

ŞARBON VE İNSAN

Prof. Dr. Fatma SIRMATEL

Şarbon yıllardan beri bilinen ve eskiden karakabarcık denilen çoğunluk cilt enfeksiyonu olarak tanımlanan zoonotik bir hastalıktır. Ülkemizde ve dünyada şarbon hastalığı belirgin olarak azalmıştır. Ancak son yıllarda biyolojik silah olarak ve şimdi ithal et olayı ile ülkemizde en çok konuşulan konu haline gelmiştir.

ETKEN PATOJEN:

Şarbon basili *B.cereus* sensu lato grup içerisinde ele alınan gram olumlu sporlu bir bakteridir. Bu grup içerisinde *B. cereus* sensu stricto, *B. anthracis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pseudomycoides*, *Bacillus weihenstephanensis*, ve *Bacillus cytotoxicus* yer alır. Bunların içerisinde *B.anthraxis* memelilerde sıklıkla ölümcül seyreden hastalıklar yapar.

B.anthraxis, Gram pozitif , aerop veya fakültatif anaerop , endospor oluşturan, 1.2-10 mm uzunluğunda ve 0.5-2.5 mm kalınlığında bir basildir. *B.anthraxis*, rutin laboratuvarlarda kullanılan besi yerlerinde (koyun veya at kanlı agar, nutrient agar gibi), 37⁰ C de kolayca ürer. İzolasyon için, uygun klinik örneklerin (kan, balgam, steril vücut sıvıları, yara kenarından alınan sürüntü veya seröz sıvılar) kanlı besi yerine ekilir. Klinik örnek dışında kalan toprak, toz, kıl, yün ve tüy gibi materyellerde izolasyon amacı ile selektif besi yerlerine ekilebilir. Bakterinin kolonileri besiyerlerinde mat, düz, yapışkan, beyaz veya gri-beyaz renkte ve kenarlarında dalgalı çıkıntılar (kaput medusa) şeklinde olabilir. Besiyerinden yapılan boyamalarda bakteriler genellikle zincir şeklinde, bambu kamışı gibi bazen oksijenli ortamda elipsoid şeklinde görülürler. Sporlar genelde ortada, nadirende subterminal olabilirler. Spor formlar dış ortamda canlı basillerden daha dayanıklıdır. Sporlar toprakta, hayvan feçesinde yünlerinde, derilerinde bulunurlar. Sporlar 140⁰ C de yarım saatte, 180⁰ C de 2 dakikada

inaktive olurlar. Yüksek konsantrasyon aldehit ve hidrojen peroksitten etkilenirler. İnsanda hastalık yapan B.anthraxis'in üç ayrı antijenik yapısı vardır. Şarbon basilinin polipeptid yapısında olan kapsülü (poly-D glutamic acid), polisakkarid yapısında somatik antijeni ve kompleks protein yapısında olan toksini. Bakterinin virulansı iki plazmide bağlıdır. Bunlardan toksin pXO1 ve kapsül ise pXO2 plazmid aracılığı ile kodlanır ve virulansdan sorumludur. Son yıllarda yapılan çalışmalarla bu plazmidlerin genetik haritası çıkarılmış, kapsül ve toksin genlerinin lokalizasyonu gösterilmiştir. Kapsüllü bakteriler patojen olup insana üç şekilde bulaşır. Direk temas, inhalasyon ve sindirim yolu ile alınan sporlar giriş yerine göre hastalık yaparlar.

BULAŞMA:

Şarbon insanlara endüstriyel, tarımsal ve laboratuvar ortamından direk veya indirek bulaşır. Ülkemizde farkında olmadığımız endüstriyel bulaş özellikle deri,kürk ve yün işlemleri sırasında sporların inhalasyon ile alınması şeklinde olabilir. Tarımsal alanda bulaş genelde meslek hastalığı olarak kasaplar, çiftçiler, veterinerler ve hayvancılıkla uğraşanlarda enfekte materyel ile temas sonucu görülür. Özellikle enfekte hayvanın bünyesinde bulunan sporların (eti, derisi, kılları, tüyü, sekresyon ve atıklarının) deri ile temas sonucu (genelde bütünlüğü bozulmuş deriden) girerek ülkemizde en sık gördüğümüz kutanöz şarbonu yapar. Enfekte etlerin çiğ olarak tüketimi veya iyi pişmeyen etlerin yenilmesi ile gastrointestinal şarbon görülür. Son zamanlarda damar içi ilaç kullananlarda veya burundan eroin çekenlerde şarbon olguları bildirilmiştir. Sinek ve bazı vektörler ile kutanöz şarbon bulaş olguları bildirilmiştir.

Şarbon sporları toprakta uzun süre kaldığı için enfekte hayvanların dışkı ve çıktıları ile atılan sporlar toprak ile uğraşmada inhalasyon yolu ile de alınabilir. Şarbon ciddi bir biyolojik silah olarak kabul edilmektedir. Bakteri doğadan asla yok edilemez. Halen patogenez sporlar doğada inkubator ortam olarak toprak amipleri, bitkilerde uzun süre kalmakta, daha sonra

değişen iklim koşulları, sel felaketi durumlarda belli bölgelerde yoğunlaşmakta ve ot yiyen hayvanlara bulaşmaktadır. Sporları alan hayvanlarda hastalık ortaya çıktığı zaman insanlara direk veya indirek bulaş olabilmektedir.

EPIDEMIYOLOJİ:

Hastalık otçul hayvanlarda görülür. Tüm dünyada yaygın olup yılda 2000-20000 arası olgu olabileceği belirtilmektedir. Özellikle Orta Asya, Afrika ve Latin Amerika'da daha sık görülürken gelişmiş ülkelerde alınan önlemler ve hayvanların aşılması nedeni ile oldukça azalmış olarak bildirilmektedir. Özellikle Güney Afrika'daki geniş düz alanlardaki toplu yaşayan otçul hayvanlar arasında zaman zaman salgınlar görülmektedir. Örneğin 1923'de Güney Afrika'da 30.000-60.000 hayvanın öldüğü tahmin edilmektedir. İnsanlarda salgınlar daha az olmasına rağmen 1979-1985 yılları arasında Zimbabve'de yaşanmıştır. Bu salgından 10.000'e yakın kişi etkilenmiş ve 182 ölümlerle sonuçlanmıştır. Batı dünyasında son 20-30 yılda hayvanlardan bulaşan şarbon sayısı azalmış olmasına rağmen Baltık ve Akdeniz ülkelerinden en fazlada Türkiye'den bildirimler olmuştur.

Ülkemizde geçmiş yıllarda sık görülürken, şimdi sporadik veya az sayıda lokal epidemiler olarak bildirilmektedir. Özellikle kurban bayramı sonrası görülen olguların yanısıra, özellikle kaçak hayvancılığın yaygın olduğu Doğu Anadolu bölgesinden, orta anadoludan olgular sunulmaktadır.

Şarbon konusunda oldukça geniş deneyimli olan Doğanay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 426 olguda mortalite sayı ve oranları, deri şarbonu için 4 (%0,96), gastrointestinal şarbon için 3 (%37,5), şarbon menenjitisi için 5 (%100) ve toplamda 12 (%2,8) olarak bildirilmiştir (Doğanay ve Metan, 2009).

Antibiyotik öncesi dönemde inhalasyon şarbonu ölümlerle sonuçlanırdı. 1900-2005 yılları arasında 82 olguluk inhalasyon şarbon bildiren bir derlemede antiserum ve/veya antibiyotik kullanılmasına rağmen %92 mortalite bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerindeki 2001 şarbon saldırısında agresif yoğun bakım tedavisine rağmen inhalasyon ile gelişen şarbonlu 11 vakanın 5'i (%45) ölmüştür. İnhalasyon şarbonunda erken teşhis, acil antibiyotik başlanması ve agresif yoğun bakım tedavisi hayati önem taşır. Tekrarlayan enfeksiyonlar nadir olarak rapor edilmekte olup bu tür enfeksiyonlar kazanılan bağışıklığın derecesine göre daha hafif seyreder

PATOFİZYOLOJİ:

Sporların alınması ve arkasından vejetatif hale geçen basilin uygun yaşam ortamında, ortama saldıdığı toksinle klinik tablo görülür. Bakterinin kapsülü fagositozu önler ve hücre harabiyeti ciddi boyuta ulaşır. Üç önemli antijenin oluşturduğu kuvvetli inflamatuvar yanıt ve fagositoz olayının olmaması ilerleyen inflamatuvar yanıt ve hücre harabiyeti şarbonunda klinik tablonun ortaya çıkışı ile sonuçlanır. Hangi yoldan bulaş olursa olsun alınan sporlar makrofajlar tarafından fagosite edilir ve bölgesel lenf bezlerine taşınır. Endospor makrofaj içinde vejetatif hale geçer ve çoğalır. Ortamın uygun olması ile vejetatif bakteri kapsül oluşturur. Oluşan kapsül fagositoz ve opsanizasyonu önler. Böylece enfeksiyonun başlamasında makrofajlardan çıkan bakteriler hızla kana karışarak özellikle akciğer tutulumunda ağır sepsis tablosuna neden olur. Kutanöz, gastrointestinal ve inhalasyon ile alınan sporların yaptığı klinik içerisinde en ağır olanı, akciğer tutulumu ve arkasından gelişen bakteriyemi olayıdır. En hızlı yayılan kutanöz şarbonunda göz tutulumu olmaktadır. Sporlar inhalasyon ile alınınca alveollere ulaşır ve immun hücreler tarafından (makrofaj, nötrofil, dendritik hücreler) lenf nodlarına taşınır. Buradan bakteri kolayca kana yayılarak menenjit yapabilir. Ağızdan alınan sporlar bazen boğazda tutularak nekroz, inflamasyon ve ödem ile boyun bölgesinde, ağız içinde larinksde

görülebilmektedir. Barsağına ulaşan sporlar burada açılarak nekroz ve kanamaya neden olur. Hasta kanında gelişen antikorların koruyucu özelliği yoktur.

KLİNİK:

Ülkemizde en sık görülen kütanöz şarbon bozulmuş cilt bütünlüğünün ardından alınan sporlardan sonra görülür. Direk temas sonucu hastalarda hızla gelişen makül, papül, vezikül ve nekrotik yumuşak doku bozukluğunda orta kısımda nekroz ve siyahlaşma etrafında yaygın ödem vardır. Yakın komşulukta toksik lenfadenomegali görülür. Hastalarda kaşıntı başlangıçta nadir görülürken tedavi edilmeyen olgularda hızla ilerleyen veziküller, büllöz nekrotik dokunun yayıldığı ve tipik şarbon görünümünün olduğu izlenir. Kutanöz şarbonda kabuklarının kaldırılması tehlikelidir. Bakteriyemiye yol açabilir. Uygun tedavi ile iyileşme tam olmasına rağmen tedavi olmayan olgularda mortalite %20 olabilir.

Gastrointestinal alımda hastalarda mukozal ülserasyon, kanama ve ishal tablosu vardır. Karında distansiyon ve hematemez ile yaygın asit görülebilir. Daha ziyade terminal ileum ve çekumu tutabilir. Gastrointestinal şarbonda mortalite %25-60'dır. Nadiren ülkemizden perforasyon ile bildirilen akut peritonit olgularında vardır.

En ağır formu inhalasyon ile alınan sporların alveolde ve sonra sepsis şeklinde görülen formudur. Hastalarda maruz kaldıktan 1-6 gün sonra ilk dönemde ateş, terleme, bulantı, kusma, göğüs ağrısı, produktif olmayan öksürük görülür. İkinci dönemde bakterinin mediastinal lenf nodlarını tutmasına bağlı olarak hemorajik plevral efüzyon ve dispne ile ilgili ciddi tablo gelişebilir. Klinik hızla hastayı septik şok tablosuna ve hemodinamik kollapşa sokar. İn hale şarbon basiline maruz kalanların yarısında menenjit gelişebilir. İn hale şarbon kliniğinde mortalite 1-10 gün içinde %80-90 olabilir. İn hale alınan sporlar bazen

nazofarinkste lokalize olarak disfaji, ses kısıklığı, ödeme bağı yutma güçlüğü ve bölgesel lenfadenit tablosu gösterebilir. Erken tanı hayat kurtarıcıdır.

Son zamanlarda injeksiyon ile görülen şarbon olgularında ciltteki lezyonlar ağrısız olduğu için myosit ve hızla gelişen toksik tablolar bildirilmektedir.

TANI;

Maruz kalmak ve sporların giriş yerine göre gelişen klinik tabloyu hatırlamak gerekir. Kutanöz şarbonda yaradan alınan sürüntüde gram ve gimza boyamada basillerin görülmesi önemli bir tanıdır. Kan, balgam, feçes, doku, beyin omurilik ve periton sıvısında gram ve gimza boyasının yanı sıra kültür ve PCR ile tanı konulabilir. Serolojik tanının önemi fazla değildir. Rutin kan biyokimyasında lökositoz, akut faz reaktanlarının çok yüksek olduğu görülebilir. Ayırt edici tanıda kütanöz tutulumda stafilokoksik cilt apsesi, kedi tırmağı hastalığı, tularemi, böcek ısırıkları ve eritema gangrenozum akla gelmelidir. İn hale şarbon olguları başlangıçta, ciddi toplumsal pnomoni, influenza, ARDS ve viral pnomoniler ile karışabilir. Akciğer tutulumunda hastanın x-ray grafisinde konsolidasyon odakları görülmez ama mediastinal lenfadenomegaliler ve hızla gelişen hemorajik plevral efüzyon ile ani bozulan genel durumda şarbon hatırlanmalıdır. Bazen ağız içindeki lezyonlar ludvig anjini ve tularemiyi taklit edebilir.

TEDAVİ:

Kütanöz şarbonda ülkemizde eskiden yüksek doz kristalize penisillin kullanırdı. İzole edilen bakterilerde penisillin direnci olmamasına rağmen CDC siprofloksasin veya doksisisiklin tedavisi önermektedir. İn hale şarbon olgularında tedavide intravenöz olarak siprofloksasin ve klindamisin, yada linezolid kombinasyonu tercih edilmektedir. Menenjit olgularında mutlaka

üçlü tedavi (florokinolon ve beta laktam) mutlaka protein sentez inhibitörü ajanlar önerilmektedir.

Tedavi öncesi mutlaka kültürlerin alınması kutanöz şarbonda tedavinin 5-7 gün sürdürülmesi, geniş lezyonlarda asla cerrahi girişim yapılmaması gerekir. Daha önceki deneyimlerimizde ülkemizde ağır olgularda intravenöz kristaliz penisillin 20-24 milyon ünite/gün ile oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. Boğazda aşırı bası yapan ödem durumunda antibiyotiklerle birlikte steroid kullanılabilir. Tedavide sistemik şarbonda olgularında eskiden hayvan kaynaklı antiserum kullanılırken şimdi anti immun globülin kullanılabilir. İn hale maruz kalınan şarbon sporlarında koruyucu olarak altmış gün siprofloksasin alımı önerilmektedir. Halen şarbon biyolojik ajan olarak dünyayı tehdit eden ciddi bir bakteridir.

KORUNMA:

Şarbon basili hayvanlarda saptandığı zaman o bölge karantina alınır ve 3 yıllık bir izlemle hayvanlar aşılanır. Şarbon sporları doğada çok uzun süre soğuğa ve sıcağa dayanıklı olarak kaldığı için mesleki risk altında olanların 3 doz aşılanması, salgınlarda veya yer değiştirme durumunda hayvanların aşılanması ve hijyenik şartlar bulaşı önleyecektir. Kuvvetli toksin ve hızla ilerleyen klinik tablo şarbonun biyoterorist ajan olarak kullanımına yol açmıştır. Hastalık ile ilgili görseller ve panik yapmadan halkın bilinçlenmesi kişisel koruyucu önlemler hastalığın yayılmasını önler. İnsandan insana bulaş bildirilmemiştir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR:

1. Hellström AC, the secret life of bacillus anthracis. Sveriges lantbruksuniversitet Fakulteten för veterinarmedicine och husdjursvetenskap Nr.2013:17 Uppsala 2013
2. Kari A. Simonsen, Anthrax. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507773

3. Swick MC, Koehler TM, and Driks A. Surviving between hosts:sporulation and transmission. *Microbiol Spectr* 2016; 4(4):doi:10.1128/microbiolspec. VMBF-0029-2015
4. Öğüt A. Şarbon. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012; 29: S155-S162).
5. Doğanay M. Bacillus anhracis ve diğer Bacillus türleri. Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1533-42.
6. 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.
7. 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,
8. Gold, H., 1955. Anthrax: A report of one hundred seventeen cases. *AMA Arch. Intern. Med.* 96, 387-396.