

# Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopatiler: Halk Sağlığı Açısından Güncel bir Bakış

## Transmissible Spongiform Encephalopathies: a Current Perspective for Public Health

Nergiz Hüseyinoğlu

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

### ABSTRACT

Transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases are a group of progressive neurodegenerative diseases that affect both humans and animals. The neuropathological features include neuronal loss, glial activation and spongiform changes in the central nervous system. As prion diseases are fatal for both mammalian and human, there is need for urgent therapeutic and prophylactic strategies in relation to public health. Here, current information about etiology, pathogenesis, clinic features, epidemiology and prevention of transmissible spongiform encephalopathy are summarized.

**Key words:** transmissible spongiform encephalopathies, prion disease, public health, prion protein

### ÖZET

Bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler veya prion hastalıkları, insanları ve hayvanları etkileyen ilerleyici nörodejeneratif hastalık grubudur. Nörolojik belirtiler, santral sinir sisteminde oluşan nöron kaybı, glial aktivasyon ve süngerimsi değişiklikleri içermektedir. Prion hastalıklarının memeliler ve insanlar için ölümcül olması nedeniyle, halk sağlığı açısından acil tedavi ve koruma stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yazıda bulaşıcı süngerimsi ensefalopatilerin etiyolojisi, patogenezi, klinik belirtileri, epidemiyolojisi ve korunması konusunda güncel bilgiler sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler, prion hastalıkları, halk sağlığı, prion proteini

İçinde hayvansal gıdaların da yer aldığı hayvansal ürünler halk sağlığının güvenliği açısından önemli alanlardan birisidir. Bütün dünyada bu güvenliği arttırmaya yönelik çabalar giderek artmaktadır. Bu çabaların nedeni gıdalarla bulaşan hastalıkların artması ve tüketicilerin artan endişesidir<sup>1</sup>.

Hayvansal ürünlerin güvenliğinin sağlanması için dikkat edilmesi gereken özelliklerden biri de bu

ürünlerin ticaretinin küreselleşmesidir. Hayvanlardan elde edilen ürünlerin üretim zincirinin giderek daha karmaşık hale gelmesi, bulaşıcı hastalıkların yayılmasını kolaylaştırmıştır. Daha önceleri bir bölgede kalan hayvan kaynaklı hastalık salgınları, şimdi daha geniş alanları etkilemekte, bazen de küresel olarak yayılabilmektedir. Örneğin, 1988 yılında Çin'de midyelerin tüketilmesi ile ortaya çıkan hepatit A salgınından 300 bin insan etkilenmiş, 1994 yılında ABD'de infekte dondurmanın tüketilmesiyle 224 bin insan salmonelloz hastalığına yakalanmıştır<sup>1</sup>.

Yukarıda bahsedilen hastalıklara göre hiçbir zaman göz ardı edilmemesi gereken daha tehlikeli ve korkunç hastalıklar grubu vardır ki, bunlar bulaşıcı süngerimsi ensefalopatilerdir (TSE-Transmissible spongiform encephalopathy). Son 25 yılda bu hastalıklar geniş kitlelerin ilgi odağı olmuş, araştırmalar için büyük para fonları ayrılmış, birçok araştırmacı bu konuya odaklanmıştır. Fakat son 3-4 yıldır bu hastalıklar gündemden düşmüştür. Yine de TSE'lerin gündemde olmayışı, onların eradike edildiği kanaatini doğurmamalıdır. Bu yazının amacı, güncel bilgiler dikkate alınarak prion hastalıklarının epidemiyolojisi, etiyopatogenezi, tedavisi ve korunma önlemlerini değerlendirerek, bu konunun insan ve hayvan sağlığı açısından önemini vurgulamaktır.

### Etiyoloji ve Patogenez

TSE'ler uzun bir kuluçka dönemi sonrası oluşan ilerleyici, ölümcül, insanları ve hayvanları etkileyen spongiform (süngerimsi) ensefalopatilerdir. Bu hastalıklar, merkezi sinir sisteminde oluşan süngerimsi değişiklikler nedeniyle böyle adlandırılmıştır. Diğer bir adı ise prion hastalıklarıdır<sup>2</sup>.

Yirminci yüzyılda bu hastalıkların etkeni konusunda çeşitli teoriler üretilmiştir. Sarcosporidia (1914),

Nergiz Hüseyinoğlu, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, Tel. 0505 8119172 Email. nergizabbas@gmail.com  
Geliş Tarihi: 18.04.2011 • Kabul Tarihi: 13.05.2011

filtre olabilen virüsler (1938), yavaş virüsler (1954), protein (1967), DNA-polisakkarid kompleksi, viroid (1972), lipit (1978), virino (1979), prion (1982), mitokondriyal nükleik asit (1989) ve halopriyon (1991) bunlardandır<sup>3</sup>.

“Prion“ terimi 1982 yılında Stanley Prusiner tarafından kullanılmaya başlanmıştır. TSE'lere neden olan etmenin moleküler niteliği yaklaşık 30 yıl önce S. Prusiner ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılmıştır. 1982 yılında Prusiner ve arkadaşları infekte beyin dokusundan elde ettikleri homojenatı bir seri kimyasal işlemle geçirmişlerdir. Yüksek derecede aktif homojenat, proteinaz K, dietilpropilkarbonat, üre, fenol ve sodyum dodesil sülfat (SDS) tarafından inaktive edilirken, nükleaz ve ultraviyole ışınlarına karşı dayanıklı bulunmuştur. Bu bulgular, proteinler için tipikti ve bu nedenle etken “prion”, yani “proteine benzer infektif parçacık” olarak adlandırıldı. Ayrıca, prionların nükleik asit içermediği ve immün yanıt oluşturmadığı düşünülmektedir<sup>4</sup>.

Prionlar protein partikülleridir. Tüm memelilerin hücre membranında bulunan ve normalde her insanın 20. kromozomunun kısa bacağına yer alan prion protein geni (PRPN) tarafından kodlanan protein iki bölümden oluşur ve yaklaşık 253 aminoasit içerir<sup>5,6</sup>.

Normalde var olan çözünebilir PrP (prion protein) proteazlarla parçalanabilir ve bu nedenle PrPsen (sensitive) veya PrPc (cellular) olarak adlandırılır. Hastalıktan sorumlu olan çözünmez prion PrPres (resistant) veya PrPsc (scrapie) isimleri ile adlandırılır ve normal proteinin bir izomeridir, proteazlarla parçalanmaz. PrPsen'in yapısal değişikliği (misfolding) sonucu ortaya çıkan PrPres hastalığın patogenezinin sorumludur. Bu yapısal değişiklik normal proteinin uzayda alması gereken alfa-helikal yapı yerine beta düzlemde yapı almasından ibarettir. PrPsen'in PrPres'e dönüşmesi muhtemelen hücre yüzeyinde gerçekleşir ve iki adımda oluşur. Birinci adımda PrPres ile PrPsen bağlanarak “çekirdek” oluşturur. İkinci adımda, mekanizması tam aydınlatılmamış olmakla birlikte, bağlanmış olan PrPsen daha fazla PrPres oluşturur. Yapısal değişikliklere uğrayan protein (PrPres) intrasellüler ve ekstrasellüler dokular da ve özellikle santral sinir sistemi (MSS) ve lenforetiküler sistemde birikmeye başlar. Sonuçta, nöron kaybı gelişir ve TSE'lere özgü karakteristik süngerimsi görünüm oluşur<sup>7</sup>.

PrP'nin fonksiyonu tam olarak bilinmese de, PrPc bazı çalışmalarda travmatik hasar, iskemi ve

epileptik nöbete karşı koruyucu antioksidan role sahip olarak gösterilmiştir. Bunun dışında yeni çalışmalarda PrPc'nin ve PrPres'nin beyinin dejeneratif hastalıklarında rol oynayan amiloid prekürsor proteininin (APP) üretimine etki ettiği gösterilmiştir. Bu dengenin PrPres lehine bozulması sonucunda amiloid beta ve PrPres birikerek oksidatif stres oluşur. Sonuç olarak, PrPc miktarının ve etkisinin azalması, PrP'ye bağımlı anti-oksidatif stres enzimlerinin ve APP'nin metabolizmasının bozulmasına neden olur<sup>8</sup>. Ayrıca PrP'nin bakır, manganez ve çinko gibi metallerin metabolizmasında rol oynadığı da saptanmıştır<sup>9</sup>.

PrPres birçok kimyasal ve fiziksel etkene karşı çok dayanıklıdır. İyonize ışınlar, ultraviyole ışınlar ve mikrodalgalar PrPres üzerinde etkisizdirler. Cerrahi aletlerin rutin sterilizasyon yöntemleri PrPres'i inaktive etmez. 1 saat boyunca 134°C'de yapılan otoklavlama ve 1 saat süreyle 200°C derece sıcak havaya maruz bırakılma işlemi prionların infektivitesini tamamen yok etmez. Fakat 1 dakika süreyle 1M sodyum hidroksit solüsyonunda kaynatılma TSE etmeni üzerinde etkili olur. Etmeni inaktive etmek için ayrıca sodyum hipoklorit de kullanılır<sup>10-12</sup>.

Prion hastalıkları üç yolla bulaşır:

1. Yatay bulaşma (örneğin koyunlardan sığırlara),
2. Kalıtımla olan bulaşma (örneğin prion gen mutasyonunun ebeveynlerden çocuğa aktarılması),
3. Hastalığın sporadik oluşması<sup>13</sup>.

Hastalık etkeni hayvanlara ve insanlara oral veya kan yoluyla bulaştıktan sonra dalak, lenf nodülleri ve tonsillerin lenf dokusunda birikerek sinir sistemine yayılır<sup>14</sup>.

## Klinik Bulgular

İnsanlarda ve hayvanlarda görülen prion hastalıklarının klinik bulguları aşağıda özetlenmiştir<sup>15</sup>.

### Hayvanlarda Görülen TSE'ler

#### Scrapie

İlk bilinen prion hastalığıdır ve tüm TSE'ler için bir prototiptir. Scrapie koyun ve keçilerde görülen prion hastalığıdır. Hasta hayvanlarda klinik olarak sürüden ayrılmalar, tremor, koordinasyon bozukluğu, ataksi, agresif davranışlar mevcut olup, hastalık 1-6 ay sonra ölümle sonuçlanır.

### **Transmissible Mink Ensefalopatisi (TME)**

İlk kez 1947 yılında kürk hayvanı olan minklerde tanımlanmıştır. 2 ile 6 hafta sürer. Hasta hayvanlarda davranış bozukluğu, kasılma ve ataksi ile kendisini gösterir.

### **Kronik Zayıflama Hastalığı (Chronic Wasting Disease - CWD)**

Geyik ve geyikgiller ailesinden olan elklerde görülen, iritabilite, yutma güçlüğü, iştahsızlıkla seyreden, 2 hafta ile 10 ay içinde ölümle sonuçlanan bir prion hastalığıdır.

### **Kedi Süngerimsi Ensefalopatileri (Feline Spongiform Encephalopathy - FSE)**

1990 yılında İngiltere’de kedigillerde görülmüştür. Hasta kedilerde agresyon ve ataksi görülür.

### **Sığır Süngerimsi Ensefalopatileri (Bovine Spongiform Encephalopathy – BSE – Mad Cow Disease – Deli Dana Hastalığı)**

İlk kez 1980’li yılların sonunda İngiltere’de görülmüştür. Wells ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır<sup>16</sup>. 1992-1993 yıllarında yaklaşık 840.000 ile 1,25 milyon arasında sığırın infekte olduğu düşünülmektedir<sup>17</sup>. Hastalığın 1980’li yıllarda uygulamaya giren sığır yemlerine ruminant proteini (koyunlardan elde edilmiş kemik, et ve sakatat unu) katılması sonucu ortaya çıktığı saptanmıştır.

BSE’li hayvanlarda klinik olarak iritabilite, endişe, saldırganlık, kilo kaybı, hipersalivasyon, dokunma ve ses uyarılarına karşı aşırı hassasiyet ve miyoklonik kasılmalar görülür. Hayvan ürkütüldüğünde tekmeleme nöbetleri gelişir. Arka bacaklarında sık kontraksiyonlar ve ataksi olur. Hastalığın terminal döneminde yürüme bozukluğu, yerden kalkışlarda güçlük ve en sonunda paralizi gelişir. Hasta hayvanlar 2 hafta ile 1 yıl içinde ölürlür. Klinik belirtilerin benzerliği nedeniyle, listeriosis, hipomagnezemi, ketozis, viral, bakteriyel ve mantar orijinli ansefalitler ve beyin tümörleri ayrıca tanıda yer alır<sup>18-20</sup>.

### **İnsanlarda görülen TSE’ler**

#### **Kuru**

Yeni Gine adalarında insan eti yenmesi sonucu ortaya çıkan, ortalama 12 ay süren, ataksi, disartri, tremor ve psikomotor retardasyonun eşlik ettiği ölümcül hastalıktır.

#### **Ölümcül Ailesel Uykusuzluk**

Genellikle yaşamın 4. dekadında subakut gelişen, sempatik hiperaktivitenin (taşikardi, hiperhidroz,

hipertansiyon) ve inatçı uykusuzluğun görüldüğü, daha sonra ataksi, miyoklonus, piramidal ve ekstra piramidal bulguların eklendiği bir prion hastalığıdır. Hastalık süresi yaklaşık 6 ay ile 3 yıl arasındadır ve ölümle sonuçlanır.

#### **Sporadik Ölümcül Uykusuzluk**

PRNP mutasyonu olmadan, klinik belirtileri ölümcül ailesel uykusuzluk ile benzerlik gösteren bir hastalıktır.

#### **Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) Sendromu**

30-40 yaşlarında ortaya çıkan, yavaş seyreden, ataksi, kognitif tutulum, piramidal ve ekstra piramidal bulguların olduğu hastalıktır.

#### **Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD)**

1920 yılında Hans Gerhard Creutzfeldt ve ondan bağımsız olarak 1921 yılında Alfons Maria Jakob tarafından tanımlanmıştır. CJD, ataksi, miyoklonus, hızlı ilerleyen demans, piramidal ve ekstra piramidal belirtilerin eşlik ettiği ve genellikle 1 yıldan daha kısa bir sürede ölümle sonuçlanan bir prion hastalığıdır. Olguların %85’i sporadiktir. Az sayıda ailesel veya iyatrojenik olgu da bildirilmiştir.

*Sporadik CJD*- Yaklaşık 50 ile 75 yaş aralarında ortaya çıkar. Başlangıcı akut veya subakut olabilir. Hastalık süresi ortalama 5 aydır ve tüm hastalarda akinetik mutizmi takiben ölüm gelişir.

CJD hastalarının beyin magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) globus pallidus hariç neokortekste, talamusta, kaudat nukleus ve putamende artmış T2 sinyali mevcuttur. Hastalığın ileri dönemlerinde 0,5-1 sn aralarla ortaya çıkan, periyodik keskin dalga deşarjlarını içeren tipik EEG paterni görülür.

Proteinlerin sentezlenmesi için gerekli olan kodu içeren genler üçer nükleotidden oluşan kodonlardan oluşmaktadırlar. Genetik olarak hastaların %61’de 129. kodonda metionin-metionin, %21’de metionin-valin, %18’de valin- valin kodlanmıştır<sup>21</sup>.

Kesin CJD tanısı için beyin dokusunun histopatolojik incelenmesi gerekir. Beynin histopatolojik incelenmesinde makroskopik olarak sıklıkla atrofi ve spongiform değişiklikler izlenir. Mikroskopik olarak nöron kaybı, reaktif gliosis, Prp - immünreaktif amiloid plak ve fibrilleri izlenir. Ek olarak 14-3-3 proteini seviyesi BOS’da yüksek bulunur<sup>15</sup>.

*İyatrojenik CJD* - Kontamine olmuş cerrahi aletler, kadaverik pitüiter hormon, korneal transplantlar, dural ve perikardial greftler sorumlu tutulmaktadır.

*Ailesel CJD* - Otozomal dominant kalıtım gösterir. Ortaya çıkma yaşı daha erkendir ve hastalık daha yaşlı ilerler.

*Varyant CJD* - İlk kez 1996 yılında 10 hastada yeni, hızla ölüme sonuçlanan bir hastalık olarak tanımlandı. Hastalığın klinik belirtileri yer ve zaman dağılımını BSE ile bir bağlantı olduğunu göstermekteydi. Hastaların tümünün et, sosis ve hamburger türü et ürünlerini (bunların da içine sakatat katılmaktaydı) tükettiği saptandı<sup>22</sup>. Daha sonra, 2003 ve 2005 yılında, 3 hastada kan transfüzyonu sonrası ortaya çıkan vCJD vakaları, prion hastalıklarının kan ürünleri ile de bulaşabileceğini gösterdi<sup>23-25</sup>, bu da enfeksiyonun daha da tehlikeli hal aldığına kanıtıdır.

BSE etmenine maruz kalan insanlarda gelişen varyant CJD'nin, daha sık görülen sporadik CJD'dan belirgin farkları vardır. Hastalık daha erken yaşta (ortalama 29 yaş) ortaya çıkar, kuluçka süresi yaklaşık 15 yıldır, hastalık süresi daha uzun ve ortalama 14 aydır. Hastalığın ilk belirtileri psikiyatrik ve duysal belirtilerdir. Hastalarda irritabilite, disfori, anksiyete, uykusuzluk, sosyal gerileme gözlemlenir. Sporadik formun tipik bulguları olan ataksi, myoklonus ve hızla ilerleyen demans tabloya geç dönemde eklenir<sup>22</sup>. Hastaların çoğunda MRG' de bilateral pulvinarlarda yüksek sinyal değerleri bulunur. Sporadik formda görülen tipik EEG paterni burada görülmeyebilir<sup>26</sup>.

Tüm klinik vCJH olgularında, kodon 129'da metionin için homozigotluk saptanmıştır. Bununla beraber, prelinik vCJH olgularında kodon 129'da metionin/valin heterozigotluk tanımlanmıştır<sup>27</sup>.

## Tanı Yöntemleri

İnsanlarda TSE tanısını ante-mortem olarak belirlemek için MRG, EEG, BOS'da "marker" protein olarak adlandırılan 14-3-3, tau, S100 ve NSE proteinlerinin aranması, beyin ve tonsil biyopsisi kullanılır. Fakat bu yöntemlerle kesin tanı konması mümkün değildir, çünkü "marker" proteinler diğer hastalıklarda da yüksek bulunabilir (Alzheimer demans ve inme gibi). Bazen de beyin veya tonsil biyopsisinde alınan parçada patolojik PrP yokluğu yanlış sonuçlara sebep olabilir. Ayrıca beyin biyopsisi hasta için yüksek risk oluşturur. Yalnızca vCJD'da prionların kanda ve lenfo retiküler sistemde yüksek yoğunluklarda bulunması nedeniyle tonsil biyopsisinde germinal merkezlerde anlamlı sayıda PrPsc gösterilirse, kesin tanı mümkündür<sup>28,29</sup>.

Şu anda prion hastalıkları için kesin tanı ancak post mortem mümkündür. Prion hastalıklarının tanısı dokularda PrPsc belirlenmesi üzerine kurulmuştur. Proteinaz K uygulandığında PrPc tamamen parçalanır, fakat PrPsc'nin C terminali proteinaz K'ya karşı dayanıklıdır. Bu nedenle proteinaz K uygulaması PrPsc'nin PrPc'den ayrımı için kullanılır. Hastalığın klinik evresinde beyin dokusunda büyük miktarda PrPsc biriktiği için, beyin dokusu örnekleri post mortem kullanım için uygundur. Prion hastalıkları için tipik biyokimyasal yöntemler Western blotting, enzim bağımlı immunoabsorbent assay (ELISA) ve immünohistokimya'dır. Ayrıca hayvanlarda bioassay çalışmaları yapılmaktadır<sup>8,30</sup>. Son zamanlardaki çalışmalarda hayvanlar ve insanlarda hastalığın klinik belirtileri gelişmeden de kan örneklerini kullanan, yüksek derecede hassas laboratuvar tanı yöntemleri (örneğin PMCA-protein misfolding cyclic amplification) tanımlanmıştır<sup>31,32</sup>.

## Tedavi ve Aşılama

Şimdiye kadar prion hastalıklarının etkili tedavisi bulunamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar gelecekteki tedavilerin normal PrPsen'in patolojik PrPres'e dönüşmesini engellemeyi hedeflemektedir. Bunun dışında tedavi yöntemleri, etmeni etkisizleştirme, nöroinvazyonu durdurma, enfeksiyonun nörotoksik etkilerini azaltma, MSS'nin bozulmuş fonksiyonlarını onarmaya yöneliktir<sup>33</sup>.

Anti-PrP antikörlerinin geliştiğini gösteren ilk çalışmalar gelecekte prion hastalıklarına karşı pasif immünizasyonun olabileceği yönünde ümit vermiştir. Bu yönde çalışmalar halen devam etmektedir<sup>34</sup>.

## Halk Sağlığı Açısından Gelişmeler ve Önlemler

İlk zamanlarda hayvanlarda görülen TSE'ler, ekonomik zarara uğrayan hayvan üreticilerini daha çok ilgilendiriyordu. 1985-1993 yılları arasında BSE nedeniyle İngiltere'de yüz binlerce büyük baş hayvan kaybının olması bu konudaki bilimsel araştırmaları arttırmıştır. Aynı salgın Avrupa ülkelerini hastalığı tanıma ve izleme programları geliştirmeye mecbur etti. Ekonomiyi büyük miktarda zarara uğrattığını göz önünde bulundurarak, bu hastalıkların etiyojisini araştırmak ve hastalıktan korunma yollarını belirlemek amacıyla büyük miktarlarda fonlar ayrıldı. Örneğin, Aralık 2007 tarihi itibarıyla Almanya'da 74, ABD'de 35 ve AB'de 55 proje finanse edilmiştir<sup>3</sup>. Hastalığın sığırlardan insanlara

bulaşabileceği kanıtlandıktan sonra (vCJD), bu konu daha geniş tıp ve veteriner bilim adamı ile siyasi ve medya çevrelerinin dikkatini çekmeyi başardı. Tüm bu gelişmeleri takiben Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastalığın yayılmasını önlemek için bir takım girişimlerde bulundu. BSE ve vCJD sürveyans programları oluşturuldu. Hayvan yemlerine hayvansal protein girişi yasaklandı, mezbahalarda riskli materyallerin (beyin, omurilik ve diğer sakatat) karkastan uzaklaştırılması zorunlu hale getirildi, Avrupa Birliğinde sığırlara pasaport zorunluluğu getirildi ve ayrıca İngiltere'den canlı sığır, et ve et ürünleri ithalatı durduruldu. BSE saptanan ülkelerden sığır ve koyun kökenli ilaç ve kozmetik ithalatı yasaklandı<sup>35,36</sup>.

WHO 2010 yılında TSE'lerde doku infektivitesi dağılımı tablolarını yeniden güncelleştirdi. Daha önce infektivitesi olmadığı düşünülen bazı dokuların infektif olduğu belirlenmiştir. Verilen bilgilere göre yüksek infektivite gösteren dokular; beyin, spinal kord, retina, optik sinir, spinal ve trigeminal ganglionlar, hipofiz ve duradır. Düşük infektivite gösteren dokular; periferik sinirler, dalak, lenf bezleri, tonsiller, timus, mide, ince ve kalın bağırsaklar, plasenta, overler, uterus, deri, yağ dokusu, kalp, akciğerler, böbrekler, kemik iliği, iskelet kasları, kornea, BOS, kan, tükürük, süt, idrar ve dışkıdır. Kemik, tendon, ter, safra, fetüs, embriyo, testisler ise infektivitesi belirlenmemiş dokular olarak sınıflandırılmıştır. Bu bilgiler hastalıktan korunma yöntemlerini belirlemek için önerilmektedir<sup>37</sup>.

TSE'lerin bir tek oral yolla değil, kontamine cerrahi aletler ve doku nakli ile de bulaşabilmesi bu yönde de bazı önlemleri zorunlu kılmaktadır. Örneğin tonsillektomi, apendektomi ve beyin-omurilik cerrahisinde yüksek kontaminasyon riski olduğundan tek kullanımlık aletler önerilmektedir. Lenf dokusu, göz epiteli ve gözün ön kamarasında yapılan cerrahi girişimler, örneğin katarakt ameliyatları, ayrıca da kolon biyopsileri infektivite açısından orta derecede riskli sayılmaktadır. Bu nedenle bazı yazarlar göz ve invazif endoskopik girişimlerde kullanılan aletlerin de tek kullanımlık olmasını ve kullanılmış aletlerin uygun şekilde imha edilmesini önermektedirler. Dental girişimler ise kontaminasyon açısından belirgin risk taşımamaktadır<sup>38</sup>.

Hastalığın kan transfüzyonu ile bulaşmasını önlemek için birçok tedbir alınmıştır. Hatta ABD'de, İngiltere'de 3 aydan ve Avrupa'da 5 yıldan fazla ikamet eden insanların kan bağışında bulunması yasaklanmıştır. Ayrıca İngiltere orijinli kan ve kan ürünlerinin kullanılması yasaklanmıştır<sup>38,39</sup>.

Türkiye'de şimdiye kadar BSE ve vCJD vakası kaydedilmemesiyle beraber, yeterli laboratuvar ve saha çalışması yapılmamıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı vCJD hastalığını izleme amacıyla sürveyans programı başlatmıştır. Buna göre de olgu sınıflaması ve bildirim yapılması zorunlu hale getirilmiştir<sup>40</sup>. Ayrıca T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı ithal edilecek sığırların ve etlerin elde edildiği sığırların BSE taşımadığına dair test belgesini zorunlu kılmıştır. Ancak daha önce BSE olgusu görülmeyen ve Dünya Hayvan Sağlığı Teşkilatının (OIE) sınıflandırmasına göre ihmal edilebilir ve kontrol edilebilir statüde yer alan ülkelerden yapılacak ithalatta bu belge istenmeyecektir<sup>41</sup>. Bunun dışında Bakanlık Veteriner Hekimliği hizmetleri "Sığır Cinsi Hayvanların Tanımlanması, Tescili ve İzlenmesi Yönetmeliği" kapsamında hayvan hastalıklarının daha etkin kontrolünü sağlamak, hayvan hareketlerini takip etmek, hayvan işletmelerinin denetimlerini yapmak ve bunlarla ilgili bilgileri kaydetmek gibi faaliyetleri yürütmektedir<sup>42</sup>.

Dünya istatistiklerine göre sporadik CJH insidansı 1-1,5/milyondur. Ancak vCJD insidansı 1994-2000 yılları arasında inatçı bir şekilde artmaya devam etmiş ve 2008 yılında kesin veya olası vCJD sayısı 205'e çıkmıştır (<http://www.bseinfo.org>). İngiltere'de 166, Fransa'da 23, ABD'de 3, İrlanda'da 4, Hollanda'da 2, Portekiz'de 2, Kanada'da 1, İtalya'da 1, Japonya'da 1, Suudi Arabistan'da 1 ve İspanya'da 1 olgu bildirilmiştir<sup>29,43</sup>.

Ancak şimdiye dek yaklaşık 200 insanın vCJD'ye yakalandığı göz önünde bulundurulursa, büyük ihtimalle vCJD'na duyarlılık başka bir endojen ve eksojen faktör tarafından kontrol edilmektedir. Örneğin vCJD'na yatkınlık için PrP geninde kodon 129'da metionin/metionin homozigotluğu çok önemlidir<sup>44</sup>. Fakat unutmamalıyız ki, Avrupa'nın nüfusunun %40'ı (buna Türkiye'de dâhildir), kodon 129'da metionin için homozigottur. Bu da vCJD için yatkınlık oluşturur. Ayrıca kodon 129'da metionin/valin ve valin/valin heterozigotlarında kuluçka döneminin uzun olduğu tahmin edilmektedir. Bu aşamada subklinik taşıyıcı durumda olunabilir. Bunun dışında, şu an dünya'da mevcut olan tanısal yöntemlerin kısıtlı olması nedeniyle yaşlılarda vCJD olgularının gözden kaçmış olması mümkündür<sup>45</sup>.

Kan donörlerinin vCJD açısından hızlı tarama testi yoktur. Birçok hastanede kan bankası olmaması ve acil kan ihtiyacı durumunda potansiyel taşıyıcılardan

kan temin edilmesi riskleri artırabilir<sup>46</sup>. Bu, özellikle taşıyıcı riskinin yüksek olduğu ülkeler için geçerlidir.

Koyunlarda ve sığırlarda TSE açısından hızlı ve güvenilir tarama testleri henüz geliştirilmemiştir. Bu da canlı hayvan ve et ithalinde belirli risk olduğunu göstermektedir.

1985-1993 yılları arasında İngiltere'den riskli ürünler (yem katkı maddeleri, hayvanlardan ve subklinik kan donörlerinden elde edilmiş ilaçlar ve benzeri ürünler) Türkiye'ye ithal edilmiş olabilir mi? Bu konuda yeterli bilgi yoktur.

Bu ve bunlara benzer tahminler ve sorular hiçbir zaman göz ardı edilmemelidir. Gerekli izleme, denetleme ve müdahaleleri yapmadan bu sorunları çözmek güç olabilir. Ayrıca bu hastalıkların etiolojisinde, patojenezinde, tedavi ve önleminde mevcut olan birçok belirsizlik, yeni bilimsel araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. Food safety and foodborn illness. Fact Sheet, No: 237, <http://www.who.int/mediacentre/en>.
2. Prusiner SB. Shattuck lecture: Neurodegenerative disease and prions. *N Engl J Med* 2001; 344: 1516-26.
3. Schneider K, Fangerau H, Michaelsen B, et al. The early history of the transmissible spongiform encephalopathies exemplified by scrapie. *Brain Res Bull* 2008; 77: 343-55.
4. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.
5. Sparkes RS, Simon M, Cohn VH, et al. Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7358-62.
6. Kretzschmar HA, Störwing LE, Westaway D, et al. Molecular cloning of a human prion protein cDNA. *DNA* 1986; 5: 315-24.
7. Cohen F, Prusiner SB. Pathologic conformations of prion proteins. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 793-819.
8. Sakudo A, İkuta K. Fundamentals of prion diseases and their involvement in the loss of function of cellular prion protein. *Protein Peptide Lett* 2009;16: 217-29.
9. Kralovicova S, Fontaine SH, Alderton A, et al. The effects of prion protein expression on metal metabolism. *Mol Cel Neurosci* 2009; 41: 135-47.
10. Giles K, Glidden DV, Beckwith R, et al. Resistance of bovine spongiform encephalopathy (BSE) prions to inactivation. *PLoS Pathog* 2008; 5: 1-9.
11. Taylor D M. Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: a review. *Vet J* 2009; 159: 10-7.
12. Taylor DM. Inactivation of the BSE agent. *CR Biol* 2002; 325: 75-6.
13. Chakraborty C, Nandi S, Jana S. Prion disease: a deadly disease for protein misfolding. *Curr Pharm Biotechno* 2005; 6: 167-77.
14. Mabbott NA, MacPherson GG. Prions and their lethal journey to the brain. *Microbiology* 2006; 4: 201-11.
15. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 2004; 363: 51-61.
16. Weels GA, Scott AC, Johnson CT, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987; 121: 419-20.
17. Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British Cattle. *Nature* 1996; 382: 779-87.
18. McGill İS, Weels GA. Neuropathological findings in cattle with clinically suspect but histologically unconfirmed bovine spongiform encephalopathy (BSE). *J Comp Pathol* 1993; 108: 241-60.
19. Agerholm JS, Tegtmeyer CL, Nielsen TK. Survey of laboratory findings in suspected cases of bovine spongiform encephalopathy in Denmark from 1990-2000. *APMIS* 2002; 110: 54-60.
20. Miyashita M, Stierstorfer B, Schmahl W. Neuropathological findings in brains of Bavarian cattle clinically suspected of bovine spongiform encephalopathy. *J Vet Med* 2004; 51: 209-15.
21. İronside JW, Ritchie DL, Head MW. Phenotypic variability in human prion disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31: 565-79.
22. Will RG, İronside JW, Zeidler M. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
23. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-9.
24. Health Protection Agency. New case of transfusion-associated variant - CJD. *CDR Weekly* 2006;16 (6).
25. Hewitt PE, Liewelyn CA, Mackenzie J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: Results of the UK transfusion medicine epidemiological review study. *Vax Sang* 2006; 91: 221-30.
26. Boelle P, Thomas G, Valleron AJ, et al. Modelling the epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK based on age characteristics: Updated, detailed analysis. *Stat Methods Med Res* 2003; 12: 221-33.
27. Zeidler M, Stewart G, Cousens SN. Codon 129 genotype and variant CJD. *Lancet* 1997; 350: 668.
28. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353: 183-9.
29. Centers for Disease Control and prevention. vCJD Fact Sheet. (November 2006). Last Access: 20.02.2011.
30. Sakudo A, Nakamura İ, İkuta K, et al. Recent developments in prion disease research: Diagnostic tools and in vitro cell culture models. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 329-37.
31. Saa P, Castilla J, Soto C. Presymptomatic detection of prions in blood. *Science* 2006; 3: 92-4.
32. Castilla J, Saa P, Soto C. Detection of prions in blood. *Nat Med* 2005;11: 982-5.
33. Sim VL, Caughey B. Recent advances in prion chemotherapeutics. *Infectious Disorders -Curr Drug Targets* 2009; 9: 81-91.

34. Sakaguchi S. Prospects for preventative vaccines against prion disease. *Protein Peptide Lett* 2009; 16: 260-70.
35. MAFF. Bovine spongiform encephalopathy in Great Britain: A progress report, 1997.  
<http://archive.defra.gov.uk/foodfarm/farmanimal/diseases/atoz/bse/publications/>  
Last Access: 21.02.2011.
36. Boschert K, Gill B. Germany's agri-biotechnology policy: Precaution for choice and alternatives. *SPP* 2005; 32: 285-92.
37. World Health Organization. WHO Tables on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies. Updated 2010.  
<http://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>
38. Ludlam CA, Turner ML. Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt- Jakob disease by blood products. *BJH* 2005; 132: 13-24.
39. FDA. Guidance for Industry: Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and New Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (nvCJD) by Blood and Blood Products. May 2002.  
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm074089.htm>  
Last access 20.02.2011.
40. T.C. Sağlık Bakanlığı. C02. Yeni varyant Creutzfeldt-Jakob Hastalığı.  
<http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-6542/genel-bilgiler.html>  
Last access: 20.02.2011.
41. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. Sığır eti ithalatında kontrol belgesi alınabilmesi için aranacak şartlar hakkında tebliğde değişiklik yapılmasına dair tebliğ (no:2010/56).  
<http://www.resmi-gazete.org/tarih/20110114-1.htm>  
Last access: 20.02.2011.
42. T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. Sığır cinsi hayvanların tanımlanması, tescili ve izlenmesi Yönetmeliği. Resmi gazete, sayı: 24829, 28.07.2002.  
<http://mevzuat.basbakanlik.gov.tr/Metin.aspx>  
Last access: 20.02.2011.
43. The European and Allied Countries Collaborative Study Group of CJD (EUROCJD) plus the Extended Collaborative Study Group of CJD (NEUROCJD)  
<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>  
Last access 20.07.2011.
44. Bons N, Mestre-Frances N, Belli P, et al. Natural and experimental oral infection of non-human primates by bovine spongiform encephalopathy agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4046-51.
45. Beghi E, Gandolfo C, Ferrarese C, et al. Bovine spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease: facts and uncertainties underlying the causal link between animal and human disease. *Neurol Sci* 2004; 25: 122-9.
46. Coste J, Prowse C, Elgin R, et al. A report on transmissible spongiform encephalopathies and transfusion safety. *Vox Sang* 2009; 96: 284-91.