



SARS-COV-2 OMICRON (B.1.1.529) VARYANTININ VİROLOJİK, EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE KORUNMA: DERLEME

VIROLOGICAL, EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND PREVENTION OF SARS-COV-2 OMICRON (B.1.1.529) VARIANT: A REVIEW

Gülsüm Kaya^{1*} Mustafa Altındış²

¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, ²Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Viroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Gülsüm Kaya: 0000-0003-2810-0153 Mustafa Altındış: 0000-0003-0411-9669

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülsüm Kaya, e-posta / e-mail: gulsumkaya78@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 20.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 18.07.2022

Yayın Tarihi / Published: 30.09.2022

Öz

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) varyantı Omicron'un (B.1.1.529) ortaya çıkması, yüksek bulaşma hızı ve mutasyon sayısı nedeniyle dünya çapında ciddi bir endişe nedeni olmuştur. Kasım 2021'de Güney Afrika ve Botswana'daki genomik incelemeler esnasında, Güney Afrika'nın Gauteng Eyaletinde enfeksiyonların hızla yeniden artmasıyla ilişkili yeni bir SARS-CoV-2 varyantı saptanmış, ilk genomun sekans yüklemeleri sonrasında Omicron, Dünya Sağlık Örgütü tarafından endişe oluşturan bir varyant olarak belirlenmiştir. Hemen akabinde üç hafta içinde 87 ülkede tanımlanmıştır. Omicron varyantı, spike glikoproteininde antikor nötralizasyonunu ve spike fonksiyonunu etkilediği tahmin edilen 30'dan fazla mutasyon taşıyan çok istisnai bir virüstür. Omicron son derece bulaşıcıdır ve önceki varyantlardan daha hızlı yayılır, ancak önceki varyantlardan daha az şiddetli semptomlara neden olabilir. Omicron varyantı bağışıklık sisteminden kaçabilir. COVID-19'a karşı geliştirilen aşı yanıtlarından da kaçabilir. Omicron varyantının baskılanması için aşılama da dahil olmak üzere hızlı ve dikkatli önleyici adımlar her zaman anahtar olacaktır. Bu derlemede, SARS-CoV-2'nin Omicron varyantının yüksek oranda mutasyona uğramış bölgelerini, temel bulaşıcılığı, aşı atılımını ve antikor direncini özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: SARS CoV-2, Omicron, varyant, epidemi, aşı, korunma.

Abstract

The emergence of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variant Omicron (B.1.1.529) has been a cause for serious concern worldwide due to its high rate of transmission and number of mutations. During genomic studies in South Africa and Botswana in November 2021, a new variant of SARS-CoV-2 was identified associated with a rapid resurgence of infections in Gauteng Province, South Africa. Omicron variant was identified as a type of concern by the World Health Organization after sequence uploads of the first genome. It was subsequently identified in 87 countries within three weeks. The Omicron variant is a very exceptional virus carrying more than 30 mutations in the spike glycoprotein that are predicted to affect antibody neutralization and spike function. Omicron is highly contagious and spreads faster than previous variants, but may cause less severe symptoms than previous variants. Omicron variant can evade the immune system. It can also evade the vaccine responses developed against COVID-19. Rapid and careful preventive steps, including vaccination, will always be a key for suppression of the Omicron variant. This review summarizes the highly mutated regions, core infectiousness, vaccine elimination, and antibody resistance of the Omicron variant of SARS-CoV-2.

Keywords: SARS CoV-2, Omicron, variant, epidemic, vaccine, prevention.

Giriş

Pandeminin ilk gününden bu yana binlerce mutasyon yüzlerce farklı varyantla sonuçlanmıştır. Varyantların karakterizasyonunda enfektiviteleri, hastalık şiddeti ve hümmoral immüniteden kaçma yetenekleri değerlendirilir.¹ Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) Kurumlar Arası Grup ile işbirliği içinde, halk sağlığına yönelik tehdit düzeyine göre SARS CoV-2 varyantları için bir sınıflandırma sistemi geliştirdi. Buna göre varyantlar “İzlenen Varyant”, “İlgilenilen Varyant”, “Endişe Varyantı” ve “Yüksek Sonuç Varyantı” olarak sınıflandırılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise varyantları 3 başlık altında sınıflandırmaktadır; Endişe Varyantları (VOC), İlgilenilen Varyantlar (VOI) ve İzleme Altındaki Varyantlar (VUM). Varyantların etkisi bölgeye göre farklılık gösterdiğinden her iki sınıflandırma da birbirinden farklıdır. DSÖ'ye göre, şimdilik dikkate alınması gereken varyantlar C.37 ve B.1.621'dir.^{2,3}

COVID-19 pandemisinin başlamasından bu yana Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer birçok ülkede COVID-19 vakaları, COVID-19'a bağlı hastane yatışları ve ölümler artmaktadır. COVID-19 aşılı ve yeni tedavi yöntemlerinin uygulanmasına rağmen; ABD'de birçok bölgede sağlık kurumları, hastaneler, acil servisler ve yoğun bakım ünitelerini dolduran çoğunlukla aşılınmamış veya tıbbi açıdan savunmasız hastalarla yeniden yoğunlaşmıştır. Bu ciddi COVID-19 vakalarının çoğu Mayıs 2021'den bu yana baskın olan Delta varyantı kaynaklı olsa da; yakın zamanda tanımlanan Omicron varyantı, en yaygın SARS-CoV-2 varyantı olarak Delta'nın yerini hızla almaktadır. COVID-19 aşısının küresel olarak alınmaması ve SARS-CoV-2'nin Omicron varyantının ortaya çıkması, devam eden COVID-19 pandemisindeki kritik faktörlerdendir.^{4,5}

Güney Afrika'daki SARS-CoV-2 salgını, üç farklı dalga ile kendini göstermiştir. Birincisi, SARS-CoV-2 soylarının bir karışımıyla ilişkilendirilirken, ikinci ve üçüncü dalgalar sırasıyla Beta ve Delta varyantları ile enfeksiyon dalgalarını oluşturmuştur. Kasım 2021'de Güney Afrika ve Botswana'daki genomik incelemeler yapan araştırmacılar, Güney Afrika'nın Gauteng Eyaletinde enfeksiyonların hızla yeniden canlanmasıyla ilişkili yeni bir SARS-CoV-2 varyantı tespit etmiştir. İlk genomun yüklenmesinden sonraki üç gün içinde, DSÖ tarafından bir endişe türü varyant (Omicron) olarak belirlenmiş ve üç hafta içinde 87 ülkede bu varyant izole edilmiştir. Bu derlemede Omicron varyantının virolojik, epidemiyolojik özellikleri ve enfeksiyondan korunma yollarına ait bilgiler özetlenmiştir.

Omicron nereden geldi ve Omicron varyantının özellikleri

Omicron varyantının nerede ve nasıl geliştiği araştırılmaya devam edilen bir konudur. SARS-CoV-2 varyantları dizi analizi, Omicron'un diğer SARS-CoV-2 varyantlarından çok farklı olduğunu ve buna bağlı olarak en yakın akrabasını tanımlamanın zor olduğunu göstermiştir. Filogenetik çalışma sonuçlarına göre, Omicron varyantının, önceki VOC'lardan birinden gelişmesinden ziyade; muhtemelen diğer SARS-CoV-2 varyantlarından erken ayrıldığı göstermektedir.⁶ Omicron varyantının, başışıklığı baskılanmış bireylerde (örneğin, SARS-CoV-2 ile birlikte enfekte olmuş HIV hastaları) belirli bir süre boyunca gelişmiş olabileceği veya insan dışı bir türde evrimleşmiş olabileceği ve son zamanlarda insanlara geri döndüğü tahmin edilmektedir.⁷

DSÖ raporlarında, ilk doğrulanmış Omicron kaynaklı enfeksiyonun, 9 Kasım 2021'de toplanan bir numuneye kadar izlenebileceği bildirilmiştir.⁸ Fakat ilk Omicron dizisi, Botswana'da 11 Kasım 2021'de toplanan bir numunedendir. Güney Afrika'nın Gauteng eyaletinde 12-20 Kasım tarihleri arasında toplanan 77 örnekte yapılan genomik dizi analizinde tüm varyantların aslında B.1.1.529 olduğu gösterilmiştir. Omicron varyantının tanımlanması, Güney Afrika'daki doğrulanmış COVID-19 vaka sayılarındaki artışla örtüşmektedir. Omicron varyantı doğrulandıktan sonra günlük ortalama COVID-19 vakası sayısı 280'den 800'e yükselmiş olup;⁹ 26 Kasım 2021'de 2000'i ve 3 Aralık 2021'de 10.000'i aştığı raporlanmıştır.¹⁰

İlk olarak 24 Kasım 2021'de raporlanan B.1.1.529 varyantını DSÖ; VUM olarak belirlemiş ve Omicron varyantı (B.1.1.529) olarak adlandırmıştır. Ardından 2 gün sonra DSÖ, Omicron varyantını VOC olarak sınıflandırmış; bu da bir varyantı VUM'den VOC'e sınıflandırmada en kısa aralık olarak kaydedilmiştir. Omicron'un Afrika'da tanımlanmasından birkaç gün sonra, diğer ülke ve bölgelere bu varyant hızlıca yayılmıştır. Omicron, Botswana, Hong Kong, Güney Afrika, İsrail, Belçika, İtalya ve ABD dahil olmak üzere 34 ülke ve bölgede rapor edilmiştir.¹¹ Son zamanlarda Omicron B.1.1.529 varyant enfeksiyonları Delta suşundan daha hızlı ve geniş bir şekilde artmıştır. Omicron, Britanya'da ve ardından Avrupa'da baskın suş olarak yerini almıştır. Omicron vakalarının sayısı her 2 günde bir ikiye katlandığı rapor edilmiştir.¹²

Ardından, 2022'nin ilk aylarında, Omicron'un (veya BA.1) genetik olarak farklı bir alt varyantı olan Omicron BA.2, ABD'de baskın varyant haline gelmiştir. Kısa süre sonra da BA.2.12.1 adlı başka bir varyant bunların hepsini geçerek sahaya hakim olmuştur. Haziran ayı başlarında ise, CDC tarafından yeni vakaların %13'ünü oluşturduğu tahmin edilen diğer iki Omicron alt varyantı BA.4 ve BA.5'ten enfeksiyonlarının çoğaldığı bildirilmiştir. 21 Mayıs 2022 tarihi itibari ile ABD'de enfeksiyon etkeni olan Omicron dağılımı %57,9 ile BA.2.12.1, %39,1 oranı ile BA.2 olup geri kalan yüzde diğer Omicron varyantları (BA.4, BA.5) tarafından oluşturulmaktadır.¹³

Omicron varyantı ve mutasyon

Tüm virüslerin doğal özelliği olan mutasyonlar; RNA virüslerinde, DNA virüslerinden daha yüksek mutasyon oranları göstermektedir. RNA virüsleri, replikasyon süreçlerinde doğal olarak hataya meyilli bir RNA polimeraz kullanır ve genomları, replikasyon döngüsünün her adımında mutasyonlar biriktirir. Ayrıca, bu döngüler saatler içinde meydana gelebilir ve enfekte olmuş bir konakçıda çeşitli virüs popülasyonunun oluşmasına neden olabilir. Coronavirüsler, RNA polimerazlar tarafından eklenen hatalı mutajenik nükleotitleri kesen enzimler içerdikleri için diğer RNA virüslerinden daha az mutasyona uğrarlar. Sonuç olarak, nispeten yüksek bir replikasyon doğruluğu ve virüs transkripsiyonunu korurlar.¹⁴ Ekim 2020'de izole edilen bir SARS CoV 2 virüs genomu, Ocak 2020'de dizilenen ilk suşla (Wuhan-Hu-1) karşılaştırıldığında yaklaşık 20 farklı mutasyona sahiptir. Virüs, konak başına yılda $\sim 1,1 \times 10^{-3}$ oranında evrimleşir, her 11 günde bir ortama farklılaşmaya karşılık gelir. Bu, HIV virüsü için konakçı başına yılda $\sim 4 \times 10^{-3}$ 'tür.¹⁵

Referans genomla karşılaştırıldığında genotipik ve/veya fenotipik değişikliklere sahip bir SARS-CoV-2 izolatu, VOI olarak tanımlanır. Gözetim çabalarını desteklemek için VOI tanımlama eşiği oldukça düşüktür. VOC, bulaşıcılıkta gözle

görüldür bir artışa, virülans artışına sahip olan ve/veya mevcut halk sağlığı önlemleri ile etkin bir şekilde kontrol edilemeyen bir VOI olarak tanımlanır. VOC'lerin tanımlanması için kanıt eşiği, tüm dikkatin ve kaynakların insan sağlığı üzerinde muhtemelen en büyük etkiye sahip olacak değişkenlere odaklanmasını sağlamak için oldukça yüksektir.¹⁴ Bazı hızlı baskın varyantlar (B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2 ve

B.1.1.529 gibi) ilgili mutasyonlara sahip oldukları ve uluslararası yayılma kanıtı gösterdikleri için endişeleri artırmıştır. Şimdiye kadar, "son derece önemli varyant" olarak sınıflandırılan SARS CoV-2 varyantı yoktur.^{16,17} Şu anda mevcut VOC'un kısa bir özeti Çizelge 1'de sunulmuştur.¹⁸⁻²¹

Çizelge 1. SARS CoV-2 endişe verici varyantlara ilişkin bilgilerin özeti¹⁵⁻¹⁸.

Özellik	Alfa (B.1.1.7)	Beta (B.1.351)	Gama (P.1)	Delta (B.1.617.2)	Omicron (B.1.1.529)
İlk Tanımlandığı Zaman ve Yer	-Eylül 2020 -Birleşik Krallık	-Aralık 2020 -Güney Afrika	-Ocak 2020 -Japonya & Brezilya	-Aralık 2020 -Hindistan	-Kasım 2021 -Güney Afrika
Karakteristik spike mutasyonları	-HV69-V70 delesyonu, -Y144 delesyonu, -N501Y, -A570D, -D614G, -P681H, -T716I, -S982A, -D1118H	-L18F, -D80A, -D215G, -L242_244L delesyonu, -R246I, -K417N, -E484K, -N501Y, -D614G, -A701V	-L18F, -T20N, -P26S, -D138Y, -R190S, -K417T, -E484K, -N501Y, -D614G, -H655Y, -T1027I, -V1176F	-T19R (G142D ^o), -Δ156, -Δ157, -R158G, -L452R, -T478K, -D614G, -P681R, -D950N	-A67V, -Δ69-70, -T95I, -G142D, -Δ143-145, -Δ211, -L212I, -ins214EPE, -G339D, -S371L, -S373P, -S375F, -K417N, -N440K, -G446S, -S477N, -T478K, -E484A, -498R, -Q493, N, -Y505H, -T547K, -D614G, -H655Y, -N679K, -P681H, -N764K, -D796Y, -N856K, -Q954H, -N969K, -L981F
Bulaşıcılık	-Artmış bulaşıcılık (önceden dolaşımda olan varyantlardan %43 ila %90 daha fazla bulaşıcı)	-Artmış bulaşıcılık (önceden dolaşımda olan varyantlardan %50 daha fazla bulaşıcı)	-Artmış bulaşıcılık (önceden dolaşımdaki varyantlardan 1.7-2.4 kat daha fazla bulaşıcı)	-Artan bulaşıcılık ve ikincil atak oranı	- Artan bulaşıcılık ve ikincil atak oranı
Hastalık şiddeti	-Olası artan hastalık şiddeti ve mortalite riski	-COVID-19 seyrinin şiddeti veya mortalitesi üzerinde önemli bir etki kanıtı yok	-COVID-19 seyrinin şiddeti veya mortalitesi üzerinde önemli bir etki kanıtı yok	-Doğrulanmadı, hastaneye yatış riskinde olası artış	- Önceki varyantlara göre daha hafif bir klinik
İmmün duyarlılık	-Monoklonal antikorlar (mAb'ler) tarafından nötralizasyona dayanıklı veya orta derecede dirençli. -Konvolesan plazma ve aşı serumları ile nötralizasyona dirençli değil	-Yeniden enfeksiyon riskinde potansiyel artış. mAb'ler tarafından nötralizasyona karşı dayanıklıdır. -İyileşen plazma ve aşı serumları ile nötralizasyona	-Yeniden enfeksiyon riskinde potansiyel artış. mAb'ler tarafından nötralizasyona karşı dayanıklıdır. -İyileşen plazma ve aşı serumları ile nötralizasyona	-Nötralize edici aktivitede azalma. Şiddetli hastalığa karşı koruma; hastalık ve enfeksiyona karşı olası azalmış koruma; sadece iki aşı hakkında sınırlı kanıt	- İmmün sistemden kaçabilme

		belirgin şekilde dirençlidir	aktivitede kayda değer kayıp	-Şiddetli hastalık: Kayıp yok/minimum kayıp: PfizerBioNTechCom irnaty, AstraZenecaVaxzevria • Semptomatik hastalık: Kayıp yok /minimal ila az bir miktar kayıp: PfizerBioNTechCom irnaty; kayıp yok/minimum ila orta kayıp: AstraZenecaVaxzevria • Enfeksiyon: Kayıp yok/minimalden orta dereceye kadar: AstraZenecaVaxzevria, PfizerBioNTechCom irnaty	
Aşı Etkinliği	-mRNA tabanlı ve inaktif virus aşılarda değişiklik yok. -Adenovirus tabanlı ve Rekombinant protein tabanlı aşılarda etkinlik azalmış	-Rekombinant protein tabanlı aşılarda daha fazla olmakla birlikte, mRNA tabanlı, Adenovirus tabanlı ve inaktif virus aşılarda etkinlik azalmış	-mRNA ve inaktif virus aşılarda değişiklik yok -Adenovirus tabanlı ve Rekombinant protein tabanlı aşılarda etkinlik azalmış	-mRNA ve inaktif virus aşılarda değişiklik yok -Adenovirus tabanlı ve Rekombinant protein tabanlı aşılarda etkinlik azalmış	-Yetersiz aşı etkinliği

Omicron varyantının genomik dizilerinin analizi, bulaşıcılık, hastalık şiddeti ve bağışıklıktan kaçışında rol oynadığı kanıtlanan birkaç spike mutasyonu dahil olmak üzere çok sayıda sinonim olmayan mutasyon ortaya çıkarmıştır. Genel olarak, Omicron varyantında 60'tan fazla ikame/silme/ekleme mutasyonu saptanmıştır.²² Bunlar, Omicron'u şimdiye kadar karakterize edilen tüm SARS-CoV-2 varyantlarından daha fazla sayıda mutasyon bölgesine sahip bir varyant haline getirmiştir. ORF1a içinde, Omicron varyantı altı ikameyi (K856R, L2084I, A2710T, T3255I, P3395H ve I3758V) ve toplam dört amino asidin (amino asit 2083 ve amino asitler 3674-3676) iki silinmesini barındırır. ORF1b içinde, varyant iki ikame içerir (P314L ve I1566V). Ek olarak, ORF9b'de 27-29 konumlarında bir P10S ikamesi ve üç kalıntının silinmesi gözlenir. Yapısal proteinler için, zarfta (E) bir yer değiştirme (T9I), zarda (M) üç yer değiştirme (D3G, Q19E ve A63T) ve nükleokapsitte (N) üç yer değiştirme ve üç rezidü delesyon vardır. Yukarıda bahsedilen mutasyonlar tüm viral genom boyunca ortaya çıkarken, tanımlanan toplam Omicron mutasyonlarının yarısından fazlasını oluşturan kalan mutasyonlar başakta (spike) birikir. Bunlar arasında 30

A67V, T95I, Y145D, L212I, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y4505K, H4, N501Y, Y4505K6G, T475K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K ve L981F, H69/V70, G142/V143/Y144 ve N211'in üç silinmesi ve 214 konumunda üç amino asidin (EPE) bir eklenmesi vardır.²³⁻²⁵ Spike proteini, virüsün insan hücre yüzeyi anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanmasına aracılık eder, böylece hücreye virusun girişini kolaylaştırır. Spike proteininin, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimi vardır. S1 alt birimi, doğrudan ACE-2 reseptörüne bağlanabilen ve aynı zamanda SARS-CoV-2'ye karşı nötrale edici antikorların (Ab) belirgin hedefi olan reseptör bağlama alanına sahiptir. Bu nedenle S1, virülans, bulaşıcılık ve konakçı immünitensinden kaçış açısından yüksek klinik anlamlılığa sahip olabilen mutasyonlar için en önemli bölge olarak kabul edilir (Çizelge 2).²⁶⁻²⁸ BA.2.12.2 BA.2.13 varyantları BA.1'e kıyasla ACE-2'ye daha fazla bağlanma afinitesi gösterirken; BA.4/BA.5 ise F486V ve R493Q versiyonlarından dolayı en düşük reseptöre bağlanma aktivitesi göstermektedir.¹³

Çizelge 2. Önemli Spike Mutasyonları ve varyant ilişkileri²³⁻²⁵.

Mutasyon	Bölge	Patofizyoloji		Klinik etki beklentileri		Endişe Varyantları				
		ACE afinitesi	İmmün kaçış	Bulaşabilirlik	Virulans	Alpha B.1.1.7	Beta B.1.351	Gamma P.1	Delta B.1.617	Omicron B.1.1.529
K417N	RBD	Artış	Artış	Artış	Artış		+			+
K417T		Artış	Artış	Artış	Artış olabilir			+		
L452R		Artış	Artış	Artış	Artış				+	

T478K		Artış	Artış	Artış	Artış olabilir				+	+
E484K		Artış	Artış	Artış olabilir	Artış olabilir	+	(kısmi)	+	+	
E484Q		Artış	Artış	Artış olabilir	Artış olabilir				+	
N501Y		Artış	Artış	Artış	Artış	+	+	+		
D614G	Non-RBD	Artış	Artış	Artış	Aynı	+	+	+	+	+
P681H	S1/S2 furin cleavage bölgesi	Aynı	Artış olabilir	Artış	Artış olabilir	+				+
P681R		Aynı	Artış olabilir	Artış	Artış olabilir				+	

Diğer dört VOC varyantında gözlemlenenlerle karşılaştırıldığında, Omicron'da tanımlanan spike mutasyonların sayısı yaklaşık 3-4 kat fazladır (Çizim 1). Beş VOC'nin tamamının, spike D614G amino asit değişikliğini içermesi dikkate değerdir. Önceki çalışmalar, D614G'nin daha yüksek üst solunum yolu viral yükleri ve daha genç yaştaki hastalar ile ilişkili olduğunu açıklığa kavuşturmuştur.²⁶⁻²⁸ Omicron varyantı ayrıca N501Y'yi, Alfa, Beta ve Gama varyantlarında olduğu gibi taşır. Bu mutasyonun spike ve ACE-2 arasındaki bağlanmayı arttırdığına ve daha yüksek geçirgenliği indüklediğine inanılmaktadır. 16 H69/V70 silme ile birleştirildiğinde, bulaşıcılık daha da artabilir.²⁹ Ayrıca Omicron'da furin bölünme bölgesine yakın N679K ve P681H mutasyonları da vardır. Furin bölünme bölgesi etrafına bazik amino asitlerin dahil edilmesi, spike proteininin S1 ve S2'ye bölünmesini kolaylaştırabilir, böylece füzyonu ve virüs enfeksiyonunu artırabilir. Nitekim Alfa varyantında da P681H mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyonun SARS-CoV-2 enfektivitesini arttırdığı öne sürülmüştür.³⁰ Spike reseptör bağlama alanının (RBD), virüs girişine aracılık etmek için ACE-2 reseptörünü tanıyan gerçek virüs varlığı olduğu da belirtilmelidir.^{22,23} Şu anda baskın olan Delta varyantı, RBD'de yalnızca L452R ve T478K mutasyonlarına sahipken, Omicron varyantının RBD'sinde 15 mutasyon birikmiştir. Bu ikameler arasında, bağlı ACE-2 reseptörünün yakınında bulunan bir grup kalıntı gözlenir. Bununla birlikte, bu mutasyonların reseptör bağlanmasını nasıl etkileyeceği gelecek araştırmalar ile açığa kavuşacaktır.

Omicron varyantının kliniği

Omicron'un enfektivitesinin orijinal virüsten 10 kattan fazla ve Delta'dan ise yaklaşık iki kat daha yüksek olabileceği bildirilmiştir.³¹ Ayrıca ön kanıtlar, Omicron varyantı ile yeniden enfeksiyon riskinin diğer varyantlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Güney Afrika'da hastaneye yatış oranları artmıştır ve vakaların çoğu Omicron varyantı kaynaklı enfeksiyonlardır. Omicron varyantı vakalarda, diğer varyantlardan daha az şiddetli semptomların olduğu ve oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastaların sayısının önceki dalgalara göre daha az olduğu bildirilmiştir. ABD'de ilk takibe alınan 43 Omicron vakası arasında hastaneye yatış ve ölüm bildirilmemiştir.³² Bu yeni varyanttaki başlıca klinik belirtiler; baş ağrısı, vücut ağrısı, kas ağrısı, öksürük, ateş, genel miyalji ve şiddetli yorgunluk gibi "hafif enfeksiyon" belirtileri olduğu bildirilmiştir.³³ Omicron varyantı ile enfekte olan hastalar, herhangi bir ciddi hastalık sonucu göstermemektedir. Bu nedenle varyantın diğer VOC'lere kıyasla daha hafif olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin Omicron varyantına bağlı hastalık şiddeti

hakkında bir sonuca varmak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.³⁴

Omicron varyantı enfeksiyonunun klinik özellikleri Meo ve ark.'nın³⁵ yapmış olduğu çalışmada, vakaların çoğunlukla hafif semptomlardan oluştuğu bildirilmiştir. Klinik semptomlar; hafif öksürük, ateş, kas-eklem ağrısı, halsizlik, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı ve orta ila şiddetli yorgunluk olarak raporlanmıştır. Jia ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise; her üç Omicron vakasının tam olarak aşılınmış olduğu ve enfeksiyondan sonra hafif klinik semptomlara sahip olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç; aşılardan ortaya çıkardığı bağışıklık tepkilerinin hastalığın ilerleme sürecini hafifletmiş olabileceğini düşündürmüştür.³⁶

Abdullah ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise; önceki dalgalara kıyasla Omicron dalgasında yoğun bakım ünitesine yatan hasta sayısında azalma, hastane yatış gününde azalma ve ölüm oranında azalma olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara göre Omicron varyantının neden olduğu hastalık şiddetinin azaldığını göstermişlerdir.³⁷

Danimarka'da yapılan bir çalışmada; 9 Aralık 2021'e kadar 785 SARS-CoV-2 Omicron varyant vakası tespit edilmiştir. Yaşları 2 ile 95 (ortalama yaş: 32) arasında değişen vakaların 433'ü (%55) erkek olduğu; vakaların çoğu tam (%76) veya güçlendirici (%7,1) aşı ve 34'ü (%4,3) daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirdiği raporlanmıştır. Vakaların çoğu hastalık semptomu bildirmiştir (509/666; %76) ve çoğu Danimarka'da enfekte olmuştur (588/644; %91). Dokuz vakanın hastaneye yatışı olurken; biri yoğun bakım ünitesine yatmıştır ve hiçbir ölüm bildirilmemiştir.³⁸

Kasım 2021'in sonlarında, Norveç'in Oslo kentinde 117 kişinin katıldığı bir Noel partisini takiben bir Omicron SARS-CoV-2 salgını tespit edilmiştir. %74'lük bir Omicron atak oranı gözlemlenmiş olup; çoğu vakada semptom gelişmiştir. Aralık 13 itibarıyla hiçbir vakanın hastane başvurusu olmamıştır. Bir vaka asemptomatik ve 74'ü (%91) en az üç semptom bildirmiştir. 81 vaka arasında en sık görülen semptomlar sırasıyla, öksürük (%83), ardından burun akıntısı/tıkanması (%78), yorgunluk/uyuşukluk (%74), boğaz ağrısı (%72), baş ağrısı (%68) ve ateş (%54)'tir. Hastalardan semptomların şiddetini 1'den (semptom yok) 5'e (önemli semptomlar) kadar derecelendirmesi istendiğinde; %42'si (33/79) 3. seviye semptom bildirirken, %11'i (9/79) seviye 4 semptom bildirmiştir. Katılımcıların çoğu 30-50 yaşlarında olup; %96'sı tam aşılandır. Bu bulgular, Omicron varyantının daha bulaşıcı olabileceğini ve Delta ile karşılaştırıldığında aşılamanın enfeksiyonu önlemede daha az etkili olabileceğini düşündürmektedir.³⁹ SARS-CoV-2 aşılmasının, humoral ve hücrel bağışıklığı nötralize etmede ve daha da önemlisi, klinik deneylerde ve aşılardan dünya geneli hızlı dağıtımıyla COVID-19 enfeksiyonlarını, hastane ve yoğun bakım yatış oranları ile ölümleri azaltmada oldukça başarılı olduğu birçok

çalışmada bildirilmiştir.⁴⁰⁻⁴² Garcia-Beltran ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, SARS-CoV-2 Omicron varyantının mevcut aşı rejimleri altında aşı kaynaklı nötralize edici bağışıklıktan kaçtığı ve önceki varyantlardan daha bulaşıcı olduğunu vurgulanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada, üçüncü doz mRNA aşısı olan bireylerde Omicron'a karşı güçlü çapraz nötralize edici bağışıklık bulgusu bildirilmiştir. Ek mRNA aşı dozları ile güçlendirmenin wild tip SARS-CoV-2'ye karşı daha yüksek nötralizasyon titrelerini indüklemeye ek olarak, hümorale bağışıklığın genişliğini ve Omicron gibi yüksek oranda mutasyona uğramış SARS-CoV-2 varyantlarına karşı çapraz reaktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir.⁴⁴ Bu sonuçlar, mevcut aşılardan gelecekteki VOC tarafından hümorale bağışıklıktan kaçınmanın üstesinden gelebileceğini düşündürmektedir.

Omicron varyantı bulaş yolu ve yayılım

Omicron'un insanlar arasında daha kolay yayılma yeteneği ve şu anda mevcut olan antikorlara direnme yeteneği kazanmış olabileceği özellikle endişe verici bir durumdur. Omicron varyantının daha bulaşıcı olabileceğini ve Delta ile karşılaştırıldığında aşılamanın enfeksiyonu önlemede daha az etkili olabileceği bildirilmektedir.⁴⁵ Bu durum, maske takmak, ortamı sık sık havalandırmak, sosyal mesafeyi korumak ve el yıkamak dahil olmak üzere sıkı tedbirlerin önemini vurgulamaktadır. Bu tedbirlerin diğer varyantların bulaşını engellemede etkili olduğu kanıtlanmıştır ve ayrıca Omicron varyantı ile başa çıkmada da etkilidir. Bunlara ek olarak, erken tanı ve hızlıca karantina önlemlerinin uygulanması pandemi sırasında virüs bulaşmasını en aza indirebilecek önemli faktörlerdir. Omicron ile enfekte vakaların artmasıyla birlikte, spike genini hedef alan PCR testlerinin başarısızlığının arttığını gösteren epidemiyolojik kanıtlar vardır. Bu nedenle doğru tanı testlerinin geliştirilmesi, hem teşhis edilen vakaların zamanında izolasyonu ve tedavisini sağlamak için hem de Omicron varyantının bulaşının engellenmesi için önemlidir.⁴⁶

Omicron laboratuvar tanısı

SARS-CoV-2 varyantlarını (Omicron veya diğer varyantlar) özel olarak tespit etmek için yetkilendirilmiş, belirlenmiş veya onaylanmış tanı testleri kısıtlıdır. Ancak sekans yöntemiyle saptanabilmektedir. Şu anda COVID-19 testleri, belirli varyantlar için değil, SARS-CoV-2 virüsünü kapsamlı bir şekilde saptamak için geliştirilmiş konsensüs testlerdir. Bazı laboratuvarlar, yaygın olarak kullanılan bir PCR testi için, üç hedef geninden birinin tespit edilmediğini (S geni hedef başarısızlığı) göstermiştir ve bu nedenle bu test, dizileme ile onaylanana kadar bu varyant için bir işaretleyici olarak kullanılabilir. Bu yaklaşımla, bu varyantın önceki dalgalanmalardan daha hızlı oranlarda arttığı bulunmuştur. Bu, varyantın hızlı bir büyüme avantajına sahip olabileceğini düşündürmektedir.⁴⁷

Omicron varyantı, spike (S) geninde ($\Delta 69-70$) bir delesyona sahiptir. Çoklu genetik hedeflere sahip bazı moleküler testler, S-gen delesyon kısmını da kapsayan bir hedef içerir. Bu mutasyonun varlığı, bir S-gen hedef başarısızlığı ile sonuçlanabilir (S-gen Target failure:(SGTF), ayrıca bir S-gen bırakma olarak da adlandırılır). S-gen hedefi başarısız olur, diğer hedeflerin bu virüsün varlığında pozitif kalması beklenir. SGTF, bir numunedeki varyantı karakterize etmek için dizileme ihtiyacını bize işaret edebilir. SGTF diğer varyantlarda gözlenmiştir ve bu nedenle Omicron varyantına özgü değildir. SGTF, S-gen hedefinin duyarlılığı nedeniyle S

geninde bir mutasyon olmaksızın da gözlenmiştir. Bu nedenle, bu testler Omicron varyantının bir tanı aracı veya spesifik tanımlayıcısı olarak kullanılamaz. SGTF tipik olarak Delta varyantında gözlenmez. ABD ve tüm dünyada dolaşan birincil varyant Delta olduğundan, SGTF profiline sahip numuneler potansiyel olarak Omicron varyantları olabilir ve sıralama doğrulaması için öncelik verilmelidir. SGTF'ye sahip olabilecek bir test kullanılıyorsa, potansiyel bir Omicron varyantı olan bir vakayı belirlemeye yönelik halk sağlığı sürveyans çalışmalarında bu PCR testi kullanılabilir.⁴⁸ Yüksek mutasyon sayısı nedeniyle bu yeni varyantla ticari ve şirket içi geliştirilen SARS-CoV-2 spesifik PCR testlerinin performansı hakkında endişeler dile getirilmiştir. Genel olarak, moleküler tanı testleri, korunan bölgeleri (yani, zaman içinde mutasyon biriktirme olasılığı en düşük olan genomik diziler) hedeflemelidir. SARS-CoV-2 pandemisinin bu aşamasında, benzeri görülmemiş sayıda genom mevcuttur ve teşhis için uygun aday korunmuş alanlar kolayca tanımlanabilir. Mevcut dolaşımda olan varyantlarda sürekli verimli primer bağlanmasını sağlamak için, seçilen tanı hedefleri üreticiler ve laboratuvarlar tarafından düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Özellikle Omicron gibi yeni bir VOC'un yayılması gibi ortaya çıkan bir durumda, bunun önemli sonuçları vardır. Yeni nesil dizileme yaklaşımları, özellikle yeni Omicron varyantı gibi büyük ölçüde değiştirilmiş soylarda fonksiyonel boşluklar için test edilmesi gereken PCR primerlerini kullanır. Laboratuvarlar, mevcut sistemlerin performansını hızlı bir şekilde değerlendirmek için pozitif vakalardan RNA primerlerini paylaşmalıdır.⁴⁹

Omicron ile mücadelede dünya yaklaşımları

Tüm dünyada Omicron'la mücadelede benzer ve farklı yaklaşımlar devam etmektedir. Örneğin ABD, 16 yaşından büyük herkes için güçlendirici aşı dozuna izin vermiştir. Ayrıca negatif bir COVID-19 test sonucunun ABD'ye bağlı uluslararası bir uçuşa binmek için gereken süre 72 saatten 24 saate indirilmiştir. Bunların yanı sıra SARS-CoV-2 için hızlı testlerin tüm ABD vatandaşlarına ücretsiz olarak kullanımına hazır hale getirilmesi için hazırlıklar sürmektedir. Sürveyans ve aşı etkinliğinin izlenmesi konusundaki artan çabalarda bunlara ilave yaklaşımlardır.⁴

Avrupa ülkeleri de acil ortak eylem planı üzerinde çalışmalar yapmaktadır. SARS-CoV-2 Omicron varyantı, güçlendirici aşılama hızı davranan Avrupa ülkeleri de dahil olmak üzere, yüksek aşı düzeyine sahip ülkelerde bile hızla yayılmaktadır. Avrupa Birliği üye devletleri, bir Avrupa Sağlık Birliği ilkesini kabul etmiş ve bir Sağlık Acil Durumlarına Hazırlık ve Müdahale Otoritesi oluşturmak için önlemler almıştır. Acil eylem ihtiyacı, aşılama veya daha önceki varyantlarla önceden enfeksiyondan kaynaklanan antikorların Omicron'u nötralize etme kabiliyetini azalttığı ve sık sık yeniden enfeksiyonlara yol açtığına dair laboratuvar ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bilgiden kaynaklanmaktadır. Omicron ile enfeksiyonlar yüksek oranda aşılanmış popülasyonlarda daha az şiddetli hastalığa ve daha az ölümle sonuçlansa da; birçok ülkede hala yüksek düzeyde hastaneye yatışlara neden olmakta ve sağlık hizmetleri ve diğer temel çalışanlar arasındaki enfeksiyonlar nedeniyle sağlık hizmetleri üzerindeki baskıyı şiddetlendirmektedir. Güney Afrika'dan gelen ve medya kuruluşları tarafından desteklenen ilk raporlar, Omicron'un "hafif" hastalığa neden olduğunu öne sürerken, DSÖ Genel Direktörü, bu şekilde kategorize edilmemesi gerektiğini savunmuştur.⁵⁰ Avrupa birliği Omicron çalışmaları için iki kritik soru bildirmiştir; (i) aşının zaman içinde enfeksiyonlara

ve ciddi hastalıklara karşı ne kadar koruduğu, (ii) Omicron'un ne kadar artmış bulaştırıcı özelliği olduğu ve/veya bağışıklıktan kaçışı, hem artan hasta sayısı hem de personel yokluğu nedeniyle sağlık sistemlerine ne tür baskılar yapacağı. Avrupa çapında acil, birleşik ve koordineli bir yanıt için 3 basamaklı çağrı yapılmıştır:

1. İlk olarak, sağlık sistemlerinin tıkanmamasını sağlamak, kamu hayatını ve ekonomiyi korumak için bulaşın acilen azaltılması gerekmektedir. Evden çalışma, maske zorunluluğu ve kapalı toplantıların azaltılması gibi etkili önlemlerin uygulanmasına özen gösterilmelidir.

2. İkincisi, çocukların eğitimden güvenli bir şekilde yararlanmalarını sağlayacak şekilde onların korunması söz konusudur. Güney Afrika ve ABD'den, bunun Avrupa'ya nasıl yansıdığı hala belirsiz olsa da, toplum içinde yüksek oranda bulaşma ile ilişkili olarak çocuklar arasında hastaneye kabulde keskin bir artış olduğuna dair açık sinyaller vardır. Şu anda çocuklar için onaylanmış birkaç anti-COVID tedavisi olduğunu ve yetişkinler için onaylananların da yetersiz olduğunu belirtmeliyiz. Avrupa ülkeleri, şimdiye kadar okullarda COVID-19'a nasıl tepki verdikleri konusunda büyük farklılıklar göstermiştir. Şimdilik, Avrupa meslek kuruluşları, Avrupa Komisyonu ve DSÖ'nün Avrupa Bölgesi dahil olmak üzere ilgili tüm faktörleri, hem güvenli sınıflarda hem de uzaktan eğitimde iyi uygulama deneyimlerinin nasıl paylaşılacağı konusunda acil tartışmalar yapmaya çağırılmıştır.

3. Üçüncüsü, çocuklar da dahil olmak üzere daha fazla bireyin aşılabilmesi için, pediatrik dozların stoklarının artırılması gerekmektedir. Ancak bu hazırlık Omicron dalgasını yenmek için yeterince hızlı olmayacak, daha sonrası varyantlar için hazırlanmış olacaktır. Ancak Avrupa'nın da dünyayı güvenli hale getirmek için daha fazlasını yapması gerekiyor. Buna, COVID-19 testlerin yaygınlaştırılması, tedavi ve COVID-19 Aşı Erişim Kolaylığı (COVAX) için ek desteğin yanı sıra düşük ve orta gelirli ülkelerde üretimi kolaylaştıracak önlemler de dahildir.

Omicron ve Türkiye

Omicron varyantı ülkemizde de baskın varyant haline gelmiştir. Vaka sayıları Aralık 2021'e göre yaklaşık dört kat artmıştır. Fakat salgının ilk dönemlerine kıyasla, enfekte olanların çok daha düşük bir oranı hastaneye yatırılmaktadır. Önceki aya göre hastanelerimizde tedavi edilmesi gereken hasta sayısında yaklaşık %10'luk bir artış olmuştur.

13 Ocak 2022 tarihli Sağlık Bakanlığı verilerine göre, son 24 saatte, Türkiye'de toplam 410 bin 116 test yapılmış, 75 bin 564 yeni vaka gözlenmiştir. Aynı günde 51 bin 675 kişi de sağlığına kavuşurken COVID-19 nedeniyle 153 kişi hayatını kaybetmiştir.⁵¹ Yine Türkiye'de bilim Kurulunun aldığı kararlarda; COVID-19 aşısı ve hatırlatma dozunu olmuş temaslı kişilerin karantinaya alınmaması, izolasyon konusunda ise pozitif vakaların tamamının yedi gün izolasyonu tamamladıktan sonra test yaptırmaksızın izolasyondan çıkabilecekleri, hastalığın ulaştığı yaygınlık seviyesi de dikkate alındığında tarama amaçlı ve temaslı kişilerde PCR testi zorunluluğunun kaldırıldığı, bundan böyle PCR testi yalnızca semptom gösteren kişilere yapılabileceği bildirilmiştir.⁵²

Omicron varyantına aşılmanın etkinliği ve aşı direnci

Aşılar, COVID-19'u kontrol etmek ve pandemiyi bir sonraki aşamaya kaydırmaya yardımcı olmak için en önemli araçtır. Bununla birlikte ABD'de aşı tereddütü veya reddi, en azından

kısmen yanlış bilgilendirme ve siyasi bölünme ile bağlantılı olarak büyük bir engel olmaya devam etmektedir. 20 Aralık 2021 itibarıyla, ABD'de nüfusun yaklaşık %62'sine tam olarak aşılama yetecek kadar yaklaşık 500 milyon doz COVID-19 aşısı uygulanmıştır.^{1,2} Ayrıca, nüfusun yaklaşık %30'u ilave doz almıştır. Aşılama oranları coğrafi olarak farklılık göstermekte birlikte; dokuz eyalette ve Porto Riko'da nüfusun %70'inden fazlası tam olarak aşılanmıştır, oysa dört eyalette oran %50'den azdır.^{4,5}

Delta ve Omicron varyantlarının yüksek bulaşıcılığı göz önüne alındığında, tüm ABD nüfusu için aşılama kapsamını %80 ila %85'in üzerine çıkarmak hedef olmalıdır. Ama bunun önünde birçok farklı hukuki ve ekonomik engeller de bulunmaktadır. 17 Aralık 2021'de Ohio, Cincinnati'deki bir temizlik mahkemesi kararı, daha büyük özel işverenler için aşı yetkisinin ilerlemesine izin vererek, milyonlarca ABD işçisini etkileyebilecek bir farklılık hakkındaki önceki bir kararı tersine çevirdi.⁵³ Bu sonuç, özel işveren temelli aşı yetkileri uğraşı ile ABD Yüksek Mahkemesi tarafından karara bağlanacaktır. Öngörülebilir gelecekte, yüksek oranda aşılanmış toplulukların, çoğunlukla aşılanmamış kişilerde meydana gelen klinik olarak ciddi enfeksiyonlarla, düşük aşı oranlarına sahip topluluklardan daha iyi durumda olmaları muhtemeldir.

“Tam aşı” tanımı

Omicron varyantının yayılması nedeniyle enfeksiyon vakaların sayısı arttıkça, bir seri aşılamanın (seri çift doz) enfeksiyondan korumada yeterli olup olmadığının tartışılması önemli olacaktır. Bazı kanıtlar, daha önce SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kişiler arasında daha az dozla daha yüksek bir bağışıklık tepkisi olduğunu öne sürse de mevcut CDC önerileri, bir salgın piki durumunda bir doz aşının atlanmasını desteklememektedir.

ABD için "Tam aşılanmış" tanımının 3 doz mRNA aşısı (bir seri aşılama ve artı bir destekleyici doz) içerecek şekilde değiştirilmesi gerekip gerekmediğine ilişkin sorular da gündeme gelmiştir. Uluslararası seyahat, yemek, iç mekan etkinliklerine katılmak veya zorunluluklar nedeniyle aşılama durumunun gerekli olduğu durumlarda 2 doz aşı olmayı "tam aşı" olarak tanımlamaktadır. Şu anda CDC, tam olarak aşılanmış olmanın, Johnson & Johnson/Janssen tek doz aşısını veya bir mRNA aşısından iki doz yapıldıktan 2. hafta sonra anlamına geldiğini belirtmektedir. Bununla birlikte, giderek artan sayıda üniversite, spor organizasyonu nedeni ile bazı eyaletler birincil seri artı bir güçlendirici aşılama dozunu tam olarak aşılanmış olarak tanımlamaktadır.

Bu arada Türkiye'de geliştirilen Turkovac aşısı ile ilgili olarak bakanlık açıklaması da bugünlere denk gelmiş; Turkovac aşısının Hacettepe Üniversitesinde yürütülen primer aşılama faz 3 sonuçlarına göre (1182 gönüllüden elde edilen sonuçlar) Turkovac aşısının karşılaştırma kolu olan Sinovac aşısından daha etkili olduğu, Turkovac aşısının Faz 1 aşamasında 44 gönüllü, Faz 2 aşamasında 250, Faz 2b aşamasında 222 gönüllü ve Faz 3 hatırlatma dozu çalışmasında ise 4.244 gönüllüden elde edilen güvenlik verileri ile aşının acil kullanım onayı aldığı bildirilmiştir. TURKOVAC, Koçak Farma'nın Türkiye Sağlık Enstitüleri ile işbirliği ile geliştirdiği, üretiminde Vero 6 hücre hattının kullanıldığı bir COVID-19 aşısıdır. Aşının Faz 1 denemesi (NCT04691947) Kasım 2020'de Türkiye'de 44 katılımcı ile yapılmıştır. 10 Şubat 2021'de, ERUCOV-VAC aşısı, 18-64 yaşları arasındaki en az 250 gönüllü insan üzerinde değerlendirilmiş ve bu faz 2 klinik çalışmasında kabul edilebilir immünojenisite ve güvenlikle sonuçlanmıştır. En

yaygın olarak kullanılan aşı adjuvanı olan alüminyum hidroksit içinde hazırlanan ERUCOV-VAC'ın klinik öncesi immünojenitesini, koruyucu etkinliğini ve güvenliğini transgenik fareler (K18-hACE2), yaban gelinciği ve BALB/c farelerinden oluşan üç hayvan modelinde değerlendirilmiştir. ERUCOV-VAC'ın güvenliğini test etmek için hCoV-19/Turkey/ERAGEM-001/2020 suşu kullanılmıştır. BALB/c farelerinde aşının yüksek oranda immünojenik olduğu ve önemli bir bağışıklık tepkisi indüklediği bulunmuştur. K18-hACE2 farelerinde, ERUCOV-VAC aşısı, ölümcül bir SARS-CoV-2 tehdidine karşı %100 koruma gösterdi. En yaygın minör yan etki enjeksiyon yerindeki lokal rahatsızlıktır.⁵⁴

Omicron varyantında longCOVID kliniği değişir mi?

Omicron hakkında bilgiler daha çok yeni olmakla beraber; önceki tüm varyantlardan longCOVID hakkında şimdiye kadar bildiğimiz şey, longCOVID'in ciddiyetinin, akut hastalığın ciddiyeti ile direkt ilgili olduğudur. Şimdiye kadar Omicron hakkında öğrendiğimiz şey, daha hafif veya biraz daha az şiddetli klinik olma eğiliminde olmasıdır. Omicron'un deltadan biraz daha hafif seyirli klinik yapması nedeni ile daha az longCOVID riski anlamına gelebilir ancak sıfır risk anlamına da gelmez. Ancak, daha az şiddetli akut hastalığa neden olduğu fikri zaman içinde daha da olgunlaşırsa, daha az longCOVID riskine dönüşebilir.

Omicron'un akut fazda gerçekten daha az şiddetli olup olmadığı netleşirse ki bu, bazı raporlar bunun daha az şiddetli olduğunu ve akciğerleri gerçekten çok fazla etkilemediğini öne sürmektedir. Klinik olarak Omicron ile daha az şiddetli enfeksiyonlar gözlenmektedir. Bu, genel olarak longCOVID için iyiye işaret edebilir ve bize longCOVID için daha düşük bir risk ve daha az insidans gösterebilir.

LongCOVID tanım itibari ile akut enfeksiyondan aylar sonra beliren ilgili belirtiler toplamıdır. Şimdiye kadar, Omicron akut faz enfeksiyonunun üzerinden çok uzun zaman geçmemiştir. Bildiğimiz gibi, longCOVID ile semptomlar ilk enfeksiyondan haftalarca sonra ortaya çıkmakta veya devam etmektedir. Genel olarak, önceki varyantlarla, longCOVID'de gördüğümüz şey, uzun süreli COVID riskini maddi olarak etkileyecek en önemli özelliğin ister delta ister diğer varyantlar olsun, gerçekten akut enfeksiyonun ciddiyeti olmasıdır. Enfeksiyonun şiddeti ya da hastalığın akut evresindeki ilk 30 gün içinde insanların gerçekten hastanede olması gerekip gerekmediği durumu risk profilini önemli ölçüde değiştirmektedir. Ventilatorde veya yoğun bakımda olmaları gerekiyorsa, bu riski daha da artırmaktadır.⁵⁵

Sonuç

COVID-19 Aşılı ve buna yönelik ilaçlardaki ilerlemelere rağmen dünya, pandeminin potansiyel olarak bugüne kadar ki en tehlikeli aşamasına girmektedir. Ocak-Mart'2022 kış döneminde üçlü bir solunum virüsü tehdidi oluşabilir: Delta, Omicron ve mevsimsel grip. COVID-19'a ek olarak ve grip aktivitesinin alışılmadık derecede düşük olduğu geçen yılın aksine, bu kış önemli bir grip mevsimi gözlenebilir. Ülkemizde de bu kış sezonunda çalışma gruplarında influenza A(H3N2) olguları bildirilmektedir (yayınlanmamış data). ABD'de ise birkaç üniversite kampüsünde influenza A(H3N2) salgınları rapor edilmiş olup şimdiye kadar ulusal grip vakası sayıları hala düşük olmakla beraber CDC sürveyansı 2000'den fazla solunum numunesinin şimdilerde

influenza için pozitif test edildiğini, bu sayının 2020-2021 sezonunun tamamından fazla olduğunu göstermektedir.⁴

Toplumun sağlığına olumsuz etkilerini ve özellikle de sağlık kaynakları üzerindeki baskıyı azaltmak, hem grip hem de COVID-19'a karşı aşılamaı artırmak için, takviye dozları da dahil olmak üzere çok güçlü çabalara gereksinim vardır. Aşılammış kişiler için kış ayları muhtemelen ciddi hastalık ve ölüm riskinin arttığı bir dönem olacaktır. Aşılammış kişiler ve özellikle güçlendirilmiş dozlu aşıları olanlar için enfeksiyonların hafif olma olasılığı daha yüksektir ve muhtemelen tıbbi müdahale gerekemeyebilecektir.⁴

Omicron varyantının kökenleri henüz belirsiz olsa da SARS-CoV-2'nin kalıcı küresel yayılımı, ek varyantların ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır. Bu nedenle, COVID-19'u kontrol etmeye yönelik yerel çabaların başarısı, ortaya çıkan varyantlar için etkili gözetime ve küresel olarak aşılarla erişime de bağlıdır. Bu nedenle, küresel aşı arzını istikrara kavuşturmanın yanı sıra üretim, dağıtım ve aşı alımını güçlendirmeye yönelik çabalar, yalnızca kaynakları sınırlı ülkelerde hastalık, ölüm oranını azaltmak ve ekonomilerini korumakla kalmayacak, aynı zamanda yüksek gelir düzeyli ülkelerdeki salgın mücadelesini destekleyecektir. Pandemi tam olarak sona ermemiştir, vaka sayılarındaki dalgalanmalar da devam etmektedir. Ancak şimdilik yayılmayı kontrol etmek ve toplumların temel yaşam faaliyetlerini sürdürebilmeleri için elimizde bazı imkanlar/araçlar mevcuttur ve bunlar acilen kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet.* 2021;22(12):757-773. doi:10.1038/s41576-021-00408-x.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html Published Dec. 1, 2021. Accessed January 20, 2022.
3. World Health Organization (WHO). COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 57, <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---14-september-2021> Published September 14, 2021. Accessed January 20, 2022.
4. Del Rio C, Omer SB, Malani PN. Winter of Omicron-The Evolving COVID-19 Pandemic. *JAMA.* 2022;327(4):319-320 doi:10.1001/jama.2021.24315.
5. Del Rio C, Malani PN, Omer SB. Confronting the Delta variant of SARS-CoV-2, summer 2021. *JAMA.* 2021;326(11):1001-1002. doi:10.1001/jama.2021.14811.
6. Kupferschmidt K. Where did 'weird' Omicron come from? *Science.* 2021;374(6572):1179. doi: 10.1126/science.acx9738.
7. Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J Med Virol.* 2021;94(4):1641-1649. doi:10.1002/jmv.27526.
8. World Health Organization (WHO). Enhancing readiness for Omicron (B.1.1.529): technical brief and priority actions for member states. [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states) Published January 7, 2022. Accessed January 16, 2022
9. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10317):2126-2128. doi:10.1016/S0140-6736(21)02758-6.

10. World Health Organization (WHO). South Africa. 2021. <https://covid19.who.int/region/afro/country/za>. Published January 3, 2022. Accessed January 16, 2022.
11. World Health Organization (WHO). B.1.1.529. 2021. https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.529.html. January 19, 2022. Accessed January 20, 2022.
12. Graham F. Daily briefing: Omicron coronavirus variant puts scientists on alert. *Nature*. 2021 doi: 10.1038/d41586-021-03564-6.
13. The New York Times. Tracking Omicron and Other Coronavirus Variants. <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/coronavirus-variant-tracker.html> Update May 24, 2022; Access Date: July 4, 2022.
14. Ferron F, Subissi L, Silveira De Moraes AT, et al. Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(2):E162-E171. doi:10.1073/pnas.1718806115.
15. De Villiers CB, Blackburn L, Cook S, Janus J. SARS-CoV-2 Variants. PHG Foundation for FIND. 2021. Available at: <https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2021/03/COVID-variants-report-FINAL-12MAR2021.pdf>
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html Published Dec. 1, 2021. Accessed January 20, 2022.
17. World Health Organization (WHO). COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 57, <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---14-september-2021> Published September 14, 2021. Accessed January 20, 2022.
18. Janik E, Niemcewicz M, Podogrocki M, Majsterek I, Bijak M. The Emerging Concern and Interest SARS-CoV-2 Variants. *Pathogens*. 2021;10(6):633. doi:10.3390/pathogens10060633.
19. Mohammadi M, Shayestehpour M, Mirzaei H. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Braz J Infect Dis*. 2021; 25(4):101606. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101606.
20. UpToDate. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. 2021 <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H874583070>. Published January 13, 2022. Accessed January 20, 2022.
21. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> Published January 17, 2022. Accessed January 20, 2022.
22. Pulliam JR, van Schalkwyk C, Govender N, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *Science*. 2022;376(596). doi:10.1126/science.abn4947.
23. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020;182(4):812-827.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.06.043.
24. Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*. 2021;592(7852):116-121. doi:10.1038/s41586-020-2895-3.
25. Volz E, Hill V, McCrone JT, et al. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell*. 2021;184(1):64-75.e11. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.020.
26. Khateeb J, Li Y, Zhang H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches. *Crit Care*. 2021; 25(1):244. doi:10.1186/s13054-021-03662-x.
27. Sars-CoV-2 circulating variants. <https://viralzone.expasy.org/9556> Published September 14, 2021. Accessed January 20, 2022.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1. 529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-emergence-spread-SARS-CoV-2%20B.1.1.529-variant-concern-Omicron-for-the-EU-EEA-Nov-2021.pdf>. Published November 26, 2021. Accessed January 20, 2022.
29. Martínez-Baz I, Miqueleiz A, Casado I, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection and hospitalisation, Navarre, Spain, January to April 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(21):2100438. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.21.2100438.
30. Zuckerman NS, Fleishon S, Bucris E, et al. A Unique SARS-CoV-2 Spike Protein P681H Variant Detected in Israel. *Vaccines (Basel)*. 2022;9(6):616. doi: 10.3390/vaccines9060616.
31. Tian D, Sun Y, Xu H, et al. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Med Virol*. 2022;94(6):2376-2383. doi: 10.1002/jmv.27643.
32. Ren SY, Wang WB, Gao RD, Zhou AM. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases*. 2022;10(1):1-11. doi: 10.12998/wjcc.v10.i1.1.
33. Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, et al. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(24):8012-8018. doi:10.26355/eurrev_202112_27652.
34. Araf Y, Akter F, Tang YD, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825-1832. doi: 10.1002/jmv.27588.
35. Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, et al. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(24):8012-8018. doi:10.26355/eurrev_202112_27652.
36. Jia H, Wang H, Cao L, et al. Genetic analysis of a SARS-CoV-2 Omicron variant from a Chinese traveler returning from overseas. *Emerg Microbes Infect*. 2022;5:1-9. doi:10.1080/22221751.2022.2025747.
37. Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis*. 2021;116:38-42. doi:10.1016/j.ijid.2021.12.357.
38. Espenhain L, Funk T, Overvad M, et al. Epidemiological characterisation of the first 785 SARS-CoV-2 Omicron variant cases in Denmark, December 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(50). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101146.
39. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill*. 2022;26(50). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147.
40. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187-2201. doi:10.1056/NEJMoa2101544.
41. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
42. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
43. Griffin JB, Haddix M, Danza P, et al. SARS-CoV-2 Infections and Hospitalizations Among Persons Aged ≥ 16 Years, by Vaccination Status - Los Angeles County, California, May 1-July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(34):1170-1176. doi:10.15585/mmwr.mm7034e5.
44. Garcia-Beltran WF, St Denis KJ, Hoelzemer A, et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell*. 2022;185(3):457-466.e4. doi:10.1016/j.cell.2021.12.033.
45. Ren SY, Wang WB, Gao RD, et al. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases*. 2022;10(1):1-11. doi: 10.12998/wjcc.v10.i1.1.

46. He X, Hong W, Pan X, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm*. 2021;2(4):838–45. doi: 10.1002/mco2.110.
47. World Health Organization. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. 26 November 2021. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) Published November 26, 2021. Accessed January 18, 2022.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). update for Omicron. https://www.cdc.gov/csels/dls/locs/2021/12-03-2021-lab-alert-CDC_Update_SARS-CoV-2_Omicron_Variant.html Published December 6, 2021. Accessed January 17, 2022.
49. Metzger CMJA, Lienhard R, Seth-Smith HMB, et al. PCR performance in the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern? *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w30120. doi:10.4414/smw.2021.w30120.
50. Opinion. Europe must come together to confront omicron. *BMJ* 2022; 376 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o90> Published January 13, 2022. Accessed January 17, 2022.
51. T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>. Published March 11, 2020. Accessed January 20, 2022.
52. T.C. Sağlık Bakanlığı. Koronavirüs Bilim Toplantısına İlişkin Açıklama (12.01.2022). <https://www.saglik.gov.tr/TR,87133/koronavirus-bilim-kurulu-toplantisina-iliskin-aciklama-12012022.html>. Yayın Tarihi 12 Ocak 2022. Erişim Tarihi 20 Ocak 2022.
53. Hirsch L, Goldberg E, Savage C. Appeals court reinstates OSHA’s vaccine mandate for workers at larger businesses. *New York Times*. December 17, 2021. <https://www.nytimes.com/2021/12/17/business/osha-vaccine-mandate.html>
54. Pavel STI, Yetiskin H, Uygut MA, et al. Development of an Inactivated Vaccine against SARS CoV-2. *Vaccines*. 2021; 9(11):1-20. doi: 10.3390/vaccines9111266.
55. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(11):2851-2862. doi:10.1681/ASN.2021060734.