



BİLİM VE AYDINLANMA AKADEMİSİ

TOPLUM SAĞLIĞINI GELİŞTİRME VE
KORUMA BİLİM ALANI

BİYOLOJİK HAREKET VE EVRİM
BİLİM ALANI

PANDEMİDE GÜNCEL AŞILAMA VERİLERİ VE MUTASYONLARIN SÜRECE ETKİSİ

ŞUBAT 2021



Koronavirüs salgınında bir yıl geride kaldı. Öncelikle toplum sağlığı başta olmak üzere eğitim, ekonomi, kültür-sanat gibi pek çok alan bu bir yılda büyük darbeler aldı. Emekçi sınıflar hayatları pahasına ve bir yıl öncesine göre daha zor ekonomik koşullarda virüs tehdidi altında yaşamlarını sürdürüyorlar. Kapitalizm doğası gereği, SARS-CoV-2'yle mücadele edemeyince ve salgın uzadıkça toplumlar üzerindeki olumsuz etkiler de gittikçe ağırlaşıyor.

Salgının seyrini belirleyecek en önemli gelişme COVID-19'a karşı geliştirilen aşılar oldu. Pandeminin hemen ilk aylarında başlayan aşı araştırmalarının sonucunda Aralık 2020 itibariyle acil kullanım onayı alan aşılardan uygulanmasına başlandı. Uzunca bir süre farklı aşılardan etkinliği, yan etkileri, üreten şirketlerin menşei ülkeleri gibi birçok konuyu içeren tartışmalar kamuoyunun gündemine bilimsel ve toplumsal sorumluluk gözetilmeden sokuldu. Dünya genelinde ve ülkemizde de aşılardan ilgili yer yer karşıtlığa varacak boyutlarda bir tereddüt yaşandı. Dünyada 75 ülkede yaygın aşılamanın başladığı günümüzde emperyalist rekabet içinde pazar kapma amacıyla yapılan kimi açıklamalar toplum sağlığı açısından tehdit oluşturmaya devam ediyor.

Salgınla mücadelenin önündeki en büyük engellerden biri yaygın aşılamanın ülkemizde ve dünyada yeterince hızlı yapılamamasıdır. Dünyada aşıya ulaşamayan ve yakın vadede ulaşması mümkün gözükmeyen ciddi bir nüfus bulunuyor. Emperyalist ülkeler aşı stokluyor, anlaşmalarla ülkeleri kendisine bağlayan şirketler ise aşı tedarikine yetişemiyor.

Salgının seyri açısından bir diğer önemli etken ise son aylarda ortaya çıkan SARS-CoV-2 varyantları oldu. Virüslerin, evrimsel süreçler içinde değişime uğramaları doğaldır. Salgınla mücadelede gerekli halk sağlığı önlemlerinin alınmaması, virüsün toplum içinde yaygın olarak dolaşmaya devam etmesi ve salgının uzaması da yeni varyantlarla karşılaşılması ihtimalini arttırmaktadır. Yeni varyantların olumsuz etkilerinin asgari düzeye indirilmesi için de hızlı ve yaygın bir aşılama gereklidir.

Bilim ve Aydınlanma Akademisi olarak; hazırladığımız raporla dünyadaki aşılama çalışmalarında son durumu, acil kullanım onayı alan aşılardan etkinlik ve güvenlik verilerini ve SARS-CoV-2'nin yeni varyantlarına dair güncel bilgileri kamuoyuna sunuyoruz.

Ve talebimizi hatırlatıyoruz: Parasız ve etkili bir aşılama ülkemizde ve dünyada hızla, yaygın bir şekilde uygulanmalıdır. Toplum sağlığı ve onun korunması için kullanılacak bilimsel-teknolojik gelişmelerin akıbeti tekellerin hesaplarına ve emperyalist ülkeler arasındaki hegemonya mücadelesine terk edilemez.

BİLİM ve AYDINLANMA AKADEMİSİ

DÜNYADA AŞILAMA NASIL İLERLİYOR? HANGİ AŞILAR KULLANILIYOR?

Geride bıraktığımız bir yıl içinde neredeyse tüm dünyayı etkisi altına alan COVID salgını bilim dünyasında ve özellikle de aşı teknolojisinde önemli gelişmeleri de beraberinde getirdi. Farklı birçok ülke ve şirket çok kısa süre içerisinde aşı geliştirme sürecine girdi ve ilk aşılar da Aralık 2020 içerisinde kullanılmaya başlandı. Her ülkenin ilgili kurumlarından "acil kullanım onayı" alan aşılar arasında ilk olarak Pfizer/BioNTech öne çıktı. mRNA teknolojisine dayalı olan bu aşıyı yine aynı teknolojiye dayalı olan Moderna aşısı izledi. Her iki aşı da Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kökenli şirketlerde üretilirken mRNA teknolojisini geliştiren ve bir Alman firması olan BioNTech, pandeminin erken safhalarında, Nisan 2020'de ABD'nin eski başkanı Donald Trump ile Almanya arasında küçük bir sürtüşme başlığı da olmuştu. Ancak Pfizer'in aşı üretme kapasitesine ihtiyaç duyan BioNTech geliştirdiği teknoloji üzerinden Pfizer ile erken dönemde bir ortaklık kurdu.

Öte yandan "resmi" anlamda ilk duyurulan aşı ise Rusya'da yer alan Gamaleya Ulusal Epidemiyoloji ve Mikrobiyoloji Merkezi tarafından geliştirilen Sputnik V aşısı oldu. Eylül 2020 sonunda Rusya tarafından "kullanıma gireceği" bilgisi açıklanan Sputnik V, bir adenovirüs vektör aşısı. Bu aşıya yakın bir tekniğe yaslanan AstraZeneca/Oxford aşısı da benzer bir tarihte ikinci aşama (faz II) çalışmalarını geride bıraktı ve hızla üçüncü aşamaya (faz III) geçti. İnaktif bir aşı olan ve Çin kökenli bir firmaya bağlı olarak üretilen Coronavac aşısı da aynı tarihlerde üçüncü aşama çalışmaya geçti. Bu çalışma Brezilya ve Malezya'nın yanı sıra Türkiye'de yürütüldü. Türkiye'de üçüncü aşama çalışması yapılan bir diğer aşı da Pfizer/BioNTech'ti.

Medyada geniş yer bulan bu beş aşı dışında onlarca ve hatta yüzlerce aşı da 2020 yılı içinde geliştirilme sürecine girdi. Şubat 2021 itibarıyla klinik öncesi geliştirme aşamasında olan aşı sayısı 179. Yine Şubat 2021 itibarıyla 21 aşı adayı farklı ülkelerde yürütülen üçüncü safha klinik çalışma aşamasında bulunuyor [1].

Bu raporun hazırlandığı günlerde ise 9 aşı "acil kullanım" onayı almış durumda [2]. Farklı etki mekanizmalarına sahip bu aşıları yine farklı ülkeler kullanıyor. Tablo 1'de hali hazırda kullanım onayı verilmiş olan aşılar, etki mekanizması tipleri ve aşıya onay veren ya da kullanmakta olan ülkeler görülmüyor.

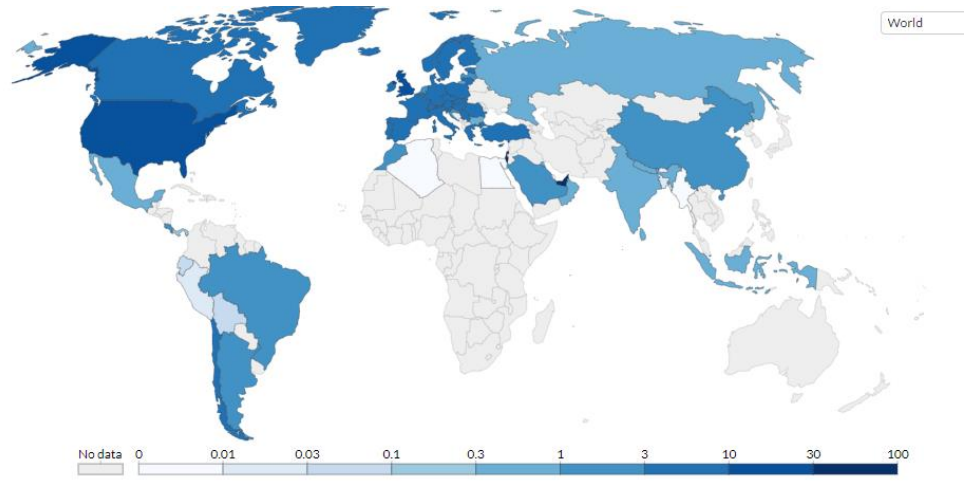
[1] <https://www.gavi.org/sites/default/files/covid/covid-19-vaccines-development-phases.jpg>

[2] <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Tablo 1. Acil kullanım onayı almış aşılar, tipleri ve onay aldıkları ülkeler

Aşı adı	Tipi	Geliştiren firma	Geliştiren ülke	Onaylayan/kullanan ülke
Comirnaty	mRNA	Pfizer, BioNTech; Fosun Pharma	Çokuluslu	Arnavutluk, Arjantin, Avustralya, Bahreyn, Kanada, Şili, Kolombiya, Kosta Rika, Ekvator, AB, Faroe Adaları, Grönland, İsrail, İzlanda, Irak, İsrail, Ürdün, Kuveyt, Malezya, Meksika, Norveç, Umman, Panama, Filipinler, Katar, Suudi Arabistan, Sırbistan, Singapur, İsviçre, BAE, İngiltere, ABD, DSO
Moderna COVID-19 Aşısı	mRNA	Moderna, BARDA	ABD	Kanada, AB, Faroe Adaları, Fransa, Grönland, İzlanda, İsrail, Norveç, Suudi Arabistan, Singapur, İsviçre, Birleşik Krallık, ABD
CoronaVac	İnaktif aşı	Sinovac	Çin	Azerbaycan, Bolivya, Brezilya, Çin, Şili, Endonezya, Türkiye
AstraZeneca COVID-19 Aşısı (Covishield)	Adenovir üs aşısı	BARDA, OWS	Birleşik Krallık	Arjantin, Bahreyn, Bangladeş, Brezilya, Şili, Dominik Cumhuriyeti, Ekvator, El Salvador, AB, Macaristan, Hindistan, Irak, Meksika, Fas, Myanmar, Nepal, Pakistan, Filipinler, Suudi Arabistan, Güney Afrika, Sri Lanka, Tayland, İngiltere, Vietnam
Adı yok	İnaktif aşı	Çin Ulusal İlaç Grubu (SinoPharm); Vuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü	Çin	Çin
Sputnik V	Viral vektör	Gamaleya Enstitüsü	Rusya	Cezayir, Arjantin, Ermenistan, Beyaz Rusya, Bolivya, Gine, Macaristan, İran, Meksika, Pakistan, Filistin, Paraguay, Rusya, Sırbistan, Tunus, Türkmenistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Venezuela
BBIBP-CorV	İnaktif aşı	Çin Ulusal İlaç Grubu (SinoPharm); Pekin Biyolojik Ürünler Enstitüsü	Çin	Bahreyn, Çin, Mısır, Macaristan, Ürdün, Irak, Fas, Pakistan, Peru, Sırbistan, Seyşeller, BAE
EpiVacCorona	Peptit aşı	Devlet Virüs ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi	Rusya	Rusya, Türkmenistan
Covaxin	İnaktif aşı	Bharat Biotech, ICMR	Hindistan	Hindistan

Yaygın aşılama ise Aralık ayı içerisinde başladı. İlk paket aşılarda teslim edilmesinden sonra farklı ülkeler tanımladıkları önceliklere göre aşılama programları uygulamaya başladılar. Her ne kadar toplumsal aşılamayı ilk başlatan ülke Çin olsa da aşılama konusunda en hızlı ülke İsrail oldu. Bu rapor yazılırken 75 ülke aşılamaya başlamıştı.

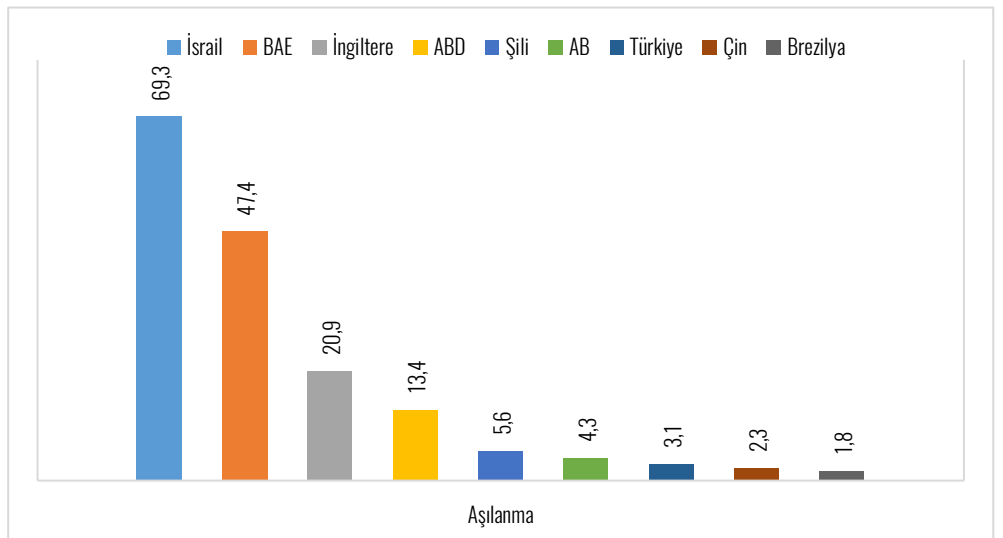


Şekil 1. Dünya SARS-CoV-2 aşı haritası (11.02.2021) Mavi rengin tonları toplumdaki aşılanma oranının (%) göstermektedir.

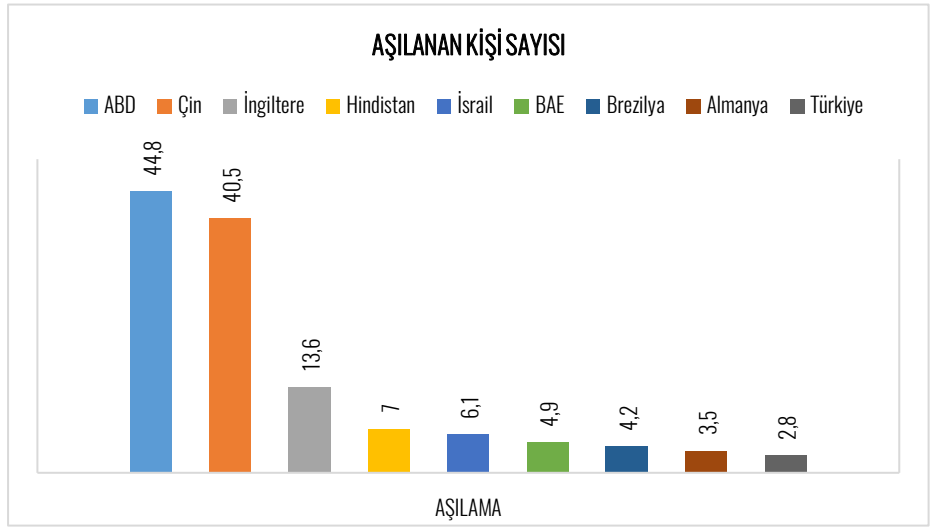
Çin'de aşılanma CoronaVac ile Kasım ayı sonunda başlarken İsrail'de ilk aşılanma 19 Aralık'ta başladı ve İsrail Pfizer/BioNTech aşısını tedarik eden, kullanan ilk ülke oldu. İsrail Şubat ortasına ulaşmadan toplumun %70'ine ilk doz aşığı uyguladı. Aşılanma oranında İsrail'i Birleşik Arap Emirlikleri takip ediyor. Çin tarafından üretilen SinoPharm aşısını kullanan BAE, nüfusun %50'sini aşılamış durumda.

Pfizer/BioNTech ve Moderna'nın mRNA aşılarını kullanan ABD'de ise aşılanma 22 Aralık'ta başladı. Pfizer/BioNTech aşısı kullanımında ABD'yi İngiltere ve Umman takip etti. İngiltere'de aşılanma oranı %20'yi ve ABD'de %13'ü ancak aştı.

Aşılanma konusunda farklı bir örneği ise Bahreyn oluşturdu. Aşılanma resmi olarak 26 Aralık'ta başladı ve hızla yaygınlaştırıldı. Bahreyn diğer ülkelerden farklı olarak bir Çin firması tarafından geliştirilen Sinopharm aşısını kullandı. Rusya ve Arjantin ise Sputnik V'i ilk kullanan ülkeler oldular.



Grafik 1. Seçilmiş bazı ülkelerde genel toplum aşılanma oranları (Şubat 2021, yüzde olarak).



Grafik 2. Seçilmiş bazı ülkelerde aşılanan kişi sayısı (Şubat 2021, milyon olarak).

ACİL KULLANIM ONAYI ALAN AŞILARIN ETKİNLİK ORANLARI NEDİR?

Aşı etkinliği, aşının o hastalığı önleme oranı, yani koruyuculuk oranıdır. Aşı olan ve olmayanlarda hastalığın görülme hızı saptandıktan sonra özel bir formül ile hesaplanır. Bilimsel olarak aşı etkinliğinin en az % 90 olması beklenir. Pandemi koşullarında ise, %50 etkinlik oranı DSÖ tarafından asgari kriter olarak belirlenmiştir (3).

DSÖ verilerine göre, COVID-19 a yönelik 153 aşı çalıştırma çalışması devam etmektedir. Bunlardan 35 tanesi Faz 3 aşamasındadır. Bu çalışmalardan bazıları Faz 3 ara sonuçları açıklayarak çeşitli ülkelerde yaygın kullanım onayı almıştır (4).

Açıklanan sonuçlara göre aşıların etkinlik oranları değişmektedir. ABD kökenli Moderna şirketince üretilen MRNA-1273 aşısı için etkinlik oranı %94,1 olarak sonuçlanmıştır (5).

Pfizer/BioNTech ticari ortaklığı ile üretilen BNT162b2 aşısı çalışmalarda %95 koruma sağlamıştır (6).

Astra Zeneca şirketi ve Oxford Üniversitesi iş birliği sonucunda geliştirilen ChAdOx1 nCoV-19 aşısının etkinlik oranı %70 olarak sunulmuştur (7).

Rusya'da Gamaleya Enstitüsü'nce üretilen vektör aşısı Gam-COVID-Vac için açıklanan etkinlik oranı %91,6'dır.

Çin menşeli Sinopharm şirketinin ürettiği inaktif aşının Birleşik Arap Emirlikleri çalışması %86, Çin çalışması %79 etkinlik oranı açıkladı (8).

Yine Çin'e bağlı bir diğer şirket olan Sinovac firmasının ürettiği Coronovac aşısı için farklı ülkelerden değişik sonuçlar açıklanmıştır. Türkiye'de %91, Endonezya'da %63, Brezilya'da

- [3] <http://bilimveaydinlanma.org/turkiyede-covid-19-salginini-durduracak-bir-asilama-yapilabilecek-mi/>
- [4] <https://covid-nma.com/vaccines/mapping/#>
- [5] <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035389>
- [6] <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034577>
- [7] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620326611?via%3Dihub>
- [8] <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01230-y>

%50,4 şeklindedir. Brezilya'daki çalışmada ulaşılan %50,4 genel etkinliği ifade ederken; aşının hafif hastalıktan koruma oranın %78, ağır hastalıktan koruma oranın ise %100 olduğu bildirilmiştir (9) (10).

MEVCUT AŞILARIN BİLDİRİLEN YAN ETKİLERİ NELERDİR?

Ülkemizde uygulanan Coronavac aşısı öncelikle sağlık çalışanlarına, sonrasında ise 65 yaş üzerindeki yurttaşlara uygulanmaya başlandı. Bu programla Şubat ayının başına gelindiğinde 2.612.718 kişi aşılanmıştı (7 Şubat 2021). Ülkemizde yapılan aşılama sonrası bildirilen yan etkiler; yorgunluk, baş ağrısı, ateş, titreme, kas/eklem ağrısı, kusma, ishal, aşı uygulanan bölgede ağrı, kızarıklık, şişlik gibi hafif yan etkilerdi (11). Ancak nadir de olsa alerjik reaksiyonların görülebileceği hem aşı üreticilerinden hem de uygulama yapılan yerlerden gelen haberler neticesinde görülmüş oldu.

Dünya genelinde en sık görülen yan etkiler yeni bir yöntemle geliştirilen mRNA aşıları sonrasında bildirildi. mRNA aşılarının daha yüksek antikor üretimine sebep olduğunun tespit edilmesi bir avantaj olmakla birlikte bu aşılarla bağlı alerjik yan etkilerin diğer yöntemlerle üretilen aşılarla kıyasla daha fazla olduğu da tespit edildi.

Pfizer/BioNTech firmasının geliştirdiği 43.548 gönüllüde yapılan aşı çalışmaları neticesinde, aşılananların yaklaşık yüzde 80'inde enjeksiyon bölgesinde ağrı görüldü. Ayrıca yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrısı ve kimi örneklerde geçici olarak lenf düğümlerinde büyüme izlendi. Bu yan etkiler gençlerde daha sık ve yoğundu (12).

Moderna firmasının geliştirdiği mRNA teknolojisi ile üretilen aşıda 30.420 gönüllüde yapılan çalışma neticesinde en sık enjeksiyon bölgesinde lokal yan etki izlendi, ağrı, kızarıklık, şişlik gibi. Sistemik yan etkilerde ise ateş, baş ağrısı, halsizlik, kırgınlık, bulantı-kusma, artralji(eklem ağrısı), miyalji(kas ağrısı), lenf bezlerinde büyüme gözlemlendi. Çalışmada aşı yapılan 3 kişide Bell felci (yüz felci) görüldü, fakat aşıya bağlı bir yan etki olduğu kesinlik kazanmadı (13).

AstraZeneca şirketi ve Oxford Üniversitesi'nin ürettiği aşının faz 3 aşısı çalışmasına katılan 11636 gönüllüde de benzer hafif yan etkilere ilaveten 3 kişide transvers miyelit (omurilik iltihaplanması) vakası bildirildi. Fakat çeşitli farklılıklar göstermesi nedeniyle aşıya bağlı bir yan etki olduğu netlik kazanmadı (14).

Bütün bu verilerle beraber mRNA aşısı uygulayan çeşitli ülkelerde aşılanan bireylerin aşı sonrası ölüm haberleri gündem oldu. Almanya' da aşılanan 842 bin kişinin 10'unda, Norveç'te 25 bin kişiden 23'ünde ve Belçika, ABD gibi ülkelerde aşılama sonrasında ölümler olduğu bilgisi medyada yer aldı. Bu ülkelerin sağlık kuruluşlarından yapılan açıklamalara göre ölümlerin 80 yaş üzerinde ve öncesinde ek kronik hastalığı olan kişilerde görüldüğü belirtildi. Ölüm sebepleri

[9] <https://sol.org.tr/haber/sinovac-covid-19-asisinin-faz-iii-sonuclarini-acikladi-25600>

[10] <https://www.klimik.org.tr/koronavirus/koronavirus-asilari-hakkinda-klimik-dernege-gorusu/>

[11] <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77715/covid-19-asisi-sonrasi-yan-etkiler.html>

[12] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>

[13] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>

[14] [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32623-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32623-4/fulltext)

tam netleşmemiş olmakla birlikte ağırlıklı olarak aşıya karşı gelişen alerjik reaksiyon sebebi üzerinde duruluyor. Bu konuda aşının yan etkisine dair bilimsel çalışmalar devam ediyor.

Yeni yayımlanan bir çalışmada, ABD’de 14 Aralık 2020-18 Ocak 2021 tarihleri arasında 10 milyon doza yakın Pfizer-BioNTech ve 7,5 milyon doza yakın Moderna aşısı uygulamasında ortaya çıkan anafilaksi vakaları yer aldı. Anafilaksinin derecesi ve uygulanan müdahale değişmekle birlikte toplamda sadece 66 vakanın görüldüğü ve hepsinin gerekli tedavilerin ardından iyileştiği bildiriliyor [15].

AŞILARIN ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ KAMUOYUYLA NASIL PAYLAŞILIYOR?

Görüldüğü üzere bugün itibari ile yaygın kullanım onayı almış tüm aşılar DSÖ’nün COVID-19 salgını için belirlemiş olduğu etkinlik kriterlerini karşılamaktadır. Aynı zamanda aşılarda ağır hastalık, hastaneye yatış, hastalıktan ölüm gibi çok daha ciddi sorunları önleme başarıları daha yüksek ve de benzerdir.

Ancak özellikle Batı medyasında Çin ve Rus aşılarda yönelik adeta bir kara propaganda yürümektedir. Aşılarda etkinliğinin yetersiz olduğu, üreten şirketlerin güvenilir olmadığı, aşılarda üretilen ülkelerde kullanılmadığı gibi söylemler zaman zaman ısıtılarak haber olarak yansımakta, ülkemizde de bu tip haberler karşılık bulabilmektedir.

Bu başlıkta dikkat çeken “en bilinçli” çalışma Brezilya Buntantan Enstitüsünde açıklanana Faz 3 ara sonuçları ardından kendisini göstermiştir. Aşının “genel etkinliği” olarak daha önce çalışılmamış bir kategori aşının hafif semptomları önleme etkinliği olarak açıklanmış, ancak sonuç aşının diğerleri kadar etkili olmadığı şeklinde yansıtmıştır [16].

Bugün için ülkemizde yaygın kullanımda olan tek aşıya yönelik bu tür haberler belli bir gerçeğe işaret etmiyor olmak bir tarafa, halkın hızlıca aşılması gerektiği kritik bir dönemde hem kullanımda olan hem de genel olarak aşılar karşı bir tereddüt oluşturabilmekte ve salgınla mücadelede önemli kayıplara yol açabilmektedir.

COVID-19 hastalığına yönelik geliştirilen, neredeyse tüm aşılar yönelik zaman zaman ortaya çıkan, aşılarda yeterince etkili olmadığı, ciddi yan etkileri olduğu veya aşılarda hastalığa karşı koruma dışında “amaçları” olduğu yönünde haberler emperyalist dünyanın yıllardır biriktirdiği sorunların, medyadaki etik dışı davranışların bir yansımasıdır. Kaygı, endişe verici korkunç içerikli haberlerin daha çok okunduğu bilinen bir gerçektir. Ancak çok daha açık bir gerçek emperyalist rekabetin her alanda olduğu gibi, sağlık alanında hatta bir an önce sonlandırılması gereken salgın hastalık alanında dahi var olduğu, pazar kapma amacının her türlü kuralın önüne geçtiğidir.

[15] <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776557>

[16] <https://sol.org.tr/haber/coronavac-haberlerinde-reuturse-guvenilir-mi-23772>

En zengin ülkelerin ihtiyacından fazla aşı stokladığı, en yoksul ülkelerin aşığı ulaşmasının önümüzdeki birkaç sene için neredeyse imkânsız olduğu bu koşullarda aşların etkinlik tablosundan çok ulaşılabilirliği tartışılmalıdır [17].

SARS-CoV-2 VE VARYANTLARI [18]

SARS-CoV-2, benzerleri olan ve daha önceki yıllarda bölgesel salgınlara neden olan diğer SARS virüsleriyle yakın akrabadır. Tüm canlılarda olduğu gibi, sınıflandırma yöntemleri günümüzde genetik dizileme yoluyla, yani canlı içeriğindeki genetik materyalin [19] baştan sona okunması ile gerçekleştirilmektedir. Elde edilen nükleik asit dizileri diğer canlıların dizileriyle karşılaştırılarak benzerliklerine göre önceden belirlenmiş taksona [20] yerleştirilir ve ICTV (Virüs Taksonomisi Uluslararası Komitesi) tarafından isimlendirme yapılır [21]. Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 de, RNA dizileri karşılaştırılarak, bir de bugüne kadar ortaya çıkan mutasyonlar göz önünde bulundurularak sınıflandırılmıştır.

Özellikle RNA virüsleri, kendilerini çoğaltma işlemindeki hatalar nedeniyle sık sık mutasyon geçirerek, yayılma alanının yapısına göre hızlı bir evrim süreci geçirebilirler. 2020 yılında İngiltere’de, 2021 Ocak ayında ise Güney Afrika ve Brezilya’da yeni varyantlar tespit edilmiştir. Bu varyantlar sırasıyla B.1.1.7 [22], B.1.351 [23] ve P.1 ile P.2 [24] hatları olarak isimlendirilmiştir [25]. Bunlardan Güney Afrika varyantının, İngiltere varyantı ile ortak mutasyonlar içermesi nedeniyle, İngiltere varyantından türemiş olduğu düşünülmektedir. Yapılan dizileme çalışmalarında bu iki varyantın, aynı anda dünyada bazı ülkelerde baskın varyant haline geldiğini, hatta aralarında Türkiye’nin de bulunduğu, İsrail, Birleşik Krallık, Yeni Zelanda, Finlandiya, Avustralya, Kanada, Avrupa ülkeleri ve Çin’i de kapsayan geniş bir coğrafyaya yayıldığını, dolayısıyla, hızlıca bir önceki varyantın yerini alabileceğini göstermektedir [26].

Yabanıl tip (önceden var olan, Wuhan-Hu-1) SARS-CoV-2’nin D614G [27] mutasyonuna sahip önceki varyantının, 2019-2020 yılları arasında kısa sürede tüm dünyada COVID-19 salgınına sebep olduğunu düşünürsek [28] [29], yeni tespit edilen varyantların yakın gelecekte baskın varyant olacağı tahmin edilebilir. Yukarıda verilen üç varyantın ortaya çıkmasının, diken (spike) [30] proteininin gen dizisinde tespit edilen tekli mutasyonları sebebiyle, salgının ve hastalığın seyrini değiştirecek etkileri olabilir. Bunu anlamak için, bu mutasyonlara yakından bakalım.

İNGİLTERE, GÜNEY AFRIKA VE BREZİLYA VARYANTLARININ ÖZELLİKLERİ VE ETKİLERİ

2020 yılı Aralık ayında ilk olarak İngiltere’de rapor edilen varyantta, toplam 23 farklı mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonlardan 14 tanesi virüsün protein dizilerinde değişime neden olan, 6 tanesi herhangi bir değişikliğe yol açmayan, 3 tanesi de delesyona (silinme) [31] neden olan

- [17] <https://tr.euronews.com/2020/12/16/covid-19-as-s-yoksul-ulkelere-2024-y-l-na-kadar-ulasmayabilir>
- [18] SARS-CoV-2 isimli virüsten genetik olarak belirli farklılıklar taşıyan, fakat aynı bir tip olarak adlandırmak için yeterince farklı olmayan değişkenlere verilen isim. Virüsün çoğalması sırasında biriken çeşitli mutasyonlar sonucunda değişkenlik gösteren bu alt tipler raporun devamında “varyant” olarak adlandırılacaktır.
- [19] SARS virüslerindeki genetik materyal RNA olarak bilinen ribo nükleik asitlerdir.
- [20] Canlıların sınıflandırılmasında, aşamalı olarak düzenlenmiş tüm birimlerin ortak adı.
- [21] Hull, R., Rima, B. 2020. "Virus taxonomy and classification: naming of virus species". Archives of Virology, 165(11), 2733–2736.
- [22] İlk kez İngiltere’de tespit edilen B.1.1.7 isimli soy, raporun devamında “İngiltere varyantı” olarak ifade edilecektir.
- [23] İlk kez Güney Afrika’da tespit edilen B.1.351 isimli soy, raporun devamında “Güney Afrika varyantı” olarak ifade edilecektir.
- [24] İlk kez Brezilya’da tespit edilen P.1 ve P.2 isimli soylar, raporun devamında “Brezilya varyantı” olarak ifade edilecektir.
- [25] CDC. Emerging SARS-CoV-2 Variants [y.y. Tarihinde 06 Şubat 2021, adresinden erişildi] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>
- [26] Priesemann, V., Balling, R., Brinkmann, M. M., Ciesek, S., Czypionka, T., Eckerle, I., ... Szczurek, E. 2021. "An action plan for pan-European defence against new SARS-CoV-2 variants". The Lancet, 397(10273), 469–470.
- [27] Virüsün proteinindeki amino asit diziliminin 614. pozisyonundaki Aspartik Asit (D) amino asidinin, Glisin (G) amino asidine dönüşmesi.
- [28] Consortium, C.-19 G. (COG-U. 2021. "COG-UK report on SARS-CoV-2 Spike mutations of interest in the UK". Tarihinde adresinden erişildi. https://cov-lineages.org/global_report.html
- [29] Hou, Y. J., Chiba, S., Halfmann, P., Ehre, C., Kuroda, M., Dinno, K. H., ... Baric, R. S. 2021. "SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo". Science, 370(6523), 1464–1468.
- [30] Diken ya da başak olarak adlandırılan; virüsün hedef hücreye yapışmasını ve içeri girişini kolaylaştıran çıkıntılara verilen isim. Raporun devamında diken protein olarak ifade edilecektir.
- [31] Delesyon: Nükleik asit dizisinin bir kısmının silinmesi.

olan değişimlerdir [32]. Mutasyonlar proteinin diziliminde değişime sebep olduklarında; proteinin yapısı ve işlevi ile toplamda virüsün yayılma ve çoğalma hızını, ayrıca hastalığın seyrini değiştirebilme potansiyeli taşımaktadır. Evrimsel açıdan bakıldığında, enfeksiyona neden olan bir virüs ne kadar çok yayılma alanı bulursa, yani karantina süreci ne kadar kontrolsüz olursa, o kadar çok insana bulaşır ve çoğalır. Halk sağlığı önlemlerinin gerekli düzeylerde uygulanmamasının, emekçi sınıfların çalışma ortamlarından toplu taşıma araçlarına kadar kalabalık ortamlarda bulunma zorunluluğunun bunda büyük payı olduğu söylenebilir. Şirketlerin kâr paylarının insanların yaşam haklarından daha değerli olduğu bir dünyada, küresel bir salgınla baş etmedeki en başat mesele virüsün kendisi olmayabilir.

Tablo 2. İngiltere varyantının diken proteininde tespit edilmiş belirli mutasyonlar.

Mutasyon adı	Mutasyonun açıklaması
N501Y	Virüsün proteinindeki amino asit diziliminin 501. pozisyonundaki Asparagin (N) aminoasidinin, Tirozin (Y) aminoasidine dönüşmesi.
69/70 ve 144Y silinmesi	Virüsün proteinindeki amino asit dizisinin 69/70 ve 144. pozisyonundaki Tirozin amino asidinin silinmesi.
P681H	Virüsün proteinindeki amino asit diziliminin 681. Pozisyonundaki Prolin (P) amino asidinin, Histidin (H) amino asidine dönüşmesi.
A570D	Virüsün proteinindeki amino asit diziliminin 570. pozisyonundaki Alanin (A) amino asidinin, Aspartik Asit (D) amino asidine dönüşmesi.

- [32] Andrew Rambaut, Nick Loman, Oliver Pybus, Wendy Barclay, Jeff Barrett, Alesandro Carabelli, Tom Connor, Tom Peacock, David L Robertson, E. V. 2020. "Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations". <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>

- [33] Anjiyotensin II isimli alıcı protein.

- [34] Consortium, C.-19 G. (COG-U. 2021. "COG-UK report on SARS-CoV-2 Spike mutations of interest in the UK". Tarihinde adresinden erişildi. https://covid-lineages.org/global_report.html

- [35] Kidd, M., Richter, A., Best, A., Mirza, J., Percival, B., Mayhew, M., ... McNally, A. 2020. "S-variant SARS-CoV-2 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-QPCR". medRxiv, Preprint, 2020.12.24.20248834.

- [36] Virüsün hedef hücreye girişini sağlayan diken proteinlerine bağlanarak virüsü etkisiz hale getiren ve hücreye girişini engelleyen antikolarlar.

- [37] Kemp, S., Datir, R., Collier, D., Ferreira, I., Carabelli, A., Harvey, W., ... Gupta, R. 2021. "Recurrent emergence and transmission of a SARS-CoV-2 Spike deletion ΔH69/ΔV70". bioRxiv, Preprint.

- [38] Williams, T. C., Burgers, W. A. 2021. "SARS-CoV-2 evolution and vaccines: cause for concern?". The Lancet. Respiratory medicine (C. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00075-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00075-8)

Tablo 2’de ayrıntılarıyla verilen mutasyonlar, virüsün hedef hücredeki alıcıya bağlanma (reseptör) bölgesinde meydana gelmiş değişimlerdir. Bu mutasyonların, virüsün hedef bölgedeki ACE2 reseptörüne [33] bağlanma ve enfeksiyona neden olma kapasitesini en az iki kat artırdığı, akciğer dokusuna tutunmayı ve virüs-hücre zar bütünleşmesini teşvik ettiği, viral yükü ile yayılma hızını artırdığı bilinmektedir [34] [35]. Nötralizan antikolarlar (etkisizleştiren antikolar) [36] tarafından etkisiz hale getirilme oranları ve daha önceki varyantlara yakalanan insanların bağışıklık kazanma oranlarının daha düşük olabildiği bildirilmiştir (%48). Bu yüzden bu mutasyonlara kaçış mutasyonları da denilmektedir, ancak veriler aşı ya da enfeksiyon ardından ortaya çıkacak bağışıklık yanıtlarında ciddi bir etkinlik kaybına işaret etmemektedir [37] [38].

Tablo 3. Güney Afrika varyantının alıcıya bağlanma bölgesinde tespit edilen çeşitli mutasyonlar

Mutasyon adı	Mutasyonun açıklaması
K417N	Virüsün proteinindeki amino asit diziliminin 471. pozisyonundaki Lizin (K) aminoasidinin, Asparagin (N) aminoasidine dönüşmesi.
E484K	Virüsün proteinindeki amino asit diziliminin 484. pozisyonundaki Glutamik Asit (E) amino asidinin, Lizin (K) amino asidine dönüşmesi.
N501Y	Virüsün proteinindeki amino asit dizisinin 501. pozisyonundaki Asparagin (N) amino asidinin, Tirozin (Y) amino asidine dönüşmesi.

İlk olarak Güney Afrika'da görülen ve İngiltere varyantı ile ortak mutasyon da içeren Güney Afrika varyantının ise, yayılımının daha az olduğu tespit edilmiştir. Toplamda sekiz mutasyon tespit edilen varyantın Tablo - 3'te gösterilen mutasyonlarının, yine antikorlarca tanınmayı engelleyen kaçış mutasyonları olduğu, ayrıca enfeksiyon sayısının yükselmesi ile virüsün bulaş riskini arttırdığı öne sürülmüştür [39]. Ortaya çıkan bu varyanta karşı, özellikle E484K mutasyonu varlığında, aşılardan ne kadar koruyuculuk sağlayacağına dair, şu ana kadar elimizde kesin veri bulunmamakla birlikte, yapılan deneylerde katılımcılar arasında büyük farklılıklar gözlemlenmiştir. Bazı deneklerde virüsün etkisiz hale getirilmesinde bir değişiklik gözlenmezken, bazılarında düşük etkisizleştirme bildirilmiştir [40]. Ancak Pfizer-Biontech firmalarının ortak geliştirdikleri aşı olan BNT162b2'nin, N501Y mutasyonundan etkilenmediği, öte yandan diğer mutasyonlarla birlikte değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

İlk olarak Brezilya'da tespit edilen ve oradan Japonya'ya seyahat eden yolcularda saptanan bir diğer varyant olan Brezilya varyantı (P1), 17 tane amino asit değişimi içeren mutasyon ile 3 tane de silinme mutasyonuna sahiptir. Brezilya varyantı, Güney Afrika varyantının Tablo 3'te gösterilen mutasyonlarını ortak olarak içermektedir. Virüsün bu varyantının (ve ona yakın P2 varyantının) Avrupa'da da görüldüğü kayıtlara geçmiştir [41].

MEVCUT COVID-19 AŞILARI YENİ VARYANTLARA KARŞI KORUYUCU MUDUR?

Piyasada bulunan Pfizer/BioNTech, Moderna, Gamaleya Enstitüsü (Sputnik V isimli aşı) ve Sinovac firmalarının aşılardan, verilen 3 temel dallanma hattında (ve onların da alt dallarında) ortaya çıkan virüs varyantlarına karşı etkinlikleri henüz tam olarak bilinmemektedir.

İngiltere ve Güney Afrika varyantları karşısında iyileşen hastalardan alınan serumlardaki antikorlarla sağlanan nötralizasyonun (virüsün etkisizleşmesi) [42] azaldığı ve laboratuvar üretimi olan monoklonal antikorların [43] etkinliğinin düşük olduğu bilinmektedir. Faz III klinik çalışmalarında yaklaşık %94 etkinlik rapor edilen Moderna'nın mRNA-1273 aşısının, bu iki varyanta karşı koruyuculuğunu test etmek için, 2019 yılında salgına sebep olan D614G mutantına karşı koruyuculuğu, aşı yapılan Rhesus maymunları ve insanların gözlemlendiği bir çalışma ile karşılaştırılmış. Her ne kadar, deneklerin hepsinde aşı ile elde edilmiş bağışıklığın virüse karşı koruma sağladığı ve virüsü etkisiz hale getirmenin temel seviyelerini yakaladığı anlaşılsa da, Güney Afrika varyantının etkisiz hale gelmesinde kısmen düşüş olduğu bildirilmiştir [44]. Benzer şekilde, Pfizer/BioNTech aşısı BNT162b'nin virüsün etkisizleşmesinde, her üç varyantta da bulunan N501Y mutasyonundan etkilenmediği anlaşılmıştır [45]. Ancak bu çalışmada, N501Y mutasyonunun, yukarıda sayılan diğer mutasyonlarla birlikte bulunduğu nasıl bir etki görüleceğine dair bir analiz yapılmamıştır. Bugün bilinen ve yakın gelecekte ortaya çıkması öngörülen yeni varyantların alıcı tanıma bölgelerinde gerçekleşecek mutasyonların, mRNA aşılardan tasarımı yapılacak birtakım değişikliklerle üstesinden gelinebileceği belirtilmektedir.

- [39] Consortium, C.-19 G. (COG-U. 2021. "COG-UK report on SARS-CoV-2 Spike mutations of interest in the UK". Tarihinde adresinden erişildi https://cov-lineages.org/global_report.html
- [40] Greaney, A. J., Loes, A. N., Crawford, K. H., Starr, T. N., Malone, K. D., Chu, H. Y., Bloom, J. D. 2021. "Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies". bioRxiv, Preprint.
- [41] Consortium, C.-19 G. (COG-U. 2021. "COG-UK report on SARS-CoV-2 Spike mutations of interest in the UK". Tarihinde adresinden erişildi https://cov-lineages.org/global_report.html
- [42] Nötralizasyon: Nötralizan antikorların virüsü etkisiz hale getirmesi.
- [43] Virüsün belli bir yüzeyine yapışan antikorlar.
- [44] Wu, K., Werner, A. P., Moliva, J. I., Koch, M., Choi, A., Stewart-Jones, G. B. E., ... Edwards, D. K. 2021. "mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants". bioRxiv : the preprint server for biology, Preprint.
- [45] Xie, X., Zou, J., Fontes-Garfias, C. R., Xia, H., Swanson, K. A., Cutler, M., ... Shi, P.-Y. 2021. "Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera". bioRxiv : the preprint server for biology, Preprint.

Ülkemizde de uygulanmaya başlanan CoronaVac aşısının; Türkiye, Endonezya, Şili ve Brezilya'da yürütülen klinik çalışmalarının Kasım ayında faz I-II [46], geçtiğimiz günlerde de faz III sonuçları açıklanmış; koruyuculuğun %50,65 düzeyinde olduğu, ayrıca virüs kaynaklı ölümü %100 oranında engellediği duyurulmuştu [47]. Ancak bu aşı da, diğer aşılar da olduğu gibi, bir önceki yılın varyantına karşı geliştirilmiştir. Aşının virüsün ortaya yeni çıkan varyantlarına karşı etkinliğini gösteren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Yukarıda bildirilen kaçış mutasyonlarının etkilerinin izlenmesi gerekir.

Gamaleya Enstitüsü'nün rekombinant adenovirüs temelli çalışan ve diken proteininin nükleik asit mesajını içeren Sputnik V (diğer adıyla Gam-COVID-Vac) isimli aşısının faz III çalışmaları da halen sürmektedir. 2020'nin sonlarına doğru faz I ve II sonuçlarını yayınlayan enstitü, geçtiğimiz hafta faz III çalışmalarının ara sonuçlarını yayınlamıştır. Altmış yaş üstünü de kapsayan çalışmalarda, 21 gün aralıkla iki doz halinde yapılan aşının koruyuculuğunun %91,6 olduğu açıklanmıştır [48]. Diğer aşılar da olduğu gibi, bu aşının da hücrede üretimini sağladığı diken proteini, yine bir önceki yılın varyantıdır ve yeni mutasyonları kapsamamaktadır. Benzer tekniklerle üretilmiş Oxford-AstraZeneca üretimi AZD1222 isimli aşının faz III klinik çalışmaları Brezilya, Birleşik Krallık ve Güney Afrika'da 23,848 kişide gerçekleştirilmekte olup, son olarak 2020'nin Aralık ayında yayınlanan ara raporda aşının koruyuculuğunun %70,4 olduğu bildirilmiştir [49]. Fakat bu aşının da bu ülkelerde ortaya çıktığı öne sürülen varyantlara karşı etkinliğini değerlendiren yeni bir çalışma yayınlanmamıştır.

SARS-CoV-2 virüsünün evriminin izlenmesi, ortaya çıkan mutasyonların takibi ve yeni varyantların etkilerinin araştırılması salgının seyri açısından önemli başlıklardan biridir. Evrimsel biyoloji, evrimsel tıp, moleküler biyoloji ve genetik, viroloji ve ayrıca, ilgili diğer alanlarda bilim insanlarından oluşan çok disiplinli çalışma ekipleri tarafından takip çalışmaları yürütülmelidir. Araştırma sonuçları salgınla mücadelede alınması gereken halk sağlığı tedbirleri yönünden değerlendirilmelidir.

- [46] Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., ... Zhu, F. 2021. "Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial". The Lancet Infectious Diseases, 21(2), 181–192.
- [47] Sinovac Announces Phase III Results of Its COVID-19 Vaccine-SINOVAC. 2021. Tarihinde 08 Şubat 2021, adresinden erişildi http://www.sinovac.com/?option=com_content&view=article&id=754&auto_id=922
- [48] Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., Tukhvatulin, A. I., Zubkova, O. V., Dzharullaeva, A. S., ... Gintsburg, A. L. 2021. "Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia". The Lancet, Preprint.
- [49] Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... Zaidwind, P. 2021. "Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK". The Lancet, 397(10269), 99–111.



Koronavirüs salgınında bir yıl geride kaldı. Öncelikle toplum sağlığı başta olmak üzere eğitim, ekonomi, kültür-sanat gibi pek çok alan bu bir yılda büyük darbeler aldı. Emekçi sınıflar hayatları pahasına ve bir yıl öncesine göre daha zor ekonomik koşullarda virüs tehdidi altında yaşamlarını sürdürüyorlar. Kapitalizm doğası gereği, SARS-CoV-2'yle mücadele edemeyince ve salgın uzadıkça toplumlar üzerindeki olumsuz etkiler de gittikçe ağırlaşıyor.

Bilim ve Aydınlanma Akademisi olarak; hazırladığımız raporla dünyadaki aşılama çalışmalarında son durumu, acil kullanım onayı alan aşılardan etkinlik ve güvenlik verilerini ve SARS-CoV-2'nin yeni varyantlarına dair güncel bilgileri kamuoyuna sunuyoruz.

Ve talebimizi hatırlatıyoruz: Parasız ve etkili bir aşılama ülkemizde ve dünyada hızlı, yaygın bir şekilde uygulanmalıdır. Toplum sağlığı ve onun korunması için kullanılacak bilimsel-teknolojik gelişmelerin akıbeti tekellerin hesaplarına ve emperyalist ülkeler arasındaki hegemonya mücadelesine terk edilemez.

BİLİM ve AYDINLANMA AKADEMİSİ

ŞUBAT 2021

