

Biyolojik savaş ajanları

Dr. Doğaç Niyazi ÖZÜÇELİK(1), Dr. Özgür KARCIOĞLU(2), Dr. Hakan TOPAÇOĞLU(2),

Dr. Mahir KUNT(1), Nazmiye KOYUNCU (3)

(1)Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, Ankara.

(2)Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, İzmir.

(3)Bayındır Hastanesi Acil Servis, Ankara

Özet

Eski tarihlerden beri biyolojik hastalık etkenlerinin yaptığı salgınların (veba, çiçek) büyük toplumsal ölümlere neden olduğu bilinmektedir. Geçen yüzyılımızın son çeyreğinde ise biyolojik hastalık etkenleri artan sayıda birer biyolojik savaş silahı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Elde edilmesi ve kullanımı kolay olan, buna karşılık toplumlarda meydan getirdiği yıkım oldukça fazla olan biyolojik savaş ajanlarına karşı toplum sağlığı ve acil tıp sisteminin her zaman hazırlıklı olması gerekmektedir. Bu yazıda günümüzde karşılaşılan ve biyolojik savaş ajanları sınıfına giren etkenler ve oluşturdukları hastalıklarla ilgili acil yaklaşım bilgileri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik savaş ajanları, antraks, çiçek, dekontaminasyon

Summary

From the ancient times till nowadays, human being have encountered with mass destruction inflicted by certain biological agents such as plague (Yersinia pestis) and smallpox. The last quarter of the 20th century has witnessed the employment of biological disease-forming agents as weapons of mass destruction. Public health and preventive medicine institutions as well as emergency medical services system have recently confronted the need to be alert and prepared for these events which are easy to produce and deposit. This review outlines the characteristics of these agents and the contemporary management recommended in case of use of such weaponry.

Key words: Biological Warfare Agents, NBC, antraks, smallpox, decontamination

BİYOLOJİK SAVAŞ AJANLARI

Biyoterörizm; insan, hayvan ve/veya bitkilerin hastalandırmak veya öldürmek amacıyla biyolojik ajanların kullanılmasıdır (1).

Biyolojik silahlar kolay yapılması, depolanmaları, taşınmaları, dağıtılmaları, zor tespit edilmeleri ve anlamlı mortalite ve morbidite oluşturmaları nedeniyle teröristler için tercih edilen savaş silahlarıdır (1,2).

İnfeksiyöz bakteriler, infeksiyöz virüsler ve doğal kaynaklardan elde edilen toksinler biyolojik silah olarak kullanılabilirler (3).

Bir biyolojik silah 4 büyük kısımdan oluşur: Zarar veren kısım (biyolojik ajan), koruyucu zırh (biyolojik ajanı taşıma sırasında korur ve virülansının devamını

sağlar), taşıyıcı sistem (füze, torpil vs) ve yayılma sağlayan mekanizma. Yayılma çizgisel veya nokta kaynaklı olur (2).

Çizgisel yayılma tekniği en etkili olan tekniktir. Bir kamyon veya hava aracı rüzgara dik olarak hareket edip biyolojik ajanı yayarlar. Havada asılı kalan biyolojik ajanlar şafak, akşam veya gece çökerler ve geniş bir alana yayılırlar (2).

Nokta kaynaklı yayılma bir bombanın patlatılması, havalandırmaya veya içme suyuna ajan konması veya zarflar içinde ajan gönderilmesi şeklinde olabilir (2).

Yayılma yolu ne şekilde olursa olsun kurbanlar üç yolla kontamine olurlar: Deri, gastrointestinal sistem (GIS) ve akciğer yoluyla. Sağlam bir deriden biyolojik ajanların geçişi çok zordur. Mukoza, derideki sıyrıklar ve diğer lezyonlar potansiyel giriş yerleridir (2).

Su kaynaklarının zehirlenmesi özellikle GIS kontaminasyona yol açar. Su dilue ederek, toksinleri ve mikroorganizmaları zayıflatarak etkisini azaltır (2,3).

Aerosol bulutlarının içindeki 1-5 μm 'lık partikülleri anlamak çok zordur. Tabiat olayları ile çok geniş alanlara yayılıp büyük felakete yol açabilirler (2).

Birleşmiş Milletler tarafından yasaklanmış olmasına rağmen, geçen yüzyılın son çeyreğinde hastalık etkenleri ve bulaşma yolları farklı olan çok sayıda biyolojik ajanlar, biyolojik savaş silahları olarak yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. (2-6), (Tablo 1). Bunların birincisi 1979 yılında Sverdlovsk'da (SSCB) kaza ile olan antraks zehirlenmesidir. Daha sonraları 1984 yılında Oregon'da salad bar'da Salmonella, 1991 yılında Minnesota'da risin toksininin 1998 ve 2000 yıllarında antraks (şarbon) zehirlenmeleri gerçekleşmiştir. (7-8).

ANTRAKS

Sporlu, aerobik, bir bakteridir. Kanda, beyin omurilik sıvısında (BOS), veziküler sıvıda, enfekte dokuda saptanabilir. Bulaşma, enfekte otçul hayvanlar, toynaklı memeliler ve ürünlerinden olur. İnsandan insana bulaş yoktur. Antraks %95'ten fazla kutanöz formda karşımıza çıkar. En ölümcülü ise inhalasyonla bulaş formudur. Erken evrede; üşüme, titreme, miyalji, ateş, nefes darlığı, nonproduktif öksürük, baş ağrısı, karın ağrısı, göğüs ağrısı, bulantı, kusma semptomları

görülür. Geç evrede; ateş, nefes darlığı, terleme, stridor, siyanoz, ARDS görülür. Meningismus, deliryum ve menenjit gelişebilir. Solunum sıkıntısını takiben 24-36 saat içinde hızla şok ve ölüm gerçekleşir. Mortalite %80-90, ancak septik şok gelişirse %100'dür. Menenjit vakalarına subaraknoid, intraserebral ve/veya intraventrikuler hemorajiler eşlik edebilir. Kutanöz formunun tanısı kolaydır ve tedaviyle iyileşirler. İnhalasyon tipinin erken tanısı ise zordur. Akciğer grafisinde hemorajik mediastinit veya hemorajik plevral efüzyona bağlı geniş mediasten görülür. BOS %50 hastada hemorajiktir. Tanıda etkilenen doku veya alandan B. anthracis izolasyonu ile beraber GİS, kutanöz veya inhalasyonel hastalık belirtileri olması veya benzer klinik tablo ile beraber en az iki laboratuvar testinde B. anthracis enfeksiyonunun kanıtlanması kesin tanıyı gösterir. Bulaş olduğu halde laboratuvarda tespit edilememiş ise şüpheli antraks vakası olarak yaklaşımalıdır. Postero-anterior akciğer grafisinde temiz akciğer parankimi ile beraberinde mediastende genişlik saptanması tipiktir. Plevral efüzyon görülebilir. Biyoterörizmde kullanılan antraks basili sefalosporin dışındaki tüm antibiyotiklere duyarlıdır. Son yıllarda bazı ülkelerin dirençli suşlar ürettiği bilindiğinden siprofloksasin önerilmektedir. Etken için aşı geliştirilmiştir, fakat üretim ve etkinliği sınırlıdır. Çoklu enjeksiyon ve rapeller gerektirmektedir. Rutin aşı daha çok askeri personel, veterinerler ve hayvancılıkla uğraşanlar için önerilmektedir. Bulaş şüphesi olan kişilerde profilaksi için (en az 60 gün); yetişkinlerde siprofloksasin, 2x500mg PO veya doksisisiklin 3x100mg PO, çocuklarda siprofloksasin 2x10-15mg/kg PO veya doksisisiklin (45kg üzerinde ise 2x100mg, 45kg altındaa ise 2x2,2mg/kg) önerilmektedir. Tedavi için ise yetişkinlerde siprofloksasin 2x400mg IV veya doksisisiklin 2x100mg IV, çocuklarda siprofloksasin 2x20-30mg/kg uygundur (1-8).

VEBA

Etken gram negatif kokobasil olan *Yersinia pestis*'tir. Yüksek ateş, ağrılı lenfadenopati ve bakteriyemi görülür. %80-85 bubonik, %10-15 septisemik form ve %1 pnömonik form görülür. Bubonik form pnömonik forma dönüşebilir. İnsandan insana solunum yoluyla geçebilir. Pnömonik form tedavi edilmezse %100 mortal seyredir. Yetersiz tedavi edilen çocuklarda 9-14 gün sonra %6-7 menenjit gelişebilir. Kan, balgam, BOS ve bubonik formda aspirasyon kültürü yardımcıdır. Hastalar tedavinin başlangıcından sonraki 48 saat izole edilmelidir. Eğer pnömonik form görülürse 4 gün izolasyon gerekir. Her üç formda da streptomisin 30 mg/kg/gün IM ile en az 10 gün tedavi edilir, eğer hasta menenjit veya hemodinamik anstabilse 50-75 mg/kg/gün kloramfenikol eklenir. Pnömonik form

vebalı hastalarla temasta olanlar için, profilakside 15-30 mg/kg/gün tetrasiklin 6 gün kullanmalıdır. Hamileler ve sekiz yaş altı çocuklarda 40 mg/kg/gün trimetoprim/sulfametoksazol 6 gün kullanılmalıdır (1-6,9).

TULAREMİ

Ateş, lokalize deri ve mukoz membran ülserasyonu, bölgesel lenfadenopati ve nadiren pnomoni ile karakterizedir. Yüksek enfekte etkisinden dolayı biyolojik ajan olarak tercih edilir. Vücudun herhangi bir yerindeki yaralardan ya da mukozadan girebilir. %75 ülseroglandüler ve %15 tifoid formu görülür. Lenf nodu büyümesi %85 hastada gözlenir ve enfeksiyonun tek veya başlangıç bulgusu olabilir. Tedavi edilmeyen tifoid tularemisinde mortalite %35 tir. Uygun tedavide ise mortalite %1-2.5 kadardır. Streptomisin 30 mg/kg/gün IM 10-14 gün uygun tedavidir. Gentamisin 3-5 mg/kg/gün 10-14 gün alternatif etkilidir. Profilakside aerosol tularemiden sonraki 24 saat içinde uygulanırsa etkilidir ve 2 g/gün olarak 14 gün devam edilmelidir (1,3,6).

KOLERA

Akut potansiyel şiddetli gastrointestinal hastalıktır. Enkübasyon süresi 12-72 saattir. İnsandan insana yayılmaz, ancak su kaynaklarıyla geniş etkiler yaratılabilir. Ani başlayan bulantı kusma ve diyare ile karakterizedir. Mortalite agresif sıvı tedavisi ile azaltılabilir. Tedavide en uygunu oral yoldan sıvı ve elektrolit kaybının yerine konmasıdır. Ancak oral alamayan ya da 10 ml/kg/saat ve daha fazla sıvı kaybı olanlarda IV tedavi yapılmalıdır. Antibiyotikler diyare süresini ve sıvı kaybını azaltırlar. Tedavide, tetrasiklin 4x500 mg üç gün, dirençli ise siprofloksasin 4x500 mg üç gün veya eritromisin 40 mg/kg/gün üç gün uygundur. Profilakside aşının koruyuculuğu ancak %50'dir ve altı aydan fazla koruma sağlayamaz (3-6,9-11).

BRUSELLA

Sığır, koyun, keçi ve diğer büyükbaş hayvanlarda düşük, fatal ölüm ve genital enfeksiyonlara, insanlarda enfekte hayvanlardan bulaş sonrası ateş, kas ve eklem ağrısına neden olan bir hastalıktır. Dört tipi (*Brucella melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. canis*) insanlarda enfeksiyona neden olurlar. Mortalite riskleri düşüktür. En ağır hastalık yapan *Brucella melitensis*'tir. Enkübasyon süresi üç gün ile bir kaç hafta arasındadır. Tedavide 6 hafta 200 mg/gün PO doksisisiklin ile, ek olarak iki hafta streptomisin 1 g/gün IM etkilidir. Endokardit gelişmiş ise rifampin, streptomisin ve doksisisiklin birlikte verilmesi etkilidir. Profilakside hayvansal yiyecekler iyi pişirilmeli ve sütler pastörize edilmelidir. Biyolojik ataklarda gaz maskeleri yeterlidir (1,3,9-11).

Q ATEŞİ

İnsanlara çoğunlukla çiftlik hayvanları, keçi, koyunlardan bulaşır. İnsanlar genellikle havanın

solumasıyla enfekte olurlar. Enkübasyon süresi 10-40 gündür. Mortalite düşüktür. İnsanlarda asemptomatik serokonversiyon, akut ve kronik hastalık şeklinde görülür. Semptomların başlangıcı sinsidir. Ateş, titreme, baş ağrısı, terleme, terleme, miyalji, güçsüzlük ve iştahsızlık görülür. Öksürük geç başlar. Ateş inişli çıkışlıdır, 39-40 C dereceye kadar çıkabilir ve genellikle 13 günden daha az sürer. Tanıda serolojik testler özellikle de ELISA yeterlidir. Antikorlar hastalığın başlangıcından 2-3 haftaya kadar ortaya çıkmayabilir. Tedavide tetrasiklin, makrolid antibiyotikler etkilidir. İnfektif endokardit gelişen vakalarda mortalitenin %24 olduğu bulunmuştur, bu durumda 2 yıl tetrasiklinle beraber rifampin veya kinolon tedavisi önerilmektedir. (1-,3,6).

VİRAL HEMORAJİK ATEŞLER

Arenaviridae (Lassa ateşi), Bunyaviridae (Hantaan), Filoviridae (Ebola), Filaviviridae (Sarı, Dengue) gruplarından oluşur. Mortalite hızı yüksektir, enkübasyon süresi 4-21 gündür. Tüm ajanlarda yüksek alım enfeksiyon yolu aerosoldur. Ateş, miyalji ile başlar, koagülopati, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu, nörolojik bulgular, şok kliniği ortaya çıkar. Doğrudan tedavisi veya güvenilir aşısı yoktur. Bazı formlarda ilk 7 gün içinde ribavirin kullanılırsa etkili olabilir. Hospitalizasyon nontravmatik olmalıdır. Mümkün olduğunca IV yol ve kateterizasyondan kaçınılmalıdır. Sedasyon ve ağrı kesiciler yararlı olabilir. Fakat aspirin verilmemelidir. İmmunsupresif ajanlar kontraendikedir (1-3,6).

VİRAL ENSEFALİTLER

Venezuela, doğu ve batı at ensefalit virusleri etkenlerdir. Sivrisineklerle bulaşır. Kolay aerosolize edilir ve 10000 km alan içinde etkili olabilirler. Virüsler hem insan hem de hayvanlarda, SSS, retiküloendotelial sistem ve/veya lenfoid sistemde etkilidirler. Ateş, baş ağrısı, miyalji, nörolojik disfonksiyon görülür. Destek tedavisi dışında spesifik tedavisi yoktur. %50-75 mortalite bildirilmiş, sağ kalanların 1/3'ünde de nörolojik sekel gözlenmiştir (1-3,6).

ÇİÇEK

Variola virüs; DNA virüsüdür. Çok bulaşıcıdır, insandan insana geçiş vardır. 3000 yıl önce Çin, Hindistan ve Mısır'da var olduğu bilinmektedir. 1754-1767 yılları arasında çiçeğe bağlı salgın (kontamine battaniye kullanımı ile) bildirilmiştir. İlk variola silahı da yine eski SSCB'de üretilmiştir. Son endemi 1977'de Somali'de meydana gelmiştir. Aerosol olarak yüksek enfeksiyon yapıcı özelliğe sahiptir, çevrede uzun süre inefektif olarak stabil kalabilir. Aerosol bulaş sonrası virüs solunum sisteminde multipl odaklarda lokalize olabilir. Enkübasyon süresi 7-17 gündür, inhalasyonla viremi başlar. Enkübasyon sonrası yüksek ateş, bulantı,

kusma, tüm vücut ağrısı, baş ağrısı, 3 gün sonra önce el, kollar ve yüzde sonra tüm vücutta kızarıklık, ciltte yaygın yara ve veziküller, korneal skar ve körlük görülür. Mortalite hastanın immün durumuna bağlı olarak %3-30 arası değişir. Lezyonlar makül, papül, püstül şeklinde ilerler. Lezyonlar eş zamanlıdır. Döküntüler devam ettikçe bulaşıcılık vardır. Tanıda klinik önemlidir. PCR veya elektron mikrosokobi ile konfirme edilebilir. Destek tedavi esastır, yalnız cidofovir tedavi edici gibi görünmektedir. Şüpheli tüm olgular ve bulaşmış olgular karantinaya alınmalıdır. Sağlık personeli filtrelili maske kullanılmalıdır. İndex olgu ile şüpheli bulaşmadan sonraki beş gün içinde aşılama yapılmalıdır (2,6).

MİKOTOKSİNLER

"Sarı yağmur" olarak bilinirler. Yüksek derecede toksik etkiye sahiptirler. 1974-1981 arasında Afganistan, Laos ve Kamboçya'da bir çok kez kullanılmış ve on bininin üzerinde ölüm gerçekleşmiştir. Çeşitli tipleri vardır. T-2 ve nivalenon multipl organ etkileri yaparlar. Aerosol, duman, spre, toz olarak geniş kullanım yolu vardır. Semptomlar bulaştan sonraki dakikalar içinde oluşur. Deri teması şiddetli iritasyon, ödem ve nekroz oluşturur. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, dispne, gastrointestinal kanama, cilt nekrozları, nöbet, koma ve kardiyovasküler kollapsa yol açar. Bulaş yolu ve doza bağımlı olarak dakikalar içinde ölüm görülebilir. Tanıda kullanılan hazırda bir yöntem yoktur. Tedavisi destek tedavidir. Sistemik semptomlar için özgül tedavi ve aşısı yoktur. Hemen maske ve koruyucu giysiler giyilmelidir. Deriden hemen dekontaminasyon yapılmalıdır. Gözden bulaş varsa salin veya steril su ile yıkanmalıdır. Oral bulaş varsa aktif kömür verilmelidir (2-3).

BOTULİNUM TOKSİNLERİ

Clostridium botulinum toksini etkindir. Anaerob ortamlarda bulunur. En potent toksinler arasındadır. Presinaptik nöromuskuler bileşmeye bağlanırlar ve asetilkolin salınımını önlerler. Yapımı kolay olduğundan savaş silahı için uygundur. Başlangıç semptomları bulanık görme, midriazis, disfaji, dizartri, disfoni ve kas güçsüzlüğüdür. 24-48 saat sonra nöromusküler belirtiler görülür, paralizisi simetrik olarak aşağı doğru iner ve solunum yetmezliği görülür. Paralizinin iyileşmesi haftalar, aylar alabilir. Tanıda oral bulaşta serum ve gastrik içerik incelenebilir. İnhalasyonda ise bulaştan 24 saate kadar burun bezlerinden alınan örnekten ELISA yöntemiyle tanı konabilir. Tedavi entübasyon ve ventilasyon dahil destek tedavisidir. Bazı serotiplerin antitoksinleri var, ancak sınırlıdır (1-3,12).

STAFİLOKOK ENTEROTOKSİN B

Stafilokok toksinleri en sık karşılaşılan besin zehirlenmeleri nedenlerinden birisidir. Kontamine

yiyeceklerin alımını takiben bulantı, kusma, ishal görülür. Savaş silahı veya terör eylemlerde inhale formu kullanılır. Hava yoluyla çok küçük miktarlarda (0.004 mcg/kg) alınması yeterlidir. Organizmalar sıcakta yaşarlar. Bulaştan 2-12 saat sonra semptom ve bulgular ortaya çıkar. Hafif-orta derece bulaşta, ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, kusma, dispne, göğüs ağrısı, myalji ve balgamsız öksürük, şiddetli bulaşta ise pulmoner ödem, toksik şok, hatta ölüm görülebilir. Şiddetli bulaşta hastalık 3-10 gün sürer. Tanısı zordur, tedavisi ise destek bakımından oluşur (2-3,6, 9-11).

RICIN

Castor bitkisinin tohumlarından kolaylıkla elde edilen çok zehirli bir bitki toksinidir. Botulinum toksininden 1000 kez daha az öldürücüdür. Başlıca etkisini hücre düzeyindeki protein yapımını engelleyerek yapar. Toksinin inhalasyonu pulmoner semptomlar, oral alımı gastrointestinal semptomları ve intramuskuler uygulanımı lokal reaksiyon verir. Ricin inhalasyonu sonrası ani burun ve boğazda tıkanıklık hissi başlar. Bulantı, kusma gözlerde kaşıntı ve göğüste sıkışma olur. Ağır inhalasyonda 12-24 saat sonra hava yollarında lezyonlar, akciğer ödemi ve ağır solunum zorluğu oluşur. Hayvan çalışmalarında 36-48 saat sonra ölüm oluşmuştur. Ricin oral alımı sindirim enzimlerinin etkisi sebebiyle daha az toksiktir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş, titreme, kanlı ishal ve ağır durumlarda vasküler kollaps ve şok ile karakterizedir. Kimyasal silah veya terör saldırılarında genelde aerosol olarak kullanılır. Pulmoner semptomlar beklenir. Kesin tanı ELISA testiyle burun mukozasından alınan sürüntü ile konulabilir. Destek tedavisi verilir. Erken dönemde gastrointestinal lavaj ve aktif kömür verilebilir (2,6).

KORUNMA

Hastanelerde, acil servislerde ve alanda ambulanslarda çalışan personele bioterorizm ve silah eğitimi konusunda bilgiler verilmeli. Hastane afet planları yapılırken mutlaka kimyasal, biyolojik ve nükleer olaylarda neler yapılması gerektiği belirtilmelidir.

Sağlık çalışanlarının biyolojik ajanlara karşı özel koruyucu elbiseler giymesi gerekmez. Bulaş yollarının direk olması nedeniyle; normal kıyafetler, lateks eldivenler gibi universal koruyucu önlemler deri yoluyla bulaşı önlemede genellikle yeterli olur.

Aerosolize ajanlar ile bulaşta elbiselerin çıkartılması ve tüm vücudun su ve sabunla yıkanması mikroorganizmaların %99,99'unu vücuttan uzaklaştırır. Sodyum hipokloridin beraberinde kullanılması gereksizdir (2,3).

Biyolojik ajanlara karşı kullanılacak maskelerden "high efficiency particulate air" filtreleri (HEPA), tüberküloz partiküllerine karşı etkindir. HEPA filtreler 1-5 µm partiküllerin %99,9'unu tutar. Yalnız maskenin yüze oturması önemlidir. Yüze iyi oturmeyen bir maske %10-20 daha az etkindir.

Su çiçeği, Y. pestis ve viral hemorajik ajanlar gibi potent ajanlar kişiden kişiye aerosol bulaşıyla yayılabilirler. Bunlara karşı standart enfeksiyon kontrol tedbirlerinden fazlası (uzun koruyucu elbiseler, göz koruyucusu ile beraber HEPA maske, eldivenler) gereklidir ve hastalar mutlaka izole edilmelidir (2,3).

Hastaların negatif basınçlı odalarda tutulması ve universal temizlik önlemleri alınması gerekmektedir. Cesetler uygun şekilde yokedilmelidir (Antraks sporlarını yoketmek için cesetlerin yakılması gerekir) (2,3).

Tablo 1: Biyolojik silah ajanları

HASTALIK	ETKEN	BULAŞMA YOLU
BAKTERİLER		
Antraks	Bacillus Anthracis	Deri, GİS, Pulmoner
Veba	Yersinia Pestis	Deri, Pulmoner
Tularemi	Francisella Tularensis	Deri, GİS, Pulmoner
Kolera	Vibrio Cholerae	GİS
Brusella	Brucella melitensis	GİS
Q Ateşi	Coxiella burnetii	Pulmoner
VİRÜSLER		
Çiçek	Variola virüs	Pulmoner
Viral Ensefalit	Alfa virüs	Deri, Pulmoner
Viral Hemorajik Ateş	Ebola, Marburg, Lassa Ateşi	Mukoz membran, Pulmoner
TOKSİNLER		
Botulinum	Clostridium botulinum	GİS, Pulmoner
Stafilokokkal Enterotoksin B	Stafilokok	GİS, Pulmoner
Ricin	Castor bitkisi	Deri, GİS, Pulmoner

Kaynaklar

1. Kietmann WF, Ruoff KL: Clinical Microbiology Reviews 2001 Apr., 14(2):364-81
2. David EM, Sauzanne W: Evaluation of Biological Warfare Agents. http://www.emedicine.com/emerg/WARFARE__CHEMICAL_BIOLOGICAL_RADIOLOGICAL_NUCLEAR_AND_EXPLOSIVES.htm. Giriş Mart 15, 2003.
3. William PB, Deanna D, Jay LS: Biologic and chemical weapons of mass destruction. Emerg Med Clin N Am. 2002; 20: 975-993.
4. Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, et al.: Biological Warfare. A historical perspective. JAMA 1997 Aug 6;278(5):412-7.
5. Kadlec RP, Zelicoff Vrtis AM: Biological weapons control. Prospects and implications for the future. JAMA 1997 Aug 6;278(5):351-6

6. Suzanne RW, Edward M, Eitzen JR: Hazardous materials. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 1999, 5th ed. North Carolina: McGraw Hill; pp. 1201-14.
7. CDC: Bioterrorism alleging use of antraks and interim guidelines for management, United States 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999 Feb 5;48(4):69-74.
8. Inglesby T, Henderson D, Barlett J: Anthrax as a biological weapon. JAMA 1999; 281:1735-45.
9. Richards C, Burstein J, Waeckerle J: Emergency physicians and biological terrorism. Ann Emerg Med 1999;34:183-90.
10. Keim M, Kaufman A. Principles for emergency response to bioterrorism. Ann emerg Med 1999;34:177-82.
11. Franz D, Jahrling P, Friedlander A: Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA 1997;278:399-411.
12. Arnon S, Schecter R, Inglesby T: Botulinum toxin as a biological weapon. JAMA 2001;285:1059-70.