

## **Creutzfeldt-Jacob hastalığı (CJD)**

*Aydın M. Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (CJD) Ed. Cengiz, Mısırlıgil, Aydın. Tıp ve dış hekimliğinde genel ve özel Mikrobiyoloji. Konu 128. Sa:1073-1076. Güneş yayınevi, Ankara, 2004.*

Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) bir prion hastalığıdır. Bu hastalık 1920'lerden beri insanlarda ve hayvanlarda görülmesine rağmen, 1960'lardan sonra detaylı olarak tanınmaya başlanmıştır. Bulaşıcı olduğu 1968'de şempanzeler arasında hastalığın yayılmasıyla anlaşılmıştır. CJD esas olarak prion proteinlerinin sebep olduğu, hızla ilerleyen, öldürücü nörodejeneratif bir hastalıktır ve bulaşıcı spongiform ensefalopati olarak sınıflandırılabilir.

Prionlar ile ilgili detaylı bilgi Konu-6'da verilmiştir. Hayvanlarda scrapie, sığır spongiform ensefalopati, mink ensefalopati ve wasting hastalığı; insanlarda ise Kuru hastalığı diğer prion ile oluşan spongiform ensefalopatilerdir.

### **VİRULANS ve PATOGENEZ:**

Prion bulaştıktan sonra konağın lenfosit ve monositlerinin içerisine lokalize olur. Granülosit, trombosit ve eritrositlerin içerisinde bulunmaz. Plazmada serbest halde bulunmaz. Dalakta ve diğer lenfoid dokularda replike olur, beyinde birikir.

CJD prion'unun yapısında normalde suda çözünebilir bir prion proteini (PrPC) vardır. Bu proteinin aminoasit sekansında spontan konversiyonlar veya somatik mutasyonlar olur ve zamanla başka bir proteine dönüşür. Bu yeni protein suda çözünmeyen ve daha stabil olan  $\beta$ -pleated (PrPCJD) formudur. Hastalık yapıcı olan protein budur.

Asemptomatik hastaların nöral dokularında PrPCJD bulunmaz. Klinik yakınmalar başladığında beyin omurilik sıvısında ve biyopsilerde PrPCJD tespit edilebilir. Proteazlara dirençli olan bu form, normal prion proteininin izoformudur. Western blot tekniği ile PrPCJD proteinin 4 fragmanı bulunduğu kısmen aydınlatılabilmektedir.

Hangi mekanizma ile ensefalopatilere sebep olduğu kesin değildir ama muhtemelen anti-PrPCJD antikorlar nöral dokularda tahribata sebep olmaktadır.

Bir görüşe göre bu prion, sağlıklı insanların kanlarında hiç bulunmaz ve eğer bulaşma gerçekleşirse derhal hastalığı başlatır. Diğer bir görüşe göre, bu prion çocukluk yıllarında doğal ortamdan veya aşı gibi kan ürünleriyle organizmaya girmekte ve hiç bir hastalık yapmadan latent durumda yıllarca kalmaktadır. Sağlıklı görünen insanlarda CJD prionu kanda çok düşük titrede ömür boyunca bulunabilmektedir ve ancak duyarlı bireylerde hastalık sebebi olmaktadır. Genetik faktörler ciddi bir predispozisyon sebebidir. İnsanın 20.inci kromozomunun üzerindeki bulunan PrP geninin senil sebeplerle veya spontan mutasyonlar ile, 129.uncu kodonundaki methionine - valine arasındaki bir translokasyon (yer değiştirme) o insanı CJD hastalığına karşı duyarlı hale getirmektedir. Belkide bu prion organizmada çok önceden beri bulunmakta ve böyle bir mutasyonu takiben hastalık yapmaktadır.

### **YAPTIĞI HASTALIKLAR ve KLİNİK BULGULAR**

Hastalık ilk başlarda fevkalade sessiz ve subklinik seyrederek. İlk belirtileri myoclonus, presenil veya senil demans, ilerleyici motor fonksiyon bozukluklarıdır. Bu şikayetler artarak yaklaşık 1 sene içerisinde ölümle sonuçlanır. Bazen 2-6 ay içerisinde ölüm görülür. Bu grup hastalıkların diğer adı prion demansı, bulaşıcı degeneratif encefalopati ve infeksiyöz

serebral amiloidoz'dur. 129.uncu kodondaki poliorfizm ile bu hastalıkların hepsine bağışık veya duyarlı olunabilir.

### **TANI ve TEDAVİSİ**

Hastalık genellikle otopside tanı konulacak atipik şikayetler ile ilerler. Semptomlar birçok hastalığı düşündürecek kadar geneldir, tedaviye fırsat bırakmayacak kadar hızlı gelişebilir. Zaten belirli bir tedaviside yoktur. Bu sebeple sadece şüphelenilen vakalarda erken tanı koymak mümkündür. Serebrospinal sıvının selüler profilindeki değişimler tanı koyduracak kadar özgül değildir. Ama serebrospinal sıvının protein profilindeki değişim identiktir. Serebrospinal sıvıda 14-3-3 veya 14-2-2 proteinin varlığı CJD düşündürmelidir. EEG bulguları şüpheli sonuçlar veriyorsa nöroimmün tetkikler ile veya biyopsi ile nöral dokuda PrPCJD proteinin tespit edilmesi kesin tanıdır. Başarılı olan ve hastalığı iyileştiren bir tedavisi bilinmemektedir. Gelecekte bulunması muhtemel tedavi muhtemelen genetik olacaktır.

### **BULAŞMA:**

Bulaşma hasta dokulara temas eden materyalin sağlıklı insanın organizmasının derin dokularına doğrudan teması ile mümkün olmaktadır. Günlük kullanım eşyaları, odanın duvarları, döşemelerden ve insanlar arası temas yoluyla veya solunum yoluyla bulaşmaz. Bulaşması için prion'un konak dokulara penetre olacak şekilde invaze olması gerekir. CJD hastası ile doğrudan temas ile hastalık bulaşmamaktadır. Fakat otopsi yapıldıktan sonra CJD ile kaybedilen hastaya dokunmak sakıncalıdır.

Daha çok cerrahi malzemeler ve transplantasyon yolu ile bulaşmaktadır. Ayrıca 250 den fazla hastada iyatrojenik bulaşma rapor edilmiştir. Bu vakalar prion ile kontamine olmuş nörocerrahi aletler, büyüme hormonu enjeksiyonları, kornea grafitleri ve EEG elektrotları ile olmuştur. Bütün bu aletler kullanımdan önce otoklavlanmış olmalarına rağmen prionu taşıyabilmektedir. Rapor edilen CJD vakalarının içerisinde bilinen ve detaylı takibi yapılan 100 vaka vardır. Bunlardan 76 tanesi hipofiz büyüme hormonu enjeksiyonu ile bulaşmıştır. 25 tanesi dura mater implantı, 4 tanesi nöroşirurji aletleri, 4 tanesi gonadotropin enjeksiyonu, 2 tanesi kornea transplantı, 2 tanesi ise EEG elektrotlarıyla bulaşmıştır.

Kan ve kan ürünleri ile bulaştığı tartışmalıdır. CJD hastası olan insanların kanı fare beynine enjekte edilerek hastalık bulaştırılamamıştır. Ama aynı yöntemle primatlar hastalandırılabilir.

Kan transfüzyonu ile insandan insana bulaşma rapor edilmemiştir. Ama kan transfüzyonu ile bulaşma olabileceğini düşündüren şüpheli vakaların sayısı yüksektir. Transfüzyon sonrası ortaya çıkan ve sebebi bilinmeyen spongiform ensefalopatiler CJD hastalığı olarak yorumlanmıştır. Kan transfüzyonu sonrası gelişen çok sayıda şüpheli CJD vakaları yanında, CJD hastalarından alınan kanın yanlışlıkla verildiği bireylere hastalık bulaşmamaktadır.

Bir raporda, CJD hastası bir şahıs 20 yıl boyunca, hasta olduğu farkedilmediği dönemde 27 kişiye 35 ünite kan vermiş, bu insanların 17 tanesi hiç bir nörolojik yakınması olmadan başka sebeplerle ölmüş, 2 tanesinde zayıf bir nörolojik yakınması olmuş, 8 tanesi 5 sene sonra CJD hastası olmuşlardır. Başka kayıtlarda CJD hastalarından yanlışlıkla kan alan 147 hastanın 80 tanesi CJD dışı sebeplerle ölmüş, 25 tanesinin ölüm sebebi ise tespit edilememiştir.

Sık kan transfüzyonu yapılan veya diyalize giren hastalarda yaygın olmayışı sadece yaşlı bireylerde görülmesi ve bölgesel olması sebebiyle kan yoluyla insandan insana bulaşmadığını gösterir, ama hayvan deneyleri kan yolu ile bulaşmayı doğrulamaktadır.

Eldeki bilgilere göre bu prion kan yolu ile bulaşmaktadır ama sadece duyarlı bireylerde hastalık oluşturmaktadır.

### **EPİDEMİYOLOJİ:**

Dünyada görülme sıklığı 1 yılda, milyonda 0.5-1.0 dir. Sporadiktir. Hastaların büyük kısmı 1 yıl içinde ölür. 3 epidemiyolojik formu vardır: 1. Sporadik formu en sık (%85)

görülen şeklidir, 2. Ailesel formu 129 uncu kodundaki kromozomal mutasyon ile gelişir %5-10 sıklıkla görülür. 3. infeksiyöz/iyatrojenik form ise %1 den daha az sıklıkla görülür. Hastaların %85'inde bulaşma kaynağı tespit edilemez. Hastaların geri kalan %5-15'inde ise kalıtsal prion protein genlerinin mutasyonu ile ortaya çıkar. Bu durumda bu hastalık otosomal dominant geçişli olan Gerstmann-Straussler-Scheinker sendromu veya fatal familial insomnia hastalığı adını alır.

CJD hastalığı 60-70 yaşlarında yaygındır. Kanada'da 1979 –1993 yılları arasında CJD sebepli 334 ölüm bildirilmiştir. %85'i 60 yaşın üzerindedir. Diğerleri 30 –60 yaşındadır. CJD bir yaşlılık hastalığı olmasına rağmen, İngiltere'deki sığırlarda bu prionun daha infeksiyöz olan yeni bir varyantı (nv-CJD) rapor edilmiştir. Bu varyant insanlara bulaşmıştır. Bu varyant ile hastalanan ve 40 yaşının altında olan 14 vaka rapor edilmiştir.

İyice detaylandırılmamış sayısız CJD vakası yayınlanmıştır. Sadece Japonya'da 1 yılda 40 vaka rapor edilmiştir. Avustralya, Kanada, Almanya, İtalya, Yeni Zelanda, İspanya, İngiltere ve Amerika hastalığın en yaygın olduğu ülkelerdir. Ülkemizde CJD vaka raporu bulunmamaktadır. Ya yoktur veya farkına varılmamıştır.

### **STERİLİZASYON ve KORUNMA YOLLARI**

Bu mikroorganizmayı çok kısa sürede inaktive edecek herhangi bir sterilizasyon yöntemi bilinmemektedir. Otoklavlamaya dirençlidir. Bilinen birçok antiseptik ve dezenfektan maddeye dirençlidir. Bu prionun etkisiz hale getirilmesi için CDC tarafından şu yöntemler önerilmektedir:

1. Aletleri 1N NaOH içine koyarak 121°C de 30 dakika otoklavlamak en kesin yöntemdir. Bu işlem sırasında NaOH etrafa sıçratılmamalı otoklavın kapağı açılırken çıkan gaz koklanmamalıdır.

2. Aletleri 1N NaOCl (Sodyum hipoklorit metaller için koroziftir) veya NaOH içerisinde 1 saat beklettikten sonra yıkanarak otoklavlanabilir. Bu işlem sırasında aletlerin 1 veya 2N NaOH veya NaOCl içerisinde 1 saat bekletilmesi prion spesifik dekontaminasyon adını alır.

Beyin, omurilik ve göz dokuları en infeksiyöz dokulardır. CJD hastasının bu dokularına temas etmiş bütün aletler prion spesifik dekontaminasyondan geçirilmelidir. Sonra otoklavlanmalıdır. Daha az infeksiyöz olan organlar dalak, akciğer, lenf bezleri, plasenta, böbreklerdir. Bu dokular ile temas eden cerrahi aletler CJD prionu ile kontamine kabul edilmelidir.

### **DİŞHEKİMLİĞİNDE CJD**

Yeterince kesin bir delil bulunmasa bile, CJD'in kan yolu ile bulaşabilme ihtimali dişhekimliği açısından yeterince tedirgin edicidir. Dişhekimliği kendi kliniğinde mümkün olduğu kadar tek kullanımlık aletler ile çalışmalı, sterilizasyon kurallarına harfiyen riayet etmelidir. Kan ile temas eden aletler tek kullanımlık değilse prion spesifik dekontaminasyondan geçirilmelidir.

#### **KAYNAKLAR:**

1. Brown P. Can Creutzfeldt-Jakob disease be transmitted by transfusion? *Current Opinion in Hematology*,1995;2:472-7.
2. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic pre-disposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 1991;337:1441-2.
3. Deslys JP, Lasmezas CI, Billette de V. *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 1996;347:1332.
4. Heye N, Hensen S, Muller N. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet*, 1994;343:298-9.
5. Klein R, Dumble LJ. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*, 1993;341:768.
6. Kretschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, *et al.* Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*, 1996;53:913-20.
7. Manuelidis L. The dimensions of Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfusion*, 1994;34:915-28.
8. Maura NR, Neil RC, Elizabeth ES *et al.* Is Creutzfeldt-Jakob Disease Transmitted in Blood? *Emerging Infectious Diseases*, 1997, 3(2): 102-.
9. Tateishi J. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood and urine into mice. *Lancet*, 1985;2:1074.