

**BİYOLOJİK SİLAH OLARAK BAKTERİLER:
“Kategori B ajanlar”**Selçuk KILIÇ¹Cahit BABÜR¹**ÖZET**

Orta dereceli yayılım, orta düzeyde morbidite ve düşük mortalite gösteren spesifik tanı kriterleri ile süreyans sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç duyulan ajanlar CDC tarafından ikinci derecede öneme sahip biyolojik silah/biyoterörizm ajanları (Kategori B) olarak sınıflandırılmışlardır. Kategori B içinde çok sayıda bakteri, virüs, protozoon ve toksin yer almaktadır. Bu derlemede Kategori B’de yer alan bakteriyel ajanlardan *Burkholderia mallei* (Ruam-Glanders) ve *Burkholderia pseudomallei* (Melioidoz), *Coxiella burnetii* (Q ateşi), *Brucella sp.* ve *Chlamydomphila psittaci* ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bakteri, Biyolojik silah, Ruam, Melioidoz, Q ateşi, Bruselloz, Psitacosis

**BACTERIA AS AGENTS OF BIOLOGICAL WEAPONS:
“Category B agents”****SUMMARY**

Agents that are moderately easy to transmit, cause moderate morbidity rates and low mortality rates, and require specific enhancements of diagnostic capacity and surveillance system have been classified as second highest priority agents (Category B) by CDC. Category B includes a wide variety of bacteria, virus, protozoa, and toxin. In this review, bacterial agents classified in Category B, *Burkholderia mallei* (Glanders) and *Burkholderia pseudomallei* (Melioidosis), *Coxiella burnetii* (Q fever), *Brucella sp.* and *Chlamydomphila psittaci* (Psitacosis) were discussed in detail.

Key Words: Bacterium, Biowarfare agents, Glanders, Melioidosis, Q fever, Brucellosis, Psitacosis

GİRİŞ

Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan mikroorganizma ve toksinlerin listesi her geçen gün daha da kalabalıklaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yapılmış biyolojik silahlar sınıflandırması, bu ajanların etkileri (hastalık ve ölüme neden olma, klinik tablonun şiddeti vb.), kolay elde edilebilirliği ve üretilme olasılığı, kullanım yolu (aerosol veya su-gıda kaynaklı yada vektörler aracılığı ile), geçmişte kullanılıp kullanılmadığı, klinik ve laboratuvar tanı kriterleri ve olanakları, toplumun etken duyarlılığı, tedavi ve aşısı bulunup bulunmadığı gibi faktörlere göz önüne alınarak hazırlanmıştır (1, 2).

Orta dereceli yayılım, orta düzeyde morbidite ve düşük mortalite gösteren spesifik tanı kriterleri ile süreyans sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç duyulan ajanlar CDC tarafından ikinci derecede öneme sahip biyolojik silah/biyoterörizm ajanları (Kategori B) olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

Bu derlemede, Kategori B’de yer alan bakteriyel ajanlardan aerosol yolla bulaşan *Burkholderia mallei* (ruam-glanders) *Burkholderia pseudomallei* (melioidoz), *Coxiella burnetii* (Q fever), *Brucella sp.* ve *Chlamydomphila psittaci* (psittakoz-ornithoz) ele alınacaktır.

¹Refik Saydam Hıfızssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hast. Arş. Müd., Ankara

Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Selçuk KILIÇ, R.S.Hıfızssıhha Merk.Başk., Salgın Hast.Arş.Müd., Bakteriyel Zoonozlar Araş.Lab.Cemal Gürsel Cad. No:18, Sıhhiye - Ankara
Tel: +90 312 458 21 69 Fax: +90 312 458 24 08 e-posta: selcuk.kilic@rshh.gov.tr

Tablo 1. Kategori B'de yer alan potansiyel biyolojik silah ajanları (1)

Bakteri	Virüs	Protozoa	Toksin
<i>Brucella sp.</i> (Brucellosis)	Alfavirüs	<i>Cryptosporidium parvum</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Burkholderia pseudomallei</i> (Melioidoz) ve <i>B. mallei</i> (Ruam-glanders)	Venezuelan equine ensefaliti	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Epsilon toxin
<i>Chlamydia psittaci</i> (psittakoz)	Eastern equine ensefalit	<i>Giardia lamblia</i>	Risin toxin
<i>Coxiella burnetii</i> (Q fever)	Western equine ensefalit	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Staphylococcus enterotoxin B</i>
<i>Rickettsia prowazekii</i> (tifüs)	Bunyavirüs	<i>Toxoplasma</i>	
	LaCrosse	<i>Microsporidia</i>	
	Kaliforniya ensefaliti		
	Flavivirüs		
	West Nile virüs		
	Japanese ensefaliti virüs		
	Kyasanur Forest virüs		
Su-Gıda patojenleri			
<i>Escherichia coli</i>	Noroviruses		
Patojenik vibrionlar	Hepatitis A virüs		
<i>Shigella sp.</i>			
<i>Salmonella sp.</i>			
<i>Listeria monocytogenes</i>			
<i>Campylobacter jejuni</i>			
<i>Yersinia enterocolitica</i>			

RUAM ve MELİOİDOZ

Ruam (Glanders) ve melioidoz, *Burkholderia mallei* ve *Burkholderia pseudomallei* tarafından oluşturulan enfeksiyon hastalıklarıdır (2). Ruam, esas olarak tek tırnaklı hayvanların (at, eşek, katır, deve gibi) hastalığıdır ve nadir olarak diğer evcil/vahşi hayvanlar ile insanlarda da görülür. Melioidozis etkeni *Burkholderia pseudomallei* ise doğal bir saprofit olarak yaygın şekilde toprakta, durgun sularda ve pirinç üretiminin yapıldığı alanlarda bulunur (2, 3).

Ruam ve melioidoz etkenleri, kontamine toprak ve sudan direkt deri temasıyla veya sindirim sistemine geçişle bulaşır ve benzer klinik tabloya neden olurlar (3, 4).

B. mallei, I. ve II. Dünya Savaşları'nda süvari birliklerinin savaş dışı bırakılması için kullanılmıştır. Günümüzde bu ajanların biyolojik silah olarak kullanımı ile ilgili olarak detaylı bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak, bir dönem üzerinde çalışılması, kolay üretilebilmesi, yaygın olmaması ve inhalasyon ile alındığında mortalite ve morbiditesinin yüksekliği gibi özelliklere sahip bulunmaları bu ajanların dikkate alınmalarına neden olmaktadır (2, 5).

A- Mikrobiyolojik Özellikleri

Eskiden *Pseudomonas* rRNA homoloji grup II'de yer alan *B. mallei* ve *B. pseudomallei* günümüzde *Burkholderia-Pseudomallei* genusunda yer almaktadır (6). Bu bakteriler küçük, aerobik, kapsülsüz, spor oluşturmeyen Gram negatif düz veya hafifçe kıvrık basil morfolojisindedirler ve tekrarlayan pasajlarda filamentöz, bazen dallanma gösteren pleomorfik şekiller gösterirler (7).

Burkholderia sp. metabolik olarak non-fermenterdir. *B. mallei*, metilen mavisi ve Wright boyası ile bipolar boyanma özelliği gösterir. *B. pseudomallei* polar flagella ile hareketli iken, *B. mallei* ise hareketsizdir (6-8).

Her iki bakteride 4-42°C arasında üreyebilmektedir. İlk izolasyonlarda rutin besiyerlerinde yavaş ve zayıf olarak ürerler. Besiyerine gliserin eklenmesi üremeyi artırır. *B. mallei* gliserol içeren beyin kalp infüzyon (BHI) agarda kolaylıkla üreyebilir ve 48 saatlik inkübasyonu takiben, sarımsı renkli, küçük, yuvarlak, yarı saydam koloniler oluşturur. *B. pseudomallei*; kanlı ve McConkey Agar (MAC)'da üreyebilir (8, 9). *B. pseudomallei* kültürleri karakteristik olarak

toprak/üzüm kokuludur. Kültürlerde S tipi ve buruşuk koloniler bir arada görülür.

B- Dayanıklılık

B.mallei ve *B.pseudomallei*, ısı, UV, NaOCl ve fenol gibi kimyasal dezenfektanlara oldukça duyarlıdır. *B.mallei*, 55°C'de ve *B.pseudomallei* 74°C'de 10 dakika içinde ölür. Benzalkonyum klorid, iyodin, civa klorid, potasyum permanganat, %1 NaOCl, % 2glutaraldehyd, 70% etanol ve fenol bileşikleri 15-30 dakika içinde her iki bakteriyi de öldürür (5, 8-10).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

Ruam, primer olarak atları etkileyen bir enfeksiyondur ve at dışında eşek, katır, deve gibi diğer tek tırnaklı binek hayvanlarında da görülür. Nadiren koyun, keçi, kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarda da, enfekte hayvanlarla yakın temas (inhalasyon) veya bu hayvanların etlerinin yenmesiyle bulaşma olabilir (2, 3). Hastalık binek hayvanlarında pnömoni veya subkutan süpüratif nodüller ve lenfanjit şeklinde görülmektedir. Enfekte hayvanların nazal sekresyonları, ülseratif lezyonları, pü ve mukusu çok sayıda bakteri içermektedir. Hastalık primer olarak, enfekte hayvanlarla temas sonucunda insana bulaşmaktadır. Bakteri, hayvanların kesilmesi ve yüzülmesi sırasında müköz membranlar veya derideki kesiklerden konağa girer. Aerosol yolla oldukça bulaşıcıdır. Hamsterlerde yapılan çalışmalarda, 1-10 mikroorganizmanın inhalasyonla alınmasının hastalık tablosunu oluşturmak için yeterli olduğu saptanmıştır (3-7).

Oldukça nadir görülen bir enfeksiyon olan ruam'ın, Afrika, Asya (Moğolistan, Çin, Hindistan, Filipinler, Endonezya)'da, özellikle İran ve Irak olmak üzere Orta Doğu'da, Orta ve Güney Amerika'da endemik olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizden sadece bir olgu bildirilmiştir (3). Enfekte hayvanlardan insanlara bulaşmasının neden bu kadar az olduğu konusu henüz aydınlatılamamıştır (11). Ruam için laboratuvar çalışanları, hasta ile direkt teması edenler, veterinerler, at bakıcıları, mezbaha çalışanları ile hayvan yetiştiricileri gibi enfekte hayvanlar ile

uzun süreli teması olanlar risk grubunda yer almaktadırlar (6, 7). Bugüne kadar insanlarda herhangi bir epidemi tanımlanmamıştır (3). Ruam'ın insandan insana geçişiyle ilgili az sayıda olgu bildirilmiş olup, bugüne kadar cinsel yolla bulaşma öyküsü olan iki olgu saptanmıştır. Bu şekilde insandan insana geçiş tek bir biyolojik atağın devam eden epidemilere neden olabileceğini düşündürmektedir (6-10). *B.mallei*, sadece hasta hayvanlarda bulunmasıyla, saprofitik ajan olarak toprakta veya suda bulunan *B.pseudomallei*'den ayrılmaktadır (3, 6, 8, 11).

Melioidoz, Güney Doğu Asya ve Avustralya'nın kuzey doğu bölgesinde endemiktir. Mikroorganizmanın toprak ve suda yaygın olarak bulunduğu Afrika, Güney Pasifik, Hindistan, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika'dan olgular bildirilmiştir (2,12). Enfeksiyon, kontamine toprak ve suyun hasarlı deri, göz, burun gibi mukozal yüzeylere direk temasla veya kontamine su ve tozların oral yolla alınmasıyla gelişir.

Melioidozis etkeni *B.pseudomallei* doğal bir saprofit olarak toprakta, yüzey sularında, nehirler, bataklık ve pirinç üretiminin yapıldığı alanlarda yaygın şekilde bulunur. Hastalığın en sık görüldüğü Tayland'da toplum kaynaklı sepsislerin %19'undan sorumlu olduğu ve alınan idrar örneklerinin yarısından bu mikroorganizmanın izole edildiği bildirilmiştir. Hastalık Tayland dışında oldukça nadirdir (3, 6-8, 11).

B.pseudomallei koyun, keçi, domuz, at ve foklarda hastalık etkeni olarak karşımıza çıkarken, kedi, sığır ve kemiricilerde nadiren patojen olarak saptanmaktadır. İnsanlarla yakın ilişki içerisinde bulunan veya besin zinciri içerisinde yer alan hayvanlarda hastalık etkeni olmasına rağmen, hastalığın insanlara geçişinde fazla rol almazlar (6, 7). İnsanlara bulaş yolu tam olarak anlaşılamamış ise de yapılan çalışmalar insanların hastalığı daha ziyade bütünlüğü bozulmuş deri veya inhalasyon yoluyla aldıklarını göstermektedir. Bugün itibarıyla literatürde insandan insana bulaşmanın gösterildiği yalnız iki vaka bulunmaktadır (3, 5, 7, 10, 11).

D- Patogenez

Genellikle oksidaz pozitif ve katalaz negatifler *B.mallei* ve *B.pseudomallei*, *Pseudomonas sp.* gibi patogenezde önemli rol oynayan piyosiyanın, lesitinaz, kollejenaz, lipaz ve hemolizin gibi ekzotoksinleri vardır (3, 4, 8, 9).

E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

Geçmişte ruam ve melioidoz'un biyolojik silah olarak geliştirilmesine yönelik çalışmalar birkaç ülke tarafından yürütülmüştür (2). Ruam'ın I. ve II. Dünya Savaşı'nda kullanıldığına dair bilgiler bulunmaktadır. I.Dünya Savaşı'nda *B.mallei*, müttefik kuvvetler tarafından Doğu Cephesi'nde Rus atları ve katırlarına yönelik olarak kullanılmış ve savaşın gidişatı üzerinde etkili olmuştur. Konvoyların hareketi için katırlara ve topların hareketi için atlara bağımlı olan Rus Kuvvetleri'nin hareket kabiliyeti ortadan kaldırılmıştır. Bu biyolojik saldırılardan sonra Rusya'da insan vakalarında da artış görülmüştür (5, 12). II. Dünya Savaşı sırasında Japonlar, Çin'deki Pinfang Enstitüsü'nde hayvan ve insanlar üzerinde *B.mallei* ile denemeler yapmışlardır. ABD, 1943-1944 arasında biyolojik silah olarak organizma ile ilgilenmiş, ancak resmi verilerine göre silah haline getirilmemiştir. Eski Sovyetler Birliği'nin *B.mallei*'yi II. Dünya Savaşı sırasında ve sonrasında biyolojik silah olarak geliştirdiği bilinmektedir. Fakat, günümüzdeki durumu hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır. *B.pseudomallei* üzerinde çalışılmasına rağmen, biyolojik silah olarak hiç kullanılmamıştır (5, 8, 10,12).

Laboratuvarda aerosolizasyon sonucu gelişen birkaç insan olgusu bildirilmiştir. ABD'de 50 yıl sonra görülen ilk olgu Askeri Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Laboratuvarı'ndandır (10). Laboratuvar kaynaklı aerosolizasyonun atak hızı %46 gibi oldukça yüksek bir orandır. *Burkholderia sp.*'nin solunum yolu ile enfektif dozunun çok düşük olması, biyolojik silah olarak aerosol yolla kullanılma olasılığını güçlendirmektedir (10, 13).

Ruam ve melioidoz, insanlarda oldukça nadir görülmelerine karşın, kolay üretilebilmeleri, aerosol yolla yayılımlarının mümkün olması,

inhalasyon yolu ile mortalite ve morbiditelerinin oldukça yüksek olması (tedavisiz fatal seyirli), aşularının bulunmaması ve geçmişte kullanılmış olması nedeniyle CDC tarafından potansiyel biyolojik silahların yer aldığı Kategori B'de sınıflandırılmıştır (2, 5, 10, 11).

Vietnam Savaşı'ndan dönen Amerikan Askerleri'nin 343'ünde hastalığın tespit edilmesi ve 36'sının tedaviye rağmen ölmesi üzerine biyolojik silah olarak etkili olabileceği düşünülerek üretim çalışmaları yapılmıştır. Bununla beraber *B.pseudomallei*'nin ABD'de hiç silah haline getirilmediği resmi olarak belirtilmektedir (5, 8). Ancak eski Sovyetler Birliği'nde etkili bir biyolojik silah olarak üretildiği ve denemelerinin yapıldığı da bilinmektedir. Bu ajanlar savaşlarda süvari birliklerinin ve diğer hayvanların kullanımının azalmasıyla birlikte biyolojik silah olarak önemini kaybetmişse de günümüzde biyolojik silah olarak bazı grupların elinde bulunabileceği de göz ardı edilmemelidir (2, 6, 8, 11).

F- Klinik

Ruam ve melioidoz'un genel özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Melioidoz'un kliniği net bir sınıflamaya olanak vermeyecek kadar çeşitlidir. Semptomlar etkenin konağa giriş yerine bağlıdır ve klinik bulgular akut, subakut veya kronik formda gelişebilir. Ancak hastalık bir formdan diğer forma dönüşebilir veya kronik tekrarlayıcı bir seyir gösterebilir (2, 3, 6, 8). İnkübasyon süresi net olarak belirlenmiş değildir (3). Deri yolu ile etken konağa girdiğinde iki gün ve laboratuvar ortamındaki kaza sonucunda üç gün içerisinde semptomlar açığa çıkmaktadır. Ancak yıllar sonra da hastalık bulgularının ortaya çıktığı vakalar da tanımlanmıştır. Bir vakada 26 yıllık latent süreyi takiben enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (6, 7, 10, 11). Genel olarak dört klinik form tanımlanmıştır (3, 5- 8, 11);

a) Akut lokalize süpüratif enfeksiyon: Sıklıkla deri bütünlüğünün bozulmasını takiben inokülasyonun gerçekleşmesi ile enfeksiyon ortaya çıkar. Akut lenfanjit ve nodül oluşumu dikkat çeker, lenfadenit gelişebilir. Eşlik eden ateş ve sistemik bulgu olarak halsizlik mevcuttur, hızla septik forma dönebilir.

b) Akut pulmoner enfeksiyon: Hastalığın en sık görülen klinik formudur. İnhalasyonla gelişen primer pnömni şeklinde olabileceği gibi, septik formu takiben hematojen yayılım ile de gelişebilir. Hafif bronşiolitten, hızlı progresyon gösteren nekrotizan pnömniye kadar değişen şekillerde görülebilir. Titremenin eşlik ettiği ateş, hastaların çoğunda vardır ve klinik tabloya sıklıkla göğüs ağrısı eklenir. Takipne yanısıra kuru veya prodüktif (eşlik ederse, balgam pürülan veya kanlı olabilir) öksürük görülebilir. Genellikle *B.pseudomallei*'ye bağlı pnömni üst lobları tutar. Akciğer grafisinde konsolidasyon saptanır ve sıklıkla kavitasyon gelişir.

c) Akut septik enfeksiyon: Klinik bulgular, septik şok şeklinde aniden ortaya çıkar. Karaciğer, dalak palpe edilebilir, menenjit ve artrit

Tablo 2. Ruam ve melioidoz'un genel özellikleri (3, 5, 8-11)

Klinik Belirtiler

- Ruam ve melioidoz benzer klinik sendromlar oluşturmaktadır.
- Pulmoner form:** Pnömoni, pulmoner abse, plevral efüzyon
- Akciğer grafisi:** Bronkopnömoni, milier nodüller, infiltratlar, kaviter lezyonlar.
- Septisemi:** Baş ağrısı, fotofobi, myalji, yüzde kızarıklık, siyanoz, sarılık, deri lezyonları (erithroderma, püstüller ve döküntü), LAP, splenomegali, hepatomegali.
- Lokalize enfeksiyon:** Deri, beyin visseral abseler, lenfadenit, osteomyelit, septik artrit, çocuklarda parotid abseleri
- Kronik enfeksiyon:** Multiple abseler (deri ve yumuşak doku), iç organlarda

Tanı

- Balgam, idrar, kan, pürülan materyal ve yara kültürlerinden bakterinin izolasyonu,
- Serolojik testler

Tedavi

- Klinik gelişme gözlenene kadar IV karbapenem veya seftazidim
- Doksisisiklin + TMP-SMX, PO 20 hafta kadar
- Amoksisilin-klavulanat yada siproflaksasin PO 20 hafta kadar

Profleksisi

- İnsanlar için aşısı yoktur.
- Temas sonrası:** TMP-SMX (hayvan deneylerine dayanarak)

klinik tabloya eklenebilir. Hematojen yayılıma bağlı olarak akciğer grafisinde 0.5-1 cm'lik nodüller görülebilir. Klinik, tedavinin etki edemeyeceği kadar hızlı seyrederek ve hastaların %90'ından fazlasında 24-48 saat içerisinde ölümle sonuçlanır.

d) Kronik süpüratif enfeksiyon: Bazı hastalarda, deride, santral sinir sisteminde, akciğerlerde ve miyokardiyumda sekonder abse gelişimi tespit edilir. Ayrıca bu hastalarda lenf nodları ve kemikler de etkilenir.

Hastalık yıllar sonra reaktivasyon gösterebilir. İnsandan insana geçiş son derece nadirdir (3, 5, 8).

Ruam'da da etkenin konağa giriş yerine göre melioidoz benzer klinik tablo gelişir. Ruam temel olarak, püstüller deri lezyonları, lenfadenit, multiple abseler, solunum yollarında nekroz, pnömni veya sepsis ile karakterize akut veya kronik seyirli bir hastalıktır (3-6). Açık cilt yaralarından bulaş olduğunda genellikle 2-5 günlük inkübasyon süresini takiben o bölgede subkütan nodül ve lenfajit gelişir. İnhalasyonla bulaşmanın gerçekleştiği durumlarda ise sıklıkla 1-5 gün içinde pnömni ve sepsis gelişir. Akciğer tutulumu genellikle 7-10 gün içinde ölüm ile sonuçlanır. Tedavi edilmeyen akut ruam olgularında fatalite %100 iken, kronik olgularda %50'dir (2, 3, 5-8, 10, 11) .

G- Tanı

Ruam ve melioidoz tanısı için en önemli nokta hastalığın akla getirilmesidir. Ateşli solunum yolu hastalığı, deri veya derialtı püstüller, nekrotik lezyonlu olgular ile tüberküloz benzeri akciğer infiltrasyonu varlığında Ruam düşünülmelidir (3, 8, 11).

Nadir görülen bir enfeksiyon olduğu için vaka tanımı yapılmalıdır (Tablo 3). Zaman ve yer açısından ilişkili iki veya daha fazla ruam/melioidoz şüpheli vakanın varlığı endemik bölgeye seyahat veya herhangi bir mesleki temas öyküsü olmayan tek doğrulanmış vakanın varlığı biyolojik bir saldırı olduğunu göstermektedir (5, 8).

Ruam tanısına yönelik olarak püstül, pü, nazal sekresyon ve balgam gibi klinik örneklerin mikroskopik incelemesi, kültür ve hayvan inokülasyonları yapılabilir (3, 5, 7). Klinik örneklerden

yapılan Gram boyamalarda da, Gram negatif bipolar bakterilerin görülmesi ile birlikte biyolojik saldırı ihtimali varsa Ruam'ı akla getirmelidir. Kesin tanı örneklerden bakterinin izolasyonu ile konulmaktadır (14-18). Kültür yapılamıyorsa serolojik testler tanıya yardımcıdır. *B.mallei*'ye karşı gelişen hastalığın 7.-10. günlerinden itibaren pozitifleşmeye başlar ve aglütinasyon, kompleman fiksasyon (CF) veya ELISA yöntemiyle gösterilebilir. En duyarlı yöntem CF testidir ve (CF) $\geq 1:20$ titreler pozitif olarak kabul edilmektedir. Olası vakalarda tek bir serum örneğinde aglütinasyon testinde $\geq 1:400$ titre saptanması tanıyı destekler (8, 18).

Tablo 3. Ruam ve melioidozun vaka tanımı (8)

Olası Vaka
Önceden sağlıklı olan bir bireyde;
<ul style="list-style-type: none"> • Açıklanamayan şiddetli ateşli hastalık veya ateşli hastalığa bağlı ölüm, • Açıklanamayan şiddetli solunum yolu hastalığı, • Alta yatan bir hastalık olmaksızın açıklanamayan şiddetli sepsis veya solunum yetmezliğinin gelişimi, • Bilinmeyen Gram-negatif bakteriye bağlı şiddetli sepsis, • Klinik olarak epidemiyolojik özelliği uyan ve en azından bir laboratuvar test sonucu pozitif olan vaka,
Doğrulanmış Vaka
<ul style="list-style-type: none"> • Klinik olarak ruam veya melioidoz ile uyumlu ve bir veya daha fazla patolojik örnekte kesin pozitif sonuç alınmış olgu

Melioidoz için, eksudanın mikroskopik incelemesinde küçük, düzensiz ve bipolar boyanan Gram negatif basiller görülmesi ve bakterinin MAC agar gibi genel kullanım besiyerlerinden izole edilmesiyle kesin tanı konulur (3, 8, 17). Boğaz, rektum ve balgam gibi floral ortamlardan bakteriyi izole etmek için, kristal moru ve gentamisin içeren Ashdown besiyerine ekim yapılmalıdır. İzolasyon oranını artırmak için kolitsin içeren Ashdown buyyonu ile ön zenginleştirme yapılabilir (3, 9). Akut ve konvelasan serum örneklerinde aglütinasyon, indirek hemaglutinasyon (IHA) ve ELISA gibi serolojik yöntemler ile dört kat antikor titre artışının gösterilmesi tanıyı destekleyen önemli

bir bulgudur. Endemik olmayan bölgedeki olası bir vakadan alınan tek serum örneğinde dahi aglütinasyon testinde $\geq 1:160$ titre saptanması tanı koydurucudur (3, 6, 8, 17, 18).

H- Tedavi

Ruam, insanlarda fazla görülmeyen bir enfeksiyon olduğu için tedavi deneyimi çok azdır. Genel olarak ilk iki hafta parenteral tedaviden sonra duyarlı olduğu antibiyotik ile peroral (PO) uygulamaya geçilmesi önerilmektedir. Tedavide doksisisiklin, kloramfenikol kinolonlar, seftazidim, imipenem ve trimetoprim-sülfametaksazol (TMP/SMX) tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Son yıllarda seftazidim, imipenem veya TMP-SMX'in 30 gün süreyle kullanılması önerilmektedir. Alternatif olarak sülfadiazin (3 hafta süreyle) kullanılabilir. Abseler cerrahi olarak drene edilmelidir (2, 3, 5, 6, 8).

Melioidoz'un tedavisi, uzun süreli (6-12 ay) ve yüksek doz antibiyotik tedavisi ile abselerin cerrahi olarak drene edilmesine dayanmaktadır (3). Tedavi sırasında direnç kazanma oranı yüksek olduğundan en az 30 gün süreli kombinasyon tedavisi tavsiye edilmektedir (3, 6, 7, 8). Ağır klinik tablolarda ve sepsis formunda, klinik gelişme görülene kadar tedaviye seftazidim veya imipenem ile başlanması sonra oral yolla TMP-SMX veya amoksisilin-klavulanat (AMC) yada tetrasiklin ile idame tedavisi şeklinde devam edilmesi önerilmektedir. Son yıllarda TMP-SMX'e karşı direnç arttığı için bu antibiyotik yerine AMC veya tetrasiklinin tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir (8, 11). Lokalize hastalıklarda ve hafif sistemik bulguların varlığında ikili tedavinin 30 gün sürdürülmesi ve sonrasında AMC veya TMP-SMX ile tedavinin 60-150 güne tamamlanmasının uygun olacağı bildirilmiştir. (3) Akciğer dışı süpüratif lezyonu olan olgularda tedavi süresi 6-12 aya kadar uzatılmaktadır. *In-vitro* çalışmalarda etkili olan doksisisiklin, rifampin ve siprofloksasinin de tedavide faydalı olduğu saptanmıştır. Ancak, klinik izolatların duyarlılık sonuçlarına göre hareket edilmesi tedavinin başarısı açısından daha uygun olacaktır (3, 5, 8, 10, 11).

I- Korunma

a) Aşı ve kemoproflaksi: Ruam ve melioidoz'a karşı insanlarda kullanılacak herhangi bir aşı bulunmamaktadır. Ruam için olası temas veya biyolojik saldırı ihtimalinde TMP-SMX ile kemoproflaksisi denenebilir (9, 11, 17).

b) İzolasyon ve karantina: Normal şartlarda kişiden kişiye bulaşma riski çok düşüktür, ancak enfekte klinik veya hayvansal örneklerle yoğun temas sonrası hastalığın görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır. Bu nedenle hastaların izole edilmesi gereklidir. Hasta ile ilgilenen sağlık personeli için solunum ve temas bulaşına yönelik korunma önlemleri uygulanmalıdır (5, 8, 11, 15).

c) Arındırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon: Hasta çıkartıları ve sekresyonu ile kontamine olan malzemeler ve dayanıklı yüzeyler için %5'lik NaOCl, hassas yüzeyler ile insanlardaki arındırma işlemi için %0.5 NaOCl kullanılabilir (5, 6, 9).

d) Defin işlemleri: Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside kişisel koruyucu kıyafet, gözlük ve maske gibi ekipmanlar kullanılmalı ve otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler otolavlanmalıdır (5).

Q ATEŞİ

Q humması *Coxiella burnetii*'nin oluşturduğu ve tüm dünyada yaygın olarak görülen sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır (19). Q ateşi terimi ilk olarak 1935 yılında Avustralya'nın Queensland Kenti'nde bulunan mezbaha çalışanlarında ortaya çıkan ateşli bir hastalığı tanımlamak için Derrick tarafından ileri sürülmüştür. Daha önce bilinen hastalıklar ile klinik benzerlik göstermediği için bu hastalığa Query (soru, bilinmeyen) kelimesinden esinlenerek Q ateşi adı verilmiştir. Q ateşi, asemptomatik hastalıktan meningoensefalit, miyokardit veya perikardit gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara kadar değişen klinik tablolar ile ortaya çıkabilmektedir (2-4, 14, 15,19-24).

C.burnetii'nin infeksiyöz dozunun sadece bir bakteri ile hastalığa neden olabilecek kadar düşük olması, genetik manipülasyonla virülans kazandırılma olasılığının bulunması ve aerosol yoldan kullanılabilmesi nedeniyle son yıllarda biyolojik silah olarak önemi artmıştır (2, 21, 22).

A- Mikrobiyolojik özellikleri

C.burnetii zorunlu intrasellüler, küçük (ortalama 0.2-0.4 x 0.4-1.0µm), pleomorfik, hareketsiz ve kapsülsüz bir bakteridir (19). Hücre duvar yapısı Gram-negatif bakterilerde olduğu gibi peptidoglikan, proteinler ve lipopolisakkaritten (LPS) oluşmaktadır. Gram-negatif bakterilerinkine benzer dış membrana sahip olmalarına rağmen Gram boyama ile değil Castaneda ve Gimenez boyası ile boyanırlar (3, 19, 21). Hücre duvar yapısı her biri 6.5 nm kalınlığında olan iki membran ve bu katmanlar arasında elektron yoğun bir tabakadan oluşmaktadır (19, 20, 23).

C.burnetii zorunlu hücre içi paraziti olduğundan in-vitro ortamlarda üretilemez. Makrofaj benzeri tümör hücreleri, fare embriyonu fibroblast hücreleri (L929 hücre dizisi), vero ve insan embriyonik akciğer fibroblast gibi hücre serileri, kene doku kültürleri ya da embriyonlu yumurta ve laboratuvar hayvanları (fare ile kobay) *C.burnetii*'yi üretmek için kullanılan *in vivo* ortamlardır (19, 21, 23).

C.burnetii konağa bağlı faz varyasyonu geçiren tek mikroorganizmadır. Gram negatif bakterilerde görülen rough (R) ve smooth (S) varyasyonuna benzeyen bu fenomen, temel olarak dış membrandaki lipopolisakkarit'in (LPS) karbonhidrat kompozisyonundaki farklılıktan meydana gelmektedir (19, 20, 25).

C.burnetii insan, hayvan veya artropotlardan izole edildiğinde oldukça enfeksiyöz olan Faz I antijenleri eksprese ederken, düşük enfeksiyözite gösteren Faz II ise sadece hücre kültürleri veya embriyonlu yumurta kültürlerindeki seri pasajlardan sonra Faz I'den gelişmektedir (22, 25).

B- Dayanıklılık

C.burnetii'nin spor benzeri yapısı, güneş ışını, UV, kuruluk, yüksek veya düşük pH gibi çevre şartlarına, amonyum klorit gibi kimyasal ürünlere ve %0.5 NaOCl gibi dezenfektanlara dirençlidir. Formalinin yüksek konsantrasyonlarına (≥%5) uzun süre (24-48 saat) ve %0.4 fenole birkaç gün dayanabilir. Ancak lizol (%1) ve hidrojen peroksit (%5) duyarlıdır (4, 5, 19, 22, 25).

Süt içerisinde uzun süre canlı ve virülan kalabilir. 63-66°C'de 30 dakika uygulanan pastörizasyon işlemine kısmen dirençlidir. Bakteri ancak 72°C'de 15 saniye süreyle uygulanan pastörizasyon işlemiyle ortadan kaldırılabılır. Kuru kene dışkısında 18 ay, kum ve çamur içerisinde 8-9 ay ve çeşme sularında 30-36 ay canlı kalabilir. 15-20°C'de hayvan yün ve postlarında 7-10, soğukta depolanan etlerde bir ay ve 4-6°C'de süt tozunda 40 aydan fazla canlı kalır (10,16) 60°C'de 30-40 dakika yaşamını sürdürebilir (4, 19, 21, 22, 25).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

Rickettsiaceae ailesinin bir üyesi olan *C.burnetii*, vahşi ve evcil memeliler, kuşlar ve kene gibi bazı arthropodlar olmak üzere geniş bir rezervuar dağılımına sahiptir. Hastalığın insana bulaşmasında en önemli rezervuarlar koyun, keçi ve sığır gibi çiftlik hayvanlarıdır. Diğer doğal rezervuarlar arasında kedi, köpek ve kuşlar da yer almaktadır (3, 20, 24).

Q ateşinin epidemiyolojisinde, *C.burnetii*'nin iki karakteristik özelliği önemlidir. Bunlardan birincisi, spor formasyonu sonucunda çevre şartlarına karşı koyma yeteneği ve diğeri de insanlar için oldukça virulan olmasıdır (Şekil 1). Tek bir bakteri bile insanlarda hastalık oluşturabilir (2, 19, 22, 24).

Rezervuar hayvanlarda hastalık gelişmez ancak genitoüriner sistemine yerleşen bakteri, idrar, dışkı, süt ve plasenta, amniyotik sıvı gibi doğum ürünleriyle dış ortama atılır. Öncelikle enfekte evcil hayvanların doğum ürünleri yüksek konsantrasyonda bakteri (10⁹ bakteri/gr) içerdiğinden çevreye bulaşta en önemli kaynak olarak kabul edilmektedir (3, 19). Etken insanlara; enfekte hayvan sütleriyle oral yoldan, enfekte hayvan atıklarıyla deri-mukozaların direkt teması ve enfekte hayvan dışkısı ve salgılarıyla, kontamine partiküllerin inhalasyonu yoluyla bulaşabilir. En önemli bulaş yolu inhalasyondur (21, 22, 24).

İnsandan insana geçiş nadir olmasına rağmen, doğum sırasında enfekte plasenta ile temas, intradermal inokülasyon, kan transfüzyonu, transplasental geçişle konjenital enfeksiyon, seksüel geçiş ve otopsiyi takiben sporadik

Q humması vakaları rapor edilmiştir (19, 20, 24). *C.burnetii*'ye aerosol yolla maruz kalan kişiler diğer bireylere bulaştırma veya organizmanın tekrar aerosolizasyonu için risk taşımazlarsa da (3-5, 21, 22) öksürük ve aksırıkla açığa çıkan partiküllerin inhalasyonu ile insandan insana bulaşma olabileceği bildirilmiştir (19).

D- Patogenez

C.burnetii'nin ana virülans faktörü LPS'dir (25). *C.burnetii*'nin konağa giriş bölgesindeki (solunum yolu ile akciğer veya kene ısırmasıyla deri) lokal savunma reaksiyonları organizmanın eliminasyonunu sağlayamaz. Bakteri konağa giriş yolu nasıl olursa olsun karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği ve kadın genital organlarına hematogen yolla yayılmaktadır (19). *C.burnetii*'nin akciğer, karaciğer, kemik iliği, dalak ve diğer organlardaki monosit ve makrofajların fagolizozomların da yaşamını sürdürme ve çoğalma yeteneğine sahip olması patogenezinde rol oynayan en önemli virülans faktörüdür (2, 14, 18)

Faz I *C.burnetii*, ökaryotik hücrelerin asidik (pH 4.7-5.2) fagolizozomlarına girer ve burada bulunan bakterisidal toksik faktörlere (asit hidrolaz, defensin) karşın yavaş bir şekilde (8-12 saat) çoğalabilir. *C.burnetii* asidofilik bir bakteridir ve asidik pH'da metabolizması artar. Düşük pH, protein ve nükleik asit sentezlenmesi gibi bakterinin metabolizması için ihtiyaç duyduğu besinlerin alınmasında gereklidir (3,19). Bakteri, enfekte hücrelerde bakterinin vejetatif formu olan large-cell varyant (LCV) ile small-cell varyant (SCV) olmak üzere iki farklı yaşam döngüsü gösterir (5, 19, 21).

C.burnetii Faz I ve II'de enfeksiyon patogenezini ve virulansla ilişkili olarak uzunlukları 36-45 kilobaz arasında değişen üç tip plasmid tanımlanmıştır. QpH₁ plasmidi akut Q humması olgularında izole edilirken, QpRS ve bu plasmid ile ilişkili kromozomal dizilimler Q humması endokarditli olgularında (kronik enfekte insan ve hayvanlarda) saptanmıştır (19).

Patolojik olarak konak T-lenfosit aracılı granülom oluşturan inflamatuvar reaksiyonlar gözlenir. Akut enfeksiyonda alınan biyopsi örneklerinde, tüberküloz ve lepranın tüberküloid

formu ile karışan majör inflamatuvar yanıt saptanır. Kronik enfeksiyon ise genellikle immün sistemi baskılanmış, kalp kapakçık anomalisi olan kişilerde veya gebelerde gelişir (19, 21, 22).

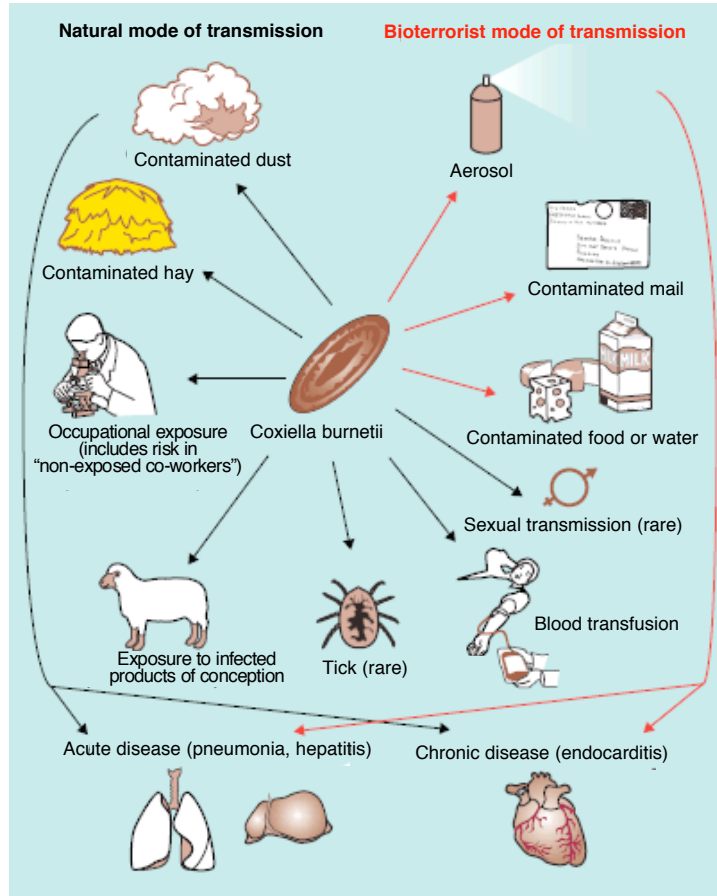
E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

II. Dünya Savaşı sırasında İtalya, Bulgaristan ve Yunanistan'da görülen ve 'Balkan gribi' ismini alan atipik pnömoni salgınlarının Q ateşi olduğu sonradan anlaşılmıştır (21). Askeri birliklerde savaş esnasında hijyenik koşulların kötü olması sonucu kene kaynaklı çok sayıda tifüs ve Q ateşi salgınları görülmüştür (4, 21).

C. burnetii;

1. Akut ve kronik hastalık oluşturabilmesi,
2. Aerosol yoldan enfektif dozunun çok düşük olması,
3. Kolayca bulunabilmesi ve büyük miktarlarda üretilebilmesi,
4. Üretim, depolama ve taşınma koşullarında stabil olması,
5. Kolayca, etkili bir şekilde yayılabilmesi,
6. Yayılımdan sonra yıllarca canlılığını sürdürebilmesi nedeniyle ideal bir biyolojik silah ajanı özelliklerine sahiptir (2, 21, 22, 25)

C. burnetii tüm bu sayılan özelliklerine rağmen



Şekil 1. *C. burnetii*'nin epidemiyolojisi (21).

(The Lancet Infectious Diseases, Vol 11 (3), Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard 709-21, Elsevier yayınevinin izniyle - 2007.)

düşük mortalitesi nedeniyle CDC Biyolojik Silahlar Listesinde Kategori B'de yer almaktadır. Ancak Kategori A'daki ajanlar ile karşılaştırıldığında geniş alanlara dağılım özelliği ve herhangi bir taşıyıcı partiküle ihtiyaç duymaksızın aerosol yolla kullanılabilmesi, çevresel koşullara dirençliliği ve büyük miktarlarda üretilebilme olasılığı biyolojik silah olarak kullanım ihtimalini arttırmaktadır (2, 21, 22). Ayrıca, Q ateşi mortalitesinin düşük olmasına karşın, hedeflenen bölgedeki insanlarda kapasite düşürücü etkisi (sosyal panik ve sağlık sisteminde aşırı yük) ve hayvan popülasyonunda ekonomik kayıplara yol açması nedeniyle de önemlidir (2, 21). Biyolojik silah olarak aerosol formda ortama verilebileceği gibi, gıda kaynaklarına yönelik sabotaj amacı ile de kullanılabilir (2,14,15, 22).

ABD *C.burnetii*'yi biyolojik silah olarak geliştirmiştir. "Beyaz Gömlek" adı verilen proje ile 1954 yılında Camp Detrick'teki laboratuvarında embriyonlu yumurtada 3.5 lt *C.burnetii* üretilmiş ve aerosol forma dönüştürülerek gönüllüler üzerinde deneyler yapılmıştır. Ancak, biyolojik silah haline getirilip savaş başlıkları şeklinde depolanması konusu tam olarak aydınlatılmamıştır. *C.burnetii* eski SSCB'de yürütülen "Biyopreparat Programı" ile de biyolojik silah haline getirilmiştir (18, 21, 25).

F- Klinik Tablo

C.burnetii akut veya kronik formlarda enfeksiyona neden olmakla birlikte mikroorganizmayı alan kişilerin yaklaşık %60'ı hastalığı asemptomatik olarak geçirmektedir (3, 15, 19).

İnsanlarda Q humması (Tablo 4);

1. Kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık
2. Akut Q humması,
3. Kronik Q humması, olmak üzere üç ayrı klinik formda görülmektedir (19-21, 23-25).

1. Kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık (asemptomatik serokonversiyon); Q hummasının en sık görülen formu olduğu kabul edilen bu formu ani başlayan ateş, baş ağrısı, yorgunluk ve miyaljinin ön planda olduğu semptomlarla ortaya çıkar (3, 20). *C.burnetii*'nin asemptomatik serokonversiyon oluşturma eğiliminin yüksekliği solunum yolu ile enfekte edilen bireylerin

%50'sinde klinik belirtiler olmaksızın sadece serokonversiyon gelişimiyle gösterilmiştir (4, 21, 25).

2. Akut Q humması; Akut Q hummasında pnömoni ve hepatit olmak üzere iki klinik tablo tanımlanmıştır:

Pnömonik form, 10-40 günlük (ortalama 18-21 gün) inkübasyon periyodunu takiben gelişen akciğer belirtilerinin ön planda olduğu, yavaş yavaş iyileşen, kendi kendine düzelen sistemik bir hastalıktır. İnkübasyon periyodunun süresi ve enfeksiyonun şiddeti alınan mikroorganizma sayısı ile orantılıdır. Atipik pnömoni, sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Mikoplazma, lejyonella, klamidy ve hantavirüs enfeksiyonlarına benzeyen atipik pnömoni tablosu gelişir (14, 24, 26).

Hastalık ani başlayan yüksek ateş, titreme, baş ağrısı (şiddetli retrobulber ağrı), miyalji, artralji, kilo kaybı, fotofobi ve halsizlik gibi genellikle spesifik olmayan grip benzeri bir tabloyla başlamaktadır. Çoğunlukla kuru öksürük ile seyretmesine rağmen nadiren pürülan balgam, hemoptizi gelişebilir, plöretik ağrı bulunabilir. Hastaların yaklaşık %5'inde splenomegali görülür (3, 4, 26).

Akut tablo yaklaşık olarak 2-6 hafta sürmekte ve olguların çoğunluğu komplikasyon gelişmeden iyileşmektedir. Semptomatik hastaların sadece %5'inde hastaneye yatışa yol açabilecek komplikasyonlar gelişir (19, 14). Akut Q humması pnömonisi nadiren aseptik menenjit ve/veya ensefalit, renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, miyokardit, perikardit ve abortus gibi komplikasyonlara neden olabilir (3, 24). Ölüm sıklıkla önceden pulmoner veya kalp problemi olan hastalarda görülür. Mortalite oranı oldukça düşüktür (4, 5, 19, 22, 25).

Q humması enfeksiyonunda diğer riketsiyal enfeksiyonlardan farklı olarak daha az sıklıkta döküntü mevcuttur. Hastalığın spesifik bir döküntüsü olmayıp gövdede pembe maküler veya purpura şeklinde gelişebilir (14, 21, 25).

Hepatik form, pnömonili olguların yaklaşık %33'ünde akut olarak gelişir. Hepatit, ateş, halsizlik, iştahsızlık, hepatomegaliye bağlı üst kadran ağrısı ve bazen de sarılıkla seyretmektedir. Sıklıkla Q humması hepatiti, yalnızca hepatik enzim düzeylerinin artışı ile tespit edilir.

Alkalen fosfataz, ALT ve AST düzeyleri genellikle iki-üç kat artmıştır (5, 19, 20, 26).

3. Kronik Q humması; *C.burnetii* ile enfekte hastaların %1-2'sinde saptanır ve akut enfeksiyondan aylar, yıllar sonra yavaş olarak gelişebileceği gibi hastalığın ilk dönem formu olarak da görülebilir. Özellikle kalp en sık etkilenen organdır, bunu karaciğer, kemik dokusu ve arterler izler (3,19, 22).

Endokardit, kronik Q hummasının başlıca klinik tablosudur ve tüm kronik vakaların %60-70'inde bulunur (19). En sık aort ve mitral kapaklar tutulmaktadır. Q humması endokarditi tedavi edilmediğinde ölümcül neden olabilirse de, uygun antibiyotik tedavisi yapıldığında ölüm oranı %10'dan düşüktür (3, 5, 14, 20). Q humması endokarditi, sıklıkla sadece önceden kalp kapak

hasarı gelişmiş ve/veya kanser, lenfoma, transplantasyon veya HIV enfeksiyonu ile immün sistemi baskılanmış hastalarda tanımlanmıştır (19, 22). Yaklaşık %20 hastada arteryal emboli olur. *C.burnetii* kemik enfeksiyonlarının osteoartrit, osteomyelit ve spinal osteomyelit olmak üzere üç farklı klinik şekli görülmektedir (3, 20).

G- Tanı

Doğal bir kaynakla ilişkili olmayan büyük çaplı Q ateşi salgınının görülmesi şüpheli biyolojik ajan salınımını düşündürmelidir (2, 25). Q hummasının belirgin bir klinik tablosu olmadığı için hastalığın tanısında laboratuvar yöntemleri son derece önemlidir. Oldukça enfeksiyöz olan *C.burnetii* laboratuvar enfeksiyonlarına yol açabilir. Bu nedenle *C.burnetii* ile enfekte olduğu düşünülen klinik materyal, hücre kültürleri ve

Tablo 4. Q ateşinin klinik ve biyolojik özellikleri (3, 20, 25, 26)

Klinik Belirtiler

- Spesifik olmayan klinik belirtiler

Akut Hastalık

- %50 olguda klinik belirti ve bulgular.
- İnkübasyon süresi: 2-3 hafta (10-40 gün).
- En sık görülen form: "kendiliğinden sınırlı ateşli hastalık".
- Semptomlar: Ani başlayan yüksek ateş, titreme, terleme, şiddetli retrobulber baş ağrısı, miyalji, artralji, konfüzyon, letarji, diyare, abdominal ağrı, kuru öksürük, boğaz ve göğüs ağrısı.
- Semptomatik olguların %50'sinde pnömoni gelişimi.
- Sıklıkla akut hepatit (%33).
- Gebelerde in-utero fetus ölümü ve abortus.
- **Fizik muayene:** Genellikle göğüs muayenesi normal.
Oskültasyonda inspiyum sırasında raller, rölatif bradikardi ve ağrılı hepatomegali.
- **Akciğer grafisi:** Normalden yaygın pnömoniye kadar değişken.
- Çoğunlukla tipik olarak alt loblarda ince retikülonodüler opasite veya düzensiz kenarlı homojen olmayan bir infiltrasyonla karakterize interstisyel pnömoni.
- Multiple segmenter infiltrasyonlar, lobar konsolidasyon, lineer atelektazi, retiküler imajlar ve plevral efüzyon.
- **Laboratuvar bulguları:** Transaminaz ve alkalen fosfatazda artış, hafif lökositoz (30%), trombositopeni (25%).

Kronik Hastalık

- 6 aydan daha uzun süren hastalık
- Önceden valvulopati, immün yetmezlik ve gebelik
- **En sık görülen komplikasyon:** endokardit (en sık mitral ve aort)
- Daha önceden kapak hastalığı veya protezi olanlar

Tanı

- Klinik örneklerden *C.burnetii* izolasyonu
- Klinik örneklerden PCR ile *C.burnetii* varlığının gösterilmesi
- **Spesifik tanı:** IFA
- IgM ve IgG faz II antikörlerin 2-3. haftalarda saptanması → akut Q ateşi
- IgG faz I antikörler ≥ 1:800 titrelerde → Kronik Q ateşi.

hayvanlarla yürütülecek çalışmalar deneyimli personel tarafından, BGD III düzeyindeki laboratuvarlarda yapılmalıdır (2,18).

C.burnetii'nin laboratuvar tanısında;

- 1) Dokudan *C.burnetii*'nin direkt tespiti
- 2) Doku veya kandan *C.burnetii*'nin izolasyonu
- 3) Faz I-II *C.burnetii* antikorlarının serolojik testler ile tespiti kullanılmaktadır (3, 23).

C.burnetii, direkt fluoresan antikor (DFA), immunperoksidaz, immunhistoloji, ELISA veya enzymlinked immunfloresan yöntemi (ELIFA) tekniği ile dokularda saptanabilir. Endokarditli hastalardan alınan kalp kapakçık dokusu hariç, ELIFA yöntemin *C.burnetii*'nin tanısında kullanımı sınırlıdır (19, 23).

PCR tekniği; hücre kültürü veya klinik örneklerden *C.burnetii*'nin DNA'sının tespitinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (2, 3, 17). PCR günümüzde sadece referans merkezlerde uygulanmasına rağmen tanısız altın standart olmaya adaydır (2). Kan, kemik iliği, deri, kemik, arteriyel protez ve kalp kapakçık doku örneklerinde "shell vial" tekniği kullanılarak *C.burnetii* izole edilebilir (19, 22).

Histopatolojik incelemelerde asemptomatik hastalarda bile granülatöz hepatit bulguları saptanabilir. Hepatit tablosuna sıklıkla düz kaslarda anti-kardiyolipin, anti-fosfolipid antikorları, dolaşımda ise anti-koagulan ve anti-nükleer antikorlar gibi otoantikörler eşlik eder (19, 21).

Serolojik testler izolasyon tekniklerinin pahalı, tehlikeli ve zaman alıcı olmasından dolayı klinik tanın doğrulamasında için referans merkezler de dahil pek çok laboratuvar tarafından tercih edilmektedir (3, 15, 17, 21). Mikroaglutinasyon, CF, indirek fluoresan antikor (IFA), ELISA, radioimmünsay (RIA), dot immunoblot, western immunoblot ve indirek hemoliz test Q hummasının serolojik tanısında kullanılan yöntemlerdir (3-5, 22). *C.burnetii*'ye karşı oluşan özgül antikorların araştırılmasında CF, ELISA ve IFA testleri sıklıkla tercih edilmektedir (23, 16, 25). Akut Q hummasında, negatiften pozitif değişen serokonversiyon veya akut ve konvelesan dönemlerde alınan çift serum örneklerinde Faz II antikorlarının en az dört kat artışı ve IgM antikor cevabının gösterilmesi (en erken 2. hafta-

da saptanabilir) veya tek serum örneğinde Faz II antikorlarının yüksek titres serolojik olarak tanı koydurucudur. Kronik Q hummasının tanısı için de yüksek titrede Faz I ve Faz II antikorlarının saptanması gereklidir (3, 19, 23, 25).

H- Tedavi

Çoğu akut Q humması tedavi edilmese de iyileşmesine rağmen, antibiyotik kullanımı esas olarak kronik enfeksiyon gelişiminin önlenmesi yönünden önemlidir. Bu nedenle klinik olarak tanı konulan hastaların hepsi tedavi edilmelidir (19, 24). Antibakteriyel tedavi klinik tabloya göre değişmektedir. Atipik pnömonide, tedavi ancak hastalığın ilk üç gününde başlanıldığı zaman etkili olduğundan, ciddi olgularda serolojik tanı beklenilmeden tedaviye hemen başlanması önerilmektedir (19).

Pnömonili olgularda tedavide ilk seçilecek antibiyotik tetrasiklin grubudur. Ayrıca çeşitli çalışmalarda kloramfenikol, kinolonlar, kotrimaksazol, rifampin ve eritromisin de etkili olduğu gösterilmiştir (5, 14). Antibiyotik ile tedavi süresi tam olarak belirlenememiştir. Günümüzde tedavinin 14-21 gün olması önerilmektedir (3, 21).

Kronik Q humması tedavisinde tetrasiklin grubu ilaçlar tek başlarına verilebileceği gibi başka bir antibiyotik ile kombine kullanıldığında daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu vakalarda doksisisiklin ile TMP-SMX, doksisisiklin ile rifampisin veya doksisisiklin ile kinolon kombinasyonlarının en az bir yıl uygulanması önerilmektedir (2, 3, 20, 25).

I- Korunma

a) Aşı ve kemoproflaksi: İnsanlara uygulanmak üzere; özellikle Avustralya'da kullanılan formalinde inaktive edilmiş tam hücre *C.burnetii* Faz I aşısı (Q-Vax), kloroform-metanolda işlem görmüş *C.burnetii* Faz I subünitini içeren aşı (CMR) ve Faz I hücrelerinin triklorasetik asit ile muamelesiyle elde edilmiş kemovaksin olmak üzere üç tip Q humması aşısı bulunmaktadır (5, 6, 21, 27).

Risk altındaki kişilerde Q-Vax aşısı uygulanması ile geçici de olsa (5 yıldan az süreyle) Faz I ve Faz II *C.burnetii* antijenlerine karşı

spesifik antikor titrelerinin arttığı gösterilmiştir. Tek doz aşı aerosol yolla temasta üç hafta içerisinde %95 oranında koruyuculuk sağlamaktadır (3, 4, 19, 27). Aşı etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada aşılama sonrasında aerosol yoldan *C.burnetii* bulaştırılan *Cynomologus* maymunlarında tek doz 100 µg ve iki 30 µg subkutanöz doz CMR aşısının, tek doz 30 µg Q-Vax aşısı ile aynı oranda koruma sağladığı gösterilmiştir. Buna dayanarak CMR aşısının insanlarda Q-Vax'a alternatif olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (21, 22, 27).

Temas öncesi ve sonrası korunma önlemlerinin uygulanmasına yönelik kriterler Tablo 5'de verilmiştir.

Ölü yada atenué aşılardan lokal (endüreyasyon, steril abse ve nekroz) ve allerjik reaksiyonlarının fazlalığı nedeni ile kullanım alanı sınırlıdır. Bu nedenle aşının Q humması için endemik bölgelerde oturanlara, mesleki olarak yüksek risk taşıyanlara veya biyoterörizm tehdidi altında olan toplum veya askeri gruplara uygulanması önerilmektedir (2, 21, 22). Aşının bulunmaması halinde temas sonrası tetrasiklin veya doksisisiklinin oral yoldan 5-7 gün kullanılmasının koruyuculuk sağlandığı bildirilmiştir (2, 5, 21, 22). Temas sonrası kemoproflaksi eğer inokulum miktarı düşükse ve inkübasyon süresi uzamış ise ve temastan sonraki 8.-12. günde başlanırsa etkilidir (21).

b) İzolasyon ve karantina: *C.burnetii* insandan insana bulaşmadığından hastaların izole edilmesine gerek yoktur. Ancak hasta çıkartılarının bütünlüğü bozulmuş deri ile teması sonucunda bulaşma görülebileceği düşünüldüğünden, standart korunma önlemlerine ek olarak rutin temas korunma önlemleri de alınmalıdır (3, 6, 14, 15).

c) Arındırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon: Bakteri kuruluk, UV ve ışınlarla dirençlidir. Formalin ve fenole birkaç gün dayanabilir. Ortam temizliğinde ve arındırılmasında %5 NaOCl ve hassas yüzey ile insan arındırılmasında 1:10 oranında dilüe edilmiş %5 NaOCl (%0,5) kullanılması yeterlidir (5, 21). Dezenfeksiyon için %5 peroksit veya fenol bazlı solüsyonlar kullanılabilir (21).

d) Defin işlemleri: Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside koruyucu kıyafet ile koruyucu gözlük ve maske gibi ekipmanlar kullanılmalıdır. Otopsi yapılması önerilmemekle birlikte yapılırsa, otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler basınçlı buhar, kimyasal dezenfektanlar veya 10 dakika kaynatma ile steril edilmelidir (4, 5, 21).

BRUSELLOZ

Bruselloz dünyada en yaygın olarak görülen bakteriyel zoonozdur. *Brucella* enfeksiyonları, ülkemizde içerisinde yer aldığı Orta ve Doğu Akdeniz, Arap Yarımadası, Orta ve Güneydoğu Asya ile Orta ve Güney Amerika'da endemik olarak görülmektedir (3, 15, 28). *Brucellae* ailesi içerisinde hayvanlarda hastalığa neden olan altı farklı tür yer almaktadır. Son yıllarda deniz memelilerinde yedinci tür tanımlanmıştır (29). Bruselloz hayvanlarda özellikle genito üriner sistem enfeksiyonlarına neden olup, septik düşüklere, kısırılığa ve besi hayvancılığında büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Hayvanlarda hastalık etkeni olan altı türden dördü (*Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis* ve daha nadir olarak *Brucella canis*) insanlarda da patojendir (2, 3, 5, 30).

A- Mikrobiyolojik Özellikleri

Brucella sp.; küçük, aerob, hareketsiz, kapsülsüz ve spor oluşturmeyen intrasellüler Gram negatif kokobasillerdir (29, 30). Genel olarak adi ve enterik bakteriler için kullanılan besiyerlerinde üremezler. Kanlı ve çukulata agar gibi genel kullanım besiyerlerinde ilk izolasyonda oldukça yavaş ürerler. Bakteri; serum eklenmiş ve glikoz içeriği biraz daha yüksek olan besiyerlerinde daha iyi ürer. Bu amaçla serum dekstroz, triptik (veya eşdeğer) soy agar, patates dekstroz agar kullanılabilir. *B.abortus* ilk izolasyonda üreyebilmesi için %5-10 CO₂'e ihtiyaç duyar (3, 29, 30).

Brucella cinsi bakterilerden pek çok dış ve iç membran antijenleri, sitoplazmik ve periplazmik antijenler identifiye edilmiştir. Klinik olarak immünodominant olan antijen LPS'tir ve pek çok

serolojik tanı testinin temelini oluşturmaktadır. Bakterinin somatik A ve M, yüzeyel L antijenleri mevcuttur. A antijeni *B.abortus*'da, M antijeni ise *B.melitensis*'de baskın olan somatik antijenlerdir (5, 29, 30).

B- Dayanıklılık

Brusella cinsi mikroorganizmalar 60°C'da 10 dakikada, % 0,1 fenolde 15 dakikada tahrip olurlar. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir, ısı ve pastörizasyona oldukça duyarlıdır. Toprak ve suda 10 hafta canlılığını sürdürebilir. Bunun yanında hayvanların barındığı ahır tozlarında 6 hafta, gübrede 2 yıl, düşük yapmış hayvan fetüsünde 75 gün, enfekte çiğ süttten yapılmış dondurmada 30 gün, çiğ süttten yapılmış tuzsuz tereyağında buzdolabında 142 gün, % 10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün, % 17 tuz içeren peynirde ise bir ay yaşayabilir. (28-30).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

Temel olarak insanlara enfekte hayvan dokuları, sekresyon ve çıkartılarının bütünlüğü bozulmuş deri veya konjonktivaya direkt temasıyla, kontamine et veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınmasıyla veya enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu yoluyla bulaşır (2, 3, 5).

D- Patogenez

Brucella sp. fakültatif intrasellüler bir bakteridir ve monosit/makrofajlar içinde çoğalabilir. Bu özelliği ile RES, doku ve kemik iliğinde konak savunma mekanizmalarından korunabilmektedir (3, 4).

İnsanlarda sindirim sistemi ile enfeksiyon gelişmesi için 5×10^3 *B.melitensis* yeterli iken, *B.abortus* ve *B.suis* için 10^{6-7} bakteri gereklidir. Solunum yolu ile enfeksiyon gelişebilmesi için, 1300 *B.abortus*, 100 *B.melitensis* ve *B.suis* bakterisi yeterlidir (2, 28-30).

E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

Brusella CDC Kategori B'de yer almaktadır ve biyolojik silah olarak aerosol formda veya gıda kaynaklarını kontamine ederek kullanılabilir. İnsanlarda brusellozun mortalitesi düşük (<%5) olmasına rağmen, inhalasyon yolu ile alındığında enfektif dozunun az olması (100 bakteri) ve morbiditesinin yüksek olması, uzun süreli işgücü kaybına neden olması, hastalanan kişilerin ciddi bakım ve tedavi ihtiyacı göstermesi nedeni ile biyolojik silah olarak kullanım potansiyeli mevcuttur. Ayrıca, bakterinin kolayca liyofilize edilebilmesi ve bu formda uygun koşullarda (karanlık, soğuk ve yüksek CO₂) iki yıl kadar enfektif kalabilmesi bu olasılığı

Tablo 5. Biyolojik saldırı öncesi ve sonrasında Q ateşine yönelik aşı ve profilaksi uygulama kriterleri

Temas öncesi aşılama	İntradermal test; 7 gün sonra negatifse, tek doz 0.5 ml formalinle inaktive tüm hücre aşısının deri altına uygulanması.	Topluma önerilmemektedir. Sadece risk altındaki askeri personele uygulanmalı, Kesinlikle deri testi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır.
Temas sonrası aşılama	Genel olarak ÖNERİLMEZ	İnokulum miktarı düşük ve inkübasyon süresi beklenilenden daha uzun ise aşı uygulanabilir. Temasın devam edeceği konusunda risk varsa (çevresel kirlenme) aşı uygulanabilir. Aşının uygulama kararı verilirken lokal reaksiyonu (kronik lezyonlar dahil) göz önüne alınmalıdır.
Temas sonrası kemoprofilaksi	Temastan sonraki 8.12. günlerde başlanan tetrasiklin veya doksisisiklinin 5-7 gün süreyle uygulanması.	Ana rol üslenen kişi ve gruplar ile yüksek risk grubunda yer alanlar için geçerlidir. Tüm topluma uygulanmamalıdır. Eğer temastan 7 gün sonra verilirse ve uzamış inkübasyon süresi söz konusu değilse ETKİSİZ dir.

güçlendirmektedir (2, 4, 15, 17, 28, 29).

Brucella sp. ABD, İngiltere ve eski SSCB tarafından biyolojik silah haline getirilmiştir. ABD ve İngiltere, Karayipler'de açık denizde aerosol formdaki *B.abortus* ile deneyler yapmışlardır. ABD'de 1954 yılında *B.suis* roket ve topçu mermisine yüklenmiştir (5, 28). ABD tarafından biyolojik silah programının resmen sonlandırıldığı 1969 yılı ve silahların imha edildiği 1973 yılına kadar brusella etkenlerinin üretimine ve stoklanmasına devam edilmiştir. Son yıllarda hayvanlarda yaygın olarak kullanılan aşı suşunun insanlarda hastalık geliştirebileceği düşünülerek bu suş üzerinde çalışmalar yapıldığı bildirilmektedir (29).

F- Klinik Tablo

Bruselloz sinsi başlayan influenzaya benzer ateş ve kırgınlıkla seyreden bir klinik tablo oluşturur. Bu özelliği ile ani başlangıç gösteren şarbon ve vebadan ayrılmaktadır. Hastalığın inkübasyon süresi genellikle 2-3 haftadır, ancak bu süre bir hafta ile birkaç ay arasında değişebilir (3, 5, 14).

Bruselloz, tipik olarak başağrısı, titreme, terleme, halsizlik, atralji, miyalji, özellikle bel ağrısı ve anoreksinin görüldüğü akut ama spesifik olmayan ateşli bir klinik tablo oluşturur. Olguların yaklaşık %15-25'inde öksürük ve plevra ilişkili göğüs ağrısı klinik tabloya eşlik etmesine rağmen pnömoni gelişimi nadirdir (2, 29). Akciğer grafisi genellikle normaldir ancak akciğer absesi, tek veya millier nodül gelişimi, bronkopnömoni, hilar lenfadenopati ve plevral effüzyon saptanabilir (28-30).

Brusellozda kardiyovasküler (endokardit, miyokardit, perikardit ve anevrizmalar), gastrointestinal, genito üriner, hepatobilyer, osteoartiküler (sakroileit, periferik artrit, bursit, spondilit, vertebral osteomyelit, intervertebral disk enfeksiyonları, paravertebral abseler ve özellikle sakro-iliak) pulmoner ve sinir sistemine (menenjit, ensefalit, periferik nöropati, radikülönöropati, meningovasküler ve depresyon) ait lokalize komplikasyonlar gelişir. Endokardit nadiren görülen bir komplikasyon da brusellozdaki en önemli ölüm nedenidir (3, 14, 15, 30).

Tedavi edilmeyen olgularda hastalık aylarca hatta yıllarca relaps ve remisyonlar ile seyreder. Tedavi edilmeyen yada uygun olmayan veya geç başlanan tedavi sonucunda bazı hastalarda kronik bruselloz gelişir. Fizik muayenede, LAP (%10-20) ve splenomegali (%20-30) saptanır (4, 29, 30).

G- Tanı

Brusellozun başlangıç semptomları spesifik olmadığından ayırıcı tanıda bir çok bakteriyel ve viral hastalığı değerlendirmek gereklidir (28). Brusellozda semptomlar daha uzun süre devam ettiği için, semptomların birkaç gün sürdüğü viral ve mikoplazma enfeksiyonlarından ayrılabilirken klinik olarak tifoidal tularemi ve tifoid ateşten ayırt etmek o kadar kolay olmayabilir (3, 29, 30).

Kesin tanı kan ve diğer klinik örneklerden bakterinin izole edilmesiyle konulmaktadır (16, 30). Konvansiyonel teknikler ile üreme süresi 4-6 haftayı bulabilir. Kan kültür sistemlerinde genellikle 4-12. günlerde üreme gözlenir. Kan kültürüne göre kemik iliğinden bakteri izolasyon oranı daha yüksektir (3, 5, 15, 28, 29). Bruselloz tanısında izalasyon yöntemlerini uygulayacak laboratuvarlar BGD III olanaklarına sahip olmalıdır. Klinik örneklerde *Brucella sp.*'nin varlığı DFA ile gösterilebilirse de bu yöntem sadece referans merkezlerde uygulanabilmektedir (2, 29, 30).

Bruselloz tanısında en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biri serolojik testlerdir. *Brucella sp.*'ye karşı gelişen antikorları saptamak için aglütinasyon, CF ve ELISA yöntemleri kullanılabilirse de, bu testler en erken 10.-14. günlerde pozitifleştiği için biyolojik saldırının hızla tanınmasında bir faydaları yoktur (2, 28, 29).

Son yıllarda klinik örneklerden moleküler tanı yöntemleri ile bakteri DNA'sı saptanarak ile tanı konulmaktadır. Bu nedenle, hem zahmetli hem de laboratuvar kaynaklı enfeksiyon riski yüksek olan kültür yöntemleri yerine erken tanıyı sağlayan PCR yöntemi daha çok tercih edilmektedir (30).

Bir biyolojik atak sonrası çevresel örneklerden hızlı tanı için immünokromatografik teknoloji kullanılmakta ve bu yöntem ile 5-15 dakikada *Brucella* ajanları saptanabilmektedir (5, 29).

H- Tedavi

Brucella sp.'ye karşı tetrasiklin/doksisiklin, rifampisin, aminoglikozidler (streptomisin ve gentamisin), TMP-SMX ve kinolonlar etkilidir. DSÖ tarafından 6 hafta süreyle doksisiklin ve rifampisin veya doksisiklin ve streptomisin (15-21 gün) ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir (30).

I- Korunma

a) Aşı ve kemoproflaksi: Hastalıktan korunma için lisans almış bir insan aşısı bulunmadığı gibi olası temas sonrasında da kemoproflaksi önerilmemektedir (3, 28, 29). Ancak, hayvanlarda kullanılan aşının kazayla insanlara tatbiki veya olası biyolojik saldırı sonrasında, rifampisin ve doksisiklinin 3-6 hafta süreyle kemoproflaksi amacıyla verilebileceği bildirilmiştir (2, 3, 28, 29).

b) İzolasyon ve karantina: *Brucella sp.*'nin cinsel ilişki dışında insandan insana geçişi çok nadir olduğundan, hastaların bakımında genel izolasyon kuralları yeterlidir. Ancak akan ve açık yaraları olan hastalarda, temas izolasyon kurallarının da uygulanması gereklidir (5, 15, 29, 30).

c) Arındırma, dezenfeksiyon ve sterilizasyon: Olası kontaminasyon sonrasında çevre temizliği için %0.5'lik konsantrasyonda NaOCl kullanımı yeterlidir (5, 29, 30).

d) Defin işlemleri: Ceset torbası sıkıca kapatıldıktan sonra %5 NaOCl ile dekontamine edilmelidir. Otopside koruyucu kıyafet ile koruyucu gözlük ve maske gibi ekipmanlar kullanılmalıdır. Otopside kullanılan tüm tıbbi malzemeler basınçlı buhar ile steril edilmelidir (4, 5, 30).

PSİTTAKOZ- ORNİTHOZ

Chlamydomphila psittaci (eski ismi *Chlamydia psittaci*) kuşlarda chlamydiosis, memelilerde epizotik salgınlar ve insanlarda solunum yolu psittakozu etkeni olan intrasellüler bir bakteridir (31). *C.psittaci*'nin insanlarda oluşturduğu hastalık için **psittakoz** terimi kullanılırken, papağan, muhabbet kuşu, güvercin, hindi, tavuk ve ördek gibi kanatlılardaki hastalık **ornithoz**

olarak adlandırılmaktadır (3, 32). *C.psittaci* esas olarak kuşlarda enfeksiyon etkenidir ve insanlara geçtiğinde sıklıkla pnömoni şeklinde klinik tablo oluşturmaktadır (3, 33, 35).

A- Mikrobiyolojik özellikleri

Zorunlu hücre içi patojeni olduğu için embriyonlu yumurta, McCoy veya BGM gibi hücre kültürlerinde üretilebilir (34). *C.psittaci* yaşam döngüsünde birkaç değişim geçiren küçük (0.5 µm) bir bakteridir.

B- Dayanıklılık

C.psittaci dış ortam koşullarına oldukça dayanıklıdır. Bakteri ısıya duyarlı, ancak asit ve alkalilere dirençlidir (31, 34, 35).

C- Hastalık Kaynağı ve Bulaşma Yolları

C.psittaci tüm dünyada yaygındır. Kuşlar ana doğal konakçısıdır ve enfeksiyon 130'dan fazla kuş türünde tanımlanmıştır (3). Bakteri, insanlara enfekte kuşların çıkartıları, sekresyonlarıyla kontamine tozların inhalasyonu veya direkt temasta yada sindirim yoluyla bulaşabilmektedir. Asemptomatik papağan, muhabbet ve güvercin gibi evcil kuşlar en önemli enfeksiyon kaynağıdır. Kuşlar ve insanlardaki psittakoz sıklıkla influenza benzeri semptomlar ile başlar ve takiben ağır pnömoni tablosuyla seyreder (3, 34, 35).

D- Patogenez

Solunum yolu ile konağa giren etken klamidyalara özgü bir yaşam döngüsü gösterir (3). Konaklar arasında geçerken biyolojik olarak aktif olmayan, ancak çevresel koşullara dirençli hücre dışı formundadır. Elementer cisim (EC) olarak adlandırılan bu form enfekte hayvanlardan diğer hayvanlara veya insanlara küçük damlacıklar içinde taşınmaktadır. Akciğere ulaşan EC endozom ile hücre içine alınmasına rağmen lizozomal füzyon ile yok edilememektedir. Bakteri endozom içinde EC'den retiküler cisimcik (RC) olarak adlandırılan forma dönüşür ve çoğalır. RC çoğalma için konağın yapılarına ihtiyaç duyduğundan, tekrar EC şekline dönüşür. EC konak hücre ölümü ile akciğerde serbest kalır ve aynı konakta veya yeni bir konakta diğer

hücreleri enfekte eder. Sonuçta, *C.psittacini* yaşam döngüsü, yeni konakları enfekte edebilen ama çoğalamayan EC formu ile çoğalabilen ancak enfektif olmayan RC formu olmak üzere iki evrelidir (3, 31-35). İnsanda en sık tutulan organ akciğerdir. Bakteri hastalığın ilk iki haftasında kanda ve akciğer tutulumunda balgamda bulunur (3, 31).

E- Biyolojik Silah Olarak Önemi

Psittakoz Kategori B'deki aerosol yolla bulaşan diğer biyolojik silah ajanları kadar önemli bir halk sağlığı problemi yaratmasa da hastalığın ve patogenezinin çok az bilinmesi, ve enfekte kuşlar aracılığı ile uzak mesafelere taşınabilmesi nedeniyle önemli bir etkindir (2).

F- Klinik Tablo

C.psittaci 5-15 günlük bir inkübasyon süresini takiben klinik olarak asemptomatikten çok şiddetli pnömoneye kadar değişen özelliklerde klinik tablolar oluşturabilir (3). Genellikle klinik belirtiler spesifik değildir. Şiddetli baş ağrısının varlığı klinik tablodaki en önemli özelliktir (31).

Bazı olgular hafif ateş, kırgınlık, baş ve boğaz ağrısı, LAP gibi viral enfeksiyonu veya enfeksiyöz mononükleozu andıran semptomlarla seyredebilir; laranjit, faranjit ve akut bronşit görülebilir. Bu nedenle genellikle "gribal enfeksiyon" tanısı ile hastalık atlanmaktadır (33). Psittakoz için en tipik klinik form atipik pnömoneidir. İlk haftada ateş, kuru öksürük, solunum güçlüğü ve göğüste sıkışma hissi gibi yakınmalarla bronkopnömoni gelişir. Ateş diğer atipik pnömonilerdekenden daha yüksek ve uzun sürelidir. Başlangıçta kuru olan öksürük hastalık ilerledikçe küçük miktarlarda mukoid yada kanlı balgam içeren prodüktif öksürük şekline dönüşür. Siyanoz ve fotofobi gelişebilir (3, 31-33).

Atipik pnömone gelişen hastalarda sistemik enfeksiyon belirtileri de bulunmaktadır. Ancak ana semptomlar solunum sistemiyle ilgili olduğundan diğer organ belirtileri gözden kaçabilir. Ağır seyirli hastalarda sürekli ateş, rölatif bradikardi, konfüzyon, taş rose'ye benzer pembe ve rengi açılan makulopapüler döküntülerinin

görülmesi hastalığın tifo ile karıştırılmasına neden olabilir (3, 31). Hafif, homojen ve yumuşak bir hepatosplenomegali gelişir. Bazı olgularda abdominal ağrı, bulantı-kusma ve diyare gibi intestinal semptomlar görülebilir. Komplikasyon olarak miyokardit, perikardit, endokardit gelişebilir, ayrıca menenjit, tromboflebiti takiben gelişen pulmoner emboli de kaydedilmiştir. Olgu fatalite hızı tedavi edilmeyen hastalarda %15-20 iken tedavi ile bu oran < %1'in altına inmektedir (32, 34).

Olguların %75'inin akciğer grafisinde bir patoloji gözlenmektedir. En sık olarak alt loblardan birinde tek konsolidasyon alanı görülür. Bilateral, hilustan başlayıp perifer ve alt loblara doğru uzanan, bal peteği veya buzlu cam görünümünde infiltrasyon gölgesi saptanabilir. Ayrıca, yamalı retiküler alanlar, segmental veya lobar konsolidasyon ve miliyer dağılım gibi radyolojik patolojiler izlenebilir (3, 33).

G- Tanı

Kesin tanı; etkenin kan, balgam ve akciğer dokusu gibi örneklerden izolasyonu ile konulmaktadır. Bu amaçla embriyonlu yumurta, hücre kültürü veya fare inokülasyonu yöntemleri kullanılabilir (2, 3, 35).

Eğer hasta balgam çıkartıyorsa balgamda, yoksa boğaz sürüntü örneğindeki dökülmüş epitel hücreleri içinde Gimenez boyama veya DFA yöntemi ile inklüzyon cisimcikleri aranabilir (3).

Kültür tehlikeli ve zaman alıcı olduğu için, serolojik testlere dayanarak tanı konulması tercih edilmektedir (31, 34). *C.psittaci*'ye karşı gelişen antikorlar CF, mikroimmünofloresan (MIF) ve ELISA yöntemleri ile gösterilebilir. CF uzun yıllar tanıda kullanılmışsa da saptanan antikorlar türe özgü olmadığı için, diğer *Chlamydia* türleriyle çapraz reaksiyon verebilirler. Bu nedenle serolojik tanıda MIF testi önerilmektedir (3, 33). ELISA ve MIF ile erken dönemde IgM antikorları saptanabilmektedir (3). Klinik olarak psittakozla uyumlu hastanın tek serum örneğinde CF veya MIF ile $\geq 1:32$ titreler tanıyı destekler. İki hafta arayla alınan çift serum örneğinde 4 kat ve üzerindeki titre artışı ise kesin psittakoz tanısını koydurur (3, 31, 33).

Son yıllarda PCR yöntemi ile kan, balgam veya boğaz sürüntü örneğinde *C.psittaci* spesifik DNA'sı gösterilmektedir (3, 31, 33).

Rutin laboratuvar testleri spesifik değildir. Beyaz küre sayısı 6.000-10.000/mm³ civarındadır. Periferik kan yaymasında bariz bir değişiklik gelişmez. Eritrosit sedimentasyon hızı ortalama 40-60 mm/saattir (3, 33).

H- Tedavi

Psittakoz tedavisinde tetrasiklinler ilk tercih edilecek antimikrobiyaldir. İkinci seçenek olarak makrolidler kullanılabilir. Kinolonların *C.psittaci* üzerine *in vitro* etkinliği gösterilmiştir. Tedavi süresi 10-14 gündür (2, 3, 31).

I- Korunma

Olası kontaminasyon sonrasında çevre temizliği için NaOCL (%1) ve kватerner amonyum bileşikleri (1:1000 konsantrasyonda), %1 lizol kullanımı yeterlidir (34, 35).

SONUÇ

Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan ve Kategori A ve B'de sınıflandırılan bakteriyel ajanların genel özellikleri, laboratuvar tanısına yönelik alınacak örnek türleri ve tanı yöntemleri Tablo 6, 7 ve 8'de toplu olarak gösterilmiştir.

Sonuç olarak; biyolojik silah ajanlarıyla gerçekleştirilecek saldırılardan korunmada en önemli yollardan birisi hazırlıklı olma durumunun sağlanmasıdır. Bu nedenle başta referans laboratuvarlar olmak üzere, laboratuvarların tanı kapasitelerinin güçlendirilmesi ve sürveyans sisteminde yer alan tüm sağlık personelinin Kategori B ajanlar hakkında da bilgilendirilmesi ve desteklenmesi ülkenin güvenliği açısından son derece önem taşımaktadır.

Tablo 6. Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan bakterilerin laboratuvar tanısı için alınacak örnekler (2, 4, 5, 31,35)

Hastalık	Yüz veya burun sürüntüsü ¹	Kan kültürü	Yayma	Akut ve nekahat serumları	Dışkı	İdrar	Diğer
Şarbon	+	+	Plevral sıvı ve BOS, mediastinal lenf nodu, dalak	+	-	-	Deri lezyon aspiratı
Veba	+	+	Balgam	+	-	-	Bubo aspiratı, BOS, balgam, lezyon kazıntısı, lenf nodu aspiratı
Tularemi	+	+	+ ²	+	-	-	Abse kültürü
Ruam-Melioidoz	+	+	Balgam ve Abse materyali	+	-	+/-	
Q-ateşi	+	+ ³	Lezyonlar	+			Akciğer, dalak lenf nodları, kemik iliği
Bruselloz	+	+	-	+	-	-	Kemik iliği ve BOS kültürleri; dokular, eksudalar
Psittakoz	+	+	+	+	-	-	Akciğer
Kolera	-	-	-	+	+	-	-

1 Temastan sonraki ilk 18-24 saat içinde alınmalıdır.

2 Enfekte lenf nodlarında uygulanmalıdır. Gram boyamanın tanısal değeri çok azdır.

3 *C.burnetii* için EDTA'lı kan alınmalıdır.

Tablo 7. Bakteriye biyolojik savaş ajanlarının laboratuvar tanı yöntemleri (2, 4, 5)

Ajan	Altın standart	Antijen saptama	Seroloji		PCR	Hayvan deneyi
			IgM	IgG		
<i>Bacillus anthracis</i>	FA ³ /Std. Mikrobiyoloji ⁴	+ (PA)	+	+	+	+
<i>Yersinia pestis</i>	FA/ Std. Mikrobiyoloji	+ (F1)	+	+	+	+
<i>F.tularensis</i>	FA/Std. Mikrobiyoloji	+	+	+	+	+
<i>B.mallei/B.pseudomallei</i>	Std. Mikrobiyoloji		+	+	+	
<i>C.burnetii</i>	FA/yum. veya hücre kültürü/seroloji	+	+	+	+	+
<i>Brucella sp.</i>	FA/Std. Mikrobiyoloji	+	+	+	+	+
<i>C.psittaci</i>	Std. Mikrobiyoloji	+	+/-	+	+	+
<i>Shigella sp.</i>	Std. Mikrobiyoloji	+			+	
<i>Vibrio cholerae</i>	Std. Mikrobiyoloji /seroloji	+ (toksin)	+	+	+	

Tablo 8. Biyolojik Savaş Ajanlarının Özellikleri (2, 4, 5, 21)

Hastalık	İnsandan insana geçiş	Enfektif doz (Aerosol)	İnkübasyon süresi	Hastalık süresi	Ölüm oranları	Organizmanın kalıcılığı	Aşının etkisi (Aerosol maruziyet)
Akciğer şarbonu	Hayır	8,000-50,000 spor	1-6 gün	3-5 gün (tedavisiz genellikle ölümcül)	Yüksek	Çok stabil, sporlar toprakta 40 yıldan fazla yaşarlar	Maymunlarda 1,000 LD ₅₀ 'a kadar 2 doz etkili
Pnömonik veba	Yüksek	100-500 organizma	2-3 gün	1-6 gün (genellikle ölümcül)	12-24 saat içinde tedavi edilmedikçe yüksek	1 yıla kadar toprakta; canlı dokuda 270 gün	Maymunlarda 118 LD ₅₀ 'a kadar 3 doz koruyucu değil
Tularemi	Hayır	10-50 organizma	2-10 gün (ortalama 3-5)	≥ 2 hafta	Tedavisiz orta derecede	Nemli toprak veya besiyerlerinde aylarca	1-10 LD ₅₀ 'a kadar %80 korunma
Ruam	Düşük	Düşük farzediliyor	Aerosol yolla 10-14 gün	Septisemik formda 7-10 gün içinde ölüm	> %50	Çok stabil	Aşı yok
Q ateşi	Seyrek	1-10 organizma	10-40 gün	2-14 gün	Çok düşük	Toprak ve ağaçta aylarca	Kobaylarda 3,500 LD ₅₀ 'a kadar %94 korunma
Bruselloz	Hayır	10 –100 organizma	5-60 gün	Haftalar-Aylar	Tedavisiz %5'den düşük	Çok stabil	Aşı yok
Psittakoz/Omithoz	Seyrek	Düşük farzediliyor	1-2 hafta	≥ 1 hafta	Tedavisiz %10-20	Stabil	Aşı yok
Kolera	Seyrek	10-500 organizma	4 saat - 5 gün (≈ 2-3 gün)	≥ 1 hafta	Tedavi ile düşük, tedavisiz yüksek	Tuzlu suda stabil, aerosollerde ve tatlı suda stabil değil	Aerosol için veri yok

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: bioterrorism agents/ diseases. <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. Erişim: 10.12.2006.
2. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Category B potential bioterrorism agents: bacteria, viruses, toxins, and foodborne and waterborne pathogens. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20 (2): 395-421.
3. Zoonoses. Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans. Eds: Kraus H et al. 3rd ed. VA, USA: ASM press, 2003.
4. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. In: Textbook of Military Medicine. Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, eds. Washington, DC: Office of the Surgeon General; 1997; part I, vol 3: 603-76.
5. Bacterial Agents. In: USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook. Eds: Darling RG, Woods Jon B. 5th ed. Department of Defense 2004: 16-52.
6. White NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003; 361: 1715-22.
7. Dance DA. Melioidosis: the tip of the iceberg? *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 52-60.
8. Bossi P, Tegnell A, Baka A et al. Bichat guidelines for the clinical management of glanders and melioidosis and bioterrorism-related glanders and melioidosis. *Euro Surveill*. 2004; 9 (12): E17-8.
9. Ashdown LR. Melioidosis and safety in the clinical laboratory. *J Hosp Infect* 1992; 21: 301-306.
10. Srinivasan A, Kraus CN, DeShazer D, Becker PM, Dick JD, Spacek L, Bartlett JG, Byrne WR, Thomas DL. Glanders in a military research microbiologist. *N Engl J Med* 2001; 345: 256-8.
11. Cheng AC, Dance DA, Currie BJ. Bioterrorism, glanders, and melioidosis. *Euro Surveill* 2005; 10: E1-2.
12. Kasten FH. Biological weapons, war crimes, and WWI. *Science* 2002; 296: 1235-7.
13. Yang S. Melioidosis research in China. *Acta Trop*; 77 (2): 157-65
14. Von Lubitz KJE Dag. Bioterrorism: Field Guide to Disease Identification and Initial Patient Management. Taylor & Francis 2005.
15. WHO guidance. Public health response to biological and chemical weapons. Annex 3.2: Bacteria. 2004.
16. Nulens E, Voss A. Laboratory diagnosis and biosafety issues of biological warfare agents. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 455-466.
17. Kletmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 364-81.
18. Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, Voskuhl GW, Cornea P, Bronze MS. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. *Am J Med Sci*. 2002; 323 (6): 299-315.
19. Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(4): 518-53.
20. Marrie TJ. Q fever-A review. *Can Vet J* 1990; 31: 555-63.
21. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3 (11): 709-21.
22. Kagawa FT, Wehner JH, Mohindra V. Q fever as a biological weapon. *Semin Respir Infect*. 2003; 18 (3): 183-95.
23. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q Fever. *J Clin Microbiol* 1998; 7: 1823-34.
24. Choi E. Tularemia and Q fever. *Med Clin North Am*. 2002; 86 (2): 393-416.
25. Bossi P, Tegnell A, Baka A et al. Bichat guidelines for the clinical management of Q fever and bioterrorism-related Q fever. *Euro Surveill*. 2004; 9 (12): E19-20.
26. Daya M, Nakamura Y. Pulmonary disease from biological agents: anthrax, plague, Q fever, and tularemia. *Crit Care Clin*. 2005; 21 (4): 747-63.
27. Titball RW, Williamson ED. Vaccine development for potential bioterrorism agents. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2003; 3 (3): 255-62.
28. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Brucella as a biological weapon. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63 (19-20): 2229-36.
29. Bossi P, Tegnell A, Baka A et al. Bichat guidelines for the clinical management of brucellosis and bioterrorism-related brucellosis. *Euro Surveill*. 2004; 9 (12): E15-6.
30. M.J. Corbel. Brucellosis in humans and animals. WHO/CDS/EPR/2006.7
31. Gregory DW, Schaffner W. Psittacosis. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 7-11.
32. Isaacs D. Psittacosis. *Br Med J* 1984; 289 (6444): 510-11.
33. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12(3): 12-24.
34. Vanrompay D, Ducatelle R, Haesebrouck F. Chlamydia psittaci infections: a review with emphasis on avian chlamydiosis. *Vet Microbiol*. 1995; 45 (2-3): 93-119.
35. Everett KD. Chlamydia and Chlamydiales: more than meets the eye. *Vet Microbiol*. 2000; 75 (2): 109-26.