

Konu 25. KİMYASAL ve BİYOLOJİK SİLAHLAR

Kanamalı humma virüsleri

Kanamalı ateş (KA), ateş, kas ağrısı, uyuşukluk, bitkinlik, kanama ve bazı durumlarda kan basıncında düşme, şok ve ölümlerle seyreden bir durum olarak tanımlanır. Rift Vadisi humması özellikle hayvanlarda görülür; 1950-1951 yılları arasında Kenya'da 100.000 koyun ölmüştür. Lassa Batı Afrika'da insanlarda çok yaygındır; 5000 ölümlerle seyreden yılda 100.000-300.000 vaka ile karşılaşılmaktadır.

KA virüsleri RNA taşıyan tek-zincirli 4 ailede bulunurlar; virüs aileleri ve yol açtıkları hastalıklar Tablo.25.2.8'de verilmiştir.

Bulaşma

KA virüsleri eklem bacaklılar (sokucu-kan emici sinekler gibi) veya virüslerle bulaşık taşıyıcı hayvanlarla taşınır ve bulaştırılırlar. Arenavirüsler ve Hantavirüsler aerolize kemirici artıklar ve atıkları aracılığıyla solunum yoluyla, Rift vadisi humması ve CCHF bulaşık hayvanların kesip-doğranması esnasında ortam havasına karışan parçacıkların solunmasıyla bulaşır. Hastalarla, etleri, kanları veya akıntıları ile temas edenlerde kişiden-kişiyeye bulaşma da söz konusudur. Solunum yoluyla bulaşma daha seyrekdir.

Tablo 25.2.8. Kanamalı ateş virüsleri ve yol açtıkları hastalıklar.

Virüs ailesi	Hastalık
Arenavirüsler	Argentine kanamalı ateş (AHF, Junin virüs)
	Bolivya kanamalı ateş (Machupo virüs)
	Sabia kanamalı ateş

	Lassa ateşi (Lassa virüs)
	Lenfolitik koriomenengitis (LCM)
	Venezüelan kanamalı ateş (VVE, Guanarito virüs)
Bunyavirüsler	Kırım-Kongo kanamalı ateş (CCHF)
	Rift vadisi humması
	Hantavirüs akciğer sendromu
	Böbrek sendromlu kanamalı ateş (HFRS)
Filovirüsler	Ebola kanamalı ateş (Ebola HF)
	Marburg kanamalı ateş
Flavirüsler	Kene-kaynaklı ensefalit
	Kyasanur-dağ hasalığı
	Omsk kanamalı ateş
	Sarı humma (Dengue)

Etkinlik

Viral KA virüsleri son derece etkindirler; aerosol halinde solunum yoluyla 1-10 virüs hastalığa yol açmak için yeterli olabilmektedir.

Klinik belirtiler

Viral KA yüksek ateş, kas ağrısı, uyuşukluk, bitkinlik, kanama, kapillar damar geçirgenliğinde bozulma, bazı durumlarda kan basıncında düşme, şok ve ölümlerle seyreden bir durum olarak tanımlanır. Başlangıçta konjunktival kızarıklık, ödem, ince-nokta şeklinde kanamalar ve kan basıncında düşme; sonra, tüm mukozalarda ve deride yaygın kızarıklık ve damar hasarı neticesi kanamalar dikkat çeker. Karaciğer, sinir sistemi, kan ve akciğer bozuklukları oluşur.

Klinik olarak viral KA hastalıkları birbirinden az-çok farklılık arz edebilir. Filovirüsler sık, sarı hummada ise seyrek olarak eksantemle karşılaşılırken, Lassa ve CCHF'de böyle bir durum görülmez. Lassa'da kapillar damarlardan sızma ile sık karşılaşılırken, kanama ve sinirsel belirtiler daha seyrek. Güney Amerika Arenavirüslerinin yol açtığı hastalıklarda sinirsel ve kanama ile ilgili belirtiler özellikle dikkat çeker; Filovirüs hastalıkları ve Rift Vadisi hummasında kanama çok seyrek. CCHF'de damar içinde yaygın pıhtılaşma oluşur. Ölüm oranı CCHF'de %15-30 arasında değişir.

Sağaltım ve korunma

Viral KA hastalıklarından CCHF'de ribavirin kısmen etkilidir; ilaç Dİ yolla 30 mg/kg dozda başlanır; sonra 15 mg/kg dozda 6 saat arayla 4 kez, 7.5 mg/kg dozda 8 saat arayla 6 kez uygulanır. AHF, BHF, CCHF ve Lassa için antiserum uygulaması yapılabilir.

Biyoterörizmle ilgili değerlendirmeler

KA virüsleri yüksek oranda ölüme ve bazı durumlarda aynı şekilde ölüme sebep olurlar. Bu yönden özellikle filovirüsler, hastalığa yol açma ve öldürme güçleri yüksek ve aerosol halinde dayanıklı olmaları sebepleriyle, BHM olarak tercih edilirler. Marburg virüs %10 gliserin ile dayanıklı kılındığında, dakikadaki parçalanma oranı %11.5'den %1.5'e gerilemektedir. Koruyucu aşı ve diğer tedbirler olmaması dolayısıyla, filovirüsler kullanıcılar için de tehlikelidirler. Bunyavirüsler kurutmaya, ısıya ve UV ışığa duyarlıdır; bu sebeple, BHM olarak pek uygun değildirler. Hantavirüsler hücre kültüründe yavaş ürerler; dolayısıyla BHM olarak pek tehlikeli olmazlar. Flavirüsler BHM olarak kullanıma uygun değildirler. Sarı humma aerosol halinde hastalığa yol açamaz.

Toksinler

Bunlar bakteri, mantar, bitki ve dinoflagellata kaynaklı olabilirler. Toksinler canlıda hücre, sinir, enzim, protein zehiri olarak etkirler. Bazıları (botulismus toksini gibi) son derece zehirlidir; bazılarının (T2-toksin gibi) zehirliliği ise daha azdır. Bazıları (risin, saksitok-

sin, T2-toksin gibi) aerosol şeklinde, bazıları da (botulismus toksini gibi) ağızdan daha zehirlidir; yalnız, botulismus toksini son derece zehirli olması sebebiyle, bu durum bir kısıtlama olarak düşünülmez.

Botulismus toksinleri

Botulismus *Clostridium botulinum* isimli bakterinin oluşturduğu toksinleri içeren gıda maddelerini yiyen insan ve hayvanlarda görülen, tipik olarak çizgili kasların felciyle seyreden bir gıda zehirlenmesi hastalığıdır. Etkene insan, sığır, koyun ve kanatlılar çok, köpek, kedi ve domuzlar az duyarlıdır. Botulismus tehlikelidir ve çoğu kez ölümlerle sonuçlanır.

Yaygınlığı

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı kayıtlarında göre 1997’den sonra yılda ortalama 100 botulismus vakası bildirilmiştir. ABD’nde her yıl ortalama 110 botulismus vakası ile karşılaşıldığı bildirilmektedir; bunların %25’i gıda kaynaklı, %72’si çocuk botulismus ve kalanı da yara botulismusudur; özellikle heroin kullanımı dolayısıyla, yara botulismus sayısı artmaktadır.

Bakteri ve toksinleri

Cl.botulinum doğada (toprak ve sular) yaygın şekilde bulunan Gram-pozitif, çubuk şeklinde, spor oluşturabilen, anerobik şartlarda üreyen bir bakteridir. Bakteri kokuşmaya-çürümeye yüz tutmuş organik ortamlarda, bozuk sebze, meyve ve konservelede kolayca üreyip toksinlerini sentezleyip salgılayabilir.

Cl.botulinum çok sayıda toksin (A-G) salgılar; bunlardan toksin A, B, E ve F insanlarda; toksin C ve D de vahşi ve evcil hayvanlarda zehirlenmeye sebep olur. Bunlardan en fazla rastlanılanı tip A’dır; ABD’nde 1980-1996 yılları arasında 135 gıda kaynaklı botulismusun %54’ünde tip A, %26.7’sinde tip E, %14.8’inde tip B ve %1.5’inde de tip F bu-

lunmuştur. Toksin çözelti halinde renksiz, kokusuz ve tatsızdır. Ortamda pH'nın ≥ 4.5 olması bakterinin üremesi ve toksin salgılamasını kolaylaştırır.

Botulismus toksini 150.000 molekül ağırlığındadır; toksin birisi 100.000 molekül ağırlığındaki **ağır**, diğeri de 50.000 molekül ağırlığındaki **hafif** diye bilinen iki polipeptid zincirinden yapılmıştır; bunlardan hafif zincirli olanı çinko içeren *endopeptidaz*dır ve akson uçlarından AK'in saliverilmesini engeller. Tüm toksin tipleri de aynı etki şeklini paylaşır.

Dayanıklılığı

Bakterinin toksin ve sporları güneş ışığı ve antiseptik-dezenfektanlara oldukça dayanıklıdır; su ve gıdalarda haftalarca canlı kalır. Kaynama sıcaklığında sporları birkaç saatte ve 120°C 'de 20 dk'da ölür. Toksin güneş ışığı ve hava ile temasta etkisini yavaş yavaş kaybeder; sıcağa duyarlıdır; su ve gıda maddelerindeki toksinin tamamı $\geq 85^{\circ}\text{C}$ 'de 5 dk'da, 100°C 'de 1 dk'da etkisiz kalır.

Toksin içeriğinin yıkımlanması için gıda maddelerinin birkaç kez veya 10 dk süreyle kaynatılması yeterlidir; dolayısıyla, gıda kaynaklı botulismus pişmemiş veya iyi pişirilmemiş gıda maddeleriyle ilgilidir. Diğer yandan, pişmiş yemekler $40-60^{\circ}\text{C}$ arasında 4 saatten fazla tutulmamalıdır. Toksin içme suyundaki klor tarafından yine hızla yıkımlanır. Mide asiti ve protein ayrıştırıcı enzimlerden etkilenmez.

Aerosol şeklinde atıldığında, botulismus toksininin dayanıklılığı atmosferik şartlara ve parçacık büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Şiddetli sıcak-soğukta ve yüksek rutubette toksin parçalanırken, ince aerosol damlacıklar atmosferde uzun süre kalabilir. Hava şartlarına göre, aerosol halde toksinin parçalanma oranı %1-4/dk arasında değişir; buna göre, 2 günde toksinin büyük bir kısmı yıkımlanır. Toksine maruz kaldıktan sonra, deri ve elbiseler sabunlu suyla yıkanmalı; bulaşık malzeme ve yüzeyler %0.1 hipokloritle temizlenmelidir.

Etkinliđi

Botulismus toksini son derece etkindir; ağızdan ÖD₅₀ sıçanlarda 0.00001 mg/kg, farelerde 0.0003 mg/kg'dır. Tip A toksininin Dİ veya Kİ yolla 0.09-0.15 µg'ı, solunumla 0.7-0.9 µg'ı ve ağızdan 70 µg'ı bir insanı (70 kg) öldürmek için yeterli olmaktadır. Bir g botulismus toksini, BHM şeklinde gıdalara karıştırılarak maruz kalındığında, 14.000 kişinin, solunum yoluyla maruz kalındığında da >1.000.000 kişinin ölmesine yol açabilir. Tip A toksin sarin'den 100.000 kez, VX'den 15.000 kez daha zehirlidir.

Etki şekli

Botulismus toksini çizgili kas zehiri olarak etkir. Toksin nöro-musküler kavşaklarda sinir ucuna endositozla alınır; burada hafif zinciri SNARE proteinindeki [çözünebilir NSF(N-etilmaleimide-duyarlı fuzyon proteini)-bağlantı protein reseptörü] özel yerlere dönüşümsüz olarak tutunarak Ak'in saliverilmesini engeller; böylece, sinir ucunda uyarısaliverilme arasındaki kenet kırıldığı için çizgili kas kasılamaz ve felç şekillenir.

Bulaşması

Bakteriye ve toksinlerine ağız, derideki yaralar ve solunum yoluyla maruz kalınır. Toksin ağızdan alındığında mide ve özellikle kalın bağırsaklardan emilir; dolaşıma geçen toksin nöro-musküler kavşaklarda birikir. Toksin sağlam deriyi geçemez. *Cl.botulinum* ve toksini bulaşıcı değildir; insandan-insana nakledilemez.

Botulismus tipleri ve linik belirtiler

Botulismusun 4 tipi vardır; bunlardan üçü doğal, diğeri de insan-eli kaynaklıdır. Doğal olarak şekillenen botulismusun **gıda kaynaklı**, **yara** ve **bağırsak tipi** (yetişkin ve genç) diye üç şekli vardır. Yara ve bağırsak botulismusu yara veya bağırsak boşluğunda *Cl.botulinum* tarafından toksin üretilmesinden kaynaklanan bulaşıcı bir hastalıktır. Dördüncü tip botulismus BHM olarak kullanıldığında solunum yoluyla olan bulaşmadır; bu tip 1962 yılında Almanya'da kaza sonucu 3 veteriner hekimde görülmüştür.

Botulismusta klinik belirtilerin başlama hızı ve şiddeti toksinin alınma hızına ve miktarına bağlıdır. Saldırılı takiben veya bakteri ya da toksinle bulaşık gıda maddelerinin yenilmesini takiben 6 saat-10 gün (genellikle 18-36 saat) içinde genellikle güçsüzlük, bitkinlik, sinirsel belirtilerle başlar; gıda kaynaklı olaylarda sinirsel belirtilerden önce karın ağrısı, bulantı, kusma ve sürgün dikkat çeker; ancak, bu belirtiler botulismus toksininden ziyade diğer etkenlerden ileri gelir; zira, saf botulismus toksininin böyle etkileri yoktur. Solunum yoluyla maruziyet durumunda klinik belirtiler 12-80 saat içinde başlar.

Etkilenenlerde simetrik olarak ve inen şekilde çizgili kaslarda güçsüzlük ve felç, yorgunluk, göz kapaklarında düşme, göz kararması, görüşte bozulma, çift görme, konuşma ve yutma-yutkunma güçlüğü, göğüste sıkışma, solunum güçlüğü, ağızda kuruma (çevresel parasempatik kolinerjik blok sebebiyle) dikkat çeker. Şiddetli durumlarda veya sağaltım yapılmadığında bu belirtiler kol, bacak, göğüs duvarı ve solunum kaslarının felcine kadar uzar; solunum felcinden ölüm oluşur. Solunum desteği yapılmadığında ölüm oranı %50 dolayında iken, yoğun bakım birimlerinde tutulan hastalarda bu oran <%10'dur.

Sağaltım

Botulismusta destekleyici sağaltım (solunum desteği) ve antitoksini ile pasif bağışıklık kılma uygulamaları yapılabilir. Şiddetli olaylarda haftalarca yapay solunum gerekebilir. İyileşme çok yavaştır. Bulunabilirse erken dönemde at antitoksini verilmelidir. En sık karşılaşılan tip A, B ve E antitoksini parenteral yollarla 20.000-100.000 Ü miktarlarda uygulanır; antitoksin sinir hasarının oluşmasını ve hastalığın şiddetini azaltır ama mevcut felcin seyrini değiştirmez. Kullanılacak antitoksin dozu doğal olaylarda aşağı doğru inen ama biyoterör amaçlı kullanımı takiben yukarı doğru çıkan yöndedir.

Diğer toksinlerin işe karıştığından şüphelenildiğinde, 7 tipi içeren antitoksin verilmelidir; bu şekilde hazırlanmış antitoksinler bazı ülkelerin (ABD gibi) askeri birliklerinde bulunmaktadır. Botulismus antitoksini her tipe özgü antitoksinden 5500-8500 Ü miktarda içerir ve 10 ml'lik şişelerde bulunur; kullanılmadan önce %0.9 tuzlu suyla 10 katı seyrel-

tilir ve Di yolla uygulanır. İkincil enfeksiyonlara karşı, klindamisin ve aminoglikozidler dışında, antibiyotikler faydalı olabilir.

Biyoterörizmle ilgili değerlendirmeler

Botulismus toksini son derece etkin olması sebebiyle, biyoterör için kullanım potansiyeli yüksek olan ve tercih edilen bir maddedir. Irak'ın 19.000 L yoğunlaştırılmış botulismus toksini hazırladığı ve bunun yaklaşık 10.000 L'sini hemen kullanılacak şekilde bombalara (180 kg) ve 600 km menzilli füzelere yüklediği açıklanmıştır. Bu miktarda botulismus toksini solunum yoluyla maruz kalındığında dünyadaki insan topluluğunun tamamını öldürmek için gerekli miktarın yaklaşık 3 katıdır.