



Tarihsel bir biyolojik ajan ve KBRN açısından önemi: Ruam, Mankafa "*Burkholderia mallei*"

Ahu Pakdemirli^{1*} , Dilek Dülger² 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 28.05.2021, Kabul Tarihi / Accepted: 08.07.2021

Özet: Biyolojik ajanların silah olarak kullanılması çok uzun yıllardır sürmektedir. Bunlardan biri de Ruam *Burkholderia mallei* etkenidir. Bu tür silahlar kitlesel olarak ölümlere yol açabileceği için eski zamanlardan beri insanlığın gündemindedir. Özellikle atlı süvarilerin kullanıldığı zamanlarda çok daha etkin bir biyolojik silah olan ruam, Birinci ve İkinci Dünya Savaşı'nda da biyolojik silah olarak kullanılmıştır. Çok etkili olamadığı için kullanımı zamanla azalsa da günümüzde hala önemini kaybetmemiştir. Hala daha Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi tarafından yapılan Biyoterörizm Etkenleri ve Hastalıklar Listesi, Biyolojik Silahlar Konvansiyonu'nun Önemli Tehlike Arz Eden Etkenler Listesi ve Avrupa Birliği Biyoterörizm Çalışma Grubu Listesinde bulunmaktadır. Bu çalışmada ruam hakkında genel tanımlama yapılırken, halk sağlığı ve biyolojik silah olarak kullanımı konusunda güncel literatürler kullanılarak derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Biyolojik savaş, Biyolojik silah, Biyoterörizm, *Burkholderia mallei*, KBRN, Ruam

A historical biological agent and its importance for CBRN: Glanders "*Burkholderia mallei*"

Summary: The use of biological agents as weapons has been around for many years. One of them is the Glanders *Burkholderia mallei* factor. Such weapons have been on the agenda of humanity since ancient times, as they can lead to mass deaths. Glanders, which was a much more effective biological weapon especially when horse cavalry was used, was used as a biological weapon in the First and Second World War. Although its use decreases over time because it is not very effective, it still has not lost its importance today. It is still included in the list of bioterrorism factors and diseases made by the United States Center for Disease Protection and Control, the list of seriously dangerous factors of the Biological Weapons Convention and the European Union Bioterrorism Working Group List. In this study, while making a general description about glanders, public health was compiled using current literature on its use as a biological weapon.

Keywords: Biological warfare, Biological weapons, Bioterrorism, *Burkholderia mallei*, CBRN, Glanders

Giriş

Biyolojik etkenler tarih boyunca insanlık tarafından silah olarak kullanılmıştır. Bunun ilk örneklerinden biri milattan önce 190 yıllarında Kartacalı General Hannibal'ın Bergamalı düşman gemilerini alt etmek için yılan zehri kullanması olarak gösterilebilir. Ancak bu verilerin o sırada oluşan bir hastalıktan mı yoksa kasıtlı kullanıma mı bağlı olduğu henüz tam açıklanamamış değildir (Alp ve Doğanay 2006).

Ruam *Burkholderia mallei*, genellikle atları, eşekleri ve katırları etkileyen bir hastalıktır. Yaygın olmasa da, ruam insanlara hasta hayvanlardan bulaşır ve hayvanlarla yakın temas halinde olan kişilerin, olmayanlara göre hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksektir (Whitlock ve ark. 2007).

B. mallei, 1881 yılında enfekte karaciğer ve da-laktan izole edilmiş olsa da 1882 yılında Loeffler ve Schütz tarafından tanımlanmıştır (Allan ve Dance 2009). Daha öncelerde *Loefflerella mallei*, *Actinobacillus mallei*, *Pfeifferella mallei*, *Malleomyces mallei*, *Mycobacterium mallei*, *Coryne-bacterium mallei*, *Pseudomonas mallei* ve *Bacillus mallei* olarak tanımlanmıştır (Whitlock ve ark. 2007). Ruamın hayvanlardan insanlara bulaştığı yönünde ilk gözlem 1912 de Lorin adlı bir Fransız askeri doktor tarafından yapılmış aynı yıl Yüzbaşı Noyan ve Veteriner Hekim Ahmet Şefik Kolaylı Türkiye'de bir nalbant askerinde ruam olgusu saptamış, 1938-1948 yıllarında 18, 1950-58 yıllarında 24 vaka ve 2 adet ölüm bildirilmiştir (Uçar 1960). Yine Türkiye'de 1958 ve 1959 yıl-

larında hayvanlarda çıkan mihrak miktarları sırası ile 195 ve 232'dir (Uçar 1960).

Türkiye'de 13.12.1983 tarihli Cumhuriyet Gazetesinde "Gülhane Hayvanat Bahçesi dört aslanın ölüm nedeninin ruam olduğu belirlenmiş ve yapılan araştırmada hayvanlara tek tırnaklı eti yedirildiği belirlenmiştir" haberine rastlanmaktadır. Haberi inceleyecek olursak: "Bir laborant ruam şüphesiyle karantina altına alındı Gülhane Parkı Hayvanat Bahçesi'ndeki iki hafta önce görülen ruam salgınında, hayvanların tedavisinde görevli bir laborantın ruam şüphesiyle karantina altına alınmasına neden oldu. Veteriner Fakültesi'nde laborant olarak çalışan ve hastalığa yakalanan hayvanların tedavisinde görevli Dursun Biga'nın laboratuvar çalışması sırasında eline iğne battı. Bunu önemsemeyen Dursun Biga'nın iğne batan parmağının şişmesi ve kendisini rahatsız etmesi üzerine önce Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde dolama tedavisi gördüğü bildirildi. Ancak yaranın geçmemesi kızartının eline yayılması iş arkadaşlarının ve öğretim üyelerinin dikkatini çekti, çeşitli hastaneleri dolaştıktan sonra eline iğne batışının 11. gününde Cerrahpaşa'da karantina altına alındı. Fakülte öğretim üyelerinden Doç. Dr. Bağdatlı, "Biga'nın elindeki yaranın yılanlık da olabileceğini, henüz laboratuvar incelemelerinin sürdüğünü ve ruam teşhisi için henüz erken olduğunu" bildirdi. Gülhane Hayvanat Bahçesi'nde ruamdan 2 aslan ölmüştür."(Cumhuriyet Gazetesi 1983).

İstanbul Adalar'da yapılan bir çalışmada 1128 ata mallein testi uygulanmış, 35 atta reaksiyon görülmüş ve 10 tanesi ileri analizler için ötanazi edilmiş ve beş tanesinde patolojik bulgulara rastlanmıştır (Arun ve ark. 1999)

Türkiye Dünya Hayvan Sağlığı Ofisine 2017 ve 2019 yıllarında ruam vakası bildirmemiştir. İnsan vakası bildirilmemiştir. Brazilya'da 2020 yılında, 11 yaşında bir erkek çocuğu göğüs ağrısı ve dispne, septik şok, pnömoni, çoklu apseler ile acil servise başvurmuş ve etken eksudat kültüründe belirlenmiştir (Júnior ve ark. 2020).

Hastalık Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa'da ithalat kontrol önlemleriyle birlikte test edilerek ve daha sonra enfekte olmuş hayvanlar itlaf edilerek ortadan kaldırılmıştır. 1998 – 2007 yılları arasında Brezilya, Türkiye, eski SSCB, Eritre, Etiyopya, İran, Irak, Birleşik Arap Emirlikleri ve Moğolistan'da sporadik salgınlar bildirilmiştir (Torba 2020). Bununla birlikte, bazı Asya, Afrika, Orta Doğu ve Güney Amerika ülkelerinde ara ara bildirimler devam etmektedir. Nisan 2010'da Bahreyn, hastalığın ilk ortaya çıkışını, Brezilya ise 2009'da hastalığın yeniden

ortaya çıkışını bildirmiştir. İngiltere'de 1928 (Al-ani ve Roberson 2007), Amerika Birleşik Devletleri'nde 1942 yılında eradike edilmiştir (Curling ve ark. 2010).

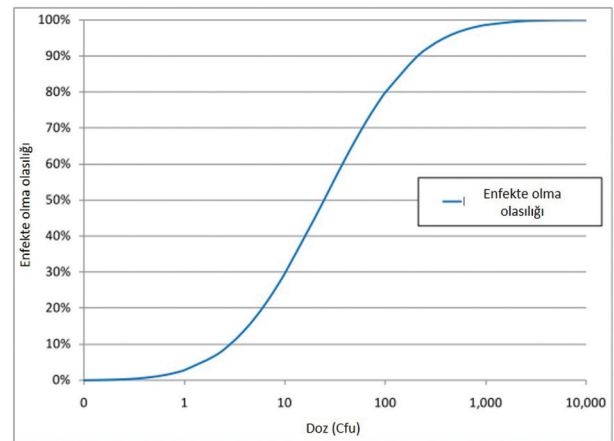
Sovyetler'in ruamı silah olarak 1982-84 yılları arasında Afganistan'da kullandığı Alibek ve Hanselman'a atıfla bildirilmiştir (Zandt ve ark. 2013).

Kimyasal, biyolojik, radyoaktif, nükleer (KBRN) açısından değerlendirmeden önce ruam hakkında genel bir bilgilendirme uygun olacaktır.

Etiyoloji

B. mallei Gram negatif, orta büyüklükte, çomak şekilli, kapsülsüz, sporsuz, hareketsiz bir bakteridir. Oksidatif ve zorunlu aerobik, karbonhidratları metabolize edebilen ve birçoğu katalaz ve oksidaz pozitifdir. En iyi üreme 37°C'de, %1 gliserol ile gerçekleştirilen izolatların %75'ten fazlası MacConkey agarda iyi ürer. Taze kültürlerde etken uzun ve ince çomak görünümündeyken, eskiyen kültürlerde kokoidden uzun filamentlere kadar değişen pleomorfik görüntüler elde edilir. Kanlı agarda hemoliz görülmez. Ekzotoksini yoktur, endotoksini ise sıcaklığa dayanıklıdır ve malleinin esasını oluşturur.

B. mallei, enfekte hayvan dokuları, vücut sıvıları ile temas yoluyla insanlara bulaşır. Etken deri bütünlüğünün bozulduğu kesik ve sıyrıklardan veya göz ve burun gibi mukozalardan vücuda girer. Bunun yanında, enfekte parçacıkların solunmasıyla da bulaşma gerçekleşebilir.



Şekil 1. Alınan bakteri miktarına bağlı olarak enfekte olma olasılığı (Curling ve ark. 2010).

Hayvanlarda ise solunum, bulaşık suların içilmesi, karlık, atlık ve koşum takımlarının kullanılması gibi yollarla bulaşma gerçekleşirken, ev sineği (*Musca domestica*) lezyonlardan beslenirken diğer hayvanlara etkenleri taşıyıcıda önemli rol oynar (Al-ani

ve Roberson 2007). Hayvanlar, enfekte hayvanlara temaslarının yanında, ölü hayvanları yemeleri sonucu da enfekte olabilirler. Veteriner hekimler, at bakıcıları, laboratuvar çalışanları gibi meslek grupları risk altındadır (Doğanay ve ark. 2020). Hayvandan hayvana bulaşma durumunda, en yaygın enfeksiyon kaynağı, muhtemelen solunum yolundan akıntılar veya taşıyıcı hayvanlardan ülsere deri lezyonları yoluyla kontamine yiyecek veya suyun yutulması gibi görünmektedir (Khakhum ve ark. 2019). Bakterilerin vücuda giriş miktarı hasta olma olasılığını değiştirebilmektedir. Ruam için vücuda dahil alınan bakteri miktarına bağlı olarak enfekte olma olasılığı Şekil-1'de gösterilmiştir.

Klinik Belirtiler

Hastalık atlarda kronik, merkep ve katırlarda ise akut olarak görülür. İnsanlarda ise lokalize, kronik dissemine, pulmoner ve septisemik olarak dört çeşit tanımlanmıştır. Lokalize enfeksiyonlar, deride solunum sisteminde ve iç organlarda nodül ve ülserlerin oluşması ile karakterizedir, genellikle sınırlıdır ve süpürasyon odakları görülür, ancak dissemine olabilir ve septisemiye yol açabilir. Apseler, uzun süre içinde drene ve ülsere olabilir. Akut hastalık formunun kuluçka süresi 1-14 gün, kronik formun kuluçka süresi ise 12 haftaya kadar uzayabilir. Lokalize enfeksiyonlar, hastalık etkeni ile temastan 1-5 gün içinde gelişir ve etkilenen bölgede şişlik ve akıntı görülür. Akut pulmoner enfeksiyonlar, 10-14 günlük inkübasyon süresi sonrasında belirti göstermeye başlar. Septisemi etkenin vücuda alınmasının akabinde veya ilk enfeksiyondan iki hafta sonra görülebilir. Pnömoni tablosu hızlı bir şekilde görülür ve tedavi edilmez ise 10-30 gün içinde ölümlerle sonuçlanır. En yaygın görülen klinik bulgular düşük ateş, halsizlik, yorgunluk, göğüs ağrısı, baş ve sırt ağrısı dahil miyalji, lenfadenopati olarak belirtilebilir. Diğer belirtileri ise lenf düğümlerinde hassasiyet, karın, boğaz ve göğüs ağrısı, fotofobi, bulanık görme, splenomegali, ve lakrimasyondur.

Kutanöz formda vücudun herhangi bir yerinde papüler lezyonlar görülebilir. Etkenlerin vücut bütünlüğünün bozulduğu yerlerden girişi sonucunda ağrı ve şişlik görülür. Enflamasyon bölgesel lenfatikler boyunca uzanabilir ve hastalık süresince süpürasyon odakları ile lenfanjite neden olabilir. Lenfatik damarlar palpe edilebilir. Enfeksiyon lokalize kalabileceği gibi tedavi edilmez ise disseminasyon görülebilir.

Mukozal form kirli eller ve nesnelere, havadaki partiküllerin mukoza ile teması ile oluşur. Etkenin göz ve konjonktival tutulumu aşırı lakrimasyon ve

fotofobi ile karakterizedir. Burun yoluyla etkenlerin girişinde burun iltihabı ve şişmesi görülür. Bol miktarda burun akıntısı olabilir. Enfeksiyon burun septumu ve kemik dokularına invaze olarak fistül ve doku yıkımına yol açabilir. Yüzde şişlik ve lokal lenfadenit görülebilir ve enfeksiyon, solunum yollarına invaze olabilir. Hastalığın yayılması ile öksürük, mukopürülan balgam ve bronşit görülebilir. Ateş ve titreme eden ilk birkaç gün içinde görülür.

Akciğer formu hava yoluyla etkenlerin vücuda girişinden sonra veya yayılan enfeksiyonun sonucu görülebilir. Üst solunum yolunun enfeksiyonu ile servikal lenfadenopati görülebilir. Pulmoner enfeksiyon pnömoni, pulmoner apse, plörit ve plevral efüzyon ile sonuçlanır. Pulmoner enfeksiyonda öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve mukopürülan balgam görülebilir. Yorgunluk, ateş, titreme, baş ağrısı, miyalji, lenfanjit, boğaz ve plöretik göğüs ağrısı, öksürük, taşipne, dispne ve gastrointestinal sistem bozukları gibi genel hastalık bulguları görülür. Semptomların görülmesi iki-üç haftayı bulabilir. Biyolojik saldırılarda bu form en önemli form olabilir (Bossi ve ark. 2004).

Laboratuvar testi

Lezyon eksüdatalarının gram boyası, küçük gram negatif bakterileri ortaya çıkarır. *B. mallei*, sıradan besleyici agarda yavaş büyür. Aglutinasyon testleri 7-10 gün boyunca pozitif değildir ve normal serumlarda yüksek arka plan titresi (1: 320 1: 640'a kadar) yorumlamayı zorlaştırır. Kompleman sabitleme testleri daha spesifiktir ve titre 1: 20'ye eşitse veya 1: 20'yi aşarsa pozitif kabul edilir. Septisemik vakalarda otopsi nodüllerinin kültürlerinde genellikle *B. mallei'nin* varlığı görülür. Bunun haricinde PCR yöntemleri de teşhis yöntemi olarak kullanılmakta, ayrıca *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei* ve *Burkholderia thailandensis* ayırımında yardımcı olmaktadır. (Zakharova ve ark. 2017). Agar jel immunodifüzyon (AGID), Counter immuno electrophoresis (CIE) test, Indirect haemagglutination (IHA), Complement Fixation Test (CFT), Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemleri kullanılabilir (Al-ani ve Roberson 2007). Valide edilen bir immunflorasan metot çalışmasında IFA; ELISA, CFT ile karşılaştırılmış ve immun florasan (IFA) metodunun teşhiste kullanılabileceği belirtilmiştir (Jamooli ve ark. 2016). Sahada hızlı tanı yapılabilecek yöntemlerden polimerase amplifikasyon lateral flow assay (RPA-LF) konusunda da umut vaat eden çalışmalar yapılmaktadır ve gerçek örneklerle geçerli kılma çalışmaları gerekmektedir (Saxena ve Pal 2019).

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanı, klinik belirtilere bağlıdır. İçinde pnömoninin yaygın nedenleri, potansiyel biyoterörizm etkenleri ve zoonotik hastalıklara ek olarak melioidoz, veba ve tularemiyi içerir. Ruam papüler veya püstüller deri lezyonları çiçek hastalığı döküntülerine benzeyebilir (Arizona Department of Health Services 2004).

Dayanıklılık

Laboratuvar çalışmaları, nemli killi topraklarda 30 aya kadar yaşayabildiğini göstermiştir. Kuru kumlu toprakta çok daha kısa bir süre dayanır. Ilıman bir bölgede %10 nem içeriğine sahip toprakta 70 gün içinde, %40 nem içeriğinde ise 726 gün etkenler canlı kalabilir.

Dekontaminasyon ve izolasyon

Hastalarla temas ve mesafe önlemleri alınmalıdır. Cilt lezyonları ve sekresyonları ile temas eden kişiler sabun ve su kullanılmalıdır. Ekipman, giysi ve diğer nesnelere ve çevresel dekontaminasyon için %0,5 hipoklorit solüsyonu (1 kısım çamaşır suyu ve 9 kısım su =%0,5 çözelti) etkilidir (Arizona Department of Health Services 2004). *Etken*; alkol içindeki civa klorür, benzalkonyum klorür, iyot, potasyum permanganat, %1 sodyum hipoklorit, %70'lik etanol ve %2'lik gluteraldehit gibi yaygın kullanılan dezenfektanlara karşı oldukça hassas, fenolik maddelere karşı daha az duyarlıdır. Ölü ve enfekte hayvanların bulunduğu yerlerin dezenfeksiyonunda bu maddeler kullanılabilir. Ayrıca 10 dakika boyunca 55°C'de 10 dakika uygulanan sıcaklık veya ultraviyole lamba ile *B. mallei* etkisizleştirilebilir (Whitlock ve ark. 2007).

Korunma, kontrol ve tedavi

Tek tırnaklıların veteriner hekimlik hizmetlerinin devamlılığı çok önemlidir. Ruam hastalığı 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu; Ruam Hastalığına Karşı Korunma ve Mücadele Yönetmeliği; Hayvan Hastalıklarında Tazminat Yönetmeliğine göre Bildirimi Zorunlu ve Tazminatlı Hastalıktır. Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü'nde üretilen "Etlik İntradermik Sauton Mallein" ile sahada şüpheli hayvanlara test yapılır. Mallein testi sonucu pozitif olan atlar itlaf edilir, şüpheli olanlara 20 gün sonra yeniden test uygulanır ve şüpheli ya da pozitif çıkması durumunda itlaf edilir. Hayvanlara tedavi uygulanmaz.

İnsanlarda ruam tedavisi konusunda çok az deneyim vardır; bu nedenle az sayıda antibiyotik *in vivo* değerlendirilmiştir. 1950'den sonra bazı sülfonamidlerin ruam etkenine karşı olan etkisinin anlaşılma-

ıyla ölüm vakaları oldukça azalmıştır (Uçar 1960). Tedavi, klinik durumun türü ve şiddetine göre değişir. Şiddetli hastalık, başlangıçta parenteral tedavi gerektirir. Uzun süreli oral antibiyotik tedavisi nükssetmeyi önlemek için birçok ay gereklidir. Setazidim ve trimetoprim-sülfametoksazol veya imipenem ve doksisisiklin olarak antibiyotik tedavisi insanlarda denenebilir. Çeşitli izolatlar farklı antibiyotik duyarlılıklarına sahip olduğundan, her izolat için antibiyotik duyarlılığı test edilmelidir (Arizona Department of Health Services 2004). Sulfadiazine deney hayvanlarında ve insanlarda etkili olduğu bulunmuştur. *Burkholderia mallei* genellikle tetrasiklinlere, siprofloksasin, streptomisine, novobiyoisin, gentamisin, imipenem, seftazidim ve sülfonamidlere duyarlıdır. Kloramfenikole direnç bildirilmiştir. Tedavide kinolonlar, trimetoprim/sulfametoksazol, doksisisiklin ve rifampisin kombine veya tek başına kullanılabilir.

Aşı konusunda günümüzde çalışmalar devam etmekte olsa da henüz aşısı bulunmamıştır (Arizona Department of Health Services 2004). Canlı atenuë, membran parçaları, protein subunit aşıları geliştirme aşamalarında (Titball ve ark. 2017) (Silva ve Dow 2013).

Halk sağlığı açısından önemi

Hayvanlar arasında doğrudan ya da dolaylı yoldan görülen bulaşma görülür. Doğrudan bulaşma hasta hayvanların solunum havası, etken ile bulaşık suların içilmesi, kirli altlık, tımar ve koşum takımlarının kullanılmasıyla oluşurken, insanlar etkeni enfekte hayvanlar ile temas sonucu alırlar. Laboratuvar çalışmaları sırasında solunum ve laboratuvar kazaları ile hasta olan vakalar bulunmaktadır.

Aşısı bulunmamaktadır. Klinik hastalığı olan hayvanlara ek olarak, asemptomatik olarak enfekte hayvanlar insanlar için bir risk oluşturmaktadır. İnsanlar tesadüfi konakçılardır ve insandan insana bulaşma nadirdir.

Tedavi için hastane yatışı gereklidir ve diğer hastane hizmetlerini de aksatabilir. Tedavi birkaç ay sürer. Semptomlar pnömoni, grip veya tüberküloz gibi daha yaygın hastalıklarla aynıdır, birçok hastalıkla karıştırılabilir. Tüm dünyada her yıl sadece birkaç kişiye ruam teşhisi konmaktadır. İnsanlarda ruam çok nadir olduğu için çoğu doktor hastalığa aşina değildir. Ruam tedavi edilmez ise %90-95 ve tedaviye başlanırsa %40 fatalite hızına sahiptir. Fatalite hızı enfeksiyonun formuna ve tedavi durumuna göre değişiklik gösterir.

Biyoterörizm ve Ruam

İnsan salgınları kaydedilmemiş olsa da Ruam'ın insan popülasyonlarında izole salgınlar oluşturma ve biyolojik bir silah olarak kasıtlı kullanım potansiyeli mevcuttur (Whitlock ve ark. 2007).

Ruam Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi tarafından yapılan Biyoterörizm Etkenleri ve Hastalıklar Listesi'nde Grup B'de yer almaktadır (Tablo-1).

Tablo 1. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Koruma ve Kontrol Merkez tarafından yapılan Biyoterörizm Etkenleri ve Hastalıklar Listesi (CDC 2021).

Kategori	Tanım	Etkenler
A	Yüksek öncelikli, Yayılmaması veya iletilmesi kolay (kişiden kişiye), Yüksek ölüm oranları, Önemli halk sağlığı etkisi potansiyeli, Halkta paniğe ve sosyal bozulmaya neden olur, Halk sağlığı hazırlığı için özel eylem gerektirir.	Şarbon (<i>Bacillus anthracis</i>) Botulizm (<i>Clostridium botulinum</i> toksini) Veba (<i>Yersinia pestis</i>) Çiçek hastalığı (variola majör) Tularemi (<i>Francisella tularensis</i>) Viral hemorajik ateşler, aşağıdakiler dahil Filovirüsler (Ebola, Marburg) Arenavirüsler (Lassa, Machupo)
B	Yayılmaması orta derecede kolaydır, Orta derecede morbidite oranları ve düşük mortalite oranları ile sonuçlanır; ve CDC'nin teşhis kapasitesinin özel olarak geliştirilmesini ve gelişmiş hastalık süreyansını gerektirir.	Bruselloz (<i>Brucella</i> türleri) <i>Clostridium perfringens</i> 'in Epsilon toksini Gıda güvenliği tehditleri (<i>Salmonella</i> türleri, <i>Escherichia coli</i> O157: H7, <i>Shigella</i> sp.) Ruam <i>Burkholderia mallei</i> Melioidosis (<i>Burkholderia pseudomallei</i>) Psittacosis (<i>Chlamydia psittaci</i>) Q ateşi (<i>Coxiella burnetii</i>) <i>Ricin</i> us <i>communis</i> kaynaklı risin toksini (Hint fasulyesi) Stafilokokal enterotoksin B Tifüs ateşi (<i>Rickettsia prowazekii</i>) Viral ensefalit (doğu at ensefaliti, Venezüella at ensefaliti ve batı at ensefaliti gibi alfavirüsler) Su güvenliği tehditleri (<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>)
C	Üçüncü en yüksek öncelikliler, Kitlesele yayılma için tasarlanabilecek yeni ortaya çıkan patojenleri içerir, Üretmesi ve yayması kolay, Yüksek morbidite ve mortalite oranları, Büyük halk sağlığı etkisi potansiyeli vardır.	Nipah virüsü ve hantavirüs gibi ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklar

Ruam'ın savaş sırasında solunum yoluyla bulaşması ve iltihaplı deri ve akciğer enfeksiyonları ile seyretmesi beklenir (Khan ve ark. 2012). Enfekte sekresyonlardan da ikincil olarak bulaşma görülebilir (Arizona Department of Health Services 2004). Enfektif dozu az, tüm insanları etkileyebilir ve inkübasyon periyodu 10-14 gün arasındadır. Göğüs röntgeninde lobar pnömoni, akciğer apseleri, plevral efüzyon, sepsis olması halinde vücudun çeşitli bölgelerinde multiple kutöz apselerle seyreden lezyonlar, nazal ülserler, kanlı akıntılar içeren lezyonlar içerir. Deriden girmesi halinde lenf düğümlerine ulaşır ve lokal ülseratif lezyonlar gözlemlenir. Karaciğer, dalak, kol ve bacak kaslarında nekrotik granülomatöz lezyonlar içeren -kronik seyirli vakalar izlenebilir, tedavi edilmeyen septisemiler ölümle sonuçlanabilir (Arizona Department of Health Services 2004).

B. mallei I. Dünya Savaşı'nda kullanılan tarihteki ilk biyolojik savaş ajanlarından birisidir (Torba 2020). Birinci Dünya Savaşı'nda Rusya'da çok sayıda insan ruam vakası bildirilmiştir. Balkan Savaşı, I. Dünya Savaşı ve Kurtuluş Savaş'larında hızla yayılım gösteren epidemiler bildirilmiştir (Doğanay ve ark. 2020). Almanya antraks ve ruam ile enfekte atları müttefiklerine, Romanya'da koyunları Ruslara, İngiliz ve Hindistan askeri kuvvetlerine satmıştır (Jones 1992). Antraks ve ruamın birlikte kullanıldığı sabotaj girişimleri, askeri olarak beklenen başarıları gösterememiştir (Oliveira ve ark. 2020). Birinci ve ikinci Dünya Savaşlarında Doğu cephesindeki Rus atlarının ve karıtlarının enfekte edilmesi ve Birinci Dünya Savaşında Çin'de bulunan Pinfang Enstitüsündeki insanları ve hayvanları enfekte etme de kullanılmıştır (Sathua ve Flora 2020) Amerika Birleşik Devletleri Hastalık

Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) biyoterörizm ajanlarını üç kategoriye ayırmıştır. Kategori A patojenleri, yayılma kolaylığı ve yüksek ölüm oranları ile halk sağlığı ve ulusal güvenlik için en yüksek riskle ilişkilidir. Kategori B patojenleri orta derecede yayılma ve ölüm kolaylığı ile ikinci en yüksek önceliğe sahipken, Kategori C yaygın yayılan bulaşıcı patojenler içerir. Ruam bu sınıflamaya göre Kategori B'de yer almaktadır (Pakdemirli 2021). Ruam, Biyolojik Silahlar Konvansiyonu'nun önemli tehlike arz eden etkenler listesi (Tablo-1) ve Avrupa Birliği Biyoterörizm Çalışma Grubu Listesinde bulunmaktadır (Tegnell ve ark. 2006).

Tablo 2. Biyolojik Silahlar Konvansiyonun Tehlikeli Etkenler Listesi (Tegnell ve ark. 2006).

Anthraks (<i>Bacillus anthracis</i>)
Botulismus toksini (<i>Clostridium botulinum</i> toksini)
Vebe (<i>Yersinia pestis</i>)
Çiçek (<i>Variola major</i>)
Tularemi (<i>Francisella tularensis</i>)
Viral haemorrhagic fevers Brucellosis (<i>Brucella</i> sp.)
Ruam (<i>Burkholderia mallei</i>)
Q-humması (<i>Coxiella burnetti</i>)
Hintyağı bitkisinden (<i>Ricinus communis</i>) elde edilen Risin toksini
Staphylococcus enterotoksini B
Viral ensefalit etkenleri (alphaviruses [Örn:Venezuelan equine encephalitis, eastern equine encephalitis, western equine encephalitis]).

Ruam, biyoterörde kullanılabilir. Spesifik anti-biyotiklerle hızlı tedavi olamayan insanlar ruamdan ölebilir. Ruam nadir görülen ve iyi bilinmeyen bir hastalıktır, bu da sağlık teşkilatının hızlı ve doğru bir şekilde teşhis koymasını zorlaştırabilir. Geçmişte biyolojik silah olarak kullanılmıştır. Biyoterörizm amacıyla ruam etkenleri havaya, suya veya yiyecek tedarik zincirine bulaştırılabilir ve insanlar hasta olabilir. Enfektif dozun düşük olduğu varsayılır ve tüm insanlar duyarlı kabul edilir. Kuluçka süresi 10 ila 14 gün arasında değişir (Bossi ve ark. 2004). Tedavi edilmediğinde septisemi genellikle 7-10 gün içinde ölümcül olur (Al-ani ve Roberson 2007).

Ruam hastalığı I. ve II. Dünya Savaşları'nda süvari birliklerinin savaş dışı bırakılması için kullanılmıştır. İnsan ve hayvan aşılı henüz gelişme aşamasındadır. Etkenden alınan dış membran parçalarından yapılan denemelerde farelerde ve insan olmayan primatlarda önemli derecede hastalığa karşı koruyucu bağışıklık tepkileri görülmüştür. (Baker ve ark. 2017).

Savaşlarda süvari birliklerinin ve diğer hayvanların öneminin kaybolmasıyla birlikte biyolojik silah olarak önemini kaybetse de hala tarih sayfalarında yerini almaktadır. Bu durum tekrar kullanılmayacağı

anlamına gelmediği için bu tür hastalıklar konusunda sürekli tetikte olarak eğitimler düzenlenmesi, acil durum senaryoları için hazırlıklı olunması, sahada hızlı ve laboratuvarında teşhis tekniklerinin geliştirilmesi ve aşı geliştirme çalışmalarına devam edilmesi olası etkilerinin azaltılması için önemlidir.

Kaynakça

- AFAD. (2021) *Biyolojik Silahların Tarihçesi*.
- Al-ani FK, ve Roberson J. (2007) Glanders in horses : A review of the literature. *Veterinarski Arhiv*, 77(3), 203–218.
- Allan D, ve Dance B. (2009) Melioidosis and Glanders as Possible Biological Weapons. In I. W. Fong ve K. Alibek (Eds.), *Bioterrorism and Infectious Agents: A New Dilemma for the 21st Century*, 99–129.
- Alp, E. ve Doğanay M. (2006) Biyoterörizm. *Yoğun Bakım Dergisi*, 6(3), 135–146.
- Arizona Department of Health Services. (2004) *Glanders: Bioterrorism Agent Profiles for Health Care Workers Office of Public Health*, 23–26.
- Arun S, Neubauer H, Gurel A, Awildiz G, Kussu B, Yesildere T, Meyer H, ve Hermanns W. (1999) Equine glanders in Turkey. *Veterinary Record*, 1999(144), 255–258. <https://doi.org/10.1136/vr.144.10.255>
- Baker SM, Davitt CJH, Motyka N, Kikendall NL, Russell-Lodrigue K, Roy CJ, ve Morici L A. (2017) A Burkholderia pseudomallei Outer Membrane Vesicle Vaccine Provides Cross Protection against Inhalational Glanders in Mice and Non-Human Primates. *Vaccines*, 5(49), 1–17. <https://doi.org/10.3390/vaccines5040049>
- Bossi P, Tegnell A, Baka A, Loock F Van, Hendriks J, Werner A, Maidhof H, ve Gouvras G. (2004) Bichat Guidelines For The Clinical Management Of Glanders And Melioidosis And Bioterrorism-Related Glanders And Melioidosis. *Eurosurveillance*, 9(12), 1–6.
- CDC. (2021) *Bioterrorism Agents/Diseases*. Erişim: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp> Erişim Tarihi: 24.05.2021
- Cumhuriyet Gazetesi Arşivi.pdf. (1983) 13.12.1983 tarihli *Cumhuriyet Gazetesi*, 11.
- Curling CA, Burr JK, Hebner MC, Lavolet LA, Lee PJ, ve Bishop KA. (2010) Glanders. In *Parameters for Estimation of Casualties from Exposure to Specified Biological Agents: Brucellosis, Glanders, Q Fever, SEB and Tularemia*, 51–66.
- Doğanay M, Yılmaz E, Topluoğlu S, Şahin M, Diker KS, Akçay E, Aktaş D, Yılmaz K, Kılıç S, Köşker İ, Yumrutaş M, Kara F, ve Meşe EA. (2020) Ruam değerlendirme raporu. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77(Ek-1), 1–24.
- Jamooli S, Mosavari N, ve Asmar M. (2016) Evaluation of indirect immunofluorescence assay for the diagnosis of bacterial agent of glanders. *Iranian Journal of Medical Microbiology*, 10(3), 1–10.
- Jones MH. (1992) Wickham steed and German biological warfare research. *Intelligence and National Security*, 7(4), 379–402. <https://doi.org/10.1080/02684529208432176>
- Júnior EL dos S, Moura J de CR, Protásio BKPF, Parente VAS, ve Veiga MHND. (2020) Case Report Clinical repercussions of Glanders (*Burkholderia mallei* infection) in a Brazilian child : a case report. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*, 53(e20200054), 1–3. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0054-2020>

- Khakhum N, Tapia D, ve Torres AG. (2019) Burkholderia mallei and Glanders Nittaya. In S. K. Singh ve J. H. Kuhn (Eds.), *Defense Against Biological Attacks Volumell*, 161–183.
- Khan AW, Kotta S, Ansar, SH, Sharma RK, Kumar V, Rana S, ve Ali J. (2012) Chemical, biological, radiological, and nuclear threats-Decontamination technologies and recent patents: A review. *Journal of Renewable and Sustainable Energy*, 4(012704), 1–16. <https://doi.org/10.1063/1.3688029>
- Oliveira M, Mason-buck G, Ballard D, Branicki W ve Amorim A. (2020) Biowarfare , bioterrorism and biocrime : A historical overview on microbial harmful applications. *Forensic Science International Journal*, 314(2020), 110366. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110366>
- Pakdemirli A. (2021) Biyoavunmada aşı üretim teknolojileri ve çift kullanım. In N. Duran ve M. O. Donbaloğlu (Eds.), *Sağlık Bilimlerinde Yeni Yaklaşımlar* Livre de Lyon, 1–10.
- Sathua K ve Flora SJS. (2020) Bacterial biological warfare agents. In S. J. . Flora ve V. Pachauri (Eds.), *Handbook on Biological Warfare Preparedness*, Elsevier,13–31. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812026-2.00002-5>
- Saxena A ve Pal V. (2019) Development of a rapid and sensitive recombinase polymerase amplification - lateral flow assay for detection of Burkholderia mallei. *Transboundary and Emerging Diseases*, 66, 1016–1022. <https://doi.org/10.1111/tbed.13126>
- Silva EB ve Dow SW. (2013) Devolpment of Burkholderia mallei and pseudomallei vaccines. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 3(March), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00010>
- Tegnell A, Loock F Van, Baka A, Wallyn S, Hendriks J, Werner A ve Gouvras G. (2006) Development of a matrix to evaluate the threat of biological agents used for bioterrorism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(2006), 2223–2228. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6310-5>
- Titball, R. W., Burtnick, M. N., Bancroft, G. J., ve Brett, P. (2017) Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei vaccines : Are we close to clinical trials ? *Vaccine*, 35(44), 5981–5989. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.022>
- Torba TA. (2020) Burkholderia mallei: ruam hastalığı. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 5(2), 353–361.
- Uçar N. (1960) Memleketimizde insanlarda tesbit edilen ruam vak'aları. *Etilik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 1(1), 65–68.
- Whitlock GC, Estes DM ve Torres AG. (2007) Glanders: off to the races with Burkholderia mallei. *FEMS Microbiol Lett*, 277(2007), 115–122. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00949.x>
- Zakharova I, Teteryatnikova N, Toporkov A ve Viktorov D. (2017) Acta Tropica Development of a multiplex PCR assay for the detection and differentiation of Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei, Burkholderia thailandensis, and Burkholderia cepacia complex. *Acta Tropica*, 174(February), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.06.016>
- Zandt KE Van, Greer MT ve Gelhaus HC. (2013) Glanders : an overview of infection in humans. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(131), 1–7.