



DERLEME/REVIEW

3 Doz mRNA COVID-19 Aşısı ve SARS-CoV-2 Omicron Varyantı Enfeksiyonu Arasındaki İlişki

Relationship Between 3 Doses mRNA COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection

Ezgi Çebi¹, Meltem Çöl¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

ABSTRACT

In December 2021, the SARS-CoV-2 Omicron variant became globally dominant in the COVID-19 pandemic, quickly overtaking the Delta variant. The Omicron variant has raised serious concerns about reducing the protection of vaccines due to its mutations. Recent data show that 3-dose mRNA vaccination is associated with protection against the Omicron variant compared to the unvaccinated and 2-dose vaccinated, providing evidence to support that 3-dose schedules are protective. Therefore, accelerated and equitable release of COVID-19 vaccines, which have a continuing role in increasing protection against Omicron, is recommended. In this review, the relationship between the 3-dose mRNA COVID-19 vaccine and the infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant was examined and solutions were suggested.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19 vaccines; immunization, booster

ÖZET

Aralık 2021'de SARS-CoV-2 Omicron varyantı, COVID-19 pandemisinde küresel olarak baskın hale gelerek Delta varyantını hızla geride bıraktı. Omicron varyantı, mutasyonları nedeniyle aşılardan koruyuculuğunu azaltma konusunda ciddi endişeler uyandırmıştır. Yeni veriler, aşısızlara ve 2 doz aşılarla göre 3 doz mRNA aşısı olunmasının, Omicron varyantına karşı korunma ile ilişkili olduğunu göstermekte, 3 dozluk programların koruyucu olduğunu destekleyen kanıtlar sağlamaktadır. Bu nedenle Omicron'a karşı korumayı artırmada sürekli rolü olan COVID-19 aşılarının hızlandırılmış ve adil bir şekilde piyasaya sürülmesi önerilmektedir. Bu derlemede 3 doz mRNA COVID-19 aşısı ile SARS-CoV-2 Omicron varyantının neden olduğu enfeksiyon arasındaki ilişki incelenmiş ve çözüm önerileri getirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2; COVID-19 aşıları, immunizasyon, güçlendirici

Giriş

11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 koronavirüs hastalığını (COVID-19) küresel bir pandemi olarak sınıflandırmıştır. Son iki yılda, virüsün evrimine ve dolayısıyla farklı varyantlara yol açan önemli sayıda mutasyon olmuştur. DSÖ tarafından varyantlar üç kategoride sınıflandırılmış olup bunlar: dikkate alınması gereken varyantlar (Variants of Interest, VOIs), izleme altındaki varyantlar (Variants Under Monitoring, VUMs) ve endişe verici varyantlardır (Variants of Concern, VOCs). Şimdiye kadar beş endişe verici varyant ortaya çıkmıştır: Alfa (B.1.1.7, Birleşik Krallık), Beta (B.1.351, Güney Afrika), Gamma (P.1, Brezilya), Delta (B.1.617.2, Hindistan), ve Omicron (B.1.1.529, Afrika). Tüm endişe verici varyantlar, yeni bir pandemi dalgasına ve dünya çapında binlerce ölüme sebep olmuştur¹.

24 Kasım 2021'de Güney Afrika'da sağlık yetkilileri yeni bir SARS-CoV-2 varyantı olan Omicron'un ortaya çıktığını bildirdi². İlk olarak, yetişkin nüfusun sadece %44'ünün en az bir doz COVID-19 aşısı aldığı Gauteng eyaletinde 30 yaşından küçük Güney Afrikalı genç yetişkinlerde bir salgınla dikkat çekti³. Aralık 2021'de SARS-CoV-2 Omicron varyantı, COVID-19 pandemisinde küresel olarak baskın hale gelerek Delta varyantını hızla geride bıraktı⁴. 6 Ocak 2022 itibarıyla 6 DSÖ bölgesinin tamamında 149 ülkede tespit edildi².



Omicron'dan etkilenen hastalarda en sık görülen semptomlar ateş, şiddetli halsizlik, boğazda kaşıntı, öksürük, burun akıntısı, ishal, baş ağrısı ve kas-eklem ağrılarıdır. Mevcut SARS-CoV-2 PCR testi, bu varyantı belirlemeye devam etmektedir. Ayrıca bir RT-PCR testi ile S geni olarak adlandırılan üç hedef genden birinin tespit edilmediği ve S Gen Hedef Hatası (S Gene Target Failure, SGTF) testinin bu varyant için bir belirteç olarak kullanılabileceği de bulunmuştur³. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Teste Erişimi Artırma Platformu verilerinde Omicron için bir belirteç olarak S Gen Hedef Hatası sıklığı pozitif sonuçlardan rastgele seçilen bir test alt kümesinde incelenmiştir. S Gen Hedef Hatası testinin Omicron'u saptama duyarlılığı %83.4 ve özgüllüğü %99.2 bulunmuştur².

Omicron varyantı, aşı bağışıklığından kaçmasına izin veren mutasyonlara sahiptir⁵. Reseptör bağlanma alanı dahil olmak üzere spike proteininde 30'dan fazla mutasyon göstermiştir². Spike protein, virüslerin çoğu tarafından vücut hücrelerine girmek için kullanılır ve çoğu aşı, spike proteinlerini hedef almak için üretilir. Omicron varyantı, mutasyonları nedeniyle aşılardan koruyuculuğunu azaltabilmektedir⁶. Yüksek oranda COVID-19 aşılama oranının veya geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonunun olduğu bölgelerdeki vaka sayılarında gözlenen hızlı artış, Omicron varyantındaki mutasyonların bulaş ve bağışıklıktan kaçma potansiyeli konusunda çeşitli endişeler uyandırmıştır².

DSÖ'ye göre, standart birincil seri aşılama takip eden bağışıklık yanıtının yetersiz olduğu kabul edilen hedef popülasyonlar için genişletilmiş bir birincil serinin parçası olarak hatırlatma dozlarına ihtiyaç duyulabilir. Birincil seride hatırlatma dozunun amacı, hastalığa karşı yeterli düzeyde etkililik oluşturmak için bağışıklık yanıtını arttırmaktır⁷. Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC), ≥12 yaşındaki tüm kişilere ikinci mRNA aşısı dozunun alınmasından 5 ay sonra üçüncü bir doz (hatırlatma dozu) mRNA aşısı olmalarını tavsiye etmiştir³. 3 Ağustos 2022 tarihinde Our World In Data'dan alınan verilere göre dünya nüfusunun %28.67'si hatırlatma dozunu almıştır⁸. 3 Ağustos 2022 tarihinde CDC ve DSÖ'den alınan verilere göre Avrupa'da nüfusun %53'ü ve Amerika Birleşik Devletleri'nde nüfusun %48.3'ü hatırlatma dozunu almıştır ancak Güney Doğu Asya'da nüfusun sadece %11.6'sı, Afrika'da ise nüfusun sadece %2.4'ü hatırlatma dozuna erişebilmiştir⁹⁻¹².

Aşıların ağır COVID-19 hastalığı geçirme, hastaneye yatma ve ölüme karşı sağladığı koruma, iki dozluk bir COVID-19 aşısı programından sonra yavaş yavaş azalmaktadır. Bununla birlikte, bazı çalışmaların sonuçları, yaygın olarak kullanılan mRNA tabanlı aşılarından herhangi biri ile rapel doz aşılamanın, COVID-19 ile yeniden enfeksiyon olasılığını önemli ölçüde azalttığı ve enfekte olsa bile hastalığı hafif atlatabileceği sonucuna varmıştır³. Takviye dozu olarak birçok COVID aşısının güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. Cov-Boost deneyinde, AstraZeneca, Curevac, Johnson & Johnson, Moderna, Novavax, Pfizer ve Valneva dahil olmak üzere AstraZeneca veya Pfizer aşılarının iki dozunu takiben güçlendirici olarak yedi farklı aşının kullanımı araştırılmıştır ve deneme, tüm aşıların immünolojik yanıtı arttırdığını göstermiştir⁷.

Son raporlar, Güney Afrika, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış oranlarındaki artışın Omicron varyantından kaynaklandığını göstermektedir. Eksikliklerine rağmen, aşılama bu yeni ve ortaya çıkan tehdide karşı hala en güçlü silah olmaya devam etmektedir⁶. Hızla yayılan SARS-CoV-2 Omicron varyantına karşı COVID-19 aşı performansının değerlendirilmesi, halk sağlığı profesyonellerini bilgilendirmek için kritik öneme sahiptir². Omicron'un özellikle bir COVID-19 hatırlatma dozunu takiben aşı kaynaklı bağışıklık yanıtına karşı direncinin kapsamını anlamak, gelecekteki aşı geliştirme ve halk sağlığı politikaları için çok önemlidir⁴. Bu derlemede 3 doz mRNA COVID-19 aşısı ile SARS-CoV-2 Omicron varyantının neden olduğu enfeksiyon arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmalardan Bulgular

İlk laboratuvar temelli değerlendirmelerden elde edilen ortak sonuç, aşılarından ve geçirilmiş enfeksiyondan sağlanan bağışıklık yanıtının Omicron'u nötralize etme potansiyelinin, orijinal Wuhan D614G virüsüne kıyasla yaklaşık olarak 40 kat azalmış olduğudur¹³. Çalışmalar, iki doz mRNA aşısından sonra da Omicron'a karşı koruyuculuğun zayıf veya tespit edilemez olduğunu ve Omicron'a karşı güçlü bir antikor yanıtı için hatırlatma dozunun çok önemli olduğunu açıkça göstermiştir⁴.

İsrail'de, Vahşi tip virüs, Beta, Delta ve Omikron varyant izolatları ile 20 sağlık çalışanından oluşan iki gruptan alınan serum örnekleri kullanılarak bir mikronötralizasyon deneyi yapılmıştır. Birinci grup, iki doz

BioNTech aşısı olan katılımcılardan ve ikinci grup, üç doz BioNTech aşısı olanlardan oluşuyordu. Üç aşı dozunun olunması, vahşi tip virüsün ve üç varyantın daha iyi nötralize edilmesini sağlamıştır. Üç doz aşı olanlara kıyasla iki doz aşı olanlarda Omicron'a karşı önemli ölçüde daha düşük nötralizasyon etkinliği gözlenmiştir. İkinci dozdan beş ay sonra yapılan değerlendirmede Vahşi tip virüse ve Delta varyantına karşı düşük nötralizasyon etkinliği bulundu ancak Omicron varyantına karşı nötralizasyon etkinliği bulunamadı. Üçüncü dozdan sonra ikinci doza göre Omicron varyantına karşı 100 kat daha yüksek bulunan nötralizasyon verimliliği nedeniyle hatırlatma dozunun önemi açıktır; bununla birlikte, üç aşı dozu ile bile, Omicron varyantına karşı nötralizasyon, Delta varyantına karşı olandan dört kat daha düşük bulunmuştur. Üçüncü doz aşının COVID-19'a karşı etkisinin kalıcılığı henüz belirlenmemiştir¹⁴.

Alaska'da yapılan test negatif bir vaka kontrol çalışmasında SARS-CoV-2 testi isteyen semptomatik kişiler arasında, testi pozitif çıkan kişilerin (vakalar) aşı geçmişi, testi negatif olan kişilerin (kontroller) aşılama geçmişiyle karşılaştırılmıştır. Omicron dalgası sırasında, mRNA COVID-19 aşı hatırlatma dozu yaptırmamış kişilerde hatırlatma dozu olan kişilerle karşılaştırıldığında semptomatik COVID-19 enfeksiyonu geçirme riskinin yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu analizde ayrıca COVID-19 hatırlatma dozu aşısı ile yeniden enfeksiyona karşı korunmanın arttığı bulunmuştur. Daha önce enfekte olmuş ve ancak hatırlatma dozu yapılmamış kişilerin, daha önce enfekte olmuş ve hatırlatma dozu olmuş kişilere kıyasla 1,6 kat daha fazla yeniden enfeksiyon riskine sahip olduğu tespit edilmiştir. Hatırlatma dozu olmanın daha önce enfekte olmuş kişiler de dahil olmak üzere Omicron dalgası sırasında COVID-19'a karşı korumayı artırdığı bulunmuştur¹⁵.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 yaş ve üstü yetişkinlerden toplanan numuneler üzerinde yapılan retrospektif test negatif vaka kontrol analizinde, vakalar ve kontroller arasındaki önceki aşılama oranları, aşılama ve sonuç arasındaki ilişkinin bir ölçüsü olarak karşılaştırılmıştır. Omicron vakası, test numunesinde S Gen Hedef Hatası varlığı ve Delta vakası, test numunesinde S Gen Hedef Hatası olmaması olarak tanımlanmış. Pozitif çıkan testler arasında döngü eşiği değerleri varyant ve aşılama durumuna göre (3 doz, 2 doz, aşısız) tanımlanmıştır. Döngü eşiği değerleri, viral genetik materyali saptamak için gereken polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyonu sırasındaki döngü sayısını yansıtır ve test edilen numunedeki hedef nükleik asit miktarı ile ters orantılıdır. Semptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan vakalar arasında üç doz mRNA COVID-19 aşılı olanların sayısı, aşısızlar ve iki doz aşılılar ile karşılaştırıldığında daha az bulunmuştur. Aşısızlarla karşılaştırıldığında üç doz aşılı olmak, Omicron için %67,3 ve Delta için %93,5 etkililiğe; iki doz aşılılarla karşılaştırıldığında ise üç doz aşılı olmak, Omicron için %66,3 ve Delta için %84,5 rölatif etkililiğe karşılık geldiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, aşısızlara ve 2 doz aşılılara göre 3 doz mRNA aşısı olunmasının, hem Omicron hem de Delta varyantlarına karşı korunma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak aşı koruyuculuğu hesaplamasına göre Omicron için daha yüksek hesaplanan tahmini rölatif risk, Omicron için aşı koruyuculuğunun daha az olduğunu göstermektedir. Hem Omicron hem de Delta varyantı için 3 doz mRNA aşılı olduğunu bildiren bireylerde aşısızlara ve 2 doz mRNA aşılılara göre daha yüksek bulunan döngü eşiği değerleri, bir mRNA hatırlatma dozu olanlarda bulaşıcılığın azaldığını göstermiştir².

Amerika Birleşik Devletleri'nde Omicron spike proteinindeki mutasyonların bağışıklıktan kaçma etkinliğini araştırmak için, aşılama yapılmış kişilerin serumlarında psödovirüs ile testler yapılan bir çalışmada, karşılaştırma olarak, sırasıyla vahşi tip ve Delta varyantı SARS-CoV-2 psödovirüsü kullanılmıştır. Omicron psödovirüslerinin iki doz aşılı serumlarla, Delta varyantına kıyasla dört kat daha az ve vahşi tipe kıyasla sekiz kat daha az inhibe edildiği bulunmuştur. Omicron psödovirüsleri üç doz aşılı serumlarla ise, iki doz aşılı serumlara göre 10 kat daha etkili bir şekilde inhibe edilmiştir. Omicron spike proteininin gelişmiş bağışıklık kaçışı, önceki varyantlarla karşılaştırıldığında, Omicron varyantının aşılama yapılmış insanlar da dahil olmak üzere toplumda daha kolay yayıldığına dair raporlarla tutarlıdır. Ayrıca, hatırlatma dozu, iki doz aşılama göre Omicron artışına karşı daha etkili bağışıklık tepkileri sağlar ve CDC'nin güçlendirici aşılama önerisini destekler¹⁶.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma 26 Ağustos 2021'den 5 Ocak 2022'ye kadar 10 eyalette 18 yaş ve üstü yetişkinler arasında 383 acil servis ve acil bakım kliniklerinden 222.772 başvuruyu ve 259 hastaneden 87.904 yatışı analiz ederek aşı etkililiğini incelemiştir. Analizler, Omicron varyantının her çalışma sahasında baskın varyant (>%50) haline gelmesinden önceki ve sonraki döneme göre katmanlara ayrılmıştır. Delta baskınlığı döneminde (Ağustos-Aralık ortası 2021), laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19

ile ilişkili acil servis ve acil bakım klinikleri başvurularında aşı etkililiği, ikinci dozdan 14–179 gün sonra %86, ikinci dozdan ≥ 180 gün sonra %76 ve üçüncü dozdan ≥ 14 gün sonra %94 bulunmuştur. Omicron varyantı baskınlığı sırasında aşılardan sonra aynı süreler için laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 ile ilişkili acil servis ve acil bakım klinikleri başvurularında aşı etkililiği sırasıyla %52, %38 ve %82 bulunmuştur. Laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışlara karşı aşı etkililiğine bakıldığında ise Delta varyantı baskınlığı döneminde, ikinci dozdan 14–179 gün sonra %90, ikinci dozdan ≥ 180 gün sonra %81 ve üçüncü dozdan ≥ 14 gün sonra %94 bulunmuştur. Omicron varyantı baskınlığı sırasında aşılardan sonra aynı süreler için laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışlara karşı aşı etkililiği sırasıyla %81, %57 ve %90 bulunmuştur. Hem Delta hem de Omicron'un baskın olduğu dönemlerde COVID-19 ile ilişkili acil servis ve acil bakım klinikleri başvurularında veya hastaneye yatışlarda en yüksek aşı etkililiği, üçüncü doz mRNA aşısı alan yetişkinler arasında hesaplanmıştır. Bu bulgular, özellikle Omicron varyantı baskın olduğunda ve iki doz mRNA aşısının etkinliği önemli ölçüde azaldığında, şiddetli COVID-19 enfeksiyonunu önlemek için üçüncü doz mRNA COVID-19 aşısı olmanın önemini vurgulamaktadır¹⁷.

Omicron, önceki endişe verici varyantlardan daha az virulan gibi görünse de yüksek bulaşabilirliği, küresel olarak dramatik vaka artışlarına yol açmakta ve sağlık sistemlerini zorlamaktadır. Çalışmalar devam etse de modifiye edilmiş bir Omicron aşısı henüz kullanımda yoktur. Bu, dördüncü bir mRNA SARS-CoV-2 aşısı dozunun ihtiyacı var mı sorusunu gündeme getirmiştir¹⁸. İsrail'de 2 Ocak 2022'de 60 yaş üstü bireyler, sağlık çalışanları ve 18 yaşın üzerindeki bağışıklığı baskılanmış popülasyonlar için üçüncü dozdan ≥ 4 ay sonra dördüncü bir mRNA SARS-CoV-2 aşısına onay verilmiştir¹⁹. 29 Mart 2022'de de FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi), 50 yaş ve üstü yetişkinler ve orta ila şiddetli bağışıklık yetmezliği olan 12 yaş ve üstü kişiler için ilk hatırlatma dozundan ≥ 4 ay sonra ikinci bir mRNA hatırlatma dozuna izin vermiştir²⁰. Bu sayede gelecekteki çalışmalar daha büyük kohortlarda dördüncü dozun güvenliği araştırabilecektir.

İsrail'de yapılan bir çalışmada, dördüncü doz mRNA aşısının önemli yan etkilere yol açmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, bir, iki ve üç mRNA aşısı dozunun güvenliğini ve reaktogenitesini araştıran çok sayıda çalışmanın ışığında, çalışmanın sonuçları dördüncü dozun güvenlik profilinin önceki dozlarına benzer olduğunu göstermektedir. Çalışmadaki veriler üçüncü dozdan 4-5 ay sonra olunan dördüncü doz aşımın immünojeniteyi arttırdığını ve antikor seviyesini üçüncü aşı dozundan sonra ulaşılan yüksek antikor seviyelerine geri getirdiğini göstermektedir¹⁸. İsrail'de yapılan bir diğer çalışmada dördüncü dozu olduktan sonraki dördüncü haftada, dördüncü dozu olmayan kişilere kıyasla, doğrulanmış enfeksiyon için insidans oranı 2 kat ve şiddetli hastalık oranı 3 kat daha düşük bulunmuştur. Çalışmadaki analizler, 4 aydan daha uzun bir süre önce uygulanan üçüncü bir dozla karşılaştırıldığında, Omicron varyantının neden olduğu şiddetli hastalığa karşı dördüncü bir aşı dozunun etkinliğine dair kanıtlar sağlamıştır¹⁹.

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak, üç doz mRNA aşısı olmak Omicron varyantına karşı nötralize edici antikorları ve koruyuculuğu artırmaktadır. En kısa sürede birincil aşılardan tamamlanmalı ve birincil aşılardan tamamlanmış kişilerin de hatırlatma dozlarını olmaları sağlanmalıdır. Küresel ölçekte COVID-19'un sağlık ve ekonomi sistemleri üzerine etkilerini, şiddetli hastalıkları ve ölüm oranları azaltmak için her ülke en azından sağlık çalışanlarına, bağışıklığı baskılanmış ve eşlik eden komorbiditeleri olan kırılabilir gruplara birincil ve hatırlatma dozlarını yapabilir durumda olmalıdır. mRNA aşılardan oldukça güçlü ve koruyucu olsa da Omicron'a ve gelecekte ortaya çıkabilecek yüksek oranda bulaşıcı yeni varyantlara karşı daha iyi bağışıklık yanıtı ve halk sağlığı yararı sağlamak için tekrarlayan hatırlatma dozlarına ihtiyaç duyulabilir. Bu nedenlerle Omicron'a karşı korumayı artırmada da sürekli rolü olan COVID-19 aşılardan hızlandırılmış ve adil bir şekilde piyasaya sürülmelidir. Küresel aşı bulunabilirliği ve eşitsizliğinde devam eden sorunlar göz önüne alındığında her ülke, aşılara erişim konusunda kendi halk sağlığı yararını sağlarken küresel aşı eşitliğine de desteğini göstermelidir.

Kaynaklar

1. Vitiello, A., Ferrara, F., Auti, A. M., Di Domenico, M., & Boccellino, M. Advances in the Omicron variant development. J Intern Med. 2022.

2. Accorsi, E. K., Britton, A., Fleming-Dutra, K. E., Smith, Z. R., Shang, N., Derado, G. et al. Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants. *JAMA*. 2022;327:639-51.
3. Chenchula, S., & Karunakaran, P. Current Evidence on Efficacy of COVID-19 Booster Dose Vaccination Against the Omicron Variant. A Systematic Review. *J Med Virol*. 2022.
4. Shen, X. Boosting immunity to Omicron. *Nat Med*. 2022;1-2.
5. Hart, J. D., Choekhaibulkit, K., Mayxay, M., Ong-Lim, A. L. T., Saketa, S. T., Russell F. M. COVID-19 vaccine boosters in the Asia-Pacific region in the context of Omicron. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;100404.
6. Mehta, S., Gambhir, R. S., Singh, B., Goel, R., Ghuman, K. S., Aggarwal, A. COVID-19 Update: Omicron Variant—A New Emerging Threat. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2022;73:13-16.
7. Chavda, V. P., & Apostolopoulos, V. Is Booster Dose Strategy Sufficient for Omicron Variant of SARS-CoV-2?. *Vaccines*. 2022;10:367.
8. Our World In Data. Available from: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL . Accessed: 23.03.2022.
9. Vaccine Tracker ECDC. Available from: <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/covid-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab> . Accessed: 23.03.2022.
10. COVID CDC. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/> . Accessed: 23.03.2022.
11. WHO South East Asia. Available from: <https://www.who.int/southeastasia/health-topics/immunization/covid-19-vaccination>. Accessed: 23.03.2022.
12. Africa CDC. Available from: <https://africacdc.org/covid-19-vaccination/> . Accessed: 23.03.2022.
13. Ariën, K. K., Heyndrickx, L., Michiels, J., Vereecken, K., Van Lent, K., Coppens, S. et al. Three doses of BNT162b2 vaccine confer neutralising antibody capacity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *NPJ Vaccines*. 2022;7:35.
14. Nemet, I., Kliker, L., Lustig, Y., Zuckerman, N., Erster, O., Cohen, C. et al. Third BNT162b2 vaccination neutralization of SARS-CoV-2 Omicron infection. *N Engl J Med*, 2022;386:492-94.
15. McLaughlin, J., & Castrodale, L. Effectiveness of COVID-19 Vaccine Booster Dose Against COVID-19 During the SARS-CoV-2 B. 1.1. 529 (Omicron) Wave - Alaska, December 2021–January 2022. *State of Alaska Epidemiology Bulletin* 2022;02.
16. Zhang, W., Huang, L., Ye, G., Geng, Q., Ikeogu, N., Harris, M. et al. Vaccine booster efficiently inhibits entry of SARS-CoV-2 omicron variant. *Cell Mol Immunol*. 2022;19:445-46.
17. Thompson, M. G., Natarajan K., Irving S. A., Rowley E. A., Griggs E. P., 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;71:139-45.
18. Regev-Yochay, G., Gonen, T., Gilboa, M., Mandelboim, M., Indenbaum, V., Amit, S., et al. Fourth Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. *medRxiv*. 2022.
19. Bar-On, Y. M., Goldberg, Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Amir, O., Freedman, L., et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med*. 2022;386:1712-20.
20. Hause, A. M. Safety Monitoring of COVID-19 mRNA Vaccine Second Booster Doses Among Adults Aged \geq 50 Years—United States, March 29, 2022–July 10, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ezgi Çebi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Cebeci Hastanesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı
Ankara, Turkey
E-mail: drezgicebi@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 03.04.2022**Kabul tarihi/Accepted:** 05.12.2022