



Mevcut COVID-19 Aşılarının SARS-CoV-2 Varyantlarına Etkinliği Nasıl? Üçüncü Dozların Gerekliliği Hakkında Bilinmesi Gerekenler

What is the Effectiveness of Current COVID-19 Vaccines Against SARS-CoV-2 Variants? What to Know About the Need for Third Doses

Leyla İpek RUDVAN AL, Meliha Çağla SÖNMEZER, Serhat ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Rudvan Al Lİ, Sönmezer MÇ, Ünal S. Mevcut COVID-19 aşılarının SARS-CoV-2 varyantlarına etkinliği nasıl? Üçüncü dozların gerekliliği hakkında bilinmesi gerekenler. FLORA 2021;26(3):??-??.

ÖZ

SARS-CoV-2 genetik varyantlarından 'Endişe uyandıran varyantlar' alfadan (İlk olarak Birleşik Krallık'ta tespit edilmiştir.) deltaya (Hindistan'da tespit edilmiş ve tüm dünyada baskın varyant olmuştur.) ve 'Dikkat edilmesi gereken varyantlar' etadan lambdaya (şu anda Arjantin, Brezilya, Şili, Kolombiya, Ekvador, ve Peru'da) kadar ortaya çıkmakta ve tüm dünyayı dolaşmaktadır. Ayrıca bu varyantlar COVID-19 aşılarının devam eden etkinliği konusunda var olan endişeleri daha da arttırmaktadır. Bu derlemede tüm dünyada etkili olan, ülkelerin aşı stratejilerini gözden geçirip yeni aşı programları oluşturmasına ve mevcut aşı çalışmalarının hızlanmasına neden olan varyantlar ve halihazırda mevcut COVID-19 aşılarının varyantlara etkinliği irdelenmiştir. Ayrıca, üçüncü dozların gerekliliği hakkında bilinmesi gerekenlere ışık tutmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2; COVID-19; Aşı; Varyant

ABSTRACT

What is the Effectiveness of Current COVID-19 Vaccines Against SARS-CoV-2 Variants? What to Know About the Need for Third Doses

Leyla İpek RUDVAN AL, Meliha Çağla SÖNMEZER, Serhat ÜNAL

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

SARS-CoV-2 genetic variants from alpha (first detected in the UK) to delta (discovered in India this spring) to lambda (currently Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, and Peru) have been emerging and circulating the world. Also, these variants have raised concerns about the continued effectiveness of COVID-19 vaccines. In this review, influential variants cause countries to review their vaccine strategies, create new vaccine programs, and accelerate existing vaccine studies. The effectiveness of currently available COVID-19 vaccines on variants is discussed. It is also intended to shed light on what should be known about the necessity of third doses.

Key Words: SARS-CoV-2; COVID-19; Vaccine; Variant

Geliş Tarihi/Received: 18/08/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 05/09/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: ??.09.2021

GİRİŞ

İlk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ciddi solunum yolu infeksiyonları ve bunlara bağlı ölümlerin araştırılmasıyla etkenin yeni tip bir koronavirüs olduğu belirlenmiştir. SARS-CoV-2 olarak adlandırılan bu virüs daha sonra tüm dünyaya yayılmış ve bu durum Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde küresel pandemi olarak kabul edilmiştir. DSÖ verilerine göre 9 Temmuz 2021 tarihi itibarıyla tüm dünyada konfirme edilmiş toplam vaka sayısı 185.291.530 olup, COVID-19'a bağlı ölüm sayısı 4.010.834'tür. Pandeminin başında tüm dünyada giderek artan vaka sayıları ve ölümler nedeniyle başlatılan aşı çalışmaları son derece hızlı bir şekilde ilerlemiştir. DSÖ verilerine göre toplam 291 SARS-CoV-2 aşı adayı bulunmaktadır ve bunların 107'si klinik fazdadır^[1]. Hızlı ve etkin bir şekilde ilerleyen aşı çalışmalarının sonucu olarak da bugün insanlara uygulanması için onay almış dokuz adet aşı bulunmaktadır^[2]. Bununla birlikte tüm dünyada kitlesel aşılama hareketi hızlı bir şekilde devam etmektedir. DSÖ'nün 7 Temmuz 2021 verilerine göre tüm dünyada bugüne kadar uygulanmış olan toplam aşı doz sayısı 3.078.787.056'dır. Bu sayının gün geçtikçe artacağı öngörülmektedir. Mevcut aşı adaylarına ait çalışmaların yüz güldürücü sonuçlarının yayınlanmış olması da bu durumu desteklemektedir. Örneğin mRNA tabanlı Moderna ve Pfizer-BioNTech aşılarının 2020 yılının sonlarına doğru yayınlanan Faz 3 çalışma sonuç raporlarında COVID-19'a karşı etkinlikleri sırasıyla %94.1 ve %95 olarak bildirilmiştir^[3-5].

Bulaşın önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması, infekte olan bireylerin etkin tedavisi ve yürütülen aşı stratejileriyle tüm dünyada vaka sayısında azalma görülürken tüm RNA virüslerinde olduğu SARS-CoV-2 virüsünde de ortaya çıkan mutasyonlar pandeminin henüz bitmediği gerçeğini tüm dünyaya hatırlatmaya devam etmektedir.

Bu derlemede tüm dünyada etkili olan, ülkelerin COVID-19 aşılama politikalarını ve stratejilerini gözden geçirip yeni aşı programları oluşturmalarına ve mevcut aşı çalışmalarının hızlanmasına neden olan varyantlar ve halihazırda mevcut COVID-19 aşılarının varyantlara etkinliği irdelenmiştir. Ayrıca, aşılama üçüncü dozların gerekliliği hakkında

bilinmesi gerekenlere ışık tutmak amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler

Virüslerin çoğalması ve toplumda yayılması sırasında genomlarında değişikliklerin (mutasyonların) ortaya çıkması kaçınılmazdır. RNA virüsleri, DNA virüslerinden daha yüksek mutasyon oranlarına sahiptir çünkü RNA virüslerinin viral RNA'nın kopyalanması sürecinde meydana gelen hataları düzeltebilen bir mekanizmaları bulunmamaktadır. Ayrıca ortaya çıkan mutasyonların büyük bir kısmı anlam ifade etmeyen mutasyonlar olup; viral genomda mutasyonların birikmesiyle orijinal virüsten farklı bir virüs ortaya çıkmaktadır. SARS-CoV-2 virüsünde de ortaya çıkan mutasyonların büyük bir çoğunluğunun anlamlı bir etkisi bulunmazken bazı mutasyonlar ise virüsün bulaşma hızının artması, tedaviye dirençli olması ve aşılama etkinliğinin azalması (aşılama ile oluşan nötralizan antikorlardan kaçıs) gibi virüsü avantajlı hale getiren durumlarla ilişkili olmaktadır. Ortaya çıkan varyantlar erken dönemde ilk çıktıkları ülke/bölge isimleriyle anılsa da sonrasında DSÖ'nün önerisiyle o bölgelerde yaşayan bireyleri etiketlememek adına Yunan harfleri kullanılarak adlandırılmaya başlanmıştır (alfa, beta, gamma gibi).

Dünya Sağlık Örgütü; SARS-CoV-2 varyant virüslerini "Endişe Uyandıran Varyantlar (Variant of Concern "VOC" ve "Dikkat Edilmesi Gereken Varyantlar-Variant of Interest "VOI") olmak üzere ikiye ayırmaktadır^[6].

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), DSÖ'nün VOC ve VOI tanımlarına ek yaparak "Sonuçları Ağır Olan Varyantlar (Variant of High Consequencies)" olarak adlandırdığı yeni bir varyant grubu oluşturmuştur. Bu grup tıbbi önlemlerin yetersiz kaldığı, tedaviye yanıtın azaldığı, immün yanıtın kaçısın belirgin olduğu varyantları içermektedir ancak henüz bu grupta bir varyant tanımlanmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre SARS-CoV-2 endişe uyandıran ve dikkat edilmesi gereken varyantların sınıflandırılması Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir^[6].

a. Endişe Uyandıran Varyantlar (Variants of Concern, VOC)

Toplumda yayılma hızı artmış, hızlı bulaşan ve COVID-19 epidemiyolojisini olumsuz yönde et-

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre SARS-CoV-2 endişe uyandıran varyantların (variant of concern-VOC) sınıflandırılması^[6]

DSÖ Sınıflandırması	Pango soyları	GISAID klanı	Sonraki nesil klanı	İzlenen ek aminoasit değişiklikleri*	Belgelenmiş ilk örnekleri	Tanı tarihi
Alfa	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	Birleşik Krallık, Eylül 2020	18 Aralık 2020
Beta	B.1.351 B.1.351.2 B.1.351.3	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	Güney Afrika, Mayıs 2020	18 Aralık 2020
Gamma	P.1 P.1.1 P.1.2	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brezilya, Kasım 2020	11 Ocak 2021
Delta	B.1.617.2 AY.1 AY.2	G/478K.V1	21A	+S:417N	Hindistan, Ekim 2020	VOI: 4 Nisan 2021 VOC: 11 Mayıs 2021

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) Göre SARS-CoV-2 dikkat edilmesi gereken varyantların (variant of interest-VOI) sınıflandırılması^[6]

DSÖ Sınıflandırması	Pango soyları	GISAID klanı	Sonraki nesil klanı	Belgelenmiş ilk örnekleri	Tanı tarihi
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Birçok ülkede, Aralık 2020	17 Mart 2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	Amerika Birleşik Devletleri, Kasım 2020	24 Mart 2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	Hindistan, Ekim 2020	4 Nisan 2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, Aralık 2020	14 Haziran 2021

kileyebilecek virülansları artmış varyantlardır. Bu varyantlar; halk sağlığı önlemlerinin, mevcut tanı testlerinin, mevcut aşuların ve uygulanabilir tedavilerin etkinliğini azaltan varyantlar olarak tanımlanmaktadır.

Bu grupta; Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351-B.1.351.2-B.1.351.3), Gama (P.1-P.1.1-P.1.2) ve Delta (B.1.617.2) varyantları yer almakta olup Alfa varyantı ilk olarak Eylül 2020'de İngiltere'de, Beta varyantı Mayıs 2020'de Güney Afrika'da, Gamma varyantı Kasım 2020'de Brezilya'da ve Delta varyantı da Ekim 2020'de Hindistan'da rapor edilmiştir.

b. Dikkat Edilmesi Gereken Varyantlar (Variants of Interest, VOI)

Orijinal virüse göre yapısal ve davranışsal farklılığa (artmış bulaşıcılık, immün kaçıs, tanı koymada güçlük, tedaviye direnç) sebep olan genetik de-

ğişikliği olan varyantlar toplumda bulaştığı bilinen, vaka kümeleri oluşturan veya farklı ülkelerde de saptanan varyantlar olarak tanımlanmaktadır. Bu grupta Eta, Iota, Kappa ve Lambda varyantları bulunmaktadır.

SARS-CoV-2 Endişe Uyandıran Varyantlar (VOC) ve Mevcut COVID-19 Aşularının VOC'lara Etkinliği

Alfa/B.1.1.7/İngiltere

Eylül 2020'de İngiltere'de ortaya çıkan ve Aralık 2020'de VOC grubuna dahil edilen Alfa varyantı orijinal SARS-CoV-2 virüsünden %30-50 daha bulaşıcı olup yine orijinal virüse göre daha fazla hastaneye yatış ve artmış mortaliteyle ilişkilidir^[7].

Alfa varyantına aşuların etkinliğine bakıldığı zaman Pfizer-BioNTech aşısı kullanılan İsrail'de

yapılmış olan bir çalışmada bu aşıyla çift doz aşılanmış 416.900 kişiden sadece 254'ü SARS-CoV-2 ile infekte olmuş; bu hastaların tamamı infeksiyonu hafif olarak atlattımlardır^[8].

Benzer şekilde Oxford-AstraZeneca, Novavax ve Moderna aşılarının alfa varyantı üzerine etkinliği orijinal virüs üzerine olan etkinlikleriyle benzer olduğu rapor edilmiştir^[9-11].

Beta/B.1.3.5.1/Güney Afrika

Kasım 2020'de Güney Afrika'da tespit edilen varyant olup mutasyonları Alfa ve Gama varyantlarıyla benzerdir. Bu varyantın Spike proteini üzerinde ayırt edici 8 mutasyon bulunmaktadır ve bu mutasyonlardan E474 mutasyonu nötralizan antikorların potensinin azalması ve vücudun immün yanıtının düşmesiyle ilişkilidir. Katar'da yapılan bir çalışmada Pfizer-BioNTech aşısının Beta varyantı üzerine etkinliğinin %72.1 olduğu gösterilmiştir ve bu etkinlik orijinal virüse karşı gösterilen etkinliğin %20 altındadır^[12].

Johnson&Johnson's J&J/Janssen firmasına ait aşının hafif-orta şiddetli COVID-19'a karşı etkinliği düşük olduğu halde ciddi infeksiyonu önleme oranı %82 olarak rapor edilmiştir. Güney Afrika varyantında aynı aşının total etkinlik oranı ise %52 civarındadır. Oxford-AstraZeneca'ya ait aşının Beta varyantı üzerine etkinliğine bakacak olursak iki doz aşı sonrası hafif-orta şiddette COVID-19 üzerine etkinliği %21.9 olarak rapor edilmiş olup çalışmada da bu etkinliğin oldukça düşük olduğu belirtilmiştir^[13]. Bu nedenle Oxford Üniversitesi sonbaharda tamamlanması beklenen, Beta varyantının da içinde bulunduğu yeni varyantlara karşı etkili olacak güçlendirme dozu (3. doz) ile ilgili çalışmalarını hızlandırmıştır.

Güney Afrika'da 4400'den fazla kişinin katılımıyla yapılan ve sonuçları Ocak 2021'de yayınlanan bir çalışmada ise Novavax'ın Beta varyantı üzerine etkisi %50 olarak açıklanmıştır. Ayrıca Novavax ile aşılanmış olan kişilerde ciddi COVID-19 kliniğine rastlanmamıştır^[14].

İnaktif virüs aşıları olan Sinovac (Coronavac) ve Sinopharm aşı çalışmalarında da bu aşıların orijinal virüse kıyasla Beta varyantına karşı etkileri daha düşük (%71.5-%66.6) olarak rapor edilmiştir^[15].

Gamma/B.1.1.28.1/Brezilya/Japonya

P1 adı da verilen bu varyantın sahip olduğu mutasyonlar, aşılama ve önceki infeksiyonlara bağlı oluşan antikorlardan kaçışı kolaylaştırmakta ve SARS-CoV-2 ile reinfeksiyon tablolarına sebep olmaktadır.

Gama varyantının sahip olduğu mutasyonlardan biri olan N501Y mutasyonu sayesinde virüsün Spike proteininin hedef hücre reseptörlerine bağlanması kolaylaşmakta ve sonuç olarak virüsün virülansı artmaktadır.

Diğer bir mutasyon olan E484K mutasyonu ise geçirilmiş infeksiyon ile oluşan antikorlardan kaçışı kolaylaştırmaktadır^[16].

Sinovac'ın Brezilya'da yapılan ve infekte olanların %75'inden fazlasında Gama varyantı tespit edilen çalışmada aşının etkinliği %50 olarak rapor edilirken; Brezilya Sao Paulo'da Şubat-Nisan ayları arasında kitlesel aşılama programıyla iki doz aşı yapılan bireylerde semptomatik COVID-19 infeksiyonu %80, hastaneye yatış %86 ve mortalite %95 oranında azalmıştır^[17-19]. Johnson&Johnson's J&J/Janssen aşısının Gama varyantı ile oluşan hafif-orta COVID-19 üzerine etkisi daha düşükken ağır hastalık, hospitalizasyon ve mortalite üzerine etkinliği devam etmektedir. mRNA tabanlı aşılar olan Pfizer-BioNTech ve Moderna aşıları ile oluşan immün yanıtın bir kolu olan CD4(+)-CD8(+) T hücre yanıtının varyant virüslerdeki mutasyonlardan etkilenmediği gösterilmiştir^[20]. Bu nedenle Gama varyantına karşı en etkili aşılar bu aşılardır.

Delta/B.1.6.1.7/Hindistan

Delta varyantında virüsün bulaşıcılığını arttıran ve aşılar cevabını azaltan üç adet mutasyon bulunmaktadır. Bu mutasyonlar L452R, P681R ve E484Q mutasyonlarıdır. L452R mutasyonu virüsün immün yanıtın kaçışını ve hücrelerde bulunan ACE 2 reseptörlerine daha kolay bağlanmasını sağlayarak virülans artırıcı etki göstermektedir^[21,22]. 681R mutasyonu (diğer varyantlarda da bulunan bir mutasyon) virüsün yayılmasını kolaylaştırmaktadır. E484Q mutasyonu ise immün yanıtın kaçışı indüklemektedir.

Tüm bu mutasyonlar sayesinde virülansı artmış olan Delta varyantı Hindistan dışına çıkmış, tüm

dünyaya yayılmış ve İngiltere’de COVID-19 vakalarının büyük bir çoğunluğundan sorumlu olan dominant varyant haline gelmiştir.

Delta varyantına Pfizer-BioNTech ve Oxford-AstraZeneca aşılarının etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada her iki aşının da tam doz yapıldıktan sonra bu varyanta karşı etkin olduğu ancak bu etkinliğin Alfa varyantından daha düşük olduğu gösterilmiştir (%79-60). Pfizer-BioNTech aşısının Alfa varyantına karşı koruyuculuğu ikinci doz aşından 14 gün sonra %92 iken Delta varyantına karşı koruyuculuğu %79 olarak rapor edilmiştir. Oxford-AstraZeneca aşısının etkinliği de %73’ten %60’a düşmüştür. Her iki aşının da hastaneye yatışı engelleme oranları oldukça yüksektir. Bu oranlar Pfizer-BioNTech aşısının ilk dozundan sonra %94, ikinci dozundan sonra %96’dır. Aynı oranlar Oxford-AstraZeneca aşısı için sırasıyla %71 ve %92’dir^[21]. Birkaç gün önce yayımlanan bir çalışmada mRNA tabanlı bir aşı olan Moderna’nın oluşturduğu nötralizan antikoların Delta varyantına etkinliğinin %96 olduğu gösterilmiştir^[22]. Ancak 27 Ağustos 2021 tarihinde yayımlanan ABD’de yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre mRNA tabanlı aşılardan Pfizer-BioNTech ve Moderna’nın etkinliği benzer olarak bulunmuş ve delta-predominant dönemde etkinlik %74.7 iken, ara dönemde %67.5’e ve Delta-dominant dönemde %53.1’e düşmüştür^[23].

Mevcut COVID-19 Aşılarının SARS-CoV-2 Endişe Uyandıran Varyantlarına Etkinliği Yeterli mi? Aşılama Üçüncü Doz Gerekli mi?

Tüm dünyada bir yıldan uzun süredir devam eden pandemi, etkin-hızlı bir şekilde yürütülen aşı çalışmalarının sonucu olarak ortaya çıkan ve acil kullanım onayı alan aşılardan hız kesmeye başlamıştır. Ancak son zamanlarda azalmış olan vaka-ölüm sayılarının yeniden yükselmeye başlamasıyla eş zamanlı olarak SARS-CoV-2 varyantları rapor edilmiş ve pandeminin henüz bitmediği gerçeğiyle tüm dünya yüzleşmiştir.

Yeni ortaya çıkan bu varyantların bulaşıcılığı, hastalık seyri, mevcut tedaviye direnci gibi merak uyandıran konularla ilgili araştırma sonuçları yayımlandıkça mevcut mutasyonlarla ilgili yeni veriler gündeme gelmeye devam etmektedir. Bu konular

dışında merak edilen diğer bir konu ise mevcut aşılardan varyantlar üzerine etkinliği ve aşılama ek doza ihtiyaç olup olmadığıdır. Bu soruya net bir şekilde ortaya konmuş cevaplar henüz olmasa da konuyla ilgili sonuçları yayımlanan çalışma sayısı giderek artmaktadır. Yayımlanan bu raporlar oldukça önemli olup, ülkelerin mevcut aşı politikaları ve aşılama stratejilerini yeniden şekillendirip bunların güncel verilere göre tekrar düzenlenmesini sağlayacaktır.

SARS-CoV-2 varyantlarının tüm dünyada gün geçtikçe daha yaygın hale gelmesiyle beraber aşı bireylerde ortaya çıkan COVID-19 tablosundan sorumlu olan susların da sıklıkla varyantlar (VOC) olması sebebiyle kullanılan aşılardan varyantlara karşı etkin olup olmadığı daha önemli hale gelmektedir^[24].

Varyant virüslerde spike proteinde meydana gelen mutasyonlar nötralizasyondan kaçışa sebep olsa da T lenfosit ve Natural killer (NK) hücreler aracılığıyla oluşan hücresel immün yanıt enfeksiyon kontrolünde kilit rol oynamaktadır^[25]. Bu nedenle de aşılardan varyant virüs kontrolünde de hala elimizdeki en büyük silahlar olmaya devam etmektedir.

RNA tabanlı aşılardan biri olan Pfizer-BioNTech aşısının Alfa varyantı üzerine etkin olduğu bilinirken İsrail’de yapılan geniş ölçekli bir çalışmada iki doz BNT162b2 aşısı olmuş bireylerde ikinci dozdan 7-14 gün sonra ortaya çıkan COVID-19 tablolarında B.1.351 (Beta) varyantının oranı, asırsız bireylerden oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu aşının Beta varyantı üzerine etkinliği orijinal virüse olan etkinliğinden %20 daha düşük olarak rapor edilmiştir^[26]. Ayrıca Gama ve Delta varyantlarına karşı etkili olsa da yine bu etkinlik orijinal virüs ve Alfa varyantına olan etkinlikten daha düşüktür. Pfizer-BioNTech şirketinin Amerika Birleşik Devletleri’ndeki COVID-19 vakalarının neredeyse yarısından sorumlu olan Delta varyantına karşı etkili olan aşığı yakın zamanda piyasaya sürmesi beklenmektedir. Ayrıca şirket yetkilileri tarafından yapılan açıklamada Amerika Birleşik Devletleri, Güney Afrika ve Brezilya’da devam eden çalışmaların ön sonuçları açıklanmıştır. Raporda; ikinci doz aşından altı ay sonra yapılacak olan ek doz (üçüncü doz) aşının immün yanıtı güçlendirdiği ifade edilmiştir ancak

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ve FDA (Food and Drug Administration) üçüncü dozun etkinliği ve güvenilirliği laboratuvar ve klinik olarak kanıtlanmadan böyle bir girişimde bulunulmayacağını açıklamıştır^[27].

İnaktif aşlar olan Sinovac ve Sinopharm aşlarının ise diğer inaktif aşlarda olduğu gibi belli bir süre sonra oluşturdukları immün yanıtın zayıfladığı bilinmektedir^[28]. Bu tip aşılarda da immün yanıtı güçlendirmek için üçüncü doz aşı uygulaması akla yatkın gözükmektedir. Ayrıca ortaya çıkan varyant virüslere karşı etkili olduğu çalışmalarla da desteklendiği takdirde üçüncü doz aşı gerekliliği hipotezini destekleyecektir^[29].

Viral vektör aşısı olan Oxford-AstraZeneca'ya ait aşının Beta varyantının neden olduğu (iki doz aşı sonrası) hafif-orta şiddette COVID-19 üzerine etkinliği %21.9 olarak rapor edilmiş olup çalışmada da bu etkinliğin oldukça düşük olduğu belirtilmiştir. Delta varyantına karşı etkinliği de benzer şekilde orijinal virüse olan etkinlikten daha düşük olarak rapor edilmiştir (%60)^[30]. Ayrıca Seyşeller'de tam doz aşılanmış altı kişinin COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmesi aşının dünyada yaygın olan varyantlara karşı etkinliğinin sorgulanmasına sebep olmuştur. Bu nedenle Oxford Üniversitesi sonbaharda tamamlanması beklenen, Beta-Delta varyantlarının da içinde bulunduğu yeni varyantlara karşı etkili olacak güçlendirme dozu (booster doz) veya üçüncü doz ile ilgili çalışmalarını hızlandırmıştır. Bu sebeplerle Oxford-AstraZeneca aşısının yeni geliştirilecek olan formunun üçüncü doz olarak uygulanmasının gündeme gelmesi beklenmektedir.

Kullanımda olan diğer RNA tabanlı aşı olan Moderna'yı değerlendirecek olursak yapılan çalışmalarda bu aşının varyantlara karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak ikinci doz aşından sonra olmuş olan immün yanıtın altı ay devam ettiği gösterilse de sonraki süreç için üçüncü doza ihtiyaç olduğu ve şirket tarafından geliştirilen varyantları da kapsayacak olan aşının sonbaharda kullanımda olacağı bildirilmiştir^[31].

Tüm dünyada baskın hale gelen delta varyantı sonrası ülkemizde şu an uygulamada olan iki doz inaktif aşı sonrası üçüncü doz inaktif aşı/m

RNA tabanlı aşı uygulaması veya m RNA tabanlı aşının (Pfizer-BioNTech) üçüncü dozunun uygulanması başka ülkelerde de farklı şekillerde gündeme gelmektedir. Örneğin Tayland'da iki doz Sinovac ile aşılanmış 677.000 sağlık çalışanının 618'inin enfekte olması ve bir kişinin ölmesiyle birlikte tam doz aşılanan sağlık çalışanlarına Pfizer-BioNTech veya Oxford-AstraZeneca aşısı ile üçüncü doz aşı yapılacağı (booster shot), tek doz Sinovac uygulanan kişilere ise ikinci doz olarak Oxford-AstraZeneca uygulanacağı açıklanmıştır. Birleşik Arap Emirlikleri'nde de benzer şekilde Sinopharm ile aşılanan kişilerin altı ay sonra Pfizer-BioNTech ile üçüncü doz aşılmasının yapılması önerilmektedir^[32].

Yaklaşık olarak 1.69 milyar doz inaktif aşı yapılan Çin'in de bu aşılardan yeni varyantlara (özellikle de Delta varyantına) karşı etkinliklerinin düşük olması ve vaka sayılarının yeniden yükselme trendine girmesi sebebiyle şimdiye kadar oldukça mesafeli durduğu mRNA tabanlı aşılara karşı tutumunu değiştirebileceği düşünülmektedir^[33].

Homolog Pfizer-BioNTech uygulaması (BNT-BNT), homolog Oxford-AstraZeneca uygulaması (ChAdox-ChAdox) ve heterolog Pfizer-BioNTech ve Oxford-AstraZeneca (BNT-ChAdox) uygulamasını karşılaştıran son yayınlanan çalışmalarda; heterolog uygulamalarda elde edilen immünojenitenin daha yüksek olduğu ve homolog vektör tabanlı aşı uygulamasına kıyasla nötralizan antikor yanıtı, spike spesifik IgG yanıtı ve spike spesifik CD4(+) T hücre yanıtının daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Heterolog uygulamada elde edilen immün yanıt homolog BNT uygulamasıyla kıyaslandığında ise aynı veya biraz daha iyi olarak rapor edilmiştir. Ayrıca heterolog (ChAdox-BNT) uygulamada elde edilen spike spesifik CD8 (+) T hücre yanıtı her iki homolog uygulamada elde edilenden daha güçlü bulunmuştur^[34-36].

SONUÇ

Yeni uygulama şekilleriyle yapılan çalışma sonuçları ileriki dönemde tüm ülkelerin aşılama stratejisini etkileyecek ve şekillendirecektir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization Solidarity Vaccines Trial Expert Group. Draft Landscape and Tracker of COVID-19 Candidate Vaccines; WHO: Geneva, Switzerland, 2021.
2. Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS). Craven J. COVID-19 Vaccine Tracker. Available from: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *NEJM* 2020;383(27):2603-15.
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
5. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy endpoint in the first Interim Analyses of the Phase 3 COVE Study, Nov 2020. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/10316/pdf>
6. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
7. Public Health England. Investigation of Novel SARS-CoV-2 Variant: Variant of Concern 202012/01 Technical Briefing 3. Accessed date: 08.05.2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959360/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3.pdf.
8. Kershner I, Zimmer K. "Israel's Vaccination Results Point a Way Out of Virus Pandemic," *New York Times*, Apr 5, 2021.
9. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7). *Lancet* 2021;Feb 4 (preprint).
10. Parsons L. Novavax's COVID-19 vaccine 'Highly' effective against UK variant. *Pharma Times*, 15 Mar 2021. Available from: http://www.pharmatimes.com/news/novavaxs-covid-19-vaccine-highly-effective-against-uk-variant_1365241 15.
11. Moderna. Moderna COVID-19 Vaccine Retains Neutralizing Activity Against Emerging Variants First Identified in the U.K. and the Republic of South Africa. Moderna 25 Jan 2021. Available from: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-releasedetails/moderna-covid-19-vaccine-retains-neutralizing-activity-against>.
12. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *NEJM* 2021;385:187-9.
13. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *NEJM* 2021;384:1885-98.
14. Ewen Callaway E, Mallapaty S. Novavax Offers First Evidence That COVID Vaccines Protect People Against Variants. *Nature* 29 Jan 2021. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00268-9>.
15. NIKKEI Asia. Sinopharm Vaccine Effective Against South African Variant: Study. *Nikkei Asia* 3 Feb 2021. available from: <https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Sinopharm-vaccineeffective-against-South-African-variant-study> "The Lancet, 13 Apr 2021, available online at [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanmic/PIIS2666-5247\(21\)00082-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanmic/PIIS2666-5247(21)00082-3.pdf)
16. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *Cell Host Microbe* 2021 May 12;29(5):747-751.e4.
17. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *NEJM* 2021;384:1466-8.
18. Moutinho S. Chinese COVID-19 vaccine maintains protection in variant-plagued Brazil. *Science* 4 Apr 2021. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2021/04/chinesecovid-19-vaccine-maintains-protection-variant-plagued-brazil>
19. Moutinho S. Brazilian town experiment shows mass vaccination can wipe out COVID-19. *Science* 1 Jun 2021. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2021/06/brazilian-town-experiment-shows-mass-vaccination-can-wipe-out-covid-19>.
20. Zani A, Caccuri F, Messali S, Bonfanti C, Caruso A. Serosurvey in BNT162b2 vaccine-elicited neutralizing antibodies against authentic B.1, B.1.1.7, B.1.351, B.1.525 and P.1 SARS-CoV-2 variants. *Emerg Microbes Infect* 2021 Dec;10(1):1241-3.
21. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*, 14 Jun 2021. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01358-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01358-1/fulltext).
22. Pegu A, O'Connell S, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021 Aug 12;eabj4176.
23. Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, Soe MM, Dollard P. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents before and during widespread circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - National Healthcare Safety Network, March 1-August 1, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 Aug 27;70(34):1163-6.
24. McEwen AE, Cohen S, Bryson-Cahn C, Liu C, Pergam SA, Lynch J, et al. Variants of concern are overrepresented among post-vaccination breakthrough infections of SARS-CoV-2 in Washington State. *Clin Infect Dis* 2021 Jun 24;ciab581.

25. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell* 2021;184:2523.
26. Kustin T, Harel N, Finkel U, Perchik S, Harari S, Tahor M, et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals. *Nat Med* 2021 Aug;27(8):1379-84.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccines & Immunizations. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/pfizer-bioNTech-faqs.html>
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/understanding-vacc-work.html>
29. REUTERS. Chilean Sinovac trial leaders recommend third dose of COVID-19 vaccine. Available from: <https://www.reuters.com/world/americas/chilean-sinovac-trial-leaders-recommend-third-dose-covid-19-vaccine-2021-07-15/>
30. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet* 2021 Jun 26;397(10293):2461-2.
31. Moderna Clinical Trials. Available from: <https://trials.modernatx.com/search-results>
32. FORTUNE. Available from: <https://fortune.com/2021/07/16/china-mrna-vaccine-pfizer-biontech-fosun-doses/>
33. *The Wall Street Journal*. China to Keep Covid-19 Border Restrictions for Another Year. Available from: <https://www.wsj.com/articles/china-to-keep-covid-19-border-restrictions-for-another-year-11624361777>
34. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Dinesh T, Probstgaard-Morys S, et al. Preprint at SSRN 2021. Available from: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3874014>
35. Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Preprint at medRxiv 2021. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334>
36. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens. Preprint at medRxiv 2021. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Ankara-Türkiye
E-posta: caglasonmezer@hotmail.com