı ve ACE2 reseptörü arasındaki artan etkileşim ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur¹⁵. Diğer önemli bir mutasyon P681H, bulaşma ve enfeksiyon için önemli bir yer olan spike furin klevaj (yarık) bölgesine doğrudan bitişiktir^{16,17}.

Yapılan bir çalışmada, B.1.1.7 varyantı ile hastalığın şiddeti, semptom süresinin uzunluğu, demografik özellikler (yaş, cinsiyet) ve periyodik değişkenler (sıcaklık, nem) arasında ilişki bulunmadığı, ek olarak, B.1.1.7 insidansı arttıkça asemptomatik hastalık seyri olan bireylerin oranında anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir¹⁸. Bununla birlikte farklı bir çalışmada ise, B.1.1.7 varyantının aşılanmamış popülasyonda daha önceki virüse kıyasla 2/3 oranında daha yüksek ölüm oranı ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, bu varyantta erkeklerin kadınlara göre daha yüksek ölüm riski olduğunu bildirmiştir¹⁹. Çok sayıda davranışsal ve epidemiyolojik verinin dinamik ve istatistiksel modelleme ile birleştirildiği bir çalışmada, B.1.1.7 varyantının İngiltere'de önceden var olan SARS-CoV-2 varyantlarından %43-90 daha fazla bulaşıcı olduğu

saptanmıştır (12). 1 Eylül 2020 ile 14 Şubat 2021 arasında, SARS-CoV-2 vakalarında ölüm oranını saptamak amacıyla yapılan bir analizde, B.1.1.7 varyantı vakalarında ölüm oranının arttığını göstermiştir. Araştırmacılar, bu varyantla ilişkili enfeksiyonlarda yaklaşık %61 (%42-82) daha yüksek ölüm riski saptandığını bildirmişlerdir²⁰. B.1.1.7 varyant yayılımının altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, diğer varyantlara kıyasla daha yüksek viral yük ve solunum yollarında uzun süreli kalıcılık ile bağlantılı görünmektedir²¹.

B.1.1.7, NTD üst bölgesine yönelik mAb'lerin çoğuna dirençli ve RBD'ye yönelik birkaç mAb'ye orta derecede dirençli olsa da konvelesan plazma veya aşı serumlarına karşı direnci diğer varyantlara benzerdir¹³. Farklı araştırmalara göre, mevcut SARS-CoV-2 aşlarının koruyucu etkinliği ve aşı serumlarının B.1.1.7'ye karşı nötralize edici etkinliği oldukça güçlüdür²²⁻²⁴.

| Gen | Nükleotid | Amino asit |
|--------|-----------------------|---|
| ORF1ab | C3267T | T1001I |
| | C5388A | A1708D |
| | T6954C | I2230T |
| | 11288-11296 | SGF 3675-3677 delesyonu |
| Spike | 21765-21770 delesyonu | HV 69-70 delesyonu (endişe verici mutasyon) |
| | 21991-21993 delesyonu | Y144 delesyonu |
| | A23063T | N501Y (endişe verici mutasyon) |
| | C23271A | A570D |
| | C23604A | P681H (endişe verici mutasyon) |
| | C23709T | T716I |
| | T24506G | S982A |
| | G24914C | D1118H |
| ORF8 | C27972T | Q27stop |
| | C28048T | R52I |
| | A28111G | Y73C |
| N | 28280 GAT->CTA | D3L |
| | C28977T | S235F |

B.1.351 (Beta)

SARS-CoV-2 varyantı B.1.351 (501Y.V2) ilk olarak Ekim 2020'de Güney Afrika-Eastern Cape Eyaleti'nde tanımlanmış olup hızla ülke geneline yayılmıştır. B.1.351 varyantının ortaya çıkışı, Zambiya'da COVID-19 vakalarının hızlı bir şekilde artmasıyla eş zamanlı olarak gerçekleşmiştir. Aralık 2020'de bir hafta boyunca toplanan 23 örneğin %96'sının B.1.351 varyantı olduğu saptanmıştır²⁵. Yeni koronavirüs haplotiplerini araştıran küresel raporlarda belirtildiği gibi, 2021 Mart ayına kadar, B.1.351 varyantı 121 ülkede tespit edilmiştir²⁶.

Bu varyant, çoklu mutasyonlarla karakterizedir. Bunlardan dokuzu, S proteinini kodlayan gende bulunmaktadır. Bu gende, RBD ve NTD içinde mutasyonlar birikmiştir. RBD, NTD'ye yönelik rezidüel aktivite ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından indüklenen nötralize edici antikörlerin (NAB'ler) ana hedefidir. Spike mutasyonlarından üçü NTD'de (L18F, D80A ve D215G), üçü RBD'de anahtar rezidülerde (N501Y, E484K ve K417N) ve biri loop 2'dedir (A701V). B.1.1.7 varyantına benzer şekilde, B.1.351 varyantı da S proteininde N501Y mutasyonuna sahip olmasına rağmen, B.1.351 varyantı farklı bir SARS-CoV-2 varyantından bağımsız olarak ortaya çıkmıştır².

Derin mutasyonel tarama, E484K'nın ACE2 reseptörünün bağlanma afinitesini oldukça arttırdığını göstermiştir²⁷. Dahası, E484K, K417N ve NTD'deki mutasyonlar, NAB'sden kaçış ile ilişkili oldukları gösterildiğinden ciddi bir küresel endişe haline gelmiştir²⁸. Bu sonuçlar, aşıların re-enfeksiyona karşı korumasının azalması hakkında duyulan endişeleri artırmıştır. Bununla birlikte, B.1.351'in, NTD üst bölgesine yönelik mAb'lerin nötralizasyonuna dirençli olduğu da gösterilmiştir¹³. B.1.351 ayrıca, acil kullanım için onaylanmış üç rejimi de içeren, RBM'yi hedefleyen güçlü mAb'lerin ana grubuna ve aşı serumu ve konvelesan plazması tarafından nötralizasyona karşı da dirençlidir. Bu bulgular, mAb tedavisi için bir zorluk teşkil etmekte ve mevcut aşıların koruyucu etkinliğini tehlikeye atmaktadır².

P.1 (Gamma)

P.1 adlı varyant (B.1.1.28) Ocak 2021'de Brezilya'nın Manaus kentinde tespit edilmiştir. Yeni koronavirüs haplotiplerini araştıran küresel raporlara göre, P.1 varyantı 73 ülkede tespit edilmiştir²⁹.

Ön filogenetik çalışmalar, P.1 varyantının, yakın atasına kıyasla üç delesyon, dört eş anlamlı mutasyon ve dört nükleotid insersiyonu dahil olmak üzere toplam 17 mutasyon taşıdığını göstermiştir³⁰. Ek olarak, 17 mutasyondan 10'u virüsün S proteininde lokalizedir (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I). RBD S proteininde (K417T, E484K ve N501Y) üç kilit mutasyon yoğunlaşmıştır. K417T ve E484K mutasyonları hACE2 ile etkileşime girerken, E484K doğrudan hACE2 arayüzünün dışındaki döngü bölgesinde bulunur. P.1'in B.1.325 ile ortak olan ve bazı bağımsız edinilmiş mutasyonları (K417NT, E484K, N501Y) ve B.1.1.7 ile ortak bir mutasyonu (N501Y) olmasının artan bulaş ile ilişkili olduğu bildirilmektedir³¹.

P.1'in, RBD'ye yönelik çeşitli mAb'ler tarafından nötralizasyona dirençli olduğu gösterilmiştir³². Bunlar arasında, REGN10987 (imdevimab), REGN10933 (casirivimab) ve LY-CoV555 (bamlanivimab) olmak üzere, üç mAb'nin acil kullanım yetkisi bulunmaktadır. Direnç mekanizması, E484K mutasyonu varlığıyla ilişkilidir. Ayrıca, hem aşı serumunda hem de hastalığı geçirmiş hastaların plazmasında, P.1'e karşı kayda değer oranda, nötralize edici aktivite kaybı belirlenmiş; ancak, bu azalma B.1.351 varyantı ile karşılaştırıldığında önemli bir fark bulunamamıştır¹³. Farklı bir çalışmada, konvelesan dönemindeki kan bağışçılarının COVID-19 immün plazmasının, P.1'e karşı B-varyantına göre 6 kat daha düşük nötralize etme kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, CoronaVac ile güçlendirici bağışıklamadan beş ay sonra, aşılanmış kişilerden alınan plazma, P.1 varyant suşlarını nötralize etmede başarısız olmuştur. Bu varyant aynı zamanda, birincil enfeksiyon tarafından oluşturulan koruyucu bağışıklığın sınırlı ve geçici olmasının sonucunda re-enfeksiyonlara

sebebe olabilmektedir³³.

B.1.617.2 (Delta)

İlk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlanan bu varyant (20A/S:478K olarak da bilinir), birkaç ay içerisinde dünya genelinde 168'den fazla ülkeye yayıldı ve bir düzineden fazla ülkede baskın varyant haline geldi. GISAIID verilerine göre, Delta varyantı için tahmini yayılım hızı, Alfa varyantına göre %55 (%95 CI %43-68) ve VOC ya da VOI olmayan suşlara göre ise %97 (%95 CI %76-117) daha yüksektir. Veriler, Delta varyantının Alfa'dan %40-60 ve orjinal Wuhan SARS-CoV-2 suşundan neredeyse iki kat daha fazla bulaşıcı olduğunu göstermektedir. Delta varyantı, İngiltere'deki yüksek aşılama oranına rağmen, ilk olarak Mart 2021'in ortalarında rapor edildikten sonra hızla yayılarak, Nisan ortasında baskın varyant haline gelmiş ve 14 Haziran 2021 itibariyle sekanslanan vakaların %91'ini oluşturmuştur. 13 Haziran 2022 itibariyle ABD, yaklaşık 1,5 milyon vaka ile en fazla Delta varyant vakası bildirmiştir^{34,35}.

İngiltere'den gelen raporlarda, Alfa için %9 olan ikincil ev halkı enfeksiyon oranı Delta enfeksiyonuyla %13,6 olarak tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki başka bir raporda ise, Delta varyantıyla ilişkili hane halkı enfeksiyon oranı yüzde %53 olarak bildirilmiştir³⁶. Bununla birlikte, çocuklarda ve 50 yaş altındaki yetişkinlerde, Delta varyantı ile enfekte olma olasılığının 2,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır³⁷. Tüm bunların yanı sıra, Delta varyantı ile enfekte olan hastaların solunum yolu örneklerinde, önemli ölçüde daha fazla viral partikül tespit edilmiştir. Çin'deki bir çalışmada, Delta ile ilk enfeksiyonda viral yükün, pandeminin ilk aşamasında ortaya çıkan virüs ile enfeksiyonlarda ölçülen viral yükten yaklaşık 1000 kat daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür³⁸. Ayrıca Delta enfeksiyonunun Alfa'dan daha yüksek bir hastaneye yatış riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar, Delta varyantı ile semptomatik enfeksiyona karşı aşının etkinliğinin azaldığını, ancak ciddi hastalık ve hastaneye yatış oranının aynı olduğunu göstermektedir. Genel popülasyon için Delta

varyantının yayılımında beklenen artışa bağlı olarak, genel SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskinin, tam aşı alt popülasyonlar için düşük, kısmen veya aşılammamış alt popülasyonlar için yüksek/çok yüksek olduğu kabul edilmektedir. Hassas popülasyon için ise, Delta varyantına bağlı genel SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskinin, tam olarak aşılammamış alt popülasyonlar için düşük ila orta, kısmen veya aşılammamış alt popülasyonlar için çok yüksek olduğu düşünülmektedir³⁴.

Vero hücre kültüründe üretilen Delta varyantının, klinik olarak onaylanmış dört monoklonal antikora karşı (bamlanivimab (LY-CoV555), etesevimab (LY-CoV016), casirvimab (REGN10933) ve imdevimab (REGN10987)) duyarlılığının değerlendirilmesinde, bir kaçış mutasyonu olan L452R'a bağlı olarak bamlanivimab monoklonal antikorunun B.1.617.2'ye karşı antiviral aktiviteyi kaybettiği, oysa etesevimab, casirvimab ve imdevimab monoklonal antikorlarının Delta varyantına karşı aktif kaldığı belirlenmiştir. Enfeksiyon geçirildikten altı ay sonrasında alınan serum örneklerinde, Delta varyantı için nötralize edici antikor titrelerinin, D614G ve Alfa varyantları ile karşılaştırıldığında, sırasıyla dört ila altı kat olacak şekilde azaldığı bildirilmiştir³⁹.

Delta varyantının bir alt varyantı olan Delta Plus, ek bir mutasyona sahiptir. K417N adı verilen bu mutasyon, virüsün hücreleri enfekte etmek için ihtiyaç duyduğu, mRNA ve diğer aşılamanın ana hedefi olan spike proteinini etkilemektedir. Delta Plus ilk olarak Hindistan'da rapor edilmiştir, ancak mutasyon tipi daha önce ortaya çıkan Beta vb. varyantlarda da bildirilmiştir⁴⁰.

Mevcut veriler, iki doz aşılama uygulamasının yalnızca ilk dozunu almış olanların, aşı tipinden bağımsız olarak Delta varyantı enfeksiyonuna karşı diğer varyantlara göre daha az korunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, tam aşılama, Delta varyantına karşı Alfa varyantı ile neredeyse eşdeğer koruma sağlamaktadır. Mevcut VOC'lerin kısa bir özeti Tablo 2'de sunulmuştur³⁴.

B.1.1.529 (Omicron)

B.1.1.529 varyantı ilk olarak Botswana'da, ardından 11-14 Kasım 2021 arasında Güney Afrika'da tespit edilmiştir. Yüksek bulaşabilirliği, geçirilen viral maruziyet veya aşı uygulaması ile oluşan antikolar tarafından nötralizasyona daha az duyarlı olması nedeniyle bir VOC olarak tanımlanmıştır^{41,42}. Omicron dünya çapında bir kaosa neden olmuştur. Başlangıç semptomları, yayılımı, re-enfeksiyon riski, prognozu ve immün sistemden kaçma eğilimlerini incelemek için farklı çalışmalar yürütülmüştür^{43,44}. Omicron, diğer varyantlara kıyasla daha hızlı yayılmaktadır. Kasım ayında Güney Afrika'dan gelen ilk raporlar, varyantın etkin üreme hızının (Re) 1.5-3 aralığında olduğunu öne sürmüştür. Veriler, Omicron'un öncekilerle karşılaştırıldığında daha bulaşıcı ve re-enfeksiyon oranının yüksek olduğunu göstermektedir⁴⁵.

Omicron, global olarak COVID-19 vakalarındaki baskın varyanttır. Günümüzde Omicron evrimine halen devam etmektedir. Üç Omicron alt varyantı BA.4, BA.5 ve BA.2.12.1, özelliklerini etkileyebilecek birkaç ek mutasyon geliştirmiştir (BA.4 ve BA.5, del69/70, L452R ve F486V mutasyonlarına, BA.2.12.1 ise L452Q ve S704L mutasyonlarına sahiptir). (Şekil 1) GISAID ve DSÖ bildirilerine göre, bu varyantların görüldüğünü bildiren ülke sayısı artmıştır. Güney Afrika'da S geni hedefli başarısızlık verileri kullanılarak elde edilen sonuçlar, BA1 ile karşılaştırıldığında BA.4 ve BA.5 için hastaneye yatış riskinde farklılık bulunmamaktadır⁴⁶.

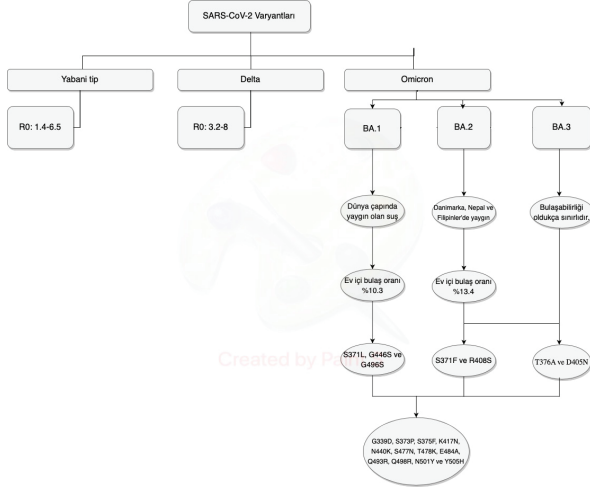
Dünya Sağlık Örgütü, 6 Ağustos 2022 tarihinde BA.5'in şu anda dünyadaki vakaların %74'ünü oluşturduğunu, BA.4'ün ise %8'ini oluşturduğunu ifade etmiştir⁴⁷. BA.5 soyundan gelen bütün varyantları arasında, BA.5.1, BA.5.2 ve BA.5.2.1'in görece oranları artmakta olup 31 Temmuz-6 Ağustos 2022 arasında GISAID'e gönderilen dizilerin sırasıyla %29, %22 ve %30'unu oluşturmaktadır. BA.5.2.1, 7-13 Ağustos 2022 haftasından bu yana altı DSÖ bölgesinin tümünde en yaygın varyant olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 23 Kasım 2022 tarihli güncelleme ile ülkemizde de

BA.5 altsoyları arasında BA.5.2, BA.5.2.1, BF.5 (BA.5.2.1.5) ve BF.7'nin (BA.5.2.1.7) en yaygın altsoylar olduğu bildirilmiştir⁴⁸.

BA.4 ve BA.5 varyantları, BA.1'e göre S proteini RBD'deki L452R ve F486V mutasyonları ile ortaya çıkmıştır. BA.4 ve BA.5, BA.2'ye kıyasla S proteini RBD'de L452R, F486V ve R493Q amino asit ikamelerini içermektedir. Ayrıca, BA.4 ve BA.5 soyları, bağışıklık tepkisinden kaçma yeteneğine sahiptirler. Bu yeni ortaya çıkan varyantların hastaneye yatışta artışa neden olup olmayacağı hala net değildir, ancak önceki Omicron enfeksiyonu geçiren veya aşılanmış insanlarda daha hafif seyredebilmektedir⁴⁹.

Yamasoba ve ark. (2022), bu yeni alt varyantın sekiz terapötik monoklonal antikora (bebtelovimab, bamlanivimab, cilgavimab, casirivimab, sotrovimab, imdevimab, etesevimab ve tixagevimab) duyarlılığını değerlendirmiş ve BA.4 ve BA.5'in BA.2'ye kıyasla silgavimaba karşı daha yüksek direnç sergilediğini bulmuştur⁵⁰. BA.4 ve BA.5 varyantları, önceki tüm varyantların neredeyse yerini almış olup, küresel sağlık açısından potansiyel bir tehdit olarak görünmektedir. Omicron alt varyantları ile enfeksiyona karşı mevcut aşuların etkinliği şimdiki kadar tamamen koruyucu olmamıştır. Önceki çalışmalar, Omicron varyantı ile enfeksiyona karşı üretilen nötralize edici antikoların yalnızca diğer alt soylarla ağır enfeksiyonu önlemek için yeterli olabileceğini bildirmiştir. Benzer şekilde, yakın tarihli bir çalışma hem aşılanmış hem de aşılanmamış kişiler arasında BA.4 ve BA.5 enfeksiyonlarından sonra nötralizan antikoların etkinliğini test etmiştir. Bu çalışmaya, BA.4 ve BA.5 varyantları ile enfekte olan aşılanmamış kişileri ve Pfizer BNT162b2 veya Johnson ve Johnson Ad26. CoV aşuları ile aşılandıktan sonra enfeksiyon geçiren kişiler dahil edilmiştir. BA.1'e kıyasla daha yeni varyantlara karşı nötralizan antikor titrelerinde önemli bir düşüş (>7 kat) olduğu gözlenmiştir⁵¹. Bu sonuçlar, yeni varyantların potansiyel olarak benzersiz mutasyonlar barındırabileceği gerçeğine işaret etmektedir ve bu nedenle, bu tür yeni Omicron varyantlarından kaynaklanan enfeksiyonlar, aşı-

lanmış kişiler arasında bile enfeksiyona yol açabilmektedir.



Şekil 1. SARS-CoV-2 varyantlarının özellikleri. R0: Yayılma hızı ⁴⁶.

Omicron'un semptomları arasında kuru öksürük, boğazda kaşıntı, miyalji, yorgunluk, burun akıntısı, ateş ve gece semptomları bulunmaktadır^{52,53}. Omicron ile enfekte olan hastalarda, virüsün daha önceki suşlarına özgü olan nörotropizm (tat ve koku kaybı) ile ilgili semptomlar daha az veya hiç olmadığı bildirilmiştir⁵⁴. Bu tropizm kayması, Omicron'un alt solunum yolu, beyin, kalp, böbrek ve diğer akciğer dışı organlar gibi TMPRSS2 eksprese eden hücrelere bağımlılığının azalmasıyla ilişkilidir⁵⁵.

Omicronun, humoral bağışıklıktan kaçtığı ve öncesinde farklı bir varyantla enfekte olmuş bireylerde daha yüksek re-enfeksiyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁵⁶. Katar'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da benzer bulgular bildirilmiştir⁵⁷. Bu gözlemler, daha önce enfeksiyon geçirmiş veya aşılanmış bireylerden alınan serumların Omicron'u ve diğer varyantları nötralize etmediği birkaç laboratuvarından elde edilen bulgularla desteklenmektedir. Ayrıca, Omicron'a karşı nötralize edici aktivite, nekahat döneminde ve aşılama sonrası serumlarda da saptanmıştır⁵⁸⁻⁶⁰.

Omicron varyantının bamlanivimab-etesevimab, casirivi-

mab-imdevimab ve regdanvimab'tan kurtulduğunu ve bu nedenle bu monoklonal antikorların varyanta karşı etkinliğinin azalabileceği bildirilmiştir. Sotrovimab, Omicron'a karşı etkin gibi görünse de, nötralize edici aktivitenin diğer varyantlara göre daha düşük olduğu ifade edilmektedir⁶¹⁻⁶³. Klinik veriler, aşının diğer varyantlara kıyasla Omicron ile semptomatik enfeksiyona karşı koruyuculuğunun arttığını göstermektedir. Hastaneye yatış oranını önleme oranı diğer varyantlarla karşılaştırıldığında daha düşük olmasına rağmen, rapel doz alanlarda bu oran önemli oranda yükselmektedir. Bir çalışmada, iki doz Pfizer/Biontech aşısının Omicron ile enfeksiyona karşı %33 ve COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışa karşı %70 koruyuculuk sağladığı bildirilmiştir. Delta varyantı ile enfeksiyonda hastaneye yatmaya karşı aşı etkinliği %93'tü^{64,65}. Literatürdeki diğer çalışmalarda da bir hatırlatma dozunun alınmasının tek doza kıyasla Omicron'a karşı daha fazla etkinlik gösterdiği ifade edilmektedir⁶⁶⁻⁶⁸.

Omicron varyantı, indeks virüsten (ata tür) antijenik olarak en farklı varyanttır ve indeks virüse kıyasla mevcut COVID-19 aşılama karşı en yüksek derecede immün sistemden kaçış sergilediği bildirilmiştir. Özellikle hatırlatıcı dozların kullanılmasıyla, mevcut aşılama Omicron'a bağlı ciddi hastalık ve ölümlerin önlenmesinde iyi performans göstermeye devam etmektedir. Bununla birlikte, Omicron'a bağlı enfeksiyona yakalanmaya karşı koruma diğer varyantlardan daha düşüktür ve üçüncü dozdan sonra bile aşının etkinliği hızla azalmaktadır⁶⁹.

DSÖ'ye bağlı COVID-19 Aşı Bileşimi Teknik Danışma Grubu (TAG-CO-VAC), yeni ortaya çıkan SARS-CoV-2 VOC varyantlarının COVID-19 aşılama performansındaki halk sağlığı etkilerini değerlendiren bir gruptur. TAG-CO-VAC en son yaptığı açıklamada, şu anda lisanslı aşılama (yani indeks virüse dayalı aşılama) bir rapel dozuyla birlikte kullanılmasının, Omicron dahil tüm varyantlar için şiddetli hastalık ve ölüme karşı yüksek düzeyde koruma sağladığını vurgulamıştır. Ayrıca, ortaya çıkabilecek yeni varyantlara karşı korumayı sürdürmek ve geliştirmek

için mümkün olduğu kadar geniş bir S protein varyantı yelpazesine karşı bağışıklığın sağlanması gerekmektedir.

TAG-CO-VAC, güncellenmiş aşılardan bileşimine Omicron'un dahil edilmesinin, Omicron'a karşı daha güçlü bir

bağışıklık tepkisi ortaya çıkaracağını ifade etmiştir. Ayrıca, bir destek dozu olarak Omicron'a özgü bir monovalan aşının, bağışıklık yanıtını indeks virüs bazlı aşılara göre daha fazla güçlendirebileceğini bildirmiştir⁷⁰.

Tablo 2. VOC'lerle ilgili bilgilerin özeti⁷¹⁻⁷³.

| Özellik | Alfa (B.1.1.7) | Beta (B.1.351) | Gama (P.1) | Delta (B.1.617.2) | Omicron (B.1.1.529) |
|----------------------------------|---|--|---|--|--|
| Karakteristik spike mutasyonları | HV69/70 delesyonu, Y144 delesyonu, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H | L18F, D80A, D215G, L242_244L delesyonu, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V | L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F | T19R (G142D), Δ156, Δ157, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N | A67V, Δ69-70, T95I, G142D/Δ143-145, Δ211/L212I, ins214E-PE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493K, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F |
| Bulaşıcılık | Artmış bulaşıcılık (önceden dolaşımda olan varyantlardan %43 ila %90 daha fazla bulaşıcı) | Artmış bulaşıcılık (önceden dolaşımda olan varyantlardan %50 daha fazla bulaşıcı) | Artmış, önceden dolaşımdaki varyantlardan 1.7-2.4 kat daha fazla bulaşıcı | Artan bulaşıcılık ve ikincil atak oranı | Artan bulaşıcılık |
| Hastalık şiddeti | Olası artan hastalık şiddeti ve mortalite riski | COVID-19 seyrinin şiddeti veya mortalitesi üzerinde önemli bir etki kanıtı yok | COVID-19 seyrinin şiddeti veya mortalitesi üzerinde önemli bir etki kanıtı yok | Doğrulanmadı, hastaneye yatış riskinde olası artış | Hastaneye yatış ve ciddi hastalık riskinde azalma |
| İmmün duyarlılık | Monoklonal antikorlar (mAb'ler) tarafından nötralizasyona dayanıklı veya orta derecede dirençli. Konvolesan plazma ve aşı serumları ile nötralizasyona dirençli değil | Yeniden enfeksiyon riskinde potansiyel artış. mAb'ler tarafından nötralizasyona karşı dayanıklıdır. İyileşen plazma ve aşı serumları ile nötralizasyona belirgin şekilde dirençlidir | Yeniden enfeksiyon riskinde potansiyel artış. mAb'ler tarafından nötralizasyona karşı dayanıklıdır. İyileşen plazma ve aşı serumları ile nötrale edici aktivitede kayda değer kayıp | <ul style="list-style-type: none">•Nötrale edici aktivitede azalma.•Şiddetli hastalığa karşı koruma; hastalık ve enfeksiyona karşı olası azalmış koruma; sadece iki aşı hakkında sınırlı kanıt•Şiddetli hastalık: Kayıp yok/minimum kayıp: AstraZeneca-Vaxzevria, Pfizer/BioNTech-Comirnaty•Semptomatik hastalık: Kayıp yok /minimal ila az bir miktar kayıp: Pfizer BioNTech Comirnaty; kayıp yok/minimum ila orta kayıp: AstraZeneca-Vaxzevria•Enfeksiyon: Kayıp yok/minimum orta dereceye kadar: AstraZeneca-Vaxzevria, Pfizer/BioNTech-Comirnaty | Yeniden enfeksiyon riskinde potansiyel artış |

Dikkate Alınması Gereken Varyantlar (VOI)

Varyant, referans izolattan farklı fenotipik değişiklikler gösterdiğinde (virülans, antijenite ve epidemiyolojideki değişikliklerin yanı sıra mevcut tanı protokolleri, aşilar, terapötikler veya halk sağlığı ve sosyal önlemler üzerinde olumsuz etkisi olan/olabilecek değişiklikler) SARS-CoV-2 varyantları "dikkate alınması gereken varyant (VOI)" olarak adlandırılmaktadır. VOI'ler, olası veya varolan fenotipik yansımalarla ilgili aminoasit değişikliklerini uyaran mutasyonlara sahiptir. Ayrıca bu varyantlar, toplumda hızlı yayılıma neden olan bir ajan olarak kabul edilmiştir². En son değerlendirmelere göre B.1.621, 30 Ağustos 2021'de dikkate alınması gereken varyant olarak sınıflandırılmış olup, DSÖ tarafından "Mu" olarak isimlendirilmiştir. Mu varyantı, bağışıklıktan kaçış gösteren bir mutasyon kümesine sahiptir. Virüs Evrimi Çalışma Grubu'na sunulan ön veriler, iyileşme dönemindeki veya aşılanmış kişilerin serumlarının nötralizasyon kapasitesinde, Beta varyantı için görülene benzer bir azalma olduğunu göstermektedir, ancak bunun daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir⁴.

Ocak 2021'de ilk olarak Kolombiya'da tanımlanmasından bu yana, Mu varyantı vakalarına ilişkin Güney Amerika ve Avrupadaki ülkelerden bazı salgınlar bildirilmiştir. 21 Eylül 2022 tarihinde güncel olarak, 13,197,079 sekans verisi GISAIID'e yüklemiştir. Sekanslanan vakalar arasında Mu varyantının küresel prevalansı azalmış ve şu anda %0,1'in altında olmasına rağmen, Kolombiya (%39) ve Ekvador'da (%13) prevalans sürekli olarak artmıştır. Bu varyantın fenotipik ve klinik özelliklerini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır⁵.

Mutasyonların SARS-CoV-2 Tanı Protokollerine Etkisi

SARS-CoV-2 tanısı için kullanılan mevcut uygulama, ters transkripsiyon kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonuna (qRT-PCR) dayanmaktadır. Viral RNA'yı tespit etmek için nazofaringeal sürüntü veya bronşiyal aspirat gibi solunum örnekleri kullanılmaktadır⁶. SARS-CoV-2, özellikle viral genomdaki çoklu pozisyonları he-

defleyerek moleküler tanı protokollerinde sorun yaratan genetik varyasyonlarla sonuçlanan adaptif bir evrim geçirmiştir. qRT-PCR oligonükleotitleri, küçük bölgelere (~20 bp) bağlanmaktadır ve bu hedeflerdeki mutasyonlar amplifikasyon veya prob bağlanmasını azaltabilmektedir. Bu da yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir⁷. N genindeki tek nükleotid polimorfizminin, yaygın olarak kullanılan ticari kitlerde saptama sürecini engellediği bildirilmiştir⁷⁷. Bu nedenle, güvenilir tanı için testlerde en az iki bağımsız virüs anahtar bölgesinin (S, N, E) hedeflenmesi gerekmektedir.

Moleküler testlere ek olarak, antijen testleri yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu testler, viral S proteini gibi viral antijenlerin varlığını saptayabilmektedir. Moleküler testler gibi viral mutasyonlardan da etkilenebilmektedirler⁷⁶. Antijen testleri tarafından tespit edilmeyen varyantların bir kısmı, M241I ile birleştirilmiş A376T mutasyonlarını içermektedir. Mutasyon dizileri, antijen testleri negatif ve RT-PCR pozitif numunelerde orantısız şekilde fazla tespit edilmiştir⁷⁸. Yanlış tanılardan kaçınmak için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), SARS-CoV-2 testlerini kullanan sağlık çalışanlarına ve klinik laboratuvar personeline, negatif sonuçların test, hasta geçmişi, klinik gözlemler ve epidemiyolojik bilgilerin kombinasyonunun bir parçası olarak değerlendirmesini önermektedir. Ayrıca, negatif test sonucundan sonra, hasta hala SARS-CoV-2 şüpheli ise farklı bir Avrupa Üniversiteler Birliği veya FDA onaylı moleküler tanı testi ile (farklı genetik hedeflerle) testin tekrarlanması önerilmektedir⁷⁹.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Artan bulaşıcılık oranı, önceki enfeksiyonlar tarafından tetiklenen bağışıklık yanıtlarından kaçma, aşı etkinliğinde azalma, hastalık şiddetinin artması ve hastaneye yatış gerekliliği gibi olumsuz etkiler nedeniyle VOC'ler COVID-19 salgınının gidişatı açısından endişe oluşturmaktadır. VOC'lerin nötralize edici aktiviteyi azaltmasına rağmen, aşuların hala şiddetli hastalığa karşı koruyucu olması, nötralize edici aktivitenin aşı etkinliğinin tek bağışıklık öl-

çütü olmamasından kaynaklanabilir. Varyantların aşılara karşı etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalarda hümmoral etkinliğin yanısıra hüccresel bağışıklığa olan etkileri de araştırılmalıdır. Sağlık profesyonelleri ve COVID-19 ile ilgili rehberler, hastalığın yönetimi için mutasyonların teşhis, tedavi ve aşı etkinliği üzerindeki etkileri hakkında düzenli olarak güncellenme yapmalıdırlar.

VOC varyantlarla mücadelede daha güçlü yeni nesil aşılar için bir süre daha beklememiz gerekebilecek olsa da aşılama programlarına ve hatırlatma dozların uygulanmasına devam etmek önemlidir. Aşı etkinliğinde azalma olsa da birinci nesil aşılar hala ciddi hastalıklara karşı koruma sağlamaktadır. Sonuç olarak, halk ve sağlık kurumları arasında sağlanacak iş birliği pandeminin sonuna bizi daha da yaklaştıracaktır. Bireysel ve toplumsal farkındalık ve önleyici tedbirlerin aktif ve istikrarlı olarak uygulanması çok önemlidir. Önleme çalışmalarının tedavide gelişmelere kıyasla bizi pandeminin bitişine daha fazla yaklaştırdığı unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Teşekkür

Çalışmaya katkılarından dolayı Dr. Ferhat Gürkan ARSLAN'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Ferron F, Subissi L, De Moraes ATS, Le NTT, Sevajol M, Gtuais L, et al. Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2018;115(2): E162-E171.
- Janik E, Niemcewicz M, Podgrocki M, Majsterek I, Bijak M. The Emerging Concern and Interest SARS-CoV-2 Variants. *Pathogens* 2021; 10(6): 633.
- Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. *The Lancet* 2021; 397(10273): 462.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 30.09.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/delta-variant.html>
- World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 24.07.2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338480> adresinden 30 Eylül 2021 tarihinde alınmıştır (a)
- Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Peng H, Quinlan BD, et al. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nature communications* 2020; 11(1): 1-9.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020; 182(4): 812-827.
- Becerra FM, Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *International journal of clinical practice* 2020; 74(8): e13525.
- World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 19.03.2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/update-74-addressing-the-challenges-of-sars-cov-2-variants-for-public-health>
- Cov-lineages. Erişim tarihi: 23.03.2022. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.7.html
- Kim JS, Jang JH, Kim JM, Chung YS, Yoo KC, Han MG. Genome-Wide Identification and Characterization of Point Mutations in the SARS-CoV-2 Genome. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11(3): 101-111.
- Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. CMMID COVID-19 Working Group; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; 372(6538): eabg3055.
- Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and B. 1.1. 7. *Nature* 2021; 593(7857): 130-135.
- Gu H, Chen Q, Yang G, He L, Fan H, Deng YQ, et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science* 2020; 369(6511): 1603-1607.
- Santos JC, Passos GA. The high infectivity of SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 is associated with increased interaction force between Spike-ACE2 caused by the viral N501Y mutation. *bioRxiv*: 2020.12.29.424708; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.29.424708>
- Pereira F. SARS-CoV-2 variants combining spike mutations and the absence of ORF8 may be more transmissible and require close monitoring. *Biochemical and biophysical research communications* 2021; 550: 8-14.
- Shen X, Tang H, McDaniel C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B. 1.1. 7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell host & microbe* 2021; 29(4): 529-539.
- Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B. 1.1. 7: an ecological study. *The Lancet Public Health* 2021; 6(5): e335-e345.
- Grint DJ, Wing K, Williamson E, McDonald HI, Bhaskaran K, Evans D, et al. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B. 1.1. 7 in England, 16 November to 5 February. *Eurosurveillance* 2021; 26(11): 2100256.
- Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7. *Nature* 2021; 593(7858): 270-274.
- Calistri P, Amato L, Puglia I, Cito F, Di Giuseppe A, Danzetta ML, et al. Infection sustained by lineage B. 1.1. 7 of SARS-CoV-2 is characterised by longer persistence and higher viral RNA loads in nasopharyngeal swabs. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 105: 753-755.
- Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, Meng B, Datir RP, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature* 2021; 593(7857): 136-141.
- Wu K, Werner AP, Moliya JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*:2021.01.25.427948. doi: 10.1101/2021.01.25.427948.
- Muik A, Wallisch AK, Sängler B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021; 371(6534): 1152-1153.
- Mwenda M, Saasa N, Sinyange N, Busby G, Chipimo PJ, Hendry J, et al. (2021). Detection of B. 1.351 SARS-CoV-2 Variant Strain—Zambia, December 2020.
- Cov-lineages. Erişim tarihi: 10.03.2022. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.351.html
- Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KH, Dingsen AS, et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell* 2020; 182(5): 1295-1310.
- Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe* 2021; 29(3): 463-476.
- Cov-lineages. Erişim tarihi: 13.03.2022. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_P.1.html
- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* 2020; 5(11): 1403-1407.
- Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet* 2021; 397(10273): 452-455.
- Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *Cell Host Microbe* 2021; 29(5): 747-751.
- De Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Toledo-Teixeira DA, Parise PL, et al. Levels of SARS-CoV-2 lineage P.1 neutralization by antibodies elicited after natural infection and vaccination. *SSRN 3793486* [Preprint]. 2021. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3793486>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 22.06.2021. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-emergence-and-impact-sars-cov-2-delta-variant> adresinden 30 Eylül 2021 tarihinde alınmıştır.
- American Society for Microbiology. Erişim tarihi: 30.12.2021. Available from: <https://asm.org/Articles/2021/July/How-Dangerous-is-the-Delta-Variant-B-1-617-2>
- UpToDate. Erişim tarihi: 30.12.2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H874583070>
- Riley S, Walters CE, Wang H, Eales O, Haw D, Ainslie KE, et al. REACT-1 round 12 report: resurgence of SARS-CoV-2 infections in England associated with increased frequency of the Delta variant. *medRxiv* 2021.06.17.21259103; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21259103>
- Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Shi Y, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *Nat Commun* 2022; 13(1): 460.
- Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021; 596(7871): 276-280.
- Cov-lineages, Global Lineage Reports. Erişim tarihi: 15.03.2022. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.617.2.html
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 03.01.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html>.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 03.01.2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-data-11-december-2021>.
- Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JF, Wang M, Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature* 2022; 602(7898): 676-681.
- McCreech N, Dlamini V, Edwards A, Oliver S, Dayi N, Dikgale K, et al. Impact of the COVID-19 epidemic and related social distancing regulations on social contact and SARS-CoV-2 transmission potential in rural South Africa: Analysis of repeated cross-sectional surveys. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 928. doi: 10.1186/s12879-021-06604-8.
- Abbott S, Hellewell J, Thompson RN, Sherratt K, Gibbs HP, Bosse NI, et al. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts. *Wellcome Open Res* 2020; 5: 112.
- Dünya Sağlık Örgütü'nün 17.08.2022 Tarihli Yeni Koronavirüs (COVID-19) Haftalık Durum Raporu. <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HaberDetayi/3710> (21.09.2022)
- World Health Organization. Weekly epidemiological update on covid-19. Jul 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19>

- vid-19-27-july-2022 (19.08.2022).
48. Dünya Sağlık Örgütü'nün 23.11.2022 Tarihli Yeni Koronavirüs (COVID-19) Haftalık Durum Raporu. <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HaberDetayi/3751> (01.12.2022)
49. H. Tegally, M. Moir, J. Everatt, M. Giovanetti, C. Scheepers, E. Wilkinson, et al. Continued emergence and evolution of Omicron in South Africa: new BA.4 and BA.5 lineages [preprint] May 2, medRxiv (2022), <https://doi.org/10.1101/2022.05.01.22274406>.
50. D. Yamasoba, Y. Kosugi, I. Kimura, S. Fujita, K. Uriu, J. Ito, K. Sato, Sensitivity of novel SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.2.11, BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 to therapeutic monoclonal antibodies [preprint] May 3, bioRxiv (2022), <https://doi.org/10.1101/2022.05.03.490409>.
51. K. Khan, F. Karim, Y. Ganga, M. Bernstein, Z. Jule, K. Reedy, et al. Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1 infection elicited neutralizing immunity [preprint] May 1, medRxiv (2022), <https://doi.org/10.1101/2022.04.29.22274477>.
52. Saxena SK, Kumar S, Ansari S, Paweska JT, Maurya VK, Tripathi AK, et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol* 2022; 94(4): 1738-1744.
53. Mannar D, Saville JW, Zhu X, Srivastava SS, Berezuk AM, Tuttle KS, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex. *Science* 2022; 375(6582): 760-764.
54. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med* 2021; 9(5): 533-544.
55. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110678.
56. McNamara LA, Wiegand RE, Burke RM, Sharma AJ, Sheppard M, Adjemian J, et al. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data. *Lancet* 2022; 399(10320): 152-160.
57. Ioannou GN, Locke ER, O'Hare AM, Bohnert ASB, Boyko EJ, Hynes DM, et al. COVID-19 Vaccination Effectiveness Against Infection or Death in a National U.S. Health Care System: A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med* 2021; 175(3): 352-361.
58. Xu S, Huang R, Sy LS, Glenn SC, Ryan DS, Morrisette K, et al. COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(43): 1520-1524.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 24.02.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 20.11.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1119-booster-shots.html>
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 05.01.2022. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-01-05/06_COVID_Oliver_2022-01-05.pdf
62. US Food and Drug Administration (FDA). Erişim tarihi: 03.01.2022. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-multiple-actions-expand-use-pfizer-biotech-covid-19-vaccine>
63. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 05.01.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0104-Pfizer-Booster.html>
64. Klein NP, Stockwell MS, Demarco M, Gaglani M, Kharbanda AB, Irving SA, et al. Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Nonimmunocompromised Children and Adolescents Aged 5-17 Years — VISION Network, 10 States, April 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 352-358.
65. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med* 2022; 386: 494.
66. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA, Griggs EP, Gaglani M, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 139-145.
67. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, et al. COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 132-138.
68. Danza P, Koo TH, Haddix M, Fisher R, Traub E, OYong K, et al. SARS-CoV-2 Infection and Hospitalization Among Adults Aged ≥18 Years, by Vaccination Status, Before and During SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance - Los Angeles County, California, November 7, 2021-January 8, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 177-181.
69. WHO. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>; accessed 20 January 2022).
70. Interim statement on decision-making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines> (18.06.2022)
71. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A. Omicron (B.1.1.529) - variant of concern - molecular profile and epidemiology: a mini review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25(24): 8019-8022.
72. UK Health Security Agency. Erişim tarihi: 07.03.2022. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1036324/Technical_Briefing_29_published_26_November_2021.pdf
73. Altarawneh H, Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, Qassim S, Ayoub HH, et al. Protection Afforded by Prior Infection against SARS-CoV-2 Reinfection with the Omicron Variant. *Epidemiology*; 2022. medRxiv 2022.01.05.22268782. doi:10.1101/2022.01.05.22268782
74. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 07.03.2022. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
75. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 22.07.2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2021>
76. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* 2021; 49(1): 21-29.
77. Ziegler K, Steininger P, Ziegler R, Steinmann J, Korn K, Ensser A. SARS-CoV-2 samples may escape detection because of a single point mutation in the N gene. *Euro Surveill* 2020; 25(39): 2001650.
78. Vecchio CD, Brancaccio G, Brazzale AR, Lavezzo E, Onelia F, Franchin E, et al. Emergence of N antigen SARS-CoV-2 genetic variants escaping detection of antigenic tests. *medRxiv* 2021.03.25.21253802. <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21253802>
79. US Food and Drug Administration (FDA). Erişim tarihi: 03.03.2022. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests>