



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ  
HASTALARDA DİAZEPAMLI VE MİDAZOLAMLI  
ELEKTROENSEFALOGRAFİ BULGULARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Derya AYDIN ŞAHİN  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ**

**Mayıs-2007**

**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ  
HASTALARDA DİAZEPAMLİ VE MİDAZOLAMLİ  
ELEKTROENSEFALOGRAFİ BULGULARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Derya AYDIN ŞAHİN  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ**

## ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yavuz COŞKUN'a;

Bu tezi hazırlarken, verdiği bilimsel katkılarından ve kişisel desteklerinden ötürü tez hocam Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ'a;

Her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Ayşe BALAT, Prof. Dr. Metin KILINÇ, Prof. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU, Doç. Dr. Elif GÜLER, Yrd. Doç. Dr. Osman BAŞPINAR, Yrd. Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Özlem KESKİN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet KESKİN'e;

Tüm çalışma arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan, hayatım boyunca verdiğim tüm kararlarımda bana güvenen ve saygı duyan aileme;

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bana her konuda destek olan eşim Dr. Yasin ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Dr. Derya AYDIN ŞAHİN

Gaziantep 2007

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
RESİM LİSTESİ.....	VIII
1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Subakut sklerozan panensefalit.....	2
2.2. Tanım.....	2
2.3. Epidemiyoloji.....	2
2.4. Patogenez.....	4
2.5. Patoloji.....	10
2.6. Klinik Bulgular.....	12
2.7. Tanı.....	15
2.7.1. BOS.....	17
2.7.2. EEG.....	19
2.7.3. Görüntüleme yöntemleri.....	21
2.7.3.1. BBT.....	21
2.7.3.2. MR.....	21
2.7.4. Beyin biyopsisi.....	24
2.8. Tedavi.....	24
2.8.1. Isoprinosine.....	25
2.8.2. İnterferon-alfa.....	25
2.8.3. Ribavirin.....	27
2.8.4. Simetidin.....	28
2.8.5. Diğer ilaçlar.....	29
2.8.6. Semptomatik tedavi.....	29
2.9. Prognoz.....	29

3- GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
4- BULGULAR.....	33
5- TARTIŞMA.....	57
6- SONUÇLAR.....	64
7- KAYNAKLAR.....	67

## ÖZET

SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTli Hastalarda Diazepamlı ve Midazolamli ELEKTROENSEFALOGRAFİ bulgularının Karşılaştırılması

Dr. Derya AYDIN ŞAHİN  
Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ  
Nisan 2007, 79 Sayfa

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE)'te elektroensefalografi (EEG)'nin tanısal katkısı çok önemli olup diazepam ile çekilmesi duyarlılığı artırabilmektedir. Bununla beraber gerek diazepamın bu hastalardaki EEG'ler üzerine etkilerini inceleyen gerekse diazepam yerine başka bir ilacın kullanılabilirliğini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Burada diazepam ve midazolamın EEG üzerine olan etkilerini ortaya koymak ve midazolamli EEG'nin diazepamli EEG'nin yerini alıp alamayacağını belirlemek amaçlanmaktadır.

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı tarafından SSPE tanısı ile takip edilen 19 hasta (7.67±3.05 yıl; 17 E, 2 K) çalışmaya alındı. SSPE başlangıç yaşı ortalaması 7.06 (±2.98) yıl idi. Kızamık geçirme hikayesi veren 16 olguda kızamık geçirme yaş ortalaması 2.07 (±2.66) yıl olup dokuzunun ilk bir yaş içinde kızamık geçirdiği saptandı. Ondokuz hastamızdan 16'sı kızamık aşısı olup bunların 14'ünde kızamık geçirme öyküsü mevcuttu. Olgularımızın 12'sinin EEG'lerinde tipik paroksizmalar saptanırken 3'ünde paroksizmaların olmadığı geriye kalan dört hastanın ise EEG'sinde atipik paroksizmalı bulguların olduğu saptandı. Tipik EEG bulguları olan hastaların EEG kaydında hem diazepam hem de midazolam sonrası herhangi bir değişiklik saptanmadı. Paroksizması olmayan hastaların EEG'lerinde de diazepam ve midazolam sonrasında bulgular aynıydı. Atipik paroksizmalı EEG bulgusu olan 4 olgudan birinde paroksizmalara keskin-dalgalar karışıyordu. Diazepam ve midazolam ile bu keskin-dalgalarda baskılanma gözlemlendi. Paroksizmalar arası dönemde keskin-dalga aktiviteleri görülen 3 olguda ise hem diazepam hem de midazolam sonrasında keskin-dalgalarda azalma olduğu saptandı.

Olgularımızda midazolamın EEG üzerine etkilerinin diazepam ile aynı olduğu görülmüştür. Bu veriler midazolamın SSPE hastalarındaki EEG çekiminde diazepamın yerini alabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Diazepam, Elektroensefalografi, Midazolam, Subakut sklerozan panensefalit.

## ABSTRACT

### COMPARISON DIAZEPAM-ELECTROENCEPHALOGRAPHY WITH MIDAZOLAM- ELECTROENCEPHALOGRAPHY IN PATIENTS OF SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS

Dr. Derya AYDIN SAHIN

Residency thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Kutluhan YILMAZ

April 2007, 79 Pages

Electroencephalography (EEG) is of very significant contribution to the diagnosis of Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE). Although diazepam could increase the sensitivity of EEG in SSPE, there is no report being focused on the effects of diazepam or any other drug onto EEG in SSPE. Herein, our aim is to elucidate possible effects of diazepam and midazolam onto EEG and whether they could substitute for each other in SSPE.

Nineteen ( $7.67 \pm 3.05$  year; 17 M, 2 F) patients with SSPE who has been followed-up in our Department of Pediatric Neurology were included. The mean age of SSPE-onset was  $7.06 (\pm 2.98)$  year. The history of primary measles infection was positive in 16 patients ( $2.07 \pm 2.66$  year) and 9 of them had been infected in the first year of age. Of 19 patients, 16 had been vaccinated of measles, and 14 of them had history of primary measles infection. Regarding the EEG findings, in 12 patients, typical EEG finding with paroxysms was detected; while in 3, with no specific finding; and in 4 with atypical findings with paroxysms. Neither diazepam nor midazolam yield any changes in EEGs of in the cases with typical EEG and the ones with no specific finding. As for the cases with atypical EEG, sharp-waves, which were detected in the paroxysms in a case and in the interparoxysmal periods in 3 cases, were suppressed or significantly decreased in number respectively by both diazepam and midazolam.

The effects of midazolam on EEG were similar to those of diazepam in our patients with SSPE, which suggests that EEG with midazolam could be substituted for EEG with diazepam in SSPE.

**Keywords:** Diazepam, Electroencephalography, Midazolam, Subacute sclerosing panencephalitis.

## KISALTMALAR

<b>BBT</b>	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>CD</b>	: “Cluster of differentiation”
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleikasit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>ELISA</b>	: “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”
<b>H-MRS</b>	: Proton MR Spectroskopi
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüs
<b>HTLV</b>	: Human T lenfosit virüs
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>ISP</b>	: İsoiprinosin
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immünoglobulin
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>NAA</b>	: N-asetil aspartat
<b>NK</b>	: “Natural killer”
<b>PCR</b>	: “Polimerase Change Reaction”
<b>PPD</b>	: “Purifiye protein derivative”
<b>RDS</b>	: “Respiratuvar Distres Sendromu”
<b>RNA</b>	: Ribonükleikasit
<b>SD</b>	: Simetidin
<b>SS</b>	: Standart Sapma
<b>SSPE</b>	: Subakut sklerozan panensefalit
<b>Th</b>	: “T helper”
<b>UNICEF</b>	: “United Nations Child’s Found”



## TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Jabbour ve ark.'nın SSPE Klinik Evrelemesi.....	16
Tablo 2:	Risk ve Haddad'ın SSPE Klinik Evrelemesi.....	16
Tablo 3:	SSPE ile ayırıcı tanıda bulunulması gereken nörodejeneratif miyoklonik durumlar.....	17
Tablo 4:	Dyken'e göre SSPE'de tanı kriterleri.....	18
Tablo 5:	SSPE Tedavisinde Denenen İlaçlar.....	25
Tablo 6:	Hastaların cinsiyetlerine göre EEG değerlendirildiği sıradaki yaşların istatistiksel olarak karşılaştırılmaları (p).....	33
Tablo 7:	Hastaların SSPE başlangıç yaşına ve cinsiyete göre dağılımı ile istatistiksel karşılaştırılmaları (p).....	33
Tablo 8:	Hastaların kızamık geçirme yaşı ve latent dönem süreleri ile bunların istatistiksel olarak karşılaştırılması (p).....	34
Tablo 9:	Bir yaş içinde ve bir yaş üstü kızamık geçiren hasta gruplarının yaşlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması (p).....	34
Tablo 10:	Aşı olanlar ile olmayanların yaşlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırılması (p).....	35
Tablo 11:	Tipik ve paroksizmal EEG bulgusu olan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	35
Tablo 12:	Paroksizmasız EEG bulgusu olan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	36
Tablo 13:	Atipik ve paroksizmal EEG bulgusu olan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	36
Tablo 14:	Tipik ve paroksizmal EEG bulgusu olan hastaların EEG değerlendirmeleri.....	39
Tablo 15:	Paroksizmasız EEG bulgusu olan hastaların EEG değerlendirmeleri	43
Tablo 16:	Atipik ve paroksizmal EEG bulgusu olan hastaların EEG değerlendirmeleri.....	44

## RESİM LİSTESİ

Resim 1. Kızamık virüsünün yapısı.....	5
Resim 2a. İntranöronal viral inklüzyon .....	11
Resim 2b. Oligodendroglia hücresinde intranükleer viral inklüzyon.....	11
Resim 3. SSPE’de görülen tipik EEG kayıt örneği.....	19
Resim 4a. Olgu 2’nin diazepam öncesi EEG kayıt örneği.....	46
Resim 4b. Olgu 2’nin diazepam sonrası EEG kayıt örneği.....	47
Resim 4c. Olgu 2’nin midazolam öncesi EEG kayıt örneği.....	48
Resim 4d. Olgu 2’nin midazolam sonrası EEG kayıt örneği.....	49
Resim 5a. Olgu 13’ün diazepam öncesi EEG kayıt örneği.....	50
Resim 5b. Olgu 13’ün diazepam sonrası EEG kayıt örneği.....	50
Resim 5c. Olgu 13’ün midazolam öncesi EEG kayıt örneği.....	51
Resim 5d. Olgu 13’ün midazolam sonrası EEG kayıt örneği.....	51
Resim 6a. Olgu 16’nın diazepam öncesi EEG kayıt örneği.....	52
Resim 6b. Olgu 16’nın diazepam sonrası EEG kayıt örneği.....	52
Resim 6c. Olgu 16’nın midazolam öncesi EEG kayıt örneği.....	53
Resim 6d. Olgu 16’nın midazolam sonrası EEG kayıt örneği.....	53
Resim 7a. Olgu 17’nin diazepam öncesi EEG kayıt örneği.....	54
Resim 7b. Olgu 17’nin diazepam sonrası EEG kayıt örneği.....	54
Resim 7c. Olgu 17’nin midazolam öncesi EEG kayıt örneği.....	55
Resim 7d. Olgu 17’nin midazolam sonrası EEG kayıt örneği.....	55
Resim 8a. Olgu 18’in midazolam öncesi EEG kayıt örneği.....	56
Resim 8b. Olgu 18’in midazolam sonrası EEG kayıt örneği.....	56

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tipik olarak kişilik değişiklikleri ve ilerleyici miyoklonilerle başlayan, en sonunda yaygın nörolojik bozukluklara yol açarak genellikle 1-3 yıl içinde ölüm ile sonuçlanan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen bir yavaş virüs enfeksiyonudur (1-4). SSPE görülme sıklığı toplumda kızamık görülme sıklığı ile paraleldir (5-10).

SSPE'nin tanısı klinik olarak şüphe edilen hastalarda beyin omurilik sıvısında artmış kızamık antikorlarının gösterilmesi ve karakteristik elektroensefalografi (EEG) bulguları ile konur (11). EEG bilateral, simetrik, senkronize, yüksek voltajlı, polifazik, stereotipik delta dalgaları şeklinde periyodik komplekslerle karakterizedir. Tanıda çok önemli yeri olan EEG kayıtlarında söz konusu tipik bulgular her zaman saptanamayabilir. Hastalara standart EEG sırasında intravenöz diazepam verilmesi bu periyodik komplekslerin görünür hale gelmesine ve böylece tanı konmasına yardımcı olabilmektedir (1). Bu amaçla şüpheli EEG bulgusu varlığında diazepam ile EEG çekimi önerilen metodlardan biridir. Bugüne kadar diazepam dışında başka bir benzodiazepamın bu amaçla denendiğine dair sistematik bir çalışma yayınlanmamıştır. Oysa diazepam dışında etkinliği eş değer, öte yandan olası yan etkileri daha az başka bir benzodiazepamın bu amaçla kullanılması uygulama kolaylığı ve güvenliği artıracaktır.

Bu çalışmada SSPE'li hastalarda diazepam ile çekilen EEG'lerde elde edilen bulguların midazolam ile çekilen EEG kayıtlarındaki bulgular ile karşılaştırılması ve midazolamın diazepamlı EEG çekimlerinin yerini alıp alamayacağını ortaya konması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT**

#### **2.2. TANIM:**

SSPE defektif kızamık virüsünün neden olduğu ilerleyici nörolojik bir bozukluktur. Genellikle kişilik değişikliklerini takiben miyoklonik nöbetler ve ilerleyici nörolojik bozulma ile seyreden ve 1-3 yılda ölümlle sonuçlanan bir yavaş virüs enfeksiyonudur (1,3,12). Dawson 1933 yılında ilk kez ilerleyici mental kötüleşmeye ve istemsiz hareketlere sahip olan nekropsisinde gri cevherde daha fazla ve bol miktarda nöronal inklüzyon cisimcikleri bulunan bir vakayı bildirmiştir ve “Subakut İnküzyon Cisimciği Ensefaliti”ni tanımlamıştır. Pette ve Doring 1939 yılında “Nodüler Panensefalit” diye tanımladıkları beyaz ve gri cevherde eşit olarak oluşmuş şiddetli lezyonlardan bahsetmişlerdir. Van Bogaert ise 1945 yılında beyaz cevherdeki çok daha belirgin demyelinizasyon ve glial proliferasyon nedeniyle “Subakut Sklerozan Lökoensefalit” tanımını yapmıştır. SSPE terimi ilk kez 1960 yılında Greenfield tarafından kızamık virüsünün beyaz ve gri cevherde yaptığı persistan enfeksiyonunu tanımlamak için kullanılmıştır. Boutteille ve ark. 1965 yılında beyindeki virütik yapının kızamık virüsüne karşılık geldiğini elektron mikroskop çalışmaları ile göstermişlerdir. Horta-Barbosa ve ark. 1969 yılında bir hastanın beyninden virüsü izole etmişlerdir (1).

SSPE’de kızamık virüsünün patogenezdeki mekanizması bilinmemekle birlikte halen araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda SSPE hastalarının beyin dokusunda defektif kızamık virüsü izole edilmiştir (13). Kızamık virüsünün yapısal proteinlerini kodlayan genlerde değişiklik tespit edilmiş olup SSPE’den bu persistan kızamık virüs enfeksiyonu sorumlu olabilir. Kızamık virüsü ensefalit yapmaksızın beyin dokusunda bulunabilir (13,14). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda virusun neden persiste ettiğine dair bir kanıt yoktur. Konak faktörlerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (15).

#### **2.3. EPİDEMİYOLOJİ:**

Kızamık enfeksiyonu dünyada hala çok yaygın olup çocuklarda her yıl 500.000 ölüme neden olmaktadır. Ölümlerin nedeni kızamık virüsünün neden olduğu immün

baskılanma sonrası gelişen infeksiyonlardır (16). SSPE'nin toplumda görülme sıklığı 1960 ve 1970 yılları arasında 1/1.000.000 iken 1963 yılında standart uygulanan etkili kızamık aşılama programları ile daha da azaltılmıştır (17). SSPE dünyada yaygın olarak görülmesine rağmen ABD'de çok seyrek (yılda bir veya iki vaka) görülmektedir (18,19). Kanada'da ise 1997 yılında uygulanan 2 doz aşı programı sonrası SSPE insidansının 0.5/1.000.000'den 2005 yılında 0.06/1.000.000'ya düştüğü bildirilmektedir (20). Gelişmiş ülkelerde insidans 100.000 kızamık vakasında 7-11 olarak bildirilirken (21), gelişmekte olan ülkelerde toplumda görülme sıklığı değişkendir. Hindistan'da 21/1.000.000 (5) olan görülme sıklığı Papua Yeni Gine'de 98/1.000.000 (22), Ortadoğu'da 2.4/1.000.000 (6,7), güney Çin'de 1/1.000.000 (23)'dur. Türkiye'de ise yıllık insidansın 1975-1987 arası 0,827/1.000.000 iken aşılamanın artması sonucu 1997-1999 arasında 0.461/1.000.000'a düştüğü saptanmıştır. Beş yaş altı tüm çocukların aşılmasını içeren 1985 yılındaki kitle aşılama kampanyasından 8-9 yıl sonra vaka sayısında belirgin bir azalma saptanmıştır. Bu kampanyadan sonra aşılama oranı %30'dan %67'ye çıkmıştır (8). İstanbul'da 2002-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada SSPE insidansının milyonda 2 olduğu saptanmıştır (10). Gelişmiş ülkelerde kızamık ve SSPE insidansında aşılama ile birlikte belirgin azalma görüldüğü ve ortalama SSPE görülme yaşının da 14'ten 9 yıla düştüğü bildirilmiştir (24,25). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1999 yılında yoğun kızamık aşılama programı ile kızamıkla ilişkili ölüm oranının %48 oranında azaldığını ve 1.6 milyondan 873.000'e düştüğünü bildirmiştir (19). Ayrıca 2003 yılında 1999 yılına göre ölüm oranının %39 azaldığı bildirilmiştir (19). DSÖ ve The United Nations Children's Found (UNICEF) kızamık aşısının ilk dozuna ek olarak tüm çocuklara kişisel ve toplum immünitesini en yüksek düzeye çıkarmak için ikinci bir doz aşı yapılmasını önermektedir (26,27).

SSPE'li hastalarda genellikle 6-8 yıllık latent dönem sonrası genellikle ilerleyici nörolojik bozukluklar ortaya çıkar (23,28,29). İnkübasyon dönemi sıklıkla on yıldan az olduğu için SSPE genelde çocukluk çağı hastalığıdır (30). Son yıllarda ülkemizde SSPE görülme yaşı düşmüştür (8,12). Bunun nedeni sadece konjenital kızamık infeksiyonu ya da erken yaşta kızamık infeksiyonu geçirmiş olma değil, erken yaşta kızamık infeksiyonuna karşı yetersiz immünite veya MSS'nin immatüritesi de olabilir (23,29-32). Primer kızamık infeksiyonunda cinsiyet farkı görülmemesine karşın SSPE erkeklerde 3 kat daha fazla görülür. İnsidansı kırsal kesimde yaşayan, iki veya daha

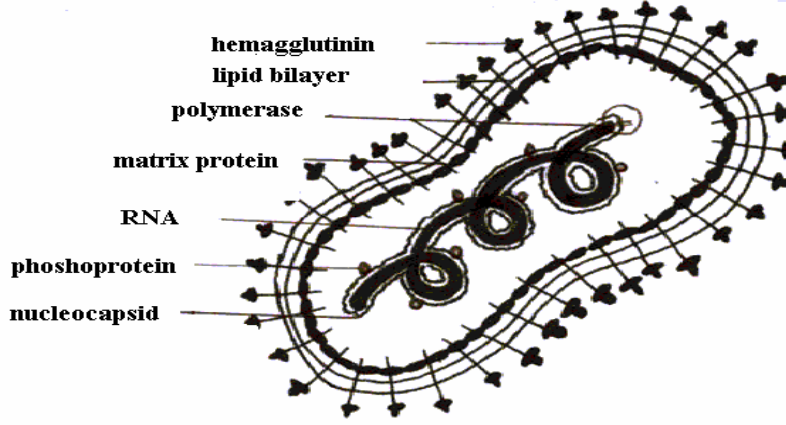
fazla kardeşi olan, mental geriliği olan, düşük doğum ağırlığına sahip ve kalabalık çevrelerde yaşayan çocuklarda daha sıktır. Hastaların özgeçmişlerinde genellikle %80 oranında dört yaşından önce, %50 oranında 2 yaşından önce geçirilmiş kızamık infeksiyonu öyküsü vardır. Bir yaşın altında geçirilmiş kızamık infeksiyonunda SSPE riski beş yaş ve üzerinde geçirilene göre 16 kat fazladır (12,29,31).

Aşılı bireylerde de SSPE görüldüğü bilinmektedir. Brouns ve ark.(33) tarafından 9 aylıkken aşılanmış 8.5 yaşında uluslararası kayıtlı SSPE'li bir kız çocuğu rapor edilmiştir. Aşılanmış çocuklarda SSPE görülmesi bu hastalarda aşılama başlamadan önce subklinik kızamık infeksiyonunun geçirilmiş olabileceğini düşündürmektedir (3). Zayıflatılmış aşının sporadik SSPE olgularına neden olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur (3,19,34). Maternal antikorların erken dönemde koruyucu olması aşı başarısızlığına neden olduğundan standart aşılama yaşının 15. ayda, endemik bölgelerde ise yaşamın 6-9. aylarında yapılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir (35). Ülkemizde 12. aydan önce yapılan kızamık aşısına serolojik yanıt yetersiz gibi görünmektedir (36). Kuyucu ve ark. (37)'nin 200 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada yaşları 11-24 ay arasında olan ve dokuzuncu ayda aşı yapılmış çocuklarda seropozitiflik %71.5 tespit edilmiştir. Metintaş ve ark. (38)'nin Eskişehir'de yaptıkları çalışmada 9-11 aylarda aşılanmış 31 çocukta aşı sonrası seropozitiflik %61.3 olarak saptamışlardır. Aşı başarısızlığının diğer önemli bir nedeni kızamık virüsünün genetik değişikliği olabilir. Ayrıca hastanın kızamık virüsüne karşı hassasiyeti de aşı başarısızlığına bağlanabilir.

Yetersiz aşılama aşılanmamış 2-4 yaşındaki çocuklarda infeksiyon riskini artırır. Bu da 2 yaş altındaki çocuklarda infeksiyon kaynağı gibi görev yapar ve kızamık infeksiyonunu takiben SSPE görülme riskinin daha fazla olmasına yol açar. Aşılama kızamık infeksiyonundan ve SSPE'den korunmada en önemli araçtır (39).

#### **2.4. PATOGENEZ:**

Kızamık virüsü Paramiksovirus ailesinden Morbilivirüs cinsinin üyesi olarak sınıflandırılan bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (15,40) (Resim 1). Düşük ısılarda uzun süre canlı kalabildiği için özellikle kış sonu ve ilkbaharda epidemiler yapar. Elektron mikroskopunda 100-250 nm çaplı bir daire şeklinde görülür. Dış zarı lipid ve protein içerdiği için proteolitik enzimler, eter, aseton, formalin gibi kimyasal maddeler ve ultraviyole ile kısa sürede etkinliğini kaybeder (41).



Resim 1. Kızamık virüsünün yapısı (42)

SSPE'de hastalığın patogenezi açık değildir (43-45). Primer kızamık infeksiyonunda MSS tutulumu nadirdir. Primer infeksiyondan 2 ile 21 yıl sonra SSPE görülüyor olması önceleri farklı bir kızamık virüsü suşunun neden olduğunu ya da immün sistem bozukluğunun sorumlu olabileceğini düşündürmüştü ise de bu savların aleyhine veriler elde edilmiştir (43). Yapılan çalışmalar kızamık virüsünün yapısında insan vücuduna girdikten sonra bazı değişikliklerin olduğu yönündedir. Bu değişiklikler MSS'ne yerleşen virüste uzun süren bir latent dönem sonunda Matriks protein (M)'indeki, membran füzyonuna neden olan glikoproteindeki (F) ve Hemagglutinin (H)'deki yapısal değişikliklerdir (16,43). Virüsün yapısındaki bu değişiklikler sonucu mutant virüs oluştuğu, bu mutant virüsün beyin dokusunda protein sentezleyerek çoğalabildiği ve immün sistemden yoksun beyin dokusunda infeksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastalarda kızamık virüsü ile karşılaşmadan önce antikor ile karşılaşmış olmanın rolü olduğu da belirtilmektedir. Bunu destekleyen bulgular 2 yaşın altında kızamık infeksiyonu geçirenler (henüz anneden gelen antikorların var olması), erken aşılana ve infeksiyon sırasında immünoglobulin yapılan çocuklarda SSPE'nin daha sık görülmesidir (43).

Mutant virus MSS'de öncelikle nöronları infekte eder. Önceleri yalnızca intranükleer virus varlığı saptanırken yapılan araştırmalar nöronal uzantılar, akson ve dendritlerde de virusun varlığını göstermiştir. Hastalığın yayılımının transnöronal ve aksonal yolla olduğu belirtilmektedir. Demyelinizasyonla beraber oligodendrositlerdeki infeksiyon aksonal infeksiyona sekonder olabilir (46). Kızamık virüsünün beyine ulaşmasının serebral endotelial hücrelerin infeksiyonu aracılığıyla olabilir. Belki de kızamığın döküntüsü sırasında diğer endotelial hücreler de enfekte olur ve beyine giriş muhtemelen dolaşımdaki inflamatuvar hücreler aracılığıyla (47).

SSPE'li hastalarda periferik kanda mononükleer hücrelerin proliferasyonu sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmaktadır. Hastaların BOS'larında interferon (IFN) düzeyinin düşük olması ve IL-10 salgısının yüksek tespit edilmesi, SSPE'de Th1 yanıtının gelişmediğini ve immün yanıtın IL-10 aracılığıyla baskılandığına işaret eder. Ayrıca IL-12 artışının fonksiyonel olmayan p40 altünitesinden kaynaklandığının gösterilmesi yetersiz bir immün yanıtın geliştiğini düşündürür (48). SSPE'li hastalarda PPD (Purifiye Protein Derivative)'ye ve kızamık virüsü aşısına karşı IL-12 salgılanmasının az olduğunun tespit edilmesi, SSPE'li hastalarda defektif Th1 yanıtı olduğu görüşünü desteklemektedir (49). Direskeneli ve ark. (50)'nın yaptıkları çalışmada SSPE'li hastaların BOS ve serumunda aynı anda IL-12 düzeyinin artmış olduğunu tespit etmeleri Th1 tipindeki immün yanıtı etkin olarak sağlayamayan IL-12 üreten hücrelerin varlığını düşündürmektedir. Alternatif olarak SSPE'li hastalarda artmış IL-12 düzeyi CD46'ya bağlanmayan ve SSPE'ye neden olan bir vahşi kızamık virüsünün tipi ile ilişkili olabilir. Aynı çalışmada SSPE'li hastalarda göreceli olarak IL-10'un artmış düzeyde bulunması MSS'de Th2 hücre aktivitesinin ekspresyonu ile ilişkili olabilir (50). SSPE'li hastaların BOS'unda yüksek IL-12 seviyesi bulunması IFN-alfa ve gama bulunmaması immün yanıtın defektif olduğunu gösterebilir (50). Ichiyama ve ark. (22)'nin SSPE tanılı 23 hastanın serum ve BOS'unda sitokin düzeylerini araştırdığı bir çalışmada serumda artmış IL-6 ve IL-10 düzeyinin hastaların ateşi ile ve artmış BOS IL-6 seviyelerinin ise miyoklonik atılmalarla ilişkili olabileceğini saptamışlardır.

Bazı çocukların kızamık virüsünün vahşi bir tipi ile infeksiyon geçirdikten sonra SSPE olması ve diğerlerinin olmaması SSPE'de genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir (45). Taşdemir ve ark. (45)'nin çalışmasında SSPE'li hastalarda



kontrol grubuna göre DD genotipinin ve D allelinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmış ve “Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion” polimorfizminin DD genotipinin SSPE gelişmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Kızamığın EBV, Parainfluenza gibi başka bir virüsle etkileşimi akut kızamık infeksiyonunun gelişimini etkilemektedir (1). Güngör ve ark. (44) yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı ve hızlı gidişe sahip SSPE’li hastalarda Borna Hastalığı virüsüne karşı yüksek titrede antikor olduğunu saptamıştır. Bu bulgunun hastalığın klinik gidişine ve doku hasarına yardımcı olabileceği belirtilmiştir.

Jin ve ark. (51) virüs türlerini araştırdıkları SSPE tanısı alan 11 vakalık serilerinde virüslerin tüm M genlerinde hipermutasyona eğilim ve bu olguların beşinde erken sonlanma kodonunun varlığını saptamışlardır. Persistan kızamık virüs çalışmalarında H ve N genleri daha yüksek oranda korunmuştur. Bu genlere dayanarak yapılan filogenetik analizlerde saptanan üç türden ikisinde kazanılmış infeksiyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 1960 ve 1970 yılları arasında infekte olan hastalardaki üç türün, 1974’te izole edilen ve D1 genotipine ait olan kızamık virüs türüyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 1980’lerde infekte olan hastalardan dördü D7 genotipi ve 1990’larda infekte olan bir hastadan alınan bir sekans genotip D6 olarak tanımlanmıştır. Bu hastaların 5’i daha önce aşılandığı halde hiçbirinde aşı türü saptanmamıştır. Bu tarihsel türlerden elde edilen sekans verileri, aşı türlerinin SSPE ile ilişkili olduğu görüşünü desteklememekle birlikte kızamık epidemiyolojisi, SSPE patogenezi ve evrimi ile ilgili ileri çalışmalar için değerli bilgiler vermektedir (51). Papua Yeni Guinea’da yapılan kızamık virüs genomu moleküler analizinde hem nükleotid sekansı hem de filogenetik ağaç analizi, çoğaltılan kızamık virüs stoplazmik deoksiribonükleik asit (cDNA)’in bir diğeriyle çok ilişkili olduğunu ve daha önce bildirilen kızamık virüs sekansından farklı olan D3 genotipine ait olduğu gösterilmiştir. Aşı türüne ait hiçbir genom sekansı saptanmamıştır. Bu çalışmada “Polimerase Change Reaction” (PCR) ile kızamık virüs genomu pozitif tespit edilen iki SSPE hastasının iki kez aşılandığı ve yine de kızamık geçirdiği tespit edilmiştir. Bu da aşının SSPE ile ilişkisinin olmadığını göstermektedir (51).

Prashanth ve ark. (21) uzun surviye sahip SSPE’li 19 vakayı bildirmiştir. Bunlardan kızamık geçirme öyküsü olmayan ikisine kızamık aşısı yapıldığı bildirilmiş olup kızamık virusunun vahşi tipine maruz kalmış olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca uzun

surviye sahip olan 4 vakaya ise aşı yapılmış olup aşının SSPE üzerindeki rolünün araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların sağ kalım süresinin 3-13.8 yıl arasında değiştiği bildirilmiştir.

Bazı hastaların beyin örneklerinden elde edilen veriler, hastaların kızamık virüsünün kendini klonlayan vahşi bir tipine maruz kalmış olabileceğini düşündürmektedir (41,53). Kızamık virüsünün vahşi tipi genetik olarak heterojendir ve günümüze kadar 20'nin üzerinde genotipi tanımlanmıştır. Bu genetik farklılıklar kızamık virüsünün moleküler epidemiyolojisi hakkında bilgi verebilir. Her bir genotip coğrafik olarak geçici bir dağılıma sahiptir. Bu bilgi vakalar arasındaki epidemiyolojik bağlantıları ve virüs kökenini belirlemede yararlıdır (3,16). Akut kızamık virüsü enfeksiyonunda kızamık virüsünde en belirgin değişiklik Hemaglutinin (H) genindeki 909 ve 916 nolu nükleotidlerde ve Nükleoprotein (N) genindeki 1304 nolu nükleotidde A-G mutasyonu olup SSPE ile ilişkili kızamık virüsünde ise en belirgin değişiklik N, H ve Matriks (M) genindeki U-C mutasyonudur (16). Akut virüs ile karşılaştırıldığında SSPE'li hastalardaki persistan virüs daha stabildir (16). Persistan viral enfeksiyona neden olan viral genomdaki birçok nokta mutasyon yüzünden SSPE'de M proteininin çeşitli tipleri tanımlanmıştır (6,54).

Virüsün CD46 yüzey proteinine bağlanmasında Tip II transmembran H proteini rol oynar (15,55). CD46 kızamık virüsünün reseptör proteindir. Gerçekte nöronların üzerinde isoform şekilleriyle beraber tamamlayıcı düzenleme proteini olarak bulunur ve füzyon için esansiyel kofaktördür (55,56). H ve F proteinlerdeki değişiklikler ve göreceli olarak etkilenmeyen M proteini persistan enfeksiyonla ilişkili olabilir (15). Her üç protein de infekte hücrelerde viral tomurcuklanma ve infekte olmayan hücrelerdeki varsayılan füzyon ile ilişkilidir ve enfeksiyonun doğası bu iki süreçteki eksiklikten kaynaklanabilir (15). Kızamık virüs enfeksiyonunun persistan olmasına neden olan kesin faktörler ve etkileri belirsizdir ve bunlar bir çok immünolojik faktörü içerebilir. Örneğin doku kültürüne kızamık virüsüne karşı antikorların eklenmesi viral gen ekspresyon paternini değiştirebilir (1). Bu gözlem hastanın kanında hala maternal antikorların bulunduğu erken yaştaki kızamık enfeksiyonu sonrası artmış SSPE riski olduğunu açıklayabilir (57).

Shimizu ve ark. (58) yaptıkları çalışmada SSPE'li hastaların BOS'unda yüksek anti-CD9 antikorları saptamışlardır. Bu antikorların diğer nörolojik hastaların BOS'unda

da bulunabildiği ancak anti-CD9 antikor seviyesinin SSPE'li hastalarından daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Anti-CD9 antikor seviyesinin beyin atrofisinde çok yükseldiği gözlenmiş olup bu bulguların SSPE'nin sebebi ve ilerlemesinde bir umut olabileceği belirtilmiştir. Nöronal bozukluğa yol açan inflamasyon BOS'taki anti-CD9 antikorlarının seviyesini yükseltebilir. SSPE'nin yavaş progresyonu anti-CD9 antikorlarının yüksek seviyesiyle sonuçlanabilir. BOS'ta anti-CD9 antikor seviyesinin yükselmesinin beyin hasarından ziyade beyin atrofi ile beraber olduğu düşünülmüştür (58).

Anlar ve ark. (14) yaptığı çalışmada SSPE'li hastalarda kızamık virüsü haricinde Herpes simpleks virüs (HSV), Sitomegalovirüs (CMV), "Human T lymphocyte virus 1" (HTLV1) gibi diğer viral ajanları da tespit etmişlerdir. PCR pozitifliğini birden fazla virüste kontrol grubuna göre yüksek bulmuş ve PCR pozitifliğinin beş yaşından büyük hastalarda daha yüksek oranda olduğunu tespit etmiştir. Kızamık virüsünün yaptığı immün baskılanma diğer virüslerin enfeksiyona yol açmasına kolaylık sağlayabilir. Bu çalışmada SSPE'li hastaların klinik bulgularının, yaş ve hastalığın süresinin diğer hastalardan farklılık göstermediği tespit edilmiştir.

MSS'deki çeşitli hücre tiplerindeki apoptozun ya direk viral enfeksiyon etkisiyle ya da sitokin aracılı cevap ile SSPE'deki oligodendroglial ve nöronal hücre ölümüne neden olarak insanlarda kızamık virüs enfeksiyonunun patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (59,60). Lizis ve apoptoz ile nöron ve oligodendroglia kaybı SSPE'deki nörolojik bozulmanın sebebi olabilir. Daha önce bildirildiği gibi nöronal kayıp glial değişiklikler ve inflamatuvar reaksiyonlar bu hastalıkta görülmektedir (61). Hücresel kaybın olduğu alanlarda inflamatuvar reaksiyonun yokluğu apoptoz ile açıklanabilir çünkü inflamasyon genelde bu tip hücre ölümlerinde görülmez. DNA fragmanlarının nöronal kaybı olan hastalarda görülmesi bu olasılığı destekler. Nadir görülmesine rağmen apoptotik nöronların görülmesi önemlidir, beyin bölgelerini dağınık olarak tutar ve SSPE'nin yavaş progresyonuna yol açar. DNA fragmanları dağılımlarına rağmen oligodendroglialarda siktir. Demyelinizasyon derecesi ile uyumlu değildir. Bu gösteriyor ki demyelinizasyon SSPE'deki diğer mekanizmalarla veya oligodendroglia kaybıyla görülebilir (59). McQuaid ve ark. (60) üç SSPE'li hasta otopsisinde nöron, oligodendroglia ve lenfositlerde apoptozu göstermişlerdir. Çoğu viral enfeksiyonlar nöronal hücreleri apoptoz ile tahrip ederken, bazıları intrasellüler dirençle konak hücre

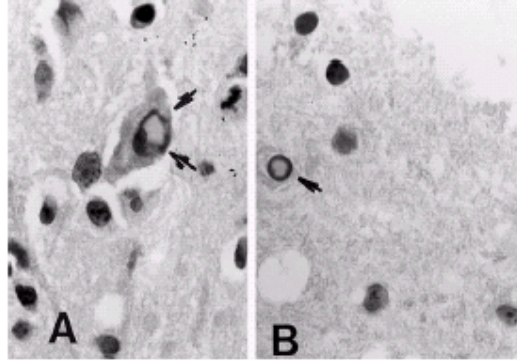
ölümünü inhibe eder ve bunu anti bcl-2'yi regüle ederek veya bcl-2'ye benzer bazı viral proteinleri sentez ederek yaparlar (62). Kızamık virüsü dendritik hücrelerde ve T-lenfositlerde apoptoza yol açar. SSPE'deki apoptozun akut kızamık infeksiyonundaki apoptoz veya diğer persistan viral infeksiyonlardaki apoptoz ile aynı olup olmadığı bilinmemektedir. Anlar ve ark. (59) yaptıkları çalışmada 19 SSPE'li hastanın beyin biyopsisinde apoptozda doku hasarına yol açan DNA fragmanları ve bcl-2'yi göstermişlerdir. DNA fragmanları oligodendroglialarda ve nöronal kaybı olan dokuların nöronlarında mevcuttur. Reaktif astrositlerde DNA fragmanları bulunmasına rağmen güçlü bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır. Apoptoz serbest radikaller ve sitokinlerin yaptığı inflamasyon sonrasında da görülebilir. Diğer yandan reaktif astrositlerdeki apoptotik durumun yokluğu bcl-2 varlığı ile ilgili olabilir (59).

### **2.5. PATOLOJİ:**

SSPE'nin erken evrelerinde yapılan beyin biyopsilerinde beyaz cevherin yanısıra kortikal ve subkortikal beyin parankimi ile meninkslerde de hafif derecede inflamasyon görülür. Sıklıkla nöronal dejenerasyon, gliozis, astrosit proliferasyonu, perivasküler ödem, lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ve demyelinizasyon mevcuttur (28,46). Oligodendrositlerdeki viral infeksiyon SSPE'li hastalarda sık bulunan yaygın demyelinizasyondan sorumlu olabilir (46). Daha sonraki evrelerde beynin makroskopik değerlendirilmesi yapıldığında serebral kortekste hafiften orta dereceye kadar atrofi görülebilir. Mikroskopik incelemede nöronlarda yaygın dejenerasyon ve kortikal yapılarda disorganizasyon görülür. En çok etkilenen kısım beynin parieto-okspital bölgesi olup sonra serebral hemisferlerin anterior bölgesine, subkortikal yapılara, beyin sapına ve spinal korda yayılım görülür (63). Hashimoto ve ark. (64) 20 yıl takip ettikleri SSPE'li bir vakada yayılımın rostro-kaudal yönde lezyonun beyin sapına doğru ilerlediğini tespit etmişlerdir.

Beyin parankiminde ve meninkslerde lenfosit, plazma hücreleri ve fagositleri içeren fokal ya da diffüz perivasküler infiltrasyon vardır. İnküzyon cisimcikleri nöron ve glial hücrelerin hem nükleusunda hem de stoplazmasında mevcuttur. Hastaların nöronlarında ve oligodendroglialarında diffüz olarak homojen eozinofilik materyalden oluşan Cowdry A inküzyon cisimcikleri görülür. Küçük ve multipl olan Cowdry B cisimcikleri ise hemen her zaman beyin sapında bulunur. Bu inküzyonların viral partiküllere benzediği ve viral antijenleri içerdiği gösterilmiştir (63) (Resim 2). Nöron

ve oligodendrositlerin içinde nörofibriler yumaklar görülebilir (65). İn situ hibridizasyon metodu yumaklar içeren hücrelerin çoğunlukla yumak oluşumuna neden olan viral infeksiyonu oluşturan viral genomu da içerdiğini gösterdi (66). Hastalığın geç evrelerinde tipik inflamasyon alanları hatta inklüzyon cisimciklerini bile bulmak güç olabilir. Histopatolojik değişiklikler belirgin parankimal nekroz ve gliosis şeklindedir (61).



Resim 2. A) İntranöronal viral inklüzyon (okla işaretli) (H+E x 1000); B) Oligodendroglia hücresinde intranükleer viral inklüzyon (okla işaretli) (H+E x 1000) (67).

SSPE'li hastaların beyin dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilgili çalışmalar perivasküler alanda çoğunlukla CD4+ T hücreleri ve parankimal infiltratta ise daha çok B hücreleri bulunduğunu göstermiştir (14). İnfiltrate eden hücrelerin doğası zaman içinde değişebilir. Anlar ve ark. (68) çalışmasında akut cevapta hızlı progresyon gösteren vakalarda CD4+ varlığını bildirmişlerdir. Yavaş seyirli uzun süreli vakalarda yüksek B lenfosit varlığı bu hücrelerin kronikleşmeyle olan ilgisini gösterir. Aksine akut kızamık ensefalitinde T lenfositlerin baskın olduğu gözlenmiştir (69). Hofman ve ark. (70) çalışmalarında 6 SSPE hastasında CD4+ baskınlığını ve Nagano ve ark. (71) ise 3 SSPE hastasında CD4+ veya CD4+ ve CD8+ hücrelerin baskın olduğunu bildirmişlerdir. Bu farklılık muhtemelen vaka seçiminin, tedavinin, çevresel ve genetik faktörlerin farklılığından kaynaklanabilir (68). Anlar ve ark. (68) aynı çalışmada tedavi altında stabil seyreden 2 vakada CD19+ düzeylerini belirgin olarak düşük saptamış ve bu bulgu antikör sentezinin klinik gidiş ile paralel olmadığını göstermişlerdir.

SSPE'de kızamık antijeninin hücresel dağılımı tartışmalı olup inflamasyon derecesi ile ilişkili değildir. Bazı çalışmalarda en sık astrosit ve mikroglia, bazı çalışmalarda ise nöron ve oligodendroglia antijen pozitifliği tespit edilmiştir. Bu bulgu

muhtemelen hastalığın farklı evre ve tiplerinden ve aşırı viral materyalle ilişkili hızlı hastalıktan dolayıdır. Özellikle kronik SSPE vakalarında viral RNA ve antijen her zaman birlikte bulunmaz. Dolayısıyla biyopsi örneklerinde viral genom ya da antijenin yokluğu SSPE tanısını dışlamamaktadır (46,69).

## **2.6. KLİNİK BULGULAR:**

SSPE çocukluk yaş grubu hastalığı olarak bilinir. Sıklıkla 5-15 yaş arası çocuklarda görülür, ancak 4 ay kadar erken görülebildiği gibi 52 yaş gibi ileri bir yaşta da görülebilir (24,25,72). Başlangıç belirtileri genellikle belirsizdir. Genelde nörolojik bulguların eşlik etmediği orta derecede entellektüel kötüleşme ve davranış değişiklikleri görülür. Ancak davranış değişiklikleri dikkat çekmeyebilir. Ebeveynler ve öğretmenler mental gerilemeyi okul başarısında düşmesinden anlayabilirlerse de sıklıkla bu dönem gözden kaçabilmektedir (1).

İnkübasyon periyodu kızamık tablosu ile hastalık süreci arasında ortalama 6-9 yıllık latent bir süreyi kapsar (24,72). Son yıllarda latent dönemin kısaldığına yönelik veriler bulunmakta olup bu durum kızamık virusunun alt tiplerindeki ve konağın immün cevabındaki değişiklikler ile açıklanmaktadır (30). Özellikle kızamık infeksiyonunu bir yaşından önce geçiren çocuklarda hastalık daha erken görülebilmekte ve latent dönem daha kısa olabilmektedir. Bu durum konaktaki MSS ile bağışıklık sisteminin immatüritesi nedeniyle olabilir (30). Türkiye SSPE Kayıt Merkezi'nin 1975-1999 yılları arasındaki verilerine göre kızamık görülme yaşınının 29 aydan 20 aya ve SSPE görülme yaşınının da 13 yıldan 7.6 yıla düştüğü bildirilmiştir (30). Papua Yeni Gine'de yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 7.7 yıl olarak bildirilmiştir (52). Genelde ortalama hastalık süresi değişiklik göstermesine rağmen 6-24 ay arasında değişir. Hastalığın süresi Risk ve Haddad'ın (73) sınıflamasına göre yapılmaktadır.

Hastalık ilerledikçe özgün olmayan bulgular, motor fonksiyonlarda bozulmalar ve periyodik stereotipik miyoklonik atılmalar görülür. Bütün evrelerde en sık görülen klinik bulgu miyoklonilerdir. Miyoklonik atılmalar başlangıçta başta, sonra gövde ve ekstremitelerde olur. Musküler kontraksiyonu 1-2 sn'lik relaksasyon izler. Bu relaksasyon kas aksiyon potansiyelinde azalma ile ilişkilidir. Miyoklonik atılmalar bilinç durumu ile ilişkili değildir. Uyarılma ile artabilir veya uyku sırasında kaybolabilir. Miyokloni yürümede güçlük, başın periyodik düşmesi ve tüm vücutta düşme ile kendini gösteren bir hareket bozukluğuna yol açar. Hastalığın başlangıcında

myoklonus belirgin değildir. Hastaya ayaklarını birleştirip ellerini öne uzatması istendiğinde genelde gözlenen başın, boynun, gövdenin veya kolun düşmesidir. Bununla beraber fasiyal kaslarda kasılma, özellikle yavaş göz kırpmaya olabilir. Generalize tonik-klonik nöbetler ve parsiyel nöbetler de görülebilir (1).

SSPE genellikle sinsi başlangıçlı olduğu halde nadiren çocuklarda akut ensefalopati ve yetişkinlerde kronik ilerleyici hastalık gibi seyredebilir (74). SSPE multipl sklerozu içeren beyaz cevher patolojilerinde ayırıcı tanıda düşünülmelidir (74).

Hastaların %10-50'sinde optik atrofi, korioretinit, kortikal körlük, papilla ödemi ve maküler değişiklikleri içeren oküler belirtiler görülmektedir (75,76). Yetişkin başlangıçlı SSPE vakalarında çocuklardan daha sık olmak üzere saf oftalmolojik bulgular görülebilmektedir (76). Pati ve ark. (76) 16 yaşında ilk bulgusu unilateral korioretinit olan ve nörolojik bulguları göz bulgusundan 3.5 yıl sonra ortaya çıkan SSPE'li bir vakayı bildirmişlerdir. Berker ve ark. (77) başlangıç klinik bulgusu görme kaybı olan optik atrofi ve maküler dejeneratif lezyonu olan ve daha sonra SSPE tanısı alan başka bir vakayı bildirmişlerdir. Serdaroğlu ve ark. (75) ilk bulgusu maküler retinit olan SSPE tanılı 17 ve 14 yaşında iki erkek hastayı bildirmişlerdir. Bu hastalardan ilki nörolojik bulgular görüldükten 6 ay sonra ölmüş, ikinci vaka ise nörolojik semptomların görülmesinden önce tedavi başlanmış ve remisyona girmiştir. Optik atrofi ile birlikte maküler değişiklikleri olan veya sadece maküler retinit olan ve hatta klasik nörolojik bulgusu olmayan vakaların bile SSPE yönünden incelenmesi, nörolojik bulgular görülmeden tanının konması ve tedavinin başlanması gerektiği belirtilmektedir (75,77). Görme ile ilgili bulgular genelde nörolojik bulgularla aynı zamanda, bazen de nörolojik bulgulardan yıllar önce ortaya çıkabilir (1,75,77). SSPE'nin klinik evreleri ile oftalmolojik bulgular arasındaki ilişki bilinmemektedir (78).

Yetişkinlerde SSPE hastalığının klinik gidişi ilerleyici ve ölümcül olmasına rağmen spontan remisyon oranının da çocuklarda görülen SSPE'li hastalardan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (25). Literatürde yetişkin başlangıçlı SSPE vakalarında parsiyel spontan remisyon oranının %27 olduğu bildirilmektedir (17).

Hastalığın ileri evrelerinde tetraparezi gelişip spastisite artarken, miyokloniler azalarak kaybolabilir (79). Hastalarda otonomik disfonksiyon da gelişebilir. Bu muhtemelen MSS tutulumuna bağlıdır. İleri aşamalarda barsak ve mesane disfonksiyonu, aşırı terleme gibi termoregülasyon bozuklukları görülebilir (80).

Termoregülasyon kaybıyla olan otonomik bozukluk belirgin ısı dalgalanmalarına yol açar. İlerleyici duysal bozukluk sonucu hastada komaya gidiş olur ve hasta bitkisel hayata girer. Deserebre ve dekortike rijidite oluşur ve nefes alıp verme düzensizleşir. Bu aşamada hastalar sıklıkla hiperpreksi, kardiovasküler kollaps veya hipotalamik bozukluk nedeniyle kaybedilir (73).

SSPE gebelikte görülebilir ve hızla ilerleyebilir. Gebelikte kortikal körlük SSPE'nin en sık görülen bulgusudur. Gebelikte görülen SSPE'de myoklonus belirgin olmayabilir. Hastaların klinik tablosu eklampsiye benzer. Göreceli geç görülme yaşı ve beklenmedik hızlı nörolojik bozulma kısmen gebeliğin immünolojik ve hormonal değişikliklerine bağlıdır (81). Thiel ve ark. (82) 28. gestasyon haftasında sezaryanla sağlıklı bebek doğuran 20 yaşındaki SSPE'li bir kadın hastayı bildirmişlerdir. İnfantın serum analizlerinde yavaş yavaş azalan IgG kızamık virüs antikor titresi tespit edilmiş olup çocuğun serumunda altıncı aydan sonra maternal kızamık antikorları saptanmamıştır.

Gebelik sırasındaki kızamık infeksiyonları belirgin maternal ve fetal morbidite, fetal kayıp, prematürite, düşük doğum ağırlıklı bebek ve kalp-göz malformasyonlarına yol açabilir (83). Konjenital kızamık infeksiyonuna bağlı SSPE nadir de olsa görülebilir (32). Dasopoulou ve ark. (39) annesi gebelik sırasında kızamık geçiren ve 14 aylık iken SSPE tanısı alan bir vakayı bildirmişlerdir. Cruzado ve ark. (83) annesi doğum sırasında kızamık geçiren, erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen 18 aylık SSPE'li bir kız çocuğunu bildirmiştir. Bu hastada kızamık infeksiyonunun klinik belirtileri görülmemesine rağmen hastanın doğumdan birkaç gün önce maternal viremi fazında infekte olduğu düşünülmüştür. Bu hastada yayılımın hematojen yolla olduğu, hastanın nöronal ve immün sisteminin immatür olmasının yayılımı kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Neonatal dönemde de kızamık infeksiyonu nadir görülür. Sawaishi ve ark. (84) 17 günlük iken kızamık infeksiyonu geçiren ve 3.5 yaşında SSPE olan bir hastayı bildirmişlerdir. Yukarıda bahsedilen 3 vakada MSS'de virüsün yayılmasının nedenleri maternal antikor yokluğu, immatür immün sistem ve kızamık immünoglobulinin zamanında verilmeyişi olabilir (39,83). Postnatal birkaç haftalık hayvanlara kızamık virüsünü de kapsayan birkaç virüs aşılama çalışması yapılmıştır. Bu hayvan deneylerinde nörotropik virüsün virülansı sadece spesifik immün cevabın matürasyonuna bağlı değildir. Bunun yanısıra kan-beyin bariyerine ve virüsün yayılımını inhibe eden ve fokal yayılım paternini



değiştiren nöronal sistemin matürasyonuna bağlıdır (85). Bu çalışmalar neonatal kızamık infeksiyonlu SSPE hastalarının değişik patofizyolojik sebebi olan spesifik bir grup olarak diğer geç kızamık virüs infeksiyonlu SSPE hastalarından ayrı sınıflandırılabilceğini göstermektedir (83,84).

Ailesel SSPE nadir görülür. Tuxhorn (34) ailesel SSPE vakası olarak iki kardeşi bildirmiştir. Birincisi 2 yıl önce kızamık geçiren 7 yaşında erkek hasta ve ikincisi kardeşinden 1 yıl sonra tanı alan 5 yaşında erkek hasta idi. SSPE gelişmiş ülkelerde standart kızamık aşılamalarından sonra az görüldüğü için bu vakalardan ilkinde başlangıçta tanı konulamamış ve gözden kaçmıştır. Bu çalışma bazı ailelerde kızamık virüsünün persistansını sağlayan spesifik virüs bağlanma reseptörü alttipi olabileceğine dikkati çekmektedir (34).

SSPE'li hastalar ortalama 18 ay olmak üzere çoğu genellikle 1-3 yıl arasında yaşam süresi gösterir (21,32,72). SSPE'li hastaların %10'unda klinik bulgular tipik değildir ve akut veya fulminan klinik tabloyla giden vakalar da vardır (83,86,87). Imai ve ark. (88) 3 yaşında akut fulminan SSPE'li bir erkek çocuğu bildirmişlerdir. Hastanın sol hemipleji ve uyuklama bulguları ile başvurduğu ve bu bulgulardan 4 ay sonra çok odaklı serebral kanamadan öldüğü bildirilmiştir. Akut fulminan SSPE'de hastalık tanıdan sonra 3 ay içinde ölüme yol açar hatta literatürde 4 hafta içinde kaybedilen olgular bile mevcuttur. Risk ve Haddad (73) hastaların yaklaşık %10'unun böyle bir seyir gösterdiğini belirtmiştir. Hızlı gidişli SSPE'de hastalığın farklı evreleri tanınmayabilir (73,86). Akut fulminan seyir yaratan mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın hızlı seyirinden sorumlu mekanizmalar erken yaşta kızamık geçirme, beraberindeki diğer virüslerle olan infeksiyonlar, viral virülans ve bozulmuş konak immünesi olarak düşünülmektedir (1,25,86,89).

## **2.7. TANI:**

Miyoklonus ortaya çıktığında klinik olarak tanı koymak kolaydır. Bununla birlikte erken aşamalarda hastalarda sadece hafif davranış değişiklikleri görüldüğünde tanı gecikebilir ve hatta bazı hastalara gereksiz tetkik ve tedavi uygulandığı da nadir değildir (90). Bu aşamada klinik bulgular belirgin değildir. Son yıllarda atipik bulgularla seyreden SSPE vakaları daha sık bildirilmektedir. Bu durumda da tanı gözden kaçabilir (30,91). Yapıcı (92) başlangıç bulguları Balint Sendromu ile uyumlu olan 15 yaşında SSPE'li bir erkek hastayı bildirmiştir. Hastanın myoklonustan 7 ay önce görme ile ilgili

bulguları mevcut olup MR'ında bilateral asimetrik parieto-okspital lezyonlar tespit edilmiştir. Balint Sendromu vizüel agnozi, okülomotor apraksia ve optik ataksi ile karakterize olup bilateral oksipital veya oksipito-parietal lezyonlu hastalarda nadir olarak görülmektedir.

SSPE'nin klinik evrelemesi Jabbour ve ark. (93) (Tablo 1) ile Risk ve Haddad (73) (Tablo 2) tarafından yapılmıştır. Hastalar Jabbour ve ark.'nın sınıflandırmasına göre dört, Risk ve Haddad'ın sınıflandırmasına göre ise beş evreye ayrılmıştır. Risk ve Haddad'ın sınıflandırmasında her evre için olağan bir süre mevcut olup evre I birkaç hafta, evre II 1ay-1yıl, evre III 3-18 ay ve evre IV ise 1-6 yıl olarak bildirilmektedir (73).

---

Tablo 1. Jabbour ve ark.'nın SSPE Klinik Evrelemesi (93)

---

Evre I: Serebral bulgular (mental, davranışsal), irritabilite, letarji, unutkanlık, konuşmada gerileme, heceleri karıştırma  
Evre II: Konvülsiyon, motor bulgular; (başın, ekstremitelerin ve gövdenin miyoklonik hareketleri, gövde ve ekstremitelerin koordinasyon bozuklukları, diskinezi, koreoatetoid postürler, tremorlar)  
Evre III: Koma, opistotonus, uyarılara cevapsızlık, ekstansör hipertonus, deserebre rijidite, düzensiz solunum  
Evre IV: Serebral korteks fonksiyon kaybı, myoklonus, anlamsız gülme ve ağlamalar, anlamsız göz hareketleri, alt ve üst ekstremitelerin fleksiyonu, hipotoni, başın bir tarafa düşmesi, ekstremitelerde gürültüyle ortaya çıkan myoklonus

---

Tablo 2. Risk ve Haddad'ın SSPE Klinik Evrelemesi (73)

---

Stage 0: Belirgin olmayan psiko-entellektüel değişiklikler  
Stage I: Psiko-entellektüel değişikliklerde progresyon ve/veya nonspesifik nörolojik semptomların oluşması  
Stage II: Tekrarlayan myoklonusların stereotipik atakları  
II (A): düşme atakları olmaksızın  
II (B): düşme atakları ile birlikte  
II (C): yatağa bağımlı durumda  
Stage III: Vegetatif durum  
III (A): amaçsız ama spontan hareketler  
III (B): ağrılı uyarana karşı motor cevap vermesi  
III (C): derin koma ve ölüm  
Stage IV: İyileşme  
IV (A): farklı şekillerde  
IV (B). Önemli  
Stage V: Relaps

---

SSPE belirgin klinik bulgusu myoklonus ve/veya ilerleyici nörolojik bozukluk olan başka nörodejeneratif hastalıklar ile karışabilir (1) (Tablo 3). SSPE’li hastalarda bazen lateralize nörolojik bulgular, parsiyel nöbetler veya papilla ödemi görülebilir. Bu bulgular yanlışlıkla intrakraniyal lezyonu düşündürülebilir (1).

Tablo 3. SSPE ile ayırıcı tanıda bulunulması gereken nörodejeneratif miyoklonik durumlar (1)

A. İlerleyici miyoklonik epilepsiler ile giden hastalıklar

1. Unverricht-Lundborg sendromu
2. Miyoklonik epilepsi “ragged red fiber” (MERRF)
3. Lafora cisimciği hastalığı
4. Nöronal seroid lipofusinozis
5. Sialidosis
6. Herediter dentatorubral pallidoluysian atrofi

B. İlerleyici miyoklonik ensefalopatiler ile giden klinik durumlar

1. GM2 gangliosidosis
2. Non-ketotik hiperglisinemi
3. Niemann-Pick hastalığı
4. Juvenil Huntington hastalığı
5. Alzheimer hastalığı
6. Creutzfeldt-Jakob hastalığı

C. İlerleyici miyoklonik ataksilerle seyreden durumlar

1. Spinocerebellar dejenerasyon
2. Wilson hastalığı
3. Çöliak hastalığı
4. Whipple hastalığı

SSPE’nin tanısı klinik, kızamık antikorları titresinin BOS ve serumda yükselmesi, karakteristik EEG paterni ve beyin biyopsisinde panensefalitin gösterilmesi ile konur (Tablo 4) (11). Bazen EEG’de karakteristik yavaşlama görülmeyebilir. MSS’nin inflamatuvar hastalıkları ile SSPE’nin ayırımında SSPE’nin açık progresyonunun ve tipik EEG bulgularının gözlenmemesi ayırıcı tanıyı zorlaştırır.

**2.7.1. BOS:** BOS albuminolojik incelemesi genellikle normaldir. Sıklıkla normal veya hafif artmış protein konsantrasyonu ile kendini gösteren asellüler bir yapıdadır. BOS incelemesinin en belirgin özelliği artmış gammaglobulin seviyesidir. BOS proteinlerinin %20’den fazlasını gammaglobulin oluşturur. Normalde BOS IgG konsantrasyonu 5-10 µgr/dl arasında iken SSPE’de intratekal IgG sentezinin çok artmış

olmasına bağlı olarak 54 µgr/dl'ye kadar yükselebilir (1). Çoğu zaman lokal olarak sentez edilmiş bir BOS gammaglobulin seviyesi ya bir infeksiyonu ya da MSS'de başka bir inflamatuvar süreci gösterir. BOS incelemesi agar jel elektroforezi ya da izoelektrik fokus yoluyla yapılırsa genelde immünoglobulinlerin oligoklonal bandı gözlenir. Oligoklonal bant gammaglobulin artışını gösterdiği gibi MSS'de plazma hücrelerine farklılaşmış B hücresi klonlarının varlığını da gösterir (94).

---

Tablo 4. Dyken'e göre SSPE'de tanı kriterleri (11)

---

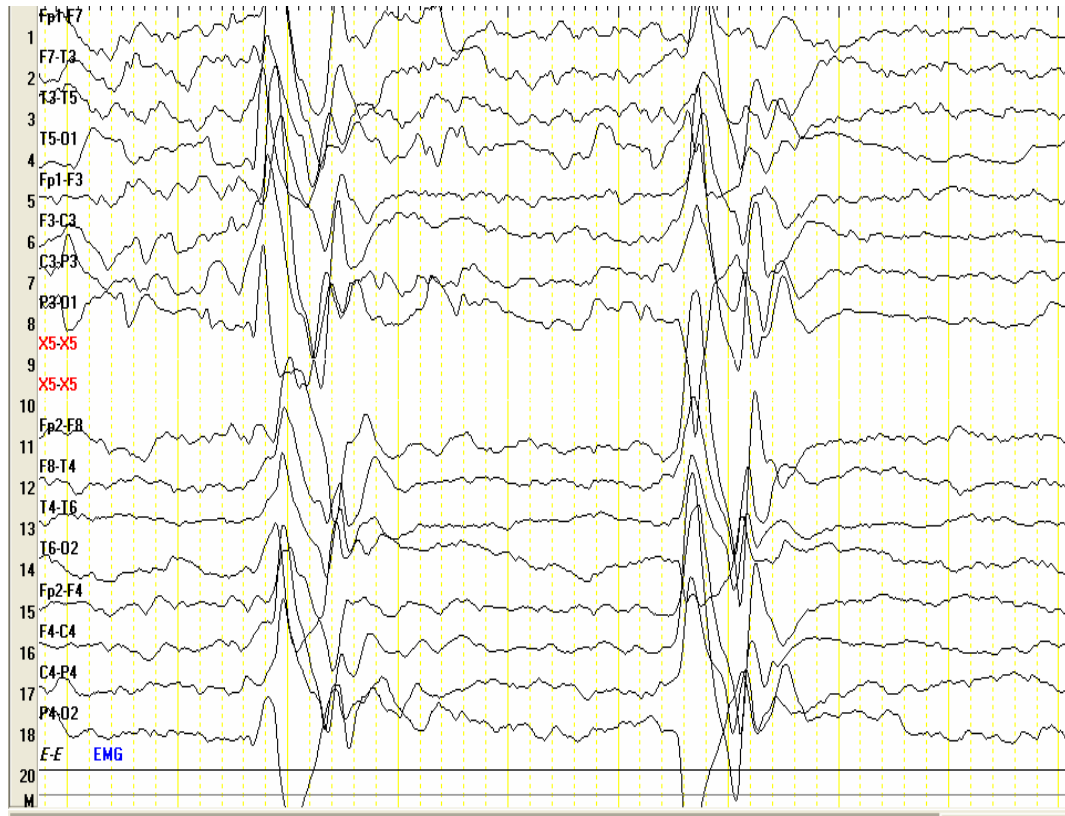
1. Klinik; İlerleyici, subakut mental kötüleşme ile myoklonus benzeri tipik bulgular
  2. EEG; Periodik, stereotip, yüksek voltajlı deşarjlar
  3. BOS; Oligoklonal pattern veya gammaglobulin yüksekliliği
  4. Kızamık Antikorları; Serumda yüksek titre (>1:256) ve/veya BOS'da (>1:4)
  5. Beyin biyopsisi; Panensefalitin gösterilmesi
- 

SSPE hastalarında BOS'taki IgG'lerin çoğu kızamık virüsüne karşı doğrudan oluşur (53). Bu nedenle BOS'ta artmış kızamık antikor seviyeleri SSPE'de tanısaldır. Bu yükseliş serumda da olur. Yükselen antikor titrelerinin serumda 1/256 ya da daha yüksek, BOS'ta ise 1/4 ve daha yüksek olması kızamık infeksiyonuna karşı intratekal antikor sentezlendiğinin bir göstergesidir. Antikor sentez indeksinin  $\{(BOS \text{ kızamık IgG} / BOS \text{ total IgG}) / (Serum \text{ kızamık IgG} / Serum \text{ total IgG})\} 10'$ dan büyük olması SSPE için tanısaldır (11). Kızamık IgG BOS titreleri ile serum titreleri arasındaki oran normalde 1/200-1/500 olup SSPE'de bu oran 1/4-1/128 arasındadır. Serum BOS oranları diğer viral antikorlar ve albumin için normaldir, bu da kızamık antikorları miktarındaki artışın MSS'deki sentezi sonucu olduğunu ve kan-beyin bariyerinin normal olduğunu gösterir (95). Bu lm için kullanılan serolojik metodlar immün floresan antikor (IFA) metodu, kompleman fiksasyonu, hemaglutinasyon inhibisyon, virüs nötralizasyonu ve "Enzyme Linked Immunosorbent Assay" (ELISA)'dir. ELISA'nın kızamık virüsüne spesifik IgM gibi IgG'yi de saptamada sensitivitesi yüksektir (96).

SSPE'nin kesin tanısı BOS'taki kızamık virüsü genomunun tespiti ile mümkündür. Kızamık virüsü RNA'sı reverse transkripsiyonu PCR ile tespit edilebilir (1).

**2.7.2. Elektroensefalografi (EEG):** Hastalığın başlangıcında EEG normal ya da orta derecede nonspesifik genel bir yavaşlama haricinde başka anormallik göstermeyebilir

(1,97). Klinik bulguların görülmesinden önce anormal EEG bulguları çok az vakada bildirilmiştir (86,98,99). EEG'deki karakteristik periyodik kompleksler 1949 yılında Radermecker tarafından tanımlanmıştır. Ayrıntılı tanımlanması ise 1971 yılında Gaches tarafından yapılmıştır (100). Tipik EEG bulguları sıklıkla kendini miyoklonik fazda gösterir ve hemen hemen tanısaldır. EEG bilateral, simetrik, senkronize, yüksek voltajlı (200-500mV) polifazik, stereotipik delta dalgaları içeren periyodik komplekslerle karakterizedir (Resim 3). Bu periyodik kompleksler 3-10 saniye aralıklarla tekrar eder ve miyoklonik atılmalarla aralarında birebir ilişki vardır (1,101,102).



Resim 3. SSPE'de görülen tipik EEG kayıt örneği

Periyodik komplekslerin kaynağı halen bilinmemekle birlikte birçok hipotez öne sürülmektedir. Birincisi anormal nöron eksitabilitesi, patolojik hipersenkronizasyon ve periyodik tetikleme, ikincisi beyin sapı yapılarının “pacemaker” olarak davranmış olabileceği, üçüncüsü ise talamusa komşu serebrumun subkortikal kısmından kaynaklanmış olabileceğidir (103). Hastalığın ilerlemesiyle periyodik kompleksler

arasındaki süre gittikçe kısalır (1). Eğer miyoklonik spazmlar eşlik etmemişse SSPE'deki periyodik kompleksler ilk önce uykuda tespit edilir. Bu kompleksler uyanık iken ve standart EEG çekilirken intravenöz diazepam verilmesi ile belirgin hale getirilebilir. Hastalığın ileri evrelerinde EEG'de sıklıkla organizasyon bozukluğu olup yüksek amplitüdü ve rastgele yavaşlamalar görülür. Terminal dönemlerde dalgaların amplitüdü düşebilir, kaybolabilir ya da ilerleyen zamanlarda tekrar dalgalar görülebilir (1,100). Terminal dönemde non-konvülsif status epileptikus olan bir vakada statik periyod sırasında diazepam testi sonrası tipik periyodik kompleksler görüldüğü bildirilmiştir (104). Aydın ve ark. (105) EEG'de non-konvülsif status epileptikus olan, diazepamı yanıt vermeyen ve fenitoin verilmesinden sonra EEG'de tipik periyodik komplekslerin görüldüğü bir vakayı bildirmişlerdir. Diazepamı yanıt vermeyişinin nedeni hastada sekonder generalize non-konvülsif status epileptikusun varlığı olabilir. Sekonder non-konvülsif status epileptikusun ayırıcı tanısında kızamığın endemik olduğu ve SSPE'nin yaygın görüldüğü yerlerde SSPE akılda tutulmalıdır (105).

Yaqub (6) periyodik kompleksleri 3 tipe ayırmıştır. Tip I periyodik dev delta dalgaları ile karakterizedir. Tip II anormallikler hızlı aktivite olarak hızlı diken dalgaların araya girdiği periyodik dev delta dalgalarıyla karakterizedir. Periyodik komplekslerin bu patterninde EEG zemini genelde yavaştır. Tip III periyodik kompleks patterni ise dev delta dalgalarının araya girdiği uzun diken dalga deşarjlarıyla karakterizedir. Yaqub erken tanıda atoni veya myoklonus gibi zamanla ilişkili EEG periyodik komplekslerin tanımlanmasında video-split EEG monitorizasyonunun daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca tip III periyodik kompleksin kötü prognozla ve tip II periyodik kompleksin iyi prognozla ilişkili olduğu bildirmiştir.

Bu tipik EEG bulgularına ek olarak SSPE'li hastalarda birçok atipik EEG bulguları da tespit edilmiştir:

- Diken dalga ve yavaş diken dalgaları (102)
- Frontal ritmik delta aktivitesi, frontal bölgede fokal diken ve yavaş diken dalgaları (106)
- Periyodik generalize hızlı burst dalgalar (106)
- Pre-semptomatik dönemde multifokal paroksizmal yüksek amplitüdü yavaş dalgalar (99)
- Uykuda kayıt sırasında geçici anormal alfa dalgaları (107)

- Periyodik kompleksleri takiben yüksek amplitüdümlü generalize ritmik keskin dalgalar (108)
- Periyodik kompleksler öncesinde bisenkronize oksipital diken dalgalar (109)
- Her 2 sn'de bir 4 veya 5 keskin dalga içeren periyodik kompleksler, 1-4 sn supresyonun takip ettiği 4-7 sn'de bir keskin ve yavaş dalga içeren uzamış deşarjlar (103). Bu dalga şekli ciddi nörolojik bozukluğu olan 3 hastada görülmüş olup hastalığın hızlı progresyonu ve bu sırada daha ciddi kortikal ve subkortikal yapıların olaya katılması ile açıklanabilir (103).

**2.7.3. Görüntüleme Yöntemleri:** Görüntüleme yöntemleri tanı için gerekli olmayıp ayırıcı tanı ve hastalığın gidişi hakkında bilgi verir. Manyetik rezonans (MR) günümüzde en duyarlı görüntüleme yöntemidir. SSPE lezyonlarının en sık görüldüğü alanlar periventriküler ve subkortikal beyaz cevherdir. Bazal ganglion, serebellum, spinal kord ve korpus kallosum da ise daha az tutulum gözlenir (93,110,111).

**2.7.3.1. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT):** Hastalığın erken dönemlerinde BBT normal sınırlardadır (93). Hastalık ilerledikçe ventriküller ve sulkuslar genişler, kortikal ve subkortikal lokalizasyonda çoklu sayıda hipodens lezyonlar görülür (112). Hastalığın ileri dönemlerinde generalize veya sınırlı serebral atrofi ve ventriküllerde dilatasyon gözlenebilir. Hastalığın başlangıcından beş yıl gibi bir süre geçmiş olmasına rağmen BBT normal olabilir. Öztürk ve ark. (112) BBT'lerin %50'sinin, Anlar ve ark. (95) ise %70'inin normal olduğunu bildirmişlerdir .

**2.7.3.2. Manyetik Rezonans (MR):** Beyaz cevherdeki anormallikleri saptamada daha duyarlıdır. Erken değişiklikler T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluklu alanlar olarak tanımlanabilir. Bu alanlar oksipital subkortikal beyaz cevherde frontal bölgeden daha sık görülür (1). Brismar ve ark. (93) 52 hastayı içeren çalışmalarında MR'da görülen en erken değişikliğin T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluklu beyaz cevher alanları olduğunu göstermişlerdir.

İleri evrelerde olan çoğu vakada MR'da gri cevher korunabilir. Buna rağmen Tuncay ve ark. (113) gri cevherde de erken dönemde tutulum olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada erken lezyonların ağırlıklı olarak gri cevher ve subkortikal beyaz cevherde baskın olduğu görülmüştür. Bu lezyonların asimetric olduğu ve serebral hemisferlerin posterior kısımlarında belirgin olarak görüldüğü saptanmıştır. Parankimal lezyonların hastalığın süresiyle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Kitle

etkisi ve kontrast tutulumunda artış SSPE'nin özelliği olmasa da bazı yazarlar birkaç hastada orta derecede kitle etkisi ve kontrast tutulumunda artışını özellikle hastalığın erken dönemlerinde bildirmişlerdir (110).

Anlar ve ark. (110) 26 hastalık serilerinde MR'da beynin tüm bölgelerinin etkilendiğini, parietal lobların daha sık tutulduğunu, en sık periventriküler ve subkortikal beyaz cevher tutulumunun olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastalığın ilk 4 ayında olan 3 hastada MR'ın normal olduğu ve başlangıç süresi 3 ile 6 yıl olan iki hastanın MR'ında atrofi bulunmadığı tespit edilmiştir. Ohya ve ark. (61) çalışmalarında erken dönemde kortikal tutulumu subkortikal beyaz cevher, beyin kökü ve spinal kord tutulumunun izlediğini bildirmişlerdir. Kulczycki ve ark. (114) BBT ve MR serilerinde inflamatuvar olayın oksipital beyaz cevherde başlayıp frontal beyaz cevhere yayıldığını gözlemlemişlerdir (114). Hergüner ve ark.(115) 16 hastalık serilerinde MR'da en sık retrotrigonal beyaz cevherde yüksek sinyal yoğunluklu alanları saptamışlardır.

Öztürk ve ark. (112) 36 hastalık çalışmalarında 26 hastaya kraniyal MR çekmişlerdir. Dokuz hastanın MR'ı normal olup bu hastalardan beşinin Jabbour klasifikasyonuna göre (93) göre evre IA ve IIA'da olduğu tespit edilmiştir. MR'ı olan 26 hastanın 20'si Jabbour sınıflandırmasına göre evre II olarak tespit edilmiştir. Anormal MR'ı olan hastalarda en sık periventriküler beyaz cevher ve kortikal lezyonların olduğu tespit edilmiştir. Evre III ve IV'teki tüm hastalarda MR anormal bulunmuştur. Bu çalışmada daha sık parieto-oksipital gri cevherde görülen değişikliklerin yanısıra dokuz hastada multifokal ve asimetrik değişiklikler gözlenmiştir. İki vakada bazal ganglion tutulumu gösterilmiş ve beyin sapı tutulumu hiçbir hastada görülmemiştir.

Anlar ve ark. (110) çalışmalarında sekiz hastada asimetrik tutulum saptamışlardır. Onüç hastanın 10'unda özellikle görsel ve motor bulguları paralel tespit etmişlerdir. İzole periventriküler beyaz cevher tutulumu olan 11 hastanın sadece 3'ünde klinik durum ile MR ilişkili bulunmuştur ve bu hastaların hastalık süresinin belirgin olarak uzun olduğu tespit edilmiştir. Beyin sapı lezyonu iki hastada, talamus lezyonu iki ve bazal ganglion tutulumunu ise bir hastada saptamışlardır. Erken ve aktif hastalık durumunda kontrast tutulumu ve ödem görülebileceği bildirilmiştir (110).



Brismar ve ark. (93) SSPE'de beyaz cevherdeki değişikliklerin ve atrofinin derecesini yansıtabak görüntüleme bulgularına dayanan evreleme sistemi geliştirmişlerdir. SSPE'nin radyolojik evrelemesi klinik bulgularla ilişkili değildi ancak ardışık MR'ın hastalığın seyrini izlemede yararlı olabileceği belirtilmiştir (93).

SSPE hastalığının ciddiyetini ve gidişini izlemede Proton MR Spektroskopisi (H-MRS) faydalı olabilir (116). H-MRS'de N-asetil aspartat (NAA) nöroaksomal yoğunluğun işaretleyicisi olarak kabul edilir. Aydın ve ark.'nın (116) yaptığı çalışmada klinik durumda bozulmaya eşlik eden NAA'da azalma nöron kaybını ve nöronal fonksiyonlarda bozulmayı gösteriyor olabilir. H-MRS'de klinik durum ile NAA düzeyinin paralel olması, H-MRS'nin SSPE hastalarının takibinde yararlı olacağını gösterebilir. H-MRS'de myoinositol astrositik hücre işaretleyicisi olarak kabul edilir ve artmış konsantrasyonu astrositik proliferasyonu gösterir. Aynı çalışmada artmış myoinositol konsantrasyonunun semptomların süresi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Viral replikasyon ve kişinin bağışıklık sistemi arasındaki dengenin remisyon ve relapslarda rol oynaması myoinositol konsantrasyonunun semptomların süresi ile paralel olmama nedenini açıklayabilir (116). Benzer olarak aynı çalışmada takip edilen 4 hastanın 2'sinde evre 4'e geçiş gözlenmesine rağmen azalmış myoinositol konsantrasyonu görülmüştür. Doku nekrozu evre 4'teki hastada azalmış myoinositol konsantrasyonunun nedeni olabilir.

Erken evrelerde beyin etkilenmiş olsa bile difüzyon ağırlıklı görüntüleme fayda sağlamayabilir, ancak difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve "Apparent Diffusion Coefficient" değerleri standart MR görüntülemesine ek olarak lezyonun belirlenmesinde ve kesin teşhisi koymada yardımcı olabileceği için kullanılabilir (28). Erken evrelerde SSPE'li hastaların konvansiyonel MR bulguları normal olabilir. Kantitatif Diffüzyon Tensor MR incelemesi erken evrelerde bile beyaz cevherdeki değişiklikleri saptayabilir ve hastanın tedavisini planlamada yararlı olabilir (117).

SSPE'li hastalarda nadir de olsa bazal ganglion, serebellum, spinal kord ve korpus kallosum da tutulabilir. Beyin sapı nadir tutulur ve genelde diğer intrakraniyal lezyonlara eşlik eder (93,110). Şenol ve ark. (111) iki vakada beyin kökü tutulumunu bildirmişlerdir. Woodward ve ark. (118) parkinsonizm bulgularına sahip olan SSPE'li bir hastanın BBT'sinde ve MR'ında bilateral bazal ganglion tutulumu olduğunu saptamışlardır. Bazal ganglion tutulumu ileri evrelerde özellikle evre IIIA ve sonrasında

görülmesine rağmen (93), Akdal ve ark. (119) 12 yaşında erkek çocukta hasta evre IIIB'de iken çektikleri görüntüleme beyaz cevher tutulumu olmadan sadece bazal ganglion tutulumunu bildirmişlerdir. Onbeş ay sonra tekrar değerlendirilen hastanın yine evre IIIB'de olduğu, çekilen MR'da bazal ganglion tutulumuna ek olarak diffüz periventriküler beyaz cevher lezyonu ve atrofi geliştiği görülmüştür. Brismar ve ark. (93) bazal ganglion tutulumu gözlenen 18 hastanın farklı klinik evrelerde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada üç hastada başta bazal ganglion tutulumunun görüldüğü sonraki MR çekimlerinde buna subkortikal beyaz cevher lezyonlarının eşlik ettiği tespit edilmiştir.

**2.7.4. Beyin Biyopsisi:** Beyin biyopsisi SSPE tanısı için nadiren gereklidir. Beyin biopsisi SSPE'nin tipik histopatolojik bulgularını daha erken dönemde gösterir. Beyin parankiminde kortikal ve subkortikal beyaz cevher ile gri cevherde inflamasyon, astrogliazis, nöronal kayıp, dendritlerde dejenerasyon, perivasküler ödem, Alzheimer hastalığındaki gibi “nörofibriller yumaklar”, lenfositik ve plazma hücrelerinde infiltrasyon ve demyelinizasyon gösterilmiştir (1,101). İmmunofloresan teknikle frozen kesitlerinin incelenmesi kızamık virüs antijenlerinin varlığını gösterebilir. “Reverse transkripsiyon” PCR yöntemi ile SSPE'li hastaların “frozen” ve hatta parafin işlenmiş beyin dokusu örneklerinde bile kızamık virüs RNA'sının farklı bölgeleri saptanabilir. Tanı için nükleik asit hibridizasyon teknikleri de kullanılmaktadır (1).

## **2.8. TEDAVİ:**

Günümüzde SSPE'nin etkin bir tedavisi yoktur. Kontrollü yapılmayan çalışmalardan elde edilen sonuçlar uzun süreli tedavi yapıldığında belli antiviral ilaçlar ve immünomodulatör ajanların hastanın yaşam süresini ve kalitesini arttırdığını göstermiştir (1,40) (Tablo 5). “Small interfering RNAs” SSPE'de kızamık virusunun ve SSPE virusunun replikasyonunu etkin olarak inhibe ederek potansiyel tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Bazı viruslar mutasyonla bundan kurtulabilir (40). SSPE değişken bir doğal seyre sahip olup tedavinin başarısı sıklıkla hastalığın ciddi doğal gidişi ile komplike olmaktadır. Aksine, çok az hastada ise uzun dönem süren spontan remisyonlar görülebilmektedir (73,120).

Günümüzde mevcut en etkili tedavi şekli kombine intraventriküler IFN-alfa (IFN- $\alpha$ ) ve oral isoprinosin (ISP) kullanımı gibi görülmektedir. Bu kombine tedavi ile %44-59 oranında geçici remisyon sağlanabildiği bildirilmiştir (89,121-123).

---

Tablo 5: SSPE Tedavisinde Denenen İlaçlar (1)

---

- Amantadin
  - İsoiprinosin
  - Simetidin
  - Kortikosteroidler
  - İnterferon alfa
  - İnterferon beta
  - İntrevenöz immünoglobulin
  - Ribavirin
- 

**2.8.1. İsoiprinosin (ISP):** ISP makrofaj ve lenfositlerin fonksiyonlarını düzenleyen antiviral bir ajan olup immün sistemi kızamık virüsüne karşı aktive eder. ISP'nin immünomodulatör etkisi hastanın immün durumu ve ilacın dozuna bağılı olarak değışmektedir. ISP 100 mg/kg/gün kullanılır. Bu ilaç CD4+ lenfositlerin sayısı ile "natural killer" (NK) hücrelerin fonksiyonlarını arttırır. İnterferonların fonksiyonlarını potansiyalize eder, IL-I ve IL-II'nin üretimini arttırır (124). ISP'nin SSPE'li hastaların stabilizasyon ve düzelme şansını arttırdığı, hastaların %30'unda remisyonu indüklediğı bildirilmektedir (73). Bununla beraber ISP tedavisinin etkinliğı konusunda çelişkili açıklamalar vardır. Anlar ve ark. (121) ISP'nin SSPE'de prognozu etkilemediğini, yapılan diğerk çalışmalarında ise ISP'nin bazı hastalarda klinik iyileşmeyi doğurduğı ve sağ kalım süresini uzattığını bildirmektedir (125,126). SSPE'nin ileri evrelerinde muhtemelen immün fonksiyonlardaki bozukluk yüzünden ISP'nin immünomodulatuvar etkisine yanıt farklılık gösterebilir (127). Anlar ve ark. (124) yaptıkları bir çalışmada 9 SSPE'li çocuk ve adolesanda ISP'yi aralıklı şekilde kullanmıştır. Takiplerinde nörolojik bozukluk indeksinin çalışma süresi boyunca sabit kaldığını, lenfosit mitojenik yanıtın azaldığını ve sitotoksitede artma olduğunu saptamışlardır. Tedavi sonrasında sıklıkla rekürrens görülmektedir. Bu nedenle ISP ile remisyon görülmesine rağmen tedaviye yaşam boyu devam edilmelidir. ISP hiperürisemi ve renal taşlara neden olduğundan aralıklı olarak serum ürik asit düzeylerine bakılmalıdır. ISP'nin en sık görülen yan etkileri hafif ve orta derecede gastrointestinal semptom olup ilacın dozu azaltıldığında birkaç gün içinde bu yan etkiler kaybolur (124).

**2.8.2. İnterferon-alfa (IFN- $\alpha$ ):** SSPE'de görülen doğal remisyonların ve relapsların patofizyolojisi bilinmemektedir. Remisyonunda immün sistemin durumu önemli bir role sahip olduğuna göre stabil durum viral replikasyon ve kişinin immün sistemi arasındaki dengeye bağılı olabilir (116). SSPE'li hastalarda BOS IFN düzeyinin düşüklüğü IFN

tedavisinin temelini oluşturur (125). Dışardan interferon uygulanması viral replikasyonu baskılayıp immün sistemi aktive edebilir. IFN-alfa intravenöz ve intratekal yollarla klinik olarak cevap alınan miktara göre uygulanabilir. Bu tedavi rejiminde doğal IFN-alfa altı hafta süreyle 100.000 Ü/m<sup>2</sup> başlanıp, haftada beş gün 1 milyon Ü/m<sup>2</sup> olacak şekilde kademeli olarak arttırılarak 2-6 ay arayla altı kür uygulanır (1). Periferik lenfoid ve glandüler dokudaki kızamık rezervlerinin ortadan kaldırılması için sistemik IFN-alfa (5 milyon Ü/gün) intraventriküler IFN-alfa ile birlikte kullanılmalıdır (1). Günümüzde SSPE'de oral ISP ve intraventriküler IFN-alfa kombinasyonu en etkili tedavi gibi görünmekle beraber ulaşılan en iyi yanıt geçici remisyonlar şeklindedir (1,121,122,128).

Panitch ve ark. (129) ilk defa interferonu genel anestezi altında sağ lateral ventrikül frontal boynuzuna kateter yerleştirerek uygulamıştır. Bu çalışmada 3 vakada iyileşme görmüşler, fakat tedavi sonrası bu hastaların ikisinde relaps geliştiğini bildirilmişlerdir. Gökçil ve ark. (89) 8 vakalık serilerinde 4 vakada oral ISP ile birlikte intraventriküler IFN-alfa ve 4 vakada ise oral ISP'yi tek başına kullanmışlardır. Oral ISP ile tedavi edilenlerden birinin iki ay içinde öldüğü ve diğer üçünde ise hastalığın ilerlediği bildirilmiştir. İntraventriküler IFN-alfa ve oral ISP tedavisini alanlardan birinde hafif ilerleme, birinde remisyon ve diğer iki hastada ise stabilizasyon görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada vaka sayısı az olmasına rağmen SSPE'de oral ISP'ye ek olarak intraventriküler IFN-alfa'nın etkili olduğu bildirilmiştir. Kurata ve ark. (128) 17 yaşında bir kız hastaya oral ISP ve intratekal IFN-alfa kombinasyon tedavisi uygulamışlardır. Altı ay sonra hastanın evre IIB'den IIA'ya gerilediği ve hafif hiperürisemi dışında herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir. Hastanın kişisel problem nedeniyle tedaviyi bıraktığı ve hastanın kliniğinin giderek kötüleştiği bildirilmiştir. Bu kombinasyon tedavisinin virus aktivitesini geçici olarak baskılamış olabileceği düşünülmektedir.

Anlar ve ark. (121) 22 hastaya intraventriküler IFN-alfa ve oral ISP vererek hastaları uzun süre (3 ay ile 108 ay) takip etmişler ve IFN-alfa alan hastaların sağ kalım sürelerini almayanlara göre daha uzun bulmuşlardır. Bu çalışmada tedaviye erken başlananlarda ve uzun süre yüksek doz IFN-alfa verilenlerde daha iyi sonuçlar alındığı tespit edilmiştir. Ayrıca ISP'nin prognozu etkilemediğini bildirmiştir.

Wirguin ve ark. (130) SSPE'li iki hastaya her 3 haftada bir sürekli infüzyon şeklinde intratekal rekombinant IFN-alfa uygulamışlar ve her iki hastada da

stabilizasyon ve nörolojik durumda hafif düzelme gözlemlenmişlerdir. Miyazaki ve ark. (131) SSPE'li bir hastaya intratekal IFN-alfa uygulamışlardır. Hastanın yaklaşık 8 yıl remisyonda kaldığı ve nörolojik durumunun düzeldiği hastanın BBT/MR bulgularının kötüleştiği bildirilmiştir. Hasta klinik olarak remisyonda olmasına rağmen BBT/MR anormalliklerinin gittikçe arttığı tespit edilmiştir. Hastanın başlangıç tedavisine mükemmel yanıt verdiğini ancak bu remisyonun geçici olduğu sonucuna varmışlardır. SSPE'li hastalarda uzun dönem prognozu geliştirmek için daha etkili tedavilere ve hatta IFN-alfa ile kombine edilecek yeni ajanlara ihtiyaç olduğu öne sürülmektedir.

Anlar ve ark. (132) 7 vakalık serilerinde IFN-beta ve ISP'yi 2 ile 15 ay arasında beraber kullanmışlardır. Stabilizasyon ve düzelmenin sadece 3 hastada görüldüğü, iki aydan kısa süren tedavilerin ise etkili bulunmadığı bildirilmiştir. Haspolat ve ark. (126) çalışmalarında subkütan IFN-beta ile tedavi edilen grupta BOS ve serum IL-1 reseptör antagonisti seviyelerinin artmadığını, fakat intraventriküler IFN-alfa ile tedavi edilenlerde ise BOS ve serum oranlarının belirgin şekilde arttığı bildirmişlerdir. İntraventriküler IFN-alfa tedavisi sonrası IL-1 reseptör antagonisti seviyesi yükselmesine rağmen hastaların genel durumlarında kötüleşme görüldüğü, fakat Multipl Skleroz ve Kronik Hepatit C gibi hastalıklarda ise IL-1 reseptör antagonistinin faydalı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bunun hastalarda normal IL-1 seviyesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çünkü IL-1 reseptör antagonistinin koruyucu etkisi IL-1 aktivitesinin blokajına bağlıdır (126).

IFN-alfa tedavisi sonucu oluşabilecek yan etkiler ateş, letarji, anoreksi ve kimyasal menenjitlerdir. Bazen karaciğer enzimleri yükseldiğinde geçici olarak tedaviyi kesmek gerekebilir. Buna rağmen intraventriküler IFN-alfa ve oral ISP ile tedavi edilen hastaların çoğunda ciddi yan etkiler gözlenmemiştir. Ancak uzamış tedavilerde kimyasal menenjit, interferon-alfa'nın indüklediği ensefalopati, üst ve alt motor nöron toksisitesi gelişme riski mevcuttur (1).

**2.8.3. Ribavirin:** Ribavirin sentetik guanosin analogudur ve in vitro çeşitli RNA-DNA virüslerine karşı antiviral aktiviteye sahiptir. Ribavirin 10 mg/kg/dozdan başlanıp 20-30 mg/kg/doza çıkılabilir. Günde 2-3 kez intravenöz 30 dakika infüzyonla verilir. Ribavirin SSPE geliştirilmiş hayvanlarda test edilip etkili bulunmuştur. Son zamanlarda bu ilaç SSPE'li vakalarda kullanılmaktadır (133). Tomoda ve ark.(134) tedaviye yanıtız iki SSPE'li hastada yüksek doz intraventriküler IFN-alfa ve intravenöz Ribavirin

kombinasyon tedavisi uygulamışlardır. Tedavi sonucu hastalarda progresyon olmadığı, bir hastada mevcut serebral atrofinin ilerlemediği, sağ kulak odyografisinin düzeldiği diğer hastada ise tedavinin başlamasından 3 ay sonra hipertonsite, nörojen mesane inkontinansı ve disfajinin düzeldiği bildirilmiştir. Bu küçük hasta grubundaki çalışma yüksek doz intratekal IFN-alfa ve intravenöz Ribavirin kombinasyon tedavisinin SSPE'de etkili olduğunu göstermiştir. Bu vakaların uzun süreli takipleri bilinmemektedir. Hosoya ve ark. (133) iki hastada yüksek doz Ribavirin ve intraventriküler IFN-alfa kullanımı sonucu benzer etkileri gözlemlemiştir. Del Toro-Riera ve ark. (135) yaptığı çalışmada SSPE'li hastalarda intraventriküler IFN-alfa ve ribavirin kullanılmasının etkin olmadığını bildirmişlerdir.

Ribavirin'in in vitro %50 inhibe konsantrasyonu 8 µg/ml hesaplanıp oral ribavirinin SSPE'li hastalarda etkisiz olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda etkinliğinin olmamasının nedeni sağlanan maksimum BOS Ribavirin konsantrasyonunun (0.8-2.3µgr/ml) in vitro ve in vivo SSPE replikasyonunu önleyici konsantrasyonunun altında olmasıdır (133). Ribavirin intraventriküler olarak genellikle daha güvenlidir ve iyi tolere edilir. BOS ribavirin konsantrasyonu yüksek düzeyde tutulursa intraventriküler Ribavirin verilmesi SSPE'de daha etkili olabilir. Ribavirin'in in vivo ve in vitro etkili konsantrasyonu ile toksik doz sınırı birbirine çok yakındır. Bu nedenle BOS Ribavirin konsantrasyonu monitorize edilmelidir. İntraventriküler Ribavirin tedavisi 10 gün tedavi 20 gün ara ya da 5 gün tedavi 10 gün ara şeklinde uygulanır. Günde 2 kez 1 mg/kg başlangıç tedavisinden sonra BOS konsantrasyonu ölçülmelidir ve sonuca göre doz ve bir sonraki tedavinin sıklığı ayarlanmalıdır (133).

Ribavirin'in yan etkileri orta derecede anemi, baş ağrısı, diş etinde ve dudaklarda şişlik olmasıdır. Bu yan etkiler orta derecede ve geçicidir (134).

**2.8.4. Simetidin (SD):** H<sub>2</sub> reseptör antagonisti olan SD T-lenfositler üzerindeki histamin stimülasyonunu inhibe eder ve immün fonksiyonları artırır. Viral infeksiyonlar sıklıkla immün baskılanmayla ilişkilidir. SSPE'de immünomodulatorlerin bazı yararları olduğundan SD kullanılmaktadır (136). İn vitro olarak SD kullanıldığında lenfosit proliferasyonunu, antikorla ilişkili sitotoksitesiyi ve antikor oluşumunu artırır. Artmış antikor sentezi T-helper aktivasyonu ile ilişkili olabilir. İn vivo SD deri testi yanıtını artırır. Sağlıklı gönüllülere 7 gün boyunca verilen SD'nin CD8+ hücrelerinin sayısını azalttığı, lenfosit mitojenik yanıtı ve deri testi reaktivitesini arttırdığı, fakat NK

aktivitesinde bir değişiklik yapmadığı bildirilmiştir. SSPE'de inflamatuvar reaksiyonun bir parçası olarak BOS histamin düzeyi de artabilir ve bu da patogeneizde rol oynayabilir. Bu yüzden SSPE'de SD tercih edilebilir (136).

Anlar ve ark. (136) 7 hastayı içeren bir çalışmada SD (20 mg/kg/gün, max; 200 mg, günde 3 doz) verilen hastaların nörolojik yetersizlik indeksi skorlarının tedavi boyunca az değişiklik gösterdiğini, plasebo verilen grupta ise skorların zamanla artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ancak tedavi kesildiğinde SD verilen grupta da nörolojik yetersizlik indeksi skorlarının artış gösterdiği bildirilmiştir. Hasta sayısının az olmasıyla beraber iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

**2.8.5. Diğer İlaçlar:** SSPE tedavisinde kullanılan ilaçlardan olan Amantadin anti-RNA ajanıdır. Virüsün matürasyonunu replikasyonu önleyerek durdurur. Bu ilaç gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve kan-beyin bariyerini çok rahat geçer. Fakat SSPE'li hastalarda tedaviye cevap iyi değildir (1). ISP'ye ek olarak interferon-beta, intravenöz immünoglobulin (IVIG), plazmaferez ve kortikosteroidlerin de kullanıldığı ve değişken cevapların alındığı bildirilmiştir (132,137). Gurer ve ark. (137) bir vakada IVIG'i etkili bulmalarına rağmen, Anlar ve ark. (121) deneyimlerine göre IVIG'in etkili olmadığını bildirmişlerdir. Bu ilaçların etkili olup olmadığını anlamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**2.8.6. Semptomatik Tedavi:** SSPE'nin temel tedavisi halen destekleyici tedavidir. Havayolu korunması, beslenme, kontraktür ve dekübit ülserlerinin önlenmesi ve sekonder infeksiyonların tedavisidir. SSPE'nin tedavisinde hasta bakımı çok önemlidir (1). Optimal yaşamını sağlaması için fizik tedavi ve konuşma terapisi verilmelidir (138). Antikonvülzanlardan karbamazepin, sodyum valproat ve klonazepam myoklonus kontrolü için yararlıdır (1). Myoklonusları kontrol etmede en etkili ilaç karbamazepin'dir (97). Dirençli myoklonuslarda alternatif olarak topiramet kullanılabilir (139). Eğer hastanın bakımını etkileyen belirgin spastisite tespit edilmişse baklofen veya diğer antispastisite ilaçları kullanılmalıdır (1).

## **2.9. PROGNOZ:**

SSPE genellikle 1-3 yıl içinde ölümlü sonuçlanan ilerleyici bir hastalıktır. Bu klasik gidişten başka çok yavaş ilerleyen kronik, çok hızlı ve haftalar içinde ölüme götüren fulminan ile remisyon ve relapslarla giden başka bir formu daha mevcut olup %5 vakada uzun süreli remisyonla spontan olarak girebilir (1). Santhoskumar ve

Radhakrishnan (120) çalışmalarında 17 yaşında SSPE tanısı alan ve 17 ay içinde ilerleyici nörolojik bozulma oluşmuş bir kadın hastanın tamamen remisyona girdiğini ve spontan düzelen bu kadın hastanın 7 yıl sonra tekrar yatağa bağımlı hale geldiğini bildirmişlerdir. Grunewald ve ark. (140) 35 yaşındaki başka bir kadın hastanın 25 yıl kadar remisyonda kaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca Callebaut ve ark. (79) 1997 yılında üç tane atipik gidişli ve uzun sağ kalım süresi olan vakalardan ilkinin 9 yıl, ikincisinin 25 yıl ve üçüncü vakanın ise 13 yıl takip edildiğini, Hashimoto ve ark. (64) 20 yıl takip ettikleri pnömoniden ölen SSPE'li bir vakayı bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (25) çalışmalarında dört yaş ve altında görülen SSPE vakalarında tedavinin yetersizliği, hızlı ve ilerleyici klinik gidiş yüzünden prognozun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.

Spontan remisyon hastalığın herhangi bir aşamasında olabilir. Santhoskumar ve Radhakrishnan (120) spontan remisyon ve uzamış sağ kalımlarında bazı faktörlerin etkili olduğunu bildirmiştir. Bu faktörler SSPE başlangıç yaşının 12 yaşından küçük olması, periyodik komplekslerin kaybolması, EEG takibinde normalleşmeye eğilim olması ve BOS'ta kızamık antikor titresinde ilerleyici artış olmasıdır. Ayrıca SSPE'de ekstrapiramidal sendromun bulunması iyi prognozla ilişkili olduğu da bildirilmektedir (1). Hastalığın prognozunun değişken olmasının nedenini, %5'ten az spontan remisyon ve başlangıçtan sonraki 6 yıldan fazla yaşayan hasta oranının %7'den az olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (141). SSPE'de geçici spontan düzelmenin mekanizması halen bilinmemektedir (1). Bununla birlikte bu gözlemlerle ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı bünyesinde yapıldı. Çalışma projesi için Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğinde Dyken (11)'in kriterlerine göre (Tablo 4) SSPE tanısı ile takipli veya yeni SSPE tanısı almış hastalar çalışmaya alınmak üzere değerlendirildikten sonra 19 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cins, SSPE başlangıç yaşları ve klinik bulguları kaydedildi. Risk ve Haddad'ın (73) sınıflandırması (Tablo 2) kullanılarak hastaların SSPE klinik evrelendirmeleri yapıldı. Hastalar SSPE hastalığının ilerleme hızı açısından akut (3 ay



içinde yatağa bağımlı hale gelmesi), subakut (3-9 ay içinde yatağa bağımlı hale gelmesi) ve kronik SSPE (9 ay içinde yatağa bağımlı hale gelmemesi) hastalığı şeklinde tanımlandı (103).

EEG'ler 16 kanallı Neurofax 9000 EEG cihazı kullanılarak çekildi. Hastalara önce standart EEG (10-20 sistemine göre elektrod yerleştirilmesi, bipolar ve referans montajların kullanılması, sensitivite 70µV/cm, hız filtresi 50 Hz), sonra 0.1 mg/kg intravenöz diazepam (Diazem, Deva) verilerek EEG çekildi. İlk ilacın etkisi geçtikten sonra 0.1mg/kg intravenöz midazolam (Dormicum, Roche) verilerek EEG çekimleri tekrarlandı. Hastaların sedasyonda olmamasına, tok olmasına ve ateşli olmamasına dikkat edildi. EEG'ler aynı pediatrik nörolog tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede öncelikle tipik ve atipik EEG ayrımları yapıldı. Periyodik, jeneralize, bilateral senkron yavaş dalga paroksizması gösteren EEG'ler tipik ve paroksizmal EEG olarak tanımlandı. Paroksizması olmakla beraber başka özgün bulguları olan EEG kayıtları paroksizmal ve atipik EEG, paroksizması ve özgün bulguları olmayan EEG kayıtları ise paroksizmasız EEG'ler olarak sınıflandırıldı. EEG'lerin diazepam öncesi ve sonrası ile midazolam öncesi ve sonrası değerlendirmeleri yapıldı. Bu amaçla paroksizması olan olgularda paroksizmaların frekansı, morfolojisi ve süresi ile paroksizmalar arası dönemin morfolojisi değerlendirildi. Paroksizması olmayanlarda ise morfolojik değişim karşılaştırıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.0 (Microsoft, USA) programı ile "student" t testi ve ki-kare testleri kullanıldı. P değeri 0.05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

SSPE hastalarımızın 17 (%89.5)'si erkek olup 2'si kız idi. Erkek/kız oranı 8.5 olarak tespit edildi. Tüm çalışma grubundaki hastaların EEG değerlendirilmesinin yapıldığı dönemdeki yaş ortalaması 7.67 (SS: ±3.05) yıl olarak bulundu (Tablo 6). Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı Tablo 6'da verilmiş olup hastaların EEG çekim zamanındaki yaş dağılımları arasında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 6. Hastaların cinsiyetlerine göre EEG değerlendirildiği sıradaki yaşların istatistiksel olarak karşılaştırılmaları (p)

<u>Cinsiyet</u>	<u>n</u>	<u>Yaş (yıl)</u>	<u>Ortalama yaş (yıl ± SS)</u>	<u>p</u>
Erkek	17	1.83-15.5	7.68±3.17	>0.05
Kız	2	5.83-9.5	7.66±2.59	
Tüm grup	19	1.83-15.5	7.67±3.05	

Tüm hasta grubunda SSPE başlangıç yaşı ortalaması 7.06 (SS: ±2.98) yıl idi (Tablo 7). Başlangıç yaşı en erken olan hasta (olgu 7) 1 yaş 9.5 ay, en geç olan hasta (olgu 15) ise 14 yaşında idi. Erkek ve kızlar başlangıç yaşı yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bir bulunmadı (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların SSPE başlangıç yaşına ve cinsiyete göre dağılımı ile istatistiksel olarak karşılaştırılmaları (p)

<u>Cinsiyet</u>	<u>n</u>	<u>Yaş (yıl)</u>	<u>SSPE başlangıç yaşı (yıl±SS)</u>	<u>p</u>
Erkek	17	1.79-14.00	6.99±3.09	>0.05
Kız	2	5.79-9.42	7.60±2.57	
Tüm grup	19	1.79-14.00	7.06±2.98	

Olgular kızamık geçirme hikayesi açısından değerlendirildiğinde ise 16 tanesinde kızamık geçirme hikayesi elde edildi. Geri kalan 3 olgunun ikisinin özgeçmişinden kızamık geçirip geçirmediği anlaşılamadı. Diğer hastanın ise kızamık geçirmediği ifade ediliyordu. Bu üç hasta dışındaki tüm hastalarda kızamık geçirme yaş ortalaması 2.07 (SS: ±2.66) yıl olarak bulundu (Tablo 8). Erkeklerde kızamık geçirme yaşı ortalaması 1.82 (SS: ±2.46) yıl iken kızlarda 3.79 (SS: ±4.54) yıl tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Kızamık geçirmeyen ya da özgeçmişinde kızamık geçirip geçirmediği anlaşılamayan üç hasta dışında kalan 16 hasta kızamık geçirme ile SSPE başlangıç yaşı arası geçen süre (latent dönem) yönünden değerlendirildi. Tüm hastalarda ortalama latent dönem 5.40 (SS: ±2.50) yıl bulundu. Erkeklerde latent dönem süresi ortalama 5.63 (SS: ±2.54) yıl iken kızlarda ortalama latent dönem 3.81 (SS: ±1.97) yıl idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların kızamık geçirme yaşı ve latent dönem süreleri ile bunların istatistiksel olarak karşılaştırılması (p)

Cinsiyet	n	Kızamık geçirme yaşı (yıl)		p	Latent dönem (yıl)		p
		Yaş	Ortalama ±SS		Yaş	Ortalama±SS	
Erkek	14	0.17-10.0	1.82±2.46	>0.05	0.12-9.54	5.63±2.54	>0.05
Kız	2	0.58-7.0	3.79±4.54		2.42-5.21	3.81±1.97	
Tüm grup	16	0.17-10.0	2.07±2.66		0.12-9.54	5.40±2.50	

Kızamık geçirme hikayesi aldığımız 16 hastanın 14'ünün 4 yaşından önce, 13'ünün 2 yaşından önce ve 9'unun ilk bir yaş içinde kızamık geçirdiği saptandı. Hastalar 1 yaş içinde ve 1 yaş sonrasında kızamık geçirmelerine göre 2 gruba ayrılarak SSPE başlangıç yaşı, latent dönem süresi ve EEG çekim yaşı yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Bir yaş içinde ve bir yaş üstü kızamık geçiren hasta gruplarının yaşlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması (p)

	n	Bir yaş içinde (yıl)		n	Bir yaş üstü (yıl)		p
		Yaş	Ortalama±SS		Yaş	Ortalama±SS	
Kızamık geçirme yaşı	9	0.17-1.0	0.66±0.30	7	1.67-10.0	3.88±3.28	
EEG çekim yaşı	9	5.83-10.75	7.15±1.59	7	1.83-15.5	9.30±4.31	>0.05
SSPE başlangıç yaşı	9	4.33-9.58	6.34±1.67	7	1.79-11.54	8.93±3.94	>0.05
Latent dönem	9	3.75-8.58	5.68±1.66	7	0.12-9.54	5.05±3.41	>0.05

Çalışmaya aldığımız 19 hastamızdan 16'sı kızamık aşısı olmuştu. Bunların 14'ünde kızamık geçirme öyküsü mevcuttu. Aşı olanlar ile olmayanlar kızamık geçirme yaşı, latent dönem, SSPE başlangıç yaşı ve EEG çekim yaşı yönünden karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Aşı olanlar ile olmayanların yaşlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırılması (p)

	n	Aşı olanlar (yıl)		n	Aşı olmayanlar (yıl)		p
		Yaş	Ortalama±SS		Yaş	Ortalama±SS	
Kızamık geçirme yaşı	14	0.17-10.0	2.18±2.83	2	0.83-1.67	1.25±0.59	>0.05
EEG çekim yaşı	16	5.0-15.5	8.25±2.84	3	1.83-6.08	4.61±2.41	>0.05
SSPE başlangıç yaşı	16	4.33-14.0	7.63±2.81	3	1.79-5.92	3.99±2.08	>0.05
Latent dönem	14	2.42-9.54	5.81±2.20	2	0.12-5.09	2.60±3.53	>0.05

Çalışmaya alınan 19 hastaya önce diazepamlı sonra midazolamlı EEG çekildi. İlaçlı çekilen EEG'lerden sonra hiçbir hastada yan etki gözlenmedi. Diazepam öncesi ve sonrası ile midazolam öncesi ve sonrası çekilen EEG'ler karşılaştırıldı. Oniki hastanın EEG'si tipik paroksizmal iken (Tablo 11) üç hastanın EEG'sinde ise paroksizmaları da dahil olmak üzere özgün bulgular yoktu (Tablo 12). Kalan dört hastanın ise EEG'sinde atipik paroksizmal bulgular saptandı (Tablo 13).

Tablo 11. Tipik ve paroksizmal EEG bulgusu olan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Olgu No	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Başlangıç yaşı (yıl)	EEG çekimi sırasındaki klinik evre	İlerleme hızı
1	E	5.83	5.70	IIB	Subakut
2	E	6.67	6.54	IIB	Kronik
3	E	11.00	10.60	IIB	Kronik
4	E	10.75	9.58	IIA	Kronik
5	E	6.41	6.00	IIA	Kronik
6	E	5.92	4.25	IIIA	Kronik
7	E	1.83	1.79	IIA	Kronik
8	E	9.08	8.75	IIB	Subakut
9	K	9.50	9.41	IIA	Kronik
10	E	6.91	4.75	IIC	Kronik
11	E	6.41	6.37	IIA	Subakut
12	E	6.08	5.92	IIA	Subakut

Tablo 12. Paroksizmasız EEG bulgusu olan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Olgu No	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Başlangıç yaşı (yıl)	EEG çekimi sırasındaki klinik evre	İlerleme hızı
13	E	7.58	4.33	IIIB	Kronik
14	E	11.75	11.54	IIIA	Kronik
15	E	15.50	14.00	IIIA	Kronik

Tablo 13. Atipik ve paroksizmal EEG bulgusu olan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Olgu No	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Başlangıç yaşı (yıl)	EEG çekimi sırasındaki klinik evre	İlerleme hızı
16	E	5.50	5.37	IIA	Kronik
17	K	5.83	5.79	IIA	Kronik
18	E	5.00	4.91	IIA	Kronik
19	E	8.50	8.41	IIA	Kronik

Hastaların EEG kayıtlarındaki bulguları Tablo 14, 15 ve 16'da verilmiştir. Hastalardan tipik ve paroksizması olanların diazepam öncesi ve sonrası ile midazolam öncesi ve sonrası EEG bulguları karşılaştırıldığında paroksizma frekansında gerek diazepam öncesi ile sonrası ( $p>0.05$ ) gerekse midazolam öncesi ile sonrası ( $p>0.05$ ) değişimlerinde ve ayrıca her iki ilaç sonralarının karşılaştırılmalarında ( $p>0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 14). Aynı EEG'lerin paroksizma morfolojisi ve süresi ile paroksizmalar arası dönem morfolojileri karşılaştırıldığında da herhangi bir değişiklik saptanmadı (Tablo 14) (Resim 4).

Paroksizması olmayan hastaların diazepam öncesi ve sonrası ile midazolam öncesi ve sonrası çekilen EEG bulguları karşılaştırıldığında özgün bir değişiklik saptanmadı (Tablo 15) (Resim 5).

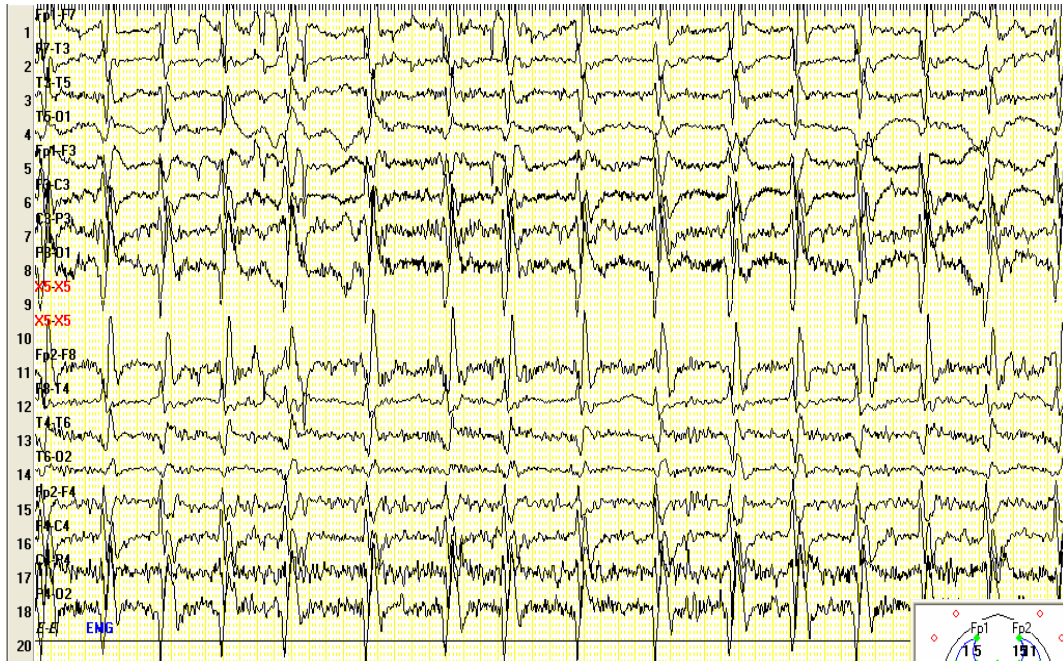
Atipik EEG bulgusu olan 4 hasta değerlendirildiğinde ise (Tablo 16) 16 numaralı olguda diazepam öncesi ve sonrası paroksizma frekansı ile süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Paroksizma morfolojisi diazepam öncesi ve diazepam sonrasında aynı idi (Resim 6). Midazolam öncesi ve midazolam sonrasında paroksizma frekansı ile süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Paroksizma morfolojisi ise diazepam öncesi ve sonrasında olduğu gibi delta dalgası idi. Paroksizmalar arası dönem morfolojisi diazepam ve midazolam öncesinde asenkron alfa-teta ve zaman zaman bifrontal 2-6 sn süreli keskin dalgalar şeklinde olup hem diazepam hem midazolam sonrasında keskin-dalga paroksizmalarında azalma saptandı (Resim 6).

Atipik EEG bulgusu olan 17 numaralı olguda diazepam öncesi ve sonrası ile midazolam öncesi ve sonrası EEG bulguları karşılaştırıldığında paroksizma frekansında ve süresinde gerek diazepam öncesi ile sonrası ( $p>0.05$ ) gerekse midazolam öncesi ile sonrası ( $p>0.05$ ) değişimlerinde ve birbirleri ile karşılaştırılmalarında ( $p>0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Paroksizma morfolojisinde hem diazepam hem midazolam öncesinde delta dalgaları sonunda keskin dalga gözlenirken hem diazepam hemde midazolam sonrasında keskin dalgaların kaybolduğu saptandı (Resim 7). Paroksizmalar arası dönem morfolojisi diazepam ve midazolam öncesi alfa iken diazepam ve midazolam sonrasında alfa-beta dalgaları olduğu görüldü (Resim 7).

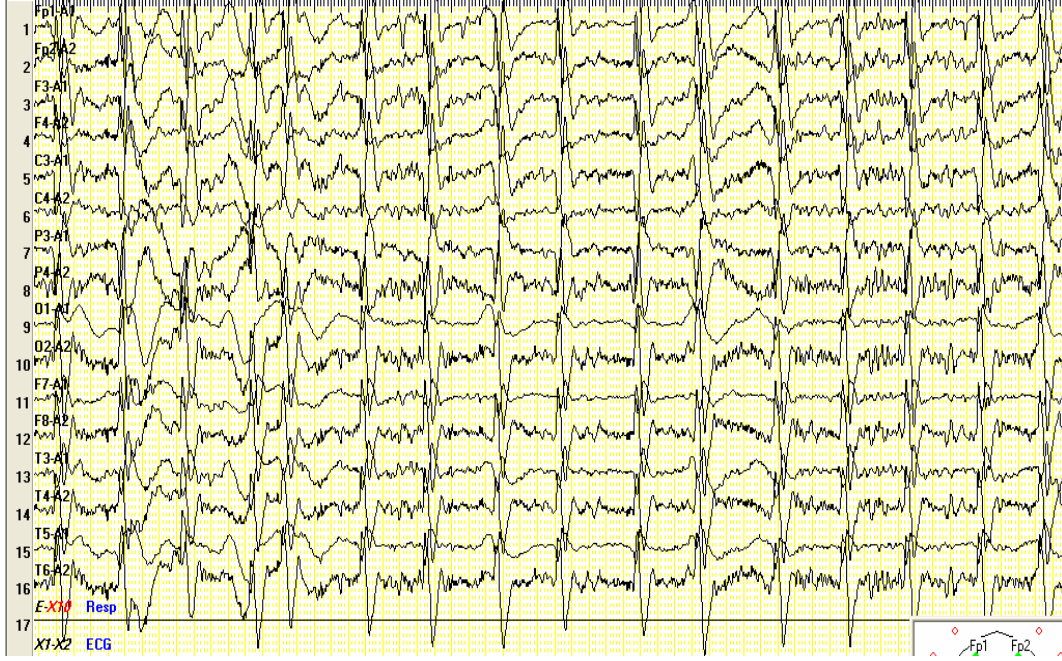
Atipik EEG bulgusu olan 18 numaralı olguda diazepam öncesi ve sonrası ( $p>0.05$ ) ile midazolam öncesi ve sonrası ( $p>0.05$ ) EEG bulguları karşılaştırıldığında

paroksizma frekansı ve süresi arasında ve birbirleri ile karşılaştırılmalarında ( $p>0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tüm EEG'lerde paroksizma morfolojisi delta-supresyon periyodu şeklindeydi (Resim 8). Paroksizmalar arası dönem morfolojisi ise diazepam ve midazolam öncesinde bilateral, senkron keskin-dalga aktivitesi (250-450 $\mu$ V) içerirken diazepam ve midazolam sonrasında amplitüplerde baskılanma (50-300 $\mu$ V) keskin dalgalarda azalma olduğu saptandı (Resim 8).

Atipik EEG bulgusu olan 19 numaralı olguda diazepam öncesi ve sonrası paroksizma frekansı ile süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Paroksizma morfolojisi diazepam öncesi ve diazepam sonrasında aynı idi. Midazolam öncesi ve midazolam sonrasında paroksizma frekansı ile süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Paroksizma morfolojisi ise diazepam öncesi ve sonrasında olduğu gibi delta dalgası idi. Paroksizmalar arası dönem morfolojisi diazepam ve midazolam öncesinde asenkron alfa-teta ve sol frontalde izole ya da diziler halinde keskin-dalga aktivitelerinden oluşmakta iken hem diazepam hem midazolam sonrasında bu keskin-dalga paroksizmalarında oldukça azalma olduğu saptanmıştır.



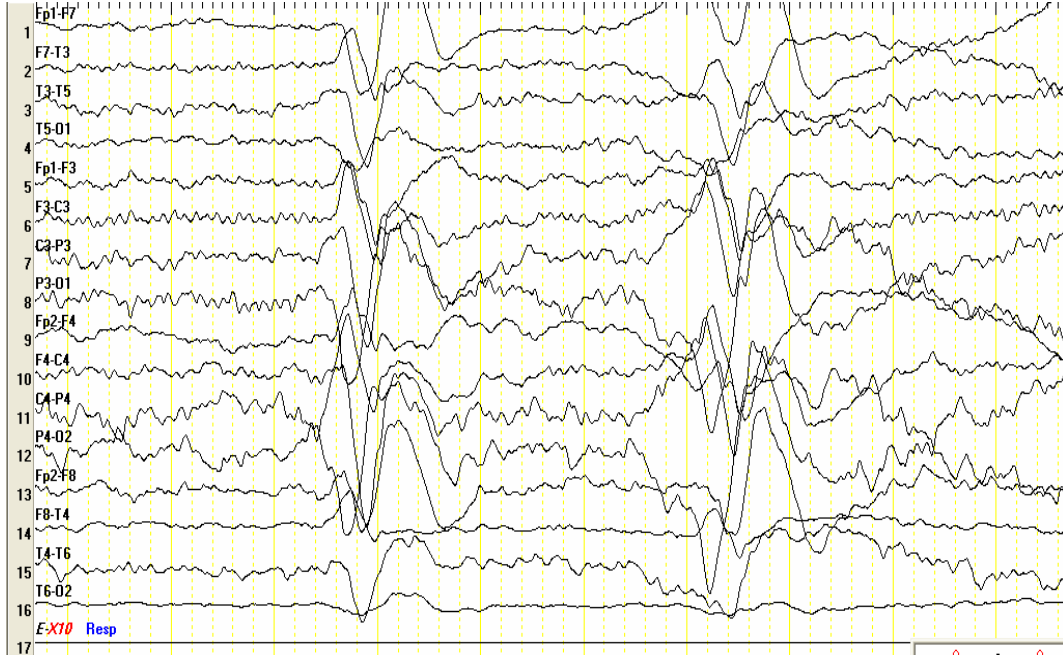
Resim 4a. Olgu 2'nin diazepam öncesi EEG kayıt örneği (1 sayfa/60 sn)



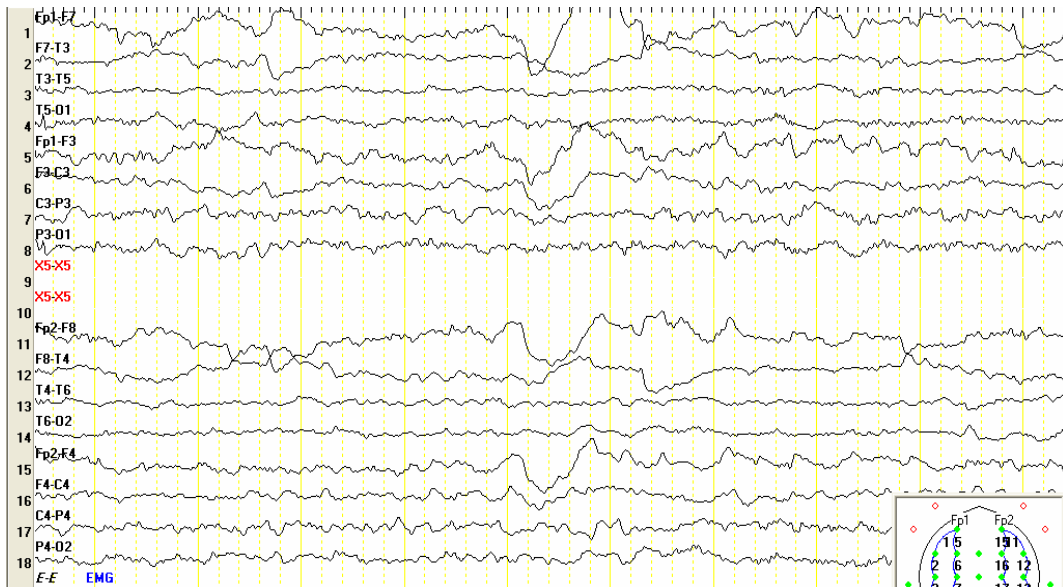
Resim 4b. Olgu 2'nin diazepam sonrası EEG kayıt örneği (1 sayfa/60 sn)



Resim 4c. Olgu 2'nin midazolam öncesi EEG kayıt örneği (1 sayfa/10 sn)

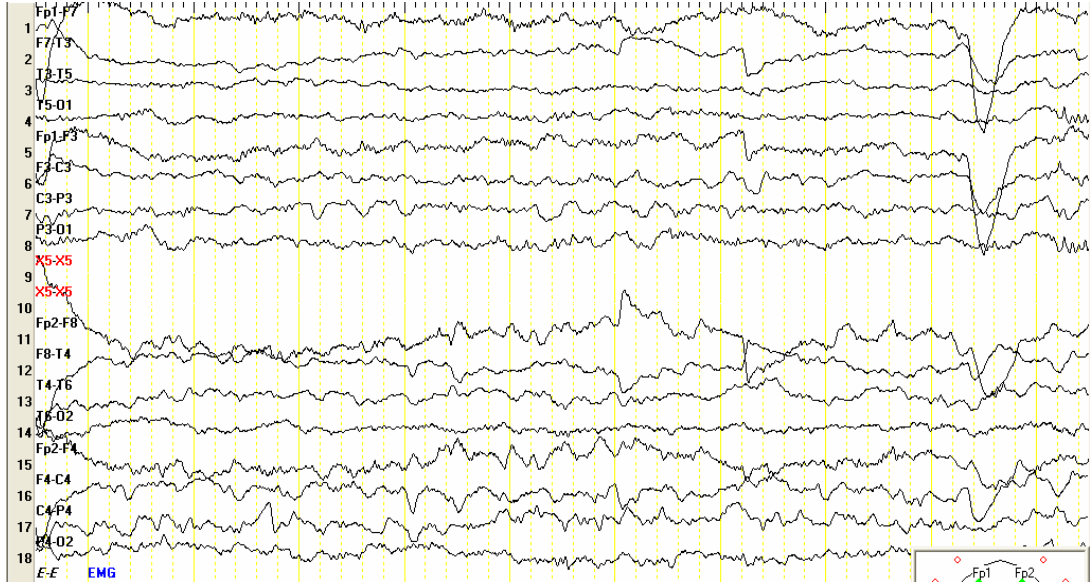


Resim 4d. Olgu 2'nin midazolam sonrası EEG kayıt örneği (1 sayfa/10 sn)

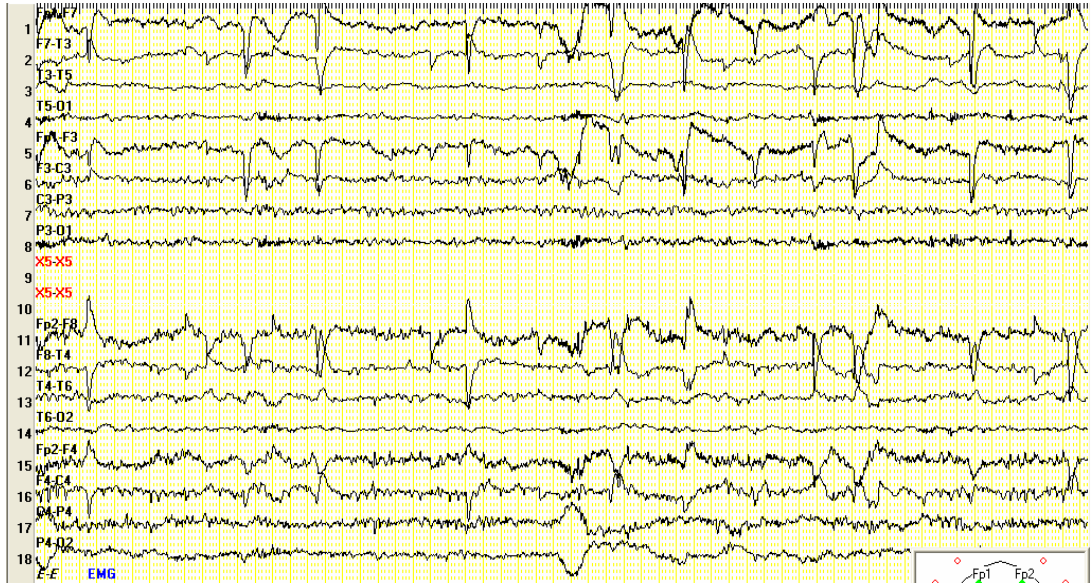


Resim 5a. Olgu 13'ün diazepam öncesi EEG kayıt örneği (1 sayfa/10 sn)

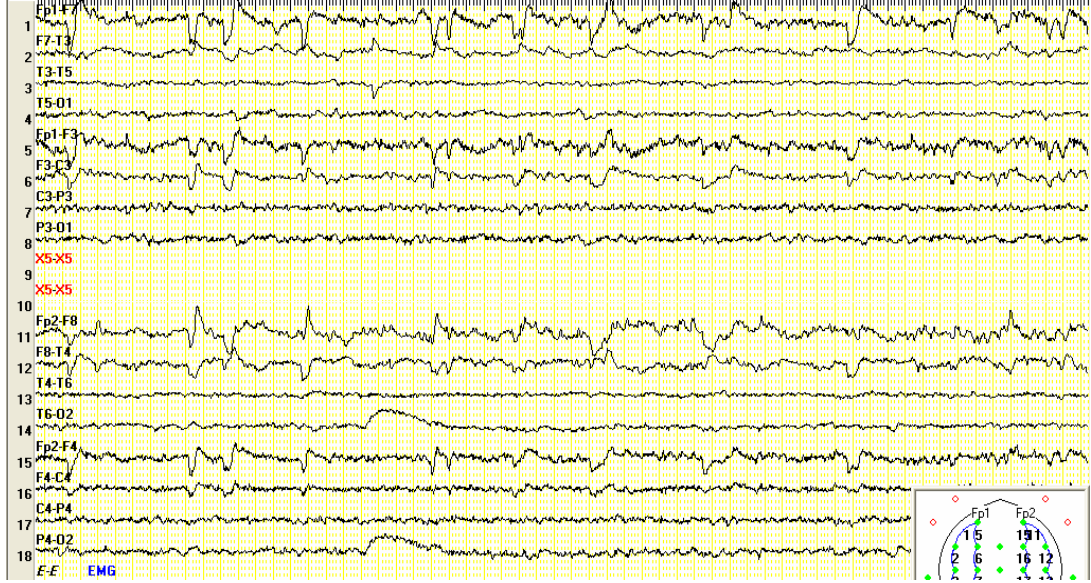




Resim 5b. Olgu 13'ün diazepam sonrası EEG kayıt örneği (1 sayfa/10 sn)



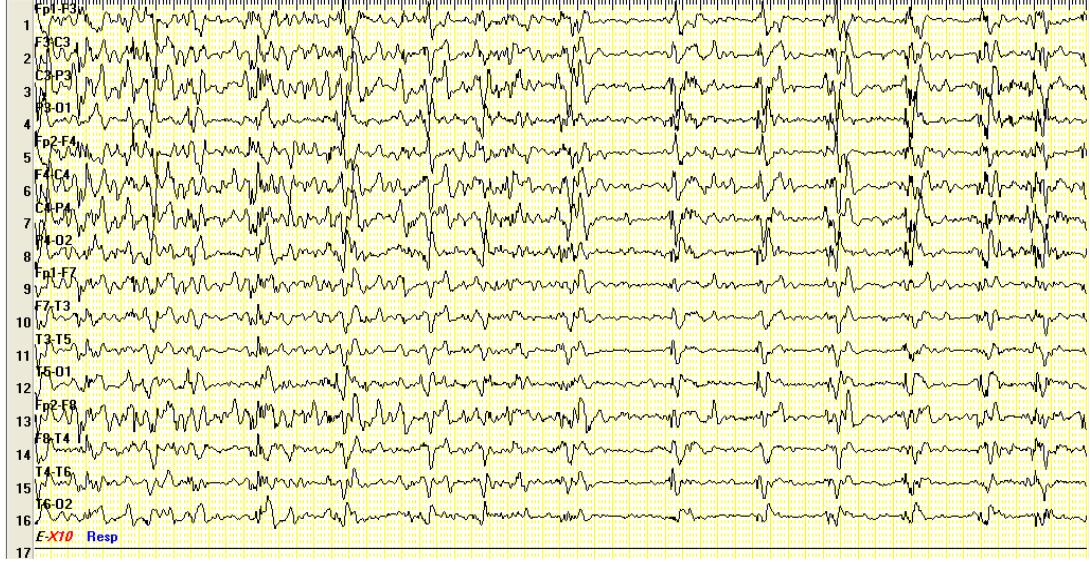
Resim 5c. Olgu 13'ün midazolam öncesi EEG kayıt örneği (1 sayfa/60 sn)



Resim 5d. Olgu 13'ün midazolam sonrası EEG kayıt örneği (1 sayfa/60 sn)



Resim 6a. Olgu 16'nın diazepam öncesi EEG kayıt örneği (1 sayfa/60 sn)



Resim 6b. Olgu 16'nın diazepam sonrası EEG kayıt örneği (1 sayfa/60 sn)

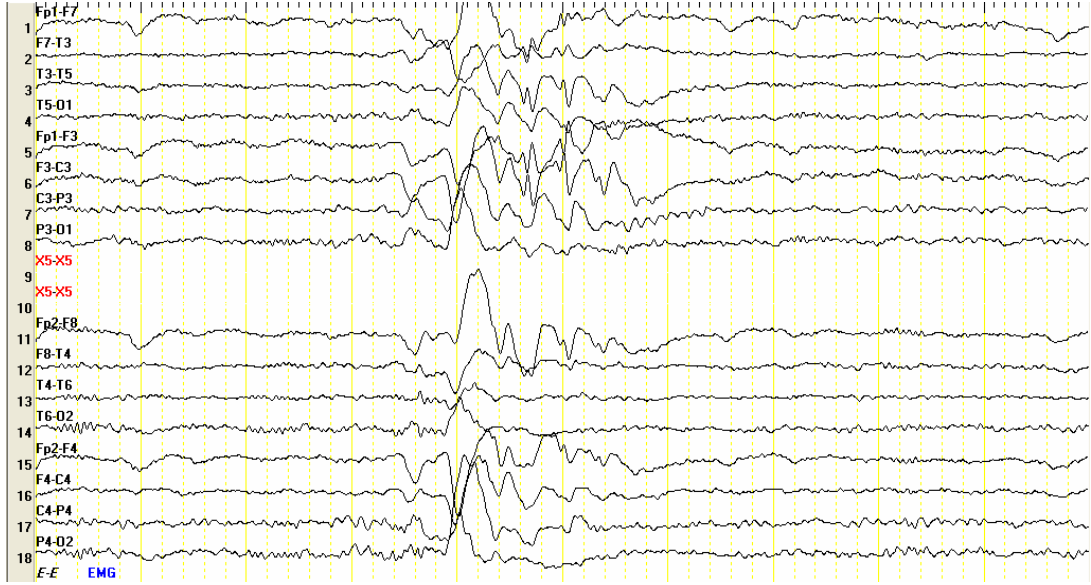


Resim 6c. Olgu 16'nın midazolam öncesi EEG kayıt örneği (1 sayfa/60 sn)

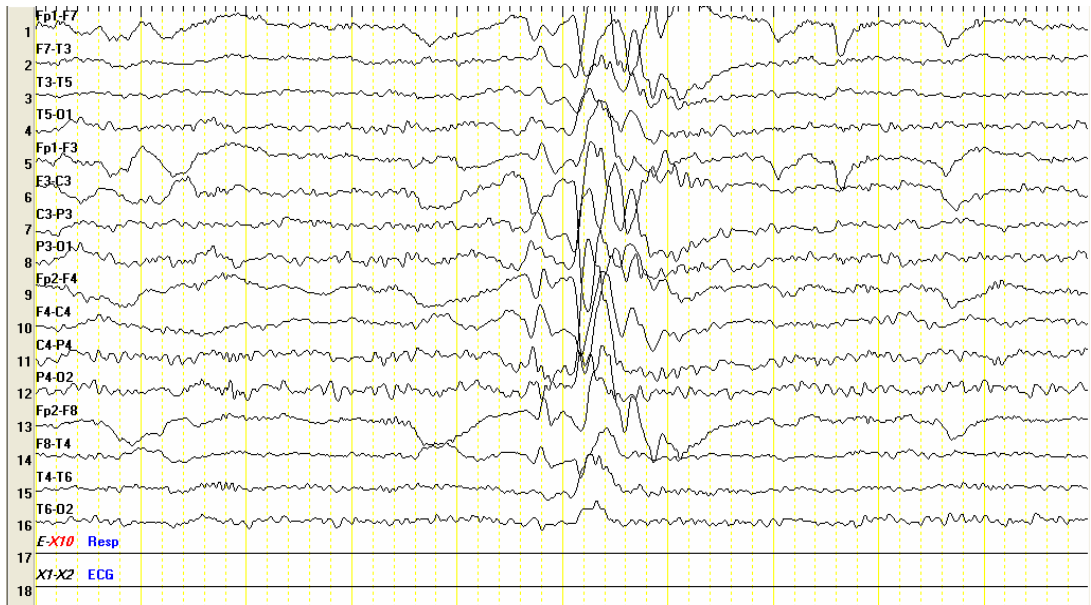


Resim 6d. Olgu 16'nın midazolam sonrası EEG kayıt örneği (1 sayfa/60 sn)





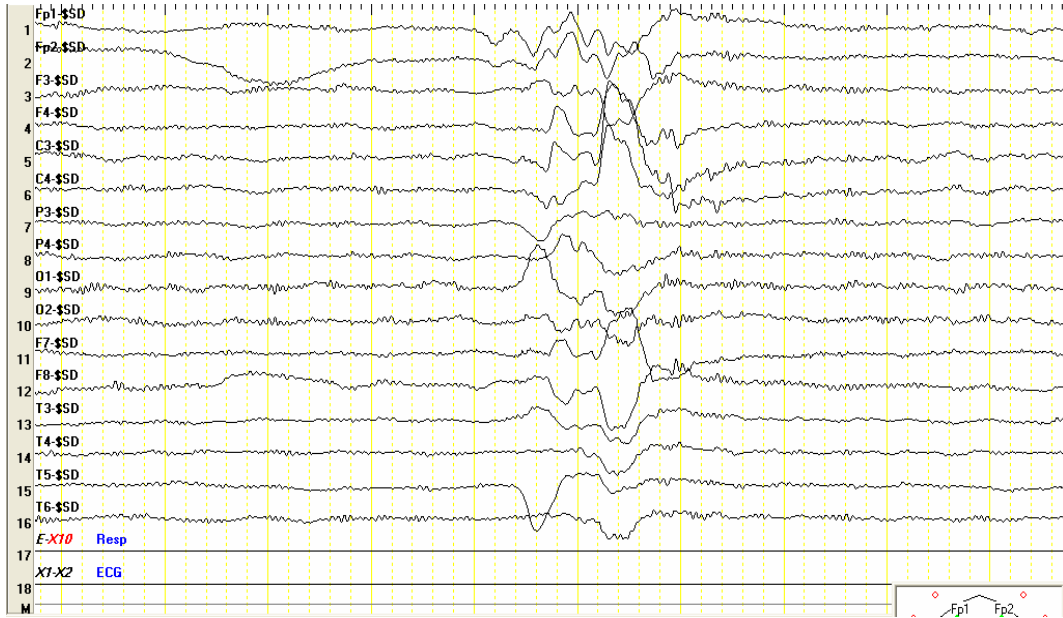
Resim 7a. Olgu 17'nin diazepam öncesi EEG kayıt örneği (1 sayfa/10 sn)



Resim 7b. Olgu 17'nin diazepam sonrası EEG kayıt örneği (1 sayfa/10 sn)



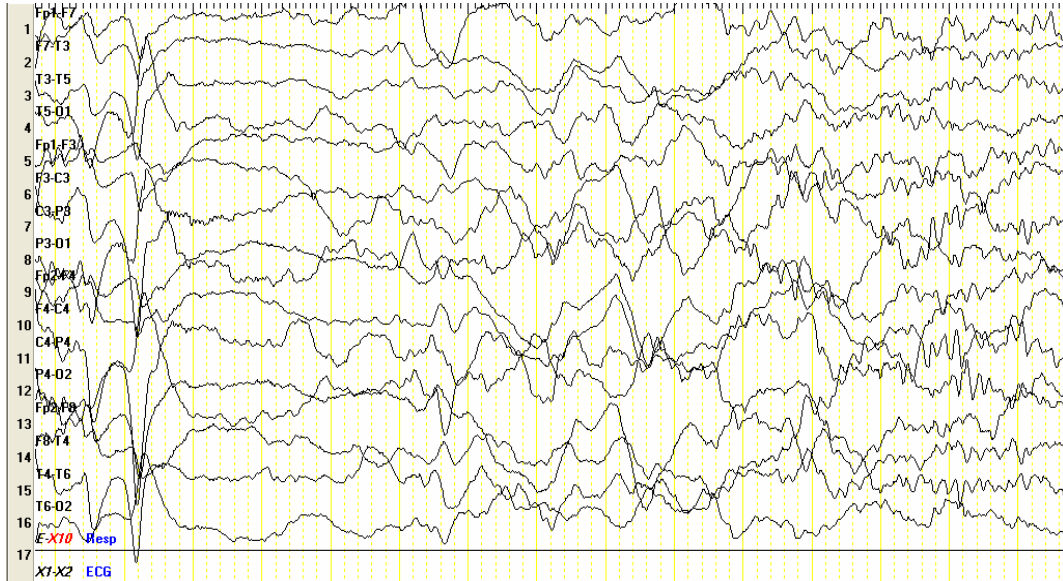
Resim 7c. Olgü 17'nin midazolam öncesi EEG kayıt örneği (1 sayfa/10 sn)



Resim 7d. Olgü 17'nin midazolam sonrası EEG kayıt örneği (1 sayfa/10 sn)



Resim 8a. Olgu 18'in midazolam öncesi EEG kayıt örneği (1 sayfa/20 sn)



Resim 8b. Olgu 18'in midazolam sonrası EEG kayıt örneği (1 sayfa/60 sn)

## 5. TARTIŞMA

Patogenezi henüz yeterince aydınlatılmamış ve kızamık enfeksiyonunun geç komplikasyonu olarak ortaya çıkan bir yavaş virüs enfeksiyondur (1,3,12). Primer kızamık enfeksiyonunda cinsiyet farkı görülmemesine karşın SSPE'nin erkeklerde 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (23,29,31). Çalışmamızda olgu sayımız cinsiyet açısından toplumsal bir eğilimi belirleyecek boyutta olmamasına rağmen erkek/kız oranının 17/2 olması diğer çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (Tablo 6).

SSPE hastalarının özgeçmişlerinde genellikle %80 oranında dört yaşından önce, %50 oranında 2 yaşından önce geçirilmiş kızamık enfeksiyonu öyküsü olduğu bildirilmektedir (13,31,33). Miller ve ark. (31) çalışmasında 290 hastadan yarısının 2 yaşından önce kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir. Olgular bu açıdan irdelendiğinde bizim çalışmamızda 14 (%87) vakanın 4 yaşından önce, 13 (%81) vakanın ise 2 yaşından önce kızamık enfeksiyonu geçirmiş olduğu tespit edildi. Bir yaşın altında geçirilmiş kızamık enfeksiyonunda SSPE gelişme riskinin beş yaş ve üzerinde kızamık geçirenlere göre 16 kat fazla olduğu bildirilmiştir (12,29,31). Çalışmamızda da 9 (%56) vakanın bir yaşın altında kızamık enfeksiyonu geçirmiş olduğu tespit edildi. Bu veriler olgularımızın çoğunun erken yaşta kızamık geçirdiğini düşündürmekle beraber çalışmamız bu konuda genel bir yargıya ulaşma açısından olgu sayımızın yetersiz olduğunun altını çizmek gerekir.

SSPE olguları kızamık enfeksiyonu geçirme yaşı açısından değerlendirildiğinde Yalaz ve ark. (8) ortalama kızamık enfeksiyonu geçirme yaşını kızlarda 2.31 (SS: ±1.70) yıl, erkeklerde 1.81 (SS: ±1.28) yıl bulmuşlardır. Anlar ve ark. (30) çalışmalarında kızamık geçirme yaşını 1975-1984 yılları arasında ortalama 25 (SS: ±18.5) ay, 1985-1989 yılları arasında ortalama 25.3 (SS: ±31.9) ay, 1990-1994 yılları arasında ortalama 29.3 (SS: ±20.1) ay ve 1995-1999 yılları arasında ise ortalama 20.7 (SS: ±20.1) ay bulmuşlardır. İrdem (12) çalışmasında kızamık geçirme yaşını tüm hasta grubunda ortalama 22.03 (SS: ±15.99) ay, erkeklerde ortalama 20.32 (SS: ±11.41) ay, kızlarda 27.26 (SS: ±25.28) ay bulmuştur. Taşdemir ve ark.'nın (45) 2006 yılında yaptıkları



çalışmada 41 SSPE hastasında kızamık infeksiyonu geçirme yaşı ortalama 26.4 (SS:  $\pm 21.3$ ; 7-108) ay, Yılmaz ve ark. (25) (2006 yılı) 44 SSPE hastasında 27.88 (SS:  $\pm 24.82$ ) ay, Ergüven ve ark. (142) (2006 yılı) 1.3 (SS:  $\pm 0.9$ ; 3 ay-2.5 yıl) yıl tespit etmişlerdir. Takasu ve ark. (52) 2003 yılında yaptıkları çalışmada kızamık geçirme yaşını ortalama 17 (SS:  $\pm 19$ ; 2-75) ay bulmuştur. Bizim çalışmamızda 19 olgudan 16'sında kızamık infeksiyonu geçirme hikayesi elde edildi (Tablo 8). Bu olgularda kızamık geçirme yaşı ortalama 2.07 (SS:  $\pm 2.66$ ; 0.17-10.0) yıl bulundu. Erkeklerde kızamık geçirme yaşı ortalaması 1.82 (SS:  $\pm 2.46$ ; 0.17-10.0) yıl iken kızlarda 3.79 (SS:  $\pm 4.54$ ; 0.58-7.0) yıl tespit edildi. Kızamık geçirme yaş ortalamamız yukarıdaki diğer çalışmalara benzerlik göstermekle beraber kız-erkek verilerindeki farklılık dikkat çekmektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun en olası nedeni çalışma grubumuzda sadece 2 kız hastanın olması gibi görünmektedir.

SSPE hastaları kızamık aşısı açısından değerlendirildiğinde Kocabaş ve ark. (170) 13 SSPE'li hastanın tamamının 9 aylık iken aşılandığını ve bunlardan 9'unun kızamık infeksiyonu geçirdiğini bildirmişlerdir. Ergüven ve ark. (142) 19 hastadan 11'inin aşılandığını bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (25) 9 hastadan 3'ünün aşılandığını ve bunlardan ikisinin kızamık infeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir. Bojinova ve ark. (29)'nın Bulgaristan'da yaptıkları bir çalışmada 40 hastadan 38'inin aşı olmadığını ve erken dönemde (ortalama 16 aylık iken) kızamık infeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir. Miller ve ark. (31)'nin İngiltere'de yaptıkları çalışmada 290 hastadan 235 (%81)'inin kızamık geçirdiğini, kızamık aşısının ise sadece 20 vakada yapılmış olduğunu ve bu 20 vakadan 5'inin aşı öncesi ve diğer 5'inin aşı sonrasında kızamık infeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 19 hastadan 16'sında (%84) kızamık aşısı yapılmıyıp öyküsü olup bunlardan 14'ünün kızamık infeksiyonu geçirdiği tespit edildi (Tablo 10). Aşılanmış çocuklarda SSPE hastalığının görülmesi bu olguların ya aşılanmadan önce subklinik bir kızamık infeksiyonu geçirmiş olabileceğini ya da herhangi bir nedenle aşı etkinliğinin yetersiz olmasına bağlı olabilir (144). Öte yandan bir olası neden olarak zayıflatılmış aşının sporadik SSPE olgularına neden olduğuna dair ise herhangi bir kanıt yoktur (3,21,37). Bu bulgularımız aşı etkinliğinin önemini vurgulanması açısından özellikle dikkat çekicidir. İngiltere ve Bulgaristan'da yapılan çalışmalarda (29,31) SSPE hastalarının çoğunun kızamık aşısı yaptırmadıkları ve doğal kızamık infeksiyonu geçirdikleri saptanırken gerek bizim verilerimiz gerekse

diğer çalışmalarda (25,142,143) saptandığı şekilde ülkemizdeki SSPE vakalarının çoğunun kızamık aşısı yaptırılmalarına rağmen kızamık infeksiyonu geçirdikleri dikkat çekmektedir.

SSPE'li hastalarda genellikle 6-8 yıllık bir latent dönem sonrası ilerleyici nörolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır (23,29). Anlar ve ark.(30) 1975-1984 yılları arasında latent dönem süresini 7.0 (SS:  $\pm 3.0$ ) yıl, 1985-1989 yılları arasında 8.7 (SS:  $\pm 3.4$ ) yıl, 1990-1994 yılları arasında 9.9 (SS:  $\pm 4.0$ ) yıl ve 1995-1999 yılları arasında ise ortalama 5.9 (SS:  $\pm 4.3$ ) yıl bulmuşlardır. İrdem (12) 2002 yılındaki çalışmasında latent dönem süresini tüm hasta grubunda ortalama 4.37 (SS:  $\pm 1.94$ ) yıl, erkeklerde ortalama 4.31 (SS:  $\pm 2.02$ ) yıl, kızlarda ortalama 4.56 (SS:  $\pm 1.74$ ) yıl bulmuştur. Taşdemir ve ark. (45) 2006 yılında yaptıkları çalışmada bu süreyi 4.2 (SS:  $\pm 1.8$ ; 1-9) yıl olarak bildirmişlerdir. Takasu ve ark. (52) (2003 yılı) ise ortalama 5.9 (SS:  $\pm 2.1$ ; 2.5-11.1) yıl bulmuşlardır. Bu veriler son yıllarda latent dönemin kısaldığını göstermektedir. Latent dönemin kısalmasının nedeni kızamık virusunun alt tiplerindeki değişiklikler ile ilgili olabilir (30). Öte yandan kızamık infeksiyonunu bir yaşından önce geçiren çocuklarda hastalık daha erken görülebilmekte ve latent dönem süresi daha kısa olabilmektedir. Bu durum konaktaki MSS ile bağışıklık sisteminin immatüritesi nedeniyle olabilir (30). Bizim çalışmamızda ise kızamık geçirme hikayesi veren 16 hasta latent dönem yönünden değerlendirildiğinde bu süre ortalama 5.40 (SS:  $\pm 2.50$ ) yıl olarak bulundu (Tablo 8). Erkeklerde ortalama 5.63 (SS:  $\pm 2.54$ ; 0.12-9.54) yıl iken kızlarda 3.81 (SS:  $\pm 1.97$ ; 2.42-5.21) yıl idi. Bu bulgularımız son yıllarda bildirilen (13,32,50) nispeten kısalmış ortalama latent süre rakamları ile benzerlik göstermekte olup kız olgularımızdaki latent dönem süresinin kısa olması ( $p > 0.05$ ), vaka sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

SSPE başlangıç yaşı açısından olgular değerlendirildiğinde ABD'de ulusal SSPE kayıtlarında hastaların %85'inden fazlasında SSPE başlangıç yaşının 5-15 yaş arası olduğu bildirilmiştir (72). Anlar ve ark. (32) SSPE başlangıç yaşını 1975-1984 yılları arasında ortalama 9.8 (SS:  $\pm 3.0$ ) yıl, 1985-1989 yılları arasında 11.0 (SS:  $\pm 3.6$ ) yıl, 1990-1994 yılları arasında 13.0 (SS:  $\pm 4.2$ ) yıl ve 1995-1999 yılları arasında 7.6 (SS:  $\pm 4.5$ ) yıl tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada SSPE'nin başlangıç yaşının 1995 yılından sonra 5 yıl azaldığını bildirmişlerdir. Yalaz ve ark. (8) 1988 yılında yaptıkları çalışmada SSPE'nin başlangıç yaşını kızlarda ortalama 9.40 (SS:  $\pm 2.80$ ; 3-17 yıl), erkeklerde

ortalama 10.02 (SS:  $\pm 3.18$ ; 3-24) yıl tespit etmiştir. Öztürk ve ark. (112) (2002 yılı) SSPE başlangıç yaşını ortalama 13.1 (SS:  $\pm 4.18$ ; 4-23) yıl, kızlarda 13 yıl, erkeklerde 13.2 yıl bulmuşlardır. İrdem (12) (2002 yılı) ise ortalama 6.18 (SS:  $\pm 2.12$ ; 2.7-12.5) yıl, erkeklerde 6.03 (SS:  $\pm 2.17$ ; 2.7-12.5) yıl, kızlarda 6.66 (SS:  $\pm 1.97$ ; 3.5-10) yıl olarak bildirmiştir. Yentür ve ark. (49) (2005 yılı) SSPE başlangıç yaşını ortalama 7.5 (SS:  $\pm 5.6$ ; 1-30) yıl, Aydın ve ark. (80) (2005 yılı) 6.32 (SS:  $\pm 2.42$ ; 2.5-12) yıl, Anlar ve ark. (68) (2005 yılı) 6.7 (SS:  $\pm 2.8$ ; 3-16) yıl, Taşdemir ve ark. (50) (2006 yılı) 6.0 (SS:  $\pm 2.1$ ; 3-11) yıl, Yılmaz ve ark. (25) (2006 yılı) 77.22 (SS:  $\pm 25.11$ ) ay, Ergüven ve ark. (142) (2006 yılı) 6.3 (SS:  $\pm 2.5$ ; 2-10) yıl olarak bulmuşlardır. Bojinova ve ark. (29) çalışmasında 1978-1984 yılları arasında SSPE başlangıç yaşını 10.2 (SS:  $\pm 1.5$ ) yıl, 1995-2002 yılları arasında ise 8.2 (SS:  $\pm 2.8$ ) yıl tespit etmiştir. Takasu ve ark. (52) 2003 yılında yaptıkları çalışmada SSPE başlangıç yaşını tüm hasta grubunda ortalama 7.8 (SS:  $\pm 2.9$ ; 2.8-14.8) yıl bulmuştur. Bizim çalışmamızda ise SSPE başlangıç yaşı tüm hasta grubunda ortalama 7.06 (SS:  $\pm 2.98$ ; 1.79-14.0) yıl iken erkeklerde 6.99 (SS:  $\pm 3.09$ ; 1.79-14.0) yıl, kızlarda ise 7.60 (SS:  $\pm 2.57$ ; 5.79-9.42) yıl olarak tespit edildi. Tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere, gerek ülkemiz verileri (12,30,45,49,68,80) gerek yurtdışı verileri (29,52) son yıllarda SSPE başlangıç yaşının düştüğünü göstermektedir.

Çalışmaya aldığımız hastalar başvuru sırasındaki SSPE'nin klinik evrelerine göre değerlendirildiğinde 19 hastanın 4 (%21)'ü evre I'de, 15 (%79)'i ise evre IIA'da idi. Diğer benzer çalışmalardaki gibi (94,145) bizim hasta grubumuzda da Evre I'de az hastanın başvurmuş olmasının en olası nedeni erken aşamada davranış değişiklikleri gibi şikayetlerin genellikle gözden kaçması olabilir. SSPE'li hastaların yaşam süresi genellikle 1-3 yıl arasında değişmektedir (72,21). Bu klasik gidişten başka, yavaş ilerleyen (kronik), hızlı ve haftalar içinde ölüme götüren (fulminan) ile remisyon ve relapslarla giden başka seyirler de görülebilir (1). SSPE'li hastaların %10'unda klinik bulgular tipik değildir ve akut veya fulminan klinik tabloyla giden vakalar vardır (83,86,87). Hastalar SSPE hastalığının ilerleme hızı açısından akut (3 ay içinde yatağa bağımlı hale gelmesi), subakut (3-9 ay içinde yatağa bağımlı hale gelmesi) ve kronik SSPE (9 ay içinde yatağa bağımlı hale gelmemesi) hastalığı şeklinde tanımlanabilir (103). Bizim çalışmamız bu açıdan değerlendirildiğinde olgularımızın 4 (%21)'ü subakut, 15 (%79)'i ise kronik SSPE olarak tanımlandı (Tablo 11,12,13). Bu bulgular

SSPE hastalığının klinik seyri ile ilgili verilere uymakta olup daha geniş sayıda olgulardan elde edilen bulgular ya da tüm verilerin beraberce değerlendirilmeleri bu konuda daha kesin yargılara ulaşmak için gerekmektedir.

EEG bulguları SSPE tanısının konulmasında büyük katkı sağlamaktadır. Hastalığın başlangıcında EEG normal olabildiği gibi özgün olmayan anormallikler de gösterebilir (95,97). Tipik EEG bulgusu bilateral, simetrik, eşzamanlı, yüksek voltajlı (200-500mV) polifazik, stereotipik delta dalgaları içeren periyodik kompleksler şeklindedir. Bu periyodik kompleksler genellikle 3-10 saniye aralıklarla tekrar eder ve myoklonik atılmalarla aralarında genellikle ilişki vardır (1,101,102). Erken dönemde SSPE'deki periyodik kompleksler ilk önce uykuda belirebilir (1,24). Bu kompleksler uyanık iken ve standart EEG çekilirken intravenöz diazepam verilmesi ile belirgin hale getirilebilir (1,95,145). Hastalığın ileri evrelerinde EEG'de sıklıkla organizasyon bozukluğu olup yüksek amplitüdü ve rastgele disritmik yavaşlamalar görülür. Hastalığın ilerlemesi sırasında periyodik kompleksler arasındaki süre kısalmakta ya da bu kompleksler klinik olarak iyileşen hastada kaybolabilmektedir (105). İleri dönemlerde bu dalgaların amplitüdü düşebilir, kaybolabilir ya da ilerleyen zamanlarda tekrar ortaya çıkabilir (1,24,100). SSPE'de atipik EEG bulguları da görülmektedir. Periyodik kompleksler lateralize ya da bölgesel olabilir. Asimetrik periyodik kompleksler asimetrik hemisfer tutulumu sonucu gelişebilir. Hemisferler arasındaki asenkroni de asimetrik periyodik komplekslerin görülmesine neden olabilir (131). PeBenito ve ark. (87) çalışmalarında 22 hastadan 12 (%54)'sinde tipik EEG bulguları saptamışlardır. Anlar ve ark. (95) %88 tipik, %8.7 atipik ve %3.3 normal EEG bulguları bildirirken İrdem ve ark. (145) ise %83 tipik, %12.4 atipik ve %4.6 normal EEG bulguları saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise önceki yıllarda (95,145) bildirilenlere göre daha fazla atipik (%21) EEG bulguları saptandı (Tablo 16). Bunun nedeni olgu sayısı ile ilişkili olabileceği gibi son yıllarda SSPE'deki demografik değişikliklerle de bağlantılı olabilir.

SSPE hastalarında tanısal açıdan çok değerli olan EEG'deki tipik bulguların elde edilmesi standart EEG çekimlerinde her zaman mümkün olmayabilir. Tipik bulguların ortaya çıkmasına katkıda bulunması nedeniyle tipik paroksizması olmayan ve klinik şüphenin devam ettiği olgularda diazepam ile EEG çekilmesi önerilmektedir (1,105). Bununla beraber literatürde SSPE'li hastalarda diazepam ile çekilen EEG'lerde diazepamın EEG üzerine etkilerini araştıran sistematik bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu durum diazepam ile çekilen EEG'deki bulguların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Diazepamın özellikle solunum depresyonu yapıcı etkisi günlük uygulamada bazı çekinceler yaratmaktadır (146). Bu nedenle güvenlik aralığı daha geniş ancak en az diazepam kadar EEG duyarlılığını artıran başka bir ilaç bulunması SSPE düşünülen olgularda EEG çekimlerinin daha güvenle yapılmasını sağlayacaktır. Öte yandan diazepam dışında başka bir benzodiazepinin de diazepam gibi benzer amaçla kullanılıp kullanılmayacağına dair de literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu amaçla damar içi uygulanabilen yarı ömrü 2-8 saat gibi daha kısa olan ve hızla etkisi başlayan midazolam en uygun aday benzodiazepin görünmektedir (147). Bu çalışmamızın amacı hem diazepam hem de midazolamın SSPE hastalarında EEG üzerindeki etkilerini sistematik olarak ortaya koymak ve midazolamli EEG'nin diazepamli EEG'nin yerini alıp alamayacağını belirlemektir.

SSPE hastalarının diazepamla çekilen EEG bulguları değerlendirildiğinde tipik paroksizması olan 12 hastanın (Olgu 1-12) tamamında paroksizma frekansı, morfolojisi, süresi ile paroksizmalar arası dönem morfolojisi üzerine bir etkisi olduğu gösterilmemiştir (Tablo 14). Paroksizması ve özgün bulgusu olmayan 3 hastanın (Olgu 13-15) EEG'sinde diazepam değişiklik yaratmamıştır. Bunun da ötesinde aynı hastaların EEG'leri midazolam ile çekildiğinde diazepamla olduğu gibi özgün bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo 15). Atipik paroksizmalı EEG bulguları olan 4 hastanın birinde (Olgu 17) paroksizmalara keskin dalgalar karışıyordu (Şekil 5). Diazepam ile bu keskin dalgalarda baskılanma gözlenirken paroksizmalara keskin dalgaların karışmadığı diğer 3 (Olgu 16, 18 ve 19) olgunun paroksizmalarında diazepam ile değişiklik saptanmadı. Fakat bu üç olgudaki atipik EEG tanımı almalarına neden olan paroksizmalar arası dönemdeki keskin-dalgalar diazepam sonrası oldukça azaldı (Şekil 4,6). Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde SSPE'li hastaların EEG'lerinde diazepamın ister tipik ister atipik olsun delta paroksizmaları üzerine herhangi bir etkisi olmamakla beraber ister paroksizmalara karışsın ister paroksizmalar arası dönemde belirgin olsun keskin-dalga aktivitelerinde azalma ya da kaybolmaya yol açtığı dikkati çekmektedir. Aynı hastalarda EEG'ler midazolam ile tekrarlandığında diazepam ile elde edilen değişimler ile aynı yönde değişimlerin geliştiği saptandı.

Yukarıda tartışıldığı şekilde çalışmaya aldığımız hastaların diazepamli ve midazolamli EEG'leri birbirleri ile karşılaştırıldığında gerek tipik paroksizmalı olsun

gerekse paroksizmasız ya da özgün bir bulgusu olmasın gerekse de atipik paroksizmalı EEG bulguları olanlar olsun midazolamın EEG üzerine etkilerinin diazepam ile aynı olduğu görülmüştür. Bu veriler midazolamın, özellikle yan etki potansiyelinin diazepamı göre daha az olduğu da dikkate alındığında, SSPE hastalarında diazepamın yerini alabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber yeni çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı verilere ulaşma noktasında katkı sağlayacaktır.

## 6. SONUÇLAR

SSPE tanısı almış 19 hasta önce cinsiyet, kızamık geçirme yaşı, latent dönem süresi, SSPE başlangıç yaşı ve EEG çekildiği dönemdeki yaş yönünden demografik olarak değerlendirildiler. Tüm hastalarda diazepam ve midazolam ile ayrı ayrı çekilen EEG'lerden elde ettiğimiz bulgular ilaç öncesi ve sonrası bulgular açısından karşılaştırıldı ve aşağıdaki veriler elde edildi:

1. Hastalardan 17 (%89.5)'si erkek olup 2'si kız idi. Vakalarımızda erkek hakimiyeti olup erkek/kız oranı 8.5 olarak bulundu.

2. Çalışmaya alınan 19 hastadan 16 (%84)'sı kızamık aşısı olmuştu. Bunların da çoğunda (14 olgu; %87) kızamık geçirme öyküsü mevcuttu.

3. Hastaların çoğunun (16 olgu; %84) özgeçmişinde kızamık geçirme öyküsü mevcut olup kızamık geçirme yaş ortalaması 2.07 (SS:  $\pm 2.66$ ) yıl olarak bulundu. Erkeklerde 1.82 (SS:  $\pm 2.46$ ) yıl iken kızlarda ise 3.79 (SS:  $\pm 4.54$ ) yıl olup aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

4. Kızamık geçirme hikayesi aldığımız 16 hastanın 14 (%87)'ünün 4 yaşından önce, 13 (%81)'ünün 2 yaşından önce ve 9 (%56)'unun ilk bir yaş içinde kızamık geçirdiği saptandı.

5. Kızamık geçirme hikayesi veren 16 hastada SSPE başlangıç yaşına kadar geçen süre (latent dönem) ortalama 5.40 (SS:  $\pm 2.50$ ) yıl olarak bulundu. Erkeklerde bu süre ortalama 5.63 (SS:  $\pm 2.54$ ) yıl iken kızlarda 3.81 (SS:  $\pm 1.97$ ) yıl idi ve aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

6. Hastaların SSPE başlangıç yaşı ortalaması 7.06 (SS:  $\pm 2.98$ ) yıl bulundu. Başlangıç yaşı en erken olan hasta 1 yaş 9.5 ay iken en geç olan hasta ise 14 yaşında idi.

7. Hastaların EEG değerlendirilmesinin yapıldığı dönemdeki yaş ortalaması 7.67 (SS:  $\pm 3.05$ ) olup erkeklerde 7.68 (SS:  $\pm 3.17$ ) yıl, kızlarda 7.66 (SS:  $\pm 2.59$ ) yıl olarak bulundu.

8. Çalışmaya alınan 19 hastanın EEG'leri değerlendirildiğinde onikisinde tipik paroksizma mevcut olup dört hastanın EEG'sinde ise atipik paroksizmalı bulgular saptandı. Kalan üç hastanın EEG'sinde paroksizmaları ya da başka özgün bir bulgusu yoktu.

9. EEG'si tipik ve paroksizması olan 12 hastanın ilaçlı EEG bulguları karşılaştırıldığında paroksizma frekansında gerek diazepam öncesi ve sonrası gerekse midazolam öncesi ve sonrası değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Aynı EEG'lerin paroksizma morfolojisi ve süresi ile paroksizmalar arası dönem morfolojileri karşılaştırıldığında da herhangi bir değişiklik yoktu.

10. EEG'sinde paroksizması olmayan 3 hastanın diazepam öncesi ve sonrası ile midazolam öncesi ve sonrası çekilen EEG bulguları karşılaştırıldığında özgün bir değişiklik saptanmadı.

11. Atipik paroksizmalı EEG bulgusu olan 4 olgudan birinde (Olgu 17) paroksizmalara keskin-dalga karışıyordu. Diazepam ve benzer şekilde midazolam ile bu keskin-dalgalarda baskılanma gözlenirken delta aktivitelerinde değişiklik saptanmadı. Paroksizmalar arası dönemde keskin-dalga aktiviteleri görülen 3 olguda ise delta paroksizmalarında diazepam ya da midazolam ile bir değişiklik gelişmezken paroksizmalar arası dönemde hem diazepam hem de midazolam ile keskin-dalgalarda azalma geliştiği saptandı.

Sonuç olarak hastalarımızın diazepamlı ve midazolamlı EEG'leri birbirleri ile karşılaştırıldığında tipik paroksizmalı, atipik paroksizmalı ve paroksizmasız EEG bulgularında midazolamın EEG üzerine etkilerinin diazepam ile aynı olduğu



görülmüştür. Bu veriler midazolamın, özellikle yan etki potansiyelinin diazepama göre daha az olduğu da dikkate alındığında, SSPE hastalarında diazepamın yerini alabileceğini düşündürmektedir

## 7. KAYNAKLAR

1. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J.* 2002; 78:63-70.
2. Oldstone MBA, Dales S, Tishon A, Lewicki H, Martin L. A role for dual viral hits in causation of subacute sclerosing panencephalitis. *Journal of Exp Med.* 2005; 202:1185-1190.
3. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: More cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis.* 2005; 192:1686-1693.
4. Ayata M, Kimoto T, Hayashi K, Seto T, Murata R, Oqura H. Nucleotide sequences of the matrix protein genes of SSPE viruses compared with local contemporary isolates from patients with acute measles. *Virus Res.* 1998; 54:107-115.
5. Saha V, John TJ, Mukundan P, Gnanamuthu C, Prabhakar S, Arjundas G, et al. High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in South India. *Epidemiol Infect.* 1990; 104:151-156.
6. Yaqub BA. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): Early diagnosis, prognostic factors and natural history. *J Neurol Sci.* 1996; 139:227-234.
7. Radhakrishnan K, Thacker AK, Maloo JC, Gerryo SE, Mousa ME. Descriptive epidemiology of some rare neurological diseases in Benghazi, Libya. *Neuroepidemiology.* 1988; 7:159-164.
8. Yalaz K, Anlar B, Renda Y, Aysun S, Topcu M, Ozdirim E. Subacute sclerosing panencephalitis in Turkey: Epidemiological features. *J Trop. Pediatr.* 1988; 34:301-305.
9. Tuncbilek E. The vaccination situation of children between 0-5 years of age after the accelerated vaccination campaign and the comparison with pre-campaign results. *Turkish J Pop Stud.* 1986; 8:5-36.
10. Onal AE, Gurses C, Direskeneli GS, Yilmaz G, Demirbilek V, Yentur SP, et al. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in Istanbul. *Brain Dev.* 2006; 28:183-189. (Abstract)
11. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Clin.* 1985; 3:179-195.

12. İrdem A: Subakut Sklerozan Panensefalitli Çocuk Olguların Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Dicle Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Diyarbakır 2002, s.3-25.
13. Wight C, Jin L, Nelson CS, Cosby SL, Padfield CJH. Scientific correspondence. Case report: An autopsy-proven case of fulminant subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2003; 29:312-320.
14. Anlar B, Pinar A, Yasar Anlar F, Engin D, Ustacelebi S, Kocagoz T, et al. Viral studies in the cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect.* 2002; 44:176-180.
15. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res.* 2005;111:132-147. Review.
16. Kühne M, Brown DWG, Jin L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. *Infect Genet Evol.* 2006; 6:269-276.
17. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: Case reports and review of the literature. *Mov Disord.* 1997; 12:342-353.
18. Wood DL, Brunell PA. Measles control in the United States: Problems of the past and challenges for the future. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8:260-267.
19. Katz SL. A vaccine-preventable infectious disease kills half a million children annually. *J Infect Dis.* 2005; 192:1679-1680.
20. Campbell C, Levin S, Humphreys P, Walop W, Brannan R. Subacute sclerosing panencephalitis: Result of the Canadian pediatric surveillance program and review of the literature. *BMC Pediatrics.* 2005; 5:1-10.
21. Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Rao S. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: An enigma. *Brain Dev.* 2006; 28:447-452.
22. Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, et al. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine.* 2006; 33:17-20.
23. Ip P, Chung BH, Wong VC, Chan KY. Subacute sclerosing panencephalitis in children: Prevalence in South China. *Pediatr Neurol.* 2004; 31:46-51.
24. Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol.* 1996; 3:260-269.

25. Yilmaz D, Aydin OF, Senbil N, Yuksel D. Subacute sclerosing panencephalitis: Is there something different in the younger children? *Brain Dev.* 2006; 28:649-652.
26. WHO, UNICEF. Measles mortality reduction and regional elimination strategic plan, 2001-2005. Geneva: WHO, 2001 (WHO/V&B/1.13).
27. World Health Organization. Strategies for reducing global measles mortality. *Weekly Epidemiol Rec.* 2000; 75: 409-416.
28. Alkan A, Korkmaz L, Sigirci A, Kutlu R, Yakinci C, Erdem G, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: Relationship between clinical stage and Diffusion-Weighted Imaging Findings. *J Magn Reson Imaging.* 2006; 23:267-272.
29. Bojinova VS, Dimova PS, Belopitova LD, Mihailov AS, Gatcheva NL, Mihneva ZG, et al. Clinical and epidemiological characteristics of subacute sclerosing panencephalitis in Bulgaria during the past 25 years (1978-2002). *Eur J Pediatr Neurol.* 2004; 8:89-94.
30. Anlar B, Kose G, Gurer Y, Altunbasak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection.* 2001; 29:192-195.
31. Miller C, Farrington CP, Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970-1989. *Int J Epidemiol.* 1992; 21:998-1006.
32. Tatlı B, Yılmaz K, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Konjenital kızamık enfeksiyonu: 14 aylık subakut sklerozan panensefalit vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003; 46:287-290.
33. Brouns R, Verlinde P, Lagae L, De Koster J, Lemmens F, Van de Cassaye W. Subacute sclerosing panencephalitis in a vaccinated, internationally adopted child. *Acta Neurol Belg.* 2001; 101:128-130.
34. Tuxhorn IE. Familial subacute sclerosing panencephalitis in two siblings. *Pediatr Neurol.* 2004; 31:291-294.
35. Zhu Y, Rota P, Wyatt L, Tamin A, Rozenblatt S, Lerche N, et al. Evaluation of recombinant vaccinia virus-measles vaccines in infant rhesus macaques with preexisting measles antibody. *Virology.* 2000; 276:202-213.
36. Guris D, Bayazit Y, Özdemirer U, Buyurgan V, Yalniz C, Toprak I, et al. Measles epidemiology and elimination strategies in Turkey. *J Infect Dis.* 2003; 187:230-234.

37. Kuyucu N, Dogru U, Akar N. Antibody response to measles vaccination in Turkish children. *Infection*. 1996; 24:156-158.
38. Metintas S, Etiz S, Akgun Y, Kalyoncu C, Sariboyaci MA, Isikli B. A serological survey of measles vaccine in a rural region of Eskişehir in Turkey. *Public Health*. 1997;111:373-376.
39. Dasapoulou M, Covanis A. Subacute sclerosing panencephalitis after intrauterine infection. *Acta Paediatr*. 2004; 93:1251-1253.
40. Otaki M, Sada K, Kadoya H, Nagano-Fujii M, Hotta H. Inhibition of measles virus and subacute sclerosing panencephalitis virus by RNA interference. *Antiviral Res*. 2006; 70:105-111.
41. Baczko K, Lampe J, Liebert UG, Brinckmann U, ter Meulen V, Pardowitz I, et al. Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain. *Virology*. 1993; 197:188-195.
42. [www.stanford.edu/group/virus/retro/2000/measles.html](http://www.stanford.edu/group/virus/retro/2000/measles.html).
43. Dyken PR, Maertens P. *Viral Infections*. In : Duckett S.(Ed) *Pediatric Neuropathology*. Baltimore, Williams- Wilkins. 1995: 403-422.
44. Güngör S, Anlar B, Turan N, Yilmaz H, Helps CR, Harbour DA. Antibodies to borna disease virus in subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24:833-834.
45. Taşdemir N, Ece A, Tekeş S, Dikici S, Güneş A, Balık H. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in children with subacute sclerosing panencephalitis. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2006; 141:445-448.
46. Allen IV, McQuaid S, McMahon J, Kirk J, McConnell R. The significance of measles virus antigen and genome distribution in the CNS in SSPE for mechanisms of viral spread and demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55:471-480.
47. McQuaid S, Kirk J, Zhou AL, Allen IV. Measles virus infection of cells in perivascular infiltrates in the brain in SSPE: Confirmation by non-radioactive in situ hybridization, immunocytochemistry and electron microscopy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1993; 85:154-158.
48. Yentür SP, Saruhan G, Direskeneli ve SSPE çalışma grubu. SSPE hastalarında immün yanıt. *Clinic Pediatri*. 2006; 1:21-25.
49. Yentur SP, Gurses C, Demirbilek V, Yilmaz G, Onal AE, Yapici Z, et al. Alterations in cell-mediated immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol*. 2005; 170:179-185.

50. Saruhan-Direskeneli G, Gurses C, Demirbilek V, Yentur SP, Yilmaz G, Onal E, et al. Elevated interleukin-12 and CXCL10 in subacute sclerosing panencephalitis. *Cytokine*. 2005; 32:104-110.
51. Jin L, Beard S, Hunjan R, Brown DW, Miller E. Characterization of measles virus strains causing SSPE: A study of 11 cases. *J Neurovirol*. 2002; 8:335-344.
52. Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Kamase K, Namae H, et al. A continuing high incidence of SSPE in the eastern highlands of Papua New Guinea. *Epidemiol Infect*. 2003; 131:887-898.
53. Hirano A. SSPE virus dominantly interferes with replication of wild-type measles virus in a mixed infection: Implication for viral persistence. *J Virol*. 1992; 66:1891-1898.
54. Billeter MA, Cattaneo R, Spielhofer P, Kaelin K, Huber M, Schmid A, et al. Generation and properties of measles virus mutations typically associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 724:367-377.
55. Cattaneo R, Rose JK. Cell fusion by the envelope glycoproteins of persistent measles viruses which caused lethal human brain disease. *J Virol*. 1993; 67:1493-1502.
56. Dorig RE, Marcil A, Chopra A, Richardson CD. The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell*. 1993; 75:295-305.
57. Gascon GG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 15-1998. A 34 year-old woman with confusion and visual loss during pregnancy. *N Engl J Med*. 1998; 338:1448-1456.
58. Shimizu T, Matsuishi T, Iwamoto R, Handa K, Yoshioka H, Kato H, et al. Elevated levels of anti-CD9 antibodies in the cerebrospinal fluid of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis*. 2002; 185:1346-1350.
59. Anlar B, Soylemezoglu F, Elibol B, Dalkara T, Aysun S, Kose G, et al. Apoptosis in brain biopsies of subacute sclerosing panencephalitis patients. *Neuropediatrics*. 1999; 30:239-242.
60. McQuaid S, McMahon J, Herron B, Cosby SL. Apoptosis in measles virus-infected human central nervous system tissues. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997; 23:218-224.
61. Ohya T, Martinez A, Jabbour J, Lemmi H, Duenas D. Subacute sclerosing panencephalitis: Correlation of clinical, neurophysiologic and neuropathologic findings. *Neurology*. 1974; 24:411-417.

62. Levine B, Huang Q, Isaacs JT, Reed JC, Griffin DE, Hardwick JM. Conversion of lytic to persistent alphavirus infection by the bcl-2 cellular oncogene. *Nature*. 1993; 361:739-742.
63. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 25-1986. A 24 year-old woman with a three-month history of progressive mental deterioration. *N Engl J Med*. 1986; 314:1689-1700.
64. Hashimoto T, Ohara S, Yanagisawa N, Ikeda S. Twenty-year follow-up of a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Eur Neurol*. 2005; 54:60-62.
65. Ikeda K, Akiyama H, Kondo H, Arai T, Arai N, Yagishita S. Numerous glial fibrillary tangles in oligodendroglia in cases of subacute sclerosing panencephalitis with neurofibrillary tangles. *Neurosci Lett*. 1995; 194:133-135.
66. McQuaid S, Allen IV, McMahon J, Kirk J. Association of measles virus with neurofibrillary tangles in subacute sclerosing panencephalitis: A combined in situ hybridization and immunocytochemical investigation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1994; 20:103-110.
67. Büge Öz. Subakut Sklerozan Panensefalit: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Cerrahpaşa J Med*. 2000; 31:107-112.
68. Anlar B, Guven A, Kose G, Okur H, Kose O, Aydın OF, et al. Lymphocyte subsets, TNF alpha and interleukin-4 levels in treated and untreated subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neuroimmunol*. 2005; 163:195-198.
69. Anlar B, Soylemezoglu F, Aysun S, Kose G, Belen D, Yalaz K. Tissue inflammatory response in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*. 2001; 16:895-900.
70. Hoffman FM, Hinton DR, Baemayr J, Weil M, Merrill JE. Lymphokines and immunoregulatory molecules in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991; 58:331-342.
71. Nagano I, Nakamura S, Yoshioka M, Kogure K. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in brain lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1991; 41:1639-1642.
72. Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol*. 1989; 5:339-341.
73. Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol*. 1979; 56:610-614.
74. Dubois B, Lemmens R, Laffut W, Van Ranst M. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. *Neurology*. 2005; 65:1145-1146.

75. Serdaroğlu A, Gücüyener K, Dursun I, Aydın K, Okuyaz C, Subaşı M, et al. Macular retinitis as a first sign of subacute sclerosing panencephalitis: The importance of early diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005; 13:405-410.
76. Pati R, Verma A, Kumar P, Parhi LD, Joshi D, Misra S. Unilateral chorioretinitis: An initial manifestation of subacute sclerosing panencephalitis. *J Assoc Physicians India.* 2005; 53:912-913.
77. Berker N, Batman C, Guven A, Ozalp S, Aslan O, Zilelioğlu O. Optic atrophy and macular degeneration as initial presentations of subacute sclerosing panencephalitis. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138:879-881.
78. Şenbil N, Aydın OF, Orer H, Gurer YK. Subacute sclerosing panencephalitis: A cause of acute vision loss. *Pediatr Neurol.* 2004; 31:214-217.
79. Callebaut DP, Cras P, Martin JJ. Prolonged and atypical course in some cases of subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Belg.* 1997; 97:39-44.
80. Aydın OF, Karakurt C, Şenocak F, Şenbil N, Sungur M, Gürer YK. Heart rate variability and autonomic dysfunction in SSPE. *Pediatr Neurol.* 2005; 32:184-189.
81. Wirguin I, Steiner I, Kidron D, Brenner T, Udem S, Rager B, et al. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis in association with pregnancy. *Arch Neurol.* 1988; 45:1324-1325.
82. Thiel A, Nau R, Fischer F, Meden H, Harms K, Weissbrich B, et al. Healthy infant delivered by a mother with subacute sclerosing panencephalitis during pregnancy. *Neurology.* 1996; 46:1604.
83. Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L, Delavelle J, Picard F, Haengeli CA. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:438-441.
84. Sawaishi Y, Abe T, Yano T, Ishikawa K, Takada G. SSPE following neonatal measles infection. *Pediatr Neurol.* 1999; 20:63-65.
85. Schubert S, Moller-Ehrlich K, Singethan K, Wiese S, Duprex WP, Rima BK, et al. A mouse model of persistent brain infection with recombinant Measles virus. *J Gen Virol.* 2006; 87:2009-2011.
86. Marjanovic BD, Stojanov LM, Zamurovic DR, Pasic SS, Kravljanac RM, Djordjevi MS. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: Two cases with atypical presentation. *Pediatr Neurol.* 2003; 29:63-65.



87. PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, Schubert R. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: Case report and literatur review. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997; 36:149-154.
88. Imai M, Hamano S, Noda Y, Nara T, Ogawa Y, Maekawa K. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: Clinical and neuropathological observations. *No To Hattatsu*. 1997; 29:494-499.
89. Gokcil Z, Odabasi Z, Demirkaya S, Eroglu E, Vural O. Alpha-interferon and isoprinosine in adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci*. 1999; 162:62-64.
90. Jahnel M. Subacute sclerosing panencephalitis presenting initially as schizophrenic psychosis in a 19-year old man. *Psychiatr Prax*. 2003; 30:70-72 (Abstract).
91. Dimova P, Bojinova V. Subacute sclerosing panencephalitis with atypical onset: Clinical, computed tomographic and MRI correlations. *J Child Neurol*. 2000; 15:258-260.
92. Yapici Z. Subacute sclerosing panencephalitis presenting with Balint's syndrome. *Brain Dev*. 2006; 28:398-400.
93. Brismar J, Gascon GG, Von Steyern KV, Bohlega S. Subacute sclerosing panencephalitis: Evaluation with CT and MR. *Am J of Neuroradiology*. 1996; 17:761-772.
94. Reiber H, Lange P. Quantification of virus spesific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: Sensitive and spesific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem*. 1991; 37:1153-1160.
95. Anlar B, Yalaz K, Ustacelebi S. Clinical and laboratory findins in a series of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk J Pediatr*. 1988; 30:85-92.
96. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. *Indian J Pediatr*. 1993; 60:37-41.
97. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis: Diagnosis and drug treatment options. *CNS Drugs*. 1997; 2:111-120.
98. Kubota T, Okumura A, Takenaka J, Ishiguro Y, Takahashi H, Ueda N, et al. A case of subacute sclerosing panencephalitis preceded by epileptic seizures: Evolutional EEG changes. *Brain Dev*. 2003; 25:279-282.
99. Gimenez-Roldan S, Martin M, Mateo D, Lopez-Fraile IP. Preclinical EEG abnormalities in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1981; 31:763-767.

100. Dunand AC, Jallon P. EEG-mediated diagnosis of an unusual presentation of SSPE. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114:737-739.
101. Dunn RA. Subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Infect Dis.J.* 1991; 10:68-72.
102. Blume WT, Kibara M. Atlas of pediatric electroencephalography. (2<sup>nd</sup> ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 370.
103. Ekmekci O, Karasoy H, Gokcay A, Ulku A. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116:1762-767.
104. Malherbe V, Navelet Y, Tardieu M. Atypical electroencephalographic activity in terminal phase subacute sclerosing panencephalitis. *Neurophysiol Clin.* 1991; 21:183-188.
105. Aydın OF, Şenbil N, Gürer YK. Nonconvulsive status epilepticus on electroencephalography in a case with subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 2006; 21:256-260.
106. Martinovic Z. Periodic generalized burst of fast waves in subacute sclerosing panencephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986; 63:236-238.
107. Yohsikawa H, Takanashi A, Fukushima N, Sakuragawa N, Arima M. Paradoxical alpha waves seen in the course of subacute sclerosing panencephalitis. *No To Hattatsu.* 1990; 22:445-450.
108. Dogulu CF, Ciger A, Saygi S, Renda Y, Yalaz K. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Electroencephalography.* 1995; 26:193-199.
109. Tung SL, Yen DJ, Yiu CH, Chen SJ, Su MS. Unusual electroencephalographic findings in subacute sclerosing panencephalitis: A case report. *Brain Dev.* 1997; 119:222-225.
110. Anlar B, Saatci I, Kose G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology.* 1996; 47:1278-1283.
111. Senol U, Haspolat S, Cevikol C, Saatci I. Subacute sclerosing panencephalitis: Brainstem involvement in a peculiar pattern. *Neuroradiology.* 2000; 42:913-916.
112. Ozturk A, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, Eraksoy M. Subacute sclerosing panencephalitis: Clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol.* 2002; 17:25-29.

113. Tuncay R, Akman-Demir G, Gokyigit A, Eraksoy M, Barlas M, Tolun R ve ark. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology*. 1996; 38:636-640.
114. Kulczycki J, Kryst-Widzowska T, Sobczyk W, Milewska D, Bocynska A. MR and CT images in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Neurochir Pol*. 1994; 28 (suppl):79-90.
115. Hergüner ÖM, Altunbaşak Ş, Baytok V, Elkay M, İncecik F. Subakut sklerozan panensefalit: Klinik ve epidemiyolojik inceleme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46:98-102.
116. Aydın K, Tatlı B, Özkan M, Ciftci K, Unal Z, Sani S, et al. Quantification of neurometabolites in subacute sclerosing panencephalitis by H-MRS. *Neurology*. 2006; 67:911-913.
117. Trivedi R, Gupta RK, Agarawal A, Hasan KM, Gupta A, Prasad KN, et al. Assessment of white matter damage in subacute sclerosing panencephalitis using quantitative diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27:1712-1716.
118. Woodward KG, Weinberg PE, Lipton HL. Basal ganglia involvement in subacute sclerosing panencephalitis: CT and MR demonstration. *J Comput Assist Tomogr*. 1988; 12:489-491.
119. Akdal G, Baklan B, Cakmakci H, Kovanlikaya A. MRI follow-up of basal ganglia involvement in subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol*. 2001; 24:393-395.
120. Santoshkumar B, Radhakrishnan K. Substantial spontaneous long-term remission in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci*. 1998; 154:83-88.
121. Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Kose G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology*. 1997; 48:526-528.
122. Yalaz K, Anlar B, Oktem F, Aysun S, Ustacelebi S, Gurcay O, et al. Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1992; 42:488-491.
123. Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev*. 1993; 15:346-355.
124. Anlar B, Yalaz K, İmir T. The effect of Inosiplex in subacute sclerosing panencephalitis: A controlled study. *Eur Neurol*. 1994; 34:44-47.

125. Lebon P, Boutin B, Dulac O, Ponsot G, Arthuis M. Interferon gamma in acute and subacute encephalitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296:9-11.
126. Haspolat S, Anlar B, Kose G, Coskun M, Yegin O. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist levels in patients with subacute sclerosing panencephalitis and the effects of different treatment protocols. *J Child Neurol*. 2001; 16:417-420.
127. Aysun S, Sanal O, Renda Y, Berkel I, Yalaz K, Ersoy F, et al. Cell-mediated immunity in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev*. 1984; 6:391-394.
128. Kurata T, Matsubara E, Yokoyama M, Nagano I, Shoji M, Abe K. Improvement of SSPE by intrathecal infusion of alpha-IFN. *Neurology*. 2004; 63:398-399.
129. Panitch HS, Gomez-Plascencia J, Norris FH, Cantell K, Smith RA. Subacute sclerosing panencephalitis remission after treatment with interferon. *Neurology*. 1986; 36:562-566.
130. Wirguin I, Vander T, Brenner T, Abramsky O, Steiner I. Improvement of SSPE by intrathecal infusion of alpha-IFN. *Neurology*. 2005; 64:402.
131. Miyazaki M, Nishimura M, Toda Y, Saijo T, Mori K, Kuroda Y. Long-term follow-up of a patient with subacute sclerosing panencephalitis successfully treated with intrathecal interferon alpha. *Brain Dev*. 2005; 27:301-303.
132. Anlar B, Yalaz K, Kose G, Saygi S. Beta-interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*. 1998; 13:557-559.
133. Hosoya M, Morri S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, et al. Pharmacokinetics and effects of Ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48:4631-4635.
134. Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T. Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol*. 2001; 24:54-59.
135. Del Toro-Riera M, Mcaya-Ruiz A, Raspall-Chaure M, Tallada-Serra M, Pasqual-Lopez I, Roig-Quillis M. Subacute sclerosing panencephalitis: Combined treatment with interferon alpha and intraventricular ribavirin. *Rev Neurol*. 2006; 42:277-281.
136. Anlar B, Gucuyener K, Imir T, Yalaz K, Renda Y. Cimetidine as an immunomodulator in subacute sclerosing panencephalitis: A double blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12:578-581.

137. Gurer YK, Kukner S, Sarica B. Intravenous gamma-globulin treatment in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol.* 1996; 14:72-74.
138. Wisniewski A. Recognizing subacute sclerosing panencephalitis. *Nursing.* 2005; 35:27.
139. Duman O, Balta G, Metinsoy M, Haspolat S. Unusual manifestation of subacute sclerosing panencephalitis: case with intracranial high-pressure symptoms. *J Child Neurol.* 2004; 19:552-5.
140. Grunewald T, Lampe J, Weissbrich B, Reichmann H. A 35 year-old bricklayer with hemi-myoclonic jerks. *Lancet.* 1998; 351:1926.
141. Hamilton RL, Wiley CA. Neuropathology of Viral Infections of the Nervous System In: Davis RL, Robertson DM (eds). *Textbook of Neuropathology* (3rd ed). Baltimore, William-Wilkins, 1997: 984-988.
142. Ergüven M, Fedakar A, Saltık S, İşcan M, Usta M, Öcal S ve ark. Subakut sklerozan panensefalit. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2006; 20:20-22.
143. Kocabaş Ö, Uran N, Hızlı T, Aydoğan A, Kavaklı T, Ecevit Ç. Subakut sklerozan panensefalitli olguların değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni.* 2004; 11:7-10.
144. Şimşek E, Öztürk A, Yavuz C, Kocabay K. Subacute sclerosing panencephalitis associated with congenital measles infection. *Turk J Pediatr.* 2005; 47:58-62.
145. İrdem A, Ecer S, Özbek MN, Akay HÖ, Devcioğlu C. Subakut sklerozan panensefalit hastalarının klinik ve görüntüleme özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi.* 2004; 31:48-54.
146. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a682047.html>.
147. Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther.* 1997; 19:367-368.