



SARS-CoV-2 VARYANTLARI HAKKINDA SIK SORULAN SORULAR (21 Mayıs 2021)

1. Varyant virüs ne demektir?

İlk tanımlanan virüse göre biyolojik ve fonksiyonel özelliklerinde değişikliklere neden olan mutasyonların bulunduğu virüslerdir. Mutasyon: Nükleik asit dizisinde değişiklik olmasıdır. Genomda amino asitlerin kodlandığı üçlü nükleik asit dizilerinde (kodon) oluşan mutasyonlar amino asit değişikliğine neden olursa anlamlı mutasyon olarak tanımlanır.

2. Varyant virüslerin hepsi tehlikeli midir?

Çoğalma hızını veya konak hücreleri enfekte etme yeteneğini arttıran, koruyucu immün yanıtı kaçıran veya tedavide kullanılan ilaçların etkisini azaltma gibi virüse avantajlar sağlayan ya da hastalığın seyrini ağırlaştıran etkileri olan mutasyonlara sahip varyant virüsler salgınla mücadelede tehlike oluşturur.

3. Risk oluşturan SARS-CoV-2 varyantları hangileridir?

Virüsün konak hücreye bağlanmasını kolaylaştırarak bulaşıcılığını arttıran D614G mutasyonunu taşıyan ve Nisan 2020'de yayılmaya başladığı tanımlanan virüs dolaşımında baskın hale gelmiştir. Başka mutasyonların eklenmesi ve yeni varyantların dikkat çekmesi ile endişe oluşturan ve dikkat edilmesi gereken SARS-CoV-2 varyant sayısı artmaktadır. SARS-CoV-2 yüzeyindeki "S" proteinlerini; özellikle hücreye bağlanma kısmını (RBD) kodlayan mutasyonlar enfektivite, çoğalma ve antikorların nötralizasyonundan kaçma avantajlarıyla seçilerek öne çıkmaktadır

Başlangıçta İngiltere varyantı olarak tanımlanan B.1.1.7 ile birlikte B.1.351 (Güney Afrika) ve P.1 (Brezilya) varyantlarının bulaşma hızlarının artması ve mevcut epidemiyolojik durumda değişikliklere yol açmaları nedeniyle risk oluşturdukları kabul edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) B.1.617 (Hindistan) varyantını da 11 Mayıs 2021'de endişe oluşturan varyantlar arasına almıştır.

4. SARS-CoV-2 varyantları nasıl tanımlanmaktadır?

Wuhan'da salgının başlangıcında tanımlanan referans virüs dizisine (hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019) göre binlerce mutasyon birikmiştir. Mutasyonların sürveyansı GISAID, Nextstrain, Avrupa Birliği COVID-19 açık veritabanı, NCBI SARS-CoV-2 kaynağı, Çin Biyoinformasyon Merkezi gibi farklı veritabanları ve biyoinformatik platformlarında hızla izlenmektedir. GISAID, Nextstrain, Pango gibi farklı isimlendirme kaynakları olduğundan, Dünya Sağlık Örgütü isimlendirmeyi ortaklaştırmaya çalışmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü tanımlaması

- A. **Dikkate alınması gereken varyantlar ("Variant of Interest"; VOI):** Yapısal ve davranış değişikliği gösteren ya da bundan kuşkulanan varyantlar ile toplumda bulaştığı bilinen, vaka kümeleri oluşturan ya da başka ülkelerde de saptanan varyantlar
*İngiltere Halk Sağlığı Kurumu (HSK) ise **Araştırma altındaki varyantlar ("Variant under investigation"; VUI)** olarak tanımlamaktadır.
- B. **Endişe uyandıran varyantlar ("Variant of Concern"; VOC):** Bulaşıcılığı artmış veya COVID-19 epidemiyolojisini olumsuz yönde etkileyebilecek varyantlar ile 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 etkinliğinin azaldığı varyantlar

5. SARS-CoV-2 varyantlarının tanımlanan özellikleri nasıldır?

Tablo 1. VOC ("Variant of concern") – Endişe Oluşturan Varyantlar (Dünya Sağlık Örgütü, 18.05.2021)

isimlendirme	VOC ("Variant of concern") – Endişe Oluşturan Varyantlar			
PANGO	B.1.1.7	B.1.351	B.1.1.28.1, P.1*	B.1.617* ^b
Nextstrain	20I/501Y.V1	20H/501Y.V2*	20J/501Y.V3	-
GISAID	GR/501Y.V1	GH/501Y.V2	GR/501Y.V3	452R.V3
Diğer	VOC 202012/01* B.1.1.7+E484K ^a (202102/02) ^a	VOC 202012/02	VOC 202101/02	-
İlk saptama	İngiltere	Güney Afrika	Brezilya	Hindistan
"S" karakteristik mutasyonlar	69/70del , 144del, N501Y ,A570D, D614G , P681H, T716I, S982A, D1118H, 106/107/108del (202102/02: +E484K) ^a	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	L452R , D614G , P681R +/--(E484Q, Q107Hi T19R, 157/158 del, T478K,D950N)
Bulaşma hızı ^c	Artmış	Artmış	Artmış	Artmış görünüyor
Hastalık ciddiyeti ^c	Artmış	Artmış	Artmış	?
İmmüniteye etkisi ^c	?/hafif azalma (+E484K: nötralizasyonda azalma)	Azalma (immün yanıtta kaçma)	nötralizasyonda azalma	nötralizasyonda azalma – sınırlı/yetersiz veri
*DSÖ'nün tercih ettiği isimlendirme. ^a ECDC B.1.1.7 + E484K VOC-202102/02 varyantını da VOC olarak tanımlamaktadır; E484K nötralizan antikorlardan kaçışta etkili, ^b B.1.617.1, B.1.617.2, B.1.617.3 üç alt soya ayrılmaktadır, ancak mevcut veriler çok sınırlı olduğu için DSÖ kesin ayırım yapmamaktadır. İngiltere B.1.617.2'yi VOC olarak tanımlamıştır. ECDC halen VOI olarak tanımlamaktadır. ^c ECDC 11.05.2021, CDC 27.04.2021 Dört "VOC" Türkiye'de bulunmaktadır. B.1.1.7 baskın duruma geçmiştir.				

Tablo2. VOI ("Variant of interest") – Dikkatte alınması gereken Varyantlar (Dünya Sağlık Örgütü, 18.05.2021)

isimlendirme	VOI ("Variant of interest") – Dikkatte alınması gereken Varyantlar					
PANGO	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 (+ E484K /S477N)	B.1.616
Nextstrain	20A/S.484K	20C/S.452R	20B/S.484K	-	20C	-
GISAID	G/484K.V3	GH/452R.V1	GR	-	GH	GH
Diğer	-	CAL.20C/452R	-	PHL- B.1.1.28	-	-
İlk saptama	İngiltere, Nijerya	A.B.D. (Kaliforniya)	Brezilya	Filipinler, Japonya	A.B.D (New York)	Fransa
"S" karakteristik mutasyonlar	Q52R, A67V, 69/70del , 144del, E484K,D614G , Q677H , F888L	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
İmmün yanıt/antikorl ara etki *	Nötralizasyon da olası azalma	Nötralizasyonda azalma	Nötralizasyonda azalma	Nötralizasyonda azalma	Nötralizasyonda azalma	?

*ECDC 11.05.21, CDC 24.04.21

SARS-CoV-2 VARYANTLARI HAKKINDA SIK SORULAN SORULAR (21 Mayıs 2021)

SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkış, yayılım ve etkilerinin belirlenmesinin dinamizmi içinde tanımlanmaları da hızla güncellenmektedir. Ülkeler ve kuruluşlar [Dünya Sağlık Örgütü DSÖ), A.B.D. Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), Avrupa Hastalık Kontrol Merkezi (ECDC), İngiltere HSK] arasında varyantların tanımlamalarında/sınıflandırmalarında bölge özelliklerine ve değerlendirmelerine göre 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).

6. Aşıların varyantlara etkisi nasıldır?

Farklı aşılar için çeşitli veriler çıkmaya devam etmektedir. Varyantlara karşı etkinlik azalsa da, aşıların çoğunluğunda özellikle orta-ağır hastalığa karşı koruma etkisi kaldığı bildirilmektedir.

DSÖ, bildirilen çalışma sonuçlarına ilişkin 27 Nisan 2021 değerlendirmesini bir tabloda özetlemiştir.

VOC 202012/01 (B.1.1.7)	501Y.V2 (B.1.351)	P1. (B.1.1.28.1)
Hastalığa veya enfeksiyona karşı etki/etkinlik		
Hastalığa karşı koruma devam ediyor * Ağır hastalık: - Kayıp yok/ minimal: Pfizer BioNTech-Comirnaty * Enfeksiyon ve semptomatik hastalık: - Kayıp yok/ minimal: AstraZeneca-Vaxzevria, Novavax-Covavax, Pfizer BioNTech-Comirnaty * Asemptomatik enfeksiyon: - Kayıp yok/ minimal: Pfizer BioNTech- Comirnaty -Kararsız/orta/önemli kayıp, sınırlı örnekte: AstraZeneca-Vaxzevria	Hastalığa karşı azalmış koruma, sınırlı kanıt * Ağır hastalık: - Kayıp yok/ minimal: Janssen Ad26.COV 2.5, PfizerBioNTech-Comirnaty * Hafif-orta hastalık: -Orta derecede kayıp: Janssen-Ad26.COV 2.5, Novavax-Covavax --Kararsız /önemli kayıp, sınırlı örnekte: AstraZeneca-Vaxzevria * Enfeksiyon: -Orta derecede kayıp: Pfizer BioNTech-Comirnaty * Asemptomatik enfeksiyon: -Kanıtlar yok	Sınırlı kanıt • Kayıp yok/ minimal: Sinovac- CoronaVac
Nötralizasyon		
* Kayıp yok/ minimal: Bharat-Covaxin, Gamaleya-Sputnik V, Moderna- mRNA-1273, Novavax-Covavax, Pfizer BioNTech-Comirnaty, Beijing CNBG-BBIBP-CorV, Sinovac-CoronaVac * Minimal/orta kayıp: AstraZeneca-Vaxzevria	* Minimal/orta kayıp: Beijing CNBG- BBIBP-CorV, Sinovac-CoronaVac * Minimal – büyük kayıp: Moderna-mRNA- 1273, Pfizer BioNTech-Comirnaty * Orta/önemli kayıp: AstraZeneca-Vaxzevria, Gamaleya-Sputnik V, Novavax-Covavax	*Azalma yok /minimal: AstraZeneca-Vaxzevria, ovac-CoronaVac *Azalma minimal/orta: Moderna- mRNA-1273, Pfizer BioNTech-Comirnaty

Bu sonuçları temkinli bir şekilde değerlendirmek gerekir. Çalışmaların yöntem, örneklem ve değerlendirme kriterleri farklılıklar içermektedir. Yeni verilerle değerlendirmeler değişebilir ve güncellenmelidir.



SARS-CoV-2 VARYANTLARI HAKKINDA SIK SORULAN SORULAR (21 Mayıs 2021)

B.1.617 (Hindistan) varyantına karşı aşuların etkinliğine dair veri çok sınırlıdır. Özellikle E484K mutasyonu taşıyan B.1.617.1 ve B.1.617.3 tiplerine karşı Moderna- mRNA-1273 ve Pfizer BioNTech-Comirnaty aşularının plazmalarında nötralizasyonda düşüş bildirilmiştir. Çok sınırlı örnekle (23) Bharat-Covaxin aşularının serumunda nötralizasyon etkinliğinin kaldığı bildirilmiştir. Acilen güçlü verilere ihtiyaç vardır.

Aşuların etkinliklerine ait veriler genelde in-vitro koşullarda aşılanaın plazmasının varyant virüslerin veya ilgili mutasyonları taşıyan psödovirüslerin enfektivitesini nötralize etme kapasitesinin araştırıldığı çalışmalardan ya da varyantların baskın olduğu bölge ve zamanda aşılama etkinliği sonuçlarının analizi ile elde edilmektedir. Hücresel immüniteyi ve immünolojik belleği araştırmaya yönelik çalışmalar daha sınırlıdır. Gerçek hayattaki etkileri ise standart, kapsamlı ve uzun süreli izlemlerle ortaya çıkacaktır.

Bu veriler aşı geliştirme ve aşılama programlarının stratejilerinde önemlidir.

7. Varyantların yayılma tehdidine karşı hangi önlemler alınabilir?

Varyantların yayılma tehdidine 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 süveyans ağının** oluşturulması

SARS-CoV-2'nin Genomik İzleminde birbirini tamamlayan iki yaklaşım ile program önerilmektedir.

1. Temsiliyeti sağlayan genomik izlem: SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif örnekler içinden topluma dayalı süveyans sistemlerine göre uygun örneklemin seçilerek viral genomun nükleik asit dizi analizi yapılması
2. Hedef gruplar ve özellikli durumlarda alınan örneklerde viral genom nükleik asit dizi analizi: Tekrar enfeksiyonlar, aşıya rağmen gelişen enfeksiyonlar, uzamış enfeksiyonlar (özellikle bağışıklık sorunu olanlarda), epidemiyolojik bağlantısı olanlar (varyantın baskın olduğu ülkelerden -bölgelerden gelenler), epidemiyolojik (bulaşma dinamikleri gibi) ve klinik farklılık gösteren vaka kümeleri

8. 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 virüs genomunun belli bölgeleri araştırılır. Tehdit oluşturan varyantlardaki anahtar mutasyonlar virüsün "S" bölgesinde tanımlanmaktadır.

Ülkemizde Rutin COVID-19 tanısında kullanılmakta olan PCR kitlerinin hedefi virüsün N, ORF1ab, RdRp gen bölgelerinin korunmuş bölgeleridir. Son zamanlarda ilk üç VOC mutasyonuna yönelik tarama yapan kitler de eklenmiştir.



SARS-CoV-2 VARYANTLARI HAKKINDA SIK SORULAN SORULAR (21 Mayıs 2021)

COVID-19 PCR testleri ve varyant tarama testleri Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından dağıtılmakta ve organize edilmektedir. Tam genom analizi Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında yapılmaktadır.

Tanımlanmış 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 ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar:

1. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update, 11 May 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2021>
2. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update, 18 May 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---18-may-2021>
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). SARS-CoV-2 variants of concern as of 11 May 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
4. World Health Organization. SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals: interim guidance, 8 January 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338483>
5. ECDC. Guidance for representative and targeted genomic SARS-CoV-2 monitoring, 3 May 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
6. 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>
7. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, 7 May 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/984274/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_10_England.pdf
8. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole A, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol 2020;5: 1403-7.
9. Martin MA, Van Insberghe D, Koelle K. Insights from SARS-CoV-2 sequences. Science 2021;371:466-7.
10. GISAID. hCoV-19spike glycoprotein mutation surveillance dashboard. <https://www.gisaid.org/hcov19-mutation-dashboard/>
11. Nextstrain. https://nextstrain.org/European_COVID-19_data_platform. <https://www.gisaid.org/hcov19-variants>.
12. NCBI SARS-CoV-2 resource. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>
13. China Centre for Bioinformatics. <https://bigd.big.ac.cn/ncov/?lang=en>.
14. 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. Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.011>.
15. 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.

