

# Biyolojik Savaş Ajanları: Tarihçeleri, Patofizyolojileri, Tanıları, Tedavileri ve Önlemler

Pınar ERKEKOĞLU\*, Belma KOÇER-GÜMÜŞEL\*

*Biological Warfare Agents: The History, Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Cautions*

*Biyolojik Savaş Ajanları: Tarihçeleri, Patofizyolojileri, Tanıları, Tedavileri ve Önlemler*

## SUMMARY

The first use of biological warfare agents in history dates back to 14th century. While they were occupying the city Kaffa, the city water was first contaminated by throwing the death bodies of people infected with plague by Tatars. Later, many people died from plague and this event was known as the first use of biological weapons in history. Afterwards, smallpox virus was used as a biological weapon against the natives while occupation of America continent. In the Second World War, it is well-known that biological weapons were used in some fronts and on the slaves. Today, many countries possess biological weapons. Although smallpox virus was eradicated throughout the globe, it is still preserved in limited number of medical centers. As if live microorganisms and/or their spores can be used as biological weapons, toxins produced by these organisms also has the chance to be used as biological warfare agents. In this review, we will mention the history of biological weapon use, microorganisms (anthrax, plague, cholera, tularemia bacteria; smallpox, monkeypox, viral encephalitis and viral hemorrhagic fever viruses) and toxins (ricin, botulinum toxins and trichothenes) that can possible be used as biological weapons. We will first give short information on microorganisms and toxins and later we will mention their pathophysiology, clinical outcomes after possible exposures, laboratory detection methods, diagnosis, treatment, prevention methods and decontamination.

**Key Words:** Biological warfare agent, history, microorganism, toxin, diagnosis, treatment.

## ÖZET

Biyolojik savaş ajanlarının tarihte ilk kullanımı 14. yüzyıl kadar eskilere dayanmaktadır. İlk olarak Tatarların Kaffa şehrini işgali sırasında şehir sularına ölü vebalı kişilerin atılması ile suların kontamine edilmesi, takiben birçok insanın veba nedeniyle hayatını kaybetmesi tarihte ilk kez biyolojik savaş ajanlarının kullanımı olarak bilinmektedir. Takiben, Amerika kıtasının işgali sırasında yerli halka karşı çiçek virüsünün biyolojik silah olarak kullanıldığı bilinmektedir. II. Dünya Savaşı'nda ise bazı cephelelerde ve esirler üzerinde biyolojik silahların kullanıldığı bilinmektedir. Günümüzde biyolojik silahlar, birçok ülkenin elinde bulunmaktadır. Çiçek virüsü gibi dünyadan eradike edilmiş bir virüs bile, sınırlı sayıdaki medikal merkezde halen saklanmaktadır. Canlı mikroorganizmalar ve/veya sporları biyolojik silah olarak kullanılabilirdiği gibi, bu organizmaların ürettiği toksinlerin de biyolojik savaş ajanı olarak kullanılma olasılığı bulunmaktadır. Bu derleme kapsamında, biyolojik silah kullanımının tarihçesinden; biyolojik silah olarak kullanılabilmesi olası mikroorganizmalardan (şarbon, veba, kolera ve tularemi bakterileri; çiçek, maymun çiçeği, viral ensefalit ve viral hemorajik ateş virüsleri) ve toksinlerden (ricin, botulinum toksinleri ve trikotesenler) söz edilecektir. Mikroorganizmalar ve toksinler hakkında kısa bilgi aktarıldıktan sonra, patofizyolojileri, olası maruziyet sonrası oluşabilecek klinik tabloları, laboratuvar belirleme yöntemleri, tanı, tedavi, önleme yöntemleri ve dekontaminasyon yöntemleri aktarılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Biyolojik savaş ajanı, tarihçe, mikroorganizma, toksin, tanı, tedavi

Received: 23.10.2017

Revised: 04.12.2017

Accepted: 06.12.2017

\* Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology, Ankara

\* Corresponding Author: Pınar Erkekoğlu

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology, Ankara, 06100 Turkey

Tel: +90 312 305 33 57; +90 312 305 21 78

Fax: +90 312 311 47 77

erkekp@yahoo.com; belmagumusel@yahoo.com

## GİRİŞ

Biyolojik savaş ajanları tarih boyunca savaşlarda düşmana karşı yaygın olarak kullanılmışlardır. Biyolojik savaş ajanları “savaşlarda ve/veya ayaklanmalarda kaos yaratmak, halkı paniğe sürüklemek için kullanılan, mortalite ve/veya morbiditeye neden olabilen biyolojik kökenli kitle imha silahları” olarak tanımlanabilir. Biyolojik savaş ajanı olarak kullanılacak ajanların tehlikeli ellere geçmesi çok ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, bu ajanların son derece güvenli ve korunmalı yerlerde saklanması ve erişiminin son derece kısıtlı olması gerekmektedir (Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee, 2003). Tarihte kullanımları 14. yy’da başlamıştır. Halen birçok ülkenin biyolojik savaş ajanlarını ürettiği ve sakladığına dair şüpheler bulunmaktadır (Hincal and Erkekoğlu, 2003). Bu derleme kapsamında biyolojik savaş ajanı olarak kullanılması olası mikroorganizmalardan (şarbon, veba, kolera ve tularemi bakterileri; çiçek, maymun çiçeği, viral ensefalit ve viral hemorajik ateş virüsleri) ve toksinlerden (risin, botulinum toksinleri ve trikotesenler) söz edilecektir. Gerek biyolojik, gerekse kimyasal savaş ajanları üzerinde ülkemizde sınırlı sayıda yayın, kitap bölümü veya kitap bulunmaktadır (Hincal and Erkekoğlu, 2006; Erkekoğlu and Giray, 2010). Ülkemizde tarafımızdan yapılan bir ankette, üniversite öğrencilerinin dahi biyolojik ve kimyasal savaş ajanları konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları ve olası bir tehdit durumunda nasıl davranmaları gerektiğini bilmedikleri görülmüştür (Hincal et al., 2003). Bu nedenle, incelenen konuda Türk literatürüne katkıda bulunulacağı umulmaktadır.

### Biyolojik Savaş Ajanlarının Tarihçesi

İlk bilinen biyolojik silah kullanımı, 1346’da Tartarların Kaffa şehrini işgali sırasında, veba ile enfekte olmuş ölü insan vücutlarını şehrin su kanallarına atmalarıdır (Wheelis, 2002). Aynı yüzyılda tularemiyle enfekte koçları düşmanlarının üstüne göndererek, Hititlerin düşmanlarını zayıflatmayı amaçladıkları da bilinmektedir (Trevisatano, 2007). Daha sonra 16. yy’da İspanyollar, işgal ettikleri ülkelerde yerlilere karşı savaşta biyolojik ajanlar kullanmışlardır ve en sık veba ile yerlilerin ölümüne neden olmuşlardır. Veba bakterisinin seçilmesinin nedeni, 1347-1351 yılları arasında Avrupa’da çıkan bir salgında 25 milyon kişinin bu hastalıktan hızla ölmesi ve hastalığın o çağlarda tedavi edilememesidir (Löhmus et al., 2013). 1665’te de İngiltere’de bir veba salgını görülmüş ve “Robinson Cruise”nin yazarı Daniel Defoe bu konuda bir kitap yazmıştır (Defoe, 1722). Hatta Viyanadaki büyük veba salgınından sonra, veba ile ilgili şarkılar bestelenmiş, bu şarkılar arasında en ünlüsü “Oh du lieber Augustin (Oh, you dear Augustin)” olmuş ve ilk salgında vebalılarının mezarlarında gezen “Augustin”

adlı bir delinin adı bu şarkıların sembolü olmuştur (Haimo, 2006).

Vebadan daha sonra, en çok çiçek hastalığının yayıldığı bilinmektedir. 1763’te Fransız-Kızılderili Savaşı’nda, İngilizler daha önce çiçek hastalarının kullandığı battaniyeleri Kızılderililere vermiş ve Kızılderililer arasında bir çiçek salgını başlamıştır. Bu fikri veren İngiliz General Jeffrey Amherst’in de çiçek hastalığından öldüğü söylenmektedir. 20. yy’a gelindiğinde, biyolojik silahların etkinliği daha iyi anlaşılmış ve gerek gelişmiş, gerekse fakir ve az gelişmiş ülkelerde biyolojik silah üretimi hız kazanmıştır (Barras and Greub, 2014; Slifka and Hanifin, 2004).

I. Dünya Savaşı’nda Almanların Müttefiklere karşı biyolojik ajan kullandıkları ileri sürülmüştür. 1918’te Japonlar, orduları bünyesinde gizli bir biyolojik araştırma programı kurmuşlar ve buna UNIT 731 adını vermişlerdir. Takiben UNIT 100 kurulmuştur. 1931’de Japonlar Mançurya’ya saldırmışlar ve buradan ele geçirdikleri savaş esirlerini, kendi sözleriyle “sonsuz insan deney materyalleri” olarak kullanmışlardır (Barenblatt, 2006; Eitzen and Takafuji, 1997; Harris, 1994). Aynı yıllarda bir Amerikalı doktorun Filipinlerde araştırma yaparken mahkûmları veba ile enfekte ettiği ve 29 mahkûmda da Beri-beri hastalığını indüklediği söylenmektedir. Bu deneylerin iki ölümle sonuçlandığı iddia edilmiştir (Clair, 2013). Ayrıca, yine aynı zamanlarda, Porto Rico Kanser Araştırma Merkezi, Rockefeller Tıp Araştırma Merkezi’nde, 13 hastaya kanser hücreleri enjekte edilmiş ve hastaların tümü ölmüştür (Lederer, 2002). 1932’de ise, Tuskegee Sifilis Araştırması’nda 200 zenci erkeğin kullanıldığı ve bunların 100 tanesinin öldüğü iddia edilmiştir (White, 2004).

İkinci Dünya Savaşı’nın 1939’da başlamasıyla, biyo-terör konusu da büyük önem kazanmıştır. Savaşta her iki taraf da, karşı tarafın da kullanabileceğini düşünüp, biyokimyasal silahlara başvurmamışsa da, araştırma ve geliştirme çalışmaları büyük hız kazanmıştır. Ancak, bu savaşta, biyolojik silahlara başvuran tek ülke Japonya olmuştur (Carus, 2015; Rich, 1995; Watts, 1998). İkinci Dünya Savaşı esnasında, 1942’de biyolojik silahların araştırılması ve üretilmesi ile ilgili bir program (ABD Biyolojik Silah Programı, US Program of Biological Weapons) Maryland-Frederick’te bulunan Fort Detrick’de kurulmuştur (Huxsoll et al., 1989; Noah et al., 2002). Bu program çerçevesinde, açık hava testleriyle pek çok deney yapılmıştır. 1953’te San Francisco’da, şehrin üzerine insan vücudunda değiştiği yerlerde kırmızı/pembe pigmentler oluşturan *Serratia marcescens* bakterisi spreyleyerek ilk deneyin gerçekleştirildiği iddia edilmektedir. Deney sonucu, bölgedeki herkesin bakteriye maruz kaldığı ve ortaya çıkan enfeksiyon sıklığında 5-10 kez artış olduğu da ileri sürülmektedir. Daha sonra Minneapolis’te

bu deneyler tekrarlanmış ve bunlar halka "duman deneyleri" diye tanıtılmıştır (Riedel, 2004; Yu, 1979). 1966'da, New York şehrinin metro sistemindeki havalandırmalardan *Bacillus subtilis* yayılmış ve sonuçları incelenmiştir (Cole, 1990). 1969 yılında ABD Başkanı Richard M. Nixon, Fort Detrick'in tamamen kapatılmasını emretmiş ve ABD Biyolojik Silah Programını durdurmuştur. Fort Detrick, Nixon'ın "Biyolojik Silah Programı'nı Yenilgiye Uğratması (The Nixon Debacle)" olarak anılmaktadır (Bazell, 1971; Hamilton, 1969). ABD'nin, kendi ülkesi dışında da biyolojik silah kullandığı söylenmektedir. 1950'deki Kuzey Kore Savaşı'nda, Çin ve Kuzey Kore Hükümetlerince Amerika'nın şarbon bakterisi kullandığı ve böcekler, sinekler ve kemiricilerle veba ve Sarı Humma yaydığı iddia edilmiştir (Bruwer, 2001; Roffey et al., 2002). ABD'nin gerçekleştirdiği iddia edilen bir başka olay ise, Virginia'da, 1951'de Afrika kökenli Amerikalılara, ırklarına spesifik fungal silahlar kullandığıdır (Bailey, 2001). Ayrıca 1952-1953 yıllarında Kanada'nın bazı şehirleri üzerine, zararsız bakteriler bıraktığı ve ortaya çıkabilecek bir biyolojik savaşta enfeksiyon senaryolarını belirlemek için bu olayın gerçekleştiği söylenmiştir (Rife, 2003). Bir diğer iddia ise, kazanılmış immünoyetmezlik sendromu (AİDS) üzerinedir. 9 Haziran 1969'da, ABD Savunma Bakanlığı Araştırma ve Teknoloji Bölümü Başkanı, Dr. D.M. Mc Artor'un, insanların henüz immünite geliştiremediği bir sentetik biyolojik ajan için izin istediği ve sonrasında "oluşabilecek immunolojik cevabı ve terapötik prosesleri yenecek" bir virüsü elde ettiği iddia edilmiştir (Apostobranco, 2002).

Daha sonraki yıllarda da, biyolojik savaş ajanları üzerinde ABD ve Sovyetler Birliği'nde pek çok araştırma yapıldığı iddia edilmektedir. 1972'de Küba, Amerikan Merkezi İstihbarat Teşkilatını (CIA) 500.000 kadar domuzun ölümüne neden olan "domuz ateşi virüsü (swine fever virus)"nü yaymakla suçlamıştır. 1979'da ise, Washington Post ABD'nin Küba'ya karşı olan biyolojik savaş programını açıklamıştır. 1980-1981 yıllarında, yine ABD Miami'de ve Porto Rico'da pek çok Haitili erkek göçmende jinekomasti görülmüştür ve bu göçmenler, ülke girişlerinde çeşitli enfeksiyonlardan geçtiklerini söylemişlerdir. Bu deneklere hormon verildiği iddia edilmiştir (Satin, 1984).

ABD Küba arası soğuk savaş 1980'lerde de devam etmiştir. 1981'de 300.000'den fazla Kübalıda Dang ateşi görülmüştür. Bir araştırmaya göre, bunu CIA tarafından gönderilen sinekler yaymıştır ve bu son 30 yılda Küba'da, ABD'nin insanlar ve ekinler üstünde oluşturduğu en büyük salgınlardan biri olmuştur (Guzmán et al., 1990). Aynı yıl, ABD, Vietnam ve müttefiklerini, Laos ve Kombaça'da "mikotoksin" kullanmakla suçlamıştır (Ingle et al., 2010). Bundan dört yıl sonra, 1985'te, Nikaragua'da "Dang ateşi" salgını patlak ver-

miş ve bunun ABD'nin keşif uçuşlarından sonra olduğu öne sürülmüştür. Başkent Managua'de, neredeyse yarı nüfus bundan etkilenmiş ve pek çok ölüm gözlenmiştir. Dang ateşi, ABD'nin kapatılan Fort Dietrick'de yaptığı testlerde pek çok defa incelenmiştir. 1985 ve 1986 yıllarında da da, ABD'nin kendi ülkesinin içinde de açık havada biyolojik ajanlarla testlere devam ettiği iddialar arasındadır (Guzmán et al., 1990).

Diğer taraftan, Sovyetler Birliği cephesine bakıldığında, Rusların çeşitli araştırma ve üretim programları çerçevesinde öldürücü biyolojik silahlarla uğraştığı görülmektedir. 1979'da Sverdlovsk'daki (şimdiki adı ile Ekaterinberg) biyolojik silah üretim merkezinin patlaması ve şarbon bakterisinin yayılmasıyla burada 1.000 kişi ölmüş ve dünyanın gözü Sovyetler Birliği'ne çevrilmiştir (Wampler and Blanton, 2001). Rusların veba, şarbon, Marburg virüsü ve Ebola virüsü üzerinde yoğunlaştıkları ve biyolojik silah üretim endüstrisinde binlerce kişiyi çalıştırdıkları ortaya çıkmıştır. Veba bakterisi *Yersinia pestis*'i büyük miktarlarda üretilip, stoklamışlardır. Ruslar daha sonra, insan davranışını değiştirebilecek izole proteinler üzerinde de araştırmalar yapmışlardır. Sovyetler Birliği'nin dağılmasıyla, buradaki pek çok bilim adamı başta Irak olmak üzere pek çok ülkeye göç etmiş ve çalışmalarına bu ülkelerde devam etmişlerdir. (Frischknecht, 2003; Riedel, 2004). Tüm bunların yanında Ruslar, 1978 yılında bir Bulgar gazetecisini, semsiyenin ucuna doldurdukları "risin"le bacağından vurarak, bir radyo stüdyosunda öldürmüşlerdir. Son yıllarda ise Ruslar "süper veba" dedikleri ve hiçbir tedavisi, antidotu olmayan bir bakteriyel enfeksiyon üzerinde çalıştığı öne sürülmektedir (Berger, 2016). Daha sonraki yıllarda ise Irak'ın, Sovyetler Birliği'nden gelen bilim adamlarının çalışmaları ışığında, kendi fermentasyon ünitelerinde, binlerce litre şarbon, botulinum toksini, risin ve aflatoksin ürettiği iddia edilmiştir. Irak'ın, açık hava testleri de yaptığı ve dünya nüfusunun tümünü öldürebilecek kadar biyolojik silaha sahip olduğu da iddia edilmiş olsa da, bu iddialar kanıtlanamamıştır (Berger, 2016).

Son yıllarda, sadece ülkelerin değil, terörist grupların da biyolojik silah üretimi gerçekleştirdikleri bilinmektedir. Biyolojik silah kullanımındaki asıl sorun üretimde gereken pahalı ekipmanlar ve de bu silahın umulmadık bir anda çevreye yayılması ve üretenleri dahi enfekte edebilmesidir. Genetik mühendislik, protein mühendisliği, gen ve protein dizilimi, yeni mikroorganizma üretimi, hücre füzyonu, fermentasyon ve hücre kültürü geliştirme teknikleri büyük üretimler için gereklidir ve bunlara şu anda sadece gelişmiş ülkeler sahiptir. Biyolojik silah geliştirme programlarının günümüzdeki hedefi, çabuk gelişip, çabuk etki gösteren, hızla epidemiyi oluşturan, çabuk kapasite bozan, yüksek ölüme neden olan ve hayvan ölümlerini

de arttıran mikroorganizmalar üretmektir (Gardner, 2004; Stirpe, 2004; Tegos, 2013).

### Biyolojik Silahlar

Tarihte de görüldüğü üzere biyolojik savaş ajanları, özellikle savaşlarda yaygın olarak kullanılmıştır. Ayrıca ülkeler bu ajanları olası tehdit veya saldırılara karşı üretmekte ve/veya elinde bulundurmaktadır. Biyolojik savaş ajanları, öldürmek, sekel bırakmak veya kapasite bozmak amacıyla kullanılan mikroorganizmalar, bunların sporları ve bazı mikroorganizmalarca oluşturulan toksinleri içerir (Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee, 2003). Bu mikroorganizma veya toksinlerin genel özellikleri şöyle sıralanabilir:

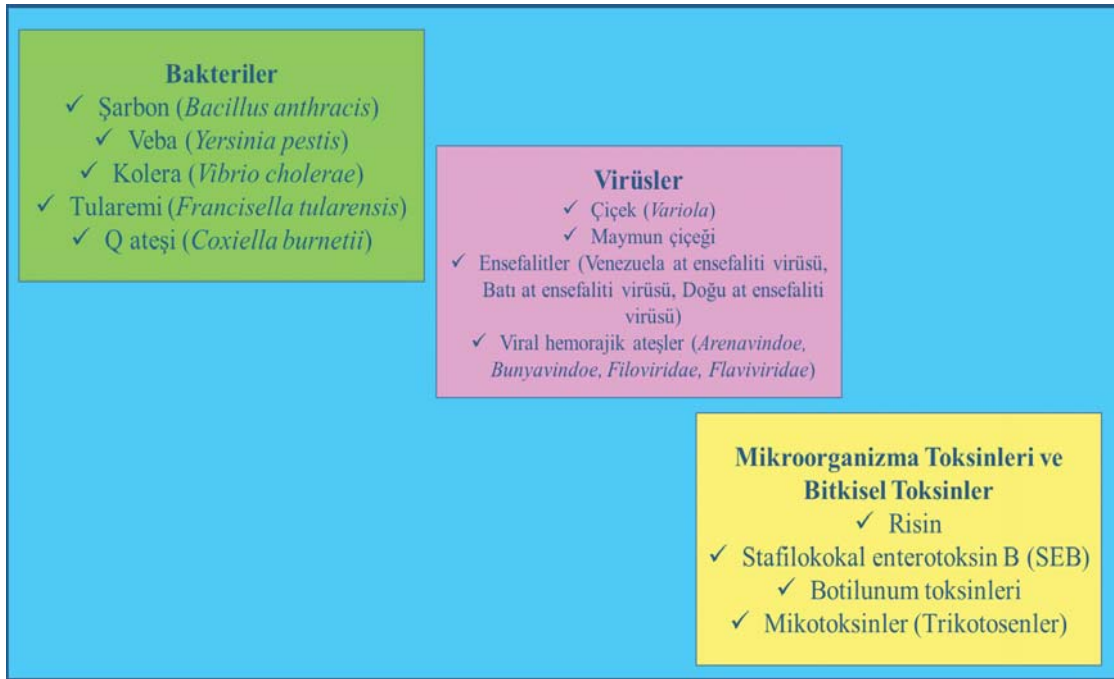
1. Yüksek derecede mortalite ve/veya morbiditeye ve kapasite bozucu özelliğe neden olmaları
2. Kolay elde edilebilir ve üretilebilir olması
3. Düşük miktarda yayılarak yüksek enfektiviteye neden olmaları
4. Aerosol haline getirilebilmeleri

Biyolojik silah olarak kullanılan ajanlar genelde iki gruba ayrılarak incelenmektedir (Berger, 2016; Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee, 2003):

- I. Canlı mikroorganizmalar ve/veya sporları
  - a. Bakteriler
  - b. Virüsler
  - c. Rickettsia
  - d. Mantarlar
  - e. Protozoa
  - f. Genetik olarak değiştirilmiş yeni mikroorganizmalar

II. Toksinler: Mikroorganizmaların ürettiği zehirlerdir. Asıl canlılar olmayıp, bunlardan elde edilen bileşenler oldukları için, bazı bilim adamlarınca kimyasal savaş silahı olarak da kabul edilirler.

Biyolojik silah olarak kullanılacak mikroorganizmalar ve toksinler Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu mikroorganizma ve toksinlerin karakteristik özellikleri Şekil 2' de sunulmuştur.



Şekil 1. Biyolojik silah olarak kullanılabilir mikroorganizmalar ve toksinler



Şekil 2. Biyolojik silah olarak kullanılabilir mikroorganizma ve toksinlerin karakteristik özellikleri.

Tablo 1. Öldürücü veya kapasite bozucu biyolojik silahlar

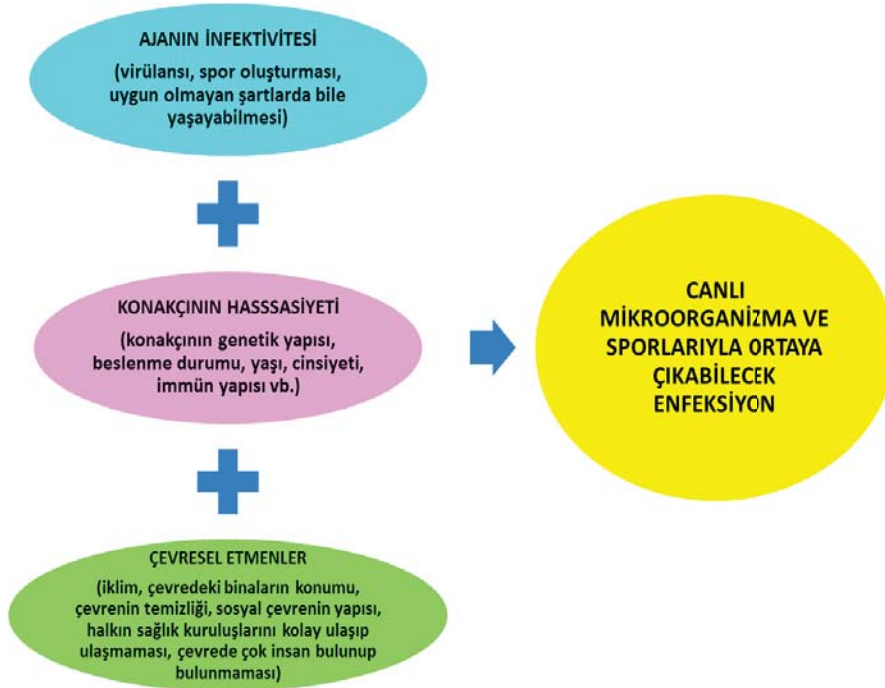
Öldürücü Biyolojik Savaş Ajanları
Şarbon ( <i>Bacillus anthracis</i> )
Veba ( <i>Yersinia pestis</i> )
Tularemi ( <i>Francisella tularensis</i> )
Çiçek ( <i>Variola</i> )
Maymun çiçeği
Ensefalitler (Venezuela at ensefaliti virüsü, Batı at ensefaliti virüsü, Doğu at ensefaliti virüsü)
Viral hemorajik ateşler
Botulinum toksinleri
Risin
Kapasite bozucu Biyolojik Savaş Ajanları
Kolera ( <i>Vibrio cholerae</i> )
Stafilokokal enterotoksin B (SEB)
Mikotoksinler (Trikotosenler)

Biyolojik savaş ajanlarını kendi içlerinde öldürücü veya kapasite bozucu olarak sınıflamak mümkündür. Bu iki sınıfa giren mikroorganizmalar veya toksinler Tablo 1'de gösterilmiştir.

#### I. Canlı Mikroorganizmalar ve/veya Sporları

Canlı mikroorganizma ve sporlarına maruziyet ile ortaya çıkan enfeksiyonun 3 önemli bileşeni vardır (Berger, 2016; Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee, 2003) (Şekil 3):

1. Biyolojik silah olarak kullanılan ajanının infektivitesi
2. Konakçının hassasiyeti
3. Çevresel etmenler



Şekil 3. Canlı mikroorganizma ve sporlarına maruziyet ile ortaya çıkan enfeksiyonun bileşenleri.

### Bakteriler

#### Şarbon (Anthrax)

Son yıllarda ABD’de gerçekleşen olaylarla önem kazanmıştır. Değişik senaryolarla bulaşma yolları üzerinde durulmaktadır. Geniş olarak yayılımı veya bir mahalle/binaya yayılımı olabileceği gibi, bir ya da birkaç kişiye enfeksiyonun bulaştırılması da söz konusu olabilir. İçinde şarbon bulunan beyaz toz içeren zarflarla veya bilgisayar klavyesinin üstüne bu toz serpilerek hastalığın bulaştırılabildiği bilinmektedir. Toplumun hastalıkla hangi yollarla enfekte olabileceğini bilmesi ve korunma yollarını öğrenmesi, şarbondan ölüm vakalarını azaltabilecek en önemli unsurlardır.

Şarbon bakterisi “*Bacillus anthracis*” adını tanır. Oluşturduğu siyah görüntülü eschar nedeniyle anthrax adı Yunanca’daki “anthrakas=coal=kömür” sözcüğünden gelir. Büyük, aerobik, gram pozitif, spor oluşturan hareketsiz bir basildir. Şarbon tüm dünyada yaygındır. Organizma toprakta spor olarak bulunur ve bakteri asıl olarak ehil veya vahşi hayvanlarda (keçi, koyun, domuz, at, inek vb.) hastalık oluşturur. İnsanlar enfekte hayvanlarla temas sonucu veya kontamine hayvan ürünlerine maruz kalarak enfekte olurlar. Enfeksiyon deri, solunum veya gastrointestinal yolla oluşabilir. Spor oluşumu karkastaki şarbon bakterisininin havaya teması sonucu gerçekleşir. İnsanda doğrudan oluşan bir şarbon vakası yoktur. 1958’te tüm dünyada 20.000-100.000 vakanın görüldüğü bildirilmiş ve son 10 yılda 1 vakaya rastlandığı belirtilmektedir.

### Patofizyoloji

*Bacillus anthracis*’in 3 virulans faktörü vardır: bir antifagositik kapsül ve 2 adet protein ekzotoksini (letal tansin ve ödem toksini). Son yıllarda yapılan araştırmalara göre, kodlanmasında görev alan ve sentezini yapan genler 110-kilobaz plazmidle kodlanmışlardır. Kapsül poli-D-glutamik asit polimeridir ve fagositoza dirençlidir; şarbonun serum katyonik proteinlerince parçalanmasına karşı koyar. Şarbon toksinleri, diğer pek çok bakteriyel ve bitkisel toksin gibi 2 bileşenden oluşur: Hücreye bağlanan B-domain ve aktif A-domain. A-domain ödem oluşturan bir toksindir ve deney hayvanlarında deride oluşan ödemden sorumludur. Enfeksiyon, sporlar deri veya mukozada inoküle olduğu zaman başlar. Sporların doku makrofojlara absorbe edildiği düşünülmektedir. Daha sonra sporlar, makrofajlarda ve vejetatif basillere dönüşür ve ödem oluşturmurlar. Bu arada öldürücü toksinler, hemaraji, doku nekrozu ve lökosit kaybına neden olur. İnhalasyon şarbonunda, sporlar alveoler makrofojlarca fagosite edilir. Bu olay sporların trakeobronşial lenf bezlerine taşınmalarını ve burada vejetatif basillere dönüşmesini sağlar. Trakeobronşial lenf bezlerine bir kez girdiklerinde, ekstrasellüler basiller tarafından toksinlerin lokal üretimi artar ve yaygın hemorajik, ödemli ve nekrotize lenfadenit ve mediastinit neden olur. Basil daha sonra kana geçer, septisemiye ve nadiren hemorajik menenjitte neden olur. Ölüm solunum yetersizliği, bakteremi, septik şok veya menenjit nedeniyle gerçekleşir (Alqurashi, 2013; D’Amelio et al., 2015; Doganay and Demiraslan, 2015; Goel, 2015).

### Laboratuvar Yöntemleri

Laboratuvarda basilin tespit edilmesi için 2 tip bulgudan yararlanılabilir:

#### Düzye A Bulgular

Gram pozitif, geniş basiller; hızlı, aerobik büyüme, merkezi ve subterminal sporlar; koyun kanı içeren agarda non-hemolitik, hareketsiz, penisiline hassas basiller

#### Düzye B Bulgular

Gamafajlarca lizis, kapsüle-spesifik boyama, polisakkarit hücre davranışı boyanması

*Bacillus anthracis* ve proteinleri için, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), enzim-bağlı immünozorban yöntemi (ELISA) ve doğrudan floresan antikor tanımlaması (DFA) kullanılabilir (Doganay and Demiraslan, 2015; Kim et al., 2015; Jatón and Greub, 2014).

### Klinik Bulgular

- **Dermal Şarbon:** Vakaların %95'i dermal şarbonudur. Vücuda alındıktan sonra inkübasyon zamanı 1-5 gün kadardır. Hastalık, başta küçük bir papülle başlar; bu 1-2 günde ilerleyerek bir veziküle dönüşür. Vezikül içinde sıvı, pek çok organizma ve lökosit bulundurulur. Lezyon genelde ağrısızdır ve ödem değişik miktarlardadır, yaygın olabilir, tüm yüz ve boyunda görülebilir ve buna "malign ödem" denir. Oluşan vezikül nekrotik ülser neden olur. Hastalarda ateş, malazi, baş ağrısı ve yaygın ödem gözlenmeye başlanır. Lokal lenfadenit de görülebilir. Ülserli bölgede, 1-5 cm'lik siyah eschar geliştirir. 2-3 haftadan sonra eschar bir skara dönüşür. Septisemi nadirdir. Ölüm oranı, tedavi edilirse, %1'den azdır (Alqurashi, 2013; Goel, 2015).

- **İnhalasyon Şarbonu:** "Yün Eğiricilerin Hastalığı" olarak bilinir. İnkübasyon zamanı 1-6 gündür; ancak latent evrenin 60 güne dek uzadığı görülmüştür. İlk belirtiler nonspesifik ve baş ağrısı, malazi, baş dönmesi, miyalji ve ateşte başlar. Bunlarla beraber öksürük ve hafif göğüs rahatsızlığı gözlenebilir. Bu semptomlar genelde 2-3 gün kalır ve bu arada bazı hastalarda hafif bir iyileşme belirebilir. Bunu ani respiratuvar distres, dispne, stridor, siyanoz, artan göğüs ağrısı ve diaforez izler. Ayrıca göğüs ve boyunda ödem görülür. Göğüs röntgeninde mediastinumun karakteristik bir açıklığı ve plevral enfüzyon görülür. Pnömoniye de nadiren rastlanır. Respiratuvar distresi ani şok ve ölüm 24-36 saat içinde takip edebilir. Eğer iyi bir tedavi yapılmazsa, mortalite %100'dür. İnhalasyon şarbonu askeri veya terorist saldırılar için ideal bir hastalıktır (Alqurashi, 2013; Goel, 2015).

- **Orofarengial ve Gastrointestinal Şarbon:** Yeterince iyi pişirilmemiş etten geçebilir. İnkübasyon zamanı 2-5 gündür. Orofarengial şarbonlu hastalarda boğaz ağrısı veya lokal oral/tonsiller ülser ve ateş, servikal veya submandibular lenfadenit veya ödem nedeniyle boyun ağrısı görülür. Disfaji ve respiratuvar dist-

res de gözlenebilir. Gastrointestinal şarbon bulantı, kusma ve ateş gibi spesifik olmayan belirtilerle başlar. Bunları ciddi bir abdominal ağrı takip eder. Hematemez ve diyareyle beraber, "akut karın" gelişir; her iki formda da tedavi varsa, ölüm oranı %10'dur (Alqurashi, 2013; Goel, 2015; Owen et al., 2015).

- **Menenjit Şarbonu:** Diğer klinik formların bir komplikasyonu olarak bakteremiyle beraber görülür. Doğrudan menenjit şarbonu çok nadir gözlenebilir. Hemorajiktir ve kaçınılmaz ölümcüldür (Dutta et al., 2011; Parlak et al., 2015).

### Tanı

Tanı, temastan şüphelenme ile konabilir. Aşırı ve geniş bir ödemle oluşan lezyon çok spesifiktir; gram boyası veya lezyonun kültürü tanıyı kolaylaştırır. Tularemiyle, stafilokokal veya streptokokal enfeksiyonla karıştırılabilir. İnhalasyon şarbonunun tanısı mediastinum açılması ve respiratuvar distresin gelişmesiyle konabilir. Balgamdan alınan örneğin gram boyasıyla boyanması yardımcı olmaz. Periferik kanın gram boyasıyla boyanmasıyla sonuç alınabilir. Gastrointestinal şarbonun tanısı çok zordur. Eğer enfekte etler yenmiş ve hayvanlar arası bir salgın varsa, insanlarda da bir salgın gelişebilir; kültürler genelde tanı konmasına yardımcı değildir. Şarbon dolayısıyla oluşan menenjit ise klinik olarak iyi tanımlanamaz. Hastaların %50'sinde spinal sıvıda hemaraji vardır ve spinal sıvı mikroskop altında incelenerek, kültürü veya her ikisi birden incelenerek sonuç alınabilir. Serolojik testler de yapılabilir. Dermal şarbonun %68-93'ünde antikor oluşur, orofarengial şarbonun ise %67-94'ünde antikor oluşumu gözlenir. Anthrasinle deri testi, şarbonun retrospektif tanısına yardımcı olabilir. En gerekli mikrobiyolojik test standart kan kültürüdür ve sistemik hastalığı olan hastalarda pozitif olarak bulunur. Kan kültürleri 6-24 saatte büyür. Laboratuvar, şarbon varlığına karşı uyarılmışsa, biyokimyasal testler ve kolaniyal merfolojinin incelenmesiyle, tanı 12-24 saatte konabilir. Eğer böyle bir uyarı yoksa, tanı daha geç konabilir (Doganay and Demiraslan, 2015; Kim et al., 2015; Jatón and Greub, 2014).

### Tedavi

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından pekçok terapötik strateji önerilmektedir. Bazıları henüz FDA'dan onay almamıştır; ancak son çalışmalarla tedavi etkinliği gösterilmiş olan stratejilerdir. İnhalasyon şarbonu ile enfekte hastanın mutlaka antibiyotik tedavisi alması gerekir. Tüm mikrobiyolojik tanı testlerinin zor olması nedeniyle, şüphe de varsa, tüm ateşi ve sistemik hastalığı olan insanlar izlenmelidir. İnhalasyon şarbonunun kesin tedavisi yoktur. Şarbon penisiline cevap verir ve tarih boyunca da şarbon tedavisinde hep penisilin kullanmıştır. Ayrıca doksisilin de kullanılabilir ve özellikle maymun deneylerinde çok iyi sonuçlar vermiştir. Son tedavilerde ise, "siprof-

loksasin” ve diğer “florokinolonlar” kullanılmaktadır; çünkü bakteri penisiline karşı rezistans geliştirebilmektedir. 2000’li yılların başındaki terörist olaylar nedeniyle “Cipro (siprofloksasin, Bayer)”, ABD’de, 2001 yılının en çok satılan ilacı olmuş ve o yıl 30.000.000 kutu Cipro satılmıştır (Adalja et al., 2015; Alqurashi, 2013; Kamal et al., 2011; Sweeney et al., 2011).

#### **Proflaktik Amaçlı**

- Büyüklerde; siprofloksasin 500 mg/oral/12 saatte 1
- Çocuklarda; siprofloksasin 10-15 mg/kg/12 saatte 1
- Büyüklerde; doksisilin 100 mg/12 saatte 1
- Çocuklarda; doksisilin 100 mg/12 saatte 1 (8 yaş ve 45 kilo üstü ise)
- Büyüklerde; amoksisilin 500 mg/oral/ 8 saatte 1
- Çocuklarda; amoksisilin 500 mg/oral/8 saatte 1 (20 kg üstü ise); 40 mg/kg/oral/8 saatte 1(20 kg altı ise) (Kamal et al., 2011; Sweeney et al., 2011; Bradley et al., 2014)

#### **Tedavi Amaçlı**

- Büyüklerde; siprofloksasin 400 mg/iv/12 saatte 1
- Çocuklarda; siprofloksasin 20-30 mg/kg/vv/2’ye bölünerek
- Büyüklerde; doksisilin 100 mg/iv/12 saatte 1
- Çocuklarda doksisilin iv önerilmez.
- Büyüklerde penisilin G; 4.000.000 IU/iv/4 saatte 1
- Çocuklarda Penisilin G; 12 yaş altı ise 50.000 IU/iv/6 saatte 1; 12 yaş üstü ise 4.000.000 IU/iv/4 saatte 1 (Kamal et al., 2011; Sweeney et al., 2011; Bradley et al., 2014)

Penisilin alerjisi olanlarda florokinolonlar tercih edilmelidir. Çocuklarda siprofloksasin veya flonokinolanlarla olan tedavide artropati riski unutulmamalıdır. Tarihte dermal şarbon oral penisilinle tedavi edilmiş ve 7-10 gün süreyle amoksisilin kullanılmıştır; ancak günümüzde tüm ilaçlarla tedaviye 60 gün devam edilmesi önerilir. Kloromfenikol, gentamisin, klindamisin, geniş spektrumlu penisilinler, makrolidler, aminoglikozitler, vankomisin, sefozolin ve birinci sefalosponinlerin de şarbona etkili olduğu *in vitro* çalışmalarda görülmüştür. Hamile kadınlarda siprofloksasin, proflaktik olarak da kullanılabilir (Kamal et al., 2011; Sweeney et al., 2011; Kayabas et al., 2012).

#### **Şarbonun Önlenmesi**

Şarbonun aerosol formuna temasta, FDA’nın onayladığı bir kemoproflaktik tedavi rejimi yoktur. Temas sonrası profoksi için yine aynı antibiyotikler ve özellikle de siprofloksasin 500 mg/oral/12 saatte 1/60 gün süreyle önerilir; 20 kg altı çocuklarda 40 mg/kg/oral/8 saatte 1, 20 kg üstü çocuklarda 500 mg/oral/12 saatte 1 60 gün süreyle kullanılabilir (Bradley et al., 2014; Kamal et al., 2011; Sweeney et al., 2011; Williamson and Dyson, 2015; ).

Şarbonun alüminyum hidroksitin adjuvan olarak kullanıldığı lisanslı bir aşısı vardır. Aşılama 6 kez yapılır. İlk uygulamadan sonra 2. ve 4. haftalarda, sonra 6., 12. ve 18. aylarda aşılama yapılır. İnsan çalışmaları çok yeterli olmamakla beraber maymun verileri aşının koruyucu olduğunu göstermektedir. Eğer biyolojik silah saldırısı varsa, hemen 500 mg/oral/12 saatte 1 siprofloksasin alınmalıdır veya 100/mg oral/12 saatte 1 doksisiline başlanmalıdır. Aşılama da yapılabilir ve en az 3 kez (0., 2. ve 4. haftalarda) aşılama yapılmalıdır. Biyolojik silah olarak şarbon saldırısı varsa, kemoproflaksiye en az 4 hafta devam etmelidir (Institute of Medicine (US) Committee to Assess the Safety and Efficacy of the Anthrax Vaccine, 2002; Kaur et al., 2013; Williamson and Dyson, 2015).

#### **Dekontaminasyon**

Şarbon genelde hayvanlardan insana bulaşan bir hastalık olmasına rağmen, çok küçük bir olasılık da olsa insandan insana geçmesi de söz konusu olabilir. Otopsi yapılmışsa tüm enstrümanlar ve alanlar bir sporisidal bir ajanla (örneğin, iyot veya sodyum hipoklorit) dezenfekte edilmelidir. Eğer sahada, şarbonun ölmüş hayvanlar varsa, insanlar aşılmalı, hayvanların ölümleri yakılmalıdır; bu hayvanların etleri ve karkasları kullanılmamalıdır (Campbell et al., 2015; Canter, 2005; Franz, 2009).

#### **Veba (Plague)**

Veba, *Yersinia pestis* adlı gram negatif bir koku-basilce oluşturulan bir zoonotik enfeksiyondur. 6., 14. ve 20. yy’larda üç büyük salgına neden olmuştur. Tarihte, farelere musallat olan bir pire tarafından (*Xenopsylla cheopis*), önce bakteriyi taşıyan bir sıçanın kanını emdikten sonra, başka bir sıçanı veya insanı ısırarak bulaştığı bilinmektedir. Her ne kadar veba, *Xenopsylla cheopis* ile özdeşleşmişse de, endemik alanlarda tüm pirelere şüpheli gözle bakılmalıdır. Örneğin, ABD’de en önemli vektör *Dermanis mantanus*’tur; genelde kayalık bölgelerde ve California’da çok sık bulunur. Siyah sıçan *Rattus rattus*, tüm dünyada endemilerin kalıcılığından ve yaygınlığından sorumlu en önemli kemirgendir. Ayrıca veba insandan insana öksüren hastalardan çıkan tükürüklerin inhalasyonu ile de geçebilir. Veba yüksek ateş, ağrılı lenfadenopati ve bakterimiyle başlar. Kasık lenf bezlerinde enflamasyon görülür. Buna “buba=hıyarcık” denir ve bu şekilde gelişen vebaya “bubonik veba=hıyarcıklı veba” adı verilir. Septisemik veba, hıyarcıklı vebadan sonra gelişebileceği gibi, bir pirenin ısırığıyla da gözlenebilir. Bubonik vebalı hastalarda ikincil olarak pnömonik veba da gelişebilir. Eğer tedavi edilmezse, bubonik veba için mortalite % 60, pnömonik ve septisemik veba için %100’dür (Bobrov et al., 2015; Hang’ombe et al., 2012; Hinnebusch et al., 2017; Schotthoefe et al., 2011).



### Patofizyoloji

*Yersinia pestis*'in farklı virulans faktörleri bulunmaktadır. PH 6 antijeni bakterinin yüzeyinde bulunan bir proteindir ve tam virulans oluşturmak için gereklidir. Enflamasyon ve selüler nekroz oluşturur. *Yersinia* türleri ayrıca Tip 3 sekresyon sistemi iğnesi (type three secretion system, T3SS) içerir ve bu sistem tarafından salınan yapılar iğne yardımıyla konakçı hücreye aktarılır. Bu yapılardan en önemlileri Yop efektör proteinleridir (YopE, YopT, YpkA, veYopH). *Yersinia* yüzey adhesin molekülleri ise, bu proteinlerin etkin olarak konakçıya aktarılmasından sorumludur (Atkinson and Williams, 2016; Brubaker, 2007). 1-10 adet arası *Yersinia pestis* kemirgenleri enfekte etmek için yeterlidir (oral, intradermal, subkutan veya iv yolla). Bir memeliye enfeksiyon geçince, memelinin hemen fagositozla ve nötrofillerle bakteriye yanıt verdiği görülür. Konakçı insan ise, çeşitli çevresel faktörler (37°C sıcaklık, ökaryotik hücrelerle temas, mononükleer hücrelerin aktivasyonu) virulansı indükleyebilir; bakteri fagositoza rezistan hale gelebilir ve ekstrasellüler olarak proliferasyon yapabilir. İnkübasyon fazında, basil lenf bezlerine sızarak, lenfadenit oluşturur ve sonuçta "buba" gelişir. Yerleştiği yerden diseminasyonunun "plazminojen aktivatorü" ve "Yap M" in aksiyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Eğer enfeksiyon tedavi edilmezse, "septisemi" gelişebilir ve enfeksiyon diğer organlara sızarak. Gram negatif sepsislerde görülen septik şoklara benzer bir şok gelişir ve bu olayda endotoksinin de katkısının olduğu düşünülmektedir. Dalak, karaciğer, akciğerler, deri ve mukoz membranlar enfekte olur; daha sonra ise menenjit gelişebilir. Primer pnömonik veba, hastalığın en ciddi formudur; başka bir hastanın salyasının damlacıkları inhale edilirse görülür. En ciddi form olmasının nedeni, inhale edilen damlacıkların fagositoz-rezistan basil içermesidir. Primer septisemik veba ise, basilin doğrudan kana, oradan da lenf bezlerine geçişiyle ortaya çıkar (Bi, 2016; Brubaker, 2007; Nikiforov et al., 2016; Schotthoefe et al., 2011).

### Laboratuvar Yöntemleri

*Yersinia pestis* Wright-Giemsa, Waysan veya gram boyalarıyla boyanarak mikroskop altında incelenebilir (Atkinson and Williams, 2016; Brubaker, 2007).

### Klinik Bulgular

ABD'de görülen veba vakalarının %85-90'ı bubonik veba, %10-15'i primer septisemik veba ve %1'i primer pnömonik vebadır. Bubonik veba vakalarının %23'ünde sekonder septisemik veba, %9'unda ise sekonder pnömonik veba görülmüştür (Bi, 2016; Nikiforov et al., 2016; Schotthoefe et al., 2011)

**Bubonik Veba:** 1-8 günlük inkübasyon süresi vardır. Ani ateş, titreme ve baş ağrısı ile başlar. Birkaç saat sonra bulantı ve kusma görülür. Takiben, ciddi malazi (hastaların %75'inde), başağrısı (%20-85), kusma

(%25-49), titreme (%40), öksürük (%25), abdominal ağrı (%19), göğüs ağrısı (%13) ve zihin bulanıklığı (%26-38) gözlenir. Bubolar (%90 fermoral olarak) oluşur ve 24 saatle belirgin hale gelir ve ciddi ağrılara neden olurlar. Tedavi edilmezse 2-6 gün içinde septisemi gelişir (Zeppelini et al., 2016).

**Septisemik Veba:** Bubonik veba nedeniyle sekonder olarak veya kendisi primer olarak gelişebilir. Ateş, titreme, bulantı, kusma, diyare ile başlar. Sonra purpura, intravasküler koagülasyon, akrosiyanoz ve nekroz gözlenir (Pechous et al., 2016; Zeppelini et al., 2016).

**Pnömonik Veba:** Primer veya sekonder olarak gelişebilir. İlk 24 saatte kanlı bir öksürük gözlenir. Röntgende bilateral alveolar infiltratlar görülür (Butler, 2014; Pechous et al., 2016).

**Veba Menenjiti:** Hastaların %6-7'sinde görülür. Genelde, çocuklarda 9-14 gün sonra gelişir (Butler, 2014; Pechous et al., 2016).

### Tanı

Bubonik veba için tanı, bir pire tarafından ısırılan bireyde yukarıda sıralanan belirtilerin görülmesi ile konulur. Eğer hastanın bulunduğu bölgede bir endemi yoksa tanısı zordur. Tularemi, lenfogradüloz, gangren, streptokokkal hastalık veya tifüs gibi yanlış tanıları konabilir. Septisemik veba için de yanlış tanıları (Rickettsiasis, meningokoksemi, gram negatif sepsis) söz konusu olabilir. Oluşan sistemik toksisite sonucu ağır öksürük gelişebilir. Kan takibiyle en iyi tanıya varılabilir. Zira *Yersinia pestis* insanda bu derece ciddi öksürük ve pnömöni oluşturan tek gram negatif kokobasildir. Lenfadenopatili hastalarda, bubo aspirasyonu yapılmalı; bu aspirat havada kurutulduktan sonra, gram, Wright-Giemsa veya Wayson boyalarıyla boyanarak tanı konmalıdır. Kan, bubo aspiratı, serebrospinal sıvı kanlı agarda 48 saat bırakılarak da bakteri üretilip tanı konabilir; 24 saat yeterli bir süre değildir ve üreme olmayabilir. Tam kan bakıldığında, lökositöz gözlenir. Trombosit sayısı normal veya düşüktür ve tromboplastin zamanı uzamıştır. Karaciğerde enfeksiyon oluşabileceği için alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve bilirubin düzeyleri de artmış olabilir. Ayrıca serum antikor düzeyleri de incelenmelidir (Banyard et al., 2010; Butler, 2009; Carniel, 2008; Raoult et al., 2013).

### Tedavi

Çabuk ve etkili bir tedavi gerekir. İlk 48 saatte tedavi yapılmalıdır. Pnömonik veba için ise, tedaviye 24 saatte başlanmalıdır. Eğer hastada pnömonik veba varsa ve tedavi ilk 18-24 saatte başlamamışsa, ölüm gözlenebilir. 1948'ten beri tüm veba türleri için "Streptomisin" ilk seçenektir. Dozu 30 mg/kg/gün/im olacak şekilde 2 doza bölünerek/10 gün süre ile veya 2 mg/kg/im/başlangıç dozu, sonra 1-1.5 mg/kg/2 doza

bölünerek/10 gün süre ile uygulanır. “Doksisilin” diğer bir seçenektir (200 mg başlangıç dozu; sonra 100 mg/iv/12 saatte 1/10-14 gün). Hayvanlarda “ofloksasin” ve “seftriakson” ile da iyi sonuçlar alınmıştır. Eğer veba menenjitisi varsa, kloramfenikol (50-75 mg/kg/gün) kullanılmalıdır. Ayrıca, destekleyici tedavi de gerekebilir. Gebeler için streptomisin ve gentamisin uygundur; kloramfenikol gerekmedikçe kullanılmamalıdır. Streptomisin yeni doğan için de ilk seçenektir. Genelde antibiyotik tedavisi ile hasta 10-14 günde iyileşir (Collins, 1996; Oyston and Williamson, 2013; Pechous et al., 2016; Zepelini et al., 2016).

### Vebanın Önlenmesi

Vebanın lisanslı, canlı olmayan bir aşısı vardır. Primer aşılama 1,0 ml/im olarak yapılır ve 1-3 ay veya 3-6 ay 0,2 ml/im olarak devam eder; ancak aşı 1-2 yıl sonra etkisini yitirebilir (Feodorova and Motin, 2012; Oyston and Williamson, 2013; Verma and Tuteja, 2016). Eğer pnömonik vebalı bir kişiyle temas olmuşsa, profilaktik olarak tetrasiklin 15-30 mg/kg/gün dozda 6 gün süreyle verilmelidir. Tetrasiklin yoksa, 100 mg/gün doksisilin de kullanılabilir. Gebe kadınlarda ve 8 yaş altı çocuklarda trimetoprim/sülfametoksazon (40 mg/kg/gün) bölünmüş dozlarda 6 gün verilebilir (Butler, 2009; Collins, 1996; Oyston and Williamson, 2013; Pechous et al., 2016; Zepelini et al., 2016).

### Dekontaminasyon

Veba pirelerden kemirgenlere, kemirgenlerden de insana bulaşan bir hastalıktır. Tanının konması için hayvanda otopsi yapılmışsa tüm enstrümanlar ve alanlar bir sporisidal ajanla (örneğin iyot veya sodyum hipoklorit) dezenfekte edilmelidir. Eğer sahada, vebadan ölmüş hayvanlar varsa, insanlar aşılmalı, hayvanların ölümleri yakılmalıdır. Pireler de uygun pestisitlerde ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır (Bobrov et al., 2015; Butler, 2009; Hang'ombe et al., 2012; Hinnebusch et al., 2017; Schotthoefe et al., 2011).

### Kolera (Cholera)

Kolera, *Vibrio cholerae*'nin neden olduğu akut ve ciddi bir gastrointestinal hastalıktır. *Vibrio cholerae* kısa, kavisli, hareketli, gram negatif sporsuz bir bakteridir. Anaerobiktir; alkali veya yüksek tuzlu ortamları sever. 2 sero-grubu vardır: 01 ve 0139. 01 sero-grubunun 2 biyotipi vardır: Klasik ve El Tor. Organizma bağırsağa yapışır, toksijenik diyare oluşturur. Geçmişte koleranın biyolojik bir silah olarak kullanılacağı belirtilmiştir. İnsandan insana geçmez; ancak kontamine su ve yiyecek kaynakları hastalık oluşturabilir. Mikrobu alan insanlarda asemptomatiklerin semptomatiklere oranı 1:400'tür (Clemens et al., 2017; Chowdhury et al., 2017).

*Vibrio cholerae* ile enfekte olduktan sonra, kolera antijenlerine karşı pek çok antikor gelişir. Bunlar “vibrioidal antikorlar” olarak adlandırılır. 8-10 gün içinde pik düzeye erişirler; sonra azalmaya başlarlar

ve 2-7 ay sonra en alt düzeye inerler. Bu antikorların varlığı enfeksiyona rezistans ile korelasyon gösterir. Enfeksiyondan sonra kişi toksin-nötrale edici antikorlar da oluşturabilir; ancak bu tip antikorlar bu kişide hastalık oluşumu ile korelasyon gösteremeyebilir. Kolera, ince bağırsakta gelişen topikal bir hastalık olduğu için, kişide oluşan rezistansta ince bağırsağın önemli rolü olduğu düşünülebilir. Rezistan kişilerin intestinal mukozasında immunoglobülin A (IgA), immunoglobülin D (IgD) ve immunoglobülin M (IgM) yüksek orandadır. Ayrıca bağırsak motilitesi de önemli bir faktördür. Antikorlar bakteriye hücrelerin hızlı hareketi ile daha kolay ulaşabilir ve *Vibrio cholerae* toksinlerine daha hızlı bağlanabilir. Ayrıca *Vibrio cholerae*'nin diğer yüzey bileşenlere karşı intestinal epitelin verdiği cevap rezistan kişilerde daha fazladır (Mandal et al., 2011; Sack et al., 2004).

### Patofizyoloji

*Vibrio cholerae*'nin tüm alt suşları aynı enterotoksini (kolerajen) salgılar ve bu 84.000 Dalton büyüklüğünde bir protein molekülüdür. Toksin, klorürün aktif sekresyonuna neden olur ve ince bağırsaktan sodyum absorpsiyonunu engeller. Kalın bağırsak ise bu etkiye daha az hassastır. Bağırsağın üst kısmında biriken yüksek miktardaki su, bağırsağın alt kısmında absorbe edebileceği miktardan fazla miktarda bu kısma doğru ilerler ve sıvı, gri-kahve, mukoid yapıda ve 1 L/saat hızda diyare başlar. Kişinin hastalığı kapması sular, yiyecekler aracılığıyla veya toprağa dokunarak veya kontamine kaplara temas ederek olabilir. Kontaminasyon durumunda tüm popülasyon risk altındadır ve enfeksiyona doğal rezistans değişken orandadır. Organizma kurutarak öldürülebilir. Eğer ortamda su yoksa *Vibrio cholerae* 24 saatte ölür. Ancak, bakterinin bazı suşları organik madde içeren az sulu ortamlarda 6 haftaya dek yaşayabilir. Dondurmaya 3-4 gün dayanabilir. Kuru ısı ile 117°C'de veya kaynatmayla öldürülebilir. Ayrıca, suyun klorlanması da organizmayı öldürür (Finkelstein, 1996; Finkelstein and Dorner, 1985; Gemmell, 1984).

### Klinik Bulgular

Genelde belirtiler temastan 1 hafta sonra gelişir. İnkubasyon süresi, bazı kaynaklara göre 1-5 gün, bazı kaynaklara göre ise 1-7 gündür. Ateş nadiren görülür. Ani bir bulantı, kusma ve diyare gözlenir. Eğer tedavi edilmezse, hastalık 1-7 gün arası sürer. Aşırı sıvı kaybı ve elektrolit depleksiyonu olursa, hızlı sıvı tedavisi (izotonik solüsyonlarla) ve potasyum takviyesi gerekir. Çocuklarda, aritmiye dek gidebilen potasyum depleksiyonu gelişebilir; hipernatremi ve hipoglisemi nöbetleri gözlenebilir. Vücuttan aşırı sıvı kaybı toksemiye ve kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. Tedavi edilmeyen vakalarda ölüm %50'ye dek çıkabilir (Atia and Buchman; 2010; Handa et al., 2016; Oseasohn et al., 1966)

### Laboratuvar Yöntemleri

Epidemi görülen bölgelerde *Vibrio cholerae* hastaların feçesleri alınarak ve bakteri izole edilerek belirlenebilir. Yüksek özgülük ve hassasiyeti olan yeni PCR yöntemleri de geliştirilmiştir. Ayrıca, *Vibrio cholerae*'nin hızlı tanısının konmasına yardımcı laboratuvar kitler geliştirilmiştir. "Crystal VC" ölçme çubuğu hızlı test" adı verilen bir yöntem, farklı *Vibrio* türlerinin belirlenmesi için son yıllarda sıklıkla özellikle hızlı tespit gerektiğinde kullanılmaktadır. Ancak, özgülük ve hassasiyeti çok yüksek değildir (CDC, 2017; Mescap, 2017).

### Tanı

İnkubasyon zamanı alınan mikroorganizma miktarına bağlı olarak değişebilir. Hastalığın başlaması anidir ve intestinal kramplar ve ağrısız diyare ile kendini gösterir. Kusma, malazi ve baş ağrısı da diyareye eşlik ediyorsa, kolera ilk akla gelen hastalık olmalıdır. Dışkıının mikroskopik incelenmesinde dışkıda, hareketli vibrio görülür, az/hiç kırmızı kan hücresi, az/hiç beyaz kan hücresi olabilir. Neredeyse hiç proteine rastlanmaz (Harris et al., 2012; Ibrahim et al., 2015; Janda et al., 2015; Keddy et al., 2013).

### Tedavi

Tedavi süresi hastadaki sıvı kaybı ve elektrolit kaybına bağlıdır. En iyi tedavi oral rehidratasyon tedavisidir. Eğer diyare ve kusma çok fazlaysa iv sıvı tedavisi gerekebilir. Antibiyotikler diyarenin süresini kısaltıp, sıvı kaybını önlerler. Tetrasiklin (500 mg/oral/6 saatte 1/3 gün) veya doksisisilin (300 mg ilk doz/100 mg x 3 gün/oral) kullanılabilir. Bakterinin rezistansına göre siprofloksasin (500 mg/6 saatte 1/oral/3 gün) veya eritromisin (40 mg/kg/gün/oral/3'e bölünmüş dozda) de uygulanabilir. Furazolidon uygulaması da (100 mg/oral/6 saatte 1) diğer bir seçenektir (Clemens et al., 2017; Lübbert, 2016; Ramamurthy and Sharma, 2014).

### Koleranın Önlenmesi

Koleranın lisanslı ve canlı olmayan bir aşısı vardır. Risk altındaki popülasyonlarda kullanılabilir. Genelde %50 etkinlik gösterir ve koruma 6 ay sürer. İlk aşılamadan 4 hafta sonra 1 aşı daha yapılır ve her 6 ayda bir tekrarlanır. Koleranın inaktive bir oral aşısı (WC/rBs) da vardır, Bu aşı da güvenlidir; daha uzun (2-3 yıl) koruma sağlar, 2 doz kullanılır ve etkinliği %85'tir (Bobat and Cunningham, 2014; Böhles et al., 2014; Martin et al., 2014; Rheingans et al., 2014).

### Dekontaminasyon

Koleranın insandan insana geçmediği bilinmektedir. Ancak, su ve yiyecek kaynakları *Vibrio cholerae* ile enfekte olmuşsa, bu su kaynakları kullanılmamalı; yiyecekler yakılmalı ve insanlar aşılanmalıdır (Bobat and Cunningham, 2014; Böhles et al., 2014; Martin et al., 2014; Rheingans et al., 2014).

### Tularemi

Tularemi, gram negatif, fakültatif, intrasellüler bir bakteri olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. *Francisella tularensis* spor oluşturmaz; su, toprak ve hayvan karkaslarında bulunur. Su ve çamurda 14 hafta, toprakta 4 ay kalabilir. Hastalık ateş, lokalize deri ve mukoz membran ülserasyonları, bölgesel lenfadenopati ve bazen de pnömöni ile karakterizedir. *Francisella tularensis* aerosolizasyondan sonra oluşan yüksek enfektivitesi nedeniyle önemli bir biyolojik silah olarak kabul edilir. Bu hareketsiz, zorunlu aerob kokobasilin 2 alt türü vardır: Tip A ve Tip B. Tip A enfeksiyonları daha ağır geçer ve virülansı daha yüksektir; ölüm gözlenebilir. Tip B'nin virülansı daha azdır ve ölüm çok nadirdir. *Francisella tularensis*'in alt türleri serolojik olarak ayrılabilir ve rRNA analizi ile belirlenebilir. Virulansa bakterideki kapsülün eşlik ettiği bilinmektedir. Bilinen bir toksini yoktur. Kuzey Amerika'da tularemi en çok tavşanlar tarafından bulaştırılır. Dünyanın diğer kesimlerinde ise, su sıçanı ve su hayvanları tularemiyi bulaştıran organizmalardır (Cunha and Cunha, 2017; Hestvik et al., 2015; Maurin and Gyuranecz, 2016; Ulu-Kilic and Doganay, 2014; Zargar et al., 2015).

### Patofizyoloji

*Francisella tularensis*'e genelde çatlak deriden, gözdeki mukoz membranlardan, solunum yolundan veya gastrointestinal kanaldan maruz kalınır. Subkutan olarak verilen 10 organizma veya aerosol olarak verilen 10-50 organizma hastalık oluşturabilir. Konakçının cevabı genelde T-hücrelerine bağlı değildir; ancak enfeksiyon geliştikçe T-hücreleriyle savunma gerçekleşir. Bakteriye karşı humoral immunitenin ve nötrofillerin etkili olup olmadığı çok kesin değildir (Cunha and Cunha, 2017; Ulu-Kilic and Doganay, 2014; Zargar et al., 2015).

### Laboratuvar Yöntemleri

*Francisella tularensis* gram negatif, aerobik, büyümesi için sisteine gereksinim duyan bir bakteridir. Mikroskop altında genelde tek bakteri olarak görülür; bazen düz koloniler oluşturur. *Haemophilus influenzae* ve *Actinobacillus spp.* ile karıştırılabilir (Healthy Government, 2017).

### Klinik Bulgular

Tularemi, 2 tipte gelişebilir: Ülseroglandular (%75) veya tifoidal (%25). Ülseroglandular tularemi olanlarda deride ve mukoz membranlarda lezyonlar görülür; lenf bezlerinin çapının 1 cm üzerine çıkıp büyüdüğü gözlenir. Tifoidal tularemi hastalarında, lenf bezlerinin çapı 1 cm'nin altındadır ve deri ve mukoz membranlarda lezyon yoktur. İnkubasyon periyodu 3-6 gündür. Ülseroglandular tipte; ateş (hastaların %85'inde), titreme (%57), baş ağrısı (%45), öksürük (%38) ve miyalji gözlenir. Ayrıca göğüs ağrısı, kusma,

ortralji, boğaz ağrısı, abdominal ağrı, diyare, dispne, sırt ağrısı ve boyun sertliği de görülebilir. Hastalarda gangren benzeri ülserler (%60) oluşur. Genelde lezyon 0,4-3 cm arası ülser şeklindedir. Memeli vektörlerden hastalığı alan hastalarda üst ekstremitelerde, arthropod vektörlerden kapan hastalar ise, alt ekstremitelerde lezyonlar gözlenir. İlk belirti olarak görülen ve hastaların %85'inde gelişen lenf bezlerinin büyümesiyle hastalık tanımlanabilir. Bu bezler yaklaşık üç yıl bu büyüklükte kalabilir ve hastalık bubonik veba ile karıştırılabilir. Hastaların %25'inde farengit gelişir, bu bölgede lenf bezleri büyüktür ve eğer hastalık aerosol halinde bulaşmışsa farengial ülserler oluşabilir. Alt solunun yolu sıkıntıları hastaların %47-94'ünde görülür. Genelde az/bazense çok öksürük, ploritik göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizi gözlenir. Hastaların %50'sinde radyografik inceleme sonucunda pnömoni belirlenir; %1'inden azında adenopati gelişir ve %15'inde ise plevral ülserasyonlar oluşur (Dennis et al., 2001; Patt and Feigin, 2002; Snowden and Stovall, 2011; Tärnvik and Chu, 2007).

#### Tanı

Bir epidemi varsa, tanıyı koymak kolaylaşır. 2000 yılında, Martha's Vineyard (Massachusetts, ABD)'da çıkan bir salgında 15 hasta Tip A tularemiyle enfekte olmuş ve vakalar incelendiğinde çoğunun primer pnömonik tularemiyle yakalandığı anlaşılmıştır. Hastaların çoğu çim biçme veya budama esnasında tavşan veya kokarcalara temas etmiş ve elde edilen hayvanlarda antikora rastlanmamıştır (Berrada and Telford, 2010; Feldman et al., 2001; Feldman et al., 2003; Matyas et al., 2007).

*Francisella tularensis*'i kültürde üretmek kolaydır. Kan örnekleri, ülserli bölgeden alınan örnekler, göz sekresyonları, balgam veya mide yıkama suyundan bakteri elde edilebilir ve üretilebilir. Sistein içeren ortamda, *Francisella tularensis* küçük, düzgün, opak koloniler halinde, 37°C'de ve 24-48 saatlik inkübasyon periyodu sonrası gözlenebilir. İleri tanısı bakteriyel aglütinasyon ile serolojik olarak veya ELISA testi ile konabilir. Hastaların hemogloblin ve hematokrit düzeyleri ve platelet sayıları normaldir; beyaz kan hücreleri az miktarda artmıştır; lenfositöz gelişir. Hastalarda üriner sistemde enfeksiyon oluşmuşsa, mikroskopik incelemede idrarda da iltihaba rastlanır. Bazı hastaların laktat dehidrogenazı, serum transaminazları ve alkalın fosfatazı hafif yükselebilir. Hastaların bulunduğu ortamdan örnekler alınıp kültür üretmek her zaman mümkün olmayabilir; değişen koşullar (hava ve toprak durumu) bunu engelleyebilir (Afset et al., 2015; Burnett, 2016; Dupont et al., 2015; Ranjbar et al., 2016; Uzun et al., 2015).

#### Tedavi

Eğer hastalarda malazi ve kilo kaybı yoksa antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Doğru tedavi uygulanırsa, ölüm %1-2,5 arasındadır. Tedavide ilk seçim strep-

tomisin (30 mg/kg/gün/im/iki doza bölünerek/10-14 gün)'dir. Ayrıca, gentamisin (3-5 mg/kg/gün/parenteral/10-14 gün) de kullanılabilir. Tetrasiklin veya kloramfenikol de yararlı olabilir. Hastalık insandan insana geçmez, hastayı ortamdan ayırmak gereksizdir (Zargar et al., 2015).

#### Tulareminin Önlenmesi

Antibiyotik profilaksisi zordur; çünkü ideal tedaviyi sağlayan streptomisin parenteral olarak kullanılmaktadır. Tetrasiklin aerosol olarak bulaşan tulareminin önlenmesinde (2 g/gün/oral/14 gün süre ile) kullanılabilir. 1940'dan bu yana canlı aşı (tularensis live vaccine strain, LVS) kullanılmaktadır. 1960'da bu aşı purifiye edilmiş ve yenilenmiştir. Aşılamanın yeterli koruma sağladığı gözlenmiştir (Harik, 2013; Hepburn and Simpson, 2008; Oyston et al., 2004).

#### Dekontaminasyon

*Francisella tularensis* genelde hayvan karkaslarından insana bulaştığı için kontamine olduğu bilinen karkaslar yakılmalıdır. *Francisella tularensis* bakterisiyle çalışılmışsa, tüm ekipmanlar dekontamine edilmelidir. Dekontaminasyon için sodyum hipoklorit (%1-10'luk çözeltileri), gluteraldehit veya formaldehit gibi dezenfektanlar kullanılabilir. Ekipmalar en az 20-30 dakika bu çözeltiler içinde bırakılmalıdır (Environmental and Health Safety, 2017).

#### Virüsler

##### Çiçek (Smallpox)

Çiçek, variola virusünün neden olduğu çok bulaşıcı bir hastalıktır. Variola "poxvirusler"in (*Poxviridae*) en bilinenidir. Tarihte çiçek hastalığı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olmuştur; binlerce yıldır var olduğu bilinmektedir. Çiçek hastalığı, en az 100 milyon kişinin ölümüne ve 200 milyon kişinin kör veya skarlı kalmasına neden olmuştur. 1980'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), endemik çiçeğin eradike olduğunu belirtmiştir. Çiçek hastalığı, en son 1977'de Somalide görülmüştür. Variola, biyolojik silah olarak çok önemli bir tehdittir; zira çok kolay yayılır. Şu an tüm dünya popülasyonunun çoğunun bağışıklığı yoktur. ABD'de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC)'nin ve Rusya'da vektör laboratuvarlarının elinde çiçek virüsü olduğu bilinmektedir (Baras and Greub, 2014; Smith, 2013; Thèves et al., 2014)

#### Patofizyoloji

Variola virüsü, bir DNA virüsüdür, disk-şeklinde, iki membran üzerinde bir lipoprotein kılıfı içerir. Viral DNA-bağımlı RNA polimeraz bulundurur ve bu enzim virüsün sیتoplazmada replike olması için gereklidir. DNA genomu 250-400 Dalton'dur. Çiçek virüsü, aerosol olarak çok enfekte edicidir; birçok ortamda stabildir ve etkinliğini çok uzun zaman koruyabilir. Aerosol halinde temastan sonra virüs solunum yolunda çoğalır. 7-17 günlük bir inkübasyon süresin-

den sonra, kana geçer (primer viremia); takiben bölgesel lenf bezlerine giderek ürür ve daha sonra yine kana geçer (sekonder viremia). Sonrasında, derideki küçük kan damarlarında enflamatuvar değişiklikler (pox=çiçek) oluşturur. Çiçeğin 2 tipi vardır. *Variola major*, en ciddi formudur; aşısız kişilerde fatalite oranı %30, aşılı bireylerde %3'tür. *Variola minor*, daha hafif hastalık oluşturur, aşısız bireylerin %1'ini öldürür (Babkin and Babkina, 2015; Lane, 2011; Parrino and Graham, 2006).

#### Laboratuvar Yöntemleri

Variola virüsü, kanda genelde elektron mikroskopu, *in situ* hibridizasyon, gen çipi analizi ve proteini temelli teknikler kullanılarak tespit edilebilir. Asıl tanı elektron mikroskopu varlığında konabilir. Elektron mikroskopu yoksa immüno-difuzyon testi yapılmalıdır. Ancak bu testle de çiçek, maymun çiçeği ve suçiçeğinden zor ayırt edilebilir. Yeni PCR teknikleri gelecekte tanının konmasına yardımcı olabilir (Lane, 2011; Walsh, 2002). Ayrıca papül, vezikül veya fistüllerden örnek alınarak da benzer analizler yapılabilir (Arvin and Deepali, 2008).

#### Klinik Bulgular

7-17 günlük bir inkübasyon zamanı sonrası, semptomlar akut olarak yüksek ateş, baş ağrısı, rigor, malazi, miyalji, kusma, abdominal ve sırt ağrısıyla başlar. Bu ilk zamanda hastaların %15'inde delirium gözlenir. Açık tenli hastalarda eritamatozus ekzantem gelişir. 2-3 gün sonra ekzantem, yüze, ellere, alt kola ve sonra alt ekstremitelere sıçrar; maküller papüllere, papüller veziküllere ve veziküller fistüllere dönüşerek ilerler. Hastaların en bulaştırıcı olduğu zaman ateşlerinin olduğu ilk 3-6 gündür. Bunlar *Variola major*ün belirtileridir. Variola minörde ise, lezyonlar aynı ama küçük ve az sayıdadır. Bazı hastalarda (%3) hemarajik lezyonlar oluşur ve bazıları papüller oluşmadan ölürler (Lane, 2011; Thèves et al., 2014; Walsh, 2002).

#### Tanı

Tanının konmasının en zor yanı, doktorların uzun zamandır bu hastalıkla karşılaşmamış olmasıdır. Suçiçeği, alerjik kontakt dermatitteki ekzantemlerle karıştırılabilir. Çiçekte oluşan lezyonlar suçiçeğine benzer; ancak çok daha ağırdır. Tanı geç konursa, insandan insana geçme riski de artmış olur (Lane, 2011; Walsh, 2002).

#### Tedavi

Biyolojik silah olarak terörist amaçlı kullanılacak bir virüsdür. Sivillerde/askerlerde oluşan ekzantemler medikal personelce hemen not edilmeli ve kişi en az 17 gün respiratuvar izolasyonla diğer insanlardan ayrılmalıdır. Aşı, ilk kapıldığı anda yapılırsa yardımcı olabilir. Aşı olamayan hastaları aşı immüno-globülini (Vaccine immunoglobulin, VIG) verilebilir. Destekleyici tedavi uygulanabilir. "Cidofovir" adlı

antiviral ajan *in vitro* testlerde etkili olmuştur ve belki gelecekte hastalığın semptomatik tedavisinde kullanılabilir (Institute of Medicine (US) Committee on the Assessment of Future Scientific Needs for Live Variola Virus, 1999; Metzger et al., 2015; Smith, 2013).

#### Çiçeğin Önlenmesi

Çiçek aşısı (VIG), intradermal olarak yapılır; yapıldığı bölgede kalıcı bir skar bırakır (skarifikasyon). Aşı yapıldıktan 5-7 gün sonra o bölgede bir vezikül oluşur; bu kabuk bağlar ve 1-2 hafta sonra iyileşir. En sık görülen yan etkileri ateş ve lenfadenopatidir. Aşı, sistemik immünite oluşturamayabilir ve immunosupresyona neden olabilir. Bu durum en çok HIV taşıyıcılarını ve gebeleri etkileyerek ekzemaya neden olabilir. ABD'de CDC'nin elinde VIG aşısı vardır ve dozu 0.6 mL/kg/in'dir (Delany et al., 2014; Hajj Hussein et al., 2015; Metzger et al., 2015 Solomon and Milner, 2017).

#### Dekontaminasyon

Çiçek virüsü ile kontamine olduğu düşünülen ekipman ve yüzeyler etanol (%40), izopropil alkol (%40), benzalkonyum klorür (100 ppm), sodyum hipoklorit (200 ppm), orto-fenilfenol (%40) veya iyodofor (75 ppm) ile dekontamine edilebilir. Çiçek virüsü ile kontamine giysi veya diğer tekstil ürünleri torbalara konanmalı, ağzı kapatılmalı ve tehlikeli atık şeklinde değerlendirilmelidir (US National Library of Medicine, Specialized Information Services, 2011).

#### Maymun Çiçeği (Monkeypox)

Afrika'da çok sık rastlanan bir çiçek hastalığı türüdür. İlk kez insanda hastalık yaptığı 1970'de rapor edilmiştir ve bu güne dek 400 vakaya rastlanmıştır. Bazı çevrelerce, silah haline getirilebileceği söylenmektedir. Aşısız insanlarda ölüm oranı %11'dir. Eğer maymun çiçeğine bağlı pnömoni gelişirse, ölüm oranı %50'lere çıkar. Sekonder olarak gelişme oranı ise %9'dur. Klinik belirtileri çiçeğe benzer, tek fark büyümüş servikal ve inguinal lenf bezlerinin görülmesidir. Aerasol olarak buluşabilir ve kişiden kişiye geçebilir. Aşı yapılırsa %85 koruma sağlar. Destekleyici tedavi uygulanır (Damon, 2011; McCollum and Damon, 2014).

#### Viral Ensefalitler

Venezuela at ensefaliti (Venezuelan equine encephalitis, VEE) virüsü, Batı at ensefaliti (Western equine encephalomyelitis, WEE) virüsü ve Doğu at ensefaliti (Eastern equine encephalitis, EEE) virüsü "Alfavirus" ailesine bağlıdır ve ensefalit oluştururlar. Bu virüsler ilk olarak 1930'larda atlarda bulunmuştur. Enfeksiyonlar genelde sivrisineklerle ve kenelerle taşınır; aerosol olarak da çok bulaşıcıdır. Alfavirüsler çok yüksek titrelerde replike olurlar ve stabildirler. Küçük partikül aerosolizasyonu ile 10000 km öteye bile yayılabilirler (Hrnjaković Cvjetković et al., 2016; Imhoff et al., 2015; Piquet and Cho, 2016; Shives et al., 2017;

Valarcher et al., 2015).

### Patofizyoloji

Virüslere temastan hemen sonra en çok etkilenen sistemler retikulo-endotelial sistem ve/veya lenfoid sistemlerdir. Çoğu enfeksiyonda “viral febril sendromu” görülür. Verilen cevap konakçıya ve viral faktörlere bağlıdır. Türler arası farklar görülebilir. VEE'nin insanlarda epidemiyolojisi riski çok büyüktür; özellikle çok genç ve yaşlılar etkilenir; ölüm oranı %4-35 arasındadır. WEE ve EEE daha az etkilidir, daha zor yayılır; ancak ciddi enfeksiyon gelişmişse, her ikisiyle de ölüm oranı %50-75 arasındadır (Bogovic et al., 2010; Cho and Mckendall, 2014; Sejvar, 2014).

### Laboratuvar Yöntemleri

Tüm ensefalitlerde serebrospinal sıvının içeriği değişmiştir. Serebrospinal sıvı alınarak, viral nükleik asitler elde edilip, PCR'a uygulanarak ensefalitin tipi belirlenebilir. PCR analizi ensefalitlerin belirlenmesi için hem özgüllüğü, hem de hassasiyeti en yüksek yöntemdir ve hem kalitatif, hem de kantitatif amaçla yapılabilir. (Debiasi and Tyler, 2004).

### Klinik Bulgular

İnkübasyon süresi VEE için 2-6 gündür. Daha sonra, VEE kapalı hastalarda ateş, titreme, baş ağrısı, malazi, miyalji, boğaz ağrısı ve fotofobi gelişir. Takiben santral sinir sistemi (SSS) etkileri başlar; hafif konfüzyon, letarji, paraliz ve koma görülür. Sağ kalan hastaların görülen SSS semptomları genelde tamamen iyileşir (Quiroz et al., 2009; Weaver et al., 1996).

İnkübasyon süresi WEE için 5-10 gündür. Çoğu hasta asemptomatik olur. Bazılarında ise, febril hastalık/ menenjit tablosu görülebilir. Ateş, kusma, bulantı, malezi, baş ağrısı ve letarji gelişebilir. SSS'deki etkileri yaşla değişir. Erişkinler tamamen iyileşirken, çocuklarda nörolojik sekel kalma riski fazladır (Delfraro et al., 2011; Forrester et al., 2008).

İnkübasyon süresi EEE için 5-15 gündür. Daha sonra ateş, titreme, kusma, kas sertliği, letarji, parastezi, aşırı salivasyon ve solunum bozulması gözlenir. Çocuklarda genelde yüz ve boyunda ödem görülür. SSS'deki etkileri hafif konfüzyondan paralize dek gidebilir. Yaşayanların %30'unda nörolojik sekeller kalır ve demans gözlenir (Deresiewicz et al., 1997; Guthrie et al., 2016; Lury and Castillo, 2004; Silverman et al., 2013).

### Tanı

Bu üç virüs ile temasta, laboratuvar incelemeleri sonucu lökopeni gözlenir. Serebrospinal sıvının incelenmesi sonucu, mikrolitrede 10-1000 arası beyaz kan hücresi ve lenfosit gözlenir. Spesifik tanı virüs izolasyonu, serolojik testler veya ikisiyle birlikte konabilir. Virüs nazofarinksten hastalık başladıktan 3 gün sonra elde edilebilir (Granstrom, 1995; Toltzis, 1991).

### Tedavi

Spesifik tedavileri yoktur. Agresif destekleyici bir tedavi yapılmalıdır. Antipiretikler veya antikonvülsanlar kullanılabilir (Romero and Newlan, 2003; Taylor and Paessler, 2013).

### Viral Ensefalitlerin Önlenmesi

Venezuela at ensefaliti için canlı bir aşı (TC-83) geliştirilmiştir. Yüksek risk altında olanlara 0,5 mL/sc uygulanabilir. Aşırı alanların %20'sinde antikor oluşmaz; %25'inde yüksek ateş, titreme ve malazi görülür; yatak istirahati önerilir (Erwin-Cohen et al., 2017; Paessler and Weaver, 2009; Phillpotts and Wright, 1999). C-84 aşısı ise, TC-83'e cevap vermeyenler için geliştirilmiş, canlı olmayan, inaktif ve sadece enjeksiyon bölgesinde hafif bir hassasiyet yaratan yeni bir aşıdır. 0,5 mL/sc uygulanır ve hastaların 2. ve 4. haftalarda antikorlarına bakılıp, yeterli cevabın oluşup oluşmadığı incelenebilir (Paessler and Weaver SC, 2009). EEE aşısı ise, 0. ve 28. günlerde, 0,5 mL/sc uygulanan canlı olmayan bir aşıdır. Yan etkileri azdır (Aréchiga-Ceballos and Aguilar-Setién A, 2015).

### Dekontaminasyon

Kontamine hayvanlar öldürülmeli, etleri yakılmamalıdır. Kontamine ekipmanlar ve aletler tüm virüslerde olduğu gibi sabun, deterjan, okside edici ajan [%2-3 sodyum hipoklorit, kalsiyum hipoklorit (30 g/L), Vikron (20 g/L)], alkali (%2 sodyum hidroksit, %4 sodyum karbonat, %10 yıkama sodası), asit (%2 hidroklorik asit, %0.2 sitrik asit) veya aldehitlerle (%2 gluteralehit, %40 formalaldehit) dekontamine edilebilir (FAO Corporate Document Repository, 2017).

### Viral Hemorajik Ateşler

Viral hemorajik ateşler, dört virüs (*Arenavindoe*, *Bunyavindoe*, *Filoviridae* ve *Flaviviridae*) ailesince oluştururlar (DuPont, 2017). En bilinen hemorajik ateş Ebola virüsü tarafından oluşturulan hemorajik ateştir. Ebola *Filoviridae* ailesine mensuptur. Ebola enfeksiyonu, insanlarda ve primatlarda sıklıkla ölüme yol açan ciddi bir hastalıktır. İlk kez Zaire'de 1976'da Ebola salgını gözlenmiş ve hemen ardından Afrika'da üç büyük salgına neden olmuştur. Mortalite oranı %53-92 arasındadır. Hastalığın ana tablosunu malazi, artmış vasküler permeabilite ve dolaşım sisteminde bozukluklar oluşturur. SARS ya da grip virüsüne nazaran daha zor bulaşır. Hastalık insandan insana; hasta insanların organ, kan ve vücut sıvılarıyla (ter, idrar ya da sperm gibi) yakın temas sonucu olur. Afrika'daki salgınlarda özellikle meyve yarasasının rolü olduğu düşünülmektedir. Bütün viral hemorajik ateş virüsleri aerosol olarak çok bulaşıcıdır ve stabildir. Teröristlerce kullanılabilecek ideal virüsler oldukları söylenmektedir (Brainard et al., 2016; El Sayed et al., 2016; Rivera and Messaoudi, 2016).

### Patofizyoloji

Viral hemorajik ateş virüsleri, tüm basit RNA virüsleri gibi hemorajik ateş oluştururlar. Vücut pH'sında stabildirler ve kanda uzun süre kalabilirler. Kemiriciler veya arthropodlarca bulaştırılabilirler. Virülansları, alınan doza ve konakçıya göre değişir (Cenciarelli et al., 2015; Huntington et al., 2016).

### Klinik Bulgular

Tüm virüslerin asıl hedefi vasküler yataklardır; mikrovasküler hasar oluşturup, vasküler permeabiliteyi değiştirirler. Ateşe miyalji, konjonktival enfeksiyon, hipotansiyon ve hafif hemorajiler eşlik eder. Bir tek Lassa ateşinde hemorajik ve nörolojik belirtiler yoktur ve en önemli belirtisi sağırliktır. Vakaların yaklaşık üçte birinde değişik derecelerde sağırlik oluşur ve çoğunda da kalıcıdır (Cenciarelli et al., 2015; Matua et al., 2015).

Hanta virüsü pulmoner ve renal hasar yapar; başta ve boyunda güneş yanığına benzer kızarıklar oluşturur (Tai et al., 2005). Rift Vadisi Ateşi virüsü hepatotrofik; hastaların çok azında hemorajik belirtiler vardır (Hartman, 2017; Linthicum et al., 2016). Kırım Kongo Ateşi virüsü ile ciddi hemorajiler görülür (Inci et al., 2016). Marburg hemorajik ateşiyle ilgili az sayıda veri vardır. Non-puriritik, iğne başlı entamatozus ekzantem oluştur (Brainard et al., 2016; Rougeron et al., 2015). Ebola virüsü ile enfeksiyon sonrası belirtiler non-spesifiktir ve Ebola virüsüne maruz kaldıktan 2-21 gün (genellikle 3-13 gün) sonra yüksek ateş, baş ağrısı, eklem ve kas ağrısı, halsizlik, şiddetli diyare, kusma, mide ağrısı ve iştahsızlık olabilir. Bazı hastalarda kaşıntı, gözlerde kaşıntı ve kızarıklık, hıçkırık, deride döküntüler, öksürük, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, nefes almakta güçlük, yutkunma zorluğu, kanlı diyare ve kan kusma dahil vücut içinde ve dışında kanama gibi belirti ve bulgular görülebilir. Ebola enfeksiyonunun diğer semptomları kızarıklıklar, kırmızı gözler ve iç kanamalar ile dış kanamalar olabilir. Son dönemde organ yetmezlikleri oluşabilir. Bazı hastalarda boğaz ağrısı, öksürük, solunum güçlüğü, göğüs ağrısı gibi bulgulara da rastlanılır (Brainard et al., 2016; El Sayed et al., 2016; Houlihan et al., 2017; Rivera and Messaoudi, 2016; Rojek et al., 2017). Flavirüslerden, Sarı Humma virüsü, primer hepatotrofik; hematemez nedeniyle siyah renkte bir kusma ve hepato-renal sendromlar sonrası ölüm gözlenir (Beasley et al., 2015; Gardner and Ryman, 2010).

### Laboratuvar Yöntemleri

Tüm viral hemorajik ateş virüsleri virüs kültürü ve tabii elektron mikroskopisi ile görüntüleme, PCR temelli teknikler veya mikroarray yöntemleriyle belirlenebilir. ELISA testi akut hastalık gelişimi esnasında tanının konmasında yararlı olabilir; ancak sonuç 3-10 günde çıkar (El Sayed et al., 2016; Zakham et al.,

2017; Racsa et al., 2016; Wagar, 2016).

### Tanı

Tanı, şüphelenmeyle konabilir. Coğrafik alan, ekoloji, vektörler önemli unsurlardır. Kemiriciler Arenavirus ve Hanta virüsleri taşıırken, sivrisinekler Rift Vadisi Ateşi virüsünü, Sarı Humma ve Penfue Ateşi virüslerini taşır. Meyve yarasaları ise Ebola virüsünü taşır. Hastalarda ateş, mukozal ve dermal kanamalar varsa dikkatli olunmalıdır. Laboratuvar testleri yardımcı olabilir. Lassa ateşi ve Hanta virüs ateşi dışındaki viral hemorajik ateşlerde, lökopeni ve trombositopeni sıkça görülür. Hematüri ve poliüriye de rastlanabilir (El Sayed et al., 2016; Wagar, 2016; Zakham et al., 2017).

### Tedavi

Destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Sekonder enfeksiyonlar gelişirse, agresif tedavi gerekir. Sedatifler ve ağrı kesiciler kullanılabilir; ancak aspirin ve diğer antiplatelet ajanlar kontraendikedir. Steroidler gibi immunosupresif ajanlar da kullanılmamalıdır. Solunum yolu depresyonu önlenmelidir. Ayrıca, pulmoner ödem varsa dikkatli olunmalıdır. Ribavirinle spesifik tedavi sağlanabilir (130 mg/kg/iv ilk doz; sonra 15 mg/kg/6 saatte 1/ 4 gün ve sonra 7.5 mg/kg/8 saatte 1/6 gün). Tedaviye ilk 7 günde başlanırsa iyi sonuçlar alınabilir. Tedavide ateş varsa antipiretikler veya konvülsiyon varsa antikonvülsanlar kullanılabilir (Joniec et al., 2012; Lani et al., 2014; Meltzer, 2012).

### Viral Hemorajik Ateşlerin Önlenmesi

Tek aşısı olan "Sarı Humma"dır. Afrika ve Güney Amerika'ya yapılacak olan seyahatlerden önce tavsiye edilir. Yeni aşılarda ve antikör tedavileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Kırım Kongo Ateşi için de ülkemiz dahil, birçok ülkede aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (Beck and Barrett, 2015; Canakoglu et al., 2015; Liang et al., 2016; Oany et al., 2015; Tipu, 2016).

### Dekontaminasyon

Kontamine ekipmanlar ve aletler sabun, deterjan, okside edici ajan [%2-3 sodyum hipoklorit, kalsiyum hipoklorit (30 g/L), Vikron (20 g/L)], alkali (%2 sodyum hidroksit, %4 sodyum karbonat, %10 yıkama sodası), asit (%2 hidroklorik asit, %0.2 sitrik asit) veya aldehitlerle (%2 gluteraldehit, %40 formalaldehit) dekontamine edilebilir (FAO Corporate Document Repository, 2017).

### Q Ateşi (Q Fever)

Q ateşi *Coxiella burnetii* bakterisi tarafından oluşturulan bir zoonotik hastalıktır. İnsanlar hastalığı, çiftlik hayvanları, evcil hayvanlar, keneler, arthropodlar ve kemiricilerden kapabilirler. Hastalığın adı şüpheli anlamında kullanılan "query" kelimesinin baş harfi "Q" ve "ateş" anlamına gelen "fever" kelimesi alınarak oluşturulmuştur. *Coxiella burnetii*, zorunlu hücre içi

patojendir; konakçı hücreleri dışında üreyemez veya çoğalamaz; ancak *Coxiella burnetii*'nin spor benzeri bir formu yüksek sıcaklık, basınç ve antiseptik bileşimlere karşı aşırı derecede rezistandır. Bu da *Coxiella burnetii*'nin ortamda, kötü koşullarda bile uzun süre kalmasına neden olur. Q ateşi, genelde kapasite bozucudur; tedavi olmadan da hastaların çoğu iyileşir. Biyolojik silah olarak kullanılmasının nedeni yüksek enfektivitesinin oluşudur. Kuru şekilde 50 kg *Coxiella burnetii*, aynı miktarda şarbon ve tularemi bakterileriyle aynı enfektiviteye sahiptir. Hastalık şu ana dek 5 kıtada ve 51 ülkede görülmüştür (Duron et al., 2015; Eldin et al., 2017; Moffatt et al., 2015; Njeru et al., 2016).

#### Patofizyoloji

Bir *Coxiella burnetii* bakterisi bile insanda enfeksiyon oluşturmaya yeterlidir. Enfeksiyon genelde inhalasyon ile kapılır. Konakçının hücreleri *Coxiella burnetii*'yi fagosite ettikten sonra, diseminasyon gerçekleşir ve bakteri dolaşıma geçer. *Coxiella burnetii*'nin hücre yüzeyindeki liposakkarit yapısının varlığı, patojeni konakçının mikrobisidal aktivitesinden korur (Duron et al., 2015; Moffatt et al., 2015).

#### Laboratuvar Yöntemleri

*Coxiella burnetii*'nin tespiti için en güvenilir ve en çok kullanılan yöntem serumda immüno floresans yöntem (IFA)'in uygulanmasıdır. Ayrıca farklı ELISA yöntemleri de kullanılmaktadır. Hastalık geçtikten iki yıl sonraya dek antikor titreleri ölçülmelidir. Kronik Q ateşi hastalarında özellikle yüksek antikor titreleri endokardite yol açabilir (CDC, 2016).

#### Klinik Bulgular

İnkubasyon zamanı 10-40 gündür. Asemptomatik serokonversiyon, akut hastalık ve kronik hastalık tablolarıyla gelişir. Kronik hastalık sonucu endokardit gözlenir. Başlangıçta ateş, titreme ve baş ağrısı görülür; sonra diaforez, malazi, miyalji, baş dönmesi ve anoreksi gelişir; artralji nadirdir. Hastalık ilerledikçe öksürük ve nadiren göğüs ağrısı gözlenir; bazen ateş 39-40°C'e çıkabilir ve ateş en geç 13 günde geçer. Ense-

falopatik semptomlar, baş ağrısı, halüsinasyon, artmış disfazi, yüz ağrısı (nevralji benzeri) ve diplopi gelişebilir. İmmün sistemi bozuk olan hastalarda; ayrıca AIDS, kanser ve lösemi hastalarında Q ateşinin daha sık görüldüğü ve daha ağır seyrettiği belirtilmektedir (Bernit et al., 2002; Botelho-Nevers and Raoult, 2007; Horn, 2003; Mazokopakis et al., 2010; Raoult, 1990).

#### Tanı

Serolojik testlerle tanı konabilir (ELISA, doğrudan olmayan antikor testleri). Hastalarda 2-3 hafta sonra antikor oluşur (Angelakis and Raoult, 2010; Horn, 2003; Scola, 2002).

#### Tedavi

1950'lerden beri tetrasiklin uygulanmaktadır. Makrolidler, eritromisin ve azitromisin de etkilidir. Eğer endokardit gelişirse, mortalite yaklaşık %24'tür. Genelde tetrasiklin, rifampin veya bir kinolonla beraber verilerek endokardit önlenmeye çalışılır. Trimetoprim-sulfametoksazol tedavisinin de etkili olduğu görülmüştür (Bielawska-Drózd et al., 2013; Kersh, 2013; Million and Raoult, 2015).

#### Q Ateşinin Önlenmesi

Q-VAX adlı Avusturalya lisanslı etkin bir aşısı vardır. Q ateşi immunizasyonla önlenbilir (Bielawska-Drózd et al., 2013).

#### Dekontaminasyon

Kontamine hayvanlar öldürülmeli, etleri yakılmalıdır. Kontamine ekipmanlar ve aletler olduğu gibi sabun, deterjan, okside edici ajan [%2-3 sodyum hipoklorit, kalsiyum hipoklorit (30 g/L), Vikron (20 g/L)], alkali (%2 sodyum hidroksit, %4 sodyum karbonat, %10 yıkama sodası), asit (%2 hidroklorik asit, %0.2 sitrik asit) veya aldehitlerle (%2 glüteraldehit, %40 formalaldehit) dekontamine edilebilir (FAO Corporate Document Repository, 2017).

Biyolojik silah olarak kullanılacak bakteriyel ve viral ajanlar, enfeksiyon etmenleri ve klinik semptomlar **Tablo 2**'de verilmiştir.



**Tablo 2.** Biyolojik silah olarak kullanılabilen bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, enfeksiyon etmenleri ve klinik semptomlar.

HASTALIK	PATOJEN	KLİNİK SEMPTOMLAR
Şarbon (Anthrax)	<i>Bacillus anthracis</i>	<p>Dermal Şarbon:küçük bir papüller, bu 1-2 günde ilerleyerek bir vezikül oluşumu, tüm yüz ve boyunda "malign ödem", nekrotik ülser, ateş, malazi, baş ağrısı, yaygın ödem, okal lenfadenit, ülserli bölge, 1-5 cm'lik siyah eschar, skar, nadiren septisemi, nadiren ölüm</p> <p>İnhalasyon Şarbonu: "baş ağrısı, malazi, baş dönmesi, miyalji, öksürük, hafif göğüs rahatsızlığı; takiben ani respiratuvar distres, dispne, stridor, siyanoz, artan göğüs ağrısı, diaforez, göğüs ve boyunda ödem, göğüs röntgeninde mediastinumun karakteristik bir açıklıkve plevral enfüzyon , nadiren pnömoni, ani şok ve ölüm</p> <p>Orofarengeal ve Gastrointestinal Şarbon: ulanti, kusma ve ateş gibi spesifik olmayan belirtiler, boğaz ağrısı veya lokal oral/tonsiller ülser ve ateş, servikal veya submandibular lenfadenit veya ödem nedeniyle boyun ağrısı, disfaji, respiratuvar distres, hematemez, diyare, akut karın</p>
Veba	<i>Yersinia pestis</i>	<p><b>Bubonik Veba:</b> başlangıçta ani ateş, titreme ve baş ağrısı; sonra bulantı ve kusma; takiben, ciddi malazi, başağrısı, kusma, öksürük, abdominal ağrı, göğüs ağrısı, zihin bulanıklığı bubolar, ciddi ağrılar, septisemi</p> <p><b>Septisemik Veba:</b> ateş, titreme, bulantı, kusma, diyare ile başlar. Sonra purpura, intravasküler koagülasyon, akrosiyanoz ve Pnömonik Veba: kanlı bir öksürük, bilateral alveolar infiltratlar</p>
Kolera	<i>Vibrio cholerae</i>	Ateş, ani bir bulantı, kusma, diyare, aşırı sıvı kaybı ve elektrolit depleasyonu; çocuklarda, aritmiye dek gidebilen potasyum depleasyonu, hiponatremi ve hipoglisemi nöbetleri, toksemi, kardiyovasküler kollaps, tedavi edilmeyen vakalardan ölüm
Tularemî	<i>Francisella tularensis</i>	<p>Deride ve mukoz membranlarda lezyonlar, enf bezlerinin çapının 1 cm üzerine çıkıp büyümesi, ateş, titreme, baş ağrısı, öksürük, miyalji, göğüs ağrısı, kusma, ortralji, boğaz ağrısı, abdominal ağrı, diyare, dispne, sırt ağrısı, boyun sertliği gangren benzeri ülserler.</p> <p>Memeli vektörlerden kapan hastalarda üst ekstremitelerde, arthropod vektörlerden kapan hastalar da alt ekstremitelerde lezyonlar, hastaların çoğunda gelişen lenf bezlerinin büyümesi, farenjit, farenjal ülserler, ploritik göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizi, pnömoni, adenopati plevral ülserasyonlar</p>
Çiçek	<i>Variola virüsü</i>	<p><b>Variola majör:</b> Yüksek ateş, baş ağrısı, rigor, malazi, miyalji, kusma, abdominal ve sırt ağrısı, delirium, açık tenli hastalarda eritamatoz ekzantem gelişimi, takiben 2-3 gün sonra ekzantemin yüze, ellere, alt kola ve sonra alt ekstremitelere sıçraması, maküller papüllere, papüler veziküllere ve veziküller fistüllere dönüşerek ilerleme,</p> <p><b>Variola minör:</b> lezyonlar aynı ama küçük ve az sayıda, bazı hastalarda hemarajik lezyonlar ve ölüm</p>
Viral Ensefalitler	Venezuela at ensefaliti (Venezuelan equine encephalitis, VEE) virüsü, Batı at ensefaliti (Western equine encephalomyelitis, WEE) virüsü ve Doğu at ensefaliti (Eastern equine encephalitis, EEE) virüsü	<p><b>VEE:</b> ateş, titreme, baş ağrısı, malazi, miyalji, boğaz ağrısı ve fotofobi, sonrasında santral sinir sistemi etkileri (hafif konfüzyon, letarji, paraliz ve koma), ölüm olmazsa santral belirtilerde iyileşme</p> <p><b>WEE:</b> çoğu hasta asemptomatik, bazılarında ise, febril hastalık/ menejit tablosu, ateş, kusma, bulantı, malezi, baş ağrısı ve letarji</p> <p><b>EEE:</b> ateş, titreme, kusma, kas sertliği, letarji, parestezi, aşırı salivasyon ve solunum bozulması, SSS etkileri (hafif konvülsiyondan paraliz dek), yaşayanların %30'unda nörolojik sekeller ve demans</p>
Viral hemorajik ateşler	<i>Arenaviridae</i> , <i>Bunyaviridae</i> , <i>Filoviridae</i> ve <i>Flaviviridae</i>	<p><b>Genel belirtiler:</b> mikrovasküler hasar, asküler permeabilitede değişiklikler, ateş, miyalji, konjonktival enfeksiyon, hipotansiyon ve hafif hemorajiler</p> <p><b>Lassa ateşi:</b> hemarajik ve nörolojik belirtiler yok; en önemli belirtisi sağırılık</p> <p><b>Hanta virüsü:</b> pulmoner ve renal hasar, başta ve boyunda güneş yanığına benzer kızarıklar</p> <p><b>Rift Vadisi Ateşi:</b> hepatatrofik etki, hemorajik belirtiler</p> <p><b>Kırım Kongo Ateşi:</b> ciddi hemorajiler</p> <p><b>Marburg hemorajik ateşi:</b> non-puriritik, iğne başlı entamatoz ekzantem</p> <p><b>Ebola virüsü:</b> yüksek ateş, baş ağrısı, eklem ve kas ağrısı, halsizlik, şiddetli ishal, kusma, mide ağrısı ve iştahsızlık; bazı hastalarda kaşıntı, gözlerde kaşıntı ve kızarıklık, hıçkırık, deride döküntüler, öksürük, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, nefes almakta güçlük, yutkunma zorluğu, kanlı ishal ve kan kusma dahil vücut içinde ve dışında kanama; kızarıklıklar, kırmızı gözler ve iç kanamalar ile dış kanamalar, organ yetmezlikleri; bazı hastalarda boğaz ağrısı, öksürük, solunum güçlüğü, göğüs ağrısı</p> <p><b>Sarı Humma virüsü:</b> hepatatrofik etki, hematemez nedeniyle siyah renkte bir kusma ve hepato-renal sendromlar</p>
Q Ateşi	<i>Coxiella burnetii</i>	Ateş, titreme, baş ağrısı, diaforez, malazi, miyalji, baş dönmesi, anoreksi artralji, hastalık ilerledikçe öksürük ve nadiren göğüs ağrısı; ayrıca ensefalopatik semptomlar, baş ağrısı, halüsinasyon, artmış disfazi, yüz ağrısı ve diplomi

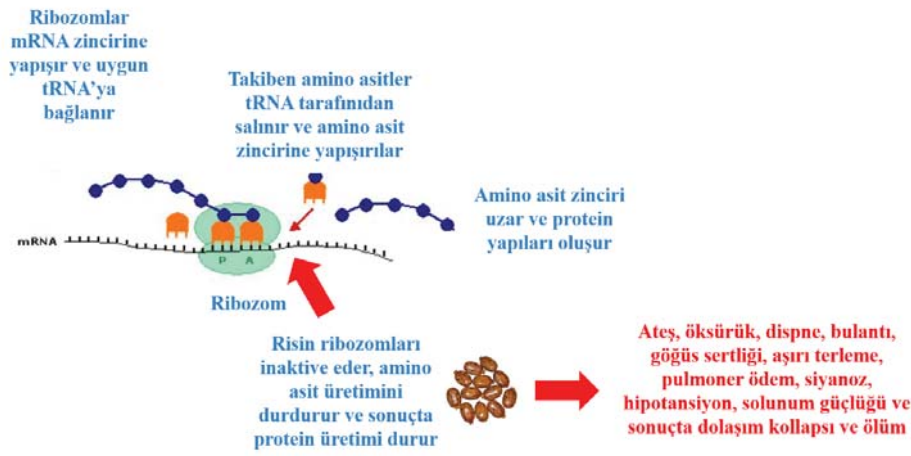
## II. Toksinler

### Risin (Ricin)

*Ricinus communis* (Hint yağı, Castor bean) bitkisinde üretilen protein yapısında bir toksindir. Kastor yağının atığı %5 oranında risin içerir ve bunun teröristlerin eline geçmesiyle biyolojik silah olarak kullanımı mümkündür. Botulinum toksininden 10 kez daha az toksiktir (Berger et al., 2016; Ler et al., 2006; Worbs, 2011; Schep et al., 2009). Risinin etki mekanizması Şekil 4'te gösterilmiştir.

Bulgaristan'ın muhalif yazarlarından Georgi Markov, bundan 30 yıl önce, BBC Radyosu'nda çalışırken Londra'da öldürülmüştür. Doktorlar, Markov'un

vücudunda, risin içeren milimetrik ölçüde bir bilye bulunmuştur. Markov, Londra'daki Waterloo Köprüsü'nde yürürken kimliği belirlenemeyen bir kişi tarafından, şemsiye ucuna yerleştirilen bir mekanizmadan fırlatılan bilyeyle zehirlenmiştir. Markov, olaydan 4 gün sonra kalp ve böbrek yetmezliğinden yaşamını yitirmiştir. Vladimir Kostov ise, Paris'te yaşayan bir başka rejim muhalifi Bulgar gazetecidir. O da Markov'un ölümünden bir kaç hafta sonra, sırtında hafif bir acı ve kızarıklık hissetmiştir. Kostov, risin içeren zehirli bilye, yağ hücreleri arasına saplandığından zehirlenmekten kurtulmuştur. Her iki gazeteciye yapılan saldırıların arkasında Bulgar Komünist Partisinin olduğu öne sürülmektedir (Papaloucas et al., 2008).



Şekil 4. Risinin etki mekanizması

### Patofizyoloji

Doğal risin, ciddi gastrointestinal semptomlara, vasküler kollapsa ve ölüme neden olabilir. Besinlere, suya katılarak, liyofilize toz olarak veya aerosol olarak kullanılabilir. Aerosol olarak kullanıldığında akciğerdeki hücreleri nekroza götürür ve pulmoner kapillerlerde ödem oluşturup, hipoksiye neden olur (Musshoff and Madea, 2009; Spivak and Hendrickson, 2005).

### Laboratuvar Yöntemleri

Risin belirlenmesi için spesifik bir laboratuvar yöntemi yoktur. PCR ve sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi (LC-MS) veya LC-MS/MS ile belirlenebilir (CDC, 2013; CDC, 2016).

### Klinik Bulgular

Risin inhale edilirse, semptomlar en geç 8 saatte ortaya çıkar. Metabolik asidoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma risin zehirlenmesinin ilk göstergeleridir. Ayrıca hematüri ve lökositozda görülebilir. Takiben ateş, öksürük, dispne, bulantı, göğüs sertliği, aşırı terleme, pulmoner ödem, siyanoz, hipotansiyon, solunum güçlüğü ve sonuçta dolaşım kollapsı değişir. Ölüm zamanı doza bağlı olarak 36-72 saat arasındadır (Berger et al., 2016; Ler et al., 2006; Worbs, 2011; Schep et al., 2009).

### Tanı

Muhtemel bir biyolojik saldırı esnasında, eğer kişilerde pulmoner belirtiler de varsa, risinden şüphelenilmelidir. Oluşan pulmoner bozukluk antibiyotiklerle tedaviye cevap vermez. Risinin tayini için ELISA testi kullanılabilir (Waterer and Robertson, 2009; Zapor and Fishbain, 2004).

### Tedavi

Özel bir tedavisi yoktur, destekleyici tedavi uygulanır. Gastrointestinal temasta lavaj, aktif kömür ve kaktik kullanılabilir. Ayrıca yüksek miktarda sıvı destek tedavisi gerekebilir (Chen et al. 2014; (Musshoff and Madea, 2009; Spivak and Hendrickson, 2005).

### Korunma

Aerosol halinde kullanılmışsa, koruyucu maske kullanılmalıdır. Yüzeylerdeki risin %1'lik sodyum hipoklorit veya 1'lik sodyum hipoklorit + 0.25 N sodyum hipoklorit karışımı ile inaktive edilebilir. Ayrıca, kontamine eşyalar da 121°C'de otoklavlanarak risin inaktive edilebilir. Özel bir aşısı ve antitoksini yoktur (University of Minnesota, 2017; Zapor and Fishbain, 2004).

## Dekontaminasyon

Risin hipokloritle (%0,5) inaktive edilebilir. Dermatolojik temasta da risin toksisite oluşturabileceği için, dekontaminasyonu önemlidir (Noeller, 2001; Spivak, 2005).

## Stafilokokal enterotoksin B (SEB)

*Staphylococcus aureus* tarafından oluşturulan toksinlerden biri “stafilokokal enterotoksin B (SEB)” olarak adlandırılır. Genelde besinlerde stafilokok üremesi ile besin SEB ile kontamine olur ve zehirlenmeler ortaya çıkar. Terörist gruplarca ele geçirilip aerosol haline de getirilebilir. Aerosol halinde çok stabildir ve inkapasite edici dozu 0.004 µg/kg kadar düşüktür. Letalitesi azdır (Ler et al., 2006; Pinchuk et al., 2010; Pita and Romero, 2014). SEB’in etki mekanizması Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Stafilokokal enterotoksin B (SEB)'in etki mekanizması

## Patofizyoloji

SEB, T lenfositlerini stümüle eder ve hedef hücrelerdeki majör histokompatibilite kompleksi sınıf II proteinlerine (MHC II) doğrudan bağlanır. SEB “bakteriyel süperantijen” olarak da tanımlanır; zira antijen sunan hücrelerdeki MCH II proteinleri ve T hücre reseptörleri arasında bir “köprü” oluşturur. Bu köprü oluşumu, yüksek miktarda sitokin salınımına [özellikle de interlökin 2 (IL-2), tümör nekroz faktör β (TNF-β) ve interferon] neden olur (Kumar et al., 2010). Yüksek derecede sitokin salımı ek inflamatuvar hücrelerin özellikle bağırsakta lamina propria bölgesine gelmesine yol açar. Sonuçta gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma ve diyare) görülür. Hayvan çalışmalarında ise, aerosol halindeki SEB’in respiratuvar mukozayı etkilediği ve akciğerlerdeki artmış T hücre proliferasyonuna bağlı olarak pulmoner ödem olduğu görülmüştür (Emedicine, 2017).

## Klinik Bulgular

Semptomlar aerosole temastan 3-12 saat sonra başlar ve ani ateş, titreme, baş ağrısı, miyalji ve kesik öksürük görülür. Bazı hastalarda nefes darlığı ve retnosternal göğüs ağrısı da görülebilir. Ateş 2-5 gün, öksürük 4 haftaya dek sürebilir. Besinlerle toksini alan hastalarda bulantı, kusma ve diyare gözlenir. Çok yüksek dozda temasta pulmoner ödem ve nadiren ölüm olabilir (Berger et al., 2016; Pinchuk et al., 2010).

## Laboratuvar Yöntemleri

Stafilokok gıda zehirlenmeleri genelde klinik belirtiler ile konur. SEB, maruziyetten kısa bir süre sonra kan, idrar, respiratuvar sekresyonlar ve nasal kalıntılarda tespit edilebilir. Toksinin ELISA, PCR veya kemilüminesans ile de belirlenmesi mümkündür. Ayrıca, hastaların antikor titreleri de belirlenebilir (The Center for Food Security and Public Health, 2004).

## Tanı

Bu toksinin intoksikasyonunun tanısı kliniksel olarak konabilir. Eğer inhalasyon yoksa ve sadece besinlerle alım söz konusuysa, tanı ve tedavi daha hızlı olabilir. Eğer febril solunum sendromu varsa ve göğüs filminde akciğerde sorun görülüyorsa, SEB inhale edilmiş demektir (Franz et al., 1997; Leggiadro, 2000; Marks, 2004; Rosenbloom et al., 2002).

## Tedavi

Destekleyici tedavi yapılabilir. Ciddi vakalarda suni ventilasyon gerekebilir; sıvı kaybı da önlenmelidir. Antibiyotikler yararsızdır; antitoksini yoktur (Franz et al., 1997; Leggiadro, 2000; Marks, 2004; Rosenbloom et al., 2002).

## Korunma

SEB intoksikasyonunu önleyici bir aşı yoktur. Tüm biyolojik savaş ajanlarında olduğu gibi, koruyucu maskeler kullanılabilir (Berger et al., 2016; Franz et al., 1997; Henghold, 2004; Marks, 2004; Rosenbloom et al., 2002).

## Dekontaminasyon

Kontamine yüzeyler su ve sabunla, sodyum hipokloritle (%0,5), 0.25 N sodyum hidroksitle temizlenebilir. Eğer besinde kontraminyasyon varsa, besinler yok edilmelidir. Kontamine eşyalar da 121°C’de otoklavlanarak SEB inaktive edilebilir (University of Minnesota, 2017).

## Botulizm

*Clostridium botulinum*, anaerobik, spor oluşturan, gram pozitif bir basildir ve botulinum toksinlerini oluşturur. Botulinum toksinleri bilinen en letal toksinlerdir ve medyan letal doz (LD<sub>50</sub>) değerleri kemiricilerde yaklaşık 0.001 µg/kg’dır. Botulinum toksini kolay üretilebilir ve son derece letal olduğu için biyolojik silah olarak kullanımı büyük bir tehlikedir. Besinlere

katılımı veya aerosolizasyonu sonrası inhalasyonu veya sporlarının vücuda alımı sonucu ölüm gözlenir (Carrillo-Marquez et al., 2016; Espelund and Klavenness, 2014; Weant et al., 2014).

### Patofizyolojisi

Botulinum toksininin 7 tipi vardır (A→G). Bunlar nörotoksinlerdir ve genelde aynı mekanizmayla etki gösterirler. Hastalığın ciddiyeti temas yoluna ve alınan dozuna göre değişir. İnhalasyonla alımda semptomlar geç gelişir. Genelde bozulmuş konserve tüketimiyle botulinum zehirlenmesi gelişebilir. Botulinum toksinleri nöromusküler kavşakta, presinaptik sinir uçlarına bağlanır, asetil kolin salınımını engeller ve paralize neden olurlar (Dhaked et al., 2010; Horowitz, 2005; Villar et al., 2006).

### Laboratuvar Bulguları

Klasik laboratuvar testleri botulinizmin belirlenmesinde genelde çok yararlı değildir. Hastada beyaz kan hücre sayımları ve sedimantasyon normaldir. Serbrospinal sıvı içeriği genelde normal bulunur; ancak protein içeriği biaz yükselmiştir. Fare nötralizasyon testi botulinum toksinleriyle zehirlenmenin belirlenmesi için genelde en iyi metottur; ancak uzun sürer. Toksinler bir süre sonra feçes, serum, kusmuk ve gastrik aspiratta belirlenebilir. Dermal maruziyette oluşan yaralardan örnek alınarak da toksinleri belirlemek mümkündür (Medscape, 2017).

### Klinik Bulgular

Semptomlar temastan günler sonra da ortaya çıkabilir. İlk belirtiler göz kapaklarında düşme, bulanık görme, çift görme, baş dönmesi, halsizlik, ağızda kuruma, boğaz ağrısı, başı ve boynu tutamama, disartri, disfoni ve disfajidir. Bunları paraliz, nefes alma zorluğu ve solunum bozukluğu izler. Kaslardaki zafiyetin boyutları değişkendir. Hastalar siyanotik olabilir; otonomik yetersizlik sonucu postural hipotansiyon gelişebilir. Derin tendon refleksleri deprese olabilir veya tamamen kaybolabilir (Dembek et al., 2007; Rebagliati et al., 2009; Zaparta and Ghorab, 2014).

### Tanı

Hastanın şikâyetleri ve muayene bulguları teşhise yardımcıdır. Hastalığın nasıl geliştiği doktora ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Kan, dışkı ve mide içeriği toksin açısından değerlendirilebilir. Eğer şüpheli gıda varsa analiz edilebilir. Yara kaynaklı botulizmde yara kültürü yapılabilir. Botulizm şüphesinde kan testleri, manyetik rezonans (MR) incelemesi, beyin omurilik sıvısı incelemesi yapılabilir (Barnes et al; 2013; Carrillo-Marquez et al., 2016; Dmbek et al., 2007; Zhang et al., 2010; Zaparta and Ghorab, 2014).

### Tedavi

Botulinum zehirlenmelerinde mortalite oranı % 25-%60 kadardır. İlk iki haftadada ölüm olmazsa, genelde 1-2 hafta sonra iyileşme başlar ve tüm belirtiler

2-6 haftada yavaş yavaş kaybolur. Botulizmden kuşulanıldığında daha fazla zehirin sindirim kanalından emilmesini önlemek amacıyla hastanın kusturulması ve %2-%5'lik bikarbonat çözeltisiyle midenin yıkanması gerekir. Lavmanla bağırsaklardaki kalıntı zehirlerin atılması da sağlanmalıdır (Barnes et al; 2013; Carrillo-Marquez et al., 2016; Dmbek et al., 2007; Zhang et al., 2010; Zaparta and Ghorab, 2014).

Tek veya bivalan antitoksinleri (Tip A, B, E, veya AB, AE, BE) kullanılabilir. ABD'de CDC'nin elinde bu antitoksinlerin yüksek miktarlarda bulunduğu bilinmektedir. Damar içine 100.000 ünite antitoksin mümkün olduğunca erken bir süre içinde verilmelidir. Hasta kesin bir yatak istirahatine alınmalı ve hiçbir sakinleştirici ilaç verilmemelidir. Ancak, antitoksinlerle, anaflaksi görülebilir ve kan tablosunda bozukluklar ortaya çıkabilir. Solunum durması en önemli komplikasyondur; destekleyici tedavi, suni solunum ve takiben yapay solunum aygıtına bağlama gerekebilir. Eğer zehirlenme besin yoluyla gerçekleşmişse, aynı besini yemelerine karşın hastalanmayan kimselere de koruyucu olarak 100.000 ünite antitoksin serum zerk edilmelidir (FDA, 2017; Glik et al., 2008; Kostrzewa et al., 2015).

### Korunma

Botulizminden günlük korunmak için, şişmiş konserve (hazır veya evde yapılmış) tüketilmemelidir. Ayrıca, konserve kutuları çatlırsa, konservenin suyu bulanıksa, tüketmemek gerekir. Etlerde de *Clostridium botulinum* üreyebileceği için, ete nitrat/nitrit eklenmesi botulizme karşı koruyucudur (Christiansen et al., 1973; Cowden, 2011; Skovgaard, 1992).

### Dekontaminasyon

Botulinum toksinleri ısı ile inaktive olur. Dolayısıyla, bu toksini içeren gıdaları/konserveleri ısıtmak toksinin parçalanmasını sağlar. Aeresol halinde kullanılır ve yüzeyleri kontamine ederse, yüzeyler >%0.1 sodyum klorat veya >0.25 N sodyum hidroksit ile temizlenmelidir. Ayrıca, kontamine eşyalar otoklavlanarak toksin inaktive hale getirilebilir (University of Minnesota, 2017).

### Trikotesenler

Birçok farklı fungus türü tarafından sekonder metaboliti olarak üretilen, besinleri kontamine eden ve oldukça toksik olan mikotoksinlerden bazılarının biyolojik savaş ajanı olarak kullanılabilmesi yıllardır öne sürülmektedir. Trikotesenler, bazı küf mantarlarınınca (filamentous fungi) üretilen oldukça toksik mikotoksinlerdir. Özellikle *Fusarium*, *Myrothecium*, *Cephalosporium*, *Trichoderma*, *Verticillium*, *Sachybotrys* türlerinin trikotesen ürettiği bilinmektedir. Bu toksinler (örneğin T2, nivalenol) çoklu organ bozukluklarına neden olurlar. Yüksek miktarda üretilenler ve pek çok değişik yolla (damlacıklar,

aerosol, duman, roketler, füzeler, taşınabilir spreler) dağıtılabilecekleri için, biyolojik silah haline getirilip yayılmaları çok kolaydır (Pita and Romero, 2014; Woshuk and Shim, 2013; Wu et al., 2014). Bu toksinler uçucu olmayan, düşük molekül ağırlıklı, aseton, etil asetat, kloroform, etanol, metanol ve propilen glikolde çözümlülükleri fazla olan bileşiklerdir. Trikotosenler, organik çözücülerde ısıtılırsa, çözünüp, sarı-kahve bir sıvı oluşturabilirler ve bu sıvı buharlaşabilir. Buharlaşan trikotosenler havada “sarı yağmur” görüntüsü verir. Kuvvetli bilgiler ışığında, trikotosenlerin, Afganistan ve Güneybatı Asya’da kullanıldıkları, “sarı yağmur (yellow rain)” oluşturdukları, Laos’ta, Kamboçya’da ve Afganistan’da binlerce kişinin ölümüne neden oldukları bilinmektedir (Desjardins et al., 2009).

### Patofizyoloji

Trikotosenler, pek çok ökaryotik hücrenin, protein sentezini inhibe ettikleri ve elektron transportunu bozdukları için sitotoksiktirler. Absorpsiyonları hızlıdır; semptomlar 5 dakika içinde görülmeye başlar ve maksimum etkileri 60 dakika sürer. Pik doku düzeyine, temastan 1-4 saat sonra ulaşırlar. Deriden de yavaşça absorbe olabilirler (Adhikari et al., 2017; Holstege et al., 2007; Wilson and Layton, 2004).

### Laboratuvar Yöntemleri

Trikotosen toksinlerini belirleyen özel bir kit henüz yoktur. Trikotosenler, ince tabaka kromatografisi, gaz kromatografisi LC-MS veya LC-MS/MS gibi yöntemlerde belirlenebilir. PCR ile de kalitatif ve kantitatif olarak belirlenebilirler. Ayrıca, son yıllarda *Fusarium* toksinlerinin belirlenmesi için farklı immün temelli teknikler (örneğin, radyo-immün yöntem) kullanılmaktadır (Aboul-Nasr et al., 2013; Arola et al., 2016; Eppley, 1975; Fontelo et al., 1983; Halstensen et al., 2006; Hewetson et al., 1987; Lee et al., 1981; Li et al., 2013; Yang et al., 2013).

### Klinik Bulgular

İlk belirtiler dakikalar içinde görülür. Deri teması varsa yanık, ödem, blister oluşumu ve dermal nekroz gözlenir; deride temas bölgesi büyükse ölüm bile gelişebilir. İnhalasyonla temasta burun bölgesinde yanma, acı, burun akması, burun kanaması, dispne, öksürük, kanlı balgam ve kanlı tükürük gözlenir. Gastrointestinal toksisite sonucunda, anoreksi, bulantı, kusma, abdominal kramplar ve sulu/kanlı diyare ortaya çıkabilir. Gözlere temas ederse, acı, göz yaşarması, kızarıklık ve bulanık görme gelişir. Sistemik toksisite de oluşabilir; halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, ataksi, taşikardi, hipertermi veya hipotermi, difüz kanama ve hipotansiyon gözlenebilir. Ayrıca, sinir sistemi bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar, immunosupresyon, hemostatik bozukluklar ve kemik iliği hasarı görülebilir. Doza ve temas yoluna göre ölüm dakikalar içinde de gözlenebilir (Hussein and Brasel, 2001; Peraica et al., 1999; Zain, 2012).

### Tanı

Biyolojik ve çevresel örnekler alınarak, kişinin trikotesele temas edip, etmediği araştırılabilir. Eğer sarı yağmur ve dumanlı bir saldırı varsa, tanı kolaylaşabilir. İlk laboratuvar bulguları spesifik değildir. Serum kreatinini, potasyum ve fosforu artabilir ve koagülasyon parametreleri bozulabilir (Fontelo et al., 1983; Hewetson et al., 1987; Lee et al., 1981; Li et al., 2013; Yang et al., 2013).

### Tedavi

Destekleyici tedavi uygulanır. İnhalasyonla trikotesele maruz kalan kişilerde aktif kömür kullanılır; aktif kömür mikotoksinleri adsorbe eder. Eğer ciddi bir respiratuvar distres varsa, endotrekeal intubasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir. Sistemik steroidlerin erken kullanımı, yaşama süresini uzatır ve yaraları iyileştirebilir. Aşları yoktur. Şu anda, birçok mikotoksine karşı antitoksin, aşı ve topikal koruyucuların ABD’ce geliştirilmeye çalışıldığı bilinmektedir (Adhikari et al., 2017; Holstege et al., 2007; Wilson and Layton, 2004).

### Korunma

Hayvanlar trikotosenlerle kontamine yemlerle beslenmemelidir. Kontamine gıdalar ve hayvan etleri yenmemelidir (Garland and Bailey, 2006).

### Dekontaminasyon

Bir saldırı varsa, maske kullanmak gerekir. Deri, distile su ve sabunla yıkanmalıdır. Gözlere temas varsa, salin solüsyonu veya steril su ile yıkamak gerekir. Kontamine giysileri hemen çıkarmak gereklidir ve giysiler %5’lik NaOH ile 6-10 saat dekontamine edilmelidir (Adhikari et al., 2017; Holstege et al., 2007; Wilson and Layton, 2004). Aerosol halinde uygulandıklarında yüzeylerin su ve sabun, %2,5’luk sodyum hipoklorit, %3-%5’lik NaOH solüsyonu veya %0,25 sodyum hipoklorit + 0.25 N sodyum hidroksit ile temizlenmesi dekontaminasyon sağlar. Bu toksinlerin inaktivasyonu için 482°C’da 10 veya 260°C’da 30 dakika ısıtılmaları gerekir (University of Minnesota, 2017). ABD Ordusu’nda trikotosen zehirlenmelerinde kullanılacak bir dekontaminasyon kiti (m291) vardır ve bu kit diğer bazı savaş ajanlarına da etkindir (Adhikari et al., 2017; Holstege et al., 2007; Wilson and Layton, 2004).

### Sonuç

Günümüzde birçok mikrobiyolojik ajanın, bunların toksinlerinin veya bitkisel toksinin biyolojik savaş ajanı olarak kullanılması mümkündür. Özellikle aerosol haline getirilen bakteri, virüs, spor veya toksinler uçaklarla veya farklı yöntemlerle çevreye püskürtülerek bırakıldığında ciddi morbidite ve mortalite yapma özelliğine sahiptir. Biyolojik savaş ajanı olma özelliği taşıyan mikroorganizmalara ait hastalık ve epidemiler ile ilgili çok detaylı çalışmalar literatürde bulunsun da,

bu mikroorganizmaların biyolojik savaş ajanı olarak özellikle aerosol formunda kullanımıyla ortaya çıkabilecek klinik tablo ve tedaviye dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu konuda daha çok bilgi ve veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, ülkemizde bu konuyu ele alan Türkçe makale ve kitap sayısı oldukça azdır. Bu nedenle, kapsamlı bir literatür değerlendirmesi yapılarak sunulan bilgilerin Türkçe literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Aboul-Nasr MB, Obied-Allah MR. (2013). Biological and chemical detection of fumonisins produced on agar medium by *Fusarium verticillioides* isolates collected from corn in Sohag, Egypt. *Microbiology*. 159(Pt 8):1720-4.
- Adalja AA, Toner E, Inglesby TV. (2015). Clinical management of potential bioterrorism-related conditions. *N Engl J Med*. 372(10):954-62.
- Adhikari M, Negi B, Kaushik N, Adhikari A, Al-Khedhairy AA, Kaushik NK, Choi EH. (2017). T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies. *Oncotarget*. 8(20):33933-33952.
- Afset JE, Larssen KW, Bergh K, Larkeryd A, Sjodin A, Johansson A, Forsman M. (2015). Phylogeographical pattern of *Francisella tularensis* in a nationwide outbreak of tularaemia in Norway, 2011. *Euro Surveill*. 20(19):9-14.
- Agarwal R, Shukla SK, Dharmani S, Gandhi A. (2004). Biological warfare--an emerging threat. *J Assoc Physicians India*. 52:733-8.
- Alqurashi AM. (2013). Anthrax threat: a review of clinical and diagnostic measures. *J Egypt Soc Parasitol*. 43(1):147-66.
- Angelakis E, Raoult D. (2010). Q Fever. *Vet Microbiol*. 140(3-4):297-309.
- Apostobranco K. (2002). Iporanga!: Up Or Anger. Victoria, Canada: Trafford Publishing.
- Aréchiga-Ceballos N, Aguilar-Setién A. (2015). Alphaviral equine encephalomyelitis (Eastern, Western and Venezuelan). *Rev Sci Tech*. 34(2):491-501.
- Arola HO, Tullila A, Kiljunen H, Campbell K, Siitari H, Nevanen TK. (2016). Specific Noncompetitive Immunoassay for HT-2 Mycotoxin Detection. *Anal Chem*. 88(4):2446-52.
- Arvin AM, Deepali MP. (2008). Methods for Detection and Diagnosis. Current status of Detection and Diagnosis Methods. In: Live Variola Virus. Arvin AM, Deepali MP. (Eds). *National Academy of Sciences: Washington, DC*. pp. 111-123.
- Atia A, Buchman AL. (2010). Treatment of cholera-like diarrhoea with oral rehydration. *Ann Trop Med Parasitol*. 104(6):465-74.
- Atkinson S, Williams P. (2016). Yersinia virulence factors - a sophisticated Arsenal for combating host defences. *F1000Res*. pii: F1000 Faculty Rev-1370.
- Audi J, Belson M, Patel M, Schier J, Osterloh J. (2005). Ricin poisoning: a comprehensive review. *JAMA*. 294(18):2342-51.
- Babkin IV, Babkina IN. (2015). The origin of the variola virus. *Viruses*. 7(3):1100-12.
- Bailey KC. (2001). Biological and toxic weapons threat to the United States. National Institute of Public Policy, Fairfax, VA. 2001; Pp:1-16.
- Banyard AC, Parida S, Batten C, Oura C, Kwiatek O, Libeau G. (2010). Global distribution of peste des petits ruminants virus and prospects for improved diagnosis and control. *J Gen Virol*. 91(Pt 12):2885-97.
- Barenblatt D. (2006). A plague upon humanity: the secret genocide of axis Japan's germ warfare operation, *Souvenir Press*, London.
- Barnes M, Britton PN, Singh-Grewal D. (2013). Of war and sausages: a case-directed review of infant botulism. *J Paediatr Child Health*. 49(3):E232-4.
- Barras V, Greub G. (2014). History of biological warfare and bioterrorism. *Clin Microbiol Infect*. 20(6):497-502.
- Bazell RJ. (1971). CBW ban: Nixon would exclude tear gas and herbicides. *Science*. 172(3980):246-8.
- Beasley DW, McAuley AJ, Bente DA. (2015). Yellow fever virus: genetic and phenotypic diversity and implications for detection, prevention and therapy. *Antiviral Res*. 115:48-70.
- Beck AS, Barrett AD. (2015). Current status and future prospects of yellow fever vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 14(11):1479-92.
- Berger T, Eisenkraft A, Bar-Haim E, Kassirer M, Aran AA, Fogel I. (2016). Toxins as biological weapons for terror-characteristics, challenges and medical countermeasures: a mini-review. *Disaster Mil Med*. 2:7.
- Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, Martinez P, Brouqui P, Raoult D. (2002). Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med*. 162(6):693-700.
- Berrada ZL, Telford SR 3rd. (2010). Diversity of *Francisella* species in environmental samples from Martha's Vineyard, Massachusetts. *Microb Ecol*. 59(2):277-83.
- Bi Y. (2016). Immunology of *Yersinia pestis* Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2016;918:273-292.
- Bielawska-Drózd A, Cieřlik P, Mirski T, Bartoszcze M, Knap JP, Gaweł J, Żakowska D. (2013). Q fever--selected issues. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(2):222-32.

- Bobat S, Cunningham AF. (2014). Bacterial infections and vaccines. *Adv Exp Med Biol.* 828:75-98.
- Bobrov AG, Kirillina O, Vadyvaloo V, Koestler BJ, Hinz AK, Mack D, Waters CM, Perry RD. (2015). The *Yersinia pestis* HmsCDE regulatory system is essential for blockage of the oriental rat flea (*Xenopsylla cheopis*), a classic plague vector. *Environ Microbiol.* 17(4):947-59.
- Bogovic P, Lotric-Furlan S, Strle F. (2010). What tick-borne encephalitis may look like: clinical signs and symptoms. *Travel Med Infect Dis.* 8(4):246-50.
- Botelho-Nevers E, Raoult D. (2007). Fever of unknown origin due to rickettsioses. *Infect Dis Clin North Am.* 21(4):997-1011, ix.
- Böhles N, Böhles N, Busch K, Busch K, Hensel M, Hensel M. (2014). Vaccines against human diarrheal pathogens: current status and perspectives. *Hum Vaccin Immunother.* 10(6):1522-35.
- Bradley JS, Peacock G, Krug SE, Bower WA, Cohn AC, Meaney-Delman D, Pavia AT; AAP Committee on Infectious Diseases and Disaster Preparedness Advisory Council. (2014). Pediatric anthrax clinical management. *Pediatrics.* 133(5):e1411-36.
- Brainard J, Pond K, Hooper L, Edmunds K, Hunter P. (2016). Presence and Persistence of Ebola or Marburg Virus in Patients and Survivors: A Rapid Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 10(2):e0004475.
- Brubaker RR. (2007). How the structural gene products of *Yersinia pestis* relate to virulence. *Future Microbiol.* 2(4):377-85.
- Bruwer A. (2001). The United States and biological warfare: secrets from the early cold war and Korea. *Med Confl Surviv.* 17(4):355-68.
- Burnett MW. (2016). Tularemia. *J Spec Oper Med.* 16(4):71-73.
- Butler T. (2014). Plague history: Yersin's discovery of the causative bacterium in 1894 enabled, in the subsequent century, scientific progress in understanding the disease and the development of treatments and vaccines. *Clin Microbiol Infect.* 20(3):202-9.
- Butler T. (2009). Plague into the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2009 Sep 1;49(5):736-42.
- Campbell CG, Kirvel RD, Love AH, Bailey CG, Miles R, Schweickert J, Sutton M, Raber E. (2012). Decontamination after a release of *B. anthracis* spores. *Bio Secur Bioterror.* 10(1):108-22.
- Canakoglu N, Berber E, Tonbak S, Ertek M, Sozdutmaz I, Aktas M, Kalkan A, Ozdarendeli A. (2015). Immunization of knock-out  $\alpha/\beta$  interferon receptor mice against high lethal dose of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus with a cell culture based vaccine. *PLoS Negl Trop Dis.* 9(3):e0003579.
- Canter DA. (2005). Addressing residual risk issues at anthrax cleanups: how clean is safe? *J Toxicol Environ Health A.* 68(11-12):1017-32.
- Carniel E. (2008). Plague today. *Med Hist Suppl.* (27):115-22.
- Carrillo-Marquez MA. (2016). Botulism. *Pediatr Rev.* 37(5):183-92.
- Carus SW. (2002). Bioterrorism and Biocrimes: The Illicit Use of Biological Agents Since 1900. Fredonia Books, Amsterdam.
- Carus WS. (2015). The History of Biological Weapons Use: What We Know and What We Don't. *Health Secur.* 13(4):219-55.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2013). Laboratory Testing for Ricin Available at: <https://emergency.cdc.gov/agent/ricin/labtesting.asp>. Last accessed: November 30, 2017.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2016). Q Fever: Diagnosis & Laboratory Guidance for Clinicians. Available at: <https://emergency.cdc.gov/agent/qfever/clinicians/diagnosis.asp>. Last accessed: November 30, 2017.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2016). Ricin: Diagnosis & Laboratory Guidance for Clinicians. Available at: <https://emergency.cdc.gov/agent/ricin/clinicians/diagnosis.asp>. Last accessed: November 30, 2017.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). (2017). Cholera. *Vibrio cholerae* infection. Diagnosis and Detection. Available at: <https://www.cdc.gov/cholera/diagnosis.html>. Last accessed: November 30, 2017.
- Cenciarelli O, Gabbarini V, Pietropaoli S, Malizia A, Tamburrini A, Ludovici GM, Carestia M, Di Giovanni D, Sassolini A, Palombi L, Bellecci C, Gaudio P. (2015). Viral bioterrorism: Learning the lesson of Ebola virus in West Africa 2013-2015. *Virus Res.* 210:318-26.
- Chen HY, Tran H, Foo LY, Sew TW, Loke WK. (2014). Development and validation of an ELISA kit for the detection of ricin toxins from biological specimens and environmental samples. *Anal Bioanal Chem.* 406(21):5157-69.
- Cho TA, Mckendall RR. (2014). Clinical approach to the syndromes of viral encephalitis, myelitis, and meningitis. *Handb Clin Neurol.* 2014;123:89-121.
- Chowdhury FR, Nur Z, Hassan N, von Seidlein L, Dunachie S. (2017). Pandemics, pathogenicity and changing molecular epidemiology of cholera in the era of global warming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 16(1):10.

- Christiansen LN, Johnston RW, Kautter DA, Howard JW, Aunan WJ. (1973). Effect of nitrite and nitrate on toxin production by *Clostridium botulinum* and on nitrosamine formation in perishable canned comminuted cured meat. *Appl Microbiol.* 25(3):357-62.
- Clair J St. (2013). Germ War: the US Record. Available at: <http://www.counterpunch.org/2013/09/03/germ-war-the-us-record-2/>. Last accessed: May 31, 2017.
- Clemens JD, Nair GB, Ahmed T, Qadri F, Holmgren J. (2017). Cholera. *Lancet.* pii: S0140-6736(17)30559-7.
- Cole LA. (1990). *Clouds of Secrecy: The Army's Germ Warfare Tests Over Populated Areas.* Rowman & Littlefield.
- Collins FM. (1996). *Pasteurella, Yersinia, and Francisella.* In: Baron S, editor. *Medical Microbiology.* 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston. Chapter 29.
- Cowden J. (2011). Food-borne *Clostridium botulinum* intoxication from mass produced foodstuffs in Europe. *Euro Surveill.* 16(49):20033.
- Cunha BA, Cunha CB. (2017). Legionnaire's Disease and its Mimics: A Clinical Perspective. *Infect Dis Clin North Am.* 31(1):95-109.
- D'Amelio E, Gentile B, Lista F, D'Amelio R. (2015). Historical evolution of human anthrax from occupational disease to potentially global threat as bioweapon. *Environ Int.* 85:133-46.
- Damon IK. (2011). Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research. *Vaccine.* 29 Suppl 4:D54-9.
- Debiasi RL, Tyler KL. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):903-25.
- Defoe D. (1722). *A Journal of the Plague Year* (Norton Critical Editions) 1st Edition.
- Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. (2014). Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med.* 6(6):708-20.
- Delfraro A, Burgueño A, Morel N, González G, García A, Morelli J, Pérez W, Chiparelli H, Arbiza J. (2011). Fatal human case of Western equine encephalitis, Uruguay. *Emerg Infect Dis.* 17(5):952-4.
- Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. (2007). Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. *Disaster Med Public Health Prep.* 1(2):122-34.
- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Friedlander AM, Hauer J, Layton M, Lillibridge SR, McDade JE, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Tonat K; Working Group on Civilian Biodefense. (2001) Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 285(21):2763-73.
- Deresiewicz RL, Thaler SJ, Hsu L, Zamani AA. (1997). Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. *N Engl J Med.* 336(26):1867-74.
- Desjardins AE. (2009). From yellow rain to green wheat: 25 years of trichothecene biosynthesis research. *J Agric Food Chem.* 57(11):4478-84.
- Dhaked RK, Singh MK, Singh P, Gupta P. (2010). Botulinum toxin: bioweapon & magic drug. *Indian J Med Res.* 132:489-503.
- Doganay M, Demiraslan H. (2015). Human anthrax as a re-emerging disease. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 10(1):10-29.
- Dupont E, Van Eeckhoudt S, Thissen X, Ausselet N, Fretin D, Stefanescu I, Glupczynski Y, Delaere B. (2015). About three cases of ulceroglandular tularemia, is this the re-emergence of *Francisella tularensis* in Belgium? *Acta Clin Belg.* 70(5):364-8.
- DuPont HL. (2017). Emerging Infectious Diseases, Animals, and Future Epidemics. *Tex Med.* 113(2):31-36.
- Duron O, Sidi-Boumedine K, Rousset E, Moutailler S, Jourdain E. (2015). The Importance of Ticks in Q Fever Transmission: What Has (and Has Not) Been Demonstrated? *Trends Parasitol.* 31(11):536-52.
- Dutta TK, Sujatha S, Sahoo RK. (2011). Anthrax--update on diagnosis and management. *J Assoc Physicians India.* 59:573-8.
- Eitzen EM, Takafuji ET. (1997). Historical overview of biological warfare. FR Sidell, ET Takafuji, DR Franz (Eds.), *Military medicine: medical aspects of chemical and biological warfare*, Office of the Surgeon General, Department of the Army, Walter Reed Army Medical Center. pp. 415-423 Available at: [https://ke.army.mil/bordeninstitute/published\\_volumes/chemBio/Ch18.pdf](https://ke.army.mil/bordeninstitute/published_volumes/chemBio/Ch18.pdf) (last accessed 11 April 2014).
- El Sayed SM, Abdelrahman AA, Ozbak HA, Hemeg HA, Kheyami AM, Rezk N, El-Ghoul MB, Nabo MM, Fathy YM. (2016). Updates in diagnosis and management of Ebola hemorrhagic fever. *J Res Med Sci.* 21:84.
- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, Mege JL, Maurin M, Raoult D. (2017). From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev.* 30(1):115-190.
- Emedicine. (2017). CBRNE - Staphylococcal Enterotoxin B. Pathophysiology. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/830715-overview#a5>. Last accessed: November 30, 2017.



- Environmental and Health Safety (2017). *Francisella tularensis*. Available at: <https://ehs.research.uiowa.edu/francisella-tularensis>. Last accessed: November 30, 2017.
- Erkekoglu P, Giray BK. (2010). The toxicological outcomes of oil spills and oil fires. *FABAD J Pharm Sci*. 35:41-55.
- Eppley RM. (1975). Methods for the detection of trichothecenes. *J Assoc Off Anal Chem*. 58(5):906-8.
- Erwin-Cohen RA, Porter AI, Pittman PR, Rossi CA, DaSilva L. (2017). Human transcriptome response to immunization with live-attenuated Venezuelan equine encephalitis virus vaccine (TC-83): Analysis of whole blood. *Hum Vaccin Immunother*. 13(1):169-179.
- Espelund M, Klaveness D. (2014). Botulism outbreaks in natural environments – an update. *Front Microbiol*. 5:287.
- FAO Corporate Document Repository. (2017). Part 3: Decontamination procedures. Chapter 1 Introduction. Available at: <http://www.fao.org/docrep/004/Y0660E/Y0660E03.htm>. Last accessed: November 30, 2017.
- FDA (Food and Drug Administration). (2017). HIGH-LIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/.../UCM345147.pdf>. Last accessed: May 31, 2017.
- Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, Matyas BT, McGuill M, Schriefer ME, Stiles-Enos D, Dennis DT, Petersen LR, Hayes EB. (2001). An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med*. 345(22):1601-6.
- Feldman KA, Stiles-Enos D, Julian K, Matyas BT, Telford SR 3rd, Chu MC, Petersen LR, Hayes EB. (2003). Tularemia on Martha's Vineyard: seroprevalence and occupational risk. *Emerg Infect Dis*. 9(3):350-4.
- Feodorova VA, Motin VL. (2012). Plague vaccines: current developments and future perspectives. *Emerg Microbes Infect*. 1(11):e36.
- Finkelstein RA, Dorner F. (1985). Cholera enterotoxin (cholera toxin). *Pharmacol Ther*. 1985;27(1):37-47.
- Finkelstein RA. (1996). Cholera, *Vibrio cholerae* O1 and O139, and Other Pathogenic Vibrios. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; Chapter 24.
- Fontelo PA, Beheler J, Bunner DL, Chu FS. (1983). Detection of T-2 toxin by an improved radioimmunoassay. *Appl Environ Microbiol*. 45(2):640-3.
- Forrester NL, Kenney JL, Deardorff E, Wang E, Weaver SC. (2008). Western Equine Encephalitis submergence: lack of evidence for a decline in virus virulence. *Virology*. 380(2):170-2.
- Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, Pavlin JA, Christopher GW, Eitzen EM Jr. (1997). Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA*. 278(5):399-411.
- Franz DR. (2009). Preparedness for an anthrax attack. *Mol Aspects Med*. 30(6):503-10.
- Frischknecht F. (2003). The history of biological warfare. Human experimentation, modern nightmares and lone madmen in the twentieth century. *EMBO Rep*. 4 Spec No:S47-52.
- Gardner A, West SA, Buckling A. (2004). Bacteriocins, spite and virulence. *Proc Biol Sci*. 271(1547):1529-35.
- Gardner CL, Ryman KD. (2010). Yellow fever: a re-emerging threat. *Clin Lab Med*. 30(1):237-60.
- Garland T, Bailey EM. (2006). Toxins of concern to animals and people. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*. 2006, 25 (1):341-351.
- Gemmell CG. (1984). Comparative study of the nature and biological activities of bacterial enterotoxins. *J Med Microbiol*. 17(3):217-35.
- Glik DC, Drury A, Cavanaugh C, Shoaf K. (2008). What not to say: risk communication for botulism. *Biosecur Bioterror* 6(1):93-107.
- Goel AK. (2015). Anthrax: A disease of biowarfare and public health importance. *World J Clin Cases*. 3(1):20-33.
- Granstrom DE. (1995). Recent advances in the laboratory diagnosis of equine parasitic diseases. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 11(3):437-42.
- Guthrie A, Citino S, Rooker L, Zelazo-Kessler A, Lim A, Myers C, Bolin SR, Trainor K. (2016). Eastern equine encephalomyelitis virus infection in six captive southern cassowaries (*Casuarius casuarius*). *J Am Vet Med Assoc*. 249(3):319-24.
- Guzmán MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vazquez S, Morier L. (1990). Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg*. 42(2):179-84.
- Haimo E. (2006). *Schoenberg's Transformation of Musical Language*. New York, Paris, London: Cambridge University Press.
- Hajj Hussein I, Chams N, Chams S, El Sayegh S, Badran R, Raad M, Gerges-Geagea A, Leone A, Jurjus A. (2015). Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. *Front Public Health*. 3:269.
- Halstensen AS, Nordby KC, Eduard W, Klemsdal SS. (2006). Real-time PCR detection of toxigenic *Fusarium* in airborne and settled grain dust and associations with trichothecene mycotoxins. *J Environ Monit*. 8(12):1235-41.

- Hamilton A. (1969). CBW: Nixon initiative on treaty anticipates congressional critics. *Science*. 166(3910):1249-50.
- Handa S, Thaker VV, King JW, Cholera Clinical Presentation. (2016). <http://emedicine.medscape.com/article/962643-clinical>.
- Hang'ombe BM, Nakamura I, Samui KL, Kaile D, Mweene AS, Kilonzo BS, Sawa H, Sugimoto C, Wren BW. (2012). Evidence of *Yersinia pestis* DNA from fleas in an endemic plague area of Zambia. *BMC Res Notes*. 5:72.
- Harik NS. (2013). Tularemia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Ann*. 42(7):288-92.
- Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. (2012). Cholera. *Lancet*. 379(9835):2466-76.
- Harris SH. (1994). *Factories of death. Japanese biological warfare, 1932—1945, and the American cover-up* (revised edn), Routledge, New York.
- Hartman A. (2017). Rift Valley Fever. *Clin Lab Med*. 37(2):285-301.
- Healthy Government. (2017). *Francisella tularensis*. Available at: [https://www.health.ny.gov/guidance/op/wadsworth/francisella\\_tularensis.pdf](https://www.health.ny.gov/guidance/op/wadsworth/francisella_tularensis.pdf). Last accessed: November 30, 2017.
- Henghold WB 2nd. (2004). Other biologic toxin bioweapons: ricin, staphylococcal enterotoxin B, and trichothecene mycotoxins. *Dermatol Clin*. 22(3):257-62.
- Hepburn MJ, Simpson AJ. (2008). Tularemia: current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 6(2):231-40.
- Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, Hannant D, Hutchings MR, Mattsson R, Yon L, Gavier-Widen D. (2015). The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol Infect*. 143(10):2137-60.
- Hewetson JF, Pace JG, Beheler JE. (1987). Detection and quantitation of T-2 mycotoxin in rat organs by radioimmunoassay. *J Assoc Off Anal Chem*. 70(4):654-7.
- Hıncal F, Erkekoğlu P, Ortatlı M, Açıklık CH (Eds). *National Medical NBC Defense Symposium Book (The Different Aspects of Chemical and Biological Warfare and Terrorism)*. GATA Press: Ankara. 2003, pp. 125-128.
- Hıncal F, Erkekoğlu P. (2006). Toxic Industrial Chemicals (TICs) – Chemical Warfare Without Chemical Weapons. *FABAD J Pharm Sci*. 31(4):220-229.
- Hıncal F, Erkekoğlu P, Hıncal AA. (2003). Second World Congress on Chemical, Biological and Radiological Terrorism. "Proceedings-CBMTS III 2004. In: "The Threat of Chemical/Biological Terrorism and Warfare- The Perception and Views of University Students". *Aberdeen, Maryland, ABD*. pp. 188-191.
- Hinnebusch BJ, Bland DM, Bosio CF, Jarrett CO. (2017). Comparative Ability of *Oropsylla montana* and *Xenopsylla cheopis* Fleas to Transmit *Yersinia pestis* by Two Different Mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis*. 11(1):e0005276.
- Holstege CP, Bechtel LK, Reilly TH, Wispelwey BP, Dobmeier SG. (2007). Unusual but potential agents of terrorists. *Emerg Med Clin North Am*. 25(2):549-66.
- Horn JK. (2003). Bacterial agents used for bioterrorism. *Surg Infect (Larchmt)*. 2003 Fall;4(3):281-7.
- Horowitz BZ. (2005). Botulinum toxin. *Crit Care Clin*. 21(4):825-39, viii.
- Houlihan CF, McGowan CR, Dicks S, Baguelin M, Moore DAJ, Mabey D, Roberts CH, Kumar A, Samuel D, Tedder R, Glynn JR. (2017). Ebola exposure, illness experience, and Ebola antibody prevalence in international responders to the West African Ebola epidemic 2014-2016: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 14(5):e1002300.
- Hrnjaković Cvjetković I, Cvjetković D, Patić A, Radovanov J, Kovacević G, Milosević V. (2016). Tick-borne encephalitis virus infection in humans. *Med Pregl*. 69(3-4):93-8.
- Huntington MK, Allison J, Nair D. (2016). Emerging Vector-Borne Diseases. *Am Fam Physician*. 94(7):551-557.
- Hussein HS, Brasel JM. (2001). Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*. 167(2):101-34.
- Huxsoll DL, Parrott CD, Patrick WC 3rd. (1989). Medicine in defense against biological warfare. *JAMA*. 262(5):677-9.
- Ibrahim F, Thio TH, Faisal T, Neuman M. (2015). The application of biomedical engineering techniques to the diagnosis and management of tropical diseases: a review. *Sensors (Basel)*. 15(3):6947-95.
- Imhoff M, Hagedorn P, Schulze Y, Hellenbrand W, Pfeffer M, Niedrig M. (2015). Review: Sentinels of tick-borne encephalitis risk. *Ticks Tick Borne Dis*. 6(5):592-600.
- Inci A, Yildirim A, Duzlu O, Doganay M, Aksoy S. (2016). Tick-Borne Diseases in Turkey: A Review Based on One Health Perspective. *PLoS Negl Trop Dis*. 10(12):e0005021.
- Ingle A, Varma A, Rai M. (2010). Trichothecenes as Toxin and Bioweapons: Prevention and Control. In: Rai M, Varma A, editors. *Mycotoxins in Food, Feed and Bioweapons*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag. pp 291-305.

- Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee on Accelerating the Research, Development, and Acquisition of Medical Countermeasures Against Biological Warfare Agents. Accelerating the Research, Development, and Acquisition of Medical Countermeasures Against Biological Warfare Agents. (2003). Interim Report. *Washington (DC): National Academies Press (US)*.
- Institute of Medicine (US) Committee on the Assessment of Future Scientific Needs for Live Variola Virus. (1999). Assessment of Future Scientific Needs for Live Variola Virus. *Washington (DC): National Academies Press (US)*.
- Institute of Medicine (US) Committee to Assess the Safety and Efficacy of the Anthrax Vaccine; Joellenbeck LM, Zwanziger LL, Durch JS, Strom BL, editors. (2002). The Anthrax Vaccine: Is It Safe? Does It Work? *Washington, DC: National Academies Press (US)*.
- Janda JM, Newton AE, Bopp CA. (2015). Vibriosis. *Clin Lab Med.* 35(2):273-88.
- Jaton K, Greub G. (2014). Clinical microbiologists facing an anthrax alert. *Clin Microbiol Infect.* 20(6):503-6.
- Joniec J, Kołodziej M, Bartoszcze M, Kocik J, Knap J. (2012). Research on prevention and treatment of hemorrhagic fevers. *Ann Agric Environ Med.* 19(2):165-71.
- Kamal SM, Rashid AK, Bakar MA, Ahad MA. (2011). Anthrax: an update. *Asian Pac J Trop Biomed.* 1(6):496-501.
- Kaur M, Singh S, Bhatnagar R. (2013). Anthrax vaccines: present status and future prospects. *Expert Rev Vaccines.* 12(8):955-70.
- Kayabas U, Karahocagil MK, Ozkurt Z, Metan G, Parlak E, Bayindir Y, Kalkan A, Akdeniz H, Parlak M, Simpson AJ, Doganay M. (2012). Naturally occurring cutaneous anthrax: antibiotic treatment and outcome. *Chemotherapy.* 58(1):34-43.
- Keddy KH, Sooka A, Parsons MB, Njanpop-Lafourcade BM, Fitchet K, Smith AM. (2013). Diagnosis of *Vibrio cholerae* O1 infection in Africa. *J Infect Dis.* 208 Suppl 1:S23-31.
- Kersh GJ. (2013). Antimicrobial therapies for Q fever. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 11(11):1207-14.
- Kim J, Gedi V, Lee SC, Cho JH, Moon JY, Yoon MY. (2015). Advances in Anthrax Detection: Overview of Bioprobes and Biosensors. *Appl Biochem Biotechnol.* 176(4):957-77.
- Kostrzewa RM, Kostrzewa RA, Kostrzewa JP. (2015). Botulinum neurotoxin: Progress in negating its neurotoxicity; and in extending its therapeutic utility via molecular engineering. MiniReview. *Peptides.* 72:80-7.
- Kumar S, Ménoret A, Ngoi SM, Vella AT. (2010). The systemic and pulmonary immune response to staphylococcal enterotoxins. *Toxins (Basel).* 2(7):1898-912.
- Lane JM. (2011). Remaining questions about clinical variola major. *Emerg Infect Dis.* 17(4):676-80.
- Lani R, Moghaddam E, Haghani A, Chang LY, Abu-Bakar S, Zandi K. (2014). Tick-borne viruses: a review from the perspective of therapeutic approaches. *Ticks Tick Borne Dis.* 5(5):457-65.
- Lederer SE. (2002). Porto Ricochet: Joking about Germs, Cancer, and Race Extermination in the 1930s. *American Lit His.* 14(4):720-46.
- Lee S, Chu FS. (1981). Radioimmunoassay of T-2 toxin in biological fluids. *J Assoc Off Anal Chem.* 64(3):684-8.
- Leggiadro RJ. (2000). The threat of biological terrorism: a public health and infection control reality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 21(1):53-6.
- Ler SG, Lee FK, Gopalakrishnakone P. (2006). Trends in detection of warfare agents. Detection methods for ricin, staphylococcal enterotoxin B and T-2 toxin. *J Chromatogr A.* 1133(1-2):1-12.
- Li P, Zhang Z, Hu X, Zhang Q. (2013). Advanced hyphenated chromatographic-mass spectrometry in mycotoxin determination: current status and prospects. *Mass Spectrom Rev.* 32(6):420-52.
- Liang H, Lee M, Jin X. (2016). Guiding dengue vaccine development using knowledge gained from the success of the yellow fever vaccine. *Cell Mol Immunol.* 13(1):36-46.
- Linthicum KJ, Britch SC, Anyamba A. (2016). Rift Valley Fever: An Emerging Mosquito-Borne Disease. *Annu Rev Entomol.* 2016;61:395-415.
- Löhmus M, Janse I, van de Goot F, van Rotterdam BJ. (2013). Rodents as potential couriers for bioterrorism agents. *Bio Secur Bioterror.* 11 Suppl 1:S247-57.
- Lury KM, Castillo M. (2004). Eastern equine encephalitis: CT and MRI findings in one case. *Emerg Radiol.* 11(1):46-8.
- Lübbert C. (2016). Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 14(2):193-206.
- Mandal S, Mandal MD, Pal NK. (2011). Cholera: a great global concern. *Asian Pac J Trop Med.* 4(7):573-80.

- Marks JD. Medical aspects of biologic toxins. *Anesthesiol Clin North America*. 2004 Sep;22(3):509-32, vii.
- Martin S, Lopez AL, Bellos A, Deen J, Ali M, Alberti K, Anh DD, Costa A, Grais RF, Legros D, Luquero FJ, Ghai MB, Perea W, Sack DA. (2014). Post-licensure deployment of oral cholera vaccines: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 92(12):881-93.
- Matua GA, Van der Wal DM, Locsin RC. (2015). Ebola hemorrhagic fever outbreaks: strategies for effective epidemic management, containment and control. *Braz J Infect Dis*. 19(3):308-13.
- Matyas BT, Nieder HS, Telford SR 3rd. (2007). Pneumonic tularemia on Martha's Vineyard: clinical, epidemiologic, and ecological characteristics. *Ann N Y Acad Sci*. 1105:351-77.
- Maurin M, Gyuranecz M. (2016). Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*. 16(1):113-24.
- Mazokopakis EE, Karefilakis CM, Starakis IK. (2010). Q fever endocarditis. *Infect Disord Drug Targets*. 10(1):27-31.
- McCullum AM, Damon IK. (2014). Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 58(2):260-7.
- Medscape. (2017). Botulism Workup. Laboratory Studies. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/213311-workup>. Last accessed: November 30, 2017.
- Medscape. (2017). Cholera Workup. Approach Considerations. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/962643-workup>. Last accessed: November 30, 2017.
- Meltzer E. (2012). Arboviruses and viral hemorrhagic fevers (VHF). *Infect Dis Clin North Am*. 26(2):479-96.
- Metzger WG, Köhler C, Mordmüller B. (2015). Lessons from a modern review of the smallpox eradication files. *J R Soc Med*. 108(12):473-7.
- Million M, Raoult D. (2015). Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *J Infect*. 71 Suppl 1:S2-9.
- Moffatt JH, Newton P, Newton HJ. (2015). Coxiella burnetii: turning hostility into a home. *Cell Microbiol*. 17(5):621-31.
- Musshoff F, Madea B. (2009). Ricin poisoning and forensic toxicology. *Drug Test Anal*. 1(4):184-91.
- National Security Archive Electronic Briefing Book No. 61. (2001). The National Security Archive. <http://nsarchive.gwu.edu/NSAEBB/NSAEBB61/>
- Nikiforov VV, Gao H, Zhou L, Anisimov A. (2016). Plague: Clinics, Diagnosis and Treatment. *Adv Exp Med Biol*. 918:293-312.
- Njeru J, Henning K, Pletz MW, Heller R, Neubauer H. (2016). Q fever is an old and neglected zoonotic disease in Kenya: a systematic review. *BMC Public Health*. 16:297.
- Noah DL, Huebner KD, Darling RG, Waeckerle JF. (2002). The history and threat of biological warfare and terrorism. *Emerg Med Clin North Am*. 20(2):255-71.
- Noeller TP. (2001). Biological and chemical terrorism: recognition and management. *Cleve Clin J Med*. 68(12):1001-2, 1004-9, 1013-6.
- Oany AR, Ahmad SA, Hossain MU, Jyoti TP. (2015). Identification of highly conserved regions in L-segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and immunoinformatic prediction about potential novel vaccine. *Adv Appl Bioinform Chem*. 8:1-10.
- Oseasohn R, Ahmad S, Islam MA, Rahman AS. (1966). Clinical and bacteriological findings among families of cholera patients. *Lancet*. 1(7433):340-2.
- Owen JL, Yang T, Mohamadzadeh M. (2015). New insights into gastrointestinal anthrax infection. *Trends Mol Med*. 21(3):154-63.
- Oyston PC, Sjøstedt A, Titball RW. (2004). Tularaemia: bioterrorism defence renews interest in Francisella tularensis. *Nat Rev Microbiol*. 2(12):967-78.
- Oyston PC, Williamson ED. (2013). Prophylaxis and therapy of plague. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 11(8):817-29.
- Paessler S, Weaver SC. (2009). Vaccines for Venezuelan equine encephalitis. *Vaccine*. 27 Suppl 4:D80-5.
- Papaloucas M, Papaloucas C, Stergioulas A. (2008). Ricin and the assassination of Georgi Markov. *Pak J Biol Sci*. 11(19):2370-1.
- Parlak E, Parlak M, Atli SB. (2015). Unusual cause of fatal anthrax meningitis. *Cutan Ocul Toxicol*. 34(1):77-9.
- Parrino J, Graham BS. (2006). Smallpox vaccines: Past, present, and future. *J Allergy Clin Immunol*. 118(6):1320-6.
- Patt HA, Feigin RD. (2002). Diagnosis and management of suspected cases of bioterrorism: a pediatric perspective. *Pediatrics*. 109(4):685-92.
- Pechous RD, Sivaraman V, Stasulli NM, Goldman WE. (2011). Pneumonic Plague: The Darker Side of Yersinia pestis. *Trends Microbiol*. 24(3):190-7.
- Peraica M, Radić B, Lucić A, Pavlović M. (1999). Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bull World Health Organ*. 77(9):754-66.
- Phillipotts RJ, Wright AJ. (1999). TC-83 vaccine protects against airborne or subcutaneous challenge with heterologous mouse-virulent strains of Venezuelan equine encephalitis virus. *Vaccine*. 17(7-8):982-8.
- Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. (2010). Staphylococcal enterotoxins. *Toxins (Basel)*. 2(8):2177-97.
- Piquet AL, Cho TA. (2011). The Clinical Approach to Encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 May;16(5):45.

- Pita R, Romero A. (2014). Toxins as Weapons: A Historical Review. *Forensic Sci Rev.* 26(2):85-96.
- Quiroz E, Aguilar PV, Cisneros J, Tesh RB, Weaver SC. (2009). Venezuelan equine encephalitis in Panama: fatal endemic disease and genetic diversity of etiologic viral strains. *PLoS Negl Trop Dis.* 3(6):e472.
- Racsa LD, Kraft CS, Olinger GG, Hensley LE. Viral Hemorrhagic Fever Diagnostics. *Clin Infect Dis.* 2016;62(2):214-9.
- Ramamurthy T, Sharma NC. (2014). Cholera outbreaks in India. *Curr Top Microbiol Immunol.* 379:49-85.
- Ranjbar R, Behzadi P, Mammina C. (2016). Respiratory Tularemia: Francisella Tularensis and Microarray Probe Designing. *Open Microbiol J.* 10:176-182.
- Raoult D, Mouffok N, Bitam I, Piarroux R, Drancourt M. (2013). Plague: history and contemporary analysis. *J Infect.* 66(1):18-26.
- Raoult D. (1990). Host factors in the severity of Q fever. *Ann N Y Acad Sci.* 590:33-8.
- Rebagliati V, Philippi R, Tornese M, Paiva A, Rossi L, Troncoso A. (2009). Food-borne botulism in Argentina. *J Infect Dev Ctries.* 3(4):250-4.
- Rheingans R, Amaya M, Anderson JD, Chakraborty P, Atem J. (2014). Systematic review of the economic value of diarrheal vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 10(6):1582-94.
- Rich V. (1995). Japanese war-time experiments come to light. *Lancet.* 346(8974):566.
- Riedel S. (2004). Biological warfare and bioterrorism: a historical review. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 17(4):400-6.
- Rife P. (2003). The Pariah Files: 25 Dark Secrets You're Not Supposed to Know. Lincoln: iUniverse, 3.
- Rivera A, Messaoudi I. (2016). Molecular mechanisms of Ebola pathogenesis. *J Leukoc Biol.* 100(5):889-904.
- Roffey R, Tegnell A, Elgh F. (2002). Biological warfare in a historical perspective. *Clin Microbiol Infect.* 8(8):450-4.
- Rojek A, Horby P, Dunning J. (2017). Insights from clinical research completed during the west Africa Ebola virus disease epidemic. *Lancet Infect Dis.* pii: S1473-3099(17)30234-7.
- Romero JR, Newland JG. (2003). Viral meningitis and encephalitis: traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis.* 14(2):72-82.
- Rosenbloom M, Leikin JB, Vogel SN, Chaudry ZA. (2002). Biological and chemical agents: a brief synopsis. *Am J Ther.* 9(1):5-14.
- Rougeron V, Feldmann H, Grard G, Becker S, Leroy EM. (2015). Ebola and Marburg haemorrhagic fever. *J Clin Virol.* 64:111-9.
- Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. (2004). Cholera. *Lancet.* 363(9404):223-33.
- Sattin RW, Roisin A, Kafriksen ME, Dugan JB, Farer LS. (1984). Epidemic of gynecomastia among illegal Haitian entrants. *Public Health Rep.* 1984 Sep-Oct;99(5):504-10.
- Schep LJ, Temple WA, Butt GA, Beasley MD. (2009). Ricin as a weapon of mass terror--separating fact from fiction. *Environ Int.* 35(8):1267-71.
- Schotthoefer AM, Bearden SW, Holmes JL, Vetter SM, Montenieri JA, Williams SK, Graham CB, Woods ME, Eisen RJ, Gage KL. (2011). Effects of temperature on the transmission of Yersinia Pestis by the flea, Xenopsylla Cheopis, in the late phase period. *Parasit Vectors.* 4:191.
- Scola BL. (2002). Current laboratory diagnosis of Q fever. *Semin Pediatr Infect Dis.* 13(4):257-62.
- Sejvar J. (2014). Neuroepidemiology and the epidemiology of viral infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol.* 123:67-87.
- Shives KD, Tyler KL, Beckham JD. (2017). Molecular mechanisms of neuroinflammation and injury during acute viral encephalitis. *J Neuroimmunol.* pii: S0165-5728(16)30433-7.
- Silverman MA, Misasi J, Smole S, Feldman HA, Cohen AB, Santagata S, McManus M, Ahmed AA. (2013). Eastern equine encephalitis in children, Massachusetts and New Hampshire, USA, 1970-2010. *Emerg Infect Dis.* 19(2):194-201.
- Skovgaard N. (1992). Microbiological aspects and technological need: technological needs for nitrates and nitrites. *Food Addit Contam.* 9(5):391-7.
- Slifka MK, Hanifin JM. (2004). Smallpox: the basics. *Dermatol Clin.* 2004 Jul;22(3):263-74, vi.
- Smith KA. (2013). Smallpox: can we still learn from the journey to eradication? *Indian J Med Res.* 137(5):895-9.
- Snowden J, Stovall S. (2011). Tularemia: retrospective review of 10 years' experience in Arkansas. *Clin Pediatr (Phila).* 50(1):64-8.
- Solomon IH, Milner DA Jr. (2017). Histopathology of vaccine-preventable diseases. *Histopathology.* 70(1):109-122.
- Spivak L, Hendrickson RG. (2005). Ricin. *Crit Care Clin.* 21(4):815-24, viii.
- Stirpe F. (2004). Ribosome-inactivating proteins. *Toxicol.* 44(4):371-83.
- Sweeney DA, Hicks CW, Cui X, Li Y, Eichacker PQ. (2011). Anthrax infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 184(12):1333-41.
- Tai PW, Chen LC, Huang CH. (2005). Hanta hemorrhagic fever with renal syndrome: a case report and review. *J Microbiol Immunol Infect.* 38(3):221-3.

- Tärnvik A, Chu MC. (2007). New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1105:378-404.
- Taylor KG, Paessler S. (2013). Pathogenesis of Venezuelan equine encephalitis. *Vet Microbiol.* 167(1-2):145-50.
- Tegos GP. (2013). Biodefense: trends and challenges in combating biological warfare agents. *Virulence.* 4(8):740-4.
- The Center for Food Security and Public Health. (2004). Staphylococcal Enterotoxin B. Available at: [http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/staphylococcal\\_enterotoxin\\_b.pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/staphylococcal_enterotoxin_b.pdf). Last accessed: November 30, 2017.
- Thèves C, Biagini P, Crubézy E. (2014). The rediscovery of smallpox. *Clin Microbiol Infect.* 20(3):210-8.
- Tipu HN. (2016). Immunoinformatic Analysis of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus Glycoproteins and Epitope Prediction for Synthetic Peptide Vaccine. *J Coll Physicians Surg Pak.* 26(2):108-12.
- Toltzis P. (1991). Viral encephalitis. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1991;6:111-36.
- Trevisatano SI. (2007). The 'Hittite plaque' an epidemic of tularemia and the first record of biological warfare. *Med Hypotheses.* 69: 1371-4.
- Ulu-Kilic A, Doganay M. (2014). An overview: tularemia and travel medicine. *Travel Med Infect Dis.* 12(6 Pt A):609-16.
- University of Minnesota. (2017). Environmental Health and Safety. Bio Basics Fact Sheet: Guidelines for Work with Toxins of Biological Origin. Available at: <http://www.dehs.umn.edu/PDFs/Toxins.pdf>. Last accessed: November 30, 2017.
- US National Library of Medicine, Specialized Information Services. (2011). Smallpox (alias of Variola major). Isolation and Decontamination. Available at: <https://webwisser.nlm.nih.gov//get-SubstanceData.do?substanceId=439&displaySubstanceName=Variola%20major&STCCID=&UNNAID=&selectedDataMenuItemID=107>. Last accessed: November 30, 2017.
- Uzun MÖ, Yanik K, Erdem M, Kostakoglu U, Yilmaz G, Tanriverdi Çaycı Y. (2015). Epidemiological and clinical characteristics and management of oropharyngeal tularemia outbreak. *Turk J Med Sci.* 45(4):902-6.
- Valarcher JF, Häggglund S, Juremalm M, Blomqvist G, Renström L, Zohari S, Leijon M, Chirico J. (2015). Tick-borne encephalitis. *Rev Sci Tech.* 34(2):453-66.
- Verma SK, Tuteja U. Plague Vaccine Development: Current Research and Future Trends. *Front Immunol.* 7:602.
- Villar RG, Elliott SP, Davenport KM. (2006). Botulism: the many faces of botulinum toxin and its potential for bioterrorism. *Infect Dis Clin North Am.* 20(2):313-27, ix.
- Wagar E. (2016). Bioterrorism and the Role of the Clinical Microbiology Laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 29(1):175-89.
- Walsh M. (2003). Smallpox: the disease and strategies for its control. *Nurs Times.* 98(51):26-7.
- Wampler RA, Blanton TS. (2001). Volume 5. Anthrax in Sverdlovsk. U.S. Intelligence on the Deadliest Modern Outbreak.
- Waterer GW, Robertson H. (2009). Bioterrorism for the respiratory physician. *Respirology.* 14(1):5-11.
- Watts J. (1998). Japan taken to court over germ-warfare allegations. *Lancet.* 351(9103):657.
- Weant KA, Bailey AM, Fleishaker EL, Justice SB. (2014). Being prepared: bioterrorism and mass prophylaxis: part II. *Adv Emerg Nurs J.* 36(4):307-17.
- Weaver SC, Salas R, Rico-Hesse R, Ludwig GV, Oberste MS, Boshell J, Tesh RB. (1996). Re-emergence of epidemic Venezuelan equine encephalomyelitis in South America. VEE Study Group. *Lancet.* 1996 Aug 17;348(9025):436-40.
- Wheelis M. (2002). Biological Warfare at the 1346 Siege of Caffa. *Emerg Infect Dis.* 02;8(9):971-975.
- White RM. (2006). Effects of untreated syphilis in the negro male, 1932 to 1972: a closure comes to the Tuskegee study, 2004. *Urology.* 67(3):654.
- Williamson ED, Dyson EH. (2015). Anthrax prophylaxis: recent advances and future directions. *Front Microbiol.* 6:1009.
- Wilson SC, Layton RC. (2004). The microbial status and remediation of contents in mold-contaminated structures. *Adv Appl Microbiol.* 55:425-35.
- Woloshuk CP, Shim WB. (2013). Aflatoxins, fumonisins, and trichothecenes: a convergence of knowledge. *FEMS Microbiol Rev.* 37(1):94-109.
- Worbs S, Köhler K, Pauly D, Avondet MA, Schaer M, Dorner MB, Dorner BG. (2011). Ricinus communis intoxications in human and veterinary medicine-a summary of real cases. *Toxins (Basel).* 3(10):1332-72.
- Wu F, Groopman JD, Pestka JJ. (2014). Public health impacts of foodborne mycotoxins. *Annu Rev Food Sci Technol.* 5:351-72.
- Yang L, Zhao Z, Wu A, Deng Y, Zhou Z, Zhang J, Hou J. (2013). Determination of trichothecenes A (T-2 toxin, HT-2 toxin, and diacetoxyscirpenol) in the tissues of broilers using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 942-943:88-97.

- Yu VL. (1979). *Serratia marcescens*: historical perspective and clinical review. *N Engl J Med.* 300(16):887-93.
- Zain ME. (2011). Impact of mycotoxins on humans and animals. *J Saudi Chem Soc.* 15 (2):129-44.
- Zakham F, Al-Habal M, Taher R, Alaoui A, El Mzi-bri M. (2017). Viral hemorrhagic fevers in the Ti-hamah region of the western Arabian Peninsula. *PLoS Negl Trop Dis.* 11(4):e0005322.
- Zapanta PE, Ghorab S. (2014). Age of Bioterrorism: Are You Prepared? Review of Bioweapons and Their Clinical Presentation for Otolaryngologists. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 151(2):208-14.
- Zapor M, Fishbain JT. (2004). Aerosolized biologic toxins as agents of warfare and terrorism. *Respir Care Clin N Am.* 10(1):111-22.
- Zargar A, Maurin M, Mostafavi E. (2015). Tularemia, a re-emerging infectious disease in Iran and neighboring countries. *Epidemiol Health.* 37:e2015011.
- Zeppelini CG, de Almeida AM, Cordeiro-Estrela P. (2016). Zoonoses As Ecological Entities: A Case Review of Plague. *PLoS Negl Trop Dis.* 10(10):e0004949.
- Zhang JC, Sun L, Nie QH. (2010). Botulism, where are we now? *Clin Toxicol (Phila).* 48(9):867-79.

