

Borna Hastalığı Yeni Bir Zoonoz mu?

Sinem ÜLGEN (*), Burçak ÖZKAN (*), M.Erman OR (*)

(*) İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Borna Hastalığı ilk kez 1800'lerin başında enfeksiyöz özellikte bir sinirsel hastalık olarak tanımlanmıştır. Öncelikle at ve koyunların hastalığı olarak kabul edilen Borna hastalığı çeşitli hayvan türlerinde görülmektedir. Son zamanlarda bu hastalığın insanlarda da nöropsikiyatrik hastalıklara sebep olabileceği araştırılmaya başlanmıştır. Bu derlemede, borna hastalığının zoonotik yönünün olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır. Hastalığın zoonotik yönünü onaylayan ve reddeden birçok çalışma bulunmaktadır. Kesinlik kazanmamış olsa da hastalığın zoonotik niteliğinin her zaman göz önünde bulundurulması gerektiği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: *Borna, zoonoz*

SUMMARY

Is Borna Disease a New Zoonosis?

Borna disease was firstly defined at the beginning of 1800 as a neurologic infectious disease. Borna disease admitted firstly as an infection of horses and sheeps was also seen in various species of animals. In recent years, it was started to research if it could be the reason of neuropsychiatric symptoms in human. In this report, it is aimed to put out the zoonosis characteristics of Borna disease. There are so many reseach that accept the Borna disease as a zoonosis and also there are the researc-hers that refuse it. Although there is no certainty, we must take into consideration of the zoonotic characteristic of Borna disease in all time.

Key words: *Borna,zoonosis*

GİRİŞ

Borna hastalığı ilk kez 1800'lerin başında enfeksiyöz özellikte bir sinirsel hastalık olarak tanımlanmıştır (1,2,3). İlk kez Güney Almanya'da koyun ve atlarda nörolojik bozukluklara yol açan etken, adını Saksonya'daki Borna kasabasından alır. Buna sebep bölgedeki epidemik salgında çok fazla sayıda atın hastalıktan ölmesidir. Önceleri at ve koyunların hastalığı olarak kabul edilen Borna hastalığı daha sonra tavşan, kedi, koyun, sığır, geyik, lama, su aygırı, tavuskuşu da dahil olmak üzere çok sayıda ve farklı türde hayvanda ortaya çıkınca tüm sıcakkanlı hayvanları etkileyebildiği anlaşılmıştır (2,3,4,5,6,7, 8).

Hastalığın coğrafi yayılım alanı kesin değildir. An-

cak doğal enfeksiyon sadece Orta Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya ve İsrail gibi Asya'nın bazı bölgelerinde görülmüştür (1).

Son yıllarda nöropsikiyatrik hastaların BDV spesifik antikorlar serebrospinal sıvıda BDV spesifik antikor taşıyabildiği bildirilince borna hastalığı dünyanın ilgisini çekmeyi başardı (7). Bu derlemede borna hastalığının zoonotik yönünün olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır.

Etken, Yayılma, Bulaşma ve Klinik Semptomlar

Borna hastalığının etkeni olan virusu (BDV) segmentsiz, zarflı bir RNA virusudur. Genomik boyutu yaklaşık olarak 9 kb.dir (3,4,5,9,10). Replikasyon ve transkripsiyon infekte hücrenin nukleusunda gerçekleşir. Etken genomik yapısı açısından Mononegavirales'e benzer. Zaten Bornaviridae ailesinden prototipik bir virüs olarak tanımlanır (4,5,7,9).

İletişim : Sinem Ülgen
e- posta sinemulgen@mynet.com

Hastalığın bulaşmasında olfaktoryel yolun rol oynadığı ileri sürülmektedir. Zira intranasal infeksiyon etkindir. Ayrıca olfaktoryel alanların doğal yoldan infekte olduğu atlarda hastalığın erken döneminde ödem ve yangı oluşur. Periferik kandaki mononükleer hücrelerde görülen nükleik asit ve proteinler de hastalığın hematogen yoldan bulaştığını düşündürür. Doğal bir rezervuar ve vektör özelliğinde olduğu için rodentlerde oluşturulan deneysel infeksiyonlar virusun tükrük, idrar ve feceste bulunduğunu ortaya çıkartmıştır. Bu nedenle bu tip sekret ve ekstremler bu virüsle beraber diğer patojenik viruslerin de taşınmasında önemlidir. Rodentler doğal bir rezervuar ve vektör özelliğindedirler (1,5).

Tüm hayvanlarda hastalık nörolojik bozukluklara yol açar (1,3,4,5,9,10). Etken mononükleer hücrelere infiltre olur. Dissemine nonprulent karakterde meningoensefalomiyelit geliştirir (2,4,5,6,7). Serebral hemisfer ve beyin kökündeki gri maddede dejenerasyona yol açar (4,5). Nöronlarda ve bazen de glia hücrelerinde asidofilik intranükleer inklüzyon cisimleri meydana gelir. Bu cisimciklere Joest-Degen inklüzyon cisimleri adı verilir (4). Hastalığın inkübasyon süresi birkaç haftadan birkaç aya kadar sürer (7). Doğal yoldan infeksiyonu alan atlarda ajite agresif davranışlar oluşur (1,4,9). Ancak doğal infeksiyonlar birçok vakada da subklinikdir. Bu davranışlar haftalarca sürer ve ilerleme göstererek paraliz ve ölüme kadar gidebilen locomotor ve duyu disfonksiyonuna neden olur (7). Postmortem bakıda ise limbik sistem nöronlarında gen üretimine ve beyinde mononükleer hücrelerde yangıya rastlanmıştır. Akut safhada ataksi, depresyon, dairesel hareketler, durup kalma, kolaps paraliz ortaya çıkar. Bu durum nonprulent özellikte meningoensefalitten kaynaklanır. Klinik hastalık genellikle 1-3 hafta kadar sürer ve ölüme sonlanır (1,4,9). Bazen yangı haftalarca sürer ve hayvanlar sterotip motor davranış bozuklukları sergilerler. Bu davranışlar diskinezi, distoni ve merkezi sinir sisteminde dopamin sisteminde oluşan değişimlerdir. Bunlar ise azalan aktivite ve kaşeksi olarak tanımlanır (1). Hastalık erişkin farelerde asemptomatik ortaya çıkar ve patogenezi çalışmaları için uygun değildir. Ancak infekte yeni doğan farelerde şiddetli nörolojik hastalıklara yol açar. Atlardaki bulguların aksine ratlar ve yeni doğanlarda infeksiyon büyüme ge-

riliği, hiperaktivite, agresif davranışlar, ataksi, hasarlı duyu oluşumları şeklinde özetlenir. Deneysel yoldan infekte edilen primatlarda ilk 4-6 haftada davranış bozukluklarının geliştiği bildirilmiştir. 3 hastada sosyal ve seksüel davranış değişimleri gelişmiştir. Bunlar anormal dominant ilişkiler, hiperaktivite, apatetik ve hipokinetik özellik gelişimi şeklinde açığa çıkmıştır (1,5).

Son yıllarda insanlarda görülen bazı nörolojik hastalıklara ait bulgular etkenin insanlarda da infeksiyon oluşturabildiği ve zoonotik özelliğe sahip olduğu görüşünü güçlendirmiştir (1,6,7,8,11).

İnsanlarda Borna Olasılığı

Son yıllarda yapılan araştırmalar (3,7,8,9,11,12,13,14,15,16) insanlarda gelişen nöropsikolojik semptomların Borna hastalığı ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu konu üzerine eğilmek için Almanya, Amerika ve Japonya'da kurulan merkezlerde psikiyatrik hastaların BDV ile ilişkisi araştırılmaktadır. BDV'nin zoonotik özelliğini onaylayan veya kabul etmeyen birçok çalışma vardır (2,3). Ancak çapraz bulaşmaya dair elimizde bir kanıt olmasa da BDV'nin zoonotik yönü dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Sağlıklı kontrol grubu ve psikiyatrik hastalar arasında karşılaştırma yapılarak yürütülen bir çalışmada (16) insan serumunda BDV fosfoproteinine rastlandığı açıklanmıştır. Başka bir çalışmada BDV veya BDV benzeri ajanlarla gerçekten infekte gözüken psikiyatrik hastalarda reaktif antikorlar bulunmuştur. Ancak BDV'e spesifik insan antikorlarındaki düşük afinite açıklanamamıştır (8). Borna hastalığında aşılama çok önerilen bir strateji değildir, fakat özellikle amontadine sulfatla yapılan antiviral tedavi insan davranış bozukluklarında etkinlik göstermiştir.

HIV hastalarındaki nörolojik hastalıklar virus kökenli olduğu öne sürülerek HIV hastaları üzerinde yapılan çalışmada serebrospinal sıvıda belirgin BDV RNA'sına rastlanmadığından ötürü bu hipotez kanıtlanamadan kalmıştır (15). Üç farklı psikiyatri hastanesinden seçilen 62 şizofrenik hasta üzerinde yürütülen başka bir çalışmada (11) periferik kandan alınan mononükleer hücrelerdeki RNA izole edilerek incelenmiştir. Ancak analizler sonucunda BDV infeksi-

yonu ile etyolojik ortaklık tanımlanmamıştır. Çalışmanın planlanmasına yol açan, psikiyatrik hastalarda viral nükleik asit, infeksiyöz partiküller ve BDV antijenini tanıyan antikorların yüksek düzeyde bulunması olmuştur. BDV infeksiyonlarının teşhisi için virusle enfekte olan hücrelerde İndirekt immunfloresan yöntemi ile antiviral antikorlar aranmıştır (1,4,9,16). Çalışma sonucunda insan serumunda BDV fosfoproteini bulunurken hayvan serumunda da viral nükleoprotein bulunmuştur. Buna karşın deneysel veya doğal yoldan hastalığı alan hayvanların serumunda üreye dayanıklı IgG bulunurken insan serumu bu tip özellik göstermemiştir. Tüm bu klinik semptomlar ve laboratuvar analizleri her ne kadar insanlarda BDV infeksiyonunun veya BDV varyantının yol açtığı bir infeksiyonu düşündürse de duyarlılığı yüksek testler uygulamak şarttır. İnsan BDV hastalığı için klinik hipotezler üretilebilir ancak kesin olarak kanıtlanmış bir bağlantı tanımlanmış değildir (12).

Bu noktada BDV insanlarda psikiyatrik bozuklukların nedeni olarak düşünülmüştür Yeni bir moduler tripl-enzim kaynaklı immunosorbent deney, spesifik olarak anti -BDV antikorlarını ve kanda temel yapısal protein N ve protein P 'yi belirleyebilmektedir. Bu belirleme gerek plazmada serbest antijen bulunması gerek antikor temelli immun kompleks yapıların tanımlanması şeklinde gerçekleştirilmektedir. Çalışmalar bazı insana özgü mental bozukluklarda BDV enfeksiyonunun patojenik rolünü kanıtlar nitelikte bulgularla sonuçlanmıştır (13).

Sonuç olarak tüm sıcakkanlı hayvanlarda ciddi nörolojik bozukluklarla seyreden ölümcül bir infeksiyon oluşturan Borna virusun insanlarda da benzer nöropsikiyatrik bulgulara neden olabileceği olasılığı oldukça yaygınlık kazanmaya başlamıştır. Ancak bunu kanıtlamak için referans laboratuvarların, işbirliği içerisinde daha ileri tekniklerle çalışması gerekmektedir. Kesinlik kazanmamış olsa da hastalığın zoonotik niteliğinin her zaman göz önünde bulundurulması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. **Hatalski CG, Lewis AJ, LipkincWI:** Borna Disease. *Emerg Infect Dis* 2:129 (1997)

2. **Dodurka T, Herzos S, Or E, Tan H, Grabner A:** Marmara bölgesindeki atların serumlarında BDV (Borna) spesifik antikorları üzerinde araştırmalar. I. Ulusal Atçılık Sempozyumu Kitapçığı, s. 244 (1999)

3. **Ludwig H, Bode L:** Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev Sci Tech* 19:259 (2000)

4. **Richt J A, Pfeuffer I, Christ M, Frese K, Bechter K, Herzog S:** Borna disease virus infection in animals and humans. *Emerg Infect Dis*.3(1997)

5. **Hallensleben W, Schwemmler M, Hausmann J, Stitz L, Volk B, Pagenstecher A, Staeheli P:** Borna Disease Virus-Induced Neurological Disorder in Mice: Infection of Neonates Results in Immunopathology. *J Virol* 72:4379 (1998)

6. **Berg AL, Johannisson A, Johansson M, Hein A, Berg M, Dorries R:** Peripheral and intracerebral T cell immune response in cats naturally infected with Borna disease virus. *Vet Immunol Immunopathol* 68:241 (1999)

7. **Richt JA, Rott R:** Borna disease virus. A mystery as an emerging zoonotic pathogen. *Vet J* 161:5 (2001)

8. **Billich C, Sauder C, Frank R, Herzog S, Bechter K, Takahashi K, Peters H, Staeheli P, Schwemmler M:** High-avidity human serum antibodies recognizing linear epitopes of Borna disease virus proteins. *Biol Psychiatry* 51:979 (2002)

9. **Cubitt B, Ly C, de la Torre J C:** Identification and characterization of a new intron in Borna disease virus J of *Gen Virol* 82:641 (2000)

10. **Durrwald R, Ludwig H:** Borna disease virus (BDV), a (zoonotic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography. *Zentralbl Veterinar-med B* 44:147 (1997)

11. **Carbone K M:** Borna disease virus and human disease. *Clin Microbiol Rev* 14:513 (2001)

12. **Yong-Ku K, Sang Hyun K, Chang-Su H, Heon-Jeong L, Hyung-Seob K, Sung-Chul Y, Dai-Jin K, Ki-Joon S, Michael M, Jin-Woon S:** Borna disease virus and deficit schizophrenia. *Acta Neuropsychiat* 15:262 (2003)

13. **Bode L, Ludwig H:** Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clin Microbiol Rev* 16:534 (2003)

14. **Kishi m, Arimura Y, Ikuta K, Shoya Y, Lai P K, Kakinuma M:** Sequence variability of Borna disease virus open reading frame II found in human peripheral

blood mononuclear cells. *J Virol* 70:635 (1996)

15. Bachmann S, Caplazi P, Fischer M, Ehrensperger F, Cone RW: Lack of association between Borna disease virus infection and neurological disorders among HIV-infected individuals. *J Neurovirol* 5:190 (1999)

16. Allmang U, Hofer M, Herzog S, Bechter K, Staeheli P: Low avidity of human serum antibodies for Borna disease virus antigens questions their diagnostic value. *Mol Psychiatry* 6:329 (2001)