

Creutzfeldt- Jakob Hastalığının Yeni Bir Varyantı

A NEW VARIANT OF CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE

M.Refik MAS*, Uğur SAĞLAMKAYA**, Ümit ATEŞKAN***, Fikri KOCABALKAN****

* Yrd.Doç.Dr.GATA İç Hastalıkları BD, Öğr. Üy.,

** Dr.GATA İç Hastalıkları BD, Uzm. Öğr.,

*** Dr.GATA İç Hastalıkları, Uzm. ve Geriatri BD, Uzm. Öğr.,

**** Prof.Dr.GATA İç Hastalıkları BD, Başk., ANKARA

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD), nöropatoloji kitaplarında küçük bir bölümde bahsedilen bir antite olmaktan çıkmış ve şu anda sığır eti ve ürünlerinin güvenilirliği hakkındaki uluslararası tartışmaların odak noktası olmuştur. 1990'dan beri Ulusal CJD Sürvelians Ünitesi, İngiltere'de bovin spongiform ensefalopati'nin (BSE), insanlara geçişini etkileyen CJD paternindeki değişiklikleri incelemektedir. Bu incelemeler sonucunda yeni bir prion hastalığı veya "deli dana hastalığı"nın farkına varılmış ve İngiltere başta olmak üzere bir çok ülkede enfekte dokuların yenmesi sonucu insanlara geçebildiğinden endişe duyulmaya başlanmıştır. Will ve arkadaşları, böyle bir değişikliği ortaya koymuşlardır (1).

CJD, bulaşıcı spongiform ensefalopatiler veya prion hastalıklarının en yaygın klinikopatolojik subtipidir. Klasik olarak CJD, hızlı progresyon gösteren myoklonusla beraber demans ile ortaya çıkar. Çoğu hastalarda psödo-periodik keskin kompleksler gösteren karakteristik EEG bulguları vardır ve akinetik mutizm ile 3-4 ay içinde ölümlü sonuçlanır. Serebellar ataksi, ekstrapiramidal bozukluklar, kortikal körlük ve piramidal bulgular bu tabloya eşlik eder. Rutin laboratuvar tetkikler ve BOS incelemeleri genellikle normaldir. Görüntüleme yöntemleri, diğer durumları ekarte etmek için gereklidir, fakat kesin teşhis için kullanılamazlar. Otopside ortaya konulabilen klasik histolojik bulgular triadı, spongiform vakuolizasyon, astrositik proliferasyon ve nöron kaybıdır. %5 vakada amiloid plakların birikimi gözlenir. Atipik vakalarda ise tanıda güçlükler ortaya çıkmaktadır. 1986'da Harrington ve arkadaşları, jel elektroforez yöntemiyle BOS'ta tesbit edilen iki proteini (130 ve 131 olarak adlandırılmıştır) CJD için sensitif ve spesifik bir marker olarak bildirmişlerdir. Fakat rutin tanı yöntemi olarak uygulanamamıştır. Son zamanlarda Hsich ve arkadaşları, bu markerları 14-3-3 proteinleri olarak adlandırarak, BOS'ta immünassay ile çalışmışlar ve CJD teşhisini kuvvetle desteklediğini iddia etmişlerdir(2). Akut viral ensefalit ve stroke gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç veren bu yöntemin, klinik olarak demans bulunmayan hastalarda bir tarama testi olarak kullanılamayacağı vurgulanmıştır. Demans bulunan

hastalarda oldukça spesifik ve sensitiftir. Bununla birlikte fazla sayıda hastada analiz yapmak ve hastalığın gidişinde ne kadar erken pozitifleştiğini araştırmak gerekmektedir. Spekülatif bir yaklaşımla, bu testin ancak sınırlı sayıda merkezde yapılabildiği ve örneklerin uzun sürede bu merkezlere ulaştırılabildiği göz önüne alınırsa, bu proteinlerin BOS'taki stabilitesi bize CJD'nin seyirinde rolleri olabileceğini düşündürülebilir. Diğer nörolojik dejenerasyon ile giden hastalıklarda da testin pozitif olması, 14-3-3 proteinlerinin nöral hasarın basit markerları olduğuna işaret etmektedir(3).

Prion hastalıkları, deney hayvanlarına inokülasyon veya gıda yoluyla geçirilebilen nörodejeneratif hastalıklardır. Nükleik asit içermeyen enfeksiyöz bir partikül olan prion protein (PrP) 20. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş tek bir gen (PRNP) tarafından kodlanmaktadır. PRNP geninin normal sellüler izoformu olan PrPc 'nin fonksiyonu bilinmemektedir. PrPsc , PrPc 'deki yapısal değişiklik sonrasında ortaya çıkan hastalıkla ilgili patolojik izoformdur. İnsandaki prion hastalıkları, kalıtsal, sporadik ve kazanılmış olmak üzere üç formda karşımıza çıkabilmektedir. %15 kadarı kalıtsaldır ve hepsi otozomal dominant özelliktedir. Bu hastalığı taşıyan bütün ailelerde 20. kromozomda yerleşmiş olan PrP geninde (insanlarda PRNP olarak belirtilir) kodlanmış mutasyonlar mevcuttur. Nokta mutasyonları veya insersiyonları içeren geniş bir mutasyon grubu son zamanlarda karakterize edilmiştir (4). Prion hastalığının küçük bir bölümü iyatrojenik yollar sonucu ortaya çıkmaktadır. Bilinen iyatrojenik yollar, insan kadavra hipofizi kökenli GH veya gonadotropin preparatları ile tedavi, duramater veya korneal greft kullanılması ve uygunsuz olarak sterilize edilmiş beyin cerrahi aletlerinin kullanılmasıdır. Bununla birlikte insan prion hastalığının büyük bölümü sporadiktir ve etiyolojisi bilinmemektedir. Bu formun bütün dünyadaki yıllık insidansı 1/1.000.000'dir.Ortalama başlangıç yaşı 65 civarındadır ve 30 yaş altında nadir görülür. Bu sporadik vakaların PRNP'nin somatik mutasyonu veya PrPc' nin PrPsc'ye spontan konversiyonu gibi nadir bir olay sonucunda ortaya çıktığı şeklinde spekülasyonlarda bulunulmuştur. Alternatif bir hipotez, bu vakaların insan veya hayvan prionlarının çevresel kaynaklarına maruz kalma ile ortaya çıktığı şeklindedir.Fakat epidemiyolojik bulgular ile desteklenmemiştir (5). İatrojenik ve sporadik CJD vakalarının her ikisi de, belirgin bir şekilde genetik olarak hassas bireylerde ortaya çıkmaktadır. 129.parçasında metionin veya valin bulunan insan PrP'si yaygın bir pro-

Geliş Tarihi: 18.01.1997

Yazışma Adresi: Dr.M.Refik MAS
GATA İç Hastalıkları BD,
ANKARA

tein polimorfizmi göstermektedir. Yerlilerde daha sık olan metionin aleli için % 38 homozigotluk, %51 heterozigotluk ve valin aleli için %11 homozigotluk tespit edilmiştir (6). Sporadik CJD lerin büyük kısmı bu polimorfizm için homozigot bireylerde ortaya çıkmaktadır (7). Hipofizer hormona bağlı olarak gelişen iyatrojenik CJD vakaları, çoğunluğu valin için homozigot olmak üzere benzer bir polimorfizm göstermektedirler (8,9). Prion üretmesinin şu andaki modeli, etkileşen türler ideal primer yapıya sahip oldukları zaman en etkili şekilde yürüyen bir işlem olan PrPc' nin PrPsc'ye dönüşümünde PrPsc'nin hızlandırıcı bir kalıp şeklinde davranmasıdır (10). Böyle bir model, kodon 129 heterozigotlarının neden prion hastalığı için düşük riske sahip olduklarını açıklayabilir.

YENİ BİR VARYANT

BSE konusuna ilk olarak İngiltere'de 4 mandıra çiftçisinde gözlenen CJD vakası sebebiyle ilgi duyulmuştur (11). Bununla beraber bu vakalar tipik sporadik CJD'ye benziyorlardı. 1995'in sonlarında ergenlik çağındaki 2 tane sporadik CJD vakasının bildirilmesi üzerine endişe artmıştır (12,13). İlave olarak her iki vakada, olağan dışı bir şekilde CJD'de sadece %5 oranında görülen Kuru tipinde plaklara rastlanmıştır. Will ve arkadaşları şimdi aynı tabloyu gösteren 8 yeni vaka ekleyerek toplam 10 hastada daha önce tanımlanmamış spesifik bir nöropatolojik profil bildirmişlerdir (1). Ayrıca bu vakalar erken yaşta olmaları, olağan dışı klinik seyirleri ve tipik EEG bulgularının olmaması ile klasik CJD'den farklıdır. Bu bulgular bu vakaların CJD'nin yeni bir klinikopatolojik varyantını gösterdiği ihtimalini ortaya çıkarmaktadır. Hastalar davranışsal ve psikiyatrik bozukluklara sahiptirler ve erken ataksi gözlenir. Ataksi, tipik sporadik CJD'ye göre daha uzun sürer. Bu özellikler davranış değişiklikleri ve progresif ataksinin baskın olduğu Kuru'yu hatırlatmaktadır. İyatrojenik CJD, kadavra kaynaklı GH kullanılmasında olduğu gibi prionlarla periferik inokulasyon sonucunda ortaya çıkar ve sıklıkla psikiyatrik bozukluk öncesi progresif ataksi gözlenir. Yabancı duramater veya cerrahi aletler vasıtasıyla direkt olarak prionların inokule olduğu iyatrojenik vakaların, CJD'nin tipik progresif demans sendromundaki özellikleri göstermesinden dolayı klinik başlangıcın enfeksiyon yolu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bu yeni vakaların en belirgin özellikleri, geniş plak formasyonu ve prion proteinin immün boyanma paternidir. Hiçbir hastada iyatrojenik bulaşma yolu veya PRNP mutasyonlarıyla ilgili risk faktörü bulunmamıştır. Olağan dışı nöropatolojik özelliğin, genç yaşa bağlı olması muhtemeldir. İngiltere dışında 14 CJD vakasının sadece birinde plaklar gösterilmiş ve Gerstmann-Straussler-Scheinker sendromu ihtimali ortaya çıkmıştır. Bu vakaların dördünde PrP plaklarının varlığını gösteren bir bulgudan bahsedilmemiştir. Polonya'da tespit edilen 27 yaşındaki bir hastada ve İngiltere'den 16 yaşında bir hastada immün sitokimyasal boyama ile plak formasyonu tespit edilememiştir. Will ve arkadaşlarının 10 vakasındaki plak dağılımı ve spongiform değişiklik, rutin ışık mikroskopu ile de belirgin olarak görülmektedir. Yeni bulgular patolojik profilin basit bir şekilde yaşla ilgili bir özel-

lik olmadığını düşündürmektedir. Daha önce genç yaşta CJD vakaları izole olarak bildirilmiştir ve çoğunda klinik benzerlik gözlenmemiştir (14-17). 2 tanesinde nöropatolojik inceleme yapılmış ve karakteristik bulgulara saptanmamıştır. BSE epidemisinin iyi bilinmesiyle birlikte, vaka soruşturmasının üzerinde durulması sonucunda İngiltere'de genel CJD insidansı artmıştır. Geçmişte bu yaşlarda progresif bir nörolojik tablo ile ölen hastalarda nekropsi yapılmış olsaydı, kesin nöropatoloji ortaya konulabilirdi. Diğer Avrupa ülkelerinde ayrıntılı CJD sürveyansına rağmen, genç kişilerde CJD insidansında herhangi bir artış saptanmamıştır. Yukarıda bahsedilen 14 vakanın 3 tanesi Polonya'da bir Subakut Sklerozan Panensefalit çalışması sırasında tespit edilmiştir (18). CJD ünitesinin ilk amacı, insanlarda BSE geçişine bağlı olarak CJD'de herhangi bir değişikliğin varlığını saptamak olmuştur. İngiltere'de potansiyel yeni bir CJD formunun gözlenmesi böyle bir ilişki ile uyum göstermektedir. Ortak nöropatolojik profilin bulunması, inkübasyon periyodu ve fare modellerindeki nöropatolojik profil esas alınarak tespit edilen koyun scrapie'sinde olduğu gibi ortak bir patojen türüne bağlı bir enfeksiyona işaret etmektedir (19). Eğer bu vakalar BSE etkenine bağlı ise ve ayırıcı nöropatolojik özelliklerden sorumlu ise daha önce farkedilmemiş bu hastalık varyantının neden 45 yaşından önce gözlemlendiği belli değildir. Yaşlılarda bu varyantın yokluğu, etken ile yaşa bağımlı bir etkileşmeye, yaşlılardaki düşük hassasiyete ve özellikle demansın sık olduğu yaşlı popülasyonda hastalığın bu varyantının yanlışlıkla teşhis edilememesine bağlı olabilir.

Bu gözlemlere göre günümüzde daha önce tanımlanmamış bir CJD varyantının, sadece 45 yaş altında ortaya çıktığına inanılmaktadır. BSE ile direkt bağlantıya ait bulgular yoktur. Özellikle genç yaşta ölen kişilerde böyle farklı bir nöropatolojik patern eskiden gözden kaçmış olabilir. BSE ve CJD arasındaki ilişkinin kanıtlanması hayvan transmisyon çalışmalarına ve devam eden epidemiyolojik incelemelere bağlıdır. Eğer nedensel ilişki varsa, CJD'nin yeni varyantına ait birçok vakanın ortaya çıkması muhtemeldir. Şimdiye kadar herhangi bir bulgu olmamasına rağmen insan prion hastalığına ait bu vakaların sığır prionlarının alınması ile tetiklendiği şeklinde bir tartışma ortaya çıkmaktadır. Eğer bunlar BSE geçişini gösteriyorsa, bu yaş grubunda ortaya çıkışının sebebi ve hiçbir vakada BSE'de gözlenen diyet ve mesleki faktörlerin olmamasının sebebi araştırılması gereken konulardır. Mezbaha işçilerinin, sığır prionlarına kaza ile maruz kalmaları sebebi ile risk grubu olmaları ve oral yola göre daha kısa inkübasyon süresine sahip olmaları beklenebilir. Bununla beraber hangi gıda maddelerinde özel sığır sakatatları olduğu hakkında çok az şey bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmaları kolaylaştırmak ve yüksek risk gruplarını belirlemek için yüksek titreli BSE maddelerinin ayrıntılı bir listesine ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek titreli materyallerin genç kişiler tarafından yenmesi muhtemeldir. Bununla beraber, kuzular, domuzlar ve tavuklar da BSE ile kontamine gıdalara maruz kalmış olabilirler. BSE nin bu türlere doğal geçişi hakkında herhangi bir bulgu olmasa da, diyetle geçiş konusunda uyanık olmak gerekir. Bundan sonraki vaka sayısı konusunda tahmin yapmak için çok erkendir. Bununla be-

raher bu 10 vakada, bulaşmanın İngiltere'de özel sığır sakatat kanunu çıkmadan önce 1980'lerin ortaları ve sonlarında olduğunu kabul edersek, 5-10 yıllık bir inkübasyon periyodu karşımıza çıkacaktır (1). Kuru için en kısa inkübasyon periyodu 4,5 yıldır. O zaman neyi araştıracağımızı ortaya koymamız gerekmektedir. Açıkcası, hastalığın prodromu nonspesifiktir ve geniş kitleleri ilgilendirdiğinden birçok kişi tedaviye ihtiyaç duyacaktır. Genç bir kişide serebellar ataksi ile beraber davranışsal ve psikiyatrik bozukluk varlığı, bu tabloyu yapan sebep olmasından dolayı ileri araştırmayı gerektirir. Hızlı progresyon olması, bu hastaların ayırt edici özelliğidir. En yararlı yöntem olan ve CJD için karakteristik bulgular gösteren EEG, maalesef bu yeni sendromda anormal EEG bulgularına rağmen karakteristik değildir. Görüntüleme yöntemleri, diğer hastalıkları ekarte etmek için esastır. Bazı vakalarda T2 ağırlıklı MRI, talamus ve bazal ganglionlarda yüksek sinyal gösterebilir de, bu bulgular çok az hastada bulunmaktadır (20).

Prion hastalıklarının bir türden diğerine geçişi zordur. Çünkü inoküle edilen hayvanların sadece küçük bir bölümünde ilk pasajda uzun inkübasyon periyodlarından sonra hastalık oluşmaktadır (21). Çeşitli türler arasında BSE'nin geçişinin gösterilmesi bireysel CJD vakalarının BSE transmisyonu yoluyla ortaya çıkıp çıkmadığını belirlemeyi sağlayabilir. Bununla beraber şu anda CJD'nin insan prionunun bir veya daha fazla farklı türleri tarafından oluşturulup oluşturulmadığı bilinmemektedir. İnsan prion türlerinin tam bir spektrumunu belirlemek gerekli olacaktır. Sadece insan PrP'i taşıyan transgenik fareler kısa inkübasyon periyoduna sahip bir seri insan prion izolatlarına duyarlı gözükmektedir ve CJD'ye sebep olan insan prion türlerini belirlemek ve karakterize etmek için çalışmalar sürmektedir (22,23).

Epidemiyolojik araştırmalar tabloyu açığa kavuşturacaktır Bir prion hastalığının epidemik olduğunu göstermek için ayırıcı tanıyı hızlandırmak ve potansiyel kan ve organ donörlerinin taranması amacıyla, erken tanı yöntemlerini saptamak gerekmektedir. Şu andaki deneysel yaklaşımlar, BSE geçişinin olup olmadığını tespit etmek için yeterlidir. Sığırlardaki BSE, diğer türlere geçiş sonrası anormal olarak kalıcı fenotipik özelliklere sahip tek bir prion tipi ile ortaya çıkıyor gibi görünmektedir (24). İnsanlara geçiş ile de bu tablo gözlenmektedir. Transmisyon çalışmaları insan prionlarına daha hassas olan konvansiyonel ve transgenik sıçanlarda bu genç vakaların bazılarındaki tür tipini belirlemek için yürütülmektedir. Şimdiki iddia, insanlar için BSE 'nin muhtemel bulaşıcılığı konusunda bir teori geliştirmektir. İlk önce sığır kaynaklı implante materyallerin (sentetik olmayan cerrahi sütürler gibi) veya sığır serumu veya serum albumininin sentezi ile ilgili enjeksiyon preparatlarının (viral aşılarda gibi) güvenilirliğinin sağlanması için harekete geçildiğini biliyoruz. Bu sebeple enfeksiyonun oral yol ile bulaşma ihtimali üzerinde durduğumuzda şu sorular akla gelmektedir:

- 1- On vakadaki hastalık oral yolla mı bulaştı?
- 2- Prion alımında konağın hangi hücre tipi rol aldı?
- 3- Barsak permeabilitesine etki eden faktörler önemli mi?

- 4- Koinfeksiyonlar erken savunma ile bağlantılı mı?
- 5- Lokal mukozal immünite için daha fazla çalışma gerekiyor mu?
- 6- Prion transport ve replikasyonunda lenforetiküler ve sinir sisteminin rolleri nelerdir?
- 7- Spinal kord fonksiyonu etkilenmiyor mu?
- 8- Hastalığın başlangıcını ne tetikliyor?
- 9- İnsana adapte olan prionun, kendi strain tip profili var mı?

Yaklaşık olarak bir çay kaşığı kadar yüksek derecede enfektif sığır eti konsantresi (çok yüksek titrede pişmemiş materyalden hazırlanmış et ve kemik yemeği) bir inekte BSE oluşması için yeterlidir. Prionlar yapışkandır ve agregasyona meyillidirler. Sığırlar için böyle önemli bir risk, bir ot yığınından oluşan öğünün içinde bir kutu iğne gibidir. Eğer BSE insanlara bulaşabiliyorsa, olası enfektif oral doz tam olarak hesaplanamaz(25). 1980'lerin ortalarında ve 1990'ların başlarında İngiltere'de başarılı kontrol sağlanmadan önce çoğu yiyecekler içinde enfekte sığır beyni ve diğer sakatatlar bulunmaktaydı. Bu materyallerin yenmesi ile BSE prionları sindirim sistemine alınıyor olabilir. Isıya dirençli olmaları sebebiyle pişirme derecelerine karşı prionlar korunurlar(26,27). Prionlar ve beraberindeki proteinler midenin savunma mekanizmalarına kimyasal olarak dirençlidirler ve relatif proteinaz rezistansları sebebiyle, Peyzer plaklarındaki lenforetiküler sistem tarafından yeterli miktarda barsak boyunca alınırlar (28). Barsak epitel permeabilitesini etkileyen faktörlerin (alkol, NSAİD, lokal inflamasyon gibi) bu evredeki prion alımını etkileyip etkilemediğini bilmiyoruz. Patagonezde ilk olarak bir ortam hücre tiplerini de bilmiyoruz. Konak savunma mekanizmaları, zaman zaman enfeksiyöz mononükleoz, kızamık veya influenza sebebiyle bozulabilir ve efektif makrofaj fonksiyonu da bozulur. Enfekte prionlar, bir konak-antikör cevabı oluşturmuyor gibi görünmektedir. Bu durumlarda AIDS 'in bazı evrelerinde olduğu gibi prionlar uygun bir makrofaj cevabı bulmakta, korunmuş bir ortam sayesinde dalak gibi diğer organlara taşınabilmektedirler.

Prionlar, çoğu hücrede bulunan ve özellikle nöronlarla bağlantılı olan konak PrP'sinde yapısal değişiklikler yaparak çoğalıyor gibi görünmektedirler. PrP transforme olmaya başlamakta ve lokal lenfatik sistemde sayıları artmaktadır. Makrofajlar içinde korunmuş taşınma ile bu iddianın son basamağı açıklanamaz; çünkü prionlar büyük oranda immün sistemde yakalanırlar ve beyine serbest olarak giremezler. O zaman, poliomyelit modeli zihnimizde canlanacak, prionların nörotropik yol ile spinal kord nöronlarından yukarı doğru, beyine gittikleri düşünülecektir. Yeni hastalıkta erken lokal bulguların olmaması, periferik sinir sistemi veya spinal kordda lezyon oluşmadığını, fakat anormal PrP'nin özellikle beyinin bazı bölgelerinde ve serebellumda (eğer Kuru ile doğru bir paralellik varsa) aşırı miktarda meydana geldiğini düşündürmektedir. Kuru 'da olduğu gibi 4 yıldan 30 yıla kadar değişen bir inkübasyon periyoduna sahip uzun bir süreç, prionların beyine yavaş penetrasyonu ve belirgin serebral bulgular gelişene kadar orada replikasyonu için gerekli kabul edilmektedir(29). Scrapie'de sinir sistemi ve lenforetiküler sistemde etkenin replikasyon dinamikleri karşılaştırılmış ve tartışılmıştır(30,31). Bu yeni ortaya

çıkan spongiform ensefalopati, orta derecede hızlı bir progresyonla ölüme sonuçlanmaktadır. Bunun sebebi anormal PrP üretiminin artması, anormal PrP eşğine ulaşılması veya şimdiye kadar etkili olan konak kontrol sisteminin gittikçe bozulması olabilir. Eşik kavramı pek kabul edilmemektedir, çünkü bu yeni spongiform ensefalopatide o kadar fazla anormal PrP üretilmesine rağmen klinik tablo ortaya çıktıktan sonra hala CJD'den daha yavaş ilerlemektedir. Bununla beraber varyant, daha genç yaş grubunu tutmaktadır. O halde diğer mekanizmalardan biri nasıl tetiklenebilir? Bu mantıkla tekrar normal savunma veya klirens sistemlerini etkileyen koenfeksiyon, kofaktörler veya antiprion mekanizmaları ileri sürülmektedir. Önemli bir basamak, siçanlardaki tür toplama çalışmaları ile belirlenebilen bu spongiform ensefalopatinin prion etkeninin BSE profiline sahip olup olmadığını kontrol etmektir(24). "Şu anda insana uyum sağlamış bu türün kendi profili var mıdır?" sorusu cevap beklemektedir.

TARTIŞMA

CJD'nin hikayesi dramatiktir. Zaman zaman nörologlar tarafından tanı konulan belirsiz bir hastalık iken, Gadjuzek ve arkadaşlarının çalışmaları ile çok uzun süreli bir inkubasyon perioduna sahip ve transmisyonu mümkün bir antite şeklinde ortaya çıkmıştır. Böylece yavaş virüs kavramı öne sürülmüş ve ileri araştırmalar için ve dejeneratif demans fizyopatolojisi hakkındaki bilgilerimizi arttırmak için itici güç olmuştur. Bir enfeksiyon ajanını araştırmanın değeri yoktur ve yerini prion hastalığı kavramı almıştır. Bu hastalıklar, moleküler biyoloji tekniklerinin etkisi altına girince güzel ve saf bir model ortaya çıkmıştır. Protein yapısında sentez sonrası bir değişiklik patojeniktir ve proteininin normal hücre sel formunda benzer bir değişikliği indükleyerek kalıp görevi yapabilir. Paradoksik bir gözlem, hastalığın kalıtsal, aktarılabılır ve sporadik olabilmesidir. Prion hastalığının nonfamilial formu nadir bir olay sonucu veya patojenik proteinle karşılaşma sonucu ortaya çıkabilir. Bu tür vakaların gerçekten artıp artmadığı, yoksa konunun üzerindeki dikkatin artışına bağlı olarak mı teşhis konduğu bilinmemektedir.

Prion hastalıklarında protein moleküllerinde yapısal bir değişikliği içeren model diğer hastalıklar için de önem ifade etmektedir. Anormal beta-amiloid proteini ile karakterize Alzheimer hastalığı birçok benzerlikler göstermektedir (32). Santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıklarının moleküler düzeydeki araştırmalarındaki önemli ilerlemeler doğru teşhisi arttırmış ve nörologlara gelecekteki tedaviler hakkında biraz iyimserlik aşılamıştır.

KAYNAKLAR

- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperowitch A, Poser S, Pocchiarri M, Hofman A. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in UK; *Lancet* 1996; 347:921-5.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies; *N Engl J Med* 1996; 335:924-30.
- Collinge J. New diagnostic tests for prion diseases. *N Engl J Med* 1996; 335:963-6.
- Collinge J, Palmer MS. Molecular genetics of human prion diseases; *Phil Trans R Soc Lond B* 1994; 343: 371-8.
- Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt - Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature; *Neurology*; 1987; 37:895-904.
- Owen F, Poulter M, Collinge J, Crow TJ. Codon 129 changes in the prion protein gene in Caucasians; *Am.J. Hum. Genet.* 1990; 46: 1215-6.
- Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Colunge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1991;352: 340-2.
- Colunge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991; 347: 1441-2.
- Brown P, Cervenakova L, Goldfarb MD, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine; *Neurology* 1994; 44: 291-3.
- Pruisner SB, Scott M, Foster D, et al. Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication; *Cell* 1990; 63:673-86.
- Smith PEM, Zeidner M, Ironside JB, Estibeiro P, Moss TH. Creutzfeldt-Jakob disease in a dairy farmer; *Lancet* 1995; 346:898.
- Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16 year old in the UK; *Lancet* 1995;346:1155.
- Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Colunge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 18 year old in the UK, *Lancet* 1995;346:1155-56.
- Monreal J, Collins GH, Masters CL, et al. Creutzfeldt Jakob disease in an adolescent; *J.Neuro Sciences* 1981;52:341-50.
- Brown P, Cathala F, Labauge R, Pages M, Alary JC, Baron H. Epidemiologic Implications of Creutzfeldt-Jakob disease in a 19 year old girl; *Euro J Epid* 1985; 1:42-7.
- Packer RJ, Comblath DR, Gonatas NK, Brno LA, Apbury AK. Creutzfeldt-Jakob disease in a 20 year old woman; *Neurology* 1980;30:492-6.
- Berman P, Davidson GS, Becker LE. Progressive neurological deterioration in a 14-year-old girl; *Pediatr. Neurosci* 1988; 14:42-9.
- Kulczycki J, Jerdzejowska H, Gajkowski K. Creutzfeldt-Jakob disease in young people; *Europeon J Epid* 1991; 7: 501-4.
- Bruce ME, Mc Connell I, Fraser H, Dickinson AG. The disease characteristics of different strains of scrapie in Sinc congenic mouse lines; implications for the nature of the agent and host control of pathogenesis; *J Gen Virol* 1991; 72: 595-603.
- Zeidler M, Will RG, Ironside JW. Magnetic resonance imaging is not a sensitive test for Creutzfeldt-Jakob disease; *BMJ* 1996; 312: 844.
- Pattison IH. Experiments with scrapie with special reference to the nature of the agent and the pathology of the disease; *US Government Printing* 1965;249-57.
- Collinge J, Palmer MS, Sidle KCL, et al. Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein; *Nature* 1995;378:779-83.
- Telling GC, Scott M, Mastrianni J, et al. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein; *Cell* 1995;83:79-90.
- Bruce M, Chree A, Mc Connell I, Foster JP, Pearson G, Fraser H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice-strain variation and the species barrier; *Philos Trans R Soc. Lond B Biol Sci*; 1994; 343: 405-11.
- Dealler SF, Lacey RW. Transmissible spongiform encephalopathies: the threat of BSE to man; *Food Microbiol* 1990;7: 253-79.
- Taylor DM. Inactivation of SE agents; *Br med Bull*; 1993;49. 810-21.
- Taylor DM. Deactivation of BSE and scrapie agents: rendering and other UK Studies; In: Bradley R, Marchant B, eds. *Transmissible spongiform encephalopathies*; Brussels: CEC 1995.
- Pruisner SB. Prion diseases of humans and animals; *JR coll. Physicians Lond.*1994 .28 (suppl) 1-30.
- Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of kuru in the native population; *N Eng J Med* 1957;257; 974-8.
- Kimberlin RH, Waliker CA. Incubation periods in six models of intraperitoneally injected scrapie depend mainly on the dynamics of agent replication within the nervous system and not the lymphoreticular system; *J Gen Virol* 1988; 69: 2953-60.
- Kimberlin RH. Unconventional slow viruses. In: Collier LH, Timbury MC, eds. *Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity*; vol.4 8th ed.London:Edward Arnold, 1990:671-93.
- Rosor MN. Catastrophe, chaos and Alzheimer's disease; *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29:412-8.