

BİYOLOJİK SİLAH OLARAK PARAZİTER AJANLARÜmit ÇİMLİ AKSOY¹Ayşegül TAYLAN ÖZKAN²**ÖZET**

Çeşitli biyolojik etkenler, terörizm açısından potansiyel bir riske sahiptirler. Parazitler; genel olarak orta dereceli yayılım, orta düzeyde morbidite ve düşük mortalite göstermeleri nedeniyle CDC tarafından ikinci derecede öneme sahip biyolojik silah/biyoterörizm ajanları (Kategori B) arasında sınıflandırılmışlardır. Bu derlemede henüz biyolojik silah ajanı olarak rolü yeni anlaşılmaya başlayan parazitlerin potansiyel biyoterörizm özellikleri, biyogüvenlik çalışmaları ve çalışmaların yürütüleceği laboratuvarların biyogüvenlik koşulları güncel yayınlar ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyoterörizm, biyogüvenlik, parazitler

PARASITES AS BIOLOGICAL WEAPONS**SUMMARY**

Various biological agents have potential risk for use as weapons of terrorism. Parasites have been categorised as second class (Category B) biological weapons/bioterrorism agents by CDC because of their low mortality, low morbidity and slow contamination properties in general. In this review, parasites whose role as potential bioterrorism agents had been understood recently were discussed regarding to their potential bioterrorism properties, biosafety studies and also biosafety conditions of laboratories where the studies are conducted.

Key Words: Bioterrorism, biosecurity, parasites

GİRİŞ

Biyoterörizm; hava, su, yiyecek ve çeşitli dağıtım sistemleri aracılığıyla biyolojik ajanların çevreye yayılmasını ve bunun sonucunda toplumda kasıtlı olarak bu hastalıkların oluşturulmasını sağlamaktır. Biyolojik savaş ajanları hem canlı mikroorganizmaları, hem de mikroorganizma, bitki ve hayvanların oluşturduğu toksinleri içerir (1).

İyi bir biyoterörizm ajanı; ucuz ve üretimi kolay, öldürücülüğü ve enfektivitesi yüksek, çevre koşullarına dirençli, hava, su, yiyeceklerle kolayca yayılabilen, çok miktarda üretilebilen, depolanabilir ve istenildiğinde dağıtıma hazır olabilir. Biyoterörist saldırılarda kullanımı tercih edilen ajanların enfektif dozu son derece küçüktür ve

genellikle etkin bir tedavisi yoktur. Özellikle insandan insana bulaşımın mümkün olduğu ajanlar daha da tehlikelidir (2,3).

Biyoterör amacıyla yapılan saldırılar genellikle gizlidir. Bu yüzden aniden ortaya çıkan bir hastalığın biyoterörist bir saldırıya mı, yoksa doğal bir salgına mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi, uygun müdahale açısından son derece gereklidir. Daha önce bölgede görülme-yen bir hastalık etkeninin, alışılmadık bir antibiyotik direncinin saptanması, tipik olmayan klinik görünümde vakalara rastlanması ya da vaka dağılımının coğrafi ve/veya zamansal olarak tutarsız olması biyolojik silah saldırısını düşündürmelidir. Ayrıca vaka sayısı, hastalanma

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Inciraltı-İzmir

²Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Parazitoloji Lab. Sıhhiye-Ankara
Yazışma Adresi: Doç.Dr.Ümit ÇİMLİ AKSOY, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Inciraltı-İzmir
Tel : +90 323 412 22 22 e-posta : umit.cimli@deu.edu.tr

veya ölüm oranları, hastalık görülme sıklığından sapmalar da bu şüpheyi destekleyen bulgulardır (4).

Biyolojik silah olarak kullanılma potansiyeli olan mikroorganizma ve toksinlerin listesi her geçen gün daha da kalabalıklaşmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından biyolojik silahlar ajanları; etkileri (hastalık ve ölüme neden olma, klinik tablonun şiddeti vb.), 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 etkene duyarlılığı, tedavisi ve aşısının bulunup bulunmadığı gibi faktörler göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır (5,6). Bu sınıflamaya göre orta dereceli yayılım, orta düzeyde morbidite ve düşük mortalite gösteren spesifik tanı kriterleri ile sürveyans sisteminin geliştirilmesine ihtiyaç duyulan ajanlar ikinci derecede öneme sahip biyolojik silah/biyoterörizm ajanları (Kategori B) içerisinde yer almaktadır (7). Bu derlemede genel olarak Kategori B kapsamında yer alan olası biyoterör ajanı parazitlere genel bir bakış sunulacaktır.

BIYOTERÖRİZM AMACIYLA KULLANILABİLECEK PARAZİTLERİN BULAŞ YOLLARI

Genellikle orta derecede mortalite ve morbidite yaratan parazitler ajanlar iki yolla biyoterör amacıyla kullanılabilir:

A- Gıda ve su kaynaklı biyoterörizm: Yiyecek ve içeceklerin biyolojik etkenlerle kontamine edilmesiyle hastalık oluşturulmasıdır. Yiyeceklerin insanların temel ihtiyacı olması, kitlesel üretim ve dağıtımının olmasının yanı sıra son yıllarda global yiyecek sağlanmasındaki kolaylıklar gıda ve suyun biyoterörizm amacıyla tercih edilmesinde önemli rol oynamaktadır (5). Gıda ve su kaynaklı biyoterörizmde kullanılacak parazitler arasında; *Cryptosporidium spp*, *Cyclospora cayatenensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Microsporidium spp* ve *Toxoplasma gondii* sayılabilir.

B- Zoonotik kaynaklı biyoterörizm: Zoonotik enfeksiyon ajanlarının çevre ve insan topluluklarına etkileri oldukça uzun bir sürede ortaya çıktığı için, bu etkenler uzun dönemli potansiyel biyoterörizm silahları olarak değerlendirilmektedirler (8). Zoonotik kaynaklı biyoterör ajanı olarak kullanılacak parazitler arasında; *Leishmania*, *Trichinella*, *Angiostrongylus*, *Echinococcus* sayılabilir.

BIYOTERÖRİZM AMACIYLA KULLANILABİLECEK PARAZİTLER

Biyoterörizmde kullanılacak parazitler arasında en önemlisi *Cryptosporidium spp* dir. Ayrıca *Cyclospora cayatenensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Microsporidium spp* ve *Toxoplasma gondii*'nin de potansiyel biyoterörizm amacıyla kullanımının mümkün olduğu ileri sürülmektedir (7).

A- Gıda ve Su Kaynaklı Parazitler Biyoterörizm Ajanları

Cryptosporidium spp

Enfekte yiyecek ve içecekler, insan ya da hayvan dışkıının kontamine olduğu sular (yüzme havuzları, sıcak sular, jakuzi, göl, nehir ve akarsular) ve kontamine yiyeceklerin pişirilmeden yenmesi ile mümkün olabilmektedir. Son yıllarda pastörize edilmemiş meyve suları ile bulaştıran sıkça bahsedilmektedir (9).

Genellikle insan enfeksiyöz ookistleri ağız yoluyla alarak enfekte olur. Bulaş yolu; insandan insana, hayvandan insana ve çevreden insana olarak özetlenebilir. Bu parazit, yağışın yoğun olduğu dönemlerde enfekte hayvanların atıklarından içme suyu kaynaklarına geçebilmektedir (10). Standart su dezenfektanlarına dirençli olması potansiyel bir biyoterörizm ajanı olarak nitelendirilmesinde önemlidir. Bu direnç nedeniyle içme suyundaki *Cryptosporidium*'ün arındırılması filtrasyon ya da kaynatma yoluyla mümkündür. Son zamanlarda *Cryptosporidium*'ün UV ışığına karşı duyarlı olduğundan bahsedilmektedir (9, 10).

Hastalığın derecesi ve seyri enfekte kişinin immun sisteminin durumuna bağlıdır. İmmun

sistemi sağlam kişilerde enfeksiyon kendini sınırlayabilmekte, ancak immun sistemi baskılanmış kişilerde şiddetli seyretmekte ve yaşamı tehdit edebilmektedir. HIV hastalarında parazit, safra kesesi, safra ve pankreas kanalları, özefagus, mide, kalın bağırsak ve akciğere de yerleşebilir (11,12). Şüphelenildiği durumda, dışkıının formol etil asetat konsantrasyonu sonrası kinyoun asit fast boya ile boyanarak etkenin aranması önemlidir (13).

Cryptosporidium spp potansiyel bir biyoterörist ajan olması nedeniyle B kategorisinde sınıflandırılmaktadır (14). En büyük *Cryptosporidium* salgınının 1993'de Milwaukee'de görüldüğü, bu şehirde yaşayan 403 bin kişinin şebeke suyuna ait filtrasyon sisteminin yeterli olmaması nedeniyle bu parazit ile enfekte olduğu ve gastroenterit tablosu gösteren hastalardan 68'inin 6 ay içinde yaşamalarını yitirdiği ifade edilmektedir (15,16).

Cyclospora cayetanensis

Cyclospora cayetanensis, 1979'dan beri bilinen bir etkidir. İlk kez Haiti ve Meksika'dan gelen ishali kişilerin dışkı örneklerinde görülmüştür. Her yaş grubunda enfeksiyon yapabilmektedir (17). Bu parazite bağlı enfeksiyon olguları, daha çok yaz ve bahar mevsimlerinde ortaya çıkmaktadır. Yılın bu zamanlarında güney ülkelerle, artan meyve ve sebze ticareti enfeksiyona zemin hazırlar. Ayrıca enfeksiyon bulaşmış ya da bulaştırılmış yiyecek ve içecekler de yayılmasında etkidir (18).

İmmun yetmezlikli hastalarda ishal aylarca sürebilmekte, genelde klinik tablo 3-4 günlük ataklarla bir ay kadar devam edebilmektedir. Nedeni açıklanmayan yaz ishallerinde, tropikal bölgelere gidip gelenlerde, etken olarak bu parazit düşünülmelidir. Klinik olarak *Cryptosporidium spp.* enfeksiyonuna benzediği bildirilmiştir (19).

Tanıda inceleme materyali dışkıdır. Modifiye asit-fast boyaları ile *Cryptosporidium*'a benzer şekilde boyanır, ancak yaklaşık iki katı büyüklüğündedir. Taze hazırlanmış dışkı preparatlarında, bu parazitinkookistleri ultraviyole ışığında yeşil veya koyu mavi otofloresan vermektedir (20).

Entamoeba histolytica

Dünyanın her tarafında yaygın olan bu parazit genellikle kist taşıyıcılarda herhangi bir semptomu yol açamaz. Diğer yandan bazı insanlarda üç haftalık bir inkübasyon dönemini takiben, ülser formasyonuna giden afebril bir kolit tablosu geliştirebilir. Tanıda dışkı bakışı haricinde alternatif yöntemler arasında ELISA ve biyopsi bulunmaktadır. Tedavide metranidazol, iyodokinol ve paramomisin kombinasyonları kullanılır (21, 22).

Giardia intestinalis

Kötü hijyen koşullarıyla ilişkili olarak dünyanın her yerinde görülebilen intestinal bir parazittir. 12-20 günlük bir inkübasyon dönemini takiben %17-47 oranında diyareye yol açar. Şiddetli hastalığa genellikle çocuklarda ve genç kadınlarda rastlanır. Fekal oral kontaminasyona bağlı olarak insandan insana geçiş söz konusudur. Tanıda yaygın olan bu parazit genellikle kist taşıyıcılarda herhangi bir semptomu yol açamaz. Tedavide metranidazol tavsiye edilir. Hastaların %20'sinde tedavide başarısızlık, relaps ya da tedavinin tekrarına gereksinim saptanmıştır (21, 23).

Mikrosporidia

Son zamanlarda tanınmaya başlayan, polar tüpü ile karakterize üniselüler, zorunlu hücre içi patojenlerdir. Bu grupta en sık hastalık etkeni olan *Enterocytozoon bienersi* özellikle AIDS'li hastalarda kronik intestinal enflamasyon oluşturan bir parazittir. Sağlıklı kişilerde de hastalık yapabildiği ve seyahate bağlı enterit tablosuna yol açabildiği bildirilmiştir (24, 25).

Toxoplasma gondii

İntraselüler bir gıda kaynaklı parazitoz etkenidir. AIDS hastalarında, immun bağıışıklığı olmayan annelerin bebeklerinde hayatı tehdit edebilir. Korioretinit sağlıklı insanlarda görülebilen bir tablodur. PCR kullanımı sonrasında uygun tanı koymak kolaylaşmıştır. Tedavide primetamin ve sülfadiazin kombinasyonları tercih edilmektedir (21, 26).

B- Zoonotik Kaynaklı Paraziter Biyoterörizm Ajanları

Özellikle çevre temizliği koşullarının yetersizliği, politik ve sosyal kararsızlıklar, hastalık kontrol programlarındaki belirsizlikler ve veteriner servis hizmetlerinin aksamaması gibi sebeplere bağlı olarak zoonotik enfeksiyonların oluşma sıklığı artmaktadır (27).

Biyoterörizmde rol alan parazitlerin bir kısmı zoonotik enfeksiyonlar kapsamında ele alınmakta ve biyogüvenlik stratejilerinde bu parazitlerin bulaş yollarına göre ele alınması gerektiği belirtilmektedir. Buna göre, biyoterör amacıyla kullanılacak parazitler için dört tür bulaş yolu bulunmaktadır (8, 27):

1. Vektör kaynaklı (Leishmania)
2. Et kaynaklı (Trichinella)
3. Yumuşakça kaynaklı (Angiostrongylus)
4. Kontamine feçes kaynaklı (Echinococcus)

Beklenmedik durumlarda gelişen ve geniş bir popülasyonu etkileyen subakut yada kronik seyirli bu zoonotik enfeksiyonların uzun dönemli biyoterörizm silahları adı altında değerlendirilmelerinin yerinde olduğu belirtilmektedir (8).

PARAZİTLER VE BİYOLOJİK SAVUNMA

Globalleşme, göç, iklim değişikliği, politik olayların sonucunda, biyogüvenliğin ziraat, çevre, sağlık üzerine etkisi artmıştır. Biyoteröristler özellikle gıda ürünleri ve ziraat ile ilgili maddeleri hedef almaktadırlar. Global ve lokal biyoterörizmin oluşturduğu tehdidi önlemek ve bu tehditleri en aza indirmek için bir takım biyogüvenlik uygulamalarına ve bazı önlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biyolojik savaş ajanlarının etkilerini azaltmak veya yok etmek amacıyla alınan önlemlerin tümüne biyolojik savunma denir (28, 29).

Paraziter ajanlarla bir biyoterörist saldırı tehlikesi karşısında yapılması gerekenler, diğer biyoterör ajanları için olanlarda farklı değildir ve aşağıdaki basamakları içermelidir:

1. Surveyans: Alışılmadık ya da beklenmeyen bir hastalığın saptanması durumudur. Surveyans çalışmaları, biyogüvenlik çalışmalarının en temel ögesidir. Enfeksiyon ajanlarının

erken tanısı esastır. Böylelikle, profilaksi, aşılama ya da diğer tıbbi müdahalelerle insan kaybı minimuma indirilebilir (30, 31).

2. Hızlı laboratuvar tanı teknikleri: Alışılmadık ya da beklenmeyen salgınların en kısa sürede saptanması, patojen ajanı doğru saptayabilen laboratuvarlar ile mümkündür. Bu laboratuvarlar, bölgesel ya da ulusal düzeyde sağlık kuruluşlarına doğru sonuçlar sağlayan 24 saat hizmet verebilecek donanıma sahip olmalıdır (32).

3. Epidemiyolojik araştırma ve kontrol: Alışılmadık hastalığın kaynağını ve bulaş yolunu araştırmak için, halk sağlığı uzmanları bölgesel ve ulusal düzeyde işbirliği içinde çalışırlar.

4. İletişim: Toplum medya aracılığıyla bilinçlendirme, iletişim ağlarıyla sağlık kuruluşlarının bilgilendirilmesini sağlama esasına dayanır.

5. Planlama ve raporlama: Biyoterörizm yanıt olarak belirli meslek gruplarıyla işbirliği yapılarak eğitim, plan ve protokollerin oluşturulması en son basamaktır (30). Bu protokol, salgının epidemiyolojik özellikleri, bağlantı listeleri, tanımlanan model olgu, çalışma anketi, örnek toplanması, nakli ve kontrol önlemleri gibi kilit konuları içermelidir (31).

PARAZİTLER VE BİYOĞÜVENLİK STANDARTLARI

Biyoterörist ataklar karşısında biyolojik etkenleri ve türlerini doğru saptayan laboratuvarlara ve etkenin türüne göre uygulanacak laboratuvar protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar ışığında CDC tarafından laboratuvar yanıt ağı (LRN) ağı kurulmuştur. LRN, incelenecek örneği en düşük düzeyden başlayıp, git-tikçe daha yüksek donanıma olan laboratuvarlara göndermek üzere planlanmış 4 farklı düzeyi olan bir piramidal yapıyı içermektedir (33, 34).

Biyolojik etkenlerin çalışıldığı laboratuvarlarda çalışanların karşı karşıya oldukları risk, insanda hastalık nedeni olan etkenlere göre tarif edilir. Böylece tüm mikroorganizmalar dört "Risk Grubu"na ayrılırken, biyomedikal laboratuvarlar da 1'den 4'e kadar farklı "Biyogüvenlik

Düzeği” (Biosafety Level, BSL-) seviyesinde sınıflandırılmaktadır (35).

BSL-2 Laboratuvarlarında çalışılan mikroorganizmalar genellikle etkili tedavi veya korunma yolları bulunmasına ve toplumda yayılma riski sınırlı olmasına karşın laboratuvarlarda maruz kalınması halinde ciddi enfeksiyonlara yol açabilen etkenlerdir. Bu nedenle parazitler de dahil olmak üzere Kategori B’de yer alan ajanlarla yapılan her türlü çalışma, asgari BSL-2 standardına uygun laboratuvar alt yapısını gerektirmekte ve kesici delici aletlerle oluşabilecek laboratuvar kazalarına karşı önlem alınmalıdır (36). Ek olarak BSL-2’de kontamine

örnekler laboratuvar dışına çıkarılmadan önce dekontamine edilmelidir (37).

Günümüzde, biyolojik terörün ülkelerin gündeminde üst sıralarda yer aldığını görmekteyiz. Bu nedenle, ülkemizde de potansiyel biyolojik terör etkenlerini uluslararası standartlara uygun düzeyde tanımlayabilecek referans laboratuvarları ve eğitimli sağlık elemanları oluşturulmasının ve bu alanda geliştirilen ulusal sağlık politikasının iletişim kurumları aracılığıyla toplumla ve diğer sağlık kurumlarıyla paylaşılmasının, temel öncelikler arasında yer alması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Haas CN: Perspective: The role of risk analysis in understanding bioterrorism. Risk Analysis. 2002; 22 (4): 672.
2. Bioterrorism Preparedness and Response: With guide to agents, diseases, and other threats, lab information, emergency preparedness for business, preparation and planning, and surveillance. Available at www.bt.cdc.gov
3. Harigel G: The concept of weapons of mass destruction in: Focus Group and Round Table on Biosecurity and Bioterrorism. Ed: Trapanni M 2000; Available at: <http://www.infn.it/landnet>.
4. Joseph B, Macintyre A, Gostin L, Inglesby T, O’Toole T, DeAtley C et al: Large-Scale Quarantine Following Biological Terrorism in the United States Scientific Examination, Logistic and Legal Limits, and Possible Consequences. JAMA 2001; 286: 2711-7.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response: recommendations of the CDC strategic planning workgroup. MMWR. 2000; 49 RR-4: 1-14.
6. Bioterrorism: Types of biological agents available at: <http://en.wikipedia.org/wiki/Bioterrorism>
7. Yadav P, Blaine L. Microbiological threats to homeland security. Eng Med Biol Mag 2004; 23: 136-41.
8. I. International Symposium on Bioterrorism, Major Epidemic Treats and Biosecurity, 18-23 July 2003; Spain Abstract book.
9. Rose LB, Lisle JT and LeChevallier M. Waterborne cryptosporidiosis: incidence, outbreaks, and treatment strategies. In: R. Fayer, Editor, Cryptosporidium and cryptosporidiosis. CRC Press, Boca Raton, FL, 1997; 93-110.
10. DuPont HL, Chappell CL, Sterling CR, Okhuysen PC, Rose JB and Jakubowski W. The infectivity of Cryptosporidium parvum in healthy volunteers. N Engl J Med 1995; 332: 855-9.
11. Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook in: Cryptosporidium parvum available at: <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap24.html>.
12. Hannahs G, Colledge K. Cryptosporidium parvum: an emerging pathogen. available at: <http://biology.kenyon.edu/slanc/bio38/hannahs/crypto.htm#diag>.
13. Cryptosporidiosis: Bioterrorism agent profiles for health care workers. 2004. available at: <http://www.azdhs.gov/phs/edc/edrp/es/pdf/cryptoset>.
14. Salem H. Issue in chemical and biological terrorism. Int J Toxicol 2003, 22: 465-71.
15. Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, Kazmierczak JJ, Addis DG, Fox KR, Rose JB. A massive outbreak in Milwaukee of Cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. N Engl J Med 1994; 331:161-7.

16. Naumova EN, Egorov AI, Morris RD and Griffiths JK. The elderly and waterborne *Cryptosporidium* infection: gastroenteritis hospitalizations before and during the 1993 Milwaukee outbreak. *Emerging Infectious Disease* 2003; 9(4): 418-25.
17. Sivapalasingam S, Friedman CR, Cohen L, Tauxe RV. Fresh produce: a growing cause of outbreaks of food-borne illness in the United States, 1973 through 1997. *J Food Prot* 2004; 67 (10): 2342-53.
18. Mansfield LS, Gajadhar AA. *Cyclospora cayentanensis*, a food- and waterborne coccidian parasite. *Vet Parasitol*. 2004; 126: 73-90.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Outbreak of cyclosporiasis associated with snowpeas, Pennsylvania. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 24; 53(37): 876-8.
20. Eberhard NJ, Arrowood MJ: Laboratory diagnosis of *Cyclospora* infections. *Arch. Pathol. Lab. Med* 1997; 121: 792-7.
21. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Category B potential bioterrorism agents: Bacteria, viruses, toxins and foodborne and waterborne pathogens. *Infect Dis Clin N Am*. 2006; 20(2): 395-421.
22. Bruckner DA. Amebiasis. *Clin Microbiol Rev*. 1992; 5: 356-69.
23. Wolfe MS. Giardiasis. *Clin Microbiol Rev*. 1992; 5: 93-100.
24. Mathis A, Weber R, Deplazes P. Zoonotic potential of the microsporidia. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18: 423-45.
25. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, et al. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1963-9.
26. Montaya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004; 363: 1965-76.
27. Chomel BB. Control and prevention of emerging zoonoses. *J Vet Med Educ*. 2003; 30 (2):145-7.
28. Suarez Fernandez G. Biological Security Confronting Bioterrorism *An R Acad Nac Med (Madr)*. 2002; 119 (1): 77-89
29. Thompson R.C.A. Parasites and Biosecurity-the example of Australia. *Trends in Parasitology* 2003;19: 410-6.
30. Sheeran TJ. Bioterrorism In: *Encyclopedia of Environmental Microbiology*. 2002; Ed: Bitton G, New York.
31. Sobel J, Khan AS, Swerdlow DL. Threat of a biological terrorist attack on the US food supply: the CDC perspective. *Lancet* 2002; 359: 874-81.
32. Countering Bioterrorism DOE-Funded DNA-Based Technologies Track Identity, Origin of Biological Agents *Human Genom News*. 2002 12 (1-2). Available at: www.orml.gov/hgmis/project/about.html.
33. Patt HA, Feigin RD. Diagnosis and management of suspected cases of bioterrorism: A pediatric perspective. 2005; Available at www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/685.
34. Wolfgang F. Kletmann and Kathryn L. Ruoff. Bioterrorism: Implications for the Clinical Microbiologist. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14 (2): 364–81.
35. World Health Organization: Laboratory biosafety manual. 2003; 2 nd ed. <http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Labiosafety.pdf>
36. Buckeridge DL, Burkom, Moore A, Pavlin J, Cutchis P, Hogan W. Evaluation of Syndromic Surveillance Systems: Design of an Epidemic Simulation Model. 2004; *Morb Mortal Wkly Rep* (53): 137-43
37. Gilchrist, M JR, McKinney WP, Miller JM, Weissfeld AS. *Cumitech 33, Laboratory safety, management, and diagnosis of biological agents associated with bioterrorism*. 2000; Coordinating ed., J. W. Snyder. ASM Press, Washington, D.C.