

BİYOTERÖRİZM: DÜNÜ VE BUGÜNÜ

Murat AKOVA

Çok sayıda mikroroganizma biyolojik silah amacıyla kullanılabilir. 1925 yılında Cenevre Protokolü ile biyolojik ve kimyasal silah kullanımı tüm dünyada yasaklanmışsa da, günümüzde en az 17 ülkenin elinde bu tür silahların olduğu ve zaman zaman kullanıldığı da bilinmektedir (5,16).

Biyolojik savaşın tarihçesi

Biyolojik savaşın bilinen en eski örneklerini, düşmanların içme suyu elde etmek için kullandıkları kuyu ve rezervuarların insan ve hayvan ölümleri ile "kirlenmesi" teşkil eder. 14. yüzyılda şimdiki Ukrayna sınırları içinde kalan Kaffa'yı kuşatan Tatarlar, vebadan ölmüş insan cesetlerini mancınıkla şehrin surlarından içeri atarak salgın oluşturmaya çalışmışlardır (5). 18. yüzyılda Kuzey Amerika'daki İngiliz kuvvetlerinin komutanı olan Sir Jeffrey Amherst, çiçek virüsü ile kontamine olmuş battaniyeleri kızılderililere vererek çiçek salgınına neden olmuştur (15).

2. Dünya Savaşı sırasında 1939-1942 yılları arasında Japon kuvvetleri Maçurya'da şarbon, veba, çiçek, tularemi, ruam, kolera, kızıl, menenjit, tüberküloz, salmonellozis, tetanus, hemorajik ateş ve difteri gibi çeşitli infeksiyon hastalıklarını esirler üzerinde deneyip, çok sayıda ölüme neden olmuşlardır (9). Aynı yıllarda İngilizler İskoçya açıklarındaki Gruinard adasında şarbonla çok sayıda deneme yapmışlar ve ada topraklarının takibeden 36 yıl boyunca şarbon sporları ile kontamine kalmasına neden olmuşlardır. Adanın dekontamine edilmesine 1979 yılında başlanmış ve 280 ton formaldehit kullanıldıktan sonra ancak 1987 yılında tam anlamıyla temizlenebilmiştir (12).

1950'li yılların başında Amerikan ordusu biyolojik bir silahı taklit amacıyla San Fransisco kentine *Serratia marcescens* isimli bir bakteriyi yaymıştır. Normalde bu bakterinin solunum yoluyla bulaşarak hastalık yapması söz konusu değildir. Bu denemenin amacı gerçek bir biyolojik silahın kullanılması halinde meteorolojik koşulların etkisini araştırmaktır. Bu deneme 1970 yılında The Washington Post gazetesini tarafından yayımlanmaya kadar halktan gizlenmiştir. Ordunun yaptığı denemeden hemen sonra şehirdeki Stanford Üniversitesi hastanesinde *S.marcescens*'e bağlı bir nozokomiyal üriner sistem infeksiyonu salgını olmuş ve bir hasta endokardit nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Salgının ordunun yaptığı denemeye olan ilgisi halâ bilinmemektedir (5,16).

1972 yılında 100'den fazla ülkenin katılımı ile imzalanan "Bakteriyolojik ve Toksin Silahlarının Geliştirilmesi, Üretimi ve Depolanması ve İmhası"na dair anlaşma yürürlüğe girmiştir. Buna karşın başta eski Sovyetler Birliği'nde olmak üzere bu silahların üretimi günümüze kadar süre-

gelmiştir. Sovyet Savunma Bakanlığına bağlı bir kuruluş olan "Biopreparat"ın biyolojik silah üretimi amacıyla 1980-1990 yılları arasında 55,000 bilim adamı ve teknisyeni istihdam ettiği bilinmekteydi. Bu kişilerin bugünkü Rusya sınırları içinde yaşadıkları bilinmektedir (5,16). 1979 yılında, şimdiye dek bilinen en büyük akciğer (inhalasyon) şarbonu salgını eski Sovyetler Birliği sınırları içindeki Sverdlovsk şehrinde saptanmıştır (13). Devlete ait bir biyolojik silah fabrikasının filtresindeki bir bozukluk nedeniyle havaya karışan şarbon sporları 79 kişide hastalığın ortaya çıkmasına ve bunların en az 68'nin ölümüne neden olmuştur. Gerçek hasta ve ölüm sayısının resmi olarak açıklanan bu sayıdan çok daha yüksek olduğu da iddia edilmiştir.

Tokyo'da 1995 yılında bir metro istasyonuna sarin gazı ile saldırı düzenleyerek çok sayıda kişinin ölümüne neden olan terörist örgüt Aum Shinrikyo'nun, aynı şehirde en az 8 defa şarbon ve botulismus ile saldırı düzenlediği, ancak bilinmeyen nedenlerle başarılı olamadığı saptanmıştır (17).

1970 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün bir uzmanlar kurulunun yaptığı tahmine göre, 5 milyon nüfusa sahip bir şehir üzerine uçakla 50 kg şarbon sporu aerosol halinde atıldığı takdirde 250,000 kişide şarbon görüleceği ve bunlardan 100,000'inin tedavisiz bırakıldığı takdirde öleceği hesaplanmıştır. ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) tahminine göre hastalıkla temas eden 100,000 kişi için toplam maliyet 26.2 milyar USD olacaktır (11).

11 Eylül 2001 tarihinde ABD'nin çeşitli şehirlerindeki terörist saldırılar sonrası değişik kuruluşlara gönderilen mektuplar içinde toz halinde şarbon sporları saptanmış ve 23 Ekim itibarıyla beş kişi inhalasyon şarbonu nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Bu arada Kenya ve Arjantin'deki değişik adreslere gönderilen bazı mektupların içinde şarbon sporları bulunmuş, ancak Şubat 2002 tarihi itibarıyla ABD dışından şimdiye kadar şarbona yaklanan kişi bildirilmemiştir.

Şarbon (Antraks)

Şarbon, Gram-pozitif, spor oluşturan bir bakteri olan *Bacillus anthracis*'in neden olduğu akut infeksiyonun adıdır. Hastalık doğal olarak ot yiyen hayvanlarda (koyun, keçi, sığır gibi) görülür. Hayvanlar şarbon sporlarının bulaştığı toprakta otlanırken hastalıkla temas ederler. İnsanda hastalık sporlarla derinin teması veya solunum yoluyla sporların alınması sonucu oluşur. Kaynak çoğunlukla infekte hayvanlar veya hayvan ürünleridir. İnsanda olguların % 95'i deriden çizik ve yaralardan şarbon sporlarının girmesiyle oluşan deri şarbonu biçimindedir. Günümüzde ülkemizde yılda yaklaşık 100 civarında deri şarbonu olgusuna rastlanmaktadır.

Biyolojik silah amacıyla şarbon kullanımı: Şarbon sporlarının büyük miktarlarda aerosol olarak kullanımı sonucu ölümcül akciğer şarbonu tablosu ortaya çıkar. Ancak şarbonu bu şekilde silah olarak hazırlamak için belli ölçüde teknolojiye gerek vardır. Hazırlanacak aerosol içinde partikül büyüklüğünün 1-5 mikron boyutunda olması gereklidir (11).

Bulaşma: Şarbon sporları dış ortama çok dayanıklıdır. İnsandan insana şarbon bulaşması söz konusu değildir. İnsanlarda şarbon, bakteri veya sporların alınma yoluna göre deri, inhalasyon ve mide-barsak (gastrointestinal) şarbonu biçiminde kendini gösterir.

İnfekte edici doz: ID50 (sporları soluyan kişilerin % 50'sinin hastalanması için gereken doz) yaklaşık olarak 10,000 spor olarak belirlenmiştir.

Kuluçka dönemi: Deri yoluyla bulaşma halinde 3-7 gün, solunum yoluyla bulaşma halinde 1-6 gün, ağız yoluyla bulaşma halinde 1-7 gün olarak saptanmıştır. Muhtemelen alınan spor sayısı ile ilişkili olarak solunum yolu şarbonunun, bulaşmadan yaklaşık 1.5 ay sonra bile ortaya çıkabileceği bilinmektedir (11,13).

Klinik belirtiler:

Inhalasyon (akciğer) şarbonu: Hastalık grip benzeri bir tabloyla başlar. Ateş, baş ağrısı, adale ağrısı ve kuru öksürük görülür. Takiben 1-2 günlük kısa süreli bir iyilik hali sonrası şiddetli solunum yetmezliği gelişir. Akciğer filminde medias-tinal genişleme görülmesi karakteristiktir. Bu görüntü mediastinal lenfadenopati ve hemorajik mediastinite işaret eder. Hastalığın başlangıcından 2-3 gün sonra kan kültürlerinde bakteri saptanabilir. Erken dönemde antibiyotik tedavisi başarısı yüksektir. Ancak belirtiler başgösterdikten sonra tedavi hastanın ölümünü engellemez. Hastaların yaklaşık yarısında menenjit tablosu gelişir.

Deri şarbonu: En sık el, önkol ve başta rastlanır. Temas sonrası deriden kabarık, kaşıntılı ve kızarıklık lezyonları gelişir. Takiben papül ve vezikül gelişimi gözlenir. 2-6 gün sonra siyah renkli kabuklu karakteristik lezyon ortaya çıkar. Lezyon etrafında ödem görülmesi karakteristiktir. Kabuklu lezyon 1-2 haftada kendiliğinden iz bırakmadan iyileşir. Ağız yoluyla alınan antibiyotiklere iyi yanıt verir. Nadiren bakteremi ve menenjit gelişir.

Gastrointestinal şarbon: Hastalığın en nadir formudur. Ciddi karın ağrısı, kanlı ishal ve bulantı-kusma ile karakterlidir. Sıklıkla bakteremiye yol açar ve ölümler sonuçlanır.

Dayanıklılık: Şarbon sporları kuruluğa, ısıya, UV ışığına, gama ışınlanmasına ve çoğu dezenfektana dirençlidir. Toprakta çok uzun yıllar canlılığını koruyabilir. 1/10 oranında sulandırılmış (evde kullanılan) çamaşır suyu sporların çevreden temizlenmesi için en etkili ajandır.

Antibiyotik duyarlılığı: Çoğu şarbon suşu pensiline ve doksisisikline duyarlıdır. Buna karşın bakteri geniş spektrumlu (3. kuşak) sefalosporinlere ve trimetoprim-sulfametoksazole dirençlidir. Biyoterörizm amacıyla üretilen bakterinin bu iki antibiyotiğe dirençli olma kuşkusu nedeniyle siprofloksasin

kullanımı önerilmektedir. Ancak şu ana kadar ABD'de biyoterörizm amaçlı kullanılan *B.anthraxis* izolatlarının penisilin, doksisisiklin ve siprofloksasine duyarlı oldukları saptanmıştır (4). Her ne kadar penisilin şarbon için kullanılan standart ilaçlardan biriye de, ABD'de izole edilen suşlarda konstitütif ve indüklenebilir beta-laktamazların olma olasılığı nedeniyle penisilin ve ampisilinin tek başına tedavide kullanımı önerilmektedir. Diğer sefalosporinler de in-vitro koşullarda şarbon bakterisine etkili bulunmuştur. Siprofloksasin biyolojik terör amacıyla kullanılabilecek diğer bakteriyel ajanlardan veba ve tularemi etkenlerine karşı da etkilidir.

Tedavi: Biyoterörizm atak sonucu ortaya çıkan şarbon tedavisine ilişkin öneriler 26 Ekim 2001 tarihinde CDC tarafından yeniden gözden geçirilerek yayınlanmıştır (4). Etkin tedavi için hastalığın erken dönemde tedavisine başlamak son derecede önemlidir. CDC'nin biyoterörizme bağlı inhalasyon ve gastrointestinal şarbon için tedavi önerileri tabloda verilmiştir.

Klasik deri şarbonunda tedavi 7 gün süreyle 2 X 500 mg oral siprofloksasin ile yapılır. Tedavi süresi biyoterörizm sonucu ortaya çıkan deri şarbonunda, hastanın aerosol halinde şarbon sporuna maruz kalma riskini de gözönünde bulundurarak iki ay olarak önerilmektedir (4,11,14). Antibiyotik tedavisi deri şarbonunda lezyonun ilk 24 saatte steril hale gelmesini sağlar, ancak eskar gelişimini engellemez. Tedavide siprofloksasin veya doksisisiklin tabloda verilen oral dozlarda 60 gün süreyle yapılır (4). Erişkinlerde 3 X 500 mg, çocuklarda 80 mg/kg/gün (3 doza bölünerek) amoksisilin klinik iyileşme sağlandıktan sonra tedavinin idamesi amacıyla kullanılabilir.

Inhalasyon şarbonunda mortalitenin çok yüksek olması nedeniyle, insanlarda yapılmış kontrollü çalışmalar olmasına karşın, siprofloksasin veya doksisisikline ek olarak bir veya iki ilacın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Halen ABD'de inhalasyon şarbonu nedeniyle tedavi altında olan hastalarda kullanılan kombinasyonlar siprofloksasin, rifampin ve vankomisin ile siprofloksasin, rifampin ve klindamisin. Sefalosporinler ve trimetoprim-sulfametoksazol şarbon tedavisinde kullanılmamalıdır.

Yaygın ödem, menenjit ve ciddi solunum sıkıntısı olan hastalarda kortikosteroid uygulanabilir (7).

Korunma: Temas sonrası profilaksi de tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklerle yapılır. Ancak bu durumda antibiyotiklerin ağız yoluyla alınması yeterlidir. Erişkinlerde siprofloksasin 2 X 500 mg, alternatif olarak amoksisilin 3 X 500 mg veya doksisisiklin 2 X 100 mg kullanılabilir. Profilaksi süresi 2 aydır. Çocuklarda ve hamilelerde doksisisiklin önerilmektedir. İmmünsüpresif hastalarda uygulanacak tedavi biçimi diğer hastalarda olduğu gibidir (3,11,14).

Şarbon aşısı: ABD'de insanlar için üretilen şarbon aşısı (Anthrax Vaccine Adsorbed, AVA) 1970 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Bu aşı 1999 yılından itibaren Amerikan askerlerine rutin olarak uygulanmaktadır. Aşı 0, 2, 4. haftalarda, takiben 6, 12 ve 18. aylarda toplam 6 doz uygulanır.

Tablo. Biyoterörizmle ilişkili gastrointestinal ve inhalasyon şarbonu için tedavi protokolü (Bu protokol şarbonun insanlarda görülen her üç formu için de önerilmektedir) (4).

Hasta grubu	Başlangıç tedavisi (iv)*	Tedavi süresi
Erişkin	Siprofloksasin 2 X 400 mg veya Doksisiklin 2 X 100 mg** ve Bir veya iki ilave antibiyotik***	Klinik durum düzelince oral tedaviye geçilir: Siprofloksasin 2 X 500 mg po veya doksisiklin 2 X 100 mg po toplam 60 gün.
Çocuk	Siprofloksasin 10-15 mg/kg her 12 saatte bir**** veya Doksisiklin** >8 yaş ve >45 kg: 2 X 100 mg >8 yaş ve <45 kg: 2 X 2.2 mg/kg <8 yaş: 2 X 2.2 mg/kg ve Bir veya iki ilave antibiyotik**	Oral tedavi parenteral dozlarla yapılır. Toplam tedavi süresi 60 gün.
Hamile kadın	Tedavi hamile olmayan erişkinlerde olduğu gibidir	
İmmün sistemi baskılanmış hasta	Tedavi normal immün sisteme sahip erişkin ve çocuklarda olduğu gibidir.	

* Ciddi ödemi ve menenjitli olan hastalarda başlangıçta steroid tedaviye eklenebilir.

** Doksisiklinin intravenöz formu Türkiye’de yoktur. Ayrıca bu antibiyotik şarbon menenjitinden kuşku edilen hastalarda, BOS’a geçişi iyi olmadığı için kullanılmamalıdır.

*** Rifampin, vankomisin, penisilin, ampicilin, kloramfenikol, imipenem, klindamisin ve klaritromisin. *Bacillus anthracis*’te konstitütif ve indüklenebilir beta-laktamazlar olabileceği gerekçesiyle penisilin ve ampicilin tek başına kullanılmamalıdır.

**** Çocuklarda siprofloksasinin günlük dozu 1 gramı geçmemelidir.

Takiben her yıl yeni bir doz rapel gerekir. Aşı 18-65 yaş arasındaki erişkinlerde kullanmak üzere ruhsatlanmıştır. Aşının yaygın olarak toplumun tüm kesimlerine uygulanması henüz önerilmemektedir (8,11).

Biyoterörizm amacıyla kullanılabilecek diğer ajanlar

Veba: *Yersinia pestis* ile oluşan bir enfeksiyondur. İnsanlarda ve kemiricilerde hastalık oluşturur. İnsanlarda veba, çoğunlukla, farelerden bakteriyi alan pirelerin ısırması sonucu ortaya çıkar. Salgınlar öncesinde farelerde çok sayıda ölüm görülmesi karakteristiktir. Biyolojik silah olarak kullanılan *Y.pestis* akciğerlerde de enfeksiyona neden olur. Kuluçka süresi ortalama 2-4 gün arasında olup, 1-6 gün arasında değişebilir. Hastalığın ilk belirtileri ateş, baş ağrısı, halsizlik ve suyu, kanlı balgamla karakterize öksürüktür. Akciğer filminde iki taraflı infiltrasyonlar görülür. Hastalık solunum sekresyonları ile bulaşır. Hasta kişiyle yüz yüze temas edenlere veba bulaşabilir. Erken tedavi hastayı ölümden korumak için mutlak gereklidir. Streptomisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve siprofloksasin etkili antibiyotiklerdir. Vebaya karşı bulunmuş bir aşı yoktur. Koruyucu amaçla 7 gün süreyle antibiyotik alınması hastalığa karşı etkin koruma sağlar (10).

Botulinum toksini: Bu toksin bilinen zehirler içinde en güçlü olanıdır. Bir gram kristalize hale getirilmiş toksin uygun şekilde etrafa saçılır ve solunum yoluyla alınırsa bir mil-

yondan fazla insanın ölümüne neden olabilir. Ancak teknik nedenler bu şekilde bir yayılımı hemen hemen imkansız kılmaktadır. Toksin botulizm adı verilen, adale felci yapan bir hastalığa yol açar. Toksin *Clostridium botulinum* tarafından üretilir. İnsanlarda üç tipte botulizm görülür: Yiyeceklerle bulaşan (ülkemizde özellikle ev yapımı konserve zehirlenmelerinde görülür), infant botulismi (barsaklarında bakteriyi taşıyan duyarlı bebeklerde görülen formu) ve yara botulismi. Biyolojik terör amacıyla kullanılan botulizm toksini solunum yoluyla alındığında da benzer semptomlara yol açar. Ancak şimdiye kadar bu yolla hastalığa yakalanmış sadece 3 kişi tanımlanmış olup, bu kişiler toksini soluduktan sonraki 72 saatte hastalık belirtilerini ortaya çıkarmışlardır (1).

Hastalığın bulguları arasında çift görme, göz kapaklarında düşme, yutma güçlüğü, peltek konuşma, ağız kuruluğu, vücudun üst kısmındaki kaslardan aşağıya doğru (omuzlardan bacaklara doğru) yayılan kas güçsüzlüğü sayılabilir. Solunum kaslarının felci ölüme neden olabilir. Bu nedenle hastaların yapay solunum cihazlarına bağlanması gerekebilir.

Botulizm insandan insana yayılmaz. Hastalığın tedavisi erken dönemde uygulanan antitoksin ile yapılır. Çoğu hasta hastalık belirtileri başladıktan haftalar ve aylar sonrası normale dönerler (1).

Variola (çiçek): Çiçek hastalığı tüm dünyada 1977 yılından itibaren ortadan kaldırılmış viral bir hastalıktır (2). Hastalığın kuluçka dönemi kişinin virüsle temasından sonra 7-17 gün arasındadır. Hastalığın ilk belirtileri yüksek ateş, yorgunluk, baş ve sırt ağrıları biçimindedir. Takiben 2-3 gün içinde hastalık için karakteristik bir döküntü gözlenir. Bu döküntü en belirgin biçimde yüz, kollar ve bacaklarda ortaya çıkar. Döküntü başlangıçta kırmızı, deriden hafifçe kabarık biçimde olup, takiben içi cerahat dolu kabarcıklara dönüşür. Hastalığın ikinci haftasında bu lezyonlar kabuklanmaya başlar, 3-4. haftada kabuklar düşer. Çiçek hastalığına yakalananların % 70'i hastalıktan tam olarak kurtulur, ancak kabukların iyileştiği yerlerde deride iz kalır. Hastaların % 30'u ölür.

Çiçek hastalığı hasta kişilerden sağlıklı bireylere tükürük damlacıkları aracılığıyla bulaşır. Bu nedenle çiçekli bir kişiyle yüz yüze temas sonrası hastalık bulaşabilir. Çiçek, hastalığın ilk bir haftasında yüksek oranda bulaştırıcıdır. Ancak bulaştırıcılık kabuklar düşünceye kadar, azalmakla birlikte, devam eder.

Çiçek hastalığına karşı henüz etkinliği kanıtlanmış bir antibiyotik yoktur. Çiçek virüsü ile temas eden bir kişiye temastan sonraki ilk 4 gün içinde aşının yapılması hastalığın ciddiyetini azaltır, hatta kişiyi hastalıktan tamamen koruyabilir. Çiçek aşısı içinde, çiçek benzeri bir başka virüsün (*Vaccinia* virüsü) attenüe edilmiş hali mevcuttur.

Dünyada çiçek hastalığına karşı aşı 1972 yılından beri uygulanmamaktadır. 1972 yılından önce aşılanmış kişilerde de aşının etkisi kalmadığı ve bu kişilerin de çiçek hastalığına karşı duyarlı oldukları kabul edilmektedir.

Diğer ajanlar: Biyolojik silah olarak kullanılabilecek ve bu yazıda ayrıntıları anlatılmayan pek çok mikroorganizma da mevcuttur. Yazının sonunda bu hastalıklara ilişkin kaynaklar verilmiştir. Bu hastalıklar arasında tularemi, brusellozis, Q humması, hemorajik ateş yapan virüsler ve çeşitli ensefalit virüsleri sayılabilir (6,16).

KAYNAKLAR

- 1- Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al: Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management, *JAMA* 285:1059 (2001).
- 2- Center for Disease Control: Public health emergency preparedness and response, www.cdc.gov (22.10.2001).
- 3- Center for Disease Control: Update: Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines, *MMWR* 50:889 (2001).
- 4- Center for Disease Control: Update. Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, *MMWR* 50:909 (2001).
- 5- Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM Jr: Biological warfare: a historical perspective, *JAMA* 278:412 (1997).
- 6- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al: Tularemia as a biological weapon. Medical and public health management, *JAMA* 285:2763 (2001).
- 7- Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC: Anthrax, *N Engl J Med* 341:815 (1999).
- 8- Freidlander AM, Pittman PR, Parker GW: Anthrax vaccine. Evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax, *JAMA* 282:2104 (1999).
- 9- Harris S: Japanese biological warfare research on humans: a case study of microbiology and ethics, *Ann NY Acad Sci* 666:21 (1992).
- 10- Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al: Plague as a biological weapon. Medical and public health management, *JAMA* 283:2281 (2000).
- 11- Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al: Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management, *JAMA* 281:1735 (1999).
- 12- Manchee RJ, Steward WD: The decontamination of Gruinard Island, *Chem Br July* : 690 (1998).
- 13- Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al: The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979, *Science* 266:1202 (1994).
- 14- PHLS-CDSC: Deliberate releases document update. Anthrax. Provisional PHLS guidelines for action in the event of a deliberate release, www.phls.org.uk (12.10.2001).
- 15- Poupard JA, Miller LA: History of biological warfare: catapults to capsomeres, *Ann NY Acad Sci* 666:9 (1992).
- 16- Ruoff KL: Biological warfare, *Clin Microbiol Newsletter* 20:173 (1998).
- 17- WuDunn S, Miller J, Broad W: How Japan germ terror alerted world, *New York Times* May 26:1 (1998).