

YENİ İNFEKSİYON ETKENLERİ VE YENİ TEHDİTLER

Kenan MİDİLLİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
kmidilli@gmail.com

ÖZET

Yeni ya da yeniden önem kazanan enfeksiyonlar küresel düzeyde insan ve hayvan sağlığını tehdit etmektedir. Daha dirençli ve/ya da daha virülen etkenlere bağlı artan enfeksiyonlar, daha fazla tedavi başarısızlıkları ve mortaliteye yol açmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları alanındaki darboğazlardan bir diğeri de yeni geliştirilen antimikrobik ajanların azlığıdır. Bunlara ek olarak yeni ortaya çıkan viral etkenler, bu sorunların küresel bir tehdit haline dönüşmeden önüne geçilebilmesi için sürveyans çalışmalarının ve uluslararası düzeyde işbirliğinin önemini vurgulamaktadır. Bu yazıda küresel boyutta güncel tehdit oluşturabilecek bazı enfeksiyon hastalığı etkenleri ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: küresel, tehdit, yeni, yeniden önem kazanan

SUMMARY

Emerging Infectious Agents and Emerging Threats

Emerging or reemerging infections pose a global threat for human and animal health. The increasing infections caused by more resistant and/or more virulent agents are associated with increased therapeutic failures and mortality. An another bottleneck in the area of the infectious diseases is the scarcity of newly developed antimicrobial agents. In addition, the newly emerging viral agents highlights the importance of the surveillance and international collaboration for the containment of these agents before they become a global threat. In this work, some of infectious agents which pose an actual threat at global level are discussed.

Keywords: emerging, global, reemerging, threat

Tüm çağlar boyunca insanlığın başına bela olan enfeksiyon hastalıkları günümüzde de insan sağlığı için bir tehdit olmaya devam etmektedir. Tedavi, bakım ve hastalıkların önlenmesine yönelik önlemlerdeki iyileşmelere rağmen bir yandan yeni, öte yandan bilinen, fakat yeniden önem kazanan enfeksiyonlar gittikçe karmaşıklaşan sorunlar haline gelmektedir. Olağan patojenlerin daha virülen olmaları ve/veya antimikrobiklere karşı daha fazla direnç kazanmaları da özellikle sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarla (SBİ) baş etmede güçlükler çıkartmaktadır. Çoklu dirençli ya da tümüyle dirençli mikroorganizmalar tedaviyi adeta olanaksız hale getirmektedir. Son zamanlarda artan sosyo-kültürel hareketlilik ve gerek iklim gerekse doğada kendiliğinden ya da insan eli ile meydana gelen değişiklikler de özellikle yeni enfeksiyon etkenlerinin ortaya çıkmasında ya da belli bir coğrafi bölge ile sınırlı iken çok uzak bölgelere yayılma-

sına neden olmaktadır. Özellikle yeni enfeksiyon etkenlerinin önemli bir bölümünün zoonotik kökenli oluşu, insan ve hayvan sağlığı arasındaki sıkı bağlantının daha iyi anlaşılması ve "tek sağlık" kavramının ortaya atılması ile sonuçlanmış^(1,5,7).

Bunlara karşılık tanı ve sürveyans tekniklerindeki gelişmeler ve yaratılan farkındalık sayesinde sağlanan uluslararası işbirliği de yeni ya da yeniden önem kazanan enfeksiyonların zamanında tanı konularak uluslararası düzeyde uygun önlemlerin alınmasını kolaylaştırmaktadır. Bunun canlı örneklerine kısa süre önce tanık olduk ve olmaya da devam etmekteyiz. Teknolojideki gelişmeler bununla sınırlı değildir. Özellikle omik teknolojilerinin mikrobiyolojide uygulanıp hızlı bir şekilde sonuç alınabilmesi sayesinde aşı ve tedavi araçlarının geliştirilme çalışmaları da hızlanmıştır. Son zamanlarda yeni ortaya çıkan ya da yeni/yeniden önem

kazanmış küresel düzeyde tehdit haline gelen etkenlerden bazıları aşağıda ele alınmıştır^(6,7,9,11,12).

Bakteriyel tehditler

Çoklu hatta tümüyle dirençli bakterilere bağlı infeksiyonlar ve hiperinfeksiyöz/hipervirülan suşların ortaya çıkışı, hem salgınlarla hem de SBI'larla uğraşanların korkulu rüyası haline gelmiştir. Özellikle var olan tüm antimikrobiklere dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışı bazı infeksiyonlar için tedavi seçeneği bırakmalarını nedeni ile antibiyotik öncesi çağa geri dönüş anlamına gelmektedir. Bu nedenle özellikle son zamanlarda oldukça yavaşlamış olan yeni antibiyotik geliştirme çabalarını hızlandırmak için pek çok resmi kuruluş ve uluslararası kurum çaba sarf etmektedir^(7,10).

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türlerini kapsayan ve "ESKAPE" olarak adlandırılan etkenler grubu, hastanede edinilmiş infeksiyonların önemli bir kısmından sorumlu oluşlarının yanı sıra ciddi oranlarda ilk seçenek antimikrobiklere ya da tüm antimikrobiklere karşı dirençli oluşları ile de büyük bir sorun oluşturmaktadırlar. Özellikle "CRE" olarak da adlandırılan karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae*, *S.aureus*'un aksine tüm dünyada artış trendi içersindedir. Özellikle, NDM-1 ve türevlerini taşıyan enterik Gram negatif çomakların hemen hemen tüm dünyaya yayılmış ve çoğunlukla diğer antibiyotiklere de dirençli olmaları bu etkenlere bağlı infeksiyonların tedavisi açısından kaygı vericidir. Karbapenemlere direnç açısından bir diğer sorun da KPC enzimi pozitif enterik çomaklardır. Özellikle *E.coli* ve *K.pneumoniae* SBI'lar açısından sorun oluşturan mikroorganizmaların başında gelmektedir. Nitekim NDM ve KPC pozitif suşlar artık ülkemizde de saptanmaktadır. Türkiye'de karbapenem direnci açısından en büyük sorun oluşturan enzim OXA-48'dir. *Klebsiella*'dan sonra *E.coli* ve diğer Gram negatif çomaklara da yayılmıştır. Özellikle nozokomiyal infeksiyonlardan sorumlu *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının ciddi bir oranı blaOXA-48 pozitifdir ve 3. kuşak sefalosporinlere de dirençlidir⁽¹⁰⁾.

Halen her yıl 3-5 milyon vakaya neden olan *V.cholerae*'nın 10,000'den fazla kişinin ölümüne yol açtığı tahmin edilmektedir. Bilinen ilk altı kolera pandemisinden sorumlu olan *V.cholerae* klasik biyotipinin yerini günümüzde El Tor biyotipi almıştır. El Tor biyotipi çevre koşullarına daha dirençli olduğundan ve daha fazla asemptomatik taşıyıcılığa yol açtığından yeni girdiği bir bölgede endemik hale gelme potansiyeli daha yüksektir. Son 20 yıl içinde El Tor biyotipine ait lipopolisakkarit O1 tipinden O139 tipine değişmiştir böylelikle duyarlı insan popülasyonu yükselmiştir. El Tor'un geçirdiği diğer bir önemli değişiklik de O139 suşunun yerini O1 El Tor "hibrid" varyantı ile değiştirmesidir. Bu yeni varyant hem daha güçlü kolera toksini üretmekte hem de daha yüksek bir virülans, yayılma/bulaşma potansiyeline sahiptir. Çevre koşullarına da daha dayanıklıdır. Bu nedenle küresel düzeyde patlayıcı salgınlar yapma potansiyeline sahiptir. Bu varyant Asya ülkelerinde hakim suş haline gelmekle kalmamış özellikle Haiti'deki son salgın ile birlikte Latin Amerika'ya da girmiş bulunmaktadır. Yapılan incelemeler bu varyantın ortaya çıkışında fajların rolünün olduğuna işaret etmektedir⁽¹⁰⁾.

2011 yılında Almanya'da patlak veren ve 4000'e yakın kanlı ishal, 850 civarında hemolitik üremik sendrom ile birlikte 54 ölüme yol açan Shiga toksini üreten *E.coli* O104:H4 salgını modern yöntemlerin performansının gözlemlenmesi için bir fırsat sunmuştur. Uygun bir biçimde kullanıldıklarında salgın kaynağı ve yayılımının, etkenin virülans özelliklerinin belirlenmesinin hatta etkili bir tedavi protokolünün geliştirilmesinin ne kadar hızlı bir şekilde gerçekleştirilebileceğine iyi bir örnek teşkil etmiştir. Daha salgın devam ederken kompleman komponenti C5'e karşı monoklonal antikorlar verilerek hastalığın seyrini daha ılımlı hale getirici ve mortaliteyi azaltıcı bir tedavi protokolü geliştirilebilmiştir⁽¹⁰⁾.

Salmonella'lar hala 10 milyonun üzerinde vaka ve 150;000 civarında ölümle ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Özellikle *S.typhimurium* DT104 tüm dünyaya yayılmış ve tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, beta-laktamlar ve aminoglikozitlere dirençli oluşunun yanı sıra hipervirülan özelliğinden dolayı daha fazla

sayıda hastaneye yatırılmayı gerektirecek ağırlıkta ve bakteriyemi ile seyreden infeksiyonlara yol açmaktadır. *Salmonelloz* özellikle Sahraaltı Afrika'da en önde gelen bakteriyemi nedenidir. Son yıllarda doğal kaynaklardan 100 kat daha virülen ve çoklu dirençli *Salmonella* kökenlerinin izole edilmiş olması tehlikenin ileride daha da büyüyeceğine işaret etmektedir. Bu hipervirülen suşların önemli bir özelliği de canlı konakların dışında hipervirülans özelliğini kayıp etmesidir. Bu da bu suşların belirlenmesini güçleştirmektedir. *Salmonella*'lar ayrıca gıda güvenliği açısından da ciddi bir tehdit oluşturmaktadırlar⁽¹⁰⁾.

Bir diğer sorun oluşturan bakteri hipervirülen ya da hiper mukovisköz *K.pneumoniae* suşlarıdır. Başlangıçta Pasifik'e kıyısı olan Asya ülkelerinden izole edilen bu suşlar batı ülkelerine de yayılmaktadır. Bu suşların yaptığı infeksiyonların tipik özellikleri toplumda edinilmiş karaciğer apsesine yol açmaları, altta yatan hepatobiliyer hastalık öyküsü olmayanlarda hastalık oluşturmaları ve metastatik yayılımlar ile başka organlarda da mikro apseler oluşturma eğilimleridir. Özellikle bu tarz yayılımlar ciddi ani organ işlev kayıpları (endoftalmit-körlük gibi) ile sonuçlanabilmektedir. Yapılan çalışmalar virülans artışının bakterinin demir yakalama yeteneği ve kapsül yapımındaki (hipermukovisközite) artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir^(13,14).

Clostridium difficile hastane ve uzun süreli bakım kurumlarında ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Yaklaşık on yıl önce ilk kez Kana'da da ortaya çıkan hipervirülen *C.difficile* suşları bugün pek çok Avrupa ülkesine de yayılmış bulunmaktadır. Bu suşların özellikleri A ve B'nin dışında bir toksin ("binary" toksin) daha üretmeleri, florokinolonlara ve eritromisine dirençli olmaları, daha fazla A ve B toksini üretmeleri, daha fazla spor oluşturmaları, insan barsak epiteline daha fazla aderans göstermeleri şeklinde özetlenebilir. Bu suşlar 027 ve 078 ribotipindedirler. Artan antibiyotik direnci ile birlikte bu suşların daha da büyük bir sorun haline dönüşmeleri kaçınılmaz görünmektedir^(3,8).

Viral tehditler

Son grip salgını, influenza pandemisi tehdidinin her an gerçek olabileceğini gösterdi. Pandemi riski açısından yakından izlenmekte olan kuş gribi virusu H5N1'in insanlara adapte olarak pandemiye yol açması en olası senaryolardan biri olarak düşünülürken başka bir virüs, salgına yol açtı. Buna rağmen geçtiğimiz yıl içerisinde birinci senaryonun da hala gerçekleşebileceğine dair ciddi kanıtlar yayınlandı. H5N1 virusunun hemagglütinin geninde oluşturulan bazı mutasyonlarla insandan-insana bulaşır hale gelebildiğini gösteren bilimsel makalelerin yayımlanması başka tartışmalara da konu oldu. Bu tartışmaların odağı biyogüvenlik nedenleri ile bu makalelerin, sansürlenerek yayınlanmasına izin verilmesiydi⁽¹⁵⁾. Bu yıl Mart ayında Çin'de kuş gribi virusu olan yeni bir H7N9 virusuna bağlı insan olgularının ortaya çıkması dikkatlerin bu virusa çekilmesine neden oldu. Henüz insandan insana etkin bir şekilde bulaştığına dair kanıt olmayan bu yeni virus Mayıs 2013 başı itibarı ile 120'den fazla hastada tespit edilmiş bulunmaktadır. Yeni virusla ilgili kaygı verici nokta ise tespit edilen vakaların yaklaşık beşte birinin kaybedilmiş olmasıdır. Bu virusun neden olduğu vakaların tespit edilenlerle sınırlı olup olmadığı, hafif seyirli vakaların oranı bilinmemektedir. Bu nedenle bu yüksek ölüm oranı yanıltıcı olabilir. Virusun genetik ve virülans özellikleri ile kaynağı, yayılımına yönelik yoğun araştırmalar sürmektedir^(2,15).

Son iki yılın en çarpıcı gelişmelerinden biri Suudi Arabistan'da ortaya çıkan ve olasılıkla hayvanlardan insanlara bulaşan yeni bir koronavirüsün SARS benzeri bir tablo ve beraberinde sıklıkla böbrek yetersizliğine yol açması oldu. 2012 Nisan ayında Ürdün'de sağlık çalışanlarında gözlenen ve ölümcül seyirli bir solunum yolları infeksiyonu salgının ardından yaz başlarında Suudi Arabistan'da bir vakaya ait örneklerde saptanan koronavirüsün daha sonra SARS virusundan farklı yeni bir virus olduğu anlaşıldı. Şu ana kadar elde edilen veriler bu virusun da insandan insana etkin bir şekilde bulaşmadığı yönünde olmakla birlikte, aile içi bulaşma söz konusudur. Hastalığın hayvanlarla (olasılıkla deve) temas sonucu bulaştığı düşünülmektedir. Ancak bu virusla da ilgili en kaygı

verici noktalardan biri yine yüksek mortalitedir. Şu ana kadar beş ülkede toplam 27 vaka saptanmış ve 16 vaka kaybedilmiştir⁽⁴⁾.

Her iki virusun da başka bölgelere yayılmaması ve yeni vakaların önlenmesine yönelik olarak yerel sağlık kurumları, başta Dünya Sağlık Örgütü olmak üzere diğer ülkelerin sağlık kurumları ile işbirliği içerisinde, yoğun çaba sarfetmektedir. Bütün bu gelişmeler tehdidin her an umulmadık yerlerden de gelebileceğini göstermektedir. Olası tehditlerin önceden tahmin edilmesi ve yayılmasının engellenebilmesi için sürveyansların sürdürülmesinin ve bu konuda uluslararası işbirliğinin ne kadar gerekli olduğuna işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bale JF Jr. Emerging viral infections, *Semin Pediatr Neurol* 2012;19(3):152-7.
doi: 10.1016/j.spen.2012.02.001.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.001>
2. Berns KI, Casadevall A, Cohen ML et al. Adaptations of avian flu virus are a cause of concern, *Science* 2012;335(6069):660-1.
3. Cartman ST, Heap JT, Kuehne SA, Cockayne A, Minton NP. The emergence of 'hypervirulence' in *Clostridium difficile*, *Int J Med Microbiol* 2010; 300(6):387-95.
4. Chan JFW, Li KSM, To KKW et al. Is the discovery of novel beta coronavirus 2c EMC/2012 the beginning of another SARS-like pandemic, *J Infect* 2012;65(6):477-89.
5. Devaux CA. Emerging and re-emerging viruses: a global challenge illustrated by Chikungunya virus outbreaks, *World J Virol* 2012;1(1):11-22.
<http://dx.doi.org/10.5501/wjv.v1.i1.11>
6. Gross M. Fighting infections, *Curr Biol* 2012; 22(5):142-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2012.02.028>
7. Gupta SK, Gupta P, Sharma P ve ark. Emerging and Re-emerging infectious diseases, Future Challenges and Strategy, *J Clin Diagn Res* 2012; 6(6):1095-100.
8. Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: A European perspective review article, *J Infect*, 2013;66(2):115-28.
9. Lightfoot N, Rweyemamu M, Heymann DL. Preparing for the next pandemic, *BMJ* 2013; 346:364.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f364>
10. Mahan MJ, Kubicek-Sutherland JZ, Heithoff DM. Rise of the microbes, *Virulence* 2013;4(3):213-22.
<http://dx.doi.org/10.4161/viru.23380>
11. Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious diseases in 2012: 20 years after the institute of medicine report, *MBio* 2012;3(6):pii:e00494-12.
<http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00494-12>
12. Morse SS, Mazet JA, Woolhouse M et al. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis, *Lancet* 2012;380(9857):1956-65.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61684-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61684-5)
13. Pomakova DK, Hsiao CB, Beanan JM et al. Clinical and phenotypic differences between classic and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: an emerging and under-recognized pathogenic variant, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(6):981-99.
14. Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed, *Virulence* 2013;4(2):107-18.
<http://dx.doi.org/10.4161/viru.22718>
15. Smits SL, Osterhaus AD. Virus discovery: one step beyond, *Curr Opin Virol* 2013;pii: S1879-6257(13)00031-X. doi: 10.1016/j.coviro.
16. Cartman ST, Heap JT, Kuehne SA, Cockayne A, Minton NP. The emergence of 'hypervirulence' in *Clostridium difficile*, *Int J Med Microbiol* 2010; 300(6):387-95.
17. Yang F, Wang J, Jiang L et al. A fatal case caused by novel H7N9 avian influenza virus in China, *EID* 2013.
<http://dx.doi.org/10.1038/emi.2013.22>