

COVID-19 Pozitif Hastalarda SARS-CoV-2 Varyantlarının Prevalansı

Prevalence of SARS-CoV-2 Variants in COVID-19 Positive Patients

Okan Aydoğan¹ , Ezgi Gözün Şaylan² , Özlem Güven³ , Akif Ayaz² , Türkan Yiğitbaşı² 

¹Istanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ²Istanbul Medipol Üniversitesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye; ³Istanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2) ve omicron (B.1.1.529) endişe verici varyantlar ("variants of concern – VOCs") olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda, COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif saptanan hastalarda VOC'sun dağılımının geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Nisan 2021-31 Aralık 2021 tarihleri arasında COVID-19 PCR test istemiyle klinik örnekleri gönderilen 4260 hasta çalışmaya dahil edildi. Örnekleri değerlendirilen hastaların 2173 (%51)'ü erkek 2087 (%49)'ü kadındı. Nazofarengeal sürüntü, bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat örnekleri viral nükleik asit tamponu (vNAT) ile muamele edilerek viral nükleik asit izolasyonu gerçekleştirildi. SARS-CoV-2 varyantları; ORF1ab ve N gen bölgelerinin yanı sıra yalnızca B.1.1.7, B.1.351 ve P.1'de bulunan varyant spesifik genom bölgelerini de hedefleyen Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Variant Plus kiti (Bioeksan AR-GE Teknolojileri, Türkiye) ile saptandı. Alfa varyantı tespiti için N D3L mutasyonunu, delta varyantının tespiti için S L452R mutasyonunu ve çoğunlukla gamma ve mu varyantlarında görülen S E484K mutasyonunu hedefleyen Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Emerging Plus kiti (Bioeksan Ar-Ge Teknolojileri, Türkiye) ve CFX96 DX Real-Time PCR sistemleri (Bio-Rad Laboratories, ABD) kullanıldı.

Bulgular: Toplam 4260 örneğin 773 (%18.14)'ünde SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği; pozitif örneklerin 316 (%40.88)'sında ise farklı SARS-CoV-2 varyantları saptandı. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ("real-time polymerase chain reaction – RT-PCR") testi pozitif hastaların 407 (%52.65)'si kadın olup yaş ortalaması 41.7 idi. Hastaların 457 (%59.12)'sinde herhangi bir varyant tipi saptanmazken 156 (%20.18)'sında alfa, 137 (%17.72)'sinde delta varyantı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, Nisan-Haziran döneminde alfa varyantının baskın olduğu, Temmuz ayından yıl sonuna kadar ise delta varyantının baskın hale geldiği tespit edildi. Kasım 2021'in sonlarına doğru azalan delta varyant oranları ve artan diğer varyant şüpheli olgular çoğu ülkede geniş yayılım gösteren omicron varyantını düşündürmektedir. Artış eğilimini göz önüne aldığımızda, ülkemizde Kasım 2021'den itibaren omicron varyantının baskın olduğunu tahmin etmekteyiz. Bu bağlamda epidemiyolojik veriler ışığında planlanmış, bölgesel ve küresel çapta varyantların sıklığını ve genomik analizlerini irdeleyen moleküler surveiyans çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, alfa varyantı, delta varyantı, endişe verici varyantlar

ABSTRACT

Objective: Of the existing variants, alpha (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), and omicron (B.1.1.529) were defined as variants of concern (VOCs) by World Health Organization. We aimed to retrospectively assess the distribution of VOCs in patients with positive COVID-19 real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test.

Methods: Between April 2021 and December 31, 2021, 4260 patients whose clinical samples were sent with a COVID-19 PCR test request were included in the study. Of the patients whose samples were evaluated, 2173 (51%) were male, and 2087 (49%) were female. Viral nucleic acid isolation was performed by treating nasopharyngeal swabs, bronchoalveolar lavage, and tracheal aspirate samples with viral nucleic acid buffer (vNAT). SARS-CoV-2 variants were detected by Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Variant Plus kit (Bioeksan AR-GE Technologies, Turkey), which targets variant-specific genome regions only found in B.1.1.7, B.1.351, and P.1 as well as ORF1ab and N gene regions. We used Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Emerging Plus kit and CFX96 DX real-time PCR system to detect SARS-Cov-2 variants; N D3L mutation was targeted to detect the alpha variant, SL452R mutation to detect the delta variant, and S E484K mutation, which is widespread, to detect the gamma and the mu variants.

Results: SARS-CoV-2 RT-PCR was positive in 773 (18.14%) of 4260 samples, and different SARS-CoV-2 variants were detected in 316 (40.88%) of positive samples. 407 (52.65%) of the patients with real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) positive test were women, and the mean age was 41.7 years. While no variant type was detected in 457 (59.12%) of the patients, the alpha variant was detected in 156 (20.18%) and the delta variants in 137 (17.72%) patients.

Conclusion: In our study, we found that the alpha variant was the dominant type in April, May, and June, and the delta variant became dominant as of July until the end of the year. Decreased rates of delta variants towards the end of 2021 and an increase in the other variants suggest the omicron variant, widely spread globally. Therefore, we believe that the omicron variant has been our country's dominant type since November 2021. In conclusion, molecular surveillance studies that are planned in the light of epidemiological data and assessment of the frequency and genomic analyzes of regional and global variants are required.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, alpha variant, delta variant, variants of concern

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde ortaya çıkan ve etyolojisi bilinmeyen pnömoni olgularıyla başlayan salgının etkeni yeni bir koronavirus olarak tanımlanmıştır. Bugüne dek insanlığı en çok etkileyen üç koronavirus, 2002'de SARS-CoV, 2012'de MERS-CoV ve 2019'da mevcut COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2 olup hepsi de salgınlara neden olmuştur. SARS-CoV-2, *Coronaviridae* ailesinin *Betacoronavirus* cinsinde sınıflandırılan, zarflı ve pozitif polariteli bir RNA virusudur. Nükleokapsid (N), zarf (E), membran (M) ve "spike" (S) adı verilen taç şeklindeki yüzey antijenlerinin yanı sıra çeşitli yardımcı ve yapısal olmayan proteinlere de ("nonstructural protein – NSP") sahiptir. SARS-CoV-2'nin replikasyonu sırasında varyasyonlar kendiliğinden meydana gelir ancak mutasyon sıklığı, NSP14 ekzoribonükleaz aktivitesi nedeniyle diğer RNA viruslarına kıyasla nispeten düşüktür (1). COVID-19 hastalığının zoonotik olduğu düşünülmekle birlikte şu ana kadar hayvan rezervuarı kesin olarak belirlenememiştir. İnsandan insana ana bulaş yolu damlacık ile bulaştır; kontamine yüzeylere temas etmiş ellerin burun, göz mukozası ile teması sonrasında da bulaş görülebilir (2). Etken virusun tüm dünyaya hızla yayılmasıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmiş ve Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi ("International Committee on Taxonomy of Viruses – ICTV") etkeni, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirus 2 ("severe acute respiratory syndrome coronavirus – SARS-CoV-2") olarak adlandırmıştır. Aynı tarihte, Türkiye'den ilk olgu bildiri yapılmıştır (3, 4). DSÖ verilerine göre, 23 Mart 2022 tarihi itibarıyla dünya genelinde COVID-19 nedenli 470 839 745 olgu ve 6 092 933 ölüm doğrulanmıştır (5). Pandeminin başlangıcından itibaren SARS-CoV-2'ye karşı birçok aşı çalışması ve akabinde uygulaması başlamıştır. Ancak bu zaman diliminde halk sağlığı açısından endişe yaratan birçok yeni SARS-CoV-2 varyantı ortaya çıkmıştır. DSÖ, 31 Mayıs 2021'de Yunan alfabesinin harflerini kullanarak kolay ve akılda kalıcı bir etiketlemeyle varyantları isimlendirmiştir (6). Pandemi sürecinde ortaya çıkan varyantlarla birlikte, etkenin bulaş riskinin artması, immün yanıtın kaçış, reinfeksiyon riski, aşılardan etkinliğinin düşmesi ve klinik tablonun ağırlaşması pandemi seyrini olumsuz yönde etkileyebilecek tehditlerdir. Bu yüzden COVID-19 pandemisiyle mücadelede SARS-CoV-2 varyantlarını saptamak ve geçirdiği mutasyonları takip etmek kritik bir öneme sahiptir. DSÖ tarafından; alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2) ve omicron (B.1.1.529) endişe verici varyantlar ("variants of concern – VOCs") olarak sınıflandırılmaktadır (7).

Çalışmamızda, COVID-19 gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ("real-time polymerase chain reaction – RT-PCR") testi pozitif olan hastalarda SARS-CoV-2 VOC'sun dağılımının geriye dönük olarak irdelenmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

Nisan 2021-31 Aralık 2021 tarihleri arasında COVID-19 PCR test istemiyle klinik örnekleri gönderilen 4260 hasta çalışmaya dahil edildi. Örnekleri değerlendirilen hastaların 2173 (%51)'ü erkek 2087 (%49)'ü kadındı. Nazofarengeal sürüntü, bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat örnekleri viral nükleik asit tamponu (vNAT) ile muamele edilerek viral nükleik asit izolasyonu gerçekleştirildi.

SARS-CoV-2 varyantları; ORF1ab ve N gen bölgelerinin yanı sıra yalnızca B.1.1.7, B.1.351 ve P.1'de bulunan varyant spesifik genom bölgelerini de hedefleyen Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Variant Plus kiti (Bioeksan AR-GE Teknolojileri, Türkiye) ile saptandı. Alfa varyantı tespiti için N D3L mutasyonunu, delta varyantının tespiti için S L452R mutasyonunu ve çoğunlukla gamma ve mu varyantlarında görülen S E484K mutasyonunu hedefleyen Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Emerging Plus kiti (Bioeksan

Ar-Ge Teknolojileri, Türkiye) ve CFX96 DX Real-Time PCR sistemleri (Bio-Rad Laboratories, ABD) kullanıldı.

Çalışma için Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17 Şubat 2022 tarih ve 157 karar numarasıyla onay alındı. Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu'ndan da 2022-02-04T13_08_28 başvuru numarasıyla 5 Şubat 2022 tarihinde izin alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde; frekans (n), yüzde (%) ve ortalama değerler belirlendi. Normal dağılıma uygunluk için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı (n>30).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 4260 hastanın yaş ortalaması 39.82±18.98 (medyan=36) olup bunların 2173 (%51)'ü erkek, 2087 (%49)'ü kadındı. Örneklerin 773 (%18.14)'ünde SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği, pozitif örneklerin 316 (%40.88)'sında ise farklı SARS-CoV-2 varyantları saptandı. PCR testi pozitif hastaların 407 (%52.65)'si kadın, 366 (%47.35)'si erkek, yaş ortalaması 41.71±19.32 idi. Hastaların 457 (%59.12)'sinde herhangi bir varyant saptanmazken 156 (%20.18)'sında alfa, 137 (%17.72)'sinde ise delta varyantı saptandı. Beta, gamma ve diğer şüpheli varyantların yayılımının görece düşük oranlarda kaldığı görüldü (Tablo 1, 2).

İRDELEME

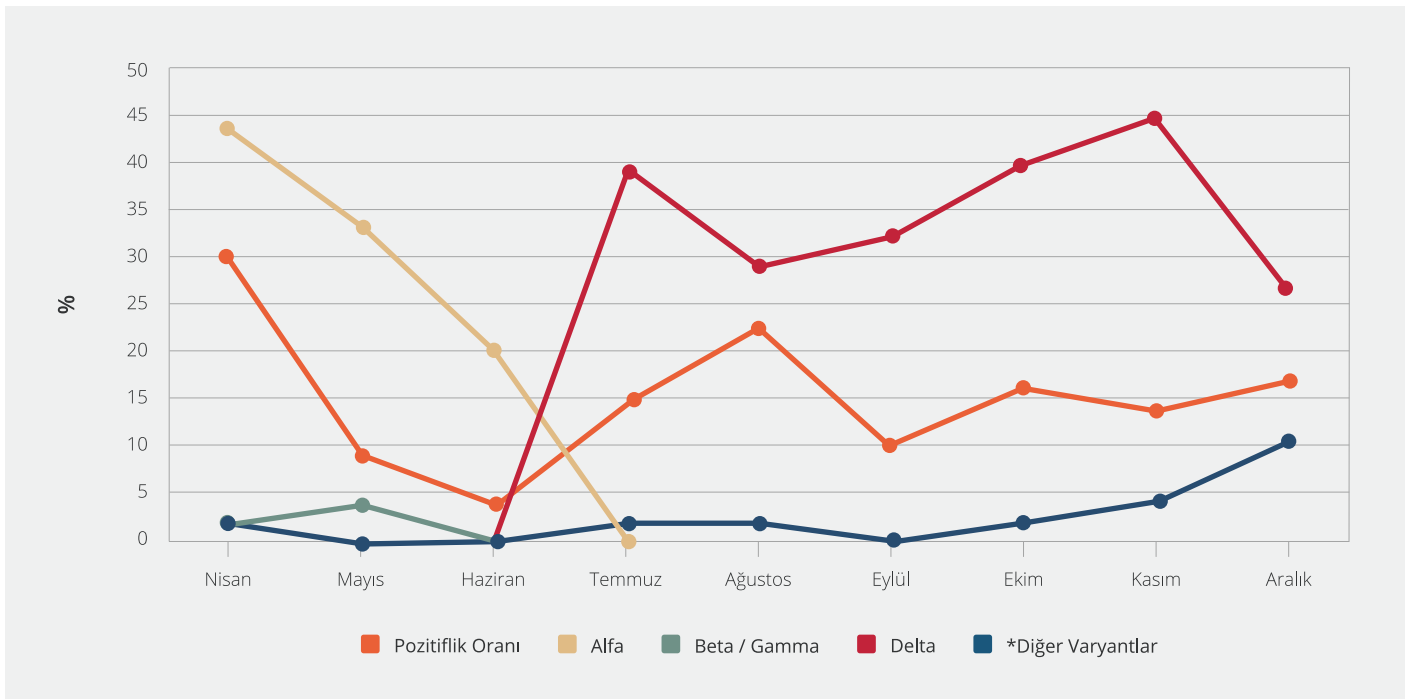
Tüm dünyada SARS-CoV-2 ve varyantlarının neden olduğu pandemi büyük bir endişe kaynağıdır. Bu yüzden, virusun yüksek frekansla dağılımında olduğu yerlerde SARS-CoV-2 mutasyonları nedeniyle ortaya

Tablo 1. COVID-19 PCR Testi Çalşılan Örneklerin ve Pozitif Hastaların Karşılaştırması

	Toplam Örnek n=4260 (%)	Pozitif Örnek n=773 (%)
Cinsiyet		
Erkek	2173 (51)	366 (47.35)
Kadın	2087 (49)	407 (52.65)
Yaş		
0-2 (Bebek)	24 (0.56)	6 (0.77)
3-11 (Çocuk)	187 (4.39)	31 (4)
12-17 (Adolesan)	161 (3.78)	29 (3.75)
18-65 (Genç)	3410 (80.05)	601 (77.75)
66-79 (Orta Yaş)	309 (7.25)	75 (9.7)
80+ (Yaşlı)	169 (3.97)	31 (4.03)
Test İstemi		
Olgu Şüpheli	1869 (43.87)	622 (80.46)
Yurtdışı Çıkışı	1726 (40.52)	42 (5.44)
Operasyon Öncesi	589 (13.83)	107 (13.84)
Tarama Amaçlı	76 (1.78)	2 (0.26)

Tablo 2. Pozitif Olgularda Varyant Tiplerinin Dağılımı

	Pozitif n=773 (%)	Olgu Şüpheli n=622 (%)	Operasyon Öncesi n=107 (%)	Yurtdışı Çıkışı n=42 (%)	Tarama n=2 (%)
SARS-CoV-2 (Orijinal Virus)	457 (59.12)	352 (56.6)	65 (60.75)	39 (92.85)	1 (50)
Alfa Varyantı	156 (20.18)	154 (24.76)	-	2 (4.85)	-
Delta Varyantı	137 (17.72)	96 (15.43)	39 (36.45)	1 (2.3)	1 (50)
Beta / Gamma Şüpheli	7 (1)	7 (1.12)	-	-	-
Diğer Varyant Şüpheli	16 (2.07)	13 (2.09)	3 (2.8)	-	-

**Şekil 1.** Aylara Göre Pozitiflik Oranlarının ve Pozitif Vakalar İçerisindeki Varyantların Dağılımı

çıkan yeni varyantların sıklığının saptanması ve genomik analizlerinin yapılması pandemi yönetimi ve alınacak önlemler açısından kritik öneme sahiptir (6). COVID-19 pandemisiyle mücadelede SARS-CoV-2 genomundaki mutasyonları ve/veya varyasyonları takip ve analiz etmek pandemiyi seyri açısından önemlidir. Bununla birlikte, mutasyonlar virüslerin yaşam döngülerinin doğal bir parçası olup salgınların seyrini olumsuz yönde etkilemeleri nadir ve sınırlıdır. Bu kapsamda, mutasyonların mevcut salgınların yönetiminde ve yeni salgınların anlaşılmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir (6, 7).

COVID-19 tanısında henüz altın standart olarak kabul edilen bir test olmasa da RT-PCR testlerinin özellikle erken dönemde %70'e kadar duyarlı olduğu, geç dönemde PCR testlerindeki duyarlılığın azaldığı ancak bu dönemde de antikor testlerinin tanıdaki duyarlılığının arttığı bildirilmiştir (8, 9). Bununla birlikte RT-PCR testleri SARS-CoV-2 tanısında en yaygın kullanılan ve önerilen yöntem olarak kabul görmektedir.

DSÖ, tanıda E ve RdRp genlerinin birlikte hedeflenmesini önerirken, ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri ("Centers for Disease Control and Prevention – CDC"), N1 ve N2 genlerinin hedeflenmesini önermektedir.

Çin'de ORF1ab ve N genleri, Almanya'da RdRp, E ve N genleri, Fransa'da RdRp geni üzerinde iki hedef bölge, Tayland'da ise N geni hedef gen bölgesi olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde pandemiyin ilk dönemlerinde yaygın olarak RdRp geni hedeflenirken, günümüzde ORF1ab ve N geninin hedef bölge olarak alındığı testler kullanılmaktadır (10). Çalışmamızda, ORF1ab, N ve E gen bölgeleri hedeflenerek SARS-CoV-2 pozitifliği saptandı.

SARS-CoV-2 varyantlarının genomik araştırmalarında öncelikli olarak nötralizan antikorların ana hedefi olan "spike" glikoproteinindeki mutasyonlara odaklanılmıştır. Yeni bir varyant, "spike" antijeninde bulaşıcılığını artıran bir veya birden fazla mutasyona sahipse bu varyant diğer varyantlarla rekabet edebilir ve dolaşımdaki diğer varyantlar için de baskın hale gelebilir (11). Çalışmamızda, Nisan, Mayıs ve Haziran 2021 döneminde alfa varyantı baskın olarak saptanırken, Temmuz ayından itibaren delta varyantının baskın hale geldiği saptandı. Küresel olarak dolaşımdaki varyantları baskılayan delta (B.1.617.2) varyantının önceki varyantlardan daha bulaşıcı olduğu bildirilmiştir (12). DSÖ tarafından VOCs'lerden biri olarak tanımlanan delta varyantının bulaşma hızının, orijinal virusa göre yaklaşık iki kat fazla olduğu hesaplanmıştır (12, 13). Çalışmamızda da delta varyantının Temmuz 2021 itibarıyla ülkemizde baskın hale gelen varyant olduğu görülmektedir (Şekil 1).

Ortaya çıkan yeni varyantlar, sadece bulaşıcılığın artmasıyla veya morbide ve mortaliteyle ilişkili değildir. Aynı zamanda tanılabilirlikten kaçabilme yeteneğine, antiviral tedavilerde azalmış duyarlılığa, daha önce enfeksiyonu atlattığı ve aşılanmış bireylerde yeniden enfeksiyona neden olma kapasitesine sahip olabilirler. Virus ne kadar uzun süre yayılırsa mutasyon şansı da o kadar yükselmektedir (14). Varyantların immün sistemden kaçma yeteneği; mevcut ve potansiyel gelecekteki varyantlara karşı geniş ölçüde nötralize edici aktivite gösteren yeni nesil aşılardan geliştirilmesini bir öncelik haline getirmiştir. Hem halk sağlığı önlemleri hem de aşılardan adil ve yaygın uygulanması ile viral replikasyonun basılanması, yeni varyantların ortaya çıkma riskinin azaltılmasında kritik öneme sahiptir (15).

Pandemi sürecinde ortaya çıkacak yeni varyantların fenotiplerini, infeksiyeye, bulaş yeteneği, virulans ve antijenisite açısından anlamak önemlidir. İleriye dönük olarak, bugüne kadar ortaya çıkan SARS-CoV-2 “spike” mutasyonlarının deneysel karakterizasyonu ve genomik analizleri, dolaşımdaki virüslerde henüz görülmemiş olabilecek mutasyonlar veya mutasyon kombinasyonları hakkında son derece yararlı bilgiler sağlayacaktır (16).

Ülkemizdeki SARS-CoV-2 varyantlarının dağılımı ve analizleri T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yapılmakta birlikte; alfa, beta, gamma, delta, lambda, mu ve omicron gibi birçok varyantın ülkemizdeki varlığı farklı çalışmalarda da bildirilmiştir. Çalışmamızda, alfa ve delta varyantlarının baskın olarak saptandığı dönemin sona ermesiyle 2021 sonlarında artan diğer varyant şüpheli olgular çoğu ülkede geniş yayılım gösteren omicron varyantını düşündürmektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, ülkemizdeki varyantların prevalansına dair yayımlanmış ilk çalışma olup epidemiyolojik veriler ışığında planlanmış, bölgesel ve küresel çapta varyantların sıklığını ve genomik analizlerini irdeleyen moleküler sürveyans çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Örnekleme geniş tutulmakla birlikte tek merkezli bir çalışma olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Ayrıca, örnekleri çalışılan hastaların komorbiditeleri, servis bilgileri gibi ek parametrelere de ulaşamamıştır. Omicron varyantına yönelik tanılabilirlik testlerinin yapılamaması da bir diğer önemli kısıtlılıktır.

Sonuç olarak; tüm dünyada uygulanan birbirinden farklı kısıtlamalarla insidansın dalgalanması, reinfeksiyon riski, virüsün yeni mutasyonlara açık olması ve aşılama kampanyalarındaki hızlanmalar ve yavaşlamalar gibi nedenlerle pandemi sönümlenme zamanının tahmini güçleşmektedir (17). COVID-19 pandemisi süresince edindiğimiz tecrübelerin yanı sıra mevcut varyantların yayılımı ve genomik analizlerine dair yapılacak çalışmalar meydana gelebilecek potansiyel salgınlara karşı daha hazırlıklı olabilmemize olanak sağlayacaktır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17 Şubat 2022 tarih ve 157 karar numarasıyla onay alınmıştır. Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Çalışma Platformu'ndan da 2022-02-04T13_08_28 başvuru numarasıyla 5 Şubat 2022 tarihinde izin alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – O.A., E.G.Ş., Ö.G., A.A., T.Y.; Tasarım – O.A., E.G.Ş., Ö.G.; Denetleme – O.A., E.G.Ş., Ö.G.; Malzemeler/Hastalar – O.A., E.G.Ş., Ö.G., A.A., T.Y.; Veri Toplama ve/veya İşleme – O.A., E.G.Ş.; Analiz ve/veya Yorum – O.A., Ö.G.; Literatür Taraması – O.A., Ö.G.; Makale Yazımı – O.A., E.G.Ş., Ö.G., A.A., T.Y.; Eleştirel İnceleme – O.A., E.G.Ş., Ö.G., A.A., T.Y.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

Sunulan Bilimsel Etkinlik

9-12 Mart 2022 tarihinde gerçekleştirilen 22. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Ergünay K, Kaya M, Serdar M, Akyön Y, Yılmaz E. A cross-sectional overview of SARS-CoV-2 genome variations in Turkey. *Turk J Biochem.* 2021;46(5):491-8. [\[CrossRef\]](#)
- Alp Ş, Ünal S. [Novel coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic: overview and current status]. *FLORA.* 2020;25(28 Mayıs 2020). Turkish. [\[CrossRef\]](#)
- Polat C. [Covid-19 pandemic: an overview]. *ANKEM Derg.* 2020;34(1):25-31. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
- Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr Med Sci.* 2021;41(6):1037-51. [\[CrossRef\]](#)
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO). [erişim 05 Haziran 2022] <https://covid19.who.int>
- Erensoy MS, Midilli K, Gökahmetoğlu S, et al. [SARS-CoV-2 variants affect the course of pandemic why and how should effective and comprehensive genomic surveillance be done?] *STED.* 2021;30:37-40. Turkish.
- Çakal, B. [Antibody-depent immunopathology, monoclonal antibodies and mutations in COVID-19]. *Experimed.* 2020;10(2):112-8. Turkish.
- Karakoç ZÇ, Pınarbaşı-Şimşek B, Asil R, et al. [First wave in COVID-19 pandemic: A single center experience]. *Klimik Derg.* 2020;33(3):223-9. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
- Diñç HÖ, Özdemir YE, Alkan S, et al. [Evaluation of the diagnostic performance of different principles of SARS-CoV-2 commercial antibody tests in COVID-19 patients]. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(2):207-22. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
- Akdoğan H, Karşılıgil T. [SARS-CoV-2, what we know, what we do not know]. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2021;51(3):203-13. [\[CrossRef\]](#)
- Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic variants of SARS-CoV-2-what do they mean? *JAMA.* 2021;325(6):529-31. [\[CrossRef\]](#)
- Tekin S, Demirtürk N. [COVID-19: Risk factors increasing disease and scoring]. *Klimik Derg.* 2021;34(3):155-5. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
- Baric RS. Emergence of a highly fit SARS-CoV-2 variant. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2684-6. [\[CrossRef\]](#)
- Vasireddy D, Vanaparthi R, Mohan G, Malayala SV, Atluri P. Review of COVID-19 variants and COVID-19 vaccine efficacy: what the clinician should know? *J Clin Med Res.* 2021;13(6):317-25. Erratum in: *J Clin Med Res.* 2021;13(7):412. [\[CrossRef\]](#)
- Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 variants - clinical, public health, and vaccine implications. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1866-8. [\[CrossRef\]](#)
- Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(7):409-24. [\[CrossRef\]](#)
- Başağa SM, Türe Z, Kalın Ünüvar G, Zararsız G, Yıldız O, Aygen B. [COVID-19 pandemic estimated end date in Turkey]. *Klimik Derg.* 2021;34(2):87-94. Turkish. [\[CrossRef\]](#)