

Şarbon *Bacillus anthracis* tarafından oluşturulan, esas olarak ot yiyen hayvanların (koyun, keçi, sığır gibi) hastalığı olup insanlara infekte hayvanlardan direkt veya indirekt yolla bulaşabilen zoonotik bir infeksiyondur(2,8). Etkenin vücuda giriş yerine göre deri, barsak ve solunum sistemi şarbonu oluşur(5,9). Olguların % 95'i deri şarbonudur(1,3). Solunum sistemi şarbonu ile karşılaşıldığında biyolojik terör de akla gelmelidir. Bulaşta infekte hayvanın derisi, eti ve yünü ile doğrudan temas önemlidir. Şarbon aynı zamanda bir meslek hastalığıdır ve hayvancılıkla uğraş, veterinerlik, mezbaha çalışanları ve kasaplar risk altındaki meslek gruplarıdır(1). Uyuşturucu kullananlarda kontamine enjektörlerle bulaş bildirilmiştir.

Bulaş kaynaklarına göre şarbon hastalığı üç ana başlık altında sınıflandırılabilir:

- 1- Endüstriyel kaynaklı şarbon
- 2- Tarımsal kaynaklı şarbon
- 3- Laboratuvar kaynaklı şarbon

Ülkemizde en sık görülen tarımsal kaynaklı şarbonudur. Özellikle hayvancılığın yaygın olduğu bölgelerde, hasta hayvanların kesilmesi, derisinin yüzülmesi ve kontamine etlerin işlenmesi sırasında doğrudan temas sonucu cilt şarbonu, enfekte etlerin yeterince pişirilmeden yenmesi sonucu gastrointestinal şarbon ve ender olarak da sporların solunum yolu ile alınması sonucunda akciğer şarbonu şeklinde görülebilir. Bu nedenle hayvancılıkla uğraşanlar, kasaplar ve veterinerler risk grubunu oluştururlar. Endüstriyel kaynaklı şarbon, hayvansal ürünlerin işlendiği sanayi bölgelerinde yaygındır. Sporlarla bulaşmış yün, post, kıl gibi hayvansal ürünlerin işlenmesi sırasında cilt teması ile cilt şarbonu, daha sık ve önemli olarak da sporların solunumla alınması sonucu akciğer şarbonu şeklinde görülür. Hayvan ürünlerine uygulanan dekontaminasyon işlemleri ile risk oldukça azalmıştır. Laboratuvar kaynaklı şarbon ise ender olarak görülmemtedir.

Mikrobiyolojik Özellikler

Bacillus anthracis; aerob, gram pozitif, iri bir basildir. Hareketli değildir ve şeklini bozmayan merkezi yerleşimli sporları vardır. Sporlar dış ortamlara, kuruluğa, soğuğa, ultraviyole ışınlarına, yüksek ve düşük pH derecelerine ve kimyasal dezanfektanlara oldukça dayanıklıdır. 140 derecede 30 dakikada, 180 derecede 2 dakikada inaktive olurlar. Basiller, enfekte kan ve dokulardan yapılan preparatlarda uçuca dizilerek bambu kamışı görüntüsü oluştururlar. Metilen mavisi ile boyanan preparatlarda ise basil mavi görünürken kapsül pembe-mor renkte görülür. *B. anthracis*, genel üretim besi yerlerinde, 37 derecede hemolizsiz, kuru ve mat, beyazımtrak, kenarları düzensiz koloniler oluşturarak ürer. Bu koloniler

mikroskofta incelendiğinde merkezden periferine doğru uzanan dalgalı ipliksi yapısından dolayı ondulan saç görüntüsüne benzer ve bu görünüm B. anthracis için belirleyicidir.

Patogenez ve Klinik

Şarbon enfeksiyonu insanlarda sporların organizmaya giriş bölgesine göre üç klinik formda görülebilir:

1- Cilt Şarbonu

2- Akciğer Şarbonu

3- Gastrointestinal şarbon

Endemik şarbon olgularının büyük çoğunluğunu cilt şarbonu oluşturur. En tehlikeli form ise biyolojik silah olarak da kullanılan akciğer şarbonudur. B. anthracis sporları insan vücuduna kesi, sıyrık ya da kaşıma gibi küçük travmalarla deriden, sporların solunması yolu ile solunum sisteminden ya da kontamine etlerin yenilmesi ile gastrointestinal sistemden girerler. Sporlar aminoasit, nükleozid ve glukozdan zengin kan, doku gibi vücut ortamlarında vejetatif forma geçerek hızla çoğalır ve toksin üretmeye başlarlar. B. anthracis'in virülansından sorumlu olan en önemli faktör kompleks protein yapısındaki bu toksindir. Toksinin üç bileşeni vardır: Protektif antijen (PA), ödem faktörü (EF) ve letal faktör (LF). PA, ökaryotik hücre reseptörlerine bağlanarak proteolitik enzimlerle 20 kD ve 63 kD ağırlığında iki parçaya ayrılır. LF ve EF'nin bu parçalara yüksek afinitesi vardır ve hücre yüzeyinde bu iki faktör ile protektif antijenin büyük parçasının oluşturduğu kompleks hücre içine alınarak adenilat siklaz enzimini aktive eder. Bunun sonucunda sitoplazmada cAMP düzeyi artarak toksik etkiler ortaya çıkar.

Akciğer Şarbonu

Akciğer şarbonu, spor içeren 1-5 mikrometrelık partiküllerin alveoler boşlukta birikimi sonrası başlar. Sporlar makrofajlarca fagosite edildikten sonra bir kısmı hücre içinde lizise uğrarken, canlı kalanlar lenfatikler aracılığıyla mediastinal lenf bezlerine ulaşır. Burada 60 güne kadar uzayabilen, sporların vejetatif hale geldiği germinasyon dönemi başlar. Bu dönemin sonunda, çoğalan bakterilerden salınan toksinler hemoraji, ödem ve nekroza neden olur. Lenf bezlerinde oluşan nekroz sonucunda basiller kana karışarak sepsis tablosunu oluşturur. Yapılan otopsilerde başta hemorajik torasik lenfadenit ve hemorajik mediastinit olmak üzere pek çok organda kanama ve nekroza rastlanır. Akciğer şarbonunda, ortalama 1-6 günlük (bazen haftalar boyunca sürebilen) bir inkübasyon döneminden sonra ilk belirtiler ortaya çıkar. Klinik iki aşamalıdır: İlk evrede öksürük, ateş, dispne, başağrısı, kusma, halsizlik, karın ağrısı ve göğüs ağrısı gibi özgün olmayan belirtiler görülür. Bu evre saatler ya da günler boyu sürebilir. Tanı konulamayan hastalarda hastalığın ikinci evresi olan

fulminan dönem başlar. Bu dönemde ani başlangıçlı ateş, dispne, diaforezis ve şok gelişir. Bazı hastalarda yaygın lenfadenopati ve mediasten genişlemesi stridora yol açar. Bu bulgulardan sonra siyanoz ve hipotansiyon hızla ilerleyerek bazen birkaç saat içinde ölüme sonuçlanır. Hastaların yaklaşık %50'sinde hemorajik menenjit gelişebilir. Belirtilerin başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde tedavi verilmeyen olgularda ölüm oranı %95'e kadar yükselir; bunlarda hastalığın başlangıcı ile ölüm arasında geçen süre ortalama üç gündür.

Cilt Şarbonu

Cilt şarbonu sporların derideki kesik ya da sıyrıklardan girerek deri içinde depolanması sonrası gelişir. Özellikle el, kol, yüz ve boyun gibi açıkta kalan bölgelerde sık görülür. Etkenin yerleşmesi ile lezyonun ortaya çıkışı arasında geçen süre genellikle 2-3 gündür. Sporların deri içinde vejetatif hale gelerek toksin üretimi sonucunda ödem gelişir. Kaşıntılı bir makül ya da papül olarak başlayan lezyon 1-2 gün içinde genişleyerek üzerinde bir vezikül oluşur. Vezikülün ortası çökük ve içi sıvı ile doludur. Vezikül sıvısı birkaç gün içinde bulanıklaşarak mavi-siyah bir renk alır. Lezyonun etrafı ödemli ve eritemli bir alanla çevrili olup ağrısızdır. Vezikül patlayınca ortası çökük, siyah bir ülser oluşur (**Resim 1**). Zamanla lezyon kuruyarak siyah bir kabuk oluşur ve kabuk altında nedbe dokusu bırakarak düşer. Bu lezyona püstüla maligna adı verilir. Periorbital bölge, boyun ve göğüs ön duvarında gelişen lezyonlarda ödem fazladır ve yayılma eğilimindedir. Bu forma ise ödema maligna adı verilir ve diğer forma göre daha ciddi ve tehlikelidir.

Gastrointestinal Sistem (GİS) Şarbonu

GİS şarbonu, sporların gastrointestinal sistemin üst ya da alt bölgelerinde yerleşerek vejetatif hale gelmesi sonrası gelişir. Orofaringeal formunda oral ya da özofageal ülserler, bölgesel lenfadenopati, ödem ve sepsise yol açabilir. Terminal ileum ya da çekum yerleşiminde bulantı ve kusmayı kanlı ishal, akut karın ya da sepsis tablosu izler.

Tanı

Kuşkulu deri lezyonundan alınan örneklerde (akciğer şarbonu kuşkusunda kan ya da balgam yaymalarında, gastrointestinal şarbon kuşkusunda ise dışkı, kusmuk ya da periton sıvısının incelenmesi ile) gram pozitif, büyük, ucuca dizilmiş basillerin görülmesi tanıda önemlidir (Resim 2). Şarbon tanısında en kullanışlı mikrobiyolojik test 16-24 saat içinde üremenin gözlelenebildiği standart kan kültürleridir. Koloni morfolojisi ve biyokimyasal testlerle tanı desteklenmelidir. ELISA ve PCR gibi hızlı tanı yöntemlerinin ulaşılabilirliği sınırlıdır ve daha çok tanının kesinleştirilmesi, invitro antibiyotik duyarlılığının saptanması ya da kuşkulu materyalin araştırılmasında kullanılır. Hastada akut dönemde ve iyileşme döneminde alınan

serum örneklerinde antikor titre artışlarının gösterilmesi tanı koydurucudur. ELISA'da tek serum örneğinde 1/32 titrede pozitiflik tanıyı destekler.

Ayrırcı tanı: Cilt şarbonu kolay tanınır. Buna karşın özellikle şarbonun biyolojik silah olarak kullanımında hedeflenen klinik form olan akciğer şarbonunun tanısı oldukça güçtür. Tanıda en önemli basamak şarbonda kuşulanmaktır. Bir şehir ya da bölgede, çok sayıda kişide, ani başlangıçlı, grip benzeri belirtiler gösteren, %80'in üzerinde mortalite ile seyreden ve ölümlerin yaklaşık yarısının ilk 24-48 saat içinde görüldüğü klinik tabloda şarbon salgını akla gelmelidir. Bu olgularda akciğer grafisinde mediasten genişlemesinin gözlenmesi ilerlemiş akciğer şarbonu için patognomoniktir. Diğer mikrobiyolojik testlerle de tanı desteklenmelidir.

Tedavi

B. anthracis, invitro olarak pek çok antibiyotiğe duyarlıdır. Bunlar arasında penisilinlerin şarbon tedavisinde tarihi bir önemi vardır. Şimdiye kadar penisiline dirençli ve beta-laktamaz enzimi bulunan beş suş bildirilmiştir. Bununla birlikte penisilin hala ilk seçilecek antibiyotiktir. Penisilin gibi doksisisiklinin de şarbonda kullanılabilirliği FDA tarafından onaylanmıştır. Dirençli B. Anthracis suşları ile enfekte edilmiş maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda oral doksisisiklinin etkinliği kanıtlanmıştır. Doksisisiklin, kanıtlanmış etkinliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle daha çok yeğlense de tetrasiklin grubunun diğer üyeleri de uygun seçeneklerdir. Siprofloksasinin insan şarbonundaki etkinliğine yönelik herhangi bir çalışma yapılmış olmamasına karşın hayvan modellerinde etkinliği çok yüksek bulunmuştur. İnvitro çalışmalarda kinolon grubu diğer antibiyotiklerin siprofloksasin ile eşit etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak henüz siprofloksasinin diğer kinolonlarla karşılaştırıldığı kontrollü invivo çalışmalar yoktur.

Kloramfenikol, eritromisin, klindamisin, geniş spektrumlu penisilinler, makrolidler, aminoglikozidler, sefazolin ve diğer birinci kuşak sefalosporinler invitro olarak şarbonda duyarlı antibiyotiklerdir. İnvivo etkinliklerine yönelik ise yeterli veri bulunmamaktadır. Etkinlik ve direnç gözönüne alındığında akciğer şarbonu olduğu düşünülen bir erişkinde başlangıç tedavisinde siprofloksasin ya da diğer kinolonlar önerilmektedir. Bir terörist saldırıda kullanılan suş, laboratuvar testlerinde tersi gösterilene kadar penisilin ve tetrasiklin grubu antibiyotiklere dirençli olarak kabul edilmelidir. İndeks olguda antibiyotik duyarlılığı saptandıktan sonra en etkili ve en az toksik antibiyotik seçilerek diğer hastalara ve temas sonrası profilaksi gerektiren kişilere uygulanır. Akciğer şarbonunda uygun antibiyotik seçimi kadar antibiyotiğe başlangıç zamanı da önemlidir. Antibiyotik tedavisi ne kadar gecikirse yaşama şansı da o kadar azalır. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda toksin düzeyi kritik düzeye ulaşıktan sonra antibiyotik kullanımının ölümleri engelleyemediği gösterilmiştir. Bu

nedenle şarbonun hızlı mikrobiyolojik tanısındaki zorluklar göz önünde bulundurularak, şarbon olgularının görüldüğü bölgede ateş ya da diğer sistemik bulgularla başvuran tüm hastalara, hastalık dışlanana dek şarbona yönelik tedavi verilmelidir. Tedavi alması gereken hasta sayısının çok yüksek olmadığı durumlarda antibiyotik tedavisinin parenteral, sayının yüksek olduğu durumlarda oral olarak uygulanması önerilmektedir.

Cilt şarbonunda hafif olgularda oral penisilin-V (6 saat ara ile 500 mg), geniş lezyonlarda IM yoldan prokain penisilin-G (12-24 saat ara ile 800.000 ya da 1.600.000 Ü) 5-7 gün süre ile ağır olgularda ise IV yoldan 20-24 MÜ kristalize penisilinin 7-10 gün süre ile kullanılması önerilir. Her ne kadar antibiyotik tedavisi deri lezyonunun seyrini ve iyileşmesini engellemese de sistemik hastalık gelişme riskini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda antibiyotik uygulanmayan olgularda mortalitenin %20 oranında arttığı, antibiyotik kullanılan olguların ise ender olarak ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiştir. Cilt şarbonunda cerrahi insizyon sepsis riski nedeni ile önerilmez, ayrıca topikal antibiyotiklerin de uygulamada yeri yoktur.

Gebe ve çocuklarda kinolonların karaciğer toksisitesi ve artropati yapıcı etkisinden dolayı kullanılması önerilmez. Ancak şarbonun biyolojik silah olarak kullanılması durumunda dirençli suşlarla karşılaşma riski düşünülerek tedaviye kinolon grubu bir antibiyotikle başlanması, yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucuna göre daha güvenli ve daha az toksik bir antibiyotiğe geçilmesi gerekir.

Aşılama

B. anthracis sporları dış ortamlarda uzun süre canlılığını ve enfektivitesini koruduğu için tarımsal alanda şarbonun endemik bulunduğu bölgelerde korunmada en etkili yöntem hayvanların ve risk altında olan kişilerin aşılmasıdır. Hayvanlarda kullanılan aşı canlı attenüe spor aşısıdır, ender de olsa enfeksiyonlara yol açtığı için insanlarda kullanılmaz. Günümüzde insanlarda kullanılan şarbon aşısı, hücre içermeyen ve protektif antijenlerden hazırlanan inaktif bir aşıdır. Aşının kısa aralıklarla uygulanması ve rapellerinin yapılması gerekir (0, 2, 4. haftalar ve 6, 12 ve 18. aylar). Aşıya ilişkin herhangi bir yan etki şimdiye kadar bildirilmemiştir. Şarbon aşısının olası bir biyolojik saldırıya karşı geniş kitlelere rutin olarak uygulanması büyük bir üretim kapasitesi ve mali yük gerektirdiği için önerilmemektedir. Bu durumda temas öncesi profilaksi ancak ordu personeli gibi kritik görevlerde bulunanlara uygulanmaktadır. Şarbon aşısı ile ilgili çalışmalar 18-65 yaş grubunda yapıldığı için pek çok aşıya bu yaş grubunda kullanılması için lisans verilmiştir. Çocuklarda şarbon aşısının güvenilirliğine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır, ancak diğer inaktif aşı deneyimlerine dayanarak aşının güvenli olduğu söylenebilir.

Temas Sonrası Profilaksi

Biyolojik silah olarak şarbon sporlarının havaya salıverildiği durumlarda kimlere temas sonrası profilaksi uygulanacağı bir uzlaşa ile belirlenir. Bu karar, hava koşulları, sporların dağıldığı bölge ve temas sonrası geçen zaman göz önünde bulundurularak alınır. Temas sonrası profilaktik antibiyotik kullanımı ile ilgili FDA tarafından onaylanmış bir tedavi protokolü yoktur, ancak şarbon tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin oral yoldan 60 gün süre ile alınması önerilmektedir. Diğer bir seçenek antibiyotik ile birlikte aşı yapılmasıdır. En az üç doz aşı yapılana kadar yaklaşık 4 hafta süre ile antibiyotik tedavisi sürdürülür.

Enfeksiyonun Kontrolü

Şarbon sporlarının havaya salınımı sonrası enfeksiyon için en riskli dönem, sporların havada asılı kaldığı ilk saatler ve en fazla bir gündür (primer aerosolizasyon dönemi). Sonraki günlerde yere inen sporların yeniden havalanmasının (sekonder aerosolizasyon dönemi) hastalık gelişimi açısından az da olsa yeni bir risk oluşturacağı düşünülebilir. Bu durumda sporların yayıldığı yerlerin sporlardan arındırılmasını gündeme getirmektedir. Bu işlem oldukça güç ve masraflıdır. Bu nedenle şehirlerde bulunan geniş mekanların, binaların arındırılma endikasyonu yoktur. Bu durumda risk altındaki bölgede bulunan kişilerin aşılması en uygun çözümdür. Şarbonun **insandan insana geçişi gösterilemediğinden** hospitalize hastalarda standart izolasyon önlemlerinin dışında, havayı filtre eden maskeler ya da havadaki partikülleri saptayan sistemler gibi başka yöntemlere gerek yoktur. Hasta ile teması olan kişilerde (aile bireyleri, arkadaşlar, iş arkadaşları gibi) aşı ya da antibiyotik profilaksisi gibi ek önlemlere de gerek yoktur. Şarbon olgularının izlendiği hastanelerde hastaların vücut sıvıları ile kontamine olmuş yüzeylerin dezenfeksiyonunda hastane enfeksiyon kontrolünde kullanılan pek çok kimyasal madde (hipoklorid gibi) kullanılabilir. Hastalığın yayılmasını önlemek amacı ile ölü hayvan ve insanların uygun biçimde derin olarak gömülmesi ya da yakılması gerekir. Eğer otopsi planlanıyorsa, işlemden sonra kullanılan bütün malzeme otoklavda sterilize edilmelidir.