

ŞARBON

Dr. SUZAN ŞAHİN

Giriş

Şarbon hastalığının etkeni *Bacillus anthracis*'dir. Koyun, keçi, sığır gibi ot yiyen hayvanların hastalığıdır. İnsanlara enfekte hayvanlar veya hayvan ürünleriyle bulaşan bir zoonozdur[1, 2].

Tanımlama ve tarihçe

Şarbon, hayvanların kaydedilen en eski hastalıklarından biridir.1863 yılında Fransız biyolog Casimir-Joseph Davaine ve 1876'da Alman bakteriyolog Robert Koch tarafından tanımlanmıştır. 1881'de Louis Pasteur tarafından aşısı bulunan ilk bakteriyel bulaşıcı hastalıktır [1, 3, 4]. Salgınlar yapabilmekte ve biyolojik silah olarak kullanılabilir. Adı, kutanöz şarbonda oluşan eskarın siyah rengiyle ilgili olarak Yunanca "kömür" kelimesinden gelmektedir [5-6].

Bacillus anthracis, gram pozitif , hareketsiz, endospor oluşturan, aerob veya fakültatif anaerob, 1-1,5µm ila 3-8µm boyutlarında olabilen oldukça büyük bir basildir. Kültürden yapılan preparatlarda mikroskop altında genellikle zincir şeklinde görünür. Enfekte dokuda, sporsuz, tek veya iki ya da üç basil içeren zincir şeklinde ortaya çıkar. Kanlı agarda nonhemolitik koloniler yapar ve oksijenli ortamda hızla spor formuna dönüşür. Spor genellikle bakterinin ortasında, bazen de subterminal yerleşir [7, 8].

Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygındır ancak Orta Doğu, Batı Afrika, Orta Asya, Güney Amerika ve Haiti bölgelerinde endemik ya da hiperendemiktir, rezervuarı kontamine topraktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yılda 2.000 ila 20.000 insan vakası bulunduğunu tahmin

edilmektedir. Dünya'daki en büyük salgın 1979-1985 yılları arasında Zimbabwe'de 10.000 vaka olarak raporlanmış ve 182 ölüm meydana gelmiştir [8].

Şarbon ülkemizde endemiktir. Görülme sıklığı yıllar içinde azalmasına rağmen halen ciddi bir tehlike olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'de, 1960'dan 1969'a, 10,724 insan şarbonu vakası bildirilirken bu sayı yıllar içinde azalarak 2007'de 262, 2008'de 126 ve 2009'da 132 şarbon vakası bildirimi yapılmıştır. Olgular daha çok Orta ve Doğu Anadolu bölgelerinde, özellikle Kars, Erzurum ve Van'da görülmekte, Ağustos ve Eylül aylarında pik yapmakta ve bildirilen vakaların hemen hemen hepsi deri şarbonu olgularıdır. [9, 10, 11]. Deri şarbonu ile salgınlar bildirilmiştir [12, 13].

B. anthracis sporlarının deri, solunum veya gastrointestinal sistem yoluyla alınmasıyla klinik tablolar oluşur. Sporlar; kontamine hayvansal ürünlerin (keçi kılı ,yün deri, post vb.) sanayide işlenmesi, çiftçilik ve hayvancılıkla uğraşanlarda doğrudan temas ile bulaşmakla birlikte, Amerika'da 2001 yılında *B.anthraxis* sporları içeren mektuplarla olduğu anlaşılan akciğer şarbonu vakaları ile bir biyoterör silahı olarak da gündeme gelmiştir [14]. İnjektion anthrax ise ender görülen bir deri formu olup 2009-2010 yılları arasında İngiltere İskoçya' da eroin bağımlılarında ortak enjektion kullanımına bağlı 119 vaka ile gündeme gelmiştir. Bu vakalar yumuşak doku tutulumu olan, daha az ağırlı ve orantısız ödemle seyreden, sepsis, multiorgan tutulumu, menajitle ölüme sebep olan atipik seyirli klinik vakalar olarak görülmüşlerdir [8].

Patogenez ve patoloji

Vücuda giren *B.anthraxis* sporları makrofajlar tarafından fagosite edilir ve bölgesel lenf nodlarına taşınır. Endospor makrofaj içinde vejetatif hale geçer ve çoğalır. Vejetatif bakteri kapsül oluşturur ve bu durum bakteriyi fagositoz ve opsonizasyondan korur [14].

Şarbonun iki önemli virülans faktörü vardır. Biri pX02 plazmidinin kodladığı antifagositik PGA (poly- γ -D-glutamicacid) kapsül, diğeri de pX01 plazmidinin kodladığı iki protein

ekzotoksindir. pX01 plazmidi, protektif 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. PA ile birlikte LF ise letal toksini oluşturur. Deney hayvanlarında yüksek düzeyde öldürücüdür. Bu üç komponentin bir araya gelmesi ile şarbon enfeksiyonunun tüm karakteristiği ortaya çıkar. Toksinlerin bileşenleri aşılarda, tanıda ve yeni yardımcı tedaviler için önemli bir yere sahiptir [8].

Klinik ve Belirtiler

Şarbon, etkenin alınımlı yoluna bağılı olarak; deri şarbonu, akciğer şarbonu ve gastrointestinal şarbon olmak üzere 3 temel klinik formıla ortaya çıkar. Son yıllarda eroin kullanıcıları arasında, injeksiyon şarbonu; deri şarbonunun bir formu olarak tanımlanmıştır. [(8)]

Deri Şarbonu; Deri şarbonu tüm şarbon vakalarının %95 ten fazlasını oluşturmaktadır. Yine lezyonların %90'ından fazlası deride yüz, boyun, el ve kollarda yerleşir. Sporlar deriye sıyrık, kesi ve böcek ısırığı yoluyla girer. İnkübasyon periyodu genellikle 2-7 gündür, 19 güne kadar uzayabilir. Lezyon inokülasyon yerinde küçük kaşıntılı bir papül olarak başlar. 1-2 gün içinde çapı 1-2 cm olan vezikül oluşur. Lökositten fakir serohemorajik vezikül sıvısı çok sayıda basil içerir. Vezikül cidarı kolayca yırtılarak nekroze olur. Ortası çökük siyah bir ağrısız ülser dönüşür. Oluşan bu eskar dokusunun etrafı ödemli ve eritemlidir. Bazen bölgesel lenf bezlerine yayılım görülebilir, lenf bezleri şiş ve ağrılıdır. Tipik eskar 7-10 günde gelişir, etrafındaki ödemin azalmasıyla kabuk ayrılmaya başlar ve 2-3 hafta içinde düşer. Periorbital bölge, boyun ve yüz bölgesinde gelişen lezyonlarda ödem daha belirgin olup yayılma eğilimi gösterir, ödem trakeaya baskı yaparak solunum sıkıntısına yol açabilir. Aşırı ödem, büller, indurasyon gibi şiddetli lokal reaksiyonlarla karakterize, ağır toksemiye yol açan genel enfeksiyon belirtileriyle seyreden deri şarbonu “şarbon ödemi” olarak

isimlendirilir. Toksik şok deri şarbonunun nadir ancak hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur [8, 14, 15, 16].

Akciğer şarbonu; Akciğer şarbonu, *B. anthracis* sporlarının direkt inhalasyonla alınması sonrası veya deri şarbonu, gastrointestinal şarbon sepsisine sekonder olarak gelişen, pnömoni, bronkopnömoni, hemorajik veya serohemorajik plevral efüzyon ve hemorajik mediastinal lenfadenit ile karakterize bir klinik tablodur. Tedaviye rağmen oldukça fatal seyreder, erken tanı ve tedavi yaşamsal öneme sahiptir [8]. İnhalasyondan sonra 1-6 gün içinde ateş, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk ve miyalji gibi semptomlarla birlikte bazı hastalarda kuru öksürük ve hafif prekordiyal rahatsızlık da görülebilir. Klinik ilerledikçe solunum sıkıntısı, plöritik göğüs ağrısı, senkop veya konfüzyon ortaya çıkar, bu dönemde kan kültürleri tipik olarak pozitiftir. Radyolojik olarak mediastinal genişleme ve plevral efüzyon kaydedilebilir. Akciğer şarbonu, toksemi, multiorgan yetmezliği sonucu 24 saat içinde ölümlerle sonuçlanır [8, 14].

Gastrointestinal şarbon; tüm vakaların yaklaşık % 1'ini oluşturmakla beraber sıklıkla bakteriyemi ve sepsisle ilişkilidir ve mortalitesi yüksektir. *B. anthracis* sporlarının kontamine gıdalarla alınmasından sonra, 1 -5 gün içinde semptomlar ortaya çıkar. Bağırsak şarbonu veya orofaringeal şarbon olarak iki klinik formu görülür [8, 14, 15].

Bağırsak şarbonunda en sık tutulan bölge terminal ileum ve çekumdur. Başlangıçta mide bulantısı, kusma ve ateş gibi nonspesifik belirtiler görülür, hastalığın ilerlemesiyle karın ağrısı, hematemez, kanlı diare, masif asit ortaya çıkar. Toksemi ve şok ile birlikte hasta çoğunlukla kaybedilir. Orofaringeal şarbon daha az görülen bir klinik tablodur. İnokülasyon bölgesine göre ağız veya farinkste şişme, disfaji, odinofaji, ateş, bazı vakalarda ödem veya lenfadenopatiye bağlı solunum sıkıntısı görülebilir. Toksemiye bağlı ani ölümlerle sonuçlanabilir [8, 14, 15].

Şarbon menenjit; çok nadir görülmekle birlikte mortalitesi %90'ın üzerindedir. Deri, akciğer veya gastrointestinal şarbonlu hastalardan lenfohematojen yayılım yoluyla basiller meninkslere ulaşmaktadır. Hemorajik menenjit, multifokal subaraknoid veya intraparaknoid kanamalarla seyretmektedir. Ani başlangıçlı ateş, yorgunluk, miyalji, baş ağrısı, bulantı, kusma gibi belirtileri saatler içinde ajitasyon, nöbetler, deliryum izler. İlk bulguların ardından hızlı nörolojik bozulma ve ölüm görülür. Beyin omurilik sıvısı genellikle kanlıdır ve çok sayıda gram pozitif basil içerir [8, 14, 15, 17].

Şarbon sepsisi; daha çok akciğer veya gastrointestinal sistem şarbonlu hastalarından olmak üzere primer lezyondan lenfohematojen yayılımla gelişir. Ateş, solunum sıkıntısı, şuur değişikliği ile giden ağır bir klinik tablodur, toksemi ve şok ile kısa sürede ölümle sonuçlanır [8, 14].

Tanı ve ayırıcı tanı

Endemik bir bölgede yaşama, kirlenmiş hayvan ürünlerine maruz kalma öyküsü, mesleki maruziyet gibi durumlarda şarbondan şüphelenilmelidir. Deri şarbonu, lezyonun tipik görünümü ile tanınabilir. Ektima gangrenosum, ülseroglandüler tularemi, veba, orf, erizipel, fronkül, karbonkül, sellülit, primer sifiliz şankırı ve deri tüberkülozu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Yüz, boyun ve ön göğüs duvarını içeren deri şarbonu, orbital sellülit, dakriyosistit ve derin boyun enfeksiyonundan ayırt edilmelidir. Deri şarbonu olgularında gaz ve apse oluşumu gözlenmemesi önemlidir. Vezikül sıvısı veya eskar tabanından alınan örnekte gram (+) kapsüllü basillerin görülmesi veya kültürde üretilmesiyle kesin tanı konur [2, 8, 14, 15]. Akciğer şarbonunda başlangıç semptomları nonspesifik olduğundan atipik pnömonilerle karışabilir. Şarbon sporlarına maruz kalma hikayesinin bilinmesi erken tanıya yardımcı olur. Geç dönemde mediastende genişleme kardiyopulmoner kollaps görüldüğünden akut bakteriyel mediastinit, aort anevrizma rüptürü, vena kava superior sendromu ve

sarkoidoz ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Balgam örneğinden ve plevral sıvıdan gram boyama, költür ve PCR tanıda yardımcıdır, balgam ve kan költüründe basilin üretilmesi ile kesin tanı konur [8, 14, 15]. Bağırsak şarbonu erken dönemde besin zehirlenmesi gibi görünürken hastalığın ilerlemesiyle özellikle *C.perfringens'e* bağılı nekrotizan enterit benzeri tabloya yol açar. Kan, dışkı ve asit örneğinden költür ve PCR testleri yapılmalıdır. Streptokokal tonsillofarenjit, Vincent anjini, Ludwig angini, parafaringeal apse ve derin boyun enfeksiyonu orofaringeal şarbon ayırıcı tanısında düşünölmelidir. Şarbon menenjitleri diğerk akut bakteriyel menenjitlerle ve subaraknoid kanama ile karışabilir. Tanı, beyin omurilik sıvısından gram boyama etkenin gösterilmesi, költürde üretilmesi veya PCR ile *B. anthracis* DNA'sının gösterilmesi ile konur. Sepsisi diğerk sepsislerden ayırmak zordur, ancak primer lezyon belli ise tanı kolaylaşır, kan költüründe üreme veya PCR ile tanı konur [8, 14, 15].

Protaktif antijene veya kapsüle karşı gelişen antikorlar ELISA yöntemi ile deri şarbonu veya orofaringeal şarbonların% 67-94'ünde, akciğerk şarbonu vakalarının % 100'ünde gösterilebilir, ancak geriye dönük olarak yararlıdır. 2 - 4 hafta ara ile 2 veya daha fazla serum örneğinde antikor titre artışı tanı koydurur. Protaktif antijen (PA), letalfaktör (LF) ve kapsül antijenini erken saptamak için hızlı tanı testleri primat modellerinde ve insan vakalarında geliştirilme aşamasındadır [8,14, 18,19].

Tedavi

Hastanın durumu hızla bozulabileceği için sistemik enfeksiyon belirtileri olan hastalar hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Sadece komplike olmayan deri şarbonu olguları ayaktan tedavi edilebilir. Deri şarbonunda cerrahi insizyon semptomların artmasına ve lezyonun genişlemesine yol açabileceğinden yapılmamalıdır. Cerrahi endikasyon, hava yolu obstrüksiyonu ve kompartman sendromu ile sınırlıdır. Gastrointestinal şarbonunda cerrahi, bağırsak iskemisi, infarkt ve perforasyon gibi komplikasyonlar için uygulanabilir. İnjesiyon

şarbonunda, nekrotik nidusun giderilmesi, toksin ve spor rezervuarını azaltmaya yardımcı olur [19]. Solunum sıkıntısı, şuur değişikliği veya havayolu ödemi nedeniyle mekanik ventilasyon gerekli olabilir. Endokrin sebepler, baş veya boyun ödemi, şarbon menenjitisi vasopresöre dayanıklı şok gibi durumlarda kortikosteroid tedavi vermek gerekebilir [8, 14, 19].

Antibiyotik tedavisi, infeksiyonun erken dönemlerinde etkilidir. Tedaviye başlamadan önce uygun materyallerden kültür örneği alınmalıdır. İnsanlardan izole edilen *B. anthracis* suşları penisilinler, tetrasiklinler, makrolidler, aminoglikozidler, florokinolonlar, karbapenemler, linezolid, klindamisin, rifampin, vankomisin, kinupristin-dalfopristin ve birinci kuşak sefalosporinlere duyarlıdır. Tedaviye karar verirken, *B. anthracis* suşlarının üçüncü kuşak sefalosporinlere ve kotrimoksazole intrensek dirençli olduğu; çoğunlukla duyarlı bulunmakla birlikte, makrolidlere, rifampisine ve penisiline in-vitro olarak kolaylıkla direnç geliştirebildiği unutulmamalıdır. Biyoterör olaylarından, çevre ve hayvanlardan izole edilen suşlar dirençli olabilmektedir. Penisilinler, kinolonlar ve doksisisiklin halen ilk tercih edilmesi gereken antibiyotikler olmakla birlikte, duyarlılık testi sonucuna göre gerekirse tedavi değiştirilmelidir [8, 14, 20, 21].

Doğal olarak edinilen ve sistemik semptomları olmayan deri şarbonunun amoksisilin, penisilin V gibi oral penisilinler ile 7-10 günlük tedavisi yeterlidir. Sporların biyoterörizm yoluyla bulaştığı düşünülüyorsa ciprofloksasin 500 mg veya doksisisiklin 100 günde 2 defa, levofloksasin 750 veya moksifloksasin 400 günde bir defa 7-10 gün verilebilir. Çocuklarda ciprofloksasin 30 mg/kg/gün, amoksisilin 25/mg/kg veya penisilin V 25/mg/kg 7-10 gün önerilir. Biyoterörizm şüphesinde tedavi süresi 60 gün olmalıdır [8, 14, 22, 23]. Sistemik şarbon yüksek mortalite ile ilişkilidir. Seçilecek antibiyotikler bakterisit antibiyotiklerden seçilmeli ve en az 2 hafta boyunca intravenöz yolla verilmeli, düşük doz antibiyotik verilmemelidir [14, 24]. Akciğer şarbonunda primer tedavide antibiyotik kombinasyonu ile beraber raxibacumab, obiltoxaimab gibi *B. anthracis*'in protektif antijenine karşı geliştirilen

insan moloklonal antikorlar veya intravenöz antrax immun globülin önerilir[8, 23]. Menenjit düşünülüyorsa ciprofloksasin 400 mg günde 3 defa, meropenem 2 gr günde 3 defa ve linezolid 600 mg günde 2 defa 2-3 hafta veya klinik bulgular düzelineye kadar verilmelidir. Suşun penisiline duyarlı olduğu biliniyorsa meropenem yerine kristalize penisilin 20-24 milyon ünite/gün veya ampisilin tedavisi verilebilir. Menenjit dışlanırsa ciprofloksasin tedavisi ile klindamisin veya linezolid tedavisi 2 hafta süresince önerilir. Biyoterörizm şüphesinde oral ciprofloksasin ve doksisisiklin tedavisi 60 güne tamamlanır. Gastrointestinal şarbonda önerilen tedavi 7-14 gündür. Gebelerdeki tedavi, gebe olmayanlardaki gibidir, ciprofloksasin önerilir ancak levofloksasin ve moksifloksasin önerilmez [19]. Hem bakteri çoğalmasını, hem de toksin üretimini engellemeyi hedefleyen kombinasyon tedavileri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir [25].

Korunma ve kontrol

B. anthracis'in sporları doğada uzun süre canlılığını koruduğu için şarbonun endemik olduğu bölgelerde hayvanların ve insanların aşılınması en etkili yöntemdir. Hayvanlarda kullanılan aşı canlı attenüe spor aşısıdır, ender de olsa enfeksiyonlara yol açtığı için insanlarda kullanılmaz. Günümüzde insanlarda kullanılan şarbon aşısı, hücre içermeyen ve protektif antijenden hazırlanan inaktif bir aşıdır. 18 ila 65 yaşları arasında laboratuvar çalışanları, veteriner hekimler gibi, hayvanlar veya hayvansal ürünlerle temas eden risk gruplarına temas öncesi önerilir. Aşı 0 ve 4. haftalarda uygulanır, 6, 12 ve 18. aylarda rapellerinin yapılması gerekir [1, 8, 14].

Şarbon nedeniyle ölen hayvanların eti yenmemeli ve ölen hayvan, bulaşın önlenmesi için derine gömülmelidir [14]. Risk altında olan kişiler olası enfektif materyal teması açısından eğitilmelidir. Hastaneye yatırılan hastalar için standart önlemler alınması yeterlidir [8].

Hastaya hizmet veren personelin bir aerosol veya yüzey kontaminasyonuna maruz kalmadıkça profilaksi almasına gerek yoktur. Deri lezyonları steril pansumanla kapatılmalı, kontamine olmuş çarşaflar yakılmalı veya sterilize edilmelidir. Sistemik şarbon hastalarında yapılan otopsilerde özel tedbirler alınmalıdır. Türkiye’de A grubu bildirim zorunlu hastalıklardandır. [8, 14, 26, 27].

B. anthracis’in sporlarına maruz kalınma durumunda 0, 2 ve 4. haftalarda aşı ile birlikte 60 gün boyunca, günde 2 defa ciprofloksasin 500 mg veya günde bir defa levofloksasin 500 mg verilmesi önerilir. Gebelerde profilaksi aynı şekildedir, ancak suşun penisiline hassas olması halinde amoksisilin günde üç defa 500 mg olarak yeniden düzenlenmelidir. Çocuklarda ciprofloksasin 20-30 mg/kg/gün veya levofloksasin 8 mg/kg önerilen profilaksi şeklidir [8, 22,23].

Kaynaklar

1. Centers for Disease Control and Prevention. Anthrax. Page last updated: September 1, 2015, Available at: <https://www.cdc.gov/anthrax/index.html#>
2. Turnbull P and WHO Anthrax Working Group. Anthrax in humans and animals. WHO Guidelines of Anthrax 2008, 4th ed.
3. Sternbach G. The history of anthrax. J Emerg Med. 2003 May;24(4):463-7.
4. Friedlander AM. Microbiology: Tackling anthrax. Nature 2001, 414, 160–161.
5. Henderson DA, Inglesby TV, O’Toole T, Bartlett JG, Borio L. Management of Anthrax. CID. Volume 35, Issue 7, October 2002, Pages 851–858.
6. Daniel R. Luceyand Lev M. Grinberg. Goldman-Cecil Medicine, 294, 1920-1923. 25th ed. 2016.

7. Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA. Medical Microbiology, Chapter 20, e1. 202-208. 8th ed. 2016
8. Martinand G J, Friedlander AM. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. 2391-2409. 2015. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia.
9. Doğanay M, Metan G. Human Anthrax in Turkey from 1990 to 2007. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2009, 9(2): 131-140
10. Demiraslan H, Borlu A, Sahin S, Buyuk F, Karadag Y, Doganay M, Sahin M. The epidemiological investigation and control of an anthrax outbreak in a village in Central Anatolia, Turkey. Pathogens and Global Health, 2017, Volume 111, 2017 - Issue 4. 206-211
11. Ozden K, Ozkurt Z, Erol S, Uyanık MH, Parlak M. Cutaneous anthrax patients in Eastern Anatolia, Turkey: a review of 44 adults cases. Turk J Med Sci, 2012; 42 (1): 39-45
12. Ünüvar EK, Akgün Karapınar DB, Namdar ND. Evaluation of cutaneous anthrax cases during an outbreak in the east region of Turkey. Turk J Medsci 2016, 46: 1475-1480
13. Meriç M, Willke A. Gebze'de şarbon. Turkish Journal of Infection. 2008; 22 (1): 1-9
14. Doğanay M, Perçin D. Bacillus Anthracis ve diğer basilluslar. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, 2017. 1834-1841
15. Doğanay M, InfectiousDiseases, May 2010. Chapter 128, 1257-1261. 3th ed.
16. Doğanay M, Metan G. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2012;32(3):841-5

17. Metan G, Uysal B, Coşkun R, Perçin D, Doğanay M. Şarbon Meningoensefaliti: Bir Olgu Sunumu ve Türkiye Literatürünün Derlenmesi. *Mikrobiyol Bul*; 2009; 43: 671-676
18. Friedlander AM and Vietri NJ. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, 60, 530-534, 9th ed. 2013
19. Chihara S. *Conn's Current Therapy*. 2018, 493-496
20. Kayabas U, Karahocagil MK, Ozkurt Z, Metan G, Parlak E, Bayindir Y, Kalkan A, Akdeniz H, Parlak M, Simpson AJH, Doganay M. Naturally Occurring Cutaneous Anthrax: Antibiotic Treatment and Outcome. *Chemotherapy*, 2012;58:34–43
21. Perçin D, Şarbon Basillerinde Antibiyotik Direnci. *ANKEM Derg*, 2011;25(Ek 2):97-99
22. Bradley JS et al. *Pediatrics*. 2014; 133(5): 1411–1436.
23. Hendricks KA et al. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20(2): 130687.
24. Pillai SK, Huang E, Guarnizo JT, Hoyle JD, Katharios LS, Turski TK, Bower WA, Hendricks KA, and Meaney DD. Antimicrobial Treatment for Systemic Anthrax: Analysis of Cases from 1945 to 2014 Identified Through a Systematic Literature Review. *Health Security*. 2015; 13(6):355-364
25. Head BM, Rubinstein E and Meyers AFA. Alternative pre-approved and novel therapies for the treatment of anthrax. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 621.
26. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıkların İhbar ve Bildirim Sistemi Genelgesi. www.thsk.gov.tr/dosya/mevzuat/genelge/2015_18

27. Sweeney DA, Hicks CW, Cui X, Li Y and Eichacker PQ. Anthrax Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Dec 15; 184(12): 1333–1341.