

# Prion Hastalıklarında Tedavi ve Korunma

Bülent Ahmet Beşirbellioğlu

## Giriş

Prion hastalıkları (transmissible spongiform encephalopathies=TSEs); insanlarda ve bazı hayvan türlerinde ortaya çıkan, santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıklarıdır. Koyunlarda “scrapie”, sığırlarda “bovine spongiform encephalopathy (BSE)”, insanlarda ise; “Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD)”, “Gerstmann-Straussler-Scheinker” sendromu, “kuru” ve “fatal familial insomnia” olarak isimlendirilen çeşitli klinik tablolara yol açarlar. Ölümcül seyredeler. Hümorale veya hücresele immünitele saptanamamıştır ve bulaşıcı oldukları deneysel olarak gösterilmiştir.

1996 yılından sonra birçok ülkeden BSE’li hayvanların ürünlerinin tüketimi ile ortaya çıktığı düşünülen ve “variant CJD (vCJD)” olarak isimlendirilen 100’den fazla olgunun bildirilmesiyle prion hastalıkları tüm dünyada önemli bir gündem konusu haline gelmiştir. Bu derlemede çeşitli kaynakların ışığı altında prion hastalıklarının tedavi ve korunma seçeneklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

## Tedavi

Bugün için insanlarda prion hastalıklarında kullanılmak üzere bilinen ve görüş birliğine varılmış farmakolojik bir tedavi yoktur. Hastalara sadece semptomatik tedavi uygulanmaktadır; ancak bu konuda in vitro çalışmalar halen devam etmektedir.

Bazı deneysel çalışmalarda, polianion pentosanpolisülfat, suramin ve heparin sülfat gibi maddelerin hayvanlardaki prion hastalıklarını geciktirdiği, yaşam süresini uzattığı ve hücre kültürlerinde PrPSc oluşumunu engellediği gösterilmiştir (1).

Non-opiyat bir analjezik olan flupirtin ile yapılan in vitro bir çalışmada, bu ajanın, prionların yaptığı nörotoksitasyonu azalttığı gösterilmiştir (2). Farelerle yapılan deneysel “scrapie” çalışmalarında, poliyen bir antibiyotik olan amfoterisin B ve bunun bir derivativesi olan MS-8209 oldukça etkili bulunmuştur. Fakat etki mekanizmaları konusunda kesin bilgiler elde edilememiştir (3,4).

Antiparaziter bir ilaç olan kinakrin ile yakın zamanda yapılan bir hayvan çalışmasında olumlu sonuçlar elde edilememesine karşın bir klinik çalışmada hafif de olsa umut verici sonuçlara ulaşılmıştır (5,6). İlaç geliştirme çalışmalarındaki ana hedefler genellikle, PrPC’den PrPSc’ye dönüşümü inhibe etmeye yöneliktir (7).

## Korunma

Yukarıda belirtildiği gibi bu hastalıklarda etkin bir tedavinin bulunmaması, korunmayı önemli kılmaktadır. Prion hastalıkları, hayvandan insana ve insandan insana bulaşabileceği gösterilmiş olan hastalıklardır (8,9). İnsandan insana

direkt temasla bulaştığına ilişkin bir kanıt yoktur; fakat invazif tıbbi girişimler sırasında bulaşabilir (10). Çeşitli hayvan çalışmalarında vücut bölgeleri veya çıkartılarında yoğunluklarına göre varlığı araştırıldığında, beyin, omurilik, göz dokuları ve barsak dokusunda yüksek yoğunlukta olduğu; lenforetiküler organlar, böbrek, karaciğer, akciğer, beyin-omurilik sıvısı (BOS)’ta nadiren saptandığı; dışkı, tükürük, balgam, vagina salgısı ve sütte ise hiç saptanmadığı gösterilmiştir (11,12).

Bu bilgilere dayanılarak insanlarda da aynı doku ve salgıların benzer şekilde bulaştırıcı olduğu ileri sürülmektedir.

Shaked ve arkadaşları (13)’nın yaptıkları bir çalışmada, infekte edilmiş hamsterler, BSE’li sığırlar ve CJD’li insanların idrarlarında prion proteininin bir izoformu gösterilmiş ve bu izoforma UPrPsc adı verilmiştir. İdrardaki proteinlerin kaynağının hemen daima kan olması ve bu izoformun, kanda bulunan proteazlara dirençli olması nedeniyle kanda da etken bulunabileceği iddia edilmiştir. Ancak, UprP injekte edilen hamsterlerde hastalık belirtilerinin gelişmediği gözlenmiştir.

Prion hastalıklarından korunmada aşılamanın bir etkisi yoktur. Çünkü bu etkenler immün sistemi uyarmazlar (14,15).

Korunma konusu aşağıdaki başlıklar altında ele alınacaktır: [1] Toplum sağlığı açısından yapılması gerekenler, [2] Risk grupları için önlemler, [3] Nozokomiyal bulaşmalara karşı önlemler, [4] Kişisel önlemler.

**Toplum sağlığı açısından yapılması gerekenler:** Toplum sağlığı açısından risk oluşturabileceği düşünülen tek prion hastalığı, halk arasında deli dana hastalığı olarak bilinen “sığır süngerimsi ensefalopatileri (bovine spongiform encephalopathy-BSE)”dir. Hayvanlarda, BSE’nin aşılmasının olmayışı ve uzun inkübasyon süresi, ülkelere hayvan giriş-çıkışları sırasında uygulanan karantina ve kontrol önlemlerini geçersiz kılmaktadır.

Sığırlarda BSE’nin oluşmasını önlemek için iki yaklaşım vardır. İlki, sığır yemi olarak hazırlanan et-kemik unu üretimini, ajanın tam olarak yıkılmasını sağlayacak şekilde yapmak; ikincisi ise sığır yemi olarak kullanılan besin maddelerinde et-kemik unu kullanımından kaçınmaktır.

İnsanlar için infektif doz ve hastalıklı dokularla temas sonucu bulaşma konusundaki bilgiler kısıtlı olduğundan; BSE şüphesi olan tüm hayvanların imhası önerilmektedir. Klinik olarak BSE tanısı konulanlar yanında, önceki iki yıl içerisinde soyunda BSE saptanmış olan nesiller de imha edilmelidir. Ayrıca, sürünün veya çiftliğin bir bölümünde bir BSE olgusu saptanırsa; o bölümdeki tüm hayvanların da imha edilmesi gerekir. Bu bağlamda, ileride alınacak olan önlemlere zemin oluşturması açısından hayvanların yeterince tanımlanıp belirlenmesi, hayvan yer değiştirmeleri konusundaki bilgilerin titizlikle kaydedilmesi ve hayvanlar arasında görülen olguların süreyansının yapılması gerekmektedir (16).

Dünya Sağlık Örgütü'nün, insanlarda BSE'nin oluşmasını önlemeye yönelik önerileri, aşağıdaki maddelerde özetlenmiştir: [1] BSE belirtileri gösteren hayvanların hiçbir dokusu insan veya hayvan besini olarak kullanılmamalıdır. [2] Tüm ülkelerde et-kemik unu üretimi, ajanın total olarak yıkılmasını sağlayacak şekilde yapılmalı veya hayvan yemi olarak et-kemik unu kullanılmamalıdır. [3] BSE bildirimini zorunlu bir hastalık olmalı ve sürekli bir sürveyans yapılmalıdır. [4] Hastalıkla ilgili hızlı tanı testleri geliştirilmeli ve epidemiyolojik araştırmalar yapılmalıdır. [5] İlaç endüstrisinde sığır materyallerinin kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. [6] Geyiklerde ortaya çıkan bir spongiform ensefalit olan "chronic wasting disease" belirtileri gösteren hayvanlardan elde edilecek hiçbir materyal insan veya hayvan gıdası olarak kullanılmamalıdır.

Toplum sağlığını ilgilendiren diğer bir konu da prion hastalığı bulunan ve ölen bir kişiye yapılacak işlemler ve alınacak önlemlerdir. Prion hastalığı ile ölen bir kişinin gömüldükten sonra çevreye bulaştırıcılığının olup olmadığı ve bulaştırıcılık varsa bunun ne kadar süre devam ettiği konusu belirsiz olduğundan, prion hastalığı tanısı almış veya kuşkulu hastaların ölümü halinde cesedin yakıldıktan sonra gömülmesi konusunun, ailesiyle görüşülmesi önerilmektedir (8).

**Risk grupları için önlemler:** Bilinen önemli risk grupları, cerrahlar (özellikle beyin ve sinir cerrahları), ameliyathane personeli, patoloji ve histoloji uzmanları, laboratuvar çalışanları, veterinerler, mezbahe işçileri ve kasaplar olarak sıralanabilir. Sağlık personeli olmak, tüm enfeksiyonlar açısından olduğu gibi, prion hastalıkları açısından da bir risk faktörüdür. Prion hastalıklarından korunmak için, sağlık hizmeti sırasında, bilinen ve her zaman uygulanması önerilen evrensel önlemler genellikle yeterlidir. Ancak, özellikle prion hastalığı şüpheli hastalarda yapılacak olan; materyal alımı (özellikle BOS), doku biyopsileri, cerrahi girişimler ve otopsielerde maske, çift kat eldiven, özel giysi ve gözlük kullanılmalıdır. İşlemler sırasında deriye herhangi bir bulaşma olması durumunda temas eden bölge 1N NaOH ile iyice silinmeli ve daha sonra suyla bolca durulanmalıdır. Ayrıca, prion enfeksiyonu şüpheli ölümlerde otopsiye başlamadan önce cesedin, otopsi bittikten sonra ise ortamın 1N NaOH ile yıkanması önerilmektedir (8).

Cerrahi girişimler veya otopsi esnasında ortaya çıkan doku artıkları ve hasta çıkartıları ile incelenmesi tamamlanmış olan laboratuvar örnekleri yakılarak imha edilmelidir (8). Bunun yanında, kuşkulu biyopsi materyalleri veya laboratuvar örnekleri, özel kaplar içerisinde laboratuvara gönderilmeli ve üzerlerine açıklayıcı uyarı yazıları yazılmalıdır (11,14). Histolojik preparatların tespit edildikten sonra konsantre formik aside batırılmasının, mikroskopik görüntüyü bozmadan prion bulaştırıcılığını önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (17). Mezbahe işçileri ve kasaplar için prion hastalıklarından korunmada, veteriner kılavuzluğunda çalışma ve diğer genel önlemler dışında alınacak olağanüstü önlemlere gerek yoktur.

**Nozokomiyal bulaşmalara karşı önlemler:** Nozokomiyal prion enfeksiyonlarına neden olan bulaşmalar, genellikle beyinden beyne inokülasyon, kornea, dura mater ve perikardiyal greft nakilleri şeklinde gerçekleşir (8). Kuşkulu donörlerden doku ve organ transplantasyonlarından kaçınılmalıdır. Kan transfüzyonuyla insandan insana bulaşma ke-

sin olarak bildirilmemiş olmasına karşın kuşkulu donörlerden kan alımı da yapılmamalıdır.

Food and Drug Administration (FDA), 2002 yılında yayımlanmış olduğu iki farklı rehberde kan ve doku-organ donörleri için özetle şunları önermektedir (18,19): [1] İngiltere'de 1980-1996 yılları arasında toplam olarak üç aydan fazla bulunmuş olan kişilerin kan veya doku-organ vericisi olarak kabul edilmemesi, [2] Aynı yıllar arasında İngiltere dışında Avrupa'da herhangi bir ülkede beş yıl veya daha fazla süre bulunmuş olanların da donör olarak kabul edilmemesi (örneğin, BSE epidemisi yıllarında Fransa'da tüketilen sığır etinin %5'inin İngiltere kaynaklı olduğu belirlenmiştir), [3] Avrupa'daki Amerikan askeri üslerinde (Türkiye de dahil) 1980-1996 yılları arasında toplam altı ay veya daha uzun süre görev yapmış olan personelin donör olarak kabul edilmemesi (bu üslerde bu yıllarda tüketilen sığır etlerinin tahminen %35'inin İngiltere kaynaklı olmasından dolayı), [4] Plazma ürünleri elde edilirken pek çok işlemden geçirildiğinden bulaşma riski azalmaktadır. Bu yüzden, İngiltere dışında Avrupa'da herhangi bir ülkede beş yıl veya daha fazla süre bulunmuş olanlardan plazma ürünü elde edilebilir. Fakat yine de 1980-1996 yılları arasında, İngiltere'de toplam üç aydan fazla bulunmuş kişiler veya Avrupa'daki Amerikan askeri üslerinde toplam altı aydan uzun süre görev yapmış olan personelden plazma ürünü elde edilmemesi, [5] İngiltere'de 1980'den sonra herhangi bir nedenle kan transfüzyonu almış olan kişilerin donör olarak kabul edilmemesi, [6] Sığır insülini ile bulaşma bildirilmemiş olmasına karşın 1980'den sonra İngiltere'de imal edilen sığır insülini kullanan hastaların donör olarak kabul edilmemesi. Ayrıca farklı bir kaynaktan daha önce insan kaynaklı hipofizer hormon tedavisi almış olanların donör olarak kabul edilmemesi de önerilmektedir (8).

Prion hastalığından kuşkuyla hastalara kullanılan aletlerin dekontaminasyonu için güvenilirliği ve geçerliliği en üstün olan yöntem, şüphesiz, "tek kullanım" ve kullanılan aletlerin yakılarak imhasıdır.

Tekrar kullanımını zorunlu olan aletler için Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri özetle şunlardır (10):

[1] Isıya dayanıklı aletler için otoklavlama veya kimyasal yöntem seçenekleri: a) Sodyum hidroksid (1N konsantrasyonda NaOH) içerisinde 121°C'de 30 dakika otoklavlama; daha sonra temizleyip, su ile durulayıp rutin sterilizasyona gönderme; b) Bir saat boyunca sodyum hidroksid içerisinde beklettikten sonra su içerisine aktarıp 121°C'de 60 dakika otoklavlama; daha sonra temizleyip rutin sterilizasyona gönderme; c) Bir saat boyunca sodyum hidroksid veya sodyum hipoklorit içerisinde beklettikten sonra su ile durulayıp açık ve boş bir küvet içerisinde 121°C veya 134°C'de bir saat otoklavlama ve daha sonra rutin sterilizasyona gönderme; d) Sodyum hidroksid içerisinde normal atmosfer basıncında 10 dakika kaynatıldıktan sonra temizleyip su ile durulayıp rutin sterilizasyona gönderme; e) Sodyum hipoklorit veya sodyum hidroksid içerisinde bir saat oda ısısında beklettikten sonra temizleyip durulayıp rutin sterilizasyona gönderme; f) 134°C'de 18 dakika otoklavlama.

[2] Yüzeyler ve ısıya duyarlı aletler için kimyasal yöntem seçenekleri: a) Dilüe edilmemiş 2N NaOH içerisinde bir saat beklettikten sonra silerek temizleyip su ile durulama; b) Sodyum hipoklorit veya sodyum hidroksitten etki-

lenebilecek yüzeyler için, tüm yüzeyin mekanik olarak temizlenmesi ve gluteraldehid, 4M guanidin tiyosiyanat, iyodoforlar, klor dioksit, sodyum dikloro-izosiyanürat veya 6M üre ile dekontaminasyonu (bu kimyasallar kısmen etkilidirler).

[3] Kumaş eşyalar için yöntemler: a) Sodyum hipoklorit veya sodyum hidrokside dayanıklı ufak parça kumaşlar bu solüsyonlardan birine daldırıldıktan sonra en az 121°C'de bir saat otoklavlanırlar; b) Sodyum hipoklorit veya sodyum hidroksiden zarar görebilecek kumaşlar veya büyük parça kumaşlar, 134°C'de bir saat otoklavlanırlar.

Tekrar kullanılacak olan kontamine aletler; sterilizasyondan önce alkol, formalin veya gluteraldehid gibi fiksantlarla temas ettirilmeli ve sterilizasyon işlemine kadar ıslak tutulmalıdır (10).

**Kişisel önlemler:** Risk grubunda bulunmayan bir birey için temel bulaşma, besinlerle gerçekleşir. Bu durumda "hangi besinler bulaştırıcıdır?" sorusu önem kazanmaktadır. Gıda olarak kullanılabilir materyallerden, esas olarak, beyin, omurilik ve barsak dokusu (içerdiği lenfoid doku yoğunluğundan dolayı) bulaştırıcıdır. Ayrıca lenforetiküler sistem, dalak ve diğer periferik organlarda da prion birikimi ve bulaştırıcılık gösterilebilmiştir (12). Sütte bulaştırıcılık gösterilememiştir. Yukarıdaki bilgiler ışığında kas dokusu güvenli gibi görünmektedir.

Kişisel önlemlerle ilgili olarak "hangi besinlerden sakınılmalı?" sorusunun kesin ve ayrıntılı yanıtı, kaynaklarda toplu olarak ifade edilememektedir. Sonuç olarak, kişisel korunma konusunda, hayvansal besinlerin risk yoğunluğu sırasına göre dizilimi kabaca şu şekilde yapılabilir ve buna göre önerilerde bulunulabilir: 1° riskli: beyin, barsak dokusu; 2° riskli: sakatat, kemikli et; 3° riskli: parça et, kıyma ve sucuk-sosis gibi türevleri (kıymaya ve türevlerine sakatat dokusu katılmaması koşuluyla); 4° riskli: süt ve ürünleri.

### Kaynaklar

1. Diring H, Ehlers B. Chemoprophylaxis of scrapie in mice. *J Gen Virol* 1991; 72:457-60
2. Perovic S, Pergande G, Ushijima H, et al. Flupirtine partially prevents neuronal injury induced by prion protein fragment and lead acetate. *Neurodegeneration* 1995; 4(4):369-74
3. Beringue V, Lasmez CI, Adjou KT, et al. Inhibiting scrapie neuroinvasion by polyene antibiotic treatment of SCID mice. *J Gen Virol* 1999; 80:1873-7
4. Mange A, Nishida N, Milhavet O, et al. Amphotericin B inhibits the generation of the scrapie isoform of the prion protein in infected cultures. *J Virol* 2000; 74:3135-40
5. Collins SJ, Lewis V, Brazier M, Hill AF, et al. Quinacrine does not prolong survival in a murine Creutzfeldt-Jacob disease model. *Ann Neurol* 2002; 52:503-6
6. Furukawa H, Takahashi M, Nakajima M, Yamada T. Prospects of the therapeutic approaches to Creutzfeldt-Jacob disease: a clinical trial of antimalarial quinacrine. *Nippon Rinsho* 2002; 60:1649-57
7. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997; 278: 245-51
8. Steelman VM. Creutzfeldt-Jacob disease: recommendations for infection control. *Am J Infect Control* 1994; 22:312-8
9. Will RG. The transmission of prions to humans. *Acta Paediatr [Suppl]* 1999; 433:28-32
10. WHO. *Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies*. WHO/CDS/CSR/APH/2000.3. Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland, 23-26 March 1999
11. Tyler KL. Prions and prion diseases of the central nervous system (transmissible neurodegenerative diseases). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice in Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1971-85
12. Beringue V, Lamoury F, Adjou KT, et al. Pharmacological manipulation of early PrPres accumulation in the spleen of scrapie-infected mice. *Arch Virol [Suppl]* 2000; 16:39-56
13. Shaked GM, Shaked Y, Inbal ZK, et al. A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J Biol Chem* 2001; 276:31479-82
14. Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jacob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1994-2004
15. Schonberger LB. New variant Creutzfeldt-Jacob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Infect Dis North Am* 1998; 12:111-21
16. *Joint WHO/FAO/OIE Technical Consultation on BSE: Public Health, Animal Health and Trade*. OIE Headquarters, Paris, 11-14 June 2001
17. Taylor DM. Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: a review. *Vet J* 2000; 159:3-4
18. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cjdvcjd.pdf>
19. [http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/02/briefing/3868B1\\_11.pdf](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/02/briefing/3868B1_11.pdf)