

Vibrio cholerae O139 Bengal Suşu

Hatice Hasman, Başak Dokuzoğuz

Epidemiyoloji

Kolera bilinen tarihin başlangıcından beri Bangladeş'te ve Hindistan'ın Ganj Deltası'nda endemik olarak seyretmiştir. Daha önceki altı pandeminin etkeni klasik *Vibrio cholerae* iken, 1961 yılında başlayıp 1991 yılına kadar devam eden yedinci pandeminin etkeni *V.cholerae* biyotip El Tor olmuştur (1,2).

1992 yılı Ekim ayında Hindistan ve Güney Bangladeş'ten başlayan sekizinci epidemide ise izole edilen 916 *V.cholerae* kökeninin % 95.6'sının non-O1 grubundan sayılan *V.cholerae* O139 olduğu izlenmiştir (3). Bilindiği gibi non-O1 vibriyonlar genellikle sporadik diyarelere ve ekstraintestinal infeksiyonlara yol açarlar; nadiren kolera toksini üretirler (2). Oysa O139 kökeni epidemik seyreden kolera patlamaları ile ortaya çıkmış, Hindistan ve Bangladeş'te önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olmuştur. İlk olarak Bengal Körfezi civarında izole edildiği için Bengal suşu da denilmektedir. Pandemik potansiyele sahip olan bu suş son epidemide El Tor biyotipinin yerini almıştır (2,4). 1993 yılı Mart ayı sonunda, Bangladeş'te 107 297 diyareli olgu ve 1473 ölüm olgusu bildirilmiştir (5); aynı yılın Ocak ve Temmuz ayları arasında Hindistan'da Calcutta'da 25 908 diyareli olgu hospitalize edilmiş ve bu olgular arasındaki fatalite oranı % 2.9 bulunmuştur (3).

Bugün özellikle altı ülkede, Hindistan, Bangladeş, Tayland, Nepal, Malezya, Pakistan, O139 infeksiyonundan önemli oranda etkilenmiştir; infeksiyonun Hindistan'da hızla yayıldığı düşünülmektedir. Bu süreç içinde pek çok ülkenin de etkilenmesi beklenmektedir; California, İngiltere, Japonya, İsviçre, Almanya ve Kanada'dan, salgın bölgelerine seyahat sonucunda ortaya çıkan O139 infeksiyonları bildirilmiştir. O139'un bu şekilde hızla yayılması, onun sekizinci pandemiyi başlattığı konusundaki endişeleri artırmaktadır (3).

Bangladeş'teki son 1993 salgını sırasında su örneklerinden % 12'sinde kolera toksini üreten O139 kökeni izole edilmiş, oysa aynı oran *V.cholerae* O1 epidemileri sırasında % 1'i geçmemiştir. Bu durumda O139 suşunun dış ortam koşullarına O1'den daha dayanıklı olduğu söylenebilir. Ancak yerüstü sularındaki bakteriyel floranın bir üyesi olan bu yeni suşun dış ortam koşullarına dayanıklılığı konusundaki bilgilerimiz henüz yeterli değildir (5). İnfeksiyonun bulaşması büyük ölçüde su yoluyla (2), ancak yiyecek yoluyla ortaya çıkan salgınlar da bildirilmiştir. 1994'de Tayland'a gemi ile seyahat eden yolcular arasında O139 infeksiyonu saptanmıştır. Kaynağı belirlemek amacıyla retrospektif bir araştırma yapılmış ve infeksiyonun Bangkok'ta yenen sarı pirinçten kaynaklandığı anlaşılmıştır (6).

Yapısal ve Mikrobiyolojik Özellikler

O139 serotipinin Hindistan'ın farklı bölgelerinde şiddetli kolera patlamalarına neden olduğu dikkate alınırsa, bu suşun vi-

rülans özellikleri yönünden *V.cholerae* O1'e benzediği söylenebilir. Gerçekten *V.cholerae* O139 suşu yapısal, kültür ve biyokimyasal özellikleri yönünden *V.cholerae* O1'e ve daha çok da El Tor biyotipine benzemektedir (Tablo 1) (4,7).

V.cholerae O139 kökeni, *V.cholerae* O1'de olmayan polisakarid bir kapsülle sahiptir. Bu kapsüllü kökenler, komplemanın aracılık ettiği serumdaki bakterisid aktiviteye karşı dayanıklıdır ve daha çok kan dolaşımı invazyonu yaparlar. Yaygın infeksiyonlarda O139 kapsülünün genellikle daha kalın olduğu gözlenmiştir (6).

V.cholerae O139 suşunun DNA analizlerinde, O antijeniyle ilgili genlerin çoğuna rastlanmamıştır ve laboratuvar incelemelerinde etkenin O antijeni yönünden zayıf reaksiyon verdiği gözlenmiştir. Buna karşılık aynı DNA analizlerinde etkenin kolera toksini üreten genlere sahip olduğu izlenmiş ve incelenen tüm izolatların bol miktarda kolera toksini ile idantik bir enterotoksin ürettikleri gösterilmiştir. Bu özelliğiyle ele alındığında onun epidemik/pandemik potansiyele sahip olması şaşırtıcı değildir (5,8).

Bengal suşu non-O1 vibriyonlara özgül invazyon yeteneği, polisakarid bir kapsülün varlığı, O antijenine ait çoğu genin olmaması gibi özellikleri taşımaktadır. Bunun yanında epidemik/pandemik potansiyelinin olması, bol miktarda kolera toksini üretebilmesi ve yüksek enterotoksijenitesi ile de *V.cholerae* O1 grubuna benzemektedir. Bu durumda Bengal suşunun orijini tartışma konusu olmuş ve bu konuda birtakım farklı görüşler öne sürülmüştür.

Bunlardan birincisine göre, Bengal suşu, El Tor kökenine ait serotiplerde oluşan antijenik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmıştır. İzole edilen Bengal suşlarının serolojik yönden monoklonal oldukları, fakat genetik açıdan polimorfizm gösterdikleri, DNA analizleriyle saptanmıştır (9). Ayrıca O1 grubu ile birçok ortak özelliğe sahiptirler. Bu durumda izole edilen Bengal suşlarının non-O1 grubuna ait olmadıkları ve O139 şeklinde bir sınıflamanın yetersiz olacağı açıkça görülmektedir. Bengal tıpkı Ogawa ve Inaba gibi üçüncü bir *V.cholerae* serotipidir. İlk olguların teşhisinde laboratuvarlar bu üçüncü serovara ait antikorları da buldurmaya özen göstermelidirler (7,10).

Bu konuda öne sürülen görüşlerden ikincisine göre ise çevrenin bakteriyel florasında bulunan non-O1 suşları, bazı koşulların etkisi altında kolera toksini geni ile birlikte diğer virülans genlerini de kazanmışlar ve sonuçta Bengal suşu ortaya çıkmıştır. Bu genlerin orijininin El Tor suşu olduğuna inanılmaktadır. Bunun yanı sıra non-O1 kökeninin sahip olduğu kan dolaşımına invazyon yeteneği de korunmuş olup, sonuçta bakteriyemi/septisemi yapabilecek, bilinen en virülans kolera vibriyonunun türemiş olması muhtemeldir ve bu durum, endemik bölgeler için önemli bir endişe kaynağı olmuştur (11).

Bu konudaki son görüşte ise O139'un dış ortamlarda eskiden beri toksijenik formda bulunduğu, ancak az sayıda olması nedeniyle saptanamadığı savunulmaktadır. Bazı bilinmeyen

Tablo 1. *Vibrio cholerae* O139 Suşunun Özellikleri

Gram-negatifdir.
Kıvrık basil şeklindedir.
Boyulları 2-3 ve 0.5 µm'dir.
Tek polar kırpıklıdır.
<i>V.cholerae</i> O1 antiserumu ile ani ve hızlı hareketleri durdurulamaz.
TCBS* agarda sarı koloniler oluşturur.
TTG** agarda ortası koyu, gri-opak koloniler oluşturur.
Oksidaz ve jelatinaz-pozitifdir
Glikoz, sükröz, maltoz ve mannozu fermente eder.
Gaz oluşturmaz.
İnozitol ve arabinozu fermente etmez.
Lizin ve ornitin dekarboksilaz-pozitifdir.
Arginin dihidrolat-negatifdir.
İndol-pozitifdir.
% 0 ve % 3 tuzda ürer; % 8 tuzda üremez.
Koyun eritrositlerini hemoliz özellikleri değişkendir (cAMP testi ile pozitif bulunur).
Polimiksin B (50 IU), kotrimoksazol ve DADP*** (10 ve 150 µg)'ye dirençlidir.
Civciv eritrositlerini aglütine eder.
Mukherjee'nin O1 IV ve V fajlarına dirençlidir.

- * TCBS: taurokolat, sitrat, bizmut sülfat
- ** TTG: taurokolat, telürit, jelatin
- *** DADP: vibriostatik bileşik, 2,4-diamino-6,7-di-izopropilpiperidin (Sadece El Tor ve O139, DADP'ye dirençlidir).

çevresel etkiler sonucunda, bu vibriyonlar dominant hale gelmişler ve epidemiyeye yol açmışlardır (6).

Klinik Özellikler

Olguların klinik özellikleri, kan ve dışkıların biyokimyasal parametreleri yönünden *V.cholerae* O139 enfeksiyonu *V.cholerae* O1'den ayırt edilemez. 1993 epidemisi sırasındaki kayıtlara göre bu enfeksiyon, tüm olgularda aniden gelişen sekreteruar diyare, kusma ve dehidratasyonla başlamaktadır (5). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre O139'un etken olduğu diyarelerin *V.cholerae* O1'den tek farkı abdominal kramp oranının daha yüksek olmasıdır. Bu çalışmalarda kaydedilen klinik semptomların ortalama görülme oranları, % 50-92 kusma, % 44-50 abdominal kramp ve ağrı, % 100 dehidratasyon, % 50 kas krampları, % 40 baş ağrısı şeklindedir ve enfeksiyon tüm olgularda kansız, sulu diyare ile seyretmiştir (1,6); ayrıca febril bakteriyemi olguları da bildirilmiştir (6,11). Şiddetli abdominal ağrı ve krampa yol açması nedeni ile Bengal enfeksiyonu bazen akut cerrahi tabloyu (mezenterik iskemik gibi) taklit edebilir; böyle durumlarda akut kolisitit vb. gelişmesi bakteriyemiye kolaylaştırılmaktadır; bazen enfeksiyona bağlı olarak reaktif artrit ortaya çıkabilir (6). O139 enfeksiyonunun bir diğer özelliği de, O kan grubunu daha fazla etkilemesidir ve aynı özellik El Tor biyotipinin oluşturduğu enfeksiyonlarda da izlenmektedir (4).

Tanı ve Tedavi

Serolojik yönden monoklonal olan Bengal suşunun, sadece özgül antiserumları ile aglütinasyon verdiği bilinmektedir. Epidemiler sırasında izole edilen vibriyon, eğer Ogawa ve Inaba antiserumları ile aglütinasyon vermezse, Bengal suşundan şüphelenmek gerekir (1,2). Özgül Bengal antiserumunun Ogawa ve Inaba serotipleri yanında, diğer non-O1 vibriyonlar, *V.paraha-*

emolyticus, *V.mimicus*, *Pleisomonas*, *Aeromonas* ile de çapraz reaksiyon vermediği gösterilmiştir (5).

Bengal suşunun neden olduğu enfeksiyonun tedavisinde genellikle replasman sıvıları yeterli olmaktadır. Antibiyotik tedavisi, *V.cholerae* O1 enfeksiyonunda olduğu gibi hastalığın seyri ni kısaltır (5). Etken, tetrasiklin, doksisisiklin, ampisilin, sefazolin, siprofloksasin, gentamisin, kanamisin ve nalidiksik aside duyarlı; trimetoprim-sülfametoksazol, furazolidon, sülfisoksazol ve streptomisine dirençli; kloramfenikol ve eritromisine orta derecede duyarlı bulunmuştur (5,6,8,11).

Bağışıklık ve Korunma

1993 yılında ortaya çıkan O139 epidemisinde, olguların çoğunu erişkinler oluşturmuştur. Bu da popülasyonun daha önce etkenle karşılaşmadığını ve etkene karşı bağışık olmadığını göstermektedir; salgın sırasında erişkinler şiddetli hastalık tablosu ile önemli oranda etkilenmişlerdir. Oysa *V.cholerae* O1 epidemilerinde en fazla etkilenen kesimin beş yaşın altındakiler olduğu bilinmektedir, erişkinlerin çoğu O1 enfeksiyonuna karşı bağışıklıdır. Bu klinik ve epidemiyolojik gözlemler *V.cholerae* O1 aşılarının Bengal enfeksiyonuna karşı koruyucu olamayacağını göstermektedir; dolayısıyla endemik bölgelerdeki Bengal enfeksiyonundan korunmak için yeni bir aşının üretilmesi gerekmektedir (1,4,5,10).

Sonuç olarak, doktorların gelişmekte olan ülkelere seyahat sonrasında ortaya çıkan şiddetli sekreteruar diyarelerde hem *V.cholerae* O1, hem de Bengal enfeksiyonlarından şüphelenmeleri gerekmektedir. Böyle bir yaklaşım, bu yeni patojenin uluslararası denetimini artırmak için son derecede önemlidir.

Kaynaklar

1. Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, Nair GB, et al. Clinical profile of acute diarrhoea cases infected with the new epidemic strain of vibrio cholerae O139 designation of the disease as cholera. *J Infect* 1993; 27:11-5
2. Greenough III WB. *Vibrio cholerae* und cholera. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1934-45
3. Nair GB, Ramamurthy T, Bhattacharya SK, et al. Spread of *Vibrio cholerae* O139 Bengal in India. *J Infect Dis* 1994; 169:1029-34
4. Faruque ASG, Mahalanabis D, Hoque SS, Albert MJ. The relationship between ABO blood groups and susceptibility to diarrhoea due to *Vibrio cholerae* O139. *Clin Infect Dis* 1994; 18:827-8
5. Cholerae Working Group. International Centre for Diarrhoeal Diseases Research, Bangladesh. Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal. *Lancet* 1993; 342:387-90
6. Boyce TG, Mintz ED, Greene KD, et al. *Vibrio cholerae* O139 Bengal infections among tourists to Southeast Asia: an intercontinental foodborne outbreak. *J Infect Dis* 1995; 172:1401-4
7. Sarkar BL, De SP, Sircar BK, Garg S, Nair GB, Deb BC. Polymyxin B sensitive strains of *Vibrio cholerae* non-O1 from recent epidemic in India. *Lancet* 1993; 341:1090
8. Jasudason MV, John TJ. Major shift in prevalence of non-O1 and El Tor *Vibrio cholerae*. *Lancet* 1993; 341:1090-1
9. Lida T, Shrestha J, Yamamoto K, Honda T, Albert MJ. Cholera isolates in relation to the "eighth pandemic". *Lancet* 1993; 342:926
10. Preston NW. Cholera isolates in relation to the "eighth pandemic". *Lancet* 1993; 342:925-6
11. Jesudason MW, Cherian AM, John TJ. Blood-stream invasion by *Vibrio cholerae* O139. *Lancet* 1993; 342:431