

Sunum - I

PRION HASTALIKLARI-BULAŞABİLEN SÜNGERİMSİ ENSEFALOPATİLER

Hüseyin YILMAZ

Hayvanlarda ve insanlarda görülen, "bulaşabilen sünge-
rimsi encefalopatiler" (transmissible spongiform encephalo-
pathies=TSE) merkezi sinir sistemini etkileyen ve beynin
sünge-
rimsi bir hal almasına neden olan, kronik, dejeneratif,
ölümcul hastalıklardır. Bu hastalıklara "prion hastalıkları" da
denilmekte ve hastada etkenle karşı başıskılık oluşmamaktadır (10, 11, 12). Bu hastalıklardan "bovine spongiform en-
cephalopathy" (BSE=mad cow disease=deli dana hastalığı)
sığırlarda İngiltere'de ciddi salgınlar neden olmuş ve sığır
ürünleri ile insanlara bulaşabileceği bildirilmiştir (13,30). Si-
ğirdan insanlara bulaşabileceği bildirilen bu hastalığa yeni
tip Creutzfeldt-Jakob hastalığı (new variant Creutzfeldt-Ja-
kob disease=nvCJD) denilmiştir (10,13,30). Bu yazıda prion
hastalıkları, etken ve korunmaya yönelik bilgiler verilmiştir.

Prion Hastalıklarının Etkeni

Bu hastalıkların etkeni üzerinde yapılan çalışmalar
"anormal prionlar" (hastalık yapan prion=infektif prion) üzerinde
yoğunlaşmıştır. Hastalık etkeninin prion olduğu hipotezi, Prusiner tarafından 1982 yılında ortaya atılmıştır (21). Aslında normal prion (PrP^c) bir glikoprotein olup insanlarda ve
hayvanlarda hücrelerin membranında (sinir sistemi, dalak,
lenf yumrusu, barsak lenf dokusu ve lenforetiküler sistem)
bulunmaktadır. Normal prion 250 amino asitten oluşmuştur.
33-35 kD moleküler ağırlığında olup proteolize dirençsizdir.
İnsanlarda *PRNP* geninde bulunur. Organizmada bazı fizyolojik fonksiyonlarda (hücreye bakır aktarımı, hücrelerin ok-
sidatif strese karşı korunması, hücreye bağlanma, hücrelerde sinyal ve hücre yaşamının devam ettirilmesi) rol aldığı ve bakır, çinko gibi bazı elementlere bağlandığı yönde bulgular
vardır. Son yıllarda bakırbağlanmasıının infeksiyon oluşumunda rolü olabileceği tartışılmaktadır (26).

İnfeksiyon etkeni koyunlardaki Scrapie hastalığı için PrP^c ve sığırlardaki deli dana hastalığı için PrPBSE olarak sembolize edilmektedir. Ancak her ikisini birden simgeleyen ve proteinaz-K enzimine dirençli anlamına gelen PrP^{RES} sembolü de kullanıma girmiştir. Hem Scrapie hem de BSE etkeninin değişik yapıda farklı tiplerinin olduğu bildirilmiştir. Anormal prion normal hücrelerde bulunan prionun değişime uğramış şekli ve posttranslasyonel bir ürünüdür (21). Infektif prion normal prionun yanlış katlanması ile oluşmakta ve β -yaprak (beta sheet) içermektedir. Yapısında bulunan peptid 106-126'nın nörotoksik olduğu bildirilmiştir (26).

Anormal prion, hücre içinde birikerek vakuol dejenerasyonu ve bazı fibriller (Scrapie Associated Fibrils=SAF) oluşumu-
na neden olur ve sonuçta beyin sünge-
rimsi bir hal alarak can-
lı yaşamını kaybeder (29).

İnfektif prion fiziksel, kimyasal etkenlere, dolayısıyla çevre şartlarına yaklaşık 2-3 yıl dayanıklıdır (formaldehide ve otoklavda 15 dakika 120°C dereceye dayanmaktadır). Güneş ışığından etkilenmez. Pişirmeye infektivitesi kaybolmaz. Etken 134-136°C'de 3 bar atmosfer basınç altında 30 dakika ısıtmakla infektif gücünü kaybeder. Etkenin infektif gücünün yok edilmesinde sodyum hipoklorit ve sodyum hidroksit kullanılmaktadır. Bu ikisinden sodyum hipoklorit daha etkili bulunmuştur. Ticari olarak % 20 konsantrasyonda satılan sodyum hipoklorit solüsyonundan % 2 hazırlanan (20,000 ppm/litre) klorin veya 1M sodyum hidroksit solüsyonun en az 1 saat süreyle uygulanması önerilmektedir. Yüksek dozda proteinaz-K, tripsin, sodyum dodesil sülfat, guanidyum tiosiyanat ve üre kullanımı infektivitenin azalmasına neden olur (11,24).

İnfektif prion katlanmış halde olduğu için sindirim enzimlerinden (proteolitik enzimler) çok az etkilenir. Etkenin, RNAase ve DNAse enzimlerinden etkilenmediği için RNA veya DNA taşımadığı, dolayısıyla bakteri ve virustan farklı olduğu ortaya çıkmıştır. Etken hastalandığı canlıda bağı-
şıklık oluşturmaz. Bu yüzden hastalanan canlıda infektif priona karşı spesifik antikorlar saptanamamıştır (10,11,21,24).

Hastalık etkeninin prion olduğu terinine karşı görüşler de vardır. Bu görüşler arasında, etkenin virus, virino (virus ve vücuttan alınan protein kılıf), pestisitlerin organizmada yaptığı hasar ve prionun bazı bakterilerle (*Ruminococcus albus*, *Agrobacter tumefaciens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *E.coli*) ortak antijenik determinantları olduğu için otoimmun bir reaksiyon olabileceği bildirilmiştir (7,10,11).

Hayvanlarda Görülen Prion Hastalıkları

Scrapie: Hayvanlarda görülen ilk TSE olgusudur ve 1732 yılında koyunlarda ve daha sonraki yıllarda keçilerde görülmüştür (11). Amerika Birleşik Devletleri dahil dünyanın birçok ülkesinde bildirilmiş olup en çok İngiltere (% 1'den az) ve Almanya'da bildirilmiştir. Hastalık sporadik seyirlidir. Hastalığın koyun et-kemik unu ile sığırlara geçtiği varsayılmaktadır. Sığirdan et-kemik unu ile koyuna dönüş yaptığı doğrultusunda görüşler varsa da bu görüşü destekleyen

detaylı bulgu henüz yoktur. Scrapie hastalığının insanlara geçtiğine dair bir bulgu yoktur. Hastalığın koyunlar arasında yayılmasında genetik faktörlerin rol oynadığı bildirilmiştir. Hastalıkta vertikal ve horizontal bulaşma söz konusudur. Etken vücuta girdikten 10-14 ay sonra bağışıklık sistemi hücrelerinde saptanabilemekte ve hastalık belirtileri koyunlarda 2-5 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Hasta koyunlarda sinir sisteme ilişkin belirtiler görülür. Bunlar arasında genellikle süreden ayrılmalar, agresif davranışlar, herhangi bir etkiye karşı reaksiyon artışı bulunur. Kaşıntı vardır ve bu nedenle burun sert materyallere sürtülüür. Burnun sürtüldüğü yerde kollar dökülmüştür. Hasta hayvanların kuyruk kısmına dokunulursa dudakların hareket ettiği gözlenir (nibble response). Titreme, inkordinasyon ve tavşan gibi zıplama tipik belirtilerdendir. Hayvanların iştahı normaldir fakat hastalık ilerledikçe kilo kaybı görülür. Hasta koyunlar aniden ölebilir. Ölüm genellikle hastalık belirtileri görüldükten 1-6 ay sonra olur (10,11).

Bulaşabilir Mink Ensefalopati (transmissible mink encephalopathy=TME): Hastalık 1947 yılında bir kürk (vizon) hayvanı olan minklerde bildirilmiştir. Hastalığın koyun ve sığır ürünlerinin yedirilmesi ile minklerde oluşabileceği yönünde görüşler vardır. Hastalık daha çok Kanada, ABD, Doğu Almanya, Rusya ve Finlandiya'da bildirilmiştir. Hasta minklerde sinir sistemi ve davranış bozuklukları görülür. Bunlar aşırı uyarılma, kazma isteği, yutma güçlüğü, kaslarda kasılma ve bacaklıarda dengesizlidir. Hastalık belirtileri genellikle 2-6 hafta sürer ve ölüm ile sonlanır (10,11).

Kronik Zayıflama Hastalığı (chronic wasting disease=CWD): Geyik ve elk'lerde görülen bir hastalıktır. Elk geyikçilerden bir hayvan türüdür. Hastalık ilk olarak 1967 yılında saptanmıştır ve nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık daha çok ABD'de bildirilmiştir. Hastalığın hayvanlara ve insanlara geçtiği yönünde herhangi bir bulgu henüz yoktur. Geyikçilerde hastalık belirtileri genellikle 3-6 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Hasta geyikçilerde belirli bir noktaya bakış, basın aşağıya eğilmesi, irritabilite, süreden ayrılma, poliüri, çok susama, dış gıcırdatma, gevş getirme, kulakların düşmesi, yutma güçlüğü ve iştahsızlık görülür (koyunlardaki Scrapie hastalığından fark). Ölüm genellikle 2 hafta ile 8 ay içinde görülür (10,11).

Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE=mad cow disease=deli dana hastalığı): Sığırlarda görülen deli dana hastalığı ilk kez 1985 yılında İngiltere'de Kent şehrinde bildirilmiştir (27). Koyundaki Scrapie hastalığı etkeninin (PrP^{Sc}) koyun et-kemik ununun sığır yemelerine katılması ile sığırlara geçtiği varsayılmaktadır (1,20,30). Hastalığın koyundan sığırda geçişinde, İngiltere'de 1980 yılında yapılan yem işleme değişikliğinin (hidrokarbonlu solventlerin "rendering" işlemesinde kullanılmasının durdurulması) ve et-kemik unu oranının % 1'den daha fazla oranlarda kullanılmasının etkili olduğu yönünde görüşler vardır (2,11,30). Ancak daha

sonra yapılan çalışmalarla hidrokarbonlu solventlerin Scrapie etkeninin yok edilmesinde etkisiz olduğu bildirilmiştir (25). Bazı yorumlara göre de Scrapie etkeninin mutasyona uğradığı ve tür bariyerini aşarak sığırda geçtiği vurgulanmaktadır.

İngiltere'de son 16 yılda toplam 181,233 BSE olgusu bildirilmiştir. Hastalık İngiltere dışında, Avusturya, Belçika, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Almanya, Yunanistan, İrlanda, İtalya, Japonya, Lichtenstein, Lüksemburg, Hollanda, Portekiz, Slovenya, Slovakya, İspanya ve İsviçre'de bildirilmiştir. Amerika, Kanada, Arjantin, Şili, Paraguay, Avustralya, Yeni Zellanda ve Norveç en az riskli ülkeler grubundadır (9,11,22,27,30,31). Hastalığın diğer ülkelere yayılmasında sığır yemlerinde katılan sığır orijinli et kemik ununun etkin olduğu bildirilmiştir (1,2,18,30). Bu yayılmanın hastalığın insidensinin İngiltere'de yüksek olduğu 1988-1993 yılları arasında daha fazla olduğu vurgulanmaktadır. İngiltere hastalık yayılmasını engellemek için, 1988 yılında sığır ve koyun yemlerine bu hayvanların et ve sakatatlarının protein kaynağı olarak katılması yasaklamıştır. 1996 yıldan sonra da tüm hayvan proteinlerinin hayvan yemlerine katılma yasağı ve 30 aylıktan yukarı sığırların kesime gönderilmesi ile hastalıkta ani düşüş gözlenmiştir (18). Ülkemizde klinik olarak deli dana hastalığı henüz saptanmamıştır fakat detaylı bir laboratuvar ve saha çalışması da yoktur (32).

Sığırlarda klinik belirtiler doğal infeksiyonlarda genellikle 3-6 yıl (en erken 20 ay, en geç 15 yıl) arasında oluşmaktadır. Erken görülen klinik belirtiler spesifik olmayıp süt veriminde azalma görülebilir. Erken görülen sinir sistemi belirtileri arasında davranışta değişimler, hareket bozukluğu, endişe, korku ve ürküklik, kapıdan geçmemi istememek, sağlam makinelerinin tek melenmesi, saldırganlık, agresyon ve süreden ayrılmalar görülür. Hastalığın ilerlemesiyle salivasyon, hiperestezi, solunum sayısında artış, baş ve boyunda kaşıntı, iskelet kaslarında kasılma, dış gıcırdatma, yol takip etme zorluğu, arka bacaklıarda ataksi, göğüs bölgesinin ve burnun sık sık yalanması, kuyruk sallama, böğürme, kafa tokuşturma, kafa sallama, kafayı sağa sola vurma gözlemlenir. Bu belirtiler ortaya çıktığında belirgin bir bradikardi ve hayvanların sık sık gevş getirdikleri gözlenir. Herhangi bir uyarıya (ses, ışık) karşı reaksiyon ve saldırı refleksinin arttığı gözlenir. Yürüme bozukluğu ve sallantılı yürüyüş vardır. Sallantılı yürüyüş daha çok pelvik bölgede farkedilir. Hayvanlar sık sık düşer; bu durumda hayvanlar yerden kalkmakta zorlanır ve sonuçta terminal paralizi oluşur. Ayrıca hayvanlarda kilo kaybı da gözlenir. Klinik belirti gösteren sığırlar birkaç ay içinde ölürlər (en az 2 hafta, en geç 1 yıl) (2,11,18,31).

Feline Spongiform Encephalopathy (FSE): Hastalık ilk kez 1990 yılında İngiltere'de kedilerde saptanmıştır. Hastalığın İngiltere'de deli dana hastalığının sık görüldüğü dönemde görülmüş olması dikkat çekicidir. Bu durum hastalığın kedilere deli dana hastalığına yakalanmış sığır ürünlerinin yedirilmesi ile bulaştığı varsayımini ortaya çıkarmıştır. Hasta kedilerde agresyon, inkordinasyon gibi sinir sistemi

belirtileri görülür. Hastalık *Herpesvirus* infeksiyonları, kuduz ve Borna hastalığı ile karışabilir (10,11).

Düger Hayvanlarda Görülen TSE'ler: Diğer hayvan türleri arasında görülen bulaşabilen süngerimsi ensefalopatiler tabloda verilmiştir. Bu hayvanlarda görülen bu hastalıkların büyük bir çoğunluğunun Scrapie ve BSE etkeni taşıyan hayvansal ürünlerin hayvan yemi olarak kullanılması sonucu ortaya çıktıgı varsayılmaktadır. Özellikle hayvanat bahçesindeki hayvanlarda (kaplan, aslan, çita, puma) görülen TSE'lerin deli dana hastalığı taşıyan sığır ürünlerinin yedirilmesi ile bulaşlığı görüşü yaygındır. Çünkü bu hayvanlarda görülen hastalıkların çoğu deli dana hastalığı çıktıktan sonra ortaya çıkmıştır. TSE görülen diğer hayvanlar arasında, ceylan, puma, aslan, kaplan, çita, bizon, antilop ve Ankol sığırı bulunmaktadır (10,11,18).

Tablo. İnsanlarda ve hayvanlarda görülen prion hastalıkları.

Hastalık adı	Göründüğü canlı	İlk görüldüğü tarih
Kuru	İnsan	1900
Sporadik CJD	İnsan	1920
Ailesel CJD	İnsan	1920'den sonra
İatrojenik CJD	İnsan	1970'li yıllar
Gertsmann-Straussler-Scheinker sendromu	İnsan	1936
Öldürücü uykusuzluk hastalığı	İnsan	1992
Yeni tip CJD	İnsan	1995
Scrapie	Koyun, Keçi	Koyun-1732 Keçi -1872
Bulaşabilen mink ensefalopatisi	Mink	1942
Kronik zayıflama hastalığı	Geyik, Elk	1967
Deli dana hastalığı	Sığır	1985
Feline spongiform encephalopathy	Kedi	1990
Düger hayvanlarda görülen prion hastalıkları	Ceylan, Puma Nyala, Kaplan, Aslan, Çita, Bizon Antilop, Ocelot, Makaku, Ankol sığıri	1980-1996

İnsanlarda Görülen Prion Hastalıkları

Bu hastalıkların başında genetik faktörlerin de etkili olduğu doğrultusunda çalışmalar vardır. Özellikle 129. kodonda metionin homozigotluğunun bulunması hastalık açısından risk faktörüdür (4,5,10,12,21).

Kuru: İlk kez 1900 yılında yeni Gine'de bildirilmişdir. Cenaze törenlerinde tören gereği ölen yakınının beyini çiğ yiyecek ve yüzlerine bulaştıran kadınlarla saptanmıştır. Bu gelenek 1950 yılından sonra durdurulmuş ve dolayısıyla hastalık oranında azalma olmuştur. Kuru hastalığına yakalanmış hastalarda, dengesizlik, titreme, ataksi, davranış bozuklukları ve yutma güçlüğü görülür. Hastalık genellikle 1 yıl içinde ölümle sonlanır (5, 10, 12, 16).

Öldürücü Ailesel Uykusuzluk Hastalığı (fatal familial insomnia): Nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. İleri derecede uykusuzluk, aşırı terleme, kalp atışında artış, ateş, ağız kuruluğu, titreme, konuşmada bozukluk

ve son dönemlerde ortaya çıkan bunama görülür (5,10,12,16).

Gerstmann-Sträussler-Scheinker Sendromu: Çok nadir görülen (yılda milyonda bir) ailesel bir hastalıktır. Konuşmada bozukluk, dengesizlik, bacaklarda güçsüzlük ve kasılmalar görülür. Hafıza kaybı bunama şeklinde olabilir. Hastalık 45-50 yaş üstünde görülür ve yaklaşık 4-5 yıl sonra ölüm ile sonlanır (5,10,12,16).

Sporadic Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD): İlk kez 1920 yılında bildirilmiştir. CJD olgularının % 85-90'ı bu gruba dahildir. Bu hastalık da nadir görülen hastalıklardandır (yılda milyonda bir). İngiltere'de 1970-31 Aralık 2000 tarihleri arasında 689 tane kesin sporadik CJD olgusu saptanmıştır. Bu hastalarınçoğunun 60 yaşın (median 65) üzerinde olması dikkat çekicidir (yeni tip CJD'den fark). Sadece bir kaç olgu 50 yaşın altındaır. Bu hastaların 129. kodonunun genotipik analizi bul-

gularına göre % 69 MM, % 17 VV ve % 14 MV yapısındadır. Serobro-spinal sıvıda 14-3-3 proteini analizi yapılan 22 hastanın 20'sinde (% 91) 14-3-3 proteini saptanmıştır (4). Hastalarda klinik belirti olarak demans, kas titremesi ve hipostatik pnömoni sonucu ölüm gerçekleşmektedir (4,5,10,12,16). Ölüm genellikle klinik belirtiler görüldükten sonra 4-6 ay içinde olmaktadır.

İatrojenik CJD: Bu hastalığın, tedavi sırasında, hastalıklı bir insana ait kanın sağlam insanlara verilmesi, hipofiz hormonu injeksiyonları, doku nakilleri (kornea nakli), endoskop ve cerrahi aletlerle bulaştığı bildirilmiştir. Hastalık sporadik CJD'ye benzer. CJD olgularının % 5'den azı bu gruptadır (10,12,16). İngiltere'de 1970-31 Aralık 2000 tarihleri arasında 42 olgu saptanmıştır. Bu olguların geçmişi incelenliğinde, 6 tanesine duramater implantasyonu, 35 tanesine insan kökenli büyümeye hormonu ve 1 tanesine de gonadotropin uygulanmıştır. Duramaterimplanti yapılanlarda median ölüm yaşı 29, diğer iki grupta ise 43'tür (4).

Ailesel (familial) CJD: Ailesel bir karakter taşıır. CJD olgularının % 5 kadarını oluştururlar (4,10).

Yeni Tip CJD: Bu hastalığa "yeni tip CJD" ya da "new variant CJD (nvCJD)" hastalığı da denilmektedir. İlk kez, 1995-1996 yıllarında İngiltere'de 10 kişinin ölümü ile sonuçlanan olguların incelenmesi sonucu, sığırlarda görülen "deli dana hastalığının" insanlara sığır kökenli gıdaların yenilmesiyle bulaşabileceğinin bildirilmesiyle ortaya çıkmıştır (5). İnsanlarda görülen bu yeni hastalık olguları klinik ve patolojik olarak sporadik CJD olgularından farklı olduğu için yeni tip Creutzfeldt-Jakob hastalığı (nvCJD) denilmiştir. Çünkü sporadik CJD yaşlılarda görülen ve inkübasyon süresi uzun olan bir hastalık iken, yeni olgularda daha az sürede ve gençlerde (16-40 yaş arasında) de görülmeye başlamıştır (4,5,12). Bu yeni tip CJD olgularında erken başlayan psikiyatrik bozukluklar ve belirgin bir ataksi görülmesi önemli bir bulgudur. Deli dana hastalığında görülen klinik ve beyinde oluşan patolojik (florid plaklar) bulguların insanlardaki yeni tip CJD hastalığına benzer olması dikkat çekicidir. Ayrıca, sığırlarda deli dana hastalığına neden olan prion proteini ile insanlarda yeni tip CJD hastalığına neden olan prion proteinlerinin yapısal ve kimyasal olarak benzerlik gösterdiği ve her iki hastalığın prion proteinlerinde western blotting ile proteinaz K'ya dirençli Tip-2 proteinleri saptanmıştır (13). Hastalığın tedavisi yoktur, ancak son yıllarda pentosan polifosfat önerilmektedir (19).

İngiltere'de insanlarda 4 Şubat 2002 tarihine kadar görülen prion hastalığı olgularının sayısı toplam 741'dir. Bu olgulardan 106'sının yeni tip CJD olduğu görülmüş ve bunlardan 89'u kesin tanı ile saptanmış, diğerleri şüpheli bulunmuştur. Fransa'da günümüzde de 3 kesin, 2 şüpheli olgu saptanmıştır. İrlanda'da ise 1 yeni tip CJD olgusu bildirilmiştir. İtalya'da bir şüpheli olgu belirlenmiştir. İngiltere'de 31 Ocak 2001 tarihine kadar görülen 87 olgu yaş 14-3-3 proteini varlığı ve 129. kodonun genotipik yapısı açısından incelenmiştir. Bu olgularda hastalığa yakalanma yaşıının

(median 26) sporadik CJD'ye oranla çok erken yaşlar olduğu, hastaların % 67'sinde (4/6) 14-3-3 proteini saptandığı ve 87 olgunun hepsinin 129. kodonda metiyonin homozigotluğu taşıdığı saptanmıştır. Olguların çoğunda klinik belirtiler görüldükten sonra 12-14 ay içinde ölüm olmaktadır (sporadik CJD olgularında daha kısa) (4).

Son 15 yılda insan ve sığır gıdasına giren hastalıklı sığır sayısı 750,000-1,000,000 olarak tahmin edilmektedir (10). Yaklaşık 500,000 kişinin BSE pozitif sığır ürünlerinden tükettiği varsayılmaktadır. Bu durumda hastalığın 2040 yılında 50,000-100,000 kişiyi etkileyebileceği varsayılmaktadır. Ancak insanlarda 3170 kişide yapılan tonsil biyopsisi sonuçlarının negatif bulunmuş olması dikkat çekicidir. Aslında 129. kodonda metiyonin homozigotluğu taşıyan insanların hastalığa daha duyarlı olduğu dikkate alınırsa gelecekteki olguların tahmininin zor olduğu bir gerçektr.

Türler Arası Bulaşma

Deli dana hastalığı sığırдан sığır, sığırda diğer hayvanlara, sığırda insana ve insandan insana yakın temas ile bulaşmaz (1,4). Doğal koşullarda etkenin sığırlara geçisi, sığır yemlerine hastalıklı koyun ve sığır et-kemik unlarının katılımasıyla ağız yolu ile olmaktadır (1,30). Sığırlarda maternal bulaşmanın olabileceği bildirilmiş ise de bu yolla bulaşmanın doğal koşullarda çok az düzeyde olabileceği vurgulanmıştır (6). Hastalık deneyel olarak kedi, koyun, sığır, mink, fare, domuz ve maymuna bulaşırılmıştır (10,11,12,29). Bu hayvanlardan deli dana hastalığı etkenine en duyarlı hayvan sığırlarıdır. Sığırlar fareye göre 1000 kat daha fazla duyarlıdır. Beyin içi injeksiyon oral yola göre 200,000 kez daha etkilidir (29). Tavukta oluşturulamamıştır (10,11,29).

Deli dana hastalığının, hasta sığırların etken taşıyan kimselerin yenilmesiyle insanlara bulaşabilecegi varsayılmaktadır. Ancak istatistik olarak henüz kanıtlanmamıştır (4,5). Bu varsayılmayı hayvanlarda yapılan deneyel, moleküler biyolojik ve epidemiyolojik çalışmalar sonunda ortaya atılmıştır. Özellikle riskli sığır ürünlerinin yenilmesi veya kullanılması ile insanlara bulaşabilecegi bildirilmiştir (5,8,10,11,29). Bu nedenle son yıllarda bazı Avrupa ülkelerinde riskli kimselerin karkastan uzaklaştırılması ve yakılması yöntemi uygulanmaktadır. Sığırda sığırda kan ile bulaşma saptanmazken sığırda kan ile koyuna bulaşabilecegi bildirilmiştir (3,15). Sığırların riskli kimseleri ile bulaşmış kan ürünleri, sığır orijinli kozmetikler ve ilaçlarla da deli dana hastalığının bulaşabilecegi doğrultusunda çalışmalar vardır (8,10,18,15). Ancak bu çalışmaların sonuçlarının daha detaylı incelenmesinde ve diğer bulgular ile desteklenmesinde yarar vardır.

Deli dana hastalığının etkeni otaklavda normal sterilizasyon şartlarında (120 °C'de 15 dakika) yok olmadığı için iatrojenik yolla özellikle bademcik, apandisit ve beyin omurilik cerrahisinde kullanılan aletlerde ve endoskop aletlerinde kaldığı ve sonucunda insanlara operasyon sırasında bulaşabilecegi bildirilmiştir (5,10,12). Doku transplantasyonları (özellikle kornea) ve hipofiz ekstrakti injeksiyonları ile de bulaşmaların olabileceği dikkat çekilmesi gereken bir noktadır.

Prion Hastalıklarının Tanısı

Prion hastalıklarının tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularına göre yapılmaktadır. Klinik bulgulara bakıldıktan sonra şüpheli olguların mutlaka laboratuvar analizi yapılmalıdır. Laboratuvar tanı ikiye ayrılır:

a) Ölümden Önce: Canlı sıırlarda hastalığı teşhis etmek için kullanılabilecek yöntemler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Koyunlarda ve insanlarda görülen yeni tip CJD olgularında bademciklerden alınan örneklerde infektif prion proteininin ortaya konıldığı bildirilmiştir. Bu sayede sporadic CJD ve yeni tip CJD'nin ayırmı ölümden önce bilgi edinilebilir fakat kesin tanı konulması güçtür (4,11,14). İnsanlarda sporadic CJD ve daha az oranda yeni tip CJD olgularında cerebrospinal sıvıda 14-3-3 proteininin (4) ve klasik CJD olgularında enolaz enziminin arttığı bildirilmiştir (16,28). Hayvanlarda yapılan denemelerde hastalık belirtileri görülmeden önce idrarda PrPRES saptanmış ve bu durumun canlı hayvanlarda tanıya yardımcı olacağı vurgulanmıştır (23). Bu çalışmalarla ilgili testler henüz rutin kullanıma girmemiştir. Ayrıca kanda yapılan bazı çalışmalarda, infektif prionun plazminogene bağlılığı, IL-6 ve C-reaktif proteinin yükseldiği ve lökositlerde infektif prion ile ilgili bazı özel proteinlerin saptandığı bildirilmiştir (10,16, 28). Bu çalışmalar, gelecek yıllarda kan üretmelerinin yeni tip CJD ve BSE açısından test edilmesine ışık tutacaktır.

b) Ölümden Sonra: Ölüm sonucu özellikle beyin ve daha az önemle omurilikten alınan örneklerde infektif prion proteinin özel testlerle (Western immunoblotting, immunoperoxidaz boyama ve ELISA) saptanabilemektedir (17). Bu bağlamda, western blotting testinde proteinaz-K'ya dirençli proteinlerin (27-30 kD) görülmesi tanı açısından spesifiktir. Ayrıca, beyinde oluşan dejeneratif bozuklukların (özellikle vakuol dejenerasyonu, florid plaklar vb) histopatolojik yolla incelenmesi tanıda önemlidir (11,29). Özellikle BSE ve yeni tip CJD olgularında görülen florid plaklar ayırıcı tanı açısından spesifiktir. Ancak taşıma (kısa sürede formol içine konulmalı) ve fiksasyon ile ilgili oluşan ve spesifik olmayan değişikliklere dikkat edilmelidir. Beyindeki amiloid fibriller elektron mikroskopi ile saptanabilemektedir.

Sığır ve Koyunlarda İnfektivite Saptanan Doku ve Organlar

Doğal infeksiyonlarda klinik belirti gösteren sıırların sadece beyin, omurilik ve retinasında infektivite saptanırken diğer organlar, et (iskelet kası) ve sütte saptanmıştır (11,29). Deneysel olarak sıırlarda oral yolla oluşturulan infeksiyonlarda ise, beyin, omurilik, ince barsak (ileumun alt kısmı), boyun ve sırttaki spinal gangliyonlar, trigeminal ganglion ve gözün retina tabakası infektif bulunmuştur. Kemik iliğinin infektif gücü azdır. Dalak, lenf yumrusu, diğer organlar, et (iskelet kası) ve sütte infektivite saptanmıştır (11,29).

Scrapie hastalığına yakalanmış koyunların beyin, omurilik, ince barsak (ileum), kalın barsak (kolon), dalak, lenf yumrusu, bademcikler, perifer sinir dokusu, siyatik siniri, timus, kemik iliği, karaciğer, akciğer, plasenta, ve pankreasın-

da infektivite saptanmıştır. Buna karşın süt, böbrek, kalp, et, (iskelet kası), kolostrum, serum, kan pihtısı, meme, testis, salya, idrar ve dışkıda saptanmamıştır (11).

İngiltere ve Avrupa Birliğinin Deli Dana Hastalığı İçin Aldığı Önlemler

İngiltere ve Avrupa Birliği, deli dana hastalığından korunmak ve hastalığı kontrol altına almak için bazı kararlar almıştır (8,18).

1988: Koyun ve sıırların et ve kemik unlarının sığır ve koyun yemlerine katılması yasağı konuldu (Avrupa Birliği bu kararı 1994 yılında almıştır).

1989: Sığır ve koyunlar için sakatatlar sınıflandırıldı ve deli dana hastalığı ile Scrapie açısından riskli sakatatlar belirlendi (specified bovine offal=altı aydan yukarı hayvanların beyin, omurilik, timus, tonsil, dalak ve barsakları) ve bunların insan ve hayvan gıdasına girişe yasaklandı.

1996: Hayvan (balık dahil) yemlerine hayvansal protein girişi yasaklandı ve 30 aylıktan yukarı sıırların hepsini yok etme kararı alındı (bu program dahilinde Ocak 2000 tarihine kadar 3,841,000 sığır yok edilmişdir).

1996: Avrupa Birliği İngiltere'den canlı sığır, et, et ürünleri, semen, embryo ve et kemik unu ithalatını durdurdu.

1998: Tüm Avrupa Birliği ülkelerinde sıırlara pasaport zorunluluğu getirildi.

1999: İnsanda iatrojenik bulaşmaları engellemek için İngiltere'de İngiltere orijinli plazma kullanılmayacak ve kan-daki lökositler uzaklaştırılacaktır önerisinde bulunuldu.

1999: İnsanlarda iatrojenik bulaşmaları önlemek için tonsillektomi, apendektomi ve beyin omurilik cerrahisinde tek kullanımlık ameliyat malzemeleri önerildi.

2000: Mezbahalarda riskli materyallerin karkastan uzaklaştırılması ve mezbaha kontaminasyonunun minimum düzeye indirilmesi için çalışmalar zorunlu hale getirildi.

2000. Otuz (30) aylıktan yukarı sıırlar tüketime sunulmadan önce beyinlerinde infektif prion aranmasının zorunlu hale getirilmesi.

Sonuç olarak; Türkiye'de klinik olarak deli dana hastalığı görülmemiştir. Ancak kapsamlı bir laboratuvar ve saha çalışması yapılmamıştır. Bu nedenle hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir.

İnsan ve hayvan kullanımına giren sığır kökenli ürünlerden bazıları risk taşımaktadır. Yurtdışından evcil hayvanlar için yem katkı maddeleri ve hayvanlardan elde edilen ürünler ithal edilmiştir. Özellikle 1985-1993 yılları arasında İngiltere'den ithalat ile hastalık ülkemize girmiş olabilir mi? Şu anda bazı Avrupa Birliği ülkelerinde yaşananların ülkemizde de yaşanma olasılığı var mı? Bu soruları ülkemizde deli dana hastalığı ve yeni tip CJD ile ilgili araştırmalar yanıtlayacaktır. Şu anda ülkemiz riskli ülkelerden sığır ve sığır ürünleri ithalatını durdurmuştur. Ancak bu gibi önlemlerin Avrupa Birliği ülkelerinde alınan kararlar dikkate alınarak, hem veteriner (örneğin 30 aylıktan yukarı sıırların mezbahada test edilmesi, etlerin beyin ve omurilik ile temasının engellenmesi), hem de beşeri alanda genişletilmesi yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, Woolhouse ME, Watt C, Udy HJ, Ma-Whinney S, Dunstan SP, Southwood TR, Wilesmith JW, Hoiville LJ, Hillerton JE, Austin AR, Wells GA: Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle, *Nature* 382:779 (1996).
- 2- Bradley R: An overview of the BSE epidemic in the UK, *Dev Biol Stand* 93:65 (1998).
- 3- Bradley R: BSE transmission studies with particular reference to blood, *Dev Biol Stand* 99:35 (1999).
- 4- CJD Surveillance Unit-UK: Ninth Annual Report 2000, www.cjd.ed.ac.uk.
- 5- Collinge J: Variant Creutzfeldt-Jakob disease, *Lancet* 354:317 (1999).
- 6- Donnelly CA: Maternal transmission of BSE: interpretation of the data on the offspring of BSE-affected pedigree suckler cows, *Vet Rec* 142:579 (1998).
- 7- Ebringer A, Thorpe C, Pirt J, Wilson C, Cunningham P, Ettema C: "Bovine spongiform encephalopathy: comparison between the 'prion' hypothesis and the autoimmune theory, *J Nut Environ Med* 8:265 (1998).
- 8- EU Scientific Steering Committee: *Listing of Specified Risk Materials: A Scheme for Assessing Relative Risks to Man*, Opinion of the Scientific Steering Committee, Adopted on 9 December (1997).
- 9- EU Scientific Steering Committee: *Report on Preliminary-opinion of the SSC on a Method to Assess the Geographical BSE-Risk of Countries or Regions*, Adopted on 10 December (1998).
- 10- Fishbein L: Transmissible spongiform encephalopathies, hypotheses and food safety: An overview, *Sci Tot Environ* 217:71 (1998).
- 11- Godon KAH, Honstead J: Transmissible spongiform encephalopathies in food animals, *Vet Clin North Amer* 14:49 (1998).
- 12- Haltia M: Human prion diseases, *Ann Med* 32:493 (2000).
- 13- Hill A, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KC, Gowland I, Collinge J, Doey JJ, Lantos P: The same prion protein causes vCJD and BSE, *Nature* 389:448 (1997).
- 14- Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy, *Lancet* 349:99 (1997).
- 15- Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ: Transmission of BSE by blood transfusion in sheep, *Lancet* 356:999 (2000).
- 16- Knight R: Creutzfeldt-Jakob disease: clinical features, epidemiology and tests, *Electrophoresis* 19:1306 (1998).
- 17- Madec JY, Belli P, Calavas D, Baron T: Efficiency of Western blotting in the specific immunodetection of proteinase K-resistant prion protein in BSE diagnosis in France, *Vet Rec* 146:74 (2000).
- 18- MAFF: *Bovine Spongiform Encephalopathy in Great Britain: A Progress Report*, June (1997).
- 19- MAFF: SEAC advice on the possible use of pentosan polyphosphate (PS) as a prophylactic against vCJD, *MAFF Food Safety Bulletin* 107:14 (1999).
- 20- Morgan KL: The prevalence and incidence of scrapie in sheep flocks in the U.K., *Third International Sheep Veterinary Conference*, p. 122, Edinburgh (1993).
- 21- Prusiner SB: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie, *Science* 216:136 (1982).
- 22- Schudel AA, Carrillo BJ, Weber EL, Viera Blanco J, Gimeno EJ, Gelderen van J, Schreuder BEC, Wilesmith JW, Ryan JB, Straub OC: Risk of BSE from the import of cattle from the United Kingdom into countries of the European Union, *Vet Rec* 141:187 (1997).
- 23- Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I: A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases, *J Biol Chem* 276:31479 (2001).
- 24- Taylor DM: Inactivation studies on BSE agent, *Br Food J* 98:36 (1996).
- 25- Taylor DM, Fernie K, McConnell I, Ferguson CE, Steele PJ: Solvent extraction as an adjunct to rendering: the effect on BSE and Scrapie agents of hot solvents followed by heat and steam, *Vet Rec* 143:6 (1998).
- 26- Thackray AM, Knight R, Haswell SJ, Bujdoso R, Brown DR: Metal imbalance and compromised antioxidant function are early changes in prion disease, *Biochem J* 15:253 (2002).
- 27- Ulloa E, Nader A, Cane BG, Kimberlin RH: Risk assessment and surveillance for bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Argentina, *Prev Vet Med* 25:271 (1998).
- 28- Volkel D, Zimmermann K, Zerr I, Lindner T, Bodemer M, Posser S, Schwarz HP: C-reactive protein and IL-6: new marker proteins for the diagnosis of CJD in plasma? *Transfusion* 41:1509 (2001).
- 29- Wells GAH, Hawkins SAC, Green RB, Austin AR, Dexter I, Spencer YI, Chaplin MJ, Stack MJ, Dawson M: Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update, *Vet Rec* 142:103 (1998).
- 30- Wilesmith JW, Ryan JBM, Hueston WD, Hoiville LJ: Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiological features 1985 to 1990, *Vet Rec* 130:90 (1992).
- 31- Wilson J: *BSE Enforcement Bulletin* 51, MAFF, October (2000).
- 32- Yilmaz H, Ilgaz A: Memelilerde görülen ensefopalitiler (prion hastalıkları) ve önemi, *İnfeksiyon Derg* 8:203 (1994).