

PANDEMİ OLUŞUMUNDA ZONOTİK PATOJENLERİN ÖNEMİ

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ahsen KOÇER

¹ İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Araştırma Grup Lideri, Yeni Viral Hastalıklar Grubu

² Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Biyotıp ve Sağlık Teknolojileri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Tarih boyunca insanlık Kara Veba, Kolera, Çiçek Hastalığı, Sarı Humma, İspanyol Gribi gibi farklı patojenlerden kaynaklanan birçok salgın ve pandemi ile karşılaşmıştır. 20. yüzyıldan itibaren bilim dünyasında yaşanan gelişmeler ile birlikte bu salgın hastalıklar üzerine yapılan çalışmalar artmış ve kapsamlı hale gelmiştir. Geçtiğimiz 20 yıla baktığımızda, Domuz Gribi, SARS, MERS, Ebola ve son olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkarak kısa bir sürede tüm dünyaya yayılan COVID-19 pandemilerinin küresel düzeyde etkili olduğunu görmekteyiz. Büyük kitleleri etkileyen ve yüksek ölüm oranlarıyla seyreden bu salgınların birçoğunun ortak noktası, hastalığın kaynağının hayvanlardan insanlara geçen zoonotik patojenler olmasıdır. Zoonoz teriminin ilk kez 19. yüzyılda Dr. Rudolf Virchow tarafından ortaya atılmasıyla, hayvanlar ile insanlar arasındaki sağlık ilişkisine dikkat çekilmiştir. 2002-2004 senelerinde SARS salgınını takiben kuş gribi salgınlarının da yaygınlaşmasıyla, insan-hayvan-çevre arayüzünde sağlık risk değerlendirmelerini öne çıkaran "Tek Dünya, Tek Sağlık" konsepti, insan ve hayvan hareketliliğinin kontrolü ve risk değerlendirme için önemli bir strateji olarak benimsenmiştir (CDC, 2016). Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) tarafından da belirtildiği gibi, insanlarda bilinen bulaşıcı hastalıkların %60'ı hayvanlardan kaynaklanmakta, yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların ise %75'i hayvanlarda taşınan patojenler sebebiyle tetiklenmektedir (OIE, 2020).

Küreselleşen dünyada seyahat özgürlüğü ve uluslararası ticaretin artması ile yeni salgın hastalıkların ortaya çıkması ve yayılması oldukça hızlanmıştır. Bulaşıcı hastalığı olan enfekte bireyler, uluslararası seyahatin kolaylığı ve yoğunluğu sayesinde, hastalıkları farklı ülkelere hatta kıtalara kolayca taşıyabilmektedir. Bu sayede, bölgesel salgınlar hızlıca tüm dünyaya yayılarak, milyonlarca insanı etkileyen pandemilere dönüşmektedir. Pandemi oluşumunda birincil düzeyde küresel yayılımın dışında, bir vakanın neden olabileceği ikincil vakalar, yani patojenlerin R_0 olarak ifade edilen bulaşıcılıkları da önem taşımaktadır. R_0 değeri her salgın için farklılık gösterebilmektedir.

Geçtiğimiz yüzyılda, İnfluenza pandemileri, 1918 İspanyol gribi (H1N1), 1957-58 Asya gribi (H2N2), 1968 Hong Kong gribi (H3N2) ve 2009 domuz gribi (H1N1), dünya çapında birçok insanın ölümüne sebep olan pandemiler olarak tarihe geçmiştir. Segmentli yapıya sahip influenza genomu, pandemilerin ortaya çıkmasında oldukça önemlidir. Tarihin en ölümcül pandemilerinden biri olarak kabul edilen 1918 İspanyol gribi yaklaşık 500 milyon insana bulaşarak, 50 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur (Taubenberger ve Morens, 2006). Tüm genlerinin kaynağı kuşlarda taşınan influenza virüsleri olan 1918 pandemi virüsü, çoğunlukla 20 ila 40 yaş arasındaki genç popülasyonu etkilemiştir. Üç genini kuş kaynaklı influenza virüslerinden edinerek oluşan H2N2 virüsü, İspanyol Gribi'nden yaklaşık 40 yıl sonra Doğu Asya'da ortaya çıkmış, bu sebeple Asya Gribi olarak adlandırılmıştır. Kısa sürede tüm dünyaya yayılan bu virüs, yaklaşık 1.1 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur (CDC, 2019a). 20. yüzyılın üçüncü ve son pandemisi olan 1968

Hong Kong gribi (H3N2) ise iki genini kuş kaynaklı influenza virüslerinden almış ve dünya genelinde yaklaşık 1 milyon insanın ölümüne neden olmuştur (CDC, 2019b). 21. yüzyılın ilk pandemisi olan Domuz Gribi, 2009 yılında ortaya çıkan yeni bir H1N1 virüsünden kaynaklanmıştır. Son 30 yılda kuş, domuz ve insan kaynaklı influenza virüslerinin gen takası yapmasıyla ortaya çıkan bu yeni virüsün (Smith vd., 2009) sadece görüldüğü ilk yılda 100.000 ile 400.000 kişinin ölümüne sebep olduğu tahmin edilmektedir (DSÖ, 2020a). Domuz gribi aşısı influenza pandemisine karşı tarihte ilk geliştirilmiş aşıdır (DSÖ, 2020a). Salgının ilk yılında üretilip birçok ülkeye ulaştırılmıştır (DSÖ, 2020a). Geçmiş influenza pandemilerinde hastalığın diğer bireylere bulaşma oranlarını gösteren R_0 değerleri İspanyol Gribi için 1,4 - 2,8 (Ferguson vd., 2006), Asya Gribi için 1,8 (Vynnycky ve Edmunds, 2008), Hong Kong Gribi için pandeminin ilk evresinde 1,1 - 2,1; ikinci evresinde ise 1,3 - 3,4 olarak hesaplanmıştır (Jackson vd., 2010).

Çin'de Kasım 2002'de ortaya çıkan ve Şubat 2003'te zirve noktasına ulaşan SARS (ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu), DSÖ'nün verilerine göre 29 ülkede yaklaşık 8000 kişiyi etkilemiş ve 774 kişinin ölümüne neden olmuştur (DSÖ, 2004; CDC, 2017). Hastalık ilk olarak canlı hayvan marketi çalışanlarında ortaya çıkmış, direkt kontakt, respiratuar damlacıklar ve fomitler ile insanlar arası taşınmıştır (Chu vd., 2005; Xiao vd., 2017). Yapılan çalışmalar sonrası hastalık ajanının bir koronavirüs olduğu tespit edilmiştir. Yapılan modellemeler sonucunda ise hastalığın R_0 değeri 3 olarak hesaplanmıştır (DSÖ, 2003). Sonrasında gerçekleşen araştırmalar, virüsün insanlara misk kedilerinden bulaştığını fakat bu canlıların yalnızca enfeksiyon aracısı olduğunu ortaya koymuş ve hastalık ajanının olası kaynağının yarasalar olduğu çeşitli çalışmalar tarafından ifade edilmiştir (Li vd., 2005; Lau vd., 2005).

Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ise ilk olarak 2012 yılında tespit edilmiştir. Doğal rezervuarı yarasalar olarak tanımlanan virüs, önce aracı konak olan develere oradan ise develer ile yakın temas veya enfekte devenin ürünlerinin tüketilmesi yolu ile insanlara geçmiştir (DSÖ, 2018). Vakaların büyük bir kısmı Orta Doğu'da görülmüş olsa da 2012'den günümüze, toplamda 27 ülkede 2494 vaka rapor edilmiş ve ne yazık ki 858 vaka ölümle sonuçlanmıştır (DSÖ, 2020b). Eifan ve arkadaşlarının yaptığı hesaplamalara göre MERS-CoV'un R_0 değeri 1'in altında belirlenmiş, yani pandemi sınırını geçmediği için bölgesel salgın düzeyinde kalmıştır (Eifan vd., 2017).

Yakın zamanda dünya çapında dikkatleri üzerine çeken başka bir salgın ise Ebola salgınıdır. Afrika kıtasında büyük kayıplara sebep olan virüsün en olası taşıyıcısı yine yarasalar olarak görülmektedir. Ebola kanamalı ateşi olarak bilinen hastalığa sebep olan Ebola virüsü %50 ölüm oranına sahip olup, kan ve vücut sıvıları ile bir bireyden başka bir bireye taşınmaktadır. İsmi 1976 yılında ilk keşfedildiği Zaire'deki Ebola nehrinden alan virüs, 1976-2008 yılları arasında birçok vakaya sebep olmuş ve bu vakaların %79'u ölümle sonuçlanmıştır. En etkili Ebola salgını ise, 2013 yılının Aralık ayında 18 yaşında erkek bir bireyin Gine yakınlarında yarasalar tarafından enfekte olması ile başlamıştır. İki buçuk yıl boyunca Sierra Leon ve Liberya'yı da etkisi altına alan salgın, 28.600 vakayla ve 11.325 ölümle sonuçlanmıştır (DSÖ, 2020c). Ebola virüs hastalığı için hesaplanan R_0 değerleri 1,5 ila 2 arasında belirlenmiştir (Chowell vd., 2014). Günümüzde, 1 Aralık 2018 yılında Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde başlayan bir diğer Ebola salgını ise hala devam etmektedir. An itibari ile 3400'e yakın vaka ve 2200'den fazla ölüm rapor edilmiştir (DSÖ, 2020d).

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi kategorisine alınan COVID-19, 9 Nisan 2020 itibari ile dünya genelinde yaklaşık bir buçuk milyon insana bulaşmış ve 88 binden fazla insanın ölümüne neden olmuştur. Ülkemizde ise 8 Nisan 2020 itibari ile 38 binden fazla vaka tespit edilmiş ve 812 vatandaşımız hayatını kaybetmiştir. 27 Nisan 2020 itibari ile geldiğimiz noktada ise dünya genelinde yaklaşık 3 milyon kişide virüs tespit edilmiş, bu kişilerden 206 binden fazlası maalesef COVID-19 sebebiyle hayatını kaybetmiştir. COVID-19 için şimdiye kadar elde edilen veriler ile hesaplanan R_0 değeri 1,4 ile 2,5 arasındadır (Trilla, 2020). Bu hastalığın kaynağı tam olarak bilinmese de virüsün genetik olarak yarasalarda ve karınca yiyenlerde bulunan koronavirüslere benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (Andersen vd, 2020).

COVID-19 hastalığının tedavisi için henüz onaylanmış bir ilaç bulunmamakla birlikte, farklı hastalıklar için kullanılan ilaçların bu hastalığın üstündeki etkisi araştırılmaktadır. Etkisi araştırılan ilaçlardan bazıları şöyledir: Remdesivir (Ebola), Koletra (Ritonavir/lopinavir kombinasyonu: HIV), chloroquine, hydroxychloroquine (sıtma) (Kupferschmidt ve Cohen, 2020), Actemra (ROCHE, 2020), Kevzara (Foote, 2020) (IL6 inhibitörleri), Favipiravir (Dong vd., 2020) (grip). Bahsi geçen bu ilaçlar, hastanın durumu değerlendirilerek, gerekli görüldüğü takdirde, mutlaka doktor gözetiminde kullanılmalıdır. Bu ilaçlar dışında ülkemizde hastalığı tamamen yenmiş bireylerin kan plazmalarından antikor eldesi ile de hasta tedavisi gündemdedir. Bunların yanında, farklı moleküllerin de virüsün hücre içine girmesi ve replikasyonu üstündeki etkisi araştırılmaktadır. Dünya genelinde de hastalığın tedavisine yönelik ilaç çalışmaları tüm hızıyla devam etmektedir.

Hastalıktan korunmaya yönelik aşı çalışmaları şu an birçok ülkede uzman ekipler tarafından yürütülmektedir. Aşı formülasyonunda farklı stratejiler izleyen bu çalışmaların başarıyla sonuçlanması, önümüzdeki senelerde de insanlarda dolaşımda olması tahmin edilen COVID-19 hastalığını önlemede ve hastalığın daha az şiddette seyretmesinde önemli bir rol oynayacaktır. T.C. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, T.C. Sağlık Bakanlığı ve TÜBİTAK önderliğinde, Türkiye'de de aşı geliştirme çalışmaları hızla desteklenmiş, bu konuda yeni çağrılar açılmış ve fonlar oluşturulmuştur. Tüm dünyada hızla ilerleyen aşı çalışmalarının bir kısmında prelinik (klinik öncesi) denemelere geçildiği, bunlardan sayılı birkaç çalışmada ise gönüllü bireyler üzerinde yapılan klinik çalışmalar olduğu bilinmektedir. Aşı çalışmaları doğası gereği zaman alıcı ve zorlu bir süreç olduğundan, bu çalışmaların tamamlanması için öngörülen süre 18 ay civarındadır (Spinney, 2020).

Şu anda yaşadığımız benzer salgınların önümüzdeki senelerde de ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu salgınların kontrolünü kolaylaştırmak için insan-hayvan-çevre arayüzünde iyi bir risk değerlendirmesi yapılması, salgın riski taşıyan patojenlerin önceden tespit edilmesi ve gerekli uyarı mekanizmalarının devreye sokulması çok önemlidir. Bunu yapabilmeyen en etkili yolu zoonotik patojenler hakkında ulusal ve küresel seviyede aktif sürveyans çalışmaları yürütmek, uluslararası mecrada etkin bilgi akışı ile ortak veri tabanları üzerinden salgın riski taşıyan patojenlerin takibini yapmaktır. Her ne kadar bu yaklaşım uzun soluklu gibi görünse de küresel salgınların önüne geçmenin tek yolu farklı zeminlerde sürveyans yapmak ve açık veri paylaşımını sağlamaktır. Ülkemizde de bu tarz sürveyans çalışmaları yeterince yürütülmemekte, araştırma fonlarının öncelikli olarak desteklenmemektedir. Aktif sürveyans çalışmaları, oluşabilecek salgın riskini zamanında değerlendirmek ve mümkünse gerekli önlemleri alabilmek için en etkin yoldur.

Bu sebeple, çok-disiplinli bir yaklaşımla çevre bilimciler, virologlar, mikrobiyologlar, biyoinformatik uzmanları, epidemiyologlar ve hatta karar mekanizmasındaki siyasetçilerin birlikte çalışacağı bu tarz çalışmaların desteklenmesi için özel programlar açılmalıdır. Her ülkenin kendi içinde geliştireceği bu yaklaşım hem ulusal hem uluslararası açıdan büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C. and Garry, R.F., 2020. "The proximal origin of SARS-CoV-2", Nature Medicine, pp.1-3.

CDC (Centers of Diseases Control and Prevention). 2016. "One Health History" <https://www.cdc.gov/onehealth/basics/history/index.html>. Son Erişim Tarihi:08.04.2020

CDC (Centers of Diseases Control and Prevention). 2017. "SARS Basics Fact Sheet" <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars.html> Son Erişim Tarihi: 08.04.2020

CDC (Centers of Diseases Control and Prevention). 2019a. "1957-1958 Pandemic (H2N2 virus)" <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1957-1958-pandemic.html>. Son Erişim Tarihi:07.04.2020

CDC (Centers of diseases Control and Prevention). 2019b. "1968 Pandemic (H3N2 virus)" <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1968-pandemic.html>. Son Erişim Tarihi:07.04.2020

Chowell, Gerardo, and Hiroshi Nishiura. "Transmission dynamics and control of Ebola virus disease (EVD): a review." BMC medicine 12.1 (2014): 196.

Chu, C., Cheng, V., Hung, I., Chan, K., Tang, B., Tsang, T., Chan, K., Yuen, K. 2005. "Viral Load Distribution in SARS Outbreak" Emerging Infectious Diseases, 11(12), 1882-1886. doi: 10.3201/eid1112.040949

Dong, L., Hu, S. and Gao, J. 2020. "Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)". Drug discoveries & therapeutics, 14(1), pp.58-60.

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü). 2003. "Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS)" (No. WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11). World Health Organization.

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü). 2004. "Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003"

https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ Son Erişim Tarihi: 08.04.2020

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü). 2018. "Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)" <https://apps.who.int/mediacentre/factsheets/mers-cov/en/index.html> Son Erişim Tarihi: 08.04.2020

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü). 2020a. "Past pandemics" <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/pandemic-influenza/past-pandemics>. Son Erişim Tarihi: 07.04.2020

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü). 2020b. "Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)" <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> Son Erişim Tarihi: 08.04.2020

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü). 2020c. "Ebola virus disease" https://www.who.int/health-topics/ebola/#tab=tab_1. Son Erişim Tarihi: 07.04.2020

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü). 2020d. "Ebola health update - DRC, 2019" <https://www.who.int/emergencies/diseases/ebola/drc-2019> Son Erişim Tarihi: 07.04.2020

Eifan, S., Nour, I., Hanif, A., Zamzam, A., AlJohani, S. 2017. "A pandemic risk assessment of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in Saudi Arabia". Saudi Journal Of Biological Sciences, 24(7), 1631-1638. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.06.001

Ferguson, N., Cummings, D., Fraser, C., Cajka, J., Cooley, P., Burke, D. 2006. "Strategies for mitigating an influenza pandemic" Nature, 442(7101), 448-452. doi: 10.1038/nature04795

Foote, N. 2020. Severe COVID-19 cases to be offered new clinical trial programme. <https://www.euractiv.com/section/coronavirus/news/severe-covid-19-cases-to-be-offered-new-clinical-trial-programme/>
Son Erişim Tarihi: 08.04.2020

Jackson, C., Vynnycky, E., Mangtani, P. 2009. "Estimates of the Transmissibility of the 1968 (Hong Kong) Influenza Pandemic: Evidence of Increased Transmissibility Between Successive Waves" American Journal Of Epidemiology, 171(4), 465-478. doi: 10.1093/aje/kwp394

Kupferschmidt K. ve Cohen J. 2020 "WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments". <https://www.sciencemag.org/>
<https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>
Son erişim tarihi: 07.04.2020

Lau, S.K., Woo, P.C., Li, K.S., Huang, Y., Tsoi, H.W., Wong, B.H., Wong, S.S., Leung, S.Y., Chan, K.H. and Yuen, K.Y. 2005. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats", Proceedings of the National Academy of Sciences, 102(39), pp.14040-14045.

Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J.H., Wang, H., Crameri, G., Hu, Z., Zhang, H. and Zhang, J. 2005. "Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses", Science, 310(5748), pp.676-679.

OIE (Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü) 2020. "One World, One Health" <https://www.oie.int/en/for-the-media/editorials/detail/article/one-world-one-health/> Son Erişim Tarihi:08.04.2020

ROCHE. 2020. "Roche initiates Phase III clinical trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 pneumonia". <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-03-19.htm>

Son Erişim Tarihi: 08.04.2020

Smith, G., Vijaykrishna, D., Bahl, J., Lycett, S., Worobey, M., Pybus, O., O. G., Ma, S. K., Cheung, C. L., Raghwani, J., Bhatt, S., Peiris, J. S. M., Guan, Y., Rambaut, A. 2009. "Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic" *Nature*, 459(7250), 1122-1125. doi: 10.1038/nature08182

Spinney 2020. "When will a coronavirus vaccine be ready?"
<https://www.theguardian.com/world/2020/apr/06/when-will-coronavirus-vaccine-be-ready> Son Erişim Tarihi: 06.04.2020

Taubenberger, J., Morens, D. 2006. "1918 Influenza: the Mother of All Pandemics" *Emerging Infectious Diseases*, 12(1), 15-22. doi: 10.3201/eid1209.05-0979

Trilla, A. 2020. "One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic" *Medicina Clínica (English Edition)*, 154(5), 175-177. doi: 10.1016/j.medcle.2020.02.001

Vynnycky, E., Edmunds, W. 2008. "Analyses of the 1957 (Asian) influenza pandemic in the United Kingdom and the impact of school closures" *Epidemiology And Infection*, 136(2), 166-179. doi: 10.1017/s0950268807008369

Xiao, S., Li, Y., Wong, T., Hui, D. 2017. "Role of fomites in SARS transmission during the largest hospital outbreak in Hong Kong" *PLOS ONE*, 12(7), e0181558. doi: 10.1371/journal.pone.0181558