

Biyoterorizm ve Şarbon

Bioterrorism and anthrax

Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med 2009;9(4):185-190

Mustafa SERİNKEN,¹ Selda Sayın KUTLU²

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
¹Acil Tıp Anabilim Dalı,
²Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

Biyoterörizm kişiler, gruplar veya hükümetler tarafından ideolojik, politik, dini veya ekonomik kazanç sağlamak amacıyla biyolojik ajanların insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde hastalık oluşturmak ve/veya ölüme neden olmak amacıyla kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Acil servisler, hastalara müdahale sürecinde bu tür saldırılardan en çok etkilenecek birimlerdir. Acil servis hekimlerinde, biyoterörizmde kullanılan ajanlar ve neden olduğu semptomlar hakkında bilgili olmaları gerekir. Bu yazı, biyoterörizm ve biyoterörizmde sık kullanılan biyolojik silahlar arasında yer alan şarbon hakkında özet bilgiler içermektedir.

Anahtar sözcükler: Acil servis; biyoterörizm; şarbon.

SUMMARY

Bioterrorism is described as the intentional dissemination of biological agents by people, groups or governments among people, animals and plants in order to develop an illness or to kill with the purpose of obtaining ideological, political, religious or economical gains. Emergency departments are the places that are most likely affected from such attacks while treating victims. Therefore, physicians in the emergency departments should be well-informed about the agents used in bioterrorism and the possible symptoms they cause. This paper gives succinct information about bioterrorism and anthrax, which is considered among the biological weapons used in bioterrorism.

Key words: Emergency department; bioterrorism; anthrax.

İletişim

Dr. Mustafa SERİNKEN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Acil Tıp Anabilim Dalı, Kınıklı, Denizli, Turkey.
Tel: +90 - 258 - 211 85 85 / 2037
Elektronik posta: mserinken@hotmail.com

Biyoterorizm

Biyolojik terör, en önemli tehditini uygarlık ve demokrasi ile birlikte masum ve korunmasız insanlara yöneltmiş sinsi bir araçtır. Biyoterörizm kişiler, gruplar veya hükümetler tarafından ideolojik, politik, dini veya ekonomik kazanç sağlamak amacıyla biyolojik ajanların insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde hastalık oluşturmak ve/veya ölüme neden olmak amacıyla kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Biyoterörizm saldırılarında mortaliteyi etkileyen en önemli etmenler, semptomların erken tanınması ve erken tedavisidir.^[1] Acil servis hekimlerinde, biyoterörizmde kullanılan ajanlar ve neden olduğu semptomlar hakkında bilgili olmaları gerekmektedir.

Son yıllarda biyoterörizmde kullanılacak mikroorganizmaların sayısı artmaktadır. Biyolojik ajan olarak, sadece mikroorganizmalar değil, mikroorganizmaların toksinleri, bitkiler ve hayvanlar da kullanılabilir. Biyolojik ajanlar su, gıdalar, vektörler ve aerosolizasyon aracılığıyla ile uygulanabilmektedir.^[2]

Biyolojik silahlarda bulunması gereken özellikler şunlardır.^[3]

1. Kolay bulunması ve kolay üretilebilir olması,
2. Aerosol haline getirilebilmesi (partikül büyüklüğü: 1-10 µm),
3. Geniş coğrafi alana yayılabilmesi,
4. Güneş ışığı, kuruluk ve ısıya dayanıklı olması,
5. Ağır hastalığa veya ölüme neden olması,
6. İnsandan insana bulaşabilmesi,
7. Etkili bir tedavi veya profilaksi yönteminin bulunmaması.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1970 yılında biyolojik ajanların etkilerini tahmini olarak hesaplamıştır. Beş milyon nüfuslu bir şehir üzerine 50 kilogramlık şarbon basili aerosol olarak bırakılırsa, 250 bin kişinin hastalanacağı ve bunların 100'binin ölebileceğini bildirmiştir. *Francisella tularensis* için bu oranların sırasıyla 250 bin ve 19 bin olacağı ve *Yersinia pestis*'in 150 bin pnömonik vebaya ve 36 bin ölüme neden olacağı tahmin edilmiştir.^[4]

ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), biyolojik ajanları hastalık oluşturma, yayılma ve öldürücü özelliklerini göz önüne alarak üç kategoride incelemektedir (Tablo 1). Kategori A içerisinde insandan insana bu-

Tablo 1. Biyolojik ajanların sınıflandırılması.

Kategori	Biyolojik ajan	Hastalık
A	<i>Variola major</i>	Çiçek
	<i>Bacillus anthracis</i>	Şarbon
	<i>Yersinia pestis</i>	Veba
	<i>Clostridium botulinum</i> (botulinum toksinleri)	Botulismus
	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemi
	Filovirüs ve Arena virüsler (<i>Ebola virus</i> , <i>Lassa virus</i> v.b.)	Viral kanamalı ateşler
	B	<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Brucella spp.</i>		Bruselloz
<i>Burkholderia mallei</i>		Ruam
<i>Burkholderia pseudomallei</i>		Melioidoz
Alpha virüsler (VEE, EEE, WEE ^a)		Ensefalit
<i>Rickettsia prowazekii</i>		Tifüs
<i>Chlamydia psittaci</i>		Psittakoz
Toksinler (örn, Risin, Stafilokokkal enterotoksin B)		Toksik sendromlar
Gıda kaynaklı ajanlar (örn, <i>Salmonella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> O157:H7)		
Su kaynaklı ajanlar (örn, <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>)		
C	<i>Nipah virus</i>	Ensefalit
	Hantavirüsler	Hantapulmoner virüs sendrom
	Kene kaynaklı viral hemorajik ateşler	Kırım Kongo hemorajik ateş
	Falavi virüs	Sarı humma
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Çoklu ilaç dirençli tüberküloz

^a Venezuela at ensefalit (VEE), doğu at ensefalit (EEE), batı at ensefalit (WEE) virüsleri.

laşabilen, kitlesel ölümlere neden olarak halk sağlığını önemli oranda etkileyen ve paniğe yol açan ajanlar yer almaktadır. Bu gruptaki ajanlar için surveyans, laboratuvar tanısı ve ilaç depolanması gibi geniş çaplı önlemlerin alınması gerekmektedir. Kategori B içinde yer alan bazı ajanların geniş yayılma potansiyeli olsa da, genellikle daha az hastalık ve ölüme neden olmaktadır. Halk sağlığı üzerine daha az etkileri olmakla birlikte, bu kategoride de surveyans ve laboratuvar tanı kapasitesinin geliştirilmesi gerekmektedir. Ancak, kategori A'da tanımlanmış ilaç depolanması gibi ek önlemlere daha az ihtiyaç duyulmaktadır. Kategori C'de yer alan ajanlar için ise, günümüzde yüksek biyoterörizm riski olmamakla birlikte, yayılımı ve üretimi kolay olan bu ajanların, gelecekte yüksek riske neden olabilecekleri düşünülmektedir.^[2,5]

Bir bölgede görülen salgının, doğal yolla mı yoksa biyolojik saldırı sonucu mu ortaya çıktığına karar verilmesi, büyük önem taşımaktadır. Biyolojik saldırı ile hastalıkların doğal ortaya çıkışları arasında, bazı ayırıcı özellikler bulunmaktadır;

- Kısa bir periyotta, saatler-günler içinde, epidemik eğride hızlı yükseliş,
- Doğal salgınlarda görülen yükselme ve alçalmalar yerine daha sabit bir yükseliş,
- Benzer semptomlar görülen kişilerin sayısında orantısız artış,
- Aynı coğrafi bölgeden gelen hastaların sayısında artış,
- Hızlı gelişen fatal olguların sayısında artış,

- Dışarıda yaşayanlar ile karşılaştırıldığında ev içinde yaşayanlarda daha düşük atak hızı,
- Potansiyel biyoterörizm etkeni olan nadir görülen hastalıkların (şarbon, veba, tularemi, botulizm) görülmesi,
- Hasta ya da ölen hayvanların sayısında artış,
- 48-72 saat içinde olgu sayısında artış saldırının bakteriyel etkenle, birkaç saat içinde artış ise toksin ile yapıldığını göstermektedir.^[5]

Tarihçe

Geçmişte biyolojik ajanların silah olarak kullanılması ile ilgili birçok olay yaşanmıştır. 12. yüzyılda İtalya'da içme sularının insan ve hayvan ölümleri ile kirletilmesi, tarihte bilinen ilk biyoterörizm denemesidir. 1346 yılında Ukrayna'da, Tatar askerleri vebadan ölmüş insan cesetlerini mancılıkla şehrin surlarından içeri atarak salgın oluşturmışlardır. 1763 yılında Amerika'da İngiliz komutan, çiçek virüsü ile kontamine battaniyeleri kızıldirililere vererek salgın başlatmış ve sonuçta çok sayıda kızıldirilinin ölümüne neden olmuştur. Bakteriyel patojenlerin biyolojik savaş ve biyoterörizmde kullanılması ile ilgili kısa bir tarihçe Tablo 2'de gösterilmiştir.^[6,7]

Yirmibirinci yüzyıl, genetik biliminde, moleküler mikrobiyoloji ve gen mühendisliği alanlarında altın çağın yaşandığı bir süreç olarak kabul edilse de insanoğlunun doğası gereği, bu ilerlemeler barışçı olmayan amaçlarla da kullanılmış, saldırı ve kitle imha aracı olarak yeni biyoterör silahları üretilmiştir. Biyolojik araştırmalardaki hızlı gelişmeler insan yapımı biyolojik toksinler de dahil biyolojik silahlarda yeni ilgi alanları yaratmıştır. Ülkeler ara-

Tablo 2. *Biyolojik savaş ve biyoterörizm olaylarının tarihçesi.*

Tarih	Savaş, saldırı	Biyolojik ajan
14. yy	Tatar→ Kaffa	Veba
1763	İngilizler→ Kızıldirililer	Çiçek
1914-18	Almanlar→ Müttefikler	<i>B. anthracis</i> ve <i>B. mallei</i>
1932-42	Japonlar→ Mançuryalı esirler	<i>B. anthracis</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>V. Cholera</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Y. Pestis</i>
1940-42	Japonlar→ Çinliler	<i>Y. pestis</i>
1940-45	Almanlar→ Kamp esirleri	<i>R. prowazeki</i> , <i>R. Mooseri</i> , Hepatit A virüs, <i>Plasmodium spp.</i>
1979	...→ Sverdlovsk	<i>B. anthracis</i>
1984	...→ Oregon'da din adamları	<i>Salmonella spp.</i>
1995	Aum Shinrikyo→ Tokyo	<i>B. anthracis</i>
1996	...→ Teksas	<i>S. dysenteriae</i>
2001	...→ A.B.D	<i>B. anthracis</i>

sı imzalanan yeni silah kontrol rejimleri, nükleer ve kimyasal silah geliştirilmesine sınırlama getirmiş, fakat biyolojik silahlara olan ilgiyi arttırmıştır.^[8] 1991 yılında, Zaire'deki ebola virüsü salgınında hastalara yardım etmek için bu ülkeye giden Shinrikyo mezhebi mensubu 40 kişinin, planladıkları biyolojik saldırı için öldürücü ebola virüsünü almak üzere oraya gittikleri ortaya çıkmıştır. Tokyo'da metroya sarin gazı ile saldırı düzenleyen terörist örgütün aynı şehirde en az sekiz defa şarbon ve botulismus saldırısı düzenlediği, fakat bilinmeyen nedenlerle başarısız olduğu açıklanmıştır.

ABD'de 11 Eylül 2001 tarihindeki terörist saldırılarının hemen ardından değişik kuruluşlara gönderilen ve toz halinde şarbon sporları içeren mektuplar resmi olarak bilinen son biyoterörizm olayıdır. Bu saldırı, 10 tanesi inhalasyon, kalanı deri şarbonu olmak üzere toplam 15 kişide hastalık oluşmasına neden olmuştur.^[8]

Günümüzde yaklaşık 10.000 dolar harcanarak kurulabilecek küçük bir laboratuvarında biyolojik silah olarak kullanılacak çoğu mikroorganizmanın üretilmesinin mümkün olduğu bir ortamda bu tür istenmeyen gelişmelerin olması kaçınılmazdır. Biyoterörizmde kullanılan silahların, çok küçük miktarlarda bile etkili olmaları ve inkübasyon süresine bağlı olarak etkilerinin geç ortaya çıkması nedeniyle, saptanmaları güç ve hatta bazen imkansız olmaktadır.

Şarbon

Şarbona neden olan *B. anthracis*, sık kullanılan biyolojik silahlar arasında yer almaktadır. Bakterinin üretilmesi kolay ve ucuzdur. Gram pozitif, aerobik, sporlu ve hareketsiz bir basildir. İnsanlarda, *B. anthracis* sporlarının solunum, sindirim yolu ile alınması ve cilt ile teması sonucu hastalık oluşmaktadır.^[6] Sporları kuruluk, ısı, ultraviyole ışını, gama radyasyon ve çeşitli dezenfektanlara dirençlidir.^[9] Biyolojik silah olarak *B. anthracis* sporları sıklıkla aerosol olarak kullanılmakta ve yüksek oranda hastalığa ve mortaliteye neden olmaktadır.^[5] Inhalasyon şarbonunun yüksek mortalite oranına sahip olması, spor oluşturması ve diğer biyolojik ajanlar ile karşılaştırıldığında çevresel koşullara dayanıklı olması, biyolojik ajan olarak sık kullanılmasını açıklamaktadır.^[9] Cilt şarbonu, günümüzdeki antibiyotik tedavisi ile öldürücü olarak düşünülmemektedir. Gastrointestinal (GİS) formu son derece nadir görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülen son terör saldırısında da GİS şarbonu görülmüştür.^[5] Inhalasyon şarbonunun mortalite oranı >%85

iken, 2001 yılında ABD'deki biyoterörizm atağında %45 olarak saptanmıştır. Mortalite oranının düşmesinde yoğun bakım koşulları ve yoğun antibiyotik tedavisinin etkili olduğu düşünülmektedir.^[7,9,10] Inhalasyon şarbonunda insandan insana bulaş bildirilmemiştir.^[5,9]

Sporlar makrofajlar tarafından fagosite edilip, bölgesel lenf nodlarına taşınmaktadır. Makrofajlarda bulunan endosporlar germinasyona uğrayarak, virulans faktörlerini salgılayan vegetatif bakterilere dönüşmektedirler.^[6] Ancak, sporlar hemen germinasyona uğramazlar. Kontakta vegetatif forma geçiş inhalasyondan haftalar sonrasına kadar uzayabilmektedir. Başlangıç semptomları temastan ortalama dört gün (1-6 gün) sonra oluşmaktadır.^[9] Sverdlovsk'da 1979 yılında meydana gelen şarbon epidemisinde hastalık temastan 2-43 gün sonra ortaya çıkmıştır.^[11] ABD'de 2001 yılındaki şarbon epidemisinde ortalama inkübasyon periyodu 7 gün olarak saptanmıştır.^[12] Hayvan modellerinde ise, inkübasyon periyodunun uzadığı gösterilmiştir. Deneysel bir çalışmada, temastan 58 gün sonra ölümcül hastalık olduğu görülmüş, bir başka çalışmada da maymun mediastinal lenf nodlarında temastan 100 gün sonra etken saptanmıştır.^[13] Bu nedenle profilaksinin uzun süre verilmesi gerekmektedir. Hayvan çalışmalarında 1-3 sporun bile enfeksiyona neden olabileceği gösterilmiştir.^[14] Inkübasyon dönemi *B. anthracis* sporlarının miktarı ile ilişkilidir.

Inhalasyon şarbonu bifazik klinik seyir göstermektedir. Başlangıç semptomları viral üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer şekilde hafif ateş, kuru öksürük, halsizlik, miyalji, dispne, baş ağrısı, kusma, karın ağrısı ve göğüs ağrısı olabilmektedir. Kısa süreli klinik düzelmeden sonra ikinci faz başlar, ani başlangıçlı ve titreme ile yükselen ateş, terleme, akut dispne, retrosternal göğüs ağrısı, siyanoz ve şok ortaya çıkmaktadır.^[6,9]

Şarbon tanısında örnekler, mutlaka antibiyotik tedavisinden önce alınmalıdır. Bir dozluk antibiyotik tedavisi bile kültürde üremeyi engellemektedir. Özellikle inhalasyon şarbonunda kan kültürleri alınmalıdır. Balgam kültürleri çoğunlukla tanıda yardımcı değildir.^[6,9] 2001 yılında ülkemizde de alınan burun sürüntü kültürlerinin tanısal değeri bilinmemektedir. Negatif sürüntü kültürü, *B. anthracis* ile teması dışlamamaktadır.^[9]

Şarbon vakaları ile karşılaşıldığında, aşağıdaki özelliklerin varlığında terör saldırısı düşünmek gerekir;

Tablo 3. İnhalasyon şarbonu için temas sonrası profilaksisi.^[7,9,19]

Kategori	İlk seçenek	Alternatif seçenek	Tedavi süresi (gün)
Erişkin	Siprofloksasin 500 mg günde iki kez	Ofloksasin 400 mg günde iki kez Levofloksasin 500 mg tek doz	60
Hamile*		Doksisisiklin 100 mg günde iki kez Amoksisiklin 500 mg günde üç kez	
Çocuk	Siprofloksasin 10-15 mg/kg günde iki kez (maks 1 g/gün)	Doksisisiklin >8 yaş ve <45 kg ya da <8 yaş ise; 2.2 mg/kg günde iki kez (maksimum 200 mg/gün) Amoksisiklin 80 mg/kg/gün 3 dozda	60

*Tetrasiklin ya da siprofloksasin gebelikte önerilmemesine rağmen, hayatı tehdit eden hastalıklarda kullanılabilir. Doksisisiklin fetusun kemik ve dişlerinde yan etkilere yol açması nedeniyle gebeliğin 6'ncı ayından önce kısa bir süre (7-14 gün) kullanılabilir.

1. Birden fazla doğrulanmış akciğer şarbonlu vaka,
2. Hayvanlarla ya da derileriyle temas etmemiş birden fazla doğrulanmış cilt şarbonu,
3. Aynı yer ve zamanda bulunmuş, ikiden fazla şüpheli şarbon vakası bulunması.^[9]

B. anthracis sporlarının püskürtme tarzında atıldığı yerde reaerosolizasyon riski çok düşüktür. Antraksa maruz kalmış hastaları dekontamine etmek için önerilen plan aşağıda sıralanmıştır;^[8]

- Hastaya kontamine giysilerini çıkarılması ve onları etiketli bir plastik torbada saklanması,
- Hastaya dekontaminasyon odasında duş aldırılması,
- Personele, standart önlemleri uygulaması ve kontamine giysi ve diğer eşyalara dokunacağı zaman uygun kişisel koruyucu ekipman giymesi konularında direktif verilmesi,
- Onaylı bir sporisidal ve germisidal ajan veya %0.5'lik hipoklorid solüsyonu kullanarak çevre dekontaminasyonunu sağlanması.

Biyolojik savaş için kullanılan etkenlerin profilaksi ve tedavisinde, direnç göz önünde bulundurulmalıdır. Askeri ya da terörist ilişkili laboratuvarlarda patojenik bakterilere virulans genleri ve direnç kazandırılması endişe vericidir.^[15] *B. anthracis* izolatları (2001 dahil) florokinolonlar, rifampisin, tetrasiklin, vankomisin, imipenem, meropenem, kloramfenikol, klindamisin, sefazolin, linezolid ve aminoglikozitlere duyarlı saptanmıştır.^[6,7] Penisilinler profilaksi ve tedavide kullanılmıştır. Ancak, modern tekniklerle, bu bakterinin penisilinaz geni ve ürünlerini düşük düzeyde sentezlediği gösterilmiştir.^[16] İnhalasyon şarbonunda olduğu gibi, özellikle mikroorganizma sayısının

yüksek olduğu durumlarda, penisilin ile tedavi sırasında yüksek oranda penisilinaz üretiminin indüklenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Şarbon tedavisinde siprofloksasinin etkinliği insanlarda çalışılmamış olmasına karşın, hayvan modellerinde etkinliğinin yeterli olduğu gösterilmiştir.^[13,17] Hayvan çalışması olmamasına rağmen *in vitro* veriler diğer florokinolonların eşit etkinlikte olduğunu göstermektedir.^[18] İnhalasyon şarbonunun tedavisi ve temas sonrası profilaksisinde penisilin, tetrasiklin ve siprofloksasin ABD Gıda ve İlaç Sanayi Ajansı (FDA) tarafından onay almış ilaçlardır.^[7,16]

Aralık 2001'de, CDC tarafından, inhalasyon şarbonu riski bulunan durumlarda üç farklı profilaksi seçeneği sunulmuştur;

1. Hastalık semptomlarının izlemi ile birlikte 60 günlük antimikrobiyal profilaksi,
2. Hastalık semptomlarının ve yan etkilerinin izlemi ile birlikte 100 günlük antimikrobiyal profilaksi,
3. Dört hafta içinde uygulanan 3 doz aşı ile birlikte 100 günlük antimikrobiyal profilaksi. Bununla birlikte aşı temas sonrası profilaksi için FDA tarafından onaylanmamıştır.^[16,20]

Aşı

B. anthracis protektif antijeni ile hazırlanmış aşı, 1965 yılında ABD'de temas öncesi profilaksi için lisans almıştır. Aşı 0.5 ml dozda 0., 2. ve 4. haftalar, 6., 12. ve 18. aylarda ve risk devam ediyorsa, yıllık olarak önerilmektedir.^[9] Sağlıklı 18-65 yaş grubundaki erişkinlere aşı uygulanabilmektedir. Aşı, lokal reaksiyonlara (eritem, ödem, endurasyon) ve nadir olarak da ateş, titreme, yaygın ağrı ve kusma gibi sistemik reaksiyonlara neden olabilmektedir.^[21] Aşı koruyuculuğu sekizinci haftada yeterli düzeye

ulaştığı ve 100'üncü haftada %88 olarak devam ettiği hayvanlarda gösterilmiştir.^[9] İnsanlarda ikinci dozdan sonra %88 ve üçüncü dozdan sonra >%95 immün cevap gelişmektedir. Günümüzde uygulanan bu ilk jenerasyon aşuların geliştirilmesi gerekmektedir. Yan etkileri daha az olan ve daha az sayıda enjeksiyon gerektiren güvenli ve koruyucu aşulara ihtiyaç vardır. ABD'de yeni bir rekombinant protektif antijen (rPA) aşısının etkinliği ve güvenilirliği araştırılmaktadır.^[21]

Sonuç olarak, daha uzun yıllar kendinden söz ettireceği benzeyen biyoterörizm, tüm ülkelerde olduğu gibi ülkemizde yadsınamaz bir gerçektir. Acil servisler bu tür saldırıları erken aşamada karşılayacak birimler olacaktır. Bu nedenle acil servis çalışanlarının olası bir biyoterör saldırısını erken fark etmeleri, gerekli dekontaminasyon önlemlerini almaları ve kontamine olmuş kişilere uygun profilaktik tedavilerin uygulanması konularında eğitilmeleri gereklidir. Hastanelerin, acil servislerinin alt yapılarını ve hastane afet planlarını bu doğrultuda hazırlanması gereklidir.

Kaynaklar

1. Klietmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(2):364-81.
2. Venkatesh S, Memish ZA. Bioterrorism-a new challenge for public health. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(2):200-6.
3. Leggiadro RJ. The threat of biological terrorism: a public health and infection control reality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(1):53-6.
4. WHO. Health aspects of chemical and biological weapons. Geneva: WHO; 1970.
5. Karwa M, Currie B, Kvetan V. Bioterrorism: Preparing for the impossible or the improbable. *Crit Care Med* 2005;33(1 Suppl):S75-95.
6. Greenfield RA, Drevets DA, Machado LJ, Voskuhl GW, Cornea P, Bronze MS. Bacterial pathogens as biological weapons and agents of bioterrorism. *Am J Med Sci* 2002;323(6):299-315.
7. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA* 2002;287(17):2236-52.
8. Baysallar M. Olağanüstü durumlarda DAS yönetimi .iyoterörizm. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi Bildiri Kitabı; 2007. s. 521-39.
9. Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Looek F, Hendriks J, Werner A, et al. Bichat guidelines for the clinical management of brucellosis and bioterrorism-related brucellosis. *Euro Surveill* 2004;9(12):E15-6.
10. Schmid G, Kaufmann A. Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(8):479-88.
11. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Shelokov A, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994;266(5188):1202-8.
12. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001;7(6):933-44.
13. Friedlander AM, Welkos SL, Pitt ML, Ezzell JW, Worsham PL, Rose KJ, et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis* 1993;167(5):1239-43.
14. Peters CJ, Hartley DM. Anthrax inhalation and lethal human infection. *Lancet* 2002;359(9307):710-1.
15. Navas E. Problems associated with potential massive use of antimicrobial agents as prophylaxis or therapy of a bioterrorist attack. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(8):534-9.
16. Bell DM, Kozarsky PE, Stephens DS. Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis, and treatment of anthrax. *Emerg Infect Dis* 2002;8(2):222-5.
17. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997;278(5):399-411.
18. Doğanay M, Aydın N. Antimicrobial susceptibility of Bacillus anthracis. *Scand J Infect Dis* 1991;23(3):333-5.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(42):909-19.
20. From the Centers for Disease Control and Prevention. Additional options for preventive treatment for exposed persons to inhalational anthrax. *JAMA* 2002;287(5):579.
21. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices Membership List. Use of anthrax vaccine in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49(RR15):1-20.