

## SARS-CoV-2'nin OMICRON Varyantı

Dünyadaki en son enfeksiyon dalgası, SARS-CoV-2'nin Delta varyantının ortaya çıkması ile yayılmıştır. Diğer RNA virüsleri gibi bu virüsün de bulaşma riski devam ettiği sürece ortaya çıkan yeni varyantlarla sürekli mutasyona uğrayacaktır.

SARS-CoV-2 Virüs Evrimi Üzerine Teknik Danışma Grubu (TAG-VE), SARS-CoV-2'nin gelişimini periyodik olarak izleyen ve belirli mutasyonların kombinasyonlarını dahil davranışını değiştirip değiştirmediğini değerlendiren, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'den bağımsız, uzmanların görev aldığı bir danışma grubudur.

26 Kasım 2021'de bu grup, B.1.1.529 olarak sınıflandırılan yeni Omicron varyantının ortaya çıkışını analiz etmek için organize edildi ve Güney Afrika'daki Genomik Gözetim Ağ'ından ilk olarak DSÖ'ye 24 Kasım 2021'de durum bildirildi.

Bilinen ilk B.1.1.529 enfeksiyonunun doğrulandığı 9 Kasım'dan itibaren enfeksiyonlar aniden genişledi. Şimdiye kadar, varyant diğer ülkeler arasında Güney Afrika, Botswana, Birleşik Krallık, Hollanda, İtalya, Almanya, İspanya, Belçika, Kanada, Japonya, Avustralya, İsrail, Brezilya ve Çin'de tespit edildi.

Omicron, insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü ile etkileşime giren konakçı hücreleri taniyan viral ligand olan spike (S) proteininde istisnai sayıda mutasyona sahiptir ve vücudun bağışıklık tepkilerinin ana hedefidir.

Bu varyant üzerinde tanımlanan mutasyonlar, pandemiyi seyri üzerinde potansiyel etkilere sahip olması nedeniyle endişe verici olduğu düşünülen birkaç mutasyona sahiptir. Botswana'dan elde edilen ilk genom dizileme verileri, S proteininde 32 değişiklikle birlikte bu yeni varyantta toplam 50 mutasyon gösterdi.

Bu mutasyonların, yüksek enfektivite ve enfeksiyon bloke edici antikorlardan kaçma yeteneği ile bağlantılı olduğu görüldü.

Mevcut SARS-CoV-2 PCR teşhisi, Omicron varyantının tespiti için etkili olduğu bildirilmiştir. PCR testi, Omicron'un yaygınlık ölçümleri için yararlı bir veri sağlayabilir. Bu nedenle PCR testi, dizileme onayı bekleyen Omicron varyantını belirlemek için kullanılabilir. Omicron'daki kapsamlı dizi değişikliklerinin hızlı antijen saptama testleri de dahil olmak üzere diğer teşhis testleri türleri üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığını belirlemek için çalışmalar devam etmektedir. Şu anki temel belirsizliklerin ilki Omicron varyantının ne kadar bulaşıcı olduğu ikincisi ise bu varyantın farklı bir şiddet profiline sahip olup olmadığıdır.

Omicron varyantının, Delta dahil diğer varyantlara kıyasla daha bulaşıcı olup olmadığı henüz net değildir. Güney Afrika'nın Gauteng Eyaletinde, bu varyanttan etkilenen ve pozitif test sonucu olan insan sayısında bir artış görülmüştür. Ancak bu artışın Omicron'la mı yoksa diğer faktörlerle mi ilgili olduğunu belirleyecek epidemiyolojik çalışmalar halen devam etmekte. Benzer şekilde, Omicron'un, Delta dahil olmak üzere diğer varyantlarla enfeksiyonlara kıyasla daha şiddetli hastalığa neden olup olmadığı hala bilinmemektedir.

İlk veriler, Güney Afrika'da hastaneye yatış oranlarının arttığını gösterse de bu durum Omicron ile enfeksiyonun bir sonucu olmaktan ziyade, farklı varyantlarla enfekte olan toplam insan sayısındaki artıştan kaynaklanıyor olabilir.

Afrika Tabipler Birliği'nden bir rapora göre; Omicron'un Delta varyantından yedi kat daha bulaşıcı olduğunu, ancak Afrika'da bildirilen vaka ve ölümlerin azalmaya devam ettiğini ve Omicron tarafından enfekte olan kişilerin durumlarında ciddi bir kötüleşme göstermediğini belirtiyor.

Dünya çapında baskın olan Delta varyantı da dahil olmak üzere COVID-19'un tüm varyantları, özellikle yaşlı yetişkin bireyler için ciddi hastalığa veya ölüme neden olabilir. Halihazırda mevcut olan tüm önlemler (maskeleme, mesafe koyma, aşılama) acilen ve hassas nüfus durumuna uygun şekilde uygulanmalıdır.

Quarleri, J., Galvan, V. & Delpino, M.V. Omicron variant of the SARS-CoV-2: a quest to define the consequences of its high mutational load. *GeroScience* (2021). <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00500-4>

## Omicron'da Bulaşıcılık, Aşı Atılımı ve Antikor Direnci

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 26 Kasım 2021'de duyurulan Omicron varyantı, enfeksiyonlar veya aşılama tarafından oluşturulan antikorların ana antijenik hedefi olan spike (S) proteini üzerinde alışılmadık derecede yüksek sayıda, mutasyon taşımaktadır.

Omicron varyantındaki mutasyonlar, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6, NSP12, NSP14, S proteini, zarf proteini, zar proteini ve nükleokapsid proteini gibi birçok SARS-CoV-2 proteininde yaygın olarak dağılmıştır. Ancak odak noktası, S protein reseptör bağlama alanındaki (RBD) mutasyonlardır. Bunun nedeni, RBD'nin S proteini ile konakçı anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) arasındaki bağlanmayı kolaylaştırmasıdır. Bu bağlanma, SARS-CoV-2'nin konak hücreye girmesine yardımcı olur ve viral enfeksiyon sürecini başlatır.

Birçok RBD bağlayıcı antikor, enfeksiyona veya aşılama karşı insan bağışıklık tepkisi tarafından üretilir. RBD'ye güçlü bir şekilde bağlanan bir antikor, virüsü doğrudan nötralize etmektedir. Monoklonal antikorlar (mAb'ler), S proteinini, özellikle RBD'yi hedefleyerek viral enfeksiyonu tedavi etmek için tasarlanmışlardır. S proteinini RBD'deki herhangi bir mutasyon, mevcut aşılardan, mAb'lerin etkinliği ve yeniden enfeksiyon potansiyeli hakkında acil endişelere neden olacaktır. Omicron ile ortaya çıkan küresel panik de, bilim camiasını bu yeni varyantın mevcut aşılardan ve mAb'leri ne kadar zayıflatabileceğini derhal araştırmaya itmiştir.

**Çalışmada S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, N501Y ve Y505H dahil olmak üzere on beş Omicron RBD mutasyonu incelenmiştir.**

### 1. Bulaşıcılık

SARS-CoV-2'nin enfektivitesi esas olarak ACE2 ve RBD kompleksinin bağlanma afinitesi ile belirlenir, ancak furin bölünme bölgesi de çok önemli bir rol oynar. Omicron, furin bölünme bölgesinde üç mutasyona ve RBD'de 15 mutasyona sahiptir, bu da enfektivitesinde önemli bir değişiklik olduğunu gösterir. Genel olarak mutasyonlar, ACE2-RBD kompleksinin bağlanma afinitesini güçlendiren ve varyantı daha bulaşıcı hale getiren BFE değişikliklerini önemli ölçüde artırır. Bu sonuç, Omicron'un doğal seçilimin enfektiviteyi güçlendiren yolu izlediğini gösteriyor.

Omicron'un, esas olarak N440K, T478K ve N501Y RBD mutasyonları nedeniyle, orijinal SARS-CoV-2'den **on kat daha bulaşıcı** ve Delta varyantından yaklaşık **iki kat daha bulaşıcı** olabileceğini ortaya koyulmuştur.

### 2. Aşı Atılımı

Aşılamanın COVID-19 önleme ve kontrolü için en etkili araç olduğu kanıtlanmıştır. Kullanımda olan mevcut COVID-19 aşılarda esas olarak S proteinini hedef almaktadır. Omicron varyantında görülen S protein mutasyonlarının dünya popülasyonlarındaki mevcut aşılardan üzerindeki tam etkisini doğru bir şekilde karakterize etmek esasen imkansızdır. Farklı aşı türleri aynı bireyde farklı bağışıklık tepkilerine yol açabileceği gibi ırk, cinsiyet, yaş ve altta yatan tıbbi koşullar ile karakterize edilen farklı bireyler, aynı aşılardan farklı antikor setleri üretebilir.

Omicron, esas olarak RBD mutasyonları K417N, E484A ve Y505H nedeniyle çalışmada verilmiş olan 132 antikorun çoğunun S proteini ile bağlanmasını bozmak için yüksek bir potansiyele sahiptir ve bu, Delta varyantından daha güçlü aşı atılım kabiliyetini gösterir.

### 3. Antikor Direnci

Omicron'un klinik geliştirmede FDA onaylı mAb'lere ve birkaç diğer mAb'ye yönelik mutasyonel tehditlerinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Omicron, RBD mutasyonları K417N, E484A ve Q493R nedeniyle Eli Lilly mAb kokteylinin etkinliğini ciddi şekilde azaltabilir. Celltrion antikorlu Regdanvimab, Omicron RBD mutasyonları E484A, Q493R ve Q498R tarafından bozulabilir. Omicron RBD mutasyonu E484A, Rockefeller Üniversitesi mAb'lerini de bozabilir. Bununla birlikte, Omicron'un Regeneron mAb kokteyli üzerindeki etkisinin hafif olacağı tahmin edilmektedir.

Chen, Jiahui et al. "Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance." *ArXiv arXiv:2112.01318v1*. 1 Dec. 2021 Preprint.

## BioNTech Aşısının 3. Dozunun 2 Doz Alınmasına Göre SARS-CoV-2 için Pozitif Test Oranı

mRNA aşısı BNT162b2'nin (Pfizer-BioNTech) SARS-CoV-2'ye karşı 2 doz klinik bir tedavinin kısa vadeli etkinliği hem klinik deneylerde hem de dünya genelindeki aşılama ile gösterildi.

Bununla birlikte, uzun vadeli etkililik kişiyi destek korurken, antikor dinamikleri ve enfeksiyona karşı koruma açısından bağışıklığın azalmasına dair kanıtlar mevcut.

SARS-CoV-2'nin Delta varyantı, yaz boyunca İsrail'de baskın türdü. Ağustos 2021'de İsrail'de ülke çapında bir üçüncü doz (güçlendirici) aşı kampanyası başlatıldı ve 24 Ağustos itibarıyla, ilk olarak daha yüksek riskli popülasyonların yanı sıra 30 yaş ve üzeri herkes için bir rapel doz önerildi.

Literatürdeki kılavuzlarda, bu rapel doz için uygun aralığı belirlemede ikinci dozun alınmasından itibaren beş aylık bir aralığın gerekli olduğu görüldü, ilk olarak daha büyük yaş gruplarına aşılama başlatıldı.

4 Ekim 2021'e kadar 3,6 milyondan fazla kişiye destek dozu verilirken bu uygulama ABD dahil diğer ülkelerde de tavsiye edilmekte.

Bu bilgiler ışığında 2,5 milyon üyeyi kapsayan İsrail sağlık kuruluşu Maccabi Healthcare Services (MHS) tarafından, 40 yaş ve üzeri 2 veya 3 doz BNT162b2 aşısı almış MHS üyeleri ile yapılan bir çalışmada, destek dozunun alınmasını takiben sadece 2 doz aşılama kıyasla farklı zaman aralıklarında pozitif PCR

(polimeraz zincir reaksiyonu) testi sonuçları sayısında daha fazla azalma görüldü.

**Çalışma süresi içerisinde 2 doz aşılananlardan 227.380 adet, 3 doz aşılananlardan ise 272.852 adet PCR testi yapılmıştır. Destekleyici doz ile 2. Doz alanlar karşılaştırıldığında, rapel doz pozitif test ihtimalinde %86 azalma görüldü.**

Önceki çalışmalar, SARS-CoV-2'ye karşı aşı kaynaklı korumanın zamanla azaldığını göstermişti fakat bu vaka-kontrol analizinde, destekleyici dozun alınması ile SARS-CoV-2 için pozitif test olasılığının azalması arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca rapel dozun SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı ek koruma sağladığı, rapel doz alan kişilerin, 2 doz alanlara göre daha düşük hastaneye yatış oranlarına sahip olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, bu sonuçlar ihtiyatla yorumlanmalıdır, çünkü bir etki beklenmediği, rapel doz alınmasından sonraki ilk haftada hastaneye yatış ihtimalinde bir azalma zaten belirgin olarak görülmüştür.

Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, Prunas O, Warden JL, Weinberger DM. Odds of Finding Positive for SARS-CoV-2 Following Receipt of 3 vs 2 Doses of the BNT162b2 mRNA Vaccine. *JAMA Intern Med.* 2021 Nov 30:e217382. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7382. Epub ahead of print. PMID: 34846533; PMCID: PMC8634151.

## KENDİMİZİ KORURKEN DOĞAYI KORUYAMADIK

Pandeminin ilk yılında kapanmanın doğayı bir nebze temizlediğinden bahsediyorduk. Ancak bugün uzan pandemiye dev bir küresel plastik atık sorunu yarattığını görmek zorundayız.

Üretimi inanılmaz boyutlarda artmış tıbbi malzemelerin atıkları sulara karıştı. Okyanuslardaki milyonlarca tek kullanımlık maskenin, eldivenin, siperliğin vb. yarattığı kirillik çok tehlikeli. **Çünkü hepsinin temel maddesi "plastik".**

Çinli okyanus ve atmosfer bilimciler tarafından yapılan güncel bir çalışmaya göre mikro-makro boyutlardaki plastik parçalarının çoğu birkaç yıl içinde sahillerde olacak. Dahası, plastiğin zamanla dibe çöken, dalgalarla yüzeye çıkıp atmosfere karışan, yağmurla yeraltı sularına, toprağa ve yeniden denizlere ulaşan döngüsel yolculuğu gelecek yüz yılda tehdit ediyor. Kirliliğin kaynağı maalesef çoğunlukla hastane atıkları. Gelişmekte olan ülkelerde atık yönetimi politikalarının kökten değişmesi şart.