

BİYOTERÖRİZM, POTANSİYEL BİYOTERÖRİZM AJANI OLAN PARAZİTLER VE BİYOGÜVENLİK ÇALIŞMALARI

BIOTERRORISM, PARASITES AS POTENTIAL BIOTERRORISM AGENTS AND BIOSECURITY STUDIES

Ümit AKSOY*

ÖZET: Çeşitli biyolojik ajanlar, terörizm amacıyla kullanılma açısından bir potansiyel risk oluşturmaktadır. Ancak parazitlerin biyoterörizm amacıyla kullanılmasına şimdiye kadar çok fazla değinilmemiştir. Parazitler yiyecek ve su kaynaklarına kasıtlı olarak katılarak toplumda panik oluşturulabilir. Diğer yandan, vektör kaynaklı parazitler de biyoterörizm riskine sahiptir. Biyogüvenlik küreselleşen dünyada gittikçe önem kazanmaktadır. Sürveyans çalışmaları biyogüvenlikte önemli bir unsurdur ve enfeksiyöz ajanları erken saptamak temel koşuldur. Sunulan derleme yazıda, biyoterörizm, parazitlerin potansiyel biyoterörizm ajanı olabilme özellikleri, biyogüvenlik çalışmaları ve laboratuvarların biyogüvenlik koşullarına göre yapılandırılması ile ilgili bilgiler güncel yayınlar ışığında tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Biyoterörizm, biyogüvenlik, parazitler.

ABSTRACT: A variety of agents have a potential risk for being use as weapons of biological terrorism. However, the use of parasites as bioterrorism agents has not received so much attention. Parasites could contribute to the installation of fear in human population upon intentional addition to their food and water supplies. On the other hand, vector-borne parasites can also constitute risk of bioterrorism. Biosecurity issues are gaining importance as a consequence of globalization. Surveillance is critical in maintaining biosecurity and early detection of infectious disease agents is essential. In this review article, bioterrorism, the role of parasites as potential bioterrorism agents, studies on biosecurity and laboratory design for biosafety have been discussed under the light of recent literature.

Key words: Bioterrorism, biosecurity, parasites.

G İ R İ Ş

Terörizm, insanlara karşı güç ya da şiddet kullanarak kanunen canına kastetmek suretiyle baskı oluşturmak, gözünü korkutmak ya da fidye istemeye yönelik eylemler şeklinde gerçekleştirilmektedir. Biyoterörizm ise, hava, su, yiyecek

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir.

ve çeşitli dağıtım sistemleri aracılığıyla biyolojik ajanların çevreye yayılmasını ve buna bağlı olarak toplumda kasıtlı olarak bu hastalıkların oluşturulmasına neden olmaktadır. Biyolojik ajanlar tarafından oluşturulan hastalıkların yayılımını engellemek için alınan önlemler de biyogüvenlik olarak tanımlanmaktadır¹.

BİYOTERÖRİZM

Bir biyoterörizm ajanının özellikleri şu şekilde sıralanabilir²: a) Ucuzdur, b) Üretimi kolaydır, çok miktarda üretilebilir, c) Öldürücülüğü ve enfektivitesi yüksektir, d) Enfeksiyon dozu küçük miktarlarda ortaya çıkabilir, e) Çevre koşullarına dirençlidir, f) Etkin dağılıma sahiptir, hava, su ve yiyeceklerle yayılabilir, g) Depolanabilir, istenildiğinde dağıtımına hazır olabilir, h) Etkili bir tedavisi yoktur, ı) İnsandan insana bulaşması mümkündür.

Bir biyolojik silahın gücünü açıklamak için şöyle bir örnek verilebilir: Bir megaton nükleer bomba, 300 km²'lik alandaki korunmasız insanların %90'nını öldürürken, 15 ton kimyasal silah 60 km²'lik alandaki insanların %50'sini öldürmektedir. Buna karşın 10 ton biyolojik silah 100.000 km²'lik alandaki insanların %25'ni öldürür, %50'sini hastalandırır³.

Biyoterörist Saldırı ile Doğal Salgının Ayrılması

Biyolojik bir silah ajanı ile yapılan saldırı genellikle gizlidir. Bu yüzden böyle bir saldırının tespit edilebilmesi için değişik biyolojik silah ajanları ile ilgili klinik bulguların tanımlanması gerekmektedir.

Biyolojik silah saldırısını düşündüren şüpheli salgınların temel öğeleri şunlar olabilir⁴:

- Daha önce bölgede görülmeyen hastalık (mikrobu)
- Alışılmadık antibiyotik direnci
- Tipik olmayan klinik görünüm (Olgu dağılımının coğrafi ve/veya zamansal olarak tutarsız olması, örn. kısalmış zaman seyri).
- Diğer tutarsız elemanlar ise şunlardır;
- Olgu sayısı
- Hastalanma veya ölüm oranları
- Hastalık görülme sıklığından sapmalar

Terörist ve Kriminal Amaçlı Biyolojik Etkinlikler

1. *Patojen veya toksinin enjekte edilmesi*: Bu bireysel bir uygulamadır. Buna örnek olarak, 1978 yılında o dönem gözden düşen komünist lider hakkında uzlaşmacı olmayan yazılar yazan gazeteci Georgi Markov'un suikasti verilebilir. İçinde risin bulunan platinyum kapsül içeren şemsiyeyle dizine vurulmasının ardından, birkaç gün içinde ölmesi bireysel bir biyoterörist saldırıdır⁵.

2. *Bir patojen veya toksinin, yiyecek, içecek, gıda katkı maddeleri veya ilaçlara katılması*: Bu yöntemin başarılı olması halinde yüzlerce olgu ortaya çıkabilir. Gelecek 5 yıl içinde yiyecek ve su kaynaklı patojen veya toksik kimyasalların terörist amaçlı kullanımının güçlü bir olasılık olduğundan bahsedilmektedir⁵.

3. *Patojen veya toksin süspansiyonlarının hedef bölgelere aerosol püskürtülmesi*: Bu tip uygulama binlerce olgunun ortaya çıkmasına neden olur. Ancak bir biyolojik terör ajanının bu şekilde kullanılmasını kısıtlayan bazı faktörler vardır. Örneğin; formülün aerosol formunda olma gerekliliği, partiküllerin çevre koşullarından etkilenmeden kalma zorluğu, hava koşullarının değişkenliği, depolama zorluğu, spreyleme sırasında yere düşerken enfektivitenin kaybolma olasılığı gibi⁶.

Yiyecek ve İçecek Biyoterörizmi

Yiyecek ve içeceklerin biyolojik ajanlarla kontamine edilmesiyle hastalıkların oluşturulmasıdır. Yiyeceğin insanın temel ihtiyacının olması, kitlesel üretim ve dağıtımının olmasının yanısıra son yıllarda global yiyecek sağlanmasındaki kolaylıklar biyoterörizm amaçlı kullanımında önemli rol oynamaktadır (Tablo 1)⁷.

11 Eylül 2001'deki trajik olaydan sonra, ülkelerin su kaynaklarının güvenliğinin devletlerin temel öncelikleri arasında yer aldığı düşünülmektedir. Su kaynaklarının yüzde yüz güvenli olmasını sağlamak mümkün olmadığından, bu kaynakların korunmasını ve güvenliğini artırmaya yönelik önlemlerin önemli olduğu ifade edilmektedir⁸.

Yiyecek Kaynaklı Bazı Biyoterörizm Olayları

Yıl	Yer	Etken	Yiyecek
1970	Montreal	Parazit	Parti yemeği
1984	Oregon	<i>Salmonella</i>	Salata
1984	İngiltere	Bitki zehiri	Hindi eti
1996	Teksas	Shigella	Pasta ve hamur işleri
2000	Quebec	Arsenik	Kahve
2001	New York	Dışkı/idrar	Salata

BİYOTERÖRİZMDE POTANSİYEL PARAZİTLER

Parazitlerin, bakteriyel ve viral ajanlar gibi aerosol şeklinde kullanımı mümkün olmadığından su ve yiyecek kaynaklı kontaminasyon olasılıkları yüksektir. Su ve yiyecek kaynaklı patojenler, biyoterörizm etkenlerinin sınıflandırılmasında B kategorisinde yer almaktadır. Bu kapsamdaki parazit ajanları içinde en önemlisi *Cryptosporidium* türleridir. Su ve yiyecek ile bulaşan diğer protozoonlar olan *Cyclospora cayatenensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Microsporidium spp* ve *Toxoplasma gondii*'nin de potansiyel biyoterörizm ajanları olabileceği ileri sürülmektedir⁹. Ayrıca zoonotik ajanların da biyoterörizm amacıyla kullanımı mümkündür. Burada su ve yiyecek kaynaklı biyoterörizmde en çok adı geçen parazitler olan *Cryptosporidium* ve *Cyclospora* daha detaylı olarak ele alınmıştır.

Cryptosporidium

Zorunlu hücre içi paraziti olan *Cryptosporidium*, ilk kez 1900'lü yılların başında keşfedilmesine karşın, hastalık hakkında detaylı bilgiler 1980'lerde elde edilmeye başlamıştır. *Cryptosporidium* cinsinin çeşitli türleri, insan dahil olmak üzere birçok memelilerde, kuş, sürüngen ve balıklarda bulunmaktadır ve özellikle

bağırsaklarda (nadiren akciğerler ve başka organlarda da) yerleşirler¹⁰. İnsanları enfekte eden başlıca türler *C.parvum* ve *C.hominis* (önceleri *C.parvum* genotip 1 olarak bilinen)'dir. *C.canis*, *C.felix*, *C.meleagridis* ve *C.muris* de insanda enfeksiyon oluşturabilmektedir. Avrupa'da *Cryptosporidium spp.* prevalansı, immünokompetan kişilerde yaklaşık %2-4 olup, HIV enfeksiyonlularda %20'ye kadar varmaktadır¹⁰. Ülkemizde immünoşüpresif hastalarda *Cryptosporidium* prevalansının değişken olduğu görülmektedir. GATA'da yapılan bir çalışmada bu oranın %17 civarında olduğu¹¹ buna karşın İzmir'de yapılan bir çalışmada %5.2 gibi daha düşük bir oranda saptandığı bildirilmektedir¹².

Parazitin bulaşması, enfekte yiyecek ve içecekler, insan ya da hayvan dışkıları ile kontamine sular (yüzme havuzları, sıcak sular, jakuzi, göl, nehir ve akarsular) ve kontamine yiyeceklerin pişirilmeden yenmesi ile olmaktadır. Son yıllarda pastörize edilmemiş meyve suları ile bulaştıran sıkça bahsedilmektedir¹⁰. İnsanlar genellikle yaklaşık 3-5 µm boyutlarındaki ookistlerin ağız yoluyla alınmasıyla enfekte olur, ancak endojen oto-enfeksiyon da gelişebilmektedir. Ookistlerin bulaş yolu, insandan insana, hayvandan insana ve çevreden insana olarak özetlenebilir. Bu parazit, yağışın yoğun olduğu dönemlerde enfekte hayvanların atıklarından içme suyu kaynaklarına geçebilmektedir¹³. Ayrıca sulardaki kloro karşı da oldukça dirençlidir. Standart su dezenfektanlarına dirençli olması potansiyel bir biyoterörizm ajanı olarak nitelendirilmesinde önemlidir. Bu direnç nedeniyle sudan *Cryptosporidium*'un arındırılması filtrasyon ya da kaynatma yoluyla mümkündür. Son zamanlarda *Cryptosporidium*'un UV ışığına karşı duyarlı olduğundan da bahsedilmektedir^{10,13}.

Cryptosporidium'un sulara aranmasında kullanılan yöntem genellikle, çok miktarda suyun (10-1000 Lt) filtrasyonunu takiben santrifüjü, daha sonra yoğunluk gradienti veya immüno manyetik ayırıştırma (IMS) uygulanması ve son basamak monoklonal antikorlarla kaplı materyalin floresan izotiosiyonat ile boyanarak mikroskopta incelenmesi şeklindedir. Bu yöntemin, miktar tayinini iyi yapabilirse de tür ayırımını yapamadığı ve canlılık hakkında bilgi veremediği bildirilmektedir¹⁴.

Parazit, özellikle ince bağırsağa yerleştikten sonra mikrovilluslarda kısalma, şişme, füzyon gibi değişikliklere ve mukozada hücre infiltrasyonuna neden olabilmektedir. Hastalığın derecesi ve seyri enfekte kişinin immün sisteminin durumuna bağlıdır. İmmün sistemi sağlam kişilerde enfeksiyon latent olarak seyredebilmekte ya da 5-28 günlük bir kuluçka döneminden sonra akut, kendiliğinden geçen ishal tablosu yapabilmektedir. Bu kişilerde enfeksiyon yaklaşık 14 günde kendiliğinden iyileşebilmekte ve semptomlar 2-4 gün içinde gerileyebilmektedir¹⁵. Dünyanın pek çok yerinde çocuklarda anlamlı mortaliteye neden olmaktadır. Eğer malnütrasyon eklenmişse tablo daha da ciddi olmaktadır. Pulmoner form fatal seyredebilir. Çocuklar ve hamileler ishal sonucu oluşan dehidratasyona daha duyarlıdır.

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde enfeksiyon daha şiddetli ve uzun seyretmektedir. Semptomlar daha ağırdır ve yaşamı tehdit edebilir. İshal; sulu, çok miktarda ve koleraya benzer şekilde olup genellikle karın ağrısı, bulantı, kusma, hafif ateş gibi semptomlar ile birlikte. HIV hastalarında parazit, safra kesesi, safra ve pankreas kanalları, özefagus, mide, kalın bağırsak ve akciğere de yerleşebilmektedir¹⁶.

Şüphelenildiği durumda, dışkının formol etil asetat konsantrasyonu sonrası kinyoun asit fast boya ile boyanarak etkenin aranması önemlidir. Dışkıda antijen saptayan ticari kitler ile az sayıdaki *Cryptosporidium* ookistlerini saptamak mümkündür. Biyopsi örneklerinin boyalı preparat incelemesinden özellikle akciğer cryptosporidiosis'i tanısında yararlanılmaktadır¹⁷.

Dehidratasyonun önlenmesinde bol sıvı alınması yararlıdır. Antidiyareikler tabloyu yavaşlatabilir, ancak klinisyene danışarak kullanmak gereklidir. HIV pozitif hastalarda ise, antiretroviral ilaçların kullanılmasının tabloyu kontrol altına almaya yardım ettiği bildirilmektedir¹⁷.

Cryptosporidium türleri potansiyel bir biyoterörist ajan olması nedeniyle B kategorisinde sınıflandırılmaktadır¹⁸. En büyük *Cryptosporidium* salgınının 1993'de Milwaukee'de görüldüğü, bu şehirde yaşayan AIDS'li kişilerin yarısının bu parazit ile enfekte olduğu ve 68'inin 6 ay içinde yaşamlarını yitirdiği ifade edilmektedir¹⁹.

Genomik çalışmalar sayesinde parazitin biyolojisi ile ilgili detaylı bilgiler elde edilmiştir²⁰. Bu çalışmalar, parazitin antimikrobiyal direnç mekanizmasının anlaşılmasına da yardımcı olmuştur.

Cyclospora

Cyclospora cayetanensis, 1979'dan beri bilinen bir etkidir. İlk kez Haiti ve Meksika'dan gelen ishalleri kişilerin dışkı örneklerinde görülmüştür. Bu gözlemi izleyen çalışmalar, parazitin Kuzey, Orta ve Güney Amerika'da, Güneydoğu Asya'da, Doğu Avrupa'da, Avustralya'da ve Nepal'de yaygın olduğunu göstermiştir. Enfeksiyon her yaş grubunda görülebilmektedir²¹. Ülkemizde de özellikle immünoşüpresif ve ishalleri olgularda *Cyclospora* enfeksiyonunun görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur^{22,23}.

Amerika'nın Chicago kentinde bu parazitin neden olduğu su kaynaklı epidemiler bildirilmiştir. 1996'nın başlarından itibaren ticaret ürünleri üzerinde yapılan çalışmalarda Guetamala'dan alınan ahududular üzerinde *Cyclospora* saptanmıştır. Bu parazite bağlı enfeksiyonlar, sıklıkla yaz ve bahar mevsimlerinde ortaya çıkmaktadır. Yılın bu zamanlarında güney ülkelerle, artan meyve ve sebze ticareti enfeksiyona zemin hazırlar. Ayrıca parazitin bulaştığı ya da bulaştırıldığı yiyecek ve içecekler de yayılmada etkilidir²⁴.

Cyclosporiasis'in kuluçka süresi 2-11 gündür. Genellikle kırıklıkla başlar, günde 7-8 kez dışkılama ile karakterize ishal, düşük ateş, halsizlik, iştahsızlık, kusma, kas ağrısı ve belirgin kilo kaybı görülebilmektedir. Genellikle ateş yoktur. İmmün yetmezlikli hastalarda ishal aylarca sürebilmekte, genelde klinik tablo 3-4 günlük ataklarla bir ay kadar devam edebilmektedir. Nedeni açıklanamayan yaz ishallerinde ve tropikal bölgelere gidip gelenlerde etken olarak bu parazit düşünülmelidir. Klinik olarak *Cryptosporidium* türleri ile oluşan enfeksiyonlara benzediği bildirilmektedir²⁵.

Tanı için dışkı örnekleri kullanılır. Parazit direk preparatta refraktif olmayan, yuvarlak yapılar olarak tanımlanmaktadır. Modifiye asit-fast boyaları ile ookistlerin açık pembe-koyu kırmızı tonlarında boyandığı preparatlarda *Cryptosporidium*'a benzer

şekilde boyanır, ancak yaklaşık iki katı büyüklüğündedir. Taze hazırlanmış dışkı preparatlarında, bu parazitin ookistlerinin ultraviyole ışığında yeşil veya koyu mavi otofloresan verdikleri bildirilmektedir²⁶. Korunma *Cryptosporidium*'da olduğu gibidir.

ZOONOTİK ENFEKSİYONLAR VE BİYOTERÖRİZM

Biyoterörizmde rol alan parazit enfeksiyonlarının bir kısmı zoonotik enfeksiyonlar kapsamında ele alınmaktadır. Özellikle çevre temizliği koşullarının yetersizliği, politik ve sosyal depresyonlar, hastalık kontrol programlarındaki belirsizlikler ve veteriner servis hizmetlerinin aksaması gibi sebeplere bağlı olarak zoonotik enfeksiyonların oluşma sıklığı artmaktadır²⁷.

Biyogüvenlik stratejilerinde, zoonotik parazitlerin bulaş yollarına göre ele alınması gerektiği belirtilmektedir²⁸. Buna göre 4 tür bulaş yolu vardır: 1) Vektör kaynaklı (*Leishmania*), 2) Et kaynaklı (*Trichinella*), 3) Yumuşakça kaynaklı (*Angiostrongylus*), 4) Kontamine feçes kaynaklı (*Echinococcus*). *Trichinella* ve *Angiostrongylus*'ta inkübasyon süreleri birkaç gündür. *Leishmania*'da birkaç ay, *Echinococcus*'ta birkaç yıl olabilir. İnsanların *L.infantum* ve *E.multilocularis*'e doğal olarak dirençli olduğu bilinir ve sıklıkla klinik olarak hastalık gelişmez. Akdeniz bölgesinde visceral leishmaniasis (VL) yeniden önem kazanan (re-emerging) bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Köpek popülasyonunun artışı ve immün yetmezlikli kişilerin sayısı ile orantılı olarak olgular artmaktadır²⁸.

Birçok ülkede *Trichinella* enfeksiyonları evcil hayvanlarda ve insanlarda önemli bir problemdir. Veteriner hizmetlerinin eksikliği, ekonomik problemler, et piyasasında kaçak kesimlerin yapılması ve bu esnada kullanılan aletlerin hijyenik olmaması, etlerin iyi pişirilmeden tüketilmesi, problemin boyutunu artırmaktadır²⁹.

Eosinofilik menenjit ile seyreden *Angiostrongylus cantonensis* ve karın boşluğunda nekroz ve granülomlarla seyreden *Angiostrongylus costaricensis* insanlara enfekte yumuşakçaların çiğ olarak yenmesiyle geçmektedir. Ana rezervuar farelerdir³⁰.

Hem *E.granulosus* hem de *E.multilocularis* enfekte köpek veya çakalların dışkıları ile çevreye atılmakta ve yumurtaların ağız yoluyla alınması sonucunda insanlara bulaşmaktadır. Ancak bu hastalıkların kontrolü açısından bazı farklılıklar vardır. Kistik ekinokokkozdan korunmada, kasaplara kesilen koyunların iç organlarını köpeklere yedirmemeleri konusunda eğitim verilmesi gerekmektedir. Alveolar ekinokoku önlemede vahşi ya da kırsal yaşam ile ilgili önlemlerin alınması önem taşımaktadır. Örneğin; sebzelerin yıkanarak, gerektiğinde haşlanarak tüketilmesi, tarım ve hayvancılıkla (kasap, bahçıvan, vb) uğraşanların belirli aralıklarla serolojik kontrollerinin yapılması önerilen önlemler arasındadır³¹.

Yukarıda adı geçen dört zoonoz halen dünyada halk sağlığı açısından kalıcı bir risk oluşturmaya devam etmektedir. Beklenmedik durumlarda gelişen ve geniş popülasyonları etkileyen subakut ya da kronik seyirli bu zoonotik enfeksiyonlar, uzun dönemli potansiyel biyoterörizm silahları olarak değerlendirilmektedir³². Zira bu ajanların çevre ve insan topluluklarına etkileri oldukça uzun bir sürede ortaya çıkacak ve aşağıdaki olumsuzlukları da beraberinde getirecektir:

- Terörist gruplar, bu etkenleri kasıtlı olarak çevreye yaydıklarını, hastalıkların asemptomatik periyodunda ya da ilk klinik belirtiler ortaya çıktığında topluma açıklayabilir.
- Su ve yiyecek kaynaklı kontaminasyonla oluşan biyolojik saldırıda, toplum, ancak hastalıkların inkübasyon döneminde bilgilendirilebilir ve bu durumda tüketicilerde büyük bir güvensizliğin oluşması ülke ekonomisini olumsuz yönde etkileyebilir.
- Halk kitlesel olarak sağlık kuruluşlarına başvurarak oralardaki hizmet akışının tıkanmasına yol açabilir.
- Hastalık etkeni olan parazit bir ülkeyi etkilediğinde, daha büyük epidemiler için bu ülke o hastalık açısından bir odak oluşturabilir.

Böyle bir durumla karşılaşıldığında bu olumsuzlukların bertaraf edilebilmesi için, potansiyel bioterörist parazitlere karşı ulusal ve uluslar arası uzun dönemli kontrol ve tedavi protokollerinin önceden oluşturulması gerekmektedir.

BİYOĞÜVENLİK

Biyogüvenliğin temel unsurları, kitlesel halk eğitimi ve surveyans çalışmalarıdır. Bir biyoterörist saldırı tehlikesi karşısında yapılması gerekenler aşağıdaki basamakları içermelidir.

1. *Surveyans:* Alışılmadık ya da beklenmeyen bir hastalığın saptanması durumudur. Su ve besin kaynaklı hastalıkların saptanması, klinisyenlerin ve halk sağlığı çalışanlarının belirli bir hastalığın yoğunlaştığını, yani salgının başladığını fark etmesine dayanmaktadır. Hastalık geniş bir coğrafi bölgedeki kişileri etkilemişse, bu düşük düzeyli salgın olarak nitelendirilir ve aralıklarla kontamine edilen besinler, düşük atak hızlarına yol açar. Saldırı erkenden saptanabilirse, profilaksi, aşılama ya da diğer tıbbi müdahalelerle insan kaybı minimuma indirilebilir³³. Ancak ulusal düzeyde hastalığın analizi yapılmaya kadar, salgın fark edilemeyebilir³⁴.

2. *Hızlı tanımlama yöntemleri:* Alışılmadık ya da beklenmeyen hastalıklara neden olan etkenlerinin en kısa sürede ve doğru olarak saptanması en önemli faktörlerden birisidir. Bu amaçla kurulan veya görevlendirilen laboratuvarların, bölgesel ya da ulusal düzeyde sağlık kuruluşlarına hızlı ve doğru sonuçlar sağlayan, 24 saat hizmet verebilecek donanımına sahip olması gereklidir. Etken parazitlerin tanımlanmasında; kimyasal ve immüno Floresan boyama yöntemleri, biyokimyasal yöntemler ve moleküler biyolojik yöntemler kullanılabilir¹⁰. Son yıllarda parazitlerin tanımlanmasına yönelik güvenilir ticari kitlerin geliştirilmesi ve kullanımının yaygınlaşması, biyoterörist parazitlerin erken ve doğru tanımı için de ümit vericidir³⁵.

3. *Epidemiyolojik araştırma ve kontrol ölçümlerinin yapılması:* Alışılmadık bir hastalığın kaynağını ve bulaş yolunu araştırmak için, halk sağlığı uzmanlarının bölgesel ve ulusal düzeyde işbirliği içinde çalışmaları gereklidir.

4. *İletişim:* Toplumun yazılı ve görsel medya aracılığıyla, sağlık kuruluşlarının ise network ağlarıyla bilgilendirilmesinin sağlanması temel esastır.

5. *Plan oluşturulması ve yazılı belge haline dönüştürülmesi*: Bir biyoterörist saldırı olasılığına karşı, belirli meslek gruplarının katılımı ve işbirliğiyle eğitime yönelik planların oluşturulması en son basamaktır³³. Bu protokol, salgının epidemiyolojik özellikleri, bağlantı listeleri, tanımlanan model olgu, çalışma anketi, örnek toplanması, nakliyesi ve kontrol önlemleri gibi kilit konuları içermelidir³⁴.

Laboratuvarların Biyogüvenlik Standartları

Son yıllarda tüm dünyada her çeşit terörist eylemlerin artması, biyoterörizm olasılığının daha büyük bir önemle gündeme gelmesine yol açmıştır. Dolayısıyla, potansiyel biyoterörist ajanlarla çalışacak olan laboratuvarların belirli prosedürlere göre yapılandırılmalarının gereği ortaya çıkmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalar kapsamında, Halk Sağlığı Laboratuvarları Birliği ve Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından laboratuvar network ağı (LRN) kurulmuştur. LRN; incelenecek örneğin en düşük düzeyden başlayıp gittikçe yükselen donanımına sahip laboratuvarlara gönderilmesi için planlanmış 4 farklı düzeyi olan bir piramidal yapıdan oluşmaktadır³⁶. Mikrobiyoloji laboratuvarında, çalışanların karşı karşıya oldukları risk, insanda hastalık nedeni olan etkenlere göre tarif edilir ve bu şekilde tüm mikroorganizmalar 4 risk grubuna ayrılmışlardır. Benzer şekilde biyomedikal laboratuvarlar da 1'den 4'e kadar farklı "Biyogüvenlik Düzeyi"ne (Biosafety Level; BSL) ayrılmışlardır³⁷.

Biyogüvenlik Düzeyi 1 (BSL-1): İnsanda enfeksiyona neden olmadığı kesinlikle bilinen mikroorganizmalar (*Bacillus subtilis*, *Naegleria gruberi*, *Escherichia coli* K12, vb) risk grubu 1'de yer alır. Bu tür ajanlarla çalışan bir laboratuvarın standardı BSL-1 olarak tanımlanır. Giriş sınırlaması yoktur, açık-banko (open-bench) çalışılır³⁷.

Biyogüvenlik Düzeyi 2 (BSL-2): Risk grubu 2'de, klinik mikrobiyolojide sıkça karşılaşılan ve insanda hastalığa neden olduğu bilinen pek çok mikroorganizma (*Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, vb) yer alır. Genel olarak etkili tedavi veya korunma yolları bulunan ve toplumda yayılma riski sınırlı mikroorganizmalar olmalarına karşın, laboratuvarında bu grup ajanlara maruz kalmak ciddi bir enfeksiyonla sonuçlanabilir. Bu nedenle risk grubu 2'deki ajanlar ile yapılan her türlü çalışma, BSL-2 standardına uygun laboratuvar alt yapısını gerektirir. Hastane mikrobiyoloji-parazitoloji laboratuvarları ile çoğu halk sağlığı laboratuvarı personeli, hemen her gün bu ajanlarla çalışmaktadır. Dolayısıyla BSL-2, tüm bu laboratuvarların standardıdır. BSL-2'de başlıca biyogüvenlik sorunu, enfeksiyöz ajanın kazara inhalasyonu, yutulması veya mukoz membranlara teması sonucu ortaya çıkar. Bu nedenle BSL-2 öncelikle kesici/delici aletlere karşı önlem alınmasını gerektirir³⁸. Potansiyel aerosol üretim oranı düşük olduğu sürece işlemler açık-banko yapılabilir. Ancak personel mutlaka patojen ajanlarla çalışabilmek için gerekli eğitimi almış kişilerden oluşmalı ve laboratuvar yetkin bir uzman tarafından yönetiliyor olmalıdır. Solunum yoluyla alınma riskinin yüksek olduğu çalışmalarda, görevli elemanlar mutlaka biyogüvenlik kabinini veya diğer güvenlik ekipmanını doğru kullanma eğitimi almış olmalıdır. BSL-2'de giriş sınırlaması vardır; laboratuvarın ilgisiz kişilerin girişine izin vermeyecek yerleşimde olması ve girişinde biyolojik tehlike uyarı logosu bulunması gerekir. Ek olarak BSL-2'de kontamine örnek laboratuvar dışına çıkarılmadan önce dekontamine edilir³⁹.

Biyogüvenlik Düzeyi 3 (BSL-3): Maruz kalan bireyde ciddi ve bazen öldürücü hastalığa neden olabilen, ancak toplumda yayılma riski göreceli olarak sınırlı kabul edilen ajanlar risk grubu 3'e dahil edilmiştir. Bu ajanlarla çalışırken personel için tehlike yaratan en ciddi bulaşma yolu, inhalasyondur. BSL-3 laboratuvarı, risk grubu 3 mikroorganizmalarla çalışmak için gerekli standartlara karşılık gelir ve bu laboratuvarlarda geçiş zonu uygulaması, yönlendirilmiş hava akımı gibi özel mühendislik düzenlemeleri de öncelikle inhalasyon ile bulaşı önlemek amacını taşır. BSL-3 personeli, bu potansiyel öldürücü ajanlarla çalışma konusunda eğitim almış kişilerden oluşur ve laboratuvar özel deneyime sahip yetkin bir uzman tarafından yönetilir. Öte yandan *Brucella spp*, *S.typhi*, *N.meningitidis*, *F.tularensis*, *B.anthraxis*, *Rickettsia spp* ve HIV dahil retroviruslar gibi bazı patojenler esasen risk grubu 2'de yer almalarına ve klinik örneklerden inceleme için BSL-2 standardı yeterli olmasına rağmen, çeşitli amaçlarla büyük hacimli kültürlerinin üretildiği durumlarda BSL-3'de çalışılmalıdır³⁹.

Biyogüvenlik Düzeyi 4 (BSL-4): Risk grubu 4'te çok düşük dozlarda bile enfeksiyona neden olabilen, kişiden kişiye bulaş ile toplumda yayılabilen, etkili tedavisi veya korunma önlemi bulunmayan ve hayatı tehdit eden mikroorganizmalar (*Lassa fever*, *Machupo*, *Marburg* ve *Ebola* viruslar, diğer bazı filovirus ve arboviruslar) yer alır. Bu mikroorganizmalarla ilgili tüm çalışmalar, ancak BSL-4 standardına sahip bir laboratuvarla gerçekleştirilebilir. Laboratuvar yerleşimi diğer binalardan ve kamusal alandan belirgin bir uzaklıkta olmalıdır. Personel, çalıştığı bu tehlikeli patojenler için özel bir eğitim almış kişilerden oluşmalı ve laboratuvar, bu ajanlar üzerine özel deneyime sahip yetkin bir uzman/bilim adamı tarafından yönetilmelidir. BSL-3 ve BSL-4 laboratuvarlar aynı zamanda inceledikleri ajanların topluma yayılmasını kesinlikle önleme sorumluluğunu da taşırlar. Bu nedenle laboratuvar yönetimi, sistemin sorunsuz çalıştığından her zaman için emin olmak zorundadır⁴⁰.

S O N U Ç

Son yıllarda terörist saldırıların yoğunlaştığı bir dünyada, ülkemizin coğrafik ve jeopolitik konumu düşünüldüğünde biyoterörizm riski ne yazık ki yadsınamaz bir gerçektir. Biyolojik terör ülkelerin gündeminde üst sıralarda yer aldığı müddetçe, ülkemizde de eğitim ve bilgilendirme çalışmalarının yapılması ve mücadele için ilgili önlemlerin alınması gereklidir. Bu amaçla temel öncelikler arasında; potansiyel biyolojik terör ajanlarını uluslararası standartlara uygun olarak tanımlayacak referans laboratuvarların oluşturulması, bu laboratuvarlarda özel eğitilmiş sağlık personelinin çalışması, tüm sağlık kurumlarında biyoterörizm ve biyogüvenlik konusuna dair bilincin geliştirilmesi ve ulusal sağlık politikalarının iletişim kurumları aracılığıyla toplumla paylaşılması yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Haas CN. Perspective: The role of risk analysis in understanding bioterrorism. Risk Anal 2002; 22: 671-7.
2. Bioterrorism Preparedness and Response. With guide to agents, diseases, and other threats, lab information, emergency preparedness for business, preparation and planning, and surveillance. www.bt.cdc.gov

3. Harigel G. The concept of weapons of mass destruction. In: Trapanni M (ed), Focus Group and Round Table on Biosecurity and Bioterrorism. 2000. www.infn.it/landnet
4. Joseph B, Macintyre A, Gostin L, et al. Large-scale quarantine following biological terrorism in the United States: scientific examination, logistic and legal limits, and possible consequences. JAMA 2001; 286: 2711-7.
5. Kietmann WF, Ruoff KL. Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 364-81.
6. Bradley RN. Health care facility preparation for weapons of mass destruction. Prehosp Emerg Care 2000; 4: 261-9.
7. Gerald BL, Perkin JE. Position of the American Dietetic Association: food and water safety. J Am Diet Assoc 2003; 103: 1203-18.
8. Zarlenga DS, Trout JM. Concentrating, purifying and detecting waterborne parasites. Vet Parasitol 2004;126: 195-217.
9. Yadav P, Blaine L. Microbiological threats to homeland security. Eng Med Biol Mag 2004; 23: 136-41.
10. Rose LB, Lisle JT, LeChevallier M. Waterborne cryptosporidiosis: incidence, outbreaks, and treatment strategies, pp: 93-110. In: Fayer R (ed), Cryptosporidium and Cryptosporidiosis. 1997, CRC Press, Boca Raton, FL.
11. Tanyuksel M, Gun H, Doganci L. Prevalence of *Cryptosporidium* sp. in patients with neoplasia and diarrhea. Scand J Infect Dis 1995; 27: 69-70.
12. Aksoy U, Erbay A, Akisu C, Apa H, Ozkoc S, Ozturk S. Intestinal parasites in children with neoplasms. Turk J Pediatr 2003; 45: 129-32.
13. DuPont HL, Chappell CL, Sterling CR, Okhuysen PC, Rose JB, Jakubowski W. The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. N Engl J Med 1995; 332: 855-9.
14. Rose JB, Huffman DE, Gennaccaro A. Risk and control of waterborne cryptosporidiosis. FEMS 2002; 26: 113-23.
15. Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook. <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap24.html>.
16. Hannahs G, College K. *Cryptosporidium parvum*: an emerging pathogen. <http://www.biology.kenyon.edu/slonc/bio38/hannahs/crypto.htm#diag>
17. Cryptosporidiosis. Bioterrorism agent profiles for health care workers. 2004. <http://www.azdhs.gov/phs/edc/edrp/es/pdf/cryptoset>
18. Salem H. Issue in chemical and biological terrorism. Int J Toxicol 2003; 22: 465-71.
19. Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. N Engl J Med 1994; 331: 161-7.
20. Donato B. Tuft Veterinary School scientists decode *Cryptosporidium* genome. 2004; <http://www.vet.tufts.edu/>
21. Sivapalasingam S, Friedman CR, Cohen L, Tauxe RV. Fresh produce: a growing cause of outbreaks of foodborne illness in the United States, 1973 through 1997. J Food Prot 2004; 67: 2342-53.
22. Yazar S, Yalcin S, Sahin I. Human cyclosporiasis in Turkey. World J Gastroenterol 2004; 15: 1844-7.
23. Turk M, Turker M, Ak M, Karaayak B, Kaya T. Cyclosporiasis associated with diarrhoea in an immunocompetent patient in Turkey. J Med Microbiol 2004; 53: 255-7.
24. Mansfield LS, Gajadhar AA. *Cyclospora cayetanensis*, a food- and water-borne coccidian parasite. Vet Parasitol 2004; 126: 73-90.

25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of cyclosporiasis associated with snow peas, Pennsylvania. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 876-8.
26. Eberhard NJ, Pieniazek NJ, Arrowood MJ. Laboratory diagnosis of *Cyclospora* infections. Arch Pathol Lab Med 1997; 121: 792-7.
27. Chomel BB. Control and prevention of emerging zoonoses. J Vet Med Educ 2003; 30:145-7.
28. Bengis RG, Leighton FA, Fischer JR, Artois M, Morner T, Tate CM. The role of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses. Rev Sci Tech 2004; 23: 497-511.
29. Schellenberg RS, Tan BKJ, Irvine JD, et al. An outbreak of trichinellosis due to consumption of bear meat infected with *Trichinella nativa*, in 2 northern Saskatchewan communities. J Infect Dis 2003; 188: 835-43.
30. Polley L. Navigating parasite webs and parasite flow: emerging and re-emerging parasitic zoonoses of wildlife origin. Int J Parasitol 2005; 35: 1279-94.
31. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 107-35.
32. I. International Symposium on Bioterrorism, Major Epidemic Treats and Biosecurity. 18-23 July 2003, Spain. Abstract Book.
33. Sheeran TJ. Bioterrorism, pp: 771-82. In: Bitton G (ed), Encyclopedia of Environmental Microbiology. 2002, John Wiley & Sons, New York.
34. Sobel J, Khan AS, Swerdlow DL. Treat of a biological terrorist attack on the US food supply: the CDC perspective. Lancet 2002; 359: 874-81.
35. Countering Bioterrorism. DOE-Funded DNA-Based Technologies Track 2002. http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/publicat/hgn/v12n1/HGN121_2.pdf
36. Patt HA, Feigin RD. Diagnosis and management of suspected cases of bioterrorism: A pediatric perspective. 2005. www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/685
37. World Health Organization: Laboratory Biosafety Manual. 2003, 2nd ed. <http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Labbiosafety.pdf>
38. Buckeridge DL, Burkom H, Moore A, et al. Evaluation of Syndromic Surveillance Systems: design of an epidemic simulation model. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53 (Suppl): 137-43.
39. Gilchrist, MJR, McKinney WP, Miller JM, Weissfeld AS. Cumitech 33, Laboratory safety, management and diagnosis of biological agents associated with bioterrorism. Snyder JW (Coordinating ed), 2000. ASM Press, Washington, DC.
40. www.rshm.saglik.gov.tr/bolumler/bolumdetaylari/salgin/GOREV/hedefler.htm