

DELİ DANA HASTALIĞI**(MAD COW DISEASE, BOVINE SPONGIOFORME ENCEPHALOPATHY)****Hasan AYÇİÇEK¹****Hasan Tansu AKTAN¹****GİRİŞ**

Bovine Spongiforme Encephalopathy (BSE), ilk kez 1986 yılı Kasım ayında İngiltere'de saptanmasından sonra yoğun bir şekilde dünya gündemine oturmuş ve özellikle Büyük Britanya'da günümüze kadar dramatik gelişmelere yol açarak bölgedeki sığır popülasyonunun onda birinin yok olmasına neden olmuştur. Bugün bile hala bazı sınırları koruyan BSE, dünyanın gündemi ile birlikte deli dana, deli inek, delibaş hastalığı gibi adlarla Türkiye'nin de gündemine gelmiştir. Bugün gerek halk sağlığı gerekse hayvancılığın korunması açısından, hastalığın tanıtımı, kamuoyunun bilinçlendirilmesi ve izlenmesi gereken iç ve dış politikaların yönlendirilmesi gibi konularda bilim adamlarının üzerine önemli görevler düşmektedir (1, 2).

Hastalık geniş çapta epidemik şekilde İngiltere'de sınırlı kalmış ve bu ülkede son derece önemli ekonomik kayıplara neden olmuştur. Hastalığın önemini kısa sürede farkına varan diğer ülkeler ciddi politikalarla hastalığın girişine engel olmaya çalışmışlardır. Bugün bile hastalığın ortaya çıkışı, tanısı ve sorumlu ajanın doğası konusunda birçok tartışmalar ve açıklanamayan noktalar bulunmaktadır.

Ülkemizde belirli bir program izlenmeden gerek canlı hayvan gerekse karkas şeklinde ithalatların yapıldığı dikkate alındığında, konunun çeşitli platformlarda sürekli gündeme getirilerek yeni gelişmelerin duyurulması, başta halk sağlığı olmak üzere hayvan sağlığı ve ülke ekonomisi açısından oldukça önem taşımaktadır.

ETİYOLOJİ

İnsanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde görülen bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler (prion hastalıkları) Tablo 1'de sunulmuştur (3).

Tablo 1. Bulaşıcı spongiform ensefalopatiler (prion hastalıkları)

İnsan hastalıkları

Kuru
Sporadik Creutzfeldt-Jakop hastalığı (CJD)
Ailesel Creutzfeldt-Jakop hastalığı
Yeni-varyant Creutzfeldt-Jakop hastalığı (nv CJD)
Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı
Ölümcül ailesel uykusuzluk (fatal familial insomnia)

Hayvan hastalıkları

Scrapie (koyun ve keçi)
Bovine Spongiforme Encephalopathy (sığır)
Bulaşıcı vizon ensefalopatisi
Geviş getiren vahşi hayvanların bulaşıcı spongiform ensefalopatisi
Kedigillerin spongiform ensefalopatisi

Hastalığın etiolojisinde scrapie ile ilişkili teori, prion teorisi, virion (virino) teorisi ve genetik kaynağa dayalı olmak üzere birçok teoriler bulunmaktadır.

Önceleri İngiliz epidemiyologlar BSE'yi koyun ve keçilerin scrapie hastalığına bağlamışlardır. Bugüne kadar BSE'nin sebebi olarak kabul edilen esas teori, 1997 Nobel ödülü sahibi A.B.D.'li

¹GATA Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bilim Dalı Başkanlığı, Etilik, Ankara

Geliş tarihi: 07.09.2001 Kabul edilmiş tarihi : 21.11.2001

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr.Hv.Vet.Hekim Bnb.Hasan AYÇİÇEK, GATA Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bilim Dalı Başkanlığı, Etilik, Ankara

Stanley Prusiner tarafından bildirilen prion teorisi- dir. Teoriye göre; değiştirilmiş prionlar hastalıktan sorumludur. Prusiner, bulaştırıcılığın bir protein ile birlikte bulunduğunu göstermiş ve nükleik asitleri etkileyen işlemlerin büyük çoğunluğuna dirençli küçük protein yapısındaki infeksiyöz partikülleri tanımlamak için prion terimini önermiştir (4). Prionlar, en küçük viruslardan bile 100 kat daha küçüktürler. Ultraviyole (UV) ışınla- maya, iyonize radyasyona, çinko iyonlarına ve yüksek ısıya oldukça dirençlidirler. Prionların mikroorganizma olmadıkları halde insan ve hay- vanlarda kronik, ilerleyici ve ölümcül ensefalitler meydana getirebildikleri bildirilmektedir (5).

BSE ve bu gruptaki diğer insan ve hayvan hastalıklarında merkezi sinir sisteminde spesifik bir amiloid protein (PrPsc) oluşumu ve birikimi gözlenir. Bu proteinler hücre içinde scrapie associated fibril protein (SAF) olarak birikirler. Buna neden olarak proteolitik enzimlere karşı kısmi direnç gösterilmektedir. Bu tip proteinler BSE'nin infeksiyöz etiyolojisine işaret etmekte- dirler (6, 7, 8). İnfektif ajanın kendi kendine çoğal- mak için konak hücresine girerek hücre çoğalma mekanizmasını gasp ettiği veya konağın porion proteinini kendine benzeterek onu kendi formu içine soktuğu bildirilmektedir (9, 10).

Virion teorisine göre, ajan varyasyon ve mu- tasyonları ile mikrobiyel ajanlara çok benzemektedir. Henüz identifiye edilmiş olmamasına rağmen genomun nükleik asid olduğu sanılmaktadır. Bu nedenle bazı yazarlar ajanın muhtemelen bir virus olduğunu fakat alışlagelmiş bir yapıda olmadığını öne sürmektedirler (11). Scrapie ajanlarının UV ışınlarını tutma özelliği, varsayılan nükleik asid genomun çok küçük olduğunu göstermektedir. Mevcut büyüklüğün infeksiyöz bir ajan için gerekli bir komponent olan proteinin kodlanması için çok küçük olduğu bilinmektedir. Bu durum, genomu korumak için gerekli olan proteinin konakçı tarafından kodlandığı "virino" hipotezini kuvvetlendirmiştir. Virinolar, bilindiği üzere tak- sonomik olarak viruslar ile viroidler (protein kodla-mayan veya ihtiyaç duymayan bitki patojenleri) arasında bir yer teşkil etmektedir (12).

Virino hipotezi yandaşları spesifik bir nükleik

asid varlığının kanıtlarını aramaktadırlar. Prion teorisine sahip çıkanlar ise suşlardaki varyasyon ve mutasyonların dayanak noktalarını aydınlat- maya ihtiyaç duymaktadırlar (11). Son on yılda prion teorisi konusunda güçlü kanıtlar elde edilmesine rağmen BSE ajanının çok sayıda suş şekillendirme yeteneği, virino hipotezine önemli dayanak sağlamaktadır (13). Bugün için BSE'nin genetik orijinli bir hastalık olmadığı gerçeği kabul edilmektedir (14).

Geçmişte İngiliz Hükümet yetkilileri BSE'nin sebepleri ile ilgili bütün alternatif teorileri ret etmiştir. Fakat önceki politika yerini çok sayıda farklı anlayışların ve teorilerin desteklenmesi anlayışına bırakmıştır. Sonuç olarak, alışılmışın ötesindeki bu tip hastalıkların bir süre daha etiyolojik sınırlarını koruyacağı düşünülmektedir.

Ajanın doğası:

Etken tam olarak karakterize edilememiş olup, scrapie ajanına benzemekte ve biyolojik, fiziksel, kimyasal karakterleri virus özelliklerine uymamaktadır. Etkenin önemli özellikleri; yıllar sürebilen uzun kuluçka süresi, ısı, uv-ışınlar, iyonize ışınlar, asidik pH ve proteolitik enzimlere karşı yüksek direnç, nükleik asidin bulunmayışı veya çok küçük oluşu, oral yolla bulaşmasının üstünlüğü, humoral veya hücrel immün mekanizmayı harekete geçirmemesi ve hücre kültürlerinde izole edilememesidir (14-16).

Yapılan ısı hassasiyet çalışmalarında, BSE ile infekte sığır beyni 134 ve 138°C'de 60 dk süreyle otoklavlandıktan sonra yapılan rodent testleri sonucunda tam inaktivasyon sağlanamamıştır. Aynı şekilde 160°C kuru sıcaklıkta 24 saat sonunda infeksiyözitesini kaybetmediği saptanmıştır. Ayrıca BSE ile infekte sığır beyni homojenizatlarının 2 M NaOH ile 120 dk muamelesi etkenin tam olarak inaktivasyonunu sağlamazken, 15.500 ppm aktif klor içeren sodyum hipoklorit ile inaktivasyon sağlanabilmiştir. Bu özellikleri nedeniyle bu grupta yer alan ajanlar uzun yıllar alışılmamış (unconventional) viruslar olarak tanımlanmışlardır (17).

BSE'nin deneysel olarak laboratuvarda yetiştirilen kemiricilere ve primatlara bulaştırılması

mümkün olmuştur. BSE'nin bulaşıcı tabiatı ilk olarak farelerde gösterilmiştir. İnfekte sığır beyinlerinin intraserebral olarak verilmesinden yaklaşık 300 gün sonra farelerde scrapie'ye çok benzeyen bir hastalık tablosu ortaya çıkmıştır. Farelerde sadece infekte beyin yedirilerek oral yolla bulaşma oluşturulmuş, bunun dışında tüm infekte ekstraserebral dokular ve sütlerle oral yoldan bulaşma gerçekleştirilememiştir (18).

Sığırlarda infeksiyonun deneysel olarak bulaştırılması beyin, omurilik, retina ve ileum ile sınırlıdır. İnfekte beyin sığırlara intraperitoneal ve intraserebral olarak verildiğinde 500-600 gün sonra klinik tablonun geliştiği görülmüştür. Koyun ve keçilere ise benzer yollarla nakledilebilmiştir. Bu çalışmalar sığırlarda bulaşmanın doğal yolu hakkında fikir vermektedir. BSE'nin scrapie benzeri bir ajan tarafından meydana getirildiğine kesin gözüyle bakılmaktadır. Zira BSE'li sığırların beyinlerinden izole edilen fibriller scrapie'de görülen proteinlere benzemektedir. (8,19).

EPİDEMİYOLOJİ

BSE ilk kez 1986 yılı Kasım ayında Wells ve arkadaşları tarafından İngiltere'de saptanmıştır (1). Hastalığın geçmişiyle ilgili yapılan incelemelerde 1985 yılı Nisan ayında da az sayıda BSE vakalarının oluştuğuna dikkat çekilmiştir. Haziran 1988'de ihbarı zorunlu hastalıklar arasına sokulmuştur (8,15,20,21).

İngiltere'de sonraki yıllarda etkilenen sığırların sayısı hızla artarak 1986'da 16 olan sayı, 1989'da 7.000'e ve 1992'de zirveye ulaşarak 36.000'e yükselmiştir. 1986-2000 arasında yaklaşık olarak 180.000 olgunun görüldüğü bildirilmiştir. Hastalığın ve lezyonların birbirlerine benzemesi, hızla yayılması ve olguların İngiltere'de yaygın olarak görülmesi, epideminin bir odaktan başladığına işaret etmektedir (3).

Epidemiyolojik araştırmalar BSE'nin kaynağı ile ilgili teoriler arasında en çok kabul göreni scrapie'li koyun karkaslarından yapılmış et ve kemik unları ile beslenme olmuştur (20,22). Fakat 200 yıldır scrapie hastalığı İngiltere'de olmasına ve 60 yıldan beri et ve kemik unları

sığırlara yedirilmesine rağmen BSE neden 1980'li yıllarda patlak verdi? Sorusuna cevap aranmıştır. Epideminin ortaya çıkışı, 1970'lerde gıdaların hazırlanmasındaki değişikliklerden sonradır. Bu dönemde petrol krizi nedeniyle yakıttan tasarruf etmek için rendering teknolojisinde fırınlama yerine, devamlı ısıtma yöntemine geçilmiştir. Bu durum elde edilen son ürünlerde ajanın canlı kalmasına ve kalıcı bulaştırıcılığa olanak sağlamıştır (14,20).

Hastalığın oluşmasında etkili olduğu saptanan tek faktörün et-kemik unu olduğu teorisi akla yatkın görünmektedir. Çünkü 1988 yılında İngiltere'de geviş getiren hayvanların, geviş getiren hayvanlardan elde edilen proteinlerle beslenmesi kanuni olarak yasaklanmasından sonra BSE olgularında keskin bir azalma görülmüştür. Düşüşün 4-5 yıl sonra görülmesi hastalığın uzun inkubasyon dönemi olmasıyla açıklanmaktadır (3,14).

Wilesmith ve ark. (23) sığırlarda plasental geçiş olduğunu bildirmişlerdir. İnfeksiyonun gıdaya bağlı olarak taşındığı hipotezi, epideminin önemli özellikleri ile kuvvet kazanmaktadır. İlki hastalığın sütçü sığır sürülerinde, etçi sürülere göre daha sık olarak görülmesidir. Farklılık ırk duyarlılığı ile ilgili olmayıp farklı besleme yöntemleri ile ilişkilidir. Sütçü sürülerde yaşamın ilk altı ayında et-kemik unu içeren konsantre yemlerin kullanımı yaygındır. Benzer gıdalar süt emen etçi ırk buzağılarda nadiren kullanılmaktadır. Etçi ırkı sığırlarda BSE vakalarının yaklaşık % 85'i satın alınan hayvanlarda görülmekte bunların büyük kısmının melez olduğu, sütçü sürülerde doğduğu ve muhtemelen satın alınmadan önce infekte oldukları varsayılmaktadır (11,14).

İkinci olarak BSE'den etkilenen sürülerde hastalık, sürünün büyüklüğüne göre artış göstermiştir. Sürü büyüdükçe yem ihtiyacı artmaktadır. Bu da infekte yem satın alma, dolayısıyla hastalığın görülme olasılığını arttırmaktadır (11).

İngiltere'de BSE epidemisiyle aynı anda vahşi yaşam parklarında ve hayvanat bahçelerinde korunan altı ekzotik ruminant türünde ve felidae familyasındaki iki türde de spongioform ense-

falopati tespit edilmiştir (8,24,25). Ocak 1990'dan beri İngiltere'nin çeşitli bölgelerinde birçok yetişkin evcil kedide yeni bir spongioform ensefalopati saptanmıştır. Gerek hayvanat bahçelerindeki hayvanlarda gerekse kedilerde ortaya çıkan enfeksiyonların BSE ile infekte gıda kaynaklı olduğu ihtimali üzerinde durulduğu için İngiliz hükümeti pet gıda endüstrisinde ruminantların et-kemik unlarının kullanılmasını yasaklamıştır (11,26).

Türkiye'de bugüne kadar hayvanlarda gerek scrapie gerekse BSE görüldüğüne dair bir yayın

bulunmamaktadır.

Kanada'da İngiltere'den ithal edilen sadece bir hayvan BSE'den ölmüştür. A.B.D.'de ise hastalık taşıdığı bilinen hiçbir ithal veya yerli sığır bildirilmemiştir (3).

Birleşik Krallık'ta sığırlarda bildirilen BSE vakalarının sayısı Tablo 2'de, Avrupa'da 1989-2000 yılları arasında sığırlarda bildirilen BSE vakalarının sayısı (İngiltere hariç) Tablo 3'de sunulmuştur.

BSE insanlara nasıl bulaşır ?

BSE'nin insanlara üç farklı yol ile bulaşma-

Tablo 2. Birleşik Krallık'taki sığırlarda bildirilen BSE olgularının sayısı

	İngiltere	K.İrlanda	Isle of Man	Jersey	Guernsey
Total					
1987 ve öncesi	442	0	0	4	446
1988	2 469	4	6	34	2 514
1989	7 137	29	6	52	7 228
1990	14 181	113	22	83	14 407
1991	25 032	170	67	75	25 359
1992	36 682	374	109	92	37 280
1993	34 370	459	111	115	35 090
1994	23 945	345	55	69	24 436
1995	14 302	173	33	44	14 562
1996	8 016	74	11	36	8 149
1997	4 312	23	9	44	4 393
1998	3 179	18	5	25	3 235
1999	2 133	7	3	11	2 157
2000*	0	0	0	1	1

* 31 January 2000'e kadar.

Tablo 3. Avrupa'da 1989-2000 yılları arasında sığırlarda bildirilen BSE vakalarının sayısı (İngiltere hariç)

Ülke	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Toplam
Belçika	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	8d	18
Fransa	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	31	96d	176
İrlanda Cum.	15	14	17	18	16	19	16	73	80	83	91	57d	499
Liechtenstein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0		2
Lüksemburg	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0d	1
Hollanda	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2		6
Portekiz	0	1	1	1	3	12	14	29	30	106	170	114d	481
İsviçre	0	2	8	15	29	64	68	45	38	14	50	31d	364
Almanya	0	0	0	1	0	3	0	0	2	0	0	1d	7
Danimarka	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1d	2
İspanya	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2d	2

d : her ülke için 2000 yılı içinde farklı aylara kadar olan vaka sayısı

bileceği bildirilmektedir. Bunlardan ilki ve en önemlisi infekte sığır derivelere ineksiyonu veya nakli ile olan bulaşma şeklidir. Mezbaha işçileri ve kasapların infekte merkezi sinir dokularının veya sakatatların vücuttaki yaralı kısımlara, konjunktivaya kaza ile teması sonucunda bulaşma olabileceği belirtilmektedir. İkinci bulaşma şekli, hayvan yemi üreten fabrikalarda infekte materyallerden hazırlanan yem tozlarının solunum veya konjunktiva yoluyla alınması ile meydana gelen bulaşma şeklidir. Üçüncüsü ise, et ürünlerine katılan yüksek yoğunlukta infektif özelliği bulunan sığır beyni, omurilik ve retina gibi dokuların tüketilmesiyle oluşan bulaşmadır (14).

BSE'nin insanlar için bir risk faktörü olup olmayacağını tespit etmek için CJD'nin meslek gruplarıyla ilişkisi incelenmiştir. 1993 yılında meslekleri gereği BSE olgularıyla temas etmiş iki kişide CJD saptanmıştır. Her iki kişi de süt ineği besicisi olup, sürülerinde BSE vakaları olmuştur. Bu kişiler infekte hayvanlarla, sütlerini içmek, etlerini yemek ve rutin veteriner işlemlerini (ineksiyon, boynuz kesme vs.) yapmak suretiyle temasta bulunmuşlardır. İngiltere ve Galler'de yaklaşık 51 milyon insan vardır ve her yıl yaklaşık 30 yeni CJD olgusu tespit edilmektedir (27,28).

İngiltere'deki son 10 CJD olgusunun klinik ve patolojik bulgularının klasik CJD'den farklı olduğu görülmüştür. (29,30,31). Bu durum BSE'den kaynaklanan bir insan infeksiyonunu şüphelerini ortaya çıkarmıştır. Konu ile ilgili olarak Spongiforme Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) başkanı Prof. Dr. John Pattison, sığırlardan insanlara böyle bir bulaşmanın olabileceğini duyurmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar CJD'den farklı bir özellik gösteren ve nv CJD olarak adlandırılan bu ajanın BSE ajanı ile çok yakın benzerlik gösterdiği doğrulanmıştır (32,33). İngiltere ve Fransa'da tespit edilen toplam dokuz nv CJD olgusunda, BSE ajanına ait moleküler yapılarının histopatolojik olarak tespit edildiği ve bu durumun BSE ile infekte gıdaların tüketilmesi ile çok yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (34).

İnsanlarda BSE'ye maruz kalma şeklinin infekte sığır beyni veya diğer sakatatlarının

doğrudan veya et ürünlerine katılarak tüketilmesi haricinde, infekte sığırdan elde edilen hipofiz ve tiroid hormonlarının, beyin omurilik sıvısı içeren parenteral preparatlar ile sığır kökenli implant ve operasyon malzemelerinin kullanımı gibi yollarla da ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (35,36).

KLİNİK BULGULAR

Hastalığın kuluçka süresi doğal şartlarda 1-8 yıl arasında değişmektedir. Bu süre ortalama 4-5 yıl arasında olup hastalık 22 aylıktan büyük hayvanlarda görülmektedir (1,14). İnkubasyon periyodundan sonra klinik tablo yavaş gelişmektedir. Çevreye karşı duyarlılığın fazlaşması, ürkeklik, saldırı isteği, ses ve ışığa karşı aşırı duyarlılık BSE'li hayvanlarda görülen başlıca bulgulardır (1,21). Dudaklarda, memede, kulaklarda, boyunda, vücutun ön kısmında veya tamamında titremeler görülür. Hayvanların vücut ısıları normaldir. Süt sığırları sağım sırasında huzursuzdurlar ve etrafa tekme atarlar. Kondüsyon kaybı ve süt veriminde azalma görülür. Daha sonraki safhalarda hayvanların davranışları kontrol edilemez hale gelir ve sonunda yere düşerek uzun süre kalkamazlar. Hastalık iki hafta ile altı ay arasında ölümle sonuçlanır (1,21,22).

Son yıllarda BSE'nin sessiz formunun varlığından söz edilmektedir. İsviçre'nin Prionics firması BSE'nin canlı hayvanlarda tanısına yönelik başarılı bir test kiti geliştirilmiştir. İsviçre hükümetinin de desteği ile yürütülen çalışmada sağlıklı durumdaki 1761 sığırdan sekizi bu test ile pozitif olarak tespit edilmiştir. İsviçre'de sığırlar arasında sessiz BSE infeksiyonunun % 0.1 olabileceği tahmin edilmektedir. Bu oranın İsviçre'de 1997'de semptomlu BSE oranından 100 kat fazla olduğu bildirilmiştir. SEAC, konunun önemine duyarlılık göstererek böyle bir ihtimalin gözden uzak tutulmaması gerektiğini vurgulamıştır (37).

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

BSE'den şüpheli hayvanların otopsilerinde makroskopik lezyonlar görülmediği için histopatolojik bulgular tanıda büyük değer taşımaktadır. En önemli diagnostik lezyon beynin gri maddesinde bilateral, simetrik nöronal vakuoli-

zasyonların varlığıdır (süngerimsi değişiklikler). Vakuoler yoğunluk medulla oblongata, gri madde, hipotalamus ve talamus'ta yüksek oranlarda bulunmuştur. Ayrıca dağınık cerebral amiloid birikimler görülmektedir (1,11). Yapılan araştırmalarda scrapie hastalığında görülen fibrillere benzer anormal fibrillere rastlanmıştır. Son çalışmalar ajanın, ileumun alt kısmında yoğunlaşan peyer plakları da dahil olmak üzere belirli lenforetiküler sistem dokularında replike olduğunu ve ömür boyu kaldığını göstermiştir (38).

TANI

Korku, çevreye karşı aşırı duyarlılık, titreme ve yürüyüş bozuklukları gibi nörolojik bulguları bir aydan fazla bir süre gösteren sığırlar BSE'li olarak kabul edilirler. Davranışlardaki ilk değişiklikler ketozisin sinirsel formu ve hipomagnezemi ile karıştırılabilmektedir. Bu hastalıklara yönelik tedaviye yanıt alınamaması ile ayırıcı tanıya gidilir (11). BSE'nin kesin tanısı histopatolojik olarak yapılmaktadır. Medulla oblongata'dan alınan tek bir transversal kesitin rutin incelenmesiyle % 99.6 doğrulukla BSE'nin tanısı konulabilmektedir (8,11)

Klinik semptomlar görülmeden önceki dönemlerde tanısı konusunda günümüzde çalışmalar devam etmektedir. Hsish ve ark. (39) insan ve hayvanlardaki bulaşıcı spongioform ensefalopatilerin tanısında 14-3-3 olarak adlandırılan bir marker protein saptamışlardır. Bu proteini CJD'li hastaların beyin-omurilik sıvılarında % 96 oranında tespit edilebilmişlerdir. Ayrıca deneysel olarak infekte edilen dokuz sığırın altısında ve 15 şempanzenin tamamında bu proteini tespit etmişlerdir. A.B.D.'nin Paradigm Genetics firması ile İsviçre'nin Prionics firması ortaklaşa, sığırlardaki BSE'nin hızlı tanısı için sağlıklı hayvanlarda kanda bulunan spesifik prionları tespit edebilen % 100 duyarlılık ve özgüllüğe sahip, uygulama şekli çok kolay olan bir test geliştirmişlerdir. Avrupa Komisyonu, testi Temmuz 1999'da onaylamıştır (40).

Schmerr ve ark. (41) Bulaşıcı spongioform ensefalitli hayvanların kanındaki anormal proteinleri tespit edebilen başarılı bir test geliştirmişlerdir.

KORUNMA

Hastalığın tedavisi olmadığı için korunma konusunda alınan önlemler son derece önem taşımaktadır. Pentosan polisülfat'ın korunmada hayvanlarda etkili olduğu ve BSE'nin gelecekte yayılmasının engellenmesinde başarılı olabileceği belirtilmektedir (42).

Scrapie familyasındaki hiçbir hastalık için aşılama uygun bir yol değildir. Çünkü bu grupta yer alan etkenlerin immün sistemi uyarmadıkları bilinmektedir. Bunun yanında BSE'nin çok bulaşıcı olmadığı açıktır. Epidemiyolojisinin basit olması nedeniyle basit yollarla korunma sağlanabilmektedir. BSE'nin uzun inkubasyon süresi ve aşılamanın olmayışı, ülkeye hayvan girişleri sırasında uygulanan karantina önlemlerini de geçersiz kılmaktadır (13).

BSE'nin endemik olarak ortaya çıkması üç faktörün aynı anda oluşmasına bağlıdır.

1. Uygun sayıda endemik scrapie'li geniş bir koyun popülasyonu
2. Sığır besini olarak koyunlardan derive edilen et-kemik ununun kullanımı
3. İnfektif ajanın canlı kalmasını sağlayacak rendering uygulaması

Yukarıdaki üç faktörden bir tanesinin ortadan kaldırılması ile BSE önlenmektedir. Koyun scrapie'sinden BSE'nin oluşmasını önlemek için iki yaklaşım vardır. İlki çoğu suşları ısıya dayanıklı olan ajanın total olarak yıkınlanması için gerekli koşullar altında et-kemik ununun üretilmesini sağlamaktır. İkincisi ise besin maddelerinde et-kemik unu kullanımından kaçınmaktır (11).

BSE'nin yayılmasını önlemek için alınan önlemler

İngiliz hükümetinin kararları;

1. İngiltere kemik iliğinden BSE'nin geçme riskine karşı reyonlarda kemikli et satışını 1987'de yasaklamıştır.
2. İnsanlarda riski ortadan kaldırmak amacıyla insan gıdalarında kullanılan ve ajanın yüksek üreme gösterdiği (önem sırasına göre) beyin, omurilik, bademcikler, dalak, timus ve bağırsak gibi sakatatların kullanılmasına İngiltere ve Galler Kasım 1989, İskoçya ve Kuzey İrlanda 1990'da kısıtlamalar getirmiştir (14).

3. İngiltere 1988'de çift tırnaklı hayvan ürünlerinden elde edilen yem maddeleri ile sığırların beslenmesini, 1990 yılında da evcil hayvan mamalarına belirli sığır sakatların katılmasını yasaklamıştır.

4. İnsan sağlığını korumak için şüpheli hayvanların zorunlu kesimleri ve imhaları sağlanmış, bunların sütlerinin kullanılması yasaklanmıştır.

5. İngiltere'den 1996'da diğer ülkelere sığır eti ve ürünlerinin satış yasağı başlatılmıştır. Bununla birlikte Avrupa Birliği Topluluğu BSE görülmemiş çiftliklerde 30 aylığın altındaki sığırların etlerinin kemiksiz olarak ithaline izin vermiştir.

6. Sığırların BSE kontrolleri ve tanısı için yeni testler geliştirilmek amacıyla yürütülen projeler desteklenmiştir.

Avrupa Topluluğu Komisyonu Temmuz 1988'den önce doğan tüm canlı sığırların İngiltere'den ithalini yasaklamıştır.

Bugüne kadar insan ve hayvan bulaşıcı spongiform ensehalopati'lerinde süt ile bir bulaşma bildirilmemiştir. Bu nedenle süt ve süt ürünlerinin risk taşımadığı kabul edilmektedir (32,43). Jelatin ve don yağların hazırlanması sırasında BSE ajanlarını yıkımlayabilecek ekstraksiyon yöntemi uygulandığı için güvenli kabul edilmektedir (32).

BSE ile ilgili olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün bir dizi önerisi bulunmaktadır. Bunlar;

1. Bulaşıcı spongiform ensefalopati bulgusu gösteren hayvanların hiçbir dokusu insan veya hayvan gıdası olarak kullanılmamalıdır. Bunun için de infekte hayvan kesilip kesilmediğinden emin olunmalıdır.

2. Tüm ülkeler bulaşıcı spongiform ensehalopati ajanlarının etkili bir şekilde inaktivasyonunu sağlamak için rendering işlemlerini gözden geçirmelidirler.

3. Tüm ülkeler The International Office for Epizootic Diseases (OIE) uyarılarına uyum göstermeli, BSE bildirim zorunlu olmalı ve sürekli araştırma içinde olmalıdır. Araştırma verilerinin yokluğu, BSE'nin o ülke içindeki durumunu belirsiz kılar.

4. BSE'nin bulunduğu ülkeler, BSE ajanları-

nın bulunması muhtemel dokuların insan ve hayvan gıdası olarak kullanılmasına izin vermemelidir.

5. Tüm ülkeler ruminant dokularının ruminant besini olarak kullanılmasını yasaklamalıdır.

6. Bulaşıcı spongiform ensehalopati'ler ile ilgili özellikle hızlı tanı testleri geliştirilmeli ve epidemiyolojik araştırmalar artırılmalıdır.

7. İlaç endüstrisinde insan ve hayvan preparatları hazırlanırken sığır materyallerinin kullanımından kaçınılmalıdır.

8. Süt ve süt ürünleri, don yağı ve jelatinin güvenlidir. Don yağı veya jelatin herhangi bir amaçla kullanılmadan önce bulaşıcı ajanın inaktivasyonu deneysel olarak gösterilmelidir.

9. Geyiklerin bulaşıcı bir spongiform ensefalit hastalığı olan Chronic Wasting Disease (CWD)'nin insan veya hayvanlara bulaştığı kanıtlanamamasına rağmen bu hayvan ürünleri insan ve hayvan gıdası olarak kullanılmamalıdır.

A.B.D. Gıda ve İlaç Örgütü (FDA), BSE bulunan ülkelerde kesilmiş, yetiştirilmiş veya doğmuş sığırlardan Tablo 4'te belirtilen sığır dokularını içeren gıda, kozmetik ve tıbbi ürünlerin ithalini onaylamamaktadır. Jelatin ve süt ürünlerini bu kapsamın dışında tutmuştur. Çünkü bu gıdalar yoluyla geçişin olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (13).

Tablo 4. BSE'li sığır organ ve dokularının infektiflik kategorileri

KATEGORİ	ORGAN VE DOKULAR
1. Kategori: Yüksek infektivite	beyin, omurilik
2. Kategori: Orta infektivite	ileum, lenf nodülleri, üst kolon, dalak, dura mater, plasenta, beyin omurilik sıvısı, hipofiz bezi, adrenal bezler
3. Kategori: Düşük infektivite	alt kolon, burun mukozası, siyatik sinir, kemik iliği, karaciğer, akciğer, pankreas, timus bezi

Bilindiği üzere Türkiye'de 1980'li yıllardan itibaren hayvancılığı geliştirmek amacıyla hayvan ithalatına başlanmıştır. Geçen dönem zarfında ithalat hızla artış göstermiş, başlangıçta devlet eliyle yapılan bu ithalat zaman zaman özel sektöre kaymıştır. Türkiye BSE konusunda

başlangıçta duyarlılık göstermemiştir. Konu "İngiltere'den hayvan alınmamıştır" şeklinde yetkililerce kamuoyuna aktarılmıştır. Ancak kamuoyunun artan baskısı karşısında Tarım Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü'nün 19 Temmuz - 21 Mart 1996 tarihleri arasında İngiltere'den ithalatı serbest bıraktığı basında belgeleri ile yer almıştır. Bu tür infeksiyonların gündeme gelmesi, aslında olayı geçiştirmekten ziyade toplum ve ilgilileri bilinçlendirme fırsatı olarak değerlendirilmelidir. Gerçekten de gerek Avrupa'daki BSE paniğinin Türk basını tarafından takip edilerek içeriden bir kamuoyu baskısının oluşturulması, gerekse Avrupa Birliği Daimi Veterinerler Komisyonu tarafından alınan kararların etkisiyle Türkiye'deki ilgili bakanlıkların olumlu adımlar atması sağlanmıştır. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı tarafından "Devamlı İzleme ve Değerlendirme Komitesi" kurulmuştur.

Sonuç olarak ülkemizde bugüne kadar insan ve hayvanlarda bildirilmiş BSE vakası bulunmamasına rağmen bu önemli hastalık konusunda duyarlı olunmalı, ulusal ve uluslararası düzeyde gerek halk sağlığı gerekse hayvan sağlığı

korunmasına yönelik önlemlerin alınması gerekmektedir.

Bu amaçla;

1. BSE görülen ülkelere canlı sığır, koyun ve keçiler ile bunlardan elde edilen her türlü ürünlerin ithal yasağı devam etmelidir.

2. BSE şüphesi gösteren hayvanlar ile bunlardan elde edilen ürünler derhal imha edilmelidir.

3. Rendering yöntemleri gözden geçirilmelidir.

4. Koyun ve keçilerde bildirilmiş scrapie olgusu bulunmamasına rağmen hastalığa karşı duyarlı olunmalıdır.

5. BSE konusunda bilimsel araştırmalara fon ayrılmalıdır.

6. Ulusal ve uluslararası kuruluş veya örgütlerin BSE konusundaki aldıkları karar ve önlemler yakından takip edilmelidir.

7. Hükümet ilgili bilimsel kuruluşlarla etkili diyalog içinde olmalı ve bu konuda ciddi politikalar takip etmelidir.

8. Halk BSE konusunda bilinçlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, Dawson M, Bradley R. A novel progressive spongiforme encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987; 121: 419-420.
2. Aktan HT. Hayvanlarda spongiform ensefalopatiler ve sığır spongiform ensefalopatisi (BSE)'nin geleceği ile ilgili senaryolar. *Dz Tıp Bül* 1997; 30 (1): 60-4.
3. Johnson RT, Gibbs JR. Creutzfeldt - Jacob disease and related other transmissible spongiforme encephalopathies. *The New Eng J Med* 1998; 339: 1994-2004.
4. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.
5. Prusiner SB. Human prion disease and neurodegeneration. *Cur Top Microbiol Immunol* 1996; 207: 1-17.
6. Brown P, Golgfare LG, Gadjusek DC. The new biology of spongiforme encephalopathy: Infectious amiloidosis with a genetic twist. *Lancet* 1991; 337: 1019-22.
7. Hunter N, Goldmann W, Smith G, Hope J. Frequencies of PrP gene variants in healthy cattle and cattle with BSE in Scotland. *Vet Rec* 1994; 135: 400-3.
8. Wells GAH, McGill IS. Recently described scrapie-like encephalopathies of animals: case definitions. *Res Vet Sci* 1992; 53: 1-10.
9. Adams DH. The infective process in scrapie and human spongiforme encephalopathy diseases. *Medical Hypotheses* 1995; 45 (2): 214-8.

10. Raymond GJ, Hope J, Kocisko DA et al. Molecular assesment of the potential transmissibilities of BSE and scrapie to humans. *Nature* 1997; 338: 285-8.
11. Kimberlin RH. Bovine spongiforme encephalopathy. *FAO animal production and health paper*, Rome. 1993; 109.
12. Kimberlin RH. Transmissible spongiforme encephalopathies of animals. *Can J Vet Res* 1990; 54: 30-7.
13. www.who.int/inf-fs/en/fact113.html.
14. Colle JG. BSE: Stocktaking. *Lancet* 1993; 342: 680.
15. Fenner FJ, Gibbs EPJ, Murphy FA, Rott R, Studdert MJ, White DO. *Veterinary Virology*, academic press, London. 1993; 610-6.
16. Marsh RF, Gibbs CJ, Robinson MM, Cultip RC, Franco DA, Howard TH. Symposium on risk assesment of the possible occurrence of bovine spongiforme encephalopathy in United States, Madison, Wisconsin. *JAVMA* 1994; 204 (1): 70-3.
17. Taylor DM, Fraser H, McConnel I, Brown DA, Brown KL, Lamza KA, Smith GRA. Decontamination studies with the agents of bovine spongiforme encephalopathy and scrapie. *Arch Virol* 1994; 139: 313-26.
18. Barlow RM, Middleton DJ. Dietary transmission of bovine spongiforme encephalopathy to mice. *Vet Rec* 1990; 126 (5): 111-2.
19. Foster JD, Hope J, Fraser H. Transmission of bovine spongiforme encephalopathy to sheep and goats. *Vet Rec* 1993; 133: 339-41.
20. Wilesmith JW, Ryan JBM, Atkinson M. Bovine spongiforme encephalopathy: epidemiological studies on the origin. *Vet Rec* 1991; 128: 199-203.
21. Wilesmith JW, Ryan JBM, Hueston WD. Bovine spongiforme encephalopathy; case control studies of calf feeding practices and meat and bone meal inclusion in proprietary concentrates. *Res Vet Sci* 1992a; 52: 325-31.
22. Wilesmith JW, Wells GAH, Cranwell MP, Ryan JBM. Bovine spongiforme encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec* 1988; 123: 683-44.
23. Wilesmith JW, Wells GAH, Hoinville LJ, Simmons MM. Suspected vertical transmission of BSE. *Vet Rec* 1994; 135: 198-200.
24. Kirkwood JK, Kunningam AA. Epidemiological observations on spongiforme encephalopathies in captive wild animals in the British Isles. *Vet Rec* 1994; 135: 296-303.
25. Kirkwood JK, Kunningam AA, Austin AR, Wells GAH, Sainsbury AW. Spongiforme encephalopathy in a Kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) introduced into affected groups. *Vet Rec* 1994; 134: 167-8.
26. Wyatt JM, Pearson GR, Smerdan TN, Gruffydd TJ, Wells GAH, Wilesmith JW. Naturally occurring scrapie-like encephalopathy in five domestic cats. *Vet Rec* 1991; 14: 233-7.
27. Davies PTG, Jahfar S, Ferguson IT. Creutzfeldt-Jakob Disease in occupationally individual exposed to BSE. *Lancet* 1993; 342: 680.
28. Sawcer SJ, Yuil GM, Esmonde TFG, Estibeiro P, Ironsid EJW, Bell JE, Will RG. Creutzfeldt-Jakob Disease in occupationally individual exposed to BSE. *Lancet* 1993; 341: 642.
29. Brown P. Bovine spongiforme encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob Disease. *British Med J* 1996; 312: 790-1.
30. Dillner L. BSE linked to new varyants of CJD in humans. *BMJ* 1996; 312: 795.
31. Dringer H. Proposed linked between transmissible spongiforme encephalopathies of man and animals. *Lancet* 1995; 346: 1208-10.
32. WHO 1996. International experts propose measures to limit spread of BSE and reduce possible human risk from disease. (Genevre, 3 Nisan 1996).
33. Will RG, Ironside JW, Zeidler MA. New variant Creutzfeldt Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
34. Collinge J, Siddle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strains variations and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996; 383: 685-90.

35. Verdager J. Risk of transmission of BSE via drugs of bovine origin. Lancet 1999; 354: 1304-5.
36. Verdrager J. New variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine pituitary growth hormone. Lancet 1998; 351: 112-3.
37. MacKenzie D. 1998. New Scientist, 13 Temmuz 1998. www.newscientist.com/cgi-bin/pageserver.cgi?ns/980613/nbse.html
38. Wells GAH, Dawson M, Hawkins SAC, Green RB, Dexter I, Francis ME, Simmons MM, Austin AR, Horigan MW. Infectivity in the ileum of cattle challenged orally with bovine spongiforme encephalopathy. Vet Rec 1994; 135: 40-1.
39. Hsich G, Kenny K, Gibbs, JR, Clarence J, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiforme encephalopathies. New Eng J Med 1996; 335 (5): 924-30.
40. «[hyperlink http://www.who.int](http://www.who.int) »
41. Schmerr MJ, Jenny AI, Bulgin MS, Miller JM, Hamir AN, Cutlip RC, Goodwin KR. Capiilary electrophoresis an fluorescent labelled peptides detect abnormal prion protein in the blood of animals infected with TSE. J Chromatogr A 1999; 20: 853 (1-2): 207-14.
42. Nick MPA (2000). "BSE expertraises new fears". «[hyperlink "http://www.mad-cow.org/00/may_00_news.html"](http://www.mad-cow.org/00/may_00_news.html) »
43. Taylor DM, Ferguson CE, Bostock CJ, Dawson M. Absence of disease in mice receiving milk form cows with bovine spongiforme encephalopathy. Vet Rec 1995; 136: 592.