



TEHDİT OLUŞTURAN GÜNCEL SARS-CoV-2 VARYANTLARI HAKKINDA BİLGİ NOTU

31.01.2021 (Yeni bilgiler ışığında gerektiğinde güncellenecektir.)

ÖZET

Virüslerin, özellikle de koronavirüsler gibi RNA virüslerinin çoğalması ve yayılması sırasında genomlarında mutasyonlar gelişir. 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. SARS-CoV-2 mutasyonlarının dünyada yayılmakta olduğu ve küresel bir tehdit oluşturduğu görülmektedir. Bu nedenlerle, risk oluşturan mutasyonlara yönelik genomik sürveyans ağları oluşturularak mevcut ve ortaya çıkabilecek yeni varyantların izi sürülmeli (moleküler sürveyans) ve yayılmalarını engellemek için uygulanmakta olan önlemler sıkılaştırılmalı; yeni varyantların fenotipik özelliklerinin gerekli kılacağı ek önlemler alınmalıdır.

Şu ana kadar **üç varyantın (B.1.1.7, B.1.351, P.1) bulaşma hızlarının artmış ve mevcut epidemiyolojik durumda değişikliklere neden olması nedeniyle risk oluşturduğu kabul edilmektedir.** Üç varyant da SARS-CoV-2'nin evrimleşme hızından beklenenin ötesinde mutasyon biriktirmiş olmaları ile de dikkat çekmektedir.

Bu varyantların riskleri nedir?

Başlıca risk bulaşıcılığın artmış olmasıdır. Avrupa Hastalık Kontrol Merkezi, bu varyantların topluma girme ve yayılma olasılığını **“çok yüksek”** olarak değerlendirmektedir. Bulaşıcılığın artmasının sonuçları olarak özellikle ileri yaştakiler veya eşlik eden hastalıkları bulunanlar olmak üzere **tüm yaş gruplarında hastaneye yatışlar ve ölüm hızları artabilir.** Nitekim B1.1.7 varyantının bulaşma hızı ve ikincil atak hızlarının daha yüksek olduğu hesaplanmıştır.

Farklı düzeylerde de olsa her üç varyantın da doğal ya da aşılama sonrası edinilen nötralizan antikorların etkilerinden kaçabilmeleri, reenfeksiyonlar ve aşılamanın etkinliği açısından da kaygı vericidir.

Her üç varyantın da ilk ortaya çıktıkları yerlerde hızla baskın hale gelmiş ve artmış vaka hızları ile ilişkilendirilmiş olmaları bu varyantların kısa bir süre içinde tüm dünyaya yayılarak baskın hale gelmelerinin yüksek bir olasılık olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle bir an önce çok sayıda insanın aşılınması sağlanıncaya dek yayılımlarını önlemek ve sağlık sistemi üzerindeki baskıyı rahatlatmak için daha sıkı tedbirlere ihtiyaç vardır.

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. Aşılama ve kısıtlama tedbirlerinin yanı sıra aktif takip yapılması varyant virüse karşı en etkili önlemlerdir.

Varyantların yayılma tehdidine karşı alınması gereken önlemler aşağıda belirtilen üç başlık altında toplanabilir:

- 1- Varyantlara karşı alınması gereken halk sağlığı önlemleri**
- 2- Mevcut varyantlar ve yeni ortaya çıkabilecek varyantlara yönelik genomik sürveyans ağının oluşturulması**
- 3- Mevcut laboratuvar ve test kapasitelerinin güçlendirilmesi, varyantların doğuracağı gereksinimlere uygun hale getirilmesi**

Bulaştırıcılığı yüksek varyantların artışının engellenmesi ve günlük vaka sayılarının tekrar hız kazanarak 10.000 ve hatta 100.000'lere ulaşabileceği büyük bir dalganın yüksek olasılığı karşısında alınacak tedbirler ve sıkı takip hayati önem taşımaktadır. Bu süreçte önemli fayda sağlayacak yaklaşımlar şöyle özetlenebilir:

- **Halk sağlığı önlemlerine uyumun her zamankinden daha fazla önemli olduğu vurgulanmalıdır: Doğru maske kullanımı, fiziksel mesafe, el hijyeni kurallarına uyum, kapalı alanda 15 dakikadan fazla çok kişiyle bulunmama, mümkün olduğunca evde kalma, gereksiz seyahatleri erteleme, kapalı ortamların iyi havalandırılması, önerilen izolasyon ve karantina sürelerine mutlak uyumun sağlanması.**
- **Halk sağlığı önlemlerine, aşı çalışmalarına, klinik hasta izlemine ve hatta tedaviye katkıda bulunabilecek sürdürülebilir ve maliyet etkin bir moleküler sürveyans planı ile ülke şartlarına uygun doğru, etkin ve hızlı veri üretilmesi ve paylaşılması.**
- **Ülkeye girişte test uygulaması ve özellikle riskli ülkelerden girişleri takiben ek olarak 10 günlük karantina ve test tekrarı ile negatiflik aranması.**
- **Şehirler arası ulaşımın özellikle varyant saptanan iller için zorunlu nedenler dışında kısıtlanması ve sıkı takibi, COVID-19'un toplumdaki yayılma hızı, bulaşma dinamikleri ve hastalık şiddetindeki olası değişikliklerin şehir bazında yakın izlem ile erken fark edebilmesini sağlayacak sistemlerin kurulması.**
- **Toplumda aşılınmışlık ve bağışıklık oranlarının henüz yeterli düzeylerde olmamasından dolayı uygulanmakta olan sıkı kısıtlama tedbirlerinin gevşetilmesi konusunda son derece temkinli olunması. Tedbirlerin Haziran 2020'deki gibi birdenbire kaldırılmaması, kademeli ve yerel dinamikleri gözetin bir gevşeme politikasının hayata geçirilmesi.**



Virüslerin, özellikle de koronavirüsler gibi RNA virüslerinin çoğalması ve yayılması sırasında genomlarında mutasyonlar gelişir. 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. SARS-CoV-2 mutasyonlarının dünyada yayılmakta olduğu ve küresel bir tehdit oluşturduğu görülmektedir. Salgının başlarında ortaya çıkan **D614G** varyantı daha yüksek bulaşıcılığa ve viral yüke sahip olması sayesinde tüm dünyada baskın hale gelmiştir. Bu nedenlerle, risk oluşturan mutasyonlara yönelik genomik sürveyans ağları oluşturularak mevcut ve ortaya çıkabilecek yeni varyantların izi sürülmeli (moleküler sürveyans) ve yayılmalarını engellemek için uygulanmakta olan önlemler sıkılaştırılarak yeni varyantların fenotipik özelliklerinin gerekli kılacağı acil/ ek önlemler alınmalıdır. Moleküler sürveyans, epidemiyolojik veriler ışığında planlanmalı, beklenmeyen kümeler, vaka artış hızında farklılık görülen bölgelerde virüs genomik analizleri yapılmalı, biyoinformatik desteği ile yorumlanmalıdır. Moleküler sürveyans, başlıca şu amaçlar açısından önemlidir:

- Hızla halk sağlığı önlemlerinin arttırılmasını gerektiren daha hızla yayılım, artmış bulaştırıcılık olasılığı olan yeni varyantların zamanında saptanması ya da izlenebilmesi
- Hastalığın seyri, mortalite ve hospitalizasyonda meydana gelebilecek değişiklikler açısından takip
- Tanı testlerinin performansına olumsuz etkilerinin araştırılması
- Tedavi üzerine (monoklonal antikolar, plazma tedavisi, antiviraller gibi) olası olumsuz etkilerinin izlenmesi
- Yaygın uygulanmakta olan antiviral ve kortikosteroid tedavinin bu tür varyant oluşumuna etkisinin takibi
- Doğal ve aşı ile indüklenmiş bağışıklıktan kaçma olasılığı olan mutantların (kaçak) saptanması
- Aşı çalışmalarına temel bilgi sağlanması

Şu ana kadar **üç varyantın (B.1.1.7, B.1.351, P.1) bulaşma hızlarının artmış ve mevcut epidemiyolojik durumda değişikliklere neden olması nedeniyle risk oluşturduğu kabul edilmektedir.** Üç varyant da SARS-CoV-2'nin evrimleşme hızından beklenin ötesinde mutasyon biriktirmiş olmaları ile de dikkat çekmektedir. Bu varyantların bir diğer çarpıcı özellikleri de diken proteinini kodlayan S geninin kritik noktalarında N501Y (üçünde) ve E484K, K417N (V.2 ve V.3'te ortak) gibi benzer değişiklikleri içermeleridir. Varyantlarda ortak mutasyonların birikmiş olması virüse avantaj sağladıklarına dair işaret olabilir.

**B.1.1.7 varyantı
(Varyant 1 ya da
501Y.V 1)**

Amino asit değişiklikleri

S geni:

H69/V70 del.; 144 del;
N501Y, A570D, D614G,
P681H, T716I, S982A,
D1118H

ORF1ab geni:

T1001I, A1708D,
I12230T, del SGF 3675-
3677

Orf8 geni:

İngiltere'de Kent bölgesinde 2020 Aralık ayında dikkatleri çeken ve VOC (variant of concern) 202012/01 olarak isimlendirilen bu varyantın Eylül ayının ikinci yarısında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Söz konusu varyant özellikle Aralık ayında İngiltere'nin güneyinde sıkı kapanma önlemlerine rağmen hızla yayılarak baskın hale gelmiştir.

Varyantın fenotipik özelliklerinde değişikliklerden sorumlu tutulan mutasyonlar:

N501Y → ACE 2 reseptörüne affinite artış

Del 69/70 → Sıklıkla S proteininin reseptöre bağlanma bölgesindeki mutasyonlarla birlikte ortaya çıkmaktadır.

P681H → Bu delesyonun hücre kültüründe virüsün enfektivitesini artırdığı gösterilmiştir.

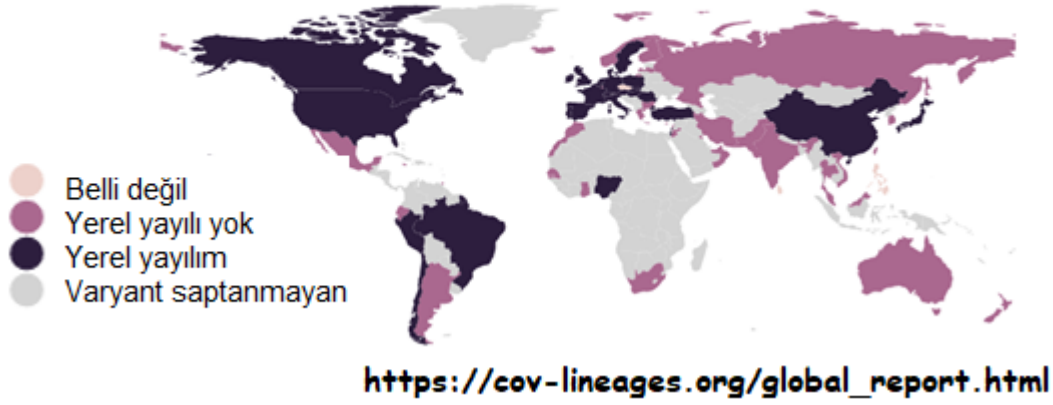
ORF8 Q27 stop → Fenotipe yansıması bilinmemektedir.

Şu ana kadar yapılan incelemelerden elde edilen veriler **bulaşma hızının ve mortalitenin daha yüksek olduğunu**, tüm yaş gruplarını etkilediğini, aşı ve yabancılara bağlı doğal enfeksiyonlardan sonra edinilen bağışıklık yanıtlarında etkinlik kaybı olasılığının düşük olduğuna işaret etmektedir.

Bulaşıcılığının ve yayılma hızının artmış olması nedeniyle yükselen vaka sayıları ağır hasta ve ölüm sayılarının artmasına yol açarak **sağlık sistemi**

<p>Q27stop, R52I, Y73C</p> <p>N geni: D3L, S235F</p>	<p>üzerinde baskı oluşturmaktadır. Şu anda pek çok ülkeye yayılmış durumdadır. Özellikle İrlanda, Portekiz'in yanı sıra, genom analizi taramaları yapan İsviçre ve Danimarka'da da toplum içindeki bulaşmalardaki payının arttığı gözlenmektedir ve Şubat ayı ortalarında baskın köken haline gelebileceğinden endişe edilmektedir.</p> <p>Ülkemizde de çoğu seyahatle ilişkili olmak üzere 17 ilde 114 kişide saptandığı bildirilmiştir</p>
---	--

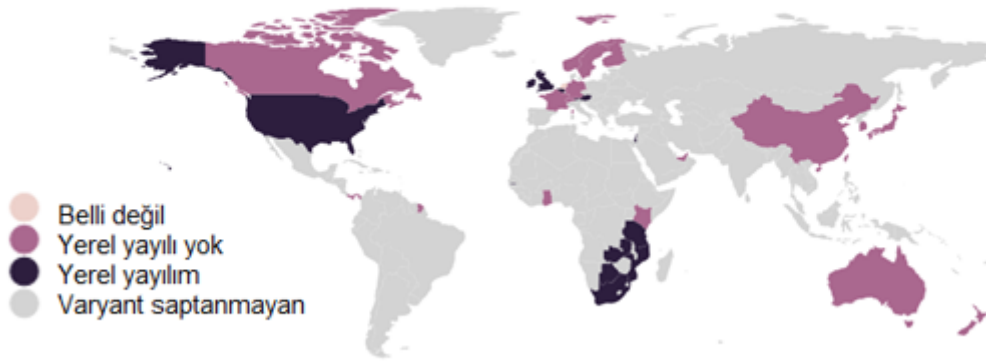
B 1.1.7 varyantının yayılımı



<p>B.1.351 (501Y.varyant 2 ya da Güney Afrika varyantı)</p> <p>Amino asit değişiklikleri S geni: L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, A701V, del 242-44 E geni: P71L N geni: T205I</p>	<p>Aralık ayında Güney Afrika'da yaz aylarına rağmen yaşanan ikinci dalga sırasında dikkat çekmiştir. Bu varyantta da SARS-CoV-2'nin diken (S) proteininde biyolojik farklılıklara yol açabilecek amino asit değişikliklerine neden olan mutasyonlar bulunmaktadır. Varyantın kritik 3 mutasyonu reseptöre bağlanan bölgededir (K417N, E484K ve N501Y). İlk çalışmalar doğal enfeksiyon ve aşılama sonrası gelişen antikorlar tarafından nötralizasyona karşı dirençli olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca bu mutasyonların tedavi amaçlı kullanılan bazı monoklonal antikorların etkinliklerini azalttığına dikkat çekilmektedir. Özellikle 484. pozisyonundaki amino asit değişikliğinden dolayı bu varyantın nötralizan antikorların etkisinden kaçabildiğini (duyarlılığında yaklaşık 10 kat azalma olduğunu) gösteren çalışmalar bulunmaktadır.</p> <p>Şu anda Güney Afrika'da baskın hale gelmiş olan bu varyantın da bulaşıcılığının artmış olduğu bilinmekle birlikte hastalığın seyri ile ilgili bir değişikliğe yol açıp açmadığı henüz belirsizdir. Seyahatler sonucu birçok ülkede seyahatle ilişkili vakalar şeklinde görülen bu varyant, 31 ülkede</p>
--	--

	saptanmış ve bunların bazılarında, başta İngiltere, Fransa, İsrail olmak üzere, seyahat öyküsü olmayan vaka kümelenmelerine neden olmuştur.
--	---

B351 varyantının yayılımı



https://cov-lineages.org/global_report.html

<p>P.1 (B 1.1.28 ya da Brezilya varyantı)</p> <p>Amino asit değişiklikleri S geni: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417N/T, , E484K, N501Y, H655Y, T1027I ORF1 ab geni: Del 3675-77 SGF, K1795Q, E5665D ORF 8: E92K N geni: P80R</p>	<p>Brezilya'nın Amazon eyaletinde yaygın halde bulunan bir varyanttır. Bu bölge daha önceden yaygın enfeksiyon nedeniyle toplumsal bağışıklığa erişildiği gösterilmiş (seroprevalans değerleri>%70) bir bölge olduğundan Aralık ayında başlayan ani vaka artışlarına ve re-enfeksiyonlara yol açtığı gözlenmiş olması önemlidir. Daha önceden enfeksiyonu geçirmiş kişiler arasında yayılabilme olasılığından dolayı yüksek riskli görünmektedir. Benzer şekilde riskli kabul edilen Güney Afrika varyantında olduğu gibi 501. pozisyonun yanı sıra yine 484. pozisyondaki amino asit değişmiştir. Bu nedenle aşıların etkinliği açısından bu varyantın da sorun oluşturması beklenmektedir. Hem Güney Afrika hem de Brezilya'da ortaya çıkan varyantların da 501Y mutasyonundan dolayı ACE2'ye affinitesinin artmış olması ve dolayısı ile daha yüksek bulaşıcılık özelliği kazanmış oldukları beklenmektedir. Hastalığın seyri ve mortalite üzerindeki etkileri henüz belli değildir. Brezilya'nın dışında Japonya ve Güney Kore'de Brezilya seyahatinden dönenlerde de saptanmıştır.</p>
---	--

P1 Varyantının yayılımı



https://cov-lineages.org/global_report.html

	B.1.1.7 (501Y.V1)	B1.351 (501Y.V2)	P1 (501Y.V3)
Mutasyonlar	23	21	17
S geni amino asit değişiklikleri	8	9	10
RBD bölgesinde 501Y dışındaki önemli ortak değişiklikler	Del 69/70, del 144Y, A570D, P681H	K417N, E484K, ORF1b delesyonu	K417N/T, E484K, ORF1b delesyonu
Bulaşma hızı	%40-70 daha yüksek	Kesin olmamakla birlikte yüksek.	Kesin olmamakla birlikte yüksek.
Mortalite	Kesin olmamakla birlikte daha yüksek (x1.3)	Kesinleşen bilgi yok.	Kesinleşen bilgi yok.
Nötralizan antikorlardan etkilenme	Anlamlı bir değişiklik yok.	Etkili nötralizan antikor titrelerinde 10 kata varan düşüş	Kesinleşen bilgi yok. B1.351'e benzer olabilir.
Seyahat ile ilişkili/Yerel yayılım görülen ülkeler	29/70	13/31	1/8
GISAID sekans sayısı	36542 (53 ülke)	724 (23 ülke)	38 (6 ülke)

Varyantların yayılma tehdidine karşı hangi önlemler alınabilir?

Varyantların ortaya çıkmasının en önemli sebebi insanlar arasında virüsün 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. Aşılama ve kısıtlama tedbirlerinin yanı sıra aktif takip yapılması varyant virüse karşı en etkili önlemlerdir.

Bu hedeflerin sağlanması için gerekli yaklaşımlar:

- Halk sağlığı önlemlerine uyumun her zamankinden daha fazla önemli olduğu vurgulanmalıdır: *“Doğru maske kullanımı, fiziksel mesafe, el hijyeni kurallarına uyum, kalabalık ve kapalı alanlarda 15 dakikadan fazla bulunmama, mümkün olduğunca evde kalma, gereksiz seyahatleri erteleme, sosyal ilişkilerin asgari düzeye indirilmesi, kapalı ortamların iyi havalandırılması, önerilen izolasyon ve karantina sürelerine mutlak uyumun sağlanması”*
- COVID-19’un toplumdaki yayılma hızı, bulaşma dinamikleri ve hastalık şiddetindeki olası değişiklikleri erken fark edebilmek için yakın izlemine sağlayacak sistemler oluşturulmalı; test stratejisi toplum içerisindeki belirtisiz vakaları da saptayacak şekilde yeniden düzenlenmelidir.
- Moleküler Sürveyans Sistemi Kurulmalıdır:
 - o Tanımlanmış varyantlar dışında olası varyantların da saptanabilmesi için temsiliyeti sağlayacak oranda virüste genom sekansı yapılmalıdır.
 - o 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 iş birliği sağlanmalıdır.
 - o Nükleik asit dizi analizlerinin klinik ve epidemiyolojik verilerle birlikte değerlendirilmesini sağlayacak bir sistem kurulmalı; veri ve sonuçların paydaşlarla şeffaf bir şekilde zamanında paylaşılması sağlanmalıdır.
 - o Bilinen varyantların hızlı bir şekilde taranıp tanımlanmasını sağlayacak test tasarımları yetkilendirilmiş laboratuvarlarda uygulanabilir hale getirilmelidir.
 - o Varyantların ağırlık kazanması halinde doğabilecek ek test, filyasyon ve hastane bakım gereksinimlerini karşılayabilecek şekilde hazırlık yapılmalıdır.
 - o Aşılama ya da doğal enfeksiyonlar sonrası ortaya çıkabilecek olası aşı veya bağışıklık kaçaklarını yakalayabilmek için klinik ve epidemiyolojik verilerle birlikte, aşı sonrası gelişen enfeksiyonlarda ve re-enfeksiyon olgularında viral genomun sekans analizleri yapılmalıdır.
 - o İnsan-hayvan arası geçişlerin yakından izlenmesi ve saptanan kökenlerin genomik analizlerinin yapılması sağlanmalıdır.

- Gerek dışarıdan ülkemize girmiş olan gerekse ülkemizde oluşabilecek varyantların yayılımını kontrol altında tutabilmek için mevcut korunma ve kapanma önlemlerinin artırılması, daha sıkı tedbirlerin alınmasının gerekebileceği konusunda hazırlıklı olunmalıdır.
- Toplumda aşılınmışlık ve bağışıklık oranlarının henüz yeterli düzeylerde olmamasından dolayı uygulanmakta olan sıkı kısıtlama tedbirlerinin gevşetilmesi konusunda son derece temkinli olunmalıdır. Tedbirler Haziran 2020'deki gibi birdenbire kaldırılmamalı, kademeli ve yerel dinamikleri gözetilen bir gevşeme politikası hayata geçirilmelidir.
- Varyantların ülkede yaygın hale gelmesinden önce özellikle risk gruplarının aşılması sağlanmalı ve aşılanmanın etkinliği izlenmelidir.
- Temaslı takibi ve vaka bulma çalışmaları arttırılarak saptanan enfekte kişiler izolasyona alınmalıdır.
- Varyantların ülkeye girişlerinin ve ülke içinde yayılımlarının önlenmesi için zorunlu olmayan yurt dışı ve yurt içi seyahatlerden kaçınılmalıdır.
- Enfekte kişilerin ülkeye girmelerini engelleyecek önlemler alınmalıdır:
 - Çok riskli ülke ve/veya bölgeler tanımlanmalı; güncellenmeli ve bu bölgelerden girişler bir süreliğine tümüyle durdurulmalıdır.
 - Tüm ülkelere girişlerde negatif test sonucu belgesi aranmalı veya testin girişte yapılması zorunlu tutulmalıdır.
 - Varyantların yaygın olduğu ülkelere girişlerde giriş öncesi test, girdikten sonra test, karantina ve karantina sonu testi zorunlu hale getirilmelidir.
 - Riskli bölgelerden gelenlerde gelişen enfeksiyonlarda mutlaka virüsün genom analizinin yapılması sağlanmalıdır.

Kaynaklar:

Borges V, Sousa C, Menezes L, et al. Tracking SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (lineage B.1.1.7) dissemination in Portugal: insights from nationwide RT-PCR Spike gene drop out data. <https://virological.org/t/tracking-sars-cov-2-voc-202012-01-lineage-b-1-1-7-dissemination-in-portugal-insights-from-nationwide-rt-pcr-spike-gene-drop-out-data/600>

CDC: Emerging SARS-CoV-2 Variants. January, 28, 2021

CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>

ECDC: Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update. 21.01.2021

ECDC: Sequencing of SARS-CoV-2. 23 December 2020

Elisha Are, Caroline Colijn: What happens if a high-transmission variant becomes established, and is transmitted in the general community in Canada?, SFU,25.01.2021

Nathan D. Grubaugh, Emma B. Hodcroft, Joseph R. Fauver, Alexandra L. Phelan, Muge Cevik. Public health actions to control new SARS-CoV-2 variants. Cell. Jan 29, 2021.

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.044>

NERVTAG paper on COVID-19 variant of concern B.1.1.7: paper from the New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG) on new coronavirus (COVID-19) variant

B.1.1.7. <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-paper-on-covid-19-variant-of-concern-b117>

Nuno R. Faria, Ingra Morales Claro, Darlan, et. al. on behalf of CADDE Genomic Network. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings.

<https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>

Viola Priesemann, Rudi Balling, Melanie M Brinkmann, Sandra Ciesek, Thomas Czypionka, Isabella Eckerle et al.. The Lancet Jan 21, 2021 DOI. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00150-1)

WHO: Genomic sequencing of SARS-CoV-2 A guide to implementation for maximum impact on public health 8 January 2021

WHO: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>