

Konu 25. KİMYASAL ve BİYOLOJİK SİLAHLAR

Veba (Plague)

Bu insanlarda septisemilere seyreden son derece öldürücü bir hastalıktır.

Yaygınlığı

Tarihte çok sayıda veba epidemisi ile karşılaşmış ve bunlarda >200 milyon insan ölmüştür. İlk salgın 541 yılında Mısır'da başlayıp tüm Kuzey Afrika, Avrupa, Orta ve Doğu Asya gibi geniş bir alanı kapsamış ve bu salgılarda bu yerlerde yaşayan nüfusun %50-60'ı ölmüştür. 1346'daki ikinci salgın sırasında Avrupa'da 20-30 milyon kişi (tüm nüfusun 1/3'ü) ölmüştür; son olay enfekte sıçan ve insanlarla yavaş bir şekilde şehirden şehire veya gemilerle ülkeden-ülkeye hızlı bir şekilde yayılmış ve 130 yıl sürmüştür. Üçüncü salgın 1855'de Çin'de patlak vermiş; bu salgın sırasında Çin ve Hindistan'da 12 milyon kişi ölmüştür. Mançurya'da 1910-1911 yılları arasında 60.000 kişide akciğer vebası bildirilmiştir; aynı ülkede 1920-1921 yıllarında da ikinci bir epidemide hastalığa yakalananların hemen tamamı ölmüştür. 1979-1993 yılları arasında tüm dünyada 1600'ü ölümle sonuçlanan 16.312 vaka bildirilmiştir. Ayrıca, dünyada çeşitli ülkelerde (Avusturalya, ABD, Hindistan, Madagaskar gibi) çok sayıda epidemiler görülmüştür.

Etken

İnsanlarda vebanın etkeni *Yersinia pestis* isimli Gram-negatif, çomak şeklinde, 1-3 µm x 0.5-0.9 µm boyutlarında, fakültatif anerobik bir bakteridir. Bakteri 28°C'de kanlı agar ve Mac-Conkey agarda ürer. *Y.pestis* birçok virulens faktörüne sahiptir; bunlardan *Pla proteaz* fibrin eritici ve *koagulaz* etkinliği gösterir; 37°C'de ilki, 28°C'de ikincisi daha baskındır. Enzim bakterinin pirelerin sindirim kanalında üremesi ve kalmasına veya memeli dokularına yayılmasına yardımcı olur.

Dayanıklılığı

Y.pestis canlı dokularda 9 ay süreyle canlı kalabilir. Ama, güneş ışığı ve sığağa çok duyarlıdır; bu sebeple, konakçının dışında uzun süre yaşayamaz. Donma sıcaklığında aylarca-yıllarca canlı kalabilir; ama, 72°C'de 15 dk içinde ölür. Aerosol şeklinde atıldığında havada ve çevrede canlılığını ve etkinliğini sadece 60 dk sürdürebilir.

Bulaşması

Hastalık deri, sindirim ve solunum yoluyla bulaşır. *Y.pestis*'in taşınmasına en azından 30 tip pire ve 200 memeli türü aracılık eder. Pireler deriden kan emerken insanları bulaştırırlar; bu esnada binlerce basili insanın vücuduna enjekte ederler. Nötrofiller ve monositler basili içlerine alırlar ve bölgesel lenf bezlerine taşırlar; nötrofiller bakteriyi tahrip ederken, monositler bunu yapamaz. Monositlerde *Y.pestis* çoğalır ve nötrofillerin fagozotundan korunacak şekilde kapsül şekillenir. Lenf bezlerinde çoğalan basil burada yıkım ve nekroza sebep olur; takiben kan dolaşımına girer ve, özellikle dalak, karaciğer, akciğer, beyin zarları olmak üzere, tüm vücuda dağılarak septisemi, şok, kanın yaygın bir şekilde damarlar içinde pıhtılaşmasına ve komaya sebep olur.

Etkinliği

Hastalığa yol açmak için solunum yoluyla 100-500 basil yeterlidir; ama, kemiricileri herhangi bir yolla enfekte etmek için 1-10 basil yeterli olmaktadır. Beş milyon nüfuslu bir şehrin üzerine aerosol şeklinde 50 kg *Y.pestis* atıldığında 36.000'inde ölümle sonuçlanan 150.000 kişinin etkilenmesine sebep olmaktadır. Veba basili aerosol şeklinde 60 dk süreyle canlı kalarak 10 km mesafeye gidebilmektedir.

Klinik belirtiler

İnsanlarda veba hastalığı klinik olarak bubonik (deri-kasık), akciğer (pnömoni) ve sepsisemi şeklinde seyreder. Kuluçka süresi akciğer şeklinde 2-3 gün, bubonik şekilde 2-10 gün arasındadır. Uygun ve zamanında sağaltıma başlanmadığında, ölüm oranı bubonik tipte %50, akciğer şeklinde %100 dolayındadır.

Bunlardan deri-kasık tipi pirelerin özellikle yerleşim yeri olması sebebiyle bu ismi almıştır; ama, vücudun diğer yerlerinde (koltuk altları, boyun bölgeleri gibi) de görülebilir. Klinik belirtiler 2-8 gün içinde başlar; aniden yüksek ateş, soğuk algınlığı belirtileri ve genel güçsüzlük dikkat çeker, bir gün içinde bölge lenf bezleri kızarır, şişer ve ağrılı bir durum alır; bu durum etkilenenin hareketlerini sınırlandıracak şekilde şiddetli olabilir. Lenf bezlerindeki şişlik 1-10 sm çapında olabilir ve üzerindeki deri kızarıktır. Şişlikler nadiren irinleşir ve pirenin ısırık yerinde hastaların çok azında deri ülseri şekillenir. Pire ısırmasını takiben hastaların çok azında bubonik veba septisemik bir seyir izler; oluştuğunda da damar-içi yaygın pıhtılaşma, ince damarlarda nekroz ve irinli deri lezyonlarına önder olabilir. Şiddetli olaylarda burun, parmaklar uçları gibi çıkıntılı yerlerde gangren oluşur; 2 nci veba salgınında bu durum **kara ölüm** diye tanımlanmıştır. Bakterinin kan dolaşımına yayılması septisemi ile sonuçlanır; bundan beyin zarları ve akciğerler de etkilenir; son şekli hızla öldürücüdür ve nakledilebilir özelliindedir.

Akciğer vebasında basil fagositoza karşı korunmuş kapsül taşıdığından, öksürük, aksırıkla bulaşma hastada 1-2 gün içinde ölümlerle sonuçlanır. Solunum yolları akıntıları ile kolayca bulaşabilir ve sağaltım yapılmadığında 24 saat içinde belirtiler başlar ve kısa sürede ölüm oluşur.

BHM olarak kullanılıp aerosol şeklinde solunum yoluyla maruz kalındığında klinik belirtiler 1-6 gün (genellikle 2-4 gün) içinde başlar; belirtiler başlangıçta diğer solunum yolları hastalıklarında görülen belirtilere (ateş, öksürük, solunum güçlüğü, sulu ve bazen kanlı-irinli balgam çıkarılması, baş ağrısı) benzer. Olay daha önceden böyle bir enfeksiyonun görülmediği bölgelerde görülmesi, risk gruplarında olmaması, kemirici ölümlerinin bulunmaması gibi epidemiyolojik özellikleri taşır ve hızla ölümlerle sonuçlanır. Burada, solunum sistemine ilişkin belirtiler yanında (birincil akciğer vebasası belirtileri), bulantı, kusma, karın ağrısı, sürgün gibi sindirim sistemi belirtileri de dikkat çeker. İki şekilde de klinik belirtilerin başlamasını takiben 24 saat için tanı ve sağaltıma başlanmadığında 2-4 günde ölüm kaçınılmazdır. Birincil akciğer vebasında, ikincil akciğer vebasının (bubonik

vebayı izler) aksine, çok seyrek olarak boyun bölgesi hariç, bölge lenf bezlerinde şişlik görülmez.

Ağızdan maruziyet durumunda (vebalı hastalarla temas gibi) boyun lenf bezleriyle beraber yutak da etkilenir.

Sağaltım

Y.pestis streptomisin, gentamisin, tetrasiklinler, kloramfenikol, trimetoprim-sülfametoksazol ve doksisisikline duyarlıdır. Antibiyotik sağaltımı genellikle 7 gün sürdürülür. Sağaltıma hemen başlanmalıdır; 12-24 saat içinde başlatılmadığında, ölüm oranı yüksektir. Streptomisin ve gentamisin en etkin ilaçlar arasındadır; zamanında başlaması kaydıyla, ölüm oranını %5-14'e indirirler. Tetrasiklin ve doksisisiklin hastalığın sağaltımı ve önlenmesinde aminoglikozidler kadar etkindirler; ağızdan verildiğinde emilmesinin daha düzenli olması, dokulara daha iyi nüfuz etmesi ve yarı-ömrünün uzun olması sebepleriyle, doksisisiklin daha fazla tercih edilmektedir. *Y.pestis*'e siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin gibi kinolonlar da diğer ilaçlar kadar etkindir. Kan-beyin engelini kolay aşması sebebiyle, beyin zarlarının etkilendiği durumlarda kloramfenikol tercih edilir. Diğer yandan, sülfadiazin, sülfadimidin, trimetoprim-sülfametoksazol gibi ilaçlar da başarıyla kullanılırlar. Birincil akciğer vebasının sağaltımı ve önlenmesinde kullanılması önerilen ilaçlar ve dozları Tablo 25.2.7'de verilmiştir.

Tablo 25.2.7. Birincil akciğer vebasının sağaltımı ve önlenmesi.

Hasta grubu	1 inci sırada tercih	2 nci sırada tercih
	Kitlesele maruziyet	
Yetişkin	Streptomisin: Kİ, günde 2 kez 1 g	Doksisisiklin: Dİ, günde 2 kez 100 mg

	Gentamisin: Kİ, günde 1 kez 5 mg/kg	Siprofloksasin: gün- de 2 kez 400 mg
	-	Kloramfenikol: Dİ, günde 4 kez 25 mg/kg
Çocuk	Streptomisin: Kİ, günde 2 kez 15 mg/kg	Doksisiklin >45 kg; yetişkinler- deki doz <45 kg; Dİ, günde 2 kez 2.2 mg/kg
	Gentamisin: Kİ, Dİ, günde 2-3 kez 2.5 mg/kg	Siprofloksasin: Dİ, günde 2 kez 15 mg/kg
	-	Yetişkinlerin aynısı
Gebe	Gentamisin: Ye- tişkinlerdekinin aynısı	Doksisiklin: Dİ, gün- de 2 kez 100 mg
	-	Siprofloksasin: gün- de 2 kez 400 mg
	Kitlesele maruziyet ve maruziyet sonrası koruyucu uygulama	
Yetişkin	Doksisiklin: Ağız, günde 2 kez 100 mg	Kloramfenikol: Ağız, günde 4 kez 25 mg/kg
	Siprofloksasin: Ağız, günde 2 kez 500 mg	-

Çocuk	Doksisiklin: Yetişkinlerde 2 nci sıranın aynısı	Yetişkinlerin aynısı
	Siprofloksasin: Ağız, günde 2 kez 20 mg/kg	-
Gebe	Yetişkinlerin aynısı	Yetişkinlerin aynısı
	Yetişkinlerin aynısı	-

Tablo Inglesby ve ark. 2001'den alınmıştır.

Korunma

Aşı ve ilaçla korunma yapılabilir. Formolle-öldürülmüş aşısı vardır; aşı bubonik vebaya karşı koruma veya hafifletme sağlarken, birincil akciğer vebasına karşı etkili değildir. Aşı Kİ yolla 1 ml verildikten sonra 1 ve 6 ay sonra 0.2 ml miktarda iki kez daha uygulanır.

Herhangi bir sebeple ortaya çıkan özellikle akciğer şekliyle seyreden hastalık durumunda, 38.5°C ateşli ve yeni öksürük başlamış olanlarda, hemen parenteral veya ağızdan antibiyotik sağaltımına başlanmalıdır.

Risk grupları

Y.pestis ile bakteriyoloji laboratuvarlarda veya veba ile bulaştırılmış pire, kemirici hayvanlarla ilgili araştırma yerlerinde çalışanlar, daha önceden vebanın görüldüğü yerlerde bulunan askeri personel risk gruplarını oluştururlar.

Biyoterörizmle ilgili değerlendirmeler

Japonların 731 inci birliği, 1932-1945 yılları arasında Mançurya'da, diğer bakteriler yanında, veba etkenini de denemişler ve vebalı-pireleri (*Pulex irritans*, insan piresi) Çin

şehirlerine karşı kullanmışlardır. ABD ve Sovyetler Birliği, aerosol şeklinde kullanıma uygun teknik ve formülasyonlar hazırlamışlardır. Hızla ölüme yol açması ve insandan-insana kolay bulaşması sebepleriyle, *Y.pestis* BHM olarak son derece uygun bir bakteridir.