

VETERİNER MİKROBİYOLOJİSİ KONULARI

Editör: Prof.Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY

yaz
yayınları

Veteriner Mikrobiyolojisi Konuları

Editör

Prof.Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY

yaz
yayınları

2025

Veteriner Mikrobiyolojisi Konuları

Editör: Prof.Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5547-93-4

Mart 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Vibrio Infections in Fish and Their Situation in Our Country	1
<i>Çağatay NUHAY, Deha Ali DENİZ</i>	
Biyoterörizm Riskleri ve Biyolojik Ajanlar	25
<i>Derya KARATAŞ YENİ, Muhammed Can GÖKMEN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

VIBRIO INFECTIONS IN FISH AND THEIR SITUATION IN OUR COUNTRY

Çağatay NUHAY¹

Deha Ali DENİZ²

1. INTRODUCTION

Vibriosis is the most common disease affecting both natural and cultured marine fish and also freshwater species. First observed as 'red plague' in eels, the disease has been known by various names, such as 'hemorrhagic septicemia' and 'saltwater furunculosis,' though the term vibriosis remains prevalent (Austin and Austin, 1987). It causes significant economic losses in aquaculture by triggering mass mortalities in marine fish, crustaceans, and bivalves, largely due to the production of virulence factors (e.g., toxins, enzymes) by different *Vibrio* species (Sarjito et al., 2009; Austin and Austin, 1999). These pathogens, including *V. anguillarum*, *V. alginolyticus*, *V. cholera*, and others, are isolated from a wide range of marine and freshwater species, particularly during warm, shallow water conditions (Timur and Timur, 2003). Major Mediterranean countries Greece, Türkiye, and Spain play key roles in sea bream and sea bass production, with Türkiye ranking second globally. In Türkiye, apart from dominant trout farming, marine fish such as sea bream and sea bass are crucial, especially in the Aegean region (TUIK, 2019). High stocking densities and environmental

1 Dr., Bornova Veterinary Control Institute, Bacteriology Laboratory, cnuhay@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1475-3041.

2 Dr., Bornova Veterinary Control Institute, Bacteriology Laboratory, dehaali.deniz@tarimorman.gov.tr, ORCID: 0000-0002-7885-9523.

stress increase fish cortisol levels, weaken immune responses, and heighten susceptibility to diseases like vibriosis (Çağırğan et al., 1993; FAO, 2012).

2. GENERAL INFORMATION

The *Vibrio* bacterium was first isolated from eels in 1718 and identified as *Bacterium anguillarum* by Canestrini in 1893, later renamed *Vibrio anguillarum* in 1909. Although ribosomal RNA studies later suggested reclassification of some strains (MacDonell et al., 1985), the name *Vibrio* remains standard (Austin and Austin, 1987). Vibriosis was reported in America in 1953 with *V. anguillarum* isolated from chum salmon, and it has since been associated with losses in nearly 50 fish species worldwide (Toranzo and Barja, 1990). *Vibrio* species are Gram-negative, motile, slightly curved bacilli that grow optimally in 1–3% salt water at 25–30 °C, but they can also proliferate in fresh water at lower temperatures, causing disease (Yaman et al., 2003; Noga, 2010). The disease, first recorded as the “red plague” in Europe, now encompasses several agents such as *V. anguillarum*, *V. ordalii*, *V. alginolyticus*, and others (Schiewe et al., 1981; Austin and Austin, 2012).

3. EPIZOOTIOLOGY AND PATHOGENICITY OF VIBRIOSIS

The exact onset of vibriosis in fish is unclear, but it appears that the pathogen multiplies in the posterior gastrointestinal tract before invading internal organs. Maximum intestinal colonization occurs within 100 minutes (Austin and Austin, 1987; Yaman et al., 2003). Although over twenty serotypes of *V. anguillarum* exist, only serotypes O1, O2, and O3 are associated with disease in cod, salmonids, sea bass, eels, and

trout; in our country, sea bass isolates are mainly O1 (Grisez and Ollevier, 1995; Pedersen et al., 1999; Noga, 2010; Toranzo and Barja, 1990; Korun and Timur, 2008; Çağırğan, 2004).

V. anguillarum is part of the normal marine flora, with its numbers rising in summer and falling in winter, and it can survive in seawater for over 50 months. It is also present in the normal intestinal flora of marine fish (Austin and Austin, 1987).

The intestinal microflora of sea bass larvae varies with diet. Larvae fed rotifers harbor *V. anguillarum* and *V. tubiashii*, while those fed brine shrimp contain other species. Notably, *V. anguillarum* becomes dominant in rotifer-fed larvae at the end of their cycle, leading to disease (Grisez et al., 1997).

The interplay of environment, pathogen, and host is key in fish disease outbreaks. *Vibrio* adhesion and infectivity depend on temperature and salinity, with minimal adhesion at 4 °C and 0.10% salinity, and optimal adhesion at 25 °C. Fish mucus can inhibit these pathogens; for instance, *V. anguillarum* is virulent at 25 °C but not at 15 °C for most species (Yaman et al., 2003).

Outbreaks typically occur during hot summer months when temperatures exceed 10 °C, oxygen levels drop, and fish experience stress from overcrowding and poor hygiene, though cases also occur in waters at 1–4 °C. The pathogen infects via the skin, gills, and anus (Austin and Austin, 1987).

The pathogenic mechanism likely involves both exotoxins and endotoxins. For example, injecting 24-hour culture supernatant of *V. anguillarum* into goldfish resulted in over 70% mortality, and endotoxin injections produced hemorrhagic lesions in Chinook salmon.

In red sea bream, co-exposure to *V. alginolyticus* and rotifers increased mortality, while adding *Chlorella* reduced

deaths; when all three were present, rotifers consumed *Chlorella*, enhancing *V. alginolyticus* proliferation (Yaman et al., 2003).

Vibriosis is primarily waterborne, with the pathogen entering through the skin, fins, anus, and gills particularly via the skin and anus though oral transmission is possible. Outbreaks have been linked to feeding contaminated, unheated waste fish and seafood, which can also trigger other oral epidemics (Çağırğan, 1993).

4. CLINICAL SYMPTOMS OF VIBRIOSIS AND AUTOPSY FINDINGS

Vibriosis in marine fish, whether cultured or wild, is often triggered by stress or trauma (Timur and Timur, 2003). In peracute cases, particularly in young fish, high mortality occurs with minimal signs beyond anorexia and darkened skin. The acute phase shows congestion, hemorrhage, and red bloody lesions around the anus and fin bases, with necropsies revealing hyperemia, hemorrhage, and edema of internal organs. In chronic cases, large muscle lesions, pale gills, and fibrinous adhesions indicate severe anemia, while subepidermal necrotic spots may ulcerate into hemorrhagic lesions.

V. anguillarum infection typically presents as skin discoloration, red necrotic lesions on abdominal muscles, and red spots near the fins, anus, and inside the mouth. Affected fish often show enlarged, disintegrated spleen and kidneys, petechial bleeding, a distended digestive tract filled with clear sticky fluid, and exophthalmos, resulting in inactivity and feeding cessation (Timur and Timur, 2003).

Histologically, early bacteremia is noted along with edema, anemia, and lesions in connective tissues, gills, kidney, liver, and the gastrointestinal tract. In adults, both acute and

chronic stages are marked by dark, ulcerated skin, deep muscle lesions, and pallor of the gills due to anemia. Fibrinous adhesions in the peritoneum and opaque, blood-covered eyes may also be observed.

V. alginolyticus, identified in sea bream from Israel, acts as an opportunistic pathogen on damaged tissues, while in Spain, infections by *V. anguillarum*, *V. alginolyticus*, *V. harveyi* and *V. splendidus* typically lead to septicemia in sea bream. Affected fish become sluggish, display darkened skin with scale loss and ulceration, and exhibit hyperemia in organs such as the liver and intestinal capillaries (Timur and Timur, 2003).

Cold water vibriosis (Hitra disease) in Atlantic salmon, caused by *V. salmonicida* emerged in Norway in 1979 and now affects nearly all salmon farms there, as well as cases in Canada and Scotland. It manifests as generalized hemorrhagic septicemia with external abdominal hemorrhages, internal bleeding in organs, and early signs such as loss of appetite and erratic swimming (Austin and Austin, 1999; Timur and Timur, 2003).

Other species, such as *V. cholerae* (non-O1), isolated from wild ayu and goldfish, cause petechial hemorrhages and bloody organs with temperature-dependent mortality in experimental infections (Austin and Austin, 1987; Noga, 2010). Similarly, *V. ordalii* previously known as *V. anguillarum* biotype 2 causes hemorrhagic septicemia with clinical findings similar to *V. anguillarum* (Austin and Austin, 1987; Noga, 2010).

V. vulnificus, identified in eels from Japan (1975–1977), causes bleeding and pathological changes in multiple organs, though it is distinguishable microscopically from classical vibriosis; notably, its biogroup 1 is not a fish pathogen (Austin and Austin, 1987; Noga, 2010).

V. parahaemolyticus has been implicated in severe disease in tropical fish like grouper and yellow croaker, though its role

remains controversial, and it is also recognized as a zoonotic agent (Austin and Austin, 1999; Çağırğan, 1993).

V. harveyi (formerly *V. carchariae*) causes eye lesions, skin ulcers, and systemic infections. Initially isolated from sharks in Baltimore, it has since been found in various marine species across the USA, Japan, and Europe, leading to symptoms such as lethargy, anorexia, vasculitis, and internal organ damage (Austin and Austin, 1987).

In summary, general autopsy findings in vibriosis include hemorrhagic ulceration, dark spots on the operculum and back, and internal signs such as pallor from anemia, hemorrhage, and ascites in visceral organs, with the spleen typically pale and liver color varying from grey–brown to yellow (Timur and Timur, 2003).

5. ISOLATION AND AFFECTIVE PROPERTIES OF VIBRIO

Infected fish tissues are cultured on media like TSA, NA, BHIA, and SWA with 0.5–3.5% NaCl, incubated for at least 7 days at 15 °C (Austin and Austin, 1987). *Vibrio* species are Gram-negative, motile, curved bacilli (0.5–0.8 µm) that grow best at 20–30 °C but can cause disease in freshwater at 1–4 °C (Noga, 2010; Actis et al., 2011; Austin and Austin, 1987).

V. anguillarum, a halophilic member of the Vibrionaceae, is a Gram-negative, curved rod with a single polar flagellum (~0.5 µm) that forms round, smooth, cream colonies on TSA and BHIA with 1.5% NaCl (Austin and Austin, 1987; Timur and Timur, 2003). It is positive for cytochrome oxidase, catalase, ONPG, indole, nitrate, gelatin, amylase, arginine dihydrolase, and several carbohydrate fermentations, while tests such as luminescence, urea, and various decarboxylase assays are

negative. Consistent features include sensitivity to O/129, yellow-green colonies on TCBS, yellow color on VAM medium, and growth at 37 °C in 3–5% NaCl; serotype O1 often tests positive for arabinose (Toranzo and Barja, 1990). Notably, ayu fish isolates in Japan may show O/129 resistance with a MIC of 1–5 µg/ml (Yaman et al., 2003).

V. harveyi is a smooth rod positive for cytochrome oxidase, catalase, indole, MR, nitrate, amylase, lysine decarboxylase, and fermentation of maltose, glucose, and mannose; it is generally negative for esculin, arginine dehydrolase, and gas from glucose, inositol, xylose, rhamnose, and melibiose. Results for other tests vary, and its susceptibility to O/129 differs among strains. Some studies note positive lysine and ornithine decarboxylase while others report resistance in certain isolates from sole fish, though strains from garfish, shrimp, and cultured juveniles are sensitive to O/129 and form characteristic colonies on TCBS and VAM media (Güralp, 2012; Liu et al., 2004; Gómez-Gil et al., 2004; López et al., 2009).

V. alginolyticus is very similar to *V. harveyi* but is differentiated by a positive VP test and glucuronate fermentation. It exhibits spreading growth on MSA-B at 25 °C, can grow at 42 °C, and is negative for glucuronate and urea tests, unlike *V. harveyi* (Güralp, 2012).

V. ordalii is isolated on TSA and TCBS at 15–25 °C, forming small (1–2 mm), circular, convex white colonies on SWA after 4–6 days at 22 °C, requiring 0.5–3% NaCl (Austin and Austin, 1987).

V. cholerae non-O1 is a Gram-negative, motile rod with a single polar flagellum that grows in 0–6% NaCl at pH 7–10 and 10–42 °C. It is hemolytic on blood agar, and differentiated from human-pathogenic *V. cholerae* by negative ornithine decarboxylase and mannose tests (Austin and Austin, 1987).

V. vulnificus, first reported as *V. anguillarum* type B in Japanese eel diseases (1975–1977), is a lactose-fermenting biotype that grows on TSA and SWA with 0.5–5% NaCl at 20–37 °C but not at 5 °C or 42 °C (Austin and Austin, 1987).

V. parahaemolyticus is Gram-negative, motile, oxidase and catalase positive, and halophilic. It does not grow without salt or in 10% salt. On TSA and TCBS with 3% NaCl, colonies form within 24–48 hours at 25 °C (appearing green on TCBS). It produces acid from glucose but not from lactose, is indole positive, and negative for VP, H₂S, citrate, and urea; it hemolyzes erythrocytes from eels and yellowtail (Alcaide et al., 1999).

V. splendidus is a Gram-negative, motile, fermentative bacterium positive for MR, catalase, and oxidase, but negative for indole, VP, H₂S, chitin, and gelatin tests. It is sensitive to O/129 and grows at 3% NaCl and 37 °C, but not at 0% or 7% NaCl. Colonies from sea bream and turbot appear on TSA and TCBS with 2% NaCl after 48 hours at 22 °C, and its DNA G+C content is 45.7–47.8 mol% (Austin and Austin, 1999; Austin and Austin, 2007).

6. MOLECULARITY OF VIBRIOSIS IDENTIFICATION BY METHODS

Genomic DNA isolation is the process of separating DNA from cellular components. DNA and RNA are polymers composed of nucleotides, which consist of a sugar, a nitrogenous base, and a phosphate group. DNA isolation typically begins with the disruption of the cell wall using physical or chemical agents such as SDS or lysozyme, facilitating the release of high-molecular-weight DNA. DNA-protein complexes are then denatured using enzymatic or chemical methods, often through phenol extraction. In the final step, DNA is purified by

precipitation with ethanol or isopropanol (Newton & Graham, 1994; Kornberg & Baker, 2005; Temizkan et al., 2008).

Polymerase chain reaction (PCR) is a technique used to amplify specific DNA regions using a thermostable polymerase and two primers. The process consists of three main steps: denaturation at approximately 94°C, primer annealing at a specific temperature, and elongation at 72°C. Various PCR-based techniques, such as randomly amplified polymorphic DNA (RAPD), PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP), amplified fragment length polymorphism (AFLP), real-time PCR, and reverse transcription PCR (RT-PCR), are widely employed in pathogen detection, including those affecting fish. The essential components of PCR include genomic DNA, synthetic primers, deoxynucleotide triphosphates (dNTPs), Taq polymerase, and an appropriate buffer (Newton & Graham, 1994; McPherson & Møller, 2006; Pelt-Verkuil et al., 2008; Altınok & Kurt, 2003).

Agarose gel electrophoresis is a method used to separate DNA fragments based on their size as they migrate through an agarose gel under an electric field. DNA samples are mixed with a buffer and fluorescent dye, such as ethidium bromide, and loaded into wells in the gel. The migration rate of DNA fragments depends on their size, and the results can be visualized under ultraviolet (UV) light. Horizontal agarose gel systems are commonly used for nucleic acid purification (Temizkan et al., 2008).

16S rRNA and DNA sequencing analysis are widely applied in bacterial phylogenetic studies. Traditional morphological methods often fail to distinguish bacterial species accurately, necessitating molecular approaches based on ribosomal RNA (rRNA) gene sequencing, particularly 5S, 16S, and 23S rRNA genes. The 16S rRNA gene is frequently used for

PCR-based diagnosis and species identification due to its conserved and variable regions, allowing comparisons with GenBank databases. The Sanger (dideoxy) sequencing method remains a commonly used approach despite its cost (Martinez-Picado et al., 1994; Bader & Shott, 1998; Kıran & Osmanağaoğlu, 2011; Sanger et al., 1977; Jayasankar, 1998). For example, 24-base probes designed from the 16S rRNA of *Vibrio anguillarum* enable precise detection. However, 16S rRNA analysis alone may be insufficient for differentiating closely related species, such as *Vibrio harveyi* and *Vibrio alginolyticus*. In such cases, additional methods like DNA-DNA hybridization are required (Gomez-Gil et al., 2004; Pedersen et al., 1998; Liu et al., 2004; Lopez et al., 2009).

7. VIBRIOSIS CONTROL AND VACCINE APPLICATIONS

Effective control of vibriosis relies on maintaining good water quality, proper nutrition, and low stocking densities; when these are inadequate, outbreaks are more likely (Timur and Timur, 2003). Treatment typically employs antimicrobial agents, chemotherapeutics, and disinfectants. Chemotherapy may be given orally, by bath, or injection though oral routes may be less effective in anorexic fish so high-dose treatments are recommended at onset and for 3–5 days after symptoms subside (Çağırğan et al., 1996).

For example, sulfamerazine is used at 200 mg/kg and oxytetracycline at 50–75 mg/kg for 10 days, while other antibiotics (trimethoprim, pyromidic acid, furanace, halquinol) have also been applied (Bullock, 1987). Some isolates show resistance to agents like O/129 and trimethoprim, indicating possible plasmid-mediated resistance (Austin and Austin, 1987; Jun et al., 1999). Studies in Türkiye report that *V.*

parahaemolyticus from sea bass are 100% resistant to ampicillin but sensitive to sulfamethoxazole, oxolinic acid, enrofloxacin, and trimethoprim-sulfamethoxazole (Balta and Yılmaz, 2019), and similar findings suggest florfenicol or trimethoprim-sulfamethoxazole are effective for rainbow trout (Onuk et al., 2018).

In addition to antibiotics, chemical baths (e.g., a 1/10,000 dilution of potassium dichromate for 1 hour) help eliminate bacteria and some parasites, accelerating wound healing. Common bath treatments include formalin, malachite green, and copper sulfate with the caveat that formalin is avoided in fish with gill damage, malachite green is ineffective against bacteria, and copper sulfate may worsen vibriosis in trout and eels. In advanced disease or poor water conditions, chemotherapeutics and immunostimulants (like vitamin complexes) are advised (Yaman et al., 2003; Onuk and Diker, 2006).

Vaccination is now a key control measure, although vaccine strains must match local antigenic profiles. Both monovalent and bivalent vaccines (targeting *V. anguillarum* and *V. ordalii*) have shown success (Austin and Austin, 1987). Vaccines can be delivered by bath, injection, spray, oral, or anal routes. While oral vaccination is less stressful, injections offer the best protection despite higher costs and stress (Horne et al., 1982; Çağırğan, 1993). The first effective fish vibriosis vaccines emerged in 1991 (Myhr et al., 1991) with further formulations for *L. anguillarum* reported in 1998 (Gravningen et al., 1998). Today, licensed vaccines for serotypes O1, O2 α , and O2 β are available, and although most commercial vaccines are administered by bath (Dec et al., 1990), prolonged oral vaccination has not significantly extended immunity compared to injection or immersion. Co-administration of vitamin complexes with chemotherapeutics can also boost fish resistance (Candan, 1999).

8. CONCLUSION

Although many studies on fish disease causative factors exist both in Türkiye and worldwide, there remains a shortage of studies on treatment options. Inadequate standardization in antibiotic usage and interpretation of susceptibility data have contributed to treatment failures. As aquaculture becomes increasingly important in meeting global protein needs, the inability to effectively prevent widespread, mass-death diseases largely due to antibiotic resistance remains a major challenge.

Numerous studies have demonstrated that aquaculture producers often misuse antibiotics, with insufficient regulation and monitoring negatively affecting consumer health. Consequently, selecting the appropriate antibacterial agents is critical. Furthermore, some fish pathogens (e.g., *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, and *V. vulnificus*) are zoonotic, underscoring the importance of proper disease management to protect public health (Austin and Austin, 1999).

REFERENCES

- Actis, L. A., Tolmasky, M. E., & Crosa, J. H. (2011). Vibriosis. In P. T. K. Woo & D. W. Bruno (Eds.), Fish diseases and disorders (Vol. 3, Viral, bacterial and fungal infections). CABI Publishing. DOI: 10.1079/9781845934077.0000
- Afonso, A., Gomes, S., Da Silva, J., Marques, F., & Henrique, M. (2005). Side effects in sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) due to intraperitoneal vaccination against vibriosis and pasteurellosis. *Fish & Shellfish Immunology*, 19, 1–16. DOI: 10.1016/j.fsi.2005.04.001
- Akaylı, T. (2001). Kültür çipura balıklarında (*Sparus aurata*, L. 1758) vibriosis'in ELİSA ve bakteriyolojik yöntemlerle teşhisi [Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü].
- Alcaide, E., Amaro, C., Todoli, R., & Oltra, R. (1999). Isolation and characterization of *Vibrio parahaemolyticus* causing infection in Iberian toothcarp *Aphanius iberus*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 38, 77–80. DOI: 10.3354/dao038077
- Altınok, I., & Kurt, I. (2003). Molecular diagnosis of fish diseases: A review. *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 3, 131–138.
- Angelidis, P., Karagiannis, D., & Crump, E. M. (2006). Efficacy of a *Listonella anguillarum* (syn. *Vibrio anguillarum*) vaccine for juvenile sea bass *Dicentrarchus labrax*. *Diseases of Aquatic Organisms*, 70, 19–24. DOI: 10.3354/dao070019
- Angosto, D., López-Muñoz, A., García-Alcazar, A., Meseguer, J., Sepulcre, M. P., & Mulero, V. (2018). Aluminum is a powerful adjuvant in teleost fish despite failing to induce

- interleukin-1 β release. *Developmental and Comparative Immunology*, 81, 18–24. DOI: 10.1016/j.dci.2018.05.003
- Austin, B., & Austin, D. A. (1999). Characteristics of the disease: Gram-negative bacteria, Vibrionaceae representatives. In B. Austin & D. A. Austin (Eds.), *Bacterial fish pathogens: Disease of farmed and wild fish* (pp. 29–30, 108–115, 313–332). Springer-Praxis Publishing.
- Austin, B., & Austin, D. A. (2007). Antimicrobial compounds. In B. Austin & D. A. Austin (Eds.), *Bacterial fish pathogens: Diseases of farmed and wild fish* (pp. 379–385). Praxis Publishing.
- Austin, B., & Austin, D. (2012). *Bacterial fish pathogens: Disease of farmed and wild fish* (5th Rev. ed.). Springer-Praxis Publishing.
- Austin, B. & Austin, D. A. (1987). *Bacterial fish pathogens: Diseases in farmed and wild fish*. Chichester, UK: Ellis Horwood Limited.
- Austin, B. & Austin, D. A. (2007). Antimicrobial compounds. In B. Austin & D. A. Austin (Eds.), *Bacterial fish pathogens: Diseases of farmed and wild fish* (pp. 379–385). Praxis Publishing.
- Austin, B. & Austin, D. (2012). *Bacterial fish pathogens: Disease of farmed and wild fish* (5th Rev. ed.). Chichester, UK: Springer-Praxis Publishing.
- Austin, B., & Austin, D. A. (2016). Vibrionaceae representatives. In B. Austin & D. A. Austin (Eds.), *Bacterial fish pathogens: Disease of farmed and wild fish* (pp. 357–411). New York, NY: Springer.
- Bader, J. A., & Shott, E. B. (1998). Identification of *Flavobacterium* and *Flexibacter* species by species-specific polymerase chain reaction primers to the 16S

- ribosomal RNA gene. *Journal of Aquatic Animal Health*, 10, 311–319.
- Balebona, M. C., Zorrilla, I., Morinigo, M. A., & Borrego, J. J. (1998). Survey of bacterial pathologies affecting farmed gilt-head sea bream (*Sparus aurata* L.) in southwestern Spain from 1990 to 1996. *Aquaculture*, 166, 19–35.
- Balta, F., & Yılmaz, H. (2019). Kültür levreklerinde (*Dicentrarchus labrax*) *Vibrio parahaemolyticus* enfeksiyonu. *Anadolu Çevre ve Hayvan Dergisi*, 104–110.
- Biosca, E. G., Amaro, C., Esteve, C., Alcaide, E., & Garay, E. (1991). First record of *Vibrio vulnificus* biotype 2 from diseased European eel, *Anguilla anguilla* L. *Journal of Fish Diseases*, 14, 103–109.
- Biosca, E. G., Oliver, J. D., & Amaro, C. (1996). Phenotypic characterization of *Vibrio vulnificus* biotype 2, a lipopolysaccharide-based homogeneous O serogroup within *Vibrio vulnificus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 62(3), 918–927.
- Bullock, G. L. (1987). *Vibriosis in fish* [Fish Disease Leaflet No. 77]. U.S. Fish and Wildlife Service.
- Buonocore, F., Mazzini, M., Forlenza, M., Randelli, E., Secombes, C. J., Zou, J., & Scapigliati, G. (2004). Expression in *Escherichia coli* and purification of sea bass (*Dicentrarchus labrax*) interleukin 1 β , a possible immunoadjuvant in aquaculture. *Marine Biotechnology*, 6, 53–59.
- Cagiran, H., & Yureklitürk, O. (1966). A research on the diagnosis and treatment of cultured sea bream (*Sparus aurata* L.) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*). The

- Journal of Centre Veterinary Control and Research Institute, 21(35), 113–122.
- Candan, A. (1993). Çipura (*Sparus aurata* L., 1758) balıklarında *Vibrio anguillarum* enfeksiyonu. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 23, 25–27.
- Colquhoun, D. J., & Lillehaug, A. (2014). Vaccination against vibriosis. In Fish Vaccin.
- Çağırğan, H. (1993). Kültürü yapılan çipura (*Sparus aurata*, L.) ve levrek (*Dicentrarchus labrax*, L.) balıklarında görülen bakteriyel hastalıkların teşhis ve tedavisi üzerine bir araştırma [Doctoral thesis, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü].
- Çağırğan, H. (2004). Vaccine development in sea bass fry (*Dicentrarchus labrax* L., 1758) against vibriosis. Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi, 21, 271–274.
- Dalsgaard, I., Hoi, L., Siebeling, R. J., & Dalsgaard, A. (1999). Indole-positive *Vibrio vulnificus* isolated from disease outbreaks on a Danish eel farm. Diseases of Aquatic Organisms, 35(3), 187–194.
- Dec, C., Angelidis, P., & Baudin Laurecin, F. (1990). Effect of oral vaccination against vibriosis in turbot (*Scophthalmus maximus*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*). Journal of Fish Diseases, 13, 369–377.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2012). The state of world fisheries and aquaculture. Rome, Italy: FAO.
- Fouz, B., & Amaro, C. (2003). Isolation of a new serovar of *Vibrio vulnificus* pathogenic for eels cultured in freshwater farms. Aquaculture, 217.

- Frans, I., Lievens, B., Heusdens, C., & Willems, K. (2008). Detection and identification of fish pathogens: What is the future Israel Journal of Aquaculture, 60, 211–227.
- Galindo-Villegas, J., Mulero, I., García-Alcázar, A., Muñoz, I., Peñalver-Mellado, M., Streitenberger, S., Scapigliati, G., Meseguer, J., & Mulero, V. (2013).
- Recombinant TNF α as oral vaccine adjuvant protects European sea bass against vibriosis: Insights into the role of the CCL25/CCR9 axis. Fish & Shellfish Immunology, 1260–1271.
- Gomez-Gil, B., Soto-Rodríguez, S., García-Agasca, A., Roque, A., Vazquez-Juarez, R., Thompson, F. L., & Swings, J. (2014). Molecular identification of *Vibrio harveyi* related isolates associated with diseased aquatic organisms. Microbiology, 150.
- Gravningen, K., Thorarinsson, R., Johansen, L. H., Nissen, B., Rikardsen, K. S., Greger, E., & Vigneulle, M. (1998). Bivalent vaccines for sea bass (*Dicentrarchus labrax*) against vibriosis and pasteurellosis. Journal of Applied Ichthyology, 159–162.
- Grisez, L., & Olliver, F. (1995). Comparative serology of the marine fish pathogen *Vibrio anguillarum*. Applied and Environmental Microbiology, 61, 4367–4373. DOI: 10.1128/AEM.61.12.4367-4373.1995
- Grisez, L., Reyniers, J., Verdonck, L., Swings, J., & Ollevier, F. (1997). Dominant intestinal microflora of sea bream and sea bass larvae from two hatcheries during larval development. Aquaculture, 155, 387–399. DOI: 10.1016/S0044-8486(97)00107-7
- Güralp, H. (2012). Denizde kültür balıklarında görülen bakteriyel patojenlerin teşhisi ve antibakteriyel maddelere

duyarlılıklarının belirlenmesi [Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü].

- Horne, M. T., Tatner, M., McDerment, S., & Agius, C. (1982). Vaccination of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) at low temperatures and the long-term persistence of protection. *Journal of Fish Diseases*, 5, 343–345.
- Jayasankar, P. (1998). Application of DNA fingerprinting in genome analysis of fishes. In *Proceedings of the first national seminar on trends in marine biotechnology*, Institute for Coastal Area Studies, Nagercoil (pp. 151–159).
- Kıran, F., & Osmanağaoğlu, Ö. (2011). Laktik asit bakterilerinin (LAB) identifikasyonunda/teplendirilmesinde kullanılan moleküler yöntemler. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 62–74.
- Kornberg, A., & Baker, T. A. (2005). *DNA replication* (2nd ed.). University Science Books.
- Korun, J., & Timur, G. (2008). Marine vibrios associated with diseased sea bass (*Dicentrarchus labrax*) in Turkey. *Journal of Fisheries Sciences*, 66, 66–76.
- Liu, P. C., Lin, J. Y., Chuang, W. H., & Lee, K. K. (2004). Isolation and characterization of pathogenic *Vibrio harveyi* (*V. carchariae*) from the farmed marine cobia fish *Rachycentron canadum* L. with gastroenteritis syndrome. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 20, 495–499. DOI: 10.1007/s11274-004-0768-y
- López, J. R., De la Roca, E., Núñez, S., De la Herrán, R., Navas, J. I., Manchado, M., Herrera, M., & Toranzo, A. E. (2009). Identification of *Vibrio harveyi* isolated from diseased cultured wedge sole (*Dicologlossa cuneata*).

- Diseases of Aquatic Organisms, 84, 209–217. DOI: 10.3354/dao084209
- MacDonell, M. T., & Colwell, R. R. (1985). Phylogeny of the Vibrionaceae, and recommendation for two new genera, Listonella and Shewanella. Systematic and Applied Microbiology, 6, 171–182. DOI: 10.1016/0723-2020(85)90033-2
- Martinez-Picado, J., Blanch, A. R., & Jorfe, J. (1994). Rapid detection and identification of *Vibrio anguillarum* by using a specific oligonucleotide probe complementary to 16S rRNA. Applied and Environmental Microbiology, 60(2), 732–737. DOI: 10.1128/AEM.60.2.732-737.1994
- McPherson, M. J., & Møller, S. G. (2006). PCR (2nd ed.). Taylor and Francis Group.
- Mohamad, N., Amal, M. N. A., Yasin, I. S. M., Saad, M. Z., Nasruddin, N. S., Al-saari, N., ... & Sawabe, T. (2019). Vibriosis in cultured marine fishes: A review. Aquaculture, 512. DOI: 10.1016/j.aquaculture.2019.04.034
- Myhr, E., Larsen, E. J., Lillehaug, A., Gudding, R., Heum, M., & Hastein, T. (1991). Characterization of *Vibrio anguillarum* and closely related species isolated from farmed fish in Norway. Applied and Environmental Microbiology, 57, 2750–2757. DOI: 10.1128/AEM.57.9.2750-2757.1991
- Nascimento, A. M. A. (2011). Use of the rRNA operon and genomik repetitive sequences for the identification of bacteria. In F. J. de Bruijn (Ed.), Handbook of molecular microbial ecology I: Metagenomics and complementary approaches. John Wiley & Sons.

- Newton, C. R., & Graham, A. (1994). PCR (Introduction to Biotechniques Series) (2nd sub ed.). BIOS Scientific Publishers Limited.
- Noga, E. J. (2010). Fish disease: Diagnosis and treatment (2nd ed.). Blackwell Publishing.
- Onuk, E. E., Altun, S., Duman, M., Satıcıoğlu, İ. B., & Müştak, H. K. (2018). Gökkuşığı alabalığı kökenli *Listonella anguillarum* izolatlarının fenotipik ve genotipik karakterizasyonu. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 143–150.
- Onuk, E. E., & Diker, K. E. (2006). Dezenfektanların balık kökenli bakteriyel patojenler üzerine etkilerinin incelenmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 185–189.
- Öztürk, R.Ç., & Altınok, İ. (2014). Bacterial and viral fish diseases in Turkey. *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 14, 275–297.
- Parisi, M. G., Benenati, G., & Cammarata, M. (2015). Sea bass *Dicentrarchus labrax* (L.) bacterial infection and confinement stress acts on F-type lectin (DIFBL) serum modulation. *Journal of Fish Diseases*, 38, 967–976.
- Pedersen, K., Grisez, L., van Houdt, R., Tiainen, T., Ollevier, F., & Larsen, J. L. (1999). Extended serotyping scheme for *Vibrio anguillarum* with the definition and characterization of seven provisional O-serogroups. *Current Microbiology*, 38, 183–189.
- Pelt-Verkuil, E. V., van Belkum, A., & Hays, J. P. (2008). Principles and technical aspects of PCR amplification (325 pp.). Springer. DOI: Not available
- Samuelsson, O. B., Nerland, A. H., Jorgensen, T., Schroder, M. B., Svasand, I. T., & Bergh, Q. (2006). Viral and

- bacterial diseases of Atlantic cod, *Gadus morhua* L.: Their prophylaxis and treatment: A review. *Diseases of Aquatic Organisms*, 71, 239–254. DOI: 10.3354/dao071239
- Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(12), 5463–5467. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463
- Sarjito, R., Radjasa, O. K., Sabdono, A., Prayitno, S. B., & Hutabarat, S. (2009). Phylogenetic diversity of the causative agents of vibriosis associated with groupers fish from Karimunjawa Islands, Indonesia. *Current Research in Bacteriology*, 14, 14–21.
- Sarropoulou, E., Galindo-Villegas, J., García-Alcázar, A., Kasapidis, P., & Mulero, V. (2012). Characterization of European sea bass transcripts by RNA-seq after oral vaccine against *Vibrio anguillarum*. *Marine Biotechnology*, 14(6), 634–642. DOI: 10.1007/s10126-012-9440-3
- Scapigliati, G., Romano, N., Buonocore, F., Picchietti, S., Baldassini, M. R., Prugnoli, D., Galice, A., Meloni, S., Secombes, C. J., Mazzini, M., & Abelli, L. (2002). The immune system of sea bass (*Dicentrarchus labrax*) reared in aquaculture. *Developmental and Comparative Immunology*, 26, 151–160.
- Schiewe, M., Trust, T., & Crosa, J. (1981). *Vibrio ordalii* spp. nov.: A causative agent of vibriosis in fish. Washington Sea Grant Program, Seattle, 31–40.
- Sepulcre, M. P., Sarropoulou, E., Kotoulas, G., Meseguer, J., & Mulero, V. (2007). *Vibrio anguillarum* evades the immune response of the bony fish sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) through the inhibition of leukocyte respiratory

burst and down-regulation of apoptotic caspases. *Molecular Immunology*, 44, 3751–3757. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.09.007

Temizkan, G., Yilmazer, S., Öztürk, M., Arı, Ş., Ertan, H., Topal Sarıkaya, A., & Arda, N. (2008). Moleküler biyolojide kullanılan yöntemler (p. 345). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; İ.Ü. ve Genetik Mühendisliği Araştırma ve Uygulama Merkezi.

Tendencia, E. A. (2002). *Vibrio harveyi* isolated from cage-cultured seabass (*Lates calcarifer* Bloch) in the Philippines. *Aquaculture Research*, 33, 455–458. DOI: 10.1111/j.1365-2109.2002.00753.x

Thompson, F. L., Li, Y., Gomez-Gil, B., Thompson, C. C., Hoste, B., Vandemeulebroecke, K., Rupp, G. S., Preira, A., De Bem, M. M., Sorgeloos, P., & Swings, J. (2003). *Vibrio nebtunius* sp. nov., *Vibrio brasiliensis* sp. nov. and *Vibrio xuii* sp. nov., isolated from the marine aquaculture environment (bivalves, fish, rotifers and shrimps). *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 53, 245–252. DOI: 10.1099/ijls.0.02634-0

Thompson, F. L., Li, Y., Gomez-Gil, B., Vasconcelos, A. T. R., & Sawabe, T. (2007). Multilocus sequence analysis reveals that *Vibrio harveyi* and *Vibrio campbellii* are distinct species. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(10), 3004–3009. DOI: 10.1128/AEM.02581-06

Thompson, F. L., Thompson, C. C., & Swings, J. (2003). *Vibrio tasmaniensis* sp. nov., isolated from Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Systematic and Applied Microbiology*, 26, 65–69. DOI: 10.1016/S0723-2020(03)80014-8

- Thompson, F. L., Thompson, C. C., Hoste, B., Vandemeulebroecke, K., Gullina, M., & Swings, J. (2003). *Vibrio fortis* sp. nov. and *Vibrio hepaticus* sp. nov., isolated from aquatic animals and the marine environment. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 53, 1495–1501. DOI: 10.1099/ijs.0.02639-0
- Thompson, F. L., Thompson, C. C., Li, Y., Gomez-Gil, B., Vandenberghe, J., Hoste, B., & Swings, J. (2003). *Vibrio kanaloae* sp. nov., *Vibrio pomeroyi* sp. nov. and *Vibrio chagasii* sp. nov. from sea water and marine animals. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 53, 753–759. DOI: 10.1099/ijs.0.02625-0
- Timur, G., & Timur, M. (2003). Balık hastalıkları [Fish diseases] (Yayın no. 5, p. 538). İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi.
- Toranzo, A. E., & Barja, J. L. (1990). A review of the taxonomy and seroepizootiology of *Vibrio anguillarum*, with special reference to aquaculture in the northwest of Spain. *Diseases of Aquatic Organisms*, 10, 73–82. DOI: 10.3354/dao010073
- TUIK. (2019). Retrieved from <https://biruni.tuik.gov.tr/bolgeselistatistik>
- Turgay, E., & Karataş, S. (2016). First report of *Vibrio harveyi* infection in diseased common dentex (*Dentex dentex*) cultured in Turkey. *Süleyman Demirel Üniversitesi Eğirdir Su Ürünleri Fakültesi Dergisi*, 12(2), 170–176.
- Türk, N. (2002). Çipura (*Sparus aurata*) ve levrek (*Dicentrarchus labrax*) yavrularından bakteri izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi. *Bornova*

- Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Dergisi, 1, 7–14.
- Üstek, D., Abacı, N., Sırma, S., & Çakiris, A. (2011). Yeni nesil DNA dizileme. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi, 11, 11–18.
- Yaman, F., Seçer, S., & Halkman, A. K. (2003). Ağ kafeslerde yapılan çipura (*Sparus aurata* L.) ve levrek (*Dicentrarchus labrax* L.) balıklarında vibriosiz ve pasteurellosis'in araştırılması. Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi, 1, 1–36.
- Zhang, X. H., & Austin, B. (2005). Haemolysins in *Vibrio* species. Journal of Applied Microbiology, 98.
- Zhou, J., Fang, W., Yang, X., Zhou, S., Hu, L., Li, X., Qi, X., Su, H., & Xie, L. (2012). A nonluminescent and highly virulent *Vibrio harveyi* strain is associated with “Bacterial White Tail Disease” of *Litopenaeus vannamei* shrimp. PLoS ONE, 7(8), e43029. DOI: 10.1371/journal.pone.0043029
- Zorrilla, I., Arijo, S., Chabrillon, M., Diaz, P., Martinez Manzanares, E., Balebona, M. C., & Morinigo, M. A. (2003). *Vibrio* species isolated from diseased farmed sole, *Solea senegalensis* (Kaup), and evaluation of the potential virulence role of their extracellular products. Journal of Fish Disease, 26, 103–108.

BİYOTERÖRİZM RİSKLERİ VE BİYOLOJİK AJANLAR

Derya KARATAŞ YENİ¹

Muhammed Can GÖKMEN²

1. GİRİŞ

Biyoterörizm, bakteri, mantar, virüs veya biyolojik toksinler kullanılarak insan, hayvan veya bitkileri etkisizleştirmeyi ya da öldürmeyi amaçlayan bir terimdir. Bu nedenle ‘mikrop savaşı’ olarak da adlandırılmaktadır (Wheelis & Rózsa, 2009). Bu savaş türü, hastalık ve ölümden de öte, korku, panik ve felç edici bir belirsizliğe yol açarak sosyal ve ekonomik faaliyetleri sekteye uğratmayı, hükümet otoritesini çökertmeyi ve askeri müdahaleleri zayıflatmayı hedeflemektedir. Biyolojik silahların üretimi nispeten kolaydır ve potansiyel olarak ciddi kitleleri etkileyebilme potansiyeli mevcuttur (Bray, 2003).

Modern mikrobiyolojinin temellerinin atılması ile biyolojik silahların potansiyeli daha net anlaşılmıştır. Biyoteknoloji ve sentetik biyoloji alanlarında yaşanan gelişmeler aynı şekilde nispeten daha basit ve ucuz yollarla daha ölümcül mikroorganizmaların üretilmesini maalesef mümkün kılmıştır (Friedman, Rager-Zisman, Bibi, & Keynan, 2010). Tarihin yakın zamanlarında *Bacillus anthracis*, *Salmonella Typhimurium*, *Burkholderia mallei* ve *Smallpox* gibi biyolojik ajanlar çeşitli

¹ Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, derya.karatasyeni@erbakan.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0766-1509.

² Arş. Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Klinik Öncesi Bilimler Bölümü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, muhammedcan.gokmen@erbakan.edu.tr, ORCID: 0009-0003-6385-5495.

savaşlarda ve terör saldırılarında kullanıldığı bildirilmiştir (Ali, 2001; Clark & Pazdernik, 2015; Khakhum, Tapia, & Torres, 2019).

Savaşlarda biyolojik ajanların silah olarak kullanımının potansiyel tehlikeleri üzerine, biyolojik silah kullanımını kısıtlayan ‘Biyolojik Silahlar Sözleşmesi’ birçok devlet tarafından imzalanmıştır (Huigang, Menghui, Xiaoli, Cui, & Zhiming, 2022). Biyolojik ajanların silah olarak kullanımının sözleşmeler ve protokoller ile kısıtlanamayacağı düşünüldüğünde, bu saldırılara karşı hazırlıklı olmak gerekliliği aşîkârdır.

2. TARİHÇE

Pislik, kötü koku, çürüme ile “hastalık” ve “bulaşma” arasındaki bağlantı, mikrobiyal dünyanın keşfinden çok daha önce kurulmuştur. Pisliğin, kadavraların, insan ve hayvan leşlerinin silah olarak kullanımı da bu ilişkiye dayandırılmıştır (Christopher, Cieslak, Pavlin, & Eitzen, 1997). Bunun ilk örneklerinden birisi de Yunanlılar’ın MÖ 300 yılında düşmanlarının kuyularını ve içme suyu kaynaklarını hayvan cesetleriyle kirletmesidir (Poupard & Miller, 1992). MS 14. Yüzyılda gerçekleşen Kefe (Feodosya) savaşıdır. Kefe şehrinin kuşatması sırasında, Tatar ordusunda veba salgını yayılmıştır. Vebadan ölen Tatar askerlerinin mancınıkla düşman kalesi içine atılması savaşta dönüm noktası olmuştur (Wheelis, 2002).

Yakın Çağa gelindiğinde, biyolojik ajanların bir savaş silahı olarak kullanımının ilk örneklerinden birisi Amerika kıtasında gerçekleşen Fransız-Kızılderili Savaşı (1754-1767) olarak belirtilmiştir. Kaynaklara göre bu savaşta Kızılderili kabilelerinin nüfusuna karşı koymak için çiçek hastalığı kullanılmıştır. Bu amaçla, çiçek virüsü bulaştırılmış battaniyelerin Kızılderili kabileler arasında dağıtıldığı

bildirilmiştir (Fenn, 2000). Yine Amerikan İç Savaşı'nda, sarıhumma ve çiçek hastalığı bulaştırılmış giysilerin askerlere satıldığı iddiaları bulunmaktadır (Frischknecht, 2003).

Louis Pasteur ve Robert Koch öncülüğünde 19. yüzyılın sonlarında modern mikrobiyolojinin temellerinin atılmasıyla biyolojik silahların da gerçek anlamda modern çağı başlamıştır. Ancak modern mikrobiyolojideki bu gelişmeler 70 milyon insanın katıldığı Büyük Savaşa (1. Dünya Savaşı) kadar kitleler üzerinde tehdit unsuru olarak kullanılmamıştır (Barras & Greub, 2014).

Çeşitli kayıtlarda 1. Dünya Savaşı'nda biyolojik silah kullanıldığı rapor edilmiştir. Atlara karşı ruam ve antraks etkenlerinin bu savaşta kullanıldığı bildirilmiştir (Geissler & van Courtland Moon, 1999). Savaştan sonra 1925 yılında kimyasal ve biyolojik silahların kullanımını yasaklayan Cenevre Protokolü imzalanmıştır. Birçok devlet tarafından imzalanan bu anlaşma, biyolojik silahların kullanım sahasını kısıtlayıcı maddeler içermektedir. Fakat ayrıntılı olarak incelendiğinde, bu anlaşmada potansiyel biyolojik silah üretimini ve geliştirilmelerini engelleyen maddeler yönünden eksiklikler bulunduğu gözlemlenmiştir (Goldblat, 1997).

1. Dünya Savaşı ve 2. Dünya savaşı arası geçen dönemde yine kolera, çiçek, botulizm, hıyarcıklı veba, antraks, tularemi ve çeşitli zührevi hastalıklara neden olan mikroorganizmaların insanlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bildirilmiştir (Guillemin, 2006). Ayrıca havanın, suyun ve yiyeceklerin *Bacillus anthracis*, *Vibrio cholerae*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. ve *Yersinia pestis* infekte pireler ile kontamine edildiği çeşitli hadiseler bildirilmiştir (Harris, 1995; Williams & Wallace, 1989). Yine 2. Dünya Savaşı'nda *Rickettsia prowazekii*, Hepatitis A virüs ve *Plasmodium* türlerinin biyolojik silah olarak kullanımını mahkumlar üzerinde denendiği bildirilmiştir. Ancak savaşta,

bunların kitlesel silah olarak kullanımına dair bir kanıt bulunamamıştır (Christopher et al., 1997). 2. Dünya Savaşı ile ilgili bazı raporlarda taraflar arasında, *B. anthracis* ile kontamine edilmiş mektupların kullanılarak deri şarbonu vakalarına yol açıldığı bildirilmiştir (Carus, 2001).

Cenevre antlaşmasına rağmen biyolojik silah geliştirme programlarının önüne geçilememesi sonucu, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) baskısıyla, biyolojik ve toksin silahların geliştirilmesinin, üretiminin ve stoklanmasının yasaklanması ve bunların imhasını içeren “Biyolojik Silahlar Sözleşmesi” imzalanmıştır. Bu sözleşme 1972 yılında ABD, İngiltere ve Sovyet hükümetlerinin yanı sıra 100'den fazla ülke tarafından imzalanmıştır. Mart 1975'te yürürlüğe giren ve o tarihten bu yana sürekli olarak güncellenen sözleşmeye göre ülkeler; profilaktik, koruyucu veya diğer barışçıl amaçlar dışında biyolojik ajanları bulundurmayacak, saldırı amaçlı askeri amaçlar için biyolojik ajanların yayılmasına yönelik teknolojilerin geliştirmeyecek ve mevcut biyolojik silah stoklarını imha edecektir (Goldblat, 1997).

3. RİSKLİ BİYOLOJİK AJANLARIN ÖZELLİKLERİ

Hedef konakçıda enfeksiyona veya ölüme neden olan bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalar veya bunların toksinleri biyolojik silah olarak tanımlanmaktadır. Mikroorganizmanın ürettiği toksin ya da konakçıda enfeksiyon oluşturması için gerekli olan doğal süreç, biyolojik silahların potansiyel hasar mekanizmasının temelini oluşturmaktadır (Dire, Olmedo, Talavera, & Anker, 2011; Eneh, 2012). Biyolojik silah olabilme yeteneği yüksek mortalite, morbidite ve patojeniteye bağlıdır. Bunun yanı sıra biyolojik ajan, hassas muhafaza koşullarına gereksinim duymamalıdır (Kortepeter & Parker, 1999).

Biyolojik ajanlar, kokusuz ve tatsızdırlar. Birden fazla yolla bulaştırılabilirler. Bunlar başlıca; etkenin aerosol partiküllerinin çevreye dağıtılması ve su veya gıda kaynaklarının kontamine edilmesidir. Diğer kitlesel imha silahlarına nispeten daha düşük maliyetleri vardır ve ciddi zayıata yol açabilmektedirler (Gould & Connell, 1997; Hawley & Eitzen, 2001; La Placa, 2010).

4. CDC VE BİYOLOJİK AJANLARIN SINIFLANDIRILMASI

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), insan sağlığı için yüksek tehdit oluşturabilecek biyolojik ajanları biyolojik silah olarak tanımlayacak bir düzenleme geliştirmiş ve bu ajanların transferini ve kullanımını kontrol eden bir prosedür oluşturmuştur (Atlas, 1999). CDC, bu ajanların transferinin izlenmesi için takip edilmesi gereken prosedürler oluşturmuştur. Kamu sağlığı ve kamu güvenliğinin sağlanması konusunda çalışan bir birim olan ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri biyoterörizm ajanlarını A, B ve C olmak üzere üç farklı kategoriye ayırmıştır (Tablo 1). Kategori A'da bulunan mikroorganizmalar; bulaşma hızı yüksek olan ve kolaylıkla yayılabilen, yüksek mortalite oranlarına neden olabilen ve halk sağlığını ciddi olarak etkileme potansiyeline sahip ajanlardır. Kategori B'de bulunan mikroorganizmalar, bulaş riski kategori A ajanlarına göre nispeten daha az olan ve düşük mortalite oranlarına neden olan ajanlardır. Kategori C'de yer alan mikroorganizmalar ise bulunabilirlikleri ve üretilmeleri kolay olan ancak halk sağlığı üzerindeki etkileri kategori A ve B'ye göre daha az riskli olan patojenlerden oluşmaktadır.

Tablo 1. CDC biyoterörizm ajanları (CDC, 2018)

Kategori A	Kategori B	Kategori C
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Clostridium botulinum</i> toksini <i>Yersinia pestis</i> <i>Smallpox</i> <i>Francisella tularensis</i> Viral hemorrhagic fevers	<i>Brucella spp.</i> <i>Clostridium perfringens</i> epsilon toksini <i>Salmonella spp.</i> <i>Escherichia coli O157:H7</i> <i>Shigella</i> <i>Burkholderia mallei</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Staphylococcal enterotoxin B</i> <i>Rickettsia prowazekii</i> Viral encephalitis <i>Vibrio cholerae</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>	<i>Nipah virus</i> <i>Hantavirus</i>

5. KORUNMA VE ÖNLEMLER

Biyolojik ajanların, biyolojik savaş ve terörizm için gelecekte kullanılma potansiyelleri büyük bir endişe kaynağıdır. Bu nedenle tekrar kullanılmaları halinde uygun şekilde karşılık vermeye hazırlıklı olunmalıdır (Kortepeter & Parker, 1999). Biyoterör olaylarında biyolojik ajanların kullanılması üzerine, CDC tarafından halk sağlığı için potansiyel olarak yüksek tehdit oluşturan biyolojik ajanları tanımlayan ve bunların takibinin yapılmasını sağlayan bir prosedür oluşturulmuştur. CDC düzenlemeleri, ulusal ve uluslararası biyoterörizm risklerinin azaltılmasına yardımcı olmuştur (Darling, Catlett, Huebner, & Jarrett, 2002).

Çok düşük dozlarda etkili olan biyolojik ajanların tespiti için gerekli sistemlerin hızlı olması, yüksek sensivite ve spesifite göstermesi gerekir. Biyolojik savaş ajanlarının etkili bir şekilde dağıtımı havadan aerosol yolu ile yapıldığından, biyolojik aerosol bulutunun varlığına ilişkin erken uyarı veren teknikler gereklidir. Günümüzde, biyolojik saldırılarda aerosollerin erken uyarı

algılamasına yönelik temel yaklaşımı radarlara benzetilmektedir (Joshi, Kumar, Maini, & Sharma, 2013).

6. SONUÇ

Biyolojik ajanların; az miktarları bile geniş çapta alanları etkileyebilmekte, kolay üretilebilmekte, başka silahlara implante edilebilmekte, yüksek teknoloji ve maliyetler gerektirmektedir. Ayrıca endemik enfeksiyonlara neden olan bir etkenin biyolojik silah olarak kullanılması, bunun biyolojik bir savaş mı yoksa doğal bir salgın mı sorusunun cevabını zorlaştırmaktadır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, biyolojik silahlar önemli ve tehlikeli terörizm araçlarından birisi olarak öne çıkmaktadır. Biyolojik ajanların çeşitliliği, genetik mutasyonlarla daha tehlikeli suşlarının üretilebilmesi, sinsi şekilde silah olarak kullanılabilmesi ve çok az miktarlarının bile büyük çapta etki göstermesi potansiyel tehditlerin ciddiyetini ortaya koymaktadır.

Biyolojik savaş ajanlarına karşı etkili bir savunma çoklu unsurları içeren kapsamlı bir yaklaşım gerektirmektedir. Bunlar başlıca; mikroorganizma stoklarına erişimin önlenmesi, kasıtlı olarak tetiklenen hastalık salgınlarının daha iyi tespit edilmesi, kişiden kişiye bulaşmanın önlenmesi, güvenilir dekontaminasyon prosedürleri, etkili aşılarda geliştirilmesi, etkili antimikrobiyal ve antiviral tedavilerin geliştirilmesi ve en önemlilerinden biri olan erken uyarı sistemleri teknolojisinin yaygın olarak kullanılmasıdır.

KAYNAKLAR

- Ali, J. (2001). Chemical weapons and the Iran-Iraq war: A case study in noncompliance. *The Nonproliferation Review*, 8(1), 43-58.
- Atlas, R. M. (1999). Combating the threat of biowarfare and bioterrorism: defending against biological weapons is critical to global security. *BioScience*, 49(6), 465-477.
- Barras, V., & Greub, G. (2014). History of biological warfare and bioterrorism. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(6), 497-502.
- Bray, M. (2003). Defense against filoviruses used as biological weapons. *Antiviral research*, 57(1-2), 53-60.
- Carus, W. S. (2001). Bioterrorism and biocrimes: the illicit use of biological agents since 1900. (*No Title*).
- Christopher, L. G. W., Cieslak, L. T. J., Pavlin, J. A., & Eitzen, E. M. (1997). Biological warfare: a historical perspective. *Jama*, 278(5), 412-417.
- Clark, D. P., & Pazdernik, N. J. (2015). Biological warfare: infectious disease and bioterrorism. *Biotechnology*, 687.
- Darling, R. G., Catlett, C. L., Huebner, K. D., & Jarrett, D. G. (2002). Threats in bioterrorism I: CDC category A agents. *Emergency Medicine Clinics*, 20(2), 273-309.
- Dire, D. J., Olmedo, R., Talavera, F., & Anker, A. (2011). Biological warfare. In.
- Eneh, O. C. (2012). Biological weapons-agents for life and environmental destruction. *Research Journal of environmental toxicology*, 6(3), 65-87.

- Fenn, E. A. (2000). Biological warfare in eighteenth-century North America: beyond Jeffery Amherst. *The Journal of American History*, 86(4), 1552-1580.
- Friedman, D., Rager-Zisman, B., Bibi, E., & Keynan, A. (2010). The bioterrorism threat and dual-use biotechnological research: An Israeli perspective. *Science and engineering ethics*, 16, 85-97.
- Frischknecht, F. (2003). The history of biological warfare: Human experimentation, modern nightmares and lone madmen in the twentieth century. *EMBO reports*, 4(S1), S47-S52.
- Geissler, E., & van Courtland Moon, J. E. (1999). *Biological and toxin weapons: research, development and use from the Middle Ages to 1945*: Oxford University Press.
- Goldblat, J. (1997). The biological weapons convention: An overview. *International Review of the Red Cross (1961-1997)*, 37(318), 251-265.
- Gould, R., & Connell, N. D. (1997). of Biological Weapons. *War and Public Health*, 98.
- Guillemin, J. (2006). Scientists and the history of biological weapons: A brief historical overview of the development of biological weapons in the twentieth century. *EMBO reports*, 7(S1), S45-S49.
- Harris, S. H. (1995). *Factories of death: Japanese biological warfare, 1932-45, and the American cover-up*: Routledge.
- Hawley, R. J., & Eitzen, E. M. (2001). Biological weapons—a primer for microbiologists. *Applied Biosafety*, 6(3), 101-116.
- Huigang, L., Menghui, L., Xiaoli, Z., Cui, H., & Zhiming, Y. (2022). Development of and prospects for the biological

- weapons convention. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, 4(1), 50-53.
- Joshi, D., Kumar, D., Maini, A. K., & Sharma, R. C. (2013). Detection of biological warfare agents using ultra violet-laser induced fluorescence LIDAR. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 112, 446-456.
- Khakhum, N., Tapia, D., & Torres, A. G. (2019). *Burkholderia mallei* and Glanders. In *Defense Against Biological Attacks: Volume II* (pp. 161-183): Springer.
- Kortepeter, M. G., & Parker, G. W. (1999). Potential biological weapons threats. *Emerging infectious diseases*, 5(4), 523.
- La Placa, M. (2010). Principles of Medical Microbiology. *Esculapio*.
- Poupard, J. A., & Miller, L. A. (1992). History of biological warfare: catapults to capsomeres. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 666(1), 9-20.
- Wheelis, M. (2002). Biological warfare at the 1346 siege of Caffa. *Emerging infectious diseases*, 8(9), 971.
- Wheelis, M., & Rózsa, L. (2009). *Deadly cultures: biological weapons since 1945*: Harvard University Press.
- Williams, P., & Wallace, D. (1989). Unit 731: Japan's secret biological warfare in World War II. (*No Title*).

VETERİNER MİKROBİYOLOJİSİ KONULARI

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com