

BİYOTERİR VE ŞARBON

Mehmet DOĞANAY

Bacillus anthracis, şarbon hastalığının etkenidir. Bu etkenin yüzyıllardan beri ot ile beslenen hayvanlarda hastalık oluşturduğu ve infekte hayvanlardan da hastalığın insanlara bulaştığı bilinmektedir.

B. anthracis, canlı organizmasında vejetatif halde bulunur. Organizma dışına çıktığında spor oluşturur. *B. anthracis* sporları çevre koşullarına dayanıklıdır. Bu sporlar toprakta uzun süre canlılığını korur ve infektivitesini de devam ettirir. Yapılan gözlemlerde, sporların toprakta canlılığını 60 yıla kadar devam ettirdiği saptanmıştır. Bir kazida, 1300 yıl önce öldüğü tahmin edilen bir hayvana ait kemikte *B. anthracis* sporları belirlenmiştir (1).

B. anthracis'in fazla teknik koşul gerektirmeden kolay kültürünün yapılabilmesi, sporlarının çevre koşullarına dayanıklı olması, bu nedenle kolayca stoklanabilmesi, taşınabilmesi, spor çaplarının (2-6 mikron) inhalasyon için ideal olması, kolaylıkla küçük partiküllere bağlanması gibi özellikleri nedeni ile biyolojik silah etkeni olarak dikkatleri çekmektedir. Biyolojik silah etkeni olarak *B. anthracis* ile ilgili çalışmaların 80 yıl öncesine kadar dayandığı belirtilmektedir. Potansiyel biyolojik terör etkenlerinin sınıflandırıldığı tablo da, *B. anthracis* A grubunda ve hemen ikinci sırada yer almaktadır (17).

1975 yılında yapılan "Biyolojik Silah Anlaşması"na 103 ülke imza koymıştır. Bu ülkeler arasında Amerika Birleşik Devletleri ve Rusya da vardır. Bu anlaşma ile bakteriyolojik ve toksik silahların geliştirilmesi, üretimi ve stoklanması yasaklanmıştır. Günümüzde en az 17 ülkeye biyolojik silah programı olduğu bilinmektedir. Bu ülkelerin her birinde de faaliyet gösteren bazı terör gruplarının da olduğu bir gerçek tır (9,21). Körfez savaşı ile beraber gözler Irak'a çevrilmiştir. Irak'ın, *B. anthracis* sporlarını silahlaştırdığı ve Körfez savaşı esnasında kullanacağı inancı hep Batı ülkelerinde olmuştur ve bu kani hala devam etmektedir. Bu risk nedeni ile 1998 yılında 2 milyon ABD askeri şarbona karşı aşılanmıştır.

B. anthracis'in biyolojik silah olma özelliğini araştıran ilk bilimsel çalışma İngiltere'de yapılmıştır. İskoçya'nın güney-batısında yer alan bir balıkçı adası olan Gruinard adasının bir kesimi, 1942-43 yılında İkinci Dünya Savaşı sırasında *B. anthracis* sporları ile kontamine edilmiştir. Her yıl toprak örneği alınarak yapılan kontrol kültürlerinde, kontaminasyonun devam ettiği gözlenmiştir. 1980 yılında yapılan değerlendirme, kontamine toprağın 2050 yılına kadar infektivitesini devam ettireceği kanaatine varılmıştır. Bu tarihte toprağın dekontaminasyon işlemleri başlatılmıştır. Dekontaminasyon için yüksek konsantrasyonda formaldehid kullanılmış, dekontaminasyon işlemi Ekim 1987 yılında başarı ile ta-

mamlanmıştır. Toprağın dekontaminasyon işleminin çok zor ve çok pahalı bir işlem olduğu vurgulanmıştır (13).

Batı basınında 1980 yılında, Moskova'nın 1400 km doğusunda bulunan 1.2 milyon nüfuslu Sverdlovsk şehrinde şarbon salgını haberi yayınlanmıştır. Daha sonraki yıllarda Rus tip ve veteriner dergilerinde bu salgın ile ilgili yazıların çıktıgı gözlenmiştir. Rus bilim adamları tarafından bu salgının Nisan 1979 yılında görüldüğü, infeksiyon kaynağının kontamine etler olduğu, 96 insan etkilendiği, 79 olgunun gastrointestinal şarbon ve 17 olgunun deri şarbonu olduğu, 64 ölüm görüldüğü ifade edilmiştir. Daha sonraki inceleme lerde, ölen olguların otropsileri, bu olguların inhalasyon şarbonundan öldüklerini ortaya koymuştur (14,21). Etkenin, biyolojik silahlar ile çalışan bir laboratuvardan kaza sonucu ortaya çıktıgı tahmin edilmektedir. Bu tahmin Ruslar tarafından hiç doğrulanmamıştır.

Tokyo'da 1995 yılında, metro istasyonuna sarin gazı atan bir terörist grubun bütün Tokyo'ya 8 defa aerosol şeklinde şarbon sporları ve botulinum attıkları belirtilmekte fakat bu saldırılardan sonucu hastalık ortaya çıkmadığı ifade edilmektedir. Hastalık görülmemesinin nedeni açıklanamamıştır (9).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Teknik Heyeti 1970 yılında, yaptığı ön hesaplara göre, teorik olarak 50 kg şarbon sporunun uçak ile 5 milyon nüfuslu bir şehrin üzerine bırakıldığında, hiç tedavi edilmediği var sayılsa, 100-250 bin kişinin geleceği hesaplanmaktadır (22). Amerikan Teknik Grubu'nun 1993 yılında ortaya koyduğu senaryoda, Washington üzerine 100 kg şarbon sporları uçak ile bırakıldığında, meteorolojik duruma göre 130 bin - 3 milyon insanın ölebileceği hesaplanmaktadır. Bu sonucun hidrojen bombasından daha fazla ölüme yol açacağı ifade edilmektedir (15). CDC'nin hesaplarına göre 100 bin kişinin şarbon sporları ile maruziyetinin ekonomik faturası 26.2 milyon Dolar tahmin edilmektedir (11).

Amerika'da 11 Eylül 2001 terör olaylarından sonra ortaya çıkan şarbon salgısında, 10'u inhalasyon şarbonu ve 12'si ise deri şarbonu olan 22 şarbon olusu görülmüş, Mektup zarfları içine konan tozlar ile karıştırılmış *B. anthracis* sporlarının insanları infekte ederek hastalığın ortaya çıktıgı belirlenmiştir (10).

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

B. anthracis, Gram pozitif, aerop veya fakültatif anaerop, endospor oluşturan, 1.2-10 μm uzunluğunda ve 0.5-2.5 μm kalınlığında olabilen bir çomaktır. *B. anthracis*, rutin laboratuvarlarda kullanılan besiyerlerinde (kanlı agar, nutrient agar gibi) 37°C'de kolayca ürer. İzolasyon için, uygun

klinik örneklerin kanlı besiyerine ekilmesi ve bir gece inkü-basyonu yeterlidir. Klinik örnek dışında kalan materyaller; toprak, toz, kıl gibi, *B.anthracis* izolasyonu amacı ile selektif besiyerlerine ekilmelidir. Bu amaçla “polimiksin-lizozim-ETDA-tallus asetat (PLET)” besiyeri kullanılır (14,19).

B.anthracis, nutrient agar veya kanlı agarda kolayca tannan koloniler oluşturur. Kolonilerin görünümü *B.cereus* kolonilerine benzer fakat daha küçüktür. Koloniler mat görünümde, düz, yapışkan, kanlı agarda beyaz veya gri-beyaz renktedir ve kenarlarında dalgalı çıktılar oluşturur. Hemoliz yapmazlar veya zayıf hemoliz oluştururlar. *B.anthracis*, hareketsizdir, penisilin ve gamma faja duyarlıdır. Şüpheli kolonilerde yukarıdaki özelliklerin bulunması, kanda veya bikarbonatlı besiyerde kapsül oluşturmalarının gözlenmesi, *B.anthracis*'in rutin izolasyonu için yeterlidir (4,19).

B.anthracis'in sporları insan veya hayvan vücutuna girence vejetatif hale geçer ve kapsül oluşturur. Kapsül oluşumu anaerop koşullarda ortamda bikarbonat varlığında da gözlenir. Tam virulan suşlar, kapsül ve toksin oluşturan suşlardır. Bakterinin virulans faktörlerini kodlayan iki plazmid tanımlanmıştır. Toksini pXO1 ve kapsül pXO2 plazmidde kodlanmıştır. İnsan ve hayvan organizması dışına çıkan bakteri, serbest oksijen varlığında, elipsoid görünümde bir spor oluşturur. Bu sporlar 2-6 mikron çapında olup, inhalasyon için uygun bir büyülüktür. Bakterinin spor formları, vejetatif formun aksine, ısı, soğuk, ultraviyole, kuruluk, yüksek ve düşük pH, kimyasal dezenfektanlar ve diğer bakterilerin metabolik ürünlerine son derece dayanıklıdır. *B.anthracis* sporları 140°C'de 30 dakikada, 180°C'de 2 dakikada inaktiv olur. Pratikte kullanılan dezenfektanlara dirençlidir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda formaldehid (% 5-10), gluteraldehit (% 2-4), hidrojen peroksid ve perasetik asit etkilidir (1,4,19).

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Tabi infeksiyon oluşumunda *B. anthracis* sporları, insan vücutuna kaşıma, çizik, kesik gibi küçük travmalarla deriden, sporların inhalasyonu ile akciğerlerden veya infekte etlerin yenilmesi ile gastrointestinal kanaldan girer. Giriş yerlerine göre deri şarbonu, akciğer şarbonu ve gastrointestinal sistem şarbonu görülmektedir. Bakterinin ilk giriş yerinden lenfohematojen yolla yayılımı ile, sepsis ve menenjit kliniği de görülebilir. Dünyada görülen olguların % 95'ini deri şarbonu oluşturmaktadır (4,19). Biyoterör sonucu gelişen şarbon olgularında ise; bakteri sporlarının deriye inokulasyonu şeklinde veya inhalasyon ile organizmaya girmektedir (10). Kontamine gıda ve sularla da gastrointestinal sistem şarbonu gelişebilir. Bugüne kadar bilinen eylemlerde gıda ve su kontaminasyonu bildirilmemiştir (9,10,14,19,21). Gıdaların ve suların da kontamine edilerek terör eylemleri olabileceği unutulmamalıdır.

Sporların organizmaya giriş yerinde makrofajlar tarafından fagosite edilir ve bölgesel lenf bezlerine taşınır. Endospor makrofaj içinde vejetatif hale geçer ve çoğalır. Veje-

tatif bakteri kapsül oluşturur. Kapsül, fagosit olayını ve opsonizasyonu öner. Böylece infeksiyonun başlamasında erken safhada önemli rol oynar. Bu bakteriler, makrofajlardan dışarı çıkar, lenfatik sistemde çoğalır ve dolaşım sistemine yayılır. Dolaşımda bakteri sayısı 10^7 - 10^8 /ml'ye ulaşınca ağır sepsis klinik tablosu oluşturur. Yalnız virulan suşlarda kapsül vardır. Kapsül zayıf antijeniktir. Buna karşı oluşan antikorların koruyucu özelliği yoktur (4,8).

B.anthracis'in patojenitesinde en önemli rolü, toksinleri oynar. Toksin protein yapısında olup, tiç komponenti vardır; ödem faktörü (EF), protektif antijen (PA) ve letal faktör (LF). Bunların her biri 80-90 kilodalton arasındadır. Saf toksin komponentlerinin her birinin toksik etkisi gösterilmemiştir. Ancak bu komponentler sinerjistik etki ile toksik etki gösterirler. Değişik kombinasyonlar damar yolundan verildiğinde patolojik cevap alınamaz. PA ve LF kombinasyonu fare, siçan ve kobaylarda öldürür. PA ve EF kombinasyonunun kobay ve tavşanlara intradermal injeksiyonu ödematoz lezyonlar yapar (2,4).

PA, ökaryotik hücre yüzeylerindeki reseptör(ler)e bağlanır. Henüz bu reseptör veya reseptörlerin özellikleri tam ortaya konulamamıştır. Hücre yüzeyindeki reseptöre bağlı PA, proteolitik enzimlerle iki fragmana (20 kDa ve 63 kDa) ayrılır. Bu fragmanlara LF ve EF'nin yüksek afinitesi vardır. Hücre yüzeyinde LF veya EF ile PA fragmanının (63 kDa) oluşturduğu kompleks endositoz ile hücre içine alınır. Hücre içinde adenil siklaz enzimini aktive eder. Sitoplazmada siklik AMP seviyesi artar ve böylece hücre içi su metabolizması bozulur. Bu yolla massif ödem gelişir. Edem faktörü, in-vitro nötrofil fonksiyonlarını inhibe eder. Deri şarbonunda nötrofil fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Letal faktör, makrofajları stimüle eder ve makrofajlardan tümör nekroz faktörü- α ve interlökin-1B salınır. Bu sitokinler kısmen sistemik şarbona ani ölümden sorumludur (2,4).

Inhalasyon şarbonunda, alveollere ulaşan sporlar, alveoler makrofajlar tarafından fagosit edilir. Mediastinal lenf düğümlerine taşınır. Bakteri orada çoğalır, toksinlerini oluşturur. Lenf düğümlerinde hemorajik nekroz gelişir. Hemorajik mediastinit ve bunu bakteriyemi takip eder. Bazen sekonder pnömoni gelişebilir. Sepsis olgularının otopsilerinde, kacıger, dalak, lenf düğümleri ve menikslerde nekroz ve hemorajik infiltrasyonlar, lezyon çevresindeki damarlarda trombusler görülür. Menenjitlerde ise beyin omurilik sıvısı hemorajiktir, damarlarda trombus ve kortikal hemoraji gözlenir (2,3,4).

KLİNİK TABLO

Bütün dünyada görülen insan şarbonunun % 95'ini deri şarbonu oluştururken (2,4,19), biyoterörle bağlı insan şarbon olgularının % 40-82'sini inhalasyon şarbonu oluşturmaktadır (10,14,21).

Inhalasyon şarbonu

Inhalasyon şarbonu, 1-5 μm büyüğünde spor bağlanmış partiküllerin alveollere yerleşmesi ile başlar. Sporlar, alveol makrofajları tarafından fagosit edilir ve bir kısmı orta-

dan kaldırılır. Canlı kalan sporları makrofajlar, lenfatikler yolu ile mediastinal lenf bezlerine taşıır. Burada 60 güne kadar varan süre içerisinde sporlar vejetatif hale geçerler ve çoğalarılar (8,9). Sverdlovsk'daki olayda, sporların inhalasyonundan 2 ile 43 güne kadar uzayan sürelerde hastalık ortaya çıkmıştır (14,21). Maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarla, *B.anthracis* sporları inhalasyonundan 58-100 güne kadar geçen sürede öldürücü hastalık görülmüştür (7). Amerika'da görülen biyoteröre bağlı inhalasyon şarbon olgularında inkübasyon süresinin 4-6 gün arasında değiştiği bildirilmektedir (10). Maymunlarda yapılan deneysel inhalasyon şarbon çalışmaları dayanarak yapılan hesaplamalarda, insanlar için % 50 öldürücü inhalasyon dozu 2500-55000 spor olarak belirtilmektedir (9,14).

Hastalığın semptomları iki evre olarak tanımlanmaktadır. Başlangıç semptomları hafif ve nonspesifiktir. Semptomlar, hafif ateş, kırgınlık, yorgunluk şikayetleri ile başlar. Öksürük, baş ağrısı, kusma, karın ağrısı, ve göğüs ağrısı olabilir. Laboratuvar bulguları da nonspesifiktir. Başlangıç belirtileri 1-4 gün sürer. Bazı hastalarda, başlangıç belirtilerinden sonra kısa bir iyilik dönemi olabilir, diğerlerinde ise hızlı bir şekilde ikinci fulminan döneme ilerler.

Birinci evreyi akut hastalık belirtileri takip eder. Hastanın ateş yükselsel, nabızı süratlenir, öksürük, dispne ve siyanoz gelişir. Dinlemekle akciğerlerde yaşı raller duyulabilir. Bazı hastalarda, mediastende genişleme ve massif lenfadenopatiye bağlı stridor olabilir. Hastada toksemi, şuur bulanıklığı ve koma gelişerek kısa sürede ölümle sonuçlanır. Akciğer şarbonu hemorajik mediastinal lenfadenit ve mediastinit ile karakterizedir. Akciğer grafisinde, mediastinal genişleme görülür. Mediasten gölglesi homojen ve kenarları düzgündür (2,4,10). Biyoteröre bağlı 10 inhalasyon şarbonunda; hastaların hepsinde akciğer grafisinin normal olmadığı, 7 olguda akciğerde infiltrasyon, 8 olguda plevral eftüzyon ve 7 olguda da mediastinal genişleme gözlenmiştir (10). Sverdlovsk olayında hastaların yarısında hemorajik menenjit görüldüğü belirtilirken (21), Amerika'da biyoteröre bağlı inhalasyon şarbon olgularının yalnız birinde menenjit gösterilmiştir (10).

Deri şarbonu

B.anthracis sporlarını kaşına gibi küçük travmalar sonucu deriye inokulasyonu ile deri şarbonu oluşur. Deri lezyonları daha çok vücutun açık bölgelerine yerleşir. Deneyimli hekimler tarafından deri şarbonu tanısı koymak kolaydır. Tedavi edilmeyen olguların % 20'si ölümle sonuçlanır (2,4,19). Amerika'daki biyoterör olayında 22 olgunu 12'si deri şarbonu tanısı almıştır (<http://www.promedmail.org>). Sverdlovsk olayında ise 96 olgunun 17'si deri şarbonu olarak bildirilmiştir (14,21).

TANI

İnalasyon şarbonunda, başlangıç semptomları nonspesifiktir. Bu dönemde atipik pnömonilerle karışır. Şarbon sporları ile karşılaşma hikayesinin bilinmesi ve inhalasyon şarbonundan şüphelenilmesi erken tanayı koydurur. Geç dö-

nemde ise hastalarda, kardiopulmoner kollaps ve mediasten genişlemesi vardır. Bu aşamada, akut bakteriyel mediastenit, ayrıca mediastende genişlemeye neden olan aort anevrizma rüptürü, superior vena kava sendromu ve sarkoidoz ayırcı tanıda akla gelmelidir. Bu hastalarda, balgam, kan ve plevra sıvısı kültürlerinde *B.anthracis*'in üretilmesi ile kesin tanı konur. İnalasyon şarbonu olgularında ve aerosollere maruz kalan olgularda da mutlaka burun sürüntüsü kültürü yapılmalıdır (2,4).

Kültür pozitif olmayan hastaların tanısında, plevral sıvı, plevra biyopsisi veya transbronşiyal biyopsi materyellerinde, *B.anthracis* hücre duvarı ve kapsülüne spesifik antikor ile yapılan histokimyasal boyama; plevra sıvısı veya kanda PCR ile *B.anthracis* DNA'sının belirlenmesi tanı koydurur. Bu yöntemler ilk defa son biyoteröre bağlı inhalasyon şarbonu olgularının tanısında kullanılmıştır (10).

Deri şarbonu, lezyonun tipik görünümü ile kolayca tanılır. Ayırıcı tanıda, karbonkül, erizipel, selülit, nekrotizan sellülitler, primer sifiliz şankıri, orf, tularemii ve tropikal ülser düşünülmelidir. Kesin tanı, lezyondan yapılan preparatta Gram pozitif kapsüllü çomakların görülmesi ve kültürde *B.anthracis*'in üretilmesi ile konur. Direkt preparat ve kültür için uygun materyal; erken şarbon lezyonlarında vezikül sıvısından alınır. Eski lezyonlarda ise eskar bir forseps ile kaldırılır, kapiller tüp ile materyal alınır (4,19).

Menenjit olguları subaraknoid kanama ve diğer hemorajik menenjit yapan hastalıklarla karışır. Tanı beyin omurilik sıvisında, Gram pozitif kapsüllü çomakların gösterilmesi ve kültürde bakterinin izolasyonu ile konur. Sepsis olgularında ise, primer lezyon belli ise şarbon sepsisi tanısı kolaydır. Değilse diğer bakteriyel sepsislerden klinik olarak ayırt etmek zordur. Tanı kan kültüründe *B.anthracis* izolasyonu ile konur (6,19,23).

Serolojik olarak, PA ve LF karşı antikor titresindeki artışı ELISA ile gösterilmesi tanıda yardımcı olur. Ideal olarak, 2-4 hafta aralarla alınan iki veya daha fazla serum örneğinde antikor titre artışının gösterilmesi tanı koydurur. Eğer tek serum örneği alınırsa, semptomlar başladıkten bir hafta veya daha sonra alınması önerilir (19,20).

TEDAVİ VE KORUNMA

B.anthracis izolatları, in-vitro birçok antibiyotiğe duyarlıdır. Penisilin G, amoksisilin, klindamisin, tetrasiklin, kloramfenikol, gentamisin, amikasin, netilmisin, tobramisin, vankomisin, ofloksasin ve siprofloksasin in-vitro *B.anthracis* suşlarına etkili oldukları gösterilmiştir (5,12). Sefelosporinlerden sefazolin in-vitro etkili iken, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere (sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, seftizoksim, seftazidim) az sayıda suşun orta düzeyde duyarlı veya tamamen dirençli oldukları gözlenmiştir (5). Makrolidler ile yaptığımız in-vitro çalışmada; bütün *B.anthracis* izolatları, azitromisin (MIC_{90} 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$), klaritromisin (MIC_{90} 0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$), roksitromisin (MIC_{90} 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) ve eritromisine (MIC_{90} 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) duyarlı bulunmuştur (18).

Amerika'da biyoteröre bağlı şarbon olgularından izole edilen 11 *B.anthracis* suçu in-vitro siproflosasin, tetrasiklin, doksisiklin, penisilin, amoksisilin, eritmisin, azitromisin, klaritromisin, rifampisin, klindamisin, vankomisin, kloramfenikole duyarlı; seftriaksona ise (16-12 µg/ml) orta duyarlı veya dirençli bulunmuştur (<http://www.promedmail.org>).

Tabii oluşan *B.anthracis* infeksiyonlarında halâ birinci seçenek antibiyotik penisilin G'dir. Biyoteröre bağlı infeksiyonlarda ise penisiline, tetrasiklinlere ve birçok antibiyotiklere dirençli *B.anthracis* suşları ile infeksiyon oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Rus araştırma grubu, penisilin ve birçok antibiyotiğe dirençli bir laboratuvar suyu geliştirmiştir (16). İnhalasyon şarbonu ile ilgili hayvan deneylerinde, penisilin ile tedavi edilen grupta, penisilin tedavisi kesildikten sonra ölümler görülmüştür (7). Ayrıca in-vitro *B.anthracis* suşlarında beta-laktamaz induksiyonu da gösterilmiştir (12). Bu nedenlerle inhalasyon şarbonunda penisilin G başlangıç tedavisi için ilk seçenek gibi görünmemektedir. Biyoterör ataklarında indeks oglandan izole edilen suşun antibiyotik duyarlılığı, diğer oglularda antibiyotik seçimine yol gösterecekti. Bu tartışmalar göz önüne alınarak, Amerika'daki biyoteröre bağlı oglularda penisilin başlangıç tedavisinde kullanılmamıştır.

İnhalasyon şarbonu olgularında empirik antibiyotik tedavisine erken başlanılmalıdır. Olguların klinik olarak sepsis gibi değerlendirilip, empirik tedavide üçüncü kuşak sefalosporinlerin verilmesi yanlış olacaktır (5,9). Bu tartışmalarınlığında inhalasyon şarbonunda başlangıç tedavisi için siproflosasin ve diğer kinolonlar uygun görülmektedir. Laboratuvar koşullarında kinolonlara da dirençli suşlar geliştirilebileceği unutulmamalıdır. Terör atağı sonucu gelişen ilk olgulardan izole edilen suşun antibiyotik duyarlılık durumuna göre daha etkili, yan etkisi az olan ve daha ucuz bir antibiyo-

tik seçilebilir. Biyoterör eylemi toplumun geniş bir kesimini ilgilendireceğinden tedavi ve profilaksi maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır.

İnhalasyon şarbonu için "Working Group on Civilian Biodefense's"ın antibiyotik tedavisi önerisine göre siproflosasin 12 saat ara ile 400 mg damar yolundan verilmelidir ve hastanın kliniği düzelince oral tedaviye geçilebilir. Tedavi süresi 60 gün olmalıdır. Eğer suş penisiline duyarlı ise tedavide penisilin G (24 milyon ü/gün, iv) veya doksisiklin (200 mg/gün, iv) önerilmektedir. Antibiyotik tedavisi ile beraber üç doz aşır (0, 2 ve 4 hafta) yapılır ise tedavi süresi 30-45 gün olabilir. Şarbon sporlarını inhale eden kişilere oral siproflosasin, eğer suş penisiline duyarlı ise oral amoksisilin veya doksisilin önerilmektedir. Profilaksi süresi 60 gün olarak önerilmektedir (9).

Biyoteröre bağlı deri şarbonunda 7-10 günlük bir antibiyotik tedavisi yeterlidir. Ancak deri şarbonu gelişen hastalarada da, şarbon sporlarını inhale etme durumu olabileceğinden, tedavi inhalasyon şarbonunda olduğu gibi 60 gün olarak önerilmektedir (9).

Biyoterör sonucu gelişen 10 inhalasyon şarbonunda tedavide üç-dört antibiyotiği kapsayan kombinasyonlar verilmiş, suşların dirençli olabileceği endişesi ile kombinasyon tercih edilmiştir. Yoğun bakım koşullarında uygun destek tedavisi ile 6 olgu iyileşmiş, 4 olgu ölümle sonuçlanmıştır (10). Sverdlovsk'ta 79 inhalasyon şarbonunun 68'i ölümle sonuçlanmıştır (21). Yukarıdaki başarıyı yalnızca antibiyotik tedavisine bağlamak doğru olmaz. Yoğun bakım koşullarında verilen uygun destek tedavisinin de çok önemli olduğu kanısındayım.

İnhalasyon şarbonunda, insandan insana bulaş bildirilmemiştir. Herhangi bir biyoterör olayı şüphesi veya varlığı görülür görülmez, emniyet, sağlık ve idari yetkililer hiç beklemeden haberdar edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Böhm R: Resistance, survival, sterilization and disinfection of spores of *Bacillus anthracis*, *Salisbury Med Bull* 68:99 (1990).
- 2- Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC: Anthrax, *N Engl J Med* 341:815 (1999).
- 3- Doğanay M: *Şarbon*, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayıncılık, No. 7, Sivas (1986).
- 4- Doğanay M: *Bacillus anthracis* ve diğer basilluslar, "Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Yazarlar): *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, Cilt 2, Etkenlere Yönetik İnfeksiyonlar, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002 (Baskıda).
- 5- Doğanay M, Aydin N: Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*, *Scand J Infect Dis* 23:333 (1991).
- 6- Felek S, Akbulut A, Kalkan A: A case of anthrax sepsis: non-fatal course, *J Infect* 38:201 (1999).
- 7- Friedlander AM, Welkos SL, Pitt ML, Ezzell JW, Worsham PL, Rose KJ, Ivins BE, Lowe JR, Howe GB, Mikesell P et al: Post-exposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax, *J Infect Dis* 167:1239 (1993).
- 8- Heddushetti R, Pumpradit W, Lutwick L: Pulmonary manifestations of bioterrorism, *Curr Infect Dis Rep* 3:249 (2001).
- 9- Inglesby TV, Henderson DA, Ascher MS, Ertzen E, Friedlander AM, Hauer J, McDade J, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl T, Russel PK, Tonat K: Anthrax as a biological weapon, *JAMA* 281:1735 (1999).
- 10- Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, Topper M, Fisk TL, Zaki S, Popovic T, Meyer RF, Quinn CP, Harper SA, Fridkin SK, Sejvar JJ, Shepard CW, McConnel M, Guarner J, Shieh WJ, Malecki JM, Gerberding JL, Hughes JM, Perkins BA: Bioterrorism-related inhalation anthrax: The first 10 cases reported in the United States, *Emerg Infect Dis* 7:933 (2001).

- 11- Kaufmann AF, Meltzer MI, Schmid GP: The economic impact of a bioterrorist attack, *Emerg Infect Dis* 3:83 (1997).
- 12- Lightfoot N F, Scot R C D, Turnbull P C B: Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*, *Salisbury Med Bull* 68:95 (1990).
- 13- Manchee RJ, Broster MG, Stagg AJ, Hibbs SE, Patience B: Out of Gruinard Island, *Salisbury Med Bull* 68:17 (1990).
- 14- Meselson M, Guilleman J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Shelekov A, Yampolska O: The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979, *Science* 266:1202 (1994).
- 15- Office of Technology Assessment, US Congress: *Proliferation of Weapons of Mass Destruction*, US Government Printing Office, Publication OTO-ISC-559, p. 53, Washington (1993).
- 16- Pomerantsev AP, Mockov YV, Marinin LI, Stepanov AV, Podanova LG: Anthrax prophylaxis by antibiotic resistant strain STI-AR in combination with urgent antibiotic therapy, *Salisbury Med Bull* 87:131 (1996).
- 17- Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, Ostroff SM, Huges JM: Public health assessment of potential biological terrorism agents, *Emerg Infect Dis* 8:225 (2002).
- 18- Sümerkan B, Aygen B, Doganay M, Sehmen E: Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis* against macrolides, *Salisbury Med Bull* 87:138 (1996).
- 19- Turnbull P, Böhm R, Cosivi O, Doganay M, et al: *Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Humans and Animals*, World Health Organization, Geneva (1998).
- 20- Turnbull P, Doğanay M, Lindeque P M, Aygen B, McLaughlin J: Serology and anthrax in humans, livestock and Etosha National Park wildlife, *Epidemiol Infect* 108:299 (1992).
- 21- Walker DH, Yampolska O, Grinberg LM: Death at Sverdlovsk: What have we learned? *Amer J Pathol* 144:1135 (1994).
- 22- World Health Organization: *Health Aspect of Chemical and Biological Weapons*, p. 98, World Health Organization, Geneva (1970).
- 23- Yorgancıgil B, Sevük E, Aydemir M, Demirci M, Doğanay M: Anthrax meningitis, *Tr J Med Science* 28:457 (1998).