

SARS-CoV-2 VARYANTLARI ve ETKİLERİ

Varyant virüs ne demektir?

Virüslerin, özellikle de koronavirüsler gibi RNA virüslerinin çoğalması ve yayılması sırasında genomlarında değişiklikler (**MUTASYONLAR**) gelişir.

Orijinal virüsten farklılık gösteren mutasyonlu virüslere **VARYANT VİRÜS** denmektedir.

Mutasyonların çoğunun anlamlı bir etkisi olmamakla birlikte, bazı mutasyonlar bulaştırıcılığın artması gibi virüse avantajlar sağlayabilir. Bu şekilde avantajlı hale gelen virüs varyantlarının seçilmesi ve baskın hale gelmesi kolaylaşabilir.

COVID-19’da varyant virüsler tehlikeli midir?

SARS-CoV-2 mutasyonlarının dünyada yayılmakta olduğu ve küresel bir tehdit oluşturduğu görülmektedir. Bu nedenlerle, risk oluşturan mutasyonlara yönelik genomik süreyans ağları oluşturularak mevcut ve ortaya çıkabilecek yeni varyantların izi sürülmeli (moleküler süreyans) ve yayılmalarını engellemek için uygulanmakta olan önlemler sıkılaştırılmalı; yeni varyantların özelliklerinin gerekli kılacağı ek önlemler alınmalıdır.

Varyantlar virüsün dolaşımında yüksek düzeyde olduğu bölgelerde ortaya çıkmaktadır.

SARS-CoV-2 varyantlarının özellikleri nelerdir?

Birçok varyant virüs tanımlanmakla birlikte dikkate alınması gereken veya endişe uyandıran varyantlar ayrıca değerlendirilmektedir.

Dikkate alınması gereken varyantlar (“Variant of Interest”; VOI)

- Orijinal virüse göre yapısal ve davranış değişikliği gösteren ya da kuşku edilen varyantlar
VE
- Toplumda bulaştığı bilinen, vaka kümeleri oluşturan ya da başka ülkelerde de saptanan varyantlar
VEYA
- DSÖ’nün VOI olarak incelemeye değer gördüğü varyantlar

Endişe uyandıran varyantlar (“Variant of Concern”; VOC)

- Bulaşıcılığı artmış veya COVID-19 epidemiyolojisini olumsuz yönde etkileyebilecek varyantlar
- Hastalandırıcılık özelliği artmış ya da klinik tabloda değişikliğe yol açan varyantlar veya
- Halk sağlığı önlemlerinin etkinliğini azaltan ya da mevcut tanı testlerinin, aşı veya ilaçların etkinliğini azaltan varyantlar
VEYA
- DSÖ’nün VOC olarak değerlendirmeye aldığı varyantlar

SARS-CoV-2 VARYANTLARI GÜNCELLEME: 04.05.2021

Ülkeler arasında varyantların tanımlamalarında değişiklikler görülebilmektedir. İsimlendirmede standardizasyona çalışılmaktadır; VOC veya VOI/VUI yanında tanımlandığı yıl, ay ve o ayda belirlenen kaçınıcı varyant olduğu üzerinden isimlendirme önerilmektedir (örneğin VOC-20DEC-01).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), VOC ve VOI tanımlarına ek olarak “sonuçları ağır olan varyantlar” (“Variant of high consequences”) olarak; halk sağlığı ve tıbbi önlemlerin etkisinin anlamlı bir düzeyde azaldığı /yetersiz kaldığı bir tanım eklemiştir (tanı, tedavi, immün yanıtta kaçış, daha ağır hastalık). Ancak, henüz bu grupta bir varyant tanımlanmamıştır.

Tanımlanan SARS-CoV-2 varyantları hangileridir?

Başlangıçta İngiltere varyantı olarak tanımlanan B.1.1.7 ile birlikte B.1.351 (Güney Afrika) ve P.1 (Brezilya) varyantlarının bulaşma hızlarının artmış ve mevcut epidemiyolojik durumda değişikliklere yol açmaları nedeniyle risk oluşturdukları kabul edilmiştir. Başka mutasyonların eklenmesi ve yeni varyantların dikkat çekmesi ile endişe oluşturan ve dikkat edilmesi gereken SARS-CoV-2 varyant sayısı artmaktadır.

Varyantlarda genom boyunca S bölgesi dışında da mutasyonlar bulunmakla birlikte şu anda bulaşma, immün yanıtta kaçış ve hastalık etkileri nedeniyle S bölgesindeki mutasyonlar öne çıkmakta ve önemle ele alınmaktadır.

D614G	Bulaşma hızında artış
N501Y	Bulaşma hızında artış
E484K	Antikorlardan (hastalık geçirilmesi / aşılama ile oluşan) kaçış
L452R	Bazı monoklonal antikorların bağlanmasını engelleme

Öne çıkan SARS-CoV-2 varyantları

VOC (“Variant of concern”) – Endişe Oluşturan Varyantlar (Dünya Sağlık Örgütü, 27.04.2021)			
Varyant / Diğer isimleri	B.1.1.7 ^a	B.1.351	B.1.1.28.1, P.1*
	501Y.V1 VOC 202012/01*	501Y.V2* VOC 202012/02	501Y.V3
İlk saptama	İngiltere	Güney Afrika	Brezilya, Japonya
İlk örnekler	Eylül 2020	Ağustos 2020	Aralık 2020
“S” karakteristik mutasyonlar	69/70del, 144del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H, 106/107/108del	D80A, D215G, 241/243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V, 106/107/108del	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F, 106/107/108del
Bulaşma hızı	Artmış x1.4-1.7	Artmış x1.5	Artmış x1.4-2.2
Hastaneye yatma riski	Artmış x1.7	Artmış x3.6	Artmış x2.6
Yoğun bakım ihtiyacı	Artmış x2.3	Artmış x3.3	Artmış x2.2
Ölüm riski	Artmış x1.3-1.66	?	Artmış ?
Tekrar enfeksiyon	? (vaka bildirildi)	? (vaka bildirildi)	%40’a kadar
VOC olmayan hastalıktan iyileşenlerin plazması ile nötralizasyon	Evet ~ x 2 azalma	Evet ~ x 9 azalma	Evet ~ x 6 azalma
Aşıların etkinliği (aşıların çoğunluğunun koruyuculuğu sürmektedir)	Hafif azalma x<2	x 12’ye kadar azalma	x 10’a kadar azalma

*DSÖ’nün tercih ettiği isimlendirme. ^aİngiltere B.1.1.7 + E484K VOC-202102/02 varyantını da VOC olarak tanımlamaktadır.

VOI ("Variant of interest") – Dikkatte alınması gereken Varyantlar (Dünya Sağlık Örgütü, 27.04.2021)							
Varyant / Diğer isimleri	B.1.525	B.1.427/ B.1.429 CDC'de VOC	B.1.1.28.2 P2	B.1.1.28.3, P.3	B.1.526 /526.1 + E484K veya S477N	B.1.616	B.1.617*
	S.484K 484K.V3	S.452R 452R.V1 CAL.20C/452 R	S.484K	PHL-B.1.1.28			452R.V3
İlk saptama	İngiltere, Nijerya	A.B.D. (Kaliforniya)	Brezilya	Filipinler, Japonya	A.B.D (New York)	Fransa	Hindistan
İlk örnekler	Aralık 2020	Haziran 2020	Nisan 2020	Şubat 2021	Kasım 2020	Ocak 2021	Ekim 2020
"S" karakteristik mutasyonlar	Q52R, A67V, 69/70del , 144del, E484K, D614G , <u>Q677H, F888L</u>	B.1.427: L452R , D614G B.1.429: S13I, W152C, L452R , D614G	E484K , D614G , V1176F	141/143del, E484K , N501Y , D614G , P681H, E1092K, H1101Y, V1176F	L5F, T95I, D253G, D614G , A701V, E484K veya S477N	H66D, G142V, 144del, D215G, V483A, D614G , H655Y, G669S, Q949R, N1187D	L452R , D614G , P681R +/- E484Q
Bulaşma hızı ve İmmün yanıttan kaçış	Bulaşma hızı x1.2 İyileşmiş hastaların plazması ve aşılama sonrası serum nötralizasyon u: azalma	aşılama sonrası serum nötralizasyon u: azalma	İyileşmiş hastaların plazması ve aşılama sonrası serum nötralizasy onu: azalma	İyileşmiş hastaların plazması ve aşılama sonrası serum nötralizasyon u: azalma	Bulaşmada muhtemel artış. aşılama sonrası serum nötralizasyo nu: azalma	?	?

Varyantların riskleri neler olabilir?

1. Bulaştırıcılığın artması
2. Virüs çoğalmasının artmasıyla hastalarda yüksek virüs yükü
3. Enfeksiyon geçirilmesi sonucu oluşan bağışık yanıttan kaçış → tekrar enfeksiyonlar (re-enfeksiyonlar)
4. Aşılama sonrası oluşan bağışık yanıttan kaçış → aşı etkinliğinin azalması
5. Farklı yaş gruplarını etkilemesi
6. Hastalığın ağırlaşması → hastaneye yatışların artması, ölüm oranının artması
7. Yeni varyantların ortaya çıkması

Varyantların yayılma tehdidine karşı hangi önlemler alınabilir?

Varyantların ortaya çıkmasının en önemli sebebi, virüsün insanlar arasında çoğalarak dolaşmasıdır. Toplumda enfeksiyonların yayılımı ne kadar az olursa varyantların da yayılma olasılığı o kadar azalmaktadır. Bu nedenle her bir COVID-19 vakasının engellenmesi kritik önemdedir. Mutlaka gerekli aşılama ve kısıtlama tedbirlerinin yanı sıra aktif takip yapılması varyant virüse karşı en etkili önlemlerdir.

Varyantların yayılma tehditine karşı alınması gereken önlemler

1. Virüsün yayılmasına karşı koruyucu halk sağlığı önlemleri
 - a. Bulaşmanın engellenmesine yönelik kısıtlama tedbirleri
 - b. Yaygın aşılama
2. Mevcut laboratuvar ve test kapasitelerinin güçlendirilmesi, varyantların doğuracağı gereksinimlere uygun hale getirilmesi
3. Mevcut varyantlar ve yeni ortaya çıkabilecek varyantlara yönelik **genomik sürveyans ağının** oluşturulması

*SARS-CoV-2 enfeksiyonlarındaki virüs kökenlerini temsil edebilecek oranda genom sekanslarının yapılması, sürveyans ve nükleik asit dizi analizi kapasitesinin değerlendirilmesi, mevcut tüm kapasitenin kullanılabilmesi için kamu, üniversite ve özel kurumlar arası işbirliği, uzman görüşleri ve desteğin sağlanması gereklidir.

Klinik ve epidemiyolojik özellikleri içeren gruplardan elde edilen izolatlar seçilerek genom analizleri yapılmalıdır.

Öncelikli gruplar: Tekrar enfeksiyonlar, aşıya rağmen gelişen enfeksiyonlar, uzamış enfeksiyonlar (özellikle bağışıklık sorunu olanlarda), epidemiyolojik bağlantısı olanlar (belli bir varyantın baskın olduğu ülkelerden -bölgelerden gelenler, epidemiyolojik -bulaşma dinamikleri gibi- ve klinik olarak farklılık gösteren vaka kümeleri)

Yaygın genomik sürveyans ağlarıyla varyantların sistematik olarak izlenmesi; hastalıktan iyileşenlerin ve aşılların plazmalarının, monoklonal antikorların varyantları nötralize etme kapasitelerinin test edilmesi, klinik ve epidemiyolojik saha verilerinin incelenmesi, tanı testlerinin varyantları saptama performanslarının düzenli olarak değerlendirilmesi çok önemlidir.

Kullanılan COVID-19 mikrobiyolojik tanı testleri ile SARS-CoV-2 varyantları saptanabiliyor mu?

COVID-19 tanısı, virüsün genomunun (RNA) spesifik olarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırıldığı test ile konmaktadır. Bu testte virüsün genomunun belli bölgeleri araştırılır. Ülkemizde kullanılmakta olan testler SARS-CoV-2 RNA'sının "S" bölgesi dışındaki bölgelerini hedeflemektedir. Ülkemizde rutin tanıda kullanılmakta olan SARS-CoV-2 PCR kitlerinin hedefi N, ORF1ab gen bölgelerinin korunmuş bölgeleridir.

Tehdit oluşturan varyantlardaki anahtar mutasyonlar virüsün "S" bölgesinde tanımlanmaktadır.

İngiltere'de varyantın tanımlanması S bölgesini hedefleyen PCR testi ile RNA saptanamaması sonucu olmuştur.

-Kullanımdaki mevcut PCR testleri ile test duyarlılığının düştüğüne dair bir veri bulunmamaktadır.
COVID-19 PCR testi ile pozitif bulunan örneklerde VOC saptamaya yönelik PCR testi çalışılmaktadır.
-Güncel olarak, SARS-CoV-2 ile birlikte varyantlara yönelik tarama yapan kitler kullanılmaya başlanmıştır.

SARS-CoV-2 VARYANTLARI GÜNCELLEME: 04.05.2021

Ülkemizde birçok merkezde varyant taraması N501Y mutasyon tespit kitleri ve varyant plus kitleri ile yapılmıştır.

Varyant tarama programının 28.03.2021 itibarı ile pozitif vakalarının sadece %5'inde yapılması kararı bildirilmiştir. Bu olguları laboratuvarların seçmesi istenmektedir.

Varyant verilerinin anlamlı değerlendirilebilmesi için klinik ve epidemiyolojik kriterler standart bir şekilde tanımlanmalıdır.

Tam genom analizi Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarlarında yapılmaktadır.

Son olarak, SARS-CoV-2 ile birlikte B.1.1.7 varyantını araştıran kitler (SARS-CoV-2 VOC) kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca Türkiye Halk Sağlığı Laboratuvarlarında SARS-CoV-2 - B.1.1.7 –E484K mutasyonu izlemi yapıldığı bildirilmiştir.

Tanımlanmış tüm VOC ve VOI virüslerini saptayacak şekilde varyant PCR testleriyle algoritmaların oluşturulmasına ve özellikle ülkemizde olabilecek yeni varyantların hızla tespit edilebilmesi için yaygın genomik süreyans ağının oluşturulması ve elde edilen verilerin paylaşılmasına acilen ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19 - 27 April 2021. 2021 Apr 27. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19>.
2. World Health Organization (WHO). SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals: interim guidance, 8 January 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338483>
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. 2021 Apr 27 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
4. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern 202012/01. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959361/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2.pdf
5. Midilli K. The Impact of SARS-CoV-2 variants on Morbidity, Mortality and Effectiveness of Vaccines. *Infect Dis Clin Microbiol* 2021; 3(1): 48-51
6. Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Euro Surveill* 2021; 26: 2100348
7. Altmann DM, Boyton RJ, Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science* 2021; 1103-4
8. GAVI. Could COVID-19 vaccines be tweaked to cover new coronavirus variants? 2021 Jan 14. <https://www.gavi.org/vaccineswork/could-covid-19-vaccines-be-tweaked-cover-new-coronavirus-variants?>
9. Di Caro A, Cunha F, Petrosillo N, Beeching NJ, Ergonul O, Petersen E, et al. SARS-CoV-2 escape mutants and protective immunity from natural infections or immunizations. *Clin Microbiol Infect* 2021; S1198-743X(21)00146-4. [Epub ahead of print]