

## Konu 25. KİMYASAL ve BİYOLOJİK SİLAHLAR

### **Tularemi** (Tavşan vebası, Fare humması)

Bu aslında kemiricilerin bir hastalığıdır; hamster ve su sıçanı çok, tavşan, tarla faresi ve koyun orta derecede, yabani ve diğer evcil hayvanlar ile kuşlar az duyarlıdır.

### **Etken**

Hastalığın etkeni *Francisella (Pasteurella) tularensis* isimli Gram-negatif, hareketsiz, sporsuz, küçük (0.2 µm x 0.3-0.7 µm), kokoid şekilde, aerobik bir bakteridir. İki tipi vardır; tip B hafif seyirli hastalığa, tip A ise sağaltım yapıldığında %2-5 ama yapılmadığında %5-15 oranlarında ölümlerle seyreden hastalığa yol açar; aşağıda belirtileceği gibi, akciğer ve septik şeklinde ölüm oranı %30-60 arasında değişir.

### **Dayanıklılığı**

*F.tularensis* fiziksel şartlara ve kimyasal maddelere duyarlıdır. Kurutmaya oldukça dayanıklıdır; nemli topraklarda birkaç ay süreyle canlı kalır. Kadavrada en çok 48 saat, dondurulmuş ette 120 gün, deride 40 gün canlı kalır; 45°C'de 60 dk, 56°C'de 30 dk içinde parçalanır. Etken %0.1 süblime ve %1 trikrezolde 2 dk'da ölür. Şehir şebeke suyunda etkeni öldürecek miktarda klor bulunur.

### **Yaygınlığı**

Dünyada hastalığın yaygınlığı hakkında yeterli bilgi yoktur. ABD'nde yılda yaklaşık 200 vaka ile karşılaşmaktadır; 1985-1992 yılları arasında 20'si ölümlerle seyreden 1409 vaka bildirilmiştir. Hastalığa özellikle 10 yaşın altındaki çocuklar ile 50 yaşın üzerindeki diğer yaş gruplarına göre daha duyarlıdır. 1966-1967 yılları arasında İsveç'te tip B ile >600 kişi etkilenmiştir; olay bir çiftlikten kaynaklanmıştır; bulaşık aerosol haldeki tozlarla maruz kalan kişilerde aylar sonra kış esnasında görülmüştür. Benzeri olaylar Finlandiya'da da bildirilmiştir.

**Bulaşması**

Hastalık etkeni ağız, konjunktiva, solunum ve deri yoluyla bulaşabilir; bunlar içinde solunum (BHM olarak kullanılması istisna) ve sindirim yolu daha az önemdedir. Bulaşması ve yayılmasında arakonakçılar önemli rol oynar; bit, pire, tahta kurusu, sokucu-kan emici sinekler ve keneler hastalığı diğer hayvanlar ve insanlara bulaştırırlar. Bu hayvanlarla veya ürünleriyle doğrudan temas (avcı, kasap, ev hanımı, deri tüccarları gibi) veya hastalıklı av hayvanlarının etlerinin yenilmesiyle hastalık insanlara bulaşabilir. Su sıçanları, yabani tavşanlar, dağ faresi, kunduz, köstebek, yabani kuşlar etkeni doğal olarak taşırlar. İçme ve kullanma suları da etkenin yayılması ve bulaşmasında önemli rol oynar. Hastalıkla özellikle av mevsimlerinde daha sık karşılaşılır.

**Etkinliği**

*F.tularensis* son derece etkin bir bakteridir; deri veya solunum yoluyla aerosol şeklinde 10-50 adet, sindirim yoluyla da en az  $1 \times 10^8$  bakteri insanlarda hastalık için yeterlidir. 50 kg *F.tularensis* 5 milyonluk bir yerleşim yerine havadan atıldığında 250.000 kişinin etkilenmesine, 19.000 kişinin de ölmesine yol açabilir. Herhangi bir biyolojik saldırıda etkilenen 100.000 kişinin sağaltım-korunma maliyeti 5.4 milyar dolar dolayındadır.

**Hastalığın gelişmesi**

Bakteri vücuda girdiği yerde derin ve yüzeysel lenf bezlerine yerleşir; burada bakteri birkaç ay süreyle kalabilir ve makrofajlar içinde ürer. Lenf bezleri önce şişer, irinleşir ve ağrılıdır; sonra, irin açılarak kapsadığı bakterilerle birlikte dışarı akar. Etken girdiği yerden kan dolaşımına ulaşırsa, karaciğer, akciğer, göğüs zarı, dalak, böbrek gibi iç organlara da yerleşebilir.

**Klinik belirtiler**

Klinik belirtiler etkenin virülensine, miktarına ve maruz kalınan yere göre değişir. Hastalığın kuluçka süresi 3-6 hafta arasında değişir; bu süre aerosol şeklinde kullanıldığında

3-5 gün (1-14 gün) arasındadır. Özellikle aerosol şeklinde uygulandığında, çok fazla sayıda kişide üst solunum yolları rahatsızlığı görülür; şarbon ve veba ile karşılaştırıldığında, hastalık yavaş seyirlidir ve ölüm oranı düşüktür.

Parazitlerin deri veya mukozaları ısırmasını takiben ısırma yerinde kızarıklık, kaşıntılı şişlik ve kısa süre içinde de tabanı esmer ülser (hastaların %60'ı) şekillenir. Konjunktival bulaşmada yerel lenf bezlerinde büyüme; solunum yoluyla bulaşmada akciğer ve akciğer zarı-akciğer yangısı oluşur; yerel lenf beslerinde nekroz odakları görülür. Göğüsün x-ışığı incelemesinde, aşağıda belirtildiği şekilde, klinik olarak 7 tip tularemiden birisi ile karşılaşılabilir.

- **Ülser-bez şekli:** Doğal tularemi olaylarının önemli bir kısmını (%75-85) bu oluşturur; bulaşık gıdalara temas veya böcek ısırılmalarını takiben görülür; ısırma yerinde kızarıklık, sert, iyileşmeyen ve 1-3 hafta kalan ülserle seyrederek. Antibiyotik sağaltımına rağmen, bölgesel lenf bezlerinde şişlik ve 3 hafta içinde irinleşme oluşur.
- **Bez şekli:** Bu doğal olayların %5-15'ini oluşturur; daha ziyade eklem bacaklılarla derinin ısırılmasını takip eder; çocuklarda boyun bölgesindeki, yetişkinlerde de kasık ve femoral bölgedeki lenf bezlerinin etkilenmesiyle seyrederek.
- **Göz-bez şekli:** Bu bulaşık maddelere doğrudan temas, deriyi böcek ısırmasını veya aerosol halinde maruziyeti izler; göz ve bölge lenf bezleri etkilenir. Seyrek (%1-2) rastlanır.
- **Ağız-yutak veya sindirim şekli:** Bu çiğ veya iyi pişmemiş gıda maddelerinin yenilmesi, bulaşık suyun içilmesi veya bulaşık maddelerle teması takiben ellerin aracılığıyla ağza bulaştırılmasını takip eder. Hastaların %25'inde yutak yangısı görülür; yutak ve bademciklerde şişme, nokta şeklinde veya yaygın kanlanma, ülser ve/veya eksudat dikkat çeker.
- **Tifoidal şekli:** Bu doğal tularemi olaylarının %5-15'ini oluşturur. Tifoidal tularemi için solunum yoluyla 10-50 bakterinin alınması yeterlidir; deride veya mukozal bozukluklar ve bölgesel lenf bezlerinde büyüme olmaksızın, ateş ve septisemi ile seyrederek;

bazen sürgün, ağrı gibi mide-bağırsak bozuklukları da görülür; ölüm oranı %30-60 arasındadır.

- **Akciğer şekli:** Aerosol şeklinde tifoidal tularemili hastaların %50-80'inde, ülser-bez şekli ile seyreden hastaların %10-30'unda akciğer şekli de dikkat çeker; hastalarda kuru öksürük, solunum güçlüğü, göğüs ağrısı görülür ve %30 dolayında ölümle seyreder.
- **Septik şekil:** Bu akut ve öldürücü şekildir; burada önce, tifoidal şekilde olduğu gibi, ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma özel-olmayan belirtiler dikkat çeker; sonra, koma ve karışıklık oluşur. Hızla sağaltıma başlanılmadığında, septik şok ve diğer belirtileri (damar-içi yaygın pıhtılaşma, kanama, akut solunum yetmezliği gibi) ölüm takip eder.

Aerosol şeklinde yapılan biyolojik savaşta, sağaltım yapılmadığında %5-10 (ortalama %8) ölümle seyreder; sağaltım uygulandığında ise ölüm oranı %1-2.5 arasında değişir.

### **Sağaltım**

Etken hücre-içi bakteri olması sebebiyle, hücrelere kolay giren ilaçlar seçilmelidir. Hastalığın sağaltımında öncelikle streptomisin kullanılır; gentamisin, tetrasiklinler, kloramfenikol, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, siprofloksasin (çocuklarda önerilmez) gibi ilaçlar da kullanılabilir. Aminoglikozidler ve kinolonlarla sağaltım 10 gün sürdürülür. Tetrasiklinler ve kloramfenikol de kullanılabilir; ama, bakterilerin üremesini engelleyen bu maddelerin kullanılması durumunda hastalık tekrarlayabilir; bunu engellemek için en azından 14 gün kullanılmalıdır. BHM olarak kullanılmasını takiben toplu halde maruziyet halinde koruyucu olarak da 14 gün süreli uygulama yapılır. Tulareminin sağaltımı ve önlenmesinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 25.2.6'da verilmiştir.

### **Korunma**

Risk grubundaki kişiler ve aerosol şeklinde saldırıya maruz kalacaklarda kullanılmak için canlı-zayıflatılmış aşısı vardır; aşı %80 koruma sağlar.

Tablo 25.2.6. Tularemide sağaltım ve koruyucu uygulama.

Hasta grubu	1 inci sırada tercih	2 nci sırada tercih
	Kitlesele maruziyet	
Yetişkin	Streptomisin: Kİ, günde 2 kez 1000 mg	Doksisiklin: Dİ, günde 2 kez 100 mg
	Gentamisin: Kİ, Dİ, günde 1 kez 5 mg/kg	Kloramfenikol: Dİ, günde 4 kez 15 mg/kg
	-	Siprofloksasin: Dİ, günde 2 kez 400 mg
Çocuk	Streptomisin: Kİ, günde 2 kez 15 mg/kg	Doksisiklin: >45 kg: Dİ, günde 2 kez 100 mg <45 kg: Dİ, günde 2 kez 2.2 mg/kg
	Gentamisin: Kİ, Dİ, günde 2-3 kez 2.5 mg/kg	Kloramfenikol: Dİ, günde 4 kez 15 mg/kg
	-	Siprofloksasin: Dİ, günde 2 kez 15 mg/kg
Gebe	Gentamisin: Kİ, Dİ, günde 1 kez 5 mg/kg	Doksisiklin: Dİ, günde 2 kez 100 mg
	Streptomisin: Kİ, günde 2 kez 1000 mg	Siprofloksasin: Dİ, günde 2 kez 400 mg

	Kitlesel maruziyet ve maruziyet sonrası koruyucu uygulama
Yetişkin	Doksisiklin: Ağız, günde 2 kez 100 mg
	Siprofloksasin: Ağız, günde 2 kez 500 mg
Çocuk	Doksisiklin: >45 kg: Ağız, günde 2 kez 100 mg <45 kg: Ağız, günde 2 kez 2.2 mg/kg
	Siprofloksasin: Ağız, günde 2 kez 500 mg
Gebe	Siprofloksasin: Ağız, günde 2 kez 500 mg
	Doksisiklin: Ağız, günde 2 kez 100 mg

Dennis ve ark. 2001'de alındı.

#### **Biyoterörizmle ilgili değerlendirmeler**

ABD'nde 1950-1960 yılları arasında BHM olarak üretilmiştir. Diğer ülkeler tarafından da aerosol şeklinde kullanmak için hazırlanmıştır. Etkisinin çabuk başlaması, etkilenenlerde şikayetlerin özel-olmaması, bakterinin üretilmesi ve tanınmasının zor olması BHM olarak tercih edilmesinin önemli sebepleri arasındadır.