



Diş Hekimliği Yönünden Prion Hastalıklarının Önemi

The Importance of Prion Diseases in Terms of Dentistry

Dr. Nursen TOPÇUOĞLU¹, Dr. Güven KÜLEKÇİ¹

¹ İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

¹ Department of Microbiology, Faculty of Dentistry,
University of Istanbul, Istanbul, Turkey.

Anahtar Kelimeler: Prion, CJD, vCJD, Diş tedavisi.

Key Words: Prion, CJD, vCJD, Dental treatment.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Araş. Gör. Dr. Nursen TOPÇUOĞLU

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Mikrobiyoloji Bilim Dalı, 34093

Çapa, İSTANBUL/TÜRKİYE

e-posta: nursentopcuoglu@yahoo.com

PRİONLAR ve YAPTIKLARI HASTALIKLAR

Prion hastalıkları ya da bulaşabilir sponjiform (süngerimsi) ensefalopatiler [transmissible spongiform encephalopathies (TSE)]'ler, insanlarda ve bazı hayvan türlerinde nadir görülen öldürücü nörodejeneratif bozukluklardır. Başlangıçta virüsle ilişkili olduğu düşünüldüğünden “yavaş virüs enfeksiyonları” olarak adlandırılmışlardır (1). 1982 yılından beri etkeninin prion adı verilen enfeksiyöz bir protein partikülü (proteinaceous infectious particle) olduğu anlaşılmıştır. Bu etken nükleik asidi olmayan, konak tarafından kodlanan hücrelerin yüzeyinde bulunan anormal bir izoformdaki proteaza dirençli sialoglikoproteindir (2).

Prion hastalıkları koyun ve keçilerde “scrapie” (kaşıntı ya da sıçrama hastalığı), sığırlarda “deli dana hastalığı” olarak bilinen “bovine spongiform encephalopathy (BSE)”; insanlarda ise “kuru”, sporadik Creutzfeld-Jakob hastalığı (sCJH), ailesel CJH (aCJH), iyatrojenik CJH (iCJH), varyant CJH (vCJH), öldürücü uykusuzluk “fatal familial insomnia” ve Gerstmann-Straussler-Scheinker sendromu olarak adlandırılan değişik klinik tablolara yol açar (2,3).

Prion proteini (PrP), konak genomunda kodlanan ve tüm memelilerde hem normal hem de infekte hücrelerde görülür. PrP'nin eriyebilir ve proteaza duyarlı normal hücresel izoformu (PrP^C),



hastalık durumunda erimeyen ve proteaza dirençli anormal scrapie izoformuna (PrP^{SC}) dönüşür. Normal PrP çoğunlukla α -heliks konformasyonda, anormal PrP daha çok beta katlanması gösteren bir konformasyondadır. Prion patogenezinin esas faktörü normal PrP^C'nin, anormal yani infeksiyöz prion proteini olan PrP^{SC}'ye konformasyonel (üç boyutlu) dönüşümüdür. PrP^{SC}, replike olabilen ve amiloid yapan şekildir (2).

Normal PrP, PrP^C 20. kromozom üzerindeki tek kopya PrP geni (*PRNP*) tarafından kodlanmaktadır. Bu gendeki mutasyona bağlı olarak protein PrP^{SC} ortaya çıkabilir (1,2).

PrP^{SC} oluşumunu açıklamak için önerilen bir modele göre PrP^C'nin yapısındaki spontan oynamalar PrP* olarak adlandırılan kısmen katlanmış bir protein yaratır. Bu protein beyin dokusunda az miktarda olduğunda PrP^{SC} oluşumu için anlamsızdır. PrP* üç farklı moleküler yolda ilerleyebilir; PrP^C'ye geri döner, parçalanır ya da PrP^{SC}'ye dönüşür. Bu modelle TSE hastalığının bilinen formlarının her birisi (infeksiyöz, sporadik ve kalıtsal) için açıklama getirilmiştir. Infeksiyöz prion hastalıklarında ekzojen PrP^{SC} beyine ulaşır ve PrP*'nin PrP^{SC}'ye dönüşmesinde bir kalıp olarak iş görür. Zincirleme bir reaksiyonla da gittikçe daha çok PrP^C PrP^{SC}'ye dönüşür. Sporadik prion hastalıklarında PrP*'nin rastgele birikimi patolojik olayları başlatmak için yeterli PrP^{SC} birikmesine yol açabilir. Kalıtsal prion hastalıklarında PrP genindeki mutasyonlar PrP* ve daha sonra PrP^{SC}'nin artan oranlarda yapılmasına yol açacak şekilde daha az stabil PrP^C'ye neden olur. Bilinen PrP nokta mutasyonlarının yapısal stabilite için önemli olan α -heliks segmentlerin içinde ya da yanında görülmesi, bu hipotezi desteklemektedir (2).

Tüm prion hastalıklarında hastalıkla ilişkili izoform olan PrP^{SC}, beyin dokusunda birikir ve vakuoller oluşturarak beyin süngerimsi bir hal almasına yol açar. Prion hastalıkları PrP^{SC}'nin santral sinir sistemi (SSS)'ne yerleşmesini izleyerek aylardan yıllara kadar değişen uzun inkübasyon süreleri sonrasında şiddeti artarak kaçınılmaz olarak ölümle sonuçlanır (2).

vCJH, deli dana hastalığının insan karşılığı olarak tanımlanan CJH'dir. İlk kez 1996 yılında İngiltere'de CJH sürveyans birimi tarafından 10 hastada, deli dana hastalıklı hayvanların ürünlerinin tüketil-

mesi ile bulaştığı düşünülen olguların izlenmesiyle bildirilmiştir (4). Diğer TSE'lerden farklı olarak infeksiyöz ajan, SSS dışında da görülebilmektedir. vCJH'li hastalar diğer CJH'li hastalara göre daha gençtir (median ölüm yaşı 28) ve hastalık süreleri daha uzundur (13 ay) (3). 1996 yılından sonra en fazla İngiltere'den olmak üzere birçok ülkeden 100'den fazla vCJH olgu bildirimleri dikkatlerin prion hastalıkları ve olası bulaşma yolları üzerine toplanmasına yol açmıştır (5).

DİŞ HEKİMLİĞİNDE PRİON BULAŞMA OLASILIĞI

CJH, bulaşma yollarına göre sporadik, iyatrojenik ve varyant olarak ayrılmaktadır (1,5). En sık rastlanan form olan CJH, tüm dünyada yılda yaklaşık milyonda bir sıklıkla görülmekte ve tüm CJH hastalıklarının yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır (3). Türkiye'de de birisi 2008 yılında olmak üzere oldukça nadir sCJH olguları bildirilmiştir (6,7). Orta yaş sonrasında görülen sCJH olgularında etken prion lenfoid dokularda bulunmamaktadır (5). iCJH daha çok cerrahi işlem ve hipofiz hormonları yoluyla bulaşır. Ölümlerden elde edilen büyüme hormonu, hipofiz gonodotropinleri, dura mater homogreftleri, kornea greftleri veya uygun biçimde sterilize edilmeyen nörolojik cerrahi aletlerin kullanımına bağlı olarak olgu sayısında artış bildirilmiştir (5). İnfektivite dozu bilinmeyen vCJH'nin iyatrojenik yolla bulaştığına ilişkin herhangi bir kanıt olmamasına karşın, olası bir bulaşmanın uzun inkübasyon süresi nedeniyle maskelendiği düşünülmektedir (4). İnfektif olduğu düşünülen dokular SSS, göz çukurunun arka kısmı ve lenforetiküler dokulardır. Lenfoid dokuların en geniş olarak toplandığı yer, orofarenks ve dilin 1/3 arka bölümüdür. Lingual tonsiller doku olarak adlandırılan bu bölgelerin infektivite düzeyi $10^5 \log ID_{50}/g$ olarak saptanmıştır (4).

Hayvan modeli çalışmalarında beyin içi inkübasyon sonrasında prion trigeminal gangliyonlarda, tükürük bezlerinde ve dilde bulunmasına karşın tükürükte bulunmamıştır (8). Deneysel scrapili fare çalışmalarında tükürük yoluyla bulaşma gerçekleşmemiştir (8). Scrapie ve BSE suşlarının farelere ağız yoluyla verilmesi çalışmasında da PrP^{SC} pozitifliği SSS'den önce submandibuler lenf düğümünde saptanmıştır (9).



Prionların diş hekimliği işlemleri yoluyla bulaşabilirliğinin gösterilmesi için çeşitli hayvan çalışmaları yapılmıştır. Scraپی infeksiyonu bulaştırılan farelerin diş eti dokusu yavaş dönen bir frezle yalananmış ve frez üzerinde 50-100 µg'lık bir doku toplanmıştır. Frez temizlenmeden diş eti dokuları yaralanarak infekte edilen sağlıklı farelerde histolojik ve klinik olarak scraپی bulgusu saptanmamıştır (10). Scraپili hayvandan alınan 5 mg'lık diş eti dokusunun intraperitoneal olarak inokülasyonundan sonra infeksiyon bulaşmış; ancak 0.5 mg'lık inokülasyondan sonra bulaşma olmamıştır (10). Syrian hamsterlerin bir scraپی suşu ile intraperitoneal olarak infeksiyonu sonrası trigeminal ganglion, diş pulpası ve diş eti dokusunun infekte olduğu saptanmıştır (11). Bu çalışmada ayrıca alt sol kesici dişlerinin pulpa odasına inokülasyonundan sonra patojen PrP'nin inoküle edilen bölge tarafındaki trigeminal ganglionda dağıldığı ve tüm hayvanlarda scraپی geliştiği gösterilmiştir (11).

İnsanlarda ise vCJH'li hastaların otopsilerinin incelenmesinde prionlar, trigeminal ganglionda bulunmasına karşın diş pulpası, kafa sinirleri ve tükürük bezlerinde saptanmamıştır (12-14).

Diğer prion hastalıklarından farklı olarak vCJH'de, prionların SSS dışındaki dokularda da bulunabilmesi nedeniyle semptomlar görülmeden önceki dönemde vCJH'li hastalardan diş tedavileri sırasında teorik olarak bulaşma riski söz konusudur (5,8,11).

Üzerinde çalışılan senaryolara göre diş tedavisi sırasında vCJH bulaşma olasılığının tonsillektomi sırasındaki bulaşma olasılığından yaklaşık bir milyar kez daha düşük olduğu ileri sürülmektedir (14,15). Bu nedenle rutin diş hekimliği işlemleri sırasında diş hekimliği aletlerinin kontamine olamayacağı düşünülmektedir.

Diş hekimliğinde vCJH'nin iki yolla bulaşma olasılığı vardır: Bunlardan ilki işlemler sırasında lenforetiküler dokunun örneğin tonsilin kazayla abrazyonuyla; diğeri ise infekte diş pulpasının kanal eğeleri ile taşınması yoluyla (15). Örneğin; bir senaryoya göre vCJH'li bir hastada diş hekimliği uygulaması sırasında infektif doku olarak tonsillerin üzerindeki koruyucu diş tabakanın (epitelin) kazara sıyırılmasıyla infeksiyöz materyalin alet üzerine geçmesi ve bu aletin daha sonraki hastada kullanılması sırasında yine kazara alıcı bir bölge-

nin sıyırılması ile bulaşmanın olabileceği ileri sürülmektedir (15).

Trigeminal gangliyonun periferik dalları ile yakın ilişkide olabilen kanal aletleri kanal tedavisi esnasında olası bir bulaşma riskini düşündürmektedir (16).

İnsan vCJH hastalarının diş eti ya da diş pulpası dokularının infektivitesi ile ilgili olarak 2009 ve 2010 yıllarında tamamlanacak bazı hayvan çalışmaları sürmektedir (15).

PRİONLARIN İNAKTİVASYONLARI

Prionların inaktivasyon yöntemleri diş hekimliği infeksiyon kontrolü uygulamaları arasına girmiştir.

Bulaşıcı olan prion proteinleri, proteaz ve ısıya dirençli olmaları ve paslanmaz çelik yüzeylere sıkıca bağlanmaları nedeniyle geleneksel dezenfeksiyon ve sterilizasyon tekniklerine karşı dirençlidir (17). Bu nedenle, prion bulaşıcılığının önlenmesi için farklı yöntemler gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1999 yılındaki TSE'lerle ilişkili hasta bakımı ve hastane infeksiyon kontrolü danışma raporu ve 2003 yılındaki TSE Sürveyans Kılavuzunda da bu yöntemlerle ilgili öneriler sunulmuştur (2,18). Prion hastalıklarının rutin diş hekimliği işlemleri esnasında bulaşabilirliği ile ilgili kesin kanıt olmamasına karşın, CJH ya da vCJH tanısı koyulmuş hastaların diş tedavilerinde tek kullanımlık aletlerin kullanılması ve kullanıldıktan sonra atılması; nörovasküler dokularla kontamine olmuş, frez ve eğge gibi tekrar kullanılabilen aletlerin de yakılarak imha edilmesi önerilmiştir. Kontamine yüzeylerin 1 N sodyum hidroksit ya da 1 N sodyum hipoklorit dökülüp bir saat bekletildikten sonra suyla silinmesi önerilmektedir (2,18,19).

Prion hastalığı riski taşıyan hastalarda kullanılan ısıya duyarlı aletlerin sterilizasyonu için 1 N sodyum hidroksit ya da 1 N sodyum hipoklorit içinde bir saat bekletilmesi, bol su ile çalkalanması ve otoklavda 134-138°C'de 18 dakika ya da üç dakikalık hızlı çevrimin altı kez yinelenmesiyle steril edilmesi önerilmektedir. Yeni otoklavlarda prion programı bulunmaktadır (2,18,19).

"Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"ın 2003 yılında bildirilen son Diş Hekimliğinde İnfeksiyon Kontrolü Yönergesi'nde prionlar



için infeksiyon kontrol önlemleri şu şekilde sıralanmıştır (3):

- Mümkün olduğunca tek kullanımlık aletler kullanın.
- Temizlenmesi zor olan aletleri (örn. endodontik kanal aletleri, frezler vs.) bir kez kullandıktan sonra atın.
- Aletleri temizlenene ve dekontamine edilene kadar üzerindeki doku ya da vücut sıvılarının kurumaması için nemli bırakın.
- Aletleri iyice temizleyin ve otoklavda 134°C'de 18 dakika steril edin.
- Flaş (hızlı) sterilizasyon uygulamayın ya da birbiri ardına altı çevrimde çalıştırın.

SONUÇ

vCJH'li hastaların diş tedavileri sırasında teorik olarak bulaşma riski söz konusudur. CJH ya da vCJH'li hastaların ağız dokularının potansiyel infektivitesi, henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu konuda birçok merkez tarafından yoğun izleme programları sürdürülmektedir. Diş hekimliğinde bugüne dek herhangi bir bulaşma bildirilmemiş olmasına karşın prionlar, bilinen dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemlerine en dirençli mikroorganizmalar olduklarından diş hekimlerinin bu hastalıklardan ve riskli hastalarda alınması gereken uygun önlemlerden haberdar olmaları gerekir.

KAYNAKLAR

1. Mastrianni JA. Prion diseases. *Clinical Neuroscience Research* 2004;3:469-80.
2. WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. 2003.
3. Centers for disease control and prevention. Guidelines for Infection Control in Dental Health-Care Settings-2003. *MMWR* 2003;52(RR-17):36-7.
4. Scully C, Smith AJ, Bagg J. Prions and the human transmissible spongiform encephalopathies. *Dent Clin N Am* 2003;47:493-516.
5. Porter SR. Prion disease-possible implications for oral health care. *JADA* 2003;134:1486-90.
6. Gozke E, Erdal N, Unal M. Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. *Cases J* 2008;9:146.
7. Öz B, Ersoy G, Demirkesen C. Creutzfeldt-Jakob hastalığı: Otopsi sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Cerrahpasa J Med* 2000;31:42-8.
8. Smith AJ, Bagg J, Ironside JW, Will RG, Scully C. Prions and oral cavity. *J Dent Res* 2003;82:769-75.
9. Maignien T, Lasmezas CI, Beringue V, Dormont D, Deslys JP. Pathogenesis of the oral route of infection of mice with scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents. *J Gen Virol* 1999;80:3035-42.
10. Adams DH, Edgar WM (1978). Transmission of agent of Creutzfeldt-Jakob disease (research letter). *Br Med J* 1978;1:987.
11. Ingrosso L, Pisani F, Pocchiari M. Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route. *J Gen Virol* 1999;80:3043-7.
12. Head MW, Ritchie D, McLoughlin V, Ironside JW. Investigation of PrP^{res} in dental tissues in variant CJD. *Br Dent J* 2003;195:339-43.
13. Blanquet-Grossard F, Sazdovitch V, Jean A, Deslys J-P, Dormont D, Hauw J-J, et al. Prion protein is not detectable in dental pulp from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Dent Res* 2000;79:700.
14. Palacios-Sanchez B, Esparza-Gomez GC, Campo-Trapero J, Cerero-Lapiedra R. Implications of prion disease for dentistry: An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:316-20.
15. Bennett P, Grove P, Perera L, McLean I. Potential vCJD transmission risks via dentistry: An interim review. UK Department of Health, 14th Dec 2007. Erişim adresi: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_081170.
16. Smith A, Dickson M, Aitken J, Bagg J. Contaminated dental instruments. *J Hosp Infect* 2002;51:233-5.
17. Walker JT, Dickinson J, Sutton JM, Raven NDH, Marsh PD. Cleanability of dental instruments- implications of residual protein and risks from Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Dent J* 2007;203:395-401.
18. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation, Geneva, Switzerland, 23-26March1999. Erişim adresi: <http://www.who.int/emc-documents/tse/whocdsc-sraph2003c.html>.
19. Bebermeyer RD, Powell JF, Hobdel MH, Durban EM. Dental practice implications of prion diseases. *Quintessence Int* 2003;34:38-44.