

# PRİON HASTALIKLARI

## TRANSMİSSİBLE SPONGİFORM ENCEPHALOPATHİES (TSEs)

Viral Zoonozlar Ders 13  
Prof.Dr. M. Taner Karaođlu

## Prion hastalıkları veya transmissible spongiform Encephalopathiler (TSEs);

- \* İnsan ve hayvanlarda nadir olarak görülen, ilerleyen **neurodegeneratif** hastalıkların bir ailesidir.
- \* **Uzun inkubasyon periyodu**, nöronal kayıplarla ilişkili karakteristik spongiform **değişiklikler** ve **yangısal belirtiler oluşturmamaları** ile tanımlanırlar.

\* **Prion**, Transmissible Spongiform Encephalopatilerin sebebi olan ajandır.

\* Nakledilebilir bir ajan olan anormal prion beyinde normal hücresel prion proteinlerinin olağan dışı katlanmasıyla oluşur.

\* Bu durum hastalığın karakteristik belirti ve semptomlarına ve beyin hasarına sebep olur.

\* Prion hastalıkları genellikle hızlı seyreden, ilerleyen ve daima öldürücü karakterdedir.

\* **Spongiform encephalopathilerin ortak özellikleri;**

- İlerleyen bir merkezi sinir sistemi dejenerasyonu vardır,
- Patoloji en fazla gri cevherdedir.



# PRION HASTALIKLARI

## **İnsanlarda Prion hastalıkları:**

Creutzfeld-Jacob Disease (CJD)

Variant Creutzfeld-Jacob Disease (vCJD)

Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome (GSSS)

Fatal Familial Insomnia

Kuru

## **Hayvanlarda Prion hastalıkları:**

Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE)

Chronic Wasting Disease (CWD)

Scrapie

Transmissible Mink Encephalopathy

Feline Spongiform Encephalopathy

Ungulate Spongiform Encephalopathy

## Prionlar,

kendiliğinden çoğalabilen (kendini kopyalayabilen), 250 civarında aminoasitten oluşan, ortalama olarak en küçük virustan daha küçük yapıya sahip enfeksiyon etkenleridir.

Nükleik asit içermeyen (prion) bir protein partikülü (PrP),

Proteinaz K ile parçalanmaya dirençlidir (prion proteinlerinin aggregasyonu veya deterjan içinde çözünememesinden dolayı).

Formaldehite dirençli, % 1-5 hipokloride, % 1 sodyum dodesi sülfat ve merkaptoethanol solusyonlarına duyarlıdır.

Isıya oldukça dayanıklıdır (121°C'de 60 dakika yüksek basınçta otoklavlama infektiviteyi 6-7 log kadar düşürmektedir).

Tavsiye edilen fiziksel inaktivasyon derecesi 134-138°C'de 18 dakikadır.

# Prion Nedir ?

## Nasıl Hastalık Yapar ?

- Hemen her memelide özellikle beyin, kalp, akciğer ve aktif lenfositlerde bulunan bir yüzey glikoproteinidir. Proteazlara oldukça hassastır.
- TSE enfeksiyonu sonrasında bu normal yapı özel bir mekanizma ile anormal makromoleküle dönüşerek, proteazlara karşı dirençli bir hal alır, (**PrP – Proteaz rezistant Prion**). Bu haliyle beyinde yaygın olarak veya amiloid plaklar halinde birikir.

# BOVİNE SPONGİFORM ENCEPHALOPATHY (BSE)

DELİ DANA HASTALIĞI

SÜNGERİMSİ BEYİN HASTALIĞI

BSE,

Sığırların MSS'ini etkileyen,

yavaş ilerleyen,

dejeneratif ve ölümlle sonuçlanan bir hastalıdır.



# BSE

İlk defa 1984 yılı Nisan ayında İngiltere'de görülmüştür. Ancak ilk resmi teşhisi 1986'da açıklanmıştır.



## **BSE Görüldüğü Rapor Edilen Ülkeler**

U.K., İrlanda, Portekiz, İsviçre, Fransa, Almanya, İspanya, Belçika, Hollanda, Danimarka, İtalya, Çek Cumhuriyeti, Yunanistan, Lüksemburg, Avusturya, Umman, Kanada, Falkland Adaları.

9 Aralık 2003 → ABD (Kanada sınırında 1 vaka)

## **Çeşitli görüşler mevcuttur.**

- Hastalığın kaynağı koyunlardaki scrapie hastalığıdır.
- İngilteredeki sığırlarda BSE'nin nadiren de olsa mevcut olduğu ve rendering işlemleri sırasında etkenin imha olmayarak sığır yemleri ile hastalığa neden olmasıdır.
- Scrapie'nin sığırlar için enfeksiyöz olan yeni bir suşunun ortaya çıktığı, et-kemik unu ile sığır yemlerine karıştığıdır.

## **Görüşlerin ortak noktası;**

- 1970/1980'lerdeki rendering işletmelerindeki işlem değişikliği sonucu, özellikle de ısı seviyelerindeki düşüklük sonucu etken et-kemik unlarında yaşamını sürdürerek sığırlara verilen yemler ile hastalığa neden olmuştur.

Mezbahalarda kesilen hayvanların yenilemeyecek kısımları **Rendering** denilen tesislerde yüksek ısıda yakılarak un haline getirilir. Bu et-kemik unları hayvanların yemlerine **PROTEİN** kaynağı olarak katılır.



# ETİYOLOJİ

- Etken, koyun ve keçilerin scrapie hastalığı etkenine büyük benzerlik gösteren **nakledilebilir bir prion proteindir.**
- Prion protein (PrP) izoform yapısı ve **proteazlara karşı kısmen dirençli** olması ile normal doku proteinlerinden farklılık gösterir.

# ETİYOLOJİ

- Prion tarafından oluşturulur.
- MSS'de hastalığa spesifik bir Amiloid protein oluşumu ve birikimine neden olur.(PrPsc)
- Asiditeye ve proteazlara dirençlidir.
- Normal sterilizasyon ısılarında bile denatüre olmaz.
- Konakçıda etkene karşı humoral ya da immun mekanizma yoktur.
- Hücre kültürlerinde etkenin izole edilememesi önemli özellikleridir.

# EPİZOOTİYOLOJİ

- Hastalığın sığırlara Scrapie ile enfekte koyun mezbaha artıklarının verilmesi sonucu geçtiği sanılmaktadır (Et-kemik unu potansiyel tehlikedir).
- Anne-yavru geçişi ve embriyo transferi ile geçiş netlik kazanmamıştır.
- BSE, enfekte inek beyni ile sığıra, fareye, domuza nakledilmiştir.
- Deneysel olarak scrapie ile enfekte koyun ve keçi beyinlerinden sığırlara enfeksiyon nakli gerçekleştirilmiştir.

## Hastalığın geçişi:

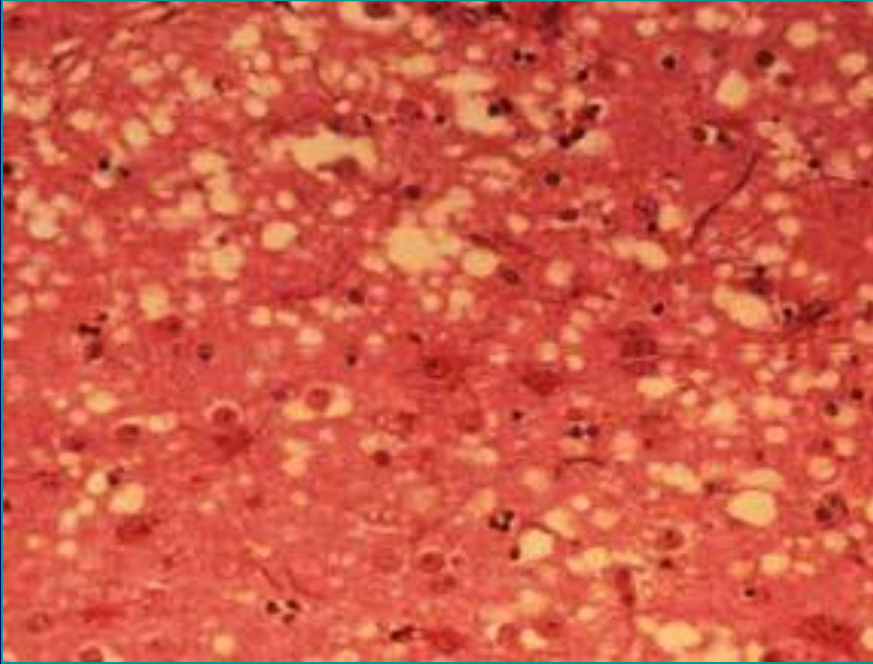
- BSE enfekte et kemik unlarını içeren yemlerin alınması sonucu ortaya çıkar.
- İatrojenik bulaşmaya bağlı BSE vakası yoktur.
- Sığırdan sığıra veya sığırdan diğer hayvan türlerine geçtiğine dair bir bulgu yoktur.



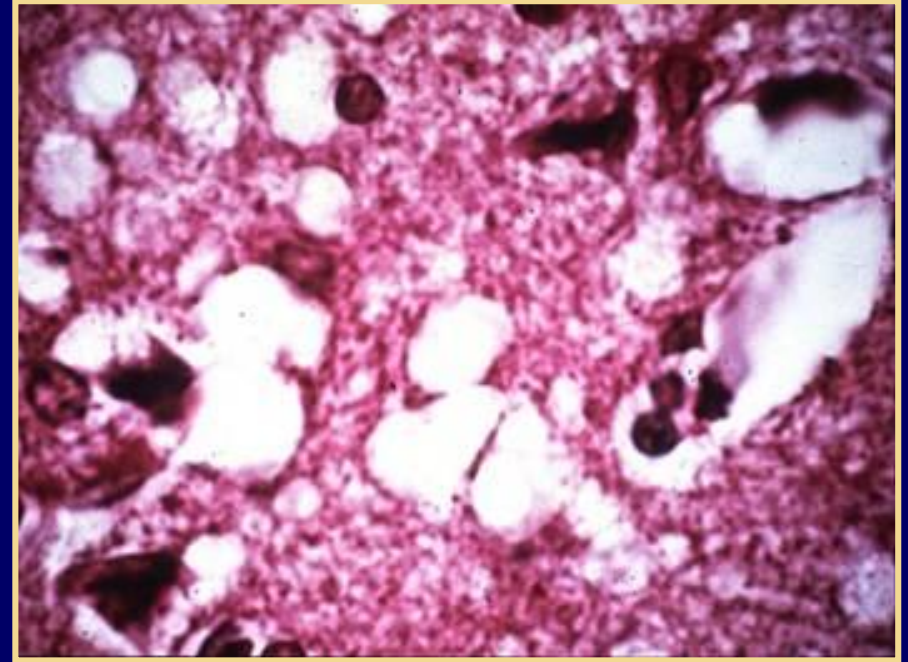
# PATOLOJİ

- \* Yapılacak kontrollerde en önemli bulgu **bilateral simetrik neuronal vakuolizasyon** olarak bildirilmektedir. Bunlar gri madde mikropillilerindeki mikrokistik vakuollerdir.
- \* Bu lezyonların oluşumuna astrositlerin sayıca artmış olmasının da katkısı vardır.
- \* **Cerebral amyloidosis** BSE'de de var olmakla birlikte Scrapie'deki kadar yaygın değildir.

# PATOLOJİ



Gri maddede süngerimsi vakuoller



Gri maddedeki süngerimsi görünüm  
(amiloid birikimine bağlı) HXE boyama

# KLİNİK

- BSE'den etkilenen sığırların sinir sisteminde ilerleyen (şiddeti artan) bir dejenerasyon şekillenir ve hastalık ölümlle sonlanır.
- Hastalığın inkubasyon periyodu, 2-8 yıl arasında değişir.
- BSE'li sığırların pek çoğunda belirtilerin gelişimi 2 hafta- 6 ay sürer.

Şüpheli hayvanların büyük bir kısmı dikkatli takip edildiğinde aşağıda belirtilen semptomların çoğunu gösterirler.

- Korku, endişe
- Sinirlilik, asabiyet
- Beton zeminde yürümeye, köşeleri dönmeye, kapalı alanlara girmeye, kapılardan geçmeye ve süt sağdırmaya karşı isteksizlik,
- İnsanlara ve diğer sığırlara saldırganlık,
- Sağımda tekme atma,
- Başı aşağıda tutma, baş ve boyun kısmına dokunmaya aşırı tepki,
- Ses ve ışığa aşırı hassasiyet,
- Özellikle arka ayaklarla yüksek adımda yürüme,
- Kalkma zorlukları,
- Deri titremeleri,
- Kondüsyon, ağırlık ve süt veriminde düşüşler,
- Şiddetli burun kaşıntısı.

Etken BSE ile doğal olarak enfekte hayvanların;

Beyin dokusunda,

Omuriliđinde,

Retinasında (göz) tespit edilmiştir.

Bu nedenle bu kısımlar **riskli organlar** olarak tanımlanmış ve Avrupa Birliği ülkelerinde insan tüketiminde kullanılması yasaklanmıştır.

Avrupa Birliği 12 ayın üzerindeki yaştaki sığırın;  
omurilikleri,  
tonsilleri,  
gözleri ve beyinlerini içeren kafatası ile

Her yaştaki sığırın;  
duodenum-rectum kısmını

Nakledilebilir Spongiform Encephalopathy (transmissible spongiform encephalopathy-TSE) grubu hastalıklar için spesifik risk materyali olarak belirlemiřtir.

- BSE etkeni hayvanda saptanabilir bir immun yanıt veya yangısel bir reaksiyon oluşturmamaktadır.
- Hastalığın tedavisi ve koruyucu aşısı yoktur.
- Canlı hayvanda hastalığı saptayabilecek bir test bulunmamaktadır.
- Sadece sinir sistemi hastalıklarına ilişkin belirtileri gösteren 20 ayın üzerindeki bir hayvan BSE şüpheli olarak değerlendirilmelidir.

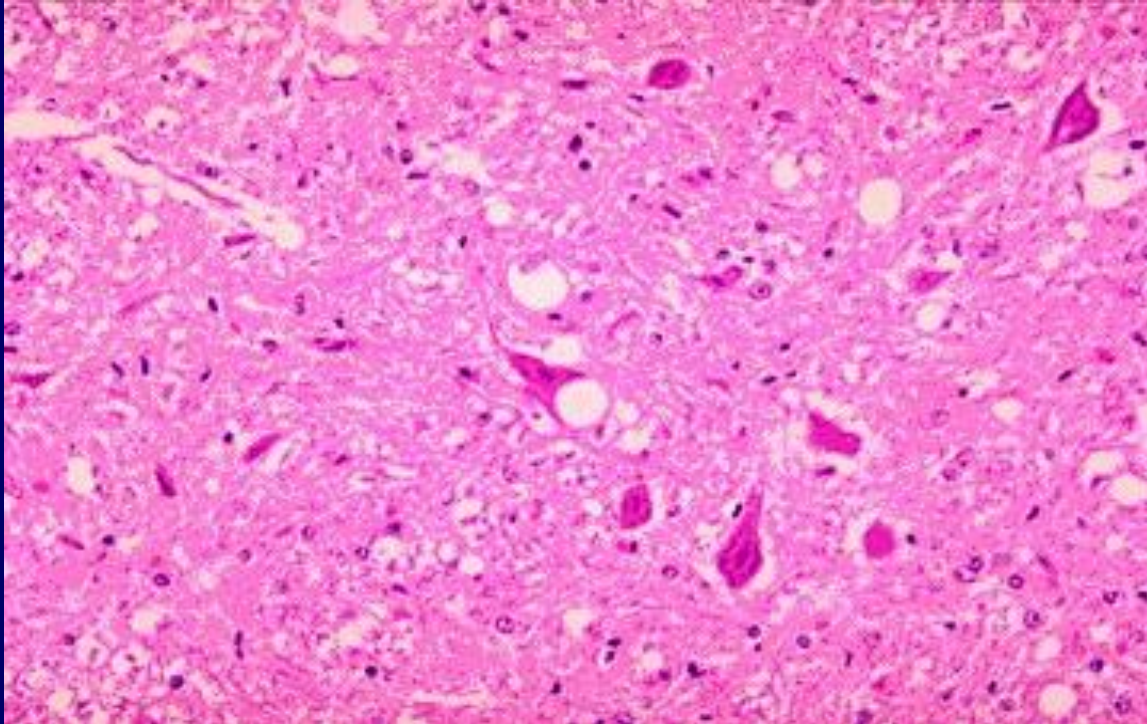
## Hastalığın Teşhisi;

- **Histopatolojik inceleme** (beyin dokusunun ve omuriliğin ölüm sonrası mikroskopik muayenesinde karakteristik bulguların tesbiti)
- **İmmunohistolojik boyamalarla** etkenin tesbiti,
- **Elektron mikroskopik** muayenelerde BSE fibrillerinin görülmesi ile yapılmaktadır.



Histopatolojik teŖhiste 3 temel yangısal olmayan patolojik tablo vardır,

- Bilateral simetrik nöronal vakuolizasyon
- Astrositik hipertrofi
- Amiloid plak oluŖumu



Hastalığın varlığının tesbitine yönelik geniş kapsamlı taramalarda kullanılan Avrupa Birliği tarafından onaylanmış 3 adet hızlı test bulunmaktadır.

- Biorad
- Prionic check
- Enfer test sistem

## Prionics®-Check WESTERN



Hızlı BSE testinde altın standart metot olarak kullanılmaktadır.

## Korunma ve Önlemler

### Hastalıktan ari ülkelerde,

- Sinirsel hastalıkların belirtisini gösteren hayvanlarda patolojik teşhisinin yapılması,
- İthalatta canlı ruminantlar ve onların ürünlerine karşı önlem alınması,
- Embriyo ithalatı için strateji ve politika belirlenmesi önerilmektedir.

### Hastalığın görüldüğü ülkelerde,

- Belirlenen vakalarda hayvanların kesimi ve tazminat ödenmesi,
- Memeli hayvanların işlemde geçirerek yeniden kullanıma sunulacak proteinlerin kontrolü,
- Sığırların takibi ve tanımlanmasının etkin bir şekilde sağlanması önerilmektedir.



## Creutzfeldt-Jakob Hastalığı,

Bulaşıcı olsa da viral bir enfeksiyon değildir. Neden olan ajan **prion** denilen bir proteindir. Bakteri ve viruslar gibi klasik enfeksiyöz ajanların tersine, prionların bağımsız bir genomları yoktur. Büyük oranda konağın kodladığı anormal bir prion protein formu içerirler.

**Prion proteini**, normalde merkezi sinir sisteminde, özellikle nöronlarda ve daha az olmak üzere diğer dokularda bulunur ve bakır bağlayıcı glikoprotein yapısındadır.

Prion hastalıklarında, hücrel prion proteininin (PrP<sup>c</sup>) **posttranslasyonel modifikasyonu** sonucu ortaya çıkan PrP<sup>Sc</sup> denilen patolojik bir izoform beyinde özellikle nöropilde birikir. Biriken bu patolojik izoformun hastalığa yol açtığı düşünülmektedir.





Prion protein-PrPc (normal)

Prion protein-PrPsc (patolojik)



## Creutzfeld-Jacob Disease (CJD)

- İnsanlarda en çok görülen prion hastalığıdır.
- Olguların % 85-95'i sporadiktir, % 10 ailesel geçiş gösterir.
- En önemli risk faktörü genetikdir.  
(özellikle prion protein geninde kodon 129'da doğal olarak ortaya çıkan polimorfizm (valin veya methionin) prion hastalıklarının fenotipinin ortaya çıkmasındaki rolü büyüktür.)
- CJD Alzheimer hastalığından daha hızlı bir şekilde ortaya çıkıp ilerleyen bir demans hastalığıdır.

## Creutzfeldt-Jakob Hastalığının tipleri:

- |   |                   |
|---|-------------------|
| 1- Etiyolojisi bilinmeyen   | Sporadik (sCJH)   |
| 2- Ailesel  | Hereditör (fCJH)  |
| 3- Dural, corneal greftler, human pituitary growth hormon, kontamine EEG elektrotları | İatrojenik (iCJH) |
| 4- Enfeksiyöz   | Varyant (nvCJH)   |

## Creutzfeldt-Jakob Hastalığında geçiş yolları:

- Yeterli sterilize edilmeyen beyin elektrodları, cerrahi aletler
- Kornea nakli,
- Büyüme hormonu, gonadotropin nakli.

## Sporadik CJH için klinik tanı kriterleri:

1- Hikaye: hızlı ilerleme gösteren demans

2- Nörolojik bulgular

3- Tipik EEG (elektroencefalogram) bulguları

## Dikkat edilmesi gereken önemli noktalar:

Avrupa topluluğuna göre hayvan kaynaklı hastalığın yayılımını önlemek için **dokular ve vücut sıvıları, enfektivitelere göre 4 gruba** ayrılmıştır.

**Yüksek enfektivite:** MSS dokuları (beyin, spinal kord), göz

**Orta derecede enfektivite:** Lenfoid dokular (dalak, lenf nodülü, tonsiller), lenfoid doku içeren iç organlar, plasenta, hipofiz bezi, duramater ve BOS.

**Düşük enfektivite:** Kemik iliği, karaciğer, akciğer, pankreas, timus

**Enfektif olmayan:** Kas, böbrek, yağ, süt, safra.

## New Variant CJH

- vCJH'li olgularda etiyolojik etken ve yol açtığı patolojik incelemelerde BSE (Deli Dana Hastalığı) ile benzerlikler ve aralarında ilişki tespit edilmiştir.
- **vCJH'nin BSE'nin büyükbaş hayvanlardan insanlara bulaşması sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olduğu sonucuna varılmıştır.**
- 1985'de İngiltere'deki hayvanlar arasındaki geniş BSE salgınından bir süre sonra (prionlar için uygun inkübasyon süresi kadar) vCJH olguları ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu dönemde yüzbinlerce sığır eti insan gıda zincirine girmiştir.
- İngiltere'deki BSE salgınının nedeni ise danalara verilen yemlerin protein ve kalsiyum yönünden zenginleştirilmesine yönelik olarak scrapie'li koyunlardan hazırlanan yem tozu katkısıdır. Böylece danalar yemleri ile beraber scrapie etkenlerini almışlardır.

- Danalar için scrapie'li koyunlardan hazırlanan katkı yemleri 1981 yılı öncesi yüksek ısı ve basınçla (138 derece üstü) hazırlanmakta ve bu işlem scrapie prionlarını yok etmekteydi. Enerji kısıtlaması nedeniyle 1981 yılından sonra bu ısı derecesi düşürüldü ve scrapie etkeni yeterince inaktive edilemedi. 1988 den itibaren alınan önlemlerle BSE ile enfekte sığır sayısı azaldı.
- vCJH'li olgular sCJH'li olgulardan daha genç yaş grubunu tutmaktadır (16-48, ort.29 yaş).
- **vCJH'li olgular sıklıkla duyuşal bozukluklar ve psikiyatrik bulgularla seyretmektedir. Oysa sCJH'de bunlar daha nadir olmaktadır.** Duyusal bozukluklar; yüz, el, ayak, bacaklardaki ağrı, parestezi veya dizestezi şeklindedir. Psikolojik bozukluklar; psikoz, depresyon veya anksiyeteyi kapsamaktadır.

# Kaynaklar

- WHO Recommended Surveillance Standards. Department of Communicable disease, Surveillance and response, 1999;35-37
- Tyler K.L. Prions and prion diseases of the central nervous system (Transmissible neurodegenerative Diseases). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE eds. Principles and Practice in Infectious Diseases. Fifth ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;1971-1985.
- Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt Jakob Disease and related transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med, 1998;339:1994-2004
- Virology Journal 2011;8:493 <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-493>  
An overview of animal prion diseases.
- Lasmezas CI, Weiss S. Molecular biology of prion diseases. In Cary JW, Linz JE, Bhatnagar D eds. Microbial foodborne diseases. Lancaster, Pennsylvania, Technomic publications, 2000;495-537.