

## Gebelikte Şarbon Hastalığı Tedavi ve Yönetimi

**Namık Demir, Dr**

**Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Üyesi**

Şarbon, Bacillus anthracis adı verilen, aerobik gram pozitif, spor oluşturan hareketsiz bir basil ile oluşan bakteriyel bir enfeksiyon hastalığıdır. Eski Mısır ve Mezopotamya'da 5. Veba olarak da bilinir. Bakterinin potansiyel kaynakları arasında, enfekte hayvanların, özellikle keçilerin yün, post ve deri ve saç ürünleri bulunmaktadır. Maruz kalma ayrıca bir biyoterör eyleminden de kaynaklanabilir (örn. Kontamine bir mektup gibi). 2001 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde, posta sistemi aracılığıyla dağıtılan Bacillus anthracis sporlarını içeren bir biyoterör atağı yaşanmıştır. Sonuç olarak 22 kişi, hastalığın en ölümcül formu olan solunum sistemi şarbonuna yakalanmış ve bu olgulardan 5'i yaşamlarını yitirmiştir (1).

2012 yılında yayınlanan bir sistemik derlemede 1886 ve 2003 yılları arasında gebelikte ve emzirme döneminde 20 şarbon olgusu bildirilmiştir. Bu olgular ABD (1 olgu), Türkiye (2 olgu), Hindistan (1 olgu), Polonya (1 olgu), İran (5 olgu), İtalya (2 olgu) ve Almanya'dan (8 olgu) rapor etmiştir. Olgu sunumlarının zaman aralığı, 1886'dan 2003'e kadar uzanmaktadır. Bildirilen gebe kadınların tümü, ikinci ve üçüncü üçay içerisinde tanı konulan olgulardır (ortalama gebelik haftası 31 Hf). Bu derlemede bildirilen olguların tümü doğal olarak meydana gelen şarbonlardı ve bunların 13'ü cilt şarbonu, ikisi gastrointestinal sistem şarbonu, biri düşük girişi sonrası uterus enfeksiyonu ve üçü solunum sistemi enfeksiyonuydu (2).

Vücuda giriş yerine bağlı olarak hastalığın 3 primer klinik tipi vardır:

**1. Cilt Şarbonu; 2. Solunum Sistemi Şarbonu; 3. Gastrointestinal sistem Şarbonu.**

- 1. Cilt Şarbonu:** Doğal olarak oluşan enfeksiyonların %95'i ciltteki zedelenmiş yada kesilmiş bölgeden giren bakteri sayesinde oluşur. Enfeksiyonun en sık yerleşim yeri eller, kollar, yüz ve boyundur. Kuluçka süresi 7-12 gün olabilir. Cilt enfeksiyonu kaşıntılı bir papül olarak başlar. Lezyon böcek ısırığını andırabilir. 1-2 gün içerisinde vezikül gelişir. Ardından 1-3 cm çapında ağrısız bir ülser oluşur. Ülserin merkezi siyah nekrotik skar tarzındadır. Şarbon ismi de buradan kaynaklanmaktadır. (Charbon=Kömür). Lokal lenfanjit ve lenfödem oluşabilir. Antibiyotik tedavisi ciltte skar oluşumunu ve iyileşmesini etkilemese de sistemik hastalık riskini azaltır. Mortalite oranı tedavi

edilmemiş olgularda %20 iken antibiyotik tedavisi sonrasında %1'in altına düşer (3).

- 2. Solunum Sistemi Şarbonu:** En ciddi şarbon hastalığı, solunum sistemini tuttuğunda ortaya çıkar. 1-5 mikrometre çapındaki bakteri sporlarını içeren partiküllerin alveolleri doldurması sonucu oluşur. Bu sporlar makrofajlar tarafından fagosite edilir ve pulmoner lenfatiklere taşınırlar ve burada çoğalmaya başlarlar. Bakteri sporlarının inhale edilmesinden sonra kuluçka süresi 1-7 gündür. Sporlar mediastinal lenfatiklerde 60 güne kadar çoğalabilirler. Lenfatik sistemde çoğalan bu bakteriler toksin salgılamaya başlarlar ve bu bakteri toksinleri kanama, ödem ve nekroza yol açar. Başlangıçta ateş ile birlikte soğukalgınlığı belirtileri, öksürük ve başağrısı olur. Ancak bu bulgulara nezle eşlik etmez. Ardından giderek artan solunum güçlüğü başlar ve saatler içerisinde solunum yetmezliği ve ölüm meydana gelir. Uygun antibiyotik tedavisine ve solunum desteğine rağmen ölüm oranları yüksektir (3).
- 3. Gastrointestinal Sistem Şarbonu:** Nispeten daha nadir görülür. Bakteri sporlarının gastrointestinal yolla alınması sonucu bu sporlar üst ve alt gastrointestinal sistemde çoğalırlar. Üst gastrointestinal sistemde yerleşme sonucu oro-faringeal bölgede ve özofagusta ülserler oluşabilir. Bölgesel lenfadenopati oluşur. Alt gastrointestinal bölgede yerleşme sonucunda da başlangıçta halsizlik iştahsızlık, bulantı, kusma ve ateş meydana gelir. Ardından karın ağrısı, hematemez, şiddetli ve kanlı ishal ve sepsis oluşur. Olguların %25-60'ı ölümcüldür. Antibiyotik tedavisine erken başlamanın etkileri bilinmemektedir (3).

Türkiyeden Kadanalı A ve ark.ları (4) tarafından gebelikte submandibular bölgede ve el bileğinde cilt şarbonu geçiren 2 olgu bildirilmiştir. 32. Ve 33. Haftalarda tanı konan bu olgulardan birinde submandibular bölgedeki lezyon 10 günde iyileşmiş ve ilk başvurudan 13 gün sonra 34. Haftada erken doğum gerçekleşmiştir. Bu olguda fetal infeksiyon saptanmamıştır. Diğer olgu da 7 günlük tokolitik tedavi sonrasında 34. Haftada erken doğum yapmış ve bu olguda da fetal infeksiyon saptanmamıştır (4).

### **Bulaşma Yolu:**

Şarbon bakterisine maruz kalma riski, kontamine nesne veya bölge ile doğrudan temas sonucu olur. Bulaşın hemen yakınında bulunanlar için risk fazladır. Hastalık geçici temasla veya öksürme ve hapşırma ile yayılmaz.

### **Tanı:**

Antraks enfeksiyonları, kan, beyin-omurilik sıvısı, deri lezyonları veya solunum yolundaki salgılardan B anthracis'in direkt mikroskopik bakışı (Gram boyaması ile

birlikte gram pozitif bakterilerin görülmesi) ve kültür yapılması veya hastalığa yakalandığından şüphelenilen kişilerin kanında spesifik antikorların saptanması ile teşhis edilir. Hızlı tanı için immünolojik testler ve polimeraz zincir reaksiyonu testleri mevcuttur.

## Yönetim

Gebe olmayan kişilerde Bacillus anthracis sporları ile karşılaşma sonrasında uygulanacak tedavi yöntemi 60 gün süre ile uygulanacak olan antibiyotik tedavisine ek olarak 0, 2 ve 4. haftalarda yapılacak olan 3 doz BioThrax Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA) aşısının yapılmasından oluşur. Hamilelik sırasında şarbonun yönetiminde iki nokta önemlidir: şarbonun uygun klinik yönetimi ve gebelik sırasında ortaya çıkabilecek kötü sonuçların ve özellikle erken doğumun önlenmesi. Gebelik sırasında azalmış olan hücresel immünite hastalığın seyrini değiştirebilir.

Şarbon bakterisi ile karşılaşma riski düşük olan gebelere halk sağlığı yetkilileri tarafından mikrobiyolojik olarak onaylanmış maruziyet riski ortaya çıkıncaya dek antibiyotik tedavisine başlanmaz. Kadın Doğum uzmanı bu aşamada hastalık varlığını doğrulayan taraf değildir.

Şarbon bakterisi ile karşılaşma riski yüksek olan gebede, gerekli görüldüğünde, burundan alınan yayma ile tarama yapılabilir. Burun salgısından hazırlanan yaymalar Gram boya ve kültür ile incelenebilir. Burun yaymaları güvenilir olmadığı için şarbon bakterisi ile karşılaşma riski yüksek olan gebelerde koruyucu amaçlı antibiyotik tedavisine başlanabilir. Eğer şarbon varlığı doğrulanamaz ise tedavi durdurulabilir.

Asemptomatik hamile veya emziren kadınlar için profilaksi amacı ile, 60 gün boyunca her 12 saatte bir oral olarak 500 mg siprofloksasin kullanılmalıdır. Siprofloksasin ve diğer florokinolonların, çeşitli ergen hayvan türlerinde, bu tür tedavi ile ilişkili olarak geri dönüşümsüz ilaca bağlı artropati ortaya çıktığı için, genellikle gebelik ve emzirme sırasında kullanılmaları önerilmez. Ancak, insanlarda bu ilaçların teratojenik olduğunu gösteren açık bir kanıt yoktur. Bu kaygılara rağmen, şarbona bağlı potansiyel morbidite ve mortalite, bu riskleri çok açık bir şekilde aşmaktadır. Eğer bakteri penisiline duyarlı olarak bulunursa antibiyotik tedavisi 60 gün süre ile 3x500 mg amoksisillin tedavisine dönüştürülür (3,5). Gebeler ve emziren anneler için profilaksi amacı ile önerilen antibiyotik seçenekleri tablo 1' de, daha ağır olgularda kullanılacak olan intravenöz tedavi şemaları tablo 2' de özetlenmiştir. Menenjit varlığında uygulanacak olan kombine antibiyotik protokolu tablo 3. de görülmektedir.

**Tablo 1.** Bacillus anthracis ile karşılaşma sonrasında uygulanacak per oral profilaktik antibiyotik tedavisi.

Gebe olmayanlar Yetişkinlerde penisillin hassasiyetine bakılmaksızın tüm suşlar için	Gebelerde Yapılacak Değişiklikler
<b>Ciprofloxacın 500 mg her 12 saatte bir</b> <b>YADA</b> <b>Doxycyline 100 mg 12 her saatte bir</b> <b>YADA</b> Levofloxacin 750 mg her 24 saatte bir YADA Moxifloxacin 400 mg her 24 saatte bir YADA Clindamycin 600 mg her 8 saatte bir	Gebelikte Ciprofloxacın tercih edilir. Dozlarda değişiklik önerilmez
Penisilline Duyarlı Suşlar İçin	
Amoxicillin 1 g her 8 saatte bir YADA Penicilline VK 500 mg her 6 saatte bir	
<b>Bacillus anthracis ile karşılaştıktan sonra profilaksi süresi 60 gündür.</b>	Sürede değişiklik önerilmez.

Penisilin ve siprofloksasin alerjisi olan hastalarda, doksisisiklin veya eğer organizmanın penisilline duyarlı olduğu kanıtlanırsa, penisilin duyarsızlaştırma tedavisi düşünülmelidir (3).

### Doğum İle İlgili Düşünceler

Gebelik sırasında şarbon, spontan erken doğum veya tıbbi olarak endike doğum olasılığını artırır . Erken doğum riski nedeniyle, B. anthracis enfeksiyonu olan gebelerde, fetal akciğer olgunluğu hızlandırmak için maternal kortikosteroid uygulamasının düşünülmesi gerekir.

Şarbon enfeksiyonuna yakalanan ve erken doğum kasılmaları olan veya erken doğum gelişecek olan gebe kadınlarda kasılmaları durdurmak için rutin tokoliz önerilmemektedir. Bununla birlikte, kortikosteroidlerin etkisinin tamamlanması için veya preterm doğum sırasında fetüs için uygun yenidoğan yoğun bakım imkanını sağlamak için kısa süreli tokolitik uygulanması düşünülebilir. Bu karar olgu bazında bireysel olarak verilmelidir(5).

Eğer fetal enfeksiyon kuşkusu varsa yada fetal enfeksiyon doğrulanmışsa tokoliz kontrendikedir. Antibiyotik tedavisine erken başladığında, fetal şarbon enfeksiyonu ve/veya koryoamniyonit riski bilinmemektedir. **Ancak, fetal enfeksiyon şüphesi varsa veya doğrulanmışsa, doğumun yaptırılması önerilir; doğum, amniyotik sıvı**

**Tablo 2.** Sistemik Şarbon olgularında (menenjit dışlandıktan sonra) uygulanacak intravenöz kombine antibiyotik tedavisi.

Gebe olmayanlar Yetişkinlerde penisillin hassasiyetine bakılmaksızın tüm suşlar için	Gebelerde Yapılacak Değişiklikler
<b>1. Bakterisid Etkili Bir Antibiyotik</b>	
<b>Ciprofloxacın 400 mg her 8 saatte bir IV</b> YADA Levofloxacın 750 mg her 24 saatte bir IV YADA Moxifloxacın 400 mg her 24 saatte bir IV YADA İmipenem 1 g her 6 saatte bir IV YADA Doripenem 500 mg her 8 saatte bir IV YADA Vancomycin 60 mg/kg/gün 8 saatte bir bölünerek IV	Gebelikte Ciprofloxacın tercih edilir.  En az bir antibiyotiğin transplasental geçişi önerilir: ciprofloxacın, levofloxacın, meropenem, ampicillin, penisillin, clindamycin, rifampin
<b>Penisilline Duyarlı Suşlar İçin</b>	
Penisillin G 4 Milyon Ünite her 4 saatte bir YADA Ampicillin 3 gm her 6 saatte	
<b>VE EK OLARAK</b>	
<b>2. Protein Sentezi İnhibitörü Olan Antibiyotik</b>	
<b>Clindamycin 900 mg her 8 saatte bir IV</b> YADA <b>Linezolid* 600mg her 12 saatte bir IV</b> YADA Doxycycline 200 g ile başlanır ve 100mg 12 saatte bir IV YADA Rifampin 600 mg Her 12 saatte bir IV	
<b>Tedavi süresi Klinik bulgular stabil oluncaya dek ≥ 2 haftadır. Ardından PO profilaksi 60 gün sürer.</b>	Sürede değişiklik önerilmez.

\* Linezolid trombositopenik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. 14 günü aşan kullanımlarda hematopoietik toksisitesi ortaya çıkabilir.

**Koyu siyah** yazılanlar tercih edilecek antibiyotiklerdir.

**Tablo 3.** Sistemik Şarbon olgularında menenjit tanısı konduğunda yada ihtimali olduğunda uygulanacak intravenöz kombine antibiyotik tedavisi.

Gebe olmayanlar Yetişkinlerde penisillin hassasiyetine bakılmaksızın tüm suşlar için	Gebelerde Yapılacak Değişiklikler
<b>1. Bakterisid Etkili Bir Antibiyotik (Fluoroquinolon)</b>	
<b>Ciprofloxacın 400 mg her 8 saatte bir IV</b> <b>YADA</b> Levofloxacın 750 mg her 24 saatte bir IV <b>YADA</b> Moxifloxacın 400 mg her 24 saatte bir IV	Gebelikte Ciprofloxacın tercih edilir.
<b>EK OLARAK</b>	
<b>2. Bakterisid Etkili AB (Beta-Lactam)</b>	
<b>Meropenem 2 g her 8 saatte bir IV</b> <b>YADA</b> İmipenem 1 g her 6 saatte bir IV <b>YADA</b> Doripenem 500 mg her 8 saatte bir IV <b>YADA</b>	En az bir antibiyotiğin transplental geçişi önerilir: ciprofloxacın, levofloxacın, meropenem, ampicillin, penisillin, clindamycin, rifampin
<b>Penisilline Duyarlı Suşlar İçin</b>	
Penisillin G 4 Milyon Ünite her 4 saatte bir <b>YADA</b> Ampicillin 3 gm her 6 saatte	
<b>VE EK OLARAK</b>	
<b>3. Protein Sentezi İnhibitörü Olan Antibiyotik</b>	
<b>Linezolid* 600mg her 12 saatte bir IV</b> <b>YADA</b> <b>Clindamycin 900 mg her 8 saatte bir IV</b> <b>YADA</b> Rifampin 600 mg Her 12 saatte bir IV <b>YADA</b> Chloramphenicol 1 g her 6-8 saatte bir IV	
<b>Tedavi süresi Klinik bulgular stabil oluncaya dek ≥ 2-3 haftadır. Ardından PO profilaksi 60 gün sürer.</b>	Sürede değişiklik önerilmez.

\* Linezolid trombositopenik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. 14 günü aşan kullanımlarda hematopoietik toksisitesi ortaya çıkabilir.

**Koyu siyah yazılanlar tercih edilecek antibiyotiklerdir.**



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

**ve fetal kompartmanlarda antraks toksin yükünü azaltarak maternal bir terapötik fayda sağlayabilir.** Her ne kadar yalnızca annenin sonucunu iyileştirme, toksin yükünü azaltma ya da şarbonun diğer komplikasyonlarını önlemek için şarbon tedavisi gören stabil bir kadında doğum veya gebelik sonlandırılmasını önermek için yeterli kanıt olmasa da, eğer gebe antibiyotik ve antitoksin tedavisine cevap vermiyorsa doğum gerçekleştirilmelidir (5).

## Antitoksin Kullanılması

Yaygın B.anthraxis enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaya üzere 2 antitoksin vardır. Bunlardan sadece raxibacumab (recombinant human immunoglobulin G1 $\lambda$  monoklonal antikoru) antitoksininin kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır (Gebelik Kategorisi B). Antraks immun globulininin (AIG), yeni ilaç protokollerinde kullanılması halen araştırma safhasındadır. Gebe kadınlarda ve fetüslerinde AIG ve raxibacumab'ın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için doğrudan bir kanıt yoktur (5).

## Şarbon Aşısı İle Korunma

Şarbon aşısı olan BioThrax Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA) 'nin kadınlarda kullanımı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Ocak 2002'de, FDA, Amerika'da askerlik hizmeti sırasında bu aşığı zorunlu olarak yaptıran kadınlardan doğan bebeklerin yayınlanmamış, retrospektif bir çalışmasının ön sonuçlarına bakarak bu aşığı Gebelik Kategorisi D olarak sınıflandırdı.

Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (The Advisory Committee on Immunization Practices) daha sonra, bu retrospektif çalışmanın nihai sonuçları da dahil olmak üzere, Mart 2008'den itibaren mevcut olan tüm güvenlik verilerini gözden geçirdi ve Şarbon Aşısı'nın'nın hamilelik sırasında şarbon maruz kalan kadınlara uygulanmasının güvenli olduğu sonucuna vardı. Bununla birlikte, şarbon basili ile karşılaşma riski düşük olan gebelerin aşılınması önerilmemektedir. Solunum yolu ile B. anthracis sporlarına maruz kalma riski yüksek olan gebelerde, gebeliğin varlığı aşı için kontrendikasyon değildir (5).

Solunum sistemi şarbonu riski taşıyan gebeler hangi gebelik haftasında olduklarına bakılmaksızın şarbon aşısı (AVA) ile aşılmalı ve antibiyotik tedavisi almalıdırlar. Ayrıca, emziren annelerin veya anne sütü ile beslenen bebeklerin, şarbon aşısı (AVA) ile aşılardan sonra, işleme bağlı kötü sonuçlar için artmış bir riske sahip olduğunu öne sürmek için biyolojik bir neden yoktur. Bu nedenle, emzirme, şarbon ile karşılaşma sonrasında tedavi için bir kontrendikasyon değildir(5).



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

## Türkiye

### KAYNAKLAR:

1. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen M, et al. Anthrax as a biological weapon, updated recommendations for management. JAMA 2002;287: 2236-52.
2. Meaney-Delman D, Zotti ME, Rasmussen SA ve ark.ları.: Anthrax cases in pregnant and postpartum women. Obstet Gynecol 2012;120:1439-49.
3. Management of asymptomatic pregnant or lactating women exposed to anthrax. ACOG Committee Opinion No. 268. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2002;99:366-368.
4. Kadanalı A, Tasyaran MA, Kadanalı S. Anthrax during pregnancy: case reports and review. Clin Infect Dis 2003;36:1343-6.
5. Meaney-Delman D, Zotti ME, Creanga AA, ve ark.ları. Special Considerations for Prophylaxis for and Treatment of Anthrax in Pregnant and Postpartum Women. Emerging Infectious Diseases February 2014;Vol. 20, No. 2:e1-6. [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid).