

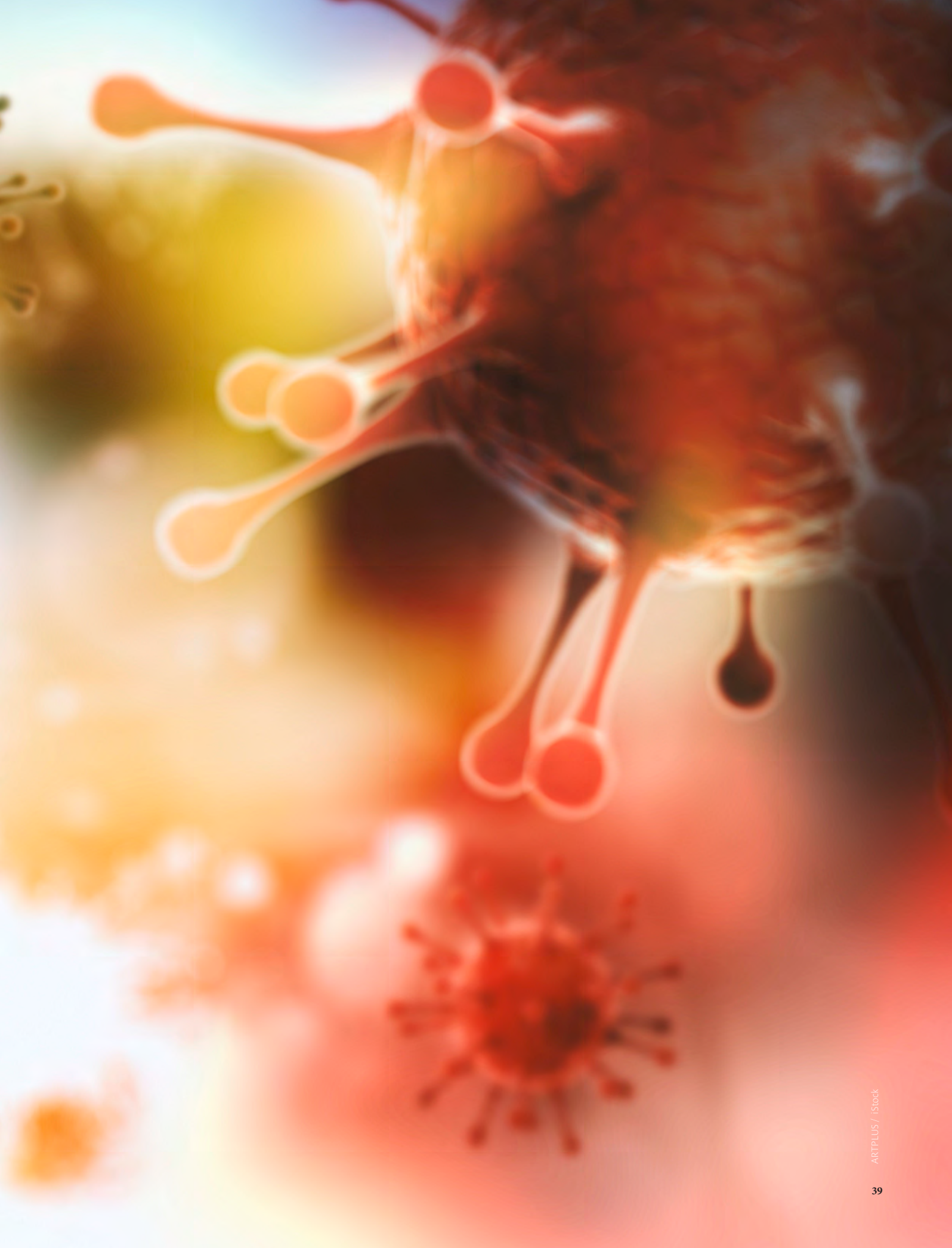
COVID-19'da Varyantlar, Alt Varyantlar... Torunların Torunları

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

2022'de ülkeler pandemi önlemlerini azalttıkça, dünyanın pek çok yerinde hayat COVID-19 öncesi normale döndü. Sokağa çıkma yasakları sona erdi, okullarda yüz yüze eğitim yeniden başladı, maske takma zorunluluğu kalktı, uluslararası seyahatlerde kısıtlamalar bitti. Hatta yetkililer iyimser açıklamalarda bulundu. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Genel Direktörü Tedros Adhanom Ghebreyesus bile COVID-19'un küresel bir acil durum olarak tanımlanmasının 2023 yılında sona ereceğine dair umudunu dile getirdi. Öte yandan 2021'in sonlarında tanıştığımız Omicron varyantının

küresel enfeksiyon dalgalarını tetikleyen bir dizi alt varyantıyla 2022 yılı boyunca karşı karşıya kaldık. Gene de geçirilen enfeksiyonlarla ve aşılarla sağlanan bağışıklık sayesinde, COVID-19; soğuk algınlığı ve gribe benzer şekilde biraz daha hafif bir tehdide dönüşüyor gibi göründü. Bir bakıma 2022 senesi, önceki 2 yıl kadar korkutucu değildi. Peki, öyle miydi gerçekten?





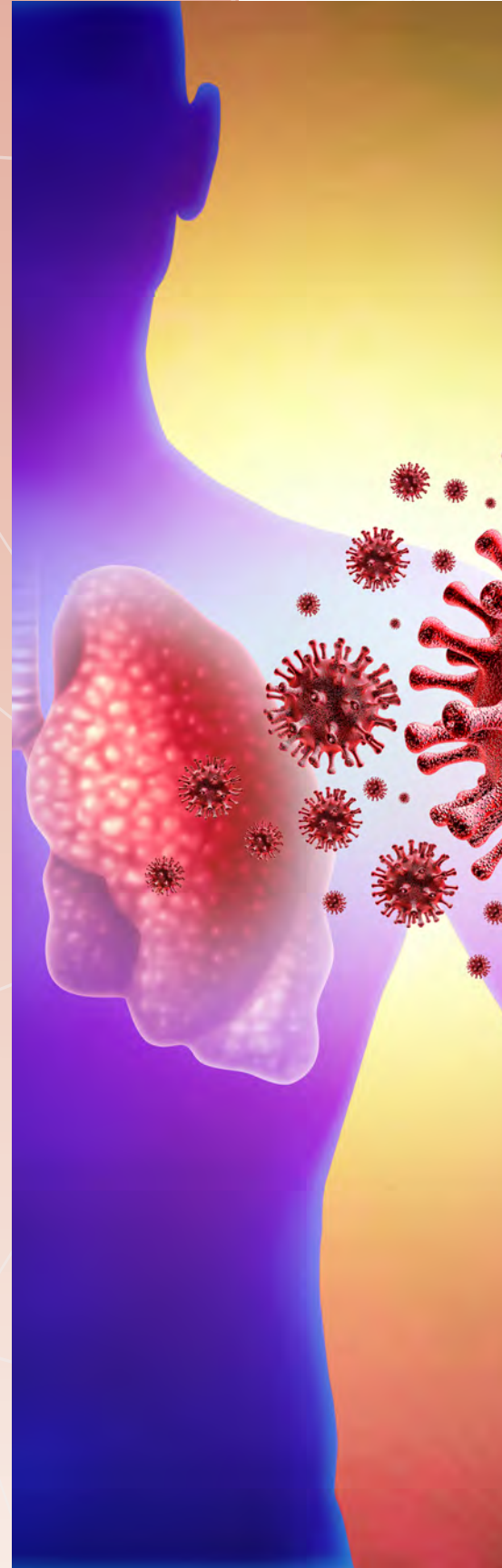
Üç yıl önce SARS-CoV-2 ile ilk tanışmamızdan bu yana virüsteki genetik mutasyonlar beklenenden daha hızlı bir şekilde ortaya çıktı. Bu süre zarfında da bilim insanları, küresel halk sağlığı uzmanları, hekimler ve hatta büyük küçük herkes COVID-19 hakkında çok şey öğrendi. Yeni varyantlar ortaya çıktıkça araştırmacılar hastalığın bulaşmasını önlemeye veya hastalığa karşı korunmaya yardımcı olmak için SARS-CoV-2 varyantlarını ve alt varyantlarını incelemeyi sürdürdü. Alfa ve Delta gibi geçmiş dalgalara neden olan varyantların tümünün SARS-CoV-2 soyağacının farklı dallarından ortaya çıktığı tespit edildi. 2021'in sonlarında tanıştığımız Omicron varyantının küresel enfeksiyon dalgalarını tetikleyen bir dizi alt varyantıyla 2022 yılı boyunca karşı karşıya kaldık. Omicron ve alt varyantlarının önceki varyantlara kıyasla ciddi hastalıklara yol açma ihtimalinin daha yüksek olup olmadığı konusu da araştırmalarda yerini aldı. 2022 yılında Omicron vakalarındaki ilk artış haftalarca devam etti. Omicron vakalarının sayısı doruk noktasına ulaştığında, pandemide şimdiye kadarki en yüksek enfekte kişi sayısı görüldü. Bu varyant, virüsün başka bir versiyonunu kapmış olsun ya da olmasın, genç, yaşlı, aşı, aşısız herkesi enfekte etme potansiyeline sahip olduğu için sayıların bu kadar arttığı düşünüldü. Tüm bunlara rağmen, enfeksiyonlar daha hafif atlatılıyor gibi görünüyordu. Neden oldukları enfeksiyonlar

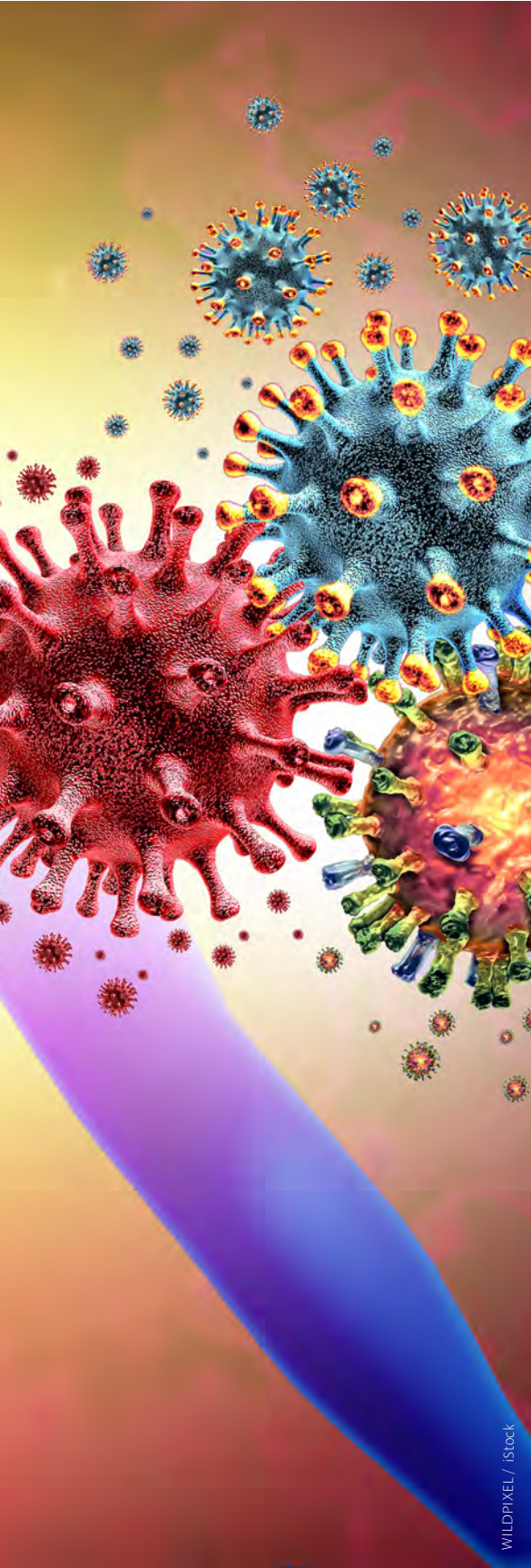
çoğu zaman nispeten hafif atlatılsa da vaka sayılarında artışa neden olan BA.4 ve BA.5 ile BQ.1 ve BQ.1.1 de dâhil olmak üzere Omicron alt varyantları 2022'de bizimleydi. Uzmanlar bu Omicron alt varyantlarından bazıları, özellikle de BQ.1 ve BQ.1.1 üzerinde durdular. Çünkü bunlar diğer varyantlara göre çok daha fazla bulaşıcı idi ve antikorlardan kaçabilme yeteneğine, dolayısıyla da önemli bir çoğalma avantajına sahipti. Bu nedenle ABD'deki tüm koronavirüs enfeksiyonlarının neredeyse %70'ine bu iki alt varyant neden oldu.



Varyant Yarışı

Omicron'un ilk alt varyantı BA.1, Delta varyantını geride bıraktı ve vaka sayılarında artışa neden oldu. Ancak BA.1, uzun bir Omicron alt varyant serisinin sadece ilkiydi. BA.1'den sonra ortaya çıkan BA.2 ise 2022 ilkbaharında vaka artışına yol açtı. Yaz aylarında ise BA.5 başroldeydi. Ardından BQ.1, BQ.1.1, XBB varyantlarının kış aylarında dalgalanmalara sebep olacağı endişesi gündemi meşgul etti. Varyantlar arasındaki bu yarışta; ne kadar hızlı yayıldıkları,





hangisinin daha şiddetli hastalığa yol açacağı ve bağışıklık sisteminden veya bağışıklık odaklı tedavilerden kaçıp kaçamayacakları gibi üç temel faktör üzerinde duruldu.

ABD, Fred Hutchinson Kanser Merkezinde SARS-CoV-2 mutasyonlarını modelleyen virolog Trevor Bedford, 2022 yılının kasım ayının başlarında, BQ.1.1'in günde 7.000 vakaya yol açtığını ve her dokuz günde bir bu sayının ikiye katlandığını söyledi. Bedford'a göre bunun nedeni, BQ.1.1 ile hasta olan her bir kişinin ortalama 1,4 kişiyi enfekte etmesi ($R_0=1,4$) ancak BA.5 ile hasta olan her bir kişinin ortalama 1 kişiden daha az kişiyi enfekte etmesiydi. BA.1 ilk ortaya çıktığında 3 gibi muazzam bir R_0 sayısına (bulaştırma katsayısı) sahipti. BA.5 ilk ortaya çıktığında ise 1,6 gibi BQ.1.1 ve XBB varyantlarına yakın bir R_0 sayısına sahipti. BQ.1, BQ.1.1 ve XBB varyantları patojenin yüzeyinde hücreleri tanımak ve enfekte etmek için kullandığı diken proteininde mutasyonlar taşıyor. Bu mutasyonlar bağışıklık sisteminin virüsü tanımasını ve erken harekete geçmesini zorlaştırıyor. Bu durum kulağa korkutucu gelse de bağışıklık tepkisi antikorların ötesinde T hücreleri ve B hücreleri gibi ek savunma stratejilerini de kullanıyor.

Diğer bir alt varyant olan BF.7, aralık ayında Pekin'de

yayılan ana varyant olarak tanımlandı ve Çin'de COVID-19 vakalarındaki artışta büyük rol oynadı. BA.5.2.1.7'nin kısaltması olan BF.7, Omicron varyantı BA.5'in bir alt soyu olarak tanımlandı. BF.7, diken proteininde R346T adında spesifik bir mutasyon taşıyor. BF.7'nin "ebeveyn" varyantı BA.5'te de görülen bu mutasyon, virüsün aşılardan önceki enfeksiyon tarafından üretilen nötralize edici antikorlardan kaçma kapasitesini artırmasıyla ilişkilendiriliyor. Çin'den gelen raporlar, BF.7'nin ülkedeki Omicron alt varyantları arasında en güçlü enfeksiyon yeteneğine sahip olduğunu, diğer varyantlardan daha hızlı bulaştığını, daha kısa bir kuluçka süresine sahip olduğunu ve daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş veya aşılanmış ya da her ikisini birden tecrübe etmiş kişileri enfekte etme kapasitesinin daha yüksek olduğunu gösteriyor. Bu bilgiler ışığında BF.7'nin R_0 değerinin 10 ila 18,6 olduğu tahmin edildi. Bu, enfekte olmuş bir kişinin virüsü ortalama 10 ila 18,6 başka kişiye bulaştırabildiği anlamına geliyor. Araştırmalar Omicron'un ortalama R_0 değerinin 5,08 olduğunu göstermişti. Birçok asemptomatik taşıyıcı nedeniyle gizli yayılma riski ile birlikte ele alındığında, BF.7'nin yüksek bulaşma oranı Çin'deki salgının kontrolünü önemli ölçüde zorlaştırdı.



Yeni Yıl, Yeni Alt Varyant: XBB.1.5

Yeni yıla yeni bir varyantla girdik: XBB.1.5. Bu varyant da kendine özgü yeni bir mutasyon nedeniyle vaka sayılarını arttıracak gibi görünüyor. Çünkü 2023 yılının ilk ayında Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesinden Stuart Ray, XBB.1.5'e bağlı COVID-19 enfeksiyonlarının oranının ABD'de neredeyse her hafta iki katına çıktığını ve bunun da onu ülkenin en hızlı yayılan varyantı hâline getirdiğini söylüyor. ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) COVID-19 vakalarının %40'undan fazlasının XBB.1.5'ten kaynaklandığını ve geçtiğimiz yılın aralık ayı başında sadece %1 olan bu oranın hızla arttığını tahmin ediyor. Şimdiye kadar aralarında İngiltere ve Avustralya'nın da bulunduğu 28 ülkede daha XBB.1.5 tespit edildiği söyleniyor.

Aralarında Pekin Üniversitesinden immünolog Yunlong Cao'nun da bulunduğu, varyantları takip eden bilim insanları, diken proteininde F486P adı verilen ve nadiren görülen bir amino asit değişikliği sayesinde XBB.1.5'i 2022'nin sonlarında fark etti. Yunlong Cao'nun laboratuvarında yapılan deneyler, virüsün hücreleri istila etmek için kullandığı insan hücrelerindeki ACE2 reseptörüne bağlanma yeteneğini bu mutasyonla geliştirdiğini gösterdi. XBB.1.5 aşılardan hedefi olan diken proteinindeki değişiklikler nedeniyle bağışıklıktan kaçma konusunda

önceki varyantlara göre daha becerikli görünüyor.

Pekin'deki Çin Bilimler Akademisi'nde Can Yue tarafından XBB.1.5 alt varyantı üzerine bir ön çalışma yürütüldü. Çalışmada, daha önce üç doz CoronoVac COVID-19 aşısı veya iki doz mRNA aşısı yapılmış ve yakın zamanda COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş 116 kişiden alınan kan örnekleri kullanıldı ve bu varyantın antikorlardan kaçma yeteneğinin arttığı tespit edildi. Ancak bu sonuçlar, COVID-19 aşılardan hızla yayılan bu alt varyanta karşı hiçbir koruma sağlamadığı anlamına da



gelmiyor. Ray, en az iki doz aşı olan bireylerin COVID-19 nedeniyle ciddi şekilde hastalanma veya hayatını kaybetme olasılığının, daha yeni varyantlarda bile, daha az sayıda aşı olanlara ya da hiç olmayanlara göre daha düşük olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunduğunun altını çiziyor.



Bazı uzmanlar XBB.1.5'in bağışıklık sisteminden kaçma özelliklerinin abartılmaması gerektiğini vurguluyor. La Jolla İmmünoloji Enstitüsünden Prof. Alessandro Sette, antikorlar en başta bu hücrelerin enfekte olmasını engelleyemeseler bile XBB.1.5'in hücresel bağışıklıktan, yani enfekte olmuş hücreleri yok eden T hücrelerinden kaçmakta zorlanacağını söylüyor. T hücresi yanıtı ciddi hastalıkların önlenmesine yardımcı oluyor. Şu anda XBB.1.5'in önceki Omicron alt varyantlarına kıyasla daha fazla veya daha az şiddetli semptomlara yahut farklı



2023 Yılında Pandemi Nasıl Hissedilecek?

Bazı bilim insanlarına göre bir dizi bilinmeyen göz önünde bulundurulduğunda, bu soruyu yanıtlamak bazı açılardan imkânsız. 2020'nin başlarında bilim camiası, virüsün yayılma şiddeti ve kapsamına ilişkin tahminlerde bulunmak için kullanılabilecek temel parametreleri belirlemeye odaklanmıştı. Şimdi ise COVID varyantları, aşılama ve doğal bağışıklığın karmaşık etkileşimi bu süreci çok daha zor ve daha az öngörülebilir hâle getiriyor. Ancak bu durum, "rehavete kapılalım" anlamına da gelmiyor. Enfekte olduğu tahmin edilen kişilerin oranı zaman içinde değişse de bu rakamın 2022 yılı boyunca İngiltere'de %1,25'in (veya 80 kişiden birinin) altına düşmediği görülmüş. Yani aslında COVID-19 hâlâ bizimle ve insanların tekrar tekrar enfeksiyona yakalanma riski hâlâ sürüyor. Pandeminin ilk günlerinde, COVID-19 vaka sayısını, pandemi için gerekli sağlık hizmetlerini ve pandeminin dünya üzerindeki olası etkisini tahmin etmek için basit modeller kullanılmıştı. İlk tahminler için nispeten az sayıda değişkene ihtiyaç vardı. Bunun nedeni, dünyadaki herkesin duyarlı

olduğu orijinal tür olan SARS-CoV-2'nin dolaşımında olan tek ana varyant olmasıydı. Ancak bu basit varsayımlar artık geçerli değil.

Dünya nüfusunun büyük bir kısmının COVID-19 geçirdiği tahmin ediliyor ancak dünya genelinde insanların hangi aşılardan yararlandıkları, bunları kaç doz aldıkları ve bireysel korunma düzeyleri arasındaki önemli farklılıklar konusunda kesin bilgiye ulaşmak kolay değil. Dolayısıyla takip ve izlemin azalması modellemeyi de zorlaştırıyor. COVID-19'a acil müdahalenin en yoğun olduğu dönemde bu işlemler, virüs taşıyan kişilerin ve varyantların gözetimi de dâhil olmak üzere bir öncelikti. Bu sayede Omicron gibi yeni varyantlar erkenden tespit edilebilmiş ve gerekli müdahalelere hazırlık imkânı olmuştu. Özellikle Birleşik Krallık'ta, Şubat 2022'ye kadar iki milyon gen dizilimi gerçekleştirilmişti. Bu veriler, dünyadaki genom dizileme çıktısının dörtte birini oluşturuyordu. Ancak dizileme çabaları da zamanla azaldı.

belirtilere neden olduğunu gösteren hiçbir kanıt bulunmadığını da sözlerine ekliyor. Stanford Üniversitesinde bulaşıcı hastalıklar alanında çalışmalarını sürdüren Jake Scott, XBB.1.5 konusunda henüz endişeli değil. Scott, Omicron'un tüm alt varyantlarının, alt solunum yolu hastalıklarına neden olma ihtimalinin daha düşük olduğuna ve ciddi semptomlara yol açma olasılığının da daha düşük olduğuna inanıyor. Scott'a göre, XBB.1.5, Omicron alt varyantları arasında en bulaşıcı olması nedeniyle vakalarda bir artışa yol

açtıysa da sadece COVID nedeniyle hastaneye yatışlarda ve ölümlerde bir artışa sebep olacak gibi görünmüyor ve bu konuda aşılarla güvenmek gerektiğini belirtiyor.

2023'te Yeni Bir Aşı Bekleyelim mi?

Kanada'nın Montreal kentindeki McGill Üniversitesi tarafından derlenen kayıtlara göre, onaylanmış 50 COVID-19 aşısı var ancak bunların çoğu sadece bir ülkede onaylanmış durumda. Diğer 250 aşı adayı ise 80

ülkede test ediliyor. Bu adayların çoğu mevcut aşılarla benziyor ancak bazı araştırma grupları hâlihazırda onaylanmış aşılarından daha etkili aşılar geliştirme çabasında. Bunun için birkaç yaklaşımdan yola çıkıyorlar.

Bu yaklaşımlardan biri, bir dizi potansiyel varyanta karşı geniş koruma sağlayacak ve virüsün aşı kaynaklı bağışıklığı atlatmak için geçirmesi muhtemel mutasyonları önlemeyi amaçlıyor. Pfizer, sadece diken proteinine karşı bir antikor yanıtı değil, genellikle antikorlardan

daha uzun süreli koruma sağlayan T hücreleri tarafından birkaç koronavirüs proteinine karşı bir yanıt oluşturmak üzere tasarlanmış bir mRNA aşısını test ediyor. Ancak bu aşılardan çoğu henüz geliştirme aşamasında ve herhangi birinin 2023 yılında onaylanması olası görülüyor.

İkinci yaklaşım ise mukozal bağışıklık adı verilen bir bağışıklık oluşturarak enfeksiyon ve bulaşmaya karşı çok daha iyi koruma sağlayan aşılardan geliştirmek. Burun, boğaz ve akciğerlerimizin mukoza zarları, enfeksiyonların tipik olarak başladığı ve insanları enfekte etmeye devam eden virüslerin çoğaldığı yerler. Aşıların doğrudan bu zarlara- örneğin burun yoluyla-

verilmesinin güçlü bir bağışıklık tepkisini tetikleyeceği umuluyor. Bu tür aşılar örnek vermek gerekirse, her biri Çin, Hindistan, İran ve Rusya'da olmak üzere dört burundan uygulanabilen mukozal aşı onaylandı. Son ikisi hakkında çok az bilgi var ancak Hindistan'ın iNCOVACC ve Çin'in Convidecia Air aşılarının, güçlendirici olarak uygulandıklarında, en az enjeksiyon yoluyla uygulanan güçlendirici aşılar kadar yüksek antikor seviyeleri ürettikleri onaylandı. Oxford Üniversitesinden Sandy Douglas ve meslektaşları 2022'nin başlarında bir burun spreyi aşısını test etti ve hayal kırıklığı yaratan sonuçlar elde etti. Bu aşı iNCOVACC'a çok

Son aylarda hayat pandemi öncesine dönmüş gibi görünse de akıllardaki soru, pandemiyi gerçekten bitip bitmediği. Bir pandemiyi başlangıcını tanımlamak ne kadar zor ise aynı zorluk "pandemi bitti" diyebilmek için de geçerli. Çoğu pandemi sonunda endemik hâle gelir, yani enfeksiyon bir bölgede veya popülasyonda devam etse de davranışı tahmin edilebilirdir ve vakalarla ölümlerin sayısı artık artmaz. Gelecekteki benzer pandemi tehditlerine daha iyi hazırlanmak gerektiğini vurgulayan bilim insanlarını en çok pandemiyi ilk dönemlerindeki bilgi eksikliği oldukça endişelendirmişti. Zaman ilerledikçe, araştırmalarda kaydedilen gelişmeler, pandemiden endemik aşamaya geçişte yapılan araştırmaların önemini ortaya çıkardı.

Bazı bilim insanları endemik kelimesinin pandemi konusunda en çok yanlış kullanılan kelimelerden biri hâline geldiğini düşünüyor. Yapılan hatalı bazı varsayımların çoğunun da pandemi ve önlemler konusunda yersiz bir rahatlığı teşvik ettiği kanısındalar. Bir epidemiyolog için endemik bir enfeksiyon, genel oranların statik olduğu- ne yükseldiği ne de düştüğü- bir enfeksiyondur. Daha doğrusu, enfekte olmuş bir bireyin enfekte edeceği birey sayısını (R0) dengelediği durum olarak düşünülebilir. Soğuk algınlığı ve grip gibi endemik olan diğer enfeksiyonlar arasında sıtma ve çocuk felci de yer alıyor.

benzediği için, ekip geliştirdikleri adayın neden bekledikleri sonucu vermediğini anlamaya çalışıyor. Douglas, yakın zamanda Avrupa veya Kuzey Amerika'da hiçbir burun aşısının onaylanmayacağını söylüyor. Onay veren yetkililerin bu aşıların güvenli olduğundan ve örneğin astım hastalarında iltihabi bir tepkiye yol açmadığından emin olmak isteyeceklerini düşünüyor. Ayrıca yeni aşıların hâlihazırda aşılarından çok daha iyi olması gerektiği düşünüldüğünden onay almanın da gün geçtikçe zorlaştığı kanısında. Douglas aynı zamanda enfeksiyona, bulaşmaya ve yeni varyantlara karşı güçlü koruma sağlayan bir COVID-19 aşısına sahip olmadan önce katedilmesi gereken epey yol olduğunu ve bunun sadece COVID-19 pandemisi için değil, gelecekte karşımıza çıkabilecek muhtemel

Alpha

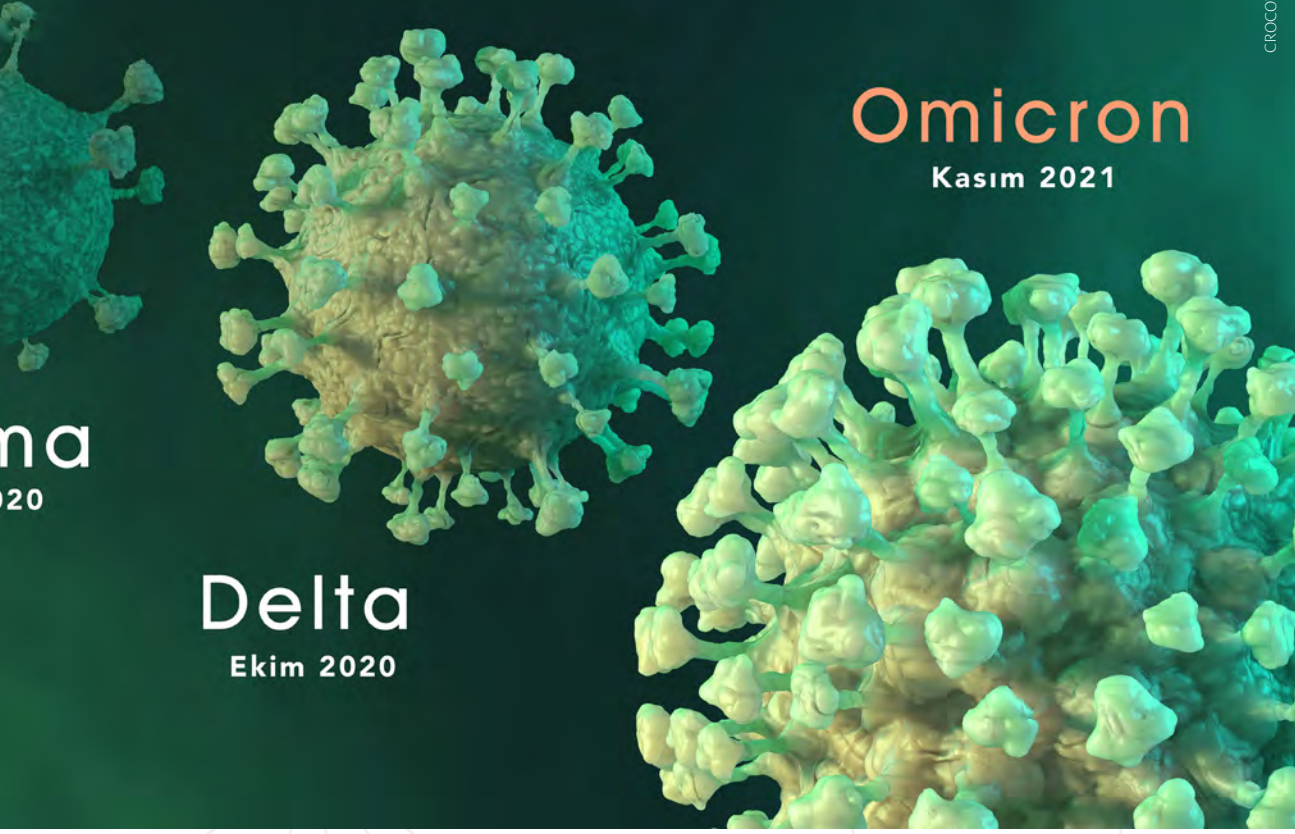
Eylül 2020

Beta

Mayıs 2020

Gamma

Kasım 2020



Delta
Ekim 2020

Omicron
Kasım 2021

yeni salgınlar için de çok önemli bir deneyim sağlaması açısından çok önemli olduğunu düşünüyor.

Genel olarak virüsler çevreye uyum sağlamak ve varlıklarını sürdürmek için mutasyona uğrar. Bu nedenle, bilim insanları SARS-CoV-2 varyantlarının ve alt varyantlarının hızlı bir şekilde tanımlanmasını ve yakından izlenmesini sağlayan araçlara duyulan ihtiyacın her zamankinden daha fazla olduğunu ifade ediyor. Bu konudaki asıl endişe ise daha bulaşıcı olmaları nedeniyle sağlık hizmetlerine daha fazla yük oluşturmaları. Bu arada, COVID-19 sonrası durumun küresel olarak insan sağlığı

üzerindeki yükünü daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu da bilim insanlarının hemfikir olduğu diğer bir önemli konu. Birçok insan COVID-19 geçirip iyileşse de bazı hastaların çeşitli organlarında görülen uzun süreli semptomlar, yani “uzun COVID” de unutulmaması gereken bir sonuç. Bu nedenle WHO’daki uzmanlar, dünyanın dört bir yanındaki meslektaşlarıyla, COVID-19 sonrası kalp, beyin ve solunum sağlığı gibi konularda birlikte çalışıyor. WHO, ayrıca kalabalık veya havalandırmanın yetersiz olduğu yahut hiç olmadığı ortamlarda hâlâ maske takmayı öneriyor. ■

Kaynaklar

<https://www.newscientist.com/article/2344722-a-soup-of-omicron-subvariants-could-drive-the-next-covid-19-wave/>
<https://www.scientificamerican.com/article/new-omicron-variants-are-here-what-we-know-so-far/>
<https://doi.org/10.1038/d41586-022-03445-6>
<https://www.nature.com/articles/d41586-022-04476-9>
<https://www.scientificamerican.com/article/why-covids-xbb-1-5-kraken-variant-is-so-contagious/>
<https://www.nature.com/articles/d41586-022-03445-6>
<https://www.nature.com/articles/d41586-022-04476-9>
<https://www.nature.com/articles/d41586-023-00014-3>
<https://www.discovermagazine.com/health/how-covid-19-developed-in-2022-and-what-to-know-for-the-coming-year>
<https://www.newscientist.com/article/mg25634192-400-why-we-probably-wont-get-new-covid-19-vaccines-in-2023/>