

COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE ÖNE ÇIKAN SARS-CoV-2 VARYANTLARI

TÜRK TORAKS DERNEĞİ SOLUNUM SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

(1 Temmuz 2021)

SARS-CoV-2 varyantları nasıl gelişir?

Tüm hücreler çoğalırken, DNA ya da RNA dizinlerini kopyalayarak aynı genetik dizini taşıyan yeni hücreler oluşturur. Ancak, bu kopyalanma sürecinde bazı hatalar gelişebilir. Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'nin hücre içi çoğalma sürecinde de RNA dizininde değişiklikler oluşabilir ve bunun sonucunda, virus farklı yapısal ve fonksiyonel özellikler kazanabilir. Kopyalanma sırasında RNA'da gelişen dizin değişiklikleri **mutasyon** olarak tanımlanırken, farklı mutasyon kombinasyonları sonucu bağımsız olarak ortaya çıkan yeni virus ise **varyant** olarak tanımlanır. Bazen, bir değişiklik veya bir grup değişiklik, virüsün bu yeni tipinin diğer varyantları geride bırakmasına sebep olur. Salgın döneminde, bulaş hızının artması ile çoğalma-kopyalama sayısı ve doğal olarak da mutasyon görülme sıklığı da artar, baskın değişimler ortaya çıkabilir. Bu değişimler virus çoğalma ve bulaş hızı, hastalık özelliği, aşılardan etkinliği, immün yanıtta kaçış, konak tercihi gibi konularda değişikliklere neden olarak salgın seyrini etkileyebilir (1,2).

SARS-CoV-2 varyantları nasıl sınıflandırılıyor?

SARS-CoV-2 genetik soylarının adlandırılması ve izlenmesi için klasik olarak GISAID, Nextstrain ve Pango gibi kurumlar tarafından tanımlanan yerleşik adlandırma sistemleri kullanılmaktadır. Her sistem farklı kodlama kullandığından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu karışıklığı gidermek üzere Yunan alfabesinin kullanıldığı daha kolay bir sınıflamayı uygulamaya koymuştur. DSÖ, 15 Haziran 2021 tarihinde COVID-19 etkeni SARS-CoV-2 varyantlarını iki temel sınıf altında incelemektedir(1).

- 1- Endişe verici varyantlar (*Variant of Concern: VOC*):
- 2- Dikkate alınması gereken varyantlar (*Variant of Interest : VOI*)

Endişe verici varyantlar (*Variant of Concern: VOC*) ve *salgına etkileri* nedir?

Bulaştırıcılığı artmış, şiddetli hastalığa neden olabilen, COVID-19 epidemiyolojisinde olumsuz önemli değişiklikler oluşturabilecek varyantlardır. Daha sık hastalığa yol açarlar ve klinik tabloda değişikliğe yol açarlar. Halk sağlığı ve sosyal önlemlerin yetersiz kaldığı, mevcut tanı, tedavi ve aşılardan etkinliğinde azalma görülen varyantlardır(1).

VOC İSİMLENDİRMELERİ				
DSÖ	Pango	GISAID/Nextstrain	İlk saptama	İlk örnekler
Alpha	B.1.1.7	GRY (formerly GR/501Y.V1) 20I (V1)	İngiltere, Eylül-2020	18-Aralık-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2 20H(V2)	Güney Afrika, Mayıs-2020	18-Aralık-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3 20J(V3)	Brezilya, Kasım-2020	11-Ocak-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1 21A	Hindistan, Ekim-2020	VOI: 4-Nisan-2021 VOC: 11-Mayıs-2021

Alfa varyantı: İlk olarak İngiltere'de görülen **B.1.1.7**, alfa varyantı, Türkiye dahil olmak üzere 80'i aşkın ülkede tespit edildi ve Nisan 2021'de birçok bölgede baskın hale geldi. Koronavirüsün orijinal türüyle (Wuhan) karşılaştırıldığında, %30-40 daha bulaşıcıdır (R:4-5), klinik seyir daha ağır geçebilmekte ölüm oranları daha yüksek olmaktadır. Ayrıca alfa varyantının nötralizan antikordan hafif düzeyde kaçabildiği, aşılardan ise bu varyanta karşı etkin olduğu belirtilmektedir (1,3).

Beta varyantı: İlk olarak Güney Afrika'dan bildirilen **B.1.351** komşu ülkelere de hızla yayıldı. Halen dünyada 60'dan fazla ülkede mevcuttur. Orijinal virus ve alfa varyantına göre bulaşma hızı daha yüksek, hastalık ciddiyeti daha ağır, antikordan kaçabilmektedir, konvelasan serum etkinliği düşüktür. Beta varyantına karşı aşılardan etkinliğinin de orijinal suşa göre düştüğü bildirilmektedir (1,4).

Gama varyantı: Brezilya'da tanımlanıp hızla yayılan **P.1** varyantı, spike proteininde Beta varyantı ile bazı eş mutasyonlara sahiptir. Brezilya komşu ülkelerinde gama varyantı baskın olarak görülmektedir. Virus bulaş hızı artmıştır, hastalık ciddiyetine etkisi ise net bilinmemektedir. Nötralizasyonda azalma bildirilen Gama varyantına karşı aşılardan etkinliği ve önceden geçirilmiş enfeksiyona bağlı bağışıklığın koruyuculuk düzeyi ile ilgili bilgiler henüz yetersiz düzeydedir (1,5). Ancak Brezilya ve Şili'de önceki

enfeksiyon ya da aşı ile oluşan bağışıklığın yetersiz kaldığına ilişkin gözlemler bildirilmektedir.

Delta varyantı:

İlk olarak Aralık 2020 tarihinde Hindistan'da saptanan **B.1.617.2**, Delta varyantı şu an dünyada başta Portekiz, Rusya ve Endonezya olmak üzere 80 ülkede saptandı. İngiltere'de Nisan 2021'de ilk vaka saptandıktan sonra hızla yayılan delta varyantı şu an ülkede yeni tanı alan vakaların %98'ini oluşturmaktadır. Delta varyantının İngiltere'de ilk saptanan Alfa varyantına göre %60 daha bulaştırıcı olduğu gözlenmesi nedeniyle (R:5-8) Haziran 2021'de açılmaya hazırlanan ülkede normalleşme planları Temmuz 2021 tarihine ertelenmiş durumdadır (1,6). İngiltere başarıyla yürüttüğü COVID-19 aşılama sürecinde nüfusuna %84 bir doz, %62 iki doz aşılamaı tamamlamış olsa da günlük vaka sayıları geçen haftaya göre %70 artarak günlük 22500 hasta düzeylerine hızla yükselmiştir (7). İngiltere'de uygulanan aşılar ölüm ve ağır hastalığı önlerken, hastalık yayılması ve hastane başvurularının artışı devam etmektedir.

Delta varyantı ile gelişen COVID-19 klinik bulguları klasik COVID-19 klinik bulgularından farklı seyir göstermekte olup, ateş, halsizlik, koku ve tat alma duyularında kayıp gibi klasik bulgular yerine boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı gibi soğuk algınlığı bulguları daha baskın olarak gelişmektedir. Bu nedenle hastalık ilerledikten sonra hastane başvuruları gerçekleşmektedir. İlerleyen dönemde Ancak hastane yatışlarının alfa varyantına göre 2 kat yüksek olabileceği öngörülmektedir (7).

Hızla yayılan Delta varyantına karşı COVID-19 aşı etkinliği nasıl?

Delta varyantı mevcut COVID-19 aşılara karşı orta düzeyde dirençli bulunmuştur. İki farklı mRNA aşısının Delta varyantına olan koruyuculuğunu araştıran çalışmalarda; birinci doz sonrası COVID-19 gelişimi %33 önlenirken, ikinci doz sonrası koruyuculuğun AstraZeneca aşısı ile %60; Pfizer aşısı ile %88 düzeyine erişebildiği saptanmıştır. İki doz aşılamanın yapıldığı bölgelerde delta varyant dağılımı yavaş olurken, tek doz aşılama yapılan bölgelerde vaka sayıları hızla artmaktadır. Bu nedenle özellikle Delta varyantına karşı iki doz mRNA aşısının uygulanmasının yeni dalganın önlenmesinde önem kazanacağı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Araştırmalarda Delta varyantı konvalesan serum yada mRNA ile gelişen nötralizan antikörlere karşı 6-8 kat dirençli bulunmuştur (8,9).

Delta varyantına karşı ülkemizdeki durum nedir?

Sağlık Bakanlığı 29 Haziran 2021 tarihinde Türkiye'de Delta varyantının İstanbul başta olmak üzere toplam 26 ilde ve 224 vakada saptandığını bildirmiştir. Dünyada hızla yayılan delta varyantının ülkemizdeki gerçek dağılımını saptamak amacıyla yaygın şekilde sekans analizleri yapılması ve mümkünse mRNA aşılarla toplumun aşılması salgın kontrolü için büyük önem kazanmaktadır. Yakında Delta varyantını da saptayan PCR testlerinin tanıda rutin olarak kullanılmaya başlayacağı bildirilmektedir; bu

gerçekleşirse salgının seyri daha doğru ve sağlıklı izlenebilecektir. Delta varyantı yayılım hızının çok yüksek olması nedeniyle normalleşme ve önlemlerin kaldırılması konusu da dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Bir başka dikkat çekici bulgu Endonezya'da gözlenmektedir. Ülkede COVID-19 toplum bağışıklığı inaktif aşı ile sağlanmakta olup, Delta varyantı hızla artmaktadır. Wall Street Journal haberine göre Endonezya'da bu süreçte sağlık personelinde yeniden COVID nedeniyle ölümlerin arttığı bildirilmektedir (10). Bu nedenle, ülkemizde Delta varyantını kontrol edebilmek, yeni bir dalga gelişmesini önlemek için inaktif aşı ile bağışıklanan sağlık personeli ve 65 yaş üzeri kişilere hızla üçüncü doz olarak mRNA aşı ile bağışıklama hayati önem taşımaktadır.

2- Dikkate alınması gereken varyantlar (*Variant of Interest :VOI*)

Klasik hastalık bulgularından farklı seyir geliştirecek ve toplumda birden çok COVID-19 vaka kümeleri oluşturan yada birden fazla ülkede saptanan varyantlardır. Bu varyantlar bulaştırıcılık, klinik seyir, ilaç ve aşı yanıtları izlem altında tutulur (1).

VOI İSİMLENDİRMELERİ			İlk saptama	İlk örnekler
DSÖ	Pango	GISAID/Nextstrain		
Epsilon	B.1.427/B.1.429	GH/452R.V1 21C	ABD, Mart-2020	5-Mart-2021
Zeta	P.2	GR/484K.V2 20B/S.484K	Brazil, Nisan-2020	17-Mart-2021
Eta	B.1.525	G/484K.V3 21D	Çeşitli ülkeler, Aralık-2020	7-Mart-2021
Theta	P.3	GR/1092K.V1 21E	Filipinler, Ocak-2021	24-Mart-2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1 21F	ABD, Kasım-2020	24-Mart-2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3 21B	India, Ekim-2020	4-Nisan-2021

Lambda	C.37	GR/452Q.V1 20D	Peru, Aralık-2020	14-Haziran-2021
--------	------	-------------------	----------------------	-----------------

Öne çıkan VOI olarak iki varyant dikkat çekmektedir.

Kappa varyantı: Hindistan'da saptanan **B.1.617.1** varyantı farklı ülkelere de yayılmaktadır (1,7).

Lambda varyantı: C .37 olarak da bilinen bir varyant olup, DSÖ tarafından 14 Haziran 2021de Lambda varyantı olarak tanımlanmıştır. İlk olarak Ağustos 2020'de Peru'da tespit edilen Lambda varyantı Nisan ayından bu yana Peru'da tespit edilen vakaların %81'ini oluşturmaktadır. Güney Amerikada yayılan bu varyant ABD, Avrupa ülkelerini de içern toplam 29 ülkede tanımlanmıştır (1,11).

Gelinen noktada salgın sürecinde varyantların dağılımı, epidemiyolojik ve klinik özellikleri dikkatle izlenerek bu çerçevede koruyucu kısıtlama ve önlemler hızla planlanıp uygulamaya sokulmalıdır. Aynı şekilde dünya nüfusunun etkin aşular ile hızla aşılanabilmesi salgın kontrolünde en belirleyici unsur olarak yerini korumaktadır.

Kaynaklar:

- 1-<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- 2-https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/SARS-CoV-2_varyantlar_SSS.pdf
- 3-<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-cases-data>
- 4-https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2
- 5-<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.14.21255429v1>
- 6-<https://coronavirus.data.gov.uk>,
- 7- <https://qvn.org/covid-19/delta-b-1-617-2/>
- 8- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1.full>
- 9- <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.09.443299v1>
- 10-<https://www.wsj.com/articles/covid-19-killed-26-indonesian-doctors-in-june-at-least-10-had-taken-chinas-sinovac-vaccine-11624769885>
- 11-<https://www.entrepreneur.com/article/374886>