

***İNFEKSIÖN
XƏSTƏLİKLƏR***

***DÖS.BƏYLƏROVA
REYHAN***

Prion xəstəlikləri

- ✘ “Yoluxucu süngərvari ensefalopatiya” - *transmissible spongiform encephalopathy*- (TSE) başlığı altında öyrənilən bütün xəstəliklər fərqli etioloji səbəblər və fərqli klinik tablolarla gedən, hər birinin histopatologiyası oxşar olan bir neçə xəstəliyin əmələ gətirdiyi geniş bir ailədir.
- ✘ Eksperimental tədqiqatlar əsnasında ionlaşmış radiasiya kimi güclü fiziki təsirlərə məruz qalan patogenin heç bir dəyişikliyə uğramaması onun nuklein turşusu ehtiva etməyən saf protein quruluşlu bir protein olduğunu düşündürmüşdür.



1730-cu illər

Skarp epidemiyası (Siqurdson)



1950-ci illər

Kuru
epidemiyası
və kannibalizm
(Qayduşek1957)



1981

Yoluxuculuq
ilk dəfə
meymunlar
üzərində
öyrənilir



1982

Stanley B. Prusiner
*Proteinaceous infectious
particles*
(Nobel 1997)



1985

Prionların genetik
materialda mövcudluğu



1986

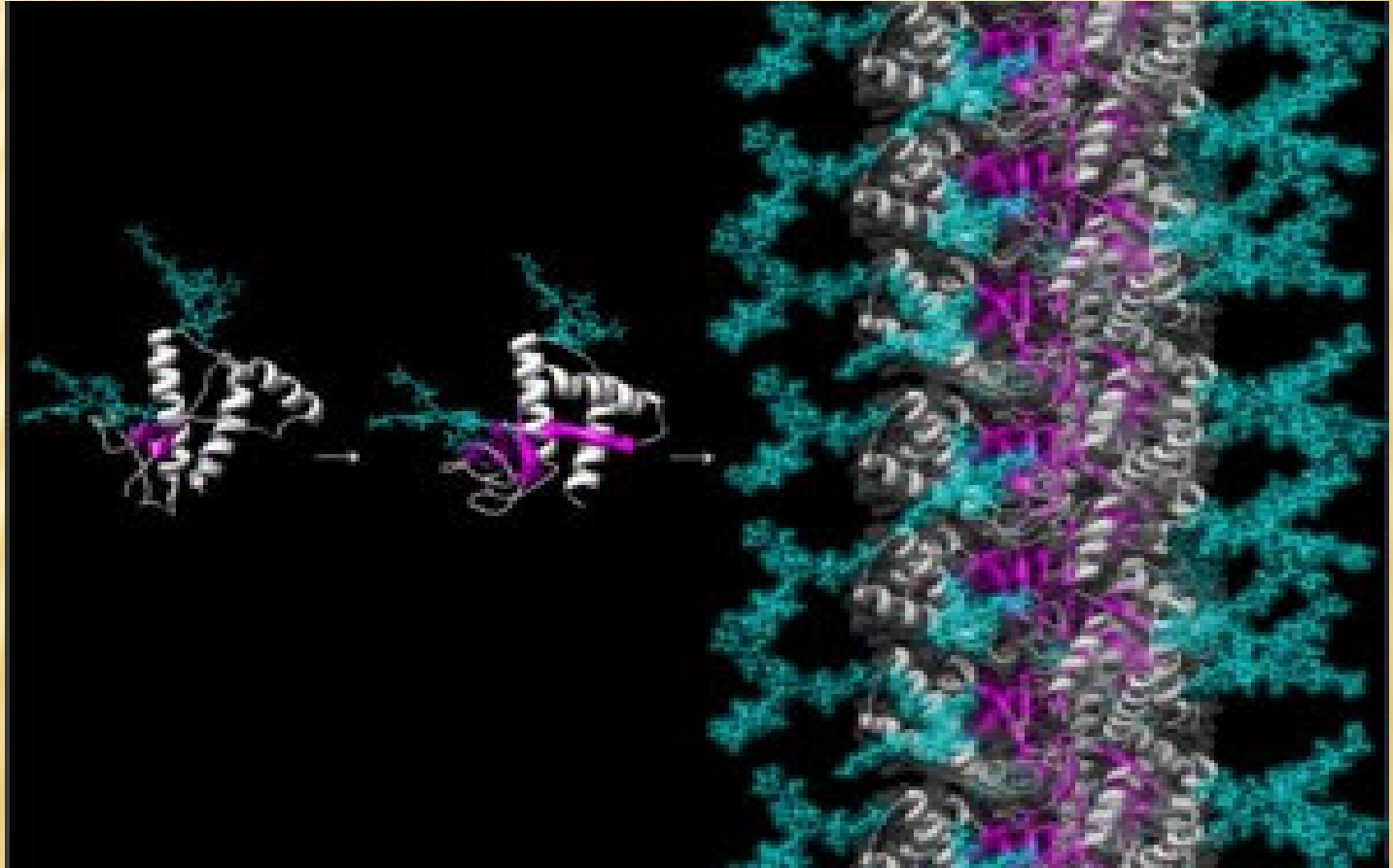
İnək quduzluğu
epidemiyası (heyvani
mənşəli tamamlayıcı qida



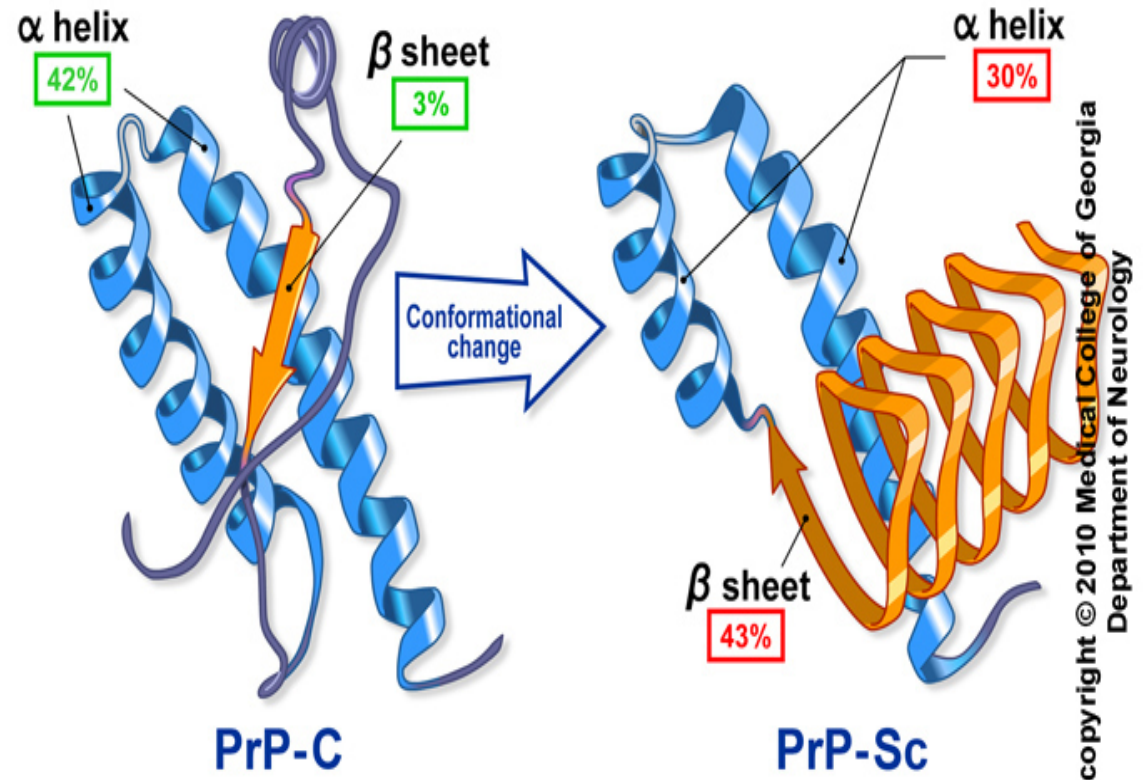
1996

Ət məhsulları və
Yoluxma təhlükəsi

Etiologiyası: Prionların (*proteinaceous infectious particles*-infeksiyon zülali hissəciklər) normal (membran) və anormal (izolə, patogen, yoluxucu və infeksiyon) formaları ayırd edilir. Patoloji forma normal prion proteinin fəza konfigurasiyası-translyasiyadan sonra meydana çıxan izoformadır, müxtəlif anormal formalar əmələ gələ bilər və bunların da hər biri spesifik xəstəliyə səbəb olur.



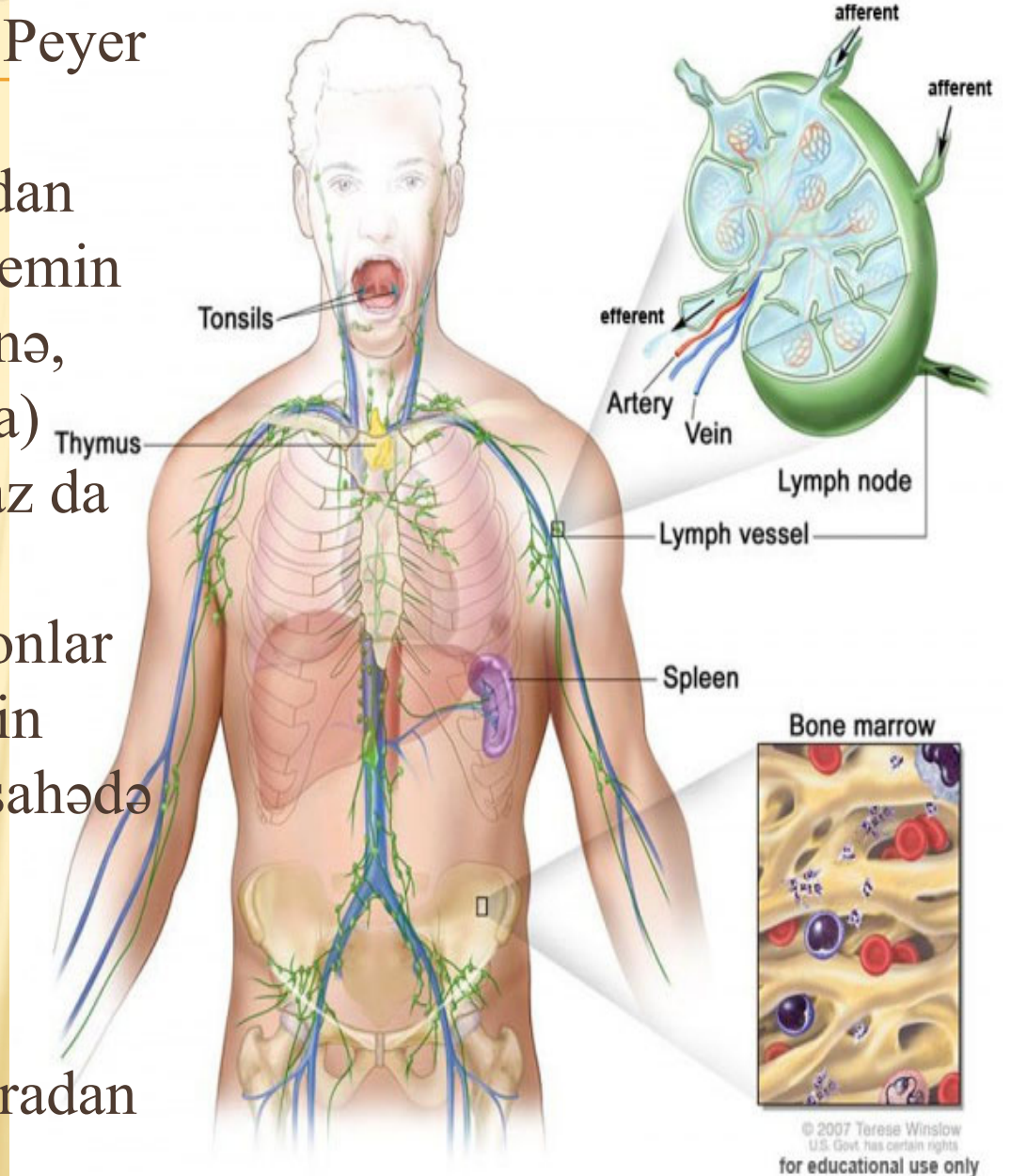
Normal-PrPc (Proteaza resistant Protein cell):
30kD, 245 amin turşusundan ibarət Cu bağlayan sialoqlükoproteiddir. Geni XX xromosomda yerləşir. Tək genomludur, 20-dən çox mutanı (mərkəzi, N-terminal, C-terminal) var.



- ✘ Patoloji-PrPsc (PrP scarpie): 129-cu kodonda valin-metionin translokasiyası nəticəsində meydana çıxır. infeksiyon və proteazaya rezistentdir. Neyronların səthində mövcud olan normal proteaza-həssas sahib proteinləri ilə birləşərək anormal komplekslər əmələ gətirir. Hüceyrələrə daxil olaraq *yarım-kəskin süngərvari ensefalopatiya* törədir.

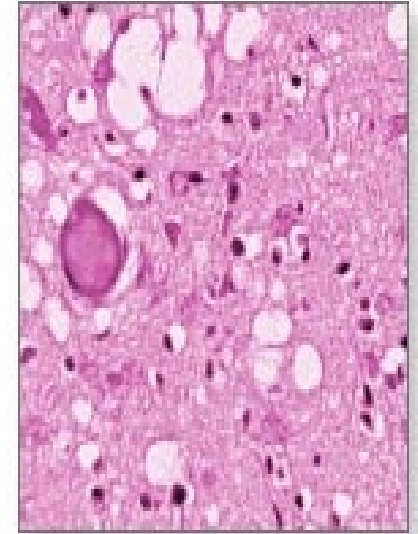
Patogenezi

Alimentar yolumda prionlar Peyer düyüncüklərindən limfoid hüceyrənin daxilinə keçir. Oradan isə digər retikuloendotelial sistemin hüceyrələrinə (limfa düyünlərinə, dalağa və udlaq badamcıqlarına) daxil olur və burda prionların az da olsa replikasiyası baş verir. İmmunogenez orqanlardan prionlar yaxınlıqdakı sinir hüceyrələrinin aksonlarına keçir. Akson olan sahədə onların əhəmiyyətli dərəcədə replikasiyası baş verir. Kritik konsentrasiyada onlar sinir çıxıntıları ilə onurğa beyninə oradan isə baş beyninə daxil olur.



- ✘ Hüceyrə membranlarında destruksiya törətdiyi üçün patomorfoloji olaraq (hətta elektron mikroskopiyada) prion proteinin tam lokalizasiyasını aşkarlamaq qeyri-mümkündür.
- ✘ Bəzi hallarda bir mutasiya müxtəlif fərdlərdə xəstəliyin müxtəlif tipini yarada bilər. Bu həmin orqanizmin genetik materialının mutant PrP geninin ifadə olunmasına təsiri ilə açıqlanır.

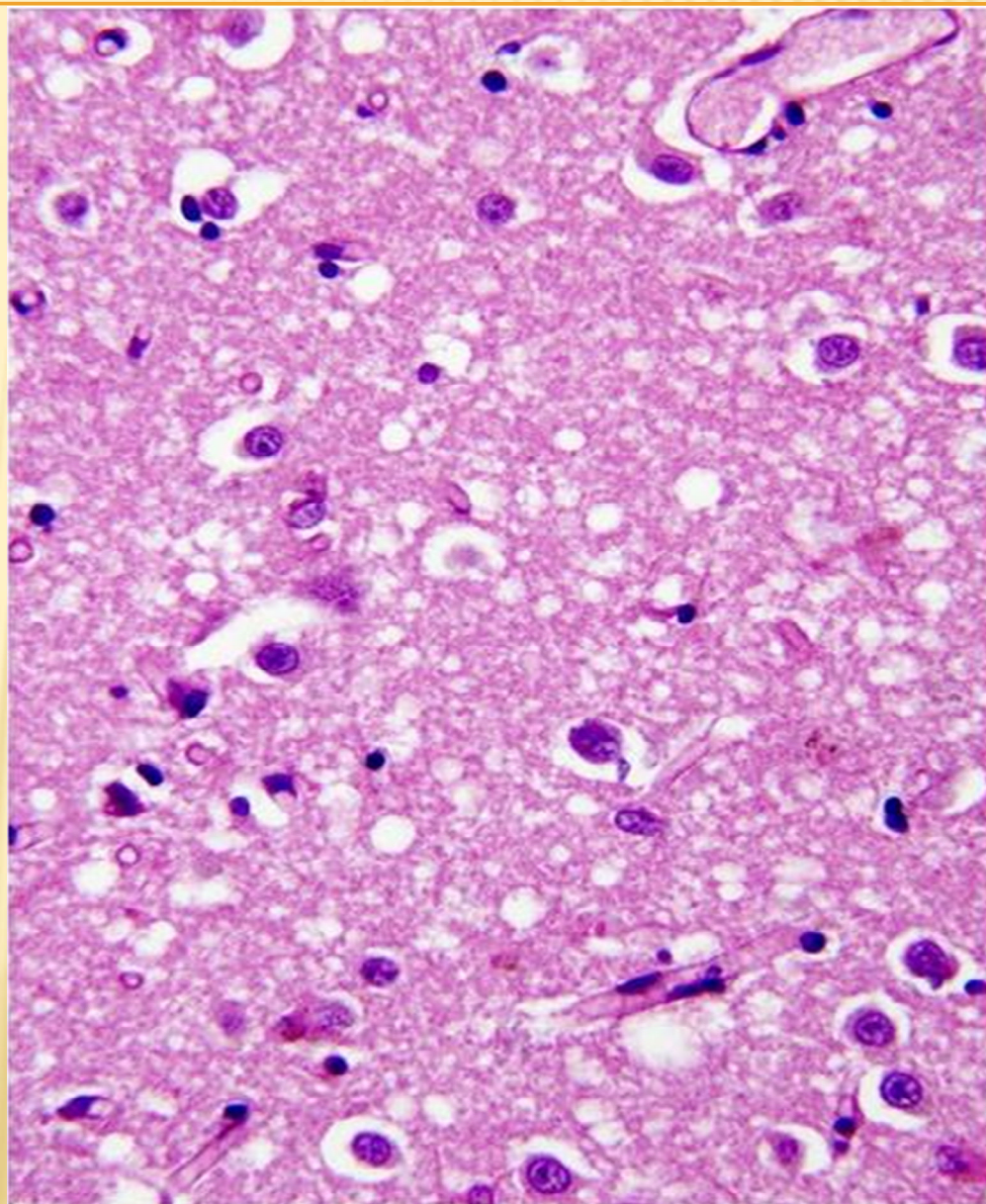
Beyində sürətlə atrofiya inkişaf edir



KYX. Beyin preparatı. Xarakter süngərvari morfolojiya görünür

Patomorfologiyası

Xəstəliyin süngərvari ensefalopatiya adı almasının səbəbi əksəriyyətində neyronların cismi və ətrafında neyrofildə mikroskopik vakuolizasiya yaranmasıdır. İrəli mərhələlərdə neyronların itirilməsi ilə prosesə qliaz qoşulur. Hüceyrələrdə lipoxrom pigmenti tapılır. Bəzi formalarda amiloid lövhəcik (yuvarlaq, eozinofil, kompakt hüceyrəxarici PrP yığını) ocaqlarına rast gəlinir.



Təsnifatı

İnsan

Sporadik: əsasən 55-75 yaşlılar xəstələnir. Alpers, KYX(85%)

İrsi (autosom dominant/resessiv): – Ailədaxili evlənən yəhudilər, çili qəbilələri arasında daha çox rast gəlinir. Öldürücü ailəvi yuxusuzluq, Hersmann-Strausler-Şeinker sindromu

Qazanılmış: İnfeksiyon agentin transmissiyası (alimantar və ya yatrogen) Kuru, KYX

Heyvanlar

Skarp

İnək quduzluğu

Pişiklərin sünğərvari ensefalopatiyası

Maral və qatırların xroniki zəiflik xəstəliyi

Qoyunların prion xəstəliyi- Skarp

1732-ci ildə Böyük Britaniyada ilk dəfə qoyunlarda skarp xəstəliyi epidemiyası qeydə alınmışdır. Bu ilk növbədə yun sənayesinə öz təsirini göstərmişdir. *Scarpie* xəstəliyin əlamətlərinə uyğun olaraq (qaşıntı) adlandırılmışdır.

Əlamətləri:

- dodaqlarda qaşıntı
- yerişin pozulması
- konvulsiv kollaps (heyvanın çırpınaraq yıxılması)



“İnək quduzluğu”(Mad cow) və ya öküzlərin süngərvari ensefalopatiyası (BSE)

Bu iribuynuzlu mal-qaranın öldürücü neyrodegenerativ xəstəliyi 2,5-8 il inkubasiya dövrü keçirir. Ən qızğın dövrü 4 yaşdır. Bütün cinslər üçün həssaslığı eynidir. Həzm traktında keçərək HEB-i dəf edə bilir, bu da xəstə heyvan ətinin insan üçün yoluxucu olduğunu göstərir (v-KYX). Heyvanın sürüdə davranışının dəyişməsi və nevroloji simptomatika ilə özünü göstərir. Sistemli əlamətləri südvermənin kəsilməsi, anoreksiya və letargiyadır.



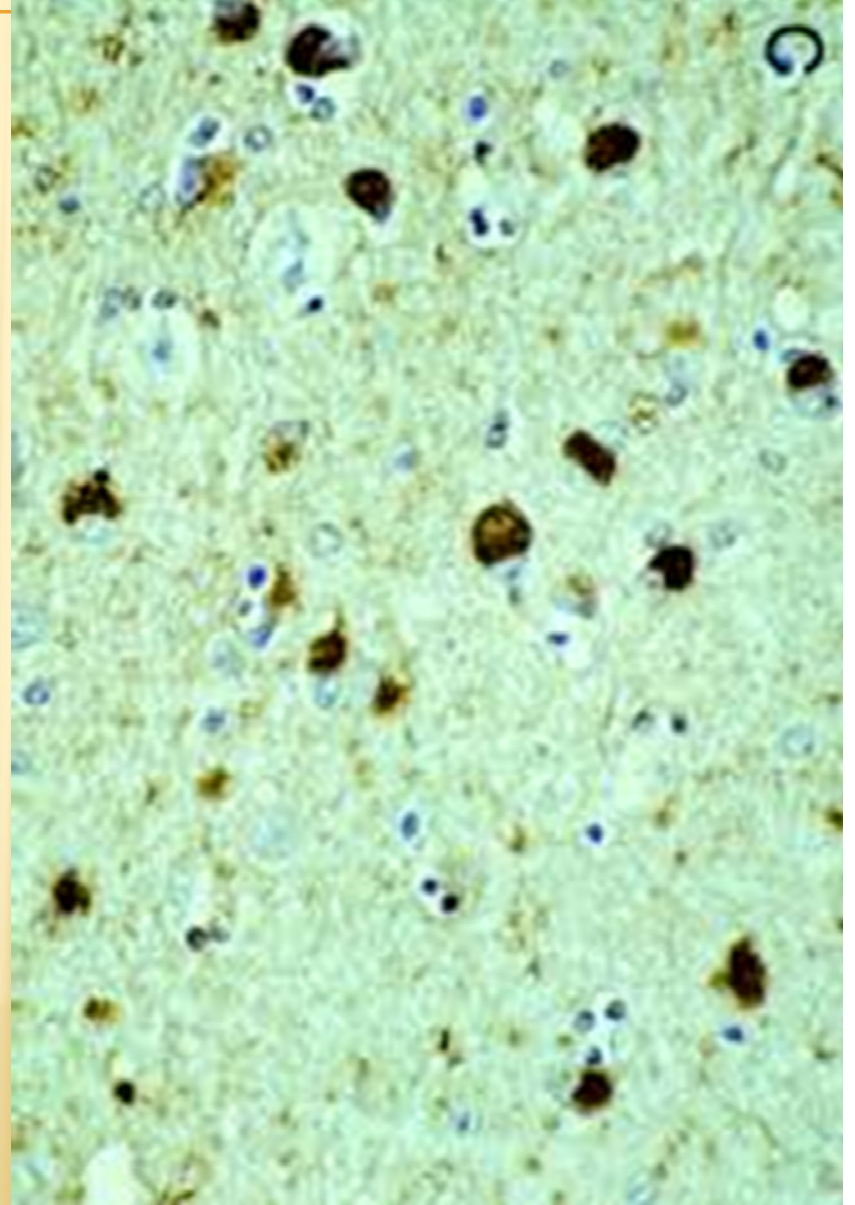
Kuru xəstəliyi

Kuru 1957-ci ildə Papua-Yeni Qvineyanın Fore qəbiləsi arasında epidemiyada tapılmışdır. Səbəbi həmin dövr üçün xarakter adət olan hannibalizmdir. Bütün yaş qrupu üçün xarakter olsa da xüsusilə qadınlar xəstələnir. Hannibalizmdən başqa etiologiyası göstərilməyib və bu adət ləğv olunduqdan sonra xəstəliyə rastlanmayıb. Klinikasında mioklonuslar, xoreya, ataksiya əlamətlərilə gedərək gec dövrdə koordinasiya pozğunluğu, nitq artikulyasiyası və eyforiya ilə sonlanır.



Gerstmann-Straussler-Seinker sindromu

- ✘ Autosom-dominat yolla keçir, 20-60 yaş üçün xarakterdir. Yaddaşın pozulması ilk əlamətdir. Beyincik ataksiyası, dizartriya, nistajm, udma və fonasiya pozğunluğu kimi piramid pozulmalar, progressiv demensiya verir.
- ✘ 3-13 ilə ölümlə qurtarır.
- ✘ KYX-dən fərqli olaraq daha erkən meydana çıxır, demensia daha az rast gəlinir. Beyin kötüyü zədələndiyi üçün olivopontoserebellar distrofiya formalaşır



Alpers xəstəliyi

Uşaqların xroniki progressivləşən ensefalopatiyası və ya Alpers xəstəliyi aiddir.

Autosom-recessiv keçir, qaraciyəri zədələyir. Bir ildən çox çəkmir. Xəstəlik intellektin zəifliyi, əzələlərdə hipotoniya, ifliclər, ağır zəifliyi, baş ağrısı, görmə pozğunluğu, insulta, epilepsiyayabənzər vəziyyətlər və sirroza keçən hepatitlə təzahür edir.



Öldürücü ailəvi yuxusuzluq

Autosom-dominat yolla keçir. Əsasən talamus zədələnir. Yuxunun sirkad ritmi, epifizin hormonal sistemə nəzarəti pozulur. Simptomlar meydana gələndən sonra xəstə 7-36 ay yaşayır.

İlk 4 ay- yuxusuzluq (ləng yuxu fazasının itməsi), paranoyal halyüsinasiyalar, panik həmlələr, fobiyalar

3 ay- yuxusuzluğu çəkinin itirilməsi müşahidə edir.

6 ay- demensiya progressiv düşüncənin pozulması, deliriy

Digər: profuz süstlük, bəbəklərin bir nöqtəyə zillənməsi, cinsi zəiflik, boyunda gərginlik, hipotoniya, ürək çatışmazlığı



Kreytsfeld Yakob Xəstəliyi

Ən çox rast gəlinən (1/1.000.000)

YSE növüdür. Situasiyaların

85% -i sporadik formada

14%-i ailəvi genetik mutasiya

1%-i yatrogen forma (pis sterilizasiya

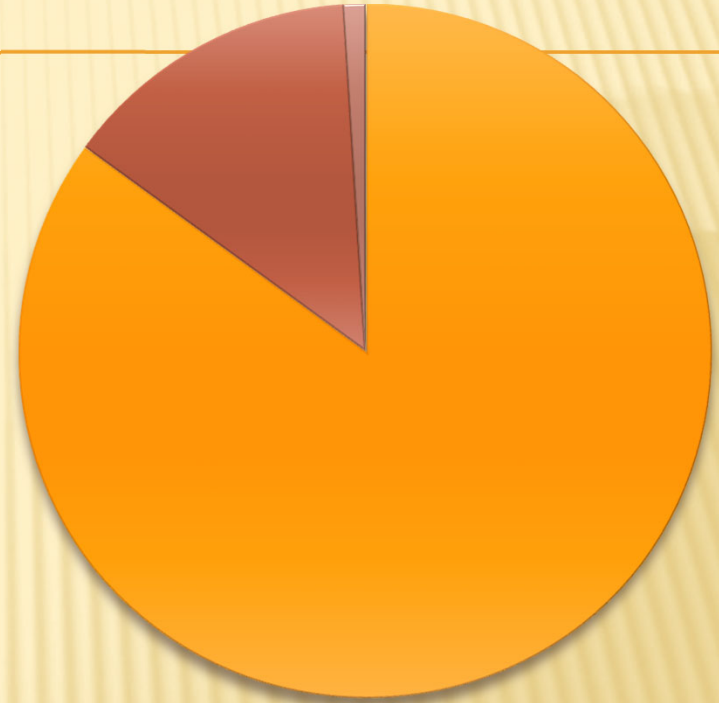
edilmiş stereotaksik elektrodlar, sərt

qişa homoqreftləri, insan hipofiz

ekstraktı, buynuz qişa

transplantasiyası zamanı

kontaminasiya nəticəsində əmələ gəlir

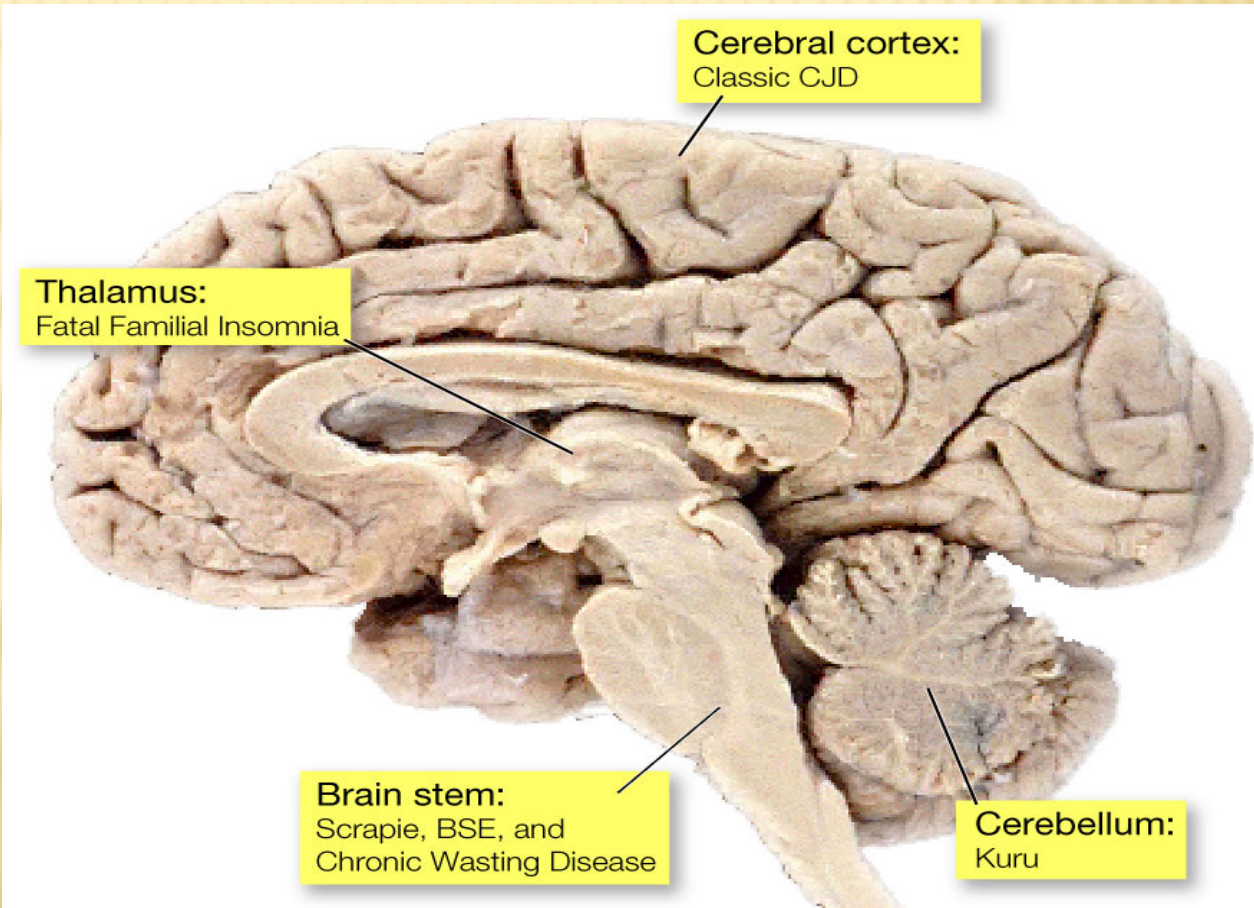


	Sporadik KYX	Variant KYX
Orta yaş	60	29
Klinika	Klinika yavaş və spontan inkişaf edir. Demensiya və nevroloji əlamətlər	Psixiatrik əlamətlər o cümlədən yaddaş zəifliyi; beyincik pozulmaları, ətraflarda ağrı
EEQ	Tipik periodik sürətli dalğa kompleksləri	-
Morfoloji xüsusiyyətlər	Beyin, beyincik boz maddə və qabıqaltında süngərvari dəyişiklik. Quru lövhəcik daha az	Quru lövhəcik yayılmışdır. Əsasən bazal qanqlionlarda süngərvari dəyişikliklər
MRT	Beyin qabığı, bazal qanqlionlar və talamus	Talamusun pulvinar hissəsi
Western Blot	-	Limforetikulyar toxumalarda çoxlu PrPsc toplantıları aşkarlanır

Diagnostik kriteriyalar

Diagnostika üçün əsas şərtlər

- ✘ Süngərvari dəyişikliklər (boz maddədə)
- ✘ Neyronların itirilməsi
- ✘ Reaktiv qlioz



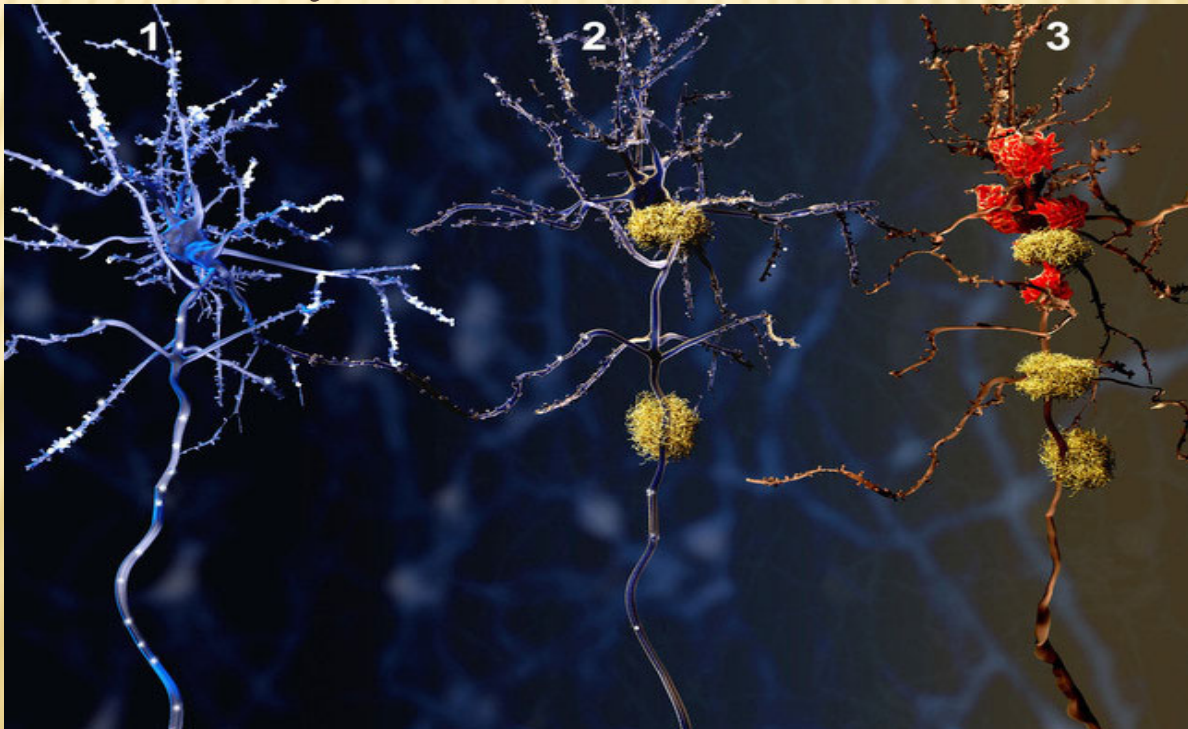
Laborator diaqnostik metodlar

Biopsiya və ya autopsiya materialı bu üsulla işlənir:

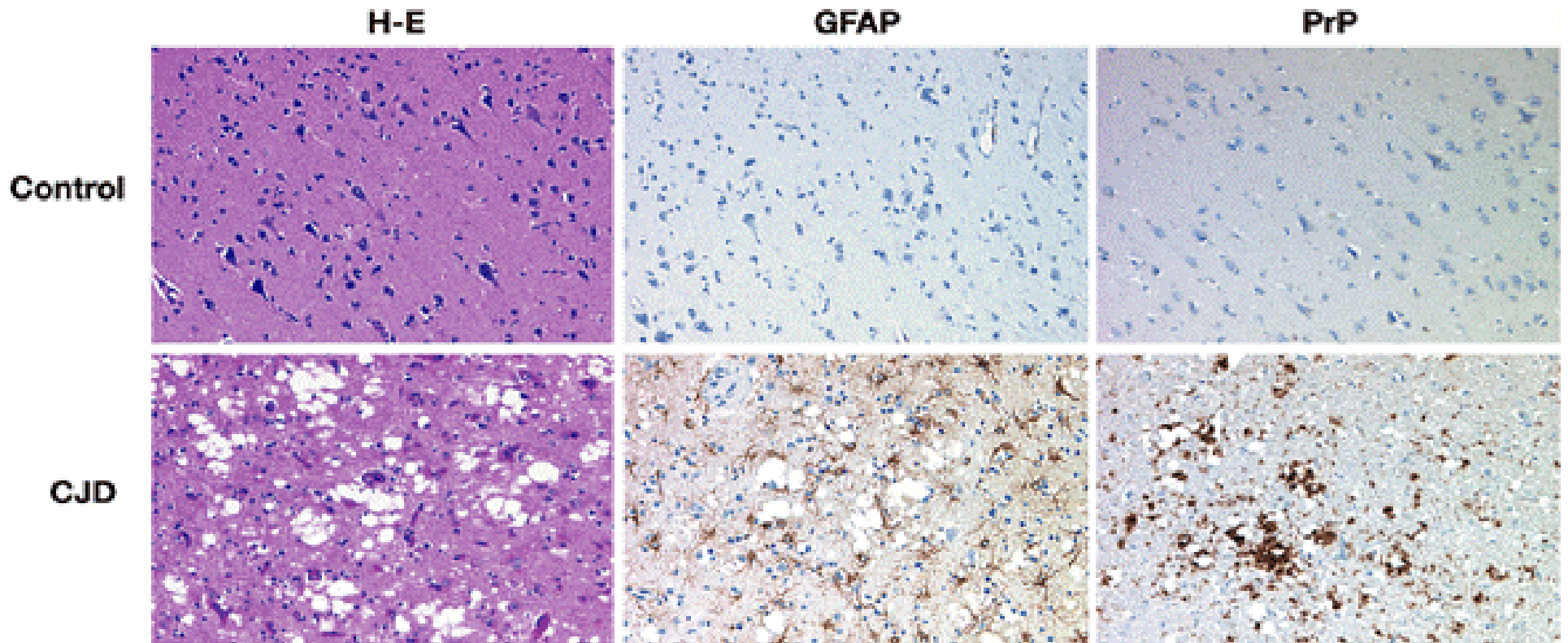
- ✘ Hematoksilin eozin
- ✘ Konqo qırmızısı
- ✘ Periodic-acid-Schiff (PAS)
- ✘ İmmunhistokimyəvi metod

Daha müasir üsullar:

- ✘ PET Blot
- ✘ Western Blot
- ✘ Fluorescence-Correlation-Spectroscopy (FCS) / SIFT”

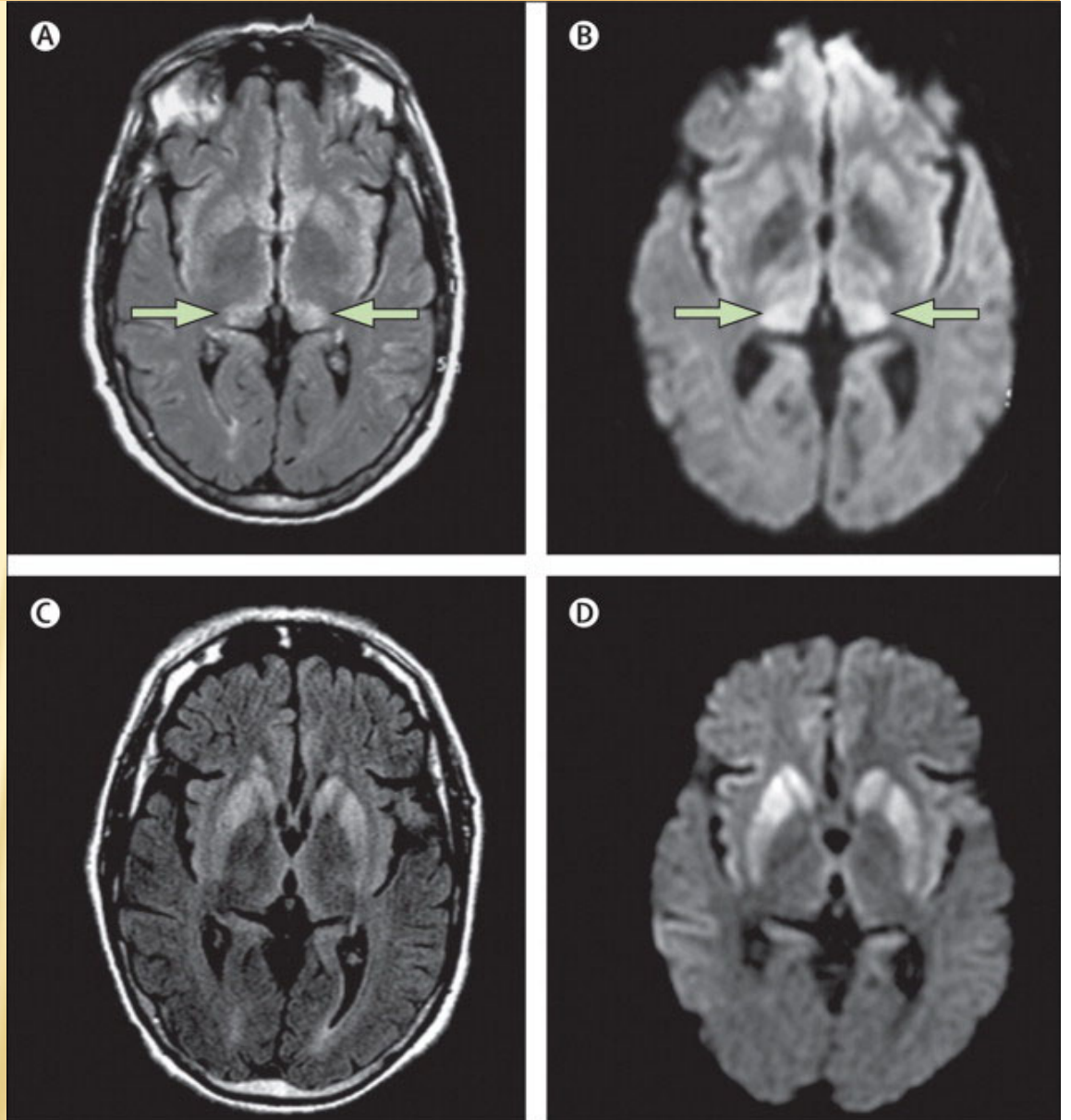


İmmunhistokimyəvi üsul-dəqiq diaqnoz üçün qızıl standart
Beyinə aid materialda mövcud qliozu göstərmək üçün “Qlial
fibrilyar turşu proteini "(GFAP)” və prion varlığını göstərmək üçün
isə "Prion protenlərinə qarşı anticisim (3F4 ve MAB1562) ilə
boyanır. Tipik süngərvari dəyişikliyin ehtimal edildiyi bir blokda
və aşkar PrPsc ocaqların (fokal ve lövhəcik, diffuz sinaptik, şəbəkə
formalı və perivakuolyar) immunreaktivliyi dəqiq diaqnozu qoyur.



Radioloji diaqnostika (KYX)

- ✘ Diffuz ağırlıqlı və ya T2-ağırlıqlı MR-da beyin qabığı, talamus və ya bazal qanqlionlarda (xüsusilə hər iki quyruqlu nüvə və putamendə simmetrik) hiperdens aşkarlanır.
- ✘ PET-da yayılmış serebral hipometabolizm aşkarlanır.

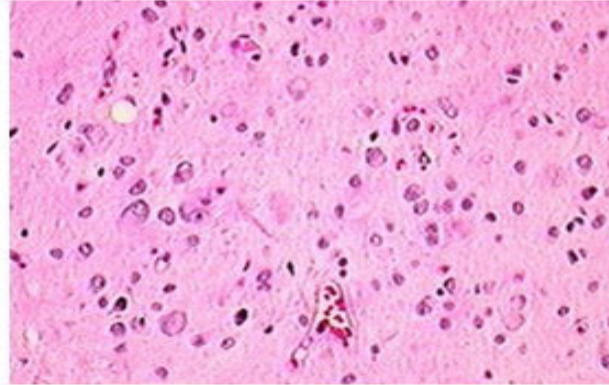


Diagnostikas1 (XBT-10)

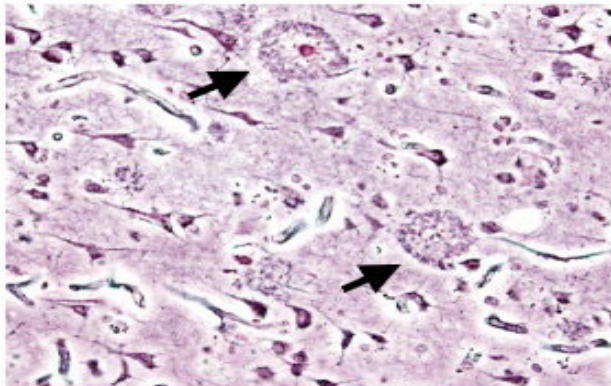
- ✘ A81 Mərkəzi sinir sisteminin atipik virus infeksiyaları. Daxil edilib: mərkəzi sinir sisteminin prion mənşəli xəstəliyi
- ✘ A81.0 Kreytsfeldt-Yakob xəstəliyi Yarıməkəskin süngərəbənzər ensefalopatiya
- ✘ A81.1 Yarıməkəskin sklerozlaşdırıcı panensefalit
Virus cisimcikləri əlavəsi ilə rast gəlinən Davson ensefaliti
Sklerozlaşdırıcı Van-Boqart leykoensefalopatiyası
- ✘ A81.2 Çoxocaqlı şiddətlənən leykoensefalopatiya ƏGO
çoxocaqlı leykoensefalopatiya
- ✘ A81.8 Mərkəzi sinir sisteminin digər atipik virus infeksiyaları
Kuru
- ✘ A81.9 Mərkəzi sinir sisteminin dəqiqləşdirilməmiş atipik virus infeksiyaları Mərkəzi sinir sisteminin ƏGO prion mənşəli xəstəlikləri

Differential diagnosis

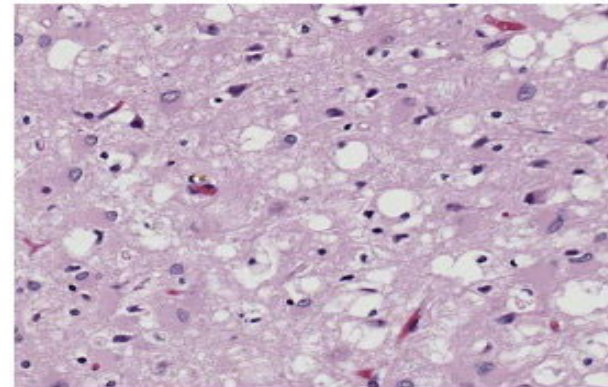
Terminal mərhələ Alzheimer xəstəliyi, Levi cisimcikli demensiya, frontotemporal demensiya və tauopatiyalarda bəzən süngərvari dəyişikliklərə rast gəlinə bilər unudulmamalıdır. Kiçik vakuolları fiksasiya artefaktından (preparatın hazırlanma mərhələlərində hüceyrələrin piknozu), autolitik dəyişiklik olan perivaskulyar şəffaflaşmadan ayırmaq lazımdır.



Normal brain histology



Alzheimer's brain histology



CJD brain histology

Müalicə

Prion xəstəliklərinin spesifik müalicə və profilaktika üsulu yoxdur. *12 noyabr ümumdünya KYX ilə mübarizə günüdür.*

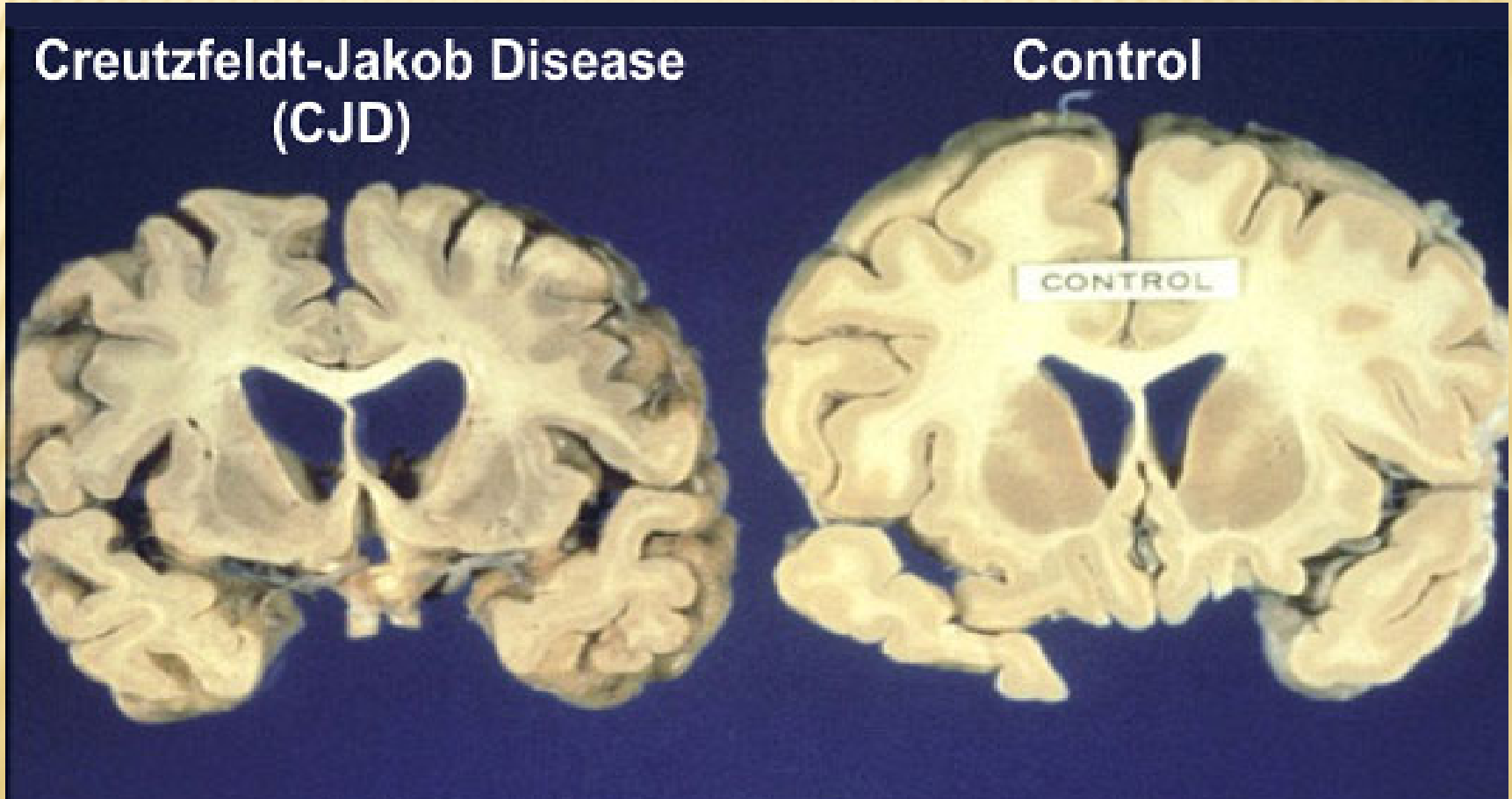
Uğurlu müalicə üsulu ola biləcək fikirlər:

- ✘ Patoloji prionların zəncirvari inkişafını təmin edən rezidualarının *site directed mutagenesis* ilə dəyişdirilməsi ilə PrPc quruluşu stabilləşə bilər.
- ✘ Antisens tətbiqi
- ✘ HEB-i keçərək PrPc-nin hidrofob nüvəsinə bağlanacaq molekulların dizaynı.
- ✘ PrPsc-yə bağlanaraq onun PrPc-yə çevrilməsinin qarşısını alan molekulların dizaynı.



Autopsiya materialı- KYX-dən əziyyət çəkən insanın beyni və sağlam beyin

Makroskopik olaraq mədəciklər genişlənmiş, beyin qırışları incəlmiş, şırımlar genəlmişdir. Atrofiya aydın görünür.



Heyvan mənşəli xəstəliyin qarşısını almaq üçün toxumalar və toxuma mayeləri yoluxuculuğuna görə qruplaşdırılır

I. Baş beyin, onurğa beyni, göz

II. Limfoid toxumalar (Dalaq, limfa düyünləri, badamcıqlar), limfoid toxuma ilə zəngin daxili orqanlar, cift, hipofiz vəzi, sərt qişa, likvor

III. Sümük ilişi, qaraciyər, ağciyər, pankreas, timus

IV. ~~Əzələ, böyrək, piy, sümük, süd, öd~~

Prionları məhv edən amillər

Kimyəvi

- ✘ Fenol 100%
- ✘ SDS 1-10%
- ✘ Sidik turşusu 3-8 M
- ✘ 2N NaOH 1 saat ərzində 20 °C
- ✘ Natrium hipoxlorid 2,5% 1 saat ərzində 20 °C

Bioloji

- ✘ Proteinkinaza K 100 МГ/МЛ
- ✘ Трипсин 100 МГ/МЛ

Fiziki təsir

- ✘ ~~Yüksək doza UBS~~
- ✘ Avtoklavlaşdırma 136 °C 18 dəqiqə ərzində
- ✘ Quru isti 160 °C 24 saat ərzində