



**DOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE ŞARBON  
ETKENİ VE SEROPREVALANSININ  
ARAŞTIRILMASI**

**Çiğdem Eda BALKAN**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ**

**Doktora Tezi - 2016**

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE ŞARBON ETKENİ VE  
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

**Çiğdem Eda BALKAN**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilimdalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ**

**ERZURUM  
2016**

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI ANABİLİM DALI

DOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE ŞARBON ETKENİ VE  
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

ÇİĞDEM EDA BALKAN

**Tez Savunma Tarihi** :16.05.2016

**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ (Atatürk Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. ÜLKÜ ALTOPARLAK (Atatürk Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Prof. Dr. AHMET ÖZBEK (Sakarya Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Doç. Dr. RECEP KEŞLİ (KOCATEPE Üniversitesi)

**Jüri Üyesi** : Yrd. Doç. Dr. EMİNE PARLAK (Atatürk Üniversitesi)

**Onay**

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM  
Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi**  
**ERZURUM - 2016**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>VII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Bacillus anthracis ve Önemi .....	3
2.2. Bacillus anthracis Enfeksiyonları .....	5
2.4. Gastrointestinal Şarbon.....	7
2.5. Akciğer Şarbonu .....	8
2.6. Tanı ve Tedavi .....	8
2.7. Bacillus anthracis Tarihi .....	9
2.7.1. Bacillus anthracis'in Mikrobiyolojisi .....	10
2.7.2. Bacillus anthracis'in Toksinleri .....	11
2.7.3. Bacillus anthracis'in Yüzeysel Yapıları .....	14
2.8. Bacillus anthracis'in Patogenezi.....	15
2.9. Bacillus anthracis Toksinlerinin Hücre İçine Girişi .....	16
2.9.1. Bacillus anthracis Genleri ve Toksin Sentezi .....	17
2.9.2. Bacillus anthracis Aşıları .....	19
2.9.3. Diğer Bacillus Türleri .....	21
<b>3. MATERYAL VE METHOT</b> .....	<b>22</b>
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler .....	22

3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntem.....	22
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>35</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>37</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>55</b>
<b>EK-1. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>55</b>
<b>EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU .....</b>	<b>56</b>



## TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen benim için her zaman çok değerli olacak olan hocam Sayın Prof. Dr. Selahattin ÇELEBİ'ye en derin saygı ve şukranlarımı sunarım.

Her zaman bana desteklerinden ötürü hocalarım; Prof.Dr. Osman AKTAŐ'a, Prof. Dr. Ülkü ALTOPARLAK'a, Prof. Dr. Halil YAZGI'ya, Prof.Dr. Hakan USLU'ya, Doç.Dr. Hamidullah UYANIK'a teşekkürlerimi sunarım. Tez kapsamında rneklerimi toplamama yardımcı olan başta niversitemiz Enfeksiyon Hastalıkları Anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Mehmet PARLAK ve Yrd. Doç. Dr. Emine PARLAK'a, Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Anabilimdalı'nda Uzm. Dr. Resul BALKAN'a çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, laboratuvar personeline, yoğun eğitim dönemim boyunca sabırla beni destekleyen aileme teşekkür ederim.

**Çiğdem Eda BALKAN**

## ÖZET

### Doğu Anadolu Bölgesinde Şarbon Etkeni ve Seroprevalansının Araştırılması

**Amaç:** Şarbon; *Bacillus anthracis* endosporlarının vücuda deri, solunum ya da gastrointesitinal yolla girmesiyle oluşan özellikle otçul hayvanların içinde bulunduğu bir grupta yayılan, ölümcül bakteriyel bir zoonozdur. *Bacillus anthracis*'in temel virulans faktörlerinden biri toksinleridir. Bunlar protektif antijen, ödem faktör ve letal faktördür. Protektif antijen özellikle diğer iki toksinin hücre içine girmesinden sorumludur. Bizde çalışmamızda yöremizdeki prevalansı saptamak amacıyla bölgemiz hastanelerine başvuran kişilerden şarbon şüpheli görülen hastaların kanlarında protektif antijen saptanmasını amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamızda protektif antijen IgG antikorunun varlığının saptanması amacıyla ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi ve Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesine gelen şarbon şüpheli 47 hastadan alınan örneklerin 35'in de *B. anthracis* PA pozitif bulundu. Pozitif sonuçlu 35 hastanın 6'sı kadın (%17. 1), 29'u (%82. 8) erkek hastalardan oluşmaktadır. 35 hastanın 27'si(%77. 1) hayvancılıkla uğraşırken, 8'inin (%22. 8)hayvancılıkla uğraşmayan hayvan etiyle temas öyküsü bulunan kişiler olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Klinik bulguları şarbonu gösteren fakat kanlarında protektif antijen IgG'leri bulunamayan kişilerin negatif çıkan sonuçlarını; hastaların hastanemize başvurmadan önce çeşitli sağlık kuruluşlarında tedavi almalarına, Doğu Anadolu gibi kırsal bölgelerde antibiyotiklerin her hastalığı tedavi eder düşüncesiyle rastgele alınmasıyla bakterinin toksin oluşturma yeteneğinin kırılmasına yada örneklerin alındığı sırada henüz kanda dolaşan PA varlığının saptanamayacak düzeyde az olmasına bağlamaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** Bacillus anthracis, seroprevalans, protektif antijen

## ABSTRACT

### A Research on the Effect and Seroprevalance of Anthrax in the Eastern Anotolia Region

**Aim:** Anthrax, is a lethal bacterial zoonosis transmitted through skin, inhalation or gastrointestinal track, and spread by groups particularly with cattle and sheep. One of the fundamental virulence factors of *Bacillus anthracis* is the release of toxins, named protective antigen, edema factor and lethal factor. The latter two proteins enter the cell with the help of protective antigen. The aim of the present study is to detect the protective antigen in the bloods of the patients applied to the hospitals with a suspected Şarbon infection, in order to determine the prevalence in the region.

**Material and Method:** ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method has been used in the study in order to detect the existence of the protective antigen IgG antibody.

**Results:** We measured 35 *Bacillus anthracis* protective antigen positive results out of the samples taken from 47 patients suspected with anthrax in Ataturk University in Erzurum Yakutiye Research Hospital and Erzurum Regional Training and Research Hospital. Out of 35 positive results, 6 of them (17%. 1) were female, 29 (82%. 8) were male patients. 27 of 35 patients (77%. 1) were into animal husbandry, 8 patients (22%. 8) were not engaged with animal husbandry but were with a history of contact with the animal flesh.

**Conclusion:** It is concluded from the samples taken from patients, who had clinical findings of anthrax and received medical treatment for it, that a considerable number of patients were detected negative with protective antigen IgG most possibly because of repression of the ability of the bacteria to produce toxins due to the random use of antibiotics depending on the conventional thought that antibiotics can cure any disease or when blood samples are taken from the patients protective antigen levels can be in undetectible levels .

**Key Words:** *Bacillus anthracis*, seroprevalence, protective antigen.



## SİMGELER VE KISALTMALAR

- EF** : Ödem faktör(Edema Factor)
- ELISA** : Enzim İliintili İmmun Test (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay)
- FDA** : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi(Food and Drug Administration)
- LF** : Letal Faktör(Lethal Factor)
- MAPK** : Mitojen ile Aktive Olmuş Protein Kinaz(Mitogen Activated Protein Kinase)
- ORF** : Açık Okuma Alanı (Open Reading Frame)
- OTA** : Teknoloji Değerlendirme Ofisi(Office of Technology Assessment)
- PA** : Protektif Antijen(Protective Antigen)
- PCR** : Polimeraz Zincir Reaksiyonu(Polymerase Chain Reaction)
- SLH** : Hücre Duvarı Homolojisi(Surface Layer Homology)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Akciğer ve deri şarbonunun oluşum şeması <sup>2</sup> .....	5
Şekil 2.2. Şarbon enfeksiyonunun çeşitli şekilleri.....	6
Şekil 2.3. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne kutanöz şarbon şüphesiyle gelen hastalar .....	7
Şekil 2.4. B. anthracis'in hücreye girişi.....	17
Şekil 2.5. B. anthracis plazimidleri pXO1 ve pXO2'nin genleri ve regülatörleri .....	19
Şekil 3.1. Hastanemizde çalıştığımız ELISA plağının görüntüsü .....	24
Şekil 3.2. Bül sıvılarından alınan örneklerde Bacillus anthracis üretilmiş kanlı agar plağının görüntüsü.....	25

## TABLULAR DİZİNİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 2.1.</b> Kutanöz şarbonda antibiyotik tedavi önerileri <sup>35</sup> .....	9
<b>Tablo 2.2.</b> Letal ve ödem faktörün hücrelere olan etkileri <sup>48</sup> .....	13
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların dağılımı.....	26



# 1. GİRİŞ

Şarbon; *Bacillus anthracis* endosporlarının vücuda deri, solunum ya da gastrointestinal yolla girmesiyle oluşan özellikle otçul hayvanların içinde bulunduğu bir grupta yayılan, ölümcül bakteriyel bir zoonozdur.<sup>1</sup> İnsan bulaşı kontamine hayvanlar ya da hasta hayvanın ürünleriyle temasla gerçekleşir, henüz insandan insana geçen bir vaka görülmemiştir. Temel olarak şarbon; akciğer, kutanöz(deri) ve gastro-intestinal olmak üzere üç klinik formda görülür. Vakaların çoğunluğu kutanöz şarbon şüphesiyle hastaneye başvururken az sayıda akciğer ve gastro-intestinal şarbon vakaları bildirilmektedir. Kutanöz şarbon genellikle tedavi edilebilir olmakla beraber nadiren ölümcül olabilir. Gastro-intestinal şarbon ise bakteriyemi ve toksemi olduğu durumlarda yine vakaların neredeyse %51-75'i hipotansiyon ve şok sonucu hayatını kaybetmektedir.<sup>2</sup> Akciğer şarbonun da ise durum daha ciddidir. Bakteriyel endosporların solunmasıyla oluşan vakaların neredeyse tamamı, semptomların başlamasıyla birlikte birkaç gün içinde ölümlerle sonuçlanmaktadır.<sup>1-3</sup>

Batı Afrika dünyanın en çok etkilenen bölgesi olmakla beraber aynı zamanda Afrika'nın kalan kısmı, Amerika, İspanya, Yunanistan, Türkiye, Arnavutluk, Romanya, Asya ve Ortadoğu'da da *B.anthraxis* önemli bir problem olarak görülmektedir.<sup>5</sup>

CDC(Centers for Disease Control and Prevention)'ye göre *B.anthraxis*, ölümlerle sonuçlanan vakaların sayısı sebebiyle, yüksek derece biyoterrorizm ajanları listesinde yer almaktadır.<sup>4</sup> Dünya çapında meydana gelen saldırılar, şarbon etkeni olan *Bacillus anthracis*'in biyolojik silah olarak kullanıldığını göstermiştir.<sup>5,6</sup>

Bu amaçla 17 ülkenin biyolojik silah rezervinde *B. anthracis* sporları olduğu iddia edilmekle beraber *B. anthracis*'in çeşitli ülkelerde halen biyoterrorizm amacıyla stoklandığı ileri sürülmektedir.<sup>7-9</sup>

*B. anthracis* prokaryotların bazıları gibi besinlerin yetersiz olduğu ve çevre koşullarının uygun olmadığı durumlarda sporlanır.<sup>10</sup> Sporlanan *B. anthracis*'in kalın protein tabakası genetik materyalini ağır kimyasallar ve çevre koşullarına karşı korur.<sup>11</sup> Yüksek sıcaklıklar, UV, pH farklılıkları, toksik kimyasallar sporları öldürmede ineftiftir ve bu durum sporlu bakterileri bilinen en dirençli hayat formu yapar.<sup>12</sup> *B. anthracis* dormant halde yıllarca yaşayabildiği gibi besin maddelerinin bulunduğu ortamda vejetatif hale geçerek metabolik aktivitesini yeniden kazanır.<sup>13</sup>

Bakterilerin çoğalması amino asit, şeker, pürin nükleotidlerinin ortamda bulunmasıyla başlayan, dipikolinik asidin spordan çıkmasıyla devam eden ve spora su girişiyle tamamlanan bir süreçle olur.<sup>14</sup> Spor rehidrate olduğu andan itibaren metabolizması aktive olarak makromoleküllerin sentezlenmesiyle birlikte artık bakteri toksin salgılamaya ve enfeksiyon oluşturmaya hazır hale gelir.<sup>5,15</sup>



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Bacillus anthracis* ve Önemi

*Bacillus anthracis* 'Bacillus' cinsinin bir üyesidir. Bu cinsin diğer türleri; *B. cereus*, *B. mycoides*, *B. thuringiensis*, *B. megaterium* ve *B. subtilis*'tir. Şarbonun etkeni olan *Bacillus anthracis*; gram pozitif, aerobik veya fakültatif aerobik, hareketsiz basil şeklinde 1 µm ile 8 µm arası büyüklükte olabilen merkezi silindirik sporlu bir bakteridir.<sup>16</sup>

*B.anthraxis* hayvanlardan insanlara bulaşır ve doğal olarak mera ve otlaklarda bulunan zoonotik bir etkindir.<sup>17</sup> Sporları doğada yıllarca kalabilir özellikle nitrojen ve organik materyallerce zengin topraklarda bulunur.<sup>18</sup> Çiftlik hayvanları şarbon sporlarıyla enfekte olduktan sonra bakterinin insanlara geçişi bu hayvanlarla temas sonucu oluşur.<sup>17</sup> *B. anthracis* CDC tarafından Kategori A biyoterörizm ajanı olarak kabul edilmektedir<sup>18,19</sup> A kategorisindeki mikroorganizmalar toplumda yayılarak ölümlere ve sosyal kısıtlamalara neden olmaktadır. Bu nedenle halk sağlığını korumak için özel bir eylem planı gerekir.<sup>20</sup> Bu gruptaki mikroorganizmalardan bazıları; *Yersinia pestis*, *Filavivirus*, *Clostridium botulinum* ve *Francisella tularensis* 'dir.<sup>19</sup>

*B. anthracis* spor yapabilme özelliği dolayısıyla besin maddelerinin azlığında bile yıllarca canlılığını sürdürebilir.<sup>21</sup> Şarbon etkeni olan *B.anthraxis*'in seksen yıldan uzun bir zamandır bazı ülkelerin biyolojik silahları arasında bulunmakta olduğu ve sporlarının halen saklandığı düşünülmektedir.<sup>22,23</sup>

Yapılan biyolojik saldırıların bazıları şunlardır;

- 1941 ve 1942'de İskoçya Gruinard Adası'nda şarbon testi için atılan hava bombaları adanın kontamine olmasına ve adanın ziyaretçilere kapatılmasına neden olmuştur.<sup>5</sup>

- 1979 yılında Sverdlovsk'da (Rusya) bir askeri üssün mikrobiyoloji laboratuvarında Bacillus anthracis sporlarının dağılması ile mikroorganizma ile teması olanların %86'sı 4 günden kısa sürede ölmüştür.<sup>24</sup> Kazanın meydana geldiği bölgenin 50 km yakınında da hayvanlarda hastalık tespit edilmiştir.<sup>25</sup>
- 1990-1995 yıllarında Aum Shinrikyo adıyla bilinen Japon terörist grup Tokyo'da ki bir metroya şarbon sporlarını yayma girişiminde bulunmuşlardır.<sup>26</sup>
- 1998'de Larry Wayne Harris adındaki bir mikrobiyolog şarbon sporlarını üretmek ve stoklamak şüphesiyle Las Vegas'ta tutuklanmıştır.<sup>18</sup>
- 2001 yılında 11 Eylül saldırılarından sonra şarbon sporlarıyla kontamine edilmiş mektuplar bazı ofislere ve senatörlere gönderilmiştir.<sup>8</sup> Kendisine mektup gönderilenlerden 5 kişi ölmüş ve 17 kişi hastaneye kaldırılmıştır.<sup>24</sup> Onbir kişiye akciğer şarbonu oniki kişiye kutanöz şarbon teşhisi konmuş ve onbinden fazla kişiye de etkene maruz kaldığı düşünülerek antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır.<sup>27</sup>

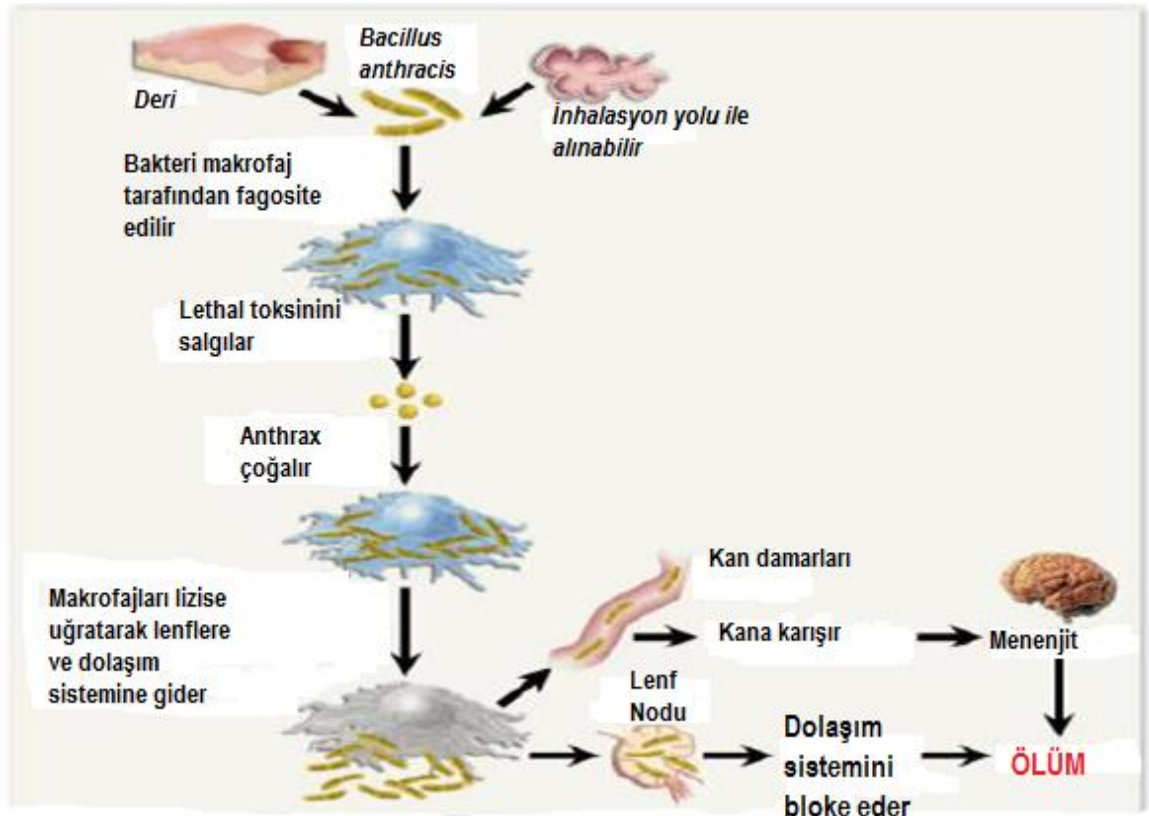
2001'de gerçekleştirilen ve birçok kişinin ölümüne neden olan eylemlerin sonucunda B. anthracis'in biyoterörizm amaçlı kullanılan çok ciddi potansiyel tehlikeli bir ajan olduğu daha iyi anlaşılmıştır.<sup>21</sup> Çalışmalar göstermiştir ki solunan çok az miktardaki spor bile sinir sisteminde tonlarca hücreye zarar verecek potansiyelindedir.<sup>28</sup>

Teknoloji Değerlendirme Ofisi (OTA)'nin tahminlerine göre 100 kg B. anthracis spuru Washington kadar bir şehrin üzerine saçılıysa 3 milyon kişinin ölümüne sebep olurdu.<sup>28</sup> CDC'ye göre ise B. anthracis'in biyoterörizm saldırılarında kullanılmasının maliyeti 100.000 kişi için 26 milyon dolar civarındadır.<sup>27,29</sup>

## 2.2. Bacillus anthracis Enfeksiyonları

Şarbon enfeksiyonu, gram pozitif toprak mikroorganizması olan *B. anthracis*'in endosporları ile oluşur bu endosporlar çoğalamazlar, kimyasallara ve çevre koşullarına karşı oldukça dirençlidirler.<sup>30</sup> Bakterinin vücuda girdiği andan itibaren sporlar vejetatif forma dönerek virulan hale geçer ve toksinlerini vücuda salarlar.<sup>21</sup> (Şekil 2.1).

İnsanlarda oluşturduğu enfeksiyonlar; akciğer, kutanöz(deri) ve gastrointestinal olmak üzere üç çeşittir. *B. anthracis* sporları vücuda hava, deri ya da oral yolla girdikten sonra bölgesel lenf nodlarına taşınır.<sup>2</sup> Sporlar makrofajların içine girdiği andan itibaren vejetatif forma geçerek toksinlerini salgılamaya başlarlar.<sup>5</sup> Makrofajların lizisini takiben vejetatif formda olan *B. anthracis*'in kana karışmasından kısa süre sonra  $10^7$ - $10^8$  hücre/ml'ye kadar yükselir.<sup>2</sup>



Şekil 2.1. Akciğer ve deri şarbonunun oluşum şeması<sup>2</sup>



### 2.3. Kutanöz Şarbon

Deri şarbonu olarak da bilinen kutanöz şarbon, vakaların %95'ini oluşturmaktadır.<sup>18</sup> Kutanöz şarbon Asya, Afrika, Güney Amerika ve Avustralya'nın bazı kısımlarında endemik olarak görülmektedir.<sup>31</sup> Hastalık ağırlıklı olarak çiftliklerde hayvan besleyen ve ürünleriyle temas eden kişilerde oluşmaktadır.<sup>8</sup> Enfeksiyon *B. anthracis* sporlarının aşınmış ya da kesik dokudan derialtına girmesiyle oluşur.<sup>8</sup> Kuluçka süresi 1-12 gün arasında değişir, enfeksiyon sporun girmesinin ardından vejetatif forma geçmesiyle birlikte ciltte oluşan ağrısız, kaşıntılı ve düzensiz kenarlı bir yaradır.<sup>8,2</sup> (Şekil 2.1.(A)) Şarbon yarasının majör teşhis kriteri; morumsu vezikül şeklinde görülen yara ve ödem oluşumudur.(çoban çibani)<sup>5</sup>

Antibiyotik tedavisi; ödem ve sistemik semptomları azaltmak ya da koruma amaçlı olarak verilir. Tedaviden 1-2 hafta sonra skar kurur, düşer ve görülmez hale gelir.<sup>8,2</sup> Ölüm yüzdesi antibiyotik tedavisi alan hastalarda %1, antibiyotik tedavisi almayan hastalarda %20 civarındadır.<sup>5,18</sup>



**Şekil 2.2.** Şarbon enfeksiyonunun çeşitli şekilleri

A) *B. anthracis* enfeksiyonu olan 7 aylık infant. B) 27 yaşında enfeksiyonun başlangıcından 5 gün sonra görüntülenen orofaringeal şarbon(24) C)Akciğer şarbonu oluşumu sonrası meydana gelen mediastinal genişleme.<sup>8</sup>



**Şekil 2.3.** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne kutanöz şarbon şüphesiyle gelen hastalar

A) İlk hasta 29 yaşında kurban kesimi sırasında açık yarasına dokunan bir kadın. B) İkinci resimde hayvan bakıcılığı yapan ailesine, hayvan bakımında yardım eden şarbonlu hayvanla temas eden 6 yaşında erkek çocuk. C) Üçüncü resimde ise hayvan kesimine yardım ederken gözüne temas eden 54 yaşında kadın hasta.

#### **2.4. Gastrointestinal Şarbon**

Gastrointestinal şarbon gelişmiş ülkelerde çok nadir görülmele beraber enfekte olmuş kişilerde ki ölüm oranı %25 ile %60 arasında seyredir.<sup>5</sup> Enfeksiyon kontamine et ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile 2-5 gün içinde başlar.<sup>18</sup> Orofaringeal şarbon, *B. anthracis* sporlarının üst solunum yollarında vejetatif hale geçmesiyle oral özofaringeal ülserine sebep olur.<sup>8</sup> (Şekil 2.2.(B))

Semptomları; boğaz ağrısı, ateş, yutma ve solunum güçlüğü şeklinde seyredir.<sup>32</sup> Bölgesel lenfadenopati görülür ve buna ödem ve sepsis eşlik eder.<sup>5,8</sup>

Kontamine etlerin yenmesiyle bakterinin gastrointestinal sistemde 1-7 gün inkübasyon periyodu vardır.<sup>5</sup> Bakterinin en yoğun olarak inoküle olduğu bölgenin mukozal tabaka olduğu bilinmekle beraber sporların vejetatif forma geçtiği bölge tam olarak bilinmemektedir.<sup>21</sup> Enfeksiyona eşlik eden belirtiler; nöbet, kuvvet kaybı, düşük ateş, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, peritonal kavitede sıvı birikmesi ve baş ağrısıdır.<sup>33</sup> Medikal girişim genelde ölüm oranlarını azaltmaktadır ama teşhisin geç

olması ölüm oranını arttırır.<sup>5,8</sup> Hastalık; kan ve sıvı kaybı, elektrolit dengesizliği ve şokla seyreder, intestinal perforasyon ve şarbon toksemisi ile birlikte ölümler sonuçlanır.<sup>2</sup>

## 2.5. Akciğer Şarbonu

İnhalasyon şarbonu olarak bilinen akciğer şarbonu *B. anthracis* sporlarının solunumla alınarak alveollere ulaşmasıyla meydana gelir.<sup>2</sup> Bir savunma mekanizması olarak alveolar makrofajlar sporları alarak mediastinal lenf nodlarına taşır, makrofajlarda sporlar vejetatif hale geçerek çoğalmaya başlar ardından toksin salgırlar ve bakteri makrofajları lizise uğratarak lenfatik sisteme geçer.<sup>18</sup> Septisemi ya da bakteriyemi ile birlikte hastalık kısa sürede ölümler sonuçlanır.<sup>5,6</sup>

Akciğer şarbonu iki aşamalı olarak ilerler; ilk aşaması *B. anthracis* sporlarının alınmasından 1-6 gün sonra ateş, kuru öksürük, halsizlik, nefes darlığı, titreme ve göğüs ağrısı ile başlar.<sup>18,8</sup> Grip benzeri semptomlar hastalığın spesifik teşhisini zorlaştırırken şüpheli durumlarda da tedavinin başlanmasını geciktirir.<sup>2,24</sup> Hastaların göğüs röntgeninde Şekil 2.1.(C)'de olduğu gibi mediastinal genişleme görülür ki bu durum hemorajik mediastinit ve plevral efüzyona işaret eder.<sup>2</sup> Hastalığın fulminan evresinde akut dispne, plevral efüzyon ve ateş oluşur.<sup>5</sup> Hastalığın ikinci aşamasında uygun antibiyotiklerin kullanılmasına rağmen toksemisinin oluşmasıyla birlikte çoğu vakada 24 saat içerisinde ölüm meydana gelir.<sup>2,3</sup> Erken tanı ve ilaç tedavisinin başlanması bu açıdan çok önemlidir.<sup>21</sup>

## 2.6. Tanı ve Tedavi

*B. anthracis*'in başarılı bir şekilde eradike edilmesi erken tanı ve ardından tedavinin başlamasıyla gerçekleştirilebilir.<sup>34</sup> Akciğer şarbonunun influenzaya olan benzerliğinden dolayı tanısı ve dolayısıyla tedavisi gecikmekte ve bu durum da ölüm oranlarının artmasına sebep olmaktadır.<sup>24,2</sup> Referans laboratuvarlarında Enzyme-Linked

İmmunosorbent Assays (ELISA) ve Polymerase Chain Reaction (PCR) gibi tanı testleri ile *B. anthracis*'in spesifik teşhisi yapılır.<sup>3</sup>

Hastalara Penisilin G (Benzilpenisilin), Streptomisin, Tetrasiklin, Doksisisiklin, Eritromisin laktobiyonat, Kloramfenikol, Siprofloksasin gibi antibiyotikler verilir.<sup>2</sup>

Literatürde *B. anthracis*'in çeşitli antibiyotiklere duyarlı olduğu gözlemlenirken bazı kaynaklarda ise yine aynı antibiyotiklere doğal dirençli olduğu gözlemlenmektedir.<sup>8</sup>

**Tablo 2.1.** Kutanöz şarbona antibiyotik tedavi önerileri<sup>35</sup>

Antibiyotik	Erişkin dozu	Çocuk dozu
Hafif deri şarbon	Prokain penisilin 800000 U, 12 veya 24 saatte bir İM	25 000 – 50 000 U/kg/gün, 4 eşit dozda
	Amoksisilin 4x500 mg, oral	> 20 kg: 3 x 500 mg/gün, oral < 20 kg: 40 mg /kg, 3 eşit dozda, oral
	Doksisisiklin 2x100 mg /gün oral	< 8 yaş önerilmez. Zorunlu durumlarda; ≤8 yaş, 2. 2 mg/kg/günde 2 defa > 8 yaş ve > 45 kg: 100 mg, günde 2 defa oral > 8 yaş ve < 45 kg: 2. 2 mg/kg, günde 2 defa oral
Ağır kutanöz şarbon	Kristalize penisilin 4 milyon U, her 4-6 saatte, iv	300 000- 400 000 U/kg/gün her 4-6 saatte, iv
	Ampisilin 1-2 g, 4-6 saatte, iv	50-200 mg/kg/gün, 4-6 saatte, iv
	Siprofloksasin 2x400 mg/gün, iv	Çocuklara önerilmez. Zorunlu durumlarda, 10-15 mg/kg, günde 2 defa iv, toplam 1 g/ gün aşmamalı

\*Tedavi süresi 3-5 gün önerilmektedir ve tedavi 7 günü aşmamalıdır.

## 2.7. *Bacillus anthracis* Tarihi

Şarbon primer olarak hayvanlarda meydana gelen insanlara genellikle hayvanlardan geçen bir hastalıktır.<sup>36</sup> *B. anthracis*'in oluşturduğu şarbon salgınları ilk olarak M.Ö. 430'lu yıllarda Atina'da sonra çeşitli zamanlarda da farklı yerlerde saptanmıştır.<sup>37</sup> *B. anthracis* özellikle de 18. yy'da Avrupadaki koyunların neredeyse yarısını enfekte etmiş aynı yüzyılda İran'da ki koyunların bir milyon kadarını ise telef

etmiştir.<sup>38</sup> Ayrıca Güney Afrika, Namibiya, Avustralya, Nepal, Çin ve Hindistan'da da çeşitli zamanlarda rapor edilmiştir.<sup>38</sup>

*B. anthracis* ilk olarak ilk olarak 1850 yılında Rayer ve Davaine tarafından izole edilmiş hayat döngüsü ise 1876 yılında Robert Koch tarafından gösterilmiştir.<sup>39</sup> Koch hasta hayvandan aldığı kültürü hastalığın seyrini izlemek amacıyla sağlıklı hayvanlara enjekte ederek şarbon etkeninin bir canlıdan başka bir canlıya aktarılabilceğini göstererek Koch postulatının temellerini atmıştır. Louis Pasteur ise aşı teorisini göstermek amacıyla 25 sığırı atenue *B. anthracis* suşu ile aşılamıştır.<sup>40</sup> Atenue edilmemiş bakteri enjeksiyonunun ardından aşılanmış hayvanlar kurtulurken kontrol grubundaki aşılanmamış hayvanlar telef olmuştur.<sup>41</sup>

20. yy'da insan şarbon vakalarının oranı düşmeye başlamıştır.<sup>42</sup> Hayvancılığın ve hayvan bakımındaki gelişmelerin iyileştirilmesi ve ithal hayvan ürünlerinin kontrollerinin yapılması şarbon vakalarının azalmasında etkili olmuştur.<sup>42</sup> Hastalığın insidansının düşmesine rağmen 20. yy'ın başlarında Asya ve Afrika'da 20.000-100.000 vaka görülmüştür.<sup>42</sup> En büyük şarbon salgılarından biri 1978-1985 yıllarında Zimbabwe'de görülmüştür.<sup>43</sup>

Enfeksiyonun klinik şekli ilk vakaların saptanmasından günümüze kadar kutanöz, inhalasyon ve gastrointestinal şarbon formunda görülmüştür.<sup>2</sup> Bunlar arasında kutanöz şarbon en sık görülen formdur.<sup>44</sup> Gastrointestinal şarbon sıklıkla az pişmiş kontamine etlerin tüketilmesiyle en sık Asya ve Afrika'da görülür.<sup>44,45</sup> İntestinal şarbon, kutanöz şarbondan daha az sıklıkla rapor edilmektedir.<sup>2</sup> Araştırmacıların düşüncesi gastrointestinal şarbonlu hastaların bir kısmının teşhisinin konulamadığı yönündedir.<sup>46</sup>

### **2.7.1. *Bacillus anthracis*'in Mikrobiyolojisi**

*B. anthracis* basil şeklinde, gram pozitif, spor oluşturan, hareketsiz bir bakteridir.<sup>47</sup> *B. anthracis*; *B. cereus* ve *B. thuringiensis* ile birlikte aynı gruba dahil edilir

ancak *B. anthracis* bu gruptan farklı koloni morfolojisine, gama fajına, duyarlılığa ve kapsül üretimine sahiptir.<sup>48</sup> Laboratuvar ortamında, kanlı agarda 37°C'de beyaz gri koloniler yaparlar. Bakteri kolonileri incelendiğinde kendine has olan koloni kenarlarında ondulan saç görünümündedir ve jelöz besiyeri üzerine çizgi ekim yapıldığında ters çam ağacı görüntüsüne benzeyen bir üreme oluşturur.<sup>48</sup> Bakterinin büyümesi ve üremesi için gerekli şartlar bulunmadığında oluşan endosporlar kuruluğa, ısıya, UV ışınlarına ve çeşitli dezenfektanlara dirençlidir.<sup>49</sup> Sporlar dormant halde toprakta yıllarca yaşayabilir, şartlar uygun hale geldiğinde bakteri hızla çoğalabilir.<sup>50,51</sup>

### **2.7.2. Bacillus anthracis'in Toksinleri**

*B. anthracis*'in iki majör virulans faktörü vardır; bunlar şarbon toksinleri ve Poly-d-glutamik asit yapısındaki kapsülüdür.<sup>52</sup> Konak hücrelerde geniş etkilere sahip olan protektif antijen(PA), ödem faktör(EF) ve letal faktör(LF) pXO1 geni tarafından kodlanır.<sup>53,54</sup> pXO2 ise kapsülü kodlayan gen bölgesidir ve kapsül yapısı bakteriyi fagositozdan korur.<sup>55</sup> Suşlardan sterne suşları kapsülsüz yapıda (pXO1<sup>+</sup>,pXO2<sup>-</sup>) ve pastör suşları toksin oluşturmayan yapıda (pXO1<sup>-</sup>, pXO2<sup>+</sup>) plazmid aktarımı olmayan ve hastalık oluşturmeyen suşlardır.<sup>56</sup>

#### **Ödem Faktör**

Ödem faktör kalmodulin bağımlı adenilat siklazdır; ATP'yi cAMP'ye çevirir.<sup>57</sup> cAMP'nin bu yükselişini dokularda sıvı birikmesi ve ödem oluşumu takip eder.<sup>58</sup> Yapılan çalışmalarda ödem toksininin hücrelerde şarbon toksin reseptörlerini arttırdığı, hücreleri daha çok protektif antijenin bağlanması yönünden uyardığı ve böylece hücrelere giren toksin miktarının artmasına sebep olduğu bilinmektedir.<sup>59</sup>

#### **Letal Faktör**

Letal faktör toksik etkisini, immun sistemin patojenleri inaktive ettiği mitojenle aktive olmuş protein kinase (MAPK) yolağını bozarak gösterir.<sup>60-62</sup> Letal faktör aynı

zamanda immün sistemin birçok hücrenin potansiyel inhibitörüdür örneğin makrofajların ve dendritik hücrelerin sitokin salgılamasını da inhibe eder.<sup>63,64</sup> Ayrıca monositik hücre dizisinin U937, HL-60, THP 1 gibi hücrelerin bölünmesinin yavaşlamasına neden olduğu bilinmektedir.<sup>65</sup> T hücrelerinin aktivasyonunu, proliferasyonunu ve sitokin salınımını da MAPK yolağını bozarak durdurur.<sup>66-68</sup> Letal faktör indirek olarak B hücre proliferasyonunu ve antikor üretimini de inhibe eder.<sup>69</sup>

Letal faktörün konak hücrenin nekrotik hücre ölümü ve apoptozis yolunu yönettiği bilinmektedir.<sup>70</sup> Farelerde letal toksinin etkisi ilk defa RAW 264.7 hücre dizisinde gösterilmiştir.<sup>71</sup> Letal faktörün RAW 264.7 hücre dizisinin tedavisinde hızlı hücre ölümünü ve apoptozisi gerçekleştirdiği, sub-letal dozunun da programlı hücre ölümü ve apoptozisi indüklediği gözlemlenmiştir.<sup>72,73</sup> Letal faktörün aynı zamanda insanda ve farelerde makrofajların hücre dizilerinde apoptoza neden olduğu gösterilmiştir.<sup>74</sup>

Lethal faktörün önemi bakteriden plazmidin izole edilip ayrılması ile virulansın da paralel olarak azalmasıyla ortaya konulmuştur.<sup>75,76</sup> Buna ek olarak bakterinin vücuttan antibiyotiklerle uzaklaştırılması hücrenin ölümünü engellemede yeterli olmamıştır.<sup>77</sup> Bu durum göstermiştir ki bakterinin olmadığı durumlarda da letal faktörün vücut içinde olması ve immün sistemin birçok yolunun devre dışı kalması hücreler için letal etkiler taşımaktadır. Letal faktör ölümcül şarbon patogenezinde temel rolü oynayan toksinlerden biridir.<sup>78</sup> Tablo 2’de Letal faktör ve ödem faktörün etkileri gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Letal ve ödem faktörün hücelere olan etkileri<sup>48</sup>

TOKSİN	HEDEF HÜCRE	ETKİSİ
Lethal Toksin	Nötrofil	Nötrofillerde hareketi durdurur <sup>58</sup>
	Monosit	Monositlerde çoğalma ve farklılaşmayı engeller <sup>81</sup>
	Aktive olmuş Makrofaj	Aktive olmuş makrofajlarda ölüme sebep olur <sup>81, 82, 83, 84</sup>
	Makrofaj	Makrofajlarda sitokin üretimini baskılar <sup>93</sup>
	Olgunlaşmamış Dendritik hücre	Olgunlaşmamış dendritik hücelerde ölüme sebep olur <sup>77</sup>
	Olgun Dendritik hücre	Olgun dendritik hücelerde sitokin üretimini, kostimülatör moleküllerin salgılanmasını durdurur. T hücre stimülasyonunu baskılar. Aktivasyonun, çoğalmanın, Yüzey molekül ekspresyonunu ve sitokin ekspresyonunu inhibe eder. <sup>85,86</sup>
	T hücresi	T hücre aktivasyonunu, çoğalmayı, yüzey molekül ekspresyonunu bunun yanında sitokin ekspresyonunu inhibe eder <sup>89,90, 91</sup>
	Alyuvarlar	Alyuvarlarda ölüme sebep olur <sup>141</sup>
	Trombosit	Trombositlerde oluşan koagülopatiyi indükler <sup>92</sup>
	Endotel hüceler	Endotel hücelerin ölümüne, sitokinleri mRNA üretimini azaltmaya regüle ederken bariyer özellikleri disregüle eder. <sup>59, 61,76,78,88</sup>
Ödem Faktör	Nötrofil	Nötrofil fagositozunu inhibe eder <sup>79</sup>
	Makrofaj	Makrofajlarda ölüme sebep olur <sup>80</sup>
	Olgun dendritik hücre	Olgun dendritik hücelerde sitokin salınımını baskılar <sup>86</sup>
	Thücresi	T hücre aktivasyonunu, çoğalmayı, yüzey molekül ekspresyonunu ve sitokin ekspresyonunu inhibe eder <sup>90, 91</sup>
	Trombosit	Trombositlerde koagülopatiyi indükler <sup>88</sup>

### Protektif Antijen

B.anthraxisin toksinleri pXO1 gen bölgesi tarafından kontrol edilir.<sup>94</sup> Bu toksinler daha önce bahsettiğimiz EF, LF ve PA'dır ve bu üç proteinin tek başlarına herhangi bir toksik etkileri yoktur.<sup>95,96</sup> Toksinler AB toksin yapısında oldukları için kanda ya da konak hücrede bir araya geldiklerinde etkilerini beraber gösterirler.<sup>97</sup> PA konak hücreye saldırarak EF ve LF 'nin gireceği bir delik açar, PA bazı hayvanlardaki koruyucu immunitenin de temelini oluşturur bu özelliğiyle şarbon aşısının önemli bir komponentidir.<sup>98</sup>



Bu konu hakkında yapılan ilk çalışmalarda EF, LF ve PA sterne suşundan elde edilmiştir.<sup>99</sup> Primatlarda yapılan çalışmalarda PA, EF ve LF'nin tek başlarına enjekte edilmesi lethal sonuçlar doğurmamıştır.<sup>100</sup> PA ve EF'nin beraber enjekte edilmesi ise anafaksi, solunum güçlüğü, kortikal beyin aktivitelerinin değişimi ve 30 saat içinde hayvanın ölümüne yol açmıştır.<sup>100,101</sup> Hızlı tanı testleri ile teşhis konularak toksinler henüz salgılanmamışken antibiyotik tedavisinin başlanması hastanın kurtarılması açısından kritik öneme sahiptir.<sup>102</sup>

### **2.7.3. Bacillus anthracis'in Yüzeysel Yapıları**

#### **Endospor**

Sporun dış yapısı konakla bakterinin ilk karşılaştığı bölgedir.<sup>103</sup> Bacillus cinsi uygun olmayan dış şartlarda spor oluşturur.<sup>107</sup> Oluşturduğu endosporun yapısı ise; silindirik, oval, yuvarlak ya da böbrek şeklinde olabilir ve bu sporlar hücre içerisinde sentral yada subterminal yerleşimde olabilirler.<sup>104,105,106</sup> Endosporun yapısına ilişkin majör proteinler tanımlanmıştır.<sup>107,108</sup> Sporun dış yapısının üç hegzagonal kafes yapısında katmanı vardır ve yüzeyi filamentöz bağlarla kaplıdır.<sup>105,109,110</sup> Gram negatif bakterilerde bulunan pililer gibi bu filamentlerde sporların yüzeye ya da ligandlara bağlanmasında önemli bir role sahiptir.<sup>103</sup> Sporun dış yapısının görevi tam olarak bilinmemekle beraber bakterinin çoğalmasında ve gelişmesinde bir rolü olmadığı bilinmektedir.<sup>111</sup> Sporun görevinin daha çok koruyucu bir bariyer niteliğinde olup bakteriyi enzim saldırılarına karşı savunduğu düşünülmektedir.<sup>112</sup>

#### **Kapsül**

Her hücredeki stoplazmik zara ek olarak bakterilerde bulunan peptidoglikan tabakanın yanısıra *B. anthracis*'in yüzeyinde kapsül ve slime tabaka adı verilen iki yapı daha bulunur.<sup>103</sup> *B. anthracis*'in kapsülü ilk olarak M. Fadyean tarafından 1903 yılında, kapsülün virulans ile ilişkisi ise ilk olarak Preisz tarafından bulunmuştur.<sup>113</sup> *B. anthracis*

kapsülü bakterinin fagositozdan kaçarak immun sistemi geçmesine ve sepsise yol açmasına kadar virulansı ile doğrudan ilişki göstermektedir.<sup>113-115</sup> Yapısındaki linear polimerler çok zayıf immunojenidir.<sup>80</sup> Sahip olduğu bu yapıdan dolayı kapsül tek başına bir immun cevap oluşturmaz.<sup>103</sup>

Kapsül yapısı bir poly-d-glutamik asit polimeridir.<sup>115</sup> Poly-d-glutamik asit zincirleri invitro 20-25 kDA invivo 215 kDA ağırlığındadır.<sup>80,116</sup> Kapsül yapısı tüm bakterilerde aynı değildir; *B. subtilis*, *B. megaterium* ve *B. licheniformis*'in bulunduğu grupta glutamik asit polimerlerinden köken alan kapsül yapısına sahiptir.<sup>103</sup> Özellikle *B. licheniformis* ve *B. anthracis*'in kapsül yapıları birbirine benzer.<sup>103</sup> Kapsül yapılarının uzaması ise poly-d-glutamik asit zincirlerinin terminal grubuna yeni d-glutamik asit zincirlerinin eklenmesiyle oluşur.<sup>103</sup> *B. anthracis* kapsülü pXO2 plasmidi tarafından kodlanır.<sup>94</sup>

### **Slime Tabakası**

Kapsül hücre duvarının en dış tabakasıdır ve *B. anthracis*'in kapsülü olmadığı zaman slime tabakası dolayısıyla katmanlı yapıda görülür.<sup>117</sup> Normal kapsül oluşumunda slime tabakası gerekmez ama varlığı yapının düzgün ve sağlam olmasına sebep olur.<sup>117</sup> Slime tabakası protein parakristalin yapıdadır ve hücre yüzeyini tamamen kaplar bu sırada gereken enerjisini de hücreden sağlar.<sup>103</sup> Slime tabakasının en önemli özelliği hücreye şekil vermesi, moleküler elek özelliğinde olması ve virulans faktörü olarak rol oynamasıdır.<sup>118</sup> Tek başına letal özelliği olmamakla beraber kapsülle birleştiğinde kümülatif etki göstererek kompleman aktivasyonuna karşı direnç oluşturur.<sup>119</sup>

### **2.8. Bacillus anthracis'in Patogenezi**

Sterne suşunun doğal olarak oluşturduğu toksin şarbonun temel karakteristiği olan ödem ve şokla ilerleyen ölüm tablosunu oluşturur.<sup>103</sup> Makrofajlar toksinlerin aktive

edilmesinde anahtar bir rol üstlenmektedir.<sup>103</sup> Sinyal yollarından Mek 1, Mek 2 ve Mek 3 makrofajların aktive edilmesini ve TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salgılanmasını sağlar. Buna karşın letal toksin tarafından oluşturulan, makrofajların bakteri lizisi mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.<sup>103</sup>

Makrofajlar tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salınması şokla da sonuçlanabilir.<sup>103</sup> Ayrıca yapılan araştırmalarda makrofaj aktivitesi durdurulmuş farelerin letal toksine karşı koyamadığı bilinmektedir.<sup>1,120</sup> Buna karşın TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin letal toksin tarafından modülasyonu tam olarak bilinmemektedir.<sup>103</sup> Letal toksinin subklinik dozları bu sitokinlerin salınımını uyarmakta kimi durumlarda ise etkili olamamaktadır.<sup>120</sup> Ayrıca letal toksinin lipopolisakkaritlerce indüklenen NO ve TNF- $\alpha$ 'nın üretimini inhibe ettiği bilinmektedir.<sup>121,122</sup> Ödem toksininin sitokin üretimine etkisi ise cAMP miktarını artırarak olur.<sup>123</sup>

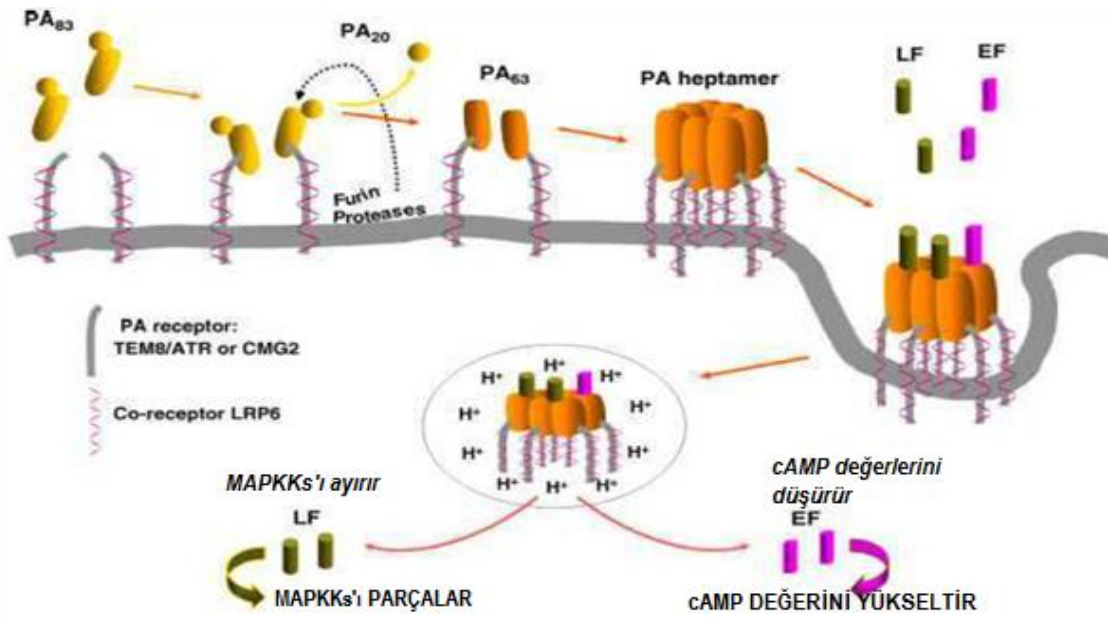
Ödem toksini monositlerin TNF- $\alpha$  üretimini fagositik aktivitelerini ve oksitadif yanma potansiyellerini inhibe ederken bu arada nötrofillerin kemotaksisini de sitümüle eder.<sup>124,125</sup>

Bu toksin konağın enfeksiyona olan tepkisini artırır.<sup>103</sup> Enfeksiyonun başında proinflamatuvar sitokinlerin salınması ve her iki toksinin sinerjistik etkisi ile bakteriyel proliferasyon artar ardından septisemi ile çok miktarda salgılanan letal toksin, şok ve ölüme neden olur.<sup>103</sup>

## **2.9. Bacillus anthracis Toksinlerinin Hücre İçine Girişi**

Protektif antijen 83kDA'luk bir proteindir ve hücre yüzeyinde iki reseptörü vardır bunlar; ANTXR1/TEM8 ve ANTX R2/CMG2'dir.<sup>126,127</sup> Bunun yanısıra hücre yüzeyindeki bir diğer reseptörünün LPR-6 olduğu ve şarbon toksinlerinin hücre içine girişinde bu reseptörün esansiyel önemi olduğu bilinmektedir.<sup>128</sup> PA hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra, furin benzeri proteaz(furin like protease) tarafından

N-terminal ucundan 20kDA'luk bir parçası serbest kalır.<sup>129,130</sup> Kesik PA63 alt birimi daha sonra LF ve EF'ü bağlamak için heptamerik bir toksin reseptör kompleksi oluşturur.<sup>131</sup> Bu kompleks daha sonra reseptör bağımlı(raft depended) ve klatrin bağımlı endositoz ile asitleştirileceği stoplazmaya taşınır. Asitleştirme hücre içindeki EF ve LF'ün translokasyonunu değiştirme amacıyla elzendir.<sup>133</sup> Asitleştirme işlemi pre-por yapısını, matur-por yapısına dönüştürerek EF ve LF'ün hücreye girişini sağlar.



Şekil 2.4. B. anthracis'in hücreye girişi<sup>103</sup>

### 2.9.1. Bacillus anthracis Genleri ve Toksin Sentezi

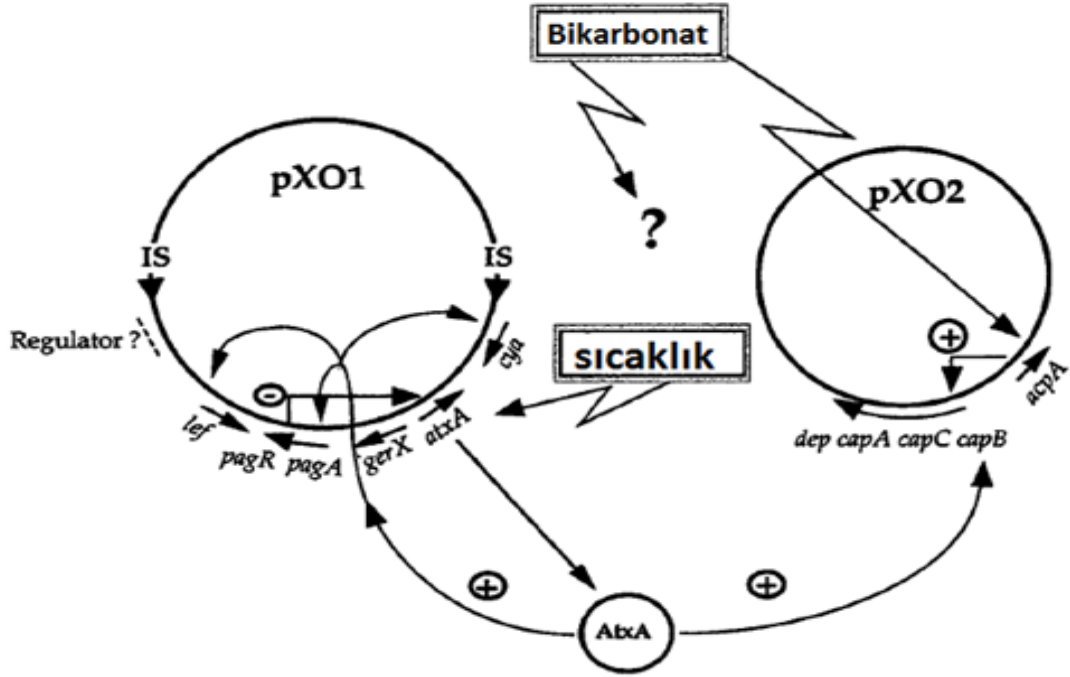
Kapsül ve toksinler bakterinin vejetatif formu konakta buldukça üreilmeye devam edilir.<sup>103</sup> Bacillus anthracis'te toksin sentezi 185 kb'lık pXO1 plazmidindeki atxA(Anthrax toxin activator gene) genine bağlıdır.<sup>133</sup> atxA pozitif suşlarda toksin genleri olan pag, lef ve cya iki farklı sinyalle oluşur bunlar; bikarbonat ve sıcaklıktır. Toksin genlerinin ekspresyonu artan atxA ekspresyonu ile düzenlenir.<sup>133</sup> Kapsül geninin transkripsiyonu bikarbonata bağımlıyken sıcaklıktan etkilenmez, sıcaklık daha çok kapsülasyon safhasının enzimatik faaliyetlerinde etkilidir.<sup>103</sup>

Transkripsiyonel aktivatörlerin varlığı bilinmekle beraber saptanmaları amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmıştır.<sup>134,135</sup> AtxA ve pXO1 transkripsiyonel aktivatörleri pagA'nın ekspresyonunda iki farklı yolla izole edilmiştir.<sup>134,136,137</sup> pXO1 ve pXO2 transkripsiyonu ATxA tarafından yapılır.<sup>103</sup> AtxA sentezini bikarbonat düzeyi etkilemediği gibi ATxA yokluğunda ise pagA transkripsiyonunda bikarbonat indüksiyonunun olmadığı görülür.<sup>136,103</sup> Sonuç olarak ATxA *in vivo* ve *in vitro* toksin üretimi için gereklidir.<sup>138,137</sup> ATxA'dan yoksun pXO1<sup>+</sup> ve pXO2<sup>-</sup> suşu daha zayıf bir immunojenik etki yaratır, bu suş farelerdeki şarbonun avirulan formudur.<sup>15</sup> pXO1<sup>-</sup> kodlanan genler bikarbonat ve ATxA tarafından düzenlenir.<sup>139</sup> (Şekil 2.5.)

*B. anthracis*'in virulan suşları toksin üretimi ve kapsül yapımı için daha önce belirttiğimiz gibi iki büyük plazmid taşır; pXO1, pXO2 bu plazmidlerin DNA sekansları bilinmektedir ve guanin sitozin içeriklerinin %33'ü *B. anthracis* ile aynıdır.<sup>103</sup>

Sterne suşundan izole edilen pXO1 181. 654 nükleotid uzunluğunda, 143 ORF(open reading frame) 'ye sahip DNA'nın %61'i ni kaplayacak uzunluktadır.<sup>103</sup> pXO1 yapısal toksin genleri olan yine daha önce belirttiğimiz gibi pag A, lef ve cya'yı taşır.<sup>140</sup> Düzenleyici elementler olarak; resolvaz, transpozaz ve gerX olarak üç üreme operonuna sahiptir.<sup>140,141</sup> Bu genlerin hepsi beraber patojenite adalarını oluşturur ve transpoz olabilecekleri bilinmektedir.<sup>142</sup> Plazmidlerde DNA topoizomeraz ve 143 ORF taşıyabilir.<sup>140</sup>

pXO2 cap B, cap C ve dep gen bölgelerini içerirler, bu genler kapsül sentezi ve salgılanmasında görev alırken, acpA regülatör gen olarak rol oynar.<sup>103</sup> pXO2 96.231 nükleotid uzunluğunda ve 85 ORF'i vardır.<sup>143</sup>



**Şekil 2.5.** *B. anthracis* plazmidleri pXO1 ve pXO2'nin genleri ve regülatörleri<sup>103</sup>

Şarbon suşları için aşı tedavisi plasmid tedavisinin yolunu açmıştır.<sup>103</sup> Louis Pasteur tarafından atenué edilen suşların bir ya da her iki plazmidini kaybettiği görülmüştür.<sup>144</sup> Bu suşlar çeşitli laboratuvar ortamlarında örneğin 43°C'de ve antibiyotik varlığında üretilebilir, üretimi zor olduğu gibi doğada spontan kaybı pek görülmez ayrıca tedavi edilen suşlar erken, yüksek frekanslarda sporlanır, besiyerlerinde ince bir üreme oluşturur ve bakteriyofajlara daha duyarlıdır.<sup>103</sup> pXO1'in aksine pXO2'nin spontan kayıpları olabilir ve pXO1<sup>+</sup> ve pXO2<sup>-</sup> virulan suşlar doğada bulunabilir.<sup>145</sup> pXO1<sup>+</sup> suşlarda kapsülsüz mutantlar da oldukça sık bulunmaktadır.<sup>94</sup>

### 2.9.2. *Bacillus anthracis* Aşıları

Şarbon bakteriyel aşuların etkinliğini göstermesi açısından önemli olan ilk hastalıktır.<sup>103</sup> 1881 yılında Pouilly Le Fort yaptığı saha çalışmasında, Pasteur tarafından elde edilen zayıflatılmış *B. anthracis* suşunun başarıyla kullanılabilir ilk canlı aşı olduğunu gösteren bir araştırma yapmıştır.<sup>147</sup>

1937'de izole edilen pXO2` suşu toksinojenik ve kapsülsüzdür.<sup>103</sup> Oluşturulan bu suş halen veterinerlik araştırmalarında kullanılan, dünya çapında evcil ve yabani hayvanlarda şarbon insidansını kontrol altında tutulmasında tatmin edici sonuçlar veren bir aşı olma özelliğini korumaktadır.<sup>147</sup> Buna rağmen aşının virulansına duyarlı hayvanlarda kullanımını engelleyen bazı güvenlik endişeleri olsa da rekombinant gen teknolojisinde meydana gelen gelişmeler yeni kapılar açmıştır.<sup>103</sup> Genetik olarak detoksifiye edilmiş EF ve LF'leri üreterek güvenli toksik olmayan canlı aşı adayları haline getirmiştir.<sup>75,147</sup>

Bu suşların kullanımı pXO1 gibi doğal tip(wild-type)'lerin kullanılmasını önlemek ve çevre kontaminasyonunun azaltılmasını sağlar.<sup>103</sup> Koruyucu bağışıklığı meydana getirmek için kullanılan antijenlerin kontrolü toksin geni olan pag'ın kontrolündedir.<sup>106,108</sup>

Bakterilerin yüzeyine tutulum EA1'de ki SLH(surface layer homology) motiflerine tutunarak olmaktadır.<sup>148</sup> PA'nın immün sisteme sunumu LF254'e füzyonuyla oluşurken.<sup>149</sup> Rekombinant suş bakteriolizin O üretiyorsa immün sistem tepkisi humoral ya da hücrel olabilmektedir.<sup>150</sup>

Potansiyel virulans tehlikesinden dolayı ilk zamanlarda aşılara batı ülkelerinde pek sıcak bakılmamıştır.<sup>103</sup> 1950'ler de toksinin bulunmasıyla birlikte Amerika ve İngiltere'de canlı aşılar üretilmeye başlanmıştır.<sup>151</sup> Üretilen bu suşlar PA'dan köken alan, hücresiz sterne suşlarıdır.<sup>116</sup>

Günümüzde ise rekombinant PA eldesi içlerinde *B. subtilis*'in de bulunduğu bir grup mikroorganizma ile yapılmaktadır.<sup>116</sup> Bu aşı modelindeki PA fareler, gine domuzu, tavşanlar ve eşeklerde daha önce test edilmişlerdir.<sup>116,151,152,153</sup> PA içeren aşılar diğer canlı aşılara göre daha düşük düzeyde bir koruma sağlasa da PA miktarını arttırmanın

koruma ile doğru orantılı bir etkisi görülememiştir.<sup>154,155</sup> Spor aşılı ile ilgili çeşitli çalışmalar günümüzde yapılmaktadır.<sup>156,157</sup>

### **2.9.3. Diğer Bacillus Türleri**

Son sınıflandırmalar ile Bacillus cinsi içerisinde 90'a yakın tür olduğu bilinmektedir. *B. anthracis* ve *B. cereus* bu türler içinde insan ve hayvanlarda hastalık yapmaları açısından önem arzederken bunların dışında kalan türler nadir olarak enfeksiyon oluştururlar.<sup>158</sup>





### 3. MATERYAL VE METHOT

Çalışmamızda PA'nın varlığının saptanması amacıyla ELISA yöntemi kullanılmıştır. ELISA Antikor veya antijen taramasında kullanılan serolojik testlerden biridir. Bu yöntem antijen-antikor bağlanmasını göstermek amacıyla enzimle işaretli konjugant ve enzim substratı kullanılarak renk oluşumu esasına dayanır. Bu yöntemle neye özgül olduğunu bildiğimiz antijen ile örneklerdeki antikoru, ne olduğunu ve miktarını veya elimizde antikor bulunuyorsa buna özgü antijeni ve miktarını saptayabiliriz. Kompetitif, nonkompetitif, indirek, sandwich, makro ve mikro olmak üzere farklı ELISA yöntemleri mevcuttur. Çalışmamızda mikro ELISA yöntemiyle hayvanlarla teması olan ve klinik şüpheli belirti gösteren hasta serumlarında protektif antijen IgG antikoru varlığı araştırıldı.

#### 3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

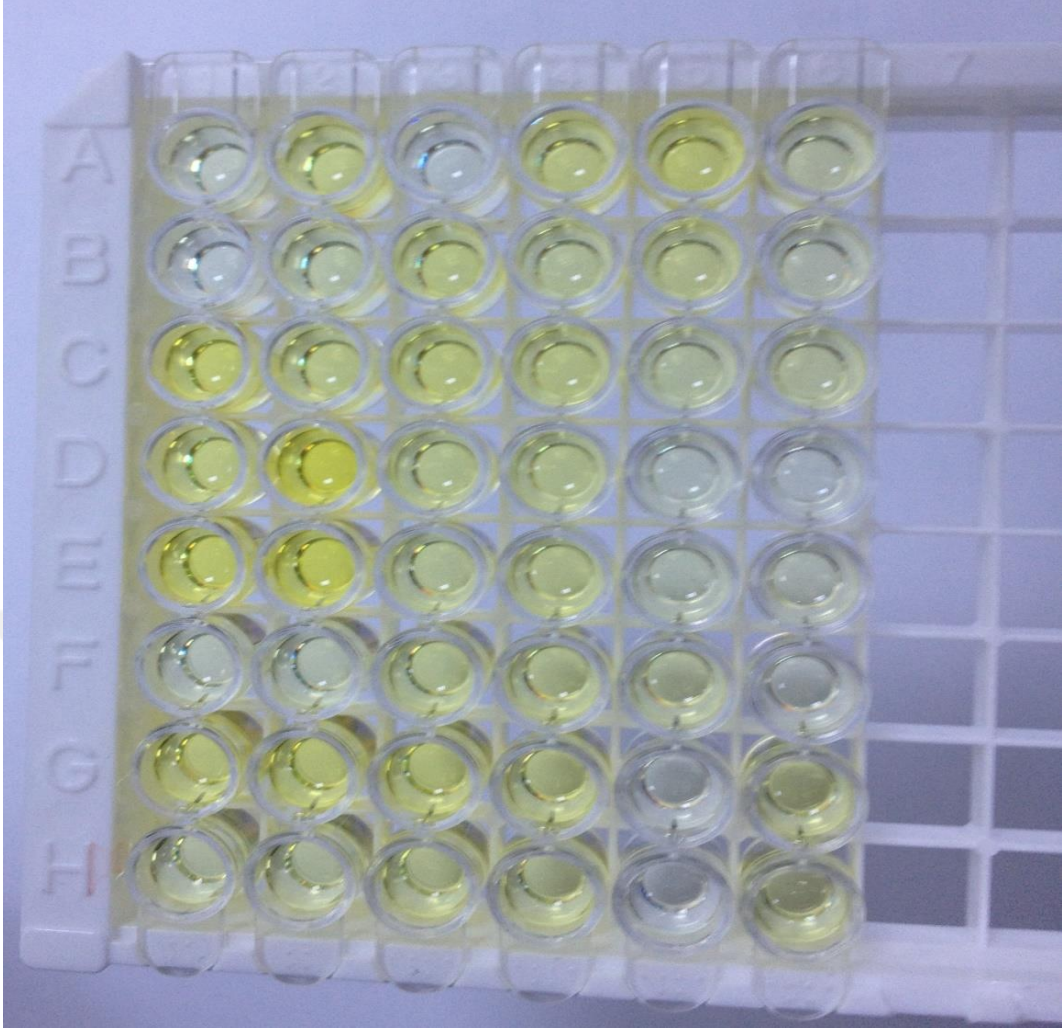
- Şarbon Protective Antijen ELISA Kit(Biosource)
- Mikro ELISA cihazı ( AliRad Allisei Q.S. )
- Çeşitli laboratuvar gereçleri (santrifüj, pipet, kurutma kağıdı, deiyonize su. vb)

#### 3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntem

Çalışmamıza, hastanemize ve çevre hastanelere şarbon şüphesiyle başvuran 47 kişiden kan örnekleri alınmıştır. Çalışma prosedürüne göre alınan örnekler 2-8 °C'de yedi güne kadar ya da dondurularak altı ay saklanabilmektedir. Bir yıllık süre zarfında toplanan örnekler dondurularak bu şekilde testin çalışılacağı zamana kadar biriktirilmiş hasta serumları iki grup halinde çalışılmıştır.

Testin prosedürüne uygun olarak hasta serumunda antikor aranması için yapılan indirek mikro ELISA yönteminin basamakları şu şekildedir:

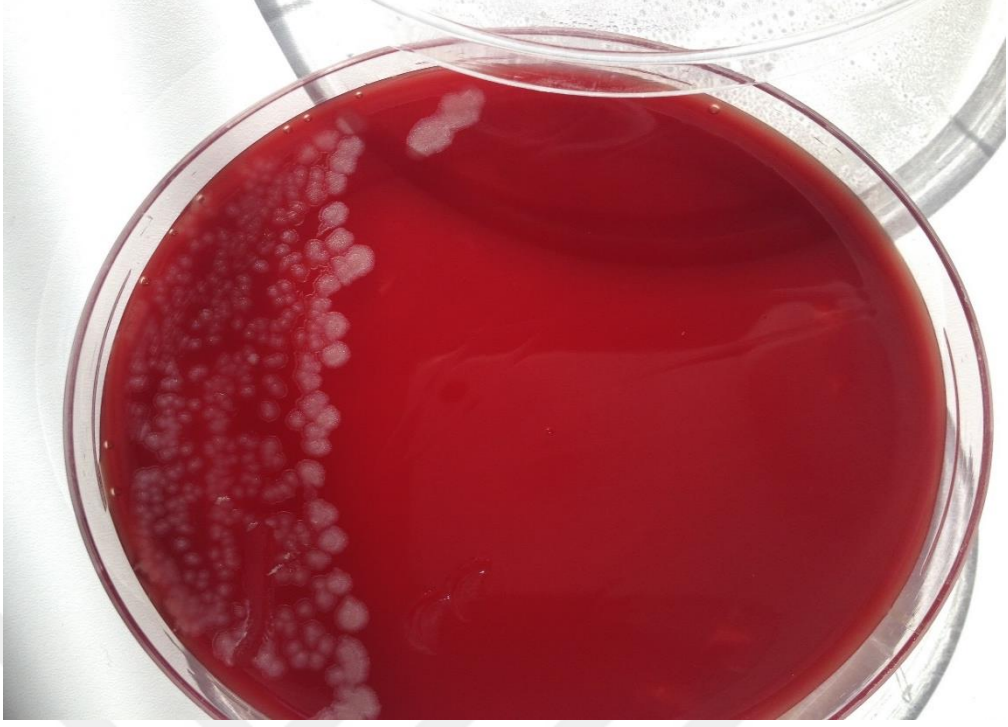
1. Katı faz olarak 96 çukurlu polistren plaklar kullanılır ve bu çukurların üzerinde arbon IgG'ye spesifik antijen bağlıdır. Serumlar eklenerek IgG'ye spesifik antikor varsa bu plaklara bağlanır.
2. Antijen kaplı çukurlara serum örnekleri eklenerek oda ısısında veya 37°C'de 30dk süre inkübe edilir. Srenin sonunda antijen kaplı çukurlar tamponlanmış sıvı ile yıkanır. Serumda antikor bulunuyorsa katı fazdaki antijene bağlanarak ortamdan uzaklaşmaz. Eğer serumda antikor bulunmuyor ise antijene bağlanmaz ve yıkama işleminin bitiminde tamamen temizlenmiş olur.
3. Katı fazdaki antijene bağlanan olan IgG yapısındaki antikoru tespit etmek için çukurlara konjugant olarak tanımlanan Fc kısmı enzim ile işaretili anti-IgG antikoru eklenir. Konjugant yapısında bulunan enzim olarak genellikle peroksidaz kullanılır. Bunun dışında kullanılan diğer enzimler; alkalen fosfataz, glukoz oksidaz, beta D-galaktosidaz olabilir. Çukurlara konjugant eklenmesinin ardından 30dk inkübe edilir. Bu srenin sonunda tamponlanmış su ile plak üç kez yıkanır. Katı fazdaki antijene bağlı olan antikora bağlanan konjugat ikinci yıkama işlemi ardından çukurdan uzaklaştırılmaz.
4. Katı fazda bağlı kalan konjugatın görülebilmesi için ortama konjugattaki enzimin substratı ve reaksiyonun görünür hale getirilmesi için kromojen içeren karışım eklenir. Çukurlara eklenmiş renksiz enzim substratı enzimin de etkisi ile 10dk sonra renklenir. Ardında enzim aktivitesini durdurmak amacıyla ortama asit (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eklenir.
5. Oluşan rengin düzeyi OD (optik dansite) ELISA okuyucusunda 450 nm 'de okutulur. ukurlarda oluşan rengin koyuluğunun serumda bulunan antikorun miktarı ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir.



**Şekil 3.1.** Hastanemizde çalıştığımız ELISA plağının görüntüsü

Erzurum merkezden başlayarak çevre il ve ilçelerden gelen hastaların anamnezleri alındı. Hastaların 35'in de Protektif antijeni pozitif bulunurken, 12 hastanın sonucu negatif saptandı. Besledikleri hayvanlar ve hayvanların bulunduğu ortamlardan alınan sürüntü örnekleri kanlı agara ekildi ve gram boyalı preparatlar hazırlandı.

Hastalardan aldığımız bül sıvılarından gram boyama ve ekimler yapıldı. Yapılan ekimlerden sonra plaklar 37 °C de 24 saat bekletildi.



**Şekil 3.2.** Bül sıvılarından alınan örneklerde *Bacillus anthracis* üretilmiş kanlı agar plağının görüntüsü

## 4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi ve Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesine gelen şarbon şüpheli 47 hastadan 35’inde *Bacillus anthracis* protektif antijeni ELISA testi ile yapılan çalışmada pozitif bulundu.

Şarbon şüphesiyle başvuran hastalara baktığımızda;

1. 47 şüpheli hastanın tamamı klinik bulgu şüphesiyle hastanelere merkez, çevre il, ilçe ve köylerden başvurmuştur.
2. 47şüpheli hastanın (n:35) %74.4’ünde protektif antijen pozitif bulunurken, (n:12) %25.5’i negatif bulunmuştur. (12 şüpheli erişkin hayvancılıkla uğraşan erkek hasta negatif sonuç vermiştir)
3. Bu şüpheli 47 hastanın (n:41) %87.2’si erkek hasta iken, (n:6) %12.7’si kadın hastadır.
4. Bu hastaların 35’inde *B. anthracis* protektif antijeni pozitif bulunmuştur.

Tablo 4.1’de hastaların genel profiline bakıldığında;

**Tablo 4.1.** Hastaların dağılımı

Protektif Antijen Pozitif Sonuçlu Hastalar							
Kadın				Erkek			
Çocuk		Erişkin		Çocuk		Erişkin	
Hayvancılıkla Uğraşan	Hayvancılıkla Uğraşmayan	Hayvancılıkla Uğraşan	Hayvancılıkla Uğraşmayan	Hayvancılıkla Uğraşan	Hayvancılıkla Uğraşmayan	Hayvancılıkla Uğraşan	Hayvancılıkla Uğraşmayan
2	0	2	2	4	0	19	6

\*(Hayvancılıkla uğraşan kişilerden kasıt ailesi hayvancılık yaparken et kesimine, hayvan olatmasına yardımcı olan manasındadır. Çocuk hastalar 15 yaş altı hastalar olarak kabul edilmiştir. )

5. PA pozitif sonuçlu 35 hastanın 6’sı kadın (%17.1), 29’u(%82.8) erkek hastalardan oluşmaktadır.
6. PA pozitif sonuçlu 35 hastanın 27’si(%77.1) hayvancılıkla uğraşırken, 8’i (%22.8)hayvancılıkla uğraşmayan fakat hayvan etiyle temas öyküsü bulunan

kişilerdir.

7. Hayvancılıkla uğraşan bazı hastalarımızın ahırlarından ve meralarından aldığımız örneklerde ise Bacillus cinsi bakteriler üretilmedi.
8. 47 hastadan alınan bül örneklerinin yaymalarından 31'in de Gr + basillere rastlanırken, kanlı agara yapılan ekimlerde plakların 23'ün de hemolizsiz, kuru formda, mat, beyazımtırak, kenarları düzensiz R tipi koloniler gözlemlendi. Bu koloniler daha yakın incelendiğinde merkezden perifer doğru oluşan dalgalı ipliksi görünümünden dolayı ondulan saça benzer tipik koloniler görüldü. Bunun yanısıra birçok plakta Gr(-) ve Gr(+) çeşitli bakterilerin üremelerine rastlandı. Şekil 3.2'de ki resimde görülen koloniler şüpheli koloninin saf olarak pasajlanması ile elde edilmiştir. Üreme olan plaklardan gram boyama yapılarak bambu kamışı görünümünde gram pozitif basillere rastlanmıştır.
9. Mevsimsel olarak sonuçlarımızda; Haziran-Ağustos ayları arasında ELISA testinde PA sonucu; 29 hastanın 27'sinde pozitif bulundu, Eylül- Kasım ayları arasında 11 hastanın 5'i, PA pozitif bulundu ve diğer ayların tümünde toplamda 7 örnekten 3'ü, PA pozitif olarak bulundu.

## 5. TARTIŞMA

Şarbon Türkiye’de özellikle geleneksel hayvancılığın yapıldığı alanlarda bilinen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyonun kadınlarda ve erkeklerde eşit oranlarda görüldüğü herhangi bir cinsiyette diğerinden fazla görülmediği ve yine herhangi bir yaş grubunda da görülme sıklığının diğerinden fazla olmadığı belirtilmiştir.<sup>159</sup>

Çalışmamızda da bu oran diğer yayınlarda ki gibi olmakla beraber hayvancılıkta ve hayvan kesiminde özellikle erkeklerin başrol oynamasından dolayı, şarbon şüphesiyle gelen 47 hastanın 41’i erkek hastalardı.

Epidemiyolojik çalışmalar ELISA ile PA, LF ve EF’nin saptanması üzerinedir. Bizim çalışmamızda da şarbon şüphesiyle gelen hastalarda protektif antijen varlığına bakılmıştır. Çalışmamızda ki sonuçlara göre 47 hastanın 34(%74.4)’ ün de PA pozitif bulundu. PA negatif hastaların klinik belirtilerinin olmasını, hastaların hastanelerimize başvurmadan önce çeşitli sağlık kuruluşlarında tedavi almasına ya da Doğu Anadolu gibi kırsal bölgelerde antibiyotiklerin her hastalığı tedavi eder düşüncesiyle rastgele ve hemen alınması neticesinde bakterinin toksin oluşturma yeteneğinin kırılmasına yada örneklerin alındığı sırada henüz kanda dolaşan PA varlığının saptanamayacak düzeyde az olmasına bağlamaktayız.

Şarbon dünya da gittikçe azalan enfeksiyon hastalıklarından biri olmakla beraber özellikle hayvancılıkla uğraşan ülkemizde henüz tam olarak eradike edilememiştir. Dünya da her yıl 20.000-100.000 kadar insan şarbonu vakası görüldüğü tahmin edilmektedir.<sup>158(S:2105)</sup>

Bu vakaların bir kısmının Türkiye dahil diğer beş Akdeniz ülkesi olan İspanya, Yunanistan, İtalya, Bulgaristan, Yugoslavya’dan bildirildiği belirtilmiştir.<sup>160</sup> Doğanay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1990 ve 2007 yılları arasında Türkiye’den

bildirilmiş 926 vaka tespit edilmiş bunların 426'sının kayıtlarına ulaşılarak; 413'ünün kutanoz şarbon, 8'inin gastrointestinal şarbon ve 5'inin şarbon menenjitisi olduğu saptanmıştır.<sup>161</sup>

Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı'ndan ulaştığımız Türkiye verilerine bakıldığında ise 2010-2014 yılları arasındaki şarbon vakalarının dağılımı şu şekildedir; 2010 yılında 94 hasta, 2011 yılında 165 hasta, 2012 yılında 135 hasta, 2013 yılında 197 hasta, 2014 yılında 150 hasta yetkili makamlara bildirilmiştir.

Şarbon ülkemizde endemik bir hastalık olmakla beraber görülme sıklığının da diğer ülkelerde olduğu gibi giderek azaldığı gözlemlenmektedir. Türkiye'de 1960-1969 yılları arasında 10724 insan şarbonu görülmüştür. Rakamlar 1970-1979 yılları süresince 5377, 1980-1989 yılları süresince 4220, 2000-2005 yılları süresince ise 2210 kişinin hasta olarak bildirildiği yönündedir.<sup>162-165</sup>

Çalışmamızın yapıldığı Doğu Anadolu bölgesinde ki şarbon vakalarının azalmasının Türkiye totalindeki azalma ile uyumlu olduğu görülmektedir. Hastanemize son yıllarda şarbon şüphesi ile başvuran hastalarda periyodik bir azalma olduğu hastane kayıtlarından anlaşılmaktadır. Bu azalmayı bölge halkının enfeksiyon ve mikroplar hakkında bilinçlenmesine ve şehir ve kırsal alandaki yaşam şartlarının modernleşmesine bağlamaktayız.

Enfeksiyon insanlara enfekte hayvanlardan direk ya da dolaylı yoldan bulaşabilir. Endüstriyel olarak bulaşı, enfekte *B. anthracis* sporları ile kontamine kıl, yün, deri gibi hayvansal ürünlerin sanayide işlenmesi esnasında oluşur. Hastaların anamnezlerine bakıldığında çalışmamızda bu yol ile bulaş görülmemiştir. Erzurum ve çevresinde yapağı(yün) ve hayvan deri işleme atölyelerinin son yıllarda tamamen yok olmasa bile yok denilecek kadar az sayıya düşmesi ve dericiliğin yerini yapay derilerin



almasının bölgemizde de endüstriyel kaynaklı şarbonun bu denli azalmasına neden olduğu düşünülmektedir.

İkinci bir bulaş şekli olan tarımsal bulaşta risk grubu; hayvancılıkla uğraşanlar, kasaplar, veteriner hekimler ve nadiren hasta hayvana temas eden hayvancılıkla ilgisi olmayan kişilerdir.<sup>162-165</sup> Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamı bu gruplar içerisinde yer almaktadır. Tezimizin çalışma alanında bulunan Erzurum ili Oltu ilçesine bağlı Tutmaç köyünde 2000 yılların başlarında 3000 baş koyun ve 1200 baş sığır bulunmaktayken 2015 sonlarında ancak 250 koyun ve 100'e varmayan sayıda sığır bulunmaktadır. Kırsalda ki bu durumda açıkça göstermektedir ki hastalığın azalmasındaki temel neden hijyen şartlarının oluşturulmasının yanısıra geçim kaynağı hayvancılık olan insan sayısının azalmasıdır.

Bir üçüncü bulaş yöntemi laboratuvar kaynaklı bulaştır. 1979'da Sverdlovs Rusya'da 96 kişiyi enfekte eden ve 64 kişinin ölümüyle sonuçlanan salgın bu yolla bulaşa bir örnektir.<sup>166</sup>

Çalışmamız esnasında taradığımız literatürlerde bu tür bulaşın ülkemizde rapor edilmediğini gördük ya da varsa da gözümüzden kaçmış olabileceği düşüncesindeyiz. Buna karşılık Erzurum ve çevresinde son on yılda hastanelere bu tür bulaşlı bir hastanın başvurduğunun kayıtlarda görülememesinin Türkiye literatürüne uyumlu olduğu kanaatindeyiz.

*Bacillus anthracis*'in mevsimsel dağılımına bakıldığında ülkemizde özellikle sonbahar ve yaz mevsiminde daha yoğunlukta olduğu görülmektedir.<sup>167,162,163</sup>

Örneklerimiz bir yıl süresince gelen şarbon şüpheli 47 hastadan alınmıştır. Bu örneklerin 35'inin PA'ni pozitif bulunmuştur. 35 PA pozitif örnekten 27(%77.1)'si Haziran-Ağustos ayı süresince, 5(%14.2)'i Eylül-Kasım aylarında pozitif bulunurken diğer aylarda ise 3(%8.5) örnek pozitif olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız Türkiye'de

yapılan diğerk çalışmalarla paralel doğrultuda olup şarbonun sonbahar ve yaz aylarında pozitifliğinin daha üst düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu durumu; mera ve otlaklardan beslenen hayvanların özellikle yaz aylarında dikenli bitkilerle beslenerek ağız yaraları yoluyla sporları almış olabileceğine bağlamaktayız.

*Bacillus anthracis*'den hayvanların korunması, toplum sağlığı açısından atılacak ilk adımdır. şarbon 5996 sayılı Veteriner Hizmetleri'nin, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanununa göre ihbarı zorunlu olan zoonotik hastalıklardan biridir. Ülkemizde şarbon hastalığı ile korunma amaçlı ilk olarak 1910 yılında Pasteur aşısı, 1929 yılında ise Süreyya Aygün'ün Türk Üniversal şarbon aşısı kullanılmış olup, 1953 yılından beri ise Max Sterne tarafından geliştirilmiş ve tüm dünyada kullanılan gören *Bacillus anthracis* 34 F<sub>2</sub> suşu ile hazırlanan aşı Türkiye'de de kullanılmaktadır. ANT ETVAC şarbon Aşısı büyükbaş hayvanlarda, at, deve, manda, küçükbaş hayvanlarda ve domuzların şarbon hastalığına karşı % 50 v/v gliserin-fizyolojik tuzlu su, % 0,1-0,025 v/w saponin (titreye bağlı olarak) ve 10<sup>7</sup>/ml canlı spor bulunan attenuue bakteriyel bir aşıdır. Hastalık riski olan bölgelerde ilkbaharda, hastalık saptanmış yerlerde derhal ve hastalık bulunmayan hayvanlara koruma amaçlı olarak uygulanır. Hastalık etkeni olan *B.anthraxis*'in çevre şartlarına çok dirençli olması nedeniyle hastalık çıkan bölgelerdeki hayvanların 5 yıl boyunca her yıl aşılanması hastalıkla mücadelede uygulanması gereken etkin bir yoldur. Bu nedenle Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü'nce hayvan hastalıkları ve aşıları takip edilmektedir. Enstitüde yıllık aşı üretimi 2.000.000 doz kadardır. Yıllık üretim miktarı Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü'nce her yıl yayınlanan Hayvan Hastalık ve Zararlıları ile Mücadele Programı kitapçığındaki bulunan il kontenjanları doğrultusunda yapılmaktadır.<sup>168</sup>

Çalışmamızda bulunan sonuçlara göre hayvanların beslendiği çevrelerden alınan örneklerin negatif olması ise sporların bulunduğu yerlerden tesadüfen örnek alınmamış olması şeklinde açıklanabilir düşüncesindeyiz.

İnsan vakalarında şarbon bildirim zorunlu A grubunda hastalıklar arasında yer almaktadır. Bildirim ve sürveyansı; Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi'ne göre yapılmaktadır.<sup>169</sup> Çalışmamıza konu olan hastaların pozitif sonuçları ilgili makamlara iletilmiştir.

İnsan aşılarında ise; *B.anthraxis* sporları dış şartlarda uzun süre canlılığını ve enfektivitesini koruduğu için tarım faaliyetleri olan alanlarda, şarbonun endemik bulunduğu bölgelerde etkenden korunmada en etkili yöntem daha önce de belirttiğimiz gibi hayvanların ve risk altında olduğu düşünülen kişilerin aşılmasıdır. Hayvanlarda kullanılan aşı canlı attenüe spor aşısıdır, bu aşı ender de olsa enfeksiyonlara yol açtığı için insanlarda kullanılması risk oluşturur. Çağımızda insanlarda kullanılan şarbon aşısı, hücre içermeyen ve protektif antijen temelli inaktif bir aşıdır. Aşının belirli aralıklarla uygulanması ve rapellerinin uygun olarak yapılması gerekir (0, 2, 4.haftalar ve 6, 12 ve 18. aylar). Aşıya ilişkilendirilebilecek herhangi bir yan etki şimdiye kadar yetkili kaynaklara bildirilmemiştir. Şarbon aşısının olası bir biyolojik saldırıyı önlemek amacıyla geniş kitlelere rutin olarak uygulanması geniş bir üretim kapasitesi ve mali kayıp oluşturabileceği için önerilmemektedir. Bu durumda temas öncesi profilaksi ancak emniyet personeli gibi kritik görevlerde bulunanlara uygulanmaktadır. Şarbon aşısı ile ilgili yürütülen çalışmalar 18-65 yaş grubunda denendiği için pek çok aşıya bu yaş grubu arasında kullanılması için lisans verilmiştir. Çocuklarda şarbon aşısının uygulanabilirliğine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır, ancak diğer inaktif aşuların etkilerine dayanarak aşının güvenli olduğu söylenebilir.<sup>170</sup> Çalışmamızda hasta grubundan aldığımız anamneze göre daha önce şarbon aşısı yaptırmış herhangi bir kişi

bulunmamaktaydı. Bu durum da pozitif sonuçlu hasta örneğimizin neden bu kadar çok olduğu konusunda bize daha aydınlatıcı bir bilgi vermiştir ayrıca şunu da belirtmemiz gerekir ki aşı henüz rutin programa dahil edilmemiştir.

Temas sonrası profilakside ise biyolojik silah olarak şarbon sporlarının havaya salındığı durumlarda kimlere profilaksi uygulanacağı ülke tarafından bir uzlaşa ile belirlenir. Bu karar; hava koşulları,sıcaklık, sporların dağılabileceği mesafe ve temas sonrası geçen zaman göz önünde bulundurularak alınır. Temas sonrası profilaksi ile ilgili FDA(Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış bir tedavi protokolü bulunmamaktadır, ancak biyolojik silah olarak kullanıldığı durumlarda şarbon tedavisinde kullanılan ilaçların oral yoldan 60 gün süre ile alınması önerilmektedir. Diğer bir seçenek ise antibiyotik ile birlikte aşı yapılması şeklindedir. En az üç doz aşı uygulanana kadar yaklaşık 4 hafta süresince antibiyotik tedavisi sürdürülür.<sup>170</sup> Hastanemize başvuran hastalarımızdan hiçbiri şarbon aşısı olmamıştı ve şüpheli hastaların hastane yatışları sırasında tedaviye başlanmıştır.

Özden ve arkadaşlarının Erzurum'da yaptığı çalışmada 44 deri şarbon vakasının 24'ü erkek (%54.5), 20'si kadın (%45.5) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da şarbon şüphesiyle başvuran 47 hastanın 41'inin erkek (%87.2), 6'sının kadın hasta (12.7) olduğu görüldü. Yöremizde yapılan çalışmalarda hayvancılığın yoğun yapıldığı bölgemizde dahi kadın ve erkeklerin şarbon vakası olgularında bir korelasyon olmadığı ama çiftçi ve ev hanımları arasında daha yoğun olarak saptandığı gözlemlenmektedir.<sup>171</sup>

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmaları destekler nitelikte hastaların büyük çoğunluğunun hayvancılıkla uğraşan erkeklerden, et kesimine yardım eden çocuk ve kadınlardan oluştuğu görülmüştür.

B.anthraxis'in in vitro birçok antimikrobiyale duyarlı olduğu bilinmektedir. Penisilinler hala enfeksiyonda ilk tercih edilecek antibiyotiktir. Penisilin allerjisi olan

kişilerde, eritromisin, tetrasiklinler, kloramfenikol ve birinci kuşak sefalosporinler diğer seçenekler arasındaki antibiyotiklerdir.<sup>2,172,173</sup>

Şarbon için risk altında olan kişilerin, özellikle hayvancılıkla uğraşan ve laboratuvar çalışanlarının; kontamine materyallerin enfekte edici olduğunun farkında olmaları şarbondan korunma için esastır. İnfeksiyon kontrol programı dahilinde şarbon yönünden risk altında olan grubunun eğitimi, kontamine materyellerin dekontaminasyonu, endüstriyel sahada hayvansal ürünleri işleyen, *B. anthracis* ile bulaş olasılığı olan materyallerin düzenli temizliğinin sağlanması, bu kişilerin iş elbisesi giymeleri ve diğer mikroorganizma kaynaklı hastalıklarda da olması gerektiği gibi el yıkama alışkanlığının yerleştirilmesini kapsamalıdır.<sup>174</sup>

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda belirtilen sonuçlara ve hasta anamnezlerine bakıldığında hasta hayvanlar ile temas halinde olan kişilerde cilt şarbonu şüpheli bulgular görüldü. Hastalarda protektif antijen tayini, direk bakı ve kültürle *B.anthraxis*'in etken olduğu belirlendi. Sonuçlarda protektif antijeni negatif çıkan fakat şarbon bulguları olan hastalara da klinikle iletişime geçilerek tedavileri başlatıldı. Yine bu kişilerden alınan örneklerden oluşan negatifliğin hastaların henüz kan örnekleri alınmadan önce başlanan tedaviden kaynaklı oluştuğu düşünülmektedir. Hastalığın sıklığı hayvan beslenmesi ile uğraşan kişilerin hayvanlarının aşlarına dikkat etmeleri gerektiğini göstermektedir. Şarbon şüpheli hayvanları olan kişileri gerekli birimlere ulaşması konusunda bilgilendirmek önem arz etmektedir.

Çalışmamız hastalıkla ilgili toplumsal bildilendirmelerin özellikle hayvancılığın giderek geliştiği bölgemizde şarbonu bölgeden tamamen eradike etmek için zorunlu olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur.

Çalışmamızda amaçlanan PA IgG araştırmasının pozitiflik oranına bakıldığında hedeflenen amaca ulaşıldığı görülecektir; şöyle ki hastalıkların eradike edilmesinde süre, doğru tanı ve doğru tedavi oldukça önemlidir. Diğer bütün enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi şarbonda da etkene yönelik direk tanı ve etkenin üretilmesi altın standarttır buna karşın direk tanıda bazı yanlışlar olabilmektedir. Örneğin açık yarada *B.anthraxis* yerine *B.subtilis*.. vb gibi sekonder olarak kontaminasyona sebep olabilecek bakteriler yanlışlıkla *B.anthraxis* olarak bildirilebilir. Hastalardan örnek alınmadan önce antibiyotik kullanmaları altın standart olan etkenin üretilmesini engelleyebilmektedir. Bu nedenle hastada oluşan herhangi bir spesifik antikorun tespit edilip doğrulanması tanı için önem açısından ilk sıraya yerleşmektedir. Klinik olarak şarbon kabul edilen 47 hastanın 35'inde PA saptanırken yalnız 31'inde gram pozitif

basillere rastlanması, 23'ünde B.anthraxis'in üretilmesi, geri kalan 12 hastada üretilmemesi oldukça önemlidir. Bu da göstermektedir ki günümüzde pahalı olmasına rağmen şarbon şüpheli hastalarda EF, LF ve özellikle PA saptanması tanı, tedavi ve hastalığın atlanmaması açısından önemi azımsanmayacak bir yoldur.



## KAYNAKLAR

1. Hanna P, Anthrax pathogenesis and host response. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1998; 225: 13-35.
2. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *NEJM*. 1999; 341: 815-826.
3. Meselson M, Guillemin J, Hugh JM, Langmuir A, Papova I, Shelokov A, Yampolskaya O. The Sverdlovsk Anthrax Outbreak of 1979. *Science* 1994; 266: 1202-8.
4. CDC Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response; Morbidity and Mortality Weekly Report. 2000, 49: 4.
5. Oncu S, Sakarya S, Anthrax an overview. *Med Sci Monitor*. 2003, 9: 276-83
6. Bush LM; Abrams BH; Beall A; Johnson C, Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. *NEJM*. 2001, 345: 1607-10.
7. Christopher GW, Cieslak, TJ, Pavlin JA, Eitzen EM, Biological warfare. A historical perspective. *JAMA*. 1997, 278: 412-7.
8. Inglesby TV; Henderson DA; Bartlett JG, Ascher MS; Eitzen E; Friedlander AM; Hauer J; McDade J; Osterholm MT; O'Toole T; Parker G; Perl TM; Russell PK; Tonat K. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 1999, 28: 1735-45.
9. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, Tapper M, Fisk TL, Zaki S, Popovic T, Meyer RF, Quinn CP, Harper SA, Fridkin SK, Sejvar JJ, Shepard CW, McConnell M, Guarner J, Shieh WJ, Malecki JM, Gerberding JL, Hughes JM, Perkins BA. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2001, 7: 933-44.



10. Giorno R, Bozue J, Cote C, Wenzel T, Moody KS, Mallozzi M, Ryan M, Wang, Zielke R, Maddock JR, Friedlander A, Welkos S, Driks A. Morphogenesis of the *Bacillus anthracis* spore. *J Bacteriol.* 2007, 189:691-705.
11. Atrih A, Foster SJ. Bacterial endospores the ultimate survivors. *Int. Dairy J.* 2002, 12: 217-223.
12. Nagarajan R, Muller WS, Ashley R, Mello CM. In *Decontamination Of Bacterial Spores by a Peptide-Mimic*, 25th Army Science Conference, Orlando, Aralık 2006.
13. Driks A. The *Bacillus anthracis* spore. *Mol Aspects Med.* 2009, 30: 368–373.
14. Setlow P, Spore germination. *Curr Opin Microbiol.* 2003, 6: 550-6.
15. Indest KJ, Buchholz WG, Faeder JR, Setlow P. Workshop report: modeling the molecular mechanism of bacterial spore germination and elucidating reasons for germination heterogeneity. *J Food Sci.* 2009,74: 73-8.
16. Koehler TM. *Bacillus anthracis* physiology and genetics. *Mol Aspects Med.* 2009, 30: 386-96.
17. Schmid G, Kaufmann A. Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics and role in bioterrorism. *Clin Microbiol Infect.* 2002, 8: 479-88.
18. Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, Friedlander AM. Anthrax as a potential biological warfare agent. *Arch Intern Med.* 1998, 158:429-34.
19. Khan AS, Morse S, Lillibridge S, Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. *Lancet.* 2000, 356:1179-82.
20. Darling RG, Catlett CL, Huebner KD, Jarrett DG. Threats in bioterrorism. I: CDC category A agents. *Emerg Med Clin North Am.* 2002, 20: 273-309.
21. Paola A. Investigation Of The Biological And Physicochemical Properties Of *Bacillus Anthracis* Spores During Germination, Virulence, And Killing,

- Biyomoleküler Mühendisliği. Doktora Tezi Worchester: Worchester Politeknik Enstitüsü, 2012.
22. Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM, Jr. Biological warfare. A historical perspective. *Jama*, 1997, 278: 412-7.
  23. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Handerson DA, Barlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Haver J, Layton M, Lilibridge S, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russel PK, Swerdlow DL, Tonat K. Botulinum Toxin as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management *JAMA*. 2001, 285: 1059-1070.
  24. Goldenberg A, Shmueli G, Caruana RA, Fienberg SE, Early statistical detection of anthrax outbreaks by tracking over-the-counter medication sales. *Proc Natl Acad Sci*. 2002, 99: 5237-40.
  25. Sidell F, Takafuji E, Franz D, *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. In Edward M, JR Eitzen. Office of the Surgeon General at TMM Publications: 1<sup>st</sup> ed. Washington, 2008, 4: 438.
  26. Leitenberg M. Aum Shinrikyo's efforts to produce biological weapons: A case study in the serial propagation of misinformation. *Terror Polit Violenc*. 1999, 11: 149-158.
  27. Fowler RA, Sanders GD, Bravata DM, Nouri B, Gastwirth JM, Peterson D, Broker AG, Garber AM, Owens DK, Cost-effectiveness of defending against bioterrorism: a comparison of vaccination and antibiotic prophylaxis against anthrax. *Ann Intern Med*. 2005, 142: 601-10.
  28. Proliferation of Weapons of Mass Destruction: Assessing the Risks <http://www.au.af.mil/au/awc/awcgate/ota/9341.pdf>. 10 Aralık 2015.
  29. Kaufmann AF, Meltzer MI, Schmid GP. The economic impact of a bioterrorist

- attack: are prevention and postattack intervention programs justifiable? *Emerg Infect Dis.* 1997, 3: 83-94.
30. Kohout E, Sehat A, Ashraf M. Anthrax: a Continuous Problem in Southwest Iran. *Am J Med Sci.* 1964, 247: 565-75.
31. Freedman A, Afonja O, Chang MW, Mostashari F, Blaser M, Perez-Perez G, Lazarus H, Schacht R, Guttenberg J, Traister M, Borkowsky W. Cutaneous anthrax associated with microangiopathic hemolytic anemia and coagulopathy in a 7-month-old infant. *Jama.* 2002, 287: 869-74.
32. Swartz MN. Recognition and management of anthrax an update. *N Engl J Med.* 2001, 345: 1621-6.
33. Kanafani ZA, Ghossain A, Sharara AI, Hatem JM, Kanj SS. Endemic gastrointestinal anthrax in 1960s Lebanon: clinical manifestations and surgical findings. *Emerg Infect Dis.* 2003, 9: 520-5.
34. Bell DM, Kozarsky PE, Stephens DS. Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis and treatment of anthrax. *Emerg Infect Dis.* 2002,8: 222-5.
35. Zoonotik Hastalıklar Hizmet İçi Eğitim Modülü.  
<http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Zoonotik/Hastaliklar/Katilimci/Kitabi.pdf>. 5 Ocak 2016
36. McSherry J, Kilpatrick R. The plague of Athens. *J R Soc Med.* 1992, 85: 713.
37. Dirckx JH. Virgil on anthrax. *Am J Dermatopathol.* 1981, 3: 191-195.
38. Edwards KA, Clancy HA, Baeumner AJ, Bacillus anthracis: toxicology, epidemiology and current rapid-detection methods. *Anal Bioanal Chem.* 2006, 384: 73-84.
39. Carter KC. The Koch-Pasteur dispute on establishing the cause of anthrax. *Bull Hist Med.* 1988, 62: 42-57.

40. Sternbach G. The history of anthrax. *J Emerg Med.* 2003, 24: 463-467.
41. Brachman PS. Inhalation anthrax. *Ann NY Acad Sci.* 1980, 353: 83-93.
42. Brachman PS: Bioterrorism: an update with a focus on anthrax. *Am J Epidemiol.* 2002, 155: 981-987.
43. Glassman HN. World incidence of anthrax in man. *Public Health Reports* 1958, 73: 22-24.
44. Brachman P, Friedlander A. Anthrax. In Plotkin SA, Orenstein W. *Vaccines.* 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1999: 629-637.
45. Friedlander A. Anthrax. In: Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. In: Zajtchuk R, Bellamy RJ. Washington, DC: Office of the Surgeon General, US Dept of Army. 1997: 467-478.
46. Sirisanthana T, Brown AE. Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg Infect Dis.* 2002, 8: 649-651.
47. Sternbach G. The history of anthrax. *EMJ.* 2003, 24: 463-467.
48. Yan TK, Novel Functions of Anthrax Lethal Toxin. Mikrobiyoloji ve Moleküler Anabilimdalı, Lisans Tezi, Avustralya: Queensland Üniversitesi, 1998.
49. Watson A, Keir D. Information on which to base assessments of risk from environments contaminated with anthrax spores. *Epidemiol Infect.* 1994, 113: 479-490.
50. Manchee RJ, Broster MG, Stagg AJ, Hibbs SE. Formaldehyde Solution Effectively Inactivates Spores of *Bacillus anthracis* on the Scottish Island of Gruinard. *Appl Environ Microbiol.* 1994, 60: 4167-4171.
51. Friedlander AM. Anthrax clinical features, pathogenesis and potential biological warfare threat. *Curr Clin Top Infect Dis.* 2000, 20: 335-349.
52. Ketelaar T, Voss C, Dimmock SA, Thumm M, Hussey PJ. Arabidopsis

- homologues of the autophagy protein Atg8 are a novel family of microtubule binding proteins. *FEBS Lett* 2004, 567: 302-306.
53. Mikesell P, Ivins BE, Ristroph JD, Dreier TM. Evidence for plasmid-mediated toxin production in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun*. 1983, 39: 371-376.
  54. Xu L, Frucht DM. *Bacillus anthracis*: a multi-faceted role for anthrax lethal toxin in thwarting host immune defenses. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007, 39: 20-24.
  55. Newburger PE, Speier C, Stock JL, Perrine SP, Greenberger JS. Chediak-Higashi syndrome: studies in long-term bone marrow culture. *Exp Hematol*. 1985, 13: 117-122.
  56. Ivins BE, Ezzell JW, Jemski J, Hedlund KW, Ristroph JD, Leppla SH. Immunization studies with attenuated strains of *Bacillus anthracis*. *Infect Immun*. 1986, 52: 454-458.
  57. Leppla SH. Anthrax toxin edema factor: a bacterial adenylate cyclase that increases cyclic AMP concentrations of eukaryotic cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1982, 79: 3162-3166.
  58. Firoved AM, Miller GF, Moayeri M, Kakkar R, Shen Y, Wiggins JF, McNally EM, Tang WJ, Leppla SH. *Bacillus anthracis* edema toxin causes extensive tissue lesions and rapid lethality in mice. *Am J Pathol*. 2005, 167: 1309-1320.
  59. Maldonado-Arocho FJ, Fulcher JA, Lee B, Bradley KA: Anthrax edema toxin induces anthrax toxin receptor expression in monocyte-derived cells. *Mol Microbiol*. 2006, 61: 324-337
  60. Bodart JF, Chopra A, Liang X, Duesbery N. Anthrax, MEK and cancer. *Cell Cycle* 2002, 1: 10-15.
  61. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*. 2001, 410: 37-40.

62. Schaeffer HJ, Weber MJ. Mitogen-activated protein kinases: specific messages from ubiquitous messengers. *Mol Cell Biol.* 1999, 19: 2435–2444.
63. Ribot WJ, Panchal RG, Brittingham KC, Ruthel G, Kenny TA, Lane D, Curry B, Hoover TA, Friedlander AM, Bavari S. Anthrax lethal toxin impairs innate immune functions of alveolar macrophages and facilitates *Bacillus anthracis* survival. *Infect Immun* 2006, 74: 5029-5034.
64. Tournier JN, Quesnel-Hellmann A, Mathieu J, Montecucco C, Tang WJ, Mock M, Vidal DR, Goossens PL. Anthrax edema toxin cooperates with lethal toxin 115 to impair cytokine secretion during infection of dendritic cells. *J Immunol.* 2005, 174: 4934-4941.
65. Kassam A, Der SD, Mogridge J. Differentiation of human monocytic cell lines confers susceptibility to *Bacillus anthracis* lethal toxin. *Cell Microbiol.* 2005, 7: 281-292.
66. Paccani SR, Tonello F, Ghittoni R, Natale M, Muraro L, D'Elios MM, Tang WJ, Montecucco C, Baldari CT. Anthrax toxins suppress T lymphocyte activation by disrupting antigen receptor signaling. *J Exp Med.* 2005, 201: 325-331.
67. Fang H, Cordoba-Rodriguez R, Lankford CS, Frucht DM. Anthrax lethal toxin blocks MAPK kinase-dependent IL-2 production in CD4<sup>+</sup> T cells. *J Immunol.* 2005, 174: 4966-4971.
68. Comer JE, Chopra AK, Peterson JW, Konig R. Direct inhibition of T lymphocyte activation by anthrax toxins in vivo. *Infect Immun.* 2005, 73: 8275-8281.
69. Fang H, Xu L, Chen TY, Cyr JM, Frucht DM. Anthrax lethal toxin has direct and potent inhibitory effects on B cell proliferation and immunoglobulin production. *J Immunol.* 2006, 176: 6155-6161.
70. Alileche A, Serfass ER, Muehlbauer SM, Porcelli SA, Brojatsch J. Anthrax lethal

- toxin-mediated killing of human and murine dendritic cells impairs the adaptive immune response. *PLOS Pathog.* 2005, 1: 19.
71. Friedlander AM, Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process. *J Biol Chem.* 1986, 261: 7123-7126.
  72. Popov SG, Villasmil R, Bernardi J, Grene E, Cardwell J, Wu A, Alibek D, Bailey C, Alibek K. Lethal toxin of *Bacillus anthracis* causes apoptosis of macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002, 293: 349-355.
  73. Park JM, Greten FR, Li ZW, Karin M: Macrophage apoptosis by anthrax lethal factor through p38 MAP kinase inhibition. *Science.* 2002, 297: 2048- 2051.
  74. Muehlbauer SM, Evering TH, Bonuccelli G, Squires RC, Ashton AW, Porcelli SA, Lisanti MP, Brojatsch J. Anthrax lethal toxin kills macrophages in a strain-specific manner by apoptosis or caspase-1-mediated necrosis. *Cell Cycle.* 2007, 6: 758-766.
  75. Pezard C, Berche P, Mock M. Contribution of individual toxin components to virulence of *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 1991, 59: 3472-3477.
  76. Welkos SL. Plasmid-associated virulence factors of non-toxigenic (pX01-) *Bacillus anthracis*. *Microb Pathog.* 1991,10: 183-198.
  77. Banks DJ, Ward SC, Bradley KA: Dew insights into the functions of anthrax toxin. *Expert Rev Mol Med.* 2006, 8: 1-18.
  78. Mabry R, Brasky K, Geiger R, Carrion R, Hubbard GB, Leppla S, Patterson JL, Georgiou G, Iverson BL. Detection of anthrax toxin in the serum of animals infected with *Bacillus anthracis* by using engineered immunoassays. *Clin Vaccine Immunol.* 2006, 13: 671-677.
  79. Watters JW, Dewar K, Lehoczky J, Boyartchuk V, Dietrich WF. Kif1C, a kinesin-like motor protein, mediates mouse macrophage resistance to anthrax lethal factor.

- Curr Biol.* 2001, 11: 1503-1511.
80. Goodman JW, Nitecki DE. Studies on the relation of a prior immune response to immunogenicity. *Immunology.* 1967, 13: 577-583.
  81. Welkos SL, Keener TJ, Gibbs PH. Differences in susceptibility of inbred mice to *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 1986, 51: 795-800.
  82. Popov SG, Popova TG, Hopkins S, Weinstein RS, MacAfee R, Fryxell KJ, Chandhoke V, Bailey C, Alibek K. Effective antiprotease-antibiotic treatment of experimental anthrax. *BMC Infect Dis.* 2005, 5: 25.
  83. Popova TG, Millis B, Bradburne C, Nazarenko S, Bailey C, Chandhoke V, Popov SG. Acceleration of epithelial cell syndecan-1 shedding by anthrax hemolytic virulence factors. *BMC Microbiol.* 2006, 6: 8.
  84. Chung MC, Popova TG, Jorgensen SC, Dong L, Chandhoke V, Bailey CL, Popov SG. Degradation of circulating von Willebrand factor and its regulator ADAMTS13 implicates secreted *Bacillus anthracis* metalloproteases in anthrax consumptive coagulopathy. *J Biol Chem.* 2008, 283: 9531-9542.
  85. Kastrup CJ, Boedicker JQ, Pomerantsev AP, Moayeri M, Bian Y, Pompano RR, Kline TR, Sylvestre P, Shen F, Leppla SH, Tang WJ, Ismagilov RF. Spatial localization of bacteria controls coagulation of human blood by quorum acting. *Chem Biol.* 2008, 4: 742-750.
  86. Shannon JG, Ross CL, Koehler TM, Rest RF. Characterization of anthrolysin O, the *Bacillus anthracis* cholesterol-dependent cytolysin. *Infect Immun.* 2003, 71: 3183-3189.
  87. Wei W, Lu Q, Chaudry GJ, Leppla SH, Cohen SN. The LDL receptor-related protein LRP6 mediates internalization and lethality of anthrax toxin. *Cell.* 2006, 124: 1141-1154.



88. Turell MJ, Knudson GB: Mechanical transmission of *Bacillus anthracis* by stable flies (*Stomoxys calcitrans*) and mosquitoes (*Aedes aegypti* and *Aedes taeniorhynchus*). *Infect Immun.* 1987, 55: 1859-1861.
89. Lincoln RE, Hodges DR, Klein F, Mahlandt BG, Jones WI, Haines BW, Rhian MA, Walker JS. Role of the lymphatics in the pathogenesis of anthrax. *J Infect Dis.* 1965, 115: 481-494.
90. Spencer RC: *Bacillus anthracis*. *J Clin Pathol.* 2003, 56: 182-187.
91. Druett HA, Henderson DW, Packman L, Peacock S. Studies on respiratory infection. I. The influence of particle size on respiratory infection with anthrax spores. *Am J Hyg.* 1953, 51: 359-371.
92. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, Pavlin JA, Christopher GW, Eitzen EM. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA.* 1997, 278: 399-411.
93. Eskelinen EL. New insights into the mechanisms of macroautophagy in mammalian cells. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2008, 266: 207-247.
94. Green BD, Battisti L, Koehler TM, Thorne CB, Ivins BE. Demonstration of a capsule plasmid in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 1985,49:291–297.
95. 95-Beall FA, Taylor MJ, Thorne CB. Rapid lethal effect in rats of a third component found upon fractionating the toxin of *Bacillus anthracis*. *J Bacteriol.* 1962, 83: 1274–1280.
96. Stanley JL, Smith H. The three factors of anthrax toxin: their immunogenicity and lack of demonstrable enzymic activity. *J Gen Microbiol.* 1963, 31: 329–337.
97. Barth H, Aktories K, Popoff MR, Stiles BG. Binary bacterial toxins: biochemistry, biology, and applications of common *Clostridium* and *Bacillus* proteins. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004, 68: 373–402.

98. Strange RE, Thorne CB. Further purification studies on the protective antigen of *Bacillus anthracis* produced in vitro. *J Bacteriol.* 1958, 76: 192–202.
99. Ivins BE, Ezzell JW, Jemski J, Hedlund KW, Ristroph JD, Leppla SH. Immunization studies with attenuated strains of *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 1986, 52: 454–458.
100. Vick JA, Lincoln RE, Klein F, Mahlandt BG, Walker JS, Fish DC. Neurological and physiological responses of the primate to anthrax toxin. *J Infect Dis.* 1968, 118: 85–96.
101. Fish DC, Mahlandt BG, Dobbs JP, Lincoln RE. Purification and properties of in vitro-produced anthrax toxin components. *J Bacteriol.* 1968, 95: 907–918.
102. Bann GJ. Anthrax toxin protective antigen Insights into molecular switching from prepore to pore. *Protein Science.* 2012, 21: 1-12
103. Mock M, Fouet A. Anthrax. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001, 55: 647–71
104. Hachisuka Y, Kozuka S, Tsujikawa M. Exosporia and appendages of spores of *Bacillus* species. *Microbiol. Immunol.* 1984, 28: 619–24
105. Warth AD. Molecular structure of the bacterial spore. *Adv. Microbiol. Physiol.* 1978, 17: 1–47
106. Banks W, Dagleish DG. Milk and Milk Processing. Dairy Microbiology. 2nd ed. In: Robinson RK. Elsevier Applied Science, London:1-35
107. Charlton S, Moir AJ, Baillie L, Moir A. Characterization of the exosporium of *Bacillus cereus*. *J Appl Microbiol.* 1999, 87: 241–45.
108. Garcia-Patrone M, Tandecarz JS. 1995. A glycoprotein multimer from *Bacillus thuringiensis* sporangia: dissociation into subunits and sugar composition. *Mol. Cell. Biochem.* 145: 29–37.
109. Wehrli E, Scherrer P, Kubler O. The crystalline layers in spores of *Bacillus cereus*

- and *Bacillus thuringiensis* studied by freeze-etching and high resolution electron microscopy. *Eur. J. Cell. Biol.* 1980, 20: 283–89
110. Hachisuka Y, Kojima K, Sato T. Fine filaments on the outside of the exosporium of *Bacillus anthracis* spores. *J. Bacteriol.* 1966, 91: 2382–84
  111. Gerhardt P. Cytology of *Bacillus anthracis*. *Fed. Proc.* 1967, 26: 1504–17
  112. Nishihara T, Takubo Y, Kawamata E, Koshikawa T, Ogaki J, Kondo M. Role of outer coat in resistance of *Bacillus megaterium* spore. *J. Biochem.* 1989, 106:270-73.
  113. Preisz H. Experimentelle Studien Über Virulenz, Empfänglichkeit und Immunität beim Milzbrand. *Zeitschr Immunitat Forsch.* 1909, 5: 341-452.
  114. Makino SI, Uchida I, Terakado N, Sasakawa C, Yoshikawa M. Molecular characterization and protein analysis of the *cap* region, which is essential for encapsulation in *Bacillus anthracis*. *J. Bacteriol.* 1989, 171: 722–30.
  115. Zwartouw HT, Smith H. Polyglutamic acid from *Bacillus anthracis* grown *in vivo*: structure and aggressin activity. *Biochem J.* 1956, 63: 437–54.
  116. Turnbull PCB. Current status of immunization against anthrax: old vaccines maybe here to stay for a while. *Curr Opin Infect Dis.* 2000, 13: 113–20.
  117. Mesnage S, Tosi-Couture E, Gounon P, Mock M, Fouet A. The capsule and S-layer: two independent and yet compatible macromolecular structures in *Bacillus anthracis*. *J. Bacteriol.* 1998, 180: 52–58.
  118. S'ara M, Sleytr UB. S-layer proteins. *J Bacteriol.* 2000, 182:859-68
  119. Ray KC, Mesnage S, Washburn R, Mock M, Fouet A, Blaser M. Complement binding to *Bacillus anthracis* mutants lacking surface structures. Presented at 98th, ASM Gen. Meet, Atlanta 1998
  120. Hanna PC, Acosta D, Collier RJ. On the role of macrophages in anthrax. *Proc*

- Natl Acad Sci.* 1993, 90: 10198–201.
121. Erwin JL, DaSilva LM, Bavari S, Little SF, Friedlander AM, Chanh TC. Macrophage-derived cell lines do not express proinflammatory cytokines after exposure to *Bacillus anthracis* lethal toxin. *Infect Immun.* 2001, 69: 1175-1177.
  122. Pellizzari R, Guidi-Rontani C, Vitale G, Mock M, Montecucco C. Anthrax lethal factor cleaves MKK3 in macrophages and inhibits the LPS/IFN induced release of NO and TNF. *FEBS Lett.* 1999, 462: 199–204
  123. Hoover DL, FriedlanderAM, Rogers LC, Yoon IK, Warren RL, Cross AS. Anthrax edema toxin differentially regulates lipopolysaccharide-induced monocyte production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by increasing intracellular cyclic AMP. *Infect. Immun.* 1994, 62: 4432-39.
  124. Vodkin MH, Leppla SH. Cloning of the protective antigen gene of *Bacillus anthracis*. *Cell.* 1983, 34: 693–97.
  125. Wade BH, Wright GG, Hewlett EL, Leppla SH, Mandell GL. Anthrax toxin components stimulate chemotaxis of human polymorphonuclear neutrophils. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1985, 179: 159–62.
  126. Scobie HM, Rainey GJ, Bradley KA, Young JA. Human capillary morphogenesis protein 2 functions as an Anthrax toxin receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 2003, 100: 5170-5174.
  127. Bradley KA, Mogridge J, Mourez M, Collier RJ, Young JA. Identification of the cellular receptor for anthrax toxin. *Nature.* 2001, 414: 225-229.
  128. Beauregard KE, Collier RJ, Swanson JA. Proteolytic activation of receptorbound anthrax protective antigen on macrophages promotes its internalization. *Cellular Microbiol.* 2000, 2: 251-258.
  129. Klimpel KR, Molloy SS, Thomas G, Leppla SH. Anthrax toxin protective antigen

- is activated by a cell surface protease with the sequence specificity and catalytic properties of furin. *Proc Natl Acad Sci.* 1992, 89: 10277-10281.
130. Mogridge J, Cunningham K, Collier RJ. Stoichiometry of anthrax toxin complexes. *Biochemistry.* 2002, 41: 1079-1082.
  131. Abrami L, Liu S, Cosson P, Leppla SH, van der Goot FG. Anthrax toxin triggers endocytosis of its receptor via a lipid raft-mediated clathrin-independent process. *J Cell Biol.* 2003, 160: 321-328.
  132. Leppla S. Anthrax toxins. In: Moss J, Iglewski B, Vaughan M. Bacterial Toxins and Virulence Factors in Disease New York/Hong Kong/Basel. 1995: 8: 543-572.
  133. Dai Z, Koehler TM, Regulation of Anthrax Toxin Activator Gene (*atxA*) Expression in *Bacillus anthracis*. Temperature, Not CO<sub>2</sub>/Bicarbonate, Affects AtxA Synthesis, *Infect Immun.* 1997, 65: 2576-2582.
  134. Bartkus JM, Leppla SH. Transcriptional regulation of the protective antigen gene of *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 1989, 57: 2295-300.
  135. Cataldi A, Labruy`ere E, Mock M. Construction and characterization of a protective antigen-deficient *Bacillus anthracis* strain. *Mol Microbiol.* 1990, 4: 1111-17.
  136. Koehler TM, Dai Z, Kaufman-Yarbray M. Regulation of the *Bacillus anthracis* protective antigen gene: CO<sub>2</sub> and a *trans*-acting element activate transcription from one of two promoters. *J Bacteriol.* 1994, 176: 586-95
  137. Uchida I, Hornung JM, Thorne CB, Klimpel KR, Leppla SH. Cloning and characterization of a gene whose product is a trans-activator of anthrax toxin synthesis. *J Bacteriol.* 1993, 175: 5329-38
  138. Dai Z, Sirard J-C, Mock M, Koehler TM. The *atxA* gene product activates transcription of the anthrax toxin genes and is essential for virulence. *Mol*

- Microbiol.* 1995, 16: 1171–81.
139. Hoffmaster AR, Koehler TM. The anthrax toxin activator gene atxA is associated with CO<sub>2</sub>-enhanced non-toxin gene expression in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 1997, 65: 3091–99
140. Okinaka RT, Cloud K, Hampton O, Hoffmaster AR, Hill KK, Keim P, Koehler TM, G.Lamke, Kumano S, Mahillon J, Manter D, Martinez Y, Ricke D, Sverson R, Jackson PJ. Sequence and organization of pXO1, the large *Bacillus anthracis* plasmid harboring the anthrax toxin genes. *J. Bacteriol.* 1999,181:6509–15.
141. Guidi-Rontani C, Weber-Levy M, Labruy`ere E, Mock M. Germination of *Bacillus anthracis* spores within alveolar macrophages. *Mol Microbiol.* 1999,31: 9–17
142. Thorne CB. *Bacillus anthracis*. In *Bacillus subtilis and Other Gram-positive Bacteria*, In: Sonenshein AL, Hoch JA, Losick R. Washington, DC: ASM, 1993,113–24.
143. Ramisse V, Patra G, Garrigue H, Guesdon JL, Mock M. Identification and characterization of *Bacillus anthracis* by multiplex PCR analysis of sequences on plasmids pXO1 and pXO2 and chromosomal DNA. *FEMS Microbiol Lett.* 1996,145: 9-16.
144. Mikesell P, Ivins BE, Ristroph JD, Dreier M. Immunization Studies with Attenuated Strains of *Bacillus anthracis*, evidence for plasmid-mediated toxin production in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 1983,39: 371-376
145. Turnbull PCB, Hutson RA, Ward MJ, Jones MN, Quinn CP, et al. 1992. *Bacillus anthracis* but not always anthrax. *J Appl Bact.* 72: 21–28
146. Turnbull PCB. Anthrax vaccines: past, present and future. *Vaccine.* 1991. 9: 533–

147. Brossier F, Weber-Levy M, Mock M, Sirard J-C. Role of toxin functional domains in anthrax pathogenesis. *Infect Immun.* 2000, 68: 1781–86.
148. Mesnage S, Weber-Levy M, Haustant M, Mock M, Fouet A. Cell surfaceexposed tetanus toxin fragment C produced by recombinant *Bacillus anthracis* protects against tetanus toxin. *Infect Immun.* 1999, 67: 4847–50.
149. Brossier F, Weber-Levy M, Mock M, Sirard J-C. Protective antigen-mediated antibody response against a heterologous protein produced in vivo by *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 2000, 68: 5731–34.
150. Sirard J-C, Fayolle C, de Chastellier C, Mock M, Leclerc C, Berche P. Intracytoplasmic delivery of listeriolysin O by a vaccinal strain of *Bacillus anthracis* induces CD8-mediated protection against *Listeria monocytogenes*. *J Immunol.* 1997, 159: 4435–43.
151. Friedlander AM, Pittman PR, Parker GW. Anthrax vaccine: evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax. 1999, *JAMA* 282: 2104–6
152. Ivins B, Fellows P, Pitt L, Estep J, Farchaus J, Friandler A, Gibbs P. Experimental anthrax vaccines: efficacy of adjuvants combined with protective antigen against an aerosol *Bacillus anthracis* spore challenge in guinea pigs. *Vaccine.* 1995, 13: 1779–84
153. Zaucha GM, Pitt LM, Estep J, Ivins BE, Friedlander AM. The pathology of experimental anthrax in rabbits exposed by inhalation and subcutaneous inoculation. 1998, *Arch Pathol Lab Med.* 122: 982–92.
154. Turnbull PCB, Leppla SH, Broster MG, Quinn CP, Melling J. Antibodies to anthrax toxin in humans and guinea pigs and their relevance to protective immunity. *Med Microbiol Immunol.* 1988, 177: 293–303
155. Welkos SL, Friedlander AM. Comparative safety and efficacy against *Bacillus*

- anthracis of protective antigen and live vaccines in mice. *Microb Pathog.* 5: 127–39
156. Cohen S, Mendelson I, Altboum Z, Kobiler D, Elhanany E, Bino T, Leitner M, Inbar I, Rosenberg H, Gozes Y, Barak R, Fisher M, Kronman C, Velan B, Shafferman A. Attenuated nontoxinogenic and nonencapsulated recombinant *Bacillus anthracis* spore vaccines protect against anthrax. *Infect Immun.* 2000, 68: 4549–58
157. Chen Z, Schneerson R, Lovchic JA, Dai Z, Kubler-Kielb J, Agulto L, Leppla SH, Purcell RH. *Bacillus anthracis* capsular conjugates elicit chimpanzee polyclonal antibodies that protect mice from pulmonary anthrax. *Clin Vaccine Immunol.* 2015, 22: 208-209.
158. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2008: 2110-2111.*
159. Kaya A, Tasyaran MA, Erol S, Ozkurt Z, Ozkan B. Anthrax in adults and children: a review of 132 cases in Turkey. *ESCMID.* 2002: 704–706.
160. Velimirovic B. Anthrax in Europe. *Rev Sci Tech Off Int Epiz.* 1984, 3: 527-559.
161. Doğanay M, Metan G. Human anthrax in Turkey from 1990 to 2007. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009, 9: 131-40
162. Doğanay M. Human. Human anthrax in Turkey. *Salisbury Med Bull* 1995; 87: 8
163. Kaya A, Taşyaran MA, Özkurt Z, Yılmaz Ş. Şarbon: 68 olgunun değerlendirilmesi, *Flora.* 1997, 2:51-54.
164. Özkurt Z, Parlak M, Taştan R, Dinler U, Sağlam YS, Özyürek SF. Anthrax in Eastern Turkey, 1992-2004. *Emerg Infect Dis.* 2005, 11: 1939-1941.
165. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü İstatistik Yıllıkları(www. sağlik.gov.tr) Bakteri Enfeksiyonları Kitabı, 2.Cilt:2105



166. Anthrax in Human and animals WHO Guidance [http://www.who.int/csr/resources/publications/Anthrax\\_web.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/Anthrax_web.pdf). 14 Şubat 2016
167. Doğanay M. Şarbon. *TMC*. 1986, 7: 10
168. Şarbon Hastalığına Karşı Korunma Ve Mücadele Yönetmeliği. TC Resmi Gazete Sayı:28151, 23 Aralık 2011.
169. Zoonotik Hastalıklar Hizmet İçi Eğitim Modülü - Zoonotik Hastalıklar. 2011, 799:4
170. Hak E, Schönbeck Y, Melker HD, Van Essen GA, Sanders EAM. Negative attitude of highly educated parents and health care workers towards future vaccinations in the Dutch childhood vaccination program. *Vaccine*. 2005, 23: 3103-3107.
171. Özden K, Özkurt 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: 39-45
172. Doğanay M, Aydın N. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Scand J Infect Dis*. 1991, 23: 333.
173. Lightfoot NF, Scot RCD, Turnbull PCB. Antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis*. *Salisbury Med Bull*. 1990, 68: 95.
174. Brachman PS. Anthrax. In: Evans AS, Brachman PS, eds. *Bacterial Infections of Humans, Epidemiology and Control*, 3<sup>th</sup> ed. New York: Plenum Medical, 1991: 75

## EKLER

### EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<b>Adı Soyadı:</b> Çiğdem Eda BALKAN
<b>Doğum Tarihi:</b> 13.04.1985
<b>Doğum Yeri:</b> Erzurum
<b>Medeni Hali:</b> Bekâr
<b>Uyruğu:</b> T.C.
<b>Adres:</b> Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
<b>Tel:</b> 0 553 384 01 85
<b>Faks:</b>
<b>E-mail:</b> cigdemedabalkan@gmail.com
Eğitim
<b>Lise:</b> Erzurum Fen Lisesi (2003)
<b>Lisans:</b> Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Fakültesi (2004-2009)
<b>Yüksek Lisans:</b> Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2009-2011)
<b>Doktora:</b> Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2011-2016)
Yabancı Dil Bilgisi
<b>İngilizce:</b> İyi derecede (ÜDS 77.50)
<b>Almanca:</b>
<b>Rusça:</b>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler

## EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Doğu Anadolu Bölgesinde Şarbon Etkeni ve Seroprevalansının Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Araş.Gör.Dr.Çiğdem Eda BALKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Kendisi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kendi İmkanları ile			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz Kan Çalışması				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	