

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PRİON HASTALIKLARI

Dr. Emel Türk ARIBAŞ*, Dr. Mustafa ALTINDİŞ**

* S.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ** S.Ü. Eğitim - Araştırma Hastanesi

GİRİŞ

Santral sinir sisteminin (SSS) prion hastalıkları, benzer klinik seyir ve histopatolojik bulgular gösteren, insanlar ve bazı hayvanlarda spongiform ensefalopati denilen tabloya neden olan infeksiyöz hastalıklardandır (Tablo 1). Spongiform ensefalopatiler, SSS'nin yavaş infeksiyonlarından olup, prionlar tarafından oluşturulur. Sigurdsson, uzun inkübasyon, uzun klinik seyir, öldürücü sonuç, tek organ sistemine sınırlanan patoloji ve kısıtlı sayıda duyarlı konakçıya sahip olan bu hastalıkları tanımlamak için "slow" infeksiyonlar terimini kullanmıştır. Bu hastalıklarda nöron kaybı, astrositlerde proliferasyon ve hipertrofi, nöronal vakualizasyon ve zayıf inflamatuvar cevap ortak özellikler olup, patolojik tabloları aynıdır ve transmissible (geçirilebilir) nörodegeneratif hastalık olarak isimlendirilir (1,2,3).

HASTALIK ETKENİNİN ÖZELLİKLERİ

Kronik, progresif ve dejeneratif merkezi sinir sistemi bozukluklarına neden olan infeksiyöz etken, ilk defa 1982'de Prusiner tarafından tanımlanmış ve prion adı verilmiştir. Son yıllarda prion "protein içeren küçük infeksiyöz patojen" şeklinde de tanımlanmaktadır (4,5).

Spongiform ensefalopatilerin ortak ajanı kabul edilen prionlar deneysel olarak maymun ve rodentleri de içeren çeşitli hayvanlara geçirilebilmiştir. Hücre kültürlerini infekte edebilmişse de hiçbir sitopatik etki görülmemiştir (6).

Prionlar filtrelerden geçebilirler ve virüslardan 100 defa küçüktürler. Molekül ağırlıkları çeşitlilik gösterdiğinden direkt metodlarla prionun bü-

yüklüğünü tesbit etmek güçtür. Eğer prionun molekül ağırlığı 50.000 kabul edilecek olursa, çapı tahminen 5 nm. kadardır (7).

Prionları konvansiyonel virüslerden ayırtetmek güç olmuştur. Bunlar nükleik asit modifiye eden olup, ajanlara dirençli ve protein denature eden ajanlara duyarlıdır. Ultraviyole ışınlarına, iyonize radyasyona, çinko iyonlarına ve ısıya oldukça dirençlidirler. Nükleik asitleri etkileyerek virüsleri ve hücreleri denatüre eden iyonize radyasyona dirençli olması ve harabiyetleri için çok yüksek radyasyon dozlarının gerekmesi prionların nükleik asitten yoksun ve virüslerden önemli ölçüde küçük olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca proteinleri degrade veya denature eden diğer işlemler ve proteazlarla muameleden sonra, ajanın infektivite titrelerinde belirgin azalma olması, bazı araştırmacıları prionların nükleik asitten yoksun replike olan proteinler olmasının daha muhtemel olduğuna inandırmıştır. Yaygın kültür teknikleri kullanılarak bir viral ajanın izole edilememesi, virüsleri inaktive eden fiziksel ve kimyasal ajanlara bunların direnci ve kendilerine karşı saptanabilen hiç bir immün cevabın olmaması bu ajanların konvansiyonel virüslerden ayrı bir sınıfa konulmasına neden olmuştur. Küçük bir DNA ve RNA olasılığı henüz tamamen dışlanmamış olmakla beraber, prionların nükleik asitten yoksun bir protein olduğu bilinmektedir (4,6,7,8,9).

Scrapie ile infekte hamster beyin materyali purifiye edildikten sonra, bu fraksiyonlarda tahmini molekül ağırlığı 27.000-30.000 olan çok miktarda makromolekül bulunmuştur. Bu molekül prion protein 27-30 (PrP 27-30) olarak isimlendirilmiştir.

Tablo 1. İnsan ve Hayvanlarda Spongiform Ensefelopatiler

Hastalık	Etkilenen Tür
Creutzfeld Jakob Hastalığı (CJD)	İnsan
Gerstmann- Straussler Sendromu (GSS)	İnsan
Kuru	İnsan
Fatal Familial İnsomnia (FFI) (Öldürücü ailevi uykusuzluk)	İnsan
Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) (Sığır spongiform ensefelopatisi)	Sığır
Scrapie	Koyun, Keçi
Transmissible Mink Encephalopathy (TME) (Geçirilebilir Vizon Ensefelopatisi)	Vizon
Chronic Wasting Disease (WD) (Kronik Zayıflatıcı Hastalık)	Geyik, Karaca

Daha sonraki çalışmalarda elde edilen 33-35 kd molekül ağırlığındaki PrP'nin, prionun en önemli komponenti olduğu ve infektiviteden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Son çalışmalarda bir sialogliko protein olan PrP27-30'un ise, PrP33-35 kd moleküler kitlenin daha büyük proteininin aminoterminalinden yaklaşık 67 aminoasidin çıkarılması ile ortaya çıkan, proteaza dayanıklı bir bölümü olduğunu göstermiştir (7,10).

Son zamanlarda normal hayvanlarda da bulunan 33-35 kd molekül ağırlığına sahip olan hücresel prion protein (PrPc)'den kaynak alan scrapie proteininin mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu anormal PrPc'nin scrapie ile ilgili form haline dönüşmesi işlemleri hala bilinmemektedir. İnfekte beyinde bulunan PrPsc, kısmen proteaz- K'ya dirençlidir. Buna karşın normal beyinde gen tarafından kodlanan PrPc tamamen hidrolize olmaktadır (7,8).

Prion proteininin, tek bir konakçı geni (PrPgen) tarafından kodlanmış olduğu bulunmuştur. Bu gen normal beyinde, infekte beyinde ve diğer bazı dokularda izole edilmiştir. Scrapie ile ilgili hastalıklarda hem proteaza dirençli (PrPsc) prion proteininin hem de endojen PrP genindeki varyasyonların, scrapie'nin inkübasyon süresini ve konağın duyarlılığını etkilediği, moleküler genetik alanındaki çalışmalarla kanıtlanmıştır (7,8,11).

Epidemiyoloji

Kuru: 1950'lerde ve 1960 başlarında Papua Yeni Gine'de Fore kabilesi arasında endemi yapan ilk insan prion hastalığıdır. Epidemiyolojik çalışmalar da, hastalığın insan cesedi yeme (yamyamlık) yoluyla geçirilmiş olabileceği öne sürülmüştür. Bu alışkanlıktan vazgeçildiğinden beri (1950 sonlarında) hiç bir yeni kuru olgusu oluşmaması inkübasyon periyodunun 4-30 yıl olabileceğini ima etmektedir (3,6,12).

Creutzfeld-Jakob hastalığı (CJD), demansın yaygın olmayan bir sebebi olup, çoğu populasyon çalışmalarında, yılda milyonda bir veya daha az kişiyi etkilediği gösterilmiştir. Kadınlar ve erkekler eşit oranda etkilenmektedir. Geçişin doğal mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Ancak vaka sayısının artması infeksiyonun iatrojenik kaynaklı olabileceğini kabul etmiştir. İnfekte donörlerden kontamine cerrahi aletler, kornea transplantları, dural greftler ve kontamine insan hipofiz hormonları, genç kişilerde CJD'nin orijini olarak vurgulanmıştır. İatrojenik geçişten sonra 14 ay kadar kısa ve 20 yıldan daha uzun inkübasyon periyodu rapor edilmiştir. Ailesel penetransı değişebilmekle beraber, tipik olarak otozomal dominant bir bozukluktur (3,6).

Gerstmann- strausler sendromu (GSS) son derece nadir olup, insidensi her yıl 100 milyonda bir veya 10'dur. Büyük çoğunluğunu otozomal dominant örnekli, familial olgular oluşturur. Hastalığın ortalama süresi 5 yıldır ve başlangıç ortalama yaşı 43-48 arasındadır (3).

Fatal Familial İnsomnia (FFI), otozomal dominant özelliktedir. Hastalığın başlangıcı yaşamın ortaları veya geç dönemleridir (35-61 yaş). Ortalama süre 7-25 aydır (3).

Scrapie, Büyük Britanya ve Avrupa kıtasında koyunların en önemli hastalığıdır. Elimizdeki verilerin hiç birisi, insan CJD'sinin kaynağı olarak scrapie'yi ima etmemektedir. Bununla birlikte BSE'nin son patlaması, açık şekilde scrapie- infekte koyun kemiklerinden hazırlanan unların ve kontamine etlerinin, çiftlik hayvanlarının yemlerine karıştırılmasıyla başlamıştır. Scrapie'nin koyunlardan çiftlik hayvanlarına ve diğer turnaklılara geçmesi insanlara da geçebileceği

endişesini doğurmuştur. Yıllarca yapılan çalışmalarda scrapie'nin insanlara bulaştığına rastlanmamıştır. Ancak bu ihtimal yoğun çalışma altındadır (6,7,14).

Bovine pongioform Encephalopatya, ilk defa İngiltere'de 1986 yılında bildirilmiştir. Daha sonra 1992 yılında İrlanda, İsviçre, Fransa, Umman Sultanlığı, Fakland Adaları ve Danimarka'da da bu hastalık (İngiltere kökenli olarak bildirilmiştir). Epidemiyolojik çalışmalar sığırların et ve kemik unu şeklinde protein içeren yemler aracı ile scrapie benzeri bir etkene maruz kaldığı yönündedir. Yem kontaminasyonu da scrapie etkenini yok etmeyen yöntemin kullanılmasından kaynaklanmıştır. BSE deneysel olarak bulaştırılabilen bir hastalıktır ve yalnızca sığır beyinde demonstre edilmiştir. Sütte, memede, semende ve kaslarda bulunamamıştır. Hastalık 2-11 yaş arasındaki yetişkin süt sığırlarında görülmüştür. En yüksek yaş insidansı 4-5 yaş grubudur. İnkübasyon periyodu, 2,5 yıldan 8 yıla kadar uzayabilmektedir (2,7).

Transmissible Mük Encephalopathy'nin, vizyonların kontamine sığır eti ile beslenmesinden ileri geldiği öne sürülmektedir (6).

Chronic Wasting Disease, ilk olarak 1967 yılında Colorado'da görülmüştür. İnfekte hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, hastalık nakledilebilir spongiform ensefalopati olarak tanımlanmıştır. BSE'deki gibi beslenmeye bağlı olmadığı gösterilmiştir. Kaynağı hakkında birşey hiç bilinmemektedir. İnkübasyon süresi çok uzundur ve daha çok geyik, karcı ve katırlarda görülmektedir (6,7).

PATOGENEZ

Spongiform ensefalopatilerin patogenezi araştırma çalışmalarının çoğu scrapie ile yürütülmüştür. Sağlam intestinal kanal, giriş kapısı olabilir de ajanın, koyunlarda deri yolu ile vücuda girdiği ortaya çıkmıştır. Ajan, ilk önce giriş kapısını direne eden lokal lenf bezlerinde çoğalır. Daha sonra dalak ve vücudun diğer lenfoid organlarında replike olur. Bazı hayvanlarda muhtemelen insanlardaki gibi vireminin olduğu belli olmuştur. Scrapie'li farelerde ajanın spinal korda periferik sinirler yoluyla çıktığı gösterilmiştir. Subkutanöz yol ile başlatılan bir deneysel infeksiyon seyrinde ajan sinir sistemine relatif olarak geç girmiştir. CJD'den ölen hastalarda infeksiyöz ajan içerdiği saptanan doku ve vücut sıvıları Tablo 2'de özetlenmiştir. Scrapie, etkilenen rodentlerden uterusu döllenme ile geçirilememiştir. Kuru ve CJD'li hiç bir gebe kadın hastalığı çocuğuna geçirmemiştir. Bununla birlikte koyunlar doğumdan sonra etkilenen hayvanlarda temasa ilaveten uterusu scrapie ile bariz şekilde infekte edilebilirler. Spongiform ensefalopatilerin hiçbirinde infeksiyöz ajanlara hücrel immün cevap veya antikor mevcudiyeti saptanmamıştır ve interferonlar bulunamamıştır (1,6,15).

PATOLOJİ

Spongiform ensefalopatilerin tamamı, SSS'nin progresif dejenerasyonu ile karakterizedir. Beyaz cevher tutulumu ve miyelin kaybı sekonder olabilir. Gri cevher tutulumu çok belirgindir (6).

Tablo 2. CJD'li Hastaların Salgıları, Vücut Sıvıları ve Dokuların İnfektivesi

Çok yoğun infeksiyöz ajan içeren dokular (>=%50)	Bazen infeksiyöz ajan içeren dokular (%4-33)	Nadiren infeksiyöz ajan içeren dokular
• Beyin	• Böbrek	• Kan
• Omirilik	• Karaciğer	• İdrar
• Göz	• Akciğer	
	• Lenf bezleri	
	• Dalak	
	• Bos	

Histopatoloji nöronal vakulaziyon olup, CJD'li insanlarda vakualizasyon, scrapie hastalık grubuna adını veren gri cevherin spongiös durumuna sebep olacak kadar ciddi olabilir. Nöron kaybına genellikle, astrosit liflerinin hipertrofi ve proliferasyonu eşlik eder. Kuru'da serebellum belirgin bir şekilde tutulur, belirgin purkinje ve granül hücre kaybı vardır. CJD'de serebellar dejenerasyon oluşursa da genellikle Kuru'daki kadar belirgin değildir (6,16).

Beyinde, proteaza relatif olarak dirençli anormal protein depolanması olup, bu ilk önce scrapie-associated fibriller (SAF) şeklinde morfolojik olarak, daha sonrada sodyum dodesil sulfat poliakrilamid jel elektroforezinde 27-30 kd moleküler kütleli tek protein bandı şeklinde tanımlandı. PrP27 -30 denilen bu protein özellikle uzun süreli hastalıkta, Kongo kırmızısı ile boyanan amiloid plakları oluşturmaktadır. Plaklar serebellumda dikkat çekecek derecede yaygındır fakat beyinde her yerde oluşur. Spongiform ensefalopatinin amiloid plakları, Alzheimer hastalığını andırır, fakat SFA/PrP'ye karşı hazırlanan antikorlar Alzheimer amiloidi ile reaksiyon vermez. Plaklar, CJD'li hastaların %15'inde, Kuru'lu hastaların %70'inde ve GSS'li hastaların muhtemelen tamamında beyinde bulunur (6,17,18).

KLİNİK

Kuru, tipik olarak başağrısı ve artralji ile sinsi olarak başlar. Progresif koordinasyon kaybı, ekstremite ve gövdenin serebellar ataksisi ve beyin sisteminin çeşitli işaretleri ile karakterizedir. Serebral kortikal tutulumun relatif olarak çok az klinik delili vardır ve belirgin demans yoktur. Hastalar progresif olarak güçsüzleşir ve bir yıl içinde pnömoni, sepsis, infekte dekübütüs ülseri gibi nedenlerle ölürlür (3,6).

CJD, ilk olarak 70 yıl önce tanımlanmıştır. İatrojenik olarak infekte olan genç adultler ve daha yaşlı adölesanlar bildirilsede, başlangıç yaşı ortalaması 57-62'dir. Kuruyu andıran klinik tablo ile kendini gösterir. Ataksi assosiyel inkoordinasyon ve ekstrapiramidal tablo sıklıkla belirgindir. Mental bozukluk tipik olarak hızla ilerler ve hastalığın başlangıcından ölümüne kadar olan süre, ortalama 7-9 aydır. Derin ve hızla ilerleyen demansa ilaveten, hastalığın diğer değişmeyen tablosu, miyoklonusun mecdiyetidir. Serebellar semptom ve bulgular ve vi-

sual bozukluklar belirgindir. Hastaların %40-80 kadarında hiperrefleksi, spastisite ve ekstensör plantar cevabı kapsayan kortikospinal işaretler vardır. Olguların %10-20'sinde gelişen nöbetler nadiren dominant tablodur ve tedaviye yatkındır. Hastaların %10 kadarında musküler atrofi ve fasikülasyonları içeren aşağı motor nöron semptom ve işaretleri gelişir (3,6).

GSS, son derece nadir bir hastalık olup tipik vakalarda serebellar tablo kliniğe hakimdir. İnkoordinasyon, yürüme güçlüğü, becerisizlik şeklindeki serebellar disfonksiyon belirtileri, ataksi, dismetri, tremor, nistagmus, dizartri gibi klinik bulgular vardır. Bazı ailelerde demans daha belirgindir veya birlikte ekstrapiramidal bulgular ve diğer bulgular vardır (3).

FFI, daha önceleri talamik demans olarak tanımlanan vakalarla benzer klinik ve patolojik özellikleri olmakla beraber familial insan prion hastalıklarının en son tanımlananlarından biridir. Hastalıkta, progresif uykusuzluk, disotonomi (hiperhidrozis, hipertemi, taşikardi, hipertansiyon) ve ataksi, miyoklonus, spastisite, hiperrefleksi ve disatriden oluşan bozuklukları oluşur. Hastalarda halüsinasyon, konfüzyon, hafıza bozuklukları, dikkat azalması oluşur fakat gerçek demans nadirdir (3).

BSE, ergin sığırların progresif seyirli nörolojik bir hastalığıdır. Klinik seyri yavaştır. Klinik belirtiler başlıca davranış, duruş ve yürüyüş anomalileridir. En sık görülen bulgu, huy ve davranışların değişikliğidir. Hayvanlar genellikle ürkek ve tedirgindirler. Diş gıcırdatma, sese ve dokunmaya karşı artan bir reaksiyon vardır. Arka bacaklardaki ataksi hayvan hızlı yürüdüğünde belirginleşir ve yürüyüş sallantılıdır. 2 hafta ile 6 ay arasında ölümle sonuçlanır (2,7).

Scrapie, koyunların merkezi sinir sisteminin kronik, progresif ve öldürücü bir hastalığıdır. Klinik olarak kaşıntı ve inkoordinasyon ile başlar. Deri lezyonları ve yün dökülmesi vardır. Yürümede anormallik ve bacaklarda ataksi gözlenir. Ölümle sonuçlanır (7).

CWD (Kronik Zayıflama Hastalığı), anormal davranışlar ve vücut kondisyonunun kaybı ile karakterizedir. Hastalıktan etkilenen hayvanlar açık ve

yetersiz beslenme sonucu vücut ağırlıklarının % 25-35'ini kaybederler.

TANI

Spongiform ensefalopatiler genellikle tipik klinik bulgular topluluğu ile yaşam sırasında teşhis edilir.

CJD'li hastalarda sıklıkla elektroensefalografi (EEG) anormallikleri vardır. Bu test tanıda son derece yardımcıdır. 4 aydan daha fazla süre devam eden hastalıkta tipik EEG değişikliğinin yokluğunda CJD tanısından şüphelenilmelidir. Ayrıca familial CJD vakalarında tipik EEG bulgusunun olmadığını ve GSS ve FFI'da da görülmediği bilinmektedir. Bilgisayarlı Tomografi (CT) sekansları CJD'de anormaldir. Ancak spesifik ve diagnostik değildir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI), CT'den daha duyarlıdır, ancak tanıda sınırlı kalmıştır. Hematolojik ve biyokimyasal testler sonuç vermez. Beyin omirilik sıvısında hücre sayısı normaldir ve protein orta derecede artmıştır ancak diagnostik değildir (3,6).

Jel'de BOS izoelektrik foküslenmesi ve çift boyutlu elektroforezis CJD'nin tanısında yararlı olmuştur. Gümüşleme yöntemi ile boyama CJD'li çoğu hastaların BOS'unda iki anormal polipeptidin varlığını ortaya çıkarır. Fakat Alzheimer hastalığında bu yoktur. Polipeptidler henüz idantifiye edilememiştir veya tam olarak sıralanamamıştır. Onlar açık şekilde SFA/PrP'ye veya onun prekürsörlerine veya diğer proteinlere bağlı değildir. BOS'da 130 veya 131 polipeptidin, mevcudiyeti Alzheimerin kuvvetle aleyhindedir (19).

Spongiform ensefalopatilerin kesin laboratuvar tanısı yalnızca beyin dokusundan yapılabilir. Hematoksinle eozin ile boyanan kesitlerde nöronal vakuolizasyonun değerlendirilmesine ilave astrositler ve amiloid için boyama tanıda yardımcıdır (20).

Tipik spongiform ensefalopatinin geçirilmesi için duyarlı hayvanlara beyin doku süspansiyonlarının intraserebral olarak inokülasyonu tanı koydurucu olmakla beraber son derece pahalı ve zaman alıcıdır (6).

Son zamanlarda, prion proteinlerine karşı monoklonal ve poliklonal antikorların mevcudiyeti biopsi veya otopside alınan beyin materyalinden Western Blot yöntemiyle PrP^{sc}'nin saptanmasını

sağlamıştır. İmmunolojik yöntemlerin hem sensitif hem de spesifik olduğu ortaya çıkmıştır. Familial CJD, GSS ve FFI'yı içeren hereditör prion hastalıklarında PrP genindeki mutasyonun idantifiye edildiği çok sayıda raporda bildirilmiştir. Sporadik CJD'li hastalarda PrP geninde hiç uyumlu mutasyon idantifiye edilememiştir. Bununla birlikte birkaç çalışmada sporadik ve iatrojenik CJD'de hastalığın geçişinde PrP geninin 120. kodonunda polimorfizmin rolü olabileceği öne sürülmüştür. PrP genindeki mutasyonların sayısı Familial CJD olgularında rapor edilmemişken, familial GSS'li olgulardan saptanmıştır (3).

TEDAVİ

Kuru, CJD, GSS ve FFI'nın değişmez şekilde öldürücü olduğu bilinmektedir. Günümüzde etkili hiç bir tedavi şekli bilinmemektedir. İdoxuridine, acyclovir, interferon, polianyonlar ve amfopetrin B gibi ajanların tamamı tedavide başarısız bulunmuştur (3).

Scrapie, BSE, CWD ve TME'de etkin bir tedavisi bilinmemektedir (2,7).

KORUMA VE KONTROL

Prion hastalıklarının kontajiyöz olduğuna ait hiç bir delil yoktur. İatrojenik vakalar infekte materyalin transplantasyonu, implantasyonu veya direkt inokülasyonu sonucu olmuştur. Kuru'nun sindirim yolu ile geçtiği ortaya çıkarılmıştır. Hem Kuru hem de CJD, bu yolla primatlara geçirilebilmiştir. Buna rağmen sindirim yolunun CJD, GSS ve FFI'nın yayılmasında önemli bir yol olduğuna dair hiç bir delil yoktur. Hayvan çalışmaları temelinde, insan dokularında da en yüksek infeksiyöz ajan konsantrasyonunun beyin, spinal kord ve gözde olması beklenir. İnsan feçesi, tükürük, balgam, vaginal sekresyon ve süten şimdiye kadar infeksiyöz materyal izole edilememiştir (3).

Spongiform ensefalopati ajanları ile kazara infeksiyonun laboratuvar personeli için riskinin çok düşük olduğu ortaya çıkmış olmakla beraber, hastalığın fatal ve ajanın dezenfeksiyona son derece dirençli olması ve de bu ajanları saptamadaki güçlükten dolayı, potansiyel olarak kontamine dokulara dikkatle temas edilmelidir. Lumbal ponksiyon, kan alma işlemleri yapılırken veya bu sıvılarla kirlenmiş materyal

ile temas söz konusu olacaksa, eldiven ve maske takılmalı, tek hasta için kullanımdan sonra çıkarmalı ve eller iyice yıkanmalıdır (3).

Prusiner ve ark. 15 atmosfer basınçta 121°C 4.5 saat otoklavda tutmanın dekontaminasyon için emin yol olduğunu öne sürmüşlerdir. UV, alkol solüsyonları, fenol ve formalin güvenilir değildir (3,6).

BSE, yeni bir hastalıktır ve üzerindeki araştırmalar devam etmektedir. İngiltere'de bir dizi koruyucu önlemler alınmış ve BSE'den şüphelenilen tüm sığırların mecburi kesimi, bunların imhası ile bu etlerin gıda zincirine girmesi önlenmiştir. Spongiform ensefalopatilerin hiç birinin sütle bulaştığının is-

patlanmamasına rağmen, Aralık 1988'den itibaren bu önlemlerin içine inek sütleri de ilave edilmiştir. Ayrıca 6 ayın üzerindeki yaşlarda kesilen tüm sığırların beyin, omurilik, dalak, timus, tonsilla ve barsaklarının insanlar tarafından tüketilmesi yasaklanmıştır. Sığır ve koyunlardan elde edilen serum ve ilaçlarla etkenin bulaşma olasılığının da olabileceği hatırdan çıkarılmamalıdır (2,12).

Türkiye'ye hastalığın taşınması riski az olmasına rağmen hastalığın uzun süre sonra ortaya çıkması, kanun dışı ithalat gibi konuların önem taşınması nedeniyle ilgili kuruluşların çok dikkatli olmaları gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Gajdusek D. Subacute spongiform encephalopathies: transmissible cerebral amyloidosis caused by unconventional viruses. In: Fields B, Knipe D(eds). Virology. New York. Raven Press. 1990: 2289-2324.
2. Öztürk F, Şimşek A. Sığırlarda Süngerimsi Beyin Hastalığı. Hayvancılık Araştırma Dergisi. 1993; 3(2): 117-119.
3. Tyler KL. Prion Diseases of the Central Nervous System. (Transmissible Neurodegenerative diseases). In: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice Infectious Diseases. 4 th ed. New York. Churchill-Livingstone. 1995: 881-87.
4. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie science. 1982; 216: 136-44.
5. Prusiner SB. Terminology. In: Prusiner SB, McKinley MP (eds). Prions. San Diego: Academic Press. 1987:37.
6. Asher DM. Spongiform encephalopathies. In: Balows A, Mausler W, Herrman KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). Manual of clinical microbiology. Sthed. Washington. 1991:1027-1032.
7. Özdemir V. Prionlar ve yaptıkları hastalıklar. Etlik Veteriner Mikrobioloji Dergisi. 1994; 5(7): 203-222.
8. Wolfgang K, Joklik D, Phil K. Subacute spongiform encephalopathies and unconventional agents. Zinsser Microbiology, 20 th. ed. Norwalk, Appilton - Large, 1991; 1212-15.
9. Cho HJ. Requirement of a protein component for scrapie infectivity Intervirology. 1980; 14: 213-216.
10. Tyler KL. Prions. In: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases. 4 th ed. New York. Churchill Livingstone. 1995: 1419-1423.
11. Chesebro B, Race R, Wehrly K. Identification of scrapie prion protein spesific mRNA in scrapie infected and uninfected brain. Nature 1985; 315: 331-333.
12. Klitzman RL, Alpers MP, Gajdisek DC. The natural incubation period of kuru and the episodes of transmission in three clusters of patients. Neuroepidemiology. 1985; 3: 3-20.
13. Hourigan JL. The scrapie control program in the United States. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1990; 196: 1679.
14. Kimberlin RH. Detection of bovine spongiform encephalopathy in the United Kingdom. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1990; 196: 1675-1679.
15. Hadlow WJ, Kennedy RC, Race RE. Natural infection of Suffolk sheep with scrapie virus. J. Infect. Dis. 1982; 146: 657-664.
16. Beck E, Dail PM, Davey AJ, et al. The pathogenesis of spongiform encephalopathies: an ultrastructural study. Brain 1982; 104: 755-786.
17. Bolton DC, McKinley MP, Prusiner SB. Identification of a protein that purifies with that scrapie prion. Science. 1982; 218: 1309-1311.
18. Piccardo P, Safar J, Ceroni M et al. Immunohistochemical localization of prion protein in spongiform encephalopathies and normal tissue. Neurology. 1990; 40: 518-522.
19. Harrington MG, Merrill CR, Asher DM, et al. Abnormal proteins in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob Disease. N. Engl. J. Med. 1986. 315: 279-283.
20. Kitamoto T, Ogomori K, Tateishi J, et al. Formic acid pretreatment enhances immunostaining of cerebral and systemic amyloids. Lab. Invest. 1987; 57: 230-236.
21. Alsan S. Prionlar ve "Çılgın inekler". Bilim ve Teknik. 1991; 279 (24): 58-60.