



Şarbon

Anthrax

Aziz Öğütlü

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adapazarı, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş tarihi : 14 / 10 / 2011

Kabul tarihi : 22 / 01 / 2012

Yazışma Adresi:

Aziz Öğütlü
Kemalpaşa Mahallesi,
132. Sokak Seyirtepe Sitesi No:11,
Serdivan, Sakarya, Türkiye
E-posta: drogutlu@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Şarbon
Bacillus anthracis
Deri şarbonu
Akciğer şarbonu
Gastrointestinal şarbon
Biyoterörizm

Keywords:

Anthrax
Bacillus anthracis
Cutaneous anthrax
Pulmonary anthrax
Gastrointestinal anthrax
Bioterrorism

ÖZET

Şarbon ot yiyen hayvanlardan insanlara bulaşan bir zoonozdur. Bu hastalık ülkemizde özellikle kırsal alanlarda hayvancılık yapanlarda görülmektedir. En sık deri şarbonu görülmektedir. Hastalığın tedavisinde yıllardır penisilin kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda penisiline dirençli kökenlerle meydana getirilen biyoterörizm ataklarında siprofloksasin önerilmektedir. Bu derlemede, yeniden önem kazanan şarbona ait klasik bilgilerin yanında, şarbonun biyoterörizm nedeni özellikleri de güncel literatürler eşliğinde gözden geçirilmiştir.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S155-S162

ABSTRACT

Anthrax is a zoonosis transmitted from herbivorous animals to humans. This disease in Turkey, especially in rural areas are particularly common among livestock. The most common form is cutaneous anthrax. Penicillin has been used to treat the disease for many years. But in recent years ciprofloxacin is recommended to bioterrorism attacks with the penicillin-resistant strains. In this paper, anthrax and its bioterrorism-related features are reviewed with the current literature.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29: S155-S162

Giriş

Şarbon kolera, veba, çiçek gibi kitlesel insan ölümlerine neden olmamasına rağmen enfeksiyon hastalıkları tarihinde önemli bir rol oynamıştır. Sanayileşmiş ülkelerin çoğu şarbonun biyoterörizm konusuna odaklanmışken, gelişmekte olan ülkelerde sınırlı sayıda insan ölümlerinin yanında hayvan ölümlerine neden olmaya devam etmektedir (Martin ve Friedlander, 2010). Şarbon etkeni Robert Koch tarafından 1877 yılında tanımlandı. Bakterinin seri pasajlarıyla elde edilen atenüe suş 1881 yılında aşı olarak denendi (Jay, 2001). Ondokuzuncu yüzyılda yün işçilerinde solunum yoluyla bulaşan şarbona bağlı görülen ölümler hastalığın meslekî riskini ve korunmayı akla getirdi (Carter, 2004). Şarbon, Avrupa ve Kuzey Amerika'da neredeyse unutulmak

üzere iken 2001 yılında Birleşik Devletler posta servisine gönderilen şarbon sporları sonrası 22 şarbon vakası ve 5 ölüm gerçekleşmesi dikkatleri çekmiş ve yeniden ön plana çıkmıştır (Martin ve Friedlander, 2010).

Etiyoloji

Şarbon etkeni olan *Bacillus anthracis*, oksijen varlığında hızla spor oluşturan, kanlı agarda hızlı, hemoliz yapmadan üreyen büyük (1-1,5x3-8µm) gram-pozitif çomaktır. Kolonileri tipik olarak meduza başı ya da çevrelerinin kıvrımlı olmasından dolayı kuyruklu yıldız şeklinde görülür. Beyaz ya da gri koloniler agardan öze ile kaldırmaya inatçıdır ve öze ile temas sonrası çırpılmış yumurta akı görüntüsüne neden olurlar. Kültürde bakteride şişkinlik

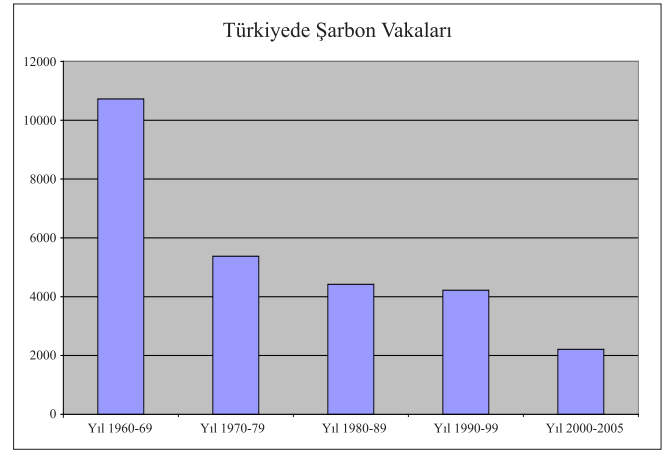
yapmayan santral ya da parasantral oval sporlar yapan uzun zincirler oluştururlar. Enfekte dokuda ise bakteri sporsuz tek ya da ikili, üçlü kısa zincirler şeklinde görülür. Laboratuvarda CO₂ dokuda da bikarbonat varlığında poly-D γ -glutamik asit yapılı kapsül oluşturan bakteri bu sayede vejetatif formların fagositozunu önler. Katalaz pozitif ve hareketsiz olması rutin laboratuvarda *B.anthraxis*'i diğer Bacillus türlerinden ayırır. Fakat kesin tanısı için referans laboratuvarda γ -faj'la lizisi, floresan antikorla kapsül tayini ve PCR'la toksinlerinin gösterilmesi gerekir. Bakteri atmosferik düzeyde oksijene maruz kaldığında spor yapar. Vejetatif formun aksine spor oldukça dayanıklıdır. Sporlu bakteriler uzun süreli UV ışınlarına duyarlı olmasına rağmen belli koşullarda toprakta yıllarca canlı kalabilir (Martin ve Friedlander, 2010). Bir teröristin flakonunda 80 yıl canlı kalabilmesine rağmen, toprakta yaşayan diğer organizmalarla yarışmak zorunda kaldığından canlılığı aylarca sürer, nadiren dört yılı geçer (Redmond ve ark., 1998).

Şarbonun iki önemli virülans faktörü vardır. Biri pX02 plazmidinin kodladığı antifagositik PGA kapsül, diğeri de pX01 plazmidinin kodladığı iki ekzotoksindir. pX01 plazmid, koruyucu antijen (PA), ödem faktörü (EF) ve letal faktör (LF) olmak üzere biyolojik olarak her biri inaktif olan üç bileşeni kodlar. PA ile EF bir araya geldiğinde ödem toksinini oluşturur. Ödem toksini adenilat siklaz aktivitesi göstererek hücre içi siklik AMP seviyesini artırır. Bu sıvı ve elektrolit kaybına neden olur ve nötrofil kemotaksisi dahil, doğal ve kazanılmış bağışıklık fonksiyonlarını bozar. PA ile birlikte LF ise letal toksini oluşturur. Bu toksin kalmodilin bağımlı çinko metalloproteaz yapısındadır, mitojenlerle aktive edilen protein kinazları inaktie eder ve sinyal iletimini bozar (Baldari ve ark.,2006; Sherer ve ark., 2007).

Epidemiyoloji

Şarbon aslında evcil ve vahşi hayvanlar arasında yaygın bir zoonozdur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre yıllık 2000-20000 insan vakası tahmin edilmektedir. Dünyada yaygın olmasına rağmen genetik farklılaşma çok düşük düzeydedir. En büyük genetik değişiklik Güney Afrika'da görüldüğünden, basilin coğrafik kaynağının bu bölge olduğu düşünülmektedir.

Hastalık otçul hayvanlarda görülmekte olup Orta Asya, Afrika ve Latin Amerika'da gelişmiş ülkelere göre daha yaygın görülmektedir. Güney Afrika'daki geniş düz alanlardaki toplu yaşayan toynaklı otçullar şarbon için ideal hayvanlardır. 1923'de Güney Afrika'da 30.000-60.000 hayvanın öldüğü tahmin edilmektedir. En büyük insan kaynaklı şarbon salgını 1979-1985 yılları arasında Zimbabve'de yaşanmıştır. Bu salgından 10.000 kişi etkilenmiş ve 182 ölümlü sonuçlanmıştır. Bu vakalar Zimbabve'nin kuruluşu sırasında sivil savaş döneminde oluşmuş ve hemen hemen hepsi deri şarbonu, sığır çiftlikleri ve veteriner kontrol uygulamaları gezileri ile ilişkili bulunmuştur. Şarbon halen bu ülkede çiftlik hayvanlarında ve vahşi hayatta zoonotik olarak devam etmektedir (Martin ve Friedlander, 2010). Birçok Avrupa ülkesinde ve Kuzey Amerika'da insan ve hayvan şarbonuna sporadik olarak rastlanmaktadır. Şarbon ülkemizde endemiktir. Görülme sıklığı gittikçe azalmasına rağmen halen ciddi bir tehlike olarak karşımızda durmaktadır. Türkiye'de 1960-2005 yılları arasında saptanan vakaların dağılımı Şek. 1'de sunulmuştur (Doğanay, 2009).



Şek. 1. Türkiye'de 1960-2005 yılları arasında saptanan şarbon vakaların dağılımı.

Enfeksiyon, insanlara enfekte hayvanlardan direkt veya indirekt yolla bulaşır. Bulaşma kaynaklarına göre enfeksiyon;

1. Endüstriyel,
2. Tarımsal,
3. Laboratuvar kaynaklı olabilir.

Endüstriyel kökenli şarbon *B.anthraxis* sporları ile kontamine hayvan ürünüyle temas sonrası oluşur. Pek çok hayvan ürünü (yün, kıl, kemik, kemik ürünü, et, boynuz ve postlar) insana bulaşmada aracılık eder. Gelişmiş ülkelerden bildirilen şarbon olguları, genellikle ithal edilen hayvansal ürünlerden kaynaklanmaktadır.

Hayvansal ürünlere uygulanan dekontaminasyon işlemleri enfeksiyon riskini oldukça azaltmıştır. Ülkemizde endüstriyel orijinli şarbon olgusu bildirilmemiştir. Ancak bazı uzmanlar bu vakaların gözden kaçtığını düşünmektedirler (Doğanay, 2009). Tarımsal şarbon, enfekte hayvanlarla direkt temas sonucu gelişir. Ölen hastalıklı hayvanların kesilmesi, derisinin yüzülmesi, etinin kıyılması sonucu direkt temasta deri şarbonu veya enfekte etinin yenmesiyle gastrointestinal sistem (GIS) şarbonu gelişir. Hayvancılıkla uğraşanlar, kasaplar, dericiler ve veteriner hekimler şarbon yönünden risk gruplarını oluşturmaktadır. Ölmüş hayvan ya da insandan spor ya da vejetatif formları sinekler taşıyarak ısırarak suretiyle insana bulaştırabilirler. Hatta ısırmayan sinekler dışkı ya da kusmuqları ile *B.anthraxis*'i taşıyarak yiyecekleri kontamine edip hastalık bulaştırabilmektedir. Akbaba gibi kuşlar enfekte etleri yedikleri zaman iki hafta kadar dışkılarında şarbon sporları taşırlar. Spor ya da vejetatif formula kontamine etlerin yenmesiyle gastrointestinal şarbon oluşsa da genellikle bulaş sporlarla olmaktadır (Martin ve Friedlander, 2010).

Laboratuvar bulaş oldukça nadirdir. Dikkatsizlik sonucu enfeksiyon gelişebilir. 1979 yılında Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliğinde Sverdlovsk'ta askeri mikrobiyoloji ünitesinde kaza ile şarbon sporlarının solunmasıyla yaklaşık 70 vaka görülmüş, gastrointestinal şarbon diye bildirilmesine rağmen yıllar sonra raporlardan solunum yoluyla bulaş olduğu ortaya çıkmıştır (Abramova ve ark., 1993). Bu hastalık her yaş ve cinste görülebilmesine karşın özellikle tarım kesiminde çalışan orta yaş grubu bu enfeksiyona daha sık yakalanmaktadır. Şarbon endemik ülkelerde her mevsim görülebilir. Ülkemizde olgu sayısı en fazla yaz ve sonbahar aylarında görülmektedir (Doğanay, 2009).

Klinik belirtiler

Şarbon 1800'lü yıllardan beri insan ve hayvanlarda iyi tanımlanmış bir hastalıktır. Etkenin insana giriş yerine göre deri, gastrointestinal ve inhalasyon (akciğer) şarbonu olarak ayrılmıştır. Genellikle ölümlü sonuçlanan meningoensefalite yol açan santral sinir sistemi tutulumu dahil diğer odaklardan yayılımla bakteriyemi sekonder olarak oluşabilir (Martin ve Friedlander, 2010).

Deri şarbonu

Doğal yollardan oluşan şarbon enfeksiyonlarının %95'inden fazlası deri şarbonu şeklindedir. Şarbon sporlarının basit bir travmayı takiben deriyle temasından sonra etkenin giriş yerinde 1-7 (2-5) günlük kuluçka süresinden sonra küçük kaşıntılı bir papül oluşur. Lezyonlar daha çok açıkta olan baş, boyun ve ekstremitelerde görülür. Eşlik eden kaşıntı nedeniyle bu ağrısız lezyon böcek ya da örümcek ısırığı ile karıştırılır.

Papülden 1-2 gün sonra lezyonun etrafında vezikül oluşur ve 1-2 cm'ye ulaşır. Vezikül seröz bir sıvı içerir. Gram boyamada bol gram pozitif basil ve az lökosit görülür. Bu sıvının kültürü antibiyotik verilmeden yapılırsa *B.anthraxis* kolayca üreme gösterir. Lezyonda irinleşme ve ağrı olmaz. Vezikül ince duvarlı ve kolayca parçalanabilir. Ardından ülser zemininde koyu kahverenginden siyaha dönen bir skar gelişir. Ülserin etrafı tipik olarak endurasyonla çevrilidir ve bazı vakalarda çukurlaşma göstermeyen ödem görülür (Roche ve ark., 2001). Deri enfeksiyonlarına neden olan diğer organizmaların lezyonlarında ise böyle bir endurasyon ve bu tip ödem görülmez (Şek. 2, 3).

Lezyonu çevreleyen ödemli doku üzerinde küçük veziküller gelişir. Bunlar inokülasyona bağlı olmaksızın gelişen satellit lezyonlardır. Bunlar da nekroze olur, siyahlaşır ve primer lezyonla birleşir. Bu genişlemiş lezyona "şarbon püstülü" adı verilir (eski adı pustula malign). Çapı 6-9 cm'ye kadar ulaşabilir. Skarı çevreleyen doku geniş ödemli ve kırmızıdır (Şek. 2). Hastalığın şiddetine göre yüksek ateş, bölgesel lenfanjit ve lenfadenit vardır. Lenf düğümleri şiş ve ağrılıdır (Doğanay, 2009).



Şek. 2. Büllerle seyreden şiddetli deri şarbonu (Dr. Şaban Esen'in arşivinden)

Deride nekroz yerinde ağrı ve apseleşme olmaz. Ancak, sekonder enfeksiyon gelişirse ağrı ve apseleşme olabilir. Deri şarbonu ağır veya ılımlı seyredebilir.



Şek. 3. Hafif seyirli deri şarbonu (Dr. Oğuz Karabay'ın arşivinden)

Bazen sekonder yayılımla sepsis, menenjit, toksemik şok ve organ tutulumları gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir. Ülser olgunlaştıkça tabanı karakteristik olarak siyah renk alır ve Yunancada buna kömür anlamına gelen antrakisten türeyen antraks adı verilmiştir. Komplike olmayan (sekonder yayılım göstermeyen) lezyonlar 1-3 haftalık süre içinde yavaş yavaş iyileşir, iz bırakmadan kaybolur. Antibiyotik verilmesi deri lezyonunun gelişimini etkilemez. Çoğu vakada bakteriyemi olmaksızın baş ağrısı, halsizlik, düşük derecede ateş bildirilmiştir. Tüm bir ekstremitayı ya da boyundan kasığa kadar gövdeyi aşırı bir ödemle kaplayan ciddi deri enfeksiyonlarına şarbon ödemi (eski ismiyle ödema malign) denir. Bu tabloya ağırlı deri üzerinde enflamasyon, toksemi belirtileri ve bakteriyemi gibi sekonder yayılım eşlik eder. Özellikle periorbital bölgede yerleşen lezyonlarda ödem fazladır ve yayılma eğilimi gösterir. Ödem yüze, boyuna ve göğüs ön duvarına yayılır. Trakeaya baskı yaparak solunum sıkıntısına yol açar. Boyunda ağırlı lenfadenit gelişir. Boyun ve göğüs ön duvarında yerleşen lezyonlarda da çevre dokularında aşırı ödem gelişir.

Ülkemizde Doğu Anadolu Bölge'sinden 85 deri şarbonu olgusunu bildiren bir çalışmada; deri ülseri ve siyah skar %100, lezyon çevresinde şişlik ve eritem %70,6, halsizlik-keyifsizlik %34,1, lezyonda kaşıntı %32,9, ateş %12,9 ve aksiler lenfadenopati %12,9 olarak bildirilmiştir (Karahocagil ve ark., 2008). Yine yetişkin ve çocuk hastaları içeren 132 deri şarbonu olgusunu bildiren diğer bir çalışmada blister %76, eskar %69,7, lezyon çevresinde şişlik %75, ateş %81,3 ve lenfadenopati %94,8 olarak bildirilmiştir (Kaya ve ark., 2002).

İnhalasyon ya da akciğer şarbonu

Doğal yoldan gelişen inhalasyon şarbonu günümüzde oldukça nadirdir. Eğer görülürse planlı bir şarbon spor yayılım ihtimali hemen akla gelmelidir. Antibiyotik öncesi dönemde inhalasyon şarbonu ölüm anlamına geliyordu. İnhalasyon ile 5µm den daha küçük partiküller halinde terminal bronşiolere ve alveollere ulaşan sporlar, alveoler

makrofajlar tarafından fagosite edilir ve mediastinal lenf düğümlerine taşınır. Akciğer şarbonu primer hava yolları hastalığı değil mediastinal tutulumla seyreden bir hastalık olarak düşünülmelidir. İnkubasyon periyodu 1-6 gündür. Bir haftayı nadiren geçen inkubasyon periyodu, biyoterör saldırısı gibi maruziyetlerde spor miktarı düşük olacağından 60 gün ya da daha uzun süreli olabilmektedir (Brookmeyer, 2003). İlk semptomlar iki-beş gün içinde hafif ateş, kırgınlık, miyalji ve yorgunluk gibi grip benzeri hastalık bulguları ile karakterize erken prodrom bulguları ile başlar. Bazı olgularda belirgin baş ağrısı, yorgunluk, bulanık görme, fotofobi, kuru öksürük ve göğüste hafif rahatsızlık hissi görülebilir. Akciğer şarbonu bifazik seyirlidir ve semptomları akut faz başlamasından önce nonspesifiktir. Önce 2-3 gün hafif prodromal başlangıç belirti ve bulguları görülür. Ardından orta-şiddetli akut hastalık tablosuna ilerler. Hastanın ateşi yükselir, nabızı süratlenir, öksürük, dispne ve siyanoz gelişir. Hastada solunum sıkıntısı, plörotik göğüs ağrısı, aşırı terleme, toksemi, şuur bulanıklığı, konfüzyon ve koma gelişerek ölüme sonuçlanır. Dinlemekle akciğerlerde yaş raller duyulabilir ancak balgam oluşumu pek görülmez. Bulantı, kusma, solgunluk veya siyanoz, aşırı terleme, mental durum değişiklikleri ve hemokonsantrasyon bulguları grip benzeri hastalıklardan ziyade akciğer şarbonu ile birlikte sık görülür. Bu evrede kan kültür pozitifliği tipiktir. Hastalar tedavi alsa da geç fulminan evreye (eski ismiyle fulminan akut faz) girebilirler. Bu hastalar ağır bakteriyemi ve toksemi nedeniyle entubasyon gerektiren solunum yetmezliği, sepsis, menenjit ve çoklu organ yetmezliğine girer. Ölüm sıklıkla 24 saat içinde gelişir.

Akciğer şarbonu hava boşlukları değil, mediasteni ilgilendiren bir hastalıktır. Akciğer grafisinde ya da günümüzde daha sık olarak kullanılan bilgisayarlı tomografide mediastinal genişleme görülür. Bu mediastinal lenfadenopati ve hemorajik mediastinit ile uyumludur. Mediasten gölgesi homojen ve kenarları düzgündür. Radyolojik olarak mediastinal genişleme ve plevral efüzyon tipiktir ve akciğer şarbonu için en doğru prediktörler olarak bildirilmiştir. Akciğer şarbonunda infiltrasyon ve konsolidasyon 2001 biyoterörizm salgımına kadar olağan değildi. Ancak bu salgında on vakanın yedisinde akciğer grafilerinde pulmoner infiltrasyon görüldü. Fakat daha sonra yapılan otopsilerde bunların pulmoner ödem ve hyalen membran formasyonuna bağlı olduğu anlaşıldı. Olguların çoğunluğunda plevral efüzyon görülür, sıklıkla bilateraldir ve kırmızı seröz veya hemorajiktir. Bu sıvı torasentezle boşaltılsa da hızla tekrar birikmekte ve drenaj tüpüne ihtiyaç duymaktadır. Yeterli plevral sıvının boşaltılmasının hayatta kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Holty, 2006).

Akciğer şarbonu, deri ve bağırsak şarbonuna bağlı gelişen sepsislerde de görülebilir. Bu olgularda basillerin embolizasyonuna bağlı hemorajik pnömoni ve bronkopnömoni gelişir. Hastalarda yüksek ateş ve öksürük vardır. Kanlı balgam çıkarırlar. Balgamda ve kanda şarbon basillerini izole etmek mümkündür. Akciğer grafilerinde ise pnömoni ve bronkopnömoni ile uyumlu bulgular vardır (Doğanay, 2009).

Gastrointestinal şarbon

Gastrointestinal şarbon orofarengeal ve barsak şarbonundan oluşur. Şarbonun olağan konağı olan ot yiyen hayvanlarda gastrointestinal şarbon oldukça yaygınken, insanlarda oldukça nadir görülür. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle kırsal bölgelerde şarbon olgularının yaklaşık %1'ini

oluşturur. Gastrointestinal şarbon da inhalasyon şarbonu gibi bakteriyemi ve sepsisle beraber olup, antibiyotik verilmediğinde %40 mortal seyredir. İnkubasyon periyodu 3-7 gündür. İnsan vakalarının çoğu şarbonla kontamine etlerin az pişirilmiş veya pişirilmeden kurutulmuş olarak tüketilmesi ile bulaşır. Nadiren kontamine diğer gıdalar veya içeceklerin alınmasıyla da bulaş oluşabilir. Özellikle geri kalmış ülkelerde ölen hayvan etlerinin paylaşıldığı topluluklarda salgınlar görülebilir. Bu durumda gastrointestinal şarbon olgu sayısı deri şarbon olgu sayısını aşabilir (Sirisanthana ve Brown, 2002; Beatty ve ark., 2003). Süt kaynaklı doğal şarbon vakası tanımlanmamıştır. Kontamine gıda tüketimini takiben gastrointestinal mukozada şarbon lezyonları oluşur. Şarbon lezyonları gastrointestinal kanalın her yerinde görülebilir. Tek veya birden fazla ülser, yaygın mukoza ödemi ve asit gelişir. Gastrointestinal şarbon formunda akciğer şarbonunda olduğu gibi sekonder bakteriyemi, sepsis ve organ tutulumları sık görülür. Ağır toksemi, sepsis ve septik şok gelişerek hastalar kaybedilir. Orofarengeal şarbon ve bağırsak şarbonu aynı konakta birlikte görülebilir.

1. Orofarengeal şarbon

Lezyon ağız boşluğu, yanak mukozası, dil, tonsiller ve farenks arka duvarında yerleşebilir. Klinik tablo ağız ve farenkste şişlik, boğaz ağrısı, ciddi farenjit, disfaji, odynofaji, boyunda bölgesel ağrılı lenfadenit, yüksek ateş ve toksemi ile karakterizedir (Doğanay ve ark., 1986). Bazı olgularda boyunda ve göğüs ön duvarında ciddi ödem ve lenfadenit nedeniyle solunum sıkıntısı görülebilir ve trakeostomi gerekebilir. Ülser lezyonun üzeri birinci haftada beyaz-gri psödomembranla kaplanır. Bütün orofarengeal şarbon olgularında boyun ve ensede belirgin ödem tipiktir. Bazı olgularda yüzde de ödem görülür.

2. Bağırsak şarbonu

Lezyon her bölgede yerleşebilmesine rağmen en sık terminal ileum veya çekum bölgesinde bağırsak duvarına yerleşir. Mide, duodenum ve proksimal ileumda daha az oranda yerleşebilir. Hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, kırgınlık, karın ağrısı, hematemez ve kanlı ishal vardır. Karın ağrısı şiddetlenerek cerrahi akut karın bulgularını taklit edebilir. Mezenterik lenf bezleri şiş ve hemorajiktir. Semptomlar başladıktan iki-dört gün sonra süratle masif asit gelişir ve kanlı ishal, hematemez şiddetlenir. Asit sıvısının rengi açık veya pürülan olabilir. Sekonder menenjit oldukça yaygındır (Doğanay, 2009; Martin ve Friedlander, 2010).

Şarbon menenjiti

Akciğer, gastrointestinal ve deri şarbonunda primer yerleşim odaklarından lenfohematojen yayılım sonucu menenjit gelişir. Bu klinik formların %5'inde menenjit geliştiği belirtilmektedir. Aslında menenjit deri şarbonunun nadir bir komplikasyonudur. Diğer şarbon tiplerinde ise %40-50'ye varan oranlarda görülür. Bazı hastalarda primer lezyon olmadan menenjit tablosu görülebilir (Haight, 1952; Sejvar ve ark., 2005). Başlangıç semptomları, ani başlangıçlı baş ağrısı, ateş, üşüme-titreme, bulantı ve kusmadır. Ense sertliği gibi meninks irritasyon bulguları erken evrede görülmeyebilir, ancak tablo ilerledikçe ortaya çıkar. Saatler içinde epileptik nöbetler, delirium ve koma gelişir. Klinik tablo tipik akut hemorajik menenjittir. Beyin omurilik sıvısı basıncı artmıştır

ve hemorajiktir, damarlarda trombüs ve kortikal hemoraji gözlenir. Beynin parankimal ve subaraknoidal hemorajisine nekrotizan vaskülitin ve diffüz serebral arteritin neden olduğu ve endotel hasarının basil sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Şarbon sepsisi

Bu klinik tablo daha çok bakterinin iç organ yerleşimi sonucu gelişir. Deri şarbonu nadiren sepsise yol açarken, akciğer ve gastrointestinal şarbon formlarında bakterinin iç organ yerleşimi nedeniyle sık gelişir. Ağır bir klinik tablodur. Diğer etkenlerle oluşan sepsislerden klinik olarak ayırt etmek zordur. Ancak hastanın hikayesi, primer enfeksiyon odağının belirlenmesi tanıyı kolaylaştırır. Hastalık hafif seyirli nonspesifik bulgularla seyreden başlangıç evresinden sonra aniden gelişen yüksek ateş, toksemi ve şok ile seyreder. Saatler içinde şuur bulanıklığı, dispne, siyanoz ve koma gelişerek, ölümle sonuçlanır. Sepsis olgularının otopsislerinde karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve meninkslerde nekroz ve hemorajik infiltrasyonlar, lezyon çevresindeki damarlarda trombüsler görülür (Doğanay, 2009).

Prognoz

Temel olarak, sekonder bakteriyemi ile sistemik yayılım olmadan önce tanı konularak uygun antibiyotik ve destek tedavisi erken başlanabilirse, şarbonun tüm formları tedavi edilebilir. Deri dışı şarbon olgularında erken doğru tanı konulması özellikle zordur ve bundan dolayı bu formlarda mortalite oranı oldukça yüksektir. Şarbonun her üç klinik formu da öldürücüdür. Bununla birlikte deri şarbonu kendini sınırlayarak kendiliğinden düzelebilir. Tedavi olan vakalarda ölüm oranı %1'in altındayken (sekonder yayılımdan önce başlamak şartıyla) tedavi almayan vakalarda bu oran %10-%20 arasındadır. Tekrarlayan enfeksiyonlar nadir olarak rapor edilmekte olup bu tür enfeksiyonlar kazanılan bağışıklığın derecesine göre daha hafif seyreder (Gold, 1955). Antibiyotik öncesi dönemde inhalasyon şarbonu ölümle sonuçlanırdı. 1900-2005 yılları arasında 82 vakalık inhalasyon şarbon vakasını bildiren bir derlemede antiserum ve/veya antibiyotik kullanılmasına rağmen %92 mortalite bildirilmiştir (Holty ve ark., 2006). Amerika Birleşik Devletlerindeki 2001 şarbon saldırısında agresif yoğun bakım tedavisine rağmen inhalasyon şarbonlu 11 vakanın 5'i (%45) ölmüştür. İnhalasyon şarbonunda erken teşhis, antibiyotik başlanması ve agresif yoğun bakım tedavisi hayati önem taşır (Martin ve Friedlander, 2010). Tekrarlayan enfeksiyonlar nadir olarak rapor edilmekte olup bu tür enfeksiyonlar kazanılan bağışıklığın derecesine göre daha hafif seyreder (Gold, 1955).

Şarbon menenjitinde prognoz oldukça kötüdür. Menenjit bulguları ortaya çıktıktan sonra olguların %75'i 24 saat içinde, toplamda %95'i kaybedilir. Gastrointestinal şarbon ise ölüm oranı tedaviye rağmen %25-75 arasındadır. Gastrointestinal şarbonunda nekroze-hemorajik barsak anslarında geni rezeksiyon ihtiyacı olabilir (Doğanay ve Eşel, 2008).

Ülkemizden bildirilen şarbon olgularının incelendiği bir çalışmada toplam 426 olguda mortalite sayı ve oranları, deri şarbonu için 4 (%0,96), gastrointestinal şarbon için 3 (%37,5), şarbon menenjit için 5 (%100) ve toplamda 12 (%2,8) olarak bildirilmiştir. Deri şarbonunda görülen toplam dört ölümden ikisinin sepsis, diğer ikisinin ise yaygın ödem,

toksemi ve havayolu obstrüksiyonu nedeniyle olduğu ve yine aynı çalışmada on olguda göz kapağı deformitesi ve ektropiyon, yedi olguda hava yolu obstrüksiyonu ve derin doku nekrozu, üç olguda toksemik şok ve sepsis, iki olguda pnömoni, süperenfeksiyon ve erken doğum, bir olguda temporal arter tutulumu ve menenjit olmak üzere toplam 38 komplikasyon bildirilmiştir (Doğanay ve Metan, 2009). Şarbon menenjit ile ilgili ülkemizden bildirilen vaka bildirimlerinde tedaviye rağmen %100 mortalite ile seyrettiği görülmektedir (Leblebicioğlu ve ark., 2006; Metan ve ark., 2009).

Tanı ve ayırıcı tanı

Şarbonun klinik tanısında sadece batı ülkeleri değil endemik görüldüğü ülkelerde de hastalığın giderek azalması nedeniyle tanı problemleri yaşanmaktadır. Lezyonun boyutuna göre ödemin oranı, veziküler sıvıdan ya da sürüntüden yapılan Gram boyada bol gram pozitif basil ve seyrek lökosit görülmesi önemlidir. Şarbonun alışılmadık lezyonlarının ayırıcı tanısına nadir karşılaşılan hastalıklar da girer. Özellikle kahverengi keşiş örümcek ısırıklarında siyah kabuklu eskar ve ödeme neden olurlar. Burada şarbon lezyonunda ağrı olmaması ile ayırıcı tanı yapılır. Şarbona ilgili lenf bezinin hassas olmasına dikkat etmek lazım. Tularemi, çalılık tifüsü, fare ısırığı hastalığı, blastomikoz, kancalı kurt parazitozları ve *Mycobacterium marinum* enfeksiyonları ayırıcı tanıda yer almalıdır (Martin ve Friedlander, 2010).

Şarbon tanısında altın standart kültürde basili üretmektir. Antibiyotik almamış hastalarda vezikül içi sıvının ya da eskar'dan alınan sürüntünün Gram boyaması ve kültürü tercih edilmelidir. Antibiyotik alanlarda Gram boyama hızla negatifleşeceğinden PCR analizi, gümüşlü boyalar ve immunohistolojik yöntemler kullanılabilir. Sepsise ilerleyen vakalarda kan kültürü çoğunlukla pozitif sonuçlanır. Sistemik belirti gösteren tüm hastalardan kan kültürü mümkün olduğunca erken alınmalıdır. Otomatize kan kültür sistemlerinde *B.anthraxis* kolayca ürer. Akut (0-7) ve iyileşme (14-28) dönemindeki hasta serumları toplanmalıdır. Daha sonra bu serumlarda PA antijenine karşı gelişen toplam antikor sayısını ölçen ELISA testleri çalışılabilir. 2001 yılındaki saldırıda 3 vakada kültür ve PCR testleri negatif olmasına rağmen Anti PA antikorları pozitif bulunarak hastalık doğrulanmıştır (Quinn ve ark., 2004; IDSA, 2011).

İnhalasyon şarbonunda, başlangıç belirti ve bulguları nonspesifiktir. Bu yüzden özellikle erken inhalasyonel şarbonu üst solunum yolu belirti ve bulgularının belirgin olmamasına rağmen, influenzadan ayırmak oldukça zordur. Erken dönemde inhalasyonel şarbon atipik pnömonilerle karışır. Şüpheli şarbon sporlarına maruziyet hikayesi tanı için çok önemlidir. Geç dönemde ise hastalarda kardiopulmoner kollaps, plevral efüzyon ve mediasten genişlemesi vardır. Bu aşamada tüberküloz, akut bakteriyel mediastinit, mediastende genişlemeye neden olan aort anevrizma rüptürü, superior vena kava sendromu ve sarkoidoz ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Akciğer şarbonu hava boşluklarını değil, mediasteni ilgilendiren bir hastalıktır. Akciğer grafisinde ya da günümüzde daha sık olarak kullanılan toraks bilgisayarlı tomografide mediastinal genişleme görülür. Bu mediastinal lenfadenopati ve hemorajik mediastinit ile uyumludur. Mediasten gölgesi homojen ve kenarları düzdür. Akciğer şarbonunda infiltrasyon ve konsolidasyon 2001 biyoterorist salgısına kadar olağan değildi. Ancak bu salgıda on

vakanın yedisinde pulmoner akciğer grafilerinde pulmoner infiltrasyon görüldü. Fakat daha sonra yapılan otopsilerde bunların pulmoner ödem ve hyalen membran formasyonuna bağlı olduğu anlaşıldı. Plevral efüzyon, sıklıkla bilateraldir ve kırmızı seröz veya hemorajiktir. Akciğer şarbonunda tipik olarak balgam çıkarma yoktur veya çok azdır, plevral efüzyon ise sık görülür. Plevral sıvıdan ve eğer varsa balgam örneklerinden Gram boyama, kültür ve PCR yapılmalıdır. Akciğer şarbonunda antibiyotik tedavisi öncesi alınan kan kültürlerde şarbon basilinin üretilmesi deri şarbonuna göre daha sıktır. Antibiyotik verilmiş hastalarda ise PCR tanı yöntemi olarak tercih edilebilir. 2001 şarbon saldırı tecrübesi nazal sürüntü örneklerinin tanıda yararlı olamayacağını, pulmoner efüzyon ya da bronşiyal biyopsi örneklerinden yapılan immünohistokimyasal boyama ya da PCR'ın tanıda değerli olduğunu göstermiştir (Doğanay, 2009; Martin ve Friedlander, 2010).

Orofarengeal şarbonun ayırıcı tanısında streptokok tonsillofarenjit, Ludwig anjini, Vincent anjini, parafarengeal apse, difteri ve derin boyun enfeksiyonları akla gelmelidir. Peritonsiller apse ile sıklıkla karıştırılır, ancak insizyonla pürülan drenaj görülmemesi tipiktir. Orofarengeal lezyonda Gram-pozitif, kapsüllü basillerin gösterilmesi, kültürde *B. anthracis*'in üretilmesi ile kesin tanı konur. Bağırsak şarbonu ise gıda zehirlenmeleri, akut karın yapan diğer nedenler ve diğer hemorajik gastroenterit veya nekrotizan enterit yapan hastalıklar ve amipli-basilli dizanteri ile karışır. Etkenin dışkı, kusmuk veya asit sıvısında gösterilmesi ve üretilmesi ile kesin tanı konur. Menenjit olguları subaraknoid kanama ve diğer hemorajik menenjit yapan hastalıklarla karışır. Tanı BOS'ta Gram-pozitif basillerin gösterilmesi ve BOS ve kanda bakterinin izolasyonu veya PCR ile bakteri DNA'sının gösterilmesi ile tanı koyulur. Şarbon sepsisi olgularında primer lezyon belli ise tanı kolaydır, değilse diğer bakteriyel sepsislerden klinik olarak ayırt etmek oldukça zordur. Kesin tanı kan kültüründe *B. anthracis* izolasyonu ya da PCR ile bakteri DNA'sının gösterilmesiyle konur.

Serolojik olarak, PA ve LF'ye karşı antikor titresindeki artışın ELISA ile gösterilmesi tanıda yardımcı olur. İdeal olarak, iki-dört hafta aralarla alınan iki veya daha fazla serum örneğinde antikor titre artışının gösterilmesi tanı koydurur. Ne yazık ki seroloji erken tanıda faydalı değildir. En erken semptomlar başladıktan bir hafta sonra serumda antikorlar pozitif bulunabilir. Bu yüzden tek serum örneği alınacaksa başlangıçtan bir hafta sonra alınması önerilir (Doğanay, 2009).

Tedavi

Deri şarbonu dışındaki bütün şarbon formlarında hızlı ve uygun antibiyotik tedavisinin başlanması hayati öneme sahiptir. Penisilin 1940'lı yıllardan beri şarbonun tüm klinik formlarında artan dirençli suş bildirimlerine rağmen tercih edilen antibiyotiktir. *B. anthracis* tetrasiklin, makrolid, aminoglikozit, florokinolon, karbapenem, klindamisin, rifampisin, kloramfenikol ve 1. kuşak sefalosporin gibi geniş bir yelpazedeki antibiyotiklere duyarlıdır (Coker, 2002). Doğal yoldan oluşan şarbon olgularından izole edilen *B. anthracis* suşları, kromozomal kaynaklı, zayıf, indüklenebilir Beta-laktamaz ve sefalosporinaz üretmesine rağmen, penisilin tedavisi sırasında direnç gelişimi çok nadiren bildirilmektedir. Dünyada penisilin direncinin giderek arttığı

ve bazı çalışmalarda %10'lara ulaştığı bildirilmesine rağmen doğal oluşan deri şarbonu tedavisinde, antibiyotik duyarlılık testleri ve yakın hasta takibiyle birlikte penisilinler hala ilk tercih edilecek ilaç olarak bildirilmektedir (Stern, 2008). Ülkemizden Metan ve arkadaşlarının inceledikleri toplam 105 insan izolatında penisilin direnci bildirilmemiştir (Metan ve Doğanay, 2009).

Doğal oluşan hafif deri şarbonu olgularında prokain penisilin 800.000 U, 12-24 saatte bir İM veya penisilin V 6 saat ara ile 500 mg veya amoksisilin 8 saat ara ile 500 mg oral olarak 7-10 gün verilebilir. Ağır deri şarbonu vakalarında (sistemik bulgu varlığı, aşırı yaygın ödem veya baş-boyun-yüz lezyon varlığında) tedavi İV yolla kristalize penisilin 20-24 mU günlük dozda semptomlar düzelen ve ateş düşene dek verilmeli ve gerekiyorsa alternatif ilaçlarla kombinasyon düşünülmelidir. Daha sonra IM yoldan prokain penisilin, oral penisilin V veya amoksisilin ile tedaviye devam edilebilir. Deri şarbonunda penisilinler kullanılmayacaksa siprofloksasin 750 mg 2x1 veya doksisisiklin 100 mg 2x1 oral yolla kullanılabilir. İlk antibiyotik uygulamasından 24-48 saat sonra deri lezyonunda artık bakteri ürememektedir. Lezyonda enflamasyonun devam etmesi, lokal yangının devam etmesi bakteriyel toksinin etkisine bağlıdır. Biyoterörizm şüpheli deri şarbon enfeksiyonlarında muhtemel penisilin direnci nedeniyle siprofloksasin ve doksisisiklin ile 60 günlük tedavi planlanması uygundur.

Penisilin veya alternatifi bir antibiyotik deri şarbonunda tek başına kullanılabilir. Ancak DSÖ hayatı tehdit eden diğer şarbon formları ve deri şarbonunun ciddi sistemik komplikasyonları varlığında IV penisilin bir veya iki etkili antibiyotikle birlikte kombine verilmesini önermektedir (WHO, 2008). Akciğer şarbonu genellikle öldürücüdür ve agresif antibiyotik, yoğun vazopressör, ventilatör ve yoğun bakım desteğine gerek duyar. Bu vakalarda florokinolonlar ya da doksisisiklin, klindamisin, karbapenem, rifampisin, vankomisin, penisilin, ampisilin, kloramfenikol, linezolid, aminoglikozid ya da klaritromisin gibi antibiyotiklerle bir ya da ikili olarak kombine edilebilirler. Klindamisin şarbon basilinin ekzotoksin üretimini azaltarak kliniği olumlu etkilediği düşünülmektedir. Bunun yanında toksin sentezini azaltacağı düşünülen diğer antibiyotikler (doksisisiklin, rifampisin ve klaritromisin) de bu amaçla kullanılabilir. Şarbon menenjitlerinde ise kristalize penisilin tedavisine rifampisin, vankomisin, meropenem ve kloramfenikol'den bir ya da ikisi tedaviye eklenebilir. Şarbon menenjitinde doksisisiklin zayıf BOS geçişi nedeniyle önerilmez, florokinolonlar tercih edilmelidir. Penisilin allerjisi olan şarbon menenjit olgularında florokinolon veya meropenem, rifampisin veya vankomisin ile beraber tedavide kullanılabilir (Bartlett, 2002).

Özellikle biyoterör etkeni olarak kullanılan şarbon suşlarının penisiline azalmış duyarlılık gösterebileceği unutulmamalıdır. Bu gibi şüpheli durumlarda şarbon enfeksiyonlarında siprofloksasin ve doksisisiklinin ilk seçenek olmaktadır. Hayatı tehdit eden böyle bir ihtimal halinde çocuklarda, hamile ve emzikli kadınlarda da doksisisiklin veya siprofloksasin kullanılması gerekli olabilir. Özellikle başlangıç bulguları grip benzeri hastalıklardan ayırımı yapılması oldukça zor olan inhalasyonel şarbonu şüphesinde kültür sonuçları çıkıncaya kadar 2-3 günlük periyotta ampirik tedavide bu

antibiyotiklerin kullanımı önerilebilir. Hayatı tehdit eden durumlarda bu ilaçların vankomisin veya rifampisin ile kombine verilmesi gerekebilir. Ancak antibiyogram testlerine göre etken eğer duyarlı bulunursa penisilin veya amoksisiline değiştirilmelidir (Martin ve Friedlander, 2010).

Akut enflamasyon varlığında deri şarbonuna cerrahi müdahale önerilmez. Semptomların artmasına ve lezyonun genişlemesine yol açar. Lokal, antibiyotik içeren merhemlerin etkisi yoktur. Deri lezyonunun lokal pansumanının yapılması ve steril ıslak gazlı bezle kapatılması yeterlidir. Bu işlemler yapılırken çevre ve sağlık personeli enfekte edilmemelidir (Doğanay, 2009). Sistemik şarbon tedavisinde, agresif IV antibiyotik tedavisi ile birlikte yoğun bakım desteği de verilmelidir. Trakea ve larenkse bası yapan ödem durumlarında entübasyon, trakeostomi veya solunum desteği gerekir. Steroidlerin pnömokok menenjitindeki olumlu sonuçları göz önüne alınarak şarbon menenjitinde serebral ödem ve artmış kafa içi basıncını azaltmak için kullanılabilir (Doğanay, 2009). Hayatı tehdit eden ağır ödeme bağlı trakeal obstrüksiyon varlığında, masif plevral efüzyon ve masif asit varlığında steroid verilmesi kontrollü çalışmalar olmasa da kabul görmüştür (Doust, 1968). Antibiyotik tedavisi, enfeksiyonun erken dönemlerinde etkilidir. Toksin konakta belli bir kritik düzey aştıktan sonra ölüm kaçınılmazdır. Bu nedenle şarbon patogenezi üzerinden yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bu araştırmalarda hedeflenen ana konular; toksin komponentleri ile konak hücre reseptörleri arasındaki ilişki, konak hücrede toksinle meydana gelen olaylar ve virülans faktörleridir (Doğanay, 2009). Birçok ülke tarafından

kullanımı terk edilen şarbon antiserumu nadiren kullanılsa da bazı eski Sovyet ülkelerinde ve Çin'de halen bulunmaktadır. Aşılı insanlardan elde edilen şarbon immunglobulini ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup 2006 yılında antibiyotik tedavisi ve yoğun bakım tedavisine ek olarak kullanılmıştır (Walsh, 2007).

Korunma ve kontrol

Şarbon için risk altında olanların, kontamine materyellerin enfektif olduğunun farkında olmaları korunma için esastır. *B.anthraxis* sporları toprakta uzun süre canlılığını ve enfektivitesini korur. Bu nedenle tarım alanlarında, şarbonun endemik bulunduğu bölgelerde korunmada en etkili yöntem, hayvanların ve risk altında olan insanların aşılanmasıdır. Ayrıca hastalıktan ölen hayvanların etinin yenmemesi ve çevreyi yeniden enfekte etmemesi için de, karkasın derin gömülmesinin sağlanması gerekir. Enfekte hayvanın temas ettiği yerlerde dekontamine edilmelidir.

Hayvanların immünizasyonunda zayıflatılmış spor aşısı kullanılmaktadır. Bu aşının enfeksiyonlara yol açma riski olduğundan insanlarda kullanılmaz (Doğanay, 2009). İnsanlar için protektif antijenlerden hazırlanan aşı kullanılmaktadır. Bu amaçla ABD, İngiltere, Rusya ve Çin'de aşı üretimi vardır. Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) 2008 yılında kas içi uygulanan ve yan etkileri çok daha az olan aşıya izin vermiştir. Aşı 0 ve 4. hafatalar ile 6, 12 ve 18. aylarda ve ondan sonraki her yıl olmak üzere kas içine yapılır (Grabenstein, 2008). Sonuç olarak eğitim, sıkı enfeksiyon kontrol tedbirleri ve denetimlerle şarbonu bir çok ülke gibi biz de kontrol altına alabiliriz.

KAYNAKLAR

- Abramova, F., Grinberg, L., Yampolskaya, O., Walker, D.H., 1993. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90, 2291-2294.
- Baldari, C.T., Tonello, F., Paccani, S.R., Montecucco, C., 2006. Anthrax toxins: A paradigm of bacterial immune suppression. Trends Immunol. 27, 434-440.
- Bartlett, J.G., Inglesby, T.V., Jr., Borio, L., 2002. Management of anthrax. Clin. Infect. Dis. 35, 851-858.
- Beatty, M.E., Ashford D.A., Griffin P.M., Tauxe, R.V., Sobel, J., 2003. Gastrointestinal anthrax. Arch. Intern. Med. 163, 2527-2531.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Bollinger, R., 2003. Modeling the optimum duration of antibiotic prophylaxis in an anthrax outbreak. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100, 10129-10132.
- Carter, T., 2004. The dissemination of anthrax from imported wool: Kidderminster 1900-1914. Occup. Environ. Med. 61,103-107.
- Coker, P., Smith, K., Hugh-Jones, M., 2002. Antimicrobial susceptibilities of diverse *Bacillus anthracis* isolates. Antimicrob. Agents Chemoth. 46, 3843-3845.
- Doğanay, M., Almac, A., Hanagasi, R., 1986. Primary throat anthrax. Scand. J. Infect. Dis. 18, 415-419.
- Doğanay, M., Eşel, D., 2008. *Bacillus anthracis* ve diğer bacillus türleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3th ed. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul. 2101-2114.
- Doğanay, M., 2009. İnsanlarda şarbon. In: Doğanay M, Altıntaş N (eds). Zoonozlar. Hayvanlardan İnsanlara Bulaşan Enfeksiyonlar. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 37-51.
- Doğanay, M., Metan, G., 2009. Human anthrax in Turkey from 1990 to 2007. Vector Borne Zoonotic Dis. 9, 131-140.
- Doust, J., Sarkarzadeh, A., Kavooosi, K., 1968. Corticosteroid in treatment of malignant edema of chest wall and neck (anthrax). Dis. Chest. 53, 773-774.
- Gold, H., 1955. Anthrax: A report of one hundred seventeen cases. AMA Arch. Intern. Med. 96, 387-396.
- Grabenstein, J., 2008. Vaccines: Countering anthrax-vaccines and immunoglobulins. Clin. Infect. Dis. 46, 129-136.
- Haight, T., 1952. Anthrax meningitis: Review of the literature and report of two cases with autopsies. Am. J. Med. Sci. 224, 57-69.
- Holty, J.E., Bravata, D.M., Liu, H., Olshen, R.A., McDonald, K.M., Owens, D.K., 2006. Systematic review: A century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. Ann. Intern. Med. 144, 270-280.
- IDSAs, 2011. Infectious Diseases Society of America: *Bacillus anthracis* (Anthrax). Available at Access October 08, 2011 http://biodefense.idsociety.org/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthrax_agent.html
- Jay, V., 2001. The legacy of Robert Koch. Arch. Pathol. Lab. Med. 125, 1148-1149.
- Karahocagil, M.K., Akdeniz, N., Akdeniz, H., Calka, O., Karsen, H., Bilici, A., Bilgili, S.G., Evirgen, O., 2008. Cutaneous anthrax in Eastern Turkey: A review of 85 cases. Clin. Exp. Dermatol. 33, 406-411.
- Kaya, A., Tasyaran, M.A., Erol, S., Ozkurt, Z., 2002. Anthrax in adults and children: A review of 132 cases in Turkey. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 21, 258-261.

- Leblebicioglu, H., Turan, D., Eroglu, C., Esen, S., Sunbul, M., Bostanci, F., 2006. A cluster of anthrax cases including meningitis Trop. Doct. 36, 51-53.
- Martin, G.J., Friedlander, A.M., 2010. *Bacillus anthracis* (Anthrax). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases (7th ed). Churchill Livingstone Elsevier Philadelphia. 2715-2725.
- Metan, G., Doğanay, M., 2009. The antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis* isolated from human cases: A review of the Turkish literature. *Turkiye Klinikleri J. Med. Sci.* 29, 229-235.
- Metan, G., Uysal, B., Coşkun, R., Perçin, D., Doğanay, M., 2009. Anthrax meningoencephalitis: A case report and review of Turkish literature. *Mikrobiyol. Bul.* 43, 671-676.
- Quinn, C.P., Dull, P.M., Semenova, V., Li, H., Crotty, S., Taylor, T.H., Steward-Clark, E., Stamey, K.L., Schmidt, D.S., Stinson, K.W., Freeman, A.E., Elie, C.M., Martin, S.K., Grene, C., Aubert, R.D., Gliwell, J., Perkins, B.A., Ahmed, R., Stephens, D.S., 2004. Immune responses to *Bacillus anthracis* protective antigen in patients with bioterrorism-related cutaneous or inhalation anthrax. *J. Infect. Dis.* 190, 1228-1236.
- Redmond, C., Pearce, M.J., Manchee, R.J., Berdal, B.P., 1998. Deadly relic of the Great War. *Nature.* 393, 747-748.
- Roche, K., Chang, M., Lazarus, H., 2001. Cutaneous anthrax infection. *New Engl. J. Med.* 345, 1611.
- Sejvar, J., Tenover, F., Stephens, D., 2005. Management of anthrax meningitis. *Lancet Infect. Dis.* 5, 287-295.
- Sherer, K., Li, Y., Cui, X., 2007. Lethal and edema toxins in the pathogenesis of *Bacillus anthracis* septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 211-221.
- Sirisanthana, T., Brown, A., 2002. Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 649-651.
- Stern, E.J., Uhde, K.B., Shadomy, S.V., Messonnier, N., 2008. Conference report on public health and clinical guidelines for anthrax. *Emerg. Infect. Dis.* 14. doi: 10.3201/eid1404.070969.
- Walsh, J.J., Pesik, N., Quinn, C.P., Urdaneta, V., Dykewicz, C.A., Boyer, A.E., Guarner, J., Wilkins, P., Norville, K.J., Barr, J.R., Zaki, S.R., Patel, J.B., Reagen, S.P., Pirkle, J.L., Treadwell, T.A., Messonnier, N.R., Rotz, L.D., Meyer, R.F., Stephens, D.S., 2007. A case of naturally acquired inhalation anthrax: Clinical care and analyses of anti-protective antigen immunoglobulin G and lethal factor. *Clin. Infect. Dis.* 44, 968-971.
- WHO, 2008. Anthrax in Human and Animals, 4th edition. World Health Organization http://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax_webs.pdf.