

CREUTZFELDT-JAKOB HASTALIĞI: OTOPSİ SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ*

elektronik
Cerrahpaşa
Tıp Dergisi

Büge ÖZ, Gökhan ERSOY, Cuyan DEMİRKESEN

- ▼ Giriş
- ▼ Olgu
- ▼ Tartışma
- ▼ Özet
- ▼ Kaynaklar

Background.- Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a very rare untreatable progressive neurodegenerative disorder. Its incidence is one in 1 million per year in European countries, which is rarer in Turkey. It is associated with the presence of a protein in the brain, incompletely defined transmissible agent, called as prion.

Observation.- An autopsy case of 64 years old man was presented. Grossly there was a severe cortical atrophy in the brain especially in the frontal and temporal lobes. Histopathological sections showed spongiform changes and neuronal loss in the gray matter. Immunohistochemical examination revealed synaptic and plaque like prion protein (PrP) accumulation in the cortex and severe reactive astrogliosis which was positive for GFAP.

Öz B, Ersoy G, Demirkesen C. Creutzfeldt-Jakob disease. *Cerrahpaşa J Med* 2000; 31 (1): 42-48.

GİRİŞ ▲

İnsan prion hastalıkları, "nörodejeneratif hastalıklar" arasında etyoloji ve patogenezi iyi anlaşılamamış bir gruptur.¹ Sporadik ve kalıtsal tipleri bildirilmiştir. Bugün için "bulaşıcı spongiform ensefalopatiler" -*transmissible spongiform encephalopathy*- (TSE) başlığı altında incelediğimiz tüm bu hastalıklar, farklı etyolojik sebepler ve farklı klinik tablolarla seyredabilen, hepsinin histopatolojik tablosu birbirine benzeyen birkaç hastalığın oluşturduğu geniş bir ailedir.² Kuru,³ Gerstman-Straussler Sendromu (GSS),⁴ Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH),¹ fatal familial insomnia (FFI).^{1,5} Son zamanlarda Creutzfeldt-Jakob hastalığının yeni bir varyantı tanımlanmış olup (V-CJH); bu hastalık da TSE grubuna dahil edilmiştir.⁶⁻⁸

CJH insanlarda en sık görülen TSE etkeni olup yıllık görülme sıklığı 1 milyonda 1 kadardır.⁶ Genellikle 60 yaşları civarında görülür ve belirtiler bir kez ortaya çıktıktan sonra ortalama yaşam süresi 1 yıl kadardır. Başlıca klinik bulguları ataksi, myoklonus, duyuşsal bozukluklar ve hızlı ilerleyen bunamadır.^{1,5,6}

Benzer bulgularla Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde ilk olarak CJH tanısı alan ve otopsi için gönderilen bir olgu (Ot. 82/97) literatürdeki bulgular eşliğinde değerlendirildi.

OLGU ▲

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalına 3 haftadır belirginleşmiş korku, unutkanlık atakları ve yer, zaman, oryantasyon bozukluğu şikayetleriyle gelen 64 yaşındaki erkek hastanın psikiyatrik açıdan değerlendirilmesinde yakın hafıza yetersizliği, görsel algılama bozuklukları, konfabulasyonlar ve yer, zaman, şahıs oryantasyonunda bozukluklar tesbit edilmişti. Nörolojik muayene bulguları ataksi ve sol elde pozitif "grasping" refleksinden ibaretti. Hastanın tüm metabolik ve serolojik kan testleri normal sınırlardaydı. EEG'de yaklaşık 2 aylık izleme süresi içinde her iki hemisferi tutan diffüz, orta derece organizasyon bozukluğu bulgularından, trifazik dalgalara kadar ilerleyen bozukluklar görüldü. Kranyal tomografi normalken, kranyal MR'da beyin sulkuslarında genişleme, ventrikül etrafı derin beyaz maddede iskemik odaklar, kısmen "boş sella" görünümü mevcuttu. Mini mental durum inceleme skoru bir hafta içinde 25'ten 13'e düşmüştü.

1-2 mg/gün klorozepam ve 20 mg/gün haloperidol uygulamasıyla klinikte takip edilen hasta daha sonra Creutzfeldt-Jakob Hastalığı teşhisiyle infeksiyon hastalıkları kliniğine sevk edildi ve bir müddet sonra vefat etti.

Otopsi Bulguları: Haricen kaşeksi dışında herhangi bir patoloji gözlenmeyen olguda sistemlerin makroskopik incelenmesinde santral sinir sisteminde beyin ön bölümü atrofik görünümde olup (Şekil 1) frontal ve temporal loblarda daha belirgin olmak üzere gyruslarda küçülme, sulkuslarda, yan ve 3. ventriküllerde genişleme ve kortekste incelme saptandı. Koronal kesitlerde kortekste de incelme mevcuttu (Şekil 2). Ayrıca sağ akciğerde yaygın pnömonik infiltrasyon izlenirken kalpte sol ventrikül hipertrofisi, damarlarda yaygın ateroskleroz gözlemlendi. Böbrekler eskiiyen infarkt alanını yansıtan nedbeler içeriyordu. Toraks ve abdominal boşluklardaki derin lenf düğümlerinde yaygın lenfadenomegali mevcuttu.

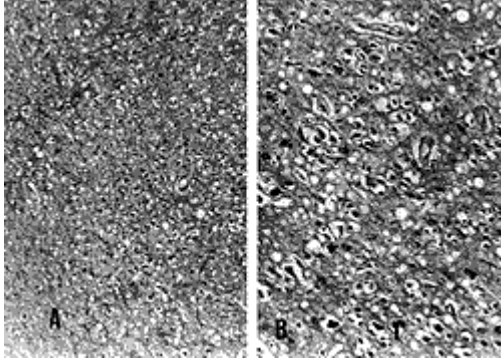


Şekil 1. Beynin frontalden makroskopik görünümü. Özellikle frontal loblarda simetrik kortikal gyruslarda küçülme, sulkuslarda genişleme görülmektedir

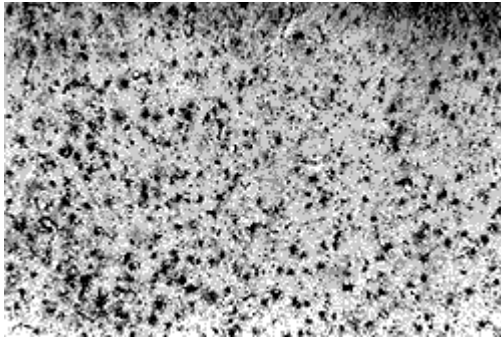


Şekil 2. Frontal loblardan koronal kesit. Kortikal gri cevherde incelme, derin beyaz cevhere oranla daha koyu, gliozise bağlı olarak (okla işaretli) gri pembe renk almış görünüm

Mikroskopik Bulgular: Beyinde gri ve beyaz cevherde frontal ve temporal loblarda daha fazla olmak üzere vakuoler degenerasyonla karakterize spongioformik değişiklikler izlendi (Şekil 3). Ayrıca reaktif astrosit artışı ile kendini gösteren şiddetli gliozis (Şekil 4) ve gri cevherde nöron kaybı mevcuttu. Korteksteki gliozis özellikle "Tabaka I" belirgindi. Kortikal tabakalarda spongioform dejenerasyonu yansıtan ve beyaz cevherde damarlar etrafındaki boşluklarda genişlemeyle belirgin spongioform özellikler izlenmekteydi.



Şekil 3 (A,B). Kortaksta laminasyonun seçilemediği yaygın ve belirgin vakuoler "spongioform" dejenerasyon, nöronlarda sayısal azalma (H+E xA100, B200)



Şekil 4. Kortekste nöron kaybı ve belirgin reaktif gliozis. Reaktif astrositlerin saçaklı sitoplazmik uzantıları kuvvetli GFAP pozitifliği göstermekte (Ihk - GFAP x100)

Serebellumda fokal Purkinje hücre kaybı, Bergman gliozisi, granüler tabakasında nöronlarda seyrelme, spongioform değişiklik ve beyaz cevherde gliozis görülmekteydi.

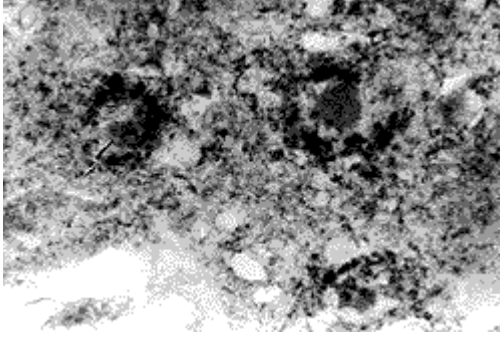
Akcięerlerde bronş ve bronşiol duvarlarını tutan, alveoller içinde nötrofil polimorfların da eşlik ettiği lobüler pnömoni, reaktif lenfositik infiltrasyon, atelettazi ve amfizem alanları gözlemlendi.

Böbreklerde fokal glomerül sklerozu, skar alanları, damar duvarlarında eozinofilik kalınlaşma izlenirken, karaciğerde seyrek tek hücre nekrozu ve rejenerasyon bulguları saptandı. Bunun dışında lenforetiküler sisteme ait organlarda yaygın reaktif hiperplazi bulguları mevcuttu.

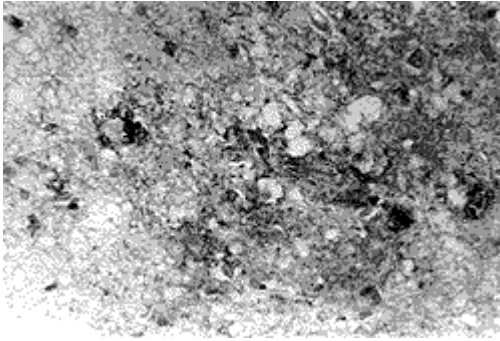
İmmunhistokimyasal Bulgular: Beyine ait kesitler varolan gliozisi göstermek için "Glial fibriler asidik protein "(GFAP)"le ve prion varlığını göstermek için "Prion proteinlerine karşı antikor (3F4 ve MAB1562) ile immunhistokimyasal olarak boyandı.

GFAP uygulanması ile reaktif geniş sitoplazmalı astrositler net olarak izlenip gliozisin varlığı ispatlandı (Şekil 4). Prion proteinlerine karşı antikorlarla immunhistokimyasal olarak boyanan kesitlerde, serebral kortekste özellikle perivasküler alanlarda plak formasyonunu (Şekil 5) düşündüren fokal boyanmaların

yanısına yaygın granüler-sinaptik-paternde (Şekil 6) boyanmalar görüldü. Aynı difuz granüler boyanma serebellumun moleküler ve granüler tabakasında da izlendi.



Şekil 5. Kortekste nöronlar arasında ortasında amorf madde bulunan (amiloid +) ve çevrede speküler granüler tarzda prion pozitifliği (Ihk - Prp x400)



Şekil 6. Kortekste nöronal hücreler çevresinde sinaptik tarzda granüler Prp birikimi (Ihk - Prp x100)

Gri cevhere benzer bir biçimde hem beyin, hem de beyinciğin beyaz cevherinde seyrek plak tarzı prion protein pozitifliği izlendi.

Plak tarzında prion protein pozitifliği saptanan alanlar aynı zamanda kongo boyası ile zayıf amiloid pozitifliği gösterdi.

Olgu, bahsedilen bulgular doğrultusunda "Bulaşıcı prion hastalığı; Creutzfeldt-Jakob hastalığı" olarak rapor edildi.

TARTIŞMA ▲

Bahsedilen hastalıklar, her ne kadar "Bulaşıcı spongiform ensefalopati" adı altında incelense de GSS, FFI ve ailesel CİD formlarında otozomal dominant, kalıtsal bir geçişin varlığı söz konusudur. Ailesel CİH olguları, tüm CJH vakalarının %10-15'i gibi bir oranını kapsarken, olguların %80-85'i sporadik CJH olarak tanımlanmış olgulardan oluşur.^{1,5,6} TSE için etkenin iatrojenik bulaştığı olgular dışında hastaya nasıl bulaştığı tam açıklık kazanmış değildir. İatrojenik CJH, bir takım tıbbi uygulamalar esnasında hastalığın bulaşmış olmasıdır. Bu uygulamalara örnek olarak, kontamine stereotaksik EEG elektrotlarının kullanımı, dura mater homografları, kornea transplantasyonları ve büyüme hormonu preparatlarının kullanılması verilebilir.⁹⁻¹¹ İatrojenik geçişin bir başka sakıncası da tıp çalışanlarında hastalığın görülme riskinin artmasıdır. Patolog,¹² beyin

cerrahı,¹³ patoloji teknisyeni¹⁴ gibi örnekleri görülmüştür.

Daha önce değindiğimiz gibi CJH'nın yeni tanımlanmış bir formu da daha genç hastalarda görülen (ortalama 27 yaş), ekstremitte ağrıları ve EEG bulgularının yokluğu ile kendini gösteren "varyant-CJH" dir.⁶⁻⁸ Bu formun halk arasında "deli dana hastalığı" olarak bilinen "bovine spongiform encephalopathy"li sığırların etlerinin yenmesiyle bulaşabileceğine dair şüpheler vardır.^{15,16}

KENDİNE ÖZGÜ BİR PATOJEN: PRİON: TSE'lerde prion adı verilen bir patojen rol oynar.^{1,5} Patojenin yapısı tam olarak aydınlatılamamıştır. Deneysel pasajlar esnasında ionizan radyasyon gibi fiziksel ajanlara maruz bırakılan patojenin etkinliğinde hiçbir değişme olmaması, etkenin nükleik asid içermeyen, saf protein yapısında bir patojen olduğunu düşündürmüştür.¹⁷ Bir miktar nükleik asid içerdiğini öne sürenler de bulunmakla birlikte¹⁸ şu an için birinci görüş popülarlığını korumaktadır.

Prion konak hücrelerinde bulunan "proteaz resistant protein" (PrP) ile etkileşime girmektedir. Normalde vücuttaki fonksiyonu pek bilinmeyen, ama sinyal iletimin de görev yaptığı düşünülen¹⁹ normal, hücrel PrP (PrPc) 20.kromozomun kısa kolundaki bir gen tarafından kodlanır.^{1,5} Kalıtsal geçişli TSE vakalarında bu gende mutasyon olduğu izlenmektedir. PrPc ile etkileşime giren prion onun yapısal olarak değişmesine neden olup hastalıklı PrP'yi oluşturur (PrPCJD) PrPCJD bir çok canlı türünde ve bir çok TSE alt grubunda birbirine benzer yapıda olup amiloid fibrillerini andıran bir şekle sahiptir.²⁰ PrPcJD, PrPc'ye göre proteolize daha da dirençlidir²¹ ve amiloide benzer yapısı, immunhistokimyada izlenen plakvari boyanmalardan sorumludur.

PrP ilk olarak nöronlarda saptanmış,²² daha sonra dalak ve lenfoid dokuda da elde edilebilmiştir.²³ Özellikle tonsilde saptanması V-CJH'nda tonsil biopsilerini tanı yöntemi olarak gündeme getirmiştir.²⁴

PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER: Saptanan tüm patolojik değişiklikler sinir dokusunda olur. Karakteristik olarak iltihabi infiltrasyonun eşlik etmediği spongiform dejenerasyon adı verilen vakuollü görünüm, gri cevherde nöron kaybı ve GFAP ile gösterilebilen astrositik proliferasyondan oluşan bulguları kendi olgumuzda da gözlemlendi. Bulgular daha öncede değinildiği gibi tüm TSE'lerde ortaktır. Burada bahsedilen spongiform dejenerasyonu bilinen "status spongiosus" durumlarından ayırdetmek "subakut spongiform ensefalopati" tanısı için gereklidir.²⁵ Status spongiosusta nöropil varlığını korumakta, sağlam nöropil izlenen zeminde spongiformik vakuoller görülmekte iken, TSE'de nöropilde oluşan düzensiz kaviter boşluklara özellikle geç dönemde şiddetli gliosis eşlik etmektedir. Bizim olgumuzda da spongiform değişikliklerle beraber şiddetli gliosis GFAP yardımıyla gösterilmiştir.

TSE grubu hastalıkların önemli histopatolojik bulgularından biri de kuru "hastalığında yaygın görülmüş olmasından dolayı bu adı alan "kuru tipinde" amiloid plaklardır. Bunlar Periodik-asid-Schiff reaksiyonu (PAS) veren ya da kongo-kırmızısı boyaları ile boyanabilen ortası yoğun, çevresi saçaklı granüler boyanmalardır.^{1,26,27} Kuru hastalığında %75 çıkan görülme oranı, CJH'lı hastaların beyinciklerinde %5'e kadar düşmektedir. Buna rağmen beyincikte bu tip bir boyanmanın görülmesi CJH için tanı koydurucudur.¹ PAS ya da kongo-kırmızısı ile görülemeyebilen plaklar çoğu zaman immunhistokimyasal yöntemlerle ortaya çıkarılabilmektedir.^{26,27} Burada kullanılan PrPCJD'ye karşı antikor ile iki tip boyanma paterni ortaya çıkmaktadır:¹

a) Gri maddede sinaptofizinin gerçekleştirdiği boyama paternine benzer bir biçimde granüler boyanma şeklinde izlenen "diffuz" sinaptik patern

b) Özellikle nöropildeki vakuollerin etrafına iyi gözlenen plak benzeri boyanma.

Konvansiyonel yöntemlerle kuru tipi amiloid plaklar gösterilemese bile "anti-PrPCJD" nin görülmesi prion hastalığı için tanı koydurucudur. Sunulan olguda her iki tipde de (prP) boyanma paterni izlenmiştir.

CJH için konuşursak bu hastaların beyin ve beyinciklerinde sinaptik paternde yaygın boyanma izlenmektedir. DeArmond ve Prusiner'in bir çalışmasında 10 CJH'lı hastanın 9'unda bu tip boyanma bildirilmiş, yine aynı çalışmada plak tarzı boyanmanın yalnızca 2 hastada izlendiği söylenmiştir.¹ Gerçekten de plak tarzı boyanma varyant-CJH ve GSS 'ye oranla sporadik CJH'da daha az oranda görülmektedir.

Sunduğumuz olguda da hem beyin, hem beyincikte yaygın sinaptik paternde boyanma izleniş, plak tarzı boyanma ise gri ve beyaz cevherlerin her ikisinde de sinaptik paterne oranla daha zayıf olarak görülmüştür. Beyin ve beyinciğin gri maddesindeki- beyinciğin granüler ve moleküler tabakalarını tutan-boyanma olgumuzda CJH için tanı koydurucudur. Yaşlılık ve Alzheimer hastalığında da görülebilen beyin korteksi yerleşimli amiloid plaklar, PrPCJD için boyanmaması gerektiğinden ayırıcı tanı açısından güçlük yaratmayacaktır.²⁶

Tanı skalası içine alınması gereken asıl hastalıklar doğal olarak TSE grubunun diğer üyeleridir. GSS herediter geçişli bir hastalıktır.⁴ PrP pozitif Amiloid plakları bu hastaların beyinlerinde çok yaygın olarak bulunur.⁵ Daha belirgin serebellar ataksi ve geç dönemde gelişen bunama ile kendini gösterir.⁵ EEG de yalnızca yavaşlama bulguları vardır.⁶ Beyin sapı tutulumu olduğundan hastalarda "olivopontoserebellar dejenerasyon mevcuttur. Olgumuzda serebellumda tutulumun daha az oluşu, aile hikayesinin olmayışı, EEG

bulgularının ve klinik prezentasyonun farklılığı ile GSS'yi kolaylıkla dışlamaktadır.

CJH'nın yeni bir türü olan varyant-CJH'da genç yaş grubunda görülmekte ve hiçbir periyodik EEG değişikliği göstermeden seyretmektedir.⁵ Kuru bir zamanlar insan eti yiyen kabilelerde yaygın olarak tanımlanmış bir hastalıktır. Özellikle kadınları ve çocuktan yaşlılara kadar geniş bir yaş grubunu etkiler.⁶ Yamyamlıktan başka etyoloji gösterilememiş ve bu alışkanlığın ortadan kalkması ile birlikte hastalık görülmez olmuştur. Hastalık myoklonus benzeri belirtiler, korea, ataksi bulgularıyla ilerleyip geç dönemde bunama ile sonlanır. Ailesel CJH, pozitif aile anamnezi, erken hastalık yaşı ve uzun hastalık süresi bulgularıyla sporadik CJH'den ayrılır.² Tüm TSE grubu hastalıkların histopatolojik bulguları benzer nitelikte olduğundan ayırıcı tanımlar hastaların özgeçmişleri, klinikleri ve EEG'yi de içeren laboratuvar bulguları ile yapılır. Olgumuzun klinik ve laboratuvar bulguları CJH'nın tipik özelliklerine büyük oranda uymaktaydı. CJH'lı hastalarda görülen fokal, tek yada çift taraflı eş zamanlı dalga değişiklikleri^{5,28} vakamızın EEG'sinde disorganize bifazik ve daha sonra trifazik dalgalar şeklinde izlendi. Manyetik rezonans görüntülemesinde sulkus genişlemesi gibi kortikal atrofi ile uyumlu bulgular görüldü. CJH'da kan biokimyasında bir anormallik görülmediğinden daha önce bahsedilmişti.⁵ Bununla uyumlu olarak, serolojik ve metabolik herhangi bir anormalliğin izlenmediği bir tablo mevcuttu. Son yıllarda, beyin omurilik sıvısında (BOS) çok az bulunması gereken "14-3-3 protein" isimli bir maddenin CJH'lı hastaların BOS'larında arttığı ve yine bu hastalarda S-100 serum düzeylerinde artış³⁰ izlenmiş olmasına karşı bu tetkikleri yapma imkanı bulamadığımızdan tanımızı bu açıdan destekleyemedik.

TEDAVİ VE KORUNMA: CJH'nın ya da diğer TSE'lerin günümüzde bir tedavisi bulunmuş değildir. Bu durum hastalığa karşı korunma önlemlerinin önemini açığa çıkarmaktadır. Patoloji teknisyeni, patolog, beyin cerrahı gibi tıbbi personelde hastalığın görülmüş olması, tıbbi personelin risk altında olmadığını bildiren aksi yöndeki raporları³¹ sarsacak niteliktedir. Etken ajan suda kaynatmaya, formaline, %70 lik alkole ve ionizan radyasyona, ultraviyoleye dirençlidir.²² Otoklavla; hipoklorid, permanganat, fenol gibi dezenfektanlarla inaktive olduğu bilinmekte,³¹ hasta ya da salgılarıyla temas durumunda çamaşır suyu, sabunla yıkanma iyi bir korunma yolu olarak görülmektedir.³² Patolojideki doku takibi esnasında da 48'er saatlik iki formalin banyosunun arasında 1 saatlik formik asid tatbikinin infektiviteyi yok ettiği bildirilmiştir.³³

Sonuç olarak CJH nadir görülen bir hastalık olup bir çok bilinmezi hala bünyesinde taşımaktadır. Olgumuz klinik özellikleri, patolojik olarak gösterdiği spongiform beyin değişikliği, gliozis, nöron kaybı ve korteks atrofisi ile ve en az bunlar kadar önemli immunhistokimyasal anti-PrP pozitifliği ile tipik ve sporadik bir CJH

olarak teşhis edilmiştir. Nadir de olsa yaşamı tehdit eden bir hastalık olduğundan şüpheli bir olgu ile karşılaşıldığında kliniklerde ve patoloji laboratuvarlarında bahsedilen koruyucu önlemlerin tam olarak alınması gerektiği bir kez daha vurgulamak istenmiştir.

ÖZET ▲

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı oldukça nadir görülen, ilerleyici, tedavisi mümkün olmayan nörodegeneratif hastalıklar arasındadır. Avrupa ülkelerinde insidansı yılda bir milyonda bir olarak verilmekte iken, Türkiyede oldukça nadir sporadik vakalar bildirilmektedir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde tanı alan, ilk CJD olgusu olduğundan bu otopsi olgusu literatür bilgisi ışığında sunulmaya uygun görülmüştür.

64 yaşında bir erkek hastaya ait otopsi değerlendirilmesinde frontal ve temporal loblarda daha belirgin kortikal atrofi saptandı. Işık mikroskopik değerlendirmede ise gri cevherde yaygın spongioform degenerasyon, nöronal hücrelerde kayıp ve ağır reaktif gliozis izlendi. İmmunhistokimyasal olarak korteksde plak tarzında veya sinaptik prion-protein (PrP) birikimi belirlendi.

KAYNAKLAR ▲

1. DeArmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion disease. *Am J Pathol* 1995; 146: 785-811.
2. Brown P, Gibbs CJ, Johnson PR, *et al.* Human spongioform encephalopathy of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513-529.
3. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome in chimpanzees. *Nature* 1966; 209:794.
4. Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolation from the Gerstmann-Straussler syndrome, with an analysis of the varrous forms of amyloid deposition in the virus-induced spongioform encephalopathies. *Brain* 1981; 104: 559.
5. Asher DM. Transmissible spongioform encephalopathies. In Gorbach SL, Bartlet JG, Black NR. *Infectious Disease*. Philadelphia. WB Saunders Company 1998; 2283-2312.
6. Jubelt B, Miller JR. Viral infections in Rowland LP: Merrit's Textbook of Neurology. Williams and Wilkins 1995; 142-179.
7. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RWK, *et al.* New variant Creutzfeldt-jacob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997; 350: 908-910.
8. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, *et al.* New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997; 350: 903-907.
9. Brown P, Cervenakova L, Goldfarb LG, *et al.* Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: An example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology*. 1994; 44: 291-293.
10. Billete de villemeur T, Dslys JP, Pradel A, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts France. *Neurology* 1996; 47: 690-695.
11. Brown P, Preece MA, Will RG. "Friendly fire" in medicine: Hormones homografts, and Creutzfeldt-jakob disease. *Lancet* 1992; 340: 24-27.
12. Gorman DG, Benson DF, Vogel DG, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease in a pathologist. *Neurology* 1992; 42: 463.
13. Berger JR, David NJ. Creutzfeldt-Jakob disease in a physican. A review of

- the disorder in health care workers. *Neurology* 1993; 43: 205-206.
14. Miller D. Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N Engl J Med* 1988; 318: 853-854.
 15. Brown P. The risk of bovine spongiform encephalopathy (mad cow disease) to human health. *JAMA* 1997; 278: 1008-1011.
 16. Counsels SN, Zeidler M, Esmonde TF, *et al.* Sporadic creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96 *BMJ* 1997; 315: 389-395.
 17. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1984; 216: 136.
 18. Rohwer RG. Estimation of scrapie nucleic acid MW from standard curves for virus sensitivity to ionizing radiation. *Nature* 1986; 320: 381.
 19. Collinge J, Whittington MA, Sidle KCL, *et al.* Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 1994; 370: 295-297.
 20. Bockman JM, Kingsbury DT, McKinley MP, *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins in human brains *N Eng J Med* 1985; 312: 73-78.
 21. Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, *et al.* Separation and properties of cellular and scrapie proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2310-2314.
 22. Kretzschmar HA, Prusiner SB, Stowring LE, *et al.* Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. *Am J Pathol* 1986; 122: 1-5.
 23. Doi S, Ito M, Shinagawa M, *et al.* Western blot detection of scrapie-associated fibril protein in tissues outside the central nervous system from preclinical scrapie-infected mice. *J Gen Virol* 1988; 69: 955-960.
 24. Collinge J, Rossor MN, Thomas D, *et al.* Tonsil biopsy helps diagnose new variant Creutzfeldt-Jakob disease *BMJ* 1998; 317: 472.
 25. Masters CL, Richardson EBJ. Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). The nature and progression of spongiform change. *Brain* 1978; 101: 333-344.
 26. Piccardo P, Safar J, Ceroni M, *et al.* Immunohistochemical localization of prion protein in spongiform encephalopathies and normal brain tissue. *Neurology* 1990; 40: 518-522.
 27. Kitamoto T, Tateishi J. Immunohistochemical confirmation of creutzfeldt-Jakob disease with a long clinical course with amyloid plaque core antibodies *Am J Pathol* 1988; 131: 435-443.
 28. Roos R, Gajdusek DC, Gibbs CJJR. The clinical characteristics of transmissible creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1973; 96: 1-20.
 29. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, *et al.* The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *New Eng J Med* 1996; 335: 924-930.
 30. Mc Conville JP, Craig JJ. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S-100 protein in serum. Appropriate study populations must be used. *BMJ* 1998; 317: 472-473.
 31. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Asher DM, *et al.* Precautions in medical care of and in handling materials from patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jakob disease). *N Eng J Med* 1977; 297: 1253-1258.
 32. Gajdusek DC, Gibbs CFJ. Survival of Creutzfeldt-Jakob disease virus in formal-fixed brain tissue. *N Eng J Med* 1976; 294: 553.
 33. Brown P, Wolf A, Gajdusek DC. A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin fixed tissue samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease *Neurology* 1990; 40: 887-890.

-
- **Anahtar Kelimeler:** Creutzfeldt Jakob hastalığı, Prion protein, PrP, Patoloji; **Key words:** Creutzfeldt-Jakob Disease, Prion protein, PrP, Pathology; **Alındığı Tarih:** 11 Ekim 1999; Doç. Dr. Büge Öz, Uzm. Dr. Gökhan Ersoy, Doç. Dr. Cuyan Demirkesen: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. B. Öz, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 34303, İstanbul.

