

**BULAŞICI HASTALIKLARIN
İHBARI VE BİLDİRİM SİSTEMİ
STANDART TANI, SÜRVEYANS
VE
LABORATUVAR REHBERİ**



Şarbon

Anthrax
Milzbrand
Splenic fever
Karakabarcık

Dr.Serhat BİRENGEL

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÇEP Öğrenme düzeyi

- ÖNTANI
- KORUNMA
- Sevk

ÖĞRENME DÜZEYİ	AÇIKLAMA
A	Acil durumu tanıyarak acil tedavisini yapabilmeli, gerektiğinde uzmana yönlendirebilmeli.
ÖnT	Ön tanı koyarak gerekli ön işlemleri yapıp uzmana yönlendirebilmeli.
T	Tanı koyabilmeli ve tedavi hakkında bilgi sahibi olmalı, gerekli ön işlemleri yaparak uzmana yönlendirmeli.
TT	Tanı koyabilmeli, tedavi edebilmeli.
İ	Birinci basamak koşullarında uzun süreli izlem ve kontrolünü yapabilmeli.
K	Korunma önlemlerini (birincil, ikincil, üçüncül korunmadan uygun olan/ olanları) uygulayabilmeli.

DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER

Dönem 1, 2 ve 3'te edinilen "Yapı ve işlev bilgisi" ile "Yapı ve işlev bozuklukları bilgisi" kapsamındaki Temel ve genel mikrobiyoloji, fizyopatoloji, farmakoloji, patoloji, semptomdan tanıya yaklaşım ilkeleri'nden :

1. **Konak-parazit ilişkileri**
2. **Virülans ve patojenite (bakteriyel)**
3. **Akut inflamasyon bilgisi**
4. Lökositoz, lökopeni fizyopatolojisi
5. **Septik şok fizyopatolojisi**
6. Lenf düğümlerinin yapısı, işlevi, gelişmesi, lenfatik sistem anatomisi, organlar (dalak, timus, lenf bezleri, kemik iliği, ...)
7. Kan-Beyin bariyeri ve BOS dolaşımı
8. **Bacillus'ların genel özellikleri**
9. **Hastaya klinik yaklaşım prensipleri**
 - a) Ateş nedenleri, tipleri, ateşi olan hastaya yaklaşım ve ayırıcı tanı
 - b) Diyaresi olan hastaya yaklaşım
 - c) Lenfadenopatili hastaya yaklaşım
 - d) Şuur bulanıklığı olan hastaya yaklaşım
10. Öksürük, balgam, hemoptizi, solunum sıkıntısı olan hastaya yaklaşım
11. Gram pozitif bakterilere etki eden antibiyotikler (beta laktyamlar, glikopeptidler, florokinolonlar, vd.), etki mekanizmaları, grupları, direnç mekanizmaları, uygulama şekilleri, antimikrobiyal duyarlılık testleri
12. Dezenfeksiyon yöntemleri

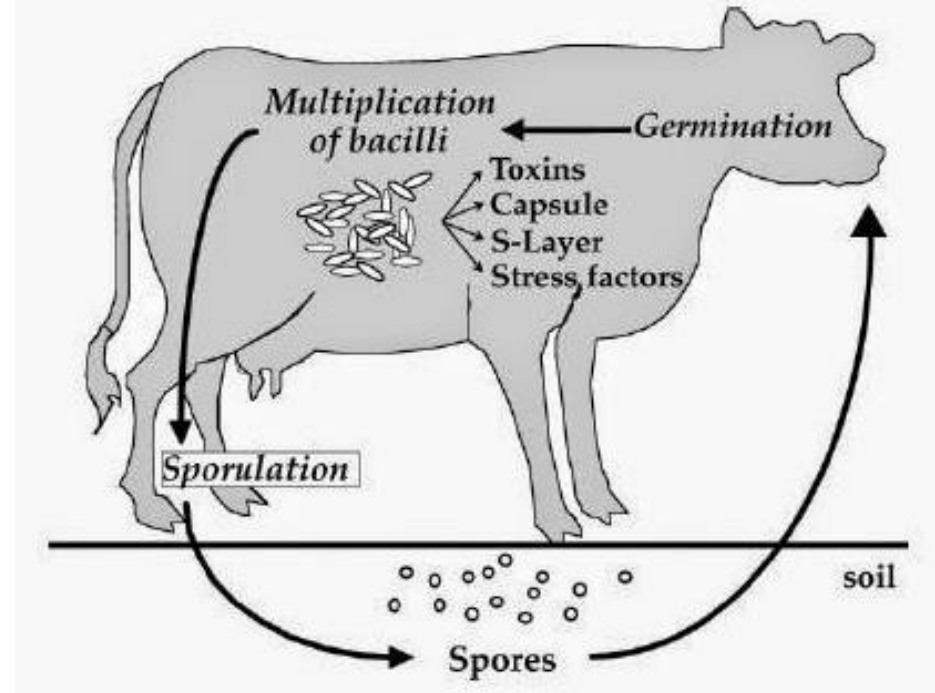
Dersin Kodu ve İsmi	TIP449 Şarbon
Dersin Sorumlusu	Doç.Dr. Mehmet Serhat Birengel
Dersin Düzeyi	Yüksek Lisans
Dersin Kredisi	Ulusal 3/ AKTS 4
Dersin Türü	Zorunlu / Teorik
Dersin İçeriği	<p>Etken bakteri Bacillus anthracis'in neden olduğu şarbon hastalığı evcil hayvanlardan (inek, koyun, keçi, v.b.) insanlara doğrudan temas veya hayvan ürünleri aracılığı ile bulaşan yaygın bir zoonozdur. İnsan şarbonu bir çok ülkede ciddi bir problemdir ve atlayıcı salgın potansiyeli taşır (özellikle gastrointestinal form). Pulmoner şarbon (solunum yolu ile bulaşan tip) başlıca mesleki bir hastalık iken biyolojik savaş tehdidinde de akla getirilmelidir. Şarbon hayvan ürünleri ticareti üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir. Şarbonun kontrolü onun hayvan ürünlerinde önlenmesi temeline dayanır; yalnızca insanların korunması temelindeki programlar pahalıdır ve endüstriyel olarak maruz kalanlar haricinde muhtemelen etkisizdir. Sürveyans, kontrol programlarının monitörize edilmesinde ve salgınların saptanmasında önemlidir.</p> <p>Bu derste şarbonun tanımı, bulaşma yolu, klinik görünümü, öntanı ve hastanın acil ilk tedavi yaklaşımı/sevk edilmesi ile şarbondan korunma yolları aktarılmaktadır.</p>
Dersin Amacı	<p>Şarbonun birinci basamak sağlık kuruluşlarından itibaren tanı konularak, acil ilk tedavi yaklaşımı/sevk edilmesini sağlamak ve şarbondan korunma yolları konularında bilgi, beceri ve tutum kazandırmak.</p>
Dersin Süresi	1 saat/ hafta
Eğitim Dili	Türkçe
Ön Koşul	-
Önerilen Kaynaklar	<p>Kenneth H Wilson, MDClinical manifestations and diagnosis of anthrax. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-anthrax?search=anthrax&source=search_result&selectedTitle=1~111&usage_type=default&display_rank=1</p>
Dersin Kredisi	4
Laboratuvar	-
Diğer-1	-

► *Bacillus anthracis*

► Ot yiyen hayvanların (koyun, keçi, sığır, manda, ...) hastalığı, **sporlar ile bulaş !**

► Zoonoz

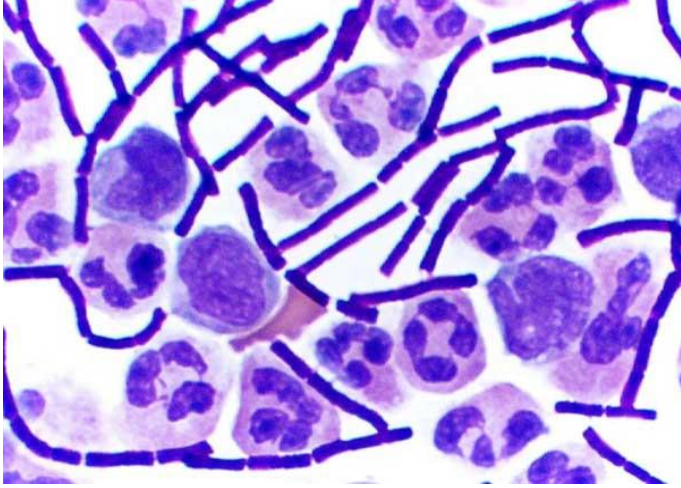
- Hayvanlardaki hastalık,
- Topraktaki **sporların otlarken alınması**,
 - Canlanma, çoğalma
 - Barsaklardan kan yoluyla iç organlara,
 - Kanamalar (ağız, burun, genital, anal)
 - Toksik etkilerle, hayvan şişerek ölür
 - Kanı pıhtılaşmaz, eti kararır





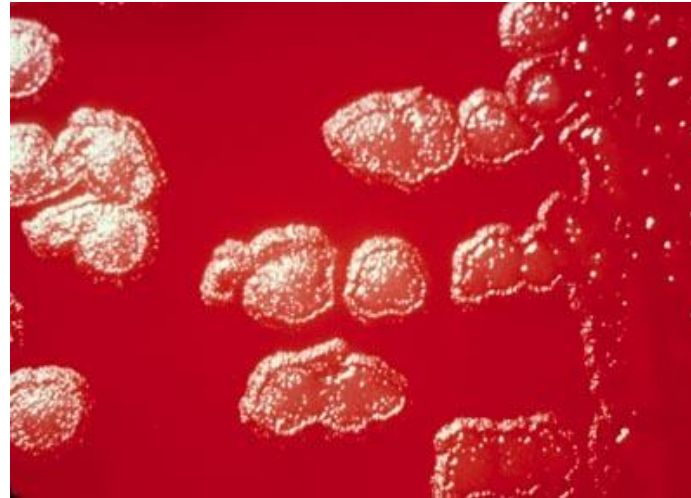
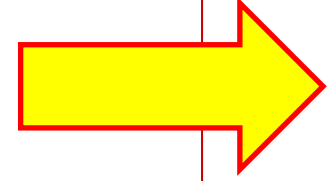
İnsanlara bulaşma tesadüfi / mesleki :

- ▶ **Deri, yünü, organları, vücut sekresyonları ile**
 1. **Kesme,yüzme, taşıma, bakım, ... sırasında sporların bütünlüğü bozulmuş deriden,**
 2. **inhale edilerek veya**
 3. **iç organlarının iyi pişirilmeden yenilmesiyle bulaşma sözkonusudur.**



B. anthracis

- ▶ Aerob, **gram pozitif**, kültür izolatları bambu kamışı görünümünde, kapsüllü,
- ▶ Kanlı agarda hemoliz yapmayan, kirli gri renkli R koloniler, tüpteki jelatinli besiyerinde ters çam ağacı görüntüsü.
- ▶ **60°C üzerinde 30dk.da ölür,**
- ▶ **Canlı vücudu dışında spor oluşur (dayanıklı)**



Spor formu

► İnfeksiyonun bulaşmasından sorumlu,

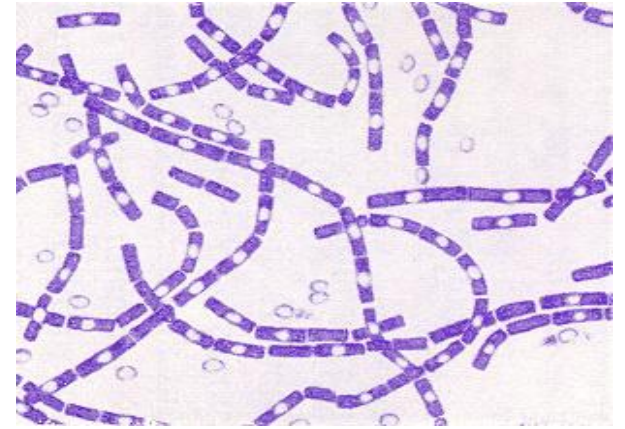
- Doğada senelerce (50-60) canlı

◦ **Kaynatmakla ölmez**

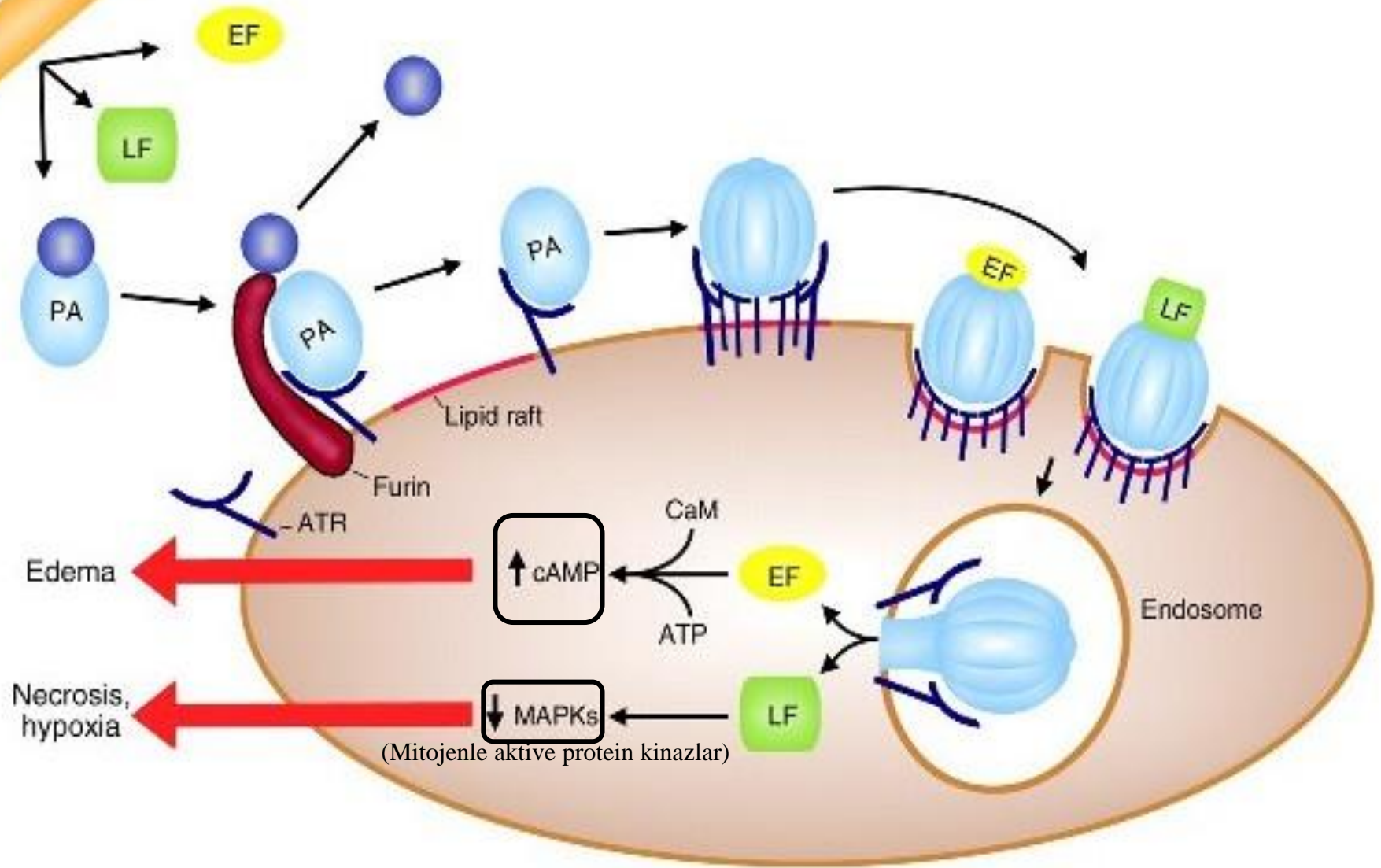
- **Nemli sıcaklıkta 120°C'de 15-20 dakikada (otoklav, düdüklü tencere),**
- **140°C kuru sıcaklıkta 30 dakika veya 180°C kuru ısıda (Pastör fırını) 2 dakikada ölür.**

◦ **Pratikte kullanılan dezenfektanlara da dayanıklı:**

- %0.1 süblime içinde 70 saat,
- %3 formolde 3 gün canlı kalabilir;
- **Sadece yüksek konsantrasyondaki formaldehit (%5-10) ve glutaraldehit (%2-4) ile inaktive olur.**

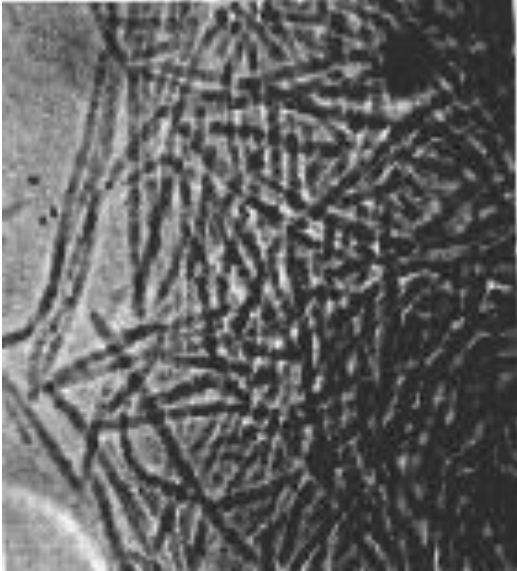


B. anthracis



Tarihçe

1877	Koch
1880-81	Greenfield-Pasteur'ün aşıları
1895	Sclavo Serum tedavisi
1937	Sterne'in aşısı
1944	Penisilin
1950'ler	Toksin, İnsan aşısı
1980'ler	Plasmid Genetiği



SÜRVEYANS GEREKÇELERİ

Etken bakteri *Bacillus anthracis*'in neden olduğu şarbon hastalığı evcil hayvanlardan (inek, koyun, keçi, v.b.) insanlara doğrudan temas veya hayvan ürünleri aracılığı ile bulaşan yaygın bir zoonozdur. İnsan şarbonu bir çok ülkede ciddi bir problemdir ve patlayıcı salgın potansiyeli taşır (özellikle gastrointestinal form). Pulmoner şarbon (solunum yolu ile bulaşan tip) başlıca mesleki bir hastalık iken biyolojik savaş tehdidinde de akla getirilmelidir. Şarbon hayvan ürünleri ticareti üzerinde ciddi bir etkiye sahiptir. Şarbonun kontrolü onun hayvan ürünlerinde önlenmesi temeline dayanır; yalnızca insanların korunması temelindeki programlar pahalıdır ve endüstriyel olarak maruz kalanlar haricinde muhtemelen etkisizdir. Sürveyans, kontrol programlarının monitörize edilmesinde ve salgınların saptanmasında önemlidir.

SÜRVEYANS TİPİ

Bildirimi:

- Ülke genelinde hizmet veren bütün sağlık kurumlarından yapılacaktır.
- Şarbon vaka bildirimleri aşağıda belirtilen formlarla, İl Sağlık Müdürlüğüne *olası ve kesin vaka* şeklinde,
- İl Sağlık Müdürlüğü tarafından Sağlık Bakanlığı'na *kesin vaka* şeklinde yapılacaktır.

İhbar:

- Deri şarbonunda ihbar gerekli değildir!
- **Sistemik şarbon olguları İVEDİ** olarak (24 saat içinde, telefon ile) İl Sağlık Müdürlüğüne ihbar edilecektir.
- Klinik örnekler (ve varsa biyoterörist amaçla kullanılmış toz v.b.) **hemen** Referans Laboratuvarına gönderilecektir.
- İl Sağlık Müdürlüğü ve ilgili sağlık kuruluşu tarafından **hemen** epidemiyolojik ilişki (meslek hastalığı veya biyoterör olasılığı) araştırılacaktır.

VAKA TANIMI

Klinik tanımlama:

Çeşitli klinik formlarda akut bir başlangıçla karakterize hastalık. Bunlar;

(a) Lokalize form

- *Kutanöz:* 1-6 günde bir papülden veziküler evreye gelişen, ortası çökük, siyah kabuklu, hafif veya belirgin bir ödemin eşlik ettiği deri lezyonu.

(b) Sistemik formlar

- *Gastrointestinal:* bulantı, kusma, iştahsızlıkla karakterize karın ağrısını takiben ateş
- *Pulmoner:* akut viral hastalık benzeri kısa prodromu takiben hızlı başlangıçlı hipoksi, dispne ve yüksek ateşle birlikte akciğer grafisinde mediastinal genişleme bulgusu.
- *Meningeal:* genellikle bütün sistemik enfeksiyonlarda olduğu gibi konvülsiyon, bilinç kaybı, meningeal semptom ve bulgularla yüksek ateşli akut başlangıç.

Şarbon - Klinik formları

► Lokalize

– Kutanöz → Deri (Cilt)

► Sistemik

1. Gastrointestinal → a. Orofarengeal

b. İntestinal

2. Pulmoner → Akciğer

3. Menengeal → Beyin

SEPSİS/Menenjit'e

ilerleme mortalite ihtimali ↑↑↑

Epidemiyoloji

- ▶ Afrika, Orta Doğu, Güney Asya ülkeleri
- Doğu Anadolu ve İç Anadolu
- İnsan şarbonunun en fazla saptandığı iller
 - Ardahan,
 - Kars,
 - Erzurum,
 - Iğdır,
 - Van,
 - Muş,
 - Yozgat

Bulaş

- Doğrudan temas 1.
- Ülkemizdeki olguların çoğunun bulaş yolu; kontamine materyalle:
 - **Hasta veya ölmüş hayvanın kesilmesi,**
 - **yüzülmesi,**
 - **kanının sıçraması,**
 - **Etinin, sakadatın çiğ/iyi pişirmeden yenmesi,**
 - **derisinin taşınması,**
 - **hayvan karkasının (ceset) korunmasız gömülmesi. .**

Epidemiyoloji

Bulaş kaynaklı

- Tarımsal
 - Deri
 - Gastrointestinal
- Endüstriyel
- Laboratuvar kaynaklı

A. Tarımsal kaynaklı

1. Kutanöz şarbon %95 :

- Deri, kıl, yapağı, süt kapları, karkas et parçaları;
 - Anal/genital, oral, nazal akıntıları ile temas :
 - » El, parmaklar, el bileği, kol, boyun, yüz
- Dönemsel (kurban bayramı, hastalık,...)

2. Gastrointestinal <%1 :

- Çiğ, iyi pişmemiş et,
- Kontamine su tüketimi (ölen hayvanın su kaynaklarına yakın gömülmesi, gıdaya kontaminasyon !)

B. Endüstriyel kaynaklı

- **Pulmoner %5 :**
 - < 5 μ m spor içeren partiküllerin inhalasyonu
 - Yün ve deri sanayi, biyoterörizm.

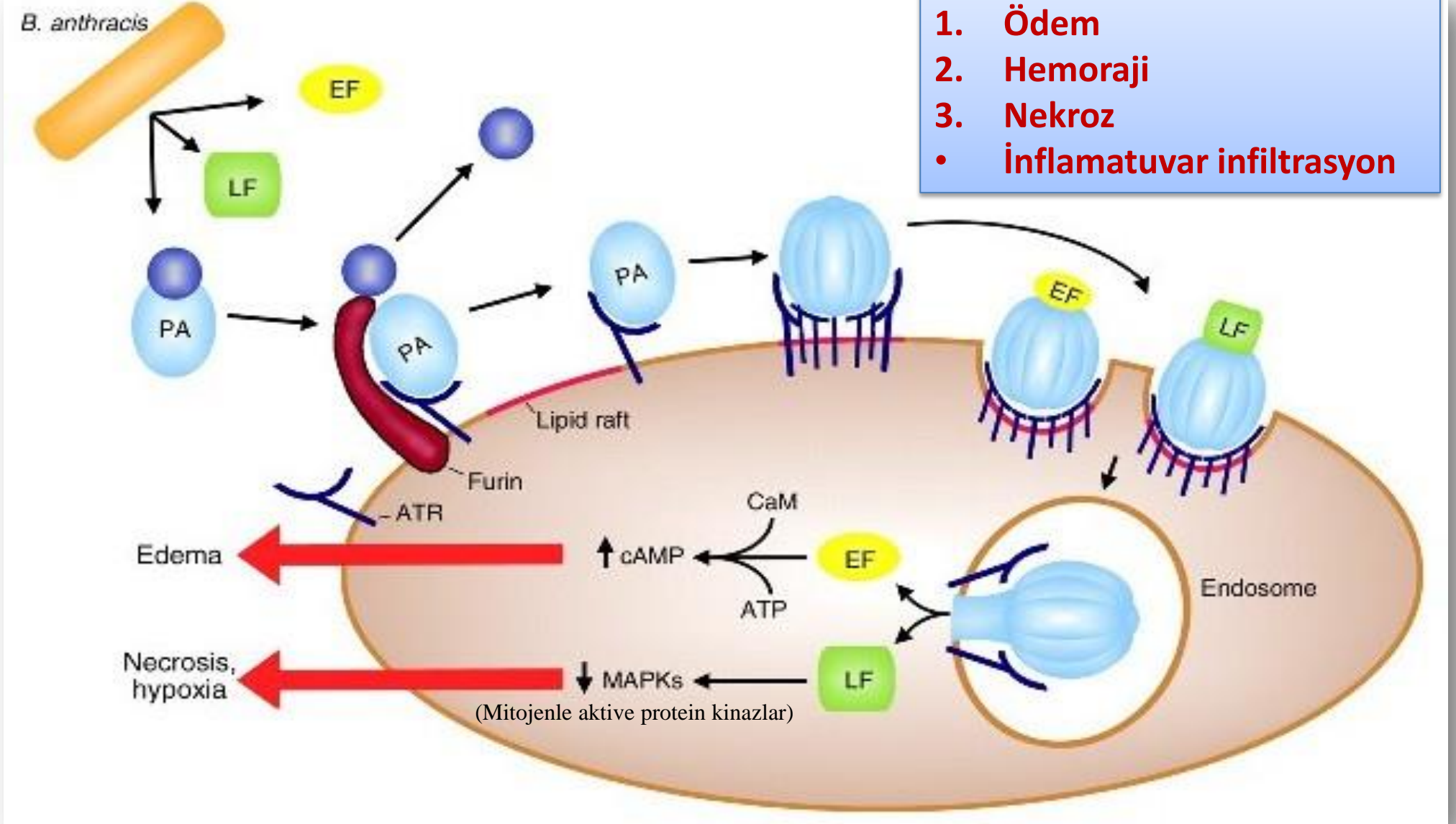
C. Laboratuvar kaynaklı

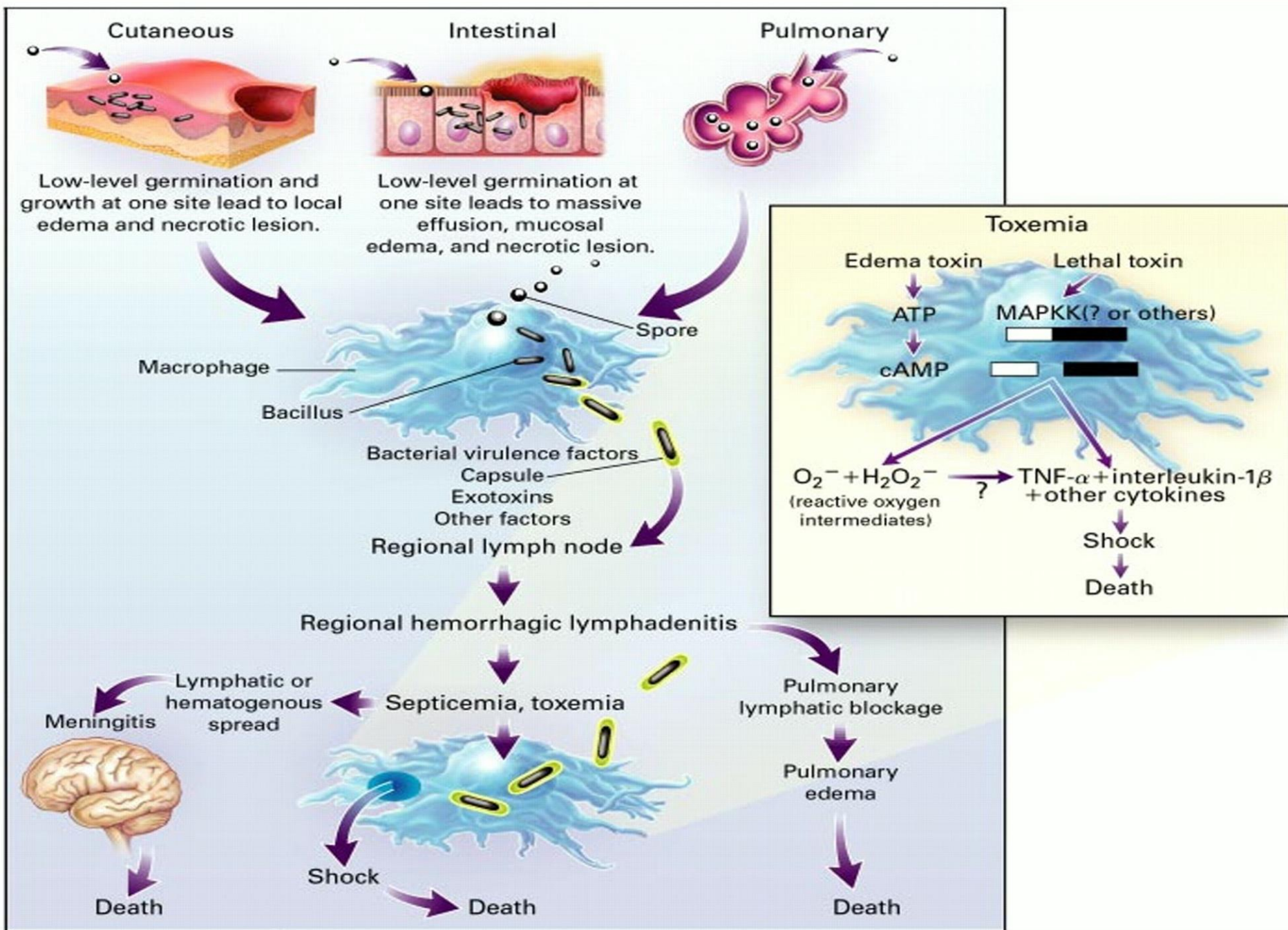
Kutanöz/ gastr/ pulm

PATOLOJİ-PATOGENEZ

Temel patoloji

1. Ödem
 2. Hemoraji
 3. Nekroz
- İnflamatuvar infiltrasyon

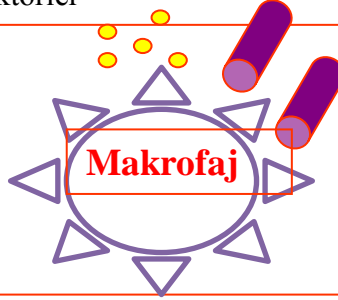




Kutanöz şarbon
Bütünlüğü bozuk deride inokulasyon

Gastrointestinal şarbon
Orofarinks, barsaklarda
(öz. abrazyon, ülserli bölgeler) inokulasyon

Bakteriyel virulans faktörleri
Toksin kompleksi
1. Protektiv Antijen
2. Letal Faktör
3. Ödem Faktör
• **Ödem toksini = (PA+EF)**
• **Letal toksin = (PA+LF)**
Kapsül
Diğer faktörler



Jerminasyon

Jerminasyon

Lokal ödem
Hemoraji
→ *Nekroz*

Masif effüzyon / Mukozal ödem
Nekrotik lezyonlar

Lenfanjit

Bölgesel lenf bezleri

Lenfojen
Hematojen yayılım

Bakteriyemi
Toksemi

Şok

Menenjit

Ex

Patoloji
Patogenez

Deri Şarbonu Klinik

- Kendini sınırlar
- Mortalite: **Tedavisiz %20** (tedaviyle <%1)
- Malign ödem, sepsis, menenjit ile mortalite yüksek.

İnkubasyon : 9 saat-2 hf. (2-7 gün)

▶ **B. anthracis / spor inokülasyonu**

- **Kaşıntı, yanma hissi**

2.-3. gün papül

▶ **3.-4. gün vezikül :**

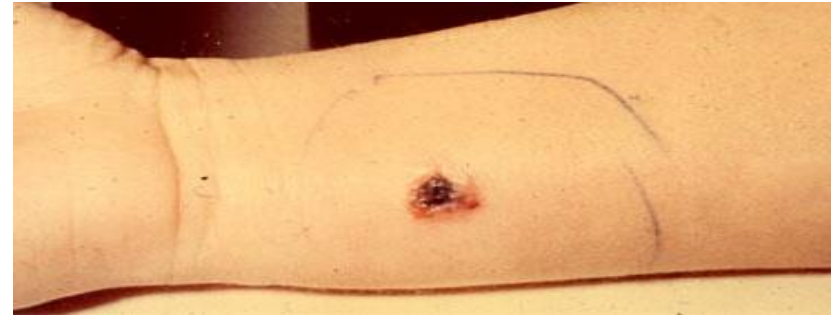
- **İçi kanlı,**
- **çevresi ödemli ve eritemli**

Püstüla maligna, Şarbon püstülü

▶ **5.-7. gün eskar :**

- **Ağrısızdır (nekroz),**
- **Lenfanjit (±)**
- **Bölgesel ağırlı LAP**

▶ **> 10. gün iyileşme**



Lenfanjit

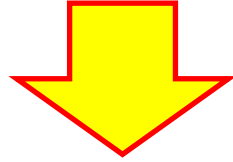






Deri Şarbonu Klinik

- Sistemik semptomlar:
Ateş, kırıklık ve başağrısı.
- Yüz, göz ve boyundaki lezyonlar ciddi lokal ve sistemik reaksiyona yol açar;



- Bül, endürasyon, ciddi ve yayılan ödem: **Malign ödem**
- Yüksek ateş (**sepsis**) ve **toksemi**.
 - Hipotansiyon ve şok,
 - Ex.



Gastrointestinal Şarbon

Klinik

- ▶ Bakteri veya sporu ile kontamine etlerin, sakadatın ve suların tüketimi
- ▶ **Mortalite yüksek; tedaviyle bile %25-60**

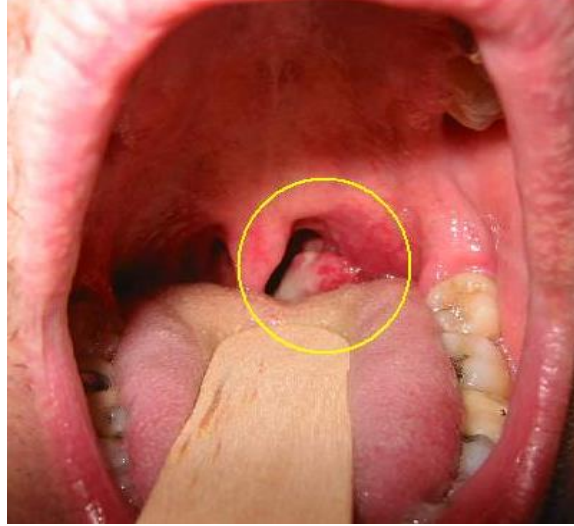
İnkubasyon : 1-7 gün

1. Orofaringeal
2. İntestinal

Gastrointestinal Şarbon -Klinik

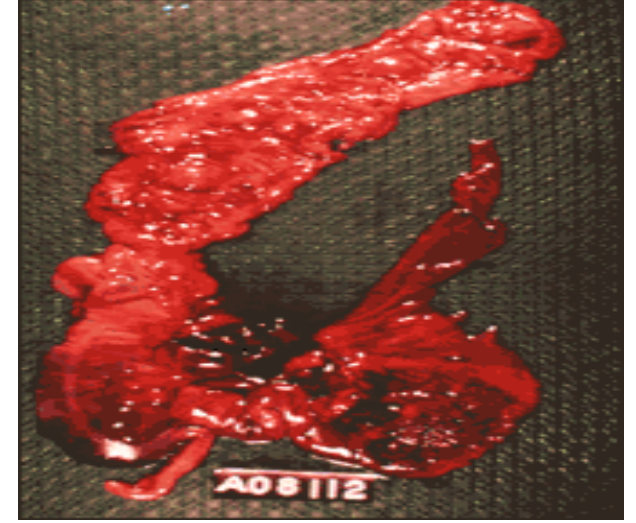
Orofaringeal

- Orofaringeal lezyon,
- Boğaz ağrısı,
- Disfaji,
- Boyunda bölgesel lenfadenopati,
- Ateş,
- Toksemi.

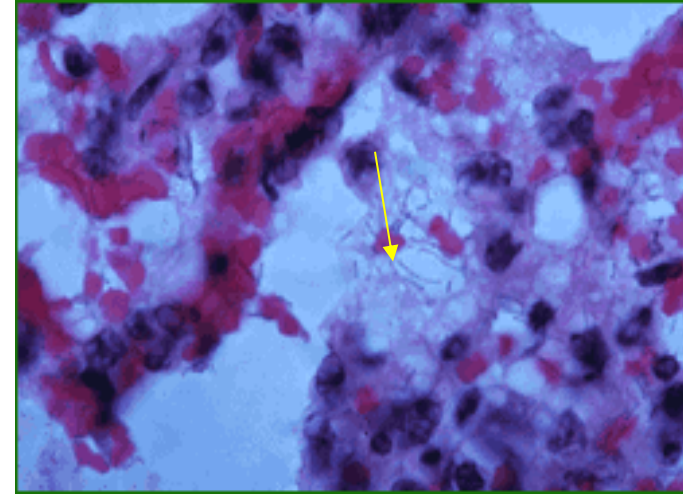


İntestinal

- Bulantı, kusma,
- Ateş,
- Karın ağrısı,
- Hematemez,
- Kanlı ishal,
- Asit,
- Toksemi.



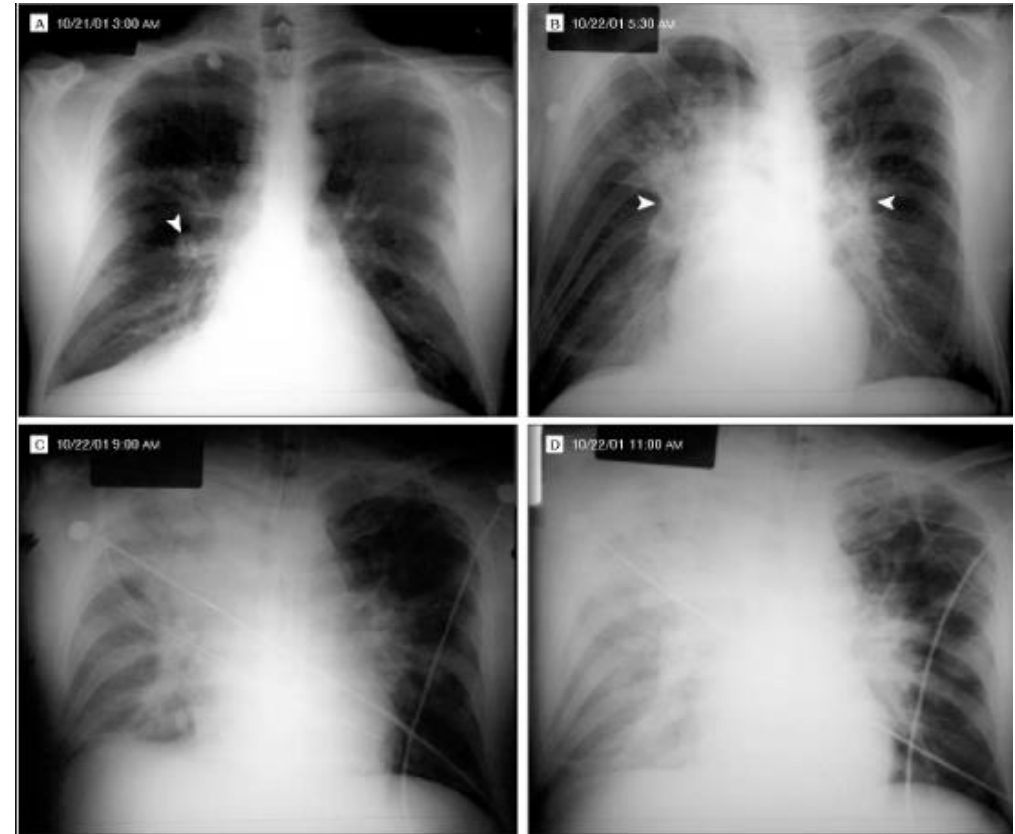
Akciğer Şarbonu



- ▶ En öldürücü form (~%75)
- ▶ Solunum yoluyla sporların alınması
- ▶ **Mediasteninin ağır hemorajik hastalığı ve toksemik şokla ölüm**

Kişisel faktörler, inhale edilen spor miktarı, vb. faktörlerle değişen **inkubasyon: 1-7 gün** içinde (bazen 60 gün)

- ▶ **8.000 ile 50.000 spor inhalasyonu gerekli**
- ▶ **Erken: Hafif ateş, yorgunluk ve kırgınlık**
- ▶ **İki üç gün → Ateş yükselir, taşikardi, öksürük, solunum güçlüğü, siyanoz**
- ▶ **Krepitan raller**
- ▶ **1-2 gün → koma ve ölüm**



Şarbon sepsisi

Deri, gastrointestinal ve akciğer şarbonunun ardından, bakterinin kan yolunu istila etmesiyle sepsis, ardından iç organ ve dokulara yerleşim Özellikle menenjit ve şok sonrası ölüm kaçınılmaz (**%100**).

Şarbon menenjiti

Sepsis sonrası, her üç formda da görülebilen komplike durum → hemorajik menenjit şeklindedir; ölüm %100'dür.



Tanı için laboratuvar kriterleri:

- Deri lezyonu, kan, BOS, plevral sıvı v.b. klinik örneklerden yapılmış boyalı preparatlarda mikroskopik inceleme ile *B.anthraxis*'in görülmesi,
- Deri lezyonu, kan veya diğer bir klinik örnek kültüründen *B.anthraxis*'in izolasyonu.

Vaka sınıflaması:

Olası Vaka: Klinik tanımlama ile uyumlu *ve* hasta olduğu kesin yada kuşkulu hayvanla *veya* hayvan ürünleri ile temas öyküsü olan vaka.

Kesin Vaka: Tanı için gerekli laboratuvar kriterlerinden biri ile doğrulanmış bir *olası vaka*.

Tanı

- Hastanın **hikayesi**.
- Semptom ve bulgular.
- Laboratuvar bulguları: Değeri az
 - Mikroorganizmanın;
 - **Boyanarak** : Gram, polikrom metilen mavisini [M'Fadyean reaksiyonu], ...
 - **Kültürlerde** (vezikül, bül, püstül, kismuk, dışkı, asit sıvısı, kan) üretimi: Florası olan örnekleme: Selektif besi yeri olarak "polymyxin-lysozyme-EDTA-thallos acetate" (PLET) agar
 - Deri testi,
 - Hayvan deneyi,
 - Kapsül ve Toksin genlerinin tespiti (PZR)

VAKA TANIMI

Klinik tanımlama:

Çeşitli klinik formlarda akut bir başlangıçla karakterize hastalık. Bunlar;

(a) Lokalize form

- *Kutanöz:* 1-6 günde bir papülden veziküller evreye gelişen, ortası çökük, siyah kabuklu, hafif veya belirgin bir ödemin eşlik ettiği deri lezyonu.

(b) Sistemik formlar

- *Gastrointestinal:* bulantı, kusma, iştahsızlıkla karakterize karın ağrısını takiben ateş
- *Pulmoner:* akut viral hastalık benzeri kısa prodromu takiben hızlı başlangıçlı hipoksi, dispne ve yüksek ateşle birlikte akciğer grafisinde mediastinal genişleme bulgusu.
- *Meningeal:* genellikle bütün sistemik enfeksiyonlarda olduğu gibi konvülsiyon, bilinç kaybı, meningeal semptom ve bulgularla yüksek ateşli akut başlangıç.

Tanı için laboratuvar kriterleri:

- Deri lezyonu, kan, BOS, plevral sıvı v.b. klinik örneklerden yapılmış boyalı preparatlarda mikroskopik inceleme ile *B.anthraxis*'in görülmesi,
- Deri lezyonu, kan veya diğer bir klinik örnek kültüründen *B.anthraxis*'in izolasyonu.

Vaka sınıflaması:

Olası Vaka: Klinik tanımlama ile uyumlu *ve* hasta olduğu kesin yada kuşkuyla hayvanla *veya* hayvan ürünleri ile temas öyküsü olan vaka.

Kesin Vaka: Tanı için gerekli laboratuvar kriterlerinden biri ile doğrulanmış bir *olası vaka*.

Ayırıcı Tanı

Kutanöz :

- Orf (Çoban çıbanı, Kontagiöz püstüler dermatit / ektima kontagiozum)
- Karbonkül
- Erizipel
- Orbital sellülit
- Dakrosistit
- Çiçek
- Tularemi
- Veba
- Sifiliz şankrı
- Gazlı gangren



Orofaringeal:

- Streptokokal anjin,
- Ludwig anjini,
- Vincent anjini,
- Parafaringeal abse,
- Boynun derin doku inf.

İntestinal:

- Besin zehirlenmeleri,
- Hemorajik gastroenteritler,
- Akut karın,
- Nekrotizan enterokolit.

Pulmoner:

- Mikoplazma pnömonisi,
- Lejyoner hastalığı,
- Psittakoz,
- Tularemi,
- Q ateşi,
- Viral pnömoni,
- Histoplazmoz (fibröz mediastinit),
- Koksidioidomikoz,

- Rüptüre aort anevrizması,
- Süperior vena kava sendromu,
- Silikoz
- Sarkoidoz

Tedavi

1. Antibiyotik

2. Spesifik **antitoksik serum** ?? (Abthrax -raxibacumab)

3. Kutanöz şarbonda lokal **yara bakımı**

4. Sistemikşarbon → hastane/**yoğun bakım** altında **destekleyici tedavi**,

Gerekirse geniş rezeksiyon

5. **Plazmaferezli hiperimmunglobulin veya gamma globulin**

6. Kortikosteroid (ciddi-malign ödem, menenjitte ?)

7. **Raxibacumab** → Protektif antijene karşı direkt etkili bir insan IgG1λ monoklonal antikoru (inhalasyon şarbonunda !)

1. Penisilin G *

2. Siprofloksasin (BOS'a iyi geçen bir AB ile kombine)

3. Doksisisiklin

Şarbonun Antimikrobiyal tedavisi

Form	Tedavi	Doz	Destekleyici AB.	Süre (gün)
<input type="checkbox"/> Kutanöz				
Hafif	Prokain/amino penisilin*	2x 800.000 Ü im./3x1g		3-7
Komplike-ağır	Kristalize penisilin (KP)	20-24 milyon Ü/gün (4-6 dozda)		10-14
<input type="checkbox"/> Orofarengeal	KP / Siprofloksasin iv.		+ Klindamisin	
<input type="checkbox"/> İntestinal			+ Streptomisin / diğer aminoglikozidler	
<input type="checkbox"/> Pulmoner			+ Rifampisin / Vankomisin	
<input type="checkbox"/> Menenjit /Sepsis			+ Klaritromisin / Klindamisin / Rifampisin / Vankomisin	

*Penisilin allerjisi varsa/ alternatif → Siprofloksasin, doksisisiklin, tetrasiklin, eritromisin.
Siprofloksasin ve doksisisiklin, çocuklarda acil bir durum (biyoterör-inhal.) yoksa kullanılmamalı

World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Organisation for Animal Health. Anthrax in humans and animals – 4th ed. 2008. <http://www.who.int/csr/resources/publications>

Profilaksi

1. Direkt temasın engellenmesi:

– Koruyucu eldiven, giysi; yaranın kurcalanmaması;

2. Hastalıktan **ölen hayvanın,**

1. etinin yenmemesi,

2. yakılması;

3. kireçli çukura gömülmesi,

3. Cerrahi aletlerin **sterilizasyonu** (glutaraldehit %2-4, formaldehit %5-10),

4. Kontamine giysilerin **yakılması,**

5. El hijyeni.

Aşı

- ▶ Hayvanlar aşılanmalıdır.
- ▶ İnsan aşıları
 - PA toksoid mevcut.
 1. PA ile BCG ya da ölü Bordatella pertussis kombinasyonu ve
 2. PA'nın B.anthraxis genomu içermeyen B.subtilis içinde klonlanacağı rekombinan aşı çalışmaları sürmektedir.
 - ABD'de adsorbe aşı (AVA-**BioThrax**) → askerlere
 - (6 doz, yıllık rapeller)
- ▶ Sağlık çalışanlarına önerilmiyor.